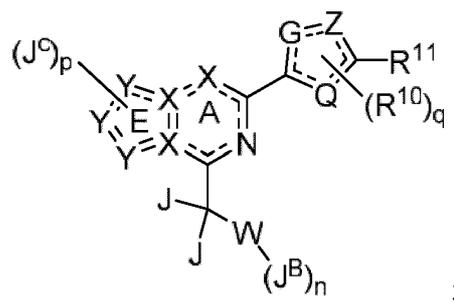


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46096 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4985; C07D 487/04; C07D 471/04; A61P 25/28**
- (43) Date de publication : **30.09.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **46096**
- (22) Date de Dépôt : **01.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **02.09.2016 US 201662382942 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/049834 01.09.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Cyclerion Therapeutics, Inc., 245 First Street Riverview II, 18th Floor Cambridge, MA 02142 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **MERMERIAN, Ara ; NAKAI, Takashi ; RENNIE, Glen, Robert ; IYENGAR, Rajesh, R. ; LEE, Thomas, Wai-Ho ; JIA, Lei ; IM, G-Yoon, Jamie ; RENHOWE, Paul, Allan ; JUNG, Joon ; GERMANO, Peter ; IYER, Karthik ; BARDEN, Timothy, Claude ; TANG, Kim**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **17768311.7**
-
- (54) Titre : **STIMULATEURS SGC BICYCLIQUES FUSIONNÉS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des stimulateurs de guanylate cyclase soluble (sGC), des formulations pharmaceutiques les comprenant et leurs utilisations, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs agents supplémentaires, pour le traitement de diverses maladies, une augmentation de la concentration d'oxyde nitrique (NO) ou une augmentation de la concentration de Monophosphate de Guanosine cyclique (cGMP), ou les deux, ou une sur-régulation de la voie de NO étant souhaitable. Les composés sont de formule I:

REVENDICATIONS

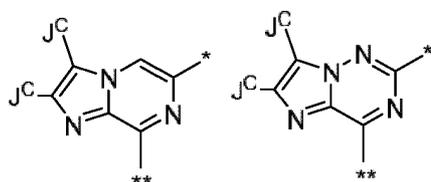
1. Composé de **Formule I**, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique,



Formule I

où :

le noyau formé par les anneaux E et A ainsi que par les substituants $(J^C)_p$ est représenté par la formule suivante :



où l'atome C avec un symbole * représente le point de fixation à l'anneau contenant G, Z et Q ; et l'atome C avec un symbole ** représente le point de fixation des 2 occurrences de J ;

W est

un anneau B qui est un phényle ;

où chaque J est indépendamment sélectionné entre hydrogène et méthyle ; n est 1 ; et J^B est un halogène ;

chaque J^C est indépendamment sélectionné entre hydrogène, halogène, aliphatique C_{1-4} , alkoxy C_{1-4} ou $-CN$; où chacun desdits aliphatique C_{1-4} et alkoxy C_{1-4} est optionnellement et indépendamment substitué par un maximum de 3 occurrences d'alkoxy C_{1-4} , haloalkoxy C_{1-4} , $-OH$ ou halogène ;

Q, G et Z sont chacun indépendamment N, S ou O, où au moins deux de Q, G et Z sont N ;

q est 0, 1 ou 2 ;

R^{10} est alkyle C_{1-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , phényle optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , cycloalkyle C_{3-8} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} ou hétérocyclyle à 3-8 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} ; où chacun dudit anneau hétéroaryle à 5 à 6 chaînons et

chacun dudit hétérocyclyle à 3-8 chaînons contient jusqu'à 3 hétéroatomes en anneau indépendamment sélectionnés entre N, O ou S ;

R^{11} est H, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{15a}$, $-SO_2R^{b2}$, $-SR^{b2}$, halo, $-OCF_3$, $-CN$, hydroxyle, alkényle C_{2-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-2 occurrences de R^{b2} , alkynyle C_{2-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-2 occurrences de R^{b2} ; alkyle C_{1-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-5 occurrences de R^{15} , alkoxy C_{1-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-5 occurrences de R^{15} , phényle optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , hétéroaryle à 5 à 6 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , cycloalkyle C_{3-8} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} ou hétérocyclyle à 3-8 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} ; où chacun dudit hétéroaryle à 5 à 6 chaînons et chacun dudit hétérocyclyle à 3-8 chaînons contient jusqu'à 3 hétéroatomes en anneau indépendamment sélectionnés entre N, O ou S ; ou

lorsque R^{10} est un substituant de Z, R^{10} et R^{11} , conjointement avec Z et le carbone auquel R^{11} est fixé, forment un anneau hétérocyclique à 3-10 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} ; où chacun dudit hétérocyclyle à 3-10 chaînons contient jusqu'à 3 hétéroatomes en anneau indépendamment sélectionnés entre N, O ou S ;

R^{15} est halo, $-OR^{b2}$, $-SR^{b2}$, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-NR^{b2}C(O)OR^{b2}$, $-OC(O)NR^{a2}R^{b2}$, alkénoxy C_{2-4} , cycloalkyle C_{3-8} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} , phényle optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} ou hétérocyclyle à 3-10 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} ; où chacun dudit anneau hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons et chacun dudit hétérocyclyle à 3-10 chaînons contiennent jusqu'à 3 hétéroatomes en anneau indépendamment sélectionnés entre N, O ou S ;

R^{15a} est cycloalkyle C_{3-8} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} , phényle optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} ou hétérocyclyle à 3-10 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{18} ; où chacun dudit anneau hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons et chacun dudit hétérocyclyle à 3-10 chaînons contient jusqu'à 3 hétéroatomes en anneau indépendamment sélectionnés entre N, O ou S ;

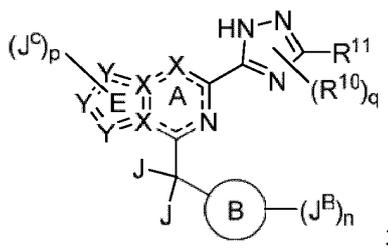
chaque R^{18} est indépendamment sélectionné entre halo, hydroxyle, alkyle C_{1-6} , alkoxy C_{1-6} , haloalkyle C_{1-6} ou phényle ;

R^{a2} est hydrogène, $-C(O)R^{b2}$, alkyle C_{1-6} ou haloalkyle C_{1-6} ; et

R^{b2} est hydrogène, alkyle C_{1-6} ou haloalkyle C_{1-6} .

2. Composé selon la revendication 1, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, où G, Z et Q sont chacun N.

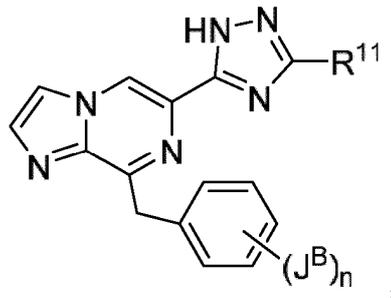
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, où le composé est représenté par la Formule III, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, ou l'un quelconque de ses tautomères :



Formule III.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications ci-dessus, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, où R^{11} est H, $NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{15a}$, $-SO_2R^{b2}$, $-SR^{b2}$, halo, $-OCF_3$, $-CN$, hydroxyle, alkényle C_{2-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-2 occurrences de R^{b2} , alkynyle C_{2-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-2 occurrences de R^{b2} ; alkyle C_{1-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-5 occurrences de R^{15} , alkoxy C_{1-6} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , phényle optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} , cycloalkyle C_{3-8} optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} ou hétérocyclyle à 3-8 chaînons optionnellement et indépendamment substitué avec 0-3 occurrences de R^{15} .

5. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant de Formule VI, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique :



Formule VI

où :

chaque J^B est halo ;

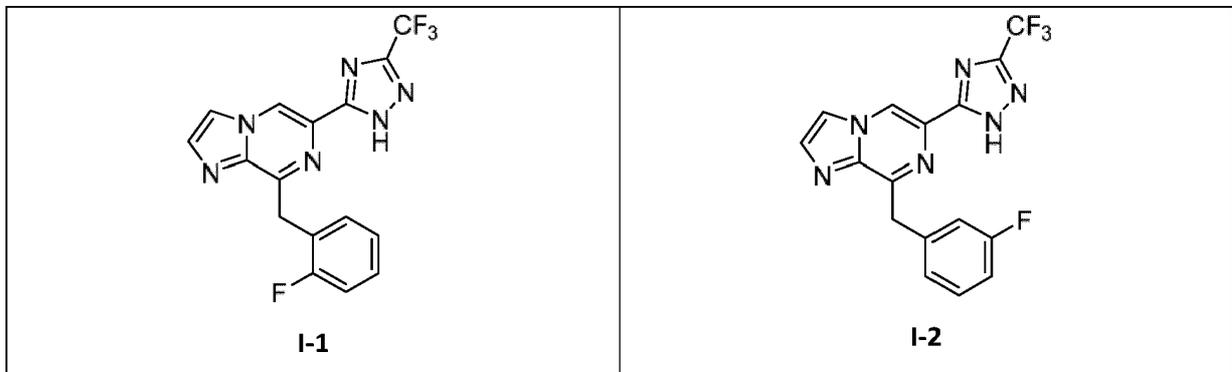
n est 1 ;

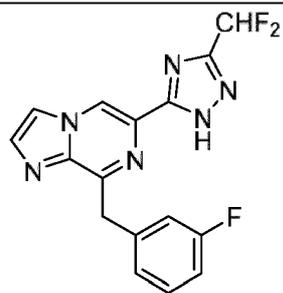
R^{11} est H, halo, $-NR^{a2}R^{b2}$, alkyle C_{1-4} , hétéroaryle de 5 à 6 chaînons, ou cycloalkyle C_{3-6} , où l'alkyle C_{1-4} , l'hétéroaryle de 5 à 6 chaînons et le cycloalkyle C_{3-6} sont chacun optionnellement substitués avec 1, 2, ou 3 groupes indépendamment sélectionnés dans halo ;

R^{a2} est hydrogène ou alkyle C_{1-4} ; et

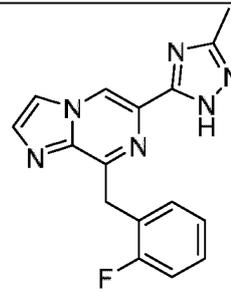
R^{b2} est hydrogène ou alkyle C_{1-4} .

6. Composé selon la revendication 1, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, le composé étant sélectionné entre ceux qui sont listés ci-dessous

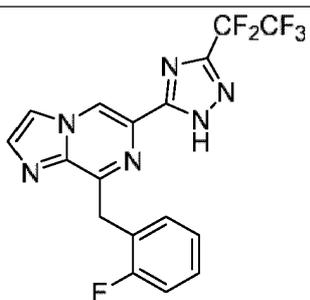




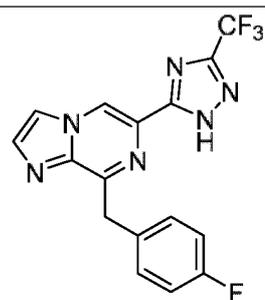
I-3



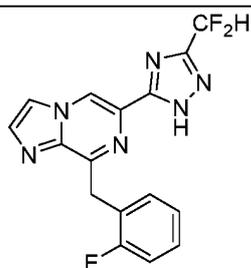
I-4



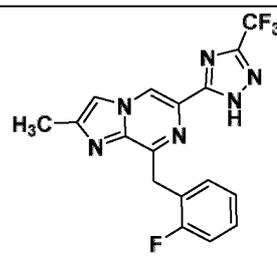
I-5



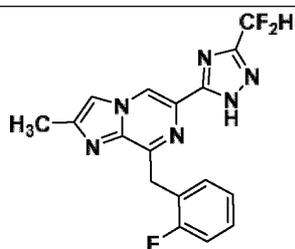
I-12



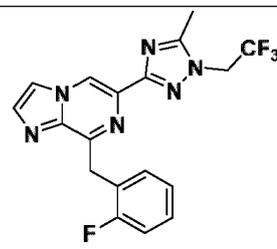
I-14



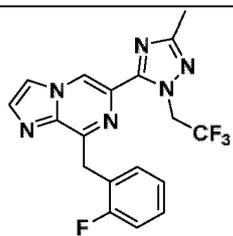
I-31



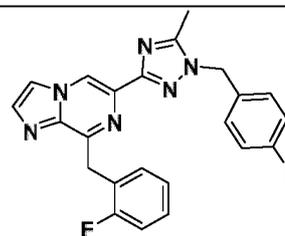
I-32



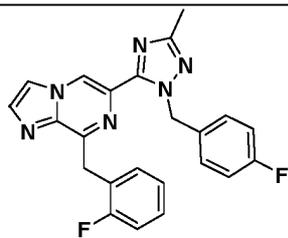
I-38



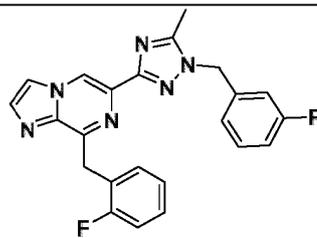
I-39



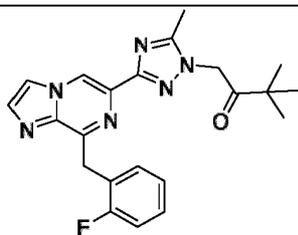
I-41



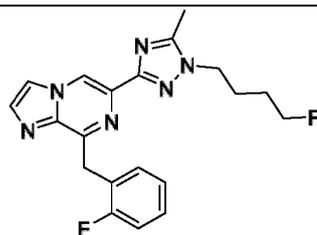
I-42



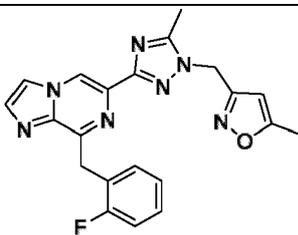
I-47



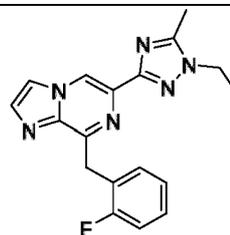
I-48



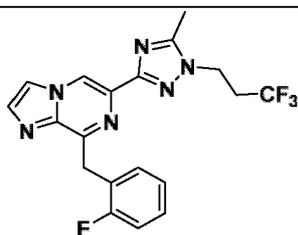
I-50



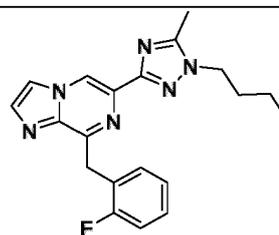
I-51



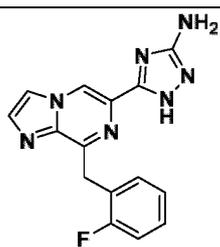
I-53



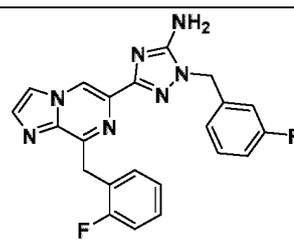
I-54



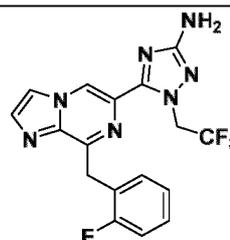
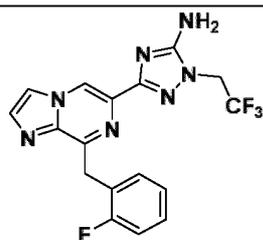
I-56

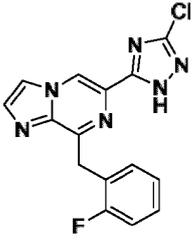
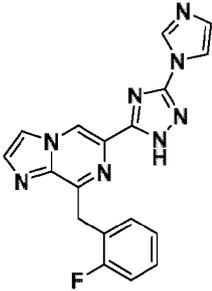
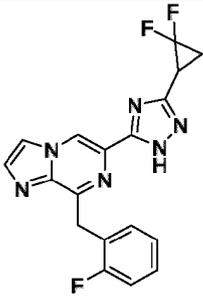
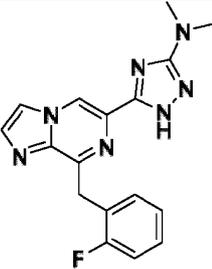


I-57

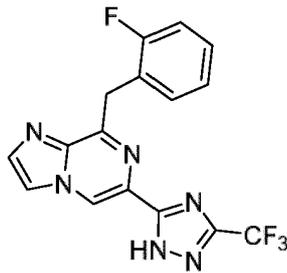


I-58



I-59	I-60
 <p data-bbox="483 477 531 506">I-62</p>	 <p data-bbox="1086 533 1134 562">I-63</p>
 <p data-bbox="483 902 531 931">I-64</p>	 <p data-bbox="1086 875 1134 904">I-65</p>
 <p data-bbox="483 1216 531 1245">I-66</p>	 <p data-bbox="1086 1216 1134 1245">I-67</p>
 <p data-bbox="483 1529 531 1559">I-68</p>	 <p data-bbox="1086 1529 1134 1559">I-70</p>
 <p data-bbox="483 1843 531 1872">I-71</p>	

7. Composé selon la revendication 1, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, ledit composé étant :



8. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, et au moins un excipient ou véhicule de qualité pharmaceutique.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, ou composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour utilisation dans le traitement d'une maladie, d'une affection ou d'un trouble, la maladie, l'affection ou le trouble étant une maladie, une affection ou un trouble du système nerveux central (SNC) sélectionné entre

- maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique (SLA or maladie de Lou Gehrig), syndrome de Down, démence, démence vasculaire, déficit cognitif vasculaire, démence de Binswanger (encéphalite subcorticale chronique artérioscléreuse), artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie (CADASIL ou syndrome CADASIL), dégénération ou démence lobaire frontotemporale, démence liée au VIH, démence à corps de Lewy, démence présénile (trouble cognitif léger, TCL), glaucome, maladie (ou chorée, HD) de Huntington, sclérose en plaques (SEP), atrophie multisystématisée (AMS), maladie de Parkinson, parkinsonisme Plus, ataxies spinocérébelleuses, maladie de Steel-Richardson-Olszewski (paralyse supranucléaire progressive), trouble déficitaire de l'attention (TDA) et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) ;
- douleur neuropathique ;
- trouble psychiatrique, mental, de l'humeur ou affectif sélectionné entre un trouble bipolaire, schizophrénie, psychose générale, psychose due aux drogues, trouble délirant, trouble schizoaffectif, trouble obsessionnel-compulsif (TOC), trouble dépressif, trouble anxieux, trouble panique, ou trouble de stress post-traumatique (TSPT) ;
- lésion cérébrale traumatique (fermée ou ouverte, blessures pénétrantes à la tête) ou non traumatique (AVC, anévrisme, hypoxie) ou déficit ou dysfonctionnement cognitif résultant de lésions cérébrales ou troubles neurodégénératifs ;

- dystonies, comprenant réaction dystonique généralisée, focale, segmentaire, sexuelle, intermédiaire, aiguë et dystonie génétique/primaire ; et dyskinésies comprenant dyskinésie aiguë, chronique/tardive, et non-motrice et due à la lévodopa (LID) ;
- troubles caractérisés par une réduction relative de la plasticité synaptique et des processus synaptiques, comprenant X fragile, trouble de Rhatt, syndrome de Williams, syndrome de Renpenning, troubles du spectre de l'autisme, comprenant : autisme, syndrome d'Asperger, trouble envahissant du développement et trouble désintégréatif de l'enfance ;
- dysfonction cognitive consécutive à une chimiothérapie, comportement addictif dû à la lévodopa, alcoolisme, dépendance narcotique (y compris aux amphétamines, opiacés ou autres substances) et abus de drogues.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, ou composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour utilisation dans le traitement d'une maladie, d'une affection ou d'un trouble, la maladie, l'affection ou le trouble étant sélectionné entre :

- troubles liés à une pression sanguine élevée et à un débit sanguin coronaire réduit, augmentation aiguë et chronique de la pression sanguine coronaire, hypertension artérielle, trouble vasculaire résultant de complications cardiaques et rénales, cardiopathie, AVC, ischémie cérébrale, insuffisance rénale, hypertension résistante, hypertension diabétique, insuffisance cardiaque congestive, dysfonction diastolique ou systolique, insuffisance coronaire, arythmie, réduction de la précharge ventriculaire, hypertrophie cardiaque, insuffisance cardiaque/syndrome cardiorénal, hypertension portale, dysfonction ou lésion endothéliale ;
- trouble thromboembolique, ischémie, infarctus du myocarde, AVC, accident ischémique transitoire (AIT), thromboangéite oblitérante, angine de poitrine stable ou instable, spasmes coronaires, angor de repos, angor de Prinzmetal, prévention de la resténose après thérapies par thrombolyse, troubles thrombogéniques ;
- maladie, affection ou trouble du SNC sélectionné entre maladie d'Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de Down, démence, démence vasculaire, déficit cognitif vasculaire, démence de Binswanger, CADASIL, dégénération ou démence lobaire frontotemporale, démence liée au VIH, démence à corps de Lewy, démence pré-sénile, glaucome, maladies de Huntington, sclérose en plaques, atrophie multisystématisée, maladie de Parkinson, parkinsonisme Plus, ataxies spinocérébelleuses, maladie de Steel-Richardson-Olszewski, trouble déficitaire de l'attention et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, maladie d'Alzheimer ou pré-maladie d'Alzheimer, maladie d'Alzheimer légère à modérée ou maladie d'Alzheimer modérée à sévère, lésion cérébrale traumatique (fermée ou

ouverte, blessures pénétrantes à la tête), lésion cérébrale non traumatique (AVC, anévrisme, hypoxie), déficit ou dysfonctionnement cognitif résultant de lésions cérébrales ou de trouble neurodégénératif, dystonie, dyskinésie, trouble caractérisé par une réduction relative de la plasticité synaptique et des processus synaptiques, X fragile, trouble de Rhetts, syndrome de Williams, syndrome de Renpenning, troubles du spectre de l'autisme, comprenant autisme, syndrome d'Asperger, trouble envahissant du développement, trouble désintégratif de l'enfance, douleur neuropathique, trouble bipolaire, schizophrénie, psychose générale, psychose liée aux drogues, trouble délirant, trouble schizoaffectif, trouble obsessionnel compulsif, trouble dépressif, trouble anxieux, trouble panique, trouble de stress post-traumatique, dysfonction cognitive consécutive à une chimiothérapie, comportement addictif lié à la lévodopa, alcoolisme, dépendance narcotique ou abus de drogues ;

- maladie artérielle périphérique, maladie obstructive de l'artère périphérique, maladie vasculaire périphérique, hypertension, syndrome ou maladie de Raynaud, ischémie critique des membres, vascularite, embolie périphérique, claudication intermittente, crise d'occlusion vasculaire, maladie de Duchenne de Boulogne, dystrophie de Becker, anomalies de la microcirculation, contrôle des fuites ou de la perméabilité vasculaires ;

- choc, sepsie, choc cardiogène, contrôle de l'activation des leucocytes, inhibition ou modulation de l'agrégation plaquettaire ;

- hypertension pulmonaire, hypertension artérielle pulmonaire, remodelage vasculaire pulmonaire associé, thrombose localisée, hypertrophie du cœur droit, hypertension pulmonaire, hypertension pulmonaire primaire, hypertension pulmonaire secondaire, hypertension pulmonaire familiale, hypertension pulmonaire sporadique, hypertension pulmonaire pré-capillaire, hypertension pulmonaire idiopathique, artériopathie pulmonaire thrombotique, syndrome d'Ayerza-Arrilagi, mucoviscidose, bronchoconstriction ou bronchoconstriction pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, fibrose pulmonaire, greffe de poumon ;

- hypertension pulmonaire associée ou liée à : dysfonction ventriculaire gauche, hypoxémie, hypertensions de groupes WHO I, II, III, IV et V, valvulopathie mitrale, péricardite constrictive, sténose aortique, cardiomyopathie, médiastinite fibreuse, fibrose pulmonaire, drainage veineux pulmonaire anormal, maladie veino-occlusive pulmonaire, vascularite pulmonaire, collagénose avec manifestations vasculaires, cardiopathie congénitale, hypertension veineuse pulmonaire, pneumopathie interstitielle, respiration avec trouble du sommeil, apnée du sommeil, troubles de l'hypoventilation alvéolaire, exposition chronique à de hautes altitudes, pneumopathie néo-natale, dysplasie alvéolaire capillaire, drépanocytose, autres troubles de la coagulation, thromboembolie chronique, embolie pulmonaire (due à tumeur, parasites ou matière

étrangère), maladie des tissus conjonctifs, lupus, schistosomiase, sarcoïdose, bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, emphysème, bronchite chronique, hémangiomatose capillaire pulmonaire, histiocytose X, lymphangiomatose et vaisseaux pulmonaires comprimés (par exemple par adénopathie, tumeur ou médiastinite fibreuse) ;

- athérosclérose (par ex. associée à lésion endothéliale, adhésion et agrégation des plaquettes et monocytes, prolifération et migration des muscles lisses), resténose (par ex. survenue après des thérapies par thrombolyse, angioplasties transluminales percutanées (ATP), angioplasties coronaires transluminales percutanées (ACTP) et pontage), inflammation ;

- maladie cardiovasculaire associée au syndrome métabolique (par ex. obésité, dyslipidémie, diabète, pression sanguine élevée), dyslipidémie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, sitostérolémie, stéatose hépatique, hépatite, prééclampsie, progression de la polykystose des reins, tissu adipeux sous-cutané, obésité ;

- cirrhose du foie associée à une maladie hépatique chronique, fibrose hépatique, activation des cellules de Kupffer, accumulation de collagène fibreux hépatique et de collagène total ; maladie hépatique d'origine nécro-inflammatoire et/ou immunologique ; fibrose rénale et insuffisance rénale résultant de maladies ou insuffisance rénales chroniques (par ex. dues à l'accumulation/au dépôt et à la lésion d'un tissu, sclérose progressive, glomérulonéphrite) ; hypertrophie de la prostate sclérodermie systémique ; fibrose interstitielle cardiaque ; remodelage et fibrose cardiaques ; hypertrophie cardiaque ; stéatohépatite non alcoolique ou SHNA ;

- ischémie, lésion de reperfusion ; ischémie/reperfusion associée à une greffe d'organe, greffe de poumon, greffe pulmonaire, greffe cardiaque ; conservation de substituants du sang chez les patients ayant subi un traumatisme ;

- dysfonction érectile ; impuissance ; éjaculation précoce ; dysfonction sexuelle féminine, atrophie vaginale, dyspareunie, vaginite atrophique ; hyperplasie ou hypertrophie ou grossissement bénin de la prostate (HBP) ; obstruction de la sortie de la vessie ; syndrome douloureux de la vessie (BPS), cystite interstitielle (CI), vessie hyperactive, vessie neurogénique et incontinence ; néphropathie diabétique ;

- glaucome, rétinopathie, rétinopathie diabétique, blépharite, syndrome des yeux secs, syndrome de Sjogren ;

- déficience auditive, perte auditive partielle ou totale ; surdité partielle ou totale ; acouphène ; perte auditive due au bruit ;

- fibrose dermale, sclérodermie, fibrose cutanée ;

- amélioration de la perfusion microvasculaire (par ex. à la suite d'une blessure, pour compenser la réponse inflammatoire dans les soins périopératoires), fissures anales, ulcères

diabétiques ; et métastase cancéreuse, ostéoporose, gastroparésie ; dyspepsie fonctionnelle ; complications diabétiques, maladies liées à une dysfonction endothéliale, troubles neurologiques liés à une diminution de la production d'oxyde nitrique, achalasie ou achalasie de l'œsophage.

11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou sel de celui-ci de qualité pharmaceutique, ou composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie, d'une affection ou d'un trouble, où la maladie ou le trouble en est un qui bénéficie de la stimulation de sGC ou d'une augmentation de la concentration de NO ou de cGMP ou des deux, ou de la régulation positive de la voie du NO.