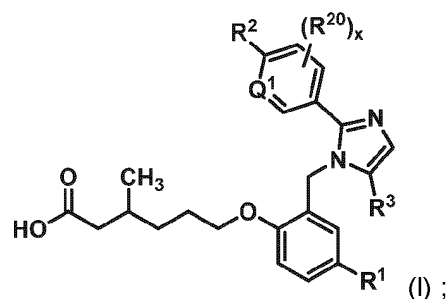


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46437 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4174; A61K 31/4439; C07D 405/10; C07D 233/64; C07D 401/04; A61P 21/00**
- (43) Date de publication : **31.03.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **46437**
- (22) Date de Dépôt : **05.10.2016**
- (30) Données de Priorité : **07.10.2015 US 201562238629 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/055521 05.10.2016**
- (71) Demandeur(s) :
- **Mitobridge, Inc., 1030 Massachusetts Avenue Suite 200 Cambridge, MA 02138 (US)**
 - **The Salk Institute for Biological Studies, 10010 North Torrey Pines Road La Jolla, CA 92037 (US)**
- (72) Inventeur(s) :
- SAMAJDAR, Susanta ; TAKAHASHI, Taisuke ; MIURA, Masanori ; LAGU, Bharat ; SENAIAR, Ramesh ; DOWNES, Michael ; EVANS, Ronald, M. ; KLUGE, Arthur ; PANIGRAHI, Sunil, Kumar ; PATANE, Michael**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16785611.1**
-
- (54) Titre : **AGONISTES DE PPAR, COMPOSÉS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES, ET PROCÉDÉS D'UTILISATION DE CEUX-CI.**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés et des compositions utiles pour renforcer l'activité de PPAR8. Ces composés et ces compositions sont utiles pour le traitement de maladies associées à PPAR8 (par ex., des maladies musculaires, une maladie vasculaire, une maladie démyélinisante et des maladies métaboliques).

REVENDECATIONS

1. Composé de formule (I) :



- 5 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où :

R¹ est un hydrogène, un halogène, un alkyle en C₁ à C₄, un halogénoalkyle en C₁ à C₄, un CN,

un alcoxy en C₁ à C₄, un halogénoalcoxy en C₁ à C₄ ou un cycloalkyle en C₃ à C₆ ;

Q¹ est un CH ;

- 10 R² est un halogène, un alkyle en C₁ à C₄, un halogénoalkyle en C₁ à C₄, un S(alkyle en C₁ à C₄) ou un furanyle, le furanyle pouvant être éventuellement substitué par un alkyle en C₁ à C₄ ;

x est un nombre entier ayant une valeur égale à 1 ou 2 ;

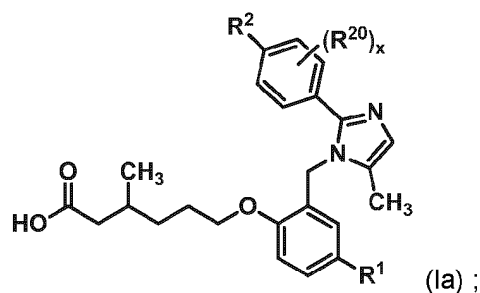
chaque R²⁰ est indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle en C₁ à C₄,

- 15 un CN, ou

un alcoxy en C₁ à C₄ ; et

R³ est CH₃ ou CD₃.

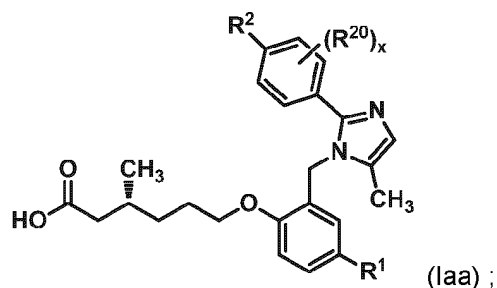
2. Composé selon la revendication 1, ayant la structure de formule (Ia) :



20

ou sel pharmaceutiquement acceptable de ceui-ci.

3. Composé selon la revendication 2, ayant la structure de formule (Iaa) :



ou sel pharmaceutiquement acceptable de ceui-ci.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^2 est un halogène, CH_3 , un halogénoalkyle en C_1 à C_4 , SCH_3 , ou un furanyle, le furanyle pouvant être facultativement substitué par CH_3 .
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, R^1 étant un hydrogène ou un halogène.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel chaque R^{20} est indépendamment un hydrogène ou un halogène.
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^2 est un chloro, un furanyle non substitué, CH_3 , CF_3 , ou SCH_3 .
8. Composé selon les revendications 1 à 7, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^2 est CF_3 .
9. Composé selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, R^1 étant un hydrogène ou un fluoro.
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, R^{20} étant un hydrogène ou un fluoro.
11. Composé selon la revendication 1, lequel composé est l'acide (*R*)-6-(2-((2-(4-(furan-2-yl)phenyl)-5-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)-phenoxy)-3-methylhexanoic ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

12. Composé selon la revendication 1, lequel composé est l'acide (*R*)-3-méthyl-6-(2-((5-méthyl-2-(4-(trifluorométhyl)phényl)-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl)phénoxy)hexanoïc ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 5
13. Composition pharmaceutique comprenant un support ou excipient pharmaceutiquement acceptable et composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.
- 10
14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou sel pharmaceutique acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 13, à utiliser dans le traitement d'une maladie ou condition associée à PPAR δ , la maladie ou condition associée à PPAR δ étant un trouble de la structure musculaire, un trouble d'activation neuronale, un trouble de fatigue musculaire, un trouble de la masse musculaire, une maladie mitochondriale, une maladie de la bêta-oxydation, une maladie métabolique, un cancer, une maladie vasculaire, une maladie vasculaire oculaire, une maladie musculaire des yeux ou une maladie rénale.
- 15
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 13, à utiliser dans le traitement d'une maladie ou condition associée à PPAR δ , la maladie ou condition associée à PPAR δ étant la myopathie de Duchenne.
- 20
16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 13, à utiliser dans le traitement d'une maladie ou condition associée à PPAR δ , la maladie ou condition associée à PPAR δ étant le syndrome de fatigue chronique.
- 25
17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 13, à utiliser dans le traitement d'une maladie ou condition associée à PPAR δ , la maladie ou condition associée à PPAR δ étant la maladie d'Alpers, l'ophtalmoplégie externe chronique progressive (OECPP), le syndrome de Kearns et Sayre (KSS), la neuropathie optique de Leber (LHON), la myopathie mitochondriale MELAS, l'encéphalomyopathie, l'acidose lactique et les épisodes de type accident vasculaire cérébral, le syndrome d'épilepsie myoclonique avec fibre rouge déchiquetée (MERRF), le syndrome NARP (neuropathie,
- 30
- 35

MA

46437B1

4

EP 16785611.1

ataxie, rétinite pigmentaire) ou le syndrome de Pearson.