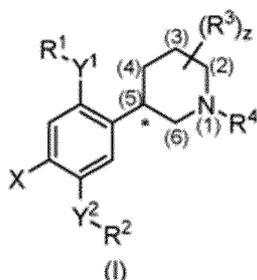


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 55821 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/451; C07D 211/22; A61P 25/24**
- (43) Date de publication : **31.08.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **55821**
- (22) Date de Dépôt : **06.11.2020**
- (30) Données de Priorité : **07.11.2019 EP 19207578**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2020/081357 06.11.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Lophora ApS, Gyldenlundsvej 21, 1. 2920 Charlottenlund (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **KRISTENSEN, Jesper Langgaard ; JENSEN, Anders Asbjørn ; MÄRCHER-RØRSTED, Emil ; LETH-PETERSEN, Sebastian**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP20808308.9**
-
- (54) Titre : **ANTAGONISTES 5-HT2A DESTINÉS À ÊTRE UTILISÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des antagonistes des récepteurs 5-HT2A de la sérotonine et leurs utilisations médicales. Selon un aspect, l'invention concerne des agonistes 5-HT2A de formule (I). Selon un autre aspect, l'invention concerne des antagonistes 5-HT2A destinés à être utilisés dans le traitement d'un trouble dépressif, en particulier un antagoniste 5-HT2A destiné à être utilisé dans le traitement des dépressions pharmacorésistantes.

REVENDEICATIONS

1. Composé de la formule générale (I) ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci



5

dans lequel :

*désigne le stéréoisomère (*R*) ou (*S*) ou un quelconque mélange de ceux-ci ;

- X est sélectionné parmi le groupe consistant en I, CN, S-(alkyle en C₁-C₅), S-(fluoroalkyle en C₁-C₅), S-(alcényle en C₂-C₅), S-(fluoroalcényle en C₂-C₅), S-(alcynyle en C₂-C₅), S-(fluoroalcynyle en C₂-C₅), alkyle en C₂-C₅, fluoroalkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, fluoroalcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, et fluoroalcynyle en C₂-C₅ ;

Y¹ et Y² sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en O et S ;

R¹ et R² sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en, alkyle en C₁-C₅, fluoroalkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, fluoroalcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, fluoroalcynyle en C₂-C₅, cycloalkyle en C₃-C₅ et fluorocycloalkyle en C₃-C₅ ;

z désigne le nombre de groupes R³ et est un entier d'une valeur de 0, 1, ou 2 ;

R³ est/sont indépendamment sélectionné(s) parmi le groupe consistant en F, alkyle en C₁-C₂, et fluoroalkyle en C₁-C₂ ;

R⁴ est H ou CH₃.

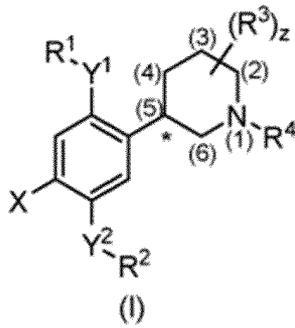
20

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel X est sélectionné parmi le groupe consistant en I, CN, S-(alkyle en C₁-C₃), S-(fluoroalkyle en C₁-C₃), alkyle en C₂-C₄, fluoroalkyle en C₁-C₄, éthynyle, fluoroéthynyle et cyclopropyle.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel X est sélectionné parmi le groupe consistant en I, CN, S-(alkyle en C₁-C₃), S-(fluoroalkyle en C₁-C₃), alkyle en C₂-C₄ et fluoroalkyle en C₁-C₄.

4. Composé de la formule générale (I) ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour utilisation en tant que médicament

30



dans lequel :

*désigne le stéréoisomère (R) ou (S) ou un quelconque mélange de ceux-ci ;

X est sélectionné parmi le groupe consistant en F, Cl, Br, I, CN, S-(alkyle en C₁-C₅), S-(fluoroalkyle en C₁-C₅), S-(alcényle en C₂-C₅), S-(fluoroalcényle en C₂-C₅), S-(alcynyle en C₂-C₅), S-(fluoroalcynyle en C₂-C₅), alkyle en C₁-C₅, fluoroalkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, fluoroalcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, et fluoroalcynyle en C₂-C₅ ;

Y¹ et Y² sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en H, O, S, alkyle en C₁-C₃, fluoroalkyle en C₁-C₃, et halogène ;

R¹ n'est pas présent lorsque Y¹ est H, alkyle en C₁-C₃, fluoroalkyle en C₁-C₃, ou halogène ;

R² n'est pas présent lorsque Y² est H, alkyle en C₁-C₃, fluoroalkyle en C₁-C₃, ou halogène ;

lorsqu'ils sont présents, R¹ et R² sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en alkyle en C₁-C₅, fluoroalkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, fluoroalcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, fluoroalcynyle en C₂-C₅, cycloalkyle en C₃-C₅ et fluorocycloalkyle en C₃-C₅ ;

z désigne le nombre de groupes R³ et est un entier d'une valeur de 0, 1, ou 2 ;

R³ est/sont indépendamment sélectionné(s) parmi le groupe consistant en F, alkyle en C₁-C₂, et fluoroalkyle en C₁-C₂ ;

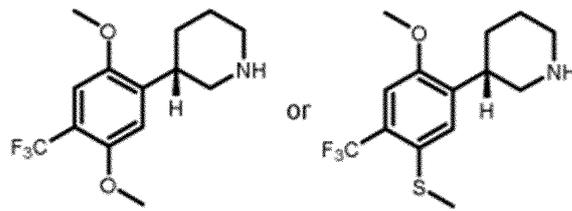
R⁴ est H ou CH₃ ;

à condition qu'au moins un de Y¹ ou Y² soit sélectionné en tant que O ou S.

5. Composé pour utilisation selon la revendication 4, dans lequel X est sélectionné parmi le groupe consistant en F, Cl, Br, I, CN, S-(alkyle en C₁-C₃), S-(fluoroalkyle en C₁-C₃), alkyle en C₁-C₄, fluoroalkyle en C₁-C₄, éthyne, fluoroéthyne et cyclopropyle.

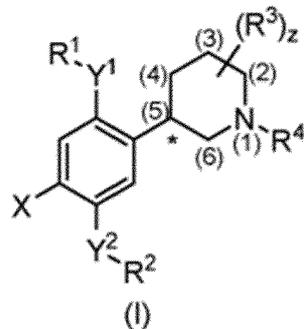
6. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 4-5, dans lequel X est sélectionné parmi le groupe consistant en F, Cl, Br, I, CN, S-(alkyle en C₁-C₃), S-(fluoroalkyle en C₁-C₃), alkyle en C₁-C₄ et fluoroalkyle en C₁-C₄.

7. Composé pour utilisation selon les revendications 4-6, dans lequel Y^1 et Y^2 sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en H, O, S, halogène et CH_3 , de préférence le groupe consistant en H, O et S.
- 5
8. Composé pour utilisation selon les revendications 4-7, dans lequel Y^1 et Y^2 sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en O et S, de préférence Y^1 et Y^2 sont sélectionnés en tant que S.
- 10
9. Composé ou composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R^1 et R^2 sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en alkyle en C_1-C_3 , fluoroalkyle en C_1-C_3 , et cycloalkyle en C_3-C_5 .
- 15
10. Composé ou composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R^1 et R^2 sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en alkyle en C_1-C_2 , fluoroalkyle en C_1-C_2 , et cyclopropyle.
- 20
11. Composé ou composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel z est 0 ou 1, et R^3 est sélectionné parmi F, alkyle en C_1-C_2 ou fluoroalkyle en C_1-C_2 .
- 25
12. Composé ou composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel R^3 est/sont indépendamment sélectionné(s) parmi F, CH_3 ou CF_3 .
- 30
13. Composé ou composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel * désigne (S) et R^4 est H.
14. Composé ou composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel les un ou plusieurs groupes R^3 est/sont présents en position 2, 3 ou 6 dans la pipéridine.
15. Composé selon la revendication 1 ou composé pour utilisation selon la revendication 4 présentant la structure :



16. Composé pour utilisation selon l'une quelconque des revendications 4-15, dans le traitement d'un trouble dépressif sélectionné parmi une liste consistant en un trouble dépressif caractérisé (MDD) (également connu sous le nom de dépression clinique, dépression unipolaire), une mélancolie, une dépression psychotique, une dépression prénatale, une dépression postnatale, un trouble bipolaire, un trouble bipolaire de type I, un trouble bipolaire de type II, un trouble cyclothymique, un trouble dysthymique ou un trouble affectif saisonnier, une dépression résistante au traitement (TRD), et une dépression sévère résistante au traitement.

17. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule générale (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,



- 15 dans laquelle :

*désigne le stéréoisomère (R) ou (S) ou un quelconque mélange de ceux-ci ;

- X est sélectionné parmi le groupe consistant en F, Cl, Br, I, CN, S-(alkyle en C₁-C₅), S-(fluoroalkyle en C₁-C₅), S-(alcényle en C₂-C₅), S-(fluoroalcényle en C₂-C₅), S-(alcynyle en C₂-C₅), S-(fluoroalcynyle en C₂-C₅), alkyle en C₁-C₅, fluoroalkyle en C₁-C₅, alcényle en C₂-C₅, fluoroalcényle en C₂-C₅, alcynyle en C₂-C₅, et fluoroalcynyle en C₂-C₅ ;

Y¹ et Y² sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en H, O, S, alkyle en C₁-C₃, fluoroalkyle en C₁-C₃, et halogène ;

R¹ n'est pas présent lorsque Y¹ est H, alkyle en C₁-C₃, fluoroalkyle en C₁-C₃, ou halogène ;

- 25 R² n'est pas présent lorsque Y² est H, alkyle en C₁-C₃, fluoroalkyle en C₁-C₃, ou halogène ;

lorsqu'ils sont présents, R^1 et R^2 sont indépendamment sélectionnés parmi le groupe consistant en alkyle en C_1-C_5 , fluoroalkyle en C_1-C_5 , alcényle en C_2-C_5 , fluoroalcényle en C_2-C_5 , alcynyle en C_2-C_5 , fluoroalcynyle en C_2-C_5 , cycloalkyle en C_3-C_5 et fluorocycloalkyle en C_3-C_5 ;

5 z désigne le nombre de groupes R^3 et est un entier d'une valeur de 0, 1, ou 2 ;

R^3 est/sont indépendamment sélectionné(s) parmi le groupe consistant en F, alkyle en C_1-C_2 , et fluoroalkyle en C_1-C_2 ;

R^4 est H ou CH_3 ;

à condition qu'au moins un de Y^1 ou Y^2 soit sélectionné en tant que O ou S,

10 un véhicule pharmaceutiquement acceptable, éventuellement un ou plusieurs excipients, et éventuellement d'autres principes actifs sur le plan thérapeutique.