

## (12) BREVET D'INVENTION

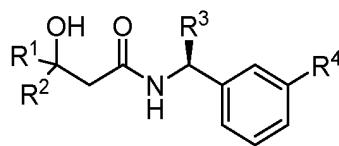
- (11) N° de publication : **MA 56708 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 25/18; A61P 25/22; C07C 235/08; A61P 25/28; A61P 25/24**
- (43) Date de publication : **31.12.2024**

- 
- (21) N° Dépôt : **56708**
- (22) Date de Dépôt : **30.07.2020**
- (30) Données de Priorité : **09.08.2019 CN 201910734123**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2020/071520 30.07.2020**
- (71) Demandeur(s) : **H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9 2500 Valby (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **ROSSLÄNDER, Mario ; SAMS, Anette, Graven ; WANG, Xiaofang ; DAS, Debasis ; HONG, Jian ; CHEN, Shu, Hui ; LARSEN, Krestian**
- (74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :20749879.1

- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'ALCOOL UTILISÉS EN TANT QU'OUVREURS DES CANAUX POTASSIQUES KV7**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés qui activent les canaux potassiques Kv7. Des aspects séparés de l'invention concernent des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits composés et des utilisations des composés pour traiter des troubles sensibles à l'activation de canaux potassiques Kv7.

## REVENDEICATIONS

1. Composé de Formule I



Formule I ;

dans lequel

R1 est sélectionné dans le groupe constitué de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyle, ledit C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyle pouvant être substitué par 1 ou 2 substituants sélectionnés dans le groupe constitué de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyle, F, CHF<sub>2</sub> et CF<sub>3</sub>; et

R2 est H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyle ou CF<sub>3</sub>; ou

R1 et R2 se combinent pour former C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyle éventuellement substitué par 1 ou 2 F, CHF<sub>2</sub> ou CF<sub>3</sub>; et

R3 est C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyle ou CH<sub>2</sub>O-C<sub>1-3</sub> alkyle, ledit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyle ou CH<sub>2</sub>O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyle est substitué par C≡N, 3 F ou C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cycloalkyle ;

R4 est sélectionné dans le groupe constitué de OCF<sub>3</sub>, ou OCHF<sub>2</sub>

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces composés.

2. Composé selon la revendication 1, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R4 est OCF<sub>3</sub>.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R3 est sélectionné dans le groupe constitué de CH<sub>2</sub>-O-CF<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub>-C≡N.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R1 est C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cycloalkyle éventuellement substitué par 1 ou 2 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyle, F, CHF<sub>2</sub> ou CF<sub>3</sub>.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R1 et R2 se combinent pour former cyclobutyle éventuellement substitué par 1 ou 2 F et R4 est OCF<sub>3</sub> ou OCHF<sub>2</sub>.

6. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant sélectionné dans le groupe constitué de :

(S)-N-((R)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)-2-(trifluorométhoxy)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((R)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)-2-(trifluorométhoxy)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((S)-2-cyano-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((S)-3-cyano-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)propyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(R)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)-N-(1-(3-(difluorométhoxy)phényl)-2-(trifluorométhoxy)éthyl)acétamide ; et

(S)-N-(2-cyano-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)acétamide

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces composés.

7. Composé sélectionné dans le groupe constitué de :

(S)-N-((R)-2-cyclopropoxy-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(R)-N-(2-cyclopropoxy-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)acétamide ; et

(R)-N-(2-cyclopropoxy-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)acétamide.

8. Composé sélectionné dans le groupe constitué de :

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(R)-N-((R)-2-éthoxy-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((R)-2-éthoxy-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3-(1-(trifluoro-méthyl)cyclopropyl)propanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3-(1-(trifluoro-méthyl)cyclopropyl)propanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3-(1-(trifluorométhyl)cyclopropyl)propanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3-(1-(trifluorométhyl)cyclopropyl)propanamide ;

(R)-3-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxypropanamide ;

(S)-3-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxypropanamide ;

(R)-3-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxypropanamide ;

(S)-3-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxypropanamide ;

(S)-3-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-((S)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)butyl)-3-hydroxypropanamide ;

(R)-3-(3,3-difluorocyclobutyl)-N-((S)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)butyl)-3-hydroxypropanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(1-éthylcyclopropyl)-3-hydroxypropanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(1-éthylcyclopropyl)-3-hydroxypropanamide ;

(S)-N-((S)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)butyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((S)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)-4,4-difluorobutyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((S)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)-3,3-difluoropropyl)-3-hydroxy-4,4-diméthylpentanamide ;

(R)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)-N-(2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)acétamide ;

(R)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)-N-(2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)acétamide ;

(S)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)-N-(1-(3-(difluorométhoxy)phényl)butyl)acétamide ;

(S)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)-N-(1-(3-(difluorométhoxy)phényl)-4,4-difluorobutyl)acétamide ;

(R)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)-N-(1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)propyl)acétamide ;

(S)-N-(3,3-difluoro-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)propyl)-2-(3,3-difluoro-1-hydroxycyclobutyl)acétamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(1-fluorocyclopropyl)-3-hydroxybutanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(1-fluorocyclopropyl)-3-hydroxybutanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(1-fluorocyclopropyl)-3-hydroxybutanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(1-fluorocyclopropyl)-3-hydroxybutanamide ;

(R)-3-cyclopropyl-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxybutanamide ;

(S)-3-cyclopropyl-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxybutanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-5,5,5-trifluoro-3-hydroxy-3-méthylpentanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-5,5,5-trifluoro-3-hydroxy-3-méthylpentanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3,5-diméthylhexanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3,5-diméthylhexanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3,4-diméthylpentanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxy-3,4-diméthylpentanamide ;

(S)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(3,3-diméthylcyclobutyl)-3-hydroxypropanamide ;

(R)-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-(3,3-diméthylcyclobutyl)-3-hydroxypropanamide ;

(S)-3-cyclopentyl-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxypropanamide ;

(R)-3-cyclopentyl-N-((R)-2-(difluorométhoxy)-1-(3-(difluorométhoxy)phényl)éthyl)-3-hydroxypropanamide ;

(R)-3-(1-fluorocyclopropyl)-3-hydroxy-N-((R)-2-méthoxy-1-(3-

(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)butanamide ;

et

(*S*)-3-(1-fluorocyclopropyl)-3-hydroxy-*N*-((*R*)-2-méthoxy-1-(3-

(trifluorométhoxy)phényl)éthyl)butanamide

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'un quelconque de ces composés.

9. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.