

(12) BREVET D'INVENTION

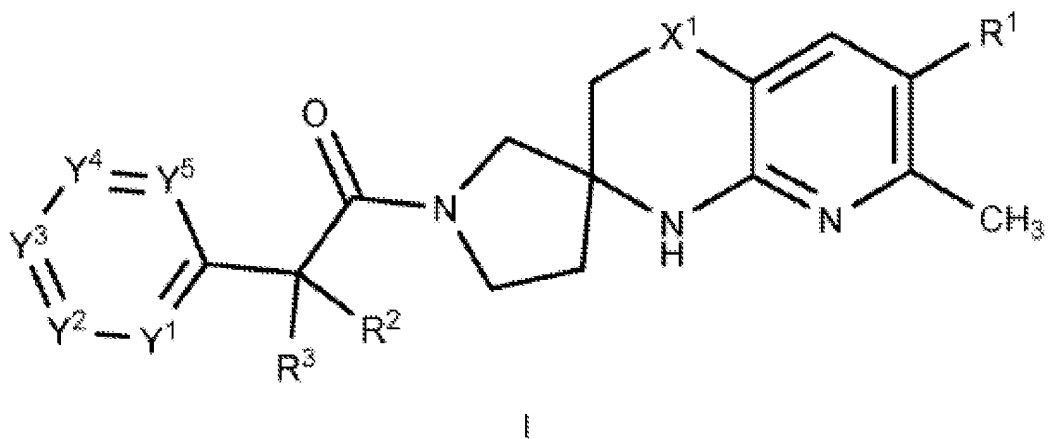
- (11) N° de publication : **MA 59895 B1** (51) Cl. internationale :
A61K 31/438; A61P 1/08;
A61P 19/00; C07D 519/00;
(43) Date de publication : **31.10.2024** **A61P 29/00; A61P 3/04;**
C07D 471/20; A61P 21/00

-
- (21) N° Dépôt : **59895**
- (22) Date de Dépôt : **07.06.2021**
- (30) Données de Priorité : **09.06.2020 US 202063036798 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2021/054970 07.06.2021
- (71) Demandeur(s) :
Pfizer Inc., 66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001-2192 (US)
- (72) Inventeur(s) :
BUTLER, Christopher Ryan ; POLIVKOVA, Jana ; SAMMONS, Matthew Forrest ; YANG, Qingyi ; GARNSEY, Michelle Renee ; OGILVIE, Kevin Alexander ; SMITH, Aaron Christopher
- (74) Mandataire :
CABINET CHARDY - PATENTMARK

-
- (54) Titre : **COMPOSÉS SPIRO EN TANT QU'ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR DE LA MÉLANOCORTINE 4 ET LEURS UTILISATIONS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés représentés par la formule I : et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, formule dans laquelle R1, R2, R3, X1, Y1, Y2, Y3, Y4 et Y5 sont tels que définis dans la description ; leur utilisation en tant qu'antagonistes de MC4R ; des compositions pharmaceutiques contenant de tels composés et sels ; l'utilisation de tels composés et sels pour traiter, par exemple, la cachexie, l'anorexie, ou l'anorexie mentale ; ainsi que des intermédiaires et des procédés de préparation de tels composés et sels.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I :



5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,
dans lequel :

R¹ est H, un halogène, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle
en C₁₋₄, un cycloalkyle en C₃₋₆, un hétérocycloalkyle de 4 à
7 chaînons, un phényle, ou R^{1a}, dans lequel chacun des
10 cycloalkyle en C₃₋₆ et hétérocycloalkyle de 4 à 7 chaînons
est facultativement substitué avec 1, 2, 3 ou 4 alkyles en
C₁₋₄ indépendamment sélectionnés, et dans lequel le phényle
est facultativement substitué avec 1, 2, 3 ou 4 R^B
indépendamment sélectionnés, dans lequel chaque R^B est un
15 halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄,
un alcoxy en C₁₋₄, un haloalcoxy en C₁₋₄, un cycloalkyle en
C₃₋₄, ou R^{B1} ; ou deux R^B adjacents ensemble avec les deux

atomes formant un cycle du phényle auxquels ils sont liés forment un hétéroaryle condensé à 5 ou 6 chaînons, chacun étant facultativement substitué avec 1, 2 ou 3 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄ ;

R^{1a} est un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons facultativement substitué avec 1, 2, 3 ou 4 R^A indépendamment sélectionnés, dans lequel chaque R^A est un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄, un haloalcoxy en C₁₋₄, un cycloalkyle en C₃₋₄, un -N(alkyle en C₁₋₄)₂, R^{A1}, ou un (cycloalkyle en C₃₋₄)-alkyle en C₁₋₄, dans lequel chacun des alkyle en C₁₋₄, cycloalkyle en C₃₋₄ et (cycloalkyle en C₃₋₄)-alkyle en C₁₋₄ est facultativement substitué avec 1, 2, 3, 4 ou 5 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄ ; ou deux R^A adjacents ensemble avec les deux atomes formant un cycle de l'hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons auxquels ils sont liés forment un cycle benzène condensé ou un hétéroaryle condensé à 5 ou 6 chaînons ou un hétérocycloalkyle condensé à 5 ou 6 chaînons ou un cycloalkyle condensé à 5 ou 6 chaînons, chacun étant facultativement substitué avec 1, 2 ou 3 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄ ;

R^{A1} est un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons ou un hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons, chacun étant facultativement substitué avec 1, 2 ou 3 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄ ;

R^{B1} est un hétéroaryle à 5 ou 6 chaînons, chacun étant facultativement substitué avec 1, 2 ou 3 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, -CN, un

alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄ ;

X¹ est C(R^x)₂, dans lequel chaque R^x est indépendamment H ou un alkyle en C₁₋₄ ;

5 chacun des R² et R³ est indépendamment H, un halogène, un alkyle en C₁₋₄, un hydroxyalkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un (alcoxy en C₁₋₄)-alkyle en C₁₋₄-, un cycloalkyle en C₃₋₄, ou un (cycloalkyle en C₃₋₄)-alkyle en C₁₋₄, dans lequel
10 chacun des cycloalkyle en C₃₋₄ et (cycloalkyle en C₃₋₄)-alkyle en C₁₋₄- est facultativement substitué avec 1, 2, 3, 4, ou 5 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄ ;

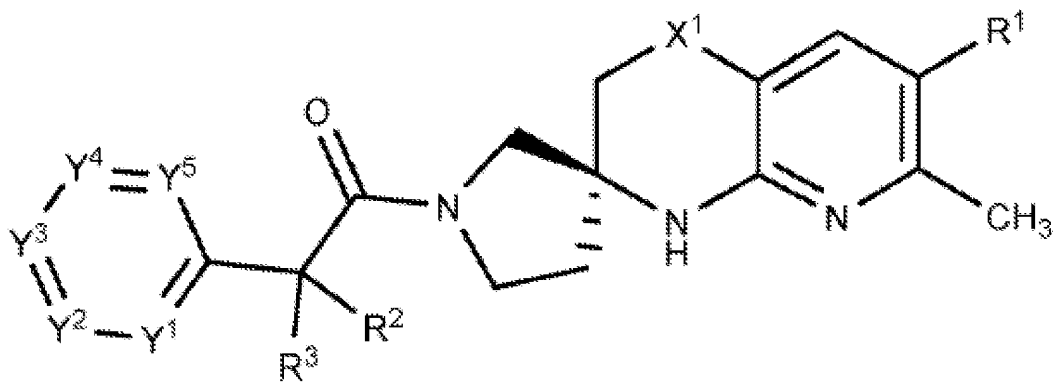
 ou R² et R³ ensemble avec l'atome de carbone auquel ils
15 sont liés forment un cycloalkyle en C₃₋₆ facultativement substitué avec 1, 2, 3, 4 ou 5 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄ ;

20 chacun des Y¹, Y², Y³, Y⁴ et Y⁵ est indépendamment CR⁴ ou N, à condition que pas plus de 3 parmi Y¹, Y², Y³, Y⁴ et Y⁵ soient N ; et

 chaque R⁴ est indépendamment H, un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄, un
25 haloalcoxy en C₁₋₄, un -N(alkyle en C₁₋₂)₂, un cycloalkyle en C₃₋₄ ou (un cycloalkyle en C₃₋₄)-alkyle en C₁₋₄-, dans lequel chacun des alkyle en C₁₋₄, cycloalkyle en C₃₋₄, et (cycloalkyle en C₃₋₄)-alkyle en C₁₋₄- est facultativement substitué avec 1, 2, 3, 4 ou 5 substituants chacun indépendamment sélectionné
30 parmi un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C₁₋₄, un haloalkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄ et un haloalcoxy en C₁₋₄.

2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 1, dans lequel le composé est un composé de formule Ia :

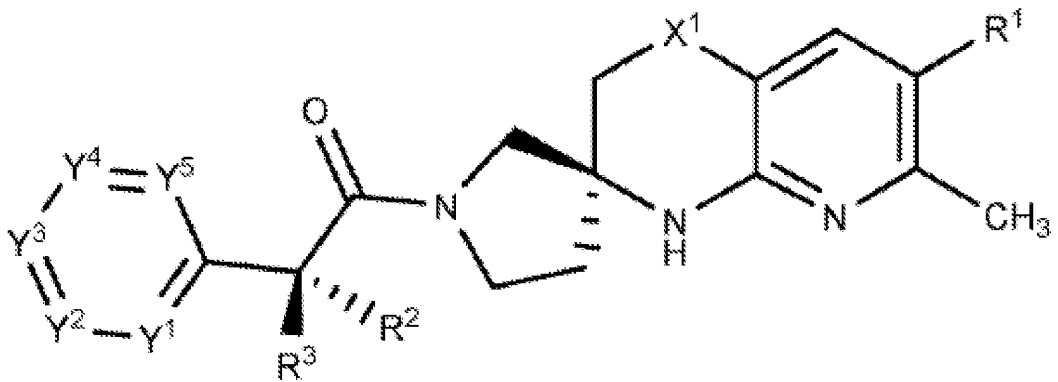
4



Ia

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;
 ou dans lequel le composé est un composé de formule II :

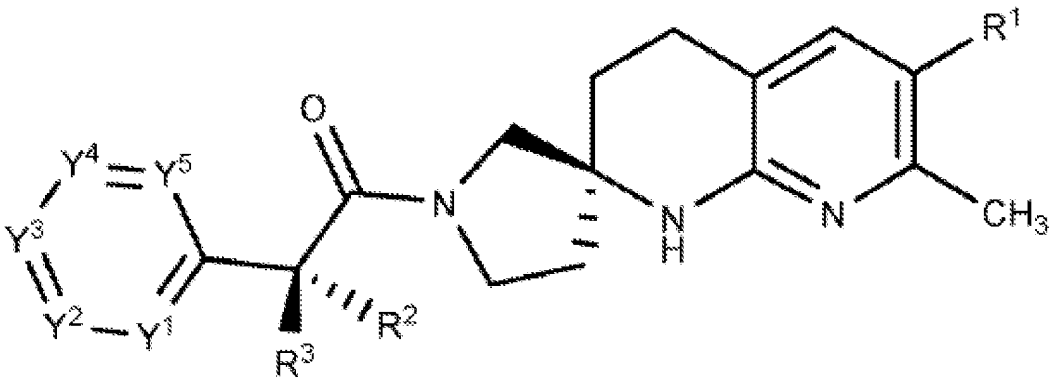
5



II

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;
 ou dans lequel le composé est un composé de formule III :

10



III

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel :

5 R^1 est R^{1a} ; et

R^{1a} est un hétéroaryle à 6 chaînons facultativement substitué avec 1, 2, 3 ou 4 R^A indépendamment sélectionnés, dans lequel chaque R^A est un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C_{1-4} , un haloalkyle en C_{1-4} , un alcoxy en C_{1-4} , un haloalcoxy en C_{1-4} , un cycloalkyle en C_{3-4} , ou un (cycloalkyle en C_{3-4})-alkyle en C_{1-4} , dans lequel chacun des alkyle en C_{1-4} , cycloalkyle en C_{3-4} et (cycloalkyle en C_{3-4})-alkyle en C_{1-4} est facultativement substitué avec 1, 2, 3, 4 ou 5 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C_{1-4} , un haloalkyle en C_{1-4} , un alcoxy en C_{1-4} et un haloalcoxy en C_{1-4} ; ou deux R^A adjacents ensemble avec les deux atomes de cycle de l'hétéroaryle à 6 chaînons auxquels ils sont liés forment un cycle benzène condensé ou un hétéroaryle condensé à 5 ou 6 chaînons, chacun étant facultativement substitué avec 1, 2 ou 3 substituants chacun indépendamment sélectionné parmi un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C_{1-4} , un haloalkyle en C_{1-4} , un alcoxy en C_{1-4} et un haloalcoxy en C_{1-4} .

4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 3, dans lequel R^{1a} est un pyrimidinyle facultativement substitué avec 1, 2 ou 3 R^A indépendamment sélectionnés, dans lequel chaque R^A est un halogène, -OH, -CN, un alkyle en C_{1-4} , un haloalkyle en C_{1-4} , un alcoxy en C_{1-4} , un haloalcoxy en C_{1-4} ou un cycloalkyle en C_{3-4} .

5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon la revendication 4, dans lequel R^{1a} est un pyrimidin-2-yle.

6. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lequel chacun des R^2 et R^3 est indépendamment H, F ou un alkyle en C_{1-4} .

7. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R² est un méthyle et R³ est H.

8. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel Y³ est N, et chacun des Y¹, Y², Y⁴ et Y⁵ est indépendamment CR⁴ ; ou dans lequel chaque R⁴ est indépendamment H, un halogène ou un alcoxy en C₁₋₂.

9. Composé selon la revendication 1, sélectionné parmi :

10 la (2R)-2-(5-chloro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[7-méthyl-6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one, DIAST-1 ;

15 la 2-(6-méthoxy-2-méthylpyrimidin-4-yl)-1-[(2S)-7-méthyl-6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one, DIAST-1 ;

20 la 2-[6-(difluorométhoxy)pyridin-3-yl]-1-[(2S)-7-méthyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one, DIAST-2 ;

la 1-[(2S)-7-méthyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]propan-1-one, DIAST-1 ;

25 la 1-(4,7-diméthyl-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl)-2-(4-fluorophényl)-éthane-1-one, DIAST-1 ;

la (2R)-2-(5-fluoro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-méthyl-6-(2-méthyl-2H-tétrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one ;

30 la (2R)-2-(5-fluoro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-méthyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one ;

35 la (2R)-2-(5-chloro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[(2S)-7-méthyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1H-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one ;

la (2*R*)-2-(5-fluoro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[7-méthyl-6-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one, DIAST-1 ; et

5 la (2*R*)-2-(5-fluoro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-méthyl-6-[(4,6-²H₂)pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celles-ci.

10 10. Composé selon la revendication 1 qui est la (2*R*)-2-(5-fluoro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-méthyl-6-pyrimidin-2-yl]-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci.

15 11. Composé selon la revendication 1 qui est une forme cristalline de la (2*R*)-2-(5-fluoro-2-méthoxy-pyridin-4-yl)-1-[(2*S*)-7-méthyl-6-(pyrimidin-2-yl)-3,4-dihydro-1*H*-spiro[1,8-naphtyridine-2,3'-pyrrolidin]-1'-yl]propan-1-one.

20 12. Composition pharmaceutique comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 et un support pharmaceutiquement acceptable.

25 13. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'une affection, d'une maladie ou d'un trouble associé à MC4R chez un humain, où le procédé comprend l'administration à l'humain en ayant besoin d'un composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.

30 14. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une utilisation dans un procédé de traitement d'une affection, d'une maladie ou d'un trouble chez un humain, où le procédé comprend l'administration à l'humain en ayant besoin d'un composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable selon
35 l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel

l'affection, la maladie ou le trouble est sélectionné parmi la cachexie [incluant, par exemple, la cachexie associée à une maladie chronique, telle que la cachexie associée à un cancer, la cachexie associée au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), la cachexie associée à une insuffisance cardiaque, par exemple la cachexie associée à une insuffisance cardiaque congestive (CHF), la cachexie associée à une maladie rénale chronique (CKD) ; la cachexie associée au traitement d'une maladie chronique, telle que la cachexie associée au traitement d'un cancer ou la cachexie associée au traitement de l'insuffisance cardiaque (par exemple, CHF)] ; l'anorexie ou l'anorexie mentale (par exemple, l'anorexie gériatrique, l'anorexie associée à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie) ; les nausées ; les vomissements ; une perte de poids (par exemple, une perte de poids involontaire) ; un retard de croissance ; la sarcopénie ; une atrophie musculaire ; une faiblesse musculaire ; ; une faiblesse ; l'ostéoporose ; les troubles osseux (par exemple, une perte osseuse) ; une douleur ; une douleur neuropathique ; l'anxiété (par exemple, un trouble de stress traumatique, ou PTSD) ; la dépression ; l'hypertension ; la malnutrition ; l'obésité (par exemple, la sarcopénie résultant d'une obésité chronique) ; une dysfonction sexuelle ; et une maladie inflammatoire (par exemple, une maladie inflammatoire associée à l'anorexie ou à la cachexie ou à la sarcopénie ou à l'atrophie musculaire).

15. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une utilisation dans un procédé pour antagoniser un récepteur de mélanocortine-4 (MC4R), comprenant la mise en contact du MC4R avec un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 11.