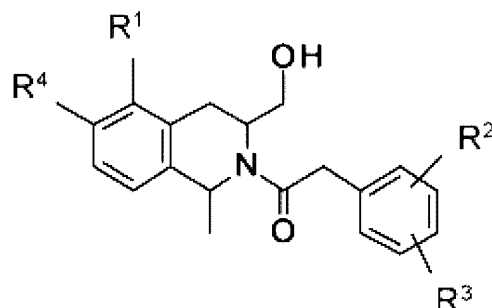


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 60976 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/472; C07D 217/16; A61P 25/18; A61P 25/16**
- (43) Date de publication : **31.05.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **60976**
- (22) Date de Dépôt : **05.10.2021**
- (30) Données de Priorité : **07.10.2020 US 202063088479 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2021/053578 05.10.2021**
- (71) Demandeur(s) : **ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46206-6288 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **HAO, Junliang ; JOHNSTON, Richard D. ; LACKNER, Gregory Lawrence ; HEMBRE, Erik J. ; SVENSSON, Kjell A.**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 21802476.8
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE LA PHÉNYL-3,4-DIHYDROISOQUINOLÉINE-2(1H)-YL-ÉTHAN-1-ONE COMME MODULATEURS ALLOSTÉRIQUES POSITIFS DU RÉCEPTEUR D1 DE LA DOPAMINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne certains composés (phényle)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)ethan-1-one de formule I en tant que modulateurs allostériques positifs (PAM) de D1, et des compositions pharmaceutiques de ceux-ci. L'invention concerne également des méthodes d'utilisation d'un composé de formule I, pour traiter certains symptômes de troubles dopaminergiques du SNC, notamment la maladie de Parkinson, la schizophrénie, le TDAH ou la maladie d'Alzheimer.

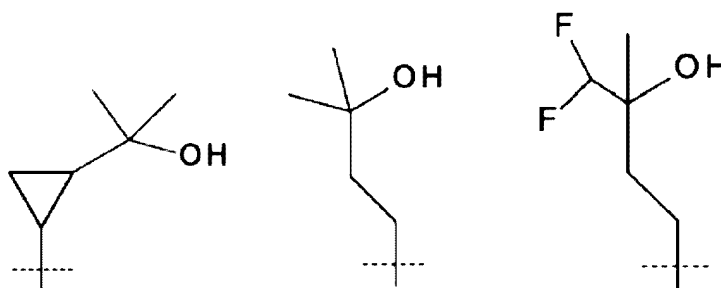
REVENDEICATIONS

5 1. Composé répondant à la formule :



dans laquelle :

10



R¹ représente

ou

R² représente un atome de fluor ou un atome de chlore ;

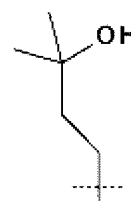
15

R³ représente un atome de fluor ou un atome de chlore ; et

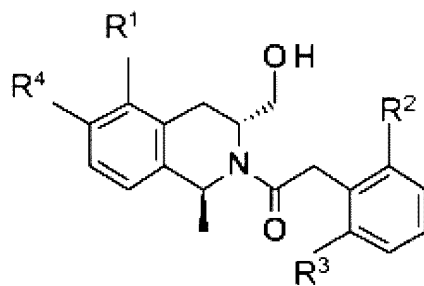
R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

avec cette condition que, lorsque R¹ représente

R⁴ représente un atome de fluor.



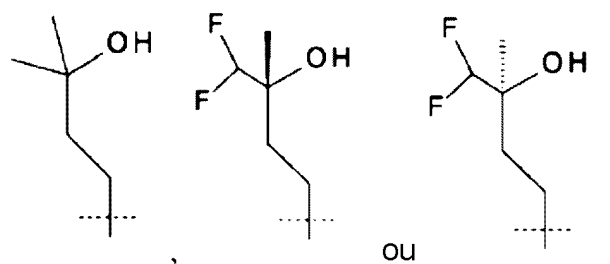
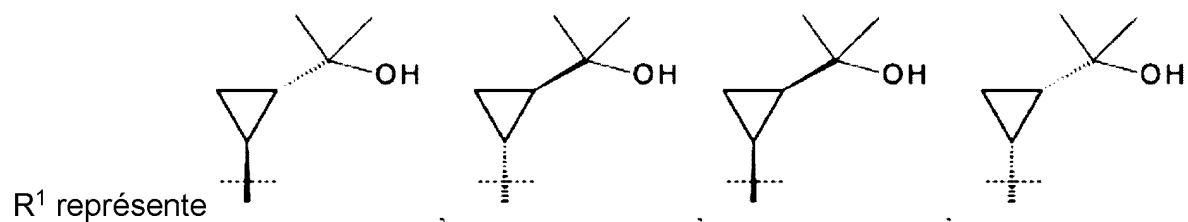
20 2. Composé selon la revendication 1 répondant à la formule :



5

dans laquelle :

10



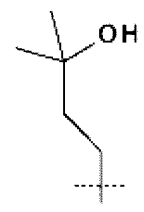
15

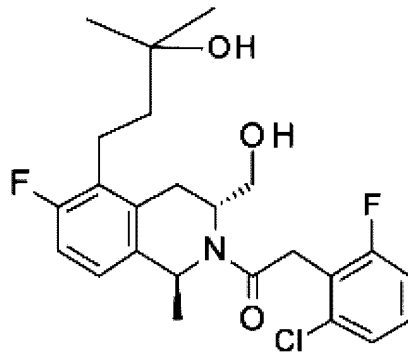
R² représente un atome de fluor ou un atome de chlore ;
 R³ représente un atome de fluor ou un atome de chlore ; et
 R⁴ représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

avec cette condition que, lorsque R¹ représente
 R⁴ représente un atome de fluor.

20

3. Composé selon la revendication 1, à savoir :



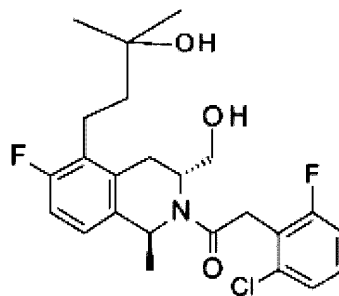


5

4. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, comprenant :



et un support, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 15 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation dans un procédé de thérapie.
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation dans un procédé pour le traitement d'un trouble dopaminergique du système nerveux central choisi parmi le groupe constitué par la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy (LBD), la démence vasculaire, la schizophrénie, un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, une dépression, l'autisme, une douleur musculosquelettique chronique, la fibromyalgie, des troubles de déficience
- 20

- 5 cognitive, des troubles du sommeil, la somnolence diurne excessive, la narcolepsie, un trouble du sommeil lié au travail posté, une lésion cérébrale traumatique, une encéphalopathie traumatique chronique, l'obésité et le contrôle de l'appétit, des troubles de l'humeur, une léthargie, une apathie et des troubles de toxicomanies.
- 10
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation dans un procédé pour le traitement de la maladie de Parkinson.
9. Composé pour son utilisation selon la revendication 8, dans lequel le
- 15 composé est la 2-(2-chloro-6-fluoro-phényl)-1-[(1S,3R)-6-fluoro-3-(hydroxyméthyl)-5-(3-hydroxy-3-méthyl-butyl)-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]éthanone.
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son
- 20 utilisation dans un procédé pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.
11. Composé pour son utilisation selon la revendication 10, dans lequel le
- 25 composé est la 2-(2-chloro-6-fluoro-phényl)-1-[(1S,3R)-6-fluoro-3-(hydroxyméthyl)-5-(3-hydroxy-3-méthyl-butyl)-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]éthanone.
12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation, en combinaison avec un précurseur de la dopamine choisi parmi le groupe constitué par la lévodopa, la mélévodopa et l'étilévodopa, dans
- 30 un procédé pour le traitement de la maladie de Parkinson.
13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour son utilisation, en combinaison avec un agoniste de la dopamine choisi parmi le groupe constitué par le pramipexole, le ropinirole, l'apomorphine, la rotigotine, la bromocriptine, la cabergoline et le pergolide, dans un procédé
- 35 pour le traitement de la maladie de Parkinson.