

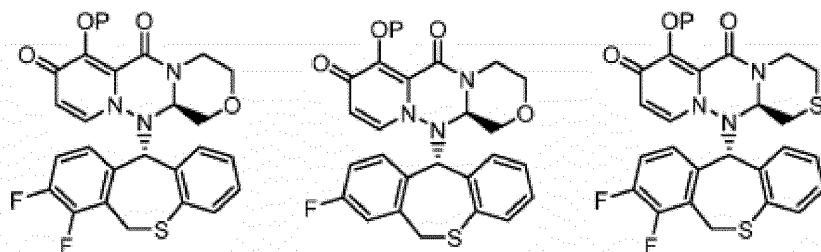
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41998 B1**
- (43) Date de publication : **28.02.2023**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/53; A61K 31/5383;
A61K 31/542; C07D 513/14;
C07D 471/14; C07D 491/22;
C07D 498/14; A61P 31/16**
-
- (21) N° Dépôt :
41998
- (22) Date de Dépôt :
27.04.2016
- (30) Données de Priorité :
28.04.2015 JP 2015090909
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/JP2016/063139 27.04.2016
- (71) Demandeur(s) :
Shionogi & Co., Ltd, 1-8 Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi Osaka 541-0045 (JP)
- (72) Inventeur(s) :
KAWAI, Makoto ; TOMITA, Kenji ; AKIYAMA, Toshiyuki ; OKANO, Azusa ; MIYAGAWA, Masayoshi
- (74) Mandataire :
SABA & CO., TMP
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:**EP16786500.5**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE PYRIDONE POLYCYCLIQUES SUBSTITUÉS ET PROMÉDICAMENT DE CEUX-CI**
- (57) Abrégé : La présente invention fournit les composés suivants ayant une activité antivirale.
 A1est CR1AR1B, S ou O;A2est CR2AR2B, S ou O;A3est CR3AR3B, S ou O;A4est CR4AR4B, S ou O;le nombre d'hétéroatomes parmi les atomes constituant le cycle qui se compose de A1, A2, A3, A4, l'atome d'azote adjacent à A1 et l'atome de carbone adjacent à A1, est 1 ou 2 ;R1A et R1Bar sont chacun indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle ou similaire ;R2A et R2Bar sont chacun indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle ou similaire ;R3Aet R3Bar sont chacun indépendamment un hydrogène, halogène, alkyle ou similaire ;R4A et R4Bar sont chacun indépendamment un hydrogène, un halogène, un alkyle ou similaire ;R3A et R3B peuvent être pris ensemble pour former un carbocycle non aromatique ou un hétérocycle non aromatique ;X est CH2, S ou O ;R1 est

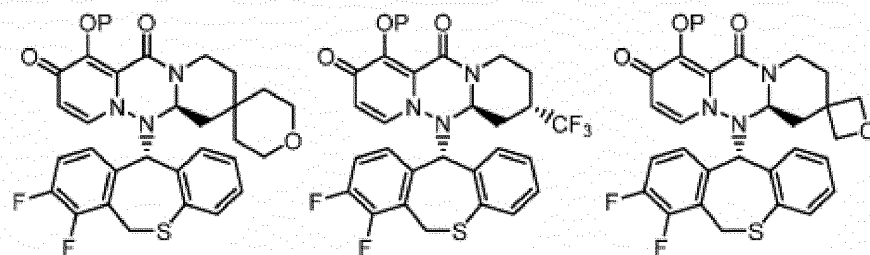
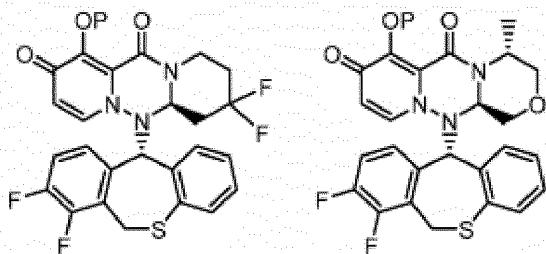
chacun indépendamment halogène, hydroxy ou similaire; m est tout nombre entier de 0 à 2; n est tout nombre entier de 1 à 2.

REVENDICATIONS

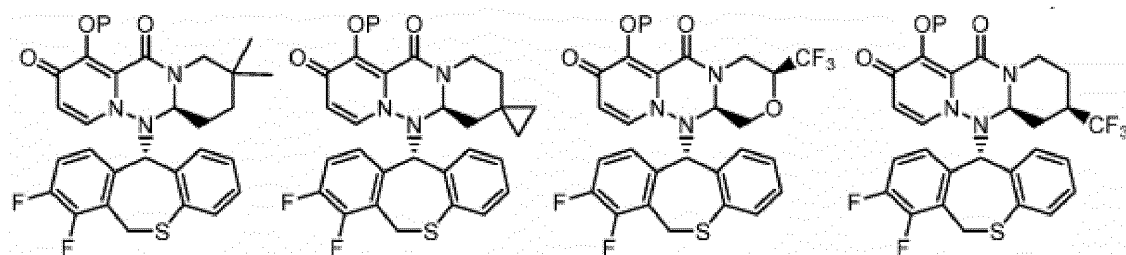
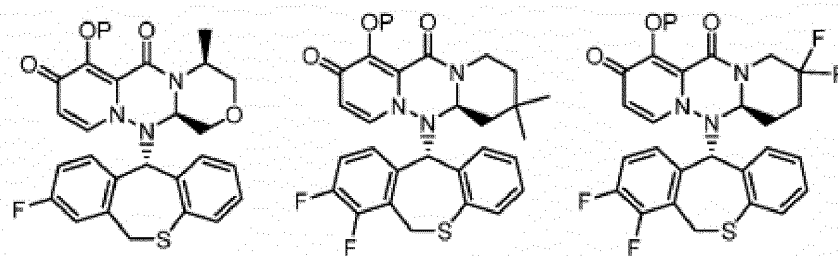
1. Composé représenté par la formule suivante :

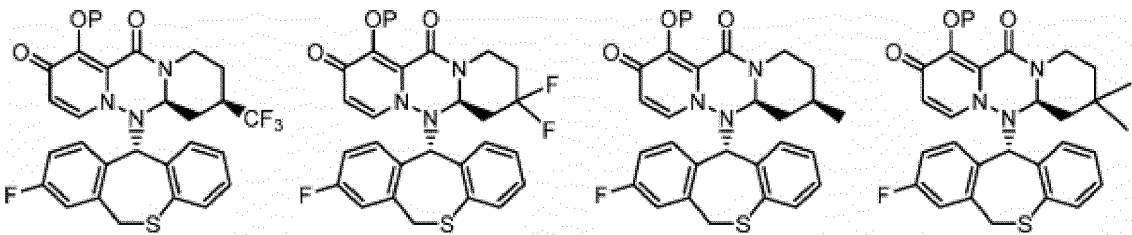
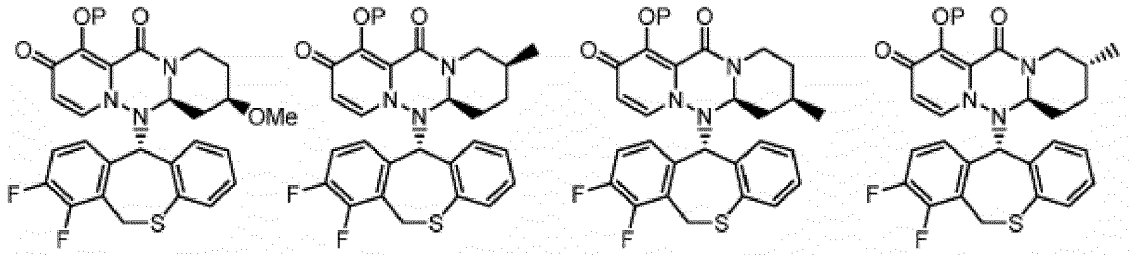


5

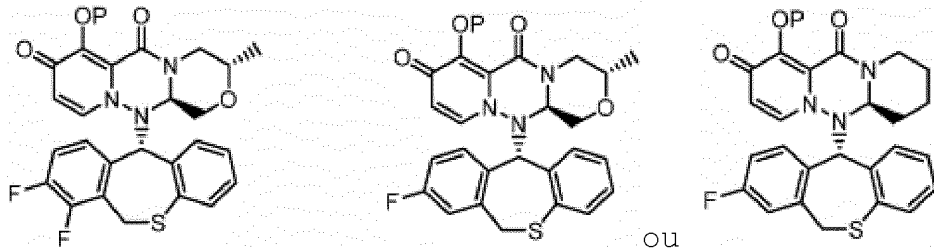


10





5



, ou son sel pharmaceutiquement acceptable :
dans lequel

P est un hydrogène ou un groupe P^R choisi parmi la formule
10 suivante :

- a) $-C(=O)-P^{R0}$,
- b) $-C(=O)-P^{R1}$,
- c) $-C(=O)-L-P^{R1}$,
- d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$,
- 15 e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$,
- f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$,
- g) $-C(=O)-O-P^{R2}$,
- h) $-C(=O)-N(-K)(P^{R2})$,
- i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$,
- 20 j) $-C(P^{R3})_2-O-P^{R4}$,
- k) $-C(P^{R3})_2-O-L-O-P^{R4}$,
- l) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-P^{R4}$,
- m) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-P^{R4}$,
- n) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R4}$,
- 25 o) $-C(P^{R3})_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R4}$,

- p) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(PR^4)_2$,
q) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-PR^4$,
r) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(PR^4)_2$,
s) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-PR^4$,
5 t) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-PR^4$,
u) $-C(PR^3)_2-O-P(=O)(-PR^5)_2$,
v) $-C(PR^3)_2-PR^6$,
w) $-C(=N^+(PR^7)_2)(-N(PR^7)_2)$,
x) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$,
10 y) $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$,
z) $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$,
aa) $-S(=O)_2-PR^{10}$,
ab) $-PR^{11}$, et
ac) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-O-PR^2$,
15 dans lequel L est un alkylène linéaire ou ramifié, ou un
alcénylène linéaire ou ramifié;
K est un hydrogène, ou un alkyle optionnellement substitué
par un groupe A substituant ;
 PR^0 est un alkyle optionnellement substitué par un groupe A
20 substituant, ou un alcényle optionnellement substitué par
un groupe A substituant ;
 PR^1 est un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par
un groupe A substituant, un groupe hétérocyclyle
optionnellement substitué par un groupe A substituant, un
25 alkylamino optionnellement substitué par un groupe A
substituant, ou un alkylsulfanyle optionnellement substitué
par un groupe A substituant ;
 PR^2 est un alkyle optionnellement substitué par un groupe A
substituant, un groupe carbocyclyle optionnellement
30 substitué par un groupe A substituant, un groupe
hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A
substituant, un carbocyclylalkyle optionnellement substitué
par un groupe A substituant, un hétérocyclylalkyle
optionnellement substitué par un groupe A substituant ou un
35 trialkylsilyle ;
 PR^3 est chacun indépendamment un hydrogène ou un alkyle ;
 PR^4 est chacun indépendamment un alkyle optionnellement

substitué par un groupe A substituant, un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un groupe hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un alkylamino optionnellement substitué par un groupe A substituant, un carbocyclylalkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un hétérocyclylalkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, ou un trialkylsilyle ;

5

10 PR^5 est chacun indépendamment un hydroxy ou OBn ;
 PR^6 est un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, ou un groupe hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 PR^7 est chacun indépendamment un alkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;

15 PR^8 est un alkyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 PR^9 est un alkyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant, un alkylamino optionnellement substitué par un groupe A substituant, un carbocyclyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant, un hétérocyclyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant, un carbocyclylamino optionnellement substitué par un groupe A substituant ou un hétérocyclylamino optionnellement substitué par un groupe A substituant ;

20 PR^8 et PR^9 peuvent être pris conjointement avec un atome de phosphore adjacent pour former un hétérocycle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 PR^{10} est un alkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un groupe hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un carbocyclylalkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ou un hétérocyclylalkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;

30 PR^{11} est un alkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un alcényle optionnellement substitué par un

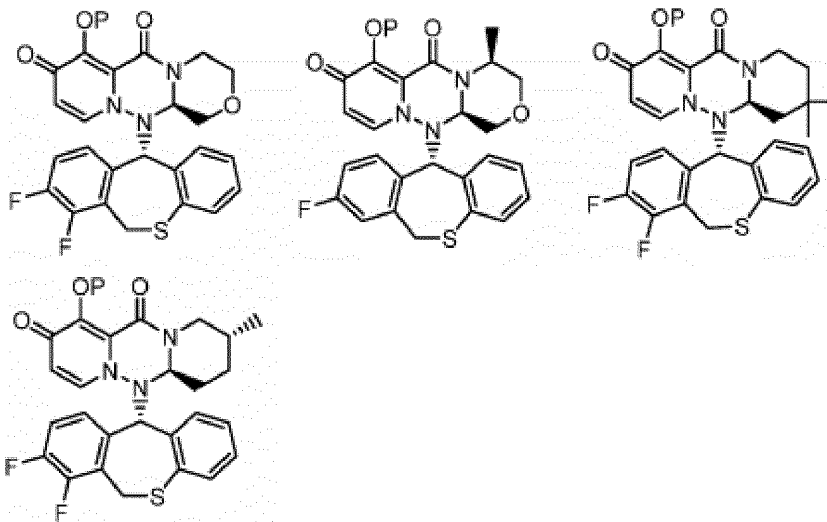
35

groupe A substituant, un groupe carbocycle optionnellement substitué par un groupe A substituant, ou un groupe hétérocycle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;

5 Un groupe A substituant ; un oxo, un alkyle, un hydroxyalkyle, un amino, un alkylamino, un groupe carbocycle, un groupe hétérocycle, un carbocyclalkyle, un alkylcarbonyle, un halogène, un hydroxy, un carboxy, un alkylcarbonylamino, un
10 alkylcarbonylaminoalkyle, un alkylcarbonyloxy, un alkyloxycarbonyle, un alkyloxycarbonylalkyle, un alkyloxycarbonyloxy, un alkylaminocarbonyloxy, un alkylaminoalkyle, un alkyloxy, un cyano, un nitro, un azido, un alkylsulfonyle, un trialkylsilyle et un phospho.

15

2. Composé selon la revendication 1, représenté par l'un de la formule suivante :



20 dans lequel P a la même signification que dans la revendication 1, ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, ou son sel pharmaceutiquement acceptable,

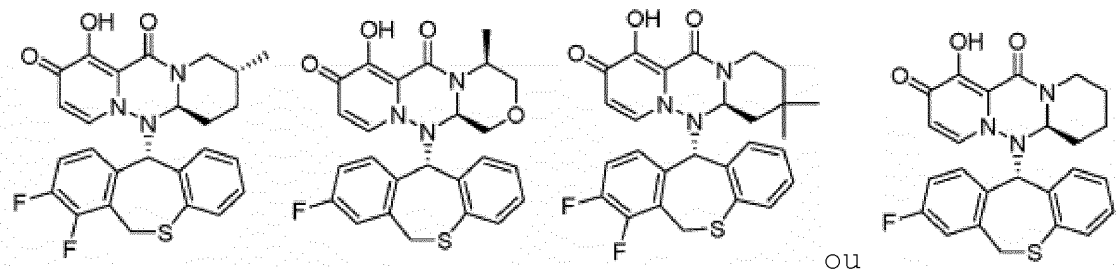
25 dans lequel P^R est un groupe choisi parmi la formule suivante :

- a) -C(=O)-P^{R0},
- b) -C(=O)-P^{R1},

- g) $-C(=O)-O-PR^2$,
 h) $-C(=O)-N(-K)(PR^2)$,
 i) $-C(=O)-O-L-O-PR^2$,
 l) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-PR^4$,
 5 m) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-PR^4$,
 o) $-C(PR^3)_2-O-C(=O)-O-L-O-PR^4$,
 v) $-C(PR^3)_2-PR^6$, (à l'exception d'un groupe benzyle)
 x) $-C(PR^3)_2-C(PR^3)_2-C(=O)-O-PR^2$,
 y) $-C(PR^3)_2-N(-K)-C(=O)-O-PR^2$, et
 10 z) $-P(=O)(-PR^8)(-PR^9)$,
 dans lequel L est un alkylène inférieur linéaire ou ramifié ;
 K est un hydrogène ou un alkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 15 PR^0 est un alkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 PR^1 est un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, ou un groupe hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 20 PR^2 est un alkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un groupe hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un carbocyclylalkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, ou un hétérocyclylalkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 25 PR^3 est chacun indépendamment un hydrogène ou un alkyle ;
 PR^4 est un alkyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, ou un groupe hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 30 PR^6 est un groupe carbocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant, ou un groupe hétérocyclyle optionnellement substitué par un groupe A substituant ;
 35 PR^8 est un alkyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant ;

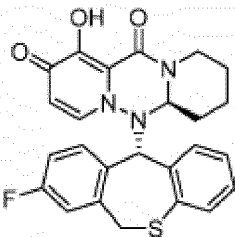
PR^9 est un alkyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant, un alkylamino optionnellement substitué par un groupe A substituant, un carbocyclyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant, un hétérocyclyloxy optionnellement substitué par un groupe A substituant, un carbocyclylamino optionnellement substitué par un groupe A substituant ou un hétérocyclylamino optionnellement substitué par un groupe A substituant ; et PR^8 et PR^9 peuvent être pris conjointement avec un atome de phosphore adjacent pour former un hétérocycle optionnellement substitué par un groupe A substituant, Un groupe A substituant ; un oxo, un alkyle, un alkylamino, un groupe carbocyclyle, un groupe hétérocyclyle, un alkylcarbonyle, un halogène, un hydroxy, un alkylcarbonylamino, un alkyloxycarbonyloxy, un alkyloxycarbonyloxy, un alkyloxycarbonylalkyle, un alkylaminocarbonyloxy, un alkyloxy, un nitro, un azido, un alkylsulfonyle et un trialkylsilyle.

4. Composé selon la revendication 1, représenté par la formule suivante :



, ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

5. Composé selon la revendication 4, représenté par la formule suivante :



, ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

6. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou son sel pharmaceutiquement acceptable.
- 5
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, pour une utilisation dans traitement ou la prévention d'une infection par le virus de la grippe.
- 10 8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour une utilisation dans traitement ou la prévention d'une maladie provoquée par un virus ayant une endonucléase dépendante de la coiffe.