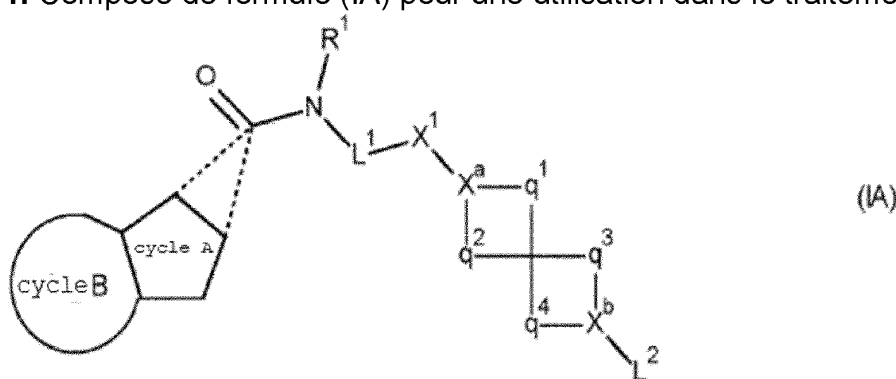


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42296 B1**
- (43) Date de publication : **30.06.2022**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/429; A61K 31/437;  
A61K 31/438; A61K 31/519;  
A61P 31/04; A61P 31/06;  
C07D 519/00; C07D 403/12;  
C07D 471/04; C07D 487/04;  
C07D 487/10; C07D 513/04;  
C07D 401/12**
- 
- (21) N° Dépôt :  
**42296**
- (22) Date de Dépôt :  
**01.07.2016**
- (30) Données de Priorité :  
**02.07.2015 EP 15174936**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2016/065499 01.07.2016**
- (71) Demandeur(s) :  
**Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, Barnahely Ringaskiddy Co Cork (IE)**
- (72) Inventeur(s) :  
**GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges ; MOTTE, Magali, Madeleine, Simone ; TAHRI, Abdallah ; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard**
- (74) Mandataire :  
**ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16734637.8**
- 
- (54) Titre : **COMPOSÉS ANTIBACTÉRIENS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne les composés suivants dans lesquels les nombres entiers ont la signification indiquée dans la description, ces composés pouvant être utiles en tant que médicaments, par exemple pour une utilisation dans le traitement de la tuberculose.

## Revendications

1. Composé de formule (IA) pour une utilisation dans le traitement de la tuberculose



R<sup>1</sup> représentant hydrogène ;

L<sup>1</sup> représentant -CH<sub>2</sub>- ;

X<sup>1</sup> représentant un groupe lieur aromatique éventuel phénylène ou naphtylène (lequel groupe lieur pouvant lui-même éventuellement être substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi fluoro, -OH, -OC<sub>1-6</sub> alkyle et C<sub>1-6</sub> alkyle, les deux derniers groupements alkyle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes de fluor) ;

X<sup>a</sup> représentant C(H) ou N ;

X<sup>b</sup> représentant C(H), N, O (auquel cas L<sup>2</sup> n'est pas présent) ou C=O (auquel cas L<sup>2</sup> n'est également pas présent) ;

q<sup>1</sup> représentant -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>- ou « - » ;

q<sup>2</sup> représentant -CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ;

q<sup>3</sup> représentant -CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ;

q<sup>4</sup> représentant -CH<sub>2</sub>- ou -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ;

lorsque X<sup>b</sup> représente O ou C=O, alors L<sup>2</sup> n'est pas présent ;

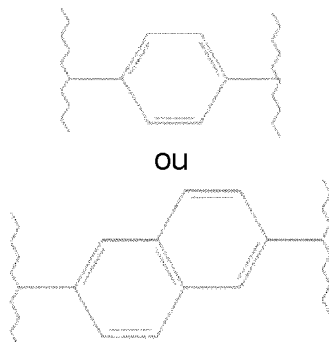
lorsque X<sup>b</sup> représente C(R<sup>a</sup>) ou N, alors L<sup>2</sup> peut représenter hydrogène, halogéno, -OR<sup>f</sup>, -C(O)-R<sup>g</sup>, C<sub>1-6</sub> alkyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs halogéno, par ex. des atomes de fluor) ou un groupe aromatique (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogéno, C<sub>1-6</sub> alkyle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi fluoro, -CF<sub>3</sub> et/ou -SF<sub>5</sub>), -OC<sub>1-6</sub>alkyle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor), -O-phényle (lui-même éventuellement substitué par halogéno, C<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>fluoroalkyle et/ou -OC<sub>1-6</sub>alkyle) ou -SF<sub>5</sub>) ; ou, lorsque fixé sur l'azote, c'est-à-dire lorsque X<sup>b</sup> est N, L<sup>2</sup> représente -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;

R<sup>f</sup> représentant hydrogène, C<sub>1-6</sub> alkyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs fluoro) ou un groupe aromatique (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogéno, C<sub>1-6</sub>alkyle et -OC<sub>1-6</sub>alkyle, où les deux derniers groupements alkyle peuvent eux-mêmes être éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes de fluor) ;

R<sup>g</sup> représentant hydrogène ou C<sub>1-6</sub>alkyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi fluoro, ou -OC<sub>1-3</sub> alkyle, lequel dernier groupement étant également éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor) ou un groupe aromatique (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi halogéno, C<sub>1-6</sub> alkyle ou -OC<sub>1-6</sub>alkyle) ;

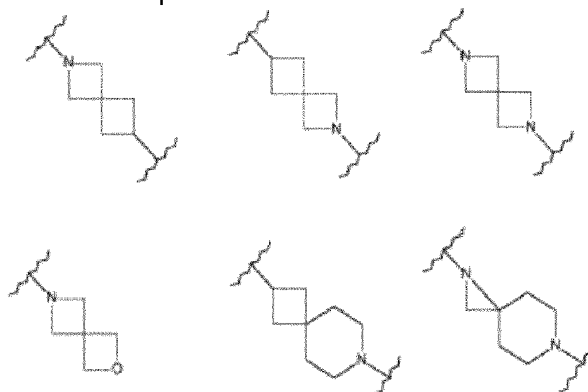
le cycle A pouvant être fixé au groupement amide requis (c'est-à-dire le groupement  $-C(O)-N(R^1)-$ ) via une ou deux liaisons possibles représentées par les lignes en pointillés, lesquelles liaisons étant liées au cycle A au niveau de deux atomes différents (de ce cycle) ;  
 le cycle A étant un cycle aromatique à 5 chaînons contenant au moins un hétéroatome (préférentiellement contenant au moins un atome d'azote) ;  
 le cycle B étant un cycle à 5 ou 6 chaînons, qui peut être aromatique ou non aromatique, contenant éventuellement un à quatre hétéroatomes (préférentiellement choisis parmi azote, oxygène et soufre) ;  
 l'un ou l'autre parmi le cycle A et/ou le cycle B pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : halogéno,  $C_{1-6}$  alkyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs halogéno, par ex. des atomes de fluor) et/ou  $-OC_{1-6}$ alkyle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor),  
 ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

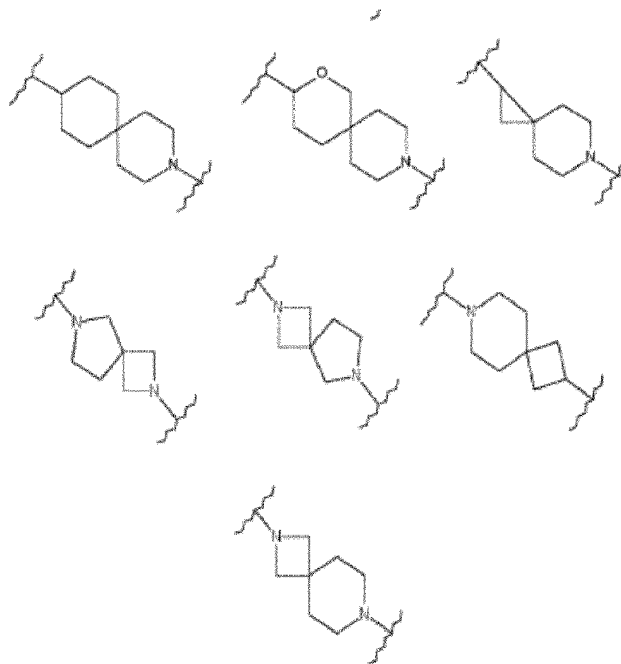
2. Composé pour une utilisation selon la revendication 1,  $X^1$  représentant :



dans lequel de tels groupes lieurs sont éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi fluoro,  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $-OCH_3$  et  $-OCF_3$ .

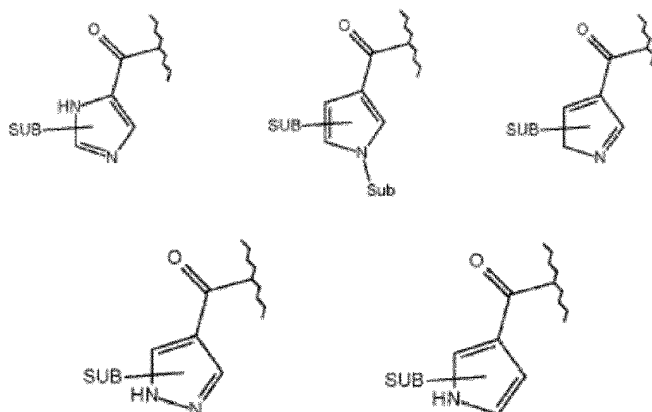
3. Composé pour une utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, le groupement spiro-cyclique, c'est-à-dire le cycle contenant  $X^a$  et  $X^b$  combinés étant représenté comme suit :





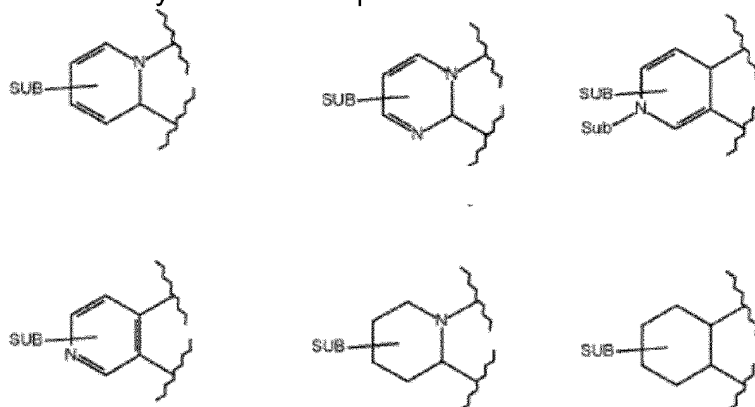
4. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes :

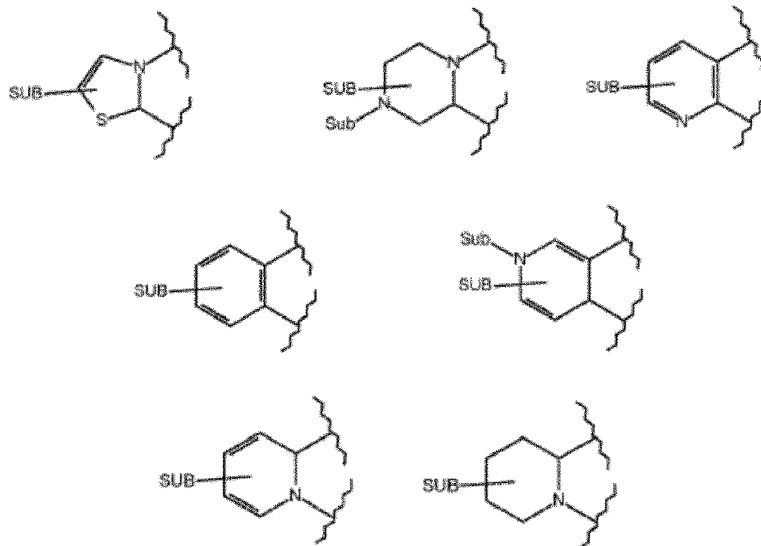
le cycle A étant représenté comme suit :



et/ou

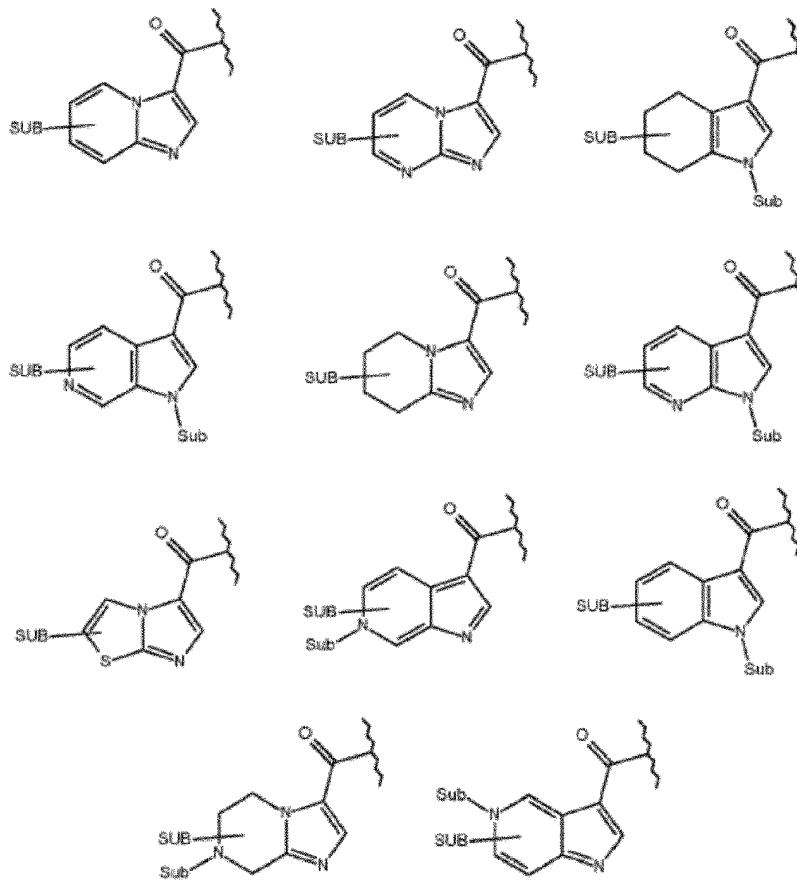
le cycle B étant représenté comme suit :

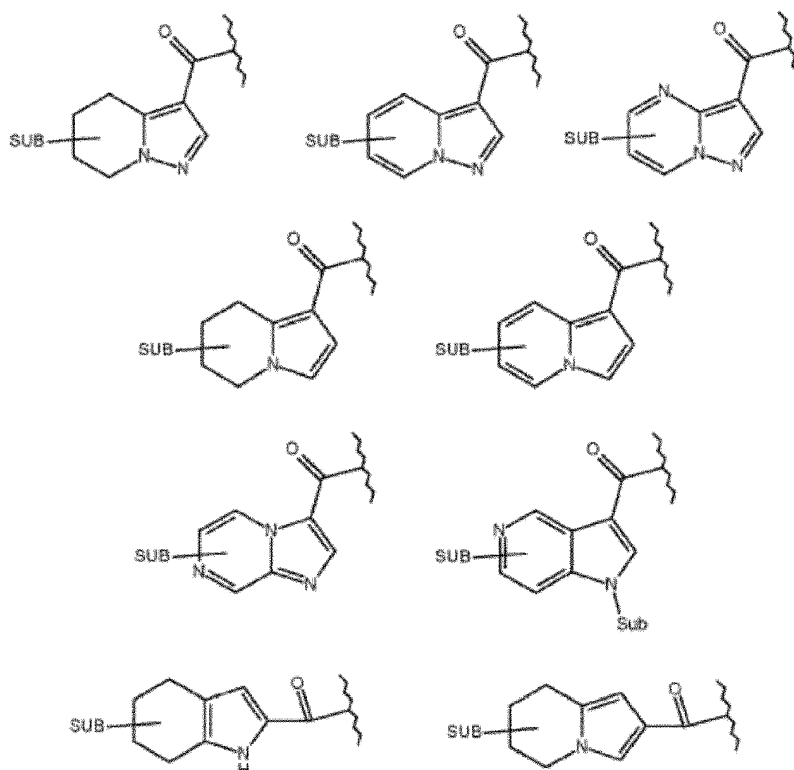




« SUB » et « sub » représentant un ou plusieurs substituants possibles sur l'atome concerné (par ex. un atome de carbone ou d'azote).

**5.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, les systèmes cycliques combinés, c'est-à-dire le cycle A et le cycle B étant représentés comme suit :





où « SUB » représente un ou plusieurs substituants possibles sur le bicyclic (c'est-à-dire sur le cycle A et/ou sur le cycle B) et « Sub » représente un substituant possible éventuel sur l'atome N du bicyclic (non substitué dans ce contexte signifierait « NH »).

**6.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
 au moins l'un parmi  $X^a$  et  $X^b$  représentant N et l'autre représentant C(H), N ou (dans le cas de  $X^b$ ) O ; et/ou  
 à la fois  $X^a$  et  $X^b$  ne représentant pas C(H).

**7.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes,  $L^2$  représentant hydrogène, halogéno,  $-OR^f$ ,  $-C(O)R^g$ , ou un groupe aromatique (éventuellement substitué par un ou deux substituants choisis parmi  $-OC_{1-6}$ alkyle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor) ou  $-SF_5$ , ou, en variante par halogéno).

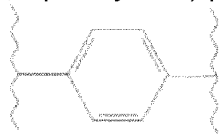
**8.** Composé pour une utilisation selon la revendication 7,  $R^f$  représentant  $C_{1-6}$ alkyle ou un groupe aryle éventuellement substitué par  $C_{1-3}$ alkyle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, formant ainsi par ex. un groupe  $-CF_3$ ) et/ou  $R^g$  représentant  $C_{1-3}$ alkyle (éventuellement substitué par fluoro) ou phényle.

**9.** Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, lorsque  $X^b$  est N et  $L^2$  représente  $-S(O)_2-C_{1-6}$ alkyle, alors il représente  $-S(O)_2-CF_3$ .

**10.** Composé de formule (IA) tel que défini dans la revendication 1 mais :  
 $L^1$  représentant  $-CH_2-$  ;

$X^1$  n'étant pas présent ou  $X^1$  représentant un groupe lieur aromatique carbocyclique ;

lorsque  $X^1$  représente un groupe lieur carbocyclique, il représente phénylène (par ex. un 1,4-phénylène) par exemple :



au moins l'un parmi  $X^a$  et  $X^b$  représentant N et l'autre représentant C( $R^c$ ), N ou (dans le cas de  $X^b$ ) O ;

le cycle spirocyclique à 3 à 6 chaînons contenant  $X^a$  et  $X^b$  étant fixé à un cycle à 4 à 6 chaînons ;

dans un aspect,  $L^2$  représentant un groupe aromatique (tel que défini ici)

éventuellement substitué comme défini ici, et/ou, dans un autre aspect,

$L^2$  représentant  $-OR^f$  dans lequel  $R^f$  représente un groupe aryle (tel que défini ici) éventuellement substitué comme défini ici ;

lorsque  $L^2$  représente un groupe aromatique (éventuellement substitué), il peut être phényle ou un groupe hétérocyclique à 5 ou 6 chaînons (par ex. contenant au moins un atome d'azote, formant ainsi un cycle pipéridinyle, thiazolyle ou triazolyle ;

dans un mode de réalisation principal le groupe hétérocyclique étant un pyridinyle), où les substituants éventuels sont tels que définis ici ;

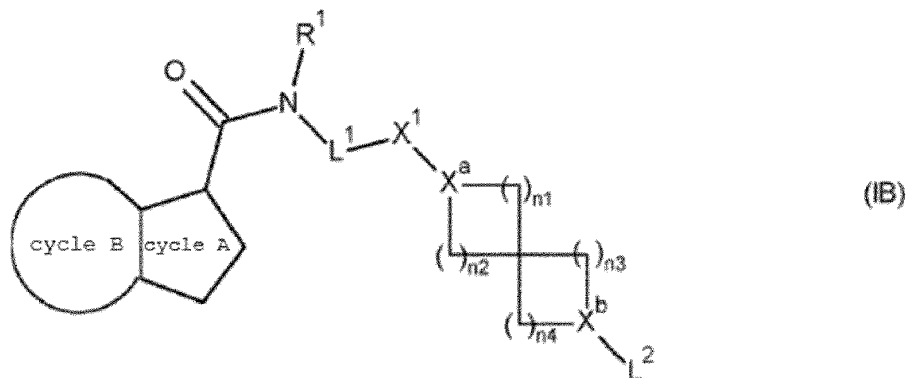
des substituants éventuels sur des groupes aromatiques  $L^2$  sont choisis parmi halogéno,  $C_{1-6}$  alkyle,  $-CF_3$ ,  $-OC_{1-6}$  alkyle et  $-OCF_3$  ;

lorsque  $R^f$  représente un groupe aryle, alors il est préférablement phényle éventuellement substitué par  $C_{1-3}$  alkyle, lui-même éventuellement substitué par fluoro) ;

le cycle A et le cycle B représentant ensemble un cycle bicyclique à 8 ou 9 chaînons (le cycle A étant un cycle à 5 chaînons et le cycle B pouvant être un cycle à 5 ou 6 chaînons, dans lequel les 2 cycles sont préférablement aromatiques) contenant au moins un atome d'azote (et dans un mode de réalisation principal, au moins un atome d'azote qui est commun aux deux cycles) ;

des substituants éventuels sur le cycle A et le cycle B étant halogéno,  $C_{1-3}$  alkyle et  $-OC_{1-3}$  alkyle, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

11. Composé de formule (IB) telle que représentée ci-dessous :

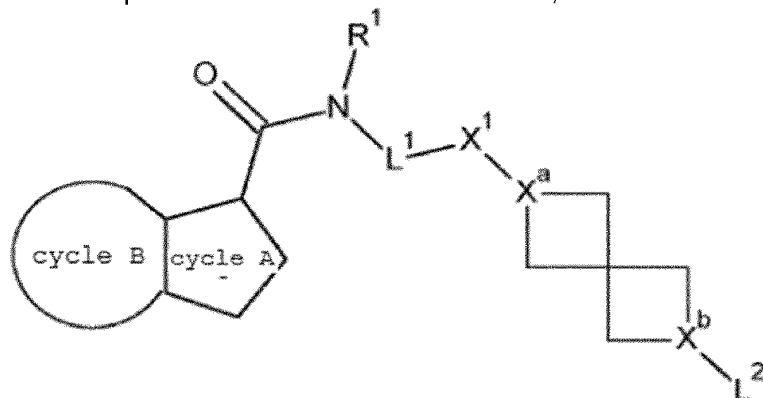


les entiers étant tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 10, et dans laquelle :

$n_1, n_2, n_3$  et  $n_4$  représentent indépendamment 1 ;

au moins l'un parmi  $X^a$  et  $X^b$  représente N et l'autre représente CH ou N.

12. Composé selon la revendication 11, de la formule suivante :



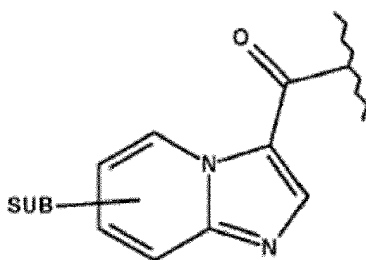
$R^1$  représentant hydrogène ;

$L^1$  représentant  $-CH_2-$  ;

$X^1$  représentant un groupe lien aromatique carbocyclique qui est :  
un 1,4-phénylène :



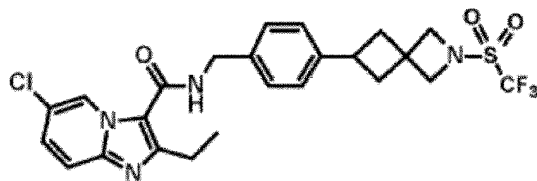
au moins l'un parmi  $X^a$  et  $X^b$  représentant N et l'autre représentant CH ou N ;  
 $L^2$  représentant  $-S(O)_2-C_{1-6}$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; les systèmes cycliques combinés, c'est-à-dire le cycle A et le cycle B étant représentés comme suit :



et « SUB » représentant des substituants éventuels sur le cycle A et le cycle B et étant halogéno,  $C_{1-3}$ alkyle et  $-OC_{1-3}$ alkyle, ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

13. Composé :





ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

**14.** Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 10 à 13, pour une utilisation en tant que produit pharmaceutique.

**15.** Composition pharmaceutique comprenant un support pharmaceutiquement acceptable et, en tant qu'ingrédient actif, une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 10 à 13.

**16.** Composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 pour une utilisation dans le traitement de la tuberculose.

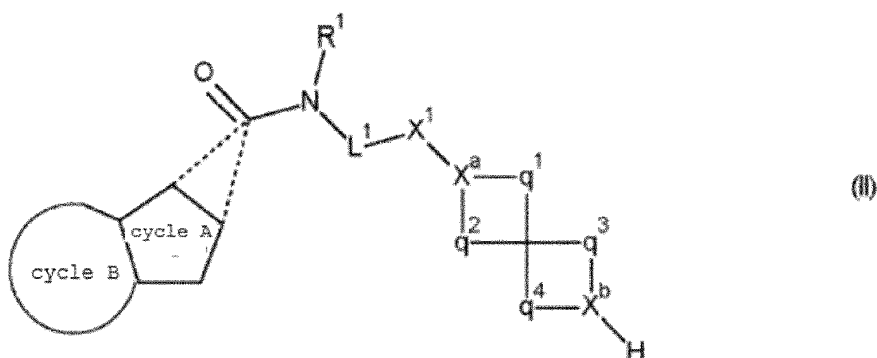
**17.** Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement de la tuberculose.

**18.** Combinaison (a) d'un composé selon l'une quelconque des revendication 1 à 13, et (b) d'un ou plusieurs autres agents anti-tuberculose.

**19.** Produit contenant (a) un composé selon l'une quelconque des revendication 1 à 13, et (b) un ou plusieurs autres agents anti-tuberculose, en tant que préparation combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou séquentielle dans le traitement de la tuberculose.

**20.** Procédé pour la préparation d'un composé de formule (IA) selon la revendication 10, lequel procédé comprenant :

(i) la réaction d'un composé de formule (II),

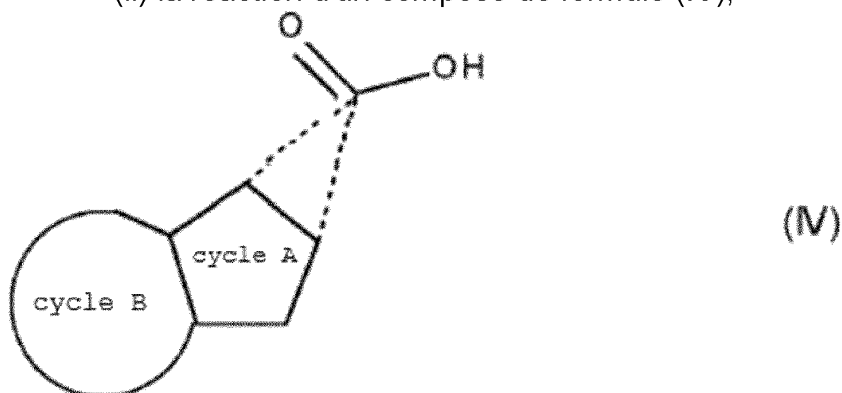


dans laquelle les entiers sont définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (III),

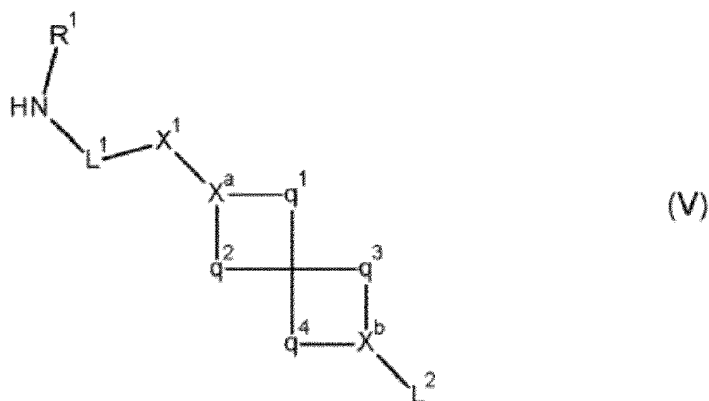


$L^2$  étant tel que défini dans la revendication 1 (mais lorsque  $L^2$  n'est pas hydrogène, halogéno ou lié à O ou S), et  $LG^1$  étant un groupe partant approprié ;

(ii) la réaction d'un composé de formule (IV),

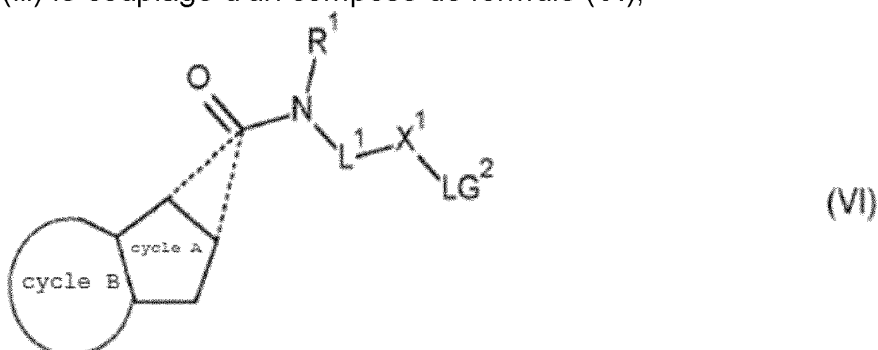


les entiers étant tels que définis dans la revendication 1, ou d'un dérivé approprié correspondant, tel qu'un dérivé de type ester d'acide carboxylique, avec un composé de formule (V)

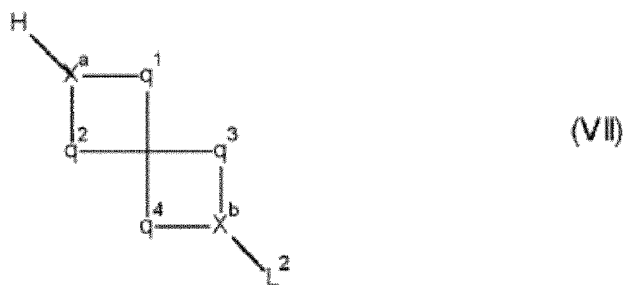


les entiers étant tels que définis précédemment, dans des conditions de réaction de couplage d'amide ;

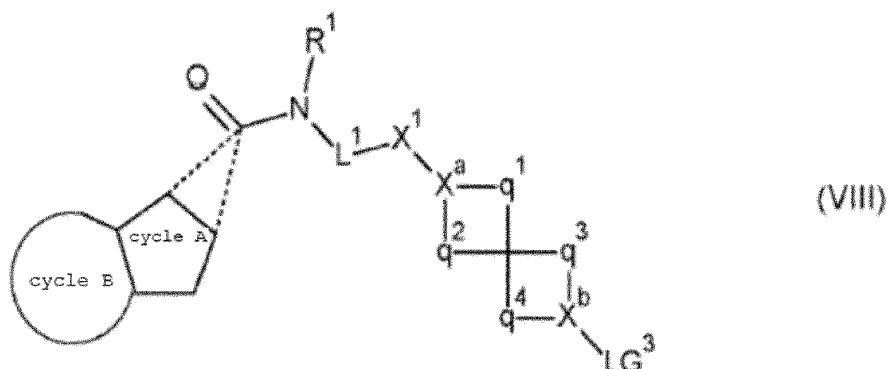
(iii) le couplage d'un composé de formule (VI),



les entiers étant tels que définis dans la revendication 1, et  $LG^2$  représentant un groupe partant approprié, avec un composé de formule (VI),



les entiers étant tels que définis dans la revendication 1 ;  
 (iv) le couplage d'un composé de formule (VIII),



les entiers étant tels que définis dans la revendication 1, et  $LG^3$  représentant un groupe partant approprié comme décrit cidessus par rapport à  $LG^2$  (et pouvant particulièrement représenter chloro, bromo ou iodo), avec un composé de formule (IX),



$L^2$  étant tel que défini dans la revendication 1 (mais  $L^2$  n'étant pas hydrogène, halogéno ou lié à O ou S), et  $LG^4$  étant un groupe approprié.