

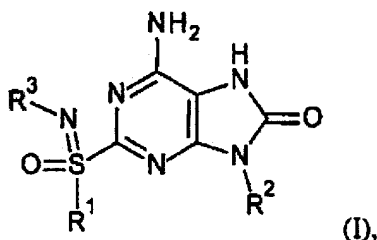
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42972 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/435; C07D 473/24; A61P 31/12**
- (43) Date de publication : **31.12.2019**
-
- (21) N° Dépôt : **42972**
- (22) Date de Dépôt : **04.05.2016**
- (30) Données de Priorité : **08.05.2015 WO PCT/CN2015/078507**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/059961 04.05.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16720421.3
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **LIANG, Chungen ; YUN, Hongying ; ZHENG, Xiufang ; WANG, Jianping ; MIAO, Kun**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX COMPOSÉS SULFONIMIDOYLPURINONE ET DÉRIVÉS POUR LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE D'INFECTION VIRALE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I), dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que décrits ici, et leurs promédicaments ou un sel, un énantiomère ou un diastéréoisomère pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, et des compositions comprenant ces composés ainsi que des procédés d'utilisation de ces composés.

NOUVEAUX COMPOSÉS SULFONIMIDOYLPURINONE ET DÉRIVÉS POUR LE
TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE D'INFECTION VIRALE

Revendications

1. Composé de formule (I),



5

dans laquelle

R¹ représente un alkyle en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un cycloalkyle en C₃₋₇-alkyle en C₁₋₆, un alcoxy en C₁₋₆-alkyle en C₁₋₆ ou un pyrrolidinylalkyle en C₁₋₆ ;

R² représente un alkyle en C₁₋₆, un phénylalkyle en C₁₋₆, un pyridinylalkyle en C₁₋₆ ou un pyrimidinylalkyle en C₁₋₆, lesdits phénylalkyle en C₁₋₆, pyridinylalkyle en C₁₋₆ et pyrimidinylalkyle en C₁₋₆ sont non substitués ou substitués par un, deux ou trois substituants indépendamment choisis parmi un halogène, un alkyle en C₁₋₆, un alcoxy en C₁₋₆, un cyano, un carboxy, un carbamoyle, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un alkyle en C₁₋₆-sulfonyle, un alcoxy en C₁₋₆-carbonyle, un alcoxy en C₁₋₆-alkyle en C₁₋₆-aminocarbonyle, un pyrrolidinylcarbonyle et un pipéridinylcarbonyle ;

15

R³ représente H ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel

R¹ représente un méthyle, un éthyle, un propyle, un butyle, un chloropropyle, un cyclohexylméthyle, un méthoxyéthyle, un méthoxypropyle, un pyrrolidinylpropyle ou un trifluoroéthyle ;

20

R² représente un isobutyle, un benzyle, un chlorobenzyle, un fluorobenzyle, un bromobenzyle, un chlorofluorobenzyle, un chlorométhylbenzyle, un dichlorobenzyle, un difluorobenzyle, un méthylbenzyle, un méthoxybenzyle, un cyanobenzyle, un carbamoylbenzyle, un trifluorométhylbenzyle, un méthylsulfonylbenzyle, un méthoxycarbonylbenzyle, un carboxybenzyle, un méthoxyéthylaminocarbonylbenzyle, un pipéridinylcarbonylbenzyle, un pyrrolidinylcarbonylbenzyle, un pyridinylméthyle, un chloropyridinylméthyle, un méthylpyridinylméthyle, un pyrimidinylméthyle ou un

25

méthylpyrimidinylméthyle ;

R³ représente H ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de celui-ci.

3. Composé selon la revendication 1, dans lequel R¹ représente un alkyle en C₁₋₆, un
5 halogénoalkyle en C₁₋₆ ou un alcoxy en C₁₋₆-alkyle en C₁₋₆.
4. Composé selon la revendication 3, dans lequel R¹ représente un méthyle, un éthyle, un propyle, un butyle, un chloropropyle, un trifluoroéthyle, un méthoxyéthyle ou un méthoxypropyle.
5. Composé selon la revendication 3, dans lequel R¹ représente un alkyle en C₁₋₆.
- 10 6. Composé selon la revendication 2 ou 5, dans lequel R¹ représente un méthyle, un éthyle ou un propyle.
7. Composé selon la revendication 1 ou 2 choisi parmi :
- la 6-amino-9-benzyl-2-(méthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-benzyl-2-(éthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- 15 la 6-amino-9-benzyl-2-(2-méthoxyéthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-benzyl-2-(butylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-benzyl-2-(3-méthoxypropylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifluoroéthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- 20 la 6-amino-9-benzyl-2-(cyclohexylméthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-[(4-chlorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-2-(méthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-2-(3-chloropropylsulfonimidoyl)-9-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropylsulfonimidoyl)-7H-
25 purin-8-one ;
- la 6-amino-9-[(4-chlorophényl)méthyl]-2-(méthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-[(6-chloro-3-pyridyl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-9-[(2-chlorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
- la 6-amino-2-(méthylsulfonimidoyl)-9-(3-pyridylméthyl)-7H-purin-8-one ;
- 30 le 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzonitrile ;
- le 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzamide ;

- la 6-amino-2-(méthylsulfonimidoyl)-9-(2-pyridylméthyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-2-(méthylsulfonimidoyl)-9-(4-pyridylméthyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-isobutyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(3-chlorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 5 la 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(trifluorométhyl)phényl]méthyl]-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(4-fluorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(4-bromophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(3,4-dichlorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-(3,4-difluorophénylméthyl)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 10 la 6-amino-9-[(4-chloro-3-méthyl-phényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylméthyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(4-chloro-3-fluorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(2,4-difluorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 le 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzonitrile ;
 15 le 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzamide ;
 la 6-amino-9-[(6-méthyl-3-pyridyl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(2-méthyl-4-pyridyl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(3-chloro-4-méthyl-phényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(4-méthylsulfonylphényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 20 le 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzoate de méthyle ;
 l'acide 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzoïque ;
 le 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]-N-(2-méthoxyéthyl)benzamide ;
 la 6-amino-9-[[4-(pipéridine-1-carbonyl)phényl]méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-
 25 one ;
 la 6-amino-2-(S-propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)phényl]méthyl]-7H-purin-8-one ;
 la 6-méthyl-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(pyrimidin-5-ylméthyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-méthyl-9-[(2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 30 la 6-amino-9-[(4-chlorophényl)méthyl]-2-(éthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-2-(éthylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylméthyl)-7H-purin-8-one ; et
 la 6-amino-2-(éthylsulfonimidoyl)-9-[(4-fluorophényl)méthyl]-7H-purin-8-one.

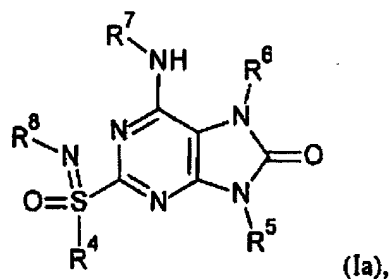
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 7 choisi parmi :

- la 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(4-chlorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(6-chloro-3-pyridyl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(4-fluorophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 5 la 6-amino-9-[(4-bromophényl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylméthyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(6-méthyl-3-pyridyl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 le 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzoate de méthyle ;
 l'acide 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]méthyl]benzoïque ;
 10 la 6-méthyl-9-[(2-méthylpyrimidin-5-yl)méthyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;
 la 6-amino-9-[(4-chlorophényl)méthyl]-2-(éthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ; et
 la 6-amino-2-(éthylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylméthyl)-7H-purin-8-one.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 choisi parmi :

- la 6-amino-9-[(4-chlorophényl)méthyl]-2-(éthylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ; et
 15 la 6-amino-2-(éthylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylméthyl)-7H-purin-8-one.

10. Composé de formule (Ia),



dans laquelle

- R⁴ représente un alkyle en C₁₋₆, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un cycloalkyle en C₃₋₇—alkyle en
 20 C₁₋₆, un alcoxy en C₁₋₆—alkyle en C₁₋₆ ou un pyrrolidinylalkyle en C₁₋₆ ;
 R⁵ représente un alkyle en C₁₋₆, un phénylalkyle en C₁₋₆, un pyridinylalkyle en C₁₋₆ ou un
 pyrimidinylalkyle en C₁₋₆, lesdits phénylalkyle en C₁₋₆, pyridinylalkyle en C₁₋₆ et
 pyrimidinylalkyle en C₁₋₆ sont non substitués ou substitués par un, deux ou trois
 substituants indépendamment choisis parmi un halogène, un alkyle en C₁₋₆, un alcoxy
 25 en C₁₋₆, un cyano, un carboxy, un carbamoyle, un halogénoalkyle en C₁₋₆, un alkyle en
 C₁₋₆—sulfonyle, un alcoxy en C₁₋₆—carbonyle, un alcoxy en C₁₋₆—alkyle en
 C₁₋₆—aminocarbonyle, un pyrrolidinylcarbonyle et un pipéridinylcarbonyle ;

R⁶ représente H ou un alkyle en C₁₋₆-C(O)O-alkyle en C₁₋₆ ;

R⁷ représente H, un alkyle en C₁₋₆, un cycloalkyle en C₃₋₇ ou un alkyle en C₁₋₁₀-carbonyle ;

R⁸ représente H, un alkyle en C₁₋₆-carbonyle, un carboxyalkyle en C₁₋₆-carbonyle, un alkyloxy en C₁₋₆-carbonylalkyle en C₁₋₆-carbonyle ou un benzoyle ;

5 à condition que R⁶, R⁷ et R⁸ ne représentent pas simultanément H ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un énantiomère ou un diastéréoisomère de celui-ci.

11. Composé selon la revendication 10 choisi parmi :

le N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]pentanamide ;

le N-[[6-amino-9-[(4-chlorophényl)méthyl]-8-oxo-7H-purin-2-yl]-oxo-propyl-λ⁴-

10 sulfanylidène]acétamide ;

le N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-méthyl-oxo-λ⁴-sulfanylidène]acétamide ;

l'acide 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]amino]-4-oxo-butanoïque ;

l'acide 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]amino]-4-

15 oxo-butanoïque ;

l'acide 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]amino]-4-oxo-butanoïque ;

le 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]amino]-3-oxo-butanoate d'éthyle ;

20 le 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle ;

le 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]amino]-4-oxo-butanoate d'éthyle ;

le N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]benzamide ;

25 le N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]benzamide ;

le N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidène]benzamide ;

la 9-benzyl-6-(éthylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;

la 6-(éthylamino)-9-[(6-méthyl-3-pyridyl)méthyl]-2-(S-propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;

30 la 9-[(4-chlorophényl)méthyl]-6-(éthylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;

la 9-benzyl-6-(propylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;

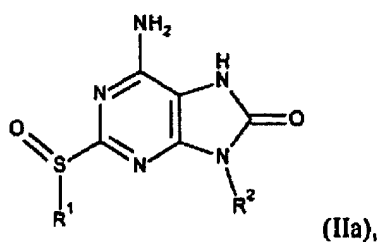
la 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;

la 9-benzyl-6-(cyclopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one ;

- le N-[9-[(4-chlorophényl)méthyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamide ;
- le N-[9-[(4-chlorophényl)méthyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]acétamide ;
- le N-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]pentanamide ;
- 5 le N-[9-[(4-chlorophényl)méthyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-éthyl-butanamide ;
- le N-[9-[(4-chlorophényl)méthyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-3-méthyl-butanamide ;
- le N-[9-[(4-chlorophényl)méthyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-méthyl-
- 10 pentanamide ;
- le N-[9-[(4-chlorophényl)méthyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2,2-diméthyl-propanamide ;
- le N-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamide ;
- l'acétate de [6-amino-9-benzyl-2-(méthylsulfonimidoyl)-8-oxo-purin-7-yl]méthyle ;
- 15 l'acétate de [6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]méthyle ;
- le 2,2-diméthylpropanoate de [6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]méthyle ; et
- l'acétate de 1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]éthyle.

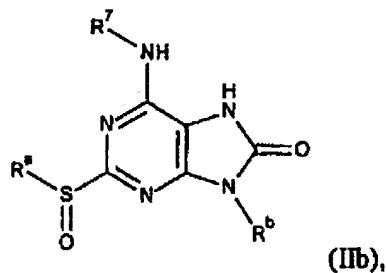
12. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11
- 20 comprenant les étapes suivantes :

(a) la réaction d'un composé de formule (IIa),



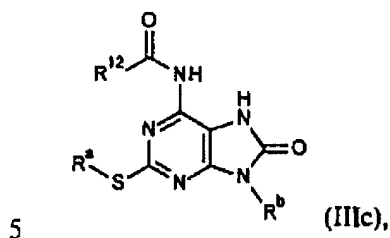
avec un réactif d'iminination ;

(b) la réaction d'un composé de formule (IIb),



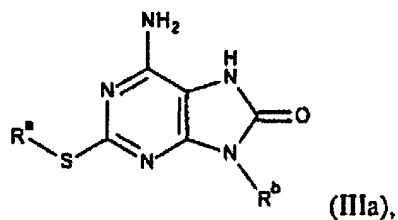
avec un réactif d'imination ; dans laquelle R^a représente R^1 ou R^4 , R^b représente R^2 ou R^5 , R^7 représente un alkyle en C_{1-6} ou un cycloalkyle en C_{3-7} ;

(c) la réaction d'un composé de formule (IIIc),



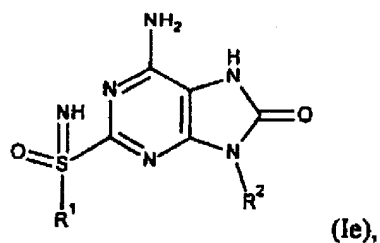
avec un oxydant suivi d'un réactif d'imination, dans laquelle R^a représente R^1 ou R^4 , R^b représente R^2 ou R^5 , R^{12} représente un alkyle en C_{1-10} ;

(d) la réaction d'un composé de formule (IIIa),



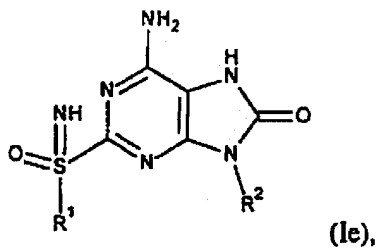
10 avec un oxydant suivi d'un réactif d'imination, dans laquelle R^a représente R^1 ou R^4 , R^b représente R^2 ou R^5 ;

(e) la réaction d'un composé de formule (Ie),



avec un halogénoester ;

15 (f) la réaction d'un composé de formule (Ie),



avec un anhydride carboxylique ou un chlorure d'acyle ;

dans lequel R¹, R², R⁴ et R⁵ sont tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 29.

- 5 13. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable, énantiomère ou diastéréoisomère selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une utilisation comme substance thérapeutiquement active.
14. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 et un véhicule thérapeutiquement inerte.
- 10 15. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable, énantiomère ou diastéréoisomère selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour une utilisation dans le traitement ou la prophylaxie d'une infection par le virus de l'hépatite B.