

(12) BREVET D'INVENTION

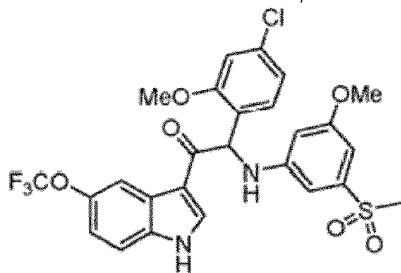
- (11) N° de publication : **MA 43507 B1**
- (43) Date de publication : **31.08.2021**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/404; A61P 31/14; C07D 209/04; C07D 513/08; C07D 471/08; C07D 487/08; C07D 209/14**

-
- (21) N° Dépôt : **43507**
- (22) Date de Dépôt : **04.05.2016**
- (30) Données de Priorité : **08.05.2015 EP 15166900**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/059975 04.05.2016**
- (71) Demandeur(s) :
- **Janssen Pharmaceuticals, Inc., 1125 Trenton-Harbourton Road Titusville, NJ 08560 (US)**
 - **Katholieke Universiteit Leuven, KU Leuven Research & Development Waaistraat 6, bus 5105 3000 Leuven (BE)**
- (72) Inventeur(s) : **JONCKERS, Tim, Hugo, Maria ; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard ; KESTELEYN, Bart, Rudolf, Romanie ; BONFANTI, Jean-François ; BARDIOT, Dorothee, Alice, Marie-Eve ; MARCHAND, Arnaud, Didier, M**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16723965.6**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS D'INDOLE MONO OU DI-SUBSTITUÉ EN TANT QU'INHIBITEURS DE RÉPLICATION DU VIRUS DE LA DENGUE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés indole monosubstitués ou disubstitués, des méthodes pour prévenir ou traiter les infections provoquées par le virus de la dengue à l'aide de tels composés. La présente invention concerne également lesdits composés qui sont destinés à être utilisés en tant que médicaments, de préférence destinés à être utilisés en tant que médicaments pour traiter ou prévenir les infections provoquées par le virus de la dengue. La présente invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques ou des préparations combinées de ces composés, des compositions ou des préparations qui sont utilisées en tant que médicaments, de préférence pour la

prévention ou le traitement d'infections provoquées par le virus de la dengue. L'invention concerne également des procédés de préparation de ces composés.

Revendications

1. Composé ou sa forme stéréoisomérique, un sel pharmaceutiquement acceptable, ou solvate de celui-ci, ledit composé étant



2. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant : énantiomère 9A,
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 6,26 (d, *J* = 7, 9 Hz, 1 H) 6,55 à 6,62 (m, 2 H) 6,91 (t, *J* = 1,5 Hz, 1 H) 6,98 (dd, *J* = 8, 4, 2, 0 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7, 9 Hz, 1 H) 7,13 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 7,21 (dd, *J* = 8,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 0, 9 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 12,29 (br s, 1 H)

LC/MS (méthode LC-A) : R_t 1,20 min, MH⁺ 583

[α]_D²⁰: + 130, 3° (c 0,555, DMF)

SFC chirale (méthode SFC-E) : R_t 3,10 min, MH⁺ 583, pureté chirale 100 %.

3. Composé selon la revendication 1, ledit composé étant : énantiomère 9B,
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 6,26 (d, *J* = 7, 9 Hz, 1 H) 6,56 à 6,62 (m, 2 H) 6,92 (t, *J* = 2,0 Hz, 1 H) 6,98 (dd, *J* = 8,1, 2, 0 Hz, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H) 7, 13 (d, *J* = 2, 0 Hz, 1 H) 7, 22 (dd, *J* = 8, 8, 1,8 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 8, 4 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J* = 8, 8 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 12,30 (br s, 1 H)

LC/MS (méthode LC-A) : R_t 1,20 min, MH⁺ 583

[α]_D²⁰: -133,2° (c 0,5, DMF)

SFC chirale (méthode SFC-E) : R_t 3,50 min, MH⁺ 583, pureté chirale 100 %.

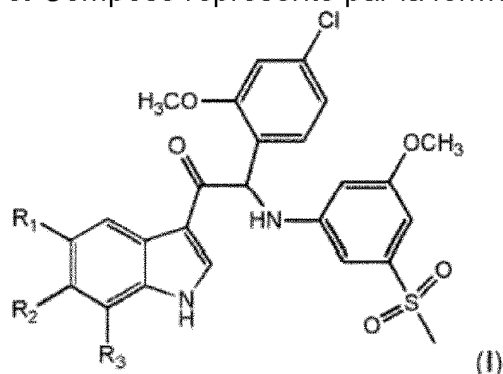
4. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou une forme stéréoisomérique, un sel pharmaceutiquement acceptable, ou un solvate de celui-ci conjointement avec un ou plusieurs excipients, diluants ou supports pharmaceutiquement acceptables.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou une forme stéréoisomérique, un sel pharmaceutiquement acceptable, ou solvate de celui-ci ou composition pharmaceutique selon la revendication 4 pour une utilisation en tant que médicament.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou une forme stéréoisomérique, un sel pharmaceutiquement acceptable, ou solvate de celui-ci ou composition pharmaceutique selon la revendication 4 pour une utilisation dans le traitement de la dengue.

7. Composé selon la revendication 6, le composé étant administré en tant que produit cristallin ou amorphe.

8. Composé représenté par la formule structurale suivante (I)



une forme stéréoisomérique, un sel pharmaceutiquement acceptable, ou solvate de celui-ci ;

R_1 étant OCF_3 , R_2 étant H et R_3 étant H,

pour une utilisation dans l'inhibition de la réplication d'un ou plusieurs virus de la dengue dans un échantillon biologique ou un patient.

9. Composé pour une utilisation selon la revendication 8 comprenant en outre la co-administration d'un agent thérapeutique supplémentaire.

10. Composé pour une utilisation selon la revendication 9, ledit agent thérapeutique supplémentaire étant choisi parmi un agent antiviral et un vaccin contre la dengue, ou les deux.

11. Procédé pour la synthèse d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 comprenant les étapes de :

- a) conversion de l'acide 2-(4-chloro-2-méthoxyphényl)acétique (II) en le chlorure de 2-(4-chloro-2-méthoxyphényl)acétyle (III) avec un réactif de chloration ;
- b) réaction de Friedel-Crafts du chlorure d'acide (III) avec un indole substitué de formule générale (IV) réalisée à l'aide d'un réactif de type acide de Lewis dans un solvant approprié et dans des conditions de réaction appropriées, pour fournir l'indole 3-acylé de formule générale (V), R_1 étant OCF_3 , R_2 étant H et R_3 étant H ;
- c) bromation de (V) avec un réactif dans un solvant approprié, pour fournir les composés de formule générale (VI) ;
- d) réaction des composés de formule générale (VI) avec la 3-méthoxy-5-(méthylsulfonyl)-aniline (VII) dans un solvant approprié et à l'aide d'une base pour fournir les composés de formule générale I en tant que mélanges racémiques ;
- e) séparation chirale des composés de formule générale I pour fournir les énantiomères A et B de formule générale I, R_1 étant OCF_3 , R_2 étant H et

MA

43507B1

R₃ étant H,

