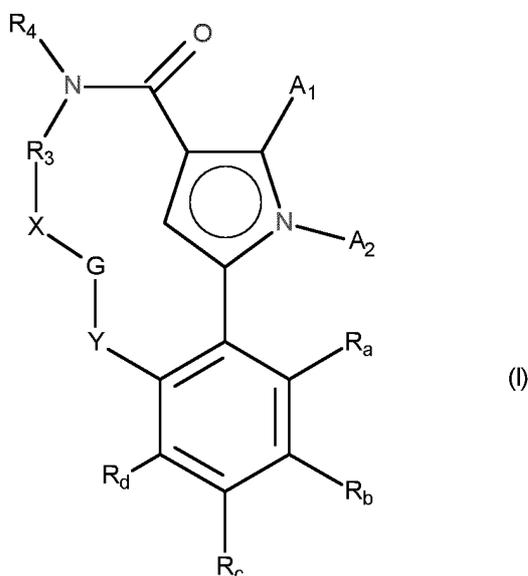


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50450 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/407; C07D 498/22; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2023**
-
- (21) N° Dépôt : **50450**
- (22) Date de Dépôt : **24.10.2018**
- (30) Données de Priorité : **25.10.2017 FR 1760078**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/079113 24.10.2018**
- (71) Demandeur(s) :
- **Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**
 - **Vernalis (R&D) Limited, Granta Park Cambridge CB21 6GB (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **STARCK, Jérôme-Benoît ; CHEN, I-Jen ; LE TIRAN, Arnaud ; FEJES, Imre ; DURAND, Didier ; ORTUNO, Jean-Claude ; NYERGES, Miklós ; LIGETI, Melinda**
- (74) Mandataire : **TOUNINA CONSTLING**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 18796605.6
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX DERIVES MACROCYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**
- (57) Abrégé : Composé de formule (I): dans laquelle A1, A2, Ra, Rb, Rc, Rd, R3, R4, X, Y et G sont tels que définis dans la description, et leur utilisation dans la fabrication de médicaments.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :

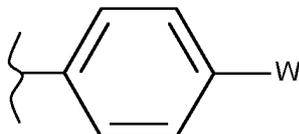


dans laquelle :

- 5
- ◆ A₁ et A₂ représentent chacun un groupement méthyle,
 - ◆ G représente un groupe –NR₇–, un groupe 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinylène éventuellement substitué par un groupement T, un groupe 2,3-dihydro-1*H*-isindolylène éventuellement substitué par un groupement T, ou un groupe pipéridinylène,
- 10
- ◆ T représente un atome d'hydrogène, un alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène, un groupement alkyl(C₁-C₄)-NR₁R₂, ou un groupement alkyl(C₁-C₄)-OR₆,
 - ◆ X représente un groupe (C₂-C₈)alkylène, dont 1 à 3 chaînons peuvent être remplacés par un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et N-R₅, ou par un groupe arylène ou hétéroarylène,
- 15
- ◆ Y représente un groupe –CH₂– ou –CO–,
 - ◆ R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle,

- ◆ R_3 et R_4 sont tels que :

- l'un d'eux représente un groupement phényl de formule suivante:



- 5 dans lequel W représente un groupe hydroxy ou un groupe phosphate choisi parmi –
 $OPO(OM)(OM')$, $-OPO(OM)(O\cdot M_1^+)$, $-OPO(O\cdot M_1^+)(O\cdot M_2^+)$, $-OPO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$,
 $-OPO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, et $-OPO(O\cdot M_1^+)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, dans
 lesquels M et M' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome
 d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement
 10 alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou
 ramifié, un cycloalkyle ou un hétérocycloalkyle, tous deux constitués de 5 à 6
 chaînons, tandis que M_1^+ et M_2^+ représentent indépendamment l'un de l'autre un
 cation monovalent pharmaceutiquement acceptable, M_3^{2+} représente un cation
 divalent pharmaceutiquement acceptable et n est un nombre entier compris entre 1 et
 5,
 15 - tandis que l'autre représente un groupement aryle, hétéroaryle, hétérocycloalkyle,
 cycloalkyle ou alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, étant entendu qu'un ou plusieurs
 atomes de carbone des groupements précédents, ou de leurs éventuels substituants,
 peut(vent) être deutéré(s),
 20 ◆ R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou
 ramifié,
 ◆ R_6 et R_7 représentent indépendamment les uns des autres un atome d'hydrogène ou
 un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
 ◆ R_a , R_c et R_d représentent chacun un atome d'hydrogène et R_b représente un atome
 d'hydrogène ou d'halogène

25 étant entendu que :

- par "aryle", on entend un groupement phényle, naphthyle, biphényle ou indényle,
- par "hétéroaryle", on entend tout groupement mono ou bi-cyclique constitué de 5 à
 10 chaînons, possédant au moins une partie aromatique, et contenant de 1 à 4

hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, azote et azote quaternaire,

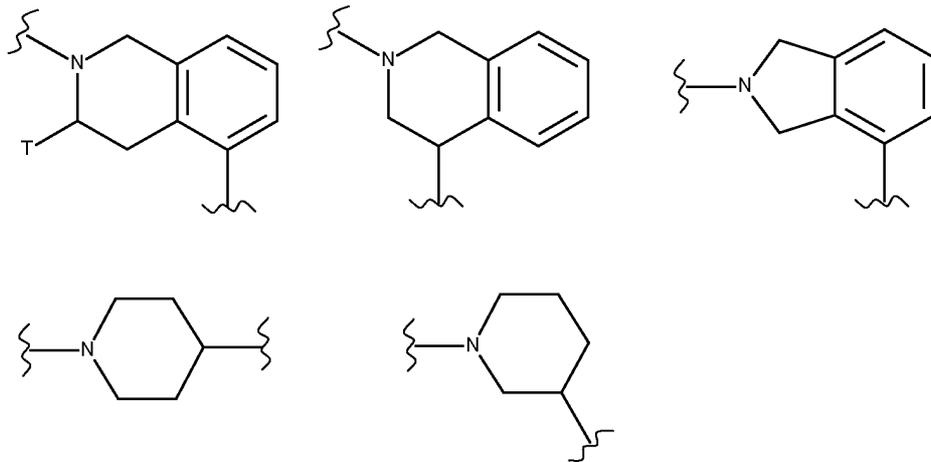
- par "cycloalkyle", on entend tout groupement carbocyclique non aromatique, mono ou bi-cyclique, contenant 3 à 10 chaînons,
- par "hétérocycloalkyle", on entend tout groupement non aromatique mono ou bi-cyclique, fusionné ou spiro, constitué de 3 à 10 chaînons, et contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, SO, SO₂ ou azote,
- par arylène, hétéroarylène, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléinylène, 2,3-dihydro-1*H*-isoindolylène ou pipéridinylène, on entend un groupe aryl, hétéroaryl, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine ou pipéridine divalent,

10 les groupements aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupements alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi : alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe hydroxy, morpholinyl, 3-3-difluoropiperidinyl ou 3-3-difluoropyrrolidinyl ; spiro (C₃-C₆) ; alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe morpholinyl ; (C₁-C₆)alkyl-S- ; hydroxy ; oxo ; *N*-oxyde ; nitro ; cyano ; -COOR' ; -OCOR' ; NR'R'' ; polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ; trifluorométhoxy ; (C₁-C₆)alkylsulfonyl ; halogène ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ; hétéroaryle ; aryloxy ; arylthio ; cycloalkyle ; hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyles (C₁-C₆) linéaires ou ramifiés ; étant entendu que R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe méthoxy,

ses énantiomères, diastéréoisomères, ou ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

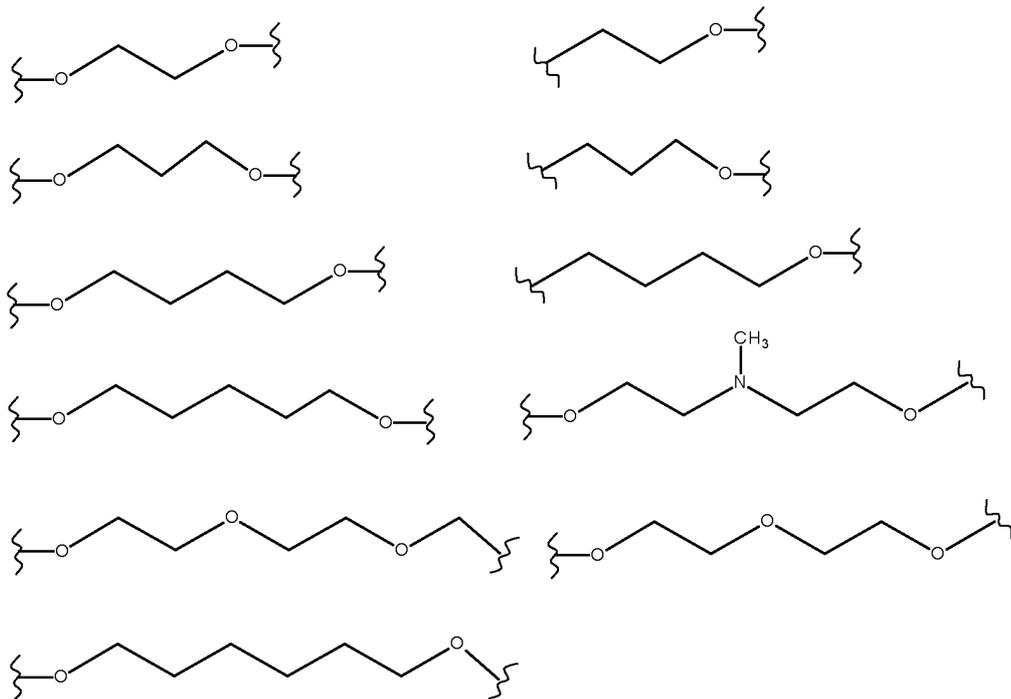
25 **2.** Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel Y représente un groupe -CO-.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 dans lequel G représente un groupe choisi parmi les groupes suivants:



où T représente un groupe méthyle ou un groupe (4-morpholinyl)méthyle.

4. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel X représente un groupe choisi parmi les groupes suivants :



5

5. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4 dans lequel l'un des groupes R_3 ou R_4 représente un groupe 4-hydroxyphényl tandis que l'autre représente un groupe choisi dans la liste suivante :

- un groupe phényl éventuellement substitué par un groupement cyano,

- un groupe pyrazolyl,
- un groupe 1-méthyl-1*H*-pyrazolyl,
- un groupe 1-(tétrahydrofuran-3-yl)-1*H*-pyrazolyl,
- un groupe 5-méthyl-2-cyano-1*H*-pyrrolyl,
- 5 - un groupe 1-méthyl-2-cyano-1*H*-pyrrolyl,
- un groupe 1,2-diméthyl-1*H*-pyrrolyl,
- un groupe 1,5-diméthyl-2-cyano-1*H*-pyrrolyl,
- un groupe pyrimidinyl,
- un groupe éthyl,
- 10 - un groupe pyridinium.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 5 dans lequel R₄ représente un groupe 4-hydroxyphényl.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 5 dans lequel R₃ représente un groupe 4-hydroxyphényl.

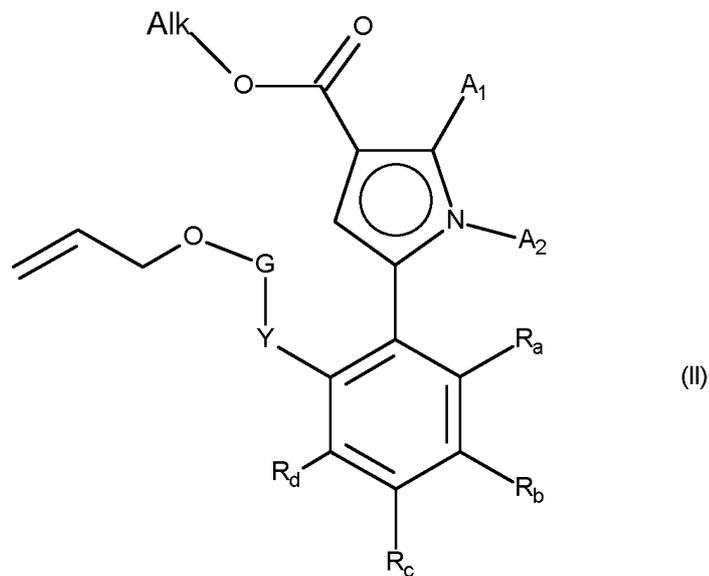
15 **8.** Composé de formule (I) selon la revendication 7 dans lequel R₃ représente un groupe 4-hydroxyphényl et G représente un groupe pipéridinylène.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi le groupe suivant :

- 6-chloro-14-(4-hydroxyphényl)-10,11-diméthyl-2,13-dioxo-20,23-dioxa-1,10,14-triazahexacyclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tétratriaconta-
20 3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undécaène-17-carbonitrile,
- 11-chloro-4-(4-hydroxyphényl)-1,7,8-triméthyl-4,16,17,23,24,25-hexahydro-
1*H*,14*H*-15,18-méthano-6,9-(méthéno)dibenzo[b,h]pyrazolo[4,3-
p][1,6,11,15]oxatriazacycloicosine-5,14(8*H*)-dione,
- 6-chloro-14-(4-hydroxyphényl)-10,11-diméthyl-2,13-dioxo-23-oxa-1,10,14-
25 triazahexacyclo[26.3.1.1~9,12~.1~15,19~.0~3,8~.0~24,29~]tétratriaconta-
3,5,7,9(34),11,15(33),16,18,24,26,28-undécaène-17-carbonitrile,
- 11-chloro-4-(4-hydroxyphényl)-1,7,8-triméthyl-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-
octahydro-1*H*,14*H*-15,18-méthano-6,9-(méthéno)dibenzo[b,h]pyrrolo[3,2-
p][1,6,11,15]oxatriazacycloicosine-2-carbonitrile,
- 30 - 11-chloro-4-(4-hydroxyphényl)-1,7,8-triméthyl-5,14-dioxo-1,4,5,8,16,17,23,24-
octahydro-14*H*-15,18-méthano-6,9-(méthéno)dibenzo[l,r]pyrrolo[2,3-
d][1,6,10,15]oxatriazacyclononadécine-2-carbonitrile,

- 11-chloro-4-(4-hydroxyphényl)-1,7,8-triméthyl-1,4,16,21,22,23-hexahydro-14H-15,21-méthano-6,9-(méthéno)dibenzo[j,o]pyrazolo[3,4-b][1,4,8,13]oxatriazacyclononadécine-5,14(8H)-dione,
- 5 - (16S ou R)-11-chloro-4-(4-hydroxyphényl)-1,7,8,16-tétraméthyl-5,14-dioxo-4,5,8,16,17,23,24,25-octahydro-1H,14H-15,18-méthano-6,9-(méthéno)dibenzo[b,h]pyrrolo[3,2-p][1,6,11,15]oxatriazacycloicosine-2-carbonitrile,
- 4-[16-chloro-3-hydroxy-19,20-diméthyl-13,22-dioxo-6,7,8,9,10,11,19,22-octahydro-13H,23H-8,12-méthano-21,18-
- 10 (méthéno)dibenzo[b,j][1,4,8,13]oxatriazacyclononadécin-23-yl]-1,5-diméthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile,
- 10-fluoro-2-(4-hydroxyphényl)-5,6-diméthyl-24,27,30-trioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexacyclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undécaène-3,14-dione,
- 15 - 10-chloro-2-(4-hydroxyphényl)-5,6-diméthyl-24,30-dioxa-2,6,15,32,35-pentaazahexacyclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undécaène-3,14-dione,
- 10-chloro-2-(4-hydroxyphényl)-5,6,27-triméthyl-24,30-dioxa-2,6,15,27,32,35-hexazahexacyclo[29.2.2.1~4,7~.1~15,19~.0~8,13~.0~18,23~]heptatriaconta-
- 20 1(33),4,7(37),8,10,12,18,20,22,31,34-undécaène-3,14-dione,
- 11-chloro-4-(4-hydroxyphényl)-1,7,8-triméthyl-1,4,16,17,23,24-hexahydro-14H-15,18-méthano-6,9-(méthéno)dibenzo[l,r]pyrazolo[3,4-d][1,6,10,15]oxatriazacyclononadécine-5,14(8H)-dione.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1
25 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II):

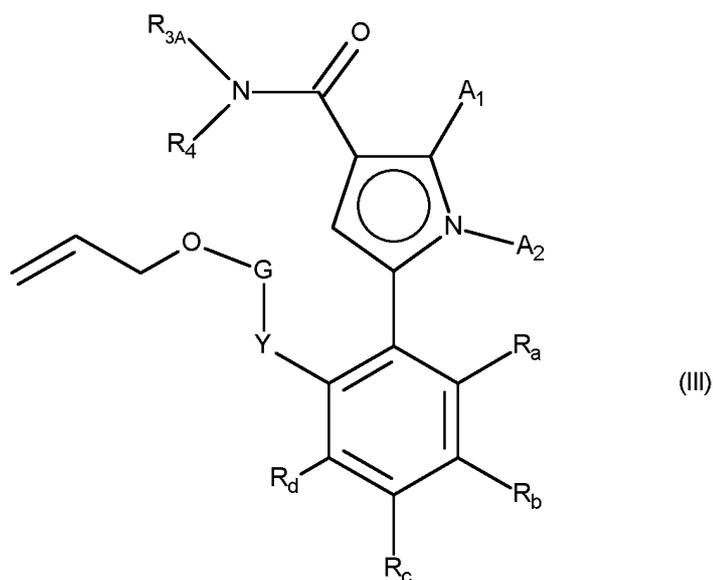


dans lequel A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , Y et G ont la même signification que dans la formule (I) définie dans la revendication 1, et Alk représente un groupe (C_1-C_6) alkyl linéaire ou ramifié,

composé de formule (II) dont la fonction ester $-OAlk$ est hydrolysée pour conduire à l'acide carboxylique ou au carboxylate correspondant, lequel peut être converti en le chlorure d'acyle ou l'anhydride correspondant, avant d'être couplé avec une amine NHR_3AR_4 , dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I), et R_{3A} représente :

- un groupement R_3 tel que défini dans la formule (I)
- ou un groupement $R_3-O-Alk'-Z$, $R_3-Alk'-Z$ ou R_3-Z dans lequel Alk' représente un groupe (C_1-C_6) alkyl linéaire ou ramifié, et Z représente un atome d'halogène ou un groupe $-OH$,

pour former le composé de formule (III) :



dans lequel A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_4 , Y et G ont la même signification que dans la formule (I),

lequel est soumis à une réaction de déprotection de la fonction alcool, suivie soit d'une substitution nucléophile intramoléculaire, soit d'une réaction de Mitsunobu, ou bien d'une substitution nucléophile aromatique,

5 pour conduire au composé de formule (I),

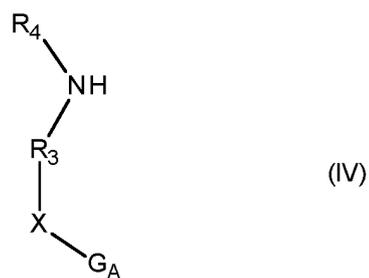
composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, qui peut être transformé en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,

10

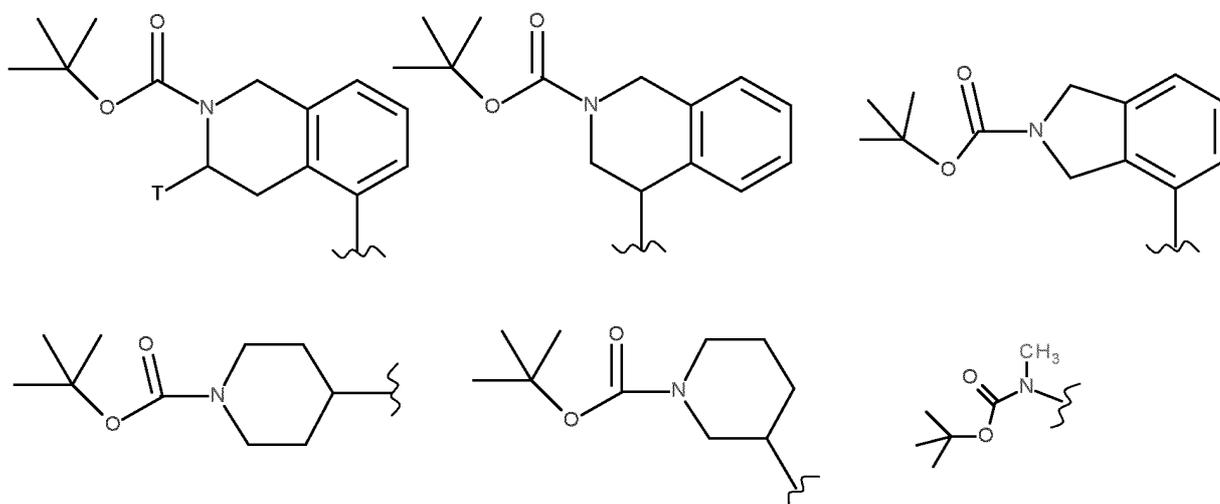
étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, les groupements hydroxy et amino des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1

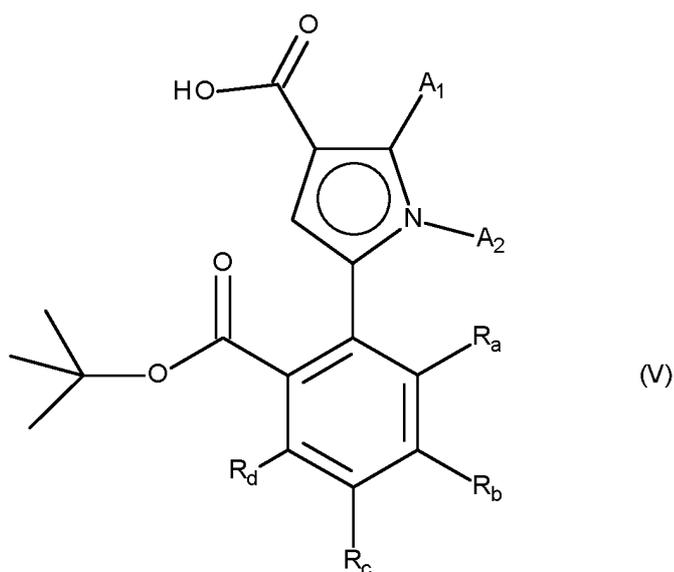
15 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (IV):



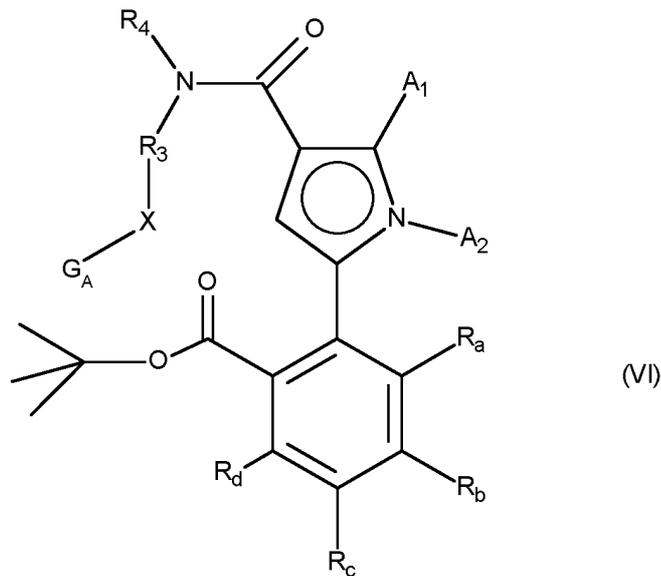
dans lequel R_3 , R_4 et X ont la même signification que dans la formule (I), et G_A représente un groupe choisi parmi la liste suivante :



composé de formule (IV) qui est ensuite couplé à un composé de formule (V) :



dans lequel A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , et R_d ont la même signification que dans la formule (I),
5 pour conduire au composé de formule (VI) :



dans lequel A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_3 , R_4 et X ont la même signification que dans la formule (I),

lequel est soumis à une réaction de déprotection suivie d'un couplage intramoléculaire pour conduire au composé de formule (I),

- 5 composé de formule (I) qui peut être purifié selon une technique classique de séparation, que peut être transformé en ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation,
- étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, les
- 10 groupements hydroxy et amino des réactifs ou intermédiaires de synthèse peuvent être protégés puis déprotégés pour les besoins de la synthèse.

12. Composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour son utilisation en tant qu'agent pro-apoptotique.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour son utilisation dans le traitement des cancers, des maladies auto-immunes et du système immunitaire.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 14 dans laquelle le cancer est choisi parmi la liste suivante : cancer de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, leucémie lymphoïde chronique, cancer colorectal, cancer de l'œsophage, du foie, leucémie lymphoblastique, lymphome non hodgkinien, mélanome, hémopathie maligne, myélome, cancer de l'ovaire, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate et cancer du poumon à petites cellules.

16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament utile en tant qu'agent pro-apoptotique.

17. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des cancers, des maladies immunitaires et auto-immunes.

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 17 dans laquelle le cancer est choisi parmi la liste suivante : cancer de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, leucémie lymphoïde chronique, cancer colorectal, cancer de l'œsophage, du foie, leucémie lymphoblastique, lymphome non hodgkinien, mélanome, hémopathie maligne, myélome, cancer de l'ovaire, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de la prostate et cancer du poumon à petites cellules.

19. Association d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les anti-métabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de kinases ou les anticorps.

20. Composition pharmaceutique contenant une association selon la revendication 19 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

- 21.** Association selon la revendication 19 pour son utilisation dans le traitement des cancers.
- 22.** Utilisation d'une association selon la revendication 19 pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des cancers.
- 5 **23.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour son utilisation en association avec une radiothérapie dans le traitement des cancers.