

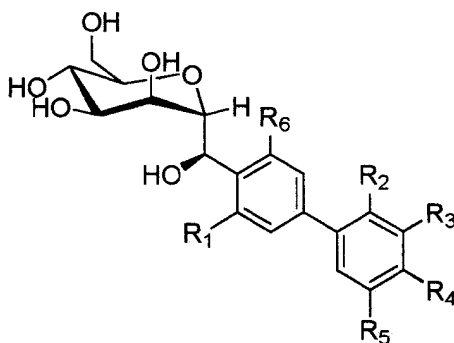
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53135 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/7034; C07D 309/10; A61P 31/04**
- (43) Date de publication : **30.11.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **53135**
- (22) Date de Dépôt : **08.07.2019**
- (30) Données de Priorité : **10.07.2018 US 201862695993 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2019/055806 08.07.2019**
- (71) Demandeur(s) :
- **GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB)**
 - **Fimbrion Therapeutics, Inc., 20 South Sarah Street Saint Louis MO 63108 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **WIDDOWSON, Katherine Louisa ; STEWART, Eugene L. ; BISHOP, Michael Joseph ; COLANDREA, Vincent J. ; LI, Yuehu ; STRAMBEANU, Iulia ; JANETKA, James Walter ; MCGRANE, Laurel Kathryn**
- (74) Mandataire : **SABA & CO.,TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19769220.5**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE C-MANNOSIDE UTILES POUR LE TRAITEMENT D'INFECTIONS DES VOIES URINAIRES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés et compositions de C-mannoside et leur application en tant que produits pharmaceutiques pour le traitement d'une maladie humaine. L'invention concerne également des procédés d'inhibition de l'activité FimH chez un sujet humain pour le traitement de maladies telles qu'une infection des voies urinaires.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

5



(I)

dans lequel

R₁ est CH₃, CF₃ ou Cl;

R₂ est F, Cl, OR' ou H;

10 R₃, R₄ et R₅ sont indépendamment H, F, Cl, Br, cycloalkyle en C₃₋₆, OR',
-N(alkyle en C₁₋₆)₂, alcényle en C₂₋₆, alcynyle en C₂₋₆ ou alkyle en C₁₋₆
éventuellement substitué avec jusqu'à sept atomes de fluor, jusqu'à un hydroxy,
jusqu'à un -N(alkyle en C₁₋₆)₂, et jusqu'à un -Oalkyle en C₁₋₆; à condition que R₃,
R₄ et R₅ ne soient pas tous l'hydrogène simultanément,

15 R₆ est H ou F,

R' est indépendamment H ou alkyle en C₁₋₆ éventuellement substitué avec jusqu'à sept atomes de fluor.

2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel R₁ est CH₃ ou CF₃.

20 3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R₁ est CH₃.

4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1, dans lequel

R₁ est CH₃ ou CF₃;

25 R₂ est H;

R₃ est F;

R₄ est CH₃, Cl, Br, vinyle, CF₃, F ou H;

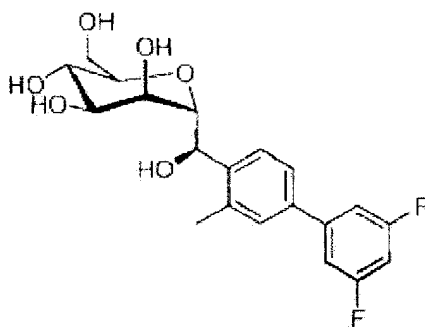
R₅ est F ou H; et

R₆ est H.

5. Composé selon la revendication 4 qui est choisi parmi :

- 5 le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3,4'-diméthyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)-(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyrane-3,4,5-triol;
- le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-chloro-3',5'-difluoro-3-méthyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyrane-3,4,5-triol;
- le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(4'-bromo-3',5'-difluoro-3-méthyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyrane-3,4,5-triol;
- 10 le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3-méthyl-4'-vinyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyrane-3,4,5-triol;
- le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-fluoro-3-méthyl-4'-(trifluorométhyl)-[1,1'-biphényl]-4-yl)(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyrane-3,4,5-
- 15 triol;
- le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3'-fluoro-3-méthyl-5'-(trifluorométhyl)-[1,1'-biphényl]-4-yl)(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyrane-3,4,5-triol;
- le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-hydroxy(3',4',5'-trifluoro-3-méthyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyrane-3,4,5-triol;
- 20 le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3-(trifluorométhyl)-[1,1'-biphényl]-4-yl)(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol; et
- le (2R,3S,4S,5S,6R)-2-((R)-(3',5'-difluoro-3-méthyl-[1,1'-biphényl]-4-yl)-(hydroxy)méthyl)-6-(hydroxyméthyl)tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol.

- 25 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le composé est



7. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 destiné à être utilisé en tant que médicament.

5 8. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 destiné à être utilisé dans la prévention ou le traitement d'une maladie ou d'une affection améliorée par l'inhibition de la fonction ou de l'activité de FimH.

10 9. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 destiné à être utilisé dans la prévention ou le traitement d'une infection bactérienne, de la maladie de Crohn (MC) et de la maladie inflammatoire de l'intestin (MII).

10. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 destiné à être utilisé dans la prévention ou le traitement d'une infection des voies urinaires (IVU).

15 11. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 10, dans lequel ladite infection des voies urinaires est récurrente ou chronique.

20 12. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 9, dans lequel ladite infection bactérienne est une infection bactérienne résistante aux antibiotiques.

13. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 conjointement avec un vecteur pharmaceutiquement acceptable.

25 14. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 formulé pour une administration orale (PO), en particulier dans laquelle ladite composition est un comprimé ou une capsule.

30 15. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6; et un autre agent thérapeutique.