

(12) BREVET D'INVENTION

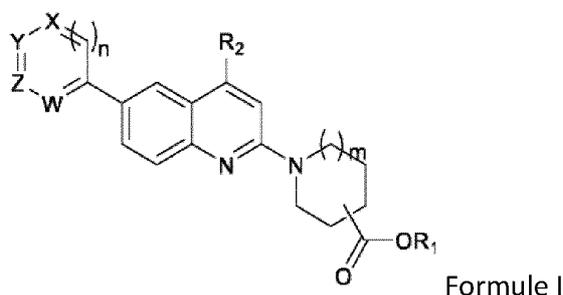
- (11) N° de publication : **MA 58187 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4709; A61K 31/506; A61P 31/06; C07D 409/14; C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 401/04**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **58187**
- (22) Date de Dépôt : **28.12.2020**
- (30) Données de Priorité : **13.03.2020 EP 20163200**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2020/062483 28.12.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Tecnimed, Sociedade Técnico-Medicinal, SA, Rua da Tapada Grande Nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra (PT)**
- (72) Inventeur(s) : **ALMEIDA FERREIRA, Ana Lúcia ; PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio ; SILVA SERRA, João Pedro ; DA COSTA PEREIRA ROSA, Carla Patrícia ; RAMOS DAMIL, João Carlos ; CORDEIRO SIMÕES, Ana Vanessa ; GOMES NEVES, Rita Isabel ; MARQUES HOMEM E SOUSA DOS SANTOS, Sara Alexandra**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :20851248.3

-
- (54) Titre : **QUINOLINES ANTIBACTÉRIENNES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés 6-substitués de quinoléine-2-pipéridine destinés à être utilisés dans le traitement et/ou la prévention de la tuberculose.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Composé de la formule générale I ou un sel, hydrate, solvate, *N*-oxyde, stéréoisomère, diastéréoisomère, énantiomère, atropoisomère ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable de celui-ci :



dans lequel

R_1 , R_2 , X, Y, Z, W, sont choisis indépendamment les uns des autres ;

R_1 est choisi parmi H ou C₁-C₆ alkyle ;

R_2 est choisi parmi H ou C₁-C₆ alkyle ;

X est choisi parmi N, O, S ou CR₃, et R₃ est choisi parmi H, halogène, C₁-C₆ alkoxy ou C₁-C₆ haloalkyle ;

Y est choisi parmi N ou CR₄, et R₄ est choisi parmi H, C₁-C₆ haloalkoxy, OH, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyle, halogène ou C₁-C₆ alkyle ;

Z est choisi parmi N ou CR₅, et R₅ est choisi parmi H, halogène, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyle, C₁-C₆ haloalkoxy, OH, NO₂ ou C₁-C₆ alkyle ;

W est choisi parmi N, ou CR₆, et R₆ est choisi parmi H, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyle, halogène ou C₁-C₆ haloalkoxy ;

m et n sont indépendamment choisis parmi 0 ou 1 ;

l'halogène est F ou Cl ;

à condition que le groupe connecté à la fraction de quinoléine sur C₆ soit un aryle

substitué, un hétéroaryle substitué ou non substitué ou un anneau hétéroaryle fusionné choisi parmi pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophényle, indolyle ou phényle,
 et que le C₃ ou C₄ du cycle pipéridinique qui est connecté à la fraction de quinoléine sur C₂ soit substitué par un groupe carboxylate.

2. Composé de la formule I selon la revendication 1, dans lequel

R₁ est choisi parmi H, CH₂CH₃ ou CH₃ ;

R₂ est choisi parmi H ou CH₃ ;

X est choisi parmi N, O, S ou CR₃, et R₃ est choisi parmi H, Cl, F, CF₃ ou OCH₃ ;

Y est choisi parmi N ou CR₄, et R₄ est choisi parmi H, F, Cl, CH₃, OH, CF₃, OCF₃, OCH(CH₃)₂ ou OCH₃ ;

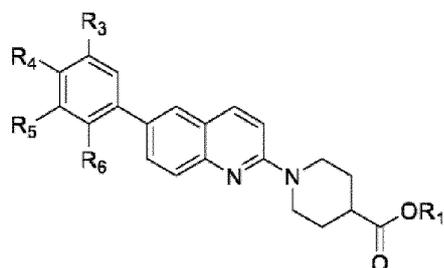
Z est choisi parmi N ou CR₅, et R₅ est H, OH, F, OCF₃, OCH₃, NO₂, CF₃ ou CH₃ ;

W est choisi parmi N ou CR₆ et R₆ est H, F, Cl, CF₃, OCH₃ ou OCF₃ ;

m et n sont indépendamment choisis parmi 0 ou 1 ;

à condition que le groupe connecté à la fraction de quinoléine sur C₆ soit un aryle substitué, un hétéroaryle substitué ou non substitué ou un anneau hétéroaryle fusionné choisi parmi pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophényle, indolyle ou phényle.

3. Composé de Formule II selon les revendications 1 ou 2, dans lequel



Formule II

R₁ est choisi parmi H ou CH₂CH₃ ;

R₃ est choisi parmi H, Cl, F, CF₃ ou OCH₃ ;

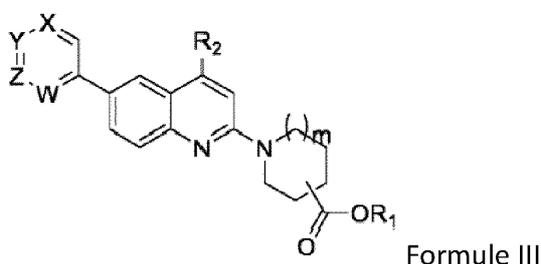
R₄ est choisi parmi H, OH, Cl, F, OCF₃, CH₃, CF₃, OCH(CH₃)₂ ou OCH₃ ;

R₅ est choisi parmi H, OH, F, OCF₃, CF₃, CH₃, OCH₃ ou NO₂ ;

R₆ est choisi parmi H, Cl, F, CF₃ ou OCF₃ ou OCH₃ ;

à condition que le groupe connecté à la fraction de quinoléine sur C₆ soit un aryle substitué, un hétéroaryle substitué ou non substitué ou un anneau hétéroaryle fusionné choisi parmi l'indolyle ou le phényle.

4. Composé de Formule III selon les revendications 1 ou 2, dans lequel



R₁ est choisi parmi H, CH₂CH₃ ou CH₃ ;

R₂ est choisi parmi H et CH₃ ;

X est choisi parmi N, ou CR₃, et R₃ est H ;

Y est choisi parmi N ou CR₄, et R₄ est choisi parmi H, CH₃, F, CF₃ ou OCH₃ ;

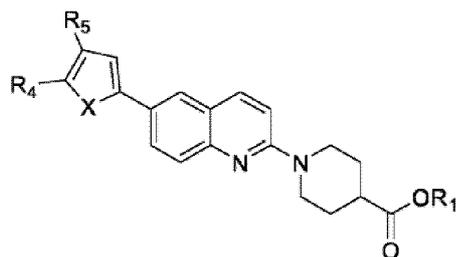
Z est choisi parmi N ou CR₅, et R₅ est choisi parmi H ou CH₃ ;

W est choisi parmi N ou CR₆, et R₆ est choisi parmi H ou F ;

m est choisi parmi 0 ou 1 ;

à condition que le groupe connecté à la fraction de quinoléine sur C₆ soit un aryle substitué, un hétéroaryle substitué ou non substitué ou un anneau hétéroaryle fusionné choisi parmi pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl ou pyrimidin-5-yl.

5. Composé de Formule IV selon les revendications 1 ou 2, dans lequel



Formule IV

X est O ou S ;

R₁ est choisi parmi H ou CH₂CH₃ ;

à condition que le groupe connecté à la fraction de quinoléine sur C₆ soit un hétéroaryle substitué ou non substitué ou un anneau hétéroaryle fusionné choisi parmi furan-2-yl ou benzothiophényle.

6. Composé selon la revendication 3, dans lequel

R₃ est H, Cl, F ou CF₃ ;

R₄ est H, Cl, F, OCF₃, OCH(CH₃)₂ ou OCH₃ ;

R₅ est H, Cl, F, OH, OCF₃ ou CF₃ ; et

R₆ est H, Cl, CF₃ or OCH₃.

7. Composé selon la revendication 4, dans lequel X et Z sont tous deux N, et R₅ est OCH₃.

8. Composé selon la revendication 4, dans lequel Y, Z ou W est N.

9. Composé selon la revendication 8, dans lequel Y est N.

10. Composé selon la revendication 8, dans lequel R₄ est OCH₃ ou CH₃ lorsque Z est N.

11. Composé selon la revendication 8, dans lequel W est N.

12. Composé selon la revendication 6-11 dans lequel R₁ est H ou CH₂CH₃.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le sel est un chlorhydrate.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est un :

Éthyle 1-(6-(4-(trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(4-(Trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(4-hydroxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-isopropoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(2-Méthoxypyrimidin-5-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(4-Isopropoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(3-fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(4-Hydroxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(3-Fluoro-4-isopropoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(3-Fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(3-fluoro-4-isopropoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(6-Méthoxypyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(6-méthoxypyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate de carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(furan-2-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(Furan-2-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(Pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate d'acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(2-chloro-4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(4-Méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(3-Méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(2-Chloro-4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(4-méthoxy-2-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate de carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-(trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-hydroxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(3-Hydroxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(4-Méthoxy-2-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(3-(Trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(3-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-nitrophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(pyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(6-fluoropyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(4-(Trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(2-fluoropyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(6-Fluoropyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate d'acide carboxylique ;

1-(6-(3-Nitrophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(2-méthylpyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3,5-diméthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(1H-indol-5-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(6-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(pyrimidin-5-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(1H-Indol-5-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate d'acide carboxylique ;

1-(6-(3,5-Diméthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(4-Fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(Pyrimidin-5-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(Pyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(6-méthylpyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(2-Fluoropyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate d'acide carboxylique ;

1-(6-(6-(Trifluorométhyl)pyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate d'acide carboxylique ;

1-(6-(2-Méthylpyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-3-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(pyridin-2-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(4-Méthyl-6-(pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

Éthyle 1-(4-méthyl-6-(pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-chloro-4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3,4-diméthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

1-(6-(Pyridin-2-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;

1-(6-(Pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-3-chlorhydrate d'acide carboxylique ;

Éthyle 1-(6-(4-chloro-3-fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-chlorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-chlorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pyrrolidine-3-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(benzo[b]thiophèn-2-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(2-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(2-(trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-méthoxy-3-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(4-chloro-3-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-chloro-4-fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(2-méthoxypyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(5-fluoropyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Éthyle 1-(6-(3-fluoropyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;

Méthyle 1-(6-(pyridin-4-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ; ou

1-(6-(6-méthylpyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate d'acide carboxylique.

15. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel le composé est choisi parmi :

- 1-(6-(4-(trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;
- éthyle 1-(6-(2-méthoxypyrimidin-5-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(3-fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- 1-(6-(3-fluoro-4-isopropoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;
- 1-(6-(3-fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;
- éthyle 1-(6-(6-méthoxypyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(2-chloro-4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- 1-(6-(4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;
- éthyle 1-(6-(4-méthoxy-2-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-chlorhydrate de carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(3-(trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(3-hydroxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- 1-(6-(3-(trifluorométhoxy)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-acide carboxylique ;
- éthyle 1-(6-(6-méthylpyridin-3-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(pyridin-2-yl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(4-chloro-3-fluorophényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ;
- éthyle 1-(6-(2-(trifluorométhyl)phényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate ; ou
- éthyle 1-(6-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)quinoléin-2-yl)pipéridin-4-carboxylate.

16. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes destiné à être utilisé en médecine ou en médecine vétérinaire.

17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-15 destiné à être utilisé dans le traitement ou la prévention de la tuberculose.

18. Composé destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes 16-17 en combinaison avec au moins un agent anti-VIH, préférablement dans lequel l'agent anti-VIH est choisi parmi un inhibiteur de protéase du VIH, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH, et un inhibiteur d'intégrase du VIH.

19. Composé destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes 16-18 en combinaison avec au moins un autre médicament antituberculeux, préférablement dans lequel le médicament antituberculeux est choisi parmi le groupe de isoniazide, rifamycine et dérivés, pyrazinamide, éthambutol, cyclosérine, éthionamide, streptomycine, amikacine, kanamycine, rifampicine (rifampicine), aminoglycosides, capréomycine, acide p-aminosalicylique, fluoroquinolones tels que la lévofloxacine, moxifloxacine ou gatifloxacine, ou des mélanges de ceux-ci.

20. Composé destiné à être utilisé selon l'une quelconque des revendications précédentes 18-19, dans lequel l'agent anti-HIV ou l'autre médicament antituberculeux est administré simultanément, séparément ou séquentiellement.

21. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes 1-15 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.