Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2715138 A1 2009/08/20

(21) 2 715 138

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2009/02/06
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2009/08/20
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2010/08/06
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2009/050195
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2009/101345
(30) Priorité/Priority: 2008/02/07 (FR08 50778)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 211/90* (2006.01), *A61K 31/437* (2006.01), *A61K 31/4422* (2006.01), *A61P 31/06* (2006.01), *C07D 471/04* (2006.01)

(71) Demandeurs/Applicants:
UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.), FR

(72) Inventeurs/Inventors:
BERNADOU, JEAN, FR;
BERNARDES-GENISSON, VANIA, FR;
DELAINE, TAMARA, FR;
QUEMARD, ANNAICK, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES ANTI-INFECTIEUX, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE

(54) Title: NOVEL ANTI-INFECTIOUS DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND USES OF SAID DERIVATIVES IN TREATMENT

(57) Abrégé/Abstract:
La présente invention est relative à des molécules d'inhibiteurs bi-substrats associant (i) une structure apparentée aux métabolites actifs de l'isoniazide et de type pyridine, pyridinium ou dihydropyridine ou structures apparentées et (ii) un substituant hydrophobe, à leur procédé de préparation, aux compositions pharmaceutiques les contenant et à leur utilisation à titre d'inhibiteur d'énoylréductase pour la préparation d'un médicament, notamment d'un médicament anti-infectieux pour le traitement de la tuberculose.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATIONEN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
20 août 2009 (20.08.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/101345 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 211/90 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 31/06* (2006.01)
A61K 31/4422 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/050195

(22) Date de dépôt international :
6 février 2009 (06.02.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08 50778 7 février 2008 (07.02.2008) FR

(71) Déposants *(pour tous les États désignés sauf US)* : **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S)** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). **UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III** [FR/FR]; 118, route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BERNADOU, Jean** [FR/FR]; 23 rue Devic, F-31400 Toulouse (FR). **BERNARDES-GENISSON, Vania** [BR/FR]; 5 rue de l'Esterel, F-31400 Toulouse (FR). **DELAINE, Tamara** [FR/FR]; 71 avenue Jules Julien, F-31400 Toulouse (FR). **QUEMARD, Annaïck** [FR/FR]; 21 chemin de Fontblazy, F-31450 Montgiscard (FR).

(74) Mandataire : **CABINET LAVOIX**; 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))*

WO 2009/101345 A1

(54) **Title** : NOVEL ANTI-INFECTIOUS DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME AND USES OF SAID DERIVATIVES IN TREATMENT

(54) **Titre** : NOUVEAUX DÉRIVÉS ANTI-INFECTIEUX, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS EN THÉRAPEUTIQUE

(57) **Abstract** : The invention relates to bi-substrate inhibitor molecules associating (i) a pyridine, pyridinium or dihydropyridine-type structure allied to active metabolites of isoniazide, or related structures, and (ii) a hydrophobic substituent. The invention also relates to the method for producing said molecules, to the pharmaceutical compositions containing said molecules, and to the use thereof as inhibitors of enoyl reductase for the preparation of a medicament, especially an anti-infectious medicament for the treatment of tuberculosis.

(57) **Abrégé** : La présente invention est relative à des molécules d'inhibiteurs bi-substrats associant (i) une structure apparentée aux métabolites actifs de l'isoniazide et de type pyridine, pyridinium ou dihydropyridine ou structures apparentées et (ii) un substituant hydrophobe, à leur procédé de préparation, aux compositions pharmaceutiques les contenant et à leur utilisation à titre d'inhibiteur d'énoylréductase pour la préparation d'un médicament, notamment d'un médicament anti-infectieux pour le traitement de la tuberculose.

NOUVEAUX DÉRIVÉS ANTI-INFECTIEUX, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT ET LEURS UTILISATIONS EN THERAPEUTIQUE

La présente invention est relative à des molécules de type inhibiteur bi-substrat associant un substituant hydrophobe à un analogue du métabolite actif de l'isoniazide, à leur procédé de préparation, aux compositions pharmaceutiques les contenant et à leur utilisation, notamment à titre d'inhibiteur d'énoyl-ACP (Acyl Carrier Protein) réductase, pour la préparation d'un médicament anti-infectieux, notamment d'un médicament antituberculeux.

Dans le cadre de la lutte contre les maladies infectieuses, le milieu médical est toujours en attente de nouvelles molécules actives pour lutter efficacement contre le problème crucial des résistances. A cet égard et à titre d'exemple, le traitement de la tuberculose, maladie en réémergence très préoccupante dans le monde depuis une vingtaine d'année, pose le problème du renouvellement des antibiotiques actuels de première ligne dont l'efficacité est très sensiblement affectée par les résistances développées par le germe responsable de cette pathologie.

L'invention repose sur la conception raisonnée de nouveaux composés basée sur une connaissance améliorée du mécanisme d'action d'un médicament de référence et des mécanismes de résistances.

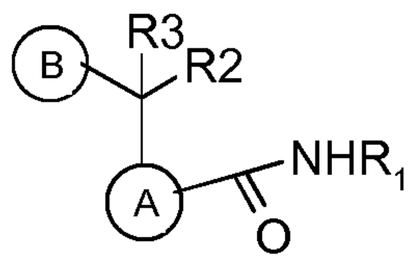
Le système d'élongation des acides gras (Système Fatty Acid Synthase II ou FAS-II) est nécessaire à la biosynthèse des acides mycoliques, constituants spécifiques et composants essentiels de l'enveloppe des mycobactéries, notamment de *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch), agent pathogène de la tuberculose, de *M. leprae*, agent de la lèpre, et d'autres mycobactéries pathogènes opportuniste (ex : *M. avium*, *M. ulcerans*, *M. marinum*). Cette cible thérapeutique potentielle se retrouve chez certains autres agents infectieux (ex *Plasmodium falciparum)* parasite responsable du paludisme).

L'isoniazide (INH) est un antibiotique antituberculeux de première ligne dont l'efficacité est de plus en plus limitée par l'apparition de souches de *M. tuberculosis* résistantes. Il s'agit d'une pro-drogue qui est activée par oxydation dans la mycobactérie grâce à une catalase peroxydase (KatG) avec formation d'adduits covalents isonicotinoyl-NAD (INH-NAD) considérés comme les métabolites actifs de l'isoniazide. Ces adduits sont d'excellents inhibiteurs d'InhA, une enzyme du système FAS-II. Des adduits analogues, isonicotinoyl-NADP (INH-NADP), inhibent également une autre enzyme du système FAS-II, la protéine MabA, qui présente une structure 3D apparentée à celle d'InhA. Les phénomènes de résistance développés consistent en grande partie en des mutations qui affectent principalement l'enzyme KatG (défaut d'activation). Des mutations sont également rencontrées aussi en moindre proportion au niveau de l'enzyme cible InhA (perte d'affinité de l'adduit inhibiteur pour sa cible *in vivo*) ou de son promoteur (surproduction de la cible). La conception d'inhibiteurs bi-substrats ne nécessitant pas d'étape d'activation préalable par KatG et interagissant de façon idéale au sein du site actif d'InhA avec des régions de la protéine excluant les sites de mutation les plus fréquemment rencontrés doit permettre de contourner en grand partie les problèmes actuels de résistance à l'INH.

Les présents inventeurs ont donc mis au point des inhibiteurs d'InhA de type bi-substrat associant (i) un motif dérivé des métabolites actifs de l'isoniazide de type pyridine, pyridinium ou dihydropyridine et structures apparentées, et (ii) un substituant hydrophobe visant le site du substrat.

Sans être lié par la théorie, les composés identifiés selon la présente invention possèdent également d'autres cibles et présentent des propriétés inhibitrices sur des souches bactériennes sans équivalent d'InhA, ce qui en fait des composés anti-infectieux à large gamme d'application.

La présente invention concerne des composés de formule générale (I):



(I)

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables,

dans laquelle :

- le cycle (A) représente un noyau aromatique ou non aromatique, de 6 chaînons, comportant éventuellement un ou plusieurs atomes d'azote, le(s) dit(s) atome(s) d'azote pouvant être éventuellement substitué(s) par

un groupe tétrahydrofurane éventuellement substitué, tel que le 2-hydroxyméthyl-tétrahydrofurane-3,4-diol ; ou par

un groupe $-CH_2-E$ où E représente un groupe électroattracteur, tel que -CONRR' ; -CO-SR ; phényle substitué par exemple par un groupe CN ou NO_2 ; -CO-OAlkyle ; -CO-OAlkyle-OH ; -O-Alkyle-OAc ; où R et R', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

plus préférentiellement, l'atome d'azote est éventuellement substitué par un groupe choisi parmi les groupes $–CH_2$-CO-OAlkyle ; $-CH_2$-CO-OAlkyle-OH, $-CH_2$-O-Alkyle-OAc ;

et/ou le(s) dit(s) atome(s) d'azote pouvant être présent(s) sous forme de sels de pyridinium, le contre-ion étant alors l'anion d'un atome d'halogène, tel que le bromure ou autre anion pharmaceutiquement acceptable ;

De préférence, (A) est un noyau phényle, pyridine, pyrazine ou dihydropyridine éventuellement substitué.

Plus préférentiellement, (A) représente un groupe dihydropyridine ou pyridine, éventuellement substitué par un groupe choisi parmi les groupes $–CH_2$-CO-OAlkyle, $-CH_2$-CO-OAlkyle-OH, $-CH_2$-O-Alkyle-OAC, et/ou éventuellement sous forme d'halogénure de pyridinium ;

- Ⓑ représente un groupe aryle ou hétéroaryle, mono ou bicyclique, de 5 à 10 chaînons, substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes –OH ; -(C_5-C_{20})Alkyle ; -O(C_2-C_{20})Alkyle ; -S(O)$_p$Alkyle où p=0, 1 ou 2 ; Alkényle ; Alkynyle ; -OAlkényle ; -C(=)O-Alkyle ; -C(=O)-Alkényle ; phényle substitué par un groupe Alkyle; Cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe Alkyle.

De préférence, Ⓑ est un noyau phényle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes –OH, -(C_5-C_{20})Alkyle ; -O(C_5-C_{20})Alkyle ; -S(O)$_p$(C_5-C_{20})Alkyle où p=0, 1 ou 2 ; (C_5-C_{20})Alkényle ; (C_5-C_{20})Alkynyle ; -O(C_5-C_{20})Alkényle ; -C(=)O-(C_5-C_{20})Alkyle ; -C(=O)-(C_5-C_{20})Alkényle ; phényle substitué par un groupe Alkyle (C_5-C_{20}); Cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe Alkyle.

Plus préférentiellement, Ⓑ est un noyau phényle substitué par un groupe -OH, -(C_5-C_{20})Alkyle, O(C_5-C_{20})Alkényle, O(C_5-C_{20})Alkyle, -S(O)$_p$Alkyle où p=0, 1 ou 2.

Plus préférentiellement, Ⓑ est substitué en position ortho ou méta ;

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe Alkyle et R2 et R3 forment ensemble un groupe =O ;

ou, alternativement,

R3 représente un groupe –OH ou O-alkyle et R2 forme avec R1 une liaison simple liant l'atome d'azote à l'atome de carbone substitué par R3, Ⓐ et Ⓑ, de façon à former un noyau indanone par fusion au cycle Ⓐ.

De préférence, R3=OH ou -OAlkyle et R1 et R2 forment ensemble une simple liaison, ou

R3 et R2 forment un groupe =O et R1 représente un atome d'hydrogène.

Dans ce qui précède et ce qui suit, il est entendu que les groupes -C(=O)NHR1 et C(R3)(R2)- Ⓑ sont situés sur deux positions adjacentes du noyau Ⓐ.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone, sauf mention contraire. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle ;
- groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique de 3 à 10 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, méthylcyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- groupe alkényle : un groupe aliphatique de 2 à 20 atomes de carbone mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques;
- groupe alkynyle : un groupe aliphatique de 2 à 20 atomes de carbone mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations acétyléniques;
- groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 5 et 10

atomes de carbone. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer un phényle ou naphthyle;

- groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 5 et 10 atomes de carbone et comprenant entre 1 et 3 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples de groupes hétéroaryles, on peut citer notamment la pyridine.

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

Ⓐ représente un groupe dihydropyridine, éventuellement substitué par un groupe choisi parmi -CH_2COOAlkyle, -CH_2COOAlkyleOH ;

Ⓑ représente un groupe phényle, substitué en position ortho ou méta, de préférence méta, par un groupe choisi parmi les groupes C_5-C_{20} alkyle, -OAlkyle, -OAlkényle, -OH, phényle éventuellement substitué par Alkyle

R1 et R2 forment ensemble une liaison simple et R3=OH, ou R1=H et R2 et R3 forment ensemble un groupe =O,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- 1-(3-dodécylphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;
- 1-(3-dodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;
- bromure de 1-(3-dodécylphényl)-5-[2-(éthyloxy)-2-oxoéthyl]-1-hydroxy-3-oxo-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridinium;
- 3-aminocarbonyl-[4-(3-dodécylbenzoyl)-1,4-dihydro-pyridin-1-yl] acétate d'éthyle ;
- 1-(3-octyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;
- 1-(2- dodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;
- 1-(3-octodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-[3-(dodécylthio)phényl]-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-(3-dodécyloxyphényl)-1-méthoxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-(propèn-3-yl)oxyphényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-hydroxyphényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-octylphényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-(4-nonylphényl)phényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- bromure de 1-[3-(dodécyloxy)phényl]-5-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*] pyridin-5-ium ;

- bromure de 1-[(3-(dodécyloxy)phényl)-1-hydroxy-5-[2-(3-hydroxypropoxy)-2-oxyéthyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-5-ium ;

- 3-aminocarbonyl-[4-(3-dodécyloxybenzoyl)-1,4-dihydropyridin-1-yl]acétate d’éthyle ;

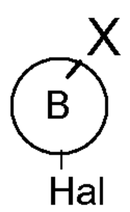
- 3-aminocarbonyl-[4-(3-dodécyloxybenzoyl)-1,4-dihydropyridin-1-yl]acétate de 3-hydroxypropyle ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables.

Selon un autre objet, la présente demande concerne également le procédé de préparation des composés de formule générale (I).

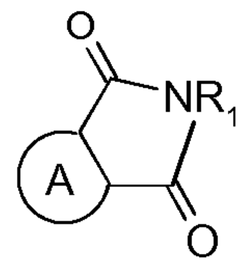
Conformément à l’invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé qui suit.

Plus précisément, selon un premier mode de réalisation, les composés de formule générale (I) dans laquelle R1 et R2 forment ensemble une liaison simple et R3 représente –OH peuvent être préparés par couplage d'un composé de formule générale (II) :



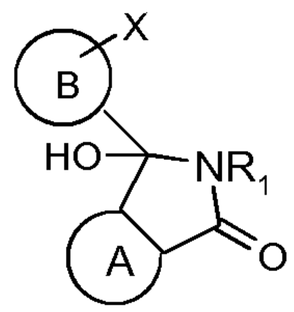
(II)

et d'un composé de formule générale (III) :



(III)

conduisant au composé de formule (IV) :



(IV)

dans lesquelles (A), (B) et R1 sont définis tel qu'en formule générale (I), Hal représente un atome d'halogène et X représente soit un atome d'hydrogène lorsque (B) n'est pas substitué, soit le substituant de (B) correspondant à la formule générale (I) désirée (dans ces deux cas, le composé (IV) correspond au composé (I)), soit un atome d'halogène le couplage étant suivi dans ce cas de la réaction de substitution de l'atome d'halogène du composé (IV) par le substituant de (B) approprié correspondant à la formule générale (I) désirée.

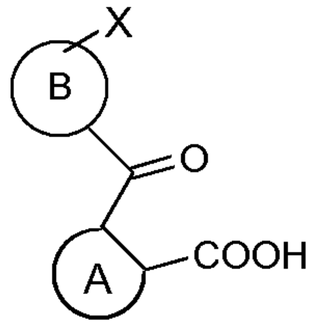
Généralement, la réaction de couplage est conduite en présence d'une base organique ou minérale telle que *n*-BuLi ou *t*-BuLi, dans un solvant tel que le THF, à température comprise entre -78° et la température ambiante, sous atmosphère inerte.

Généralement, la réaction de substitution est conduite par application ou adaptation des réactions de substitution connues de l'homme du métier, au moyen de réactifs appropriés. Ces réactions de substitution sont par exemple décrites dans March's *Advanced Organic Chemistry*, 5rd Ed., John Wiley and Sons, Inc. ou Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Ed. A titre représentatif,

par exemple, on peut citer la réaction de substitution conduisant au composé de formule générale (I) dans laquelle (B) est substitué par un groupe alkyle. Cette réaction peut notamment être réalisée au moyen d'acide alkylboronique, en présence de chlorure de diphénylphosphine ferrocène de palladium (II), d'oxyde d'argent et de carbonate de potassium.

Le composé de formule générale (II) est commercial ou peut être préparé par application ou adaptation de méthodes connues pour substituer le noyau (B) tel que désiré pour obtenir le composé de formule (I) dans lequel (B) est substitué. A titre représentatif, le noyau (B) peut être substitué par un groupe OAlkyle au moyen du produit de départ correspondant (II) dans lequel (B) est substitué par un groupe hydroxy, par réaction d'un composé de type halogénure d'alkyle, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

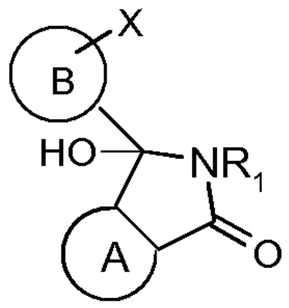
Selon un second mode de réalisation, les composés de formule générale (I) dans laquelle R1 et R2 forment ensemble une liaison simple et R3 représente -OH peuvent être préparés par cyclisation de composés de formule générale (V) :



(V)

dans laquelle (A), (B) et Hal sont définis comme en formule générale (IV) en présence de NHR1 (V'),

conduisant au composé de formule (IV) :



(IV)

dans lesquelles R1 est défins tel qu'en formule générale (I), et X représente soit un atome d'hydrogène lorsque (B) n'est pas substitué, soit le substituant de (B) correspondant à la formule générale (I) désirée (dans ces deux cas, le composé (IV) correspond au composé (I)), soit un atome d'halogène la cyclisation étant alors suivie dans ce cas de la réaction de substitution de l'atome d'halogène du composé (IV) par le substituant de (B) approprié correspondant à la formule générale (I) désirée.

Généralement, la réaction de cyclisation est réalisée au moyen de chlorure de thionyle pour former de chlorure d'acyle correspondant suivi de l'ajout d'un composé (V') de formule :

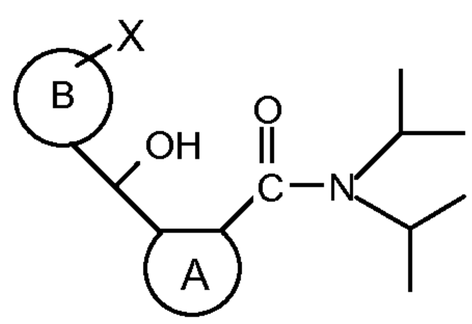
NHR1 (V')

Généralement, cette réaction est réalisée, sans isolement du chlorure d'acyle intermédiaire, à température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

A titre de composé de formule (V'), on peut notamment citer l'ammoniaque en solution dans l'eau.

Généralement, la réaction de substitution est réalisée comme discuté ci-avant.

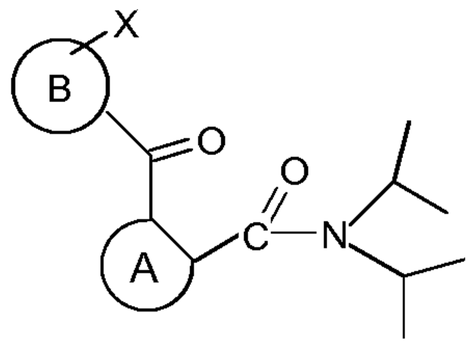
Le composé de formule (V) peut être obtenu à partir d'un composé correspondant de formule (VI) :



(VI)

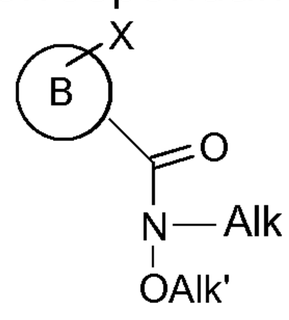
dans laquelle (A), (B) et X sont définis comme en formule générale (V). Cette réaction est généralement réalisée en milieu acide, par exemple dans l'acide formique, à température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

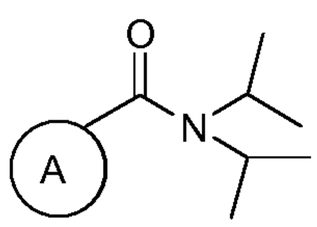
Le composé de formule (VI) peut être obtenu par réduction du composé correspondant de formule (VII) :

(VII) 

dans laquelle (A), (B) et X sont définis comme en formule (VI). Généralement, cette réaction peut être réalisée au moyen d'un réducteur tel que le tétraborohydrure de sodium, dans un solvant tel qu'un alcool, par exemple l'éthanol.

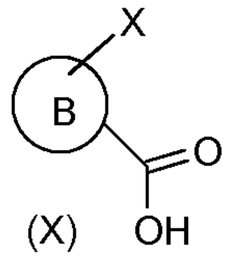
Le composé de formule (VII) peut être préparé par couplage des composés de formule (VIII) et (IX) correspondants :

(VIII) 

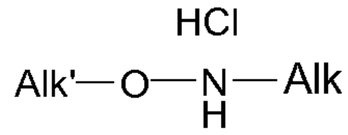
(IX) 

dans lesquelles (A), (B) et X sont tels que définis en formule (VII) et Alk, Alk', identiques ou différents, représentent indépendamment un groupe alkyle. Généralement, cette réaction est réalisée en présence d'une base telle qu'un composé à base de lithium, par exemple le lithium diisopropylamide, dans un solvant organique approprié, tel que l'éther diéthylique. Préférentiellement, cette réaction est conduite en milieu anhydre, sous atmosphère inerte, par ajout de la base au composé de formule (IX) puis ajout du composé de formule générale (VIII). Préférentiellement, cette réaction est réalisée à température comprise entre -75℃ et 0℃.

Le composé de formule (VIII) peut être obtenu par couplage des composés de formule (X) et (XI) correspondants :



(X)



(XI)

dans lesquelles (B), X, Alk et Alk' sont définis comme en formule générale (VIII). Généralement, cette réaction est conduite au moyen de réactifs de couplage de type EDCI tel que 1-(3-diméthylaminopropyle)-3-éthylcarbodiimide (sel de chlorhydrate) et HOBT (1-hydroxy-*1H*-benzotriazole hydraté) et en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsque (A) représente un noyau pyridinium dans lequel l'atome d'azote est quaternarisé, le procédé de préparation comprend en outre l'étape consistant à quaternariser le composé de formule générale (I) dans lequel (A) représente un noyau pyridine au moyen d'un composé de formule générale (XII) :

R-Hal (XII)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, tel que le brome et R représente un groupe de type $-CH_2E$, E étant un groupe électroattracteur défini comme en formule générale (I). Généralement, cette réaction est conduite dans un solvant tel que le tétrahydrofurane anhydre, à température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

Lorsque (A) représente un noyau dihydropyridine et que R2 et R3 forment ensemble un groupe =O et R1 représente un atome d'hydrogène, le composé de formule générale (I) peut être obtenu par réduction à partir du composé de formule générale (I) dans laquelle (A) représente un noyau pyridinium. A titre de réducteur, on peut notamment citer le triacétoxyborohydrure de sodium en milieu acétique. Généralement, cette réaction est conduite à température comprise entre - 10°C et la température ambiante.

Le schéma I ci-dessous illustre le procédé selon l'invention.

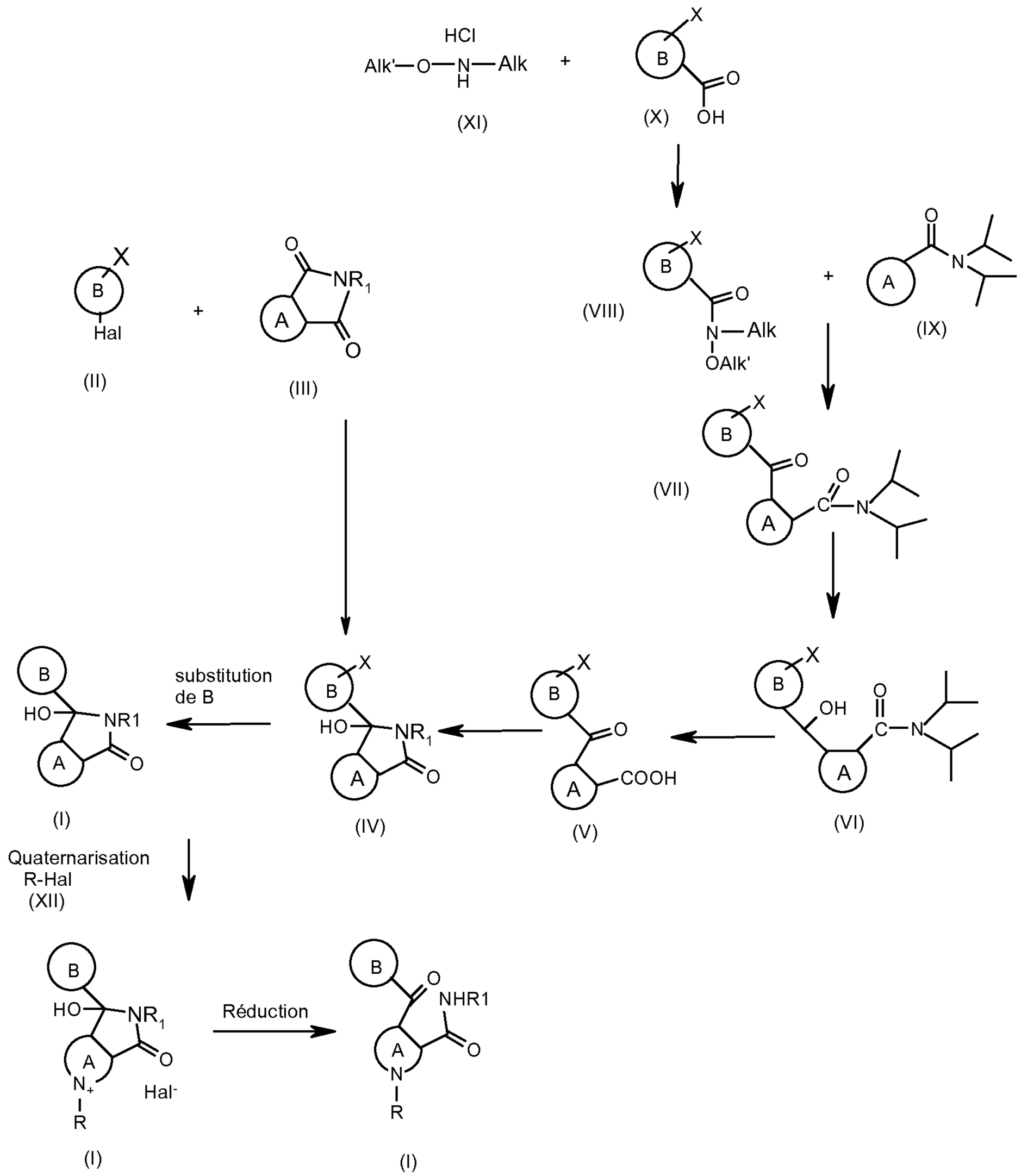


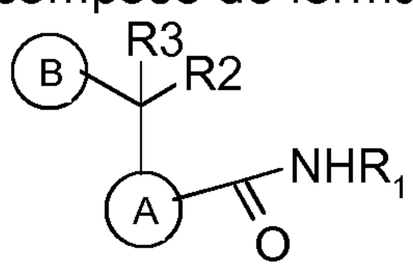
Schéma I

Eventuellement, le procédé selon l'invention comprend l'étape ultérieure consistant à isoler le produit désiré obtenu.

Les composés de départ (II), (III), (IX), (X), (XI) et les réactifs appropriés sont disponibles commercialement ou peuvent être préparés par application ou adaptation de méthodes connues de l'homme du métier.

Les composés selon l'invention présentent des propriétés anti-infectieuses remarquables.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I)



(I)

dans laquelle :

- le cycle (A) représente un noyau aromatique ou non aromatique, de 6 chaînons, comportant éventuellement un ou plusieurs atomes d'azote, le(s) dit(s) atome(s) d'azote pouvant être éventuellement substitué(s) par

un groupe tétrahydrofurane éventuellement substitué, tel que le 2-hydroxyméthyl-tétrahydrofurane-3,4-diol ; ou par

un groupe $-CH_2-E$ où E représente un groupe électroattracteur, tel que -CONRR' ; -CO-SR ; -CO-OAlkyle ; -CO-OAlkyle-OH ; -O-Alkyle-OAc ; phényle substitué par exemple par un groupe CN ou NO_2 ; où R et R', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

et/ou le(s)dit(s) atome(s) d'azote pouvant être présent(s) sous forme de sels de pyridinium, le contre-ion étant alors l'anion d'un atome d'halogène, tel que le bromure ;

- (B) représente un groupe aryle ou hétéroaryle, mono ou bicyclique, de 5 à 10 chaînons, substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes –OH, $-(C_5-C_{20})$Alkyle ; -OAlkyle ; $-S(O)_p$Alkyle où p=0, 1 ou 2 ; Alkényle ; Alkynyle ; -OAlkényle ; -C(=)OAlkyle ; -C(=O)-Alkényle ; phényle éventuellement substitué par un groupe Alkyle; Cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe Alkyle ;

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe Alkyle et R2 et R3 forment ensemble un groupe =O ;

ou, alternativement,

R3 représente un groupe –OH ou -OAlkyle et R2 forme avec R1 une liaison simple liant l'atome d'azote à l'atome de carbone substitué par R3, (A) et (B) de façon à former un noyau indanone par fusion avec le cycle (A) ;

Etant entendu que les groupes -C(=O)NHR1 et C(R3)(R2)- sont situés sur deux positions adjacentes du noyau (A) ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables ,

et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être utilisés, chez l'homme ou chez l'animal comme anti-infectieux, notamment dans le traitement ou la prévention de :

- mycobactérioses, plus particulièrement la tuberculose, la lèpre ou les maladies opportunistes, telles que celles liées à *Mycobacterium avium*, *M. bovis, M. marinum* et/ou *M. ulcerans*, ;

- le paludisme ;

- toute infection liée à un agent pathogène possédant une enzyme de type enoyl-Acyl Carrier Protein reductase, ou une enzyme de structure apparentée, appartenant à la superfamille des Short Chain Dehydrogenase Reductases (SDR).

Plus préférentiellement, les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement de la tuberculose.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent comprendre, à titre de principe actif, de 10 à 800 mg d'un composé de formule générale (I) selon l'invention.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	224 mg
Croscaramellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2 mg

Stéarate de magnésium	3,0 mg

La dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Selon un autre objet, la présente invention concerne également les combinaisons d'un composé de formule générale (I) selon l'invention et un principe actif à activité anti-infectieuse. A titre de composé anti-infectieux, on peut notamment citer l'isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol, chloroquine, ou tout autre molécule antibiotique utilisée actuellement en clinique.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

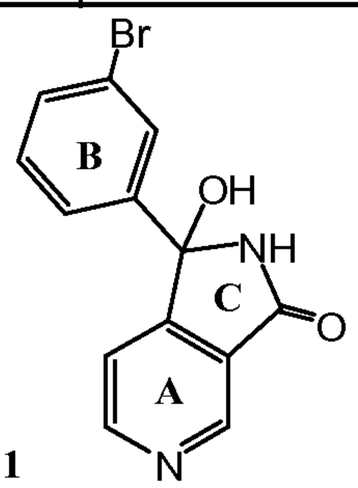
Tous les solvants utilisés sont de pureté "reagent grade" ou "HPLC grade".

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des molécules de formule générale (I) précitées.

Selon un autre objet, la présente invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale (I) en thérapeutique.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et non limitatif de la présente invention.

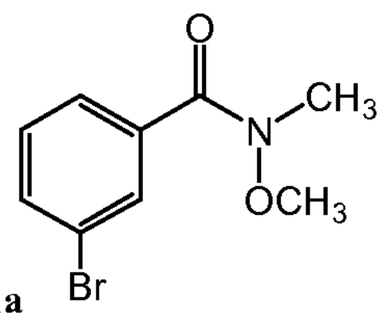
PREPARATION 1 : synthèse du composé **1** de formule



1

1re étape : synthèse d'un composé (**1a**)

Le composé **1a** répond à la formule suivante :



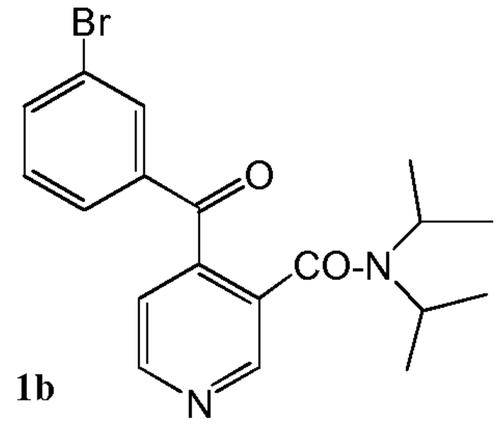
1a

A une suspension d'acide 3-bromobenzoïque (4,0 g, 20,0 mmol), de chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine (2,0 g, 21,0 mmol), de 1-hydroxy-1*H*-benzotriazole hydraté (920 mg, 6,0 mmol) et de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (4,6 g, 24,0 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (25 mL) est additionnée goutte à goutte, sous atmosphère inerte, la triéthylamine (2,9 mL, 19,3 mmol). Après 2 h sous agitation à température ambiante, 20 mL d'eau distillée sont ajoutés au mélange réactionnel puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées à l'évaporateur rotatif pour donner 4,7 g (98%) d'amide **1a** sous la forme d'une huile jaune pâle.

IR (film, cm^{-1}) : 3066, 2969, 2934, 1644, 1383, 1211, 662. **RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) : 7,80 (t, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,34 (s, 3H). **RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$)** δ(ppm) : 168,0, 135,6, 133,4, 131,0, 129,4, 126,6, 121,8, 61,0, 33,4. **SMHR (FAB)** pour $C_9H_{11}NO_2Br$: observ. 243,9969, théor. 243,9973.

2e étape : synthèse d'un composé (**1b**) à noyau diisopropylnicotinamide comportant en position 4 un résidu 3-bromobenzoyle

Le composé **1b** répond à la formule suivante :



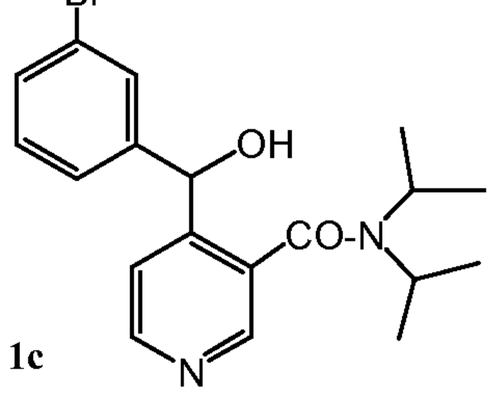
1b

A une solution de *N*,*N*-diisopropylnicotinamide (618 mg, 3,0 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (75 mL) est ajouté goutte à goutte, à -78°C, sous atmosphère inerte, le diisopropylamidure de lithium (2,7 mL, 5,4 mmol, 2M en solution dans THF/*n*-Heptane). Après 20 minutes sous agitation à -50°C, une solution de l'amide de Weinreb **1a** (1,1 g, 4,5 mmol) dans l'éther diéthylique anhydre (8 mL) est additionnée goutte à goutte, à -78°C, en 8 fois toutes les 10 minutes. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante sous agitation et la réaction est suivie par CCM (éluant : dichorométhane/méthanol : 95/5). Puis 50 mL d'eau distillée sont ajoutés à la solution et le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (4 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol de 100/0 à 98/2), pour donner 330 mg (28%) du céto-amide **1b** sous forme d'un solide jaune.

P_f : 112°C. **IR (KBr, cm^{-1})** : 3061, 2971, 2933, 1675, 1630, 1343, 1267, 668. **RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) : 8,71 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,52-3,41 (m, 1H), 1,38 (d, 6H), 1,22 (d, 6H). **RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$)** δ(ppm) : 193,5, 166,4, 149,4,

146,9, 143,6, 137,4, 133,6, 122,8, 136,5, 132,6, 130,1, 128,8, 122,2, 51,7, 42,4, 20,5, 20,0. **SMHR (ESI)** pour $C_{19}H_{22}N_2O_2Br$: observ. 389,0864 ; théor. 389,0865.

3e étape : réduction de la fonction carbonyle de l'amidocétone **1b** obtenue à la 2e étape.



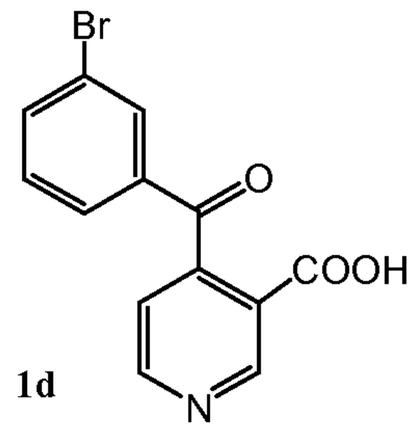
1c

A une solution de céto-amide **1b** (627 mg, 1,6 mmol) dans l'éthanol absolu (80 mL) est ajouté le tétraborohydrure de sodium (421 mg, 8,8 mmol). Après 3 h sous agitation à température ambiante, 50 mL d'eau distillée sont ajoutés. Le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées à l'évaporateur rotatif pour donner 631 mg (85%) des deux rotamères de l'hydroxy-amide **1c** sous forme d'une pâte jaune.

Les deux rotamères sont obtenus en proportion 65/35, mais pour des raisons de commodité les spectres ^1H et ^{13}C sont décrits comme si les protons ou carbones du rotamère minoritaire avait la même intensité que les protons ou carbones correspondant au rotamère majoritaire.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3243, 2973, 2934, 1615, 1443, 1344, 671. **RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) : 8,66 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 4H), 7,36 (d, 2H), 7,29-7,10 (m, 4H), 6,02 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,54-3,40 (m, 2H), 3,35-3,24 (m, 2H), 1,53 (d, 6H), 1,41 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,49 (d, 3H). **RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$)** δ(ppm) : 169,1, 168,1, 150,8, 150,4, 147,5, 145,6, 145,0, 143,5, 134,9, 134,2, 131,9, 131,8, 126,0, 125,5, 131,2, 130,9, 130,3, 130,0, 129,1, 126,5, 125,1, 124,8, 122,8, 121,8, 75,1, 70,7, 51,5, 51,4, 46,6, 46,4, 20,7, 20,6, 20,5, 20,2, 20,1, 20,0. **SMHR (FAB)** pour $C_{19}H_{24}N_2O_2Br$: observ. 391,1017 ; théor. 391,1021.

4e étape : Hydrolyse de la fonction amide et oxydation de la fonction alcool de l'hydroxy-amide **1c** obtenu à la 3e étape pour obtention du composé **1d**.



1d

Une solution de l'hydroxy-amide **1c** (445 mg, 1,2 mmol) dans l'acide formique (85,0 mL, 2,2 mol) est chauffée à reflux pendant 24 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans 25 mL d'eau distillée puis extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution saturée en bicarbonate de sodium (2 x 20 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre, puis concentrées à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue est reprise dans l'ammoniaque méthanolique 7 N (85 mL, 3,8 mol). Le mélange réactionnel est agité à l'air à température ambiante pendant 3 jours, puis il est concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans le méthanol (30 mL) et de l'acide chlorhydrique 2 M est ajouté goutte à goutte jusqu'à pH = 1. Le mélange réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol : de 100/0 à 80/20), pour donner 312 mg (85%) du céto-acide **1d** sous forme d'un solide jaune.

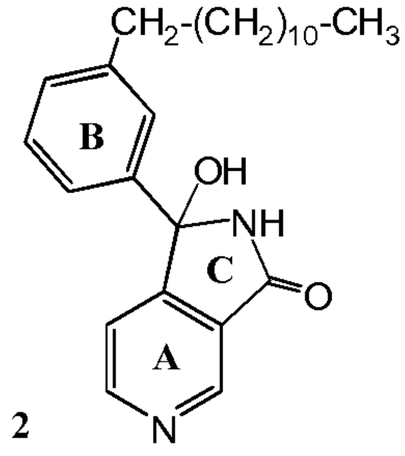
P_f : 222℃. **IR (KBr, cm^{-1})** : 3419, 3067, 2923, 2852, 1703, 1679, 1605, 1260, 669. **RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-*d6*)** δ (ppm) : 9,11 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, 1H,), 7,41 (t, 1H), 7,26 (d, 1H). **RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-*d6*)** δ (ppm) : 194,8, 167,4, 151,7, 150,9, 148,1, 139,8, 132,1, 122,2, 135,4, 131,2, 130,9, 128,0, 120,7. **SMHR (ESI)** pour $C_{13}H_7NO_3Br$: observ. 303,9624 ; théor. 303,9609.

5e étape : synthèse du composé **1** par cyclisation du composé **1d** obtenu à la 3e étape.

Une solution de céto-acide **1d** (331 mg, 1,1 mmol) dans le chlorure de thionyle (20,0 mL, 300,0 mmol) est agitée à 60°C sous atmosphère inerte pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, le résidu est repris dans le dichlorométhane et est de nouveau évaporé. Cette opération est répétée deux fois. Le résidu est finalement repris dans l'acétone (17 mL) puis une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 32% (9,2 mL, 3,0 mmol) est ajoutée goutte à goutte. La solution résultante est agitée à température ambiante pendant 1 h. Le milieu réactionnel est concentré à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol : de 100/0 à 95/5) pour donner 268 mg (80%) de l'hémiamidal **1** sous forme d'une poudre beige.

P_f : 211°C. **IR (KBr, cm^{-1})** : 3296, 3059, 1693, 1609, 1444, 1291, 647. **RMN ^1H (500 MHz, DMSO-*d6*)** δ (ppm) : 9,53 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,56 (ddd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,33 (s, 1H). **RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO-*d6*)** δ(ppm) : 167,5, 158,3, 153,6, 145,2, 143,8, 122,2, 131,7, 131,2, 128,8, 126,5, 125,3, 118,3, 86,6. **SMHR (FAB)** pour $C_{13}H_{10}N_2O_2Br$: observ. 304,9927 ; théor. 304,9926.

EXEMPLE 1 : synthèse du composé **2** de formule :



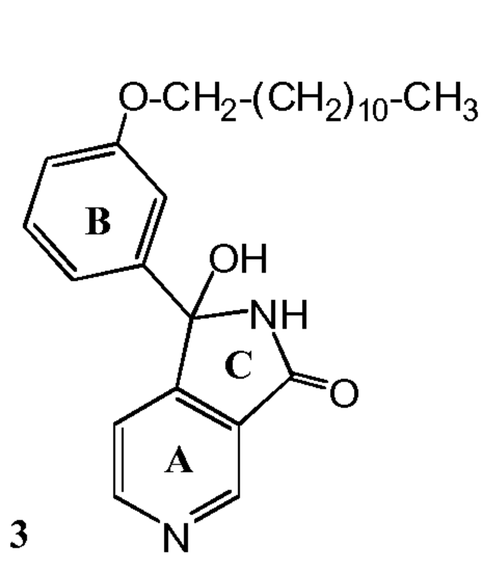
2

A partir du composé **1** obtenu tel que décrit selon la Préparation **1** ci-dessus, on procède à la réaction d'alkylation.

A une solution de l'hémiamidal **1** (400 mg, 1,32 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (24 mL) est ajouté sous atmosphère inerte l'acide *n*-dodécyl boronique (308 mg, 1,44 mmol), le chlorure de diphénylphosphine férrocène de palladium (II) (192 mg, 0,26 mmol), l'oxyde d'argent (I) (760 mg, 3,20 mmol) et le carbonate de potassium (542 mg, 4,00 mmol). Le tube est bouché hermétiquement et chauffé à 80°C pendant 48 h. La solution est diluée dans le dichlorométhane (20 mL) puis est ajouté une solution de H_2O_2 (30%)/NaOH (10%). Laisser 2 h sous agitation. Le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane (3 x 50 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol : de 100/0 à 90/10) pour donner 125 mg (24%) de l'hémiamidal **2** sous forme d'une poudre orangée.

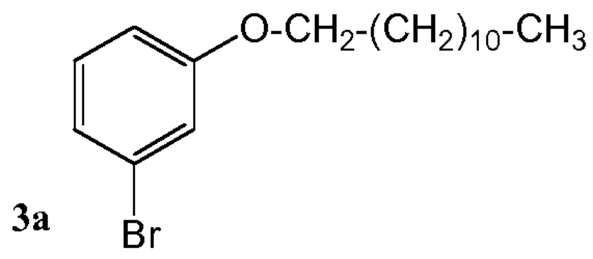
P_f : 108°C. **IR (KBr, cm^{-1})** : 3478, 3413, 3064, 2925, 2851, 1706, 1615, 1280. **RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) : 8,82 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 5,43 (s large, 1H), 2,60 (t, 2H), 1,59 (q, 2H), 1,30-1,27 (m, 18H), 0,90 (t, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$)** δ(ppm) : 168,1, 158,3, 153,2, 145,4, 144,0, 138,2, 129,3, 128,8, 125,6, 125,2, 122,7, 117,9, 88,1, 36,0, 31,5, 32,0, 29,9, 29,8, 29,7, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 22,7, 14,1. **SMHR (FAB)** pour $C_{25}H_{35}N_2O_2$: observ. 395,2712 ; théor. 395,2699.

<u>EXEMPLE 2 : synthèse du composé **3** de formule</u> :



3

1re étape : synthèse du composé (**3a**)



3a

A une solution de 3-bromophénol (1,00 g, 5,78 mmol) dans le diméthylformamide anhydre (60 mL) est ajouté sous atmosphère inerte, à température ambiante, le carbonate de potassium (1,20 g, 8,70 mmol). Après 5 minutes sous agitation, le iododododécane (2,57 g, 8,70 mmol) est rajouté. Après 18 h, le mélange réactionnel est filtré. Le filtrat est dilué dans l'eau (15 mL) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium (50 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane) pour donner 1,86 g (94%) du bromo éther **3a** sous forme d'une huile incolore.

IR (film, cm^{-1}) : 3067, 2924, 2853, 1590, 1573, 1467, 1228, 680. **RMN ^1H (250 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm) : 7,19-7,07 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H), 1,78 (q, 2H), 1,47-1,30 (m, 18H), 0,91 (t, 3H). **RMN ^{13}C (63 MHz, $CDCl_3$)** δ(ppm) : 160,0, 130,5, 123,5, 117,7, 113,6, 122,8, 68,3, 31,9, 29,7-29,1, 26,0, 22,7, 14,1. **SM (DCI/NH_3)** *m/z* : 358-360 ($M + NH_4^+$), 340-342 (M^+).

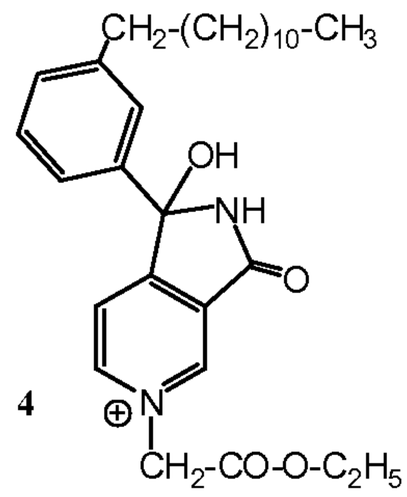
2e étape : synthèse du composé **3** par condensation de la 3,4-pyridinedicarboximide et du composé **3a** obtenu à la 1re étape.

A une solution de bromo éther **3a** (1,90 g, 5,57 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (5,5 mL) est ajouté goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à -78°C le *tert*-butyl lithium (7 mL, 10,5 mmol, 1,5 M dans le pentane). Après 40 minutes sous agitation à -78°C, cette solution est ajouté goutte à goutte, sous atmosphère inerte et à -78°C à une solution de 3,4-pyridinedicarboximide (550 mg, 3,7 mmol)

dans le tétrahydrofurane (22 mL). Le mélange réactionnel est laissé remonter à température ambiante sous agitation. 15 mL d'eau sont rajoutés et le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 25 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (40 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol : de 100/0 à 90/10) pour donner 346 mg (23%), d'un mélange para/méta (3/1) de l'hémiamidal **3**. Le mélange est recristallisé dans l'acétone pour donner **3** sous forme d'une poudre blanche (124 mg, 8%).

P_f : 131℃. **IR (KBr, cm^{-1})** : 3413, 3201, 3066, 2923, 2853, 1718, 1615, 1260. **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*)** δ (ppm) : 9,46 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,15 (s, 1H,), 7,06 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,94 (t, 2H), 1,69 (q, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 16H), 0,86 (t, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO-*d6*)** δ(ppm) : 167,5, 159,1, 158,8, 153,4, 145,0, 142,7, 126,5, 131,9, 118,3, 118,0, 114,5, 112,4, 87,6, 67,9, 31,7, 29,5-29,1, 22,5, 26,0, 14,4. **SMHR (ESI)** pour $C_{25}H_{35}N_2O_3$: observ. 411,2653 ; théor. 411,2648.

EXEMPLE 3 : synthèse du composé **4** de formule :



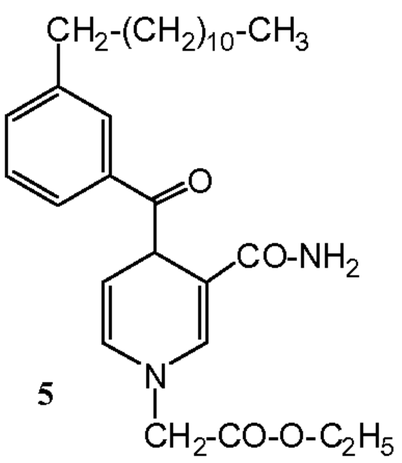
4

A partir du composé **2** obtenu tel que décrit dans l'Exemple 1 ci-dessus, on procède à la réaction de quaternarisation du noyau pyridine.

A une solution d'hémiamidal **2** (100 mg, 0,25 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (3,2 mL) à reflux, est ajouté goutte à goutte sous atmosphère inerte l' éthyl bromo acétate (113 µL, 1,00 mmol). Après 48 h, de l'éther diéthylique (10 mL) est ajouté, le précipité formé est filtré, lavé à l'éther et séché sous vide pour donner 142 mg (78%) du sel de pyridinium **4** sous forme d'une poudre marron.

P_f : Décomposition. **IR (KBr, cm^{-1})** : 3436, 3150, 2824, 2853, 1718, 1655, 1437, 1217. **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*)** δ (ppm) : 10,27 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,79-3,78 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,29-1,25 (m, 21H), 0,86 (t, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO-*d6*)**δ(ppm) : 167,2, 166,3, 163,5, 164,5, 150,8, 143,6, 138,4, 130,2,129,6, 129,2, 126,1, 123,7, 122,3, 88,7, 60,9, 53,7, 35,7, 31,5, 31,7, 29,6-29,2, 22,6, 14,4. **SMHR (ESI)** pour $C_{29}H_{41}N_2O_4$: observ. 481,3039 ; théor. 481,3066.

EXEMPLE 4 : synthèse du composé **5** de formule :



5

A partir du composé **4** obtenu tel que décrit ci-dessus à l'Exemple 3, on procède à la réaction de réduction du noyau pyridine.

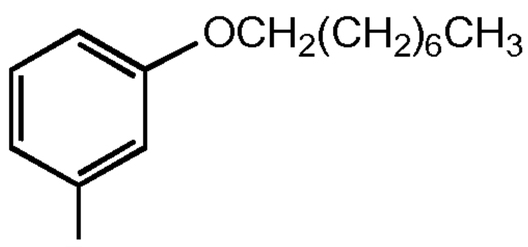
A une solution de sel de pyridium **4** (20 mg, 0,036 mmol) dans l'éthanol (1,4 mL) est ajouté sous atmosphère inerte à 0°C, une solution de triacétoxyborohydrure de sodium (12 mg, 0,053 mmol) dans l'acide acétique (424 µL). Après 10 min sous agitation, de l'acétone (quelques gouttes) est ajouté puis de l'eau (10 mL) et le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane (3 x 10 mL). Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en

bicarbonate de sodium (2 x 15 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : gradient dichlorométhane/ méthanol : de 100/0 à 90/10) pour donner 5,6 mg (33%) de la 1,4 dihydropyridine **5** sous forme d'une huile jaune orangée.

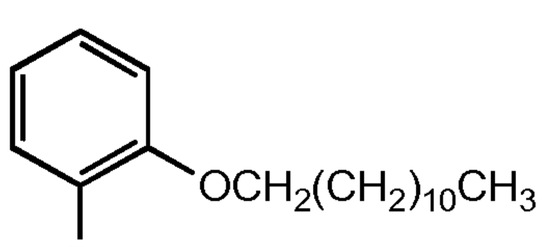
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 7,96 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 5,89 (d, 1H), 5,29 (s large, 2H), 5,11 (d, 1H), 4,91 (dd, 1H), 4,26 (q, 2H), 3,98 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,33 (t, 3H), 1,29-1,25 (m, 20H), 0,90 (t, 3H). **RMN ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$)**.δ(ppm) : 198,8, 169,4, 168,9, 143,5, 138,4, 135,3, 133,4, 128,5, 129,7, 129,1, 126,7, 102,8, 102,5, 61,8, 54,7, 44,1, 35,9, 31,9, 31,6, 29,7-29,3, 22,7, 14,2, 14,1. **SMHR (ESI)** pour $C_{29}H_{43}N_2O_4$: observ. 483,3215 ; théor. 483,3223.

EXEMPLES 5-7 : Synthèse du 1-(3-octyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one (6), du 1-(2- dodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one (7) et du 1-(3-octodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one (8)

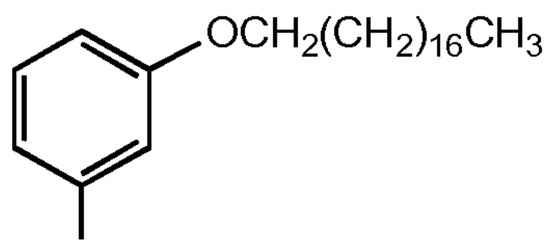
1ère étape : Synthèse du 1-bromo -3-octyloxybenzène (6a), du 1-bromo-2-décyloxybenzène (7a) et du 1-bromo-3-octadécyloxybenzène (8a)



6a



7a



8a

A une solution de bromophénol (1,00 g ; 5,8 mmol) dans du diméthylformamide (60 mL) est ajouté le carbonate de potassium (1,2 g ; 8,7 mmol) et le système est laissé sous agitation et sous atmosphère inerte pour 5 minutes, ensuite le 1-iodoalkane (8,67 mmol) est introduit. Après 12 h de réaction à température

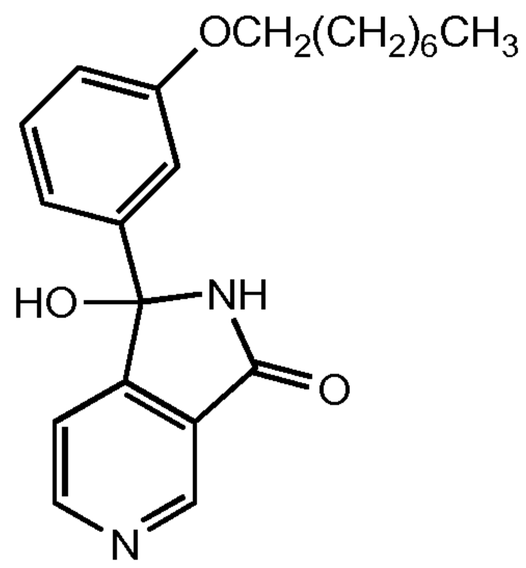
ambiante, 40 mL de l'eau sont ajoutés, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL), les phases organiques sont récupérées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohexane) pour donner le composé désiré.

Composé 6a : 87% **IR (cm^{-1})** : 3067, 2924 (CH), 2854, 1589 (C=C), 1466, 1243, 1227 (C-O), 1028, 860, 762, 679 (C-Br). **RMN ^1H (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** : 7,20 (m, 3H); 6,90 (dt, *J* = 1,4 Hz et 8,8 Hz, 1H); 3,90 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz); 1,87 (m, 2H); 1,53 (m, 10H); 0,99 (t, 3H, *J* = 4,9 Hz). **RMN ^{13}C (63MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** : 160,0 (C); 130,5 (CH); 123,6 (CH); 122,8 (C); 117, 8 (CH); 113, 6 (CH); 68,3 (CH2); 31,9 (CH2); 29,4 (CH2); 29,3 (CH2); 26,0 (CH2); 22,7 (CH2); 14,1 (CH3). **SM (DCI/CH_4) m/z** : 285/287 ($M+H^+$). **SMHR**: pour $C_{14}H_{22}OBr$: masse théorique : 285,0852; masse calculée: 285,0854.

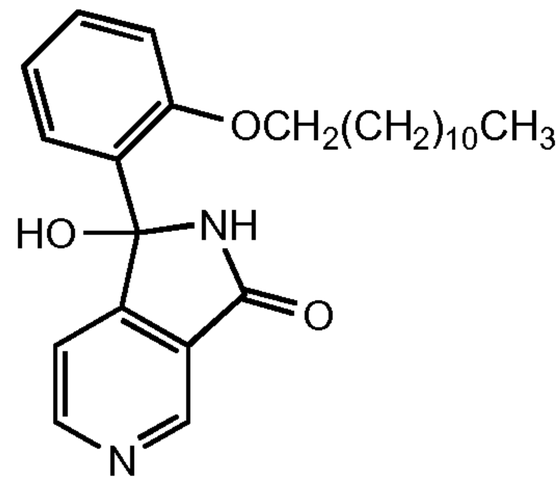
Composé 7a : 92 %**. IR (cm^{-1})** : 2922 (CH), 2853, 1588 (C=C), 1277, 1247 (C-O), 1051, 1030, 744, 665 (C-Br). **RMN ^1H (500MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** : 7,57 (dd, *J* =7,9 Hz et 1,6 Hz, 1H); 7,28 (ddd, *J* = 1,6 Hz, 7,4 Hz et 7,4 Hz, 1H); 6,91 (dd, *J* = 1,4 Hz et 8,2 Hz , 1H); 6,84 (td, *J* =1,4 Hz et 7,7 Hz, 1H); 4,05 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); 1,87 (dt, *J* = 6,6 Hz et 15,2 Hz, 2H); 1,60-1,30 (m, 18H); 0,89 (t, *J* = 6,2 Hz, 3H). **RMN ^{13}C (126MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** : 155,5 (C); 133,3 (CH); 128,4 (CH); 121,6 (CH); 113,2 (CH); 112,3 (C); 69,2 (CH2); 32,0 (CH2); 29,7-22,7 (9xCH2); 14,1 (CH3). **SM (DCI/CH4) m/z** : 342,4 ($M+H^+$). **SMHR**: pour $C_{18}H_{30}OBr$: masse théorique : 341,1464; masse calculée: 341,1480.

Composé 8a : 82% **IR (cm^{-1})**: 2915 (C-H), 2847, 1597 (C=C), 1471, 1241 (C-O), 1021, 861, 782, 683 (C-Br). **RMN ^1H (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 7,18 (m, 3H, H6) ; 6,87 (td, *J* = 0,9 Hz, 1,4 Hz et 7,9 Hz, 1H); 3,98 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,85 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 1,49 (m, 30H); 0,93 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H). **RMN ^{13}C (63MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)** : 160,0 (C); 130,5 (CH); 123,5 (CH); 123,0 (C); 117,8 (CH); 113,5 (CH); 68,3 (CH2); 32,0 (CH2); 29,8 – 22,7 (15 x CH2); 14,1 (CH3). **SM (DCI/CH4) m/z** : 425,2/427,2 ($M+H^+$). **SMHR**: pour $C_{24}H_{42}OBr$: masse théorique : 425,2408; masse calculée: 425,2419.

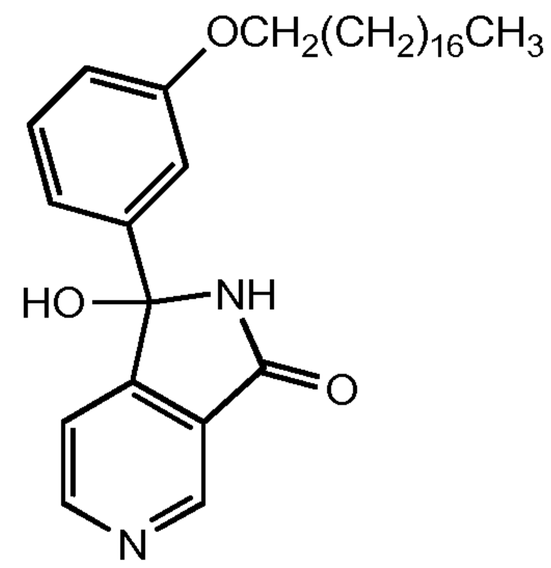
2ème étape : Synthèse des composés 6-8 :



6



7



8

A une solution du bromoéther approprié dûmment substitué obtenu selon la 1ère étape (1,21 mmoles) dans du tétrahydrofurane sec (7,5 mL), sous atmosphère inerte et à -78º C est ajouté du *tert*-butyllithium 1,5M (1,5 mL ; 2,42 mmole), au goutte à goutte. Après addition, la température est remontée à -50º C pendant 30 minutes. Puis la température de la manipulation est redescendue à -78º C et cette solution est ajoutée sur le 3,4-pyridinedicarboximide (180 mg, 1,21 mmole) dans du tétrahydrofurane anhydre (12 mL) à -78º C. Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à -50º C. Puis, la réaction est traitée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 mL) et le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 8 mL). Les phases organiques sont récupérées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. La poudre blanche obtenue est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : gradientdichlorométhane/méthanol : 100/0 à 93/7) pour donner un mélange de composés *para/méta*. Le produit *para* **A** est récupéré proprement après 3 jours de recristallisation dans l'acétone.

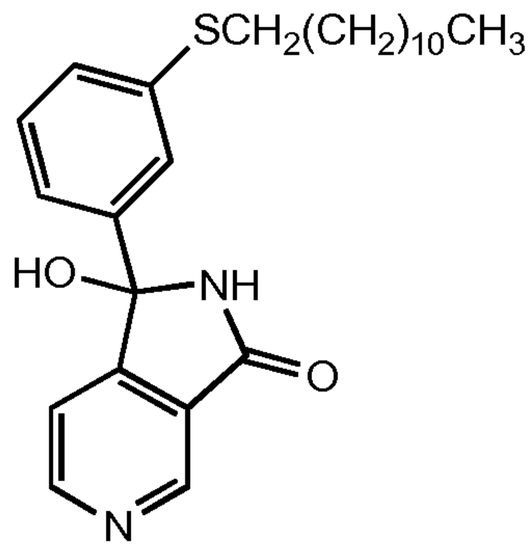
Composé 6 : 28% **IR (cm^{-1})** : 3350 (NH, OH), 2918 (C-H), 2849, 1714 (C=O), 1613 (C=C), 1465 (C-H), 1340, 1207, 1067, 727. **RMN ^{1}H (500MHz, MeOD) δ (ppm)**: 8,93 (s, 1H); 8,73 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,48 (dd, *J* = 5,1 Hz et 0,8 Hz, 2H); 7,29 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz); 7,18 (t, 1H, *J* = 2,0 Hz) ; 7,07 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 6,91 (dd, *J* = 7,5 et 1,8 Hz); 4,0 (m, 2H); 1,80 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H) ; 1,49 (m, 18H) ; 0,93 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ^{13}C (126MHz, MeOD) δ (ppm) :** 168,4 (C); 159,5 (CH); 159,4

(C); 152,5 (CH); 144,4 (CH); 141,0 (C); 129,4, 117,2, 114,3, 111,6 (4 x CH); 118,0 (C); 87,7 (C); 67,6 (CH2); 31,5 (CH2); 29,0 - 28,9 (3 x CH2); 25,7 (CH2); 22,2 (CH2); 13,0 (CH3).

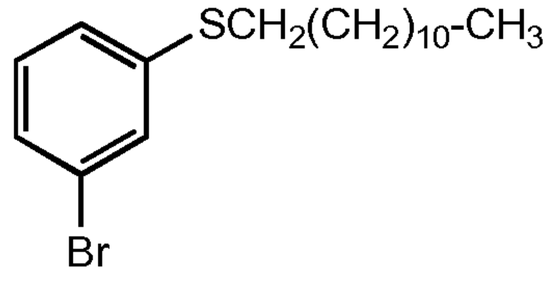
Composé 7 : 31%. **P_f** : = 132 ºC. **IR (cm^{-1})**: 3199 (OH, NH), 3061 (C-H), 2920, 2851, 1708 (C=O), 1619 (C=C), 1284, 1243, 1073, 1045, 1022. **RMN ^{1}H (500MHz, MeOD) δ (ppm)** : 8,90 (d, *J* =1,1 Hz, 1H); 8,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H); 8,07 (dd, *J* = 1,8 Hz et 7,8 Hz,1H); 7,37 (ddd, *J* = 1,8 Hz, 7,5 Hz et 8,1 Hz); 7,32 (dd, *J* = 1,4 Hz, et 5,1 Hz, 1H); 7,05 (dt, *J* = 1,0 Hz et 7,7 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J* = 0,7 Hz et 8,3 Hz,1H); 3,74 (dt, *J* = 6,3 Hz et 9,2 Hz, 1H); 3,56 (dt, *J* = 6,3 Hz et 9,1 Hz, 1H); 1,35 – 1,20 (m, 18H); 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ^{13}C (126MHz, MeOD) δ (ppm)** : 169,1 (C); 160,5 (C); 155,9 (C); 152,1 (CH); 143,8 (CH); 130,2 (CH); 128,5 (C); 127,8 (CH); 125,8 (CH); 119,8 (CH); 117,3 (CH); 111,6 (CH); 85,6 (C); 67,8 (CH2); 31,7 – 25,6 (9 x CH2); 22,4 (CH2); 13,1 (CH3). **SM (ESI//CH_3OH))** : 433 ($M+Na^+$); 411 ($M+H^+$); 393 ($M+H^+-H_2O$). **SMHR**: pour $C_{25}H_{35}N_2O_3$: masse théorique : 411,2681; masse calculée: 411,2648.

Composé 8 : 23% **P_f** : 113 ºC . **IR (cm^{-1})** : 3141 (NH, OH), 3059, 2920 (C-H), 2851, 1708 (C=O), 1607 (C=C), 1578, 1286, 1258, 1030, 700. **RMN ^{1}H (500MHz, MeOD) δ (ppm)**: 8,93 (s, 1H); 8,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 0,95 Hz et 5,1 Hz, 1H); 7,29 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,08 (dd, *J* = 8,8 Hz et 1,7 Hz, 1H); 6,91 (dt, *J* = 8,3 Hz, autre *J* non-mesurable, 1H); 3,99 (m, 2H); 1,78 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H); 1,48-1,31 (m, 30H); 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **RMN ^{13}C (125MHz, MeOD) δ (ppm)** : 1 carbone quaternaire absent, 168,5 (C); 159,5 (C); 159,4 (C); 152,6 (CH); 144,5 (C); 141,1 (C); 129,4 (CH), 126,4 (C); 117,9 (CH), 117,4 (C), 114,5 (CH); 111,8 (CH); 67,9 (C); 31,6 (CH2); 29,3 – 28,9 (13 x CH2); 25,7 (CH2) ; 22,2 (CH2); 12,9 (CH3). **SM (ESI//CH_3OH))** : 495,5 ($M+H^+$). **SMHR**: pour $C_{31}H_{47}N_2O_3$: masse théorique : 495,3618; masse calculée: 495,3587.

EXEMPLE 8 : Synthèse du 1-[3-(dodécylthio)phényl]-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one (9)



1ère étape : Synthèse du 1-bromo-3-(dodécylthio)benzène (9a)



A une solution de 3-bromobenzène thiol (1,50 g ; 7,9 mmol) dans du diméthylformamide (90 mL) est ajouté le carbonate de potassium (1,6 g ; 11,8 mmol) et le système est laissé sous agitation et sous atmosphère inerte pour 5 minutes, ensuite le 1-iodododécane (3,5 g ; 11,8 mmol) est introduit. Après 16 h de réaction à température ambiante, 50 mL de l'eau sont ajoutés, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 30 mL), les phases organiques sont récupérées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées sous vide. Le produit obtenu **9a**, sous forme d'huile incolore (4,5 g) est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : cyclohéxane) pour obtenir 1,9g (70%).

IR (cm^{-1}) : 2921 (C-H), 2851 (C-H), 1576 (C=C), 1458 (C-S), 1068, 753, 676 (C-Br); **RMN ^1H (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 7,46 (dd, 1H, *J* = 6,7 Hz et 1,6 Hz); 7,23-7,32 (m, 2H, H4); 7,16 (dd, 1H, *J* = 12,0 Hz et 7,8 Hz); 2,97 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz); 1,65 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz); 1,29 (m, 18H); 0,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). **RMN ^{13}C (63MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) :** 139,8 (C); 130,7 (CH); 130,0 (CH); 128,5 (CH); 126,9 (C); 122,8 (C); 33,3 (CH2); 31,9 (CH2); 29,7-28,8 (8 x CH2); 22,7 (CH2) ; 14,1 (CH3).

SM (DCI/CH_4) m/z: 357 ($M+H^+$); 385 ($M + C_2H_5^+$). **SMHR**: pour $C_{18}H_{30}SBr$: masse théorique : 357,1236; masse calculée: 357,1252.

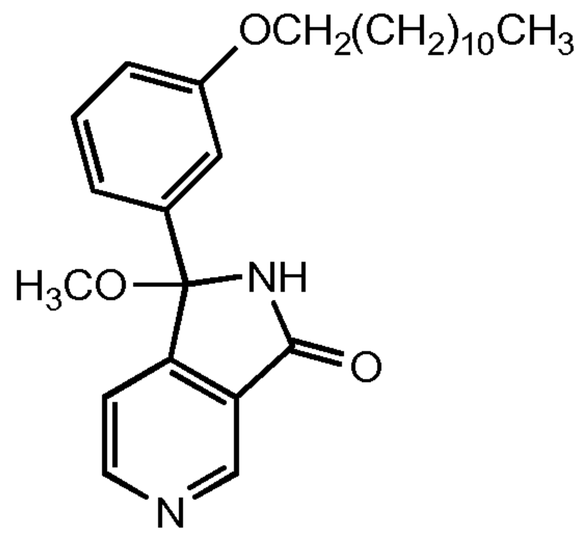
2ème étape : Synthèse du composé (9) :

A une solution de bromobenzène **9a** (1,00 g ; 2,8 mmole) dans du tétrahydrofurane sec (18 mL), sous atmosphère inerte et à -78° C est ajouté du *n*-butyllithium 1,5M (1,4 mL ; 3,36 mmole), au goutte à goutte. Après addition, la température est remontée à -50° C pendant 30 minutes. Puis la température de la manipulation est redescendue à -78° C et cette solution est ajoutée sur le 3,4-pyridinedicarboximide (166 mg, 1,12 mmole) dans du tétrahydrofurane anhydre (22 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant une heure à -50 ° C. Puis, la réaction est traitée avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (30 mL) et le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). Les phases organiques sont récupérées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide. La poudre blanche obtenue (720 mg) est purifiée par chromatographie sur une colonne de gel de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol : 100/0 à 93/7) pour obtenir 128 mg (48 %) du mélange de composés *para/méta*. Le produit *para* est récupéré (32,3 mg ; 28 %) après 3 jours de recristallisation dans l'acétone. Ce produit de recristallisation est encore contaminé par 23% du composé *méta*.

P_f : = 86 °C. **IR (cm^{-1})**: 3159 (NH, OH), 2917 (C-H), 2848 (C-H), 2424, 1698 (C=O), 1614 (C=C), 1547,1464 (C-S), 1347, 1067, 964 (C=C), 784, 698. **RMN ^1H (250MHz, MeOD) δ (ppm)** : 8,94 (s, 1H); 8,74 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz); 7,56 (s, 1H); 7,46 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz, 1H); 7,31 (m, 3H, H14); 2,96 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz); 1,64 (m, 2H); 1,42 (m, 18H); 0,94 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz). **RMN ^{13}C (126 MHz, MeOD) δ (ppm)** : 159,0 (C); 152,7 (CH); 150,0 (C); 144,4 (CH); 144,0 (C); 140,0 (C); 138,0 (C); 128,9 (CH), 128,4 (CH); 125,2 (CH), 122,5 (CH); 118,0 (CH, C5); 88,0 (C), 71,0 (CH2); 32,6 (CH2); 31,7 (CH2); 29,4-28,4 (CH2) ; 22,3 (CH2); 13,0 (CH3, C29).

SM (ESI//CH_3OH)): 449,2 ($M+Na^+$); 427,3 ($M+H^+$). **SMHR**: pour $C_{25}H_{35}N_2O_2S$: masse théorique : 411,2681; masse calculée: 411,2648.

EXEMPLE 9 : Synthèse du 1-(3-dodécyloxyphényl)-1-méthoxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one (10)

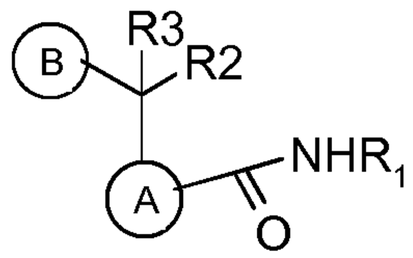


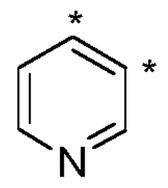
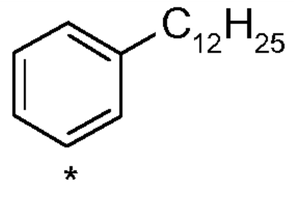
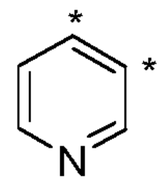
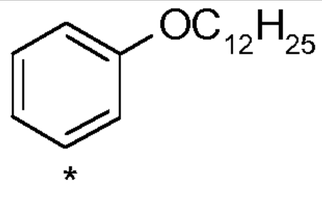
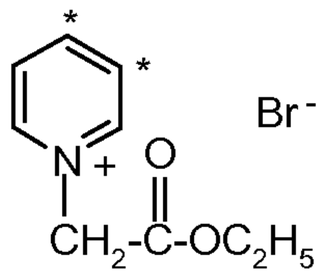
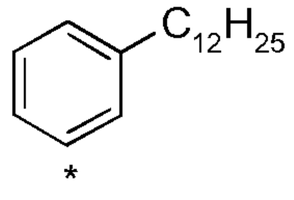
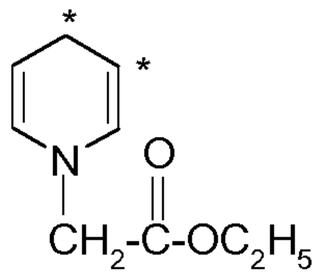
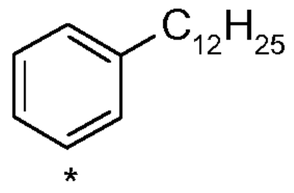
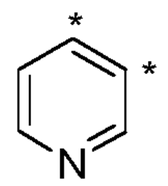
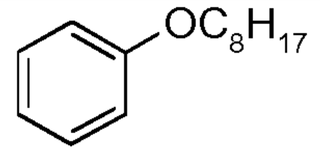
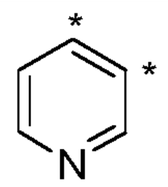
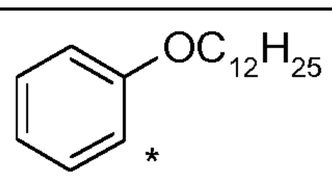
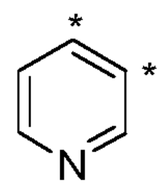
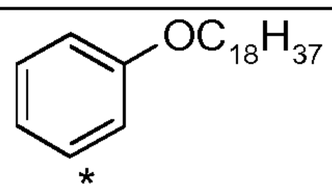
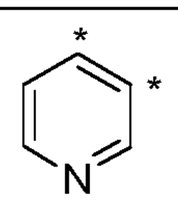
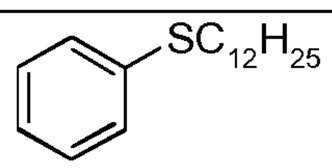
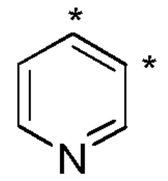
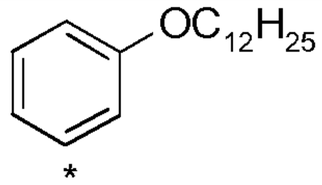
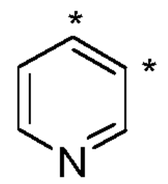
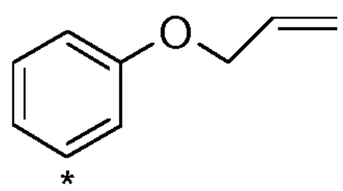
A une solution de **3** (100 mg ; 0,44 mmol) dans du méthanol séché sur tamis moléculaire (6 mL) sont ajoutés 0,5 mL de chlorure de thionyle. Le tout est porté à reflux sous atmosphère d'argon pour 16 heures. Le chauffage est arrêté et lorsque le milieu atteint la température ambiante, il est traité avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (5 mL) et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 8 mL). Les phases organiques sont récupérées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide pour donner 93 mg (89%) d'huile jaune.

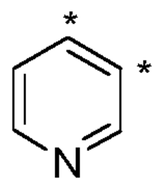
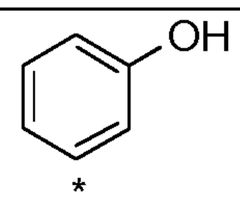
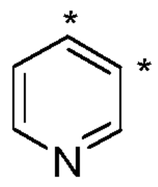
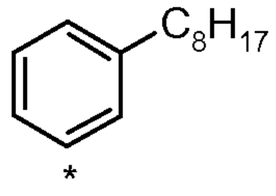
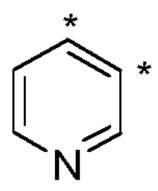
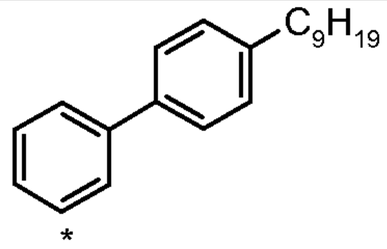
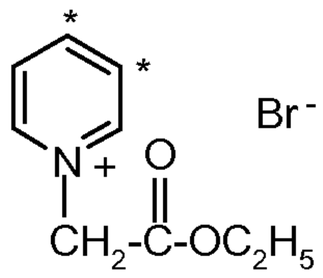
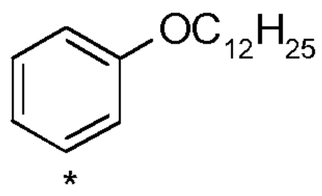
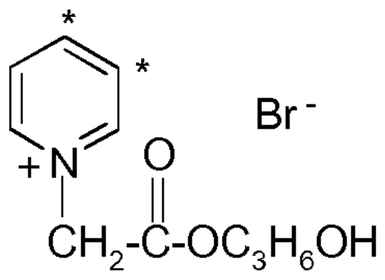
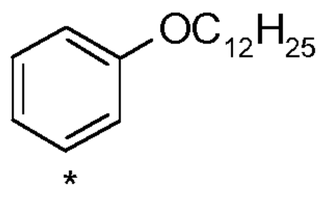
IR (cm^{-1}) : 2922 (C-H), 2852, 1726 (C=O), 1603 (C=C), 1438, 1287 (C-O), 1051, 698.

RMN ^1H (250MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,39-6,89 (m, 6H), 3,97 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,79 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,45-1,28 (m, 18H), 0,91 (t, *J* = 5,9 Hz, 3H). **RMN ^{13}C (63MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)**: 168,1 (C); 159,6 (CH); 154,9 (C); 153,2 (CH); 146,0 (CH); 139,7 (2 x C); 130,0 (CH), 118,0 (C) 117,4 (CH), 114,8 (CH) ; 112,1 (CH); 91,9 (C); 68,2 (CH2); 50,9 (CH3); 31,9 (CH2); 29,6 – 29,3 (6 x CH2); 26,0 (CH2); 22,7 (CH2), 14,1 (CH2); 1,0 (CH3). **SM (ESI/CH_3OH)) m/z**: 425,6 ($M+H^+$). **SMHR**: pour $C_{26}H_{37}N_2O_3$: masse théorique : 425,2847; masse calculée: 425,2804.

Les composés suivants ont été synthétisés par application ou adaptation des méthodes décrites ci-avant au moyen des produits de départ et réactifs appropriés :



Ex.	A	B	R1	R2	R3
1			forment ensemble une liaison simple		OH
2			forment ensemble une liaison simple		OH
3			forment ensemble une liaison simple		OH
4			H	forment ensemble un groupe * =O	
5			forment ensemble une liaison simple		OH
6			forment ensemble une liaison simple		OH
7			forment ensemble une liaison simple		OH
8			forment ensemble une liaison simple		OH
9			forment ensemble une liaison simple		OCH_3
10			forment ensemble une liaison simple		OH

11			forment ensemble une liaison simple	OH
12			forment ensemble une liaison simple	OH
13			forment ensemble une liaison simple	OH
14			forment ensemble une liaison simple	OH
15			forment ensemble une liaison simple	OH
16			H	forment ensemble un groupe * =O
17			H	forment ensemble un groupe * =O

Dans le tableau ci-dessus, les astérisques (*) désignent les positions d'attache et de substitution des noyaux A et B.

<u>EXEMPLE 18 : mise en évidence de l'effet inhibiteur des composes revendiques sur l'activité de InhA</u>.

<u>1 – Préparation de l'énoylréductase InhA</u>.

La protéine InhA a été exprimée dans *E. coli* après clonage du gène *inhA* dans un vecteur plasmidique de type pET. La croissance de la souche résultante

et l'induction de l'expression du gène *inhA* par 1 mM d'IPTG (isopropyl β-D-thiogalactoside) conduit à la production de la protéine InhA hydrosoluble d'environ 28,5 KDa (28 368 Da) (monomère) qui est purifiée par des techniques standards de purification de protéines. L'enzyme existe à l'état de tétramère en solution et est conservée dans du tampon Hepes 50 mM, 50% glycérol à -20℃.

2 – Evaluation de l'activité de l'énoylréductase InhA.

L'activité énoyl réductase d'InhA est suivie par spectrométrie UV en suivant la disparition du signal du cofacteur réduit NADH à 340 nm en fonction du temps. Le pourcentage d'inhibition est calculé en soustrayant à 100 le rapport des vitesses initiales (V) mesurées lors de cinétiques avec et sans inhibiteur et multiplié par 100 : % inhibition = 100 – (V_{inhib}/V_{blanc}*100). La vitesse initiale est mesurée en traçant la tangente de la courbe DO = f(temps) au temps zéro.

3 – Test d'inhibition d'activité de l'énoylréductase InhA.

La réaction enzymatique est effectuée dans un volume final de 100 µL (en cuve de quartz, trajet optique 1 cm). L'absorption de chaque mélange réactionnel est déterminée avec un spectrophotomètre UVIKON 293 (Bio-Tek Kontron Instruments) relié à un bain thermostaté permettant de réguler la température de la cuve à 25℃. Une ligne de base est effectuée pendant la préincubation juste avant le début des mesures. Les mesures sont effectuées sur 3 min après une préincubation de 5 min ou de 2 h.

La préincubation est réalisée dans 90 µL (volume total) d'une solution de tampon PIPES 30 mM, NaCl 150 mM, pH = 6,8 à 25℃ contenant 100 nM d'InhA, 100 µM, 20 µM ou 10 µM du composé à tester (ou 500 nM du pool d'adduits INH-NAD constituant des inhibiteurs-contrôle) et 200 µM de NADH. Après 5 min ou 2 h de préincubation, l'addition de 35 µM du substrat 2-*trans*-décénoyl-CoA initie la réaction. Ou bien la préincubation est réalisée dans 80 µL (volume total) d'une solution de tampon de PIPES 30 mM, NaCl 150 mM, pH = 6,8 à 25℃ contenant

100 nM d'InhA et 100 µM, 20 µM ou 10 µM du composé à tester (ou 500 nM du pool d'adduits constituant des inhibiteurs contrôle). Après 5 min ou 2 h de préincubation, l'addition de 200 µM de NADH et de 35 µM du 2-*trans*-décénoyl-CoA initie la réaction.

4 – Résultats

Les résultats obtenus montrent que certains dérivés de la famille moléculaire faisant l'objet de l'invention présentent une activité inhibitrice efficace du fonctionnement d'InhA, proche de celle des métabolites actifs de l'isoniazide (obtenus par synthèse biomimétique sous forme d'un mélange d'adduits). Les pourcentages d'inhibition d'InhA en fonction de la concentration en inhibiteur et pour 5 min (ou * 2h) de temps de préincubation sont illustrés ci-dessous :

Mélange d'adduits INH-NAD de référence :	10 µM	92 %
Composé de l'exemple 2	100 µM	41 % (* 80 %)
Composé de l'exemple 3	100 µM	91 %
	10 µM	19 %
Composé de l'exemple 4	10 µM	25 %

EXEMPLE 19 : mise en évidence de l'inhibition de croissance des composés selon l'invention sur différentes souches bactériennes : cas de *mycobacterium smegmatis*.

1 – Préparation de la suspension bactérienne de *Mycobacterium smegmatis*.

La souche *Mycobacterium smegmatis* mc^2155 (R_0) est cultivée dans un milieu de culture Middelbrook 7H9(Difco) + glycérol 0,2% + 0,05% tween 80 à 37°C sous agitation (200 rpm) afin d'éviter la formation de voile bactérien. Après 3 jours, la culture R_0 est laissée au repos 10 min, le temps que les plus gros agrégats sédimentent. Le surnageant est prélevé pour lancer une nouvelle culture R_1, dans

les mêmes conditions, ensemencée au 1/100. Après 3 jours sous agitation à 37℃, et 10 min de repos, le surnageant est prélevé. La densité optique de la suspension bactérienne est mesurée à 650 nm et ramenée à une valeur comprise entre 0,002 et 0,003 par dilution dans le milieu de culture (sans tween 80), c'est la R_2.

2 – Evaluation de la croissance de la suspension bactérienne de *Mycobacterium smegmatis*.

L'activité antimycobactérienne est évaluée par des tests colorimétriques de réduction du MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-2*H*-tétrazolium), sur la souche *M. smegmatis* mc^2155. Lorsque que les bactéries ont pu se développer normalement, le sel de tétrazolium (MTT) jaune se réduit et change de couleur, il devient violet. Par contre si la croissance des bactéries est complètement inhibée par un de nos composés, la réduction ne peut plus avoir lieu et la solution reste jaune. Une lecture de la densité optique à 570 nm permet d'observer la formation du MTT formazan réduit de couleur violette. Le pourcentage d'inhibition est calculé en soustrayant à 100 le rapport des DO sans et avec inhibiteur multiplié par 100 : $100 - (DO_{inh}./DO_{tem} * 100)$

3 – Activité inhibitrice des produits à tester sur la croissance de la suspension bactérienne de *Mycobacterium smegmatis*.

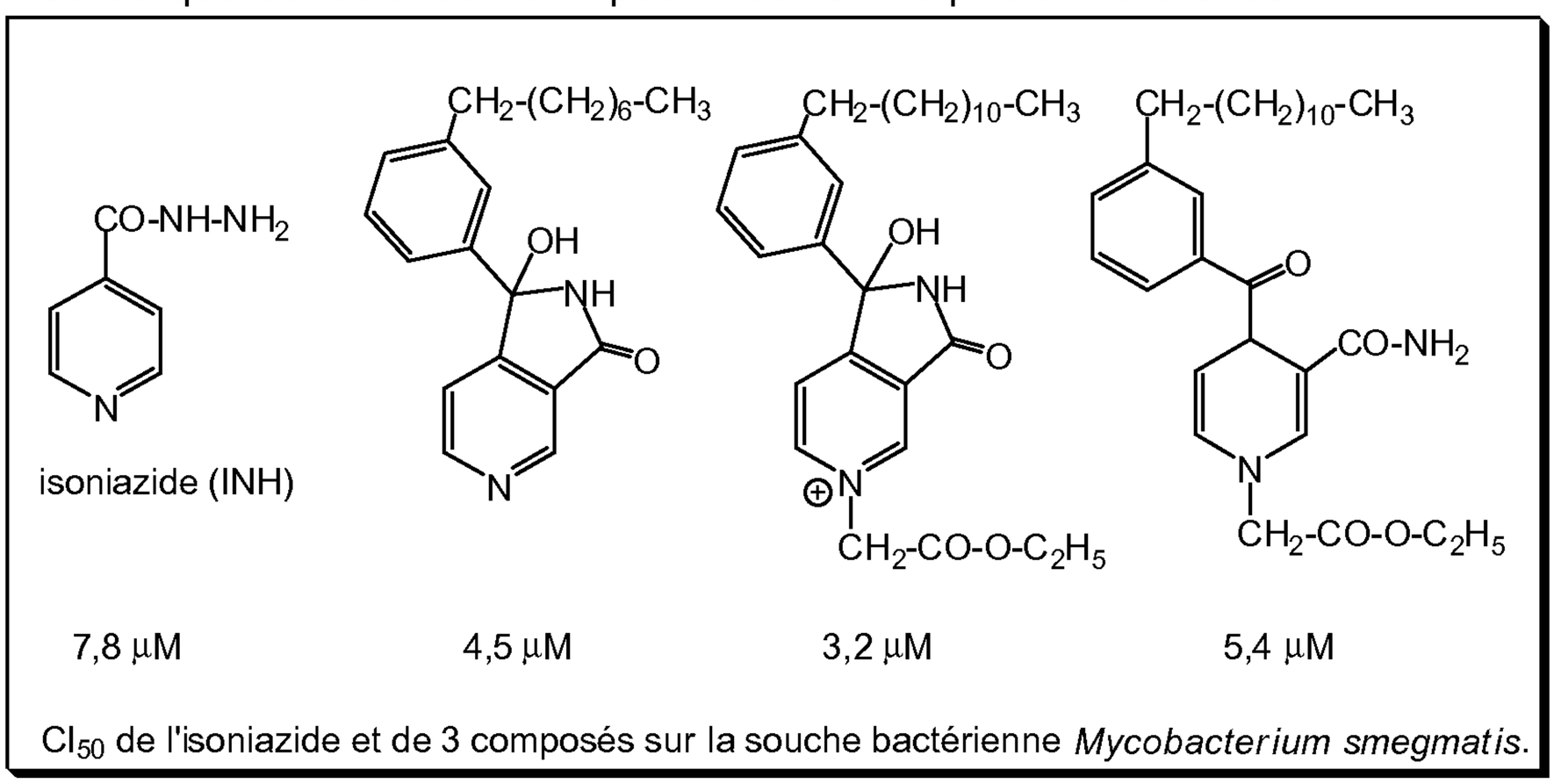
Les essais sont réalisés sur des microplaques NUNC (Merk-eurolab) 96 puits. Chaque produit est testé sur une gamme de concentration à partir de 5 mM en réalisant des dilutions successives de deux en deux. Chaque puits contient 100 µL de composé en solution dans le milieu de culture (7H9 + 0,2% Gro avec 1% (v/v) de DMSO final). Il est ensuite ajouté 100 µL de suspension bactérienne R_2. La plaque est fermée par du parafilm et incubée à 37℃. Après 24 heures d'incubation, 50 µL d'une solution à 1 mg/mL de MTT sont rajoutés dans chaque puits. Après 3 heures d'incubation à 37℃, 100 µL de tampon de lyse sont ajoutés

dans chaque puits et la plaque est laissée sous agitation à température ambiante jusqu'à ce que la solution soit bien homogène.

La densité optique est mesurée à 570 nm avec un spectrophotomètre lecteur de microplaques µQuant Bio-tek instruments, INC.

4 – Résultats

Les résultats obtenus montrent que certains dérivés de la famille faisant l'objet de l'invention présentent des valeurs de CI_{50} (concentration correspondant à 50 % d'inhibition) sur la croissance de la souche *Mycobacterium smegmatis* meilleures que celles observées pour l'isoniazide pris en référence.



isoniazide (INH) | 7,8 µM | 4,5 µM | 3,2 µM | 5,4 µM

CI_{50} de l'isoniazide et de 3 composés sur la souche bactérienne *Mycobacterium smegmatis*.

EXEMPLE 19 : mise en évidence de l'inhibition de croissance des composés selon l'invention sur différentes souches bactériennes : cas de *Corynebacterium glutamicum*

La CI_{50} de composés selon l'invention sur la souche bactérienne *C. glutamicum* ainsi que pour le témoin INH a été déterminée.

Comme attendu, INH ne présente aucune activité sur C. glutamicum à 5mM.

Les composés selon l'invention, notamment décrits ci-après sont capables d'inhiber la croissance de la bactérie *C. glutamicum* à une CI_{50} inférieure ou égale

à 10 µM. Ces résultats suggèrent que les composés cités ci-dessous présentent en plus d'InhA, une autre cible moléculaire.

En effet, les bactéries appartenant à cette souche présentent la particularité de ne pas posséder de cycle d'élongation FAS-II dans la biosynthèse des acides gras. Il n'y a pas d'équivalent d'InhA dans *C. glutamicum.* Les composés selon l'invention actifs sur cette souche de bactéries ont donc également une autre cible que le système FAS-II

Préparation de la suspension bactérienne de *C. glutamicum.*

La souche de *Corynebacterium glutamicum* est cultivée dans un milieu BHI (Brai Heart Infusion) à 30°C sous agitation à 200 rpm. La DO de la culture est directement mesurée et ajustée à une valeur de 0,002-0,003 par dilution dans le milieu de culture LB. *C. glutamicum* pousse aussi dans le milieu LB, on l'utilise à la place du BHI car ce dernier est très coloré et perturbe la lecture de la DO à 570 nm.

Préparation des solutions de composés à tester.

Les gammes de concentration testées sur *C. glutamicum* sont décrites dans le tableau.

Composés	*Gamme de concentration testée*
INH	5 mM à 2.4 µM
A	156 µM à 2.4 µM
Exemple 2	312 µM à 4,9 µM
Exemple 4	78 µM à 1,2 µM
Exemple 5	39 µM à 0,6 µM

Les solutions-mères sont préparées dans le DMSO à une concentration 100 fois supérieure à la plus forte concentration à tester.

Evaluation de la croissance de la suspension bactérienne de *C. glutamicum*

Le test se déroule de la même façon que pour le test sur *M. smegmatis.*

Les essais sont réalisés sur des microplaques NUNC (Merck-eurolab) 96 puits. Toutes les concentrations ont été testées au moins deux fois.

Chaque puits contient 100 µL de composé en solution dans le milieu de culture (LB avec 1% de DMSO final). Il est ensuite ajouté 100 µl de suspension bactérienne de 0.002 de DO à 650 nm.

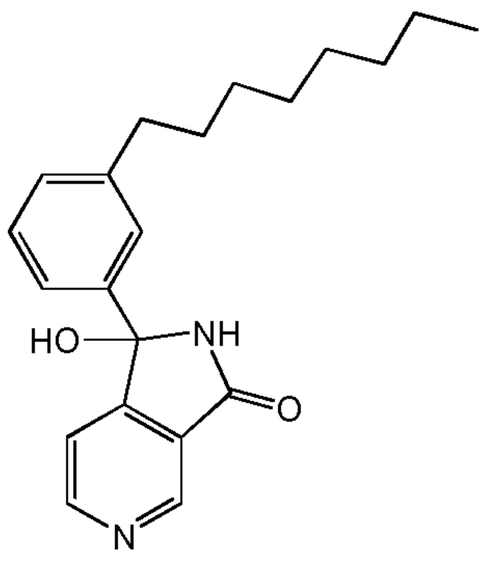
La plaque est fermée par du parafilm et incubée à 30℃ pour *C. glutamicum.* Après deux heures d'incubation, 50 µL d'une solution à 1 mg/mL de sel de tétrazolium (MTT) sont rajoutés dans chaque puits. Après une heure d'incubation à 30℃ pour *C. glutamicum*, 100 µL de tampon de lyse sont ajoutés dans chaque puits et la plaque est laissée sous agitation à température ambiante jusqu'à ce que la solution soit bien homogène.

La densité optique est mesurée à 570 nm avec un spectrophotomètre µQuant Bio-tek instruments, INC, lecteur de plaque 96 puits.

Résultats

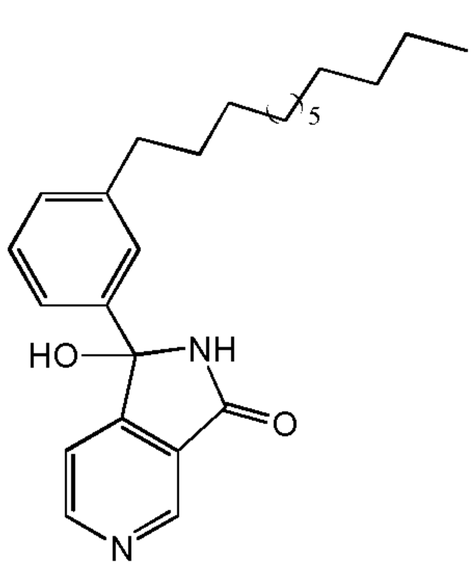
Les CI_{50} de l'isoniazide et de 4 composés sur la souche bactérienne *Corynebacterium glutamicum* sont illustrés ci-après :

Composé A:



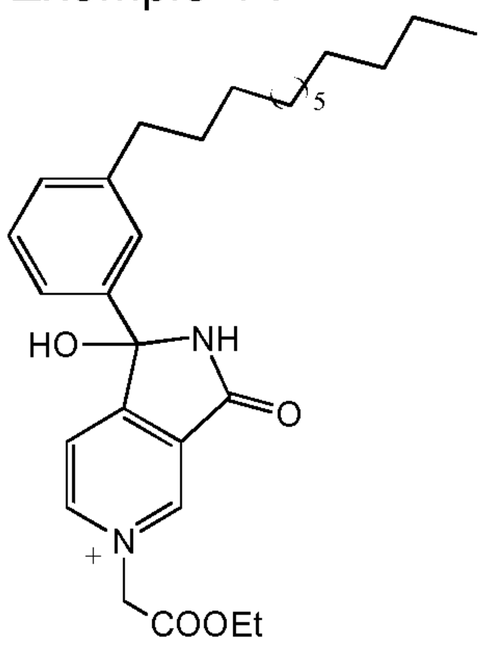
CI_{50} = 11,5 µM +/- 0,1

Exemple 2:



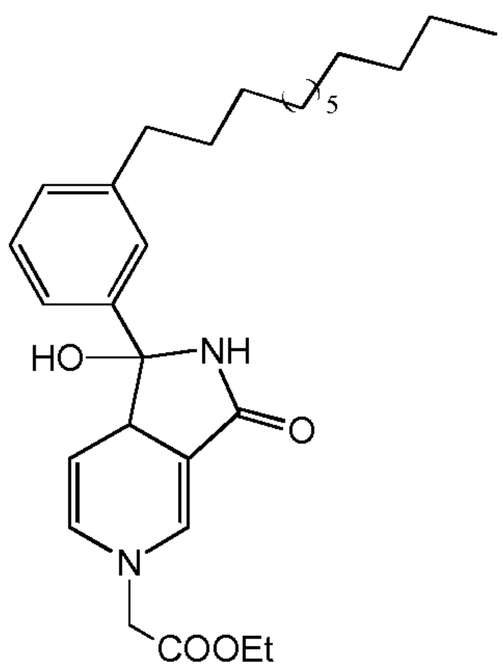
CI_{50} = 2,3 µM +/- 0,3

Exemple 4 :



CI_{50}= 1,56 µM +/- 0,05

Exemple 5 : Isoniazide CI_{50} > 5 mM

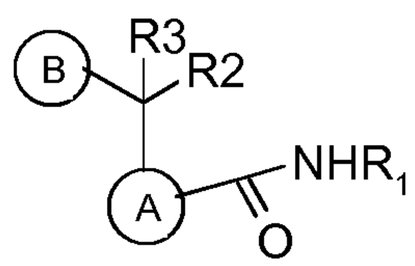


CI_{50} = 7,1 µM +/- 0,9

Les résultats obtenus montrent la capacité de composés selon l'invention d'inhiber la croissance de *C. glutamicum* (souche bactérienne sans équivalent d'InhA), ce qui laisse penser que d'autres cibles peuvent exister.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale (I) :



(I)

dans laquelle :

- le cycle (A) représente un noyau aromatique ou non aromatique, de 6 chaînons, comportant éventuellement un ou plusieurs atomes d'azote, le(s) dit(s) atome(s) d'azote pouvant être éventuellement substitué(s) par

un groupe tétrahydrofurane éventuellement substitué, tel que le 2-hydroxyméthyl-tétrahydrofurane-3,4-diol ; ou par

un groupe -CH_2-E où E représente un groupe électroattracteur, tel que -CONRR' ; -CO-SR ; -CO-OAlkyle ; -CO-OAlkyle-OH ; -O-Alkyle-OAc ; phényle substitué par exemple par un groupe CN ou NO_2 ; où R et R', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

et/ou le(s)dit(s) atome(s) d'azote pouvant être présent(s) sous forme de sels de pyridinium, le contre-ion étant alors l'anion d'un atome d'halogène, tel que le bromure ;

- (B) représente un groupe aryle ou hétéroaryle, mono ou bicyclique, de 5 à 10 chaînons, substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes -OH, -(C_5-C_{20})Alkyle ; -(C_2-C_{20})OAlkyle ; -$S(O)_p$Alkyle où p=0, 1 ou 2 ; Alkényle ; Alkynyle ; -OAlkényle ; -C(=)OAlkyle ; -C(=O)-Alkényle ; phényle substitué par un groupe Alkyle; Cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe Alkyle ;

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe Alkyle et R2 et R3 forment ensemble un groupe =O ;

ou, alternativement,

R3 représente un groupe –OH ou -OAlkyle et R2 forme avec R1 une liaison simple liant l'atome d'azote à l'atome de carbone substitué par R3, (A) et (B) de façon à former un noyau indanone par fusion avec le cycle (A) ;

Etant entendu que les groupes -C(=O)NHR1 et C(R3)(R2)- sont situés sur deux positions adjacentes du noyau (A) ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1 tels que dans la formule générale (I) (A) est un noyau phényle, pyridine, pyrazine ou dihydropyridine.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2 tels que dans la formule générale (I) (A) représente un groupe dihydropyridine ou pyridine, éventuellement substitué par un groupe choisi parmi les groupes $–CH_2$-CO-OAlkyle, $-CH_2$-CO-OAlkyle-OH, $-CH_2$-O-Alkyle-OAc, et/ou éventuellement sous forme d'halogénure de pyridinium.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, tels que dans la formule générale (I), (B) est un noyau phényle substitué par un groupe -OH, $(C_5$-$C_{20})$Alkyle, $O(C_5$-$C_{20})$Alkényle, $O(C_5$-$C_{20})$Alkyle, $-S(O)_p$Alkyle où p=0, 1 ou 2.

5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes tels que dans la formule générale (I) (B) est substitué en position ortho ou méta.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes tels que dans la formule générale (I) R3=OH ou -OAlkyle et R1 et R2 forment ensemble une simple liaison.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 tels que dans la formule générale (I) R3 et R2 forment un groupe =O et R1 représente un atome d'hydrogène.

8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes tels que dans la formule générale (I) :

Ⓐ représente un groupe dihydropyridine, éventuellement substitué par un groupe choisi parmi -CH_2COOAlkyle, -CH_2COOAlkyleOH ;

Ⓑ représente un groupe phényle, substitué en position méta par un groupe choisi parmi les groupes C_5-C_{20} alkyle, -OAlkyle, -OAlkényle, -OH, phényle éventuellement substitué par Alkyle;

R1 et R2 forment ensemble une liaison simple et R3=OH, ou R1=H et R2 et R3 forment ensemble un groupe =O,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes choisis parmi les composés suivants :

- 1-(3-dodécylphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;
- 1-(3-dodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;
- bromure de 1-(3-dodécylphényl)-5-[2-(éthyloxy)-2-oxoéthyl]-1-hydroxy-3-oxo-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridinium;
- 3-aminocarbonyl-[4-(3-dodécylbenzoyl)-1,4-dihydro-pyridin-1-yl] acétate d'éthyle ;
- 1-(3-octyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;
- 1-(2- dodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;
- 1-(3-octodécyloxyphényl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-[3-(dodécylthio)phényl]-1-hydroxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-(3-dodécyloxyphényl)-1-méthoxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-(propèn-3-yl)oxyphényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-hydroxyphényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-c]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-octylphényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- 1-Hydroxy-1-(3-(4-nonylphényl)phényl)-1,2-dihydropyrrolo[3,4-*c*]pyridin-3-one ;

- bromure de 1-[3-(dodécyloxy)phényl]-5-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-1hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*] pyridin-5-ium ;

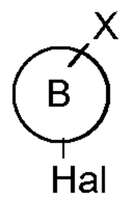
- bromure de 1-[(3-(dodécyloxy)phényl)-1-hydroxy-5-[2-(3-hydroxypropoxy)-2-oxyéthyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*c*]pyridin-5-ium ;

- 3-aminocarbonyl-[4-(3-dodécyloxybenzoyl)-1,4-dihydropyridin-1-yl]acétate d'éthyle ;

- 3-aminocarbonyl-[4-(3-dodécyloxybenzoyl)-1,4-dihydropyridin-1-yl]acétate de 3-hydroxypropyle ;

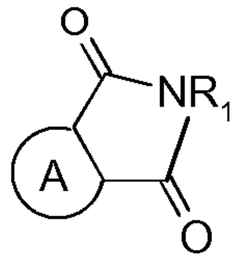
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables.

10. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R1 et R2 forment ensemble une liaison simple et R3 représente –OH comprenant l'étape de couplage d'un composé de formule générale (II) :



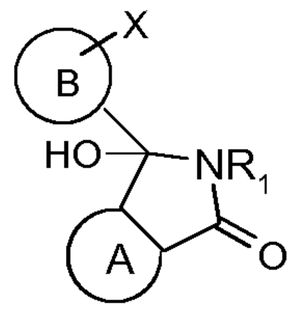
(II)

et d'un composé de formule générale (III) :



(III)

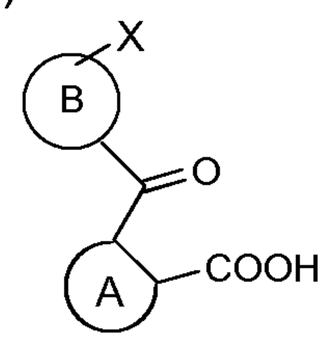
conduisant au composé de formule (IV) :



(IV)

dans lesquelles (A), (B) et R1 sont définis tel qu'en formule générale (I), Hal représente un atome d'halogène et X représente soit un atome d'hydrogène lorsque (B) n'est pas substitué, soit le substituant de (B) correspondant à la formule générale (I) désirée (dans ces deux cas, le composé (IV) correspond au composé (I)), soit un atome d'halogène le couplage étant suivi dans ce cas de la réaction de substitution de l'atome d'halogène du composé (IV) par le substituant de (B) approprié correspondant à la formule générale (I) désirée.

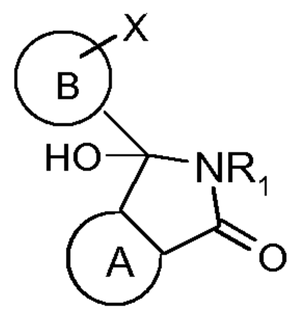
11. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans laquelle R1 et R2 forment ensemble une liaison simple et R3 représente -OH comprenant l'étape de cyclisation de composés de formule générale (V)



(V)

dans laquelle (A), (B) et Hal sont définis comme en formule générale (IV) en présence de NHR1 (V'),

conduisant au compose de formule (IV) :



(IV)

dans lesquelles R1 est défins tel qu'en formule générale (I), et X représente soit un atome d'hydrogène lorsque (B) n'est pas substitué, soit le substituant de (B) correspondant à la formule générale (I) désirée (dans ces deux cas, le composé (IV) correspond au composé (I)), soit un atome d'halogène la cyclisation étant alors suivie dans ce cas de la réaction de substitution de l'atome d'halogène du composé (IV) par le substituant de (B) approprié correspondant à la formule générale (I) désirée.

12. Procédé, selon la revendication 10 ou 11, de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle (A) représente un noyau pyridinium dans lequel l'atome d'azote est quaternarisé, le procédé de préparation comprenant en outre l'étape ultérieure consistant à quaternariser le composé de formule générale (I) dans lequel (A) représente un noyau pyridine au moyen d'un composé de formule générale (XII) :

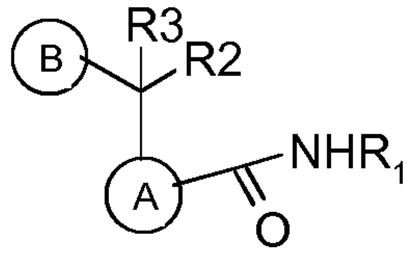
R-Hal (XII)

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R représente un groupe de type $–CH_2$-E ou E est un groupe électroattracteur tel que défini en revendication 1.

13. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle (A) représente un noyau dihydropyridine et R2 et R3 forment ensemble un groupe =O et R1 représente un atome d'hydrogène, ledit procédé comprenant le procédé selon la revendication 12 suivi de l'étape de réduction du composé de formule générale (I) dans laquelle (A) représente un noyau pyridinium.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 à 13 comprenant en outre la réaction d'isolement et/ou de purification du produit obtenu.

15. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) :



(I)

dans laquelle :

- le cycle (A) représente un noyau aromatique ou non aromatique, de 6 chaînons, comportant éventuellement un ou plusieurs atomes d'azote, le(s) dit(s) atome(s) d'azote pouvant être éventuellement substitué(s) par

un groupe tétrahydrofurane éventuellement substitué, tel que le 2-hydroxyméthyl-tétrahydrofurane-3,4-diol ; ou par

un groupe $-CH_2-E$ où E représente un groupe électroattracteur, tel que -CONRR' ; -CO-SR ; -CO-OAlkyle ; -CO-OAlkyle-OH ; -O-Alkyle-OAc ; phényle substitué par exemple par un groupe CN ou NO_2 ; où R et R', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

et/ou le(s)dit(s) atome(s) d'azote pouvant être présent(s) sous forme de sels de pyridinium, le contre-ion étant alors l'anion d'un atome d'halogène, tel que le bromure ;

- (B) représente un groupe aryle ou hétéroaryle, mono ou bicyclique, de 5 à 10 chaînons, substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes -OH, $-(C_5-C_{20})$Alkyle ; -OAlkyle ; $-S(O)_p$Alkyle où p=0, 1 ou 2 ; Alkényle ; Alkynyle ; -OAlkényle ; -C(=)OAlkyle ; -C(=O)-Alkényle ; phényle éventuellement substitué par un groupe Alkyle; Cycloalkyle éventuellement substitué par un groupe Alkyle ;

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe Alkyle et R2 et R3 forment ensemble un groupe =O ;

ou, alternativement,

R3 représente un groupe –OH ou -OAlkyle et R2 forme avec R1 une liaison simple liant l'atome d'azote à l'atome de carbone substitué par R3, (A) et (B) de façon à former un noyau indanone par fusion avec le cycle (A) ;

étant entendu que les groupes -C(=O)NHR1 et C(R3)(R2)- sont situés sur deux positions adjacentes du noyau (A) ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptables ,

et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

16. Combinaison d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et un principe actif à activité anti-infectieuse.

17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament anti-infectieux.

18. Composé de formule générale selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour le traitement et/ou la prévention des infections.

19. Composé selon la revendication 18 tel que lesdites infections humaines ou animales sont choisies parmi les mycobactérioses, telles que la tuberculose, la lèpre ou les maladies opportunistes comme celles liées à *Mycobacterium avium*, *M. bovis* et/ou *M. ulcerans, M. marinum* ; le paludisme ou toute infection liée à un agent pathogène possédant une enzyme de type enoyl-Acyl Carrier Protein reductase ou une enzyme de structure apparentée, appartenant à la superfamille structurale des Short chain Dehydrogenases Reductases (SDR).

20. Composé selon la revendication 19 pour le traitement et/ou la prévention de la tuberculose.