

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 39840 B1**
- (43) Date de publication : **28.10.2020**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/404; A61P 43/00;
A61K 31/405; A61K 31/407;
A61K 31/4184; A61K 31/4188;
A61K 31/423; A61K 31/424;
A61K 31/4355; A61K 31/437;
A61P 25/00; A61P 31/00;
A61P 35/00; A61P 37/00;
A61K 31/4045**

-
- (21) N° Dépôt :
39840
- (22) Date de Dépôt :
19.03.2015
- (30) Données de Priorité :
04.04.2014 GB 201406154
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/055823 19.03.2015
- (71) Demandeur(s) :
Iomet Pharma Ltd., Nine Bioquarter Little France Road Edinburgh EH16 4UX (GB)
- (72) Inventeur(s) :
COWLEY, Phillip ; WISE, Alan ; DAVIS, Susan ; KICZUN, Michael
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP 15710533.9**
- (74) Mandataire :
Cabinet boutahar & associés

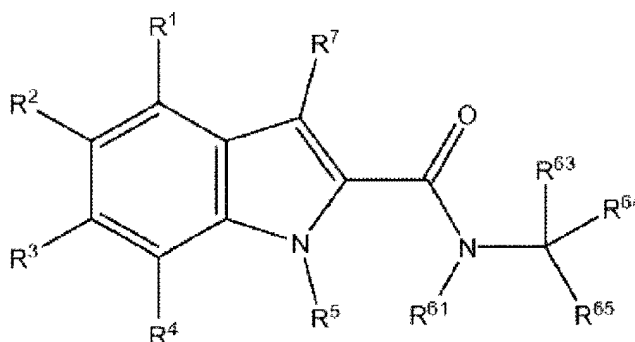
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS INDOLÉS DESTINÉS À ÊTRE UTILISÉS DANS LE DOMAINE DE LA MÉDECINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un composé inhibiteur de la tryptophane-2,3-dioxygénase (TDO) et/ou de l'indoléamine-2,3-dioxygénase (IDO) destiné à être utilisé dans le domaine de la médecine, ledit composé ayant la formule suivante : dans laquelle X1, X2, X3, X4 et X5 peuvent être identiques ou différents et chacun est indépendamment choisi parmi C, N et O; chaque atome ayant une ligne en pointillé pouvant indépendamment avoir une liaison double ou une liaison simple, à condition que les valences au niveau de chaque atome soient maintenues; chaque R1, R2, R3, R4, R5 et R7 pouvant être présent ou absent et pouvant être identique ou différent et étant choisi parmi H et un groupe organique substitué ou non substitué, à condition que le nombre de tels groupes R présents soit tel que les valences de X1, X2, X3, X4 et X5 soient maintenues; un ou deux groupes R6 pouvant

être présents et étant choisis parmi H et un groupe organique substitué ou non substitué, à condition que le nombre de groupes R6 présents soit tel que la valence de l'atome de carbone auquel ils sont attachés est maintenue, et à condition qu'au moins un R6 soit un groupe organique comprenant un atome ayant une double liaison à un atome d'oxygène (de préférence un groupe carbonyle ou un groupe sulphonyle) en une position α , β ou γ à l'atome de carbone auquel le R6 est attaché et dans lequel l'atome ayant une double liaison à un atome d'oxygène est également lié à un hétéro-atome.

RevendicationsDÉRIVÉS INDOLÉS DESTINÉS À ÊTRE UTILISÉS DANS LE DOMAINE DE LA MÉDECINE

5

1. Composé pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, lequel composé comprend la formule suivante :



10

- R1, R3 et R4 sont sélectionnés chacun indépendamment parmi H et F ;

- R2 est sélectionné parmi -C1, -Br, -CN, -OMe et -OEt ;

- R7 est H ;

15 - R5 et R61 sont sélectionnés indépendamment parmi H et un alkyle en C1-C6

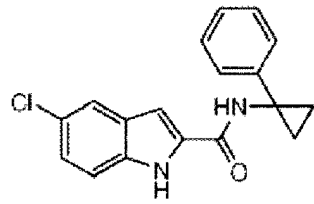
;

- R65 est sélectionné parmi un groupe phényle substitué ou non substitué, un groupe pyrazol-4-yle substitué ou non substitué, un groupe oxazol-4-yle substitué ou non substitué et un groupe isoxazol-3-yle substitué ou non substitué ; et

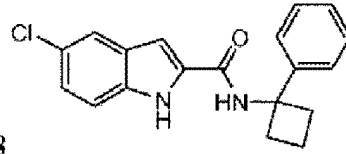
20 - R63 et R64 sont sélectionnés parmi des groupes dans lesquels R63 et R64 forment ensemble un cycle carbocyclique ou hétérocyclique à 3-6 chaînons sélectionné parmi un cycle cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclopentényle, cyclohexyle, cyclohexényle, aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine, pipérazine, oxétane, tétrahydrofurane et tétrahydropyrane.

25

2. Composé pour une utilisation selon la revendication 1, lequel composé comprend un composé sélectionné parmi les suivants :

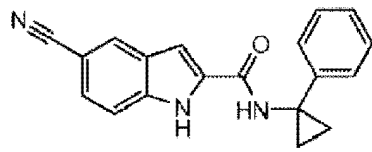


128

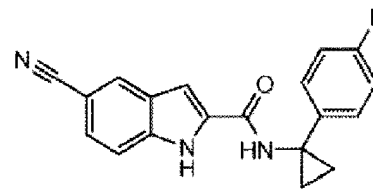


132

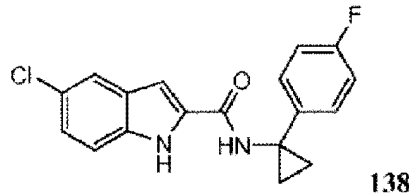
5



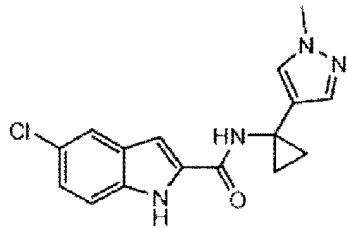
136



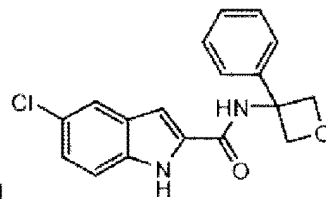
137



138

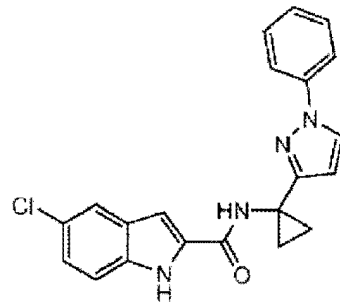


141

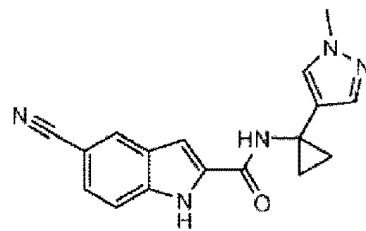


142

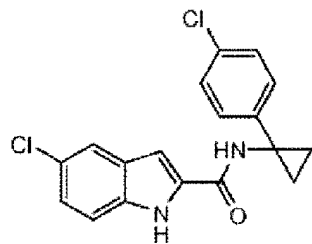
10



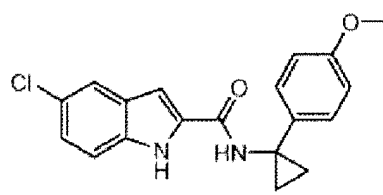
143



145

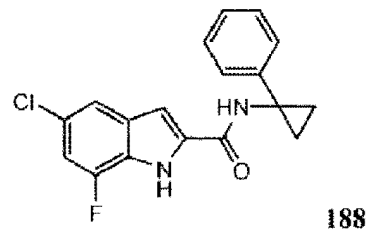
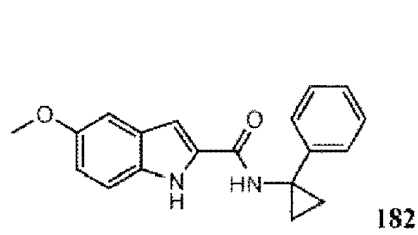
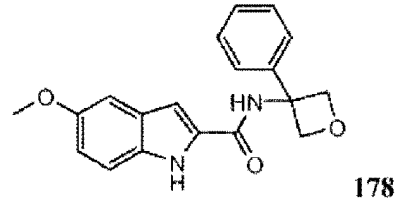
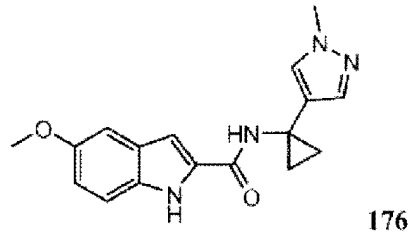
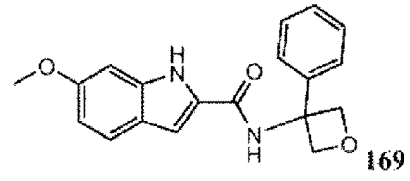
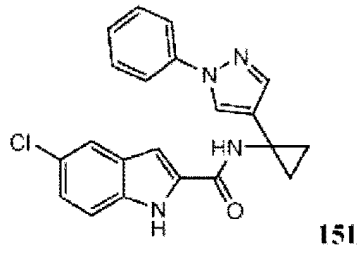


148

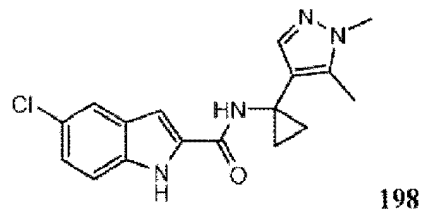
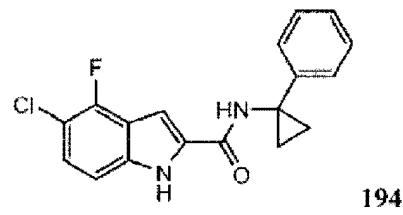
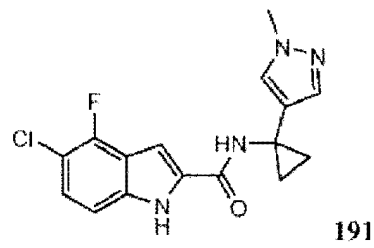


150

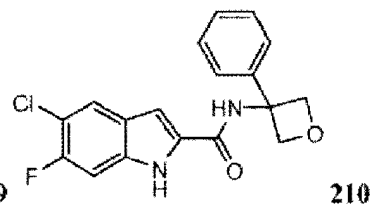
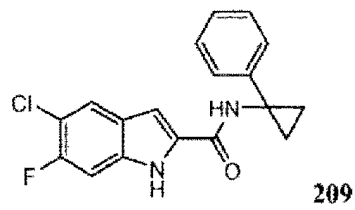
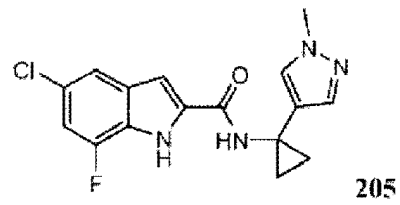
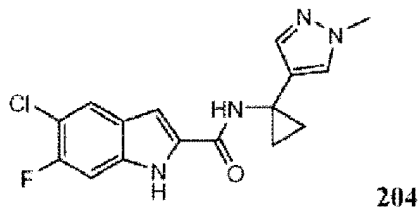
15

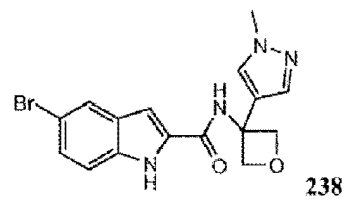
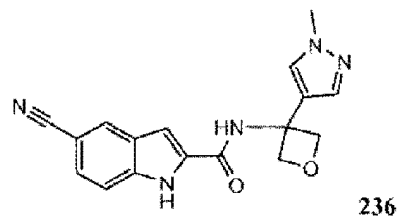
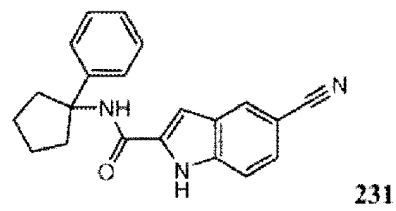
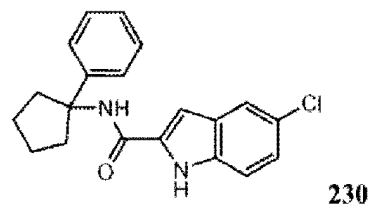
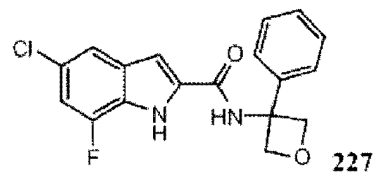
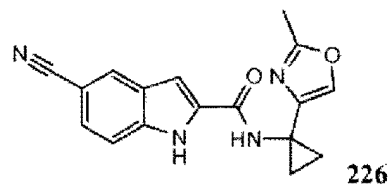
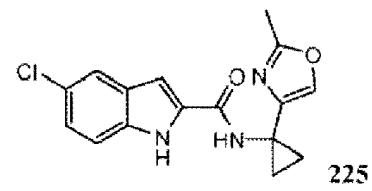
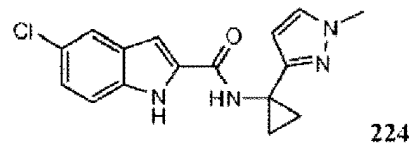
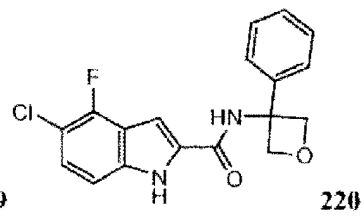
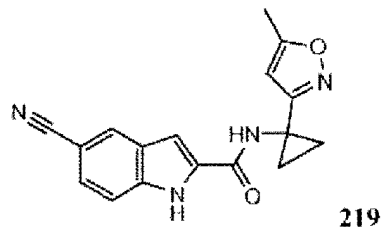
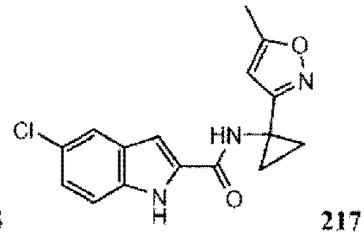
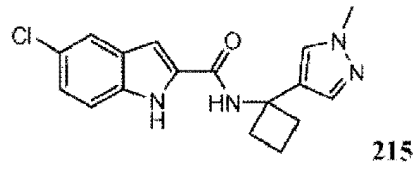
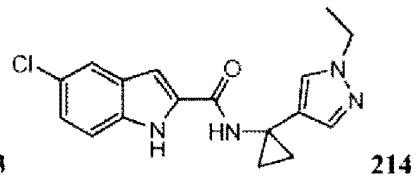
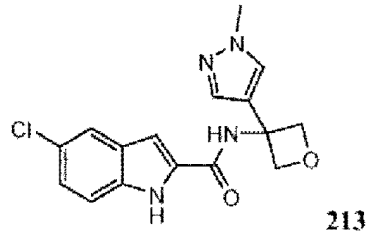


5



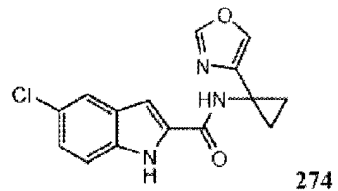
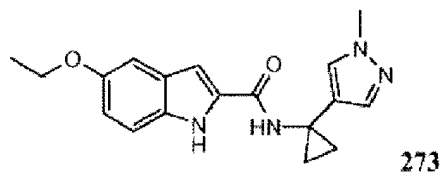
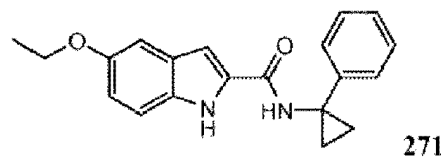
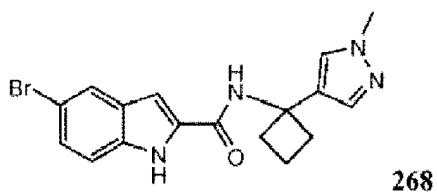
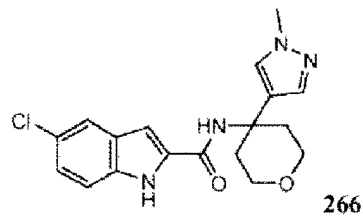
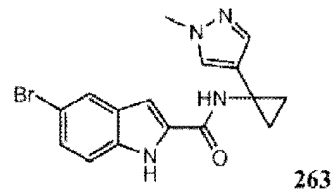
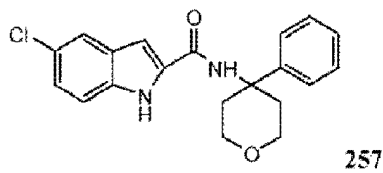
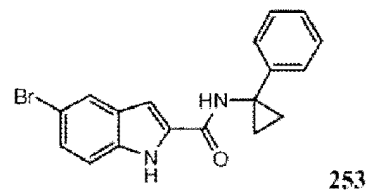
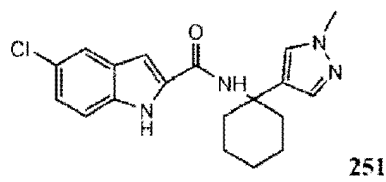
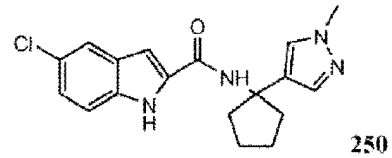
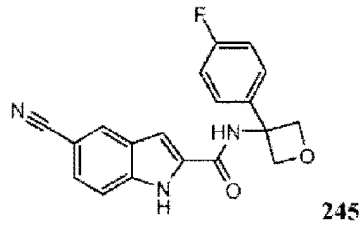
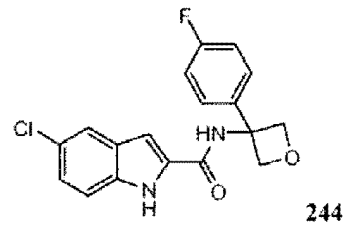
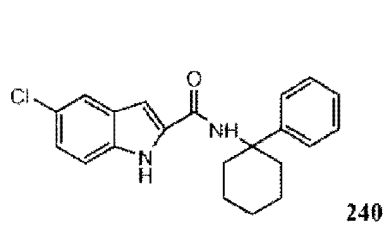
10





5

10



et

5

10

15

3. Composé pour une utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, où le composé est un inhibiteur d'IDO et le cancer est de préférence un cancer

sélectionné parmi : une tumeur solide ou liquide y compris un cancer de l'œil, du cerveau (tel que gliomes, glioblastomes, médulloblastomes, craniopharyngiome, épendymome et astrocytome), de la moelle épinière, du rein, de la bouche, des lèvres, de la gorge, de la cavité buccale, de la cavité nasale, de l'intestin grêle, du

5 côlon, de la glande parathyroïde, de la vésicule biliaire, de la tête et du cou, du sein, des os, du canal biliaire, du col de l'utérus, du cœur, de la glande hypopharyngienne, du poumon, des bronches, du foie, de la peau, de l'uretère, de l'urètre, des testicules, du vagin, de l'anus, de la glande laryngienne, de l'ovaire, de la thyroïde, de l'œsophage, de la glande nasopharyngienne, de la glande pituitaire, de la glande

10 salivaire, de la prostate, du pancréas, des glandes surrénales ; un cancer de l'endomètre, cancer oral, mélanome, neuroblastome, cancer de l'estomac, une angiomatose, un hémangioblastome, un phéochromocytome, un kyste du pancréas, un carcinome à cellules rénales, tumeur de Wilms, carcinome à cellules squameuses, sarcome, ostéosarcome, sarcome de Kaposi, rhabdomyosarcome,

15 carcinome hépatocellulaire, syndromes tumoraux hamartomateux liés à PTEN (PHTS) (tels que la maladie de Lhermitte-Duclos, le syndrome de Cowden, le syndrome de Protée et un syndrome analogue au syndrome de Protée), leucémies et lymphomes (tels que leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie lymphoïde chronique, leucémie myéloïde aiguë, leucémie myéloïde chronique, leucémie à

20 tricholeucocytes, leucémie prolymphocitaire à lymphocytes T (T-PLL), leucémie à grands lymphocytes granuleux, leucémie à lymphocytes T de l'adulte, leucémie myélomonocytaire juvénile, lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien, lymphome du manteau, lymphome folliculaire, lymphome à épanchement primaire, lymphome associé au SIDA, lymphome hodgkinien, lymphome diffus à cellules B,

25 lymphome de Burkitt et lymphome cutané à cellules T), de préférence où le cancer

est un cancer sélectionné parmi la leucémie myéloïde aiguë (LMA), un cancer du poumon à petites cellules, un mélanome, un cancer de l'ovaire, un cancer colorectal, un cancer du pancréas, un cancer de l'endomètre et un papillome de la peau.

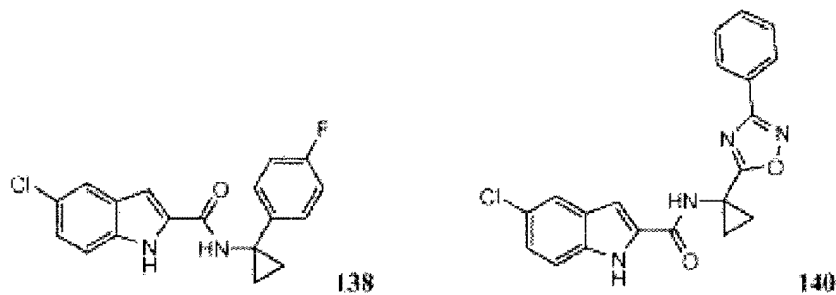
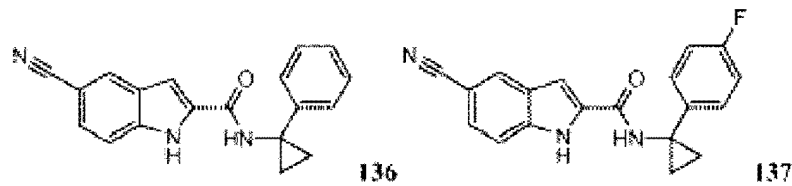
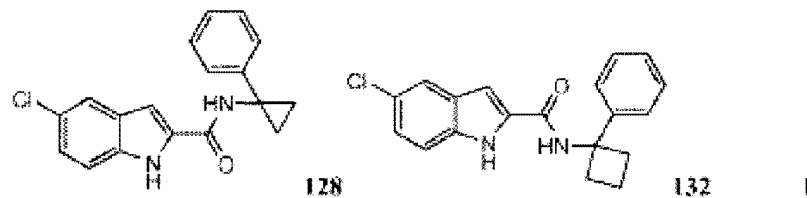
5 4. Composé pour une utilisation selon la revendication 1 ou la revendication 2, où le composé est un inhibiteur de TDO et le cancer est un cancer sélectionné parmi : une tumeur solide ou liquide y compris un cancer de l'œil, du cerveau (tel que gliomes, glioblastomes, médulloblastomes, craniopharyngiome, épendymome et astrocytome), de la moelle épinière, du rein, de la bouche, des lèvres, de la gorge,
10 de la cavité buccale, de la cavité nasale, de l'intestin grêle, du côlon, de la glande parathyroïde, de la vésicule biliaire, de la tête et du cou, du sein, des os, du canal biliaire, du col de l'utérus, du cœur, de la glande hypopharyngienne, du poumon, des bronches, du foie, de la peau, de l'uretère, de l'urètre, des testicules, du vagin, de l'anus, de la glande laryngienne, de l'ovaire, de la thyroïde, de l'œsophage, de la
15 glande nasopharyngienne, de la glande pituitaire, de la glande salivaire, de la prostate, du pancréas, des glandes surrénales ; un cancer de l'endomètre, cancer oral, mélanome, neuroblastome, cancer de l'estomac, une angiomatose, un hémangioblastome, un phéochromocytome, un kyste du pancréas, un carcinome à cellules rénales, tumeur de Wilms, carcinome à cellules squameuses, sarcome, ostéosarcome, sarcome de Kaposi, rhabdomyosarcome, carcinome hépatocellulaire,
20 syndromes tumoraux hamartomateux liés à PTEN (PTHS) (tels que la maladie de Lhermitte-Duclos, le syndrome de Cowden, le syndrome de Protée et un syndrome analogue au syndrome de Protée), leucémies et lymphomes (tels que leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie lymphoïde chronique, leucémie myéloïde aiguë, leucémie myéloïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, leucémie

prolymphocitaire à lymphocytes T (T-PLL), leucémie à grands lymphocytes granuleux, leucémie à lymphocytes T de l'adulte, leucémie myélomonocytaire juvénile, lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien, lymphome du manteau, lymphome folliculaire, lymphome à épanchement primaire, lymphome associé au

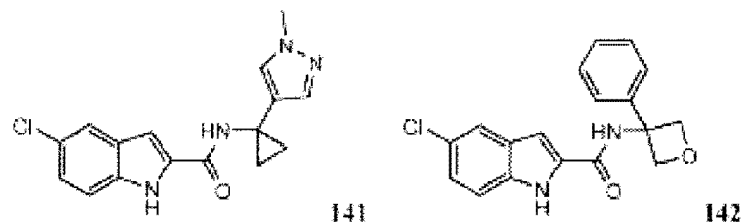
5 SIDA, lymphome hodgkinien, lymphome diffus à cellules B, lymphome de Burkitt et lymphome cutané à cellules T), de préférence où le cancer est un cancer sélectionné parmi un gliome et un carcinome hépatocellulaire.

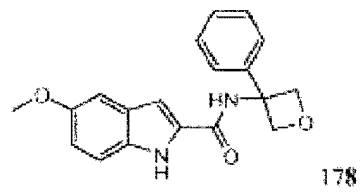
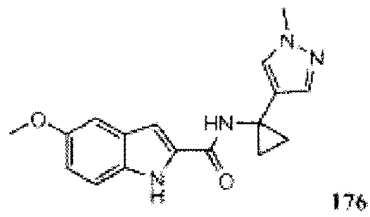
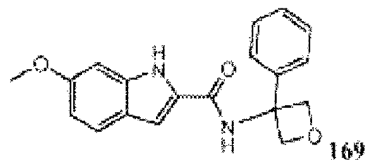
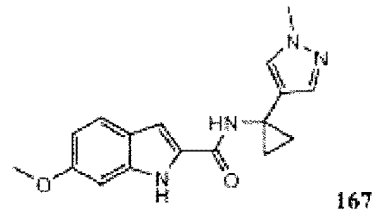
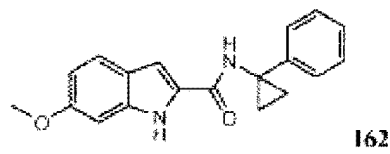
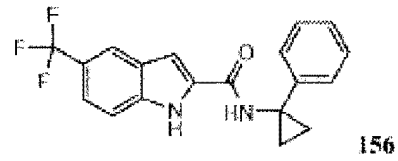
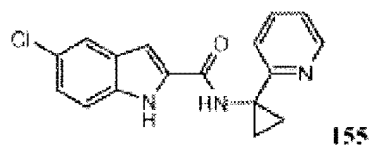
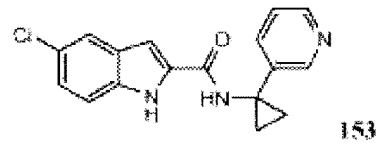
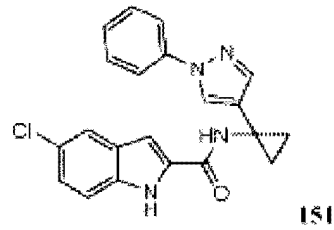
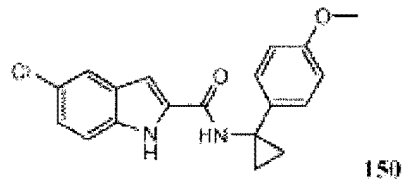
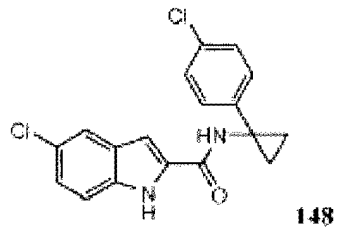
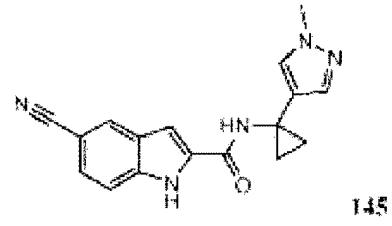
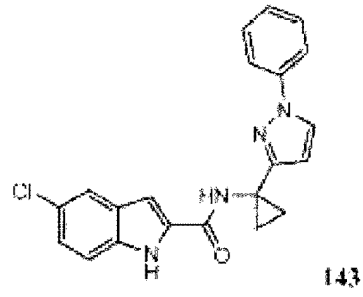
5. Composé, qui est un composé selon l'une quelconque des formules suivantes :

10



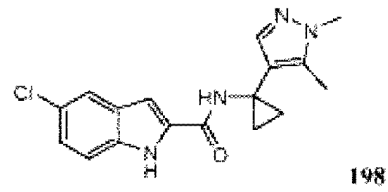
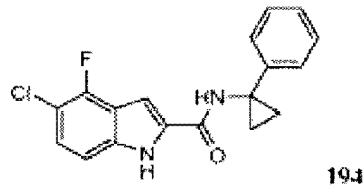
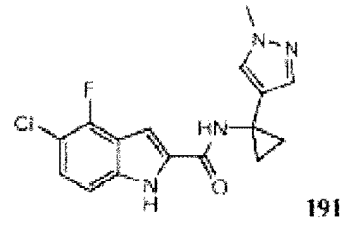
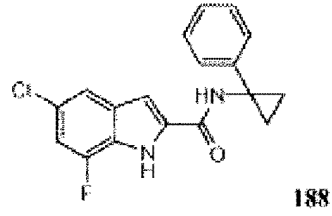
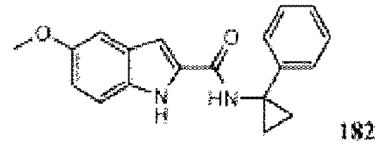
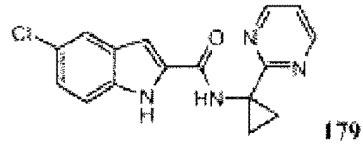
15



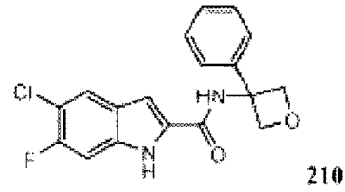
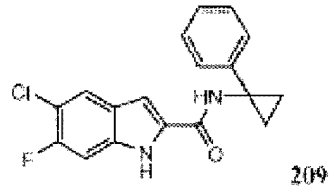
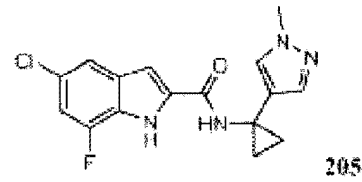
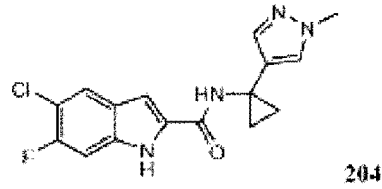


5

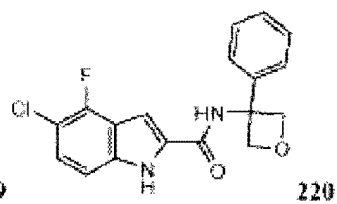
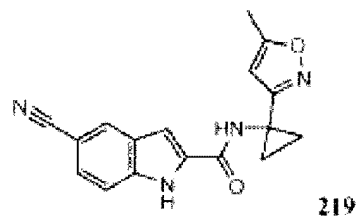
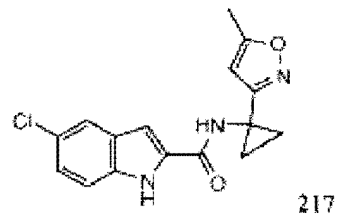
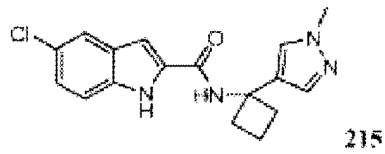
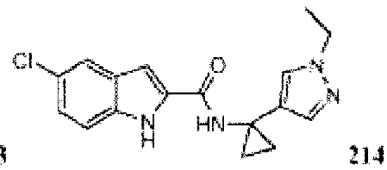
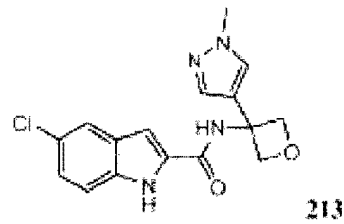
10



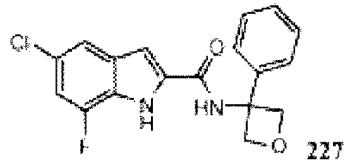
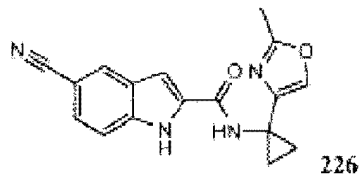
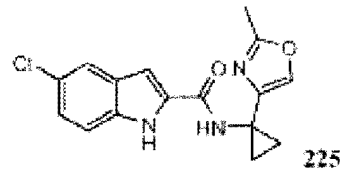
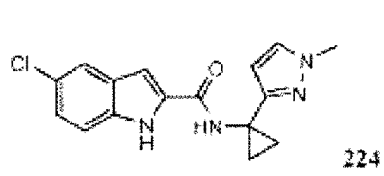
5



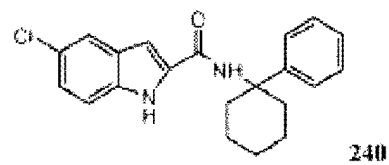
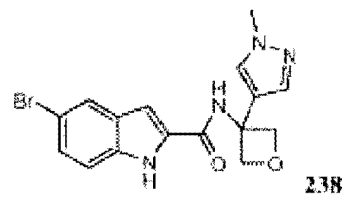
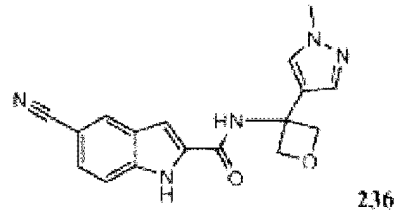
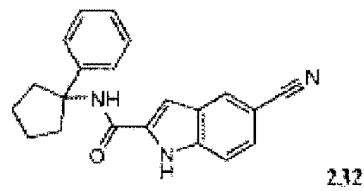
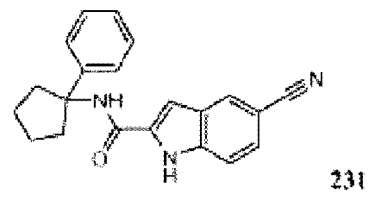
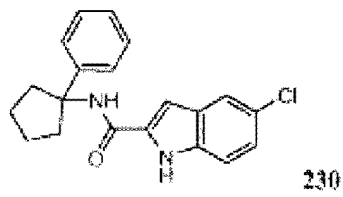
10



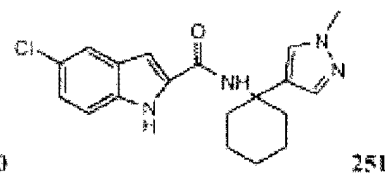
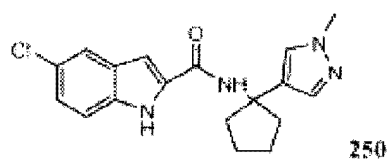
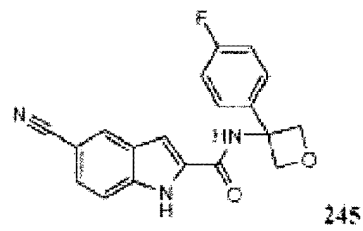
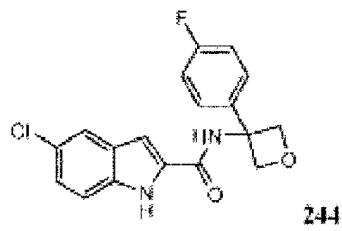
15



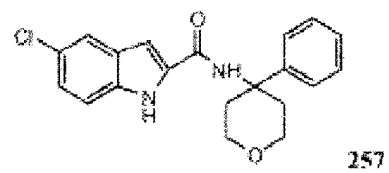
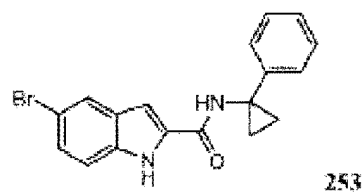
5

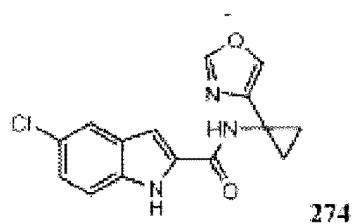
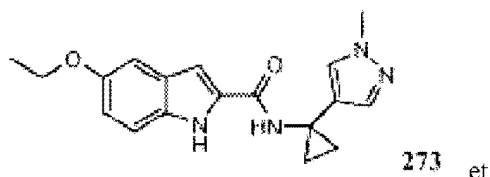
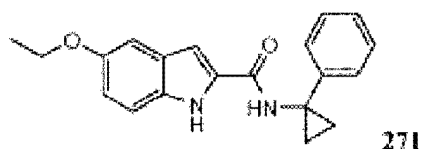
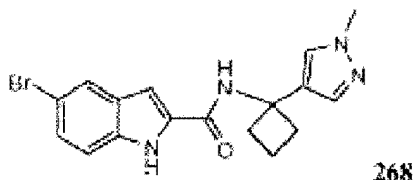
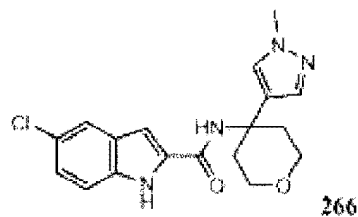
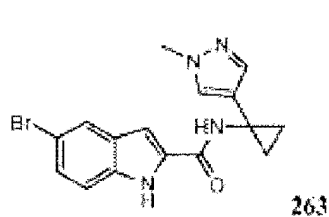


10



15





5

et

6. Composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini selon la revendication 5, comprenant en outre un additif et/ou un excipient pharmaceutiquement acceptables, et/ou dans laquelle le composé est sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer, comprenant en outre un agent supplémentaire pour traiter un cancer, de préférence dans laquelle l'agent supplémentaire pour traiter un cancer est sélectionné parmi des agents anti-microtubules, des complexes de coordination de platine, des agents alkylants, agents antibiotiques, inhibiteurs de la topoisomérase II, anti-métabolites, inhibiteurs de la topoisomérase I, hormones et analogues d'hormones, inhibiteurs de la voie de transduction du signal, inhibiteurs d'angiogenèse à tyrosines kinases non récepteurs, agents immunothérapeutiques (tels qu'un vaccin anti-tumoral, un virus oncolytique, un anticorps stimulateur du système immunitaire tel que anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL-1, anti-OX40, anti-

41BB, anti-CD27, anti-CD40, anti-LAG3, anti-TIM3 et anti-GITR, un adjuvant nouveau, un peptide, une cytokine, une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T), une petite molécule immunomodulatrice, modulateurs de micro-environnement tumoral et agents anti-angiogéniques), des
5 agents proapoptotiques et des inhibiteurs de signalisation du cycle cellulaire.

8. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 7, comprenant en outre un agent sélectionné parmi : un vaccin anti-tumoral ; un traitement immunothérapeutique du cancer (tel qu'un modulateur d'un checkpoint
10 immunitaire tel qu'un agent anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL-1, anti-LAG3 ou anti-TIM3, et des agonistes OX40, 41BB ou GITR) ; une thérapie à base de cytokines et une thérapie par lymphocytes T à récepteur chimérique d'antigène (CAR-T).