

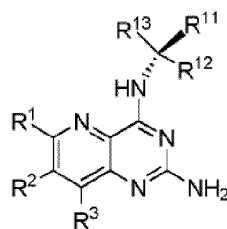
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42418 B1** (51) Cl. internationale :
A61K 31/519; A61P 29/00;
C07D 471/04; A61P 35/00;
A61P 37/00; A61P 31/12
- (43) Date de publication : **31.08.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **42418**
- (22) Date de Dépôt : **02.03.2016**
- (30) Données de Priorité : **04.03.2015 US 201562128397 P**
- (71) Demandeur(s) : **Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive Foster City, CA 94404 (US)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP17196596.5
- (72) Inventeur(s) : **PYUN, Hyung-jung ; ZABLOCKI, Jeff ; AKTOUDIANAKIS, Evangelos ; CHIN, Gregory ; METOBO, Samuel, E. ; MACKMAN, Richard L. ; MISH, Michael R.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS 4,6-DIAMINO-PYRIDO[3,2-D]PYRIMIDINE ET LEUR UTILISATION COMME MODULATEURS DU RÉCEPTEURS DE TYPE TOLL**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne généralement des composés modulateurs de récepteur de type péage, tels que des composés diamino pyrido [3,2 D] pyrimidine et des compositions pharmaceutiques qui, entre autres, modulent des récepteurs de type péage (par ex. TLR-8) et leurs méthodes de fabrication et d'utilisation.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule (IVa)



Formule (IVa)

5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel:

R¹ est choisi dans le groupe constitué d'hydrogène, d'halogène et d'alkyle en C₁₋₃, où l'alkyle en C₁₋₃ est facultativement substitué par 1 à 5 groupes halogène;

R² est choisi dans le groupe constitué de : hydrogène, halogène, alkyle en C₁₋₃, CN et OR^a,

10 où l'alkyle en C₁₋₃ est facultativement substitué par 1 à 5 groupes halogène et R^a est choisi dans le groupe constitué d'hydrogène et d'alkyle en C₁₋₃;

R³ est choisi dans le groupe constitué d'hydrogène, d'halogène et d'alkyle en C₁₋₃;

R¹¹ est choisi dans le groupe constitué d'alkyle en C₁₋₂ et d'haloalkyle en C₁₋₂;

15 R¹² est alkyle en C₁₋₂, facultativement substitué par 1 à 3 substituants choisis indépendamment parmi halogène, -OH, -NH₂, -NHC(O)-alkyle en C₁₋₃, -NHS(O)₂-alkyle en C₁₋₃ et haloalkyle en C₁₋₃; et

R¹³ est un alkyle en C₃₋₆, facultativement substitué par 1 à 2 substituants choisis indépendamment parmi halogène et -OH.

2. Composé selon la revendication 1, ou un de ses sels pharmaceutiquement
20 acceptables,

où:

R¹ est choisi dans le groupe constitué de : hydrogène, méthyle, fluoro, chloro et CF₃;

25 R² est choisi dans le groupe constitué de : hydrogène, méthyle, éthyle, fluoro, chloro, bromo, CF₃, CN, OH, OMe et OEt; et

R³ est choisi dans le groupe constitué d'hydrogène, de méthyle, de fluoro et de chloro,

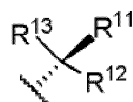
ou dans lequel:

R¹ est hydrogène;

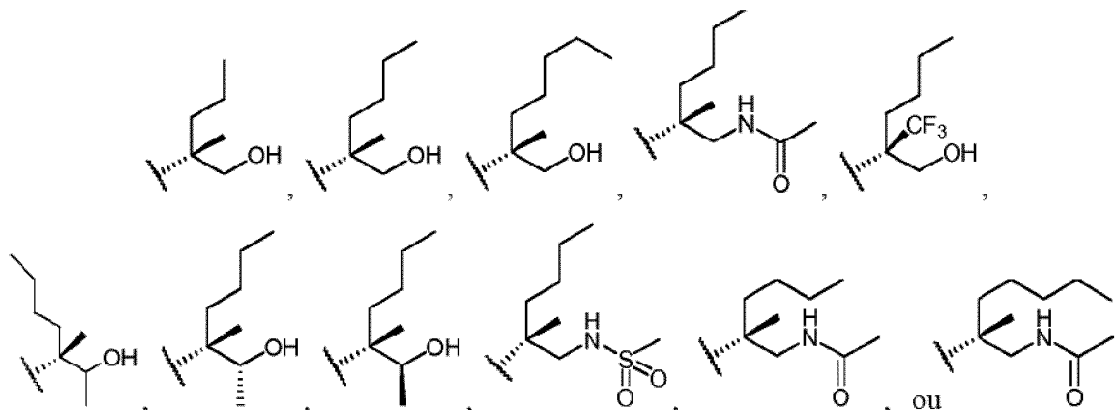
30 R² est choisi dans le groupe constitué d'hydrogène et de fluoro; et

R³ est choisi dans le groupe constitué d'hydrogène et de méthyle.

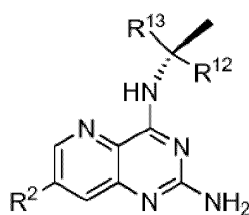
3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où R^{11} est méthyle.
4. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où R^{12} est méthyle ou éthyle, chacun facultativement substitué par -OH ou -NHC(O)CH₃, ou dans lequel R^{12} est choisi dans le groupe constitué de CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH, CH(CHF₂)OH, CH(CF₃)OH, CF₃, CH₂NH₂, CH₂NHC(O)Me, CH(CH₂F)NHC(O)Me, CH₂NHS(O)₂Me, ou dans lequel R^{12} est choisi parmi CH₂OH, CH(Me)OH, CH(CH₂F)OH, et CH₂NHC(O)Me,
- 10 ou dans lequel R^{12} est -CH₂OH ou -CH₂NHC(O)CH₃,
ou dans lequel:
 R^{11} est méthyle ou CF₃;
 R^{12} est -CH₂OH, -CH(Me)OH ou -CH₂NHC(O)CH₃; et
 R^{13} est choisi dans le groupe constitué de propyle, de butyle et de pentyle.
- 15 5. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel la fraction



est



6. Composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, où le composé est un composé de formule (IVc)
- 20



Formule (IVc)

où

R^2 est hydrogène ou fluoro;

R^{12} est méthyle substitué par 1 ou 2 substituants choisis indépendamment parmi -OH et -NHC(O)Me; et

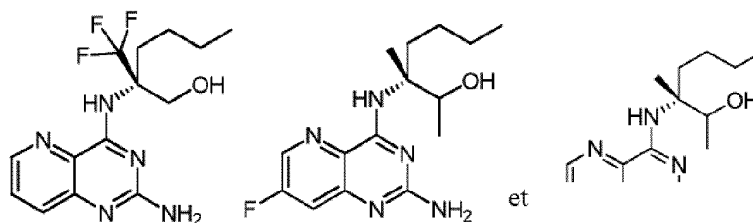
5 R^{13} est choisi dans le groupe constitué de propyle et de butyle.

7. Composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^1 est hydrogène, Cl, CH_3 ou CF_3 .

8. Composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R^2 est hydrogène, CH_3 , -OH, - CF_3 , - CH_2CH_3 , F, Br, Cl ou CN.

10 9. Composé selon la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, dans lequel R_3 est hydrogène, Cl ou CH_3 .

10. Composé selon la revendication 1, choisi parmi



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

15 11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser dans un procédé de traitement ou de prévention d'une infection virale de l'hépatite B par administration à un individu.

12. Composé pour une utilisation selon la revendication 11, le procédé comprenant en outre l'administration d'un, deux, trois ou quatre agents thérapeutiques supplémentaires
 20 choisis dans le groupe constitué des inhibiteurs d'ADN polymérase du VHB, des modulateurs de récepteur 7 de type Toll, des modulateurs de récepteur 8 de type Toll, des modulateurs de récepteurs 7 et 8 de type Toll, des modulateurs de récepteur 3 de type Toll, des ligands d'interféron alpha, des inhibiteurs de HBsAg, des composés ciblant HbcAg, des inhibiteurs de cyclophiline, des vaccins thérapeutiques du VHB, des vaccins
 25 prophylactiques du VHB, des inhibiteurs d'entrée virale du VHB, des inhibiteurs de NTCP, un oligonucléotide anti-sens ciblant un ARNm viral, des ARNs interférents courts (ARNsi), des inhibiteurs d'antigène E du virus de l'hépatite B, des inhibiteurs de HBx, des inhibiteurs d'ADNccc, des anticorps du VHB incluant des anticorps du VHB ciblant les antigènes de surface du virus de l'hépatite B, des agonistes de thymosine, des
 30 cytokines, des inhibiteurs de nucléoprotéine (inhibiteurs de protéine du noyau ou de la capsid du VHB), des stimulateurs de gène inductible par l'acide rétinoïque 1, des

stimulateurs de NOD2, des inhibiteurs de réplication de thymosine alpha-1 et du virus de l'hépatite B recombinants, des inhibiteurs de sécrétion ou d'assemblage d'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), des inhibiteurs de IDO et des combinaisons de ceux-ci, choisis dans le groupe constitué de l'adéfovir (Hepsera®), du fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine (Truvada®), du fumarate de ténofovir disoproxil (Viread®), de l'entécavir (Baraclude®), de la lamivudine (Epivir-HBV®), du ténofovir alafénamide, du ténofovir, du ténofovir disoproxil, du ténofovir alafénamide fumarate, du ténofovir alafénamide hémifumarate, de la telbivudine (Tyzeka®), de la Clevudine®, de l'emtricitabine (Emtriva®), du peginterféron alfa-2b (PEG-Intron®), du Multiféron®, de l'interféron alpha 1b (Hapgen®), de l'interféron alpha-2b (Intron A®), de l'interféron pégylé alpha-2a (Pegasys®), de l'interféron alfa-n1 (Humoferon®), de la ribavirine, de l'interféron bêta-1a (Avonex®), du Bioferon, de l'Ingaron, Inmutag (Inferon), de l'Algeron, du Roferon-A, de l'Oligotide, du Zutectra, du Shaferon, de l'interféron alfa-2b (Axxo), de l'Alfaferone, de l'interféron alfa-2b, du Feron, de l'interféron-alpha 2 (CJ), du Bevac, du Laferonum, du Vipeg, du Blauferon-B, du Blauferon-A, de l'Intermax Alpha, du Realdiron, du Lanstion, du Pegaferon, du PDferon-B, de l'alfainterferona 2b, du Kalferon, du Pegnano, du Feronure, du PegiHep, de l'Optipeg A, du Realfa 2B, du Reliferon, du peginterféron alfa-2b, du Reaferon-EC, du Proquiferon, de l'Uniferon, de l'Urifron, de l'interféron alfa-2b, de l'Anterféron, du Shanferon, du MOR-22, de l'interleukine-2 (IL-2), de l'interleukine-2 recombinante humaine (Shenzhen Neptunus), du Layfferon, du Ka Shu Ning, du Shang Sheng Lei Tai, de l'Intefen, du Sinogen, du Fukangtai, de l'Alloferon et du celmoleukine.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser dans un procédé de traitement ou de prévention d'une infection par le VIH par administration à un individu.

14. Composé à utiliser selon la revendication 13, le procédé comprenant l'administration d'un, deux, trois ou quatre agents thérapeutiques supplémentaires choisis dans le groupe constitué des composés inhibiteurs de la protéase du VIH, des inhibiteurs non nucléosidiques du VIH de la transcriptase inverse, des inhibiteurs nucléosidiques du VIH de la transcriptase inverse, des inhibiteurs nucléotidiques du VIH de la transcriptase inverse, des inhibiteurs de l'intégrase du VIH, des inhibiteurs de la gp41, des inhibiteurs du CXCR4, des inhibiteurs de la gp120, des inhibiteurs du CCR5, des inhibiteurs de la polymérisation des capsides et d'autres médicaments pour le traitement ou la prévention du VIH, et des combinaisons de ceux-ci, choisis parmi Triumeq® (dolutégravir+abacavir+lamivudine), dolutégravir+abacavir sulfate+lamivudine, Raltégravir, Truvada® (ténofovir disoproxil fumarate + emtricitabine, TDF+FTC), maraviroc, enfuvirtide, Epzicom® (Livexa®, sulfate d'abacavir+lamivudine, ABC+3TC), Trizivir® (sulfate d'abacavir+zidovudine+lamivudine, ABC+AZT+3TC), adéfovir, adéfovir dipivoxil, Stribild® (elvitegravir+cobicistat+ténofovir disoproxil fumarate+emtricitabine), rilpivirine, chlorhydrate de rilpivirine, Complera® (Eviplera®,

- rilpivirine+ténofovir disoproxil fumarate+emtricitabine), cobicistat, Atripla® (éfavirenz+ténofovir disoproxil fumarate + emtricitabine), atazanavir, sulfate d'atazanavir, dolutégravir, elvitegravir, Aluvia® (Kaletra®, lopinavir+ritonavir), ritonavir, emtricitabine, sulfate d'atazanavir + ritonavir, darunavir, lamivudine, Prolastin,
- 5 fosamprenavir, fosamprenavir calcium, éfavirenz, Combivir® (zidovudine+lamivudine, AZT+3TC), étravirine, nelfinavir, nelfinavir mesylate, interféron, didanosine, stavudine, indinavir, sulfate d'indinavir, ténofovir + lamivudine, zidovudine, névirapine, saquinavir, saquinavir mésylate, aldesleukine, zalcitabine, tipranavir, amprénavir, delavirdine, delavirdine mésylate, Radha-108 (Receptol), Hlviral, lamivudin+tenofovir disoproxil
- 10 fumarate, efavirenz+lamivudine+tenofovir disoproxil fumarate, phosphazide, lamivudine+névirapine+zidovudine, (2R,5S,13aR)-N-(2,4-difluorobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-méthanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazépine-10-carboxamide, (2S, 5R, 13aS)-N-(2,4-difluorobenzyl)-8-hydroxy-7,9-dioxo-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-méthanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-
- 15 b][1,3]oxazépine-10-carboxamide,(1S,4R,12aR)-N-(2,4-difluorobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-méthanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazine-9-carboxamide, (1R,4S,12aR)-7-hydroxy-6,8-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-méthanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazine-9-carboxamide, (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-
- 20 octahydro-2,5-méthanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazépine-10-carboxamide, et (1R,4S,12aR)-N-(2,4-difluorobenzyl)-7-hydroxy-6,8-dioxo-1,2,3,4,6,8,12,12a-octahydro-1,4-méthanodipyrido[1,2-a:1',2'-d]pyrazine-9-carboxamide, abacavir, sulfate d'abacavir, ténofovir, ténofovir disoproxil, ténofovir disoproxil fumarate, ténofovir alafénamide et ténofovir alafénamide hémifumarate.
- 25 15. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, à utiliser dans un procédé de traitement d'une maladie hyperproliférative par administration à un individu.