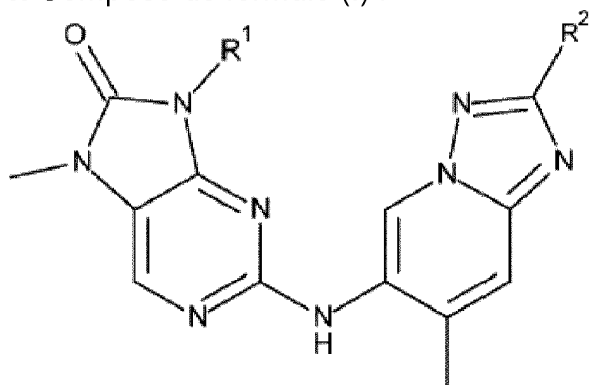


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 47079 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/522; C07D 519/00; C07D 473/18; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.05.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **47079**
- (22) Date de Dépôt : **19.12.2017**
- (30) Données de Priorité : **20.12.2016 US 201662436619 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/083625 19.12.2017**
- (71) Demandeur(s) : **AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje 151 85 Södertälje (SE)**
- (72) Inventeur(s) : **FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle ; GOLDBERG, Frederick, Woolf ; TING, Attila, Kuan, Tsuei**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17825829.9**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS AMINO-TRIAZOLOPYIDINES ET LEUR UTILISATION POUR TRAITER LE CANCER**
- (57) Abrégé : L'invention concerne d'une manière générale des composés de formule (I) et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci. Dans la formule (I), R1 et R2 peuvent prendre une quelconque des significations définies dans la description. L'invention concerne également l'utilisation de ces composés et de leurs sels pour traiter ou prévenir une maladie induite par DNA-PK, y compris le cancer. L'invention concerne en outre, des compositions pharmaceutiques et des kits comprenant lesdits composés et sels ; des procédés de fabrication desdits composés et sels ; des intermédiaires utiles dans la fabrication desdits composés et sels ; et des procédés de traitement de maladies induites par DNA-PK, y compris le cancer, par l'utilisation desdits composés et sels.

Revendications

1. Composé de formule (I) :



(I)

ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, dans laquelle :

R¹ est un cycle cyclohexyle, tétrahydrofurannyle ou oxanyle, chacun desquels étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxyle, méthoxy et méthyle ; et
R² étant hydrogène ou méthyle.

2. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon la revendication 1, R¹ étant oxanyle.

3. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon la revendication 2, R¹ étant oxan-4-yle.

4. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon la revendication 1, R¹ étant cyclohexyle.

5. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon la revendication 4, R¹ étant 1-hydroxy-1-méthyl-cyclohex-4-yle.

6. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon une quelconque revendication précédente, R² étant hydrogène.

7. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon la revendication 1, le composé étant choisi dans le groupe constitué par

9-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
9-((1s,4s)-4-hydroxycyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
2-((2,7-diméthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7-méthyl-9-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
9-((1s,4s)-4-méthoxycyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;

9-((1r,4r)-4-méthoxycyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
(S)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(tétrahydro-2H-pyran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
(R)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(tétrahydro-2H-pyran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
9-((1r,4r)-4-hydroxy-4-méthylcyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
9-((1s,4s)-4-hydroxy-4-méthylcyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
(S)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(tétrahydrofuran-3-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ;
9-((1s,4s)-4-hydroxy-1-méthylcyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one ; et
9-cyclohexyl-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one.

8. Composé de formule (I), selon la revendication 1, le composé étant la 7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one, ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

9. Composé de formule (I), selon la revendication 1, le composé étant la 7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one.

10. Composé cristallin de formule (I), selon la revendication 8, le composé cristallin étant la 7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-9-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one et possédant un diagramme de XRPD comprenant des pics à $7,6^\circ$ et $18,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-thêta tel que mesuré à l'aide d'un rayonnement $\text{CuK}\alpha$.

11. Composé cristallin de formule (I), selon la revendication 10, le composé cristallin possédant un diagramme de XRPD sensiblement tel que montré dans la Figure 1 tel que mesuré à l'aide d'un rayonnement $\text{CuK}\alpha$.

12. Composé cristallin de formule (I), selon la revendication 7, le composé cristallin étant la 9-((1s,4s)-4-hydroxy-4-méthylcyclohexyl)-7-méthyl-2-((7-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl)amino)-7,9-dihydro-8H-purin-8-one et possédant un diagramme de XRPD comprenant des pics à $8,8^\circ$ et $12,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-thêta tel que mesuré à l'aide d'un rayonnement $\text{CuK}\alpha$.

13. Composé cristallin de formule (I), selon la revendication 12, le composé cristallin possédant un diagramme de XRPD sensiblement tel que montré dans la Figure 3 tel que mesuré à l'aide d'un rayonnement $\text{CuK}\alpha$.

14. Composition pharmaceutique qui comprend un composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, et au moins un diluant ou support pharmaceutiquement

acceptable.

15. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour une utilisation en thérapie.

16. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer.

17. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer selon la revendication 16, le composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant étant administré en combinaison avec une radiothérapie.

18. Composé de formule (I), ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour une utilisation dans le traitement d'un cancer selon la revendication 16, le composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant étant administré en combinaison avec au moins une substance antitumorale supplémentaire choisie dans le groupe constitué par le cisplatine, l'oxaliplatine, le carboplatine, la valrubicine, l'idarubicine, la doxorubicine, la pirarubicine, l'irinotécan, le topotécan, l'amrubicine, l'épirubicine, l'étoposide, la mitomycine, la bendamustine, le chlorambucil, le cyclophosphamide, l'ifosfamide, la carmustine, le melphalan, la bléomycine, l'olaparib, le MEDI4736 (durvalumab), l'AZD1775 l'AZD6738, l'AZD1390 et l'AZD0156.