

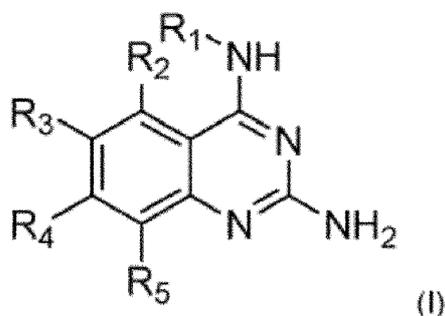
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52411 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/517; A61P 1/16; C07D 239/95; A61P 35/00; A61P 37/06; A61P 31/12**
- (43) Date de publication : **30.12.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **52411**
- (22) Date de Dépôt : **28.02.2019**
- (30) Données de Priorité : **01.03.2018 EP 18159583**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/054941 28.02.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Janssen Sciences Ireland Unlimited Company, Barnahely Ringaskiddy, Co Cork (IE)**
- (72) Inventeur(s) : **EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan ; JONCKERS, Tim, Hugo, Maria ; RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard ; MC GOWAN, David, Craig ; COOYMANS, Ludwig, Paul ; GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19708817.2**
- 
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE 2,4-DIAMINOQUINAZOLINE ET LEURS UTILISATIONS DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS VIRALES, CANCER ET DES ALLERGIES**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés de quinazoline de formule (I), des compositions pharmaceutiques comprenant les composés de formule (I), et l'utilisation des composés de formule (I) dans le traitement ou la prévention d'une infection virale, d'une maladie induite par un virus, du cancer ou d'une allergie. Dans la formule (I), R1 représente un alkyle en C3-8, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi le fluor, hydroxyle, amino, nitrile, ester, amide, alkyle en C1-3, ou alcoxy en C1-3, le carbone de R1 lié à l'amine en position 4 de la quinazoline est dans la configuration (R), R2 représente l'hydrogène, deutérium, fluor, chlore, méthyle, méthoxy, cyclopropyle, trifluorométhyle, ou amide carboxylique, chacun parmi le méthyle, méthoxy et cyclopropyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi le fluor et le nitrile, R3 représente l'hydrogène ou le deutérium, R4 représente l'hydrogène, deutérium, fluor, méthyle, ester carboxylique, amide carboxylique, nitrile, cyclopropyle, hétérocycle en C4-7, ou un groupe

hétéroaryle à 5 chaînons, chacun des groupes méthyle, cyclopropyle, hétérocycle en C4-7 et hétéroaryle à 5 chaînons étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi le fluor, hydroxyle, ou méthyle, R5 représente un atome d'hydrogène, de deutérium, de fluor, de chlore, de méthyle ou de méthoxy, à condition qu'au moins l'un de R2, R3, R4 et R5 ne représentent pas de l'hydrogène.

## Revendications

### 1. Composé de formule (I)



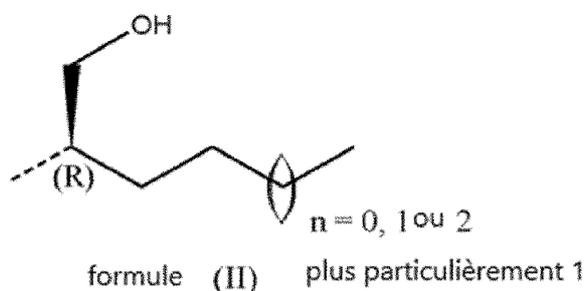
ou sel, solvate ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable correspondant,

- R<sub>1</sub> étant un C<sub>4-8</sub> alkyle substitué par un hydroxyle,
- le carbone de R<sub>1</sub> lié à l'amine dans la position 4 de la quinazoline étant en configuration (R),
- R<sub>2</sub> étant hydrogène, deutérium, fluor, chlore, méthyle, méthoxy, cyclopropyle, trifluorométhyle ou amide carboxylique, chacun parmi méthyle, méthoxy et cyclopropyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi fluor et nitrile,
- R<sub>3</sub> étant hydrogène ou deutérium,
- R<sub>4</sub> étant hydrogène, deutérium, fluor, méthyle, ester carboxylique, amide carboxylique, nitrile, cyclopropyle, C<sub>4-7</sub> hétérocycle, ou un groupe hétéroaryle à 5 chaînons, chacun parmi méthyle, cyclopropyle, C<sub>4-7</sub> hétérocycle et un groupe hétéroaryle à 5 chaînons étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi fluor, hydroxyle et méthyle,

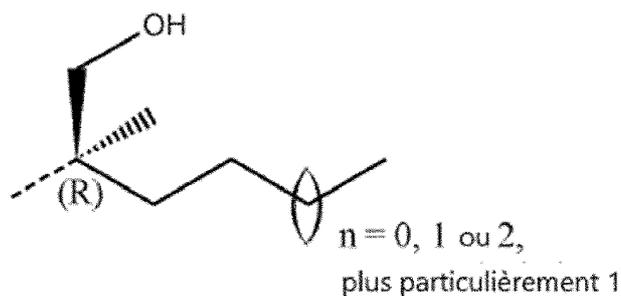
et

- R<sub>5</sub> étant hydrogène, deutérium, fluor, chlore, méthyle ou méthoxy, étant entendu qu'au moins l'un parmi R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> n'est pas hydrogène.

### 2. Composé selon la revendication 1, R<sub>1</sub> étant de formule (II) :



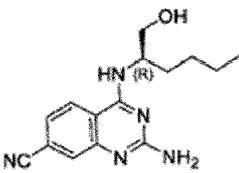
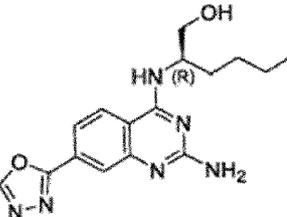
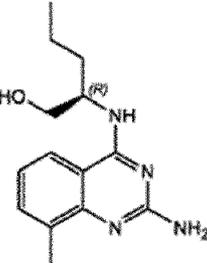
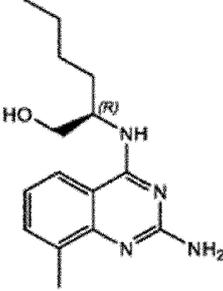
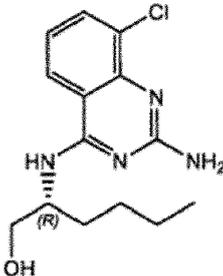
ou de formule (III) :

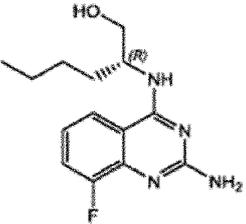
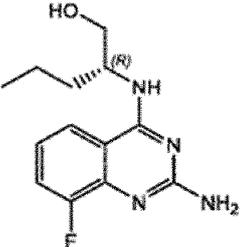
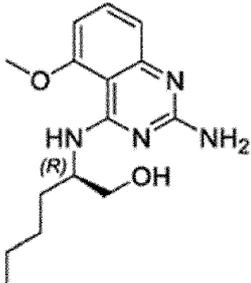
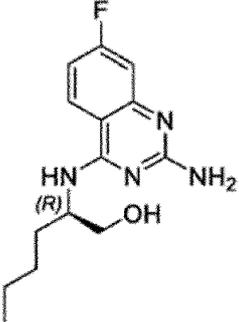
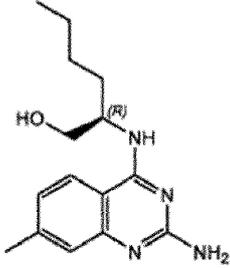


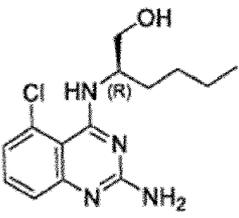
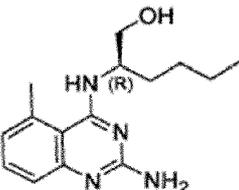
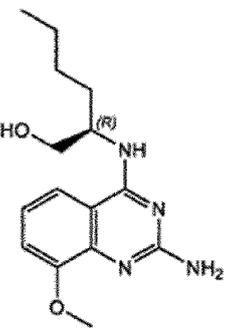
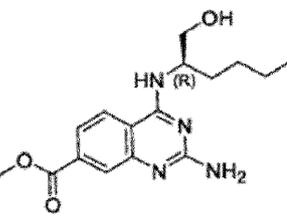
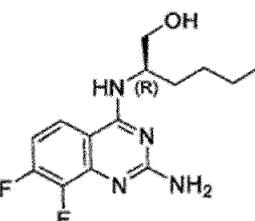
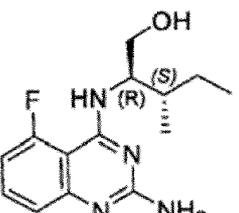
formule (III)

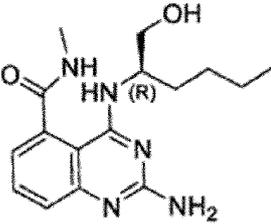
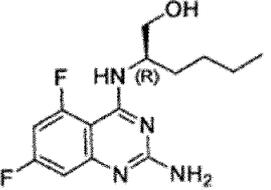
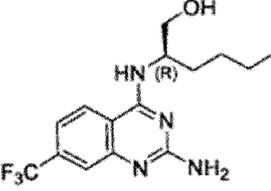
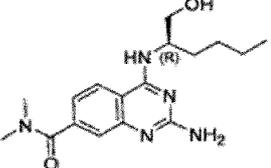
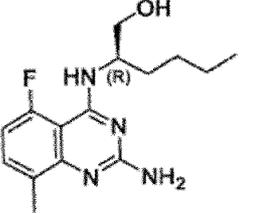
- 3.** Composé selon la revendication 1 ou 2,  $R_2$  étant fluor, chlore ou méthyle, et méthyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi fluor et nitrile.
- 4.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3,  $R_2$  étant fluor ou chlore ou méthyle, plus particulièrement fluor ou chlore, plus particulièrement fluor.
- 5.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4,  $R_4$  étant fluor ou méthyle, et méthyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants indépendamment choisis parmi fluor, hydroxyle et méthyle.
- 6.** Composé selon la revendication 1 ou 2, qui est choisi parmi les composés 1 à 10, 12 à 19, et 21 à 26 :

Numéro de composé	
1	
2	
3	

Numéro de composé	
4	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(C#N)ccc2n1</chem>
5	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(Oc3nnn3)ccc2n1</chem>
6	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(C)ccc2n1</chem>
7	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(C)ccc2n1</chem>
8	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(Cl)ccc2n1</chem>

Numéro de composé	
9	 <chem>CC[C@H](O)Nc1nc2ccc(F)cc2n1</chem>
10	 <chem>CC[C@H](O)Nc1nc2ccc(F)cc2n1</chem>
12	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc2c(OC)cccnc2n1</chem>
13	 <chem>CCCC[C@H](O)Nc1nc2ccc(F)cc2n1</chem>
14	 <chem>CC[C@H](O)Nc1nc2ccc(C)cc2n1</chem>

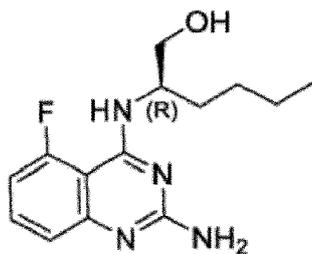
Numéro de composé	
15	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(Cl)ccc12</chem>
16	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(C)ccc12</chem>
17	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2ccc(OC)cc12</chem>
18	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(OC(=O)C)ccc12</chem>
19	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(F)c(F)cc12</chem>
21	 <chem>CCCC(O)Nc1nc(N)c2cc(F)ccc12</chem>

Numéro de composé	
22	
23	
24	
25	
26	

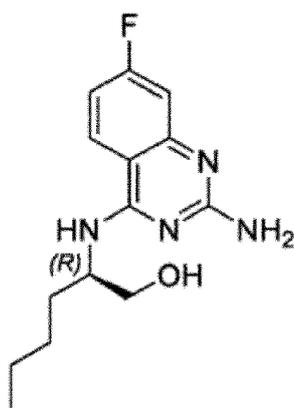
7. Composé selon la revendication 6, qui est choisi parmi les composés 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24 et 26.

8. Composé selon la revendication 6 ou 7, qui est choisi parmi les composés 2, 13, 14, 15, 16, 21 et 23.

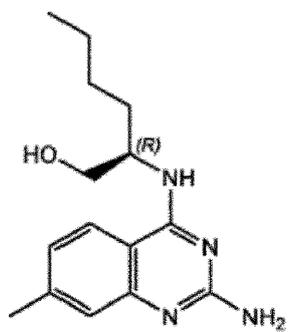
9. Composé selon la revendication 8, qui est le composé 2 possédant la formule structurale :



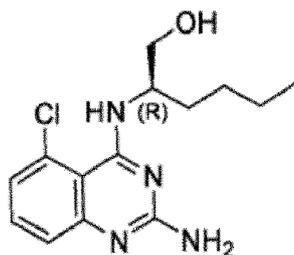
10. Composé selon la revendication 8, qui est le composé 13 possédant la formule structurale :



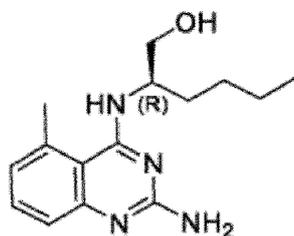
11. Composé selon la revendication 8, qui est le composé 14 possédant la formule structurale :



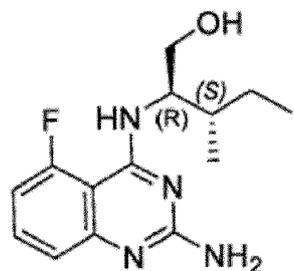
12. Composé selon la revendication 8, qui est le composé 15 possédant la formule structurale :



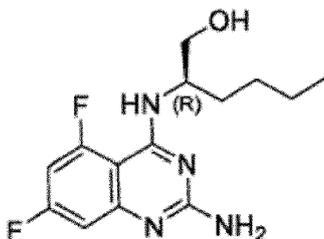
13. Composé selon la revendication 8, qui est le composé 16 possédant la formule structurale :



14. Composé selon la revendication 8, qui est le composé 21 possédant la formule structurale :



15. Composé selon la revendication 8, qui est le composé 23 possédant la formule structurale :



16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, qui est un agoniste de TLR8, et qui présente un agonisme envers TLR8 amélioré par rapport à TLR7.

17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, qui stimule ou active une réponse immunitaire des Th1, et/ou qui stimule ou active la production de cytokines, plus particulièrement la production d'IL12.

18. Composition pharmaceutique, laquelle comprend le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17 ou un sel, solvate ou polymorphe pharmaceutiquement acceptable correspondant, conjointement avec un ou plusieurs excipients, diluants ou supports pharmaceutiquement acceptables.

**19.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou composition pharmaceutique selon la revendication 18, pour une utilisation en tant que médicament.

**20.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou composition pharmaceutique selon la revendication 18, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une infection virale, d'une maladie induite par un virus, d'un cancer ou d'une allergie, plus particulièrement dans le traitement ou la prévention d'une infection virale, d'une maladie induite par un virus ou d'un cancer, plus particulièrement dans le traitement ou la prévention d'une infection virale ou d'une maladie induite par un virus.

**21.** Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou composition pharmaceutique selon la revendication 18, pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une infection virale chronique ou d'une maladie induite par une infection virale chronique, plus particulièrement pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une infection par le VHB ou d'une maladie induite par le VHB, plus particulièrement pour une utilisation dans le traitement ou la prévention d'une infection par le VHB chronique ou d'une ou de plusieurs maladies choisies parmi la fibrose du foie, une inflammation du foie, une nécrose du foie, une cirrhose, une maladie du foie et un carcinome hépatocellulaire.