

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 39783 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4985; C07D 403/14; A61P 35/00**  
(43) Date de publication : **31.12.2018**

---

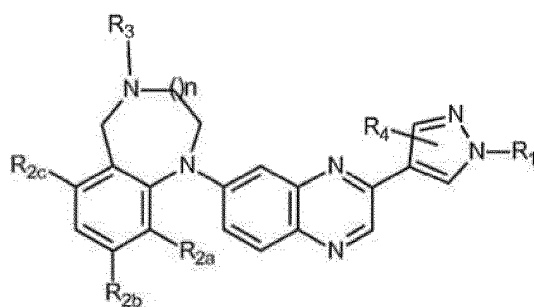
(21) N° Dépôt : **39783**  
(22) Date de Dépôt : **26.03.2015**  
(30) Données de Priorité : **26.03.2014 EP 14161820**  
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/056507 26.03.2015**  
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15720269.8**  
(71) Demandeur(s) : **Astex Therapeutics Ltd, 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB)**  
(72) Inventeur(s) : **VERMEULEN, Wim ; HOSTYN, Steven Anna ; CUYCKENS, Filip Albert Celine ; JONES, Russell Mark ; BROGGINI, Diego Fernando Domenico**  
(74) Mandataire : **MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES**

---

(54) Titre : **DÉRIVÉS DE QUINOXALINE UTILES EN TANT QUE MODULATEURS DE LA FGFR KINASE**  
(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés dérivés de quinoxaline de formule (I), des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits composés, des procédés de préparation de ces composés et d'utilisation de ces composés dans le traitement de maladies, par ex. cancer.

## Revendications

1. Composé de la formule (1) :



(I)

5

comprenant toute forme tautomère ou stéréochimiquement isomère de celui-ci, où

n représente un entier égal à 1 ou 2 ;

10 R<sub>1</sub> représente hydrogène, C<sub>1-6</sub>alkyle, hydroxyC<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>1-6</sub>alkyle substitué par -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, ou C<sub>1-6</sub>alkyle substitué par -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>alkyle ;

R<sub>2a</sub> représente hydrogène, fluoro ou chloro ;

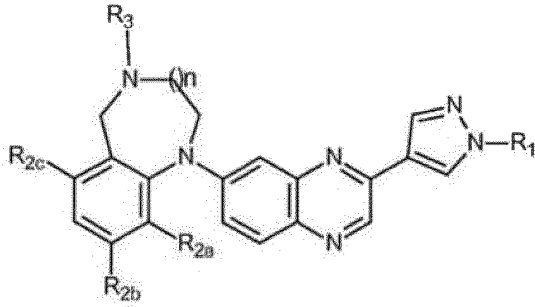
15 R<sub>2b</sub> ou R<sub>2c</sub> représentent chacun indépendamment méthoxy ou hydroxyle ;

R<sub>3</sub> représente hydrogène, C<sub>1-6</sub>alkyle, C<sub>3-6</sub>cycloalkyle, ou C<sub>1-2</sub>alkyle substitué par C<sub>3-6</sub>cycloalkyle ;

R<sub>4</sub> représente hydrogène, méthyle ou éthyle ;

20 un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou un solvate de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1, où le composé a la structure suivante



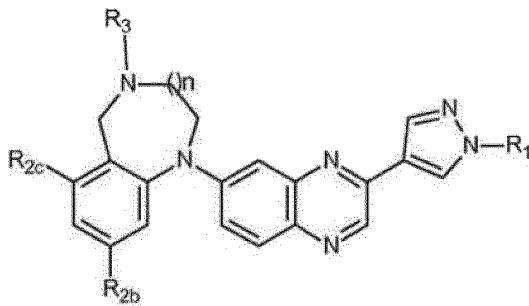
(Ia).

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, où R<sub>2a</sub> représente hydrogène ou fluoro.

5

4. Composé selon la revendication 3, où R<sub>2a</sub> représente fluoro.

5. Composé selon la revendication 1, où le composé  
10 a la structure suivante



(Ib).

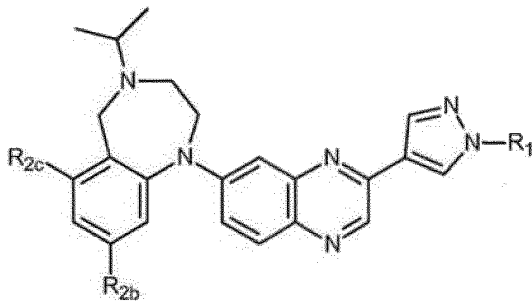
6. Composé selon l'une quelconque des  
15 revendications 1 à 5, où n représente un entier égal à 1.

7. Composé selon l'une quelconque des  
revendications précédentes, où R<sub>3</sub> représente hydrogène.

20

8. Composé selon l'une quelconque des  
revendications 1 à 6, où R<sub>3</sub> représente C<sub>1-6</sub>alkyle, en  
particulier C<sub>1-4</sub>alkyle.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou 8, où le composé a la structure suivante



5

(1c)

10. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, où R<sub>1</sub> représente hydrogène ou C<sub>1-6</sub>alkyle.

10

11. Composé selon la revendication 10, où R<sub>1</sub> représente C<sub>1-6</sub>alkyle.

12. Composé selon la revendication 11, où R<sub>1</sub> représente méthyle.

15

13. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, où R<sub>2b</sub> représente méthoxy.

20

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, où R<sub>2b</sub> représente hydroxy.

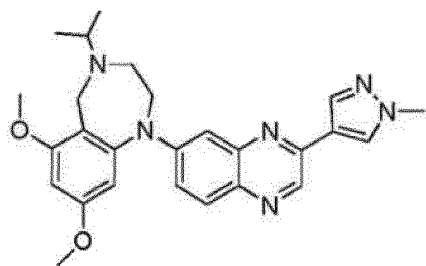
15. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, où R<sub>2c</sub> représente méthoxy.

25

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, où R<sub>2c</sub> représente hydroxy.

17. Composé selon la revendication 1, où le composé est

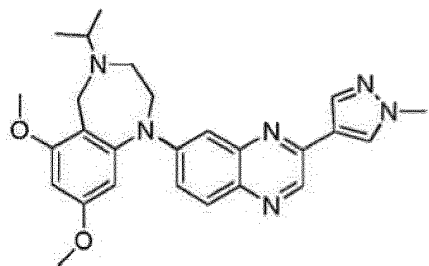
30



ou un sel pharmaceutiquement acceptable ou un solvate de celui-ci.

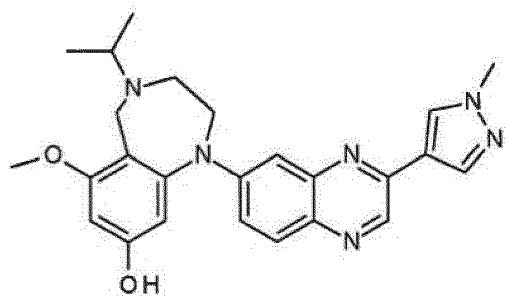
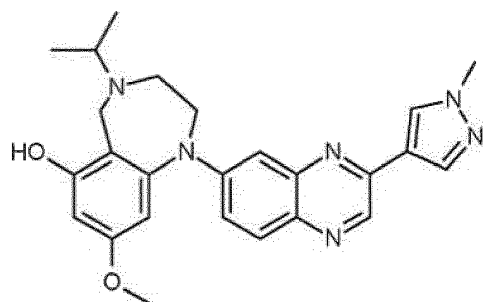
5

18. Composé selon la revendication 17, où le composé est

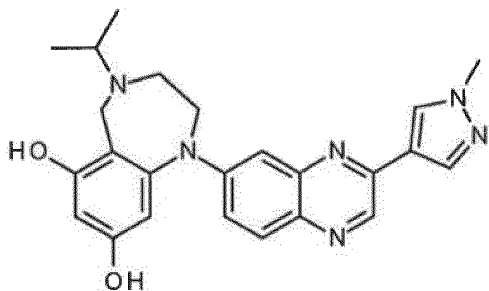


10

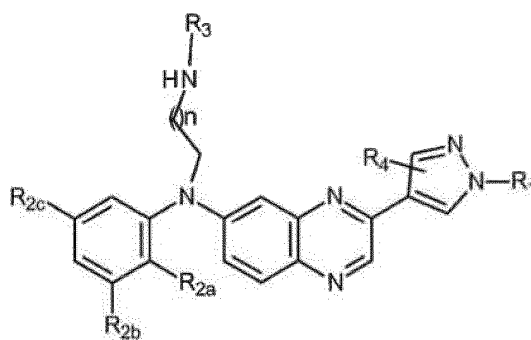
19. Composé selon la revendication 1, où le composé est choisi parmi



et



20. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1,  
 5 lequel procédé comprend :  
 la réaction d'un composé de formule (II)



(II)

- 10 avec du formaldéhyde en présence d'un solvant adapté, à une température adaptée,  
 où  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{2c}$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $n$  sont tels que définis à la revendication 1 ; et éventuellement ensuite la  
 conversion d'un composé de la formule (I) en un autre  
 15 composé de la formule (I).

21. Composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 19.

20

22. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 19 destiné à une utilisation thérapeutique.

23. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 19 destiné à une utilisation dans la prophylaxie ou le traitement d'un état pathologique ou d'une affection médié par une kinase  
5 FGFR.

24. Composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 19 destiné à une utilisation dans la prophylaxie ou le traitement d'un cancer.  
10

25. Composé destiné à une utilisation dans le traitement d'un cancer selon la revendication 24, où le cancer est un cancer de la vessie, un cancer urothélial, un cancer urothélial métastatique, un  
15 cancer urothélial non chirurgicalement résécable, un cancer du sein, un glioblastome, un cancer du poumon, un cancer du poumon non à petites cellules, un cancer du poumon épidermoïde, un adénocarcinome du poumon, un adénocarcinome pulmonaire, un cancer du poumon à  
20 petites cellules, un cancer de l'ovaire, un cancer de l'endomètre, un cancer du col de l'utérus, un sarcome des tissus mous, un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, un cancer de l'estomac, un cancer de l'œsophage, un carcinome épidermoïde de l'œsophage, un  
25 adénocarcinome de l'œsophage, un cholangiocarcinome, un carcinome hépatocellulaire.

26. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 25, où le cancer est un cancer  
30 urothélial, un cancer urothélial métastatique ou un cancer urothélial non chirurgicalement résécable.

27. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 25, où le cancer est un cancer de la  
35 vessie.

28. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 27, où le cancer est un cancer de la vessie avec une translocation chromosomique FGFR3.

29. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 27, où le cancer est un cancer de la vessie avec une mutation ponctuelle FGFR3.

5

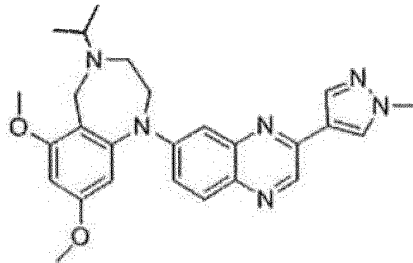
30. Composé destiné à une utilisation dans le traitement d'un cancer selon la revendication 24, où (i) le cancer est une tumeur avec un mutant de FGFR1, FGFR2, FGFR3 ou FGFR4 ; ou

10 (ii) le cancer est une tumeur avec un mutant de gain de fonction de FGFR2 ou FGFR3 ; ou

(iii) le cancer est une tumeur avec une surexpression de FGFR1.

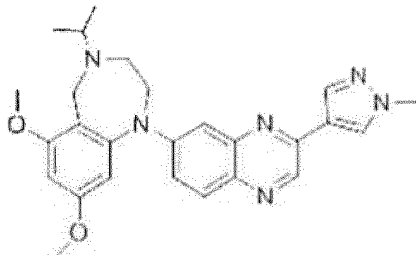
15 31. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 25, où le cancer est un cholangiocarcinome.

20 32. Composé destiné à une utilisation dans le traitement d'un cancer selon la revendication 24, où le



composé est

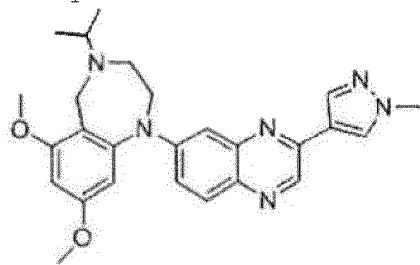
33. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 25, où le composé est



25

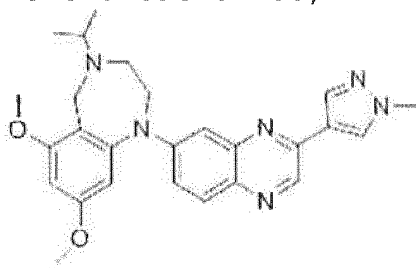


34. Composé destiné à une utilisation selon l'une quelconque des revendications 26 à 29, où le composé



est

5 35. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 30, où le composé est



10 36. Composé destiné à une utilisation selon la revendication 31, où le composé est

