

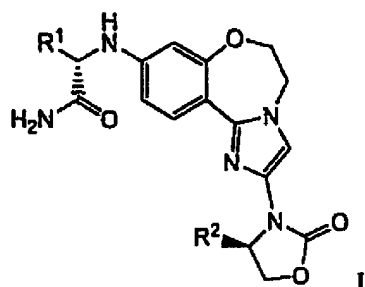
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42295 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/553; C07D 498/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **42295**
- (22) Date de Dépôt : **01.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **02.07.2015 US 201562188029 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/065455 01.07.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16733600.7
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **MACLEOD, Calum ; BRAUN, Marie-Gabrielle ; ELLIOTT, Richard ; HANAN, Emily ; HEALD, Robert Andrew ; STABEN, Steven T.**
- (74) Mandataire : **SABA & CO**
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS DE LA BENZOXAZÉPIN OXAZOLIDINONE ET PROCÉDÉ POUR LEUR UTILISATION**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de benzoxazépine oxazolidinone doués d'une activité ou d'une fonction de modulation de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) ayant une structure selon la Formule (I) : ou les stéréoisomères, tautomères ou sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, leurs substituants et caractéristiques structurales étant tels que définis dans la description. Des compositions pharmaceutiques et des médicaments contenant lesdits composés de Formule I, ainsi que des méthodes d'utilisation desdits modulateurs de PI3K, seuls ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, dans le traitement de maladies ou d'affections qui sont médiées par une dérégulation de PI3K ou qui en dépendent sont en outre décrits.

COMPOSÉS DE LA BENZOXAZÉPIN OXAZOLIDINONE ET PROCÉDÉ POUR LEUR
UTILISATION

Revendications

1. Composé choisi parmi la formule I :



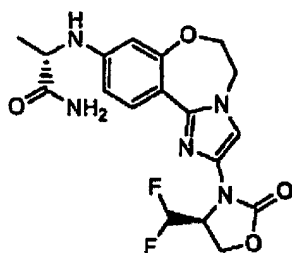
5

et leurs stéréoisomères, isomères géométriques, tautomères et sels
pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle :

R¹ est choisi parmi -CH₃, -CH₂CH₃, un cyclopropyle et un cyclobutyle ;

R² est choisi parmi -CH₃, -CHF₂, -CH₂F et -CF₃.

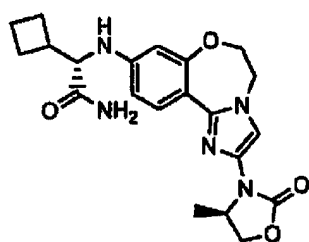
- 10 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel R¹ représente CH₃ ou un cyclopropyle.
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R² représente -CHF₂.
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la formule I représente :
- 15 le (S)-2-((2-((S)-4-(difluorométhyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazépin-9-yl)amino)propanamide ayant la structure



ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la formule I représente :

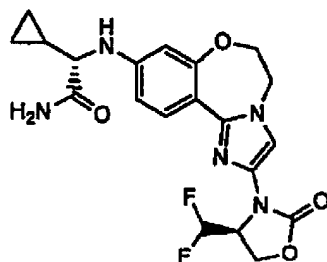
le (S)-2-cyclobutyl-2-((2-((R)-4-méthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazépin-9-yl)amino)acétamide ayant la structure



ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la formule I représente :

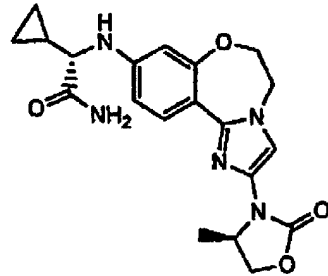
10 le (S)-2-cyclopropyl-2-((2-((S)-4-(difluorométhyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazépin-9-yl)amino)acétamide ayant la structure



ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la formule I représente :

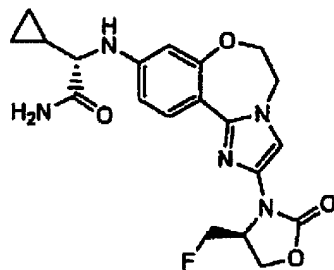
15 le (S)-2-cyclopropyl-2-((2-((R)-4-méthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazépin-9-yl)amino)acétamide ayant la structure



ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la formule I représente :

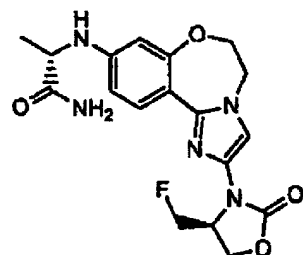
- 5 le (S)-2-cyclopropyl-2-((2-((S)-4-(fluorométhyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazépin-9-yl)amino)acétamide ayant la structure



ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la
10 formule I représente :

le (S)-2-((2-((S)-4-(fluorométhyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazépin-9-yl)amino)propanamide ayant la structure

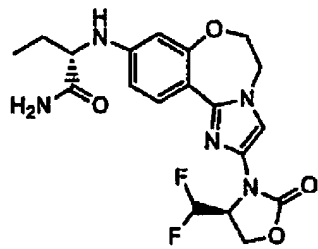


ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lequel la formule I représente :

le (S)-2-((2-((S)-4-(difluorométhyl)-2-oxooxazolidin-3-yl)-5,6-

5 dihydrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxazépin-9-yl)amino)butanamide ayant la structure



ou ses sels pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 et un véhicule, un agent de glissement, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 dans laquelle le véhicule, l'agent de glissement, le diluant ou l'excipient pharmaceutiquement acceptable est choisi parmi le dioxyde de silicium, la cellulose en poudre, la cellulose microcristalline, les stéarates métalliques, l'aluminosilicate de sodium, le benzoate de sodium, le carbonate de calcium, le silicate de calcium, l'amidon de maïs, le carbonate de magnésium, le talc sans amiante, le stearowet C, l'amidon, le starch 1500, le laurylsulfate de magnésium, l'oxyde de magnésium, et leurs combinaisons.

15

13. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique comprenant la combinaison d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 avec un véhicule, un agent de glissement, un diluant ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer chez un patient dans laquelle le cancer est choisi parmi un cancer du sein et un cancer du poumon non à petites cellules.

15. Composé pour une utilisation selon la revendication 14 comprenant en outre

l'administration au patient d'un agent thérapeutique supplémentaire choisi parmi le 5-FU, le docétaxel, l'éribuline, la gemcitabine, le cobimétinib, l'ipatasertib, le paclitaxel, le tamoxifène, le fulvestrant, le GDC-0810, la dexaméthasone, le palbociclib, le bévacizumab, le pertuzumab, le trastuzumab emtansine, le trastuzumab et le létrozole.

- 5 16. Composé pour une utilisation selon la revendication 14 dans laquelle le cancer est un cancer du sein.
17. Composé pour une utilisation selon la revendication 16 dans laquelle le cancer du sein est un cancer du sein positif aux récepteurs des œstrogènes (ER+).
18. Composé pour une utilisation selon la revendication 16 dans laquelle le sous-
10 type de cancer du sein est basal ou luminal.
19. Composé pour une utilisation selon la revendication 14 dans laquelle le cancer exprime un mutant de PIK3CA choisi parmi E542K, E545K, Q546R, H1047L et H1047R.
20. Composé pour une utilisation selon la revendication 14 dans laquelle le cancer exprime un mutant de PTEN.
- 15 21. Composé pour une utilisation selon la revendication 16 dans laquelle le cancer est HER2 positif.
22. Composé pour une utilisation selon la revendication 16 dans laquelle le patient est HER2 négatif, ER (récepteur des œstrogènes) négatif et PR (récepteur de la progestérone) négatif.
- 20 23. Kit pour le traitement thérapeutique d'un cancer du sein, comprenant :
- a) la composition pharmaceutique selon les revendications 11 ou 12 ; et
- b) des instructions d'utilisation dans le traitement thérapeutique d'un cancer du sein.