

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 45920 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 471/04; A61P 35/00**

(43) Date de publication :  
**31.08.2021**

---

(21) N° Dépôt :  
**45920**

(22) Date de Dépôt :  
**31.07.2017**

(30) Données de Priorité :  
**15.08.2016 US 201662371602 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/IB2017/054655 31.07.2017**

(71) Demandeur(s) :  
**Pfizer Inc., 235 East 42nd Street New York, NY 10017 (US)**

(72) Inventeur(s) :  
**NINKOVIC, Sacha ; RUI, Eugene Yuanjin ; BEHENNA, Douglas Carl ; NAGATA, Asako ; NAIR, Sajiv Krishnan ; HOFFMAN, Robert Louis ; CHEN, Ping ; FREEMAN-COOK, Kevin Daniel ; JALAIE, Mehran ; ORNELAS, Martha Alicia ; PALMER, Cynthia Louise**

(74) Mandataire :  
**CHARDY PATENTMARK**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17752493.1**

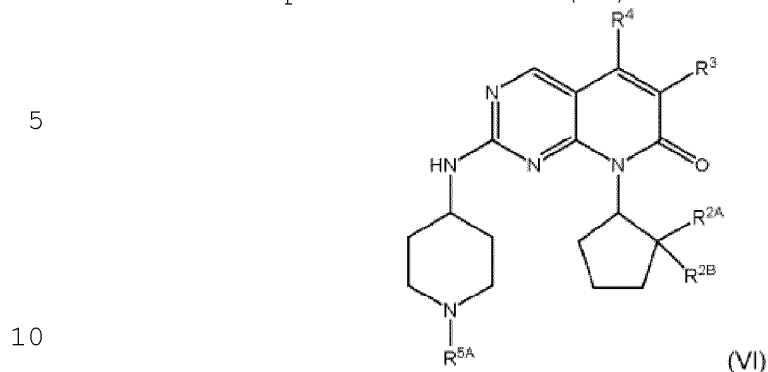
---

(54) Titre : **INHIBITEURS DE PYRIDOPYRIMIDINONE CDK2/4/6**

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I), et des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, dans lesquels R1, R2, R2A, R2B, R3, R4, R5A, R5B, R6, R7, R8, R9, p, q et r sont tels que définis dans la description, ainsi que des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés et sels, et sur des procédés d'utilisation de tels composés, sels et compositions pour le traitement d'une croissance cellulaire anormale, y compris le cancer.

**REVENDICATIONS**

1. Composé de formule (VI) :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, où :  
 $R^{2A}$  et  $R^{2B}$  sont indépendamment H, OH, ou un alkyle en  $C_1-C_4$ , à condition qu'au moins l'un des  $R^{2A}$  et  $R^{2B}$  ne soit  
 15 pas H ;

$R^3$  est un fluoroalkyle en  $C_1-C_4$  ;

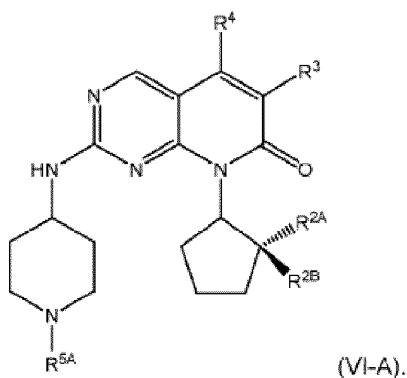
$R^4$  est H ;

$R^{5A}$  est  $SO_2R^7$  ou  $SO_2NR^8R^9$  ;

$R^7$  est un alkyle en  $C_1-C_4$  ; et

20  $R^8$  et  $R^9$  sont indépendamment H ou un alkyle en  $C_1-C_4$ .

2. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 1, qui est de formule (VI-A) :

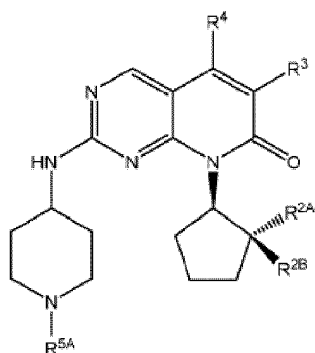


3. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement  
 35 acceptables selon la revendication 2, qui est de formule (VI-B) :

2

3 497 103  
17752493.1

5

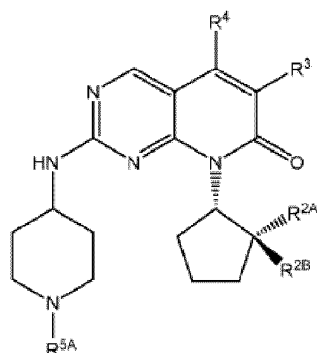


(VI-B).

10

4. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 2, qui est de formule (VI-C) :

15



(VI-C).

20

5. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel  $R^3$  est un fluoroalkyle en  $C_1-C_2$ .

6. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 5, dans lequel  $R^3$  est  $CF_2H$  ou  $CH_2CF_2H$ .

7. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel  $R^7$  est  $CH_3$ .

8. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel  $R^8$  et  $R^9$  sont indépendamment H ou  $CH_3$ .

9. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 3, dans lequel :

35

l'un de R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> est OH et l'autre est CH<sub>3</sub> ; ou

l'un de R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> est OH et l'autre est H ; ou

l'un de R<sup>2A</sup> et R<sup>2B</sup> est H et l'autre est CH<sub>3</sub> ;

R<sup>3</sup> est CF<sub>2</sub>H ou CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H ;

5 R<sup>4</sup> est H ;

R<sup>5A</sup> est SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> ; et

R<sup>7</sup> est CH<sub>3</sub>.

10. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon la revendication 1, qui est :

10 la (+)-6-(2,2-difluoroéthyl)-8-[(1R\*,2R\*)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-2-[[1-(méthylsulfonyl)pipéridine-4-yl]-amino]pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one ;

la (-)-6-(2,2-difluoroéthyl)-8-[(1R\*,2R\*)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-2-[[1-(méthylsulfonyl)pipéridine-4-yl]-amino]pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one ;

15 la 6-(difluorométhyl)-8-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-2-[[1-(méthylsulfonyl)pipéridine-4-yl]amino]-pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one ;

le (-)-4-({6-(difluorométhyl)-8-[(1R\*,2R\*)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2-yl}amino)-N-méthylpipéridine-1-sulfonamide ;

le (+)-4-({6-(difluorométhyl)-8-[(1R\*,2R\*)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2-yl}amino)-N-méthylpipéridine-1-sulfonamide ;

25 la 8-[(1R,2R)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-2-[[1-(méthylsulfonyl)pipéridine-4-yl]amino]-6-(trifluorométhyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one ;

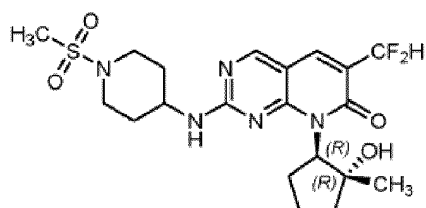
la 6-(difluorométhyl)-8-[(1S,2S)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-2-[[1-(méthylsulfonyl)pipéridine-4-yl]amino]-pyrido[2,3-d]pyrimidine-7(8H)-one ;

30 le (-)-4-({6-(difluorométhyl)-8-[(1R\*,2R\*)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2-yl}amino)pipéridine-1-sulfonamide ; ou

le (+)-4-({6-(difluorométhyl)-8-[(1R\*,2R\*)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2-yl}amino)pipéridine-1-sulfonamide.

11. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, qui est la 6-(difluorométhyl)-8-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-2-méthylcyclopentyl]-2-[[1-(méthylsulfonyl)pipéridine-4-yl]-amino]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-7(8*H*)-one.

12. Composé selon la revendication 11, qui est :



13. Composition pharmaceutique comprenant un composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, et un véhicule ou excipient pharmaceutiquement acceptable.

14. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour une utilisation comme médicament.

15. Composé ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour une utilisation dans le traitement de la croissance anormale des cellules.

16. Composé pour une utilisation selon la revendication 15, où ladite croissance anormale des cellules est le cancer.

17. Composé pour une utilisation selon la revendication 16, où le cancer est (a) un cancer du sein ou un cancer des ovaires ; (b) caractérisé par l'amplification ou la surexpression de la cycline E1 (CCNE1) et de la cycline E2 (CCNE2) ; ou (c) à la fois (a) et (b).

18. Composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 15 à 17, où ledit composé est administré séquentiellement ou simultanément avec au moins un agent pharmaceutique ou médicinal additionnel.

5

3 497 103  
17752493.1

19. Composé pour une utilisation selon la revendication 18, où ledit agent pharmaceutique ou médicinal additionnel est un agent anti-cancéreux.

20. Composé pour une utilisation selon la  
5 revendication 18, où ledit agent pharmaceutique ou  
médicinal additionnel est le tamoxifène, le docétaxel, le  
paclitaxel, le cisplatine, la capécitabine, la gemcitabine,  
la vinorelbine, l'exémestane, le létrozole, le fulvestrant,  
l'anastrozole ou le trastuzumab.

10