

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 47399 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/5365; C07D 498/04; A61P 35/00**

(43) Date de publication : **26.02.2021**

---

(21) N° Dépôt : **47399**

(22) Date de Dépôt : **08.12.2017**

(30) Données de Priorité : **16.12.2016 US 201662435283 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/065246 08.12.2017**

(71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**

(72) Inventeur(s) : **HAHN, Patric James ; BAUER, Renato Alejandro ; BOULET, Serge Louis ; BURKHOLDER, Timothy Paul ; GILMOUR, Raymond ; RANKOVIC, Zoran**

(74) Mandataire : **H&H IP LAW**

---

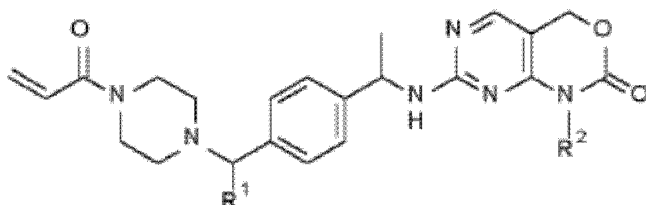
(54) Titre : **DÉRIVÉS DE 7-PHÉNYLÉTHYLAMINO-4H-PYRIMIDO[4,5-D][1,3]OXAZIN-2-ONE EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA FORME MUTÉE DES PROTÉINES IDH1 ET IDH2**

(57) Abrégé : L'invention concerne un composé, tel que défini dans la description, ou une composition pharmaceutique contenant le composé, destiné à être utilisé dans le traitement du cancer du type IDH1 ou IDH2 mutants et ayant la structure : (I).

## REVENDEICATIONS

1. Composé de Formule :

5



dans laquelle :

10  $R^1$  est le groupe  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ , ou  $-\text{CH}_2$ -cyclopropyle ;

$R^2$  est  $-\text{CH}_3$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$  ; ou

son sel pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé selon la revendication 1 qui est :

15 la 7-[[[(1S)-1-[4-[(1R)-2-cyclopropyl-1-(4-prop-2-énoyl)pipérazin-1-yl)éthyl]phényl]éthyl]amino]-1-éthyl-4H-pyrimido[4,5-d][1,3]oxazin-2-one ;

la 7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(4-prop-2-énoyl)pipérazin-1-yl)éthyl]phényl]éthyl]amino]-1-éthyl-4H-pyrimido[4,5-d][1,3]oxazin-2-one ;

20 la 1-éthyl-7-[[[(1S)-1-[4-[1-(4-prop-2-énoyl)pipérazin-1-yl)propyl]phényl]éthyl]amino]-4H-pyrimido[4,5-d][1,3]oxazin-2-one, isomère 1 ;

la 1-éthyl-7-[[[(1S)-1-[4-[1-(4-prop-2-énoyl)pipérazin-1-yl)propyl]phényl]éthyl]amino]-4H-pyrimido[4,5-d][1,3]oxazin-2-one, isomère 2 ;

ou l'un quelconque de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 25 3. Composé selon la revendication 2 qui est la 7-[[[(1S)-1-[4-[(1S)-2-cyclopropyl-1-(4-prop-2-énoyl)pipérazin-1-yl)éthyl]phényl]éthyl]amino]-1-éthyl-4H-pyrimido[4,5-d][1,3]oxazin-2-one ou son sel pharmaceutiquement acceptable.

4. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon la revendication 1, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 5 5. Composé selon la revendication 1, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation en thérapie.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou son sel pharmaceutiquement acceptable, pour l'utilisation dans le traitement d'un  
10 cancer exprimant la IDH1 mutante ou la IDH2 mutante qui est le gliome, le glioblastome, le glioblastome multiforme, l'astrocytome, l'oligodendrogliome, le paragangliome, le fibrosarcome, le lymphome angio-immunoblastique à cellules T (AITL), le syndrome myélodysplasique (MDS), la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (B-ALL), le cancer de la thyroïde, le cancer  
15 colorectal, la leucémie myéloïde aiguë (AML), le mélanome, le cancer de la prostate, le chondrosarcome ou le cholangiocarcinome.
7. Composé pour l'utilisation selon la revendication 6 dans lequel le cancer exprimant la IDH1 mutante ou IDH2 mutante est le fibrosarcome, la leucémie  
20 myéloïde aiguë, le gliome, ou le glioblastome.