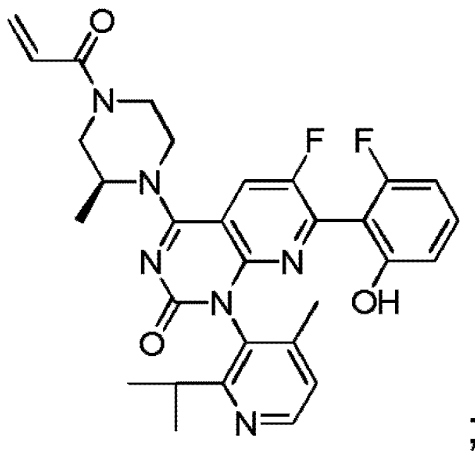


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48772 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07D 475/00;
C07D 471/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **48772**
- (22) Date de Dépôt : **21.05.2018**
- (30) Données de Priorité : **22.05.2017 US 201762509629 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/033714 21.05.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Amgen Inc., One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **NGUYEN, Thomas T. ; LOPEZ, Patricia ; NISHIMURA, Nobuko ; KOPECKY, David John ; ALLEN, John Gordon ; LANMAN, Brian Alan ; CEE, Victor J. ; REED, Anthony B. ; BOOKER, Shon ; CHEN, Jian ; LIU, Longbin ; WURZ, Ryan Paul ; SHIN, Youngsook ; TAMAYO, Nuria A. ; ALLEN, Jennifer Rebecca**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18731624.5**
-
- (54) Titre : **INHIBITEURS DE KRAS G12C ET LEURS PROCÉDÉS D'UTILISATION**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des inhibiteurs de KRAS G12C, une composition, et des procédés d'utilisation de ceux-ci. Les inhibiteurs de l'invention sont utiles pour traiter un certain nombre de troubles, notamment le cancer du pancréas, le cancer colorectal et le cancer du poumon.

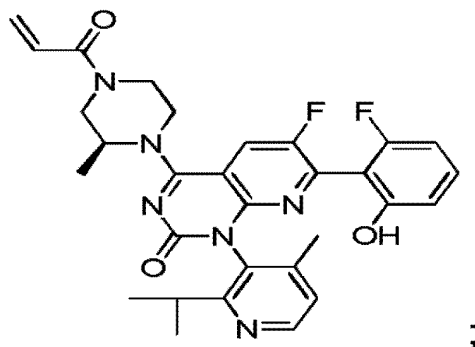
Revendications

1. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one ayant la structure chimique suivante



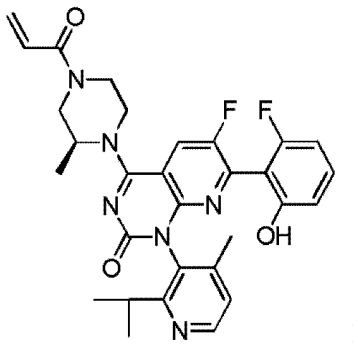
ou un atropisomère de celui-ci, un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'atropisomère de celui-ci.

2. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, selon la revendication 1, ayant la structure chimique suivante



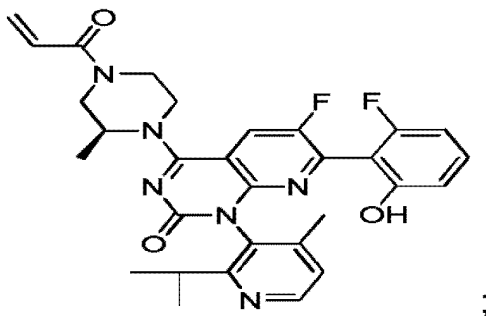
ou un atropisomère de celui-ci, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de l'atropisomère de celui-ci.

3. Atropisomère 1 du 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, selon la revendication 2, ayant la structure chimique suivante



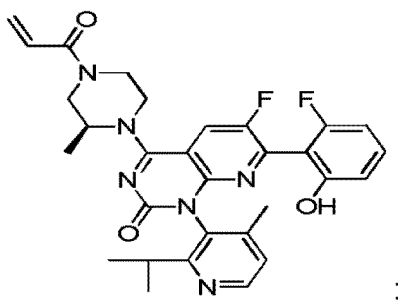
correspondant à l'isomère éluant en premier pouvant être obtenu par séparation des atropisomères à l'aide d'une chromatographie en fluide supercritique en appliquant une Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 mm, 55%MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bars), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

4. Atropisomère 1 du 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propényl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, selon la revendication 2, ayant la structure chimique suivante



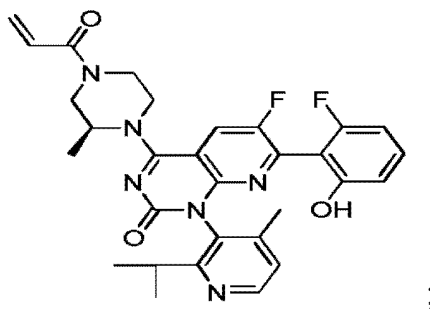
correspondant à l'isomère éluant en premier pouvant être obtenu par séparation des atropisomères à l'aide d'une chromatographie en fluide supercritique en appliquant une Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 mm, 55%MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bars).

5. Atropisomère 2 du 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propényl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, selon la revendication 2, ayant la structure chimique suivante



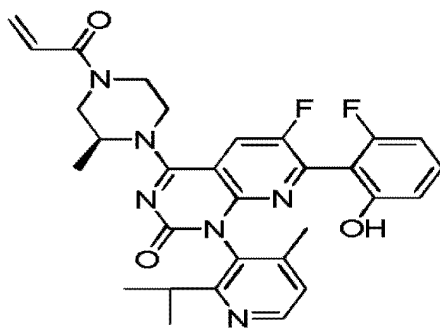
correspondant à l'isomère éluant en second pouvant être obtenu par séparation des atropisomères à l'aide d'une chromatographie en fluide supercritique en appliquant une Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 mm, 55%MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bars), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

6. Atropisomère 2 du 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propényl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, selon la revendication 2, ayant la structure chimique suivante



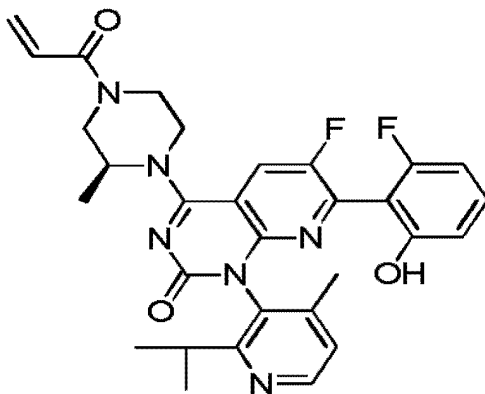
correspondant à l'isomère éluant en second pouvant être obtenu par séparation des atropisomères à l'aide d'une chromatographie en fluide supercritique en appliquant une Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 mm, 55%MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bars).

7. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propényl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, selon la revendication 1, ayant la structure chimique suivante



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

8. 6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphényl)-1-(4-méthyl-2-(2-propényl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-méthyl-4-(2-propényl)-1-pipérazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one, selon la revendication 1, ayant la structure chimique suivante



9. Le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5 et 7 se présentant sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

10. Une formulation pharmaceutique comprenant un quelconque ou plusieurs des composés des revendications 1 à 9 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 11.** Un procédé in vitro d'inhibition de KRAS G12C dans une cellule, comprenant la mise en contact de la cellule avec le composé de l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou la formulation de la revendication 10.
- 12.** Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation en tant que médicament.
- 13.** Un composé pour une utilisation selon la revendication 12 dans le traitement d'un cancer.
- 14.** Le composé pour une utilisation selon la revendication 13, dans lequel le cancer est une hémopathie maligne, un cancer du poumon, un cancer du pancréas, un cancer de l'endomètre, un cancer de l'appendice, un cancer de la peau, un mélanome intra-oculaire, ou un cancer colorectal.
- 15.** Le composé pour une utilisation selon la revendication 14, dans lequel le cancer est un cancer du poumon non à petites cellules.
- 16.** Le composé pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, dans lequel le cancer est un cancer présentant une mutation KRAS G12C.