

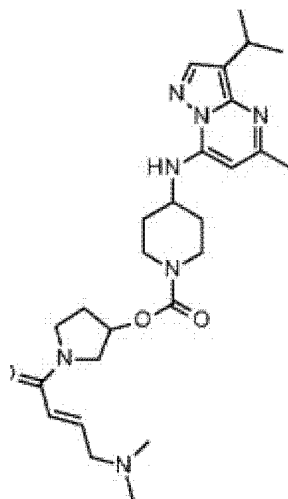


## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50899 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **50899**
- (22) Date de Dépôt : **09.11.2018**
- (30) Données de Priorité : **16.11.2017 EP 17382778**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/060025 09.11.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **COATES, David Andrew ; REMICK, David Michael ; MONTERO, Carlos ; PATEL, Bharvin Kumar Rameschandra ; YADAV, Vipin**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP18808599.7**
- 
- (54) Titre : **COMPOSÉS UTILES POUR L'INHIBITION DE CDK7**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux inhibiteurs de CDK7 et des compositions pharmaceutiques associées : (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci.

## REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

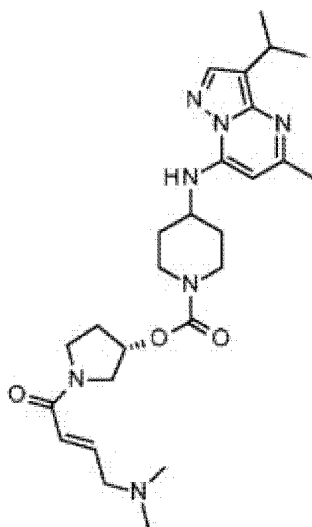


(I)

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5

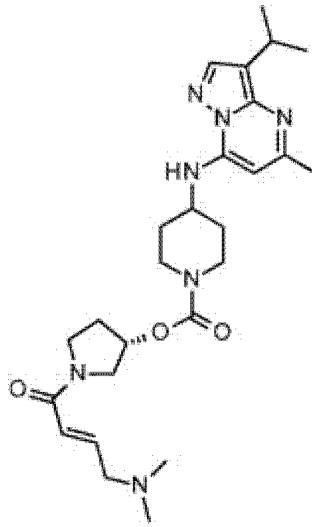
2. Composé conformément à la revendication 1, qui répond à la formule (II) :



(II)

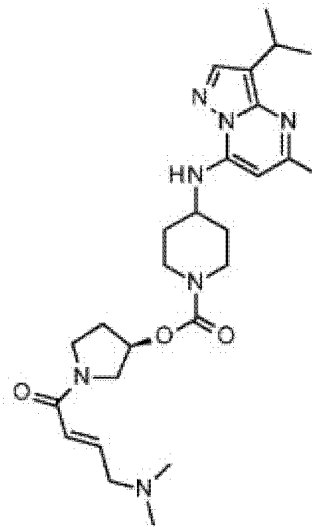
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composé conformément à la revendication 2, qui répond à la formule (II) :



(II)

4. Composé conformément à la revendication 1, qui répond à la formule (III) :

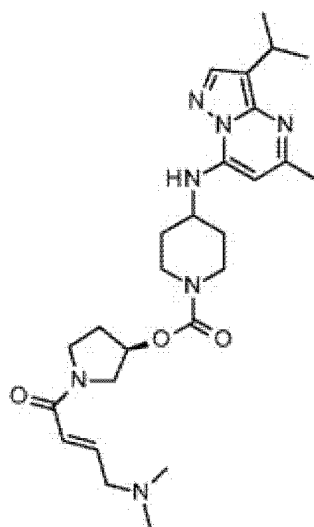


(III)

5

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Composé conformément à la revendication 4, qui répond à la formule (III) :



(III)

6. Composé ou sel conformément à la revendication 2, à savoir un sel chlorhydrate, bésylate ou hémi-édisylate sous forme hydratée.

5

7. Composé ou sel conformément à la revendication 4, à savoir un sel bésylate ou hémi-édisylate sous forme hydratée.

8. Composé ou sel conformément à la revendication 2, qui se présente sous la forme d'un sel cristallin.

10

9. Composé ou sel conformément à la revendication 8, à savoir le bésylate cristallin du 4-[(3-isopropyl-5-méthyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]-pipéridine-1-carboxylate de [(3S)-1-[(E)-4-(diméthylamino)but-2-énoyl]pyrrolidin-3-yle], caractérisé par un motif de diffraction des rayons X sur poudre qui possède des pics caractéristiques, en utilisant une raie Ka du cuivre comme source de rayonnement, dans un angle 2θ égal à ± 0,2°, qui se manifestent à 21,5° en combinaison avec un ou plusieurs pics qui sont choisis parmi le groupe constitué par 12,4°, 17,3° et 15,8°.

15  
20

10. Composé ou sel conformément à la revendication 8, à savoir l'hémi-édisylate du 4-[(3-isopropyl-5-méthyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)amino]-

5 pipéridine-1-carboxylate de [(3S)-1-[(E)-4-(diméthylamino)but-2-énoyl]pyrrolidin-3-yle], sous forme hydratée, caractérisé par un motif de diffraction des rayons X sur poudre qui possède des pics caractéristiques, en utilisant une raie Ka du cuivre comme source de rayonnement, dans un angle  $2\theta$  égal à  $\pm 0,2^\circ$ , qui se manifestent à  $18,5^\circ$  en combinaison avec un ou plusieurs pics qui sont choisis parmi le groupe constitué par  $21,5^\circ$ ,  $16,7^\circ$  et  $15,2^\circ$ .

10 11. Composition pharmaceutique qui comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en combinaison avec un ou plusieurs supports, diluants ou excipients pharmaceutiquement acceptables.

15 12. Composition pharmaceutique conformément à la revendication 11, qui comprend un ou plusieurs autres agents thérapeutiques.

13. Composé ou un de ses sels conformément à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour son utilisation en thérapie.

20 14. Composé ou un de ses sels conformément à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour son utilisation dans un procédé de traitement du cancer urothélial, du cancer de l'utérus, du cancer colorectal, du cancer du sein, du cancer des poumons, du cancer des ovaires, du cancer de l'estomac, du cancer hépatobiliaire, du cancer du pancréas, des cancers du col de l'utérus, du cancer de la prostate, des cancers hématologiques, des sarcomes, des cancers  
25 de la peau ou des gliomes.

15. Composé ou sel pour son utilisation conformément à la revendication 14, dans lequel le cancer représente un cancer colorectal, un cancer du sein, un cancer des poumons, un cancer des ovaires ou un cancer de l'estomac.

30 16. Composé ou sel pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 14 ou 15, dans lequel cancer est un cancer du sein.

17. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 13 à 16, le procédé comprenant également : la mise en œuvre d'un dosage *in vitro* dans lequel on utilise un échantillon biologique prélevé auprès du patient ; la détermination de la présence d'au moins une mutation d'inactivation dans les gènes *ARID1A*, *KMT2C*, *KMT2D*, et *RB1* ; et l'administration d'une quantité efficace du point de vue thérapeutique du composé ou d'un de ses sels au patient lorsqu'au moins une mutation d'inactivation dans l'un quelconque des gènes est présente.

10

18. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à la revendication 17, dans lequel l'échantillon biologique représente un échantillon tumoral et l'échantillon est soumis à un dosage par l'intermédiaire d'un séquençage génomique/d'ADN.

15

19. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 17 ou 18, dans lequel on obtient l'échantillon à partir du patient avant la première administration du composé ou d'un de ses sels au patient.

20

20. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 13 à 19, dans lequel un patient qui est choisi pour le traitement présente au moins une mutation d'inactivation dans le gène *ARID1A*.

25

21. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 13 à 19, dans lequel un patient qui est choisi pour le traitement présente au moins une mutation d'inactivation dans le gène *KMT2C*.

30

22. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 13 à 19, dans lequel un patient qui est choisi pour le traitement présente au moins une mutation d'inactivation dans le gène *KMT2D*.

23. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 13 à 19, dans lequel un patient qui est choisi pour le traitement présente au moins une mutation d'inactivation dans le gène *RB1*.

5

24. Composé ou un de ses sels pour son utilisation conformément à l'une quelconque des revendications 13 à 23, dans lequel le composé ou un de ses sels est administré au patient à une dose d'environ 1 mg à 2 g.