

(12) BREVET D'INVENTION

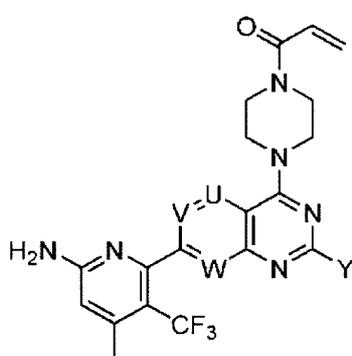
- (11) N° de publication : **MA 51530 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/517; C07D 401/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.12.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **51530**
- (22) Date de Dépôt : **08.11.2019**
- (30) Données de Priorité : **09.11.2018 WO PCT/CN2018/114788**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/060578 08.11.2019**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **DO, Steven ; MALHOTRA, Sushant ; TERRETT, Jack ; XIN, Jianfeng**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :19842848.4

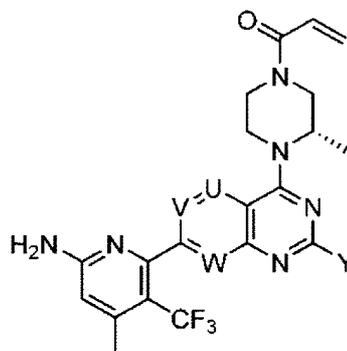
-
- (54) Titre : **COMPOSÉS CYCLIQUES FONDUS**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés cycliques fondus de formule (I), tels que décrits dans la description, qui sont utilisés pour l'inhibition de protéines Ras, ainsi que des compositions comprenant ces composés et des méthodes de traitement impliquant leur administration.

Revendications

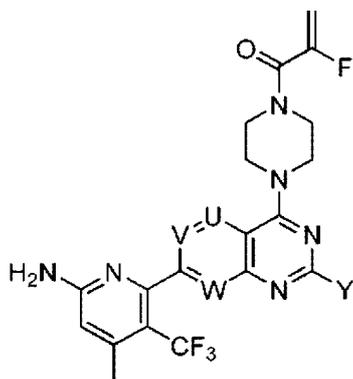
- 5 1. Composé de formule (IVa), (IVb), (IVd) ou (IVg) :



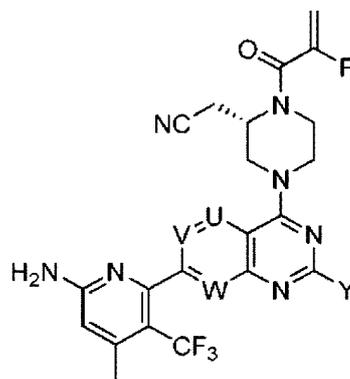
(IVa) ;



(IVb) ;



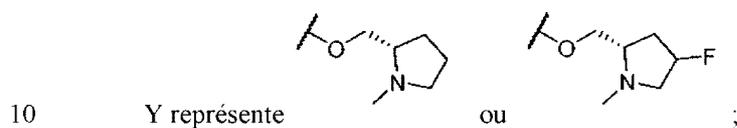
(IVd) ; et



(IVg)

ou un stéréoisomère ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;

dans lequel,



U représente C(R_{6a}) ;

V représente C(R_{6b}) ;

W représente C(R_{6c}) ;

R_{6a} représente H ;

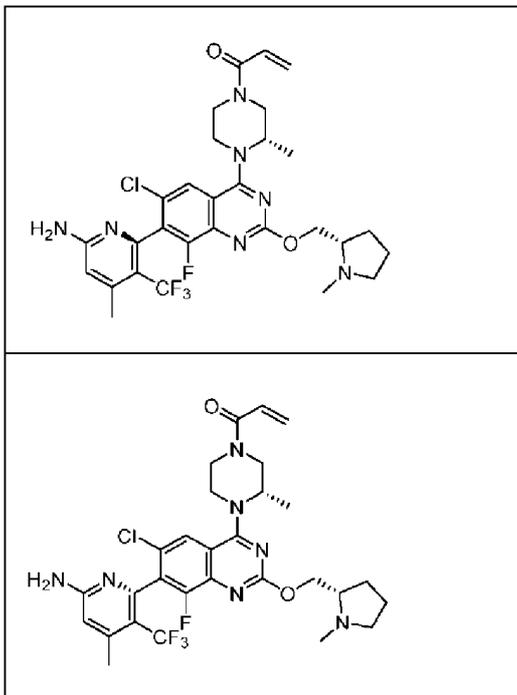
5 R_{6b} représente un hydrogène, un halogène ou un halogénoalkyle en C₁₋₃ ; et

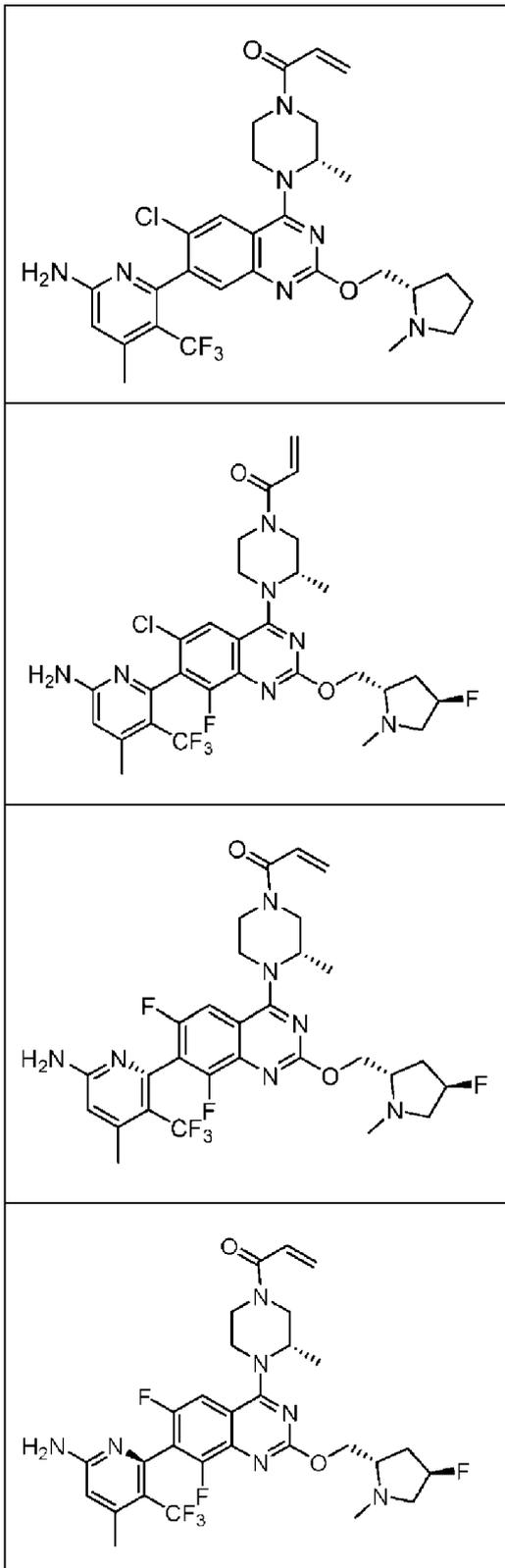
R_{6c} représente un hydrogène ou un halogène.

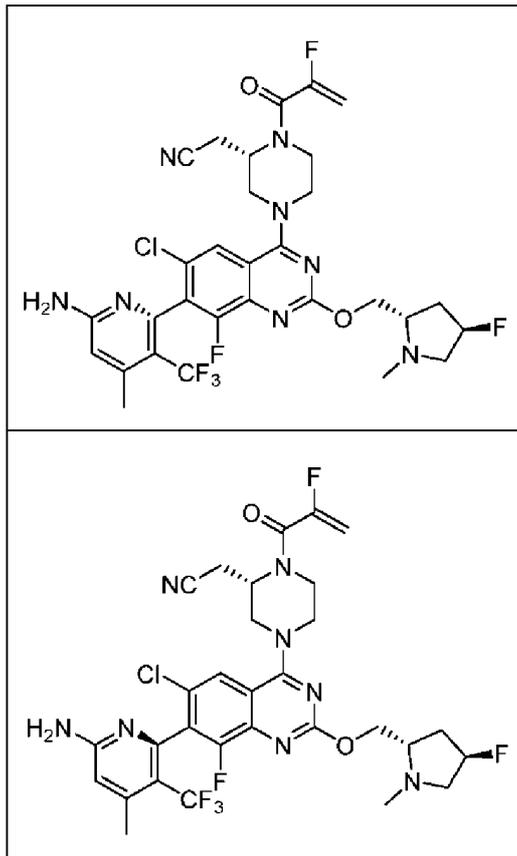
2. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 dans lequel le composé est un composé de formule (IVa) ou (IVb).

3. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 ou 2,
10 dans lequel R_{6c} représente un halogène.

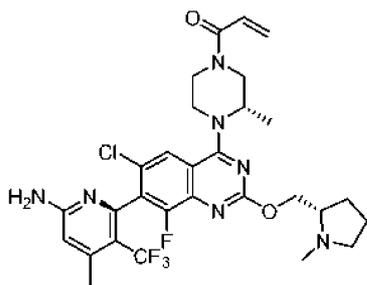
4. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 1 choisi parmi les formules suivantes :



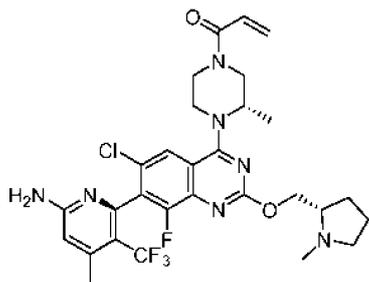




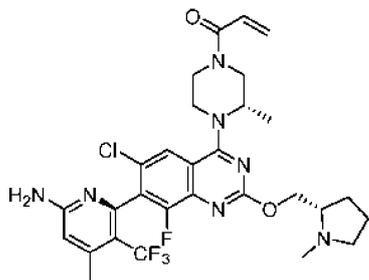
5. Composé ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci selon la revendication 4 ayant la formule :



5 6. Composé selon la revendication 5 ayant la formule :



7. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 5, le composé ayant la formule :



5 8. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour une
10 utilisation en thérapie.

10. Méthode *in vitro* de régulation de l'activité d'une protéine mutante K-Ras G12C, la méthode comprenant la réaction de la protéine mutante avec le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

11. Méthode *in vitro* d'inhibition de la prolifération d'une population de cellules, la méthode
15 comprenant la mise en contact de la population de cellules avec le composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour une utilisation dans une méthode de traitement d'un cancer médié par une mutation K-Ras G12C
20 chez un individu en ayant besoin, la méthode comprenant éventuellement :

la détermination si l'individu présente la mutation : et

s'il est déterminé que l'individu présente la mutation, l'administration ensuite à l'individu d'une quantité thérapeutiquement efficace du composé, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou de la composition pharmaceutique.

- 5 13. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 12, dans lesquels le cancer est un cancer du poumon, un cancer colorectal, un cancer de l'appendice ou un cancer du pancréas.
14. Méthode in vitro de préparation d'une protéine mutante K-Ras G12C marquée, la méthode comprenant la réaction d'une protéine mutante K-Ras G12C avec un composé marqué
10 selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, pour obtenir la protéine mutante K-Ras G12C marquée.
15. Composé, sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 12, dans lesquels le cancer est un cancer hématologique, un cancer du pancréas, une polypose associée à MYH, un cancer
15 colorectal ou un cancer du poumon, tel qu'un adénocarcinome pulmonaire.
16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ou composition pharmaceutique selon la revendication 8, pour une utilisation dans une méthode d'inhibition d'une métastase tumorale.