

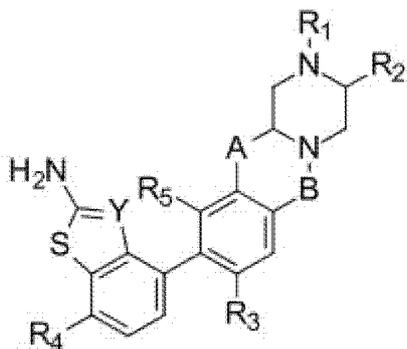
## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54327 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/553; C07D 498/04; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.12.2022**
- 
- (21) N° Dépôt : **54327**
- (22) Date de Dépôt : **04.12.2020**
- (30) Données de Priorité : **11.12.2019 US 201962946586 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2020/063272 04.12.2020**
- (71) Demandeur(s) : **Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **SI, Chong ; FORTNER, Kevin Charles ; GUO, Deqi ; BOULET, Serge Louis ; HYMAN, David Michael ; PENG, Sheng-Bin**
- (74) Mandataire : **H&H IP LAW**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP20834024.0**
- 
- (54) Titre : **INHIBITEURS DE KRAS G12C**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule : où R1, R2, R3, R4, R5, A, B et Y sont tels que décrits dans la description, des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci, ainsi que des procédés d'utilisation de ces composés et de ces sels pour traiter des patients atteints d'un cancer.

## INHIBITEURS DE KRAS G12C

## REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



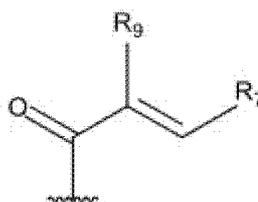
dans laquelle :

A est un groupe  $-OCH_2-$ ,  $-N(R_6)CH_2$ ,  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-N(R_6)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ , ou  $-CH_2N(R_6)CH_2-$  ;

B est un groupe  $-CH_2-$  ou  $-C(O)-$  ;

Y est un groupe  $-C(CN)-$  ou  $-N-$  ;

$R_1$  est un groupe  $-CN$ ,  $-C(O)C\equiv CR_8$  ou un groupe de formule



$R_2$  est H, un groupe méthyle ou  $-CH_2CN$  ;

$R_3$  et  $R_5$  sont chacun indépendamment H, un atome d'halogène, un groupe (alkyle en  $C_0$  à  $C_3$ )-cyclopropyle, un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  éventuellement substitué 1 à 3 fois avec  $R_{10}$ , ou un groupe O-(alkyle en  $C_1$  à  $C_6$ ) éventuellement substitué 1 à 3 fois avec  $R_{10}$  ;

$R_4$  est H, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en  $C_1$  à  $C_6$  éventuellement substitué 1 à 3 fois avec  $R_{10}$  ;

R<sub>6</sub> est H ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> éventuellement substitué 1 à 3 fois avec R<sub>10</sub> ;

R<sub>7</sub> est H, un atome d'halogène, un groupe -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> éventuellement substitué 1 à 3 fois avec R<sub>10</sub> ou R<sub>13</sub>, - (alkyle en C<sub>0</sub> à C<sub>3</sub>)-cyclopropyle ou -O-(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>) éventuellement substitué 1 à 3 fois avec R<sub>10</sub> ou R<sub>13</sub> ;

R<sub>8</sub> est H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> éventuellement substitué 1 à 3 fois avec R<sub>10</sub> ou un groupe cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub> éventuellement substitué 1 à 3 fois avec R<sub>10</sub> ;

R<sub>9</sub> est H, un atome d'halogène, un groupe -CN, (alkyle en C<sub>0</sub> à C<sub>3</sub>)- (cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>), ou alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> éventuellement substitué 1 à 3 fois avec R<sub>10</sub> ;

R<sub>10</sub> est indépendamment à chaque occurrence un atome d'halogène, d'oxygène, un groupe hydroxy, alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou O-(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) ;

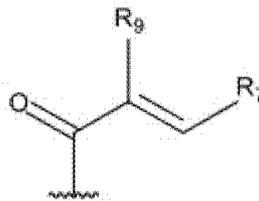
R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou hétéroalkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> pouvant se combiner pour former un groupe cyclohétéroalkyle ; et

R<sub>13</sub> est indépendamment à chaque occurrence un groupe -N-(alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>),

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

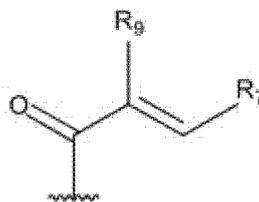
2. Composé selon la revendication 1, dans lequel A est un groupe -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel B est un groupe -C(O)- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel Y est un groupe -C(CN)- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel Y est -N- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R<sub>1</sub> est un groupe de formule



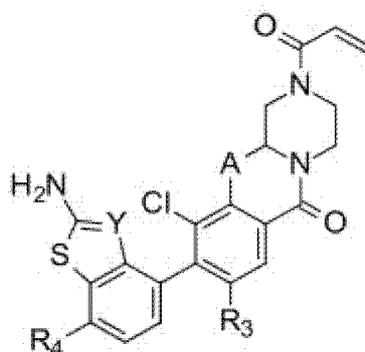
et dans laquelle R<sub>7</sub> est H, F, Cl, un groupe méthyle, éthoxy, éthyle, isopropyle ou cyclopropyle ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R<sub>1</sub> est un groupe de formule



et dans laquelle R<sub>9</sub> est H, F, Cl, un groupe -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> ou -CH<sub>2</sub>OH ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R<sub>1</sub> est un groupe -CN, -C(O)C≡CR<sub>8</sub> ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel R<sub>2</sub> est H ou un groupe méthyle ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel R<sub>3</sub> est H, F, Cl, un groupe méthyle, méthoxy, éthyle, isopropyle ou cyclopropyle ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel R<sub>4</sub> est H, F ou Cl ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel R<sub>5</sub> est H, un groupe -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>OH ou -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
13. Composé selon la revendication 1, de formule



dans laquelle :

A est un groupe -OCH<sub>2</sub>- ou -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- ;

Y est un groupe C(CN) ou N ;

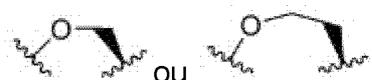
R<sub>3</sub> est Cl ou F ;

R<sub>4</sub> est H ou F quand Y est un groupe C(CN) ; et

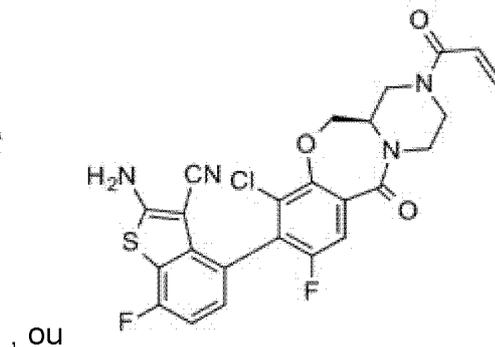
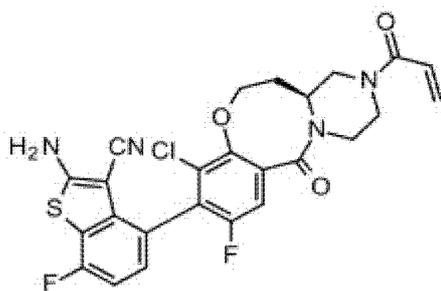
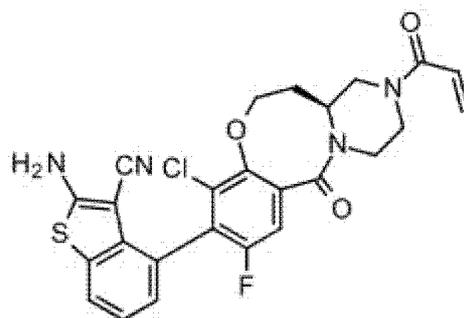
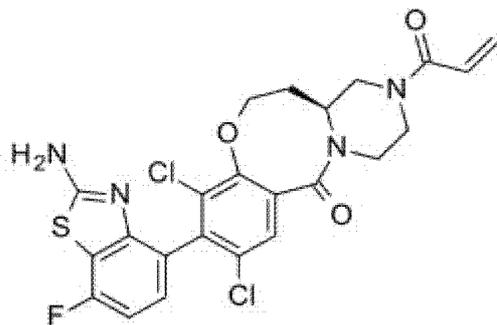
R<sub>4</sub> est F quand Y est N,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

14. Composé selon la revendication 13, dans lequel A est

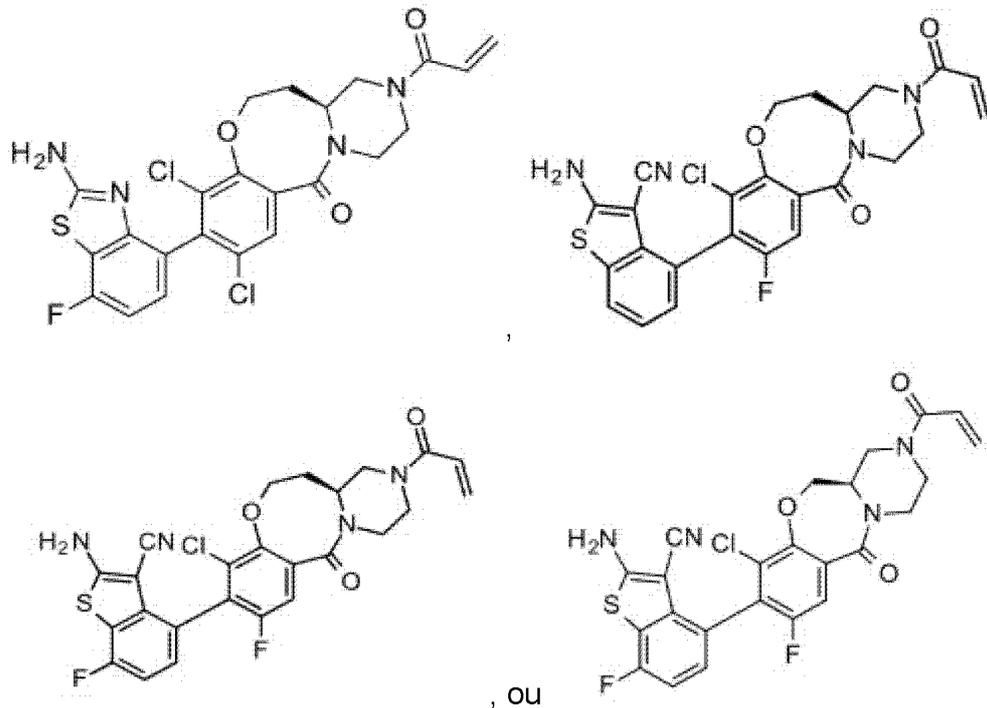


15. Composé selon la revendication 1, choisi parmi



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

16. Composé selon la revendication 15, qui est :



17. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et un véhicule, diluant ou excipient pharmaceutiquement acceptable.
18. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour une utilisation en thérapie.
19. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour une utilisation dans le traitement du cancer.
20. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation selon la revendication 19 dans lequel le cancer est choisi parmi le cancer du poumon, le cancer pancréatique, le cancer cervical, le cancer

œsophagien, le cancer endométrial, le cancer des ovaires, le cholangiocarcinome et le cancer colorectal.

21. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation selon la revendication 20 dans lequel le cancer est le cancer du poumon à cellules non petites et une ou plusieurs cellules exprimant la protéine mutante KRas G12C.
22. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation selon la revendication 20 dans lequel le cancer est le cancer colorectal et une ou plusieurs cellules exprimant la protéine mutante KRas G12C.
23. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour une utilisation selon la revendication 20 dans lequel le cancer est le cancer pancréatique et une ou plusieurs cellules exprimant la protéine mutante KRas G12C.
24. Composé, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, pour une utilisation dans la combinaison simultanée, séparée ou séquentielle avec un ou plusieurs d'un inhibiteur de PD-1 ou PD-L1, d'un inhibiteur de CD4/CDK6, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, d'un inhibiteur d'EGFR ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, d'un inhibiteur d'ERK, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, d'un agent de platine et du pémétréxed ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables dans le traitement du cancer.