

(12) BREVET D'INVENTION

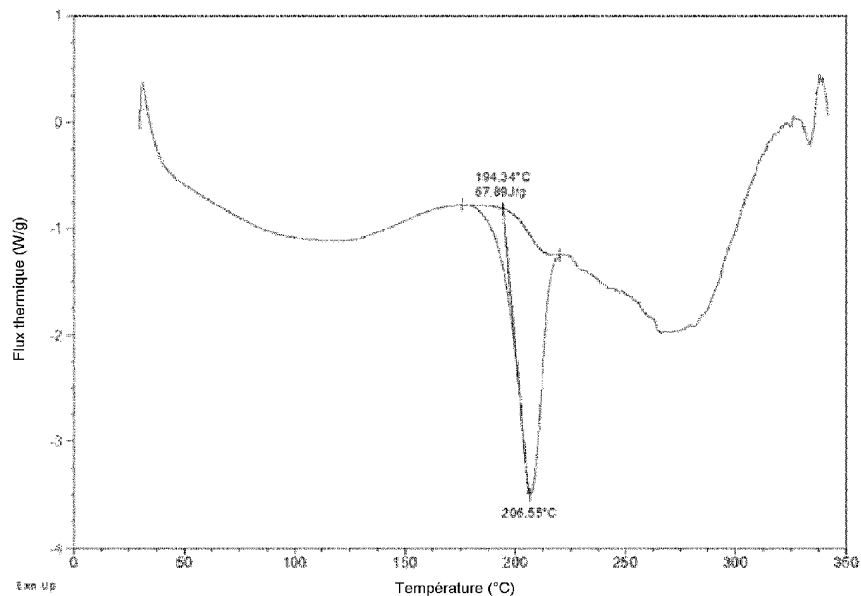
- (11) N° de publication : **MA 41607 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **29.01.2021**

-
- (21) N° Dépôt : **41607**
- (22) Date de Dépôt : **26.02.2016**
- (30) Données de Priorité : **27.02.2015 US 201562121697 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/019741 26.02.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **JIA, Zhongjiang ; ZHOU, Jiacheng ; LIU, Pingli ; QIAO, Lei ; FRIETZE, William ; XIA, Michael ; WENG, Lingkai ; SHI, ChongSheng Eric ; MELONI, David ; LIN, Qiyan ; SHARIEF, Vaqar ; PAN, Yongchun ; YUE, Tai-Yuen**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16718921.6

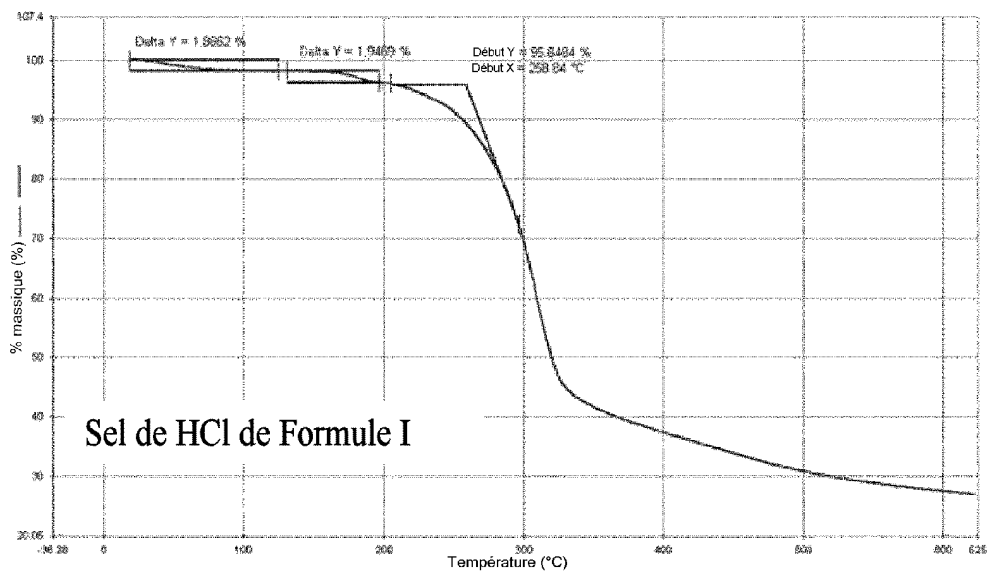
-
- (54) Titre : **SELS D'UN INHIBITEUR DE PI3K ET PROCÉDÉS DE PRÉPARATION DE CES SELS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des procédés de préparation de (R)-4-(3-((S)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one, qui est utile en tant qu'inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase-delta (PI3Kd), ainsi qu'une forme saline et des intermédiaires associés.

Revendications

1. Sel qui est le sel d'acide chlorhydrique de la
(*R*)-4-(3-((*S*)-1-(4-amino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-
5 d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-chloro-2-éthoxy-6-
fluorophényl)pyrrolidin-2-one, qui est cristalline.
2. Sel selon la revendication 1 qui est un rapport
stœchiométrique 1:1 de la (*R*)-4-(3-((*S*)-1-(4-amino-3-
10 méthyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)éthyl)-5-
chloro-2-éthoxy-6-fluorophényl)pyrrolidin-2-one sur
l'acide chlorhydrique.
3. Sel selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par
15 un thermogramme de DSC présentant un pic endothermique
à 207 ± 3 °C.
4. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à
3 ayant un thermogramme de DSC comme illustré ci-
20 dessous :



5. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 ayant un thermogramme d'ATG comme illustré ci-dessous :



6. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 présentant :

- 10 (a) au moins un pic de diffraction X de poudre, en termes de 2-thêta, choisi parmi $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ et $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;

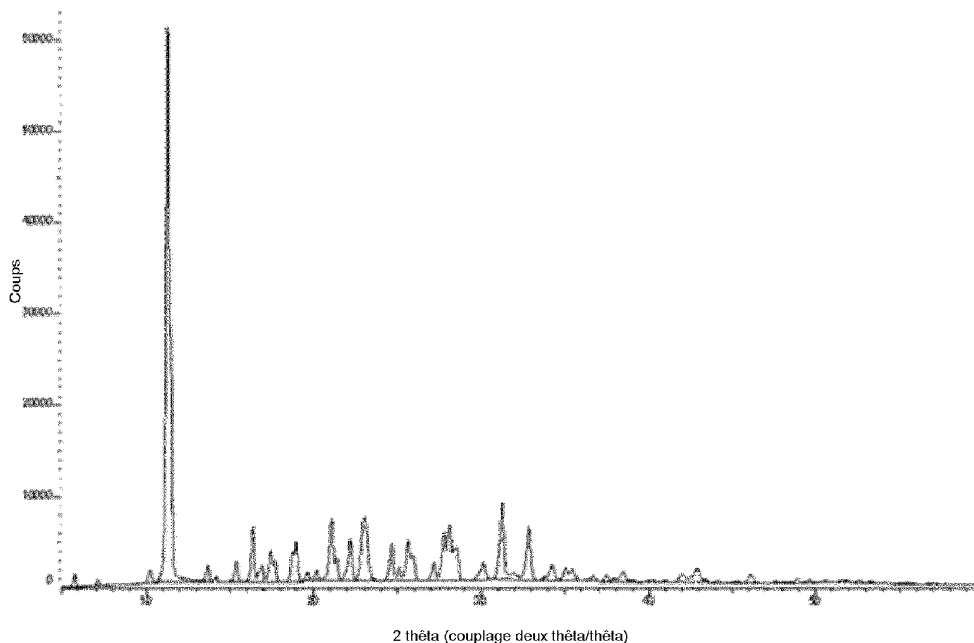
(b) au moins deux pics de diffraction X de poudre, en termes de 2-thêta, choisis parmi $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ et $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;

5 (c) au moins trois pics de diffraction X de poudre, en termes de 2-thêta, choisis parmi $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ et $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;

(d) au moins quatre pics de diffraction X de poudre,
10 en termes de 2-thêta, choisis parmi $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ et $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;

(e) au moins cinq pics de diffraction X de poudre, en
15 termes de 2-thêta, choisis parmi $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $28,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $31,2^\circ \pm 0,2^\circ$ et $32,8^\circ \pm 0,2^\circ$;

7. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à
5 ayant un profil de diffraction X de poudre comme
20 illustré ci-dessous :



8. Composition pharmaceutique comprenant un sel selon
l'une quelconque des revendications 1 à 7 et un
véhicule pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé d'inhibition d'une activité d'une PI3K δ kinase *in vitro*, comprenant la mise en contact de la kinase avec un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

5

10. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour utilisation dans le traitement d'une maladie chez un patient, dans lequel ladite maladie est choisie parmi le purpura thrombopénique idiopathique (PTI),
10 l'anémie hémolytique auto-immune, la vascularite, le lupus érythémateux disséminé, la néphropathie lupique, le pemphigus, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), la néphropathie membranaire, la leucémie lymphocytaire chronique (LLC), le lymphome non hodgkinien (LNH), la
15 leucémie à tricholeucocytes, le lymphome du manteau, le lymphome de Burkitt, le lymphome à petits lymphocytes, le lymphome folliculaire, le lymphome lymphoplasmocytaire, le lymphome extranodal de la zone marginale, le lymphome hodgkinien, la macroglobulinémie
20 de Waldenstrom, la leucémie prolymphocytaire, la leucémie aiguë lymphoblastique, la myélofibrose, le lymphome des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT), le lymphome à cellules B, le lymphome médiastinal (thymique) à grandes cellules B, la
25 granulomatose lymphomatoïde, le lymphome de la zone marginale splénique, le lymphome primitif des séreuses, le lymphome intravasculaire à grandes cellules B, la leucémie à plasmocytes, le plasmocytome extramédullaire, le myélome couvant (également appelé
30 myélome asymptotique), la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et le lymphome à cellules B ;
ou la maladie est un purpura thrombopénique idiopathique (PTI) choisi parmi le PTI en rechute ou le
35 PTI réfractaire ;
ou la maladie est la vascularite choisie parmi le syndrome de Behçet, le syndrome de Cogan, l'artérite à cellules géantes, la polymyalgie rhumatismale (PMR), la maladie de Takayasu, la maladie de Buerger

(thromboangéite oblitérante), la vascularite du système nerveux central, la maladie de Kawasaki, la périartérite noueuse, le syndrome de Churg-Strauss, la vascularite à cryoglobulinémie mixte (essentielle ou induite par le virus de l'hépatite C (VHC)), le purpura de Henoch-Schönlein (PHS), la vascularite d'hypersensibilité, la polyangéite microscopique, la granulomatose de Wegener et la vascularite systémique associée aux anticorps (VSAA) anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ;

ou la maladie est un lymphome non hodgkinien (LNH) choisi parmi le LNH en rechute, le LNH réfractaire, et le LNH folliculaire récurrent ;

ou la maladie est un lymphome à cellules B, dans laquelle ledit lymphome à cellules B est le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ;

la maladie est un lymphome à cellules B, dans laquelle ledit lymphome à cellules B est le lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B activés (ABC)

ou le lymphome diffus à grandes cellules B de type lymphocytes B du centre germinatif (GCB) ;

ou la maladie est l'arthrose, la resténose, l'athérosclérose, les troubles osseux, l'arthrite, la rétinopathie diabétique, le psoriasis, l'hypertrophie bénigne de la prostate, l'inflammation, l'angiogenèse, la pancréatite, une maladie rénale, une maladie inflammatoire de l'intestin, la myasthénie grave, la sclérose en plaques ou le syndrome de Sjögren ;

ou la maladie est la polyarthrite rhumatoïde, l'allergie, l'asthme, la glomérulonéphrite, le lupus, ou l'inflammation liée à l'une quelconque des susmentionnées ;

ou la maladie est un lupus qui est le lupus érythémateux disséminé ou la néphropathie lupique ;

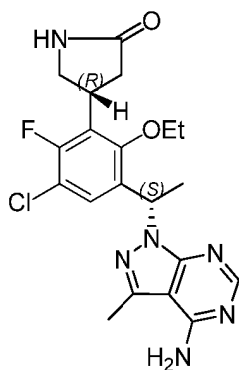
ou la maladie est le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer du côlon, le cancer de l'endomètre, le cancer du cerveau, le cancer de la vessie, le cancer de la peau, le cancer de l'utérus, le cancer de l'ovaire, le cancer du poumon, le cancer du pancréas,

le cancer du rein, le cancer gastrique ou un cancer hémato-
logique ;

ou la maladie est un cancer hémato-
logique qui est la
leucémie aiguë lymphoblastique ou la leucémie myéloïde
5 chronique ;

ou la maladie est la lésion pulmonaire aiguë (LPA) ou
le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

11. Procédé de préparation du sel selon l'une
10 quelconque des revendications 1 à 7, comprenant la
réaction d'un composé de Formule I :



I

avec l'acide chlorhydrique pour former ledit sel.

15 12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel
ledit acide chlorhydrique est l'acide chlorhydrique 1 M
aqueux.

13. Procédé selon la revendication 11 ou 12, dans
20 lequel ladite réaction est mise en œuvre à une
température comprise entre 45 °C et 55 °C.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications
11 à 13, dans lequel le procédé comprend : l'ajout
25 d'acide chlorhydrique au composé de Formule I à
température ambiante pour former une suspension ; le
chauffage de ladite suspension à une température
comprise entre 45 °C et 55 °C pour former une
solution ; et le refroidissement de la solution jusqu'à
30 une température comprise entre 0 °C et 5 °C pour
cristalliser ledit sel.