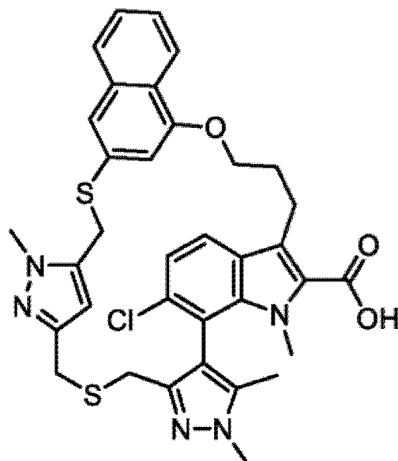


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 44721 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/395; C07D 515/22;
A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **29.05.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **44721**
- (22) Date de Dépôt : **21.04.2017**
- (30) Données de Priorité : **22.04.2016 US 201662326156 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/059511 21.04.2017**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP17720720.6
- (71) Demandeur(s) : **Astrazeneca AB 151 85 Södertälje, (SE)**
- (72) Inventeur(s) : **HIRD, Alexander ; BELMONTE, Matthew, Alan ; YANG, Wenzhan ; SECRIST, John, Paul ; ROBBINS, Daniel, William ; KAZMIRSKI, Steven, Lee ; WU, Dedong ; PENG, Bo ; JOHANNES, Jeffrey ; LAMB, Michelle, Laurae ; YE, Qing ; ZHENG, Xiaolan**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
-
- (54) Titre : **INHIBITEURS DE MCL1 MACROCYCLIQUES POUR LE TRAITEMENT DU CANCER**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un composé qui est l'acide 17-chloro-5,13,14,22-tétraméthyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridécaène-23-carboxylique (formule 1), des énantiomères et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques de l'acide 17-chloro-5,13,14,22-tétraméthyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27.7.1.14,7.011,15.016,21.020,24.030,35]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridécaène-23-carboxylique, et des énantiomères et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants, et des méthodes de traitement du cancer avec ces composés et ces compositions.

Revendications

1. Composé qui est l'acide 17-chloro-5,13,14,22-tétraméthyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridécaène-23-carboxylique (formule I)



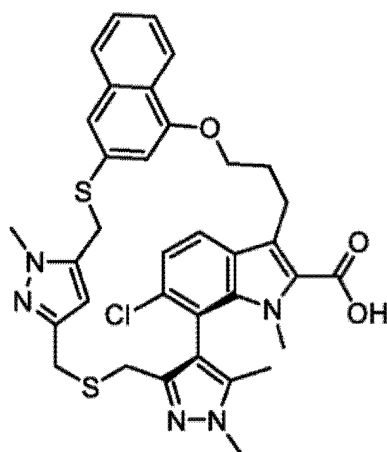
(I)

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

2. Composé selon la revendication 1.

3. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 1.

4. Composé selon la revendication 1, le composé de formule (I) ayant la structure de l'acide (R_a)-17-chloro-5,13,14,22-tétraméthyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridécaène-23-carboxylique (formule II)



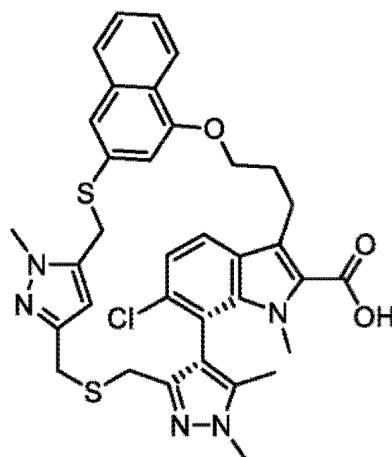
(II),

ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

5. Composé selon la revendication 4.

6. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 4.

7. Composé selon la revendication 1, le composé de formule (I) ayant la structure de l'acide (S_a)-17-chloro-5,13,14,22-tétraméthyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridécaène-23-carboxylique (formule III),



(III),

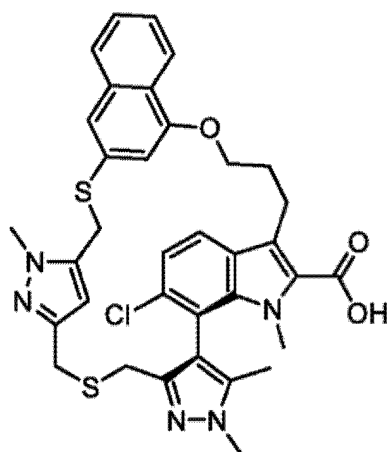
ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

8. Composé selon la revendication 7.

9. Sel pharmaceutiquement acceptable du composé selon la revendication 7.

10. Composé, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, selon l'une quelconque des revendications 1-9, sous forme cristalline.

11. Forme solide de l'acide (R_a)-17-chloro-5,13,14,22-tétraméthyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27.7.1.1^{4,7}.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridécaène-23-carboxylique (formule II)



(II),

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

12. Forme solide selon la revendication 11, la forme solide étant la forme A de l'acide (R_a)-17-chloro-5,13,14,22-tétraméthyl-28-oxa-2,9-dithia-5,6,12,13,22-pentaazaheptacyclo[27.7.1.14,7.0^{11,15}.0^{16,21}.0^{20,24}.0^{30,35}]octatriaconta-1(37),4(38),6,11,14,16,18,20,23,29,31,33,35-tridécaène-23-carboxylique monohydraté ayant un diagramme de DRXP comprenant au moins un pic exprimé sous forme de 2θ ($\pm 0,2^\circ$) choisi entre $5,4^\circ$, $7,0^\circ$, $8,4^\circ$, $10,7^\circ$, $12,5^\circ$, $13,1^\circ$, $14,4^\circ$, $15,1^\circ$, $15,6^\circ$, $17,1^\circ$ et $18,2^\circ$.

13. Forme solide selon la revendication 12, la forme solide ayant un diagramme de DRXP comprenant au moins un pic exprimé sous forme de 2θ ($\pm 0,2^\circ$) choisi entre $7,0^\circ$, $8,4^\circ$ et $12,5^\circ$.

14. Forme solide selon la revendication 12, la forme solide ayant un diagramme de DRXP en grande partie similaire à la figure 1.

15. Forme solide selon la revendication 12, la forme solide ayant un thermogramme de DSC comprenant un endotherme avec un début de désolvatation à environ 121 °C et un pic à environ 152 °C.

16. Forme solide selon la revendication 12, la forme solide ayant un thermogramme de DSC comprenant un endotherme avec un début de fusion/décomposition à environ 181 °C et un pic à environ 194 °C.

17. Forme solide selon la revendication 12, la forme solide ayant un diagramme de DSC en grande partie similaire à la figure 2.

18. Forme solide selon la revendication 12, la forme solide ayant un thermogramme d'ATG présentant une perte de masse d'environ 4,0 % lors du chauffage d'environ 25 °C à environ 160 °C.

19. Forme solide selon la revendication 12, la forme solide ayant un thermogramme d'ATG en grande partie similaire à la figure 2.

20. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1-11 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et un excipient, vecteur ou diluant pharmaceutique.

21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-19, ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, destiné à être utilisé en traitement d'un cancer.

22. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 21, le cancer étant un cancer hématologique ou une tumeur solide.

23. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 22, le cancer hématologique étant choisi entre une leucémie myéloïde aiguë, un myélome multiple, un lymphome à cellules du manteau, une leucémie lymphocytaire chronique, un lymphome

diffus à grandes cellules B, un lymphome de Burkitt et un lymphome folliculaire.

24. Composé destiné à être utilisé selon la revendication 22, la tumeur solide étant choisie entre un cancer du poumon non à petites cellules, un cancer du poumon à petites cellules, un cancer du sein, un neuroblastome, un cancer de la prostate, un mélanome, un cancer du pancréas, un cancer de l'utérus, un cancer de l'endomètre et un cancer du côlon.