

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication :  
**MA 45393 B1**

(51) Cl. internationale :  
**C07D 471/04**

(43) Date de publication :  
**28.04.2023**

---

(21) N° Dépôt :  
**45393**

(22) Date de Dépôt :  
**19.06.2017**

(30) Données de Priorité :  
**20.06.2016 US 201662352220 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/US2017/038121 19.06.2017**

(71) Demandeur(s) :  
**Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)**

(72) Inventeur(s) :  
**JIA, Zhongjiang ; ZHOU, Jiacheng ; CHEN, Shili ; WU, Yongzhong ; QIAO, Lei ; LI, Qun ; LIU, Pingli**

(74) Mandataire :  
**ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP17734590.7**

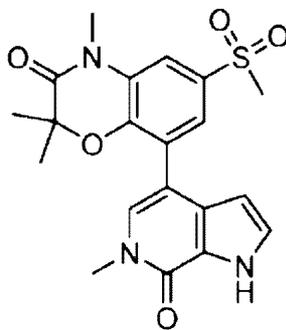
---

(54) Titre : **FORMES CRISTALLINES SOLIDES D'UN INHIBITEUR BET**

(57) Abrégé : La présente invention concerne des formes cristallines solides d'un inhibiteur de protéines BET telles que BRD2, BRD3, BRD4 et BRD-t, comprenant des procédés de préparation de ceux-ci, et des intermédiaires dans la préparation de ceux-ci, où le composé est utile dans le traitement de maladies telles que le cancer.

## Revendications

1. Forme solide d'un composé possédant la formule :



5 Composé 1

la forme solide étant cristalline ; la forme solide étant un anhydrate ; et la forme solide étant :

- 10 a) la forme I, possédant trois pics de XRPD caractéristiques ou plus, en termes de 2-thêta ( $\pm 0,2^\circ$ ), choisis parmi 8,7, 9,8, 11,6, 12,7, 14,7, 15,7, 20,0, 21,4, 23,3, et 27,1 degrés ; ou
- 15 b) la forme II, possédant trois pics de XRPD caractéristiques ou plus, en termes de 2-thêta ( $\pm 0,2^\circ$ ), choisis parmi 6,7, 9,5, 10,5, 14,8, 16,2, 17,0, 18,8, et 19,3 degrés.

2. Forme solide selon la revendication 1, la forme solide étant la forme I, possédant un diagramme de XRPD sensiblement comme représenté dans la FIG. 1.

20

3. Forme solide selon la revendication 2, possédant :

- 2 -

- a) un thermogramme de DSC caractérisé par un pic endothermique à une température de 266 °C ( $\pm 3$  °) ;
- b) un thermogramme de DSC sensiblement comme représenté dans la FIG. 2 ; ou
- 5 c) un thermogramme de TGA sensiblement comme représenté dans la FIG. 3.
4. Forme solide selon la revendication 1, la forme solide étant la forme II, possédant un diagramme de XRPD sensiblement comme représenté dans la FIG. 4.
- 10
5. Forme solide selon la revendication 4, possédant :
- a) un thermogramme de DSC caractérisé par un pic endothermique à une température de 268 °C ( $\pm 3$  °)
- 15 ;
- b) un thermogramme de DSC sensiblement comme représenté dans la FIG. 5 ; ou
- c) un thermogramme de TGA sensiblement comme représenté dans la FIG. 6.
- 20
6. Composition pharmaceutique comprenant une forme solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et au moins un support pharmaceutiquement acceptable.
- 25
7. Procédé d'inhibition d'une protéine BET, *in vitro*, comprenant la mise en contact d'une forme solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou d'une composition pharmaceutique selon la revendication 6 avec ladite protéine BET.
- 30
8. Forme solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou composition pharmaceutique selon la revendication 6 pour une utilisation dans un procédé de traitement :
- 35
- a) d'un trouble prolifératif ;
- b) d'une maladie auto-immune ou inflammatoire ; ou
- c) d'une infection virale.

9. Forme solide ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 8, le trouble prolifératif étant un cancer.
- 5 10. Forme solide ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 9, le cancer étant :
- a) un cancer hématologique ;
- b) un adénocarcinome, un cancer de la vessie, un blastome, un cancer des os, un cancer du sein, un  
10 cancer du cerveau, un carcinome, un sarcome myéloïde, un cancer du col de l'utérus, un cancer colorectal, un cancer de l'œsophage, un cancer gastro-intestinal, un glioblastome multiforme, un gliome, un cancer de la vésicule biliaire, un  
15 cancer gastrique, un cancer de la tête et du cou, un lymphome de Hodgkin, un lymphome non hodgkinien, un cancer de l'intestin, un cancer du rein, un cancer du larynx, une leucémie, un cancer du poumon, un lymphome, un cancer du foie, un  
20 cancer du poumon à petites cellules, un cancer du poumon non à petites cellules, un mésothéliome, un myélome multiple, un ALM, un DLBCL, un cancer de l'œil, une tumeur du nerf optique, un cancer de la bouche, un cancer de l'ovaire, une tumeur de l'hypophyse, lymphome primaire du système  
25 nerveux central, un cancer de la prostate, un cancer du pancréas, un cancer du pharynx, carcinome des cellules rénales, un cancer du rectum, un sarcome, un cancer de la peau, une tumeur spinale, un cancer de l'intestin grêle, un  
30 cancer de l'estomac, une leucémie à cellules T, un lymphome à cellules T, un cancer des testicules, un cancer de la thyroïde, un cancer de la gorge, un cancer urogénital, un carcinome urothélial, un cancer de l'utérus, un cancer vaginal ou une tumeur de Wilms ; ou  
35 c) un myélome multiple, un ALM, ou un DLBCL.

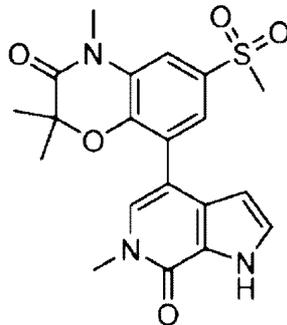
11. Forme solide ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 8, le trouble prolifératif étant un trouble prolifératif non cancéreux.

5 12. Forme solide ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 8, la maladie auto-immune ou inflammatoire étant choisie parmi une allergie, une rhinite allergique, l'arthrite, l'asthme, une maladie pulmonaire obstructive chronique, une maladie  
10 articulaire dégénérative, une dermatite, un rejet d'organe, un eczéma, une hépatite, une maladie inflammatoire de l'intestin, une sclérose en plaques, une myasthénie grave, un psoriasis, une septicémie, un syndrome septique, un choc septique, un lupus  
15 érythémateux systémique, un rejet de greffe de tissu et un diabète de type 1.

13. Forme solide ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 8, l'infection virale  
20 étant une infection par un adénovirus, le virus d'Epstein-Barr, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, un herpès virus, le virus de l'immunodéficience humaine, un papillomavirus humain, ou le virus de la variole.

25

14. Procédé de préparation de la forme I du composé 1 tel que défini dans la revendication 1 :



Composé 1

30 comprenant la précipitation de la forme I à partir d'une solution comprenant le composé 1 et un solvant

comprenant le méthanol, l'acétone, le n-heptane, ou un mélange correspondant ;

la précipitation étant mise en œuvre en (1) réduisant la température de la solution de composé 1, (2) concentrant la solution de composé 1, (3) ajoutant un antisolvant à la solution de composé 1, ou (4) une quelconque combinaison correspondante.

15. Procédé selon la revendication 14, la préparation de la forme I comprenant :

(ia) le chauffage de la solution de composé 1 jusqu'à une température de 50 °C à 60 °C ( $\pm 3$  °) ;

(iia) la réduction du volume de la solution de composé 1 à la température de 50 °C à 60 °C ( $\pm 3$  °) pour former une solution de composé 1 à volume réduit ;

(iiia) l'ajout d'un antisolvant à la solution de composé 1 à volume réduit tout en maintenant la température entre 55 °C et 65 °C ( $\pm 3$  °) pour former une solution chaude de composé 1 ; et

(iva) le refroidissement de la solution chaude de composé 1 jusqu'à une température de 15 °C à 30 °C ( $\pm 3$  °) pour précipiter la forme I ; ou

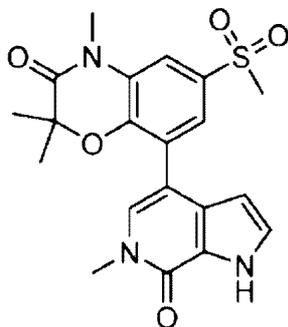
(ib) le chauffage de la solution de composé 1, la solution comprenant du méthanol et de l'acétone en tant que solvant, jusqu'à une température de 50 °C à 60 °C ( $\pm 3$  °) ;

(iib) la réduction du volume de la solution de composé 1 à la température de 50 °C à 60 °C ( $\pm 3$  °) pour former une solution de composé 1 à volume réduit ;

(iib) l'ajout de n-heptane à la solution de composé 1 à volume réduit tout en maintenant la température entre 55 °C et 65 °C ( $\pm 3$  °) pour former une solution chaude de composé 1 ; et

(ivb) le refroidissement de la solution chaude de composé 1 jusqu'à une température de 15 °C à 30 °C ( $\pm 3$  °) pour précipiter la forme I.

16. Procédé de préparation de la forme II de composé 1 tel que défini dans la revendication 1 :



5           Composé 1  
comprenant la précipitation de la forme II à partir  
d'une solution comprenant le composé 1 et un  
solvant ;  
le solvant comprenant le tétrahydrofuranne (THF),  
10           l'acétone, le n-heptane, ou un mélange  
correspondant ;  
la précipitation étant mise en œuvre en (1)  
réduisant la température de la solution de composé  
1, (2) concentrant la solution de composé 1, (3)  
15           ajoutant un antisolvant à la solution de composé 1,  
ou (4) une quelconque combinaison correspondante.

17. Procédé selon la revendication 16, la préparation  
de la forme II comprenant :

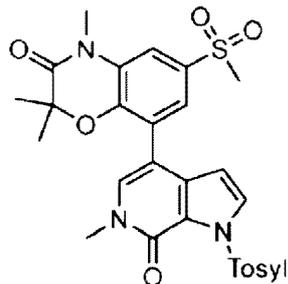
20           (ic) le chauffage de la solution de composé 1  
              jusqu'à une température de 50 °C à 60 °C  
              (± 3 °) ;

              (iic) la réduction du volume de la solution de  
              composé 1 à la température de 50 °C à 60 °C  
25           (± 3 °) pour former une solution de composé 1 à  
              volume réduit ;

              (iiic) l'ajout d'un antisolvant à la solution de  
              composé 1 à volume réduit tout en maintenant la  
              température entre 55 °C et 65 °C (± 3 °) pour  
30           former une solution chaude de composé 1 ; et

(ivc) le refroidissement de la solution chaude de composé 1 jusqu'à une température de 15 °C à 30 °C ( $\pm 3$  °) pour précipiter la forme II.

- 5 18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17 comprenant en outre la préparation du composé 1, ou d'un sel correspondant, par un procédé comprenant la mise en réaction du composé 8 :

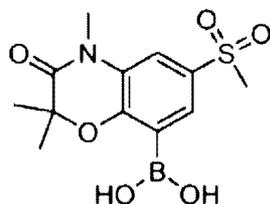


- 10 Composé 8  
avec B1, B1 étant une base.

19. Procédé selon la revendication 18, B1 étant une base de type hydroxyde de métal alcalin.

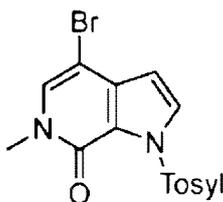
- 15 20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 18 et 19, la mise en réaction du composé 8 avec B1 étant mise en œuvre dans un premier solvant.

- 20 21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 18 et 19 comprenant en outre la préparation du composé 8 par un procédé comprenant la mise en réaction du composé 7 :



- 25 Composé 7  
avec le composé 9 :

- 8 -



Composé 9

en la présence de P2 et B2, P2 étant un catalyseur de métal de transition et B2 étant une base.

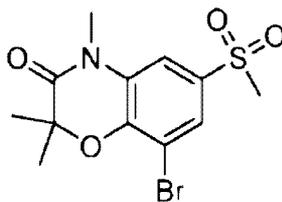
5

22. Procédé selon la revendication 21, P2 étant un catalyseur au palladium.

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 et 22, B2 étant une base de type bicarbonate de métal alcalin.

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 23, la mise en réaction du composé 7 avec le composé 9 étant mise en œuvre dans un deuxième solvant.

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 21 à 24 comprenant en outre la préparation du composé 7 par un procédé comprenant la mise en réaction du composé 6 :



Composé 6

avec le 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) en la présence de P3 et B3, P3 étant un catalyseur de métal de transition et B3 étant une base.

25

26. Procédé selon la revendication 25, B3 étant base de type acétate de métal alcalin.

30

27. Procédé selon l'une quelconque des revendications 25 et 26, la mise en réaction du composé 6 avec le 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) étant mise en œuvre dans un troisième 5 solvant.

28. Procédé selon l'une quelconque des revendications 25 à 27, la mise en réaction du composé 6 avec le 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi(1,3,2- 10 dioxaborolane) étant mise en œuvre à une température de 70 °C à 90 °C ( $\pm 3$  °).