

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50655 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/53; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **30.11.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **50655**
- (22) Date de Dépôt : **26.09.2018**
- (30) Données de Priorité : **27.09.2017 US 201762564070 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2018/052925 26.09.2018**
- (71) Demandeur(s) : **Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **JIA, Zhongjiang ; ZHOU, Jiacheng ; WU, Yongzhong ; PAN, Yongchun ; LI, Qun**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18783341.3**
-
- (54) Titre : **SELS DE DÉRIVÉS DE PYRROLOTRIAZINE UTILES EN TANT QU'INHIBITEURS DE TAM**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formes de sel de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide (I) et de N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl) pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide (II), qui sont utiles en tant qu'inhibiteurs de kinases TAM, ainsi que des procédés et des intermédiaires associés à celles-ci.

Revendications

1. Sel qui est le sel d'acide maléique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide.

2. Sel selon la revendication 1 qui est un rapport stoechiométrique 1 : 1 de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide sur acide maléique.

15

3. Sel selon la revendication 1 qui est cristallin ; ou sensiblement isolé.

4. Sel selon la revendication 1 caractérisé par un thermogramme de DSC possédant un pic endotherme à environ 211 °C ; ou possédant :

(a) un thermogramme de DSC sensiblement tel que représenté dans la Figure 2 ; ou

(b) un thermogramme de TGA sensiblement tel que représenté dans la Figure 3.

5. Sel selon la revendication 1 possédant :

(a) au moins un pic de XRPD, en termes de 2-thêta, choisi parmi environ 4,3°, environ 8,4°, environ 12,6°, environ 13,2°, et environ 18,5° ; ou

30

(b) au moins deux pics de XRPD, en termes de 2-thêta, choisis parmi environ 4,3°, environ 8,4°, environ 12,6°, environ 13,2°, et environ 18,5° ; ou

(c) au moins trois pics de XRPD, en termes de 2-
5 thêta, choisis parmi environ 4,3°, environ 8,4°, environ 12,6°, environ 13,2°, et environ 18,5° ; ou

(d) au moins quatre pics de XRPD, en termes de 2-thêta, choisis parmi environ 4,3°, environ 8,4°, environ 12,6°, environ 13,2°, et environ 18,5° ; ou

10 (e) un profil de XRPD sensiblement tel que représenté dans la Figure 1.

6. Sel selon la revendication 1 comprenant les pics de XRPD suivants, en termes de 2-thêta : environ
15 4,3°, environ 8,4°, environ 12,6°, environ 13,2°, et environ 18,5°.

7. Sel qui est l'hémi-sel avec l'acide sulfurique de
N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-
20 yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide.

8. Sel selon la revendication 7 qui est un rapport
25 stoechiométrique 1 : 0,5 de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide sur acide sulfurique.

30

9. Sel selon la revendication 7 qui est cristallin, ou sensiblement isolé.

10. Sel selon la revendication 7 caractérisé par
35 un thermogramme de DSC possédant un pic endotherme à environ 289,4 °C ; ou possédant :

(a) un thermogramme de DSC sensiblement tel que représenté dans la Figure 11 ; ou

(b) un thermogramme de TGA sensiblement tel que représenté dans la Figure 12.

11. Sel selon la revendication 7 possédant :

5 (a) au moins un pic de XRPD, en termes de 2-thêta, choisi parmi environ $5,3^\circ$, environ $8,5^\circ$, environ $15,3^\circ$, environ $20,1^\circ$, et environ $24,9^\circ$; ou

10 (b) au moins deux pics de XRPD, en termes de 2-thêta, choisis parmi environ $5,3^\circ$, environ $8,5^\circ$, environ $15,3^\circ$, environ $20,1^\circ$, et environ $24,9^\circ$; ou

(c) au moins trois pics de XRPD, en termes de 2-thêta, choisis parmi environ $5,3^\circ$, environ $8,5^\circ$, environ $15,3^\circ$, environ $20,1^\circ$, et environ $24,9^\circ$; ou

15 (d) au moins quatre pics de XRPD, en termes de 2-thêta, choisis parmi environ $5,3^\circ$, environ $8,5^\circ$, environ $15,3^\circ$, environ $20,1^\circ$, et environ $24,9^\circ$; ou

(e) un profil de XRPD sensiblement tel que représenté dans la Figure 10.

20 12. Sel selon la revendication 7 comprenant les pics de XRPD suivants, en termes de 2-thêta : environ $5,3^\circ$, environ $8,5^\circ$, environ $15,3^\circ$, environ $20,1^\circ$, et environ $24,9^\circ$.

25 13. Sel choisi parmi :

sel d'acide phosphorique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide ;

30 sel d'acide maléique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide ;

35 sel d'acide chlorhydrique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide ;

sel d'acide salicylique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-

5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide ;

sel d'acide méthanesulfonique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-

5 f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide ; et

sel d'acide éthanesulfonique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-

10 f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide.

14. Composition pharmaceutique comprenant un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 et un support pharmaceutiquement acceptable.

15

15. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 pour une utilisation dans un procédé pour le traitement d'un cancer chez un patient.

20

16. Sel pour une utilisation selon la revendication 15, le cancer étant choisi parmi un cancer hépatocellulaire, un cancer de la vessie, un cancer du sein, un cancer du col de l'utérus, un cancer colorectal, un cancer endométrial, un cancer gastrique, un cancer de la tête et du cou, un cancer du rein, un cancer du foie, un cancer du poumon, un cancer de l'ovaire, un cancer de la prostate, un cancer de l'œsophage, un cancer de la vésicule biliaire, un cancer pancréatique, un cancer de la thyroïde, un cancer de la peau, une leucémie, un myélome multiple, un lymphome lymphocytaire chronique, une leucémie à cellules T adulte, un lymphome à cellules B, une leucémie myélogène aiguë, un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, une macroglobulinémie de Waldenstrom, une leucémie à tricholeucocytes, un lymphome de Burkett, un glioblastome, un mélanome, et un rhabdosarcome.

30

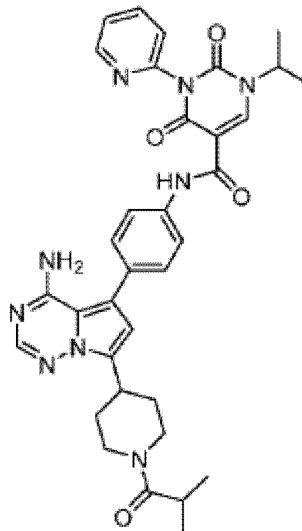
35

17. Sel pour une utilisation selon la revendication 15, le cancer étant un cancer du poumon,

un cancer de la prostate, un cancer du côlon, un cancer du sein, un mélanome, un carcinome à cellules rénales, un myélome multiple, un cancer gastrique, ou un rhabdomyosarcome.

5

18. Procédé pour la préparation du sel selon la revendication 1, comprenant la mise en réaction d'un composé de Formule I :

**I**

10 avec de l'acide maléique pour former ledit sel.

19. Procédé selon la revendication 18, environ 1 équivalent d'acide maléique étant utilisé sur la base de 1 équivalent du composé de Formule I.

15

20. Procédé selon la revendication 18, ladite mise en réaction du composé de Formule I et de l'acide maléique étant conduite en la présence d'un composant de type solvant.

20

21. Procédé selon la revendication 20, ledit composant de type solvant comprenant :

- (a) du méthanol ; ou
- (b) du dichlorométhane ; ou

25

(c) du méthanol et du dichlorométhane, éventuellement le procédé comprenant en outre

l'élimination d'une partie substantielle du dichlorométhane pour précipiter ledit sel.

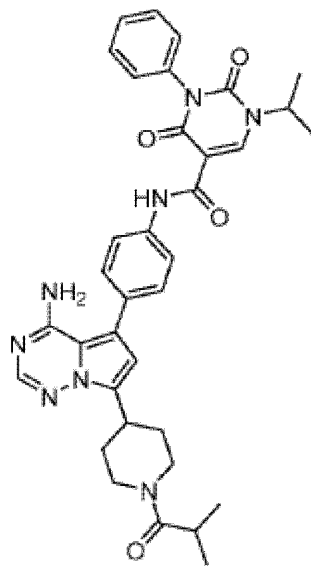
22. Procédé selon la revendication 20, ledit
5 procédé comprenant en outre, avant ladite mise en réaction, la formation d'une solution du composé de Formule I dans un composant de type solvant.

23. Procédé selon la revendication 22, la
10 solution étant formée par chauffage d'une suspension du composé de Formule I dans le composant de type solvant à une température allant d'environ 45 °C à environ 55 °C.

24. Procédé selon la revendication 23, ledit
15 procédé comprenant en outre l'agitation de ladite solution ; et la filtration de ladite solution pour former un filtrat avant ladite mise en réaction du composé de Formule I avec de l'acide maléique ;
20 éventuellement, ledit procédé comprenant en outre l'ajout de carbone activé et de gel de silice à la solution après ladite étape de chauffage de ladite suspension à une température allant d'environ 45 °C à environ 55 °C pour former une solution et avant ladite
25 étape d'agitation de ladite solution.

25. Procédé de préparation du sel selon la revendication 7, comprenant la mise en réaction d'un composé de Formule II :

- 7 -

**II,**

avec de l'acide sulfurique pour former ledit sel.

26. Procédé selon la revendication 25, environ
5 0,6 équivalent d'acide sulfurique étant utilisé sur la
base de 1 équivalent du composé de Formule II.

27. Procédé selon la revendication 25 ou 26, le
procédé comprenant :

10 l'ajout du composé de Formule II à un composant de
type solvant pour former une solution ;
l'ajout d'acide sulfurique à ladite solution à
température ambiante ;
la concentration de la solution pour former une
15 suspension ;
l'agitation de la suspension à une température
allant d'environ 60 °C à environ 70 °C ; et
le refroidissement de la suspension à une
température allant d'environ 15 °C à environ 25 °C pour
20 précipiter ledit sel.

28. Procédé selon la revendication 27, le
composant de type solvant comprenant :

(a) du méthanol ; ou
25 (b) du dichlorométhane ; ou
(c) du méthanol et du dichlorométhane.

29. Procédé selon la revendication 27, l'acide sulfurique étant d'environ 1M dans l'eau.

30. Procédé selon la revendication 25, le procédé
5 comprenant la préparation du sel d'acide sulfurique de
N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-
yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-
isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-
tétrahydropyrimidine-5-carboxamide ; éventuellement, le
10 procédé de préparation d'un sel qui est le sel d'acide
sulfurique de N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-
yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-
isopropyl-2,4-dioxo-3-phényl-1,2,3,4-
tétrahydropyrimidine-5-carboxamide comprenant la mise
15 en réaction d'un composé de Formule II avec environ 1
équivalent d'acide sulfurique sur la base de 1
équivalent du composé de Formule II.

31. Procédé selon la revendication 30, le procédé
20 pour la préparation du sel d'acide sulfurique de N-(4-
(4-amino-7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-
f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-
pphényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxamide
comprenant :

25 l'ajout du composé de Formule II à un premier
composant de type solvant à température ambiante pour
former une solution ;

le chauffage de la solution à une température
allant d'environ 50 °C à environ 60 °C ;

30 l'ajout d'acide sulfurique à ladite solution ; et
l'élimination de solvant pour précipiter le sel
avec l'acide sulfurique.

32. Procédé selon la revendication 31, le premier
35 solvant comprenant du méthanol ; ou l'acide sulfurique
étant ajouté en tant que solution dans l'eau.

33. Procédé selon la revendication 30, comprenant
en outre les étapes de :

ajout du sel d'acide sulfurique de N-(4-(4-amino-
7-(1-isobutyrylpipéridin-4-yl)pyrrolo[1,2-
f][1,2,4]triazin-5-yl)phényl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-
(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-
5 carboxamide à un deuxième composant de type solvant
pour former une suspension ;

chauffage de la suspension à une température
allant d'environ 30 °C à environ 40 °C,
agitation de la suspension ; et
10 collecte de l'hémi-sel avec l'acide sulfurique
résultant.

34. Procédé selon la revendication 33, le
deuxième composant de type solvant comprenant de l'eau.
15

35. Procédé selon la revendication 33, comprenant
en outre la préparation d'une forme amorphe de l'hémi-
sel avec l'acide sulfurique, la préparation d'une forme
amorphe de l'hémi-sel avec l'acide sulfurique
20 comprenant les étapes de :

ajout de l'hémi-sel avec l'acide sulfurique à un
troisième composant de type solvant à température
ambiante pour former une solution ;

filtration de la solution ;
25 concentration du filtrat ; et

séchage du solide résultant, pour obtenir l'hémi-
sel avec l'acide sulfurique amorphe ; éventuellement,
le troisième composant de type solvant comprenant de
l'acétone et du méthanol.