

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 52973 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/437; C07D 471/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2023**
- 
- (21) N° Dépôt : **52973**
- (22) Date de Dépôt : **17.06.2019**
- (30) Données de Priorité : **21.06.2018 US 201862687930 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2019/037492 17.06.2019**
- (71) Demandeur(s) : **F. Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124 4070 Basel (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **GOSSELIN, Francis ; CHAKRAVARTY, Paroma ; IDING, Hans ; ZHANG, Haiming ; XU, Jie ; CHUNG, Cheol Keun ; CLAGG, Kyle ; DALZIEL, Michael ; FETTES, Alec ; LIM, Ngiap-Kie ; MCCLORY, Andrew ; NAGAPUDI, Kartik ; ROBINSON, Sarah**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP19745335.0**
- 
- (54) Titre : **FORMES SOLIDES DU SEL DE TARTRATE DE 3-((1R,3R)-1-(2,6-DIFLUORO-4-((1-(3-FLUOROPROPYL)AZÉTIDIN-3-YL)AMINO)PHÉNYL)-3-MÉTHYL-1,3,4,9-TÉTRAHYDRO-2H-PYRIDO[3,4-B]INDOL-2-YL)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL, PROCÉDÉ POUR LEUR PRÉPARATION ET MÉTHODES DE LEUR UTILISATION POUR LE TRAITEMENT DE CANCERS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formes solides, des sels tels que le composé B et des formulations de 3-((1R,3R)-1-(2,6-difluoro-4-((1-(3-fluoropropyl)azétidin-3-yl)amino)phényl)-3-méthyl-1,3,4,9-tétrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)-2,2-difluoropropan-1-ol, des procédés et la synthèse de ceux-ci et des méthodes d'utilisation de ceux-ci dans le traitement d'un cancer.

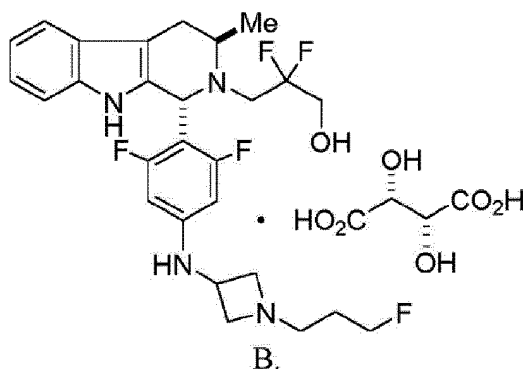
FORMES SOLIDES DU SEL DE TARTRATE DE 3-((1R,3R)-1-(2,6-DIFLUORO-4-((1-(3-FLUOROPROPYL)AZÉTIDIN-3-YL)AMINO)PHÉNYL)-3-MÉTHYL-1,3,4,9-TÉTRAHYDRO-2H-PYRIDO[3,4-B]INDOL-2-YL)-2,2-DIFLUOROPROPAN-1-OL, PROCÉDÉ POUR LEUR PRÉPARATION ET MÉTHODES DE LEUR UTILISATION

5

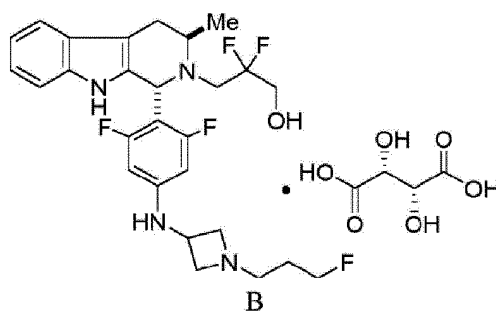
POUR LE TRAITEMENT DE CANCERS

### Revendications

1. Composé B ayant la structure :



2. Forme cristalline comprenant le composé B selon la revendication 1



10

ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant les pics à 19,32, 20,26, 21,63, 23,28 ou  $24,81 \pm 0,1^\circ 2\theta (\pm 0,1^\circ 2\theta)$ .

3. Forme cristalline selon la revendication 2, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre un, deux, trois, quatre, cinq, six, sept, huit, neuf, dix, onze, douze, treize, quatorze, quinze, seize, dix-sept, dix-huit, dix-neuf ou vingt, pics caractéristiques de diffraction des rayons X sur poudre choisis parmi :

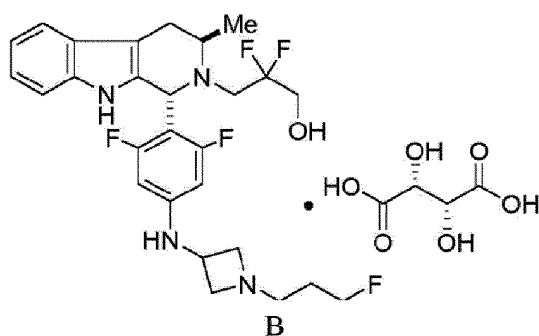
15

2-Theta (°2θ)	d(Å)
4,643	19,0147
8,263	10,6916
9,286	9,5157
11,183	7,9057
11,495	7,6916
11,969	7,3884
12,543	7,0515
13,776	6,4228
14,226	6,2207
14,619	6,0545
15,092	5,8656
15,564	5,689
16,013	5,5302
17,354	5,1058
18,559	4,777
18,847	4,7046
19,321	4,5903
19,821	4,4757
20,265	4,3785
21,343	4,1597
21,631	4,105
21,92	4,0515
22,524	3,9443
22,97	3,8686
23,285	3,8171
23,549	3,7748
23,942	3,7138
24,81	3,5858

25,964	3,4289
--------	--------

4. Forme cristalline selon la revendication 2, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement tel que présenté dans FIG. 1.

5. Forme cristalline comprenant le composé B selon la revendication 1



5

ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant les pics à 11,49, 12,54, 19,16, 19,42 ou  $24,67 \pm 0,1^\circ 2\theta$  ( $\pm 0,1^\circ 2\theta$ ).

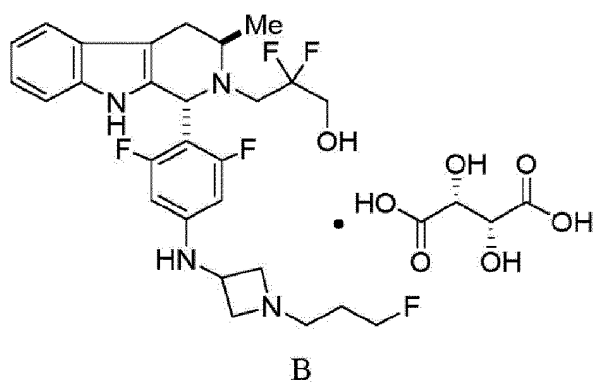
6. Forme cristalline selon la revendication 5, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre un, deux, trois, quatre, cinq, six, sept, huit, neuf, dix, onze, douze, treize, quatorze, quinze, seize, dix-sept, dix-huit, dix-neuf ou vingt, pics caractéristiques de diffraction des rayons X sur poudre choisis parmi :

2-Thêta ( $^\circ 2\theta$ )	d(Å)
7,684	11,4966
11,491	7,6942
12,54	7,053
14,245	6,2123
15,303	5,7851
15,557	5,6912
16,014	5,5301
16,634	5,3252
17,371	5,1009

18,242	4,8593
19,163	4,6278
19,424	4,5662
19,892	4,4597
20,243	4,3833
21,817	4,0705
22,524	3,9442
22,996	3,8644
23,253	3,8223
23,573	3,7711
24,676	3,6049
25,073	3,5487
25,915	3,4353

7. Forme cristalline selon la revendication 5, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement tel que présenté dans FIG. 4.

8. Forme cristalline comprenant le composé B selon la revendication 1



5

ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant les pics à 11,31, 15,70, 16,54, 19,10 ou  $22,76 \pm 0,1^\circ 2\theta$ .

9. Forme cristalline selon la revendication 8, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre un, deux, trois, quatre, cinq,

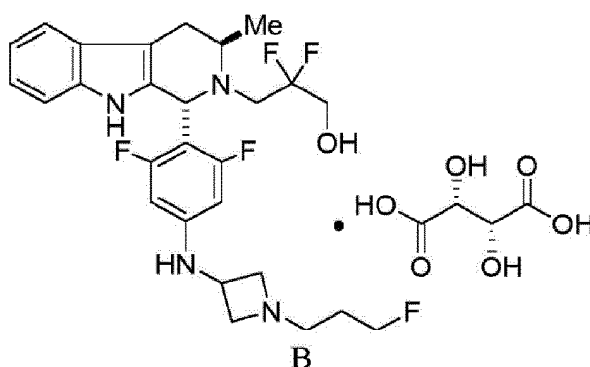
six, sept, huit, neuf, dix, onze, douze, treize, quatorze, quinze, seize, dix-sept, dix-huit, dix-neuf ou vingt, pics caractéristiques de diffraction des rayons X sur poudre choisis parmi :

2-Thêta (°2θ)	d(Å)
7,322	12,0634
10,992	8,0426
11,312	7,8161
12,182	7,2597
13,234	6,6847
13,487	6,5601
14,114	6,2697
14,668	6,0342
15,145	5,8453
15,702	5,6393
16,036	5,5225
16,217	5,4611
16,542	5,3546
17,249	5,1369
17,637	5,0246
18,113	4,8935
18,349	4,8311
19,108	4,641
20,209	4,3905
20,583	4,3115
21,163	4,1948
21,472	4,135
21,891	4,0569
22,762	3,9036
23,334	3,8091

23,569	3,7717
--------	--------

10. Forme cristalline selon la revendication 8, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement tel que présenté dans FIG. 12.

11. Forme cristalline comprenant le composé B selon la revendication 1



5

ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant les pics à 12,52, 15,90, 19,66, 20,65 ou  $24,99 \pm 0,1^\circ 2\theta$ .

12. Forme cristalline selon la revendication 11, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre un, deux, trois, quatre, cinq, six, sept, huit, neuf, dix, onze, douze, treize, quatorze, quinze, seize, dix-sept, dix-huit, dix-neuf ou vingt, pics caractéristiques de diffraction des rayons X sur poudre choisis parmi :

2-Thêta ( $^\circ 2\theta$ )	d(Å)
3,925	22,4935
10,54	8,3864
11,724	7,5419
12,52	7,0646
14,227	6,2205
15,407	5,7466
15,54	5,6976
15,902	5,5687

10

16,488	5,3721
16,844	5,2594
17,294	5,1235
18,267	4,8526
18,473	4,799
19,399	4,572
19,661	4,5117
20,005	4,4348
20,501	4,3286
20,655	4,2968
21,161	4,1952
21,287	4,1706
21,951	4,0458
22,972	3,8683
23,498	3,783
23,708	3,7499
23,943	3,7137
24,31	3,6584
24,679	3,6044
24,997	3,5594

13. Forme cristalline selon la revendication 11, dans laquelle la forme cristalline du composé B a un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement tel que présenté dans FIG. 16.

14. Composition pharmaceutique comprenant le composé selon la revendication 1 et/ou la forme solide selon la revendication 7 et au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15. Composé selon la revendication 1, forme solide selon la revendication 7 ou composition pharmaceutique selon la revendication 14 pour une utilisation dans une méthode pour le traitement du cancer du poumon, du cancer de l'ovaire, du cancer de l'endomètre, du



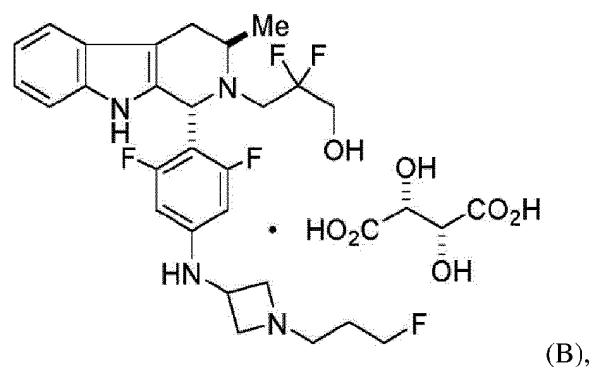
cancer de la prostate, du cancer de l'utérus ou du cancer du sein chez un patient atteint dudit cancer, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1, d'une forme solide selon la revendication 7 ou de la composition pharmaceutique selon la revendication 14 au patient cancéreux.

5 16. Composé selon la revendication 1, forme solide selon la revendication 7 ou composition pharmaceutique selon la revendication 14 pour une utilisation dans une méthode pour le traitement du cancer du sein chez un patient atteint du cancer du sein, ladite méthode  
10 comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un composé selon la revendication 1, d'une forme solide selon la revendication 7 ou de la composition pharmaceutique selon la revendication 14 au patient cancéreux, dans lesquels le cancer du sein est un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, un cancer du sein HER2 positif ou un cancer du sein triple négatif.

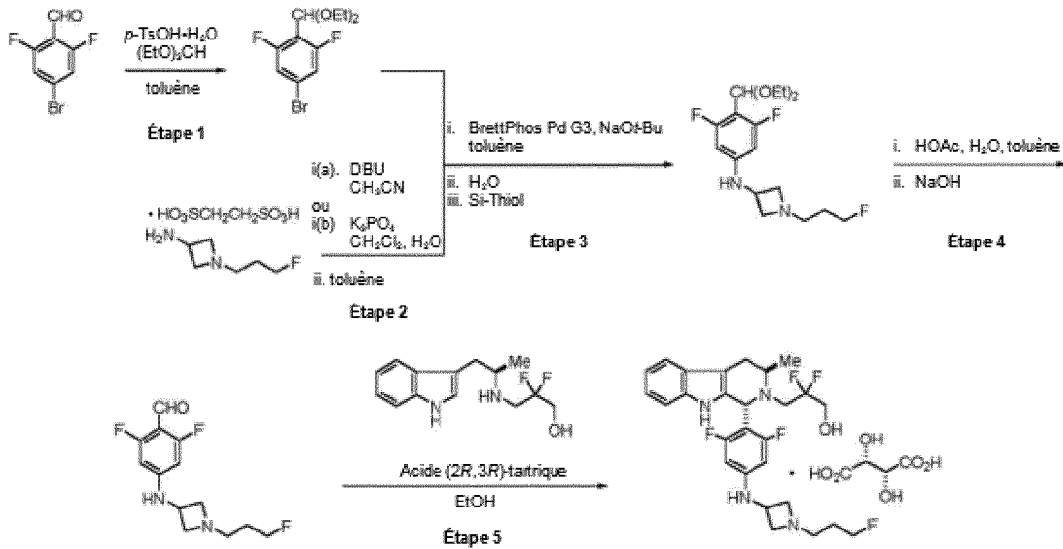
17. Composé, forme solide ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 16, dans lesquels le cancer du sein est un cancer du sein métastatique.

15 18. Composé, forme solide ou composition pharmaceutique pour une utilisation selon l'une quelconque des revendications 16 à 17, dans lesquels le patient a été traité au préalable avec un ou plusieurs agents anticancéreux ou par radiothérapie.

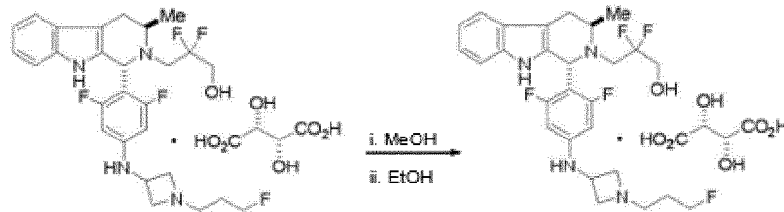
19. Procédé pour la préparation du composé B,



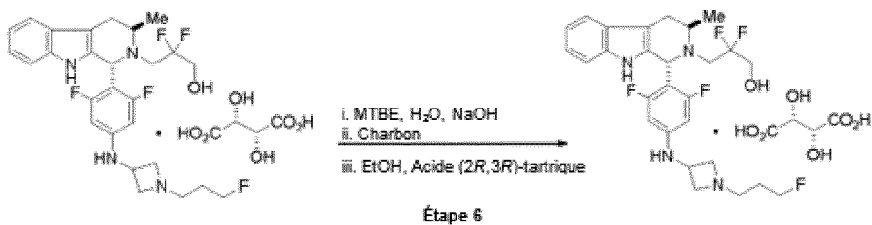
20 dans lequel le procédé comprend les étapes de :



20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel le procédé comprend en outre la recristallisation du composé B dans du méthanol et de l'éthanol ;



5 21. Procédé selon la revendication 19, dans lequel le procédé comprend en outre la recristallisation du composé B dans du MTBE, de l'eau, du NaOH et de l'éthanol ;



22. Procédé selon l'une quelconque des revendications 19 à 21, dans lequel les intermédiaires indolye sont synthétisés selon les étapes :

