

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53561 B1**
- (43) Date de publication : **29.11.2024**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/395; A61K 31/435;
A61K 31/4353; A61K 31/437;
A61K 31/495; C07D 487/04;
A61P 25/28; A61P 35/00;
C07D 471/02; C07D 471/04;
A61K 31/4985**

-
- (21) N° Dépôt :
53561
- (22) Date de Dépôt :
04.09.2019
- (30) Données de Priorité :
05.09.2018 US 201862727321 P
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2019/049419 04.09.2019
- (71) Demandeur(s) :
Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-Off Wilmington, DE 19803 (US)
- (72) Inventeur(s) :
JIA, Zhongjiang ; COMBS, Andrew P. ; YUE, Eddy W. ; BURNS, David M. ; DOUTY, Brent ; LEVY, Daniel
- (74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :19858443.5

(54) Titre : **FORMES CRISTALLINES D'UN INHIBITEUR DE PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE (PI3K)**

- (57) Abrégé : La présente invention concerne des sels et des formes cristallines de 2-(3- (8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide, des formes cristallines de 8-amino-N-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)-3-(2-méthyl-5-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl))phényl)imidazo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, et des formes cristallines de 8-amino-N-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)-3-(2-(methyl-d3)-5-(1,1,1-trifluoro-2-hydroxypropan-2-yl) phényl)imidazo[1,2-a]pyrazine-6-carboxamide, qui sont des inhibiteurs de PI3K utiles dans le traitement du cancer et d'autres maladies.

Revendications

1. Forme cristalline du composé 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide.
5
2. Forme cristalline de la revendication 1, qui est anhydre et non solvatée.
- 10 3. Forme cristalline de la revendication 1 ou 2, qui est la forme IA, ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant :
 - (i) au moins un pic, en matière de 2θ , à $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - (ii) au moins un pic, en matière de 2θ , à $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - 15 (iii) les pics suivants, en matière de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; et $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; et/ou
 - (iv) 4 des pics suivants ou plus, en matière de 2θ : $8,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $9,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - 20 $13,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$ et $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
- 25 4. Forme cristalline de l'une quelconque des revendications 1 à 3, ayant :
 - (i) un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comme illustré dans la figure 1 ;
 - (ii) un thermogramme de DSC comprenant un pic endothermique ayant un maximum à environ 193°C ;

(iii) un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) tel qu'illustré dans la figure 2 ; et/ou
(iv) une analyse thermogravimétrique (TGA) comme illustrée dans la figure 3.

5

5. Forme cristalline de la revendication 1 ou 2, qui est la forme IIA, ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant :

- (i) au moins un pic, en matière de 2θ , à $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
- 10 (ii) au moins un pic, en matière de 2θ , à $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (iii) au moins deux pics, en matière de 2θ , à $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ et $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$;
- (iv) au moins deux pics, en matière de 2θ , à $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$ et $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$;
- 15 (v) les pics suivants, en matière de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; et $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; et/ou
- (vi) 4 des pics suivants ou plus, en matière de 2θ : $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $12,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $18,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; et $21,9^\circ \pm$
20 $0,2^\circ$.

6. Forme cristalline de l'une quelconque des revendications 1, 2 et 5, ayant :

- (i) un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre
25 comme illustré dans la figure 4 ;
- (ii) un thermogramme de DSC comprenant un pic endothermique ayant un maximum à environ 180°C ;
- (iii) un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) tel qu'illustré dans la figure 5 ; et/ou
- 30 (iv) ayant une analyse thermogravimétrique (TGA) comme illustrée dans la figure 6.

7. Forme cristalline de la revendication 1 ou 2, qui est la forme IIIA, ayant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant :

- (i) les pics suivants, en matière de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; et $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; et/ou

(ii) 4 des pics suivants ou plus, en matière de 2θ : $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$; $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,3^\circ \pm 0,2^\circ$; et $24,1^\circ \pm 0,2^\circ$.

5

8. Forme cristalline de l'une quelconque des revendications 1, 2 et 7, ayant :

(i) un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comme illustré dans la figure 7 ;

10 (ii) un thermogramme de DSC comprenant un pic endothermique ayant un maximum à environ 143°C ;

(iii) un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) tel qu'illustré dans la figure 8 ; et/ou

15 (iv) une analyse thermogravimétrique (TGA) comme illustrée dans la figure 9.

9. Sel qui est le sel de l'acide bromhydrique du 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-

20 hydroxypropanamide.

10. Sel de la revendication 9, qui est un rapport stœchiométrique 1:1 de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-

25 méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide sur l'acide bromhydrique.

11. Sel de la revendication 9 ou 10, qui est une forme cristalline.

30

12. Forme cristalline de la revendication 11, qui est une forme cristalline solvatée, éventuellement une forme cristalline solvatée par le méthanol.

35 13. Composition comprenant la forme cristalline de l'une quelconque des revendications 1 à 8 et 12 ou le sel de l'une quelconque des revendications 9 à 11 ;

éventuellement, ladite composition comprenant en outre au moins un support pharmaceutiquement acceptable.

14. Procédé d'inhibition d'une activité de PI3K γ kinase, 5
comprenant la mise en contact *ex vivo* de la kinase avec une forme cristalline de l'une quelconque des revendications 1 à 8 et 12, ou le sel de l'une quelconque des revendications 9 à 11 ; éventuellement, dans lequel ladite forme cristalline est un inhibiteur sélectif de 10
PI3K γ par rapport à un ou plusieurs parmi PI3K α , PI3K β et PI3K δ .

15. Forme cristalline de l'une quelconque des revendications 1 à 8 et 12 ou sel de l'une quelconque des 15
revendications 9 à 11 pour une utilisation dans le traitement d'une maladie ou d'un trouble chez un patient, ladite maladie ou ledit trouble étant associé(e) à l'expression ou l'activité anormale de PI3K γ kinase, la maladie ou le trouble étant :

20 (i) une maladie ou un trouble auto-immun(e), un cancer, une maladie cardiovasculaire ou une maladie neurodégénérative ;

(ii) cancer du poumon, mélanome, cancer du pancréas, cancer du sein, cancer de la prostate, cancer du foie, 25
cancer du côlon, cancer de l'endomètre, cancer de la vessie, cancer de la peau, cancer de l'utérus, cancer du rein, cancer gastrique, séminome, tératocarcinome, astrocytome, neuroblastome, gliome ou sarcome ; éventuellement, dans lequel le sarcome est la tumeur 30
d'Askin, le sarcome des botroïdes, le chondrosarcome, le sarcome d'Ewing, l'hémangioendothéliome malin, schwannome malin, ostéosarcome, sarcome alvéolaire des parties molles, angiosarcome, tumeur phyllode, dermatofibrosarcome protubérant, tumeur desmoïde, tumeur 35
desmoplastique à petites cellules rondes, sarcome épithélioïde, chondrosarcome extrasquelettique, ostéosarcome extrasquelettique, fibrosarcome, tumeur stromale gastro-intestinale (GIST), hémangiopéricytome,

hémangiosarcome, sarcome de Kaposi, léiomyosarcome, liposarcome, lymphangiosarcome, lymphosarcome, tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique (MPNST), neurofibrosarcome, rhabdomyosarcome, sarcome synovial ou

5 sarcome pléomorphe indifférencié ;

(iii) leucémie myéloïde aiguë, leucémie monocytaire aiguë, petit lymphome lymphocytaire, leucémie lymphoïde chronique (LLC), leucémie myélogène chronique (LMC), myélome multiple, leucémie aiguë lymphoblastique à

10 cellules T (LLA-T), lymphome cutané à cellules T, leucémie lymphocytaire à grandes cellules granuleuses, tumeur à cellules T matures (périphériques) (PTCL), lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ou lymphome lymphoblastique; éventuellement, dans lequel la

15 tumeur à cellules T matures (périphériques) (PTCL) est une leucémie prolymphocytaire à cellules T, une leucémie lymphocytaire à cellules T granuleuses, une leucémie agressive à cellules NK, un syndrome de Sézary/mycosis fongoïde, un lymphome anaplasique à grandes cellules

20 (type cellules T), un lymphome de cellules T de type entéropathie, une/un leucémie/lymphome de cellules T chez l'adulte ou un lymphome de cellules T angio-immunoblastique ; éventuellement, dans lequel le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est un LAGC

25 systémique ou un LAGC cutané primaire ;

(iv) lymphome de Burkitt, leucémie myéloblastique aiguë, leucémie myéloïde chronique, lymphome non hodgkinien, lymphome de Hodgkin, leucémie à tricholeucocytes, lymphome à cellules du manteau, lymphome lymphocytaire à

30 petites cellules, lymphome folliculaire, xéroderome pigmentosum, kératoacanthome, lymphome lymphoplasmocytaire, lymphome extranodal de la zone marginale, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie prolymphocytaire, leucémie aiguë lymphoblastique,

35 myélofibrose, lymphome de tissu lymphatique associé à la muqueuse (MALT), lymphome médiastinal (thymique) à grandes cellules B, granulomatose lymphomatoïde, lymphome splénique de la zone marginale, lymphome

primitif d'épanchement, lymphome intravasculaire à grandes cellules B, leucémie à plasmocytes, plasmocytome extramédullaire, myélome à incandescence (myélome asymptomatique), gammopathie monoclonale de

5 signification indéterminée (MGUS) ou lymphome diffus à grandes cellules B ; éventuellement, dans lequel :

(a) le lymphome non hodgkinien (LNH) est un LNH en rechute, un LNH réfractaire, un LNH folliculaire récurrent, un LNH indolent (iLNH) ou un LNH agressif

10 (aNHL) ;

(b) le lymphome diffus à grandes cellules B est un lymphome diffus à grandes cellules B de type à cellules B activées (ABC) ou un lymphome diffus à grandes cellules B à cellules B du centre germinatif (GCB) ; ou

15 (c) le lymphome de Burkitt est un lymphome de Burkitt endémique, un lymphome de Burkitt sporadique ou un lymphome de type Burkitt ;

(v) polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, lupus érythémateux systémique, asthme, allergie, rhinite

20 allergique, pancréatite, psoriasis, anaphylaxie, glomérulonéphrite, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose, méningite, encéphalite, rétinopathie diabétique, hypertrophie bénigne de la prostate, myasthénie grave, syndrome de Sjögren, arthrose,

25 resténose, ou athérosclérose ; ou

(vi) hypertrophie cardiaque, dysfonctionnement des myocytes cardiaques, syndrome coronarien aigu, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchite chronique, pression artérielle élevée,

30 ischémie, ischémie-reperfusion, vasoconstriction, anémie, infection bactérienne, infection virale, rejet de greffe, maladie rénale, fibrose par choc anaphylactique, atrophie des muscles squelettiques, hypertrophie des muscles squelettiques, angiogenèse,

35 sepsie, maladie du greffon contre l'hôte, transplantation allogénique ou xénogénique, glomérulosclérose, fibrose rénale progressive, purpura thrombopénique idiopathique (PTI), anémie hémolytique auto-immune, vascularite,

lupus érythémateux systémique, néphropathie lupique, pemphigus ou néphropathie membraneuse ; éventuellement, dans lequel

5 (a) le purpura thrombopénique idiopathique (PTI) est un PTI en rechute ou un PTI réfractaire ;

(b) la vascularite est la maladie de Behçet, le syndrome de Cogan, l'artérite à cellules géantes, la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR), l'artérite de Takayasu, maladie de Buerger (thromboangéite oblitérante),
10 vascularite du système nerveux central, maladie de Kawasaki, polyartérite noueuse, syndrome de Churg-Strauss, vascularite de cryoglobulinémie mixte (essentielle ou induite par le virus de l'hépatite C (VHC)), purpura de Henoch-Schönlein (HSP), vascularite
15 d'hypersensibilité, polyangéite microscopique, granulomatose de Wegener, ou une vascularite systémique associée aux anticorps (AASV) anti-cytoplasme des neutrophiles (ANCA) ; ou

(c) la maladie ou le trouble est la maladie d'Alzheimer,
20 un traumatisme du système nerveux central ou un AVC.

16. Procédé de préparation d'une forme cristalline du composé 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo [1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-
25 hydroxypropanamide, comprenant la dissolution du composé dans un solvant pour former un mélange et la cristallisation du composé depuis le mélange.

17. Procédé de la revendication 16, dans lequel le
30 solvant comprend l'acétate d'isopropyle ; éventuellement dans lequel le solvant comprend en outre de l'heptane.

18. Procédé de l'une quelconque des revendications 16 ou 17, dans lequel le procédé comprend en outre le
35 chauffage du mélange à une température allant d'environ 70 °C à environ 90 °C ; éventuellement dans lequel le procédé comprend le refroidissement du mélange jusqu'à la température ambiante.

19. Procédé de la revendication 16, dans lequel le solvant comprend le méthanol.

5 20. Procédé de la revendication 16, dans lequel le procédé comprend en outre le chauffage du mélange jusqu'à une température allant d'environ 50 °C à environ 70 °C ; éventuellement, le procédé comprend également le refroidissement du mélange jusqu'à température ambiante.

10

21. Procédé de préparation d'un sel d'acide bromhydrique du composé 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide, comprenant la dissolution du composé
15 dans un solvant pour former un mélange et l'ajout d'acide bromhydrique au mélange.

22. Procédé de la revendication 21, dans lequel le solvant comprend le méthanol.

20

23. Procédé de la revendication 21 ou 22, dans lequel :
(i) l'acide bromhydrique est ajouté au mélange sous forme d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique ;
(ii) une quantité en excès d'acide bromhydrique est
25 ajoutée au mélange sur la base de 1 équivalent de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide ; et/ou
(iii) environ 1,1 à environ 1,5 équivalents d'acide
30 bromhydrique sont ajoutés au mélange sur la base de 1 équivalent de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide.

35 24. Procédé de l'une quelconque des revendications 21 à 23, comprenant en outre l'isolement de manière substantielle du sel d'acide bromhydrique de 2-(3-(8-

amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide.

25. Procédé de la revendication 24, dans lequel le sel
5 d'acide bromhydrique de 2-(3-(8-amino-6-(trifluorométhyl)imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-4-méthylphényl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanamide est isolé sous une forme cristalline ; éventuellement une forme cristalline de solvate avec le méthanol.