

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 30482 B1**
(51) Cl. internationale : **C07D 243/24; A61K 31/5513;
A61P 31/12**
(43) Date de publication : **01.06.2009**

(21) N° Dépôt : **31419**
(22) Date de Dépôt : **26.11.2008**
(30) Données de Priorité : **23.05.2006 US 60/802,836**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2007/069327 21.05.2007**
(71) Demandeur(s) : **NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35 CH -4056 BASEL (CH)**
(72) Inventeur(s) : **FENG, Lili ; JIANG, Xinglong ; KARPINSKI, Piotr**
(74) Mandataire : **SABA & CO**

(54) Titre : **SELS ET LEURS MODIFICATION CRISTALLINES**

(57) Abrégé : L'invention concerne des sels de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée et leurs formes cristallines, leur production et leur utilisation, ainsi que des préparations pharmaceutiques contenant de tels sels et de telles formes cristallines.

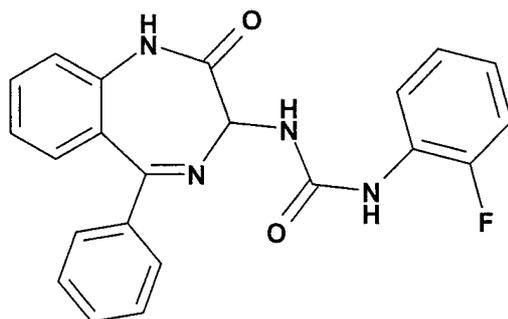
ABRÉGÉ

L'invention concerne des sels de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée et leurs formes cristallines, leur production et leur utilisation, ainsi que des préparations pharmaceutiques contenant de tels sels et de telles formes cristallines.

Sels et leurs modifications cristallines

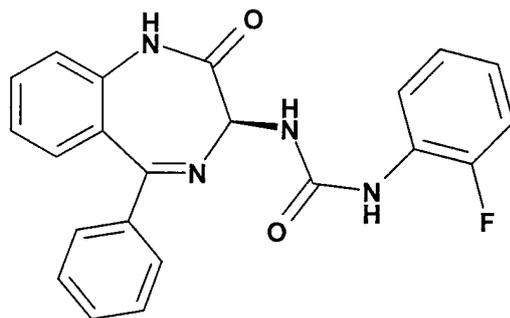
La présente invention concerne des sels de 1-(2-fluoro-
phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-
5 benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée et leurs formes
cristallines. L'invention concerne également leurs
procédés de préparation, des compositions
pharmaceutiques comprenant les composés de la présente
invention et leurs utilisations pour le traitement
10 thérapeutique d'animaux à sang chaud, notamment
d'hommes.

La 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-
1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée peut être
15 représentée par la formule suivante



(I)

et est décrite dans WO2004/026843, dont le contenu
20 intégral est incorporé par référence, et peut être
synthétisée de la manière décrite dans ce document. La
présente invention concerne des sels nouveaux et
améliorés du composé connu de formule I. Les composés
de formule I comprennent des formes racémiques ou
25 énantiomériques. Selon la présente invention,
l'énantiomère S de la formule I, tel que représenté par
la formule Ia, est particulièrement préféré :



(Ia)

La base libre de la 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-
phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée
5 présente une faible solubilité dans les milieux aqueux,
ce qui rend difficile la formulation de la 1-(2-fluoro-
phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-
benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée dans des compositions
pharmaceutiques, notamment p. ex. pour des formulations
10 à dose élevée ou intraveineuses (IV). Selon la présente
invention, et de manière surprenante, il a maintenant
été découvert que les difficultés liées à la
formulation de la base libre peuvent être surmontées
avec les composés de la présente invention. Il a été
15 découvert que, de manière inattendue, les sels du
composé de formule I avec l'acide benzène sulfonique
possèdent des propriétés pharmacocinétiques
particulièrement avantageuses et possèdent également
une combinaison unique de propriétés favorables pour la
20 formulation qui les rend particulièrement appropriés
pour la préparation de compositions pharmaceutiques de
1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-
benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée adaptées à une
administration systémique.

25

Par ailleurs, il a également été découvert selon la
présente invention que, de manière surprenante, dans
certaines conditions, des formes cristallines peuvent
être obtenues à partir du sel bésylate de la 1-(2-
30 fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-
benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée. De telles formes
cristallines présentent une stabilité et une pureté

améliorées et ainsi p. ex. une manipulation facilitée en usine. Les formes cristallines de la 1-(2-fluorophényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée sont de préférence
5 essentiellement pures. Selon la présente invention, le terme essentiellement pur signifie que la somme des substances associées est inférieure à 1 %, de préférence inférieure à 0,75 %, de manière davantage préférée inférieure à 0,5 % et que les solvants
10 résiduels et l'eau sont inférieurs à 1 %, de préférence inférieurs à 0,75 %, de manière davantage préférée inférieurs à 0,5 % et de manière préférée entre toutes inférieurs à 0,25 % en poids.

15 Selon la présente invention, il a également été découvert que, de manière surprenante, le bésylate de 1-(2-fluorophényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée cristallin peut être récupéré sous la forme d'un hydrate. Ainsi, selon un
20 mode de réalisation préféré, la forme cristalline du bésylate de 1-(2-fluorophényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée est hydratée, de manière particulièrement préférée est monohydratée. Selon un autre mode de réalisation
25 préféré, la forme cristalline du bésylate de 1-(2-fluorophényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée n'est pas hydratée, c.-à-d. est anhydre. L'anhydrate peut p. ex. être préparé par déshydratation du monohydrate dans des
30 conditions appropriées. L'hydrate tel que p. ex. le monohydrate du sel bésylate du composé I présente des propriétés de solubilité particulièrement bonnes en milieux aqueux, ouvrant ainsi de nouvelles possibilités pour une formulation améliorée des compositions
35 pharmaceutiques des composés de formule I, p. ex. des formulations à dose élevée ou une formulation IV.

La forme polymorphe du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée monohydraté selon la présente invention se déshydrate typiquement à environ 5 115 °C (début, pic large) lors d'une analyse par calorimétrie à compensation de puissance (DSC) à un taux de chauffage de 10 °C/min. Il est toutefois compris que les points de fusion dépendent p. ex. des conditions dans lesquelles ils sont mesurés ou p. ex. 10 de la pureté de l'échantillon et qu'ils peuvent donc varier. Ceci correspond à une perte de poids d'environ 3,2 % à environ 130 °C lors d'une analyse thermogravimétrique à un taux de chauffage de 10 °C/min. La forme polymorphe du sel bésylate de 1-(2- 15 fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée anhydre peut être caractérisée par une température de début de fusion d'environ 170 à 175 °C, de préférence environ 173 °C. Les points de fusion sont déterminés au moyen d'un 20 thermogramme DSC en utilisant un TA DSC Q1000. DSC ("differential scanning calorimetry"). En utilisant cette technique, la température de fusion des formes polymorphes peut être mesurée en chauffant les échantillons jusqu'à la détection d'une réaction 25 thermique, c.-à-d. endotherme, par les capteurs ultrasensibles. Les points de fusion indiqués dans ce texte sont déterminés en utilisant un appareil TA DSC Q1000, environ 1 à 3 mg de chaque échantillon étant mesurés dans un creuset en aluminium avec un couvercle 30 sous une atmosphère d'azote à un taux de chauffage de 10 °C/min (en démarrant à 30 °C).

La Fig. 1 présente le diagramme de diffraction de rayons X du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2- 35 oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée monohydraté cristallin. Sur le diagramme de rayons X, l'angle de diffraction 2θ est représenté sur l'axe horizontal (axe x) et l'intensité des pics

sur l'axe vertical (axe y). Les diagrammes de diffraction de rayons X sur poudre sont mesurés sur un diffractomètre Bruker D8 Discover avec une source de rayonnement $\text{Cu K}\alpha$ (rayonnement $\text{K}\alpha_1$, longueur d'onde $\lambda =$

5 1,54056 Angström). Ainsi, l'invention concerne une forme cristalline du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-

benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée monohydraté, ladite

10 forme cristalline étant caractérisée par au moins un des pics de diffraction suivants à des angles de diffraction 2θ ($\pm 0,5^\circ$) : 7,5, 9,5, 11,9, 12,1, 15,4, 16,3, 17,1, 19,0, 19,4, 20,6, 21,3, 22,1, 22,5, 23,1, 23,6, 24,2, 24,7, 25,8, 26,8, 27,8, 29,2, 29,7, 30,5, 32,0, 32,3, 36,4, 37,3. Comme l'apprécie l'homme

15 du métier, les intensités relatives des diffractions peuvent varier en fonction p. ex. de la préparation de l'échantillon ou de l'instrument utilisé et également, certains des pics ci-dessus peuvent ne pas toujours être détectables. Ainsi, selon un mode de réalisation,

20 la présente invention concerne une forme cristalline du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée monohydraté, ladite forme cristalline ayant un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre qui

25 comprend un pic caractéristique à un angle de diffraction 2θ de $7,5^\circ$. Selon un autre mode de réalisation, la présente invention concerne une forme cristalline du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-

30 yl)-urée monohydraté qui a un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre qui comprend un ou plusieurs autres pics caractéristiques à un angle de diffraction 2θ de $21,3^\circ$ et/ou $23,1^\circ$.

35 La Fig. 6 présente le diagramme de diffraction de rayons X du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée anhydre cristallin. Ainsi, l'invention

concerne une forme cristalline du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée anhydre, ladite forme cristalline étant caractérisée par au moins un des pics de diffraction suivants à des angles de diffraction 2 thêta ($\pm 0,5^\circ$) : 5,8, 10,3, 11,8, 12,0, 13,5, 14,5, 16,1, 16,7, 17,4, 18,2, 19,0, 19,7, 20,2, 20,6, 21,1, 21,6, 22,1, 22,7, 23,7, 24,8, 25,1, 25,7, 26,8, 28,3, 30,7, 33,2, 35,0, 35,5, 39,0, 39,2. Comme l'apprécie l'homme du métier, les intensités relatives des diffractions peuvent varier en fonction p. ex. de la préparation de l'échantillon ou de l'instrument utilisé et également, certains des pics ci-dessus peuvent ne pas toujours être détectables. Ainsi, selon un mode de réalisation, la présente invention concerne une forme cristalline du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée anhydre, ladite forme ayant un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre qui comprend un pic caractéristique à un angle de diffraction 2 thêta de $25,1^\circ$. Selon un autre mode de réalisation, la présente invention concerne une forme cristalline du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée monohydraté qui a un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre qui comprend un ou plusieurs ou tous les pics caractéristiques à un angle de diffraction 2 thêta de $14,5^\circ$, $22,7^\circ$, $22,1^\circ$, $20,2^\circ$ et/ou $23,7^\circ$.

Tableau 1. Liste des pics de diffraction les plus significatifs du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée monohydraté cristallin.

Position (2-thêta)	Espacement d (Å)	Coups d'intensité	Intensité relative %
7,547	11,70362	92,1	100
9,537	9,26556	19,4	21,1

11,897	7,43296	9,72	10,6
12,12	7,2964	8,75	9,5
15,393	5,75148	9,5	10,3
16,304	5,4323	20,6	22,4
17,075	5,18855	29	31,5
19,048	4,65548	17,9	19,5
19,433	4,56407	15,5	16,8
20,628	4,30231	22,6	24,5
21,273	4,1733	76,7	83,3
22,077	4,02298	12,6	13,7
22,548	3,93994	18,5	20
23,077	3,85096	43,9	47,6
23,628	3,7623	22	23,9
24,154	3,68153	33,9	36,8
24,699	3,60152	31,7	34,4
25,773	3,45379	31,5	34,2
26,786	3,32548	14,6	15,9
27,802	3,20628	16,3	17,7
29,218	3,05394	15	16,3
29,696	3,00595	13,7	14,9
30,517	2,92685	21,4	23,2
31,969	2,79719	16,9	18,3
32,324	2,76723	23,1	25,1
36,371	2,4681	12,1	13,1
37,328	2,40699	12	13,1

Tableau 2. Liste des pics de diffraction les plus significatifs du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée anhydre cristallin.

Position (2-thêta)	Espacement d (Å)	Coups d'intensité	Intensité relative %
5,827	15,15437	14,8	52,1
10,34	8,54834	9,96	34,9
11,768	7,51357	8,94	31,4
12,02	7,35688	8,1	28,4
13,492	6,55723	19,2	67,5

14,479	6,11268	25,9	90,9
16,106	5,49864	11,2	39,2
16,698	5,30487	12	42,3
17,407	5,0905	14,9	52,3
18,221	4,86466	15,2	53,2
18,96	4,67686	11,7	40,9
19,72	4,49821	14,6	51,3
20,228	4,38632	20,3	71,4
20,604	4,30716	15,7	55
21,088	4,20947	15,9	55,8
21,564	4,11755	17,4	61,1
22,13	4,01354	20,9	73,5
22,666	3,91978	22,1	77,5
23,67	3,7557	20,1	70,5
24,8	3,58711	17,6	61,7
25,136	3,53987	28,5	100
25,735	3,45885	14,9	52,3
26,799	3,32394	18,5	64,9
28,282	3,15292	14,5	50,9
30,668	2,9128	13,8	48,3
33,204	2,69594	11,9	41,8
34,999	2,56164	10,8	37,8
35,519	2,52533	10,6	37,3
39,035	2,30555	6,58	23,1
39,218	2,29521	5,7	20

Selon la présente invention, l'angle de diffraction 2θ observé peut dévier de $\pm 0,1^\circ$, $\pm 0,2^\circ$, $\pm 0,3^\circ$ ou $\pm 0,5^\circ$, ou jusqu'à $\pm 10\%$ ou $\pm 20\%$ des angles de réfraction ci-dessus.

La Fig. 2 présente le spectre FT-IR du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée monohydraté cristallin. Le spectre FT-IR a été enregistré en utilisant un Nicolet Magna-IR560. L'échantillon a été testé en tant que tel en utilisant un dispositif d'échantillonnage à réflectance totale atténuée (ATR).

La forme cristalline peut être caractérisée par les bandes IR majeures suivantes : 1 696 cm^{-1} , 1 540 cm^{-1} , 1 189 cm^{-1} , 1 126 cm^{-1} , 1 034 cm^{-1} et 1 016 cm^{-1} .

Plus largement par les bandes IR suivantes : 3 289 cm^{-1} ,
5 3 080 cm^{-1} , 2 892 cm^{-1} , 1 696 cm^{-1} , 1 606 cm^{-1} , 1 540 cm^{-1} ,
1 493 cm^{-1} , 1 478 cm^{-1} , 1 458 cm^{-1} , 1 444 cm^{-1} , 1 379 cm^{-1} ,
1 351 cm^{-1} , 1 328 cm^{-1} , 1 309 cm^{-1} , 1 261 cm^{-1} , 1 222 cm^{-1} ,
1 189 cm^{-1} , 1 126 cm^{-1} , 1 107 cm^{-1} , 1 071 cm^{-1} , 1 034 cm^{-1} ,
1 016 cm^{-1} , 996 cm^{-1} , 962 cm^{-1} , 943 cm^{-1} , 932 cm^{-1} , 879 cm^{-1} ,
10 834 cm^{-1} , 787 cm^{-1} , 764 cm^{-1} , 733 cm^{-1} , 697 cm^{-1} , 670 cm^{-1} ,
645 cm^{-1} , 621 cm^{-1} , 604 cm^{-1} , 564 cm^{-1} et 537 cm^{-1} .

La Fig. 3 présente la courbe TGA du monohydrate de bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée cristallin.
15

La Fig. 4 présente la courbe DSC du monohydrate de bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée cristallin.
20

La Fig. 5 présente la RMN du monohydrate de bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée cristallin.

25 L'invention concerne également un procédé de préparation d'un sel bésylate de l'invention qui comprend la mise en réaction du composé de formule I sous forme de base libre avec une forme appropriée de l'acide benzène sulfonique et la récupération du sel
30 résultant à partir du mélange réactionnel. Le procédé de l'invention peut être effectué d'une manière classique, p. ex. par réaction dans un solvant inerte approprié tel que l'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle ou le t-butyle méthyle éther.

35 La présente invention concerne également un procédé de cristallisation de bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-

yl)-urée. Les conditions précises dans lesquelles des cristaux sont formés peuvent maintenant être déterminées de manière empirique et un certain nombre de procédés sont appropriés en pratique, y compris les conditions de cristallisation telles que décrites dans les exemples 1 à 3.

Les conditions induisant la cristallisation comprennent généralement l'utilisation d'un solvant induisant la cristallisation approprié, tel que l'acétate d'éthyle ou le t-butyle méthyle éther. Le composé est alors avantageusement dissous dans le solvant à température ambiante. La solution peut être produite en dissolvant dans un solvant une ou plusieurs formes quelconques du composé et de ses solvates, tel qu'un hydrate. Des cristaux peuvent ensuite se former par conversion de la base libre en un sel, la cristallisation ayant lieu à une température comprise entre environ 0 °C tel que précédemment et 40 °C, de préférence à température ambiante. La dissolution et la cristallisation peuvent être réalisées de diverses manières classiques. Par exemple, la base libre peut être dissoute dans un solvant ou un mélange de solvants dans lequel elle est facilement soluble à températures ambiantes mais dans lequel le sel bésylate n'est que faiblement soluble aux mêmes températures. La dissolution de la base libre à température élevée suivie d'un refroidissement après la formation du sel peut également favoriser la cristallisation des cristaux du sel bésylate à partir de la solution. Des solvants mixtes qui comprennent un bon solvant dans lequel le composé est facilement soluble, de préférence en quantités supérieures ou égales à 10 % en poids à 20 °C, et un mauvais solvant dans lequel il est plus faiblement soluble, de préférence en quantités inférieures ou égales à environ 0,1 % en poids à 20 °C, peuvent également être utilisés à condition qu'une cristallisation à partir du mélange à une température réduite normalement supérieure ou

égale à environ 0 °C soit possible en utilisant le mélange de solvants sélectionné.

En variante, la différence de solubilité des cristaux
5 dans différents solvants peut être utilisée. Par exemple, la base libre peut être dissoute dans un bon solvant dans lequel elle est hautement soluble, tel que l'acétate d'éthyle ou l'acétone, dans lequel elle est soluble en quantités supérieures ou égales à 1 % en
10 poids à environ 20 °C, et la solution du sel converti est ensuite mélangée avec un mauvais solvant dans lequel elle est plus faiblement soluble, tel qu'un solvant dans lequel elle est soluble en quantités inférieures ou égales à environ 0,1 % en poids à
15 environ 20 °C. Ainsi, la solution de la base libre dans le bon solvant peut être ajoutée à l'acide benzène sulfonique dans le mauvais solvant, tout en maintenant normalement une température supérieure à environ 20 °C, ou le mauvais solvant peut être ajouté à la solution du
20 sel bésylate converti dans le bon solvant, à nouveau tout en maintenant normalement une température supérieure à environ 20 °C. Comme exemples de bons solvants pour la base libre, on peut citer l'acétone ou l'acétate d'éthyle. Comme exemples de mauvais solvants
25 pour le sel bésylate, on peut citer l'acétate d'éthyle ou le t-butyle méthyle éther ou l'eau. La cristallisation est de préférence effectuée à une température dans la plage d'environ 0 °C à environ
40 °C.

30 Selon un autre mode de réalisation du procédé de l'invention, la base libre solide est mise en suspension à une température normalement supérieure ou égale à environ 20 °C dans un solvant dans lequel elle
35 est incomplètement soluble, de préférence uniquement faiblement soluble, à cette température. Une suspension se forme, dans laquelle des particules de solide sont dispersées et restent incomplètement dissoutes dans le

solvant. De préférence, les solides sont maintenus dans un état de suspension par agitation, p. ex. par secouage ou mélange. La suspension est maintenue à une température normalement d'environ 20 °C ou plus afin de
5 réaliser une conversion de la base libre en sel bésylate. La base libre en suspension dans un solvant approprié peut être amorphe ou cristalline, il peut également s'agir d'un solvate, p. ex. un hydrate.

10 Des « germes » d'un matériau cristallin peuvent avantageusement être ajoutés, si disponibles, à la solution afin d'induire la cristallisation. ...

Selon un mode de réalisation préféré de la présente
15 invention, les formes cristallines du bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée, p. ex. la forme monohydratée, présentent une cristallinité élevée. Une forme cristalline est définie dans le présent document
20 comme présentant une « cristallinité élevée » ou étant « cristallographiquement pure » lorsqu'elle contient au plus environ 0,5 % (p/p), p. ex. au plus environ 0,1 % (p/p), d'autres formes. Ainsi p. ex., la « forme A cristallographiquement pure » contient environ 0,5 %
25 (p/p) ou moins, p. ex. environ 0,1 % (p/p) ou moins, d'une autre forme cristallographique et/ou d'une autre forme amorphe.

Selon un aspect, la présente invention concerne une
30 composition pharmaceutique qui comprend une quantité efficace d'un composé de la présente invention. Selon un mode de réalisation préféré, une telle composition est une formulation à dose élevée de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-
35 benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée qui comprend p. ex. au moins 50 mg, de préférence au moins 100 mg, de manière davantage préférée au moins 250 mg de bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-

benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée et un véhicule ou diluant pharmaceutique approprié. Selon un autre exemple préféré, une telle composition est une formulation IV qui comprend p. ex. 5 mg à 500 mg de
5 bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée et un véhicule ou diluant pharmaceutique approprié.

Un mode de réalisation concerne des procédés de
10 prévention ou de traitement d'infections chez un animal à sang chaud, notamment un homme, par un virus qui comprennent l'administration d'une quantité efficace d'un composé de la présente invention. Selon un mode de réalisation préféré, l'infection est une infection
15 virale décrite dans WO2004/026843, en particulier un virus respiratoire syncytial (VRS) ou par exemple un virus de la grippe, un métapneumovirus, la rougeole, le virus paragrappal ou les oreillons. Selon un mode de réalisation préféré, les virus infectent les
20 mammifères, de préférence les hommes.

La présente invention concerne également :

- une composition pharmaceutique qui comprend un sel ou un sel cristallin de l'invention accompagné d'au moins
25 un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable ;
- une composition pharmaceutique qui comprend un sel ou un sel cristallin de l'invention en combinaison avec un composé anti-inflammatoire tel que décrit dans WO2004/026843 ;
- 30 - une composition pharmaceutique qui comprend le composé de formule I sous forme libre ou sous forme saline pharmaceutiquement acceptable autre qu'une forme saline d'addition avec l'acide benzène sulfonique, à chaque fois préparé à partir d'un sel ou
35 d'un sel cristallin de l'invention ;
- un sel ou un sel cristallin de l'invention pour une utilisation en tant que produit pharmaceutique ;

- un sel ou un sel cristallin de l'invention pour une utilisation dans la préparation d'un médicament ;
- un sel ou un sel cristallin de l'invention à chaque fois préparé par un procédé tel que défini
5 précédemment ;
- un sel ou un sel cristallin de formule I sous forme de base libre ou sous forme saline autre qu'une forme saline d'addition avec l'acide benzène sulfonique, à chaque fois préparé à partir d'un sel ou d'un sel
10 cristallin de l'invention ;
- l'utilisation d'un composé de l'invention dans la préparation d'un médicament pour le traitement, p. ex. par voie orale ou intraveineuse, de maladies susceptibles d'être traitées avec le sel ou le sel
15 cristallin de formule I sous forme de base libre ou sous forme saline, telles que des maladies virales ;
- un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique qui comprend le mélange d'un sel ou d'un sel cristallin de l'invention accompagné d'au
20 moins un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable ; et
- un procédé de traitement prophylactique ou curatif de maladies virales telles que l'infection VRS, qui comprend l'administration d'une quantité
25 thérapeutiquement efficace d'un sel ou d'un sel cristallin de l'invention à un sujet nécessitant un tel traitement.

Les formes cristallines de la présente invention sont
30 synthétisées conformément aux exemples suivants qui sont illustratifs sans limiter la portée de la présente invention.

EXEMPLE 1 :

35 Préparation d'un sel bésylate monohydraté RSV604

1). Environ 50 mg de la base libre RSV604 sont dissous dans 2 ml d'acétone (ou acétonitrile).

- 2). Environ 40 mg d'acide benzène sulfonique (hydrate, 97 % pure) sont ajoutés à la solution claire. La précipitation a lieu après quelques minutes. Continuer d'agiter pendant 2 heures.
- 5 3). 2 à 4 ml de MtBE sont ajoutés lentement en tant qu'anti-solvant.
- 4). Agiter la pâte pendant 2 heures, puis filtrer le solide.
- 5). Sécher le solide dans un four sous vide à
10 température ambiante pendant la nuit.

EXEMPLE 2

Préparation d'un sel bésylate monohydraté RSV604

- 1) Charger un réacteur Argonaut de 2 L avec 45 g de
15 (S)-1-(2-fluorophényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée (A9) et 1 420,6 g d'acétate d'éthyle.
- 2) Agiter le mélange réactionnel à 20 ± 3 °C pendant 10 min.
- 20 3) Ajouter 188 g d'eau DI à 20 ± 3 °C en 5 min afin d'obtenir une solution claire. Agiter la solution pendant 20 min et séparer la couche aqueuse. Laver la couche organique à deux reprises avec 188 g d'eau DI et séparer la couche aqueuse.
- 25 4) Ajouter 250 mL (301 g) d'une solution saturée de NaCl et séparer la couche aqueuse.
- 5) Charger une autre fiole à 20 ± 3 °C avec 41,65 g d'acide benzène sulfonique hydraté (contenant 12 % d'eau) et 299,5 g d'acétate d'éthyle. Agiter à cette
30 température jusqu'à la formation d'une solution claire (20 min).
- 6) Ajouter lentement A9 dans la solution d'acétate d'éthyle (ci-dessus) à la solution d'acide benzène sulfonique (1 h 10 min). Les solides se forment
35 après l'ajout d'environ 70 % en volume de la solution de A9. Agiter à 20 ± 3 °C pendant 2 h après la fin de l'addition.

- 7) Isoler les solides par filtration sur un tissu filtrant en polypropylène sur un entonnoir Büchner (6 cm de diamètre), puis laver la fiole et le gâteau de filtration (3 cm de hauteur) à deux reprises avec une quantité totale de 170 g d'acétate d'éthyle.
- 8) Sécher le gâteau humide à 50 ± 2 °C (20 mbars) pendant 16 h jusqu'à ce que $\text{EtOAc} \leq 0,5$ % et eau ≤ 5 % pour obtenir 51 g de A11 sous la forme d'un solide blanc cassé avec un rendement de 78 % et une pureté de 99 %.

EXEMPLE 3

Préparation d'un sel bésylate anhydre RSV604

- 1) Charger une fiole de 250 mL avec 3,0 g d'acide benzène sulfonique hydraté (contenant 12 % d'eau) et 160 mL d'acétone. Agiter à température ambiante pendant 30 min et tous les solides se dissolvent.
- 2) Ajouter ensuite 4 g de (S)-1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée (A9). Agiter à 20 ± 3 °C pendant 30 min et tous les solides se dissolvent.
- 3) Ajouter 190 mL de méthyle tert-butyle éther à 20 ± 3 °C en 20 min et agiter la suspension pendant 16 h.
- 4) Isoler les solides par filtration sur un tissu filtrant en polypropylène sur un entonnoir Büchner (6 cm de diamètre), puis laver la fiole et le gâteau de filtration à deux reprises avec une quantité totale de 60 mL de méthyle tert-butyle éther.
- 5) Sécher le gâteau humide à 50 ± 2 °C (20 mbars) pendant 16 h pour obtenir 5,4 g du sel sous la forme de solides jaunes avec un rendement de 96 % et une pureté de 99 %.

EXEMPLE 4

Analyse élémentaire du monohydrate de bésylate

	Monohydrate de bésylate (TRD1312-34-30)	
Analyse élémentaire	calcul.	mesuré
% C	59,57	59,27
% H	4,63	3,77
% N	9,92	9,86
% F	3,37	3,51
% O	17,00	-
% S	5,68	5,76

REVENDICATIONS

1. Sel de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée avec
5 l'acide benzène sulfonique.
2. Sel de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée avec
10 l'acide benzène sulfonique sous forme cristalline.
3. Bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée
monohydraté cristallin.
- 15 4. Bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée
anhydre cristallin.
- 20 5. Sel cristallin selon la revendication 2 ou 3, dans lequel ladite forme cristalline présente au moins une position de pic sur le diagramme de rayons X à un angle de diffraction 2θ de $7,5^\circ \pm 0,5^\circ$ ou $21,3^\circ \pm 0,5^\circ$ ou $23,1^\circ \pm 0,5^\circ$.
- 25 6. Sel cristallin selon la revendication 2 ou 4, dans lequel ladite forme cristalline présente au moins une position de pic sur le diagramme de rayons X à un angle de diffraction 2θ de $25,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ou $14,5^\circ \pm 0,5^\circ$ ou $22,7^\circ \pm 0,5^\circ$ ou $22,1^\circ \pm 0,5^\circ$ ou
30 $20,2^\circ \pm 0,5^\circ$ ou $23,7^\circ \pm 0,5^\circ$.
7. Sel cristallin selon l'une quelconque des revendications 2 ou 6, qui présente un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre tel que
35 représenté sur la Fig. 1 ou la Fig. 6.
8. Sel ou sel cristallin de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-

3-yl)-urée ou selon les revendications 1 à 7 qui est présent sous forme essentiellement pure.

- 5 9. Sel cristallin de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée ou selon les revendications 2 à 8 qui présente une cristallinité élevée.
- 10 10. Procédé de préparation d'un sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée selon la revendication 1 comprenant la mise en réaction de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée avec l'acide 15 benzène sulfonique et la récupération du sel résultant à partir du mélange réactionnel.
- 20 11. Procédé de préparation d'un sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée cristallin selon les revendications 2 à 6 comprenant la conversion appropriée de la base libre de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H- 25 benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée à partir d'une solution en son sel bésylate cristallin en conditions induisant la cristallisation.
- 30 12. Procédé de préparation d'un sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée cristallin selon les revendications 2 à 6 comprenant les 35 étapes consistant à dissoudre la 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée et l'acide benzène sulfonique dans un solvant approprié, éventuellement ensemercer la solution avec du sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée et

cristalliser le sel bésylate dans un mauvais solvant tel que l'acétate d'éthyle ou le t-butyle méthyle éther.

- 5 13. Procédé de préparation d'un sel bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée cristallin selon les revendications 2 à 6 comprenant l'étape de cristallisation ou de recristallisation d'un sel
- 10 bésylate de 1-(2-fluoro-phényl)-3-(2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazépin-3-yl)-urée dans une solution qui comprend de l'acétone, de l'acétonitrile, de l'acétate d'éthyle ou du t-butyle méthyle éther.
- 15
14. Composition pharmaceutique comprenant un sel bésylate ou une forme cristalline d'un sel bésylate selon les revendications 1 à 9.
- 20 15. Composition pharmaceutique à dose élevée comprenant au moins 50 mg d'un sel bésylate ou d'une forme cristalline d'un sel bésylate selon les revendications 1 à 6 et un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.
- 25
16. Composition pharmaceutique pour application intraveineuse comprenant un sel bésylate ou une forme cristalline d'un sel bésylate selon les revendications 1 à 9 et un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable.
- 30
17. Procédé de traitement d'une infection par un pathogène, comprenant l'administration à un patient en ayant besoin d'une quantité thérapeutiquement
- 35 efficace d'un sel bésylate ou d'une forme cristalline d'un sel bésylate selon les revendications 1 à 9.
- 

18. Sel bésylate ou forme cristalline d'un sel bésylate selon les revendications 1 à 9 pour une utilisation en médecine.

5 19. Utilisation d'un sel bésylate ou d'une forme cristalline d'un sel bésylate selon les revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement d'une infection par un pathogène.

10

20. Utilisation selon la revendication 19, dans laquelle le pathogène est un virus tel que p. ex. le VRS.

Fig. 1 :

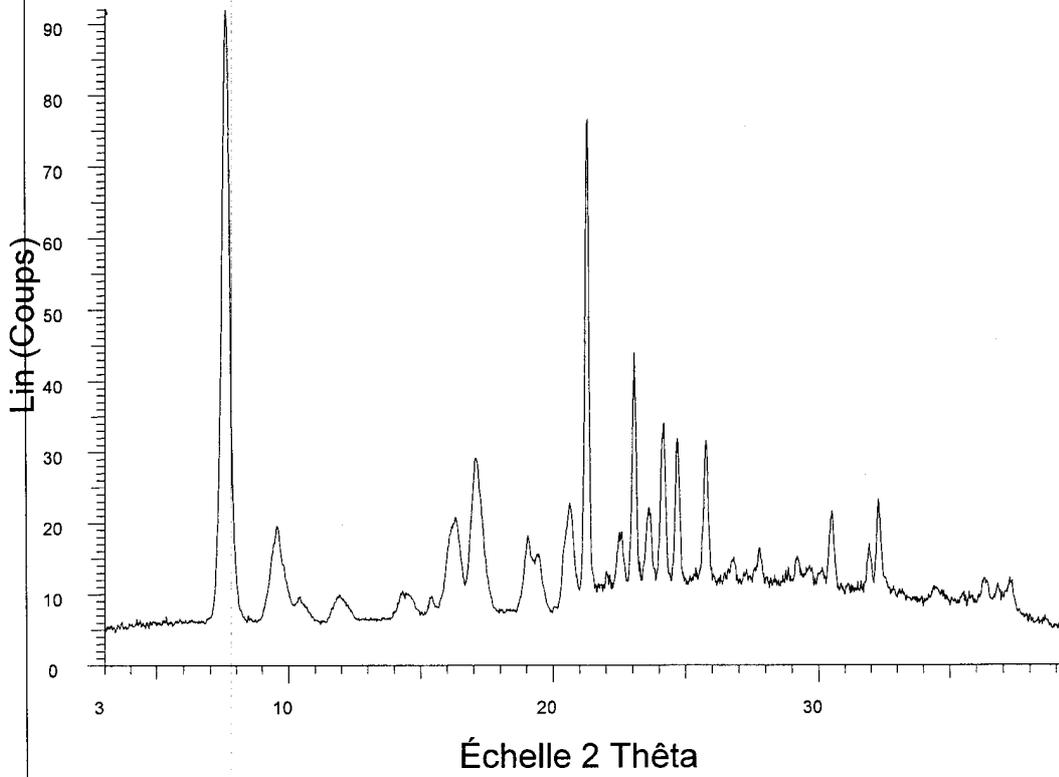


Fig. 2 :

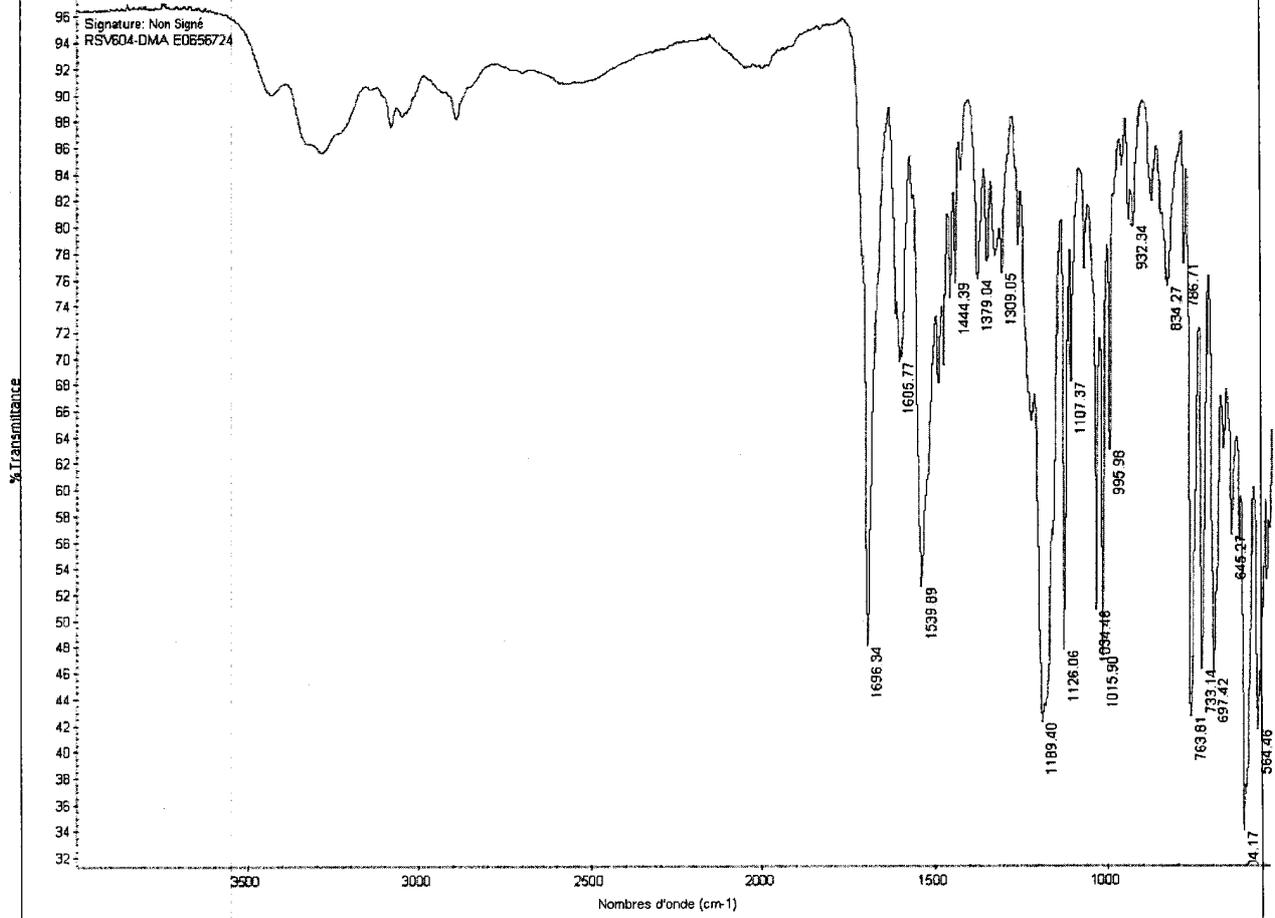


Fig. 3 :

Échantillon : RSV604 1312-34-30 Benzènesulfone
Taille : 6,3090 mg

TGA

Fichier: RSV604 1312-34-30 Benzènesulfonate.001

Opérateur : LF

Date d'analyse : 27-Sep-05 14:24

Instrument : TGA Q500 V4.7 Build 151

Commentaire : RSV604 1312-34-30 Benzènesulfonate

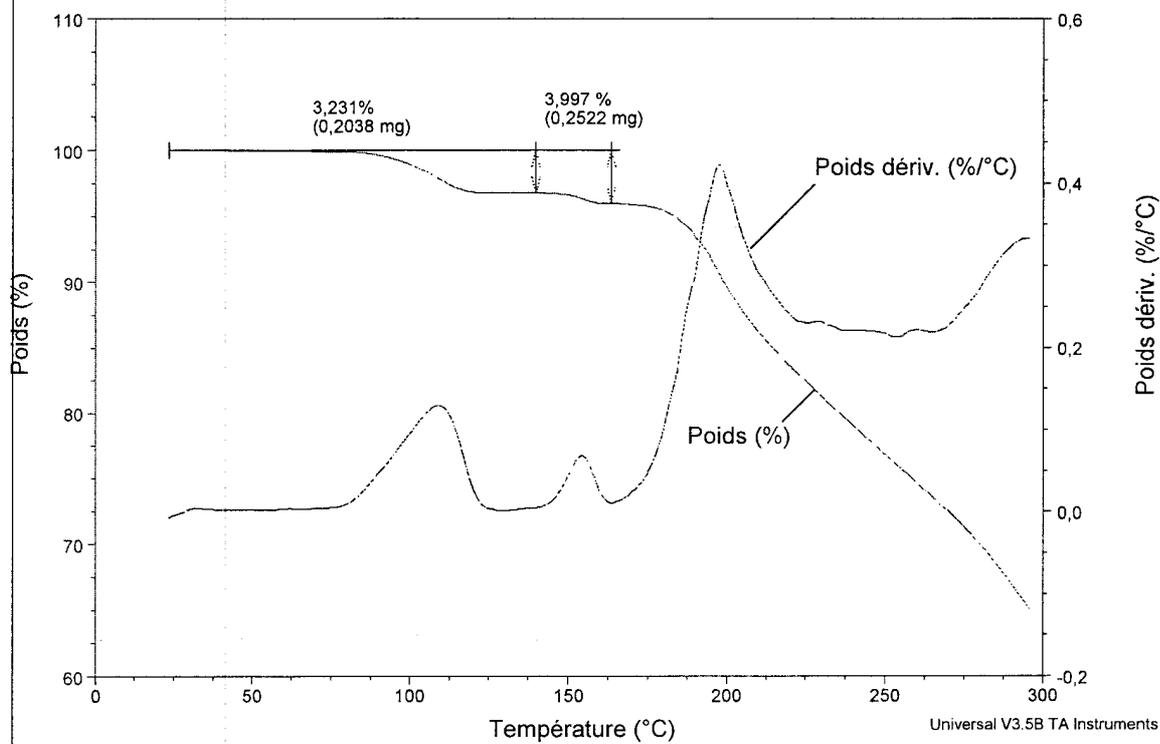


Fig. 4 :

Échantillon : RSV604 bésylate 1312-34-30

Taille : 0,0000 mg

Commentaire : RSV604 bésylate 1312-34-30

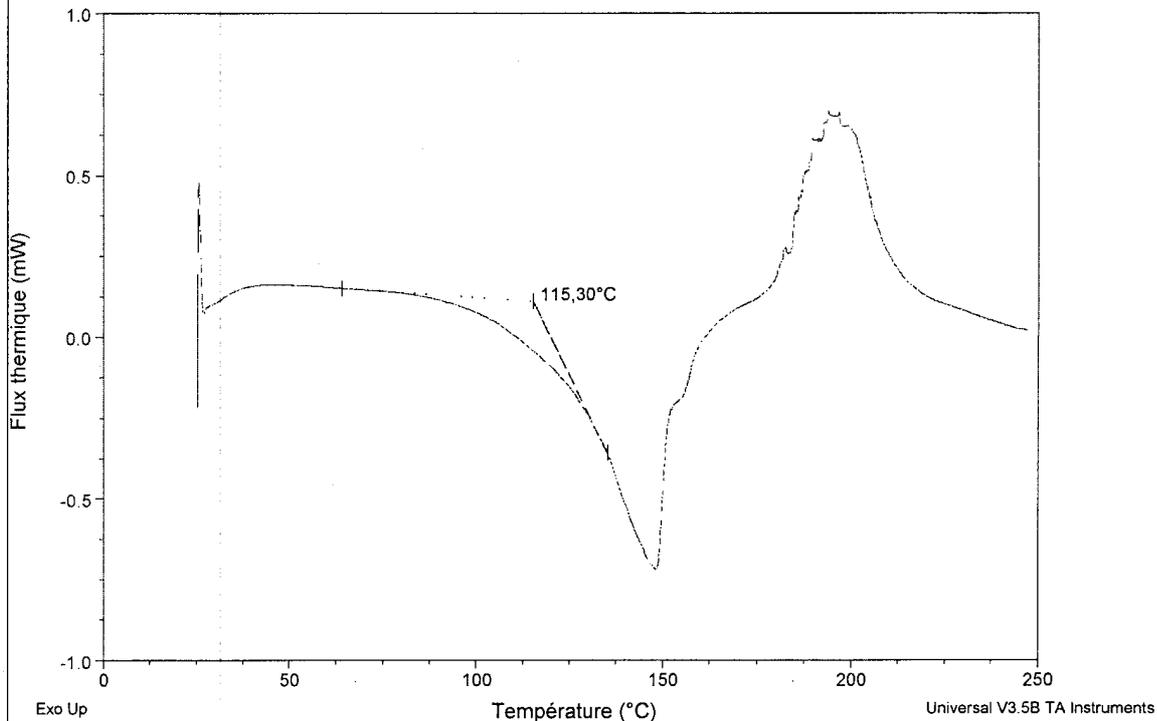
DSC

Fichier : C:\...RSV604 besylate 1312-34-30.001

Opérateur : LF

Date d'analyse : 09-Nov-05 15:44

Instrument : DSC Q1000 V6.19 Build 227



P

Fig. 5 :

Sulfonate de benzène RSV604 1312-34-30 PROTON16DMSO u fengli2 3

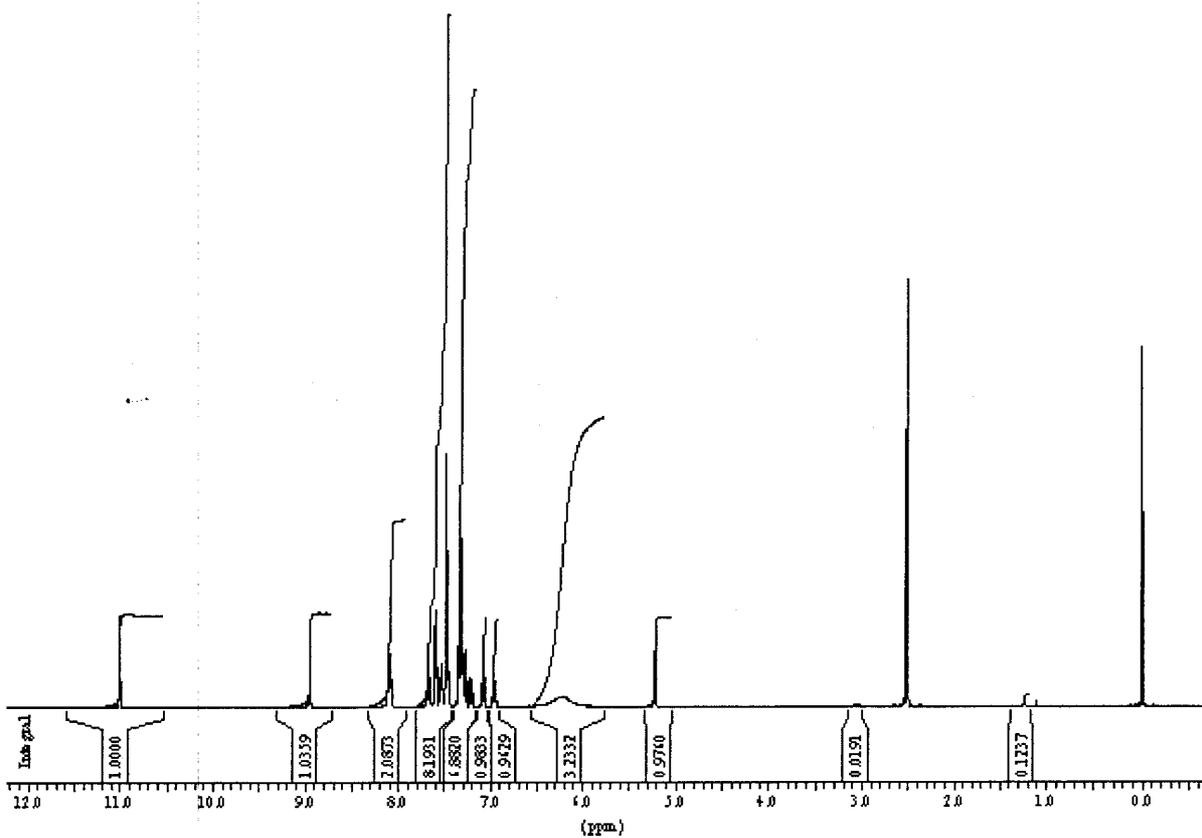


Fig. 6 :

