

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 30886 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 403/14**

(43) Date de publication :
02.11.2009

(21) N° Dépôt :
31867

(22) Date de Dépôt :
13.05.2009

(30) Données de Priorité :
20.10.2006 US 60/853,384

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2007/022241 18.10.2007

(71) Demandeur(s) :
NOVARTIS AG, LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)

(72) Inventeur(s) :
KARPINSKI, Piotr ; MONNIER, Stéphanie ; NDZIE, Elias ; PAPOUTSAKIS, Dimitris ; SUTTON, Paul Allen

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **MODIFICATIONS CRISTALLINES**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UNE NOUVELLE FORME CRISTALLINE DU SEL D'ACÉTATE DE 3-(1H-INDOL-3-YL)-4-[2-(4-MÉTHYL-PIPÉRAZIN-1-YL)-QUINAZOLIN-4-YL]-PYRROLE-2,5-DIONE, QUI PEUT ÊTRE UTILISÉE PAR EXEMPLE POUR UNE TRANSPLANTATION.

ABREGE

L'invention se rapporte à une nouvelle forme cristalline du sel d'acétate de
3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-
5 dione qui peut être employée, par exemple, à des fins de transplantation.

(TRENTE TROIS PAGES)

NOVARTIS AG
P. P. SABA & CO., Casablanca



02 NOV 2009

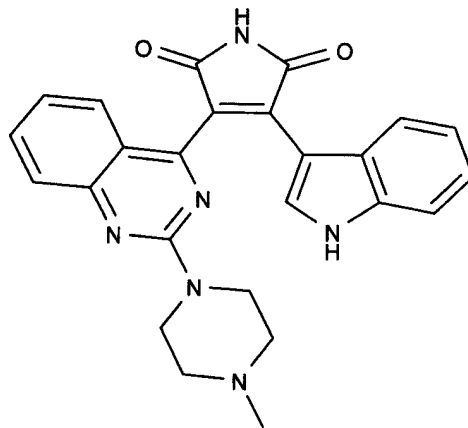
3 0 8 8 6

Pv/31867

5

La présente invention se rapporte à des formes particulières du sel d'acétate de 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, comprenant une forme amorphe et certain cristaux, à leurs procédés de
10 préparation, à des compositions pharmaceutiques contenant ces formes amorphes et cristallines, et à leur utilisation dans des méthodes de diagnostic ou, de préférence, pour le traitement thérapeutique d'animaux à sang chaud, tout particulièrement d'êtres humains, ou à leur utilisation dans la préparation de préparations
15 pharmaceutiques utilisables dans des méthodes de diagnostic ou, de préférence, pour le traitement thérapeutique d'animaux à sang chaud, tout particulièrement d'êtres humains.

3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione peut être représenté par la formule suivante :



20

et est connu à la lecture de WO2002/38561 (exemple 56), dont la description dans sa totalité est incorporée par références, et peut être synthétisé tel que décrit dans la présente.

Il a maintenant été découvert de façon surprenante que la forme amorphe,
25 les formes cristallines, p.ex. polymorphes, ou pseudo-polymorphes, telles que les solvates d'hydrates, peuvent, sous certaines conditions, être trouvées dans les sels d'acétate de ce composé, qui sont décrits ci-après, p.ex., en tant que formes

cristallines A, B, C ou D ou forme solvate S_A, et qui possèdent des propriétés très avantageuses. Ces formes font preuve d'une stabilité et d'une pureté accrues et ainsi, p.ex., d'une facilité de manipulation plus aisée dans les usines et ouvrent la porte à de nouvelles possibilités en vue de préparer des préparations améliorées de compositions pharmaceutiques pour l'acétate de 3-(1, H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, tel que, p.ex., les préparations à forte dose.

Dans le cadre de la présente invention, le terme « cristal de l'invention » comprend la forme amorphe, les formes cristallines, p.ex. polymorphes, et pseudo-polymorphes, p.ex. solvate et hydrate, de l'acétate de 3-(1, H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione. Des exemples de cristal de l'invention sont la forme A, la forme B, la forme C, la forme D, et la forme S_A.

La présente invention prévoit une forme amorphe, des formes cristallines, p.ex. polymorphes, et pseudo-polymorphes, p.ex. solvate et hydrate, de l'acétate de 3-(1, H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, tout particulièrement les formes A et B, telles que définies ci-dessous, la forme S_A, ou un mélange de celles-ci, de préférence la forme B ou un mélange des formes A et B.

Les formes amorphes et les formes cristallines de l'acétate de 3-(1, H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sont, de préférence, essentiellement pures. Le terme « essentiellement pure », dans le cadre de la présente invention, signifie que la somme des substances apparentées est inférieure à 1%, de préférence, inférieure à 0,75%, de préférence encore, inférieure à 0,5% et que les solvants résiduels et l'eau sont inférieurs à 1%, de préférence, inférieurs à 0,75%, de préférence encore, inférieurs à 0,5% et, de préférence encore, inférieurs à 0,25%, en poids.

Selon un autre exemple de réalisation préféré, la forme cristalline de l'acétate de 3-(1, H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione n'est pas hydratée, c-à-d qu'il s'agit de l'anhydrate. L'anhydrate peut être préparé, p.ex., suite à la déshydratation du monohydrate sous des conditions disponibles.

Selon un autre de ses exemples de réalisation préférés, l'invention prévoit une forme cristalline d'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, p.ex. forme A ou B, qui est anhydre.

Selon un autre de ses exemples de réalisation préférés, l'invention prévoit un solvate d'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, p.ex. obtenu dans un solvant tel que de l'acétone, de l'éthanol, du tétrahydrofurane, de l'acétonitrile, du méthanol ou de l'eau (hydrate). Plus particulièrement, la présente invention prévoit que la forme hydrate de l'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est un solvate, p.ex. forme monohydrate.

Selon un autre de ses exemples de réalisation préférés, l'invention prévoit une forme cristalline de l'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, p.ex. les formes cristallines A, B, C ou D, telles que décrites ci-dessous, ou un mélange de celles-ci.

15

Figures

La **Fig. 1** illustre le diagramme de diffraction des poudres aux rayons X de la Forme A du sel anhydre de l'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione. Les modèles de diffraction des poudres aux rayons X sont mesurés à l'aide d'un dispositif Bruker STOE doté d'une source de radiation CuK alpha.

La **Fig. 2** illustre le spectre FT-IR de la Forme A. Le spectre FT-IR est enregistré sur une mousseline Nujol placée entre 2 plaques KBr à l'aide d'un dispositif Bruker Vertex. L'échantillon est testé tel qu'il est à l'aide d'un dispositif d'échantillonnage ATR (réflexion totale atténuée).

La **Fig. 3** illustre le spectre FT-Raman de la Forme A. Le spectre FT-Raman est enregistré à l'aide d'un instrument Bruker RFS 100,

La **Fig. 4** est une vue microscopique de la Forme A.

La **Fig. 5** illustre le diagramme de diffraction des poudres aux rayons X de la Forme B du sel anhydre de l'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione. Dans le diagramme des rayons X, l'angle de diffraction se trouve sur l'axe horizontal (axe des x) et le pic d'intensité

30

sur l'axe vertical (axes des y). Les modèles de diffraction des poudres aux rayons X sont mesurés à l'aide d'un instrument Bruker STOE doté d'une source de radiation CuK alpha.

La Fig. 6 illustre le spectre FT-IR de la Forme B. Le spectre FT-IR est enregistré sur une mousseline Nujol placée entre 2 plaques KBr à l'aide d'un dispositif Bruker Vertex. L'échantillon est testé tel qu'il est à l'aide d'un dispositif d'échantillonnage ATR (réflexion totale atténuée).

La Fig. 7 illustre le spectre FT-Raman de la Forme B. Le spectre FT-Raman est enregistré à l'aide d'un instrument Bruker RFS 100,

La Fig. 8 est une vue microscopique de la Forme B.

La Fig. 9 illustre un modèle de diffraction des poudres aux rayons X de la forme amorphe.

La Fig. 10 illustre le spectre FT-IR de la forme amorphe.

La Fig. 11 illustre le spectre FT-RAMAN de la forme amorphe.

15

Forme B

La Forme B est légèrement hygroscopique avec une teneur en eau maximale de 0,7% à 80% d'h.r.

20

Tableau 1

% d'humidité relative	Absorption de l'humidité à 25°
45	0,4
55	0,5
75	0,6
85	0,7
95	0,6
Hygroscopique	Légère
Modèle XRPD après DVS	Aucun changement

Calorimétrie à balayage différentiel (DSC) : la température à laquelle s'initie la fusion de la forme B est d'environ 220 °C., p.ex. d'environ 190°C.

Le modèle de diffraction des rayons X illustré à la FIG. 1 pour la Forme B est résumé au Tableau 2 qui reprend les pics de diffraction les plus significatifs.

La XRPD (Diffraction des poudres aux rayons X) illustre un important pic de diffraction au niveau d'un angle d'environ $9,7^\circ$ 2theta.

5

Tableau 2.

2-theta (deg.)	Espaceurs d (Å)	Intensité relative
8,4	10,50	Faible
9,7	9,07	Forte
13,9	6,35	Faible
16,8	5,24	Faible
17,3	5,11	Faible
18,8	4,71	Faible
19,0	4,66	Faible
19,9	4,45	Moyenne
20,5	4,31	Moyenne
25,9	3,42	Moyenne
27,1	3,28	Moyenne
27,4	3,24	Faible
27,8	3,20	Faible
28,2	3,15	Faible
35,0	2,56	Forte

La Forme B peut se caractériser par les principales bandes IR suivantes :
 principales bandes IR : 1754 ; 1711 ; 11574 ; 1486 ; 1462 ; 1378 ; 1248 ; 1086 ; 976 ;
 10 770 ; 723 ; 661 ; 622 cm^{-1} .

La Forme B peut se caractériser par les principales bandes RAMAN
 suivantes : 3064 ; 1754 ; 1711 ; 1625 ; 1574 ; 1485 ; 1445 ; 1388 ; 1334 ; 1309 ;
 1246 ; 1212 ; 664 ; 645 cm^{-1} .

La Forme B est orange.

15

Forme A

La température à laquelle s'initie la fusion de la forme A est d'environ 180°C, p.ex. 182°C.

Le modèle de diffraction des rayons X illustré à la FIG. 4 pour la Forme A est résumé au Tableau 3. Le XRPD illustre un important pic de diffraction à environ 21,5° 2Theta, p.ex. 21,4° 2Theta.

Tableau 3

2-theta (deg.)	Espaceurs d (Å)	Intensité relative
8,5	10,28	Faible
11,2	7,87	Faible
11,6	7,56	Moyenne
12,1	7,27	Moyenne
12,6	7,01	Faible
14,5	6,09	Forte
17,1	5,17	Forte
17,3	5,14	Forte
17,7	4,97	Forte
19,2	4,61	Moyenne
19,7	4,48	Moyenne
20,3	4,36	Moyenne
20,8	4,26	Moyenne
21,5	4,11	Forte
22,9	3,87	Faible
24,6	3,61	Faible
24,9	3,55	Faible
26,2	3,38	Moyenne
34,7	2,57	Moyenne

10 La Forme A peut se différencier de la Forme B tout particulièrement à l'aide d'au moins un des pics de diffraction XRPD suivants : environ 11,6°, environ 12,0° et environ 21,5° 2Theta.

La Forme A peut se caractériser par les principales bandes IR suivantes : 1757 ; 1710 ; 1631 ; 1552 ; 1378 ; 1145 ; 1084 ; 1005 ; 979 ; 777 ; 750, 660 ; 642 ; 623 cm^{-1} .

La Forme A peut se caractériser par les principales bandes RAMAN
5 suivantes : 3076 ; 1756 ; 1632 ; 151 ; 1495 ; 1380 ; 1347 ; 1310 ; 1249 ; 1222 ; 660 ; 643 ; 255 cm^{-1} .

La Forme A est jaune.

Selon un exemple de réalisation préféré, l'invention prévoit une forme cristalline présentant au moins une des principales bandes IR suivantes : 1711 ;
10 11574 ; 1486 ; 1462 ; 1378 ; 1248 ; 1086 ; 976 ; 770 ; 723 ; 661 ; 622 cm^{-1} .

Selon un autre exemple de réalisation préféré, l'invention prévoit une forme cristalline présentant au moins une des principales bandes RAMAN suivantes : 3064 ; 1754 ; 1711 ; 1625 ; 1574 ; 1485, 1445 ; 1388 ; 1334 ; 1309 ; 1246 ; 1212 ; 664 ; 645 cm^{-1} .

15 Selon un autre exemple de réalisation préféré, l'invention prévoit une forme cristalline présentant au moins une des principales bandes IR suivantes : 1757 ; 1710 ; 1631 ; 1552 ; 1378 ; 1145 ; 1084 ; 1005 ; 979 ; 777 ; 750, 660 ; 642 ; 623 cm^{-1} .

Selon un autre exemple de réalisation préféré, l'invention prévoit une
20 forme cristalline présentant au moins une des principales bandes RAMAN suivantes : 3076 ; 1756 ; 1632 ; 151 ; 1495 ; 1380 ; 1347 ; 1310 ; 1249 ; 1222 ; 660 ; 643 ; 255 cm^{-1} .

Amorphe

25 La température à laquelle s'initie la fusion de la forme amorphe est comprise entre environ 100 et environ 110°C.

La forme amorphe de l'acétate de 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est orange.

Forme C

Modèle de diffraction aux rayons X :

Angle de légende 2-Theta°	Intensité de la valeur d Angstrom	% d'intensité % des comptes		
d=11,12392	7,941	11,12392	18,5	25,2
d=7,30123	12,112	7,30123	55,9	76,0
d=6,72964	13,145	6,72964	72,4	98,4
d=5,56453	15,914	5,56453	73,5	100,0
d=4,50771	19,678	4,50771	27,9	38,0
d=3,71260	23,949	3,71260	27,5	37,4
d=3,36244	26,486	3,36244	18,4	25,0
d=3,08551	28,913	3,08551	17,8	24,1
d=5,89980	15,004	5,89980	14,3	19,4
d=4,33943	20,449	4,33943	18,6	25,3

Forme D

5 Modèle de diffraction aux rayons X :

Angle de légende 2-Theta°	Intensité de la valeur d Angstrom	% d'intensité % des comptes		
d=12,57863	.022	12,57863	13,3	21,1
d=9,38691	.414	9,38691	7,89	12,5
d=7,56740	1,684	7,56740	38,6	61,0
d=7,00101	2,633	7,00101	38,3	60,6
d=6,52871	3,551	6,52871	41,7	66,1
d=6,19280	4,290	6,19280	15,9	25,2
d=5,65533	5,657	5,65533	15,7	24,8
d=5,43397	6,299	5,43397	16,5	26,1
d=4,90500	8,070	4,90500	36,9	58,3
d=4,82526	8,371	4,82526	37,4	59,1
d=4,61467	9,218	4,61467	46,7	73,8
d=4,38054	0,255	4,38054	15,6	24,7
d=4,19701	1,151	4,19701	35,0	55,4

d=4,08436	1,741	4,08436	63,2	100,0
d=3,92054	2,662	3,92054	27,1	42,9
d=3,84973	3,084	3,84973	18,6	29,4
d=3,78031	3,514	3,78031	18,2	28,8
d=3,57714	4,870	3,57714	20,4	32,3
d=3,36272	6,484	3,36272	21,3	33,7
d=3,23975	7,509	3,23975	24,2	38,3
d=3,18739	7,970	3,18739	17,1	27,1
d=3,14160	8,386	3,14160	19,9	31,5
d=2,89173	0,897	2,89173	15,6	24,7
d=2,52207	5,566	2,52207	12,7	20,1
d=2,40324	37,388	2,40324	10,5	16,7
d=8,44175	10,471	8,44175	10,7	16,9
d=8,18454	10,801	8,18454	10,0	15,9
d=3,51031	25,352	3,51031	24,7	39,1

L'invention se rapporte également à un procédé de préparation de cristaux de l'invention qui comprend les étapes de formation d'une solution de l'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione et de cristallisation de l'acétate à partir de la solution par précipitation ou recristallisation. Plus particulièrement, le procédé de préparation de cristaux de l'invention comprend les étapes de réaction du 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sous forme d'une base libre avec de l'acide acétique et de récupération, à partir du mélange réactionnel, du sel résultant, ainsi qu'une étape de réaction d'un solvant inerte approprié, tel que l'acétone, l'acétonitrile, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'heptane, l'éther t-butyl méthylique, le chlorure de méthylène, le 2-propanol, l'acétate d'*i*-propyle, le toluène, le E95, ou un mélange EtAC/éthanol, p.ex. 75/25 vol% ou 50/50 vol%. Le solvant préféré est l'acétone.

Conformément à la présente invention, un procédé de cristallisation de l'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est prévu. Les conditions précises sous lesquelles les cristaux se

forment peuvent être déterminées de façon empirique et un certain nombre de méthodes conviennent dans la pratique, y compris les conditions de cristallisation telles que décrites aux Exemples 1 à 8.

Les conditions qui induisent la cristallisation impliquent normalement
5 l'utilisation d'un solvant approprié qui induit la cristallisation, tel que l'acétone, l'acétonitrile, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'heptane ou l'éther t-butyl méthylique, le chlorure de méthylène, le 2-propanol, l'acétate d'*i*-propyle, le toluène, le E95 ou un mélange EtAC/éthanol, p.ex. 75/25 vol% ou 50/50 vol%. Les solvants préférés sont l'acétone, acétate d'éthyle, l'heptane, l'éther t-butyl méthylique, le chlorure de
10 méthylène, le 2-propanol, l'acétate d'*i*-propyle, le toluène, et un mélange EtAC/éthanol, p.ex. 75/25 vol% or 50/50 vol%. Adéquatement, le 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est dissous dans le solvant à température ambiante. La solution peut être produite en dissolvant dans un solvant une ou plusieurs formes amorphes de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-
15 méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, ainsi que leurs solvates, tel que l'hydrate. Des cristaux peuvent ensuite être formés par conversion à partir de la base libre en un sel, la cristallisation se produisant à une température comprise entre environ 0° C, tel que décrit ci-dessus, et 40°C, de préférence à température ambiante.

20 La dissolution et la cristallisation peuvent être réalisées de différentes façons. Par exemple, la base libre peut être dissoute dans un solvant, ou un mélange de solvants, dans lequel elle est facilement soluble à température ambiante mais dans lequel, son sel d'acétate est simplement partiellement soluble à des températures identiques. La dissolution de la base libre à une température élevée suivie par une
25 étape de refroidissement suite à la formation d'un sel peut également faciliter la cristallisation des cristaux du sel d'acétate à partir de la solution. Des mélanges de solvants comprenant un bon solvant dans lequel le 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione est facilement soluble, de préférence, selon des quantités d'au moins 10% en poids à 20°C, et un faible solvant
30 dans lequel il est partiellement soluble, de préférence, selon des quantités qui ne sont pas supérieures à environ 0,1% en poids à 20°C, peuvent également être employés à condition que la cristallisation à partir du mélange, à une température réduite

normalement d'environ 0° C, soit possible à l'aide du mélange de solvants sélectionné.

Il est préférable d'ajouter des « semences » de matériau cristallin à la solution de façon à induire la cristallisation.

5 De plus, la présente invention prévoit un procédé de conversion de la forme cristalline A en la forme cristalline B, p.ex. en vue de préparer la forme B à partir de la forme A.

Selon un exemple de réalisation préféré de la présente invention, les formes cristallines de l'acétate de 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, p.ex. les formes anhydres, font preuve d'une
10 importante cristallinité.

Une forme cristalline est définie dans la présente comme faisant preuve d'une « importante cristallinité » ou comme étant « cristallographiquement pure » lorsqu'elle contient au maximum environ 0,5% (p/p), p.ex. au maximum environ
15 0,1% (p/p) de l'autre forme. Ainsi, p.ex., la « Forme A ou B cristallographiquement pure » contient environ 0,5% (p/p) ou moins, p.ex. environ 0,1% (p/p) ou moins, d'une autre forme cristallographiquement pure et/ou d'une forme amorphe.

Selon un de ses aspects, la présente invention prévoit une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace du cristal selon l'invention, p.ex.
20 la forme A, la forme B ou un mélange de celles-ci, de préférence, la Forme B sous une forme substantiellement pure.

Selon un exemple de réalisation préféré, une telle composition est une préparation à forte dose comprenant, p.ex., au moins 50 mg, de préférence au moins 100 mg, de préférence encore au moins 250 mg, de l'acétate de 3-(1*H*.-indol-3-yl)-
25 4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione et d'un véhicule ou diluant pharmaceutiquement adéquat. Selon un autre exemple de réalisation préféré, une telle composition est une préparation destinée à une administration par voie orale comprenant, p.ex. de 0,5 mg à 2 000 mg d'acétate de 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione et un véhicule ou
30 diluant pharmaceutiquement adéquat.

Les cristaux de l'invention sont, par conséquent, utiles pour le traitement et/ou la prévention de maladies ou troubles provoqués par l'intermédiaire des

lymphocytes T et/ou de la PKC, p.ex. le rejet aigu ou chronique d'allo- ou xénogreffes d'organes ou de tissus ou de maladies inflammatoires ou auto-immunes provoquées par l'intermédiaire des lymphocytes T, p.ex. l'athérosclérose, l'occlusion vasculaire due à une lésion vasculaire, telle que l'angioplastie, la resténose, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, les maladies du SNC, telles que la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique, le cancer, les maladies infectieuses, telles que le SIDA, le choc septique ou le syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte, les lésions faisant suite à une ischémie/reperfusion, p.ex., l'infarctus du myocarde, l'attaque cérébrovasculaire, l'ischémie intestinale, l'insuffisance rénale ou le choc hémorragique, ou le choc traumatique. Les cristaux de l'invention sont également utiles pour le traitement et/ou la prévention de maladies ou troubles inflammatoires aigus ou chroniques provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T ou de maladies auto-immunes, p.ex., l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, le lupus érythémateux systémique, la thyroïdite de Hashimoto, la sclérose en plaques, la myasthénie grave, les diabètes de type I ou II et les troubles qui y sont associés, les maladies respiratoires, telles que l'asthme ou les lésions inflammatoires des poumons, les lésions inflammatoires du foie, les lésions glomérulaires inflammatoires, les manifestations cutanées de troubles ou maladies provoqués de façon immunologique, les maladies inflammatoires et hyperprolifératives de la peau (telles que le psoriasis, la dermatite atopique, la dermatite allergique de contact, la dermatite irritante de contact et d'autres dermatites eczémateuses, la dermatite séborrhéiques), les maladies inflammatoires des yeux, p.ex. le syndrome de Sjogren, la kératoconjonctivite ou l'uvéite, la maladie inflammatoire des intestins, la maladie de Crohn ou la recto-colite ulcéro-hémorragique.

Conformément à ce qui précède, la présente invention prévoit également :

- une composition pharmaceutique comprenant le cristal selon l'invention, p.ex. acétate de 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sous une forme amorphe, la forme cristalline, p.ex. Forme A ou Forme B, ou la forme pseudo-cristalline, p.ex. Forme S_A de pair avec au moins un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable ;

- 5
- les cristaux selon l'invention, p.ex. acétate de 3-(*I,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sous une forme amorphe, cristalline ou pseudo-cristalline, p.ex. Forme A , B, C , D ou S_A, de préférence, les Formes A, B ou un mélange de celles-ci, utilisables en tant que produit pharmaceutique ;
- 10
- les cristaux selon l'invention, p.ex. acétate de 3-(*I,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sous une forme amorphe, cristalline ou pseudo-cristalline, p.ex. les Formes A , B, C, D ou S_A, de préférence les Formes A, B ou un mélange de celles-ci, utilisables dans la préparation d'un médicament ;
- 15
- les cristaux selon l'invention, p.ex. acétate de 3-(*I,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sous une forme amorphe, cristalline ou pseudo-cristalline, p.ex. les Formes A, B, C, D ou S_A préparées à l'aide d'un procédé tel que défini ci-dessus ;
- 20
- l'utilisation des cristaux selon l'invention, p.ex. acétate de 3-(*I,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sous une forme amorphe, cristalline ou pseudo-cristalline, p.ex. les Formes A, B, C, D ou S_A, dans la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies susceptibles d'être traitées, telles que les maladies ou troubles provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T et/ou de la PKC, p.ex. le rejet aigu ou chronique d'allo- ou xéno greffes d'organes ou de tissus ou les maladies inflammatoires ou auto-immunes provoquées par l'intermédiaire des lymphocytes T ; et
- 25
- une méthode de prévention ou de traitement de maladies ou troubles provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T et/ou de la PKC, tels que le rejet aigu ou chronique d'allo- ou xéno greffes d'organes ou de tissus ou les maladies inflammatoires ou auto-immunes provoquées par l'intermédiaire des lymphocytes T, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace de cristaux selon l'invention, p.ex. acétate de 3-
- 30
- (*I,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione sous forme amorphe, cristalline ou pseudo-cristalline, p.ex. les Formes A, B ou S_A, à un sujet nécessitant un tel traitement.

Le cristal selon l'invention, p.ex. la Forme A ou B, peut être administré en tant qu'ingrédient actif unique ou de pair avec d'autres produits dans le cadre de régimes immunomodulateurs ou de pair avec tout autre agent anti-inflammatoire, p.ex. pour le traitement ou la prévention du rejet aigu ou chronique d'allo- ou

5 xénogreffes ou de troubles inflammatoires ou auto-immuns. Par exemple, ils peuvent être employés en combinaison avec des cyclosporines, ou des ascomycines ou leurs analogues ou des dérivés immunosuppresseurs, p.ex. cyclosporine A, cyclosporine G, FK-506, ABT-281, ASM 981 ; avec un inhibiteur de mTOR, p.ex. rapamycine, 40-O-(2-hydroxy)éthyl-rapamycine etc. ; avec des corticostéroïdes ; avec un

10 cyclophosphamide ; avec de l'azathioprène ; avec du méthotrexate ; avec un agent hébergeant un lymphocyte accélérateur, p.ex. FTY 720 ; avec un leflunomide ou un de ses analogues ; avec de la mizoribine ; avec de l'acide mycophénolique ; avec du mycophénolate mofétil ; avec de la 15-déoxyspergualine ou un de ses analogues ; avec des anticorps monoclonaux immuno-suppresseurs, p.ex., des anticorps

15 monoclonaux envers les récepteurs des leucocytes, p.ex., MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB ou leurs ligands, p.ex. CD154 ; ou avec tout autre composé immunomodulateur, p.ex. une molécule de liaison recombinante possédant au moins une portion du domaine extracellulaire de CTLA4 ou un de ses mutants,

20 p.ex. au moins une portion extracellulaire de CTLA4, ou un de ses mutants, liée à une séquence protéique non-CTLA4, p.ex. CTLA4Ig (p.ex.. reprise sous le nom de ATCC 68629), ou un de ses mutants, p.ex. LEA29Y, ou avec tout autre inhibiteur des molécule d'adhérence, p.ex. les mAb ou les inhibiteurs à faible poids moléculaire, y compris les antagonistes de LFA-1, les antagonistes de la Sélectine et

25 les antagonistes de VLA-4. La forme cristalline de l'invention, p.ex. Forme A or B, peut également être administrée de pair avec un produit anti-proliférateur, p.ex. un produit chimiothérapeutique, p.ex. dans le cadre du traitement d'un cancer, ou de pair avec un produit anti-diabétique dans le cadre d'une thérapie contre le diabète.

Conformément à ce qui précède, la présente invention prévoit

30 également dans un autre de ses aspects :

- une méthode telle que définie ci-dessus comprenant la co-administration, p.ex. de façon simultanée ou séquencée, d'une quantité thérapeutiquement

efficace du cristal selon l'invention, p.ex. acétate de 3-(1,H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, sous une forme amorphe, cristalline ou pseudo-cristalline, p.ex. la Forme A, B, C, D ou S_A, et d'une seconde substance médicamenteuse, ladite seconde substance médicamenteuse étant un produit immunosuppresseur, immunomodulateur, anti-inflammatoire, anti-proliférateur ou anti-diabétique, p.ex. tel qu'indiqué ci-dessus.

- une combinaison thérapeutique, p.ex. un kit, comprenant a) le cristal selon l'invention, p.ex. acétate de 3-(1,H.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione, sous une forme amorphe, cristalline ou pseudo-cristalline, p.ex. la Forme A, B, C, D ou S_A, et b) au moins un second agent sélectionné parmi les produits immunosuppresseur, immunomodulateur, anti-inflammatoire, anti-prolifératifs et anti-diabétique. Le composant a) et le composant b) peuvent être employés de façon simultanée ou séquencée. Le kit peut comprendre des instructions d'administration.

Une forme cristalline préférée selon l'invention est, p.ex., la Forme B ou A, de préférence, la Forme B.

Les formes amorphe et cristalline selon la présente invention sont synthétisées conformément aux exemples suivants qui sont donnés à titre d'illustration et ne limitent en rien l'étendue la présente invention.

EXEMPLE 1 :

Préparation du polymorphe A

Du 2-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-acétamide (4,7 mg, 16,3 mmoles) et de l'ester méthylique d'acide 3-indoleglyoxylique (4,35 mg, 1,3 éq.) sont dissous dans du THF (55 mL). A cette suspension, on ajoute, goutte à goutte, une solution à 20% de t-BuOK dans du THF (46,5 g, 5,1 éq.) à -5°C. Le mélange est maintenu sous agitation à 0-5°C pendant 8 h et la conversion est contrôlée par PSC. Une fois la conversion complète, le mélange réactionnel est étouffé avec un mélange de chlorure de sodium à 10% dans de l'eau (50 ml) et de l'acide acétique (5 g). Par la suite, la couche aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (50 ml). La couche

organique est extraite deux fois avec du bicarbonate de sodium aqueux à 5% (2 x 50 ml) ; cette étape est suivie d'une étape de concentration jusqu'à atteindre un volume résiduel de 40 ml. On ajoute à ce résidu de l'acétate d'éthyle (50 ml) et on le distille ensuite. Cette procédure est réalisée quatre fois. On ajoute de l'éthanol (30 ml) au
5 résidu de distillation (40 ml). La solution rouge est chauffée à 70°C pendant une période de 30 minutes et de l'acide acétique (4 g) y est ajouté. Suite à cette étape d'ensemencement, la réaction est maintenue sous agitation à 70°C pendant 90 minutes. Le mélange est refroidi à 30°C pendant une période de 60 minutes et est maintenu sous agitation pendant 30 minutes supplémentaires avant d'être refroidi à
10 20°C pendant une période de 90 minutes. Après 14 h à 20°C, la suspension est filtrée, lavée une fois avec du TBME (15 ml) et une fois avec un mélange TBME (13,5 ml) – éthanol (1,5 ml). Suite à l'étape de séchage à 50°C sous pression réduite pendant 2 h, le produit est obtenu selon un rendement de 87,7% sous forme d'un solide cristallin orange.

15 ^1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 1,92 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,17 (m, 4H), 2,51 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 6,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 7,8, 7,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,6, 7,4$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 7,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 11,29 (br s, 1H), 12,01 (br s, 1H).

20

EXEMPLE 2 :

Synthèse du sel d'acétate, polymorphe A :

40 mg de 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione solide sont suspendus dans 0,75 ml de 2-propanol et le mélange
25 est chauffé à 50°C produisant une solution presque claire. Une quantité équimolaire d'acide acétique est dissoute dans 0,1 ml de 2-propanol et ajoutée goutte à goutte à la solution de la substance médicamenteuse. Le mélange est maintenu sous agitation à 50°C pendant 1 à 2 heures et, durant ce temps, le sel d'acétate se précipite sous forme d'une poudre de couleur jaune. La suspension est refroidie à température
30 ambiante et le solide est récupéré par filtration sous vide ; cette étape est suivie d'une étape de lavage avec de petites quantités de 2-propanol (2 x 0,25 ml).

EXEMPLE 3 :**Synthèse du sel d'acétate, polymorphe B :**

220 mg de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione solide sont suspendus dans 2,5 ml d'acétate d'éthyle et la suspension est chauffée à 50°C produisant une solution presque claire. Une quantité équimolaire d'acide acétique est dissoute dans 0,25 ml d'acétate d'éthyle et ajoutée goutte à goutte à la solution de la substance médicamenteuse. Le mélange est maintenu sous agitation à 50°C pendant 1 à 2 heures et, durant ce temps, le sel d'acétate se précipite sous forme d'une poudre de couleur orange. La suspension est refroidie à température ambiante et le solide est récupéré par filtration sous vide ; cette étape est suivie d'une étape de lavage avec de petites quantités d'acétate d'éthyle (2 × 0,25 ml).

EXEMPLE 4 :**Conversion de la Forme A en la Forme B**

25,0 g du sel d'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione solide, forme A, sont suspendus dans 200 ml d'un mélange 75/25 (vol/vol) acétate d'éthyle/éthanol et chauffés jusqu'à une température de 65 °C. L'ajout de 30 ml d'eau déionisée permet la dissolution du solide et 100 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés à cette température de façon à produire une solution claire qui est par la suite refroidie de 65 °C à 5 °C. Lors du refroidissement, 50 ml d'acétate d'éthyle sont tout d'abord ajoutés à 41 °C et 50 ml d'acétate d'éthyle sont ensuite ajoutés à 14 °C, la solution estensemencée à cette température avec 0,5 g du sel d'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione solide, forme B. On obtient une suspension orange épaisse à 5 °C et on la maintient sous agitation à cette température pendant 10 à 12 heures. Le solide est récupéré par filtration et le gâteau est lavé avec 30 ml d'un mélange 75/25 (vol/vol) acétate d'éthyle/éthanol. La poudre orange est séchée à 40 °C sous vide (5 mbars) pendant 10 à 12 heures de façon à produire 14,4 g d'un solide orange présentant un modèle XRD qui correspond à celui du polymorphe B du sel d'acétate de 3-(*1,H.*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione.

EXEMPLE 5 :**Synthèse du sel d'acétate, polymorphe C :**

40 mg de AEB071 solide sont suspendus dans 0,75 ml de méthanol et le mélange est chauffé à 40°C produisant une solution presque claire. Une quantité
5 équimolaire d'acide acétique est dissoute dans 0,1 ml de méthanol et ajoutée goutte à goutte à la solution de la substance médicamenteuse. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et maintenu sous agitation toute une nuit, produisant ainsi une précipitation du sel d'acétate sous forme d'une poudre de couleur orange. La suspension est refroidie à température ambiante et le solide est récupéré par
10 filtration sous vide ; cette étape est suivie d'une étape de lavage avec de petites quantités de méthanol (2 × 0,25 ml).

EXEMPLE 6 :**Synthèse du sel d'acétate, polymorphe D :**

40 mg de AEB071 solide sont suspendus dans 0,75 ml d'acétate d'éthyle et le mélange est chauffé à 40°C produisant une solution presque claire. Une quantité
15 équimolaire d'acide acétique et 20 µL de méthanol (2,2% v/v par rapport à l'acétate d'éthyle) sont dissous dans 0,1 ml d'acétate d'éthyle et ajoutés goutte à goutte à la solution de la substance médicamenteuse. Le mélange réactionnel est maintenu sous
20 agitation à 40°C pendant 1 à 2 heures produisant une précipitation du sel d'acétate sous forme d'une poudre de couleur orange. La suspension est refroidie à température ambiante et le solide est récupéré par filtration sous vide ; cette étape est suivie d'une étape de lavage avec de petites quantités d'acétate d'éthyle (2 × 0,25 ml).

25

EXEMPLE 7 :**Synthèse de l'acétone solvate du sel d'acétate, polymorphe S_A :**

40 mg de 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione solide sont suspendus dans 0,75 ml d'acétone produisant une
30 solution presque claire à température ambiante. Une quantité équimolaire d'acide acétique est dissoute dans 0,1 ml d'acétone et ajoutée goutte à goutte à la solution de la substance médicamenteuse. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à

température ambiante pendant 1 à 2 heures produisant une précipitation du sel d'acétate sous forme d'une poudre de couleur orange. Le solide est récupéré par filtration sous vide, cette étape est suivie d'une étape de lavage avec de petites quantités d'acétone ($2 \times 0,25$ ml).

5

EXEMPLE 8 :

Synthèse de la forme amorphe :

4 g de l'acétate de 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione solide, sous la Forme B, sont dissous dans 400 ml
10 d'acétone et séchés par pulvérisation.

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline d'acétate de 3-(1*H*.-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione.
5
2. Forme cristalline selon la revendication 1 qui est un anhydrate.
3. Forme cristalline selon la revendication 1 ou 2 qui est la Forme A, la Forme B, la Forme SA ou un mélange de celles-ci.
10
4. Forme cristalline selon la revendication 1 ou 2 faisant preuve d'un pic de diffraction élevé au niveau d'un angle d'environ $9,7^{\circ} 2\theta$.
5. Forme cristalline selon la revendication 1 ou 2 faisant preuve d'un pic de
15 diffraction élevé au niveau d'un angle d'environ $21,5^{\circ} 2\theta$.
6. Forme cristalline selon la revendication 1 qui est un solvate ou un hydrate.
7. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications précédentes faisant
20 preuve d'une cristallinité élevée.
8. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications précédentes sous une forme essentiellement pure.
- 25 9. Utilisation d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou d'un de ses mélanges, dans la préparation d'un agent pharmacologique destiné à prévenir ou à traiter des maladies ou des troubles provoqués par l'intermédiaire des lymphocytes T et/ou de la PKC, tels que le rejet aigu ou chronique d'allo- ou xénogreffes d'organes ou de tissus ou de maladies
30 inflammatoires ou auto-immunes provoquées par l'intermédiaire des lymphocytes T.

10. Procédé de préparation de la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 consistant à former une solution d'acétate de 3-(1*H*-indol-3-yl)-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinazolin-4-yl]-pyrrole-2,5-dione et à cristalliser l'acétate à partir de la solution par précipitation ou recristallisation.

5

Fig. 2 : Spectre FT-IR de la Forme A

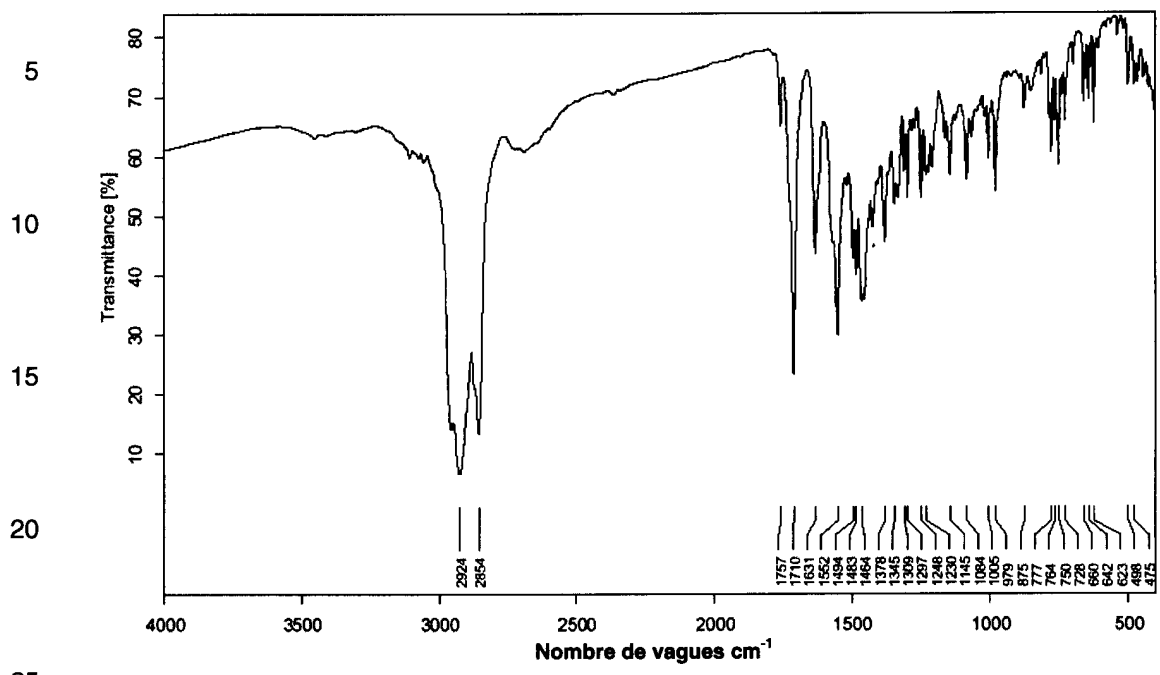
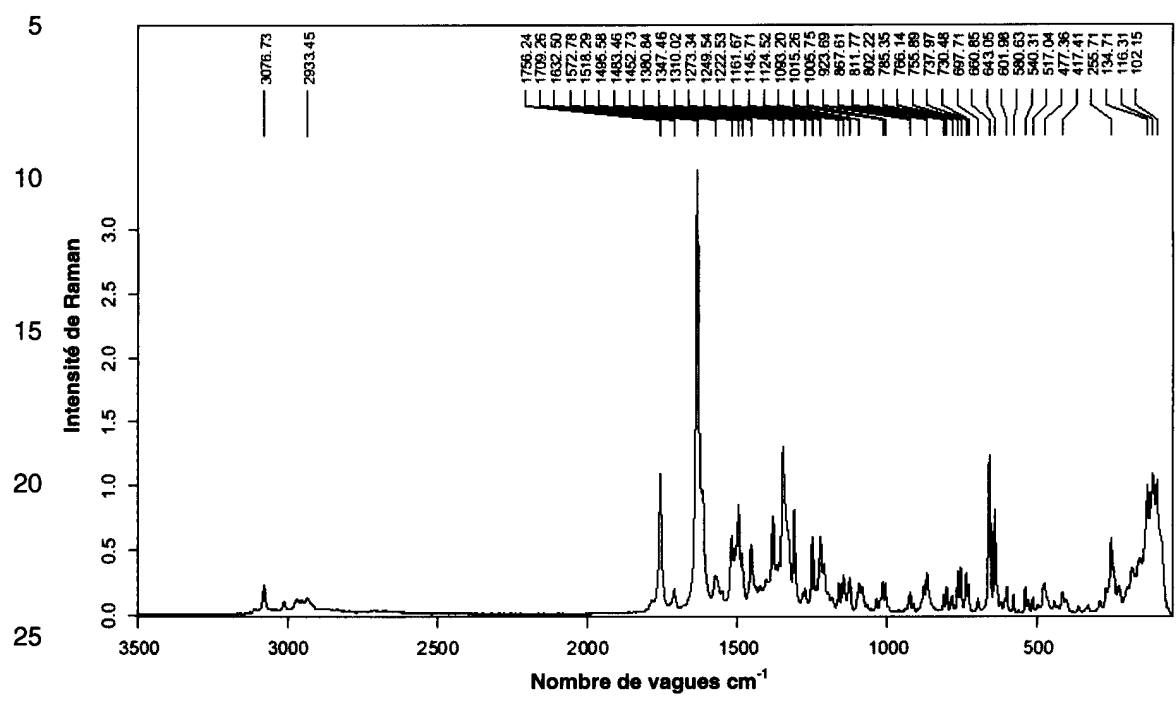


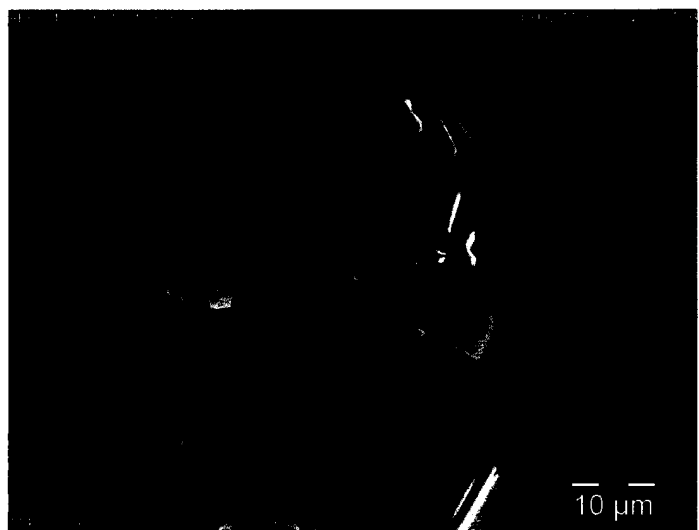
Fig. 3: Spectre FT-Raman de la Forme A.



D:\Novartis\Raman\meas \2006\RA20060017.11	AEB071 Forme A (Ch.061201) in alu cup	FT-Raman 50mW	2006/05/30
--	---------------------------------------	---------------	------------

30
35
40
45
50
55

Fig 4 : Photo SEM de la Forme A.



5

10

15

20

25

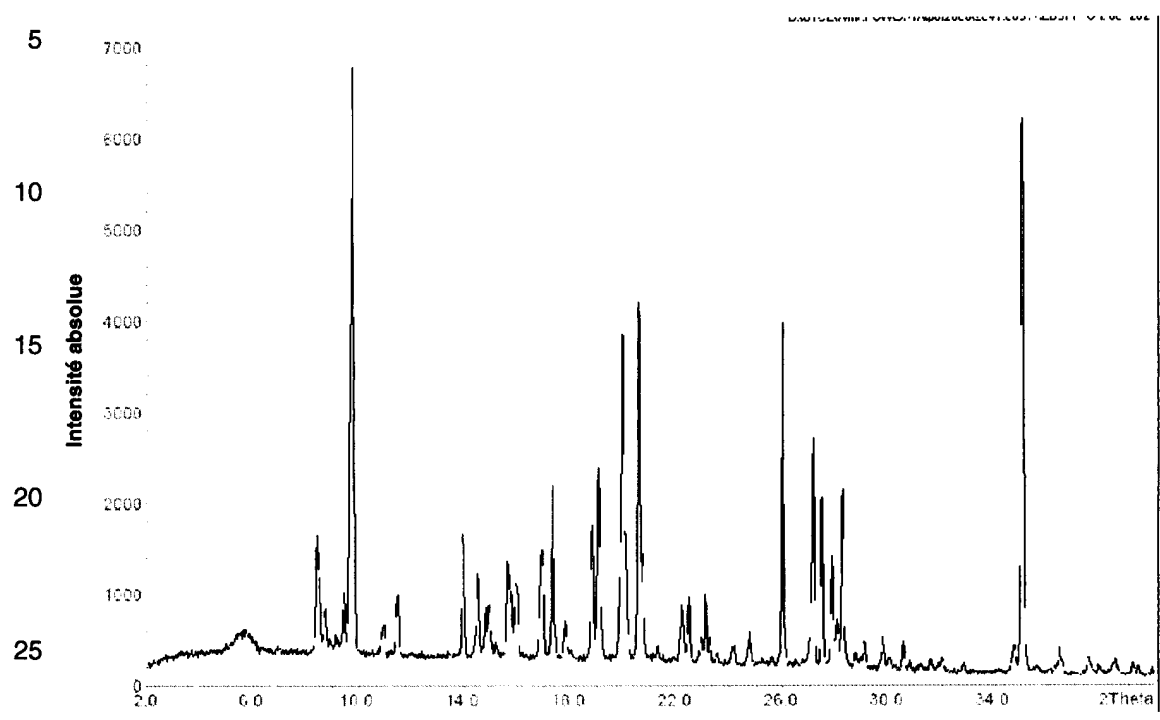
30

35

4/11

26

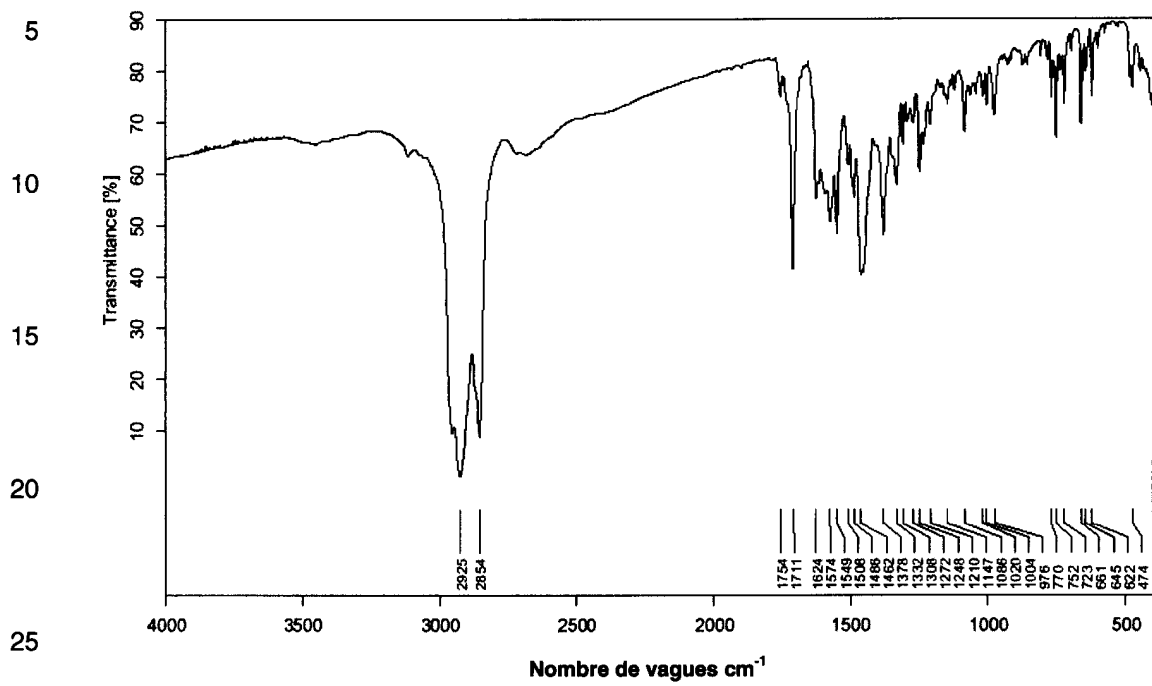
Fig. 5: Diagramme de diffraction des poudres aux rayons X de la Forme B



5/11

27

Fig. 6: Spectre FT-IR de la Forme B



5 Fig. 1 : Diagramme de diffraction des poudres aux rayons X de la Forme A

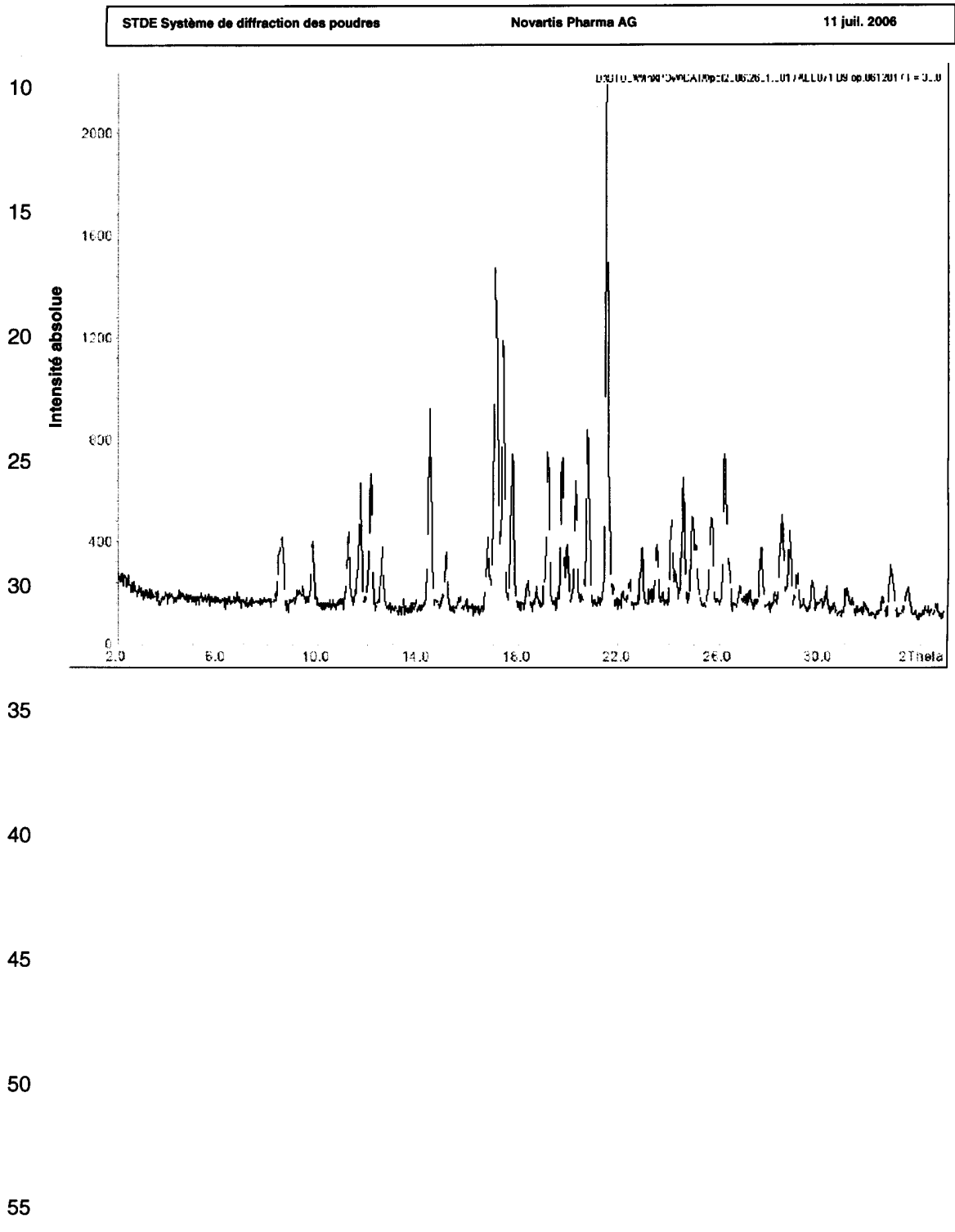
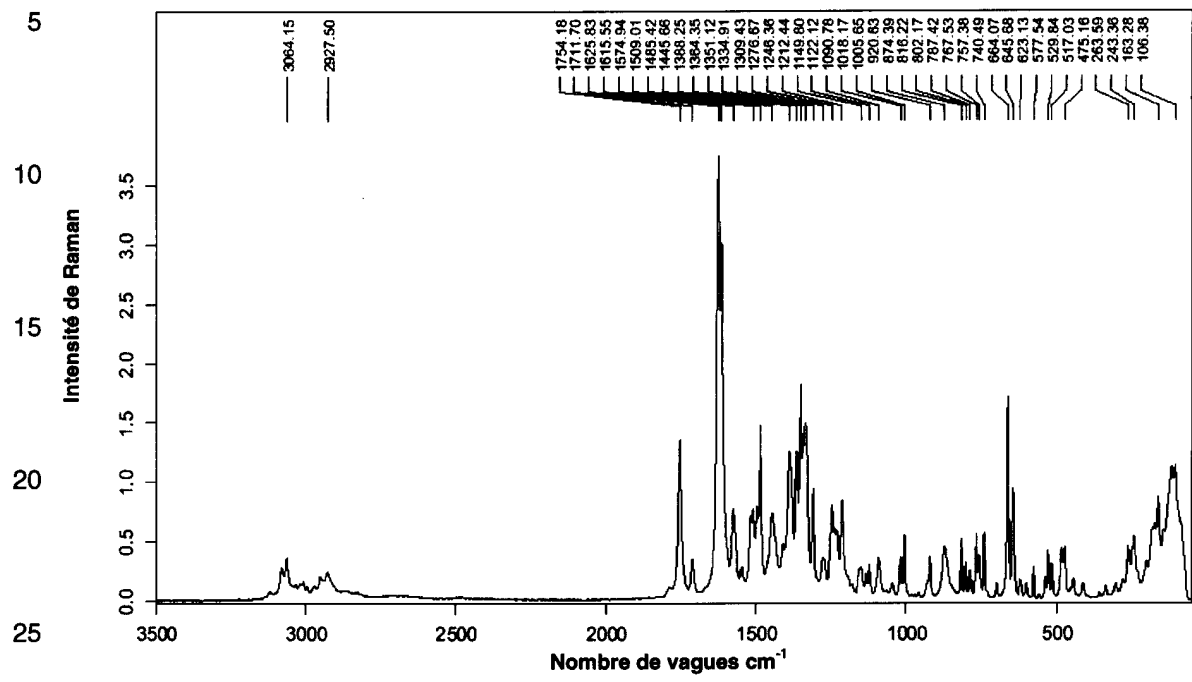


Fig. 7 : Spectre FT-Raman de la Forme B.



7/11

Fig 8 : Photo SEM de la Forme B.



5

10

15

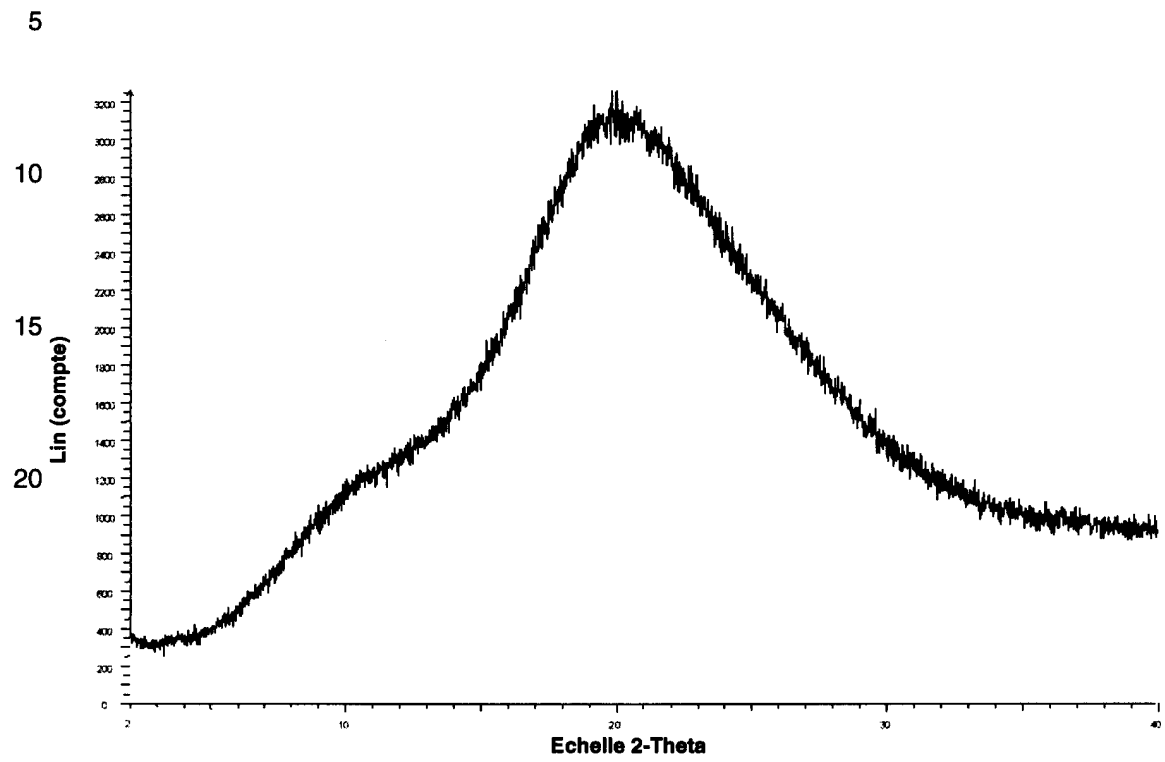
20

25

30

8/11

Fig. 9: Diagramme de diffraction des poudres aux rayons X de la Forme amorphe.



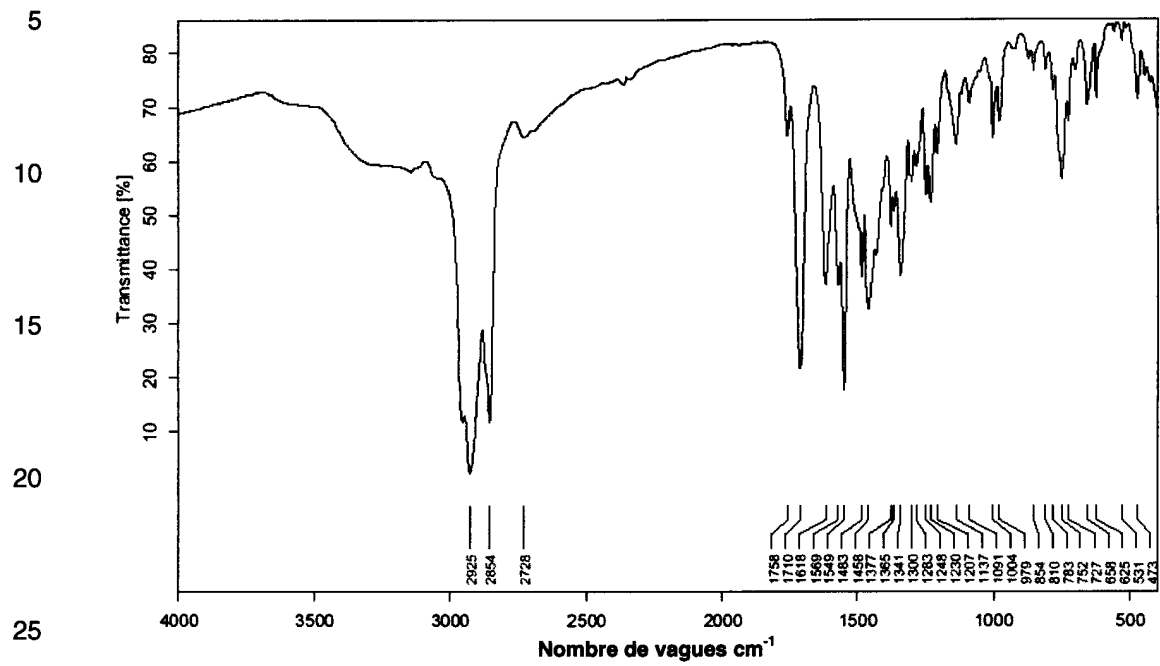
25

9/11

30

31

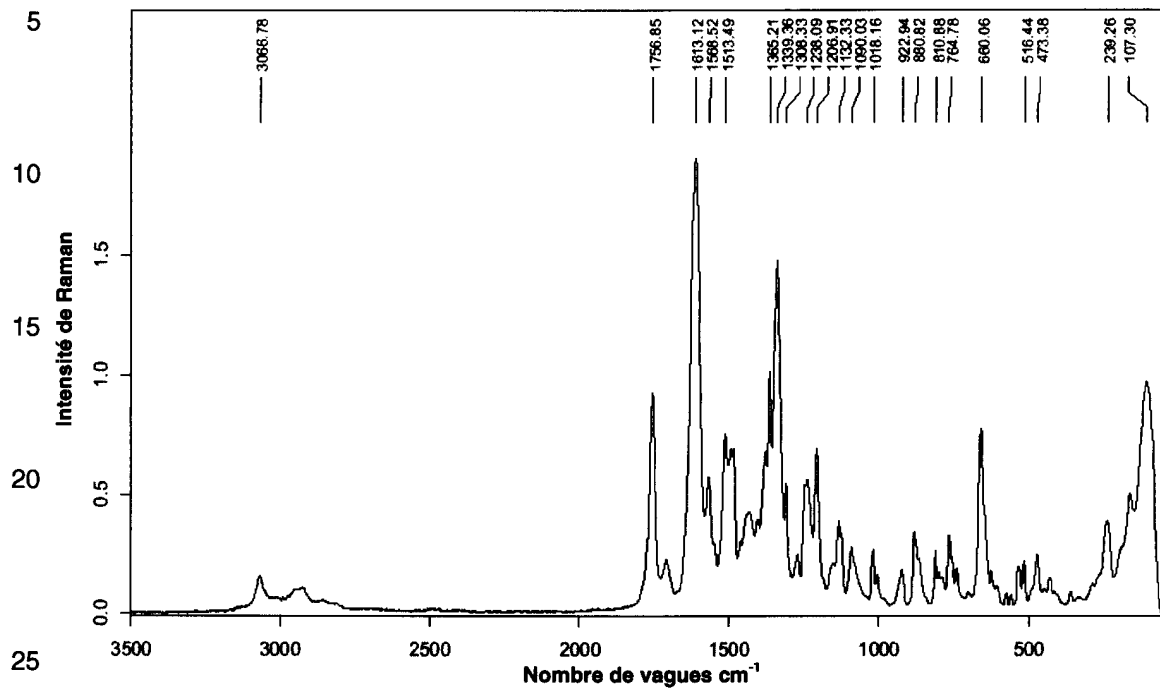
Fig 10: Spectre FT-IR de la Forme amorphe



D:\Spektren\Vertex 70\2006\B0080.D	AEB071 B:061202 (Amorphe) nach Sprühtrocknung Forme B	mousseline nujol entre 2 plaques KBr	07/07/2006
------------------------------------	---	--------------------------------------	------------

30
35
40
45
50

Fig 11: Spectre FT-RAMAN de la Forme amorphe



D:\Spektren\Raman\2006\C0054.0	AEB071 Ch:061202 (Amorphe) nach Sprühtrocknung Forme B	50 mW in alu cub	2006/07/06
--------------------------------	--	------------------	------------

30
35
40
45
50