



(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38423 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/343; C07D 307/85; A61P 35/00; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2017**

-
- (21) N° Dépôt : **38423**
- (22) Date de Dépôt : **03.03.2014**
- (30) Données de Priorité : **04.03.2013 FR 13/51898**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/FR2014/050455 03.03.2014**
- (71) Demandeur(s) : **PHARMACYCLICS LLC, 995 East Arques Avenue Sunnyvale, 94085 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **LETELLIER, Philippe ; PIMONT-GARRO, Anne**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**

-
- (54) Titre : **NOUVEAU SEL DE L'ABEXINOSTAT, FORME CRISTALLINE ASSOCIEE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**
- (57) Abrégé : Tosylate d'abexinostat de formule (II) : et sa forme cristalline I caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre, so spectre Raman, et son spectre RMN à l'état solide ¹³C CP/MAS. Médicaments

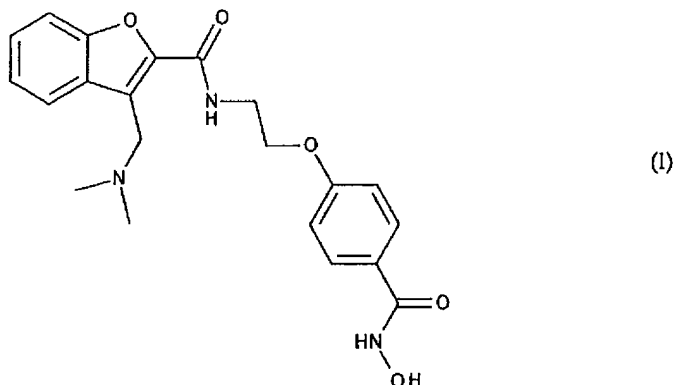
RESUME

Tosylate d'abexinostat de formule (II) : et sa forme cristalline I caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre, so spectre Raman, et son spectre RMN à l'état solide ^{13}C CP/MAS. Médicaments.

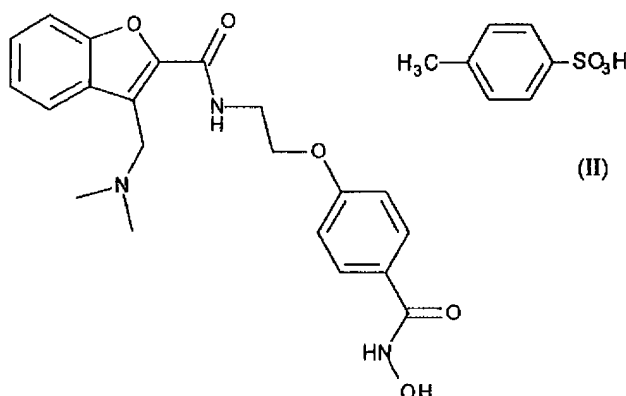
**NOUVEAU SEL DE L'ABEXINOSTAT, FORME CRISTALLINE ASSOCIEE,
LEUR PROCEDURE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne le tosylate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide, ou l'un de ses solvates.

Alternativement, l'objet de l'invention concerne un sel de tosylate de l'abexinostat de formule (I) :



10 Plus particulièrement, le sel de formule (II) est visé :



La présente invention concerne également la forme cristalline I du tosylate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide, son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

Le *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide, aussi appelé abexinostat, est un inhibiteur des histones-déacétylases (HDAC) décrit dans la demande de brevet WO2004/092115. Il permet d'inhiber la croissance cellulaire et induit l'apoptose dans des cellules tumorales cultivées *in vitro*, et
5 inhibe la croissance tumorale *in vivo* dans des modèles de xénogreffes (Buggy *et al Mol. Cancer Ther* 2006 5(5) 1309). Compte-tenu de son profil pharmacologique, l'abexinostat est destiné à être utilisé dans le traitement du cancer.

Du point de vue industriel, il est primordial de pouvoir synthétiser le composé avec une excellente pureté, et notamment sous une forme parfaitement reproductible, présentant des
10 caractéristiques intéressantes de dissolution, de filtration, de séchage, de facilité de formulation et de stabilité permettant son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

La demande de brevet WO2004/092115 décrit deux voies d'accès différentes pour obtenir l'abexinostat. Dans les deux cas, l'acide 3-méthyl-benzofuran-2-carboxylique est utilisé
15 comme produit de départ, mais la fonctionnalisation de ce noyau central par le groupement diméthylaminométhyl en position 3 est réalisée à des étapes différentes du procédé de synthèse, en l'occurrence avant ou après le couplage du dérivé de l'acide benzofuran-2-carboxylique avec le 4-(2-aminoéthoxy)benzoate de méthyle. L'obtention du chlorhydrate d'abexinostat est spécifiquement décrite dans la demande WO2004/092115. Cependant,
20 l'utilisation de ce sel à une échelle industrielle est délicate du fait de ses propriétés hygroscopiques.

La présente invention décrit un procédé d'obtention du tosylate d'abexinostat (4-méthylbenzènesulfonate d'abexinostat) sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible, et présentant une très bonne stabilité compatible avec les
25 contraintes industrielles de préparation (de séchage en particulier) et de conservation des compositions pharmaceutiques.

La forme cristalline I du tosylate d'abexinostat est caractérisée par un diagramme de diffraction X sur poudre présentant les raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 6,50 ; 9,94 ; 11,35 ; 12,33 ; 14,08 ; 18,95 ; 21,08 ; 27,05. Plus particulièrement encore, la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat est caractérisée par les raies de diffraction suivantes : 6,50 ; 9,94 ; 11,35 ; 12,33 ; 14,08 ; 18,95 ; 19,61 ; 19,96 ; 21,08 ; 22,82 ; 23,61 ; 27,05.

Plus spécifiquement, la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre ci-dessous, mesuré à l'aide d'un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

Raie n°	Angle 2- θ (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	6,50	13,581
2	9,94	8,894
3	11,35	7,789
4	12,33	7,173
5	14,08	6,285
6	18,95	4,683
7	19,61	4,526
8	19,96	4,449
9	21,08	4,215
10	22,82	3,897
11	23,61	3,768
12	27,05	3,296

En outre, la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat a été caractérisée par spectroscopie Raman. Des pics significatifs ont été observés aux positions suivantes : 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .

Alternativement, la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat peut être caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre comportant les 12 raies significatives présentées

9

précédemment, ainsi que par un spectre Raman présentant un pic significatif à la position 1608 cm^{-1} .

Enfin, la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat a également été caractérisée par spectroscopie RMN à l'état solide. Des pics significatifs ont été observés à 121,2 ppm, 122,1 ppm, 123,5 ppm, 126,0 ppm, 126,8 ppm, 128,2 ppm, 128,9 ppm, 143,4 ppm, 144,6 ppm, 153,8 ppm, 159 ppm, 161,2 ppm et 162,1 ppm.

Plus précisément, les spectres ^{13}C CP/MAS (Cross Polarization Magic Angle Spinning) présentent les pics suivants (exprimés en ppm \pm 0,2 ppm) :

Pic n°	Déplacement chimique (ppm)	Pic n°	Déplacement chimique (ppm)
1	162,1	10	126,0
2	161,2	11	123,5
3	159,0	12	122,1
4	153,8	13	121,3
5	144,6	14	65,9
6	143,4	15	50,6
7	128,9	16	46,9
8	128,2	17	45,0
9	126,8	18	21,9

L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat, caractérisé en ce que l'abexinostat est cristallisé dans un milieu polaire en présence d'acide *para*-toluènesulfonique. De manière préférentielle, le milieu polaire est constitué d'un ou plusieurs solvants choisis parmi l'eau, les alcools, les cétones et les esters, étant entendu que :

- par "alcools", on entend les alcools C_1 - C_6 tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol, l'isopropanol, le butanol, l'isobutanol, le pentanol, le 2-pentanol, le 3-pentanol, l'isopentanol, l'hexanol,
- par "cétones", on entend les cétones C_3 - C_6 telles que l'acétone, la méthyléthyl cétone, la 2-pentanone, la 3-pentanone, la 3-méthyl-2-butanone, la 2-hexanone, la 3-hexanone, l'éthylisopropylcétone, la méthylisopropylcétone, la 2,2-diméthyl-3-butanone,

- par "esters", on entend les esters C₃-C₈ tels que le formate d'éthyle, le formate d'isopropyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de propyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate de butyle, l'acétate d'isobutyle, l'acétate de *tert*-butyle, l'acétate de pentyle, l'acétate d'isopentyle, l'acétate d'hexyle.

5

Les alcools préférés sont l'éthanol et l'isopropanol. Parmi les solvants préférés, on retiendra également l'acétone et la méthyléthylcétone pour les cétones, et l'acétate d'éthyle pour les esters.

Alternativement, le milieu polaire est un mélange binaire dont l'un des constituants est l'eau. Plus préférentiellement encore, le milieu polaire est un mélange binaire choisi
10 parmi : acétone/eau, éthanol/eau, isopropanol/eau et méthyléthylcétone/eau.

Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser l'abexinostat (base libre) obtenu par n'importe quel procédé.

L'invention s'étend également à un autre procédé de préparation de la forme cristalline I
15 du tosylate d'abexinostat, dans lequel la cristallisation est amorcée par une très petite quantité de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat.

Dans ce second procédé de cristallisation selon l'invention, on peut aussi utiliser l'abexinostat (base libre) obtenu par n'importe quel procédé.

L'obtention de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat a pour avantage de permettre
20 la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, présentant de bonnes caractéristiques de dissolution et de stabilité, ce qui est particulièrement avantageux lorsque les formulations sont destinées à l'administration orale. Plus précisément, l'utilisation de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat est particulièrement intéressante sur le plan industriel compte-tenu de sa faible hygroscopicité.

25 La forme cristalline I du tosylate d'abexinostat est destinée au traitement du cancer, et plus particulièrement au traitement d'un carcinome, d'une tumeur, d'un néoplasme, d'un lymphome, d'un mélanome, d'un gliome, d'un sarcome, ou d'un blastome.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un sel de tosylate de l'abexinostat, et plus particulièrement encore la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat, avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus
5 particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

10 Les compositions pharmaceutiques administrées par voie orale sont préférées.

La posologie utile varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature du cancer et des traitements éventuellement associés et la posologie utile s'échelonne entre 20 mg et 480 mg de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-
15 diméthylaminométhyl)benzo-furan-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide exprimé en base libre par jour.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Exemple 1: Procédé d'obtention de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat

1,66 kg d'abexinostat (base libre) sont placés dans 9,48 kg d'un mélange d'isopropanol/eau (50/50 masse/masse) à température ambiante. L'acide *para*-toluènesulfonique
20 monohydraté (0,83 kg) est ajouté dans 2,36 kg d'eau à température ambiante. Le milieu est ensuite chauffé à 75°C pendant 30 minutes avant d'être refroidi à 0°C. Lorsque la cristallisation est totale, la suspension est filtrée à 20°C. Après séchage, la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat est obtenue avec un rendement d'environ 85% et une pureté supérieure à 99%. Le solide a été caractérisé par le diagramme de diffraction X sur poudre,
25 le spectre Raman et le spectre RMN détaillés aux Exemples 3-6 suivants.

Exemple 2: Procédé d'obtention de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat (ensemencement)

33,9 kg d'abexinostat (base libre) sont placés dans 170 kg d'un mélange d'isopropanol/eau (45,6/54,4 masse/masse) à température ambiante. Une solution constituée d'acide *para*-toluènesulfonique monohydraté (17,06 kg) dans l'eau (24,1 kg) est ajoutée. Le milieu est ensuite chauffé à 70-75°C, refroidi et amorcé avec 1,935 kg de forme cristalline I de tosylate d'abexinostat. La suspension est ensuite filtrée à 20°C. Après séchage, la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat est obtenue avec un rendement d'environ 86% et une pureté supérieure à 99%. Le solide a été caractérisé par le diagramme de diffraction X sur poudre, le spectre Raman et le spectre RMN détaillés aux Exemples 3-6 suivants.

Exemple 3: Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat (diagramme de diffraction X sur poudre)

L'enregistrement des données a été effectué sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator dans les conditions suivantes :

- 15 - Tension 45 kV, intensité 40 mA,
- Montage θ/θ ,
- Anode : cuivre,
- Longueur d'onde K alpha-1 : 1,54060 Å,
- Longueur d'onde K alpha-2 : 1,54443 Å,
- 20 - Rapport K alpha-2/ K alpha-1 : 0,5
- Mode de mesure : continu de 3° à 55° (angle de Bragg 2 θ) avec une incrémentation de 0,017°,
- Temps de mesure par pas : 35,53 s.

Le diagramme de diffraction X sur poudre de la forme I du tosylate d'abexinostat obtenu selon le procédé de l'Exemple 1 ou 2 est exprimé en terme de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$), de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense). Les raies significatives ont été rassemblées dans le tableau suivant :

Raie n°	Angle 2-thêta (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)	Intensité relative (%)
1	6,50	13,581	75,6
2	9,94	8,894	58,4
3	11,35	7,789	19,1
4	12,33	7,173	23,7
5	14,08	6,285	33,1
6	18,95	4,683	100
7	19,61	4,526	53,9
8	19,96	4,449	50,9
9	21,08	4,215	93,5
10	22,82	3,897	28,5
11	23,61	3,768	32,6
12	27,05	3,296	16,0

Exemple 4: Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat (maille cristalline)

Une solution saturée de tosylate d'abexinostat dans le 2,2,2-trifluoroéthanol est préparée par agitation d'une suspension pendant 24 heures à température ambiante, suivie d'une filtration. On verse ensuite 1 mL de cette solution saturée dans un vial HPLC de 1,8 mL
5 auquel on ajoute 0,25 mL d'eau. La solution est maintenue à température ambiante pendant 75 minutes. Après centrifugation puis séchage, le solide est isolé pour analyse. Parmi les cristaux obtenus, un cristal de qualité suffisante est prélevé pour analyse par diffraction X sur monocristal.

La structure cristalline a été déterminée sur le monocristal précédent à l'aide d'un
10 diffractomètre Bruker Kappa CCD équipé d'un générateur FR590 à anticathode molybdène ($\lambda_{\text{MoK}\alpha 1} = 0,7093 \text{ \AA}$) avec un domaine angulaire compris entre 2° et $27,5^\circ$ en θ . Les paramètres suivants ont été établis :

- maille cristalline triclinique,
- paramètres de maille : $a = 10,467 \text{ \AA}$, $b = 14,631 \text{ \AA}$, $c = 20,159 \text{ \AA}$, $\alpha = 73,971^\circ$,
15 $\beta = 79,040^\circ$, $\gamma = 72,683^\circ$
- groupe d'espace : P -1
- nombre de molécules dans la maille : 4

- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2813,0 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,345 \text{ g/cm}^3$.

Exemple 5: Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat (spectre Raman)

La forme I du tosylate d'abexinostat a été caractérisée par spectroscopie Raman. Les spectres ont été enregistrés en mode réflexion diffuse (Raman Station 400, PerkinElmer) avec un laser à 785 nm. Le signal a été enregistré par un détecteur CCD. Le décalage en longueur d'onde dépend de la matière et lui est caractéristique, ce qui permet une analyse de la composition chimique et de l'agencement moléculaire de l'échantillon étudié. Les spectres ont été acquis avec une puissance maximale (100% de la capacité du laser), une taille de spot de 100 μm , vingt expositions de 2 secondes et une résolution spectrale de 2 cm^{-1} . La gamme spectrale explorée s'échelonne entre 0 et 3278 cm^{-1} .

Des pics significatifs ont été observés aux positions suivantes : 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .

Exemple 6: Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat (spectre RMN Solide)

- La forme I du tosylate d'abexinostat a également été caractérisée par spectroscopie RMN à l'état solide. Les spectres ^{13}C RMN ont été enregistrés à température ambiante à l'aide d'un spectromètre Bruker SB Avance avec une sonde de type 4 mm CP/MAS SB VTN dans les conditions suivantes :
- Fréquence : 125,76 MHz,
 - Largeur spectrale : 40 kHz,
 - Vitesse de rotation de l'échantillon à l'angle magique : 10 kHz,
 - Séquence d'impulsion : CP (Cross Polarization) avec découplage SPINAL64 (puissance de découplage de 80 kHz),
 - Délai de répétitions : 10 s,
 - Temps d'acquisition : 35 ms,
 - Temps de contact : 4 ms

- Nombre de scans : 4096.

Une fonction d'apodisation (« 5 Hz line broadening ») est appliquée au signal recueilli avant la transformée de Fourier. Les spectres ainsi obtenus ont été référencés par rapport à un échantillon d'adamantane (le pic de plus haute fréquence de l'adamantane a pour
5 déplacement chimique 38,48 ppm).

Les pics observés ont été rassemblés dans le tableau suivant (exprimés en ppm \pm 0,2 ppm) :

Pic n°	Déplacement chimique (ppm)	Pic n°	Déplacement chimique (ppm)
1	162,1	10	126,0
2	161,2	11	123,5
3	159,0	12	122,1
4	153,8	13	121,3
5	144,6	14	65,9
6	143,4	15	50,6
7	128,9	16	46,9
8	128,2	17	45,0
9	126,8	18	21,9

Exemple 7: Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 100 mg d'abexinostat (exprimé en
10 équivalent base) :

Tosylate d'abexinostat	143,4 g
Lactose monohydrate	213,1 g
Stéarate de Magnésium	2,5 g
Amidon de maïs	75 g
15 Maltodextrine	50 g
Silice colloïdale anhydre	1 g
Carboxyméthyl cellulose sodique	15 g

9

Exemple 8: Hygroscopie

L'hygroscopicité de la forme I du tosylate d'abexinostat a été évaluée par gravimétrie d'adsorption de vapeur d'eau (DVS – *Dynamic Vapor Sorption*). Un échantillon de 5 à 10
5 mg de la substance médicamenteuse, pesé avec précision, a été disposé dans une cuve d'échantillon DVS fonctionnant à 25°C sous humidité contrôlée. La variation de masse a été enregistrée au cours d'un séchage sous 0 pourcent HR (humidité relative) et durant deux cycles subséquents d'augmentation et de diminution linéaires de l'humidité relative dans la plage de 0-90 pourcent HR à une vitesse de 10 pourcent par heure. L'humidité
10 relative a été maintenue constante lorsqu'elle a atteint soit 0 soit 90 pourcent HR, jusqu'à ce que la variation de masse soit inférieure à 0,002 pourcent par minute, avec une limite en temps de 15h.

Une augmentation en poids inférieure à 0,5% a été détectée par analyse DVS après exposition d'un échantillon à des humidités relatives comprises entre 0% et 90% à 25°C.

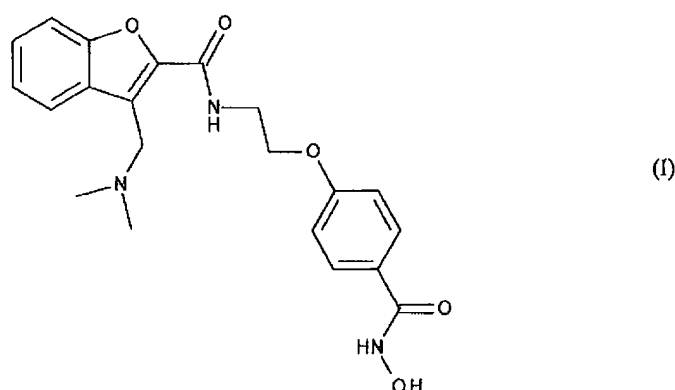
15

9

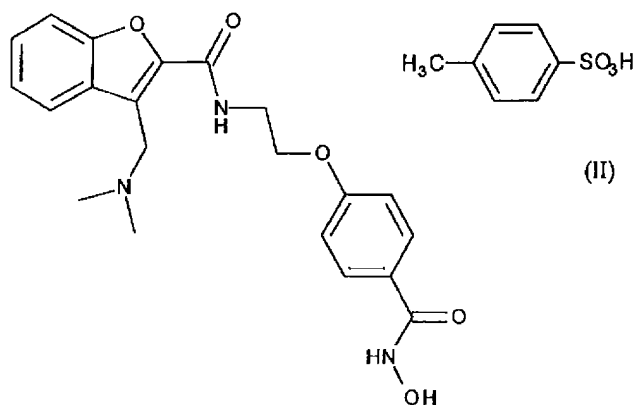
REVENDECATIONS

1. Tosylate de *N*-hydroxy-4-{2-[3-(*N,N*-diméthylaminométhyl)benzofuran-2-ylcarbonylamino]éthoxy}benzamide, ou l'un de ses solvates.

2. Sel de tosylate de l'abexinostat de formule (I) :



3. Sel selon la revendication 1 ou 2 de formule (II) :



4. Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce qu'elle a un diagramme de diffraction X sur poudre présentant les raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 6,50 ; 9,94 ; 11,35 ; 12,33 ; 14,08 ; 18,95 ; 21,08 ; 27,05.

5. Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon la revendication 4 caractérisée en ce qu'elle a un diagramme de diffraction X sur poudre présentant les raies de diffraction

suivantes (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 6,50 ; 9,94 ; 11,35 ; 12,33 ; 14,08 ; 18,95 ; 19,61 ; 19,96 ; 21,08 ; 22,82 ; 23,61 ; 27,05.

6. Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon la revendication 4 ou 5 caractérisée en ce qu'elle a le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$), et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

Raie n°	Angle 2- θ (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	6,50	13,581
2	9,94	8,894
3	11,35	7,789
4	12,33	7,173
5	14,08	6,285
6	18,95	4,683
7	19,61	4,526
8	19,96	4,449
9	21,08	4,215
10	22,82	3,897
11	23,61	3,768
12	27,05	3,296

7. Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 4 à 6 caractérisée en ce qu'elle a un spectre Raman présentant un pic significatif à la position 1608 cm^{-1} .

8. Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle a un spectre Raman présentant des pics significatifs aux positions 940 cm^{-1} , 1088 cm^{-1} , 1132 cm^{-1} , 1242 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} .

9. Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisée en ce qu'elle a un spectre RMN à l'état solide ^{13}C CP/MAS présentant les pics suivants (exprimés en ppm $\pm 0,2$ ppm) : 121,2 ppm, 122,1 ppm, 123,5 ppm, 126,0 ppm,

126,8 ppm, 128,2 ppm, 128,9 ppm, 143,4 ppm, 144,6 ppm, 153,8 ppm, 159 ppm, 161,2 ppm et 162,1 ppm.

10. Forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon la revendication 9 caractérisée en ce qu'elle a un spectre RMN à l'état solide ^{13}C CP/MAS présentant les pics suivants (exprimés en ppm \pm 0,2 ppm) :

Pic n°	Déplacement chimique (ppm)	Pic n°	Déplacement chimique (ppm)
1	162,1	10	126,0
2	161,2	11	123,5
3	159,0	12	122,1
4	153,8	13	121,3
5	144,6	14	65,9
6	143,4	15	50,6
7	128,9	16	46,9
8	128,2	17	45,0
9	126,8	18	21,9

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif le tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 1 à 3 en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
12. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 4 à 10, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 ou 12 pour son utilisation dans le traitement du cancer.
14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 11 à 13 dans laquelle le cancer est un carcinome, une tumeur, un néoplasme, un lymphome, un mélanome, un gliome, un sarcome ou un blastome.

15. Procédé de préparation de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 4 à 10, dans lequel l'abexinostat est cristallisé en présence d'acide *para*-toluènesulfonique dans un milieu polaire.
16. Procédé de préparation de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon la
5 revendication 15, dans lequel le milieu polaire est constitué d'un ou plusieurs solvants choisis parmi l'eau, les alcools, les cétones et les esters.
17. Procédé de préparation de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon la revendication 16, dans lequel le milieu polaire est un mélange binaire dont l'un des constituants est l'eau.
- 10 18. Procédé de préparation de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon la revendication 17, dans lequel le milieu polaire est un mélange binaire choisi parmi : acétone/eau, éthanol/eau, isopropanol/eau et méthyléthylcétone/eau.
- 15 19. Procédé de préparation de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat selon l'une des revendications 15 à 18, dans lequel la cristallisation est amorcée par une très petite quantité de la forme cristalline I du tosylate d'abexinostat.

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

**RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION
SUR LA BREVETABILITE**

*Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et
complétée par la loi 23-13*

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 38423	Date de dépôt : 03/03/2014
	Date d'entrée en phase nationale : 17/09/2015
Déposant : PHARMACYCLICS LLC	Date de priorité: 04/03/2013
Intitulé de l'invention : NOUVEAU SEL DE L'ABEXINOSTAT, FORME CRISTALLINE ASSOCIEE, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT	
Classement de l'objet de la demande : CIB : C 07D 307/85, A 61K 31/343, A 61P 35/00, A 61P 29/00	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 24/10/2017
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	



Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 5: Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté (N)	Revendications 1-19 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-19 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-19 Revendications aucune	Oui Non

D1 : WO2004092115 A2

D2: WO2010123507 A1

1. Nouveauté (N) :

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-19, d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive (AI) :

Le document D2 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit de façon spécifique un autre sel de l'abexinostat et de façon générique l'utilisation d'un sel de

tosylate.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D2 par le sel de l'abexinostat.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'un nouveau sel de l'abexinostat ayant une propriété inattendue.

La solution proposée par le déposant est inventive, en effet le demandeur a démontré l'effet inattendu d'une faible hygroscopicité du tosylate d'abexinostat par rapport à d'autres formes de sel.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-19 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.