

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40219 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; C07D 401/14; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **40219**
- (22) Date de Dépôt : **23.06.2015**
- (30) Données de Priorité : **25.06.2014 US 201462016819 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2015/054712 23.06.2015**
- (71) Demandeur(s) : **GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited, 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **CLARK, William M. ; SATHE, Rajendra S.**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15733921.9**
-
- (54) Titre : **SELS CRISTALLINS DE (S)-6-((1-ACÉTYLPIPÉRIDIN-4-YL)AMINO)-N-(3-(3,4-DIHYDROISOQUINOLIN-2(1H)-YL)-2-HYDROXYPROPYL)PYRIMIDINE-4-CARBOXAMIDE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux sels cristallins de(S)-6-((1-acétylpipéridin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidine-4-carboxamide et des compositions pharmaceutiques les contenant. L'invention concerne également leurs procédés de préparation et leurs procédés d'utilisation.

Numéro de publication européen : EP 3 160 958

Numéro de demande : 15 733 921.9

5

Revendications

1. Forme cristalline du sel succinate de (S)-6-((1-acétylpipéridin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidine-4-carboxamide caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudres (XRPD) comprenant au moins trois angles de diffraction, lors d'une mesure par radiation Cu K α , choisis dans un groupe constitué de :

10

(i) environ 4,5, 8,2, 9,0, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 22,7, 23,3, 24,0, 24,7, 26,4, 28,2 et 29,6 degrés 2 θ ;

(ii) environ 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,3, 17,7, 18,1, 18,8, 19,6, 20,8, 21,9, 23,3 et 24,0 degrés 2 θ ; ou

15

(iii) environ 4,5, 8,2, 10,4, 13,5, 15,8, 16,4, 17,7, 18,1, 18,8, 20,8, 21,9, 23,3 et 24,0 degrés 2 θ .

2. Forme cristalline selon la revendication 1, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudres (XRPD) comprenant des angles de diffraction, lors d'une mesure par radiation Cu K α , d'environ 4,5, 10,4, 17,7, 18,1, 20,8 et 24,0 degrés 2 θ .

20

3. Forme cristalline selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudres (XRPD) sensiblement conforme à la figure 1.

25

4. Forme cristalline du sel benzoate de (S)-6-((1-acétylpipéridin-4-yl)amino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl)pyrimidine-4-carboxamide caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudres (XRPD) comprenant au moins trois angles de diffraction, lors d'une mesure par radiation Cu K α , choisis dans un groupe constitué de :

30

(i) environ 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 21,5, 22,1, 23,4, 24,0, 24,2, 25,1, 25,9, 27,1, 28,8 et 30,7 degrés 2 θ ;

(ii) environ 4,3, 7,7, 9,2, 10,9, 12,8, 14,2, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 24,2, 25,9, 27,1 et 28,8 degrés 2θ ; ou

(iii) environ 4,3, 7,7, 15,6, 16,6, 16,9, 18,1, 18,6, 22,1, 24,0, 27,1 et 28,8 degrés 2θ .

5 5. Forme cristalline selon la revendication 4, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudres (XRPD) comprenant des angles de diffraction, lors d'une mesure par radiation $\text{Cu K}\alpha$, d'environ 4,3, 7,7, 18,1, 18,6, 22,1 et 24,0 degrés 2θ .

10 6. Forme cristalline selon la revendication 4 ou la revendication 5, dans laquelle la forme cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction des rayons X sur poudres (XRPD) sensiblement conforme à la figure 2.

15 7. Composition pharmaceutique comprenant la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et un support pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition selon la revendication 7, dans laquelle la composition est adaptée pour une administration orale.

9. Composition selon la revendication 8, dans laquelle la composition est sous la forme d'un comprimé ou d'une capsule.

20 10. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, destinée à être utilisée en thérapie.

11. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, destinée à être utilisée dans le traitement du cancer.

25 12. Forme cristalline selon la revendication 11, dans laquelle le cancer est choisi dans le groupe constitué d'un cancer hématopoïétique, d'un cancer du poumon, d'un cancer de la prostate, d'un mélanome et d'un cancer du pancréas.