

(12) BREVET D'INVENTION

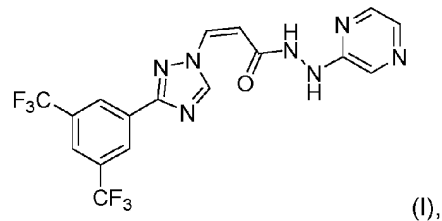
- (11) N° de publication : **MA 40254 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/497; A61P 25/00; C07D 403/12; A61P 35/00; A61P 31/00**
- (43) Date de publication : **30.09.2022**

-
- (21) N° Dépôt : **40254**
- (22) Date de Dépôt : **14.08.2015**
- (30) Données de Priorité : **15.08.2014 US 201462038069 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/045395 14.08.2015**
- (71) Demandeur(s) : **Karyopharm Therapeutics Inc., 85 Wells Avenue Newton, MA 02459 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **AUSTAD, Brian Clinton ; ROE, David G.**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP15754099.8**

-
- (54) Titre : **POLYMORPHES DU SELINEXOR**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formes cristallines du composé représenté par la formule structurale I, et des compositions comportant des formes cristallines du composé représenté par la formule structurale I telle que définie dans la description. Les formes cristallines du composé de formule structurale I et des compositions comportant les formes cristallines du composé de formule structurale I selon la présente invention, en particulier, une forme monocristalline A, peuvent être incorporées dans des compositions pharmaceutiques, qui peuvent être utilisées pour traiter divers troubles associés à l'activité de CRM1, y compris le cancer. L'invention concerne également des procédés pour la préparation du composé de formule structurale I et ses formes monocristallines.

Revendications

1. Composition, comprenant des particules d'une Forme monocristalline d'un composé représenté par la Formule Structurale I :



la Forme monocristalline étant la Forme A et étant **caractérisée par** au moins trois pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ et $22,0^\circ$; et les particules possédant une distribution de taille de particule unimodale **caractérisée par** un $d(0,9)$ de 100 microns ou moins.

2. Composition selon la revendication 1,

(a) la Forme cristalline étant **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ de $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$ et $25,0^\circ$;

(b) la Forme cristalline étant en outre **caractérisée par** un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage comprenant un pic endotherme à 179°C ;

(c) les particules possédant une distribution de taille de particule unimodale **caractérisée par** un $d(0,9)$ allant de 10 microns à 100 microns ;

(d) les particules possédant une distribution de taille de particule **caractérisée par** un $d(0,5)$ allant de 10 microns à 35 microns ;

(e) les particules possédant une distribution de taille de particule **caractérisée par** un $d(0,1)$ allant de 5 microns à 15 microns ;

(f) les particules possédant une distribution de taille de particule **caractérisée par** un rapport $d(0,9) : d(0,1)$ allant de 2 à 10 ; et/ou

(g) les particules possédant une distribution de taille de particule **caractérisée par** un rapport $d(0,9) : d(0,5)$ allant de 1,5 à 4,5.

3. Composition selon la revendication 1, les particules de la composition possédant une distribution de taille de particule unimodale **caractérisée par** un $d(0,9)$ de 70 microns ou moins.

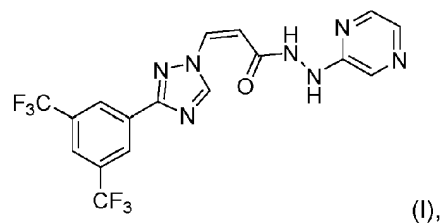
4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, la Forme cristalline étant **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ de $4,4^\circ$, $13,1^\circ$, $15,8^\circ$, $18,2^\circ$, $19,9^\circ$, $20,3^\circ$, $21,3^\circ$, $22,0^\circ$, $23,5^\circ$, $23,7^\circ$, $25,0^\circ$, $27,0^\circ$, $28,3^\circ$ et $28,5^\circ$.

5. Composition pharmaceutique, comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et support pharmaceutiquement acceptable.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou composition pharmaceutique selon la revendication 4 pour une utilisation dans :
- (a) le traitement d'un trouble associé à l'activité de CRM1, le trouble étant un trouble prolifératif, un cancer, un trouble inflammatoire, un trouble auto-immun, une infection virale, un trouble ophtalmologique, un trouble neurodégénératif, un trouble de croissance anormale de tissu, un trouble lié à l'alimentation, un trouble allergique, ou un trouble respiratoire ; ou
 - (b) l'amélioration de la cicatrisation d'une plaie chez un sujet qui en a besoin.

7. Composition pour une utilisation selon la revendication 6, le trouble étant un cancer.

8. Forme monocristalline d'un composé représenté par la Formule Structurale



le composé de Formule Structurale I étant sous la Forme d'un solvate avec l'acétonitrile et la Forme monocristalline étant la Forme D et étant **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ et $21,9^\circ$.

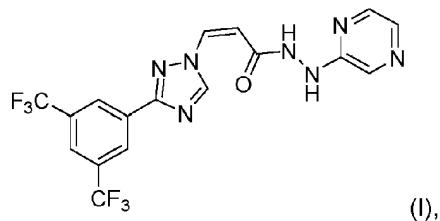
9. Forme monocristalline selon la revendication 8 **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ de $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $9,7^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$ et $21,9^\circ$.

10. Forme monocristalline selon la revendication 9 **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ de $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $9,7^\circ$, $10,9^\circ$, $11,1^\circ$, $18,3^\circ$, $19,2^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$ et $21,9^\circ$.

11. Forme monocristalline selon la revendication 9 ou la revendication 10, le solvate comprenant de 0,5 à 1,5 équivalents molaires de soluté par équivalent molaire du composé de Formule Structurale I.

12. Forme monocristalline selon la revendication 11, le solvate comprenant un équivalent molaire de soluté par équivalent molaire du composé de Formule Structurale I.

13. Procédé de préparation d'une Forme monocristalline d'un composé représenté par la Formule Structurale I :



la Forme monocristalline étant la Forme A et étant **caractérisée par** au moins trois pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi $4,4^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$ et $22,0^\circ$,

le procédé comprenant :

(I)

(a) la mise en suspension de la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I dans de l'isopropanol ou un mélange d'isopropanol et d'eau pour former une suspension, la Forme monocristalline D étant **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ et $21,9^\circ$;

(b) le chauffage de la suspension à une température inférieure ou égale à 70°C pour former une deuxième suspension ou une solution ;

(c) le refroidissement de la deuxième suspension ou de la solution et l'ajout d'eau à la deuxième suspension ou à la solution, formant ainsi des particules solides de la Forme cristalline A du composé de Formule Structurale I ; et

(d) l'isolement des particules solides de la Forme cristalline A,

préparant ainsi une composition comprenant des particules de la Forme monocristalline A du composé de Formule Structurale I ;

(II)

(a) la mise en suspension de la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I dans de l'isopropanol ou un mélange d'isopropanol et d'eau pour former une suspension, la Forme monocristalline D étant **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi $3,7^\circ$, $7,3^\circ$, $10,9^\circ$, $18,3^\circ$ et $21,9^\circ$;

(b) le chauffage de la suspension à une température inférieure ou égale à 70°C pour former une deuxième suspension ou une solution ;

(c) l'ajout d'eau à la deuxième suspension ou à la solution et le refroidissement de la deuxième suspension ou de la solution, formant ainsi des particules solides de la Forme cristalline A du composé de Formule Structurale I ; et

(d) l'isolement des particules solides de la Forme cristalline A,

préparant ainsi une composition comprenant des particules de la Forme monocristalline A du composé de Formule Structurale I ;

(III) le chauffage de la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I et l'induction de la formation de particules solides de la Forme monocristalline A, ou

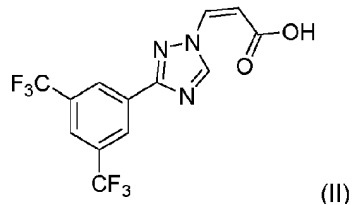
la maturation de la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I dans un système de solvant et l'induction de la formation de particules solides de la Forme cristalline A, ou

le séchage de la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I formant ainsi des particules solides de la Forme cristalline A, ou

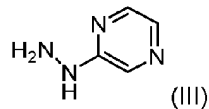
une quelconque combinaison des opérations précédentes et l'isolement des particules solides de la Forme cristalline A, préparant ainsi la Forme monocristalline A du composé de Formule Structurale I ;

(IV)

(a) combinaison d'une trialkylamine, de 2-méthyltétrahydrofuranne, d'un composé de Formule Structurale II



et d'un composé de Formule Structurale III



pour former un mélange réactionnel,

(b) le refroidissement du mélange réactionnel à une température de -80°C à 0°C ,

(c) le traitement du mélange réactionnel avec de l'anhydride propylphosphonique pour fournir un mélange comprenant le composé de Formule Structurale I,

(d) l'isolement du composé de Formule Structurale I du mélange,

(e) la dissolution du composé isolé de Formule Structurale I dans un système de solvant comprenant de l'acétonitrile,

(f) l'induction de la formation de particules solides de la Forme cristalline D du composé de Formule Structurale I et l'isolement des particules solides de la Forme cristalline D pour obtenir la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I, la Forme monocristalline D étant **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ et $21,9^{\circ}$,

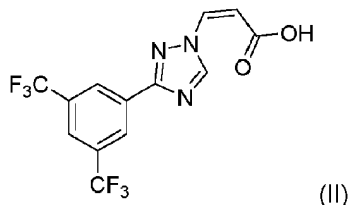
(g) le chauffage de la Forme monocristalline D et l'induction de la formation de particules solides de la Forme cristalline A ; ou la maturation de la Forme monocristalline D dans un système de solvant et l'induction de la formation de particules solides de la Forme cristalline A ; ou le séchage de la Forme monocristalline D, formant ainsi des particules solides de la Forme cristalline A ; ou une quelconque combinaison des opérations précédentes, et

(h) l'isolement des particules de la Forme cristalline A,

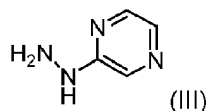
préparant ainsi la Forme monocristalline A du composé de Formule Structurale I ; ou

(V)

(a) la combinaison d'une trialkylamine, de 2-méthyltétrahydrofuranne, d'un composé de Formule Structurale II



et d'un composé de Formule Structurale III



pour former un mélange réactionnel,

(b) le refroidissement du mélange réactionnel à une température de -80°C à 0°C ,

(c) le traitement du mélange réactionnel avec de l'anhydride propylphosphonique pour fournir un mélange comprenant le composé de Formule Structurale I,

(d) l'isolement du composé de Formule Structurale I du mélange,

(e) la dissolution du composé isolé de Formule Structurale I dans un système de solvant comprenant de l'acétonitrile,

(f) l'induction de la formation de particules solides de la Forme cristalline D du composé de Formule Structurale I et l'isolement des particules solides de la Forme cristalline D pour obtenir la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I, la Forme monocristalline D étant **caractérisée par** des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi $3,7^{\circ}$, $7,3^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $18,3^{\circ}$ et $21,9^{\circ}$,

(g) la mise en suspension de la Forme monocristalline D dans de l'isopropanol ou un mélange d'isopropanol et d'eau pour former une suspension,

(h) le chauffage de la suspension à une température inférieure ou égale à 70°C pour former une deuxième suspension ou une solution,

(i) le refroidissement de la deuxième suspension ou de la solution et l'ajout d'eau à la deuxième suspension ou à la solution, formant ainsi des particules solides de la Forme cristalline A du composé de Formule Structurale I et

(j) l'isolement des particules solides de la Forme cristalline A,

préparant ainsi la Forme monocristalline A du composé de Formule Structurale I.

14. Procédé selon la revendication 13,

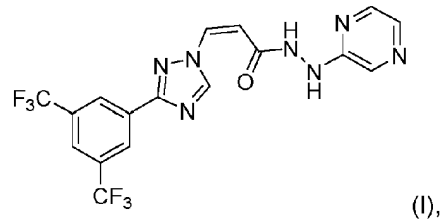
(a) les particules solides possédant une distribution de taille de particule unimodale **caractérisée par** un $d(0,9)$ de 100 microns ou moins ;

(b) le rapport d'isopropanol sur eau en volume dans le mélange d'isopropanol et d'eau étant de 0,1 à 4 ;

(c) la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I étant mise en suspension dans une quantité d'isopropanol ou d'un mélange d'isopropanol et d'eau allant de 5 à 10 parties en poids par rapport à la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I ;

- (d) la suspension étant chauffée à une température allant de 35°C à 70°C ;
 (e) la deuxième suspension ou la solution étant refroidie à une température de 0°C à 55°C ; et/ou
 (f) de l'eau étant ajoutée à la deuxième suspension ou à la solution en une quantité allant de 5 parties en poids à 15 parties en poids par rapport à la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale.

15. Procédé de préparation d'une Forme monocristalline d'un composé représenté par la Formule Structurale I :



le composé de Formule Structurale I étant sous la Forme d'un solvate avec l'acétonitrile et la Forme monocristalline étant la Forme D et étant **caractérisée** par des pics de diffraction des rayons X sur poudre à des angles 2θ choisis parmi 3,7°, 7,3°, 10,9°, 18,3° et 21,9°,
 le procédé comprenant :

- la dissolution du composé de Formule Structurale I dans un système de solvant comprenant de l'acétonitrile ;
- l'induction de la formation de particules solides de la Forme cristalline D du composé de Formule Structurale I, la température du système de solvant étant inférieure à 50°C ; et
- l'isolement des particules solides de la Forme cristalline D,
 préparant ainsi la Forme monocristalline D du composé de Formule Structurale I.

16. Procédé selon la revendication 15,

- (a) le système de solvant comprenant plus de 20 % en volume d'acétonitrile ; et/ou
- (b) l'induction de la formation de particules solides de la Forme cristalline D comprenant le refroidissement de la solution formée en dissolvant le composé de Formule Structurale I dans un système de solvant comprenant de l'acétonitrile.

17. Composition pour une utilisation selon la revendication 7, le cancer étant une leucémie, un myélome ou un lymphome.

18. Composition pour une utilisation selon la revendication 7, le cancer étant un myélome multiple, un lymphome diffus à grande cellules B, un lymphome Folliculaire, un lymphome cellules du manteau, une macroglobulinémie de Waldenstrom, un cancer du poumon, un liposarcome, un sarcome de parties molles alvéolaires, un sarcome d'Ewing, un cancer du sein, un cancer de l'ovaire, un cancer endométrial, un cancer du col de l'utérus, un cancer de l'oesophage, un cancer gastrique, un cancer de la prostate, un cancer pancréatique, un cancer des glandes salivaires, un

mélanome, un glioblastome, un thymome malin, un syndrome myélodysplasique, une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LLA à cellules B), une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T (LLA à cellules T), une leucémie myélogène chronique (LMC) ou une leucémie lymphocytaire chronique.

19. Composition pour une utilisation selon la revendication 18, le cancer étant un myélome multiple.

20. Composition pour une utilisation selon la revendication 18, le cancer étant un lymphome diffus à grandes cellules B.