

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 42297 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4985; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **42297**
- (22) Date de Dépôt : **01.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **02.07.2015 US 201562188468 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2016/053988 01.07.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP 16735945.4
- (71) Demandeur(s) : **Acerta Pharma B.V., Kloosterstraat 9 5349 AB Oss (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **EVARTS, Jerry ; BARF, Tjeerd ; BLATTER, Fritz ; INGALLINERA, Tim ; ARET, Edwin ; KREJSA, Cecile**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**

-
- (54) Titre : **FORMES SOLIDES ET FORMULATIONS DE (S)-4-(8-AMINO-3-(1-(BUT-2-YNOYL)PYRROLIDIN-2-YL)IMIDAZO[1,5-A]PYRAZIN-1-YL)-N-(PYRIDIN-2-YL)BENZAMIDE**
- (57) Abrégé : Dans certains modes de réalisation, l'invention concerne des formes solides cristallines, notamment des polymorphes, des hydrates et des formes salines, de (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide. Dans certains modes de réalisation, l'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdites formes solides cristallines, ainsi que des méthodes pour le traitement d'affections ou de troubles par administration à un sujet d'une composition pharmaceutique qui comprend lesdites formes, y compris des compositions pharmaceutiques et des méthodes pour surmonter les effets d'agents de réduction d'acide.

Revendications

1. Composition comprenant la base libre (*S*)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-
5 a]pyrazin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline dans laquelle la base libre (*S*)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction X de poudre en
10 transmission comprenant des pics à 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 et 15,7 °2θ ± 0,2 °2θ, dans laquelle le diagramme de diffraction X de poudre a été acquis en utilisant une source de rayonnement Cu-K_{α1}.
- 15 2. Composition selon la revendication 1, dans laquelle la base libre (*S*)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline est caractérisée par un diagramme de diffraction X de poudre en
20 transmission comprenant de plus des pics à 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 et 18,2 °2θ ± 0,2 °2θ, dans laquelle le diagramme de diffraction X de poudre a été acquis en utilisant une source de rayonnement Cu-K_{α1}.
- 25 3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle la base libre (*S*)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline est caractérisée par un
30 diagramme de diffraction X de poudre en transmission

comprenant de plus un ou plusieurs pics choisis dans le groupe constitué par 11,3, 15,1, 16,1, 17,3, 19,2, 19,4, 19,8, 20,7, 21,1, 21,4, 21,6, 21,9, 22,6, 23,3, 23,6, 24,9, 25,2, 25,4, 25,7, 26,1, 26,4, 26,8, 26,9, 27,7, 28,6, 29,1, 29,4, 30,1, 30,5, 31,7, 31,9, 32,2, 32,6, 33,1, 33,4, 34,5, 35,9, 36,1, 36,8, 37,4, 38,1, 38,9 et 39,5 °2θ ± 0,2 °2θ, dans laquelle le diagramme de diffraction X de poudre a été acquis en utilisant une source de rayonnement Cu-K_{α1}.

10

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la base libre (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline est caractérisée par un spectre Raman comprenant des pics à 1620, 1609, 1547, 1514 et 1495 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

15

5. Composition selon la revendication 4, dans laquelle la base libre (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide est caractérisée par un spectre Raman comprenant de plus un ou plusieurs pics choisis dans le groupe constitué par 1680, 1574, 1454, 1433, 1351, 1312, 1255, 1232, 1187, 1046, 995, 706, 406 et 280 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹.

20

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle la base libre (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline est caractérisée par un spectre infrarouge (IR) comprenant des pics à 1621, 1608, 1403, 1303 et 764 cm⁻¹ ± 4 cm⁻¹.

30

35

7. Composition selon la revendication 6, dans laquelle la base libre (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline est caractérisée

par un spectre IR comprenant de plus un ou plusieurs pics choisis dans le groupe constitué par 3367, 3089, 2246, 1682, 1574, 1514, 1504, 1454, 1428, 1345, 1248, 1194, 1177, 1149, 1109, 1049, 1023, 1003, 947, 900, 5 858, 842, 816, 734, 729, 701, 689, 665, 623 et 612 cm^{-1} \pm 4 cm^{-1} .

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle la base libre (S)- 10 4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide cristalline est en outre caractérisée par l'absence d'eau dans la structure cristalline.

15 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant en outre un acidulant extragranulaire.

10. Composition selon la revendication 9, dans 20 laquelle l'acidulant extragranulaire est choisi dans le groupe constitué par acide fumarique, acide succinique, acide D-tartrique, acide L-tartrique, acide tartrique racémique, acide ascorbique, acide isoascorbique (également appelé acide érythorbique et acide D- 25 araboascorbique), acide alginique ou un sel de celui-ci, Protacid F 120 NM, Protacid AR 1112 (également appelé Kelacid NF) et Carbopol 971P (carboxypolyméthylène), et les combinaisons de ceux-ci.

30 11. Composition selon la revendication 9, dans laquelle l'acidulant extragranulaire est l'acide alginique, ou un sel de sodium ou de potassium de celui-ci, à une concentration comprise entre 5 % et 33 % en masse.

35

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans laquelle la composition comprend en outre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

13. Composition selon la revendication 12 pour utilisation dans le traitement d'une maladie hyperproliférative, dans laquelle la maladie
5 hyperproliférative est choisie dans le groupe constitué par leucémie lymphocytaire chronique, lymphome non hodgkinien, lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome du manteau, lymphome folliculaire, maladie lymphoproliférative à lymphocytes B, leucémie
10 lymphoblastique aiguë à lymphocytes B, macroglobulinémie de Waldenström, lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, myélome multiple, leucémie myéloïde aiguë, leucémie myélomonocytaire juvénile, leucémie à tricholeucocytes, leucémie à mastocytes, mastocytose,
15 troubles myéloprolifératifs (TMP), néoplasies myéloprolifératives, polyglobulie essentielle (PE), thrombocytopénie essentielle (TE), myélofibrose primitive (MPF), syndrome myélodysplasique, leucémie myéloïde chronique (BCR-ABL1-positive), leucémie
20 chronique à neutrophiles, leucémie chronique à éosinophiles, lymphome primitif du système nerveux central (SNC), lymphome primitif multifocal du système nerveux périphérique (SNP), cancer du thymus, cancer du cerveau, glioblastome, cancer du poumon, cancer à
25 cellules squameuses, cancer de la peau (par exemple mélanome), cancer de l'œil, rétinoblastome, mélanome intraoculaire, cancers de la cavité orale et de l'oropharynx, cancer de la vessie, cancer gastrique, cancer de l'estomac, cancer du pancréas, cancer du
30 sein, cancer du col de l'utérus, cancer de la tête et du cou, cancer rénal, cancer du rein, cancer du foie, cancer de l'ovaire, cancer de la prostate, cancer colorectal, cancer de l'os (par exemple cancer de l'os métastatique), cancer de l'œsophage, cancer du
35 testicule, cancer gynécologique, cancer de la thyroïde, cancer épidermoïde, cancer lié au SIDA (par exemple lymphome), carcinome cervical induit par virus (papillomavirus humain), carcinome nasopharyngé (virus d'Epstein-Barr), sarcome de Kaposi, lymphome primitif

des séreuses (herpèsvirus du sarcome de Kaposi),
carcinome hépatocellulaire (virus de l'hépatite B et de
l'hépatite C), leucémies à lymphocytes T (virus de la
leucémie à lymphocytes T humain 1), hyperplasie bénigne
5 de la peau, resténose, hypertrophie bénigne de la
prostate, angiogenèse tumorale, maladie inflammatoire
chronique, polyarthrite rhumatoïde, athérosclérose,
maladie inflammatoire chronique de l'intestin, maladies
de la peau telles que psoriasis, eczéma et
10 sclérodermie, diabète, rétinopathie diabétique,
rétinopathie du prématuré, dégénérescence maculaire
liée à l'âge, hémangiome, rectocolite hémorragique,
dermatite atopique, pouchite, spondylarthrite, uvéite,
syndrome de Behçet, polymyalgie rhumatismale, artérite
15 à cellules géantes, sarcoïdose, maladie de Kawasaki,
arthrite idiopathique juvénile, hidrosadénite suppurée,
syndrome de Sjögren, arthrite psoriasique, arthrite
rhumatoïde juvénile, spondylite ankylosante, maladie de
Crohn, lupus et néphropathie lupique.

20

14. Composition selon la revendication 12 pour
utilisation dans le traitement d'une maladie
hyperproliférative, dans laquelle la maladie
hyperproliférative est la leucémie lymphocytaire
25 chronique.

15. Composition selon la revendication 12 pour
utilisation dans le traitement d'une maladie
hyperproliférative, dans laquelle la maladie
30 hyperproliférative est la leucémie du manteau.

16. Composition selon la revendication 12 pour
utilisation dans le traitement d'une maladie
hyperproliférative, dans laquelle la maladie
35 hyperproliférative est le lymphome diffus à grandes
cellules B.

17. Composition selon la revendication 12 pour
utilisation dans le traitement d'une maladie

- 6 -

hyperproliférative, dans laquelle la maladie hyperproliférative est la leucémie folliculaire.