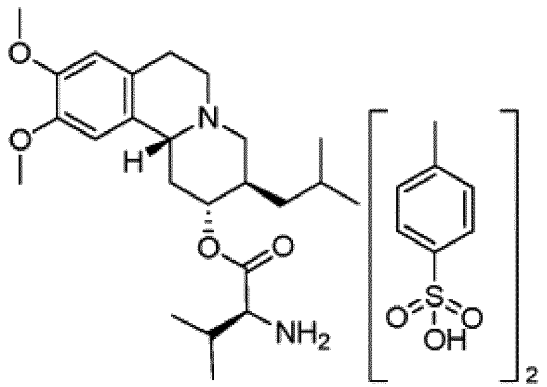


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43116 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4375; C07D 471/04; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **30.04.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **43116**
- (22) Date de Dépôt : **28.10.2016**
- (30) Données de Priorité : **30.10.2015 US 201562249074 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/059306 28.10.2016**
- (71) Demandeur(s) : **NEUROCRINE BIOSCIENCES, INC., 12780 El Camino Real San Diego, CA 92130 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BONNAUD, Thierry ; MCGEE, Kevin ; ZOOK, Scott ; CARR, Andrew**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP16794479.2**
-
- (54) Titre : **DITOSYLATE DE VALBÉNAZINE ET POLYMORPHES ASSOCIÉS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des sels de l'ester (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-diméthoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinolin-2-ylique de l'acide (S)-2-amino-3-méthyl-butérique sous formes amorphe et cristalline, ainsi que des procédés de préparation et des compositions pharmaceutiques de ceux-ci. L'invention concerne également des méthodes d'utilisation de celles-ci pour le traitement, la prévention, ou l'atténuation d'un ou de plusieurs symptômes de troubles et de maladies neurologiques, y compris des troubles ou des maladies hyperkinétiques.

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline d'un composé de formule I :



(I)

5

2. Forme cristalline selon la revendication 1, qui a un schéma de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 6,3, 17,9 et 19,7 degrés deux-thêta ± 0,2 thêta.

10

3. Forme cristalline selon la revendication 2, qui a un thermogramme calorimétrique à balayage différentiel comprenant un événement endothermique avec une température d'initiation de 240 °C et un pic à 243 °C.

15

4. Forme cristalline selon la revendication 2 ou 3, qui a un tracé d'analyse gravimétrique thermique comprenant une perte de masse inférieure à 0,4 % lorsqu'elle est chauffée de 25 °C à 140 °C.

20

5. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, qui est stable lors d'une exposition à 25 °C et une humidité relative de 60 % pendant 3 mois.

25

6. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, qui présente une augmentation de masse de 1 % lorsqu'elle est soumise à une augmentation d'humidité relative de 0 % à 95 % d'humidité relative.

7. Forme cristalline selon la revendication 1, qui a un schéma de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 5,7, 15,3 et 22,5 degrés deux-thêta \pm 0,2 thêta.

5 8. Forme cristalline selon la revendication 7, qui a un thermogramme calorimétrique à balayage différentiel comprenant un événement endothermique avec une température d'initiation de 143 °C et un pic à 155 °C ; et un autre événement endothermique avec une température d'initiation de
10 232 °C et un pic à 235 °C

9. Forme cristalline selon la revendication 7 ou 8, qui a un tracé d'analyse gravimétrique thermique comprenant une perte de masse inférieure à 2,2 % lorsqu'elle est chauffée
15 de 25 °C à 140 °C.

10. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, qui présente une augmentation de masse de 0,5 % lorsqu'elle est soumise à une augmentation
20 d'humidité relative de 0 % à 95 % d'humidité relative.

11. Forme cristalline selon la revendication 1, qui a un schéma de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 6,3, 18,3, 18,9, 19,8 et 20,4 degrés deux-thêta \pm
25 0,2 thêta.

12. Forme cristalline selon la revendication 11, qui a un thermogramme calorimétrique à balayage différentiel comprenant des événements endothermiques avec des
30 températures de 93 °C, 158 °C et 230 °C.

13. Forme cristalline selon la revendication 11 ou 12, qui a un tracé d'analyse gravimétrique thermique comprenant deux pertes de masse de 2,7 % et 8,86 % lorsqu'elle est
35 chauffée de 25 °C à 140 °C.

14. Forme cristalline selon la revendication 1, qui a un schéma de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 6,2, 10,4, 17,9, 19,2, 19,9 et 20,2 degrés deux-thêta \pm 0,2 thêta.

5

15. Forme cristalline selon la revendication 14, qui a un thermogramme calorimétrique à balayage différentiel comprenant des événements endothermiques avec des températures de 128 °C, 159 °C et 237 °C.

10

16. Forme cristalline selon la revendication 14 ou 15, qui a un tracé d'analyse gravimétrique thermique comprenant une perte de masse de 3,3 % lorsqu'elle est chauffée de 25 °C à 140 °C.

15

17. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, qui présente une augmentation de masse de 3,4 % lorsqu'elle est soumise à une augmentation d'humidité relative de 0 % à 95 % d'humidité relative.

20

18. Forme cristalline selon la revendication 1, qui a un schéma de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 6,7, 7,9, 10,7, 12,8, 17,1 et 23,7 degrés deux-thêta \pm 0,2 thêta.

25

19. Forme cristalline selon la revendication 18, qui a un thermogramme calorimétrique à balayage différentiel comprenant des événements endothermiques avec des températures de 113 °C et 181 °C.

30

20. Forme cristalline selon la revendication 18 ou 19, qui a un tracé d'analyse gravimétrique thermique comprenant une perte de masse de 4,1 % lorsqu'elle est chauffée de 25 °C à 140 °C.

35

21. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 18 à 20, qui présente une augmentation de

masse de 1 % lorsqu'elle est soumise à une augmentation d'humidité relative de 0 % à 95 % d'humidité relative.

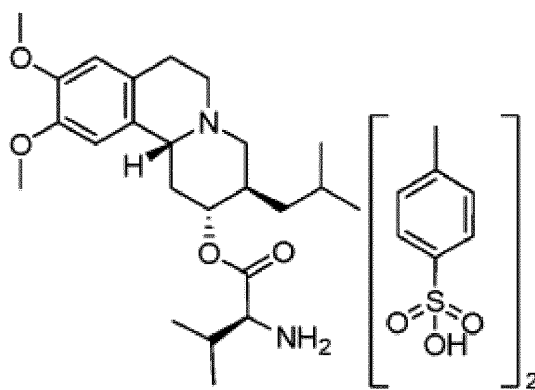
22. Forme cristalline selon la revendication 1, qui a
5 un schéma de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 6,8, 8,0, 16,3 et 17,5 degrés deux-thêta \pm 0,2 thêta.

23. Forme cristalline selon la revendication 22, qui a
10 un thermogramme calorimétrique à balayage différentiel comprenant des événements endothermiques avec des températures de 175 °C et 238 °C.

24. Forme cristalline selon la revendication 22 ou 23,
15 qui a un tracé d'analyse gravimétrique thermique comprenant une perte de masse de 1 % lorsqu'elle est chauffée de 25 °C à 140 °C.

25. Forme cristalline selon l'une quelconque des
20 revendications 22 à 24, qui présente une augmentation de masse de 0,5 % lorsqu'elle est soumise à une augmentation d'humidité relative de 40 % à 80 % d'humidité relative.

26. Forme amorphe d'un composé de formule I :



(I).

25

27. Composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 25

ou une forme amorphe selon la revendication 26, et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

28. Composition pharmaceutique selon la
5 revendication 27, dans laquelle la composition est formulée pour une administration orale.

29. Composition pharmaceutique selon la
10 revendication 27 ou 28, dans laquelle la composition est formulée en tant que forme posologique unique.

30. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 ou forme amorphe selon la revendication 26, pour une utilisation dans une méthode pour
15 inhiber l'isoforme 2 du transporteur de monoamine vésiculaire chez un sujet.

31. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 ou forme amorphe selon la
20 revendication 26, pour une utilisation dans le traitement, la prévention ou l'amélioration d'un ou plusieurs symptômes d'un trouble hyperkinétique.

32. Forme cristalline ou amorphe pour une utilisation
25 selon la revendication 31, dans laquelle le trouble hyperkinétique est la maladie de Huntington, la dyskinésie tardive, le syndrome de la Tourette, la dystonie, l'hémiballisme, la chorée, la chorée sénile ou les tics.

30 33. Forme cristalline ou amorphe pour une utilisation selon la revendication 31, dans laquelle le trouble hyperkinétique est la maladie de Huntington.

34. Forme cristalline ou amorphe pour une utilisation
35 selon la revendication 31, dans laquelle le trouble hyperkinétique est la dyskinésie tardive.

35. Forme cristalline ou amorphe pour une utilisation selon la revendication 31, dans laquelle le trouble hyperkinétique est le syndrome de la Tourette.

5 36. Forme cristalline ou amorphe pour une utilisation selon la revendication 31, dans laquelle le trouble hyperkinétique est les tics.

10 37. Procédé de préparation d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 ou d'une forme amorphe selon la revendication 26, comprenant les étapes consistant à :

(a) préparer une suspension d'un composé de formule I dans un solvant à une première température ; et

15 (b) générer la forme cristalline ou la forme amorphe par refroidissement de la solution à la seconde température.

20 38. Procédé de préparation d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 ou d'une forme amorphe selon la revendication 26, comprenant les étapes consistant à :

(a) préparer une suspension d'un composé de formule I dans un solvant à une première température ; et

25 (b) former une suspension par refroidissement de la solution à une seconde température ; et

(c) générer la forme cristalline ou la forme amorphe par traitement de la suspension avec un ou plusieurs cycles de chauffage et de refroidissement.

30 39. Procédé selon la revendication 38, dans lequel le cycle de chauffage et de refroidissement est réalisé dans une plage de températures de -50 à 120 °C.

35 40. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 39, dans lequel la première température est de 20 à 200 °C.

41. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 40, dans lequel la seconde température est de -100 à 100 °C.

5 42. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 41, comprenant en outre une étape d'isolement de la forme cristalline ou de la forme amorphe.

10 43. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 42, dans lequel le solvant est choisi parmi : un hydrocarbure, un hydrocarbure chloré, un alcool, un éther, une cétone, un ester, un carbonate, un amide, un nitrile, un composé nitré, un hétérocycle, l'eau et des mélanges de ceux-ci.

15

44. Procédé selon l'une quelconque des revendications 37 à 42, dans lequel le solvant est choisi parmi : un acétonitrile, le 1,2-dichloroéthane, le DMF, le 1,4-dioxane, le méthanol, le 2-méthoxyéthanol, la MIBK, le 20 toluène, l'heptane, le cumène, l'acétone, le 1-butanol, le MTBE, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, le formiate d'éthyle, l'acétate d'isobutyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate de méthyle, le nitrométhane, le 1-propanol, l'IPA, la MEK, le THF, l'eau et des mélanges de ceux-ci.