

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 45130 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; C07D 401/10; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **31.10.2022**

-
- (21) N° Dépôt : **45130**
- (22) Date de Dépôt : **01.06.2017**
- (30) Données de Priorité : **01.06.2016 GB 201609607**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/GB2017/051579 01.06.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Kalvista Pharmaceuticals Limited, Porton Science Park Bybrook Road Porton Down Wiltshire SP4 0BF (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **EDWARDS, Hannah Joy ; BEATON, Haydn ; CROWE, David Malcolm ; GRIFFITHS-HAYNES, Nicholas James**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP 17728614.3**

-
- (54) Titre : **POLYMORPHES DU N-[(3-FLUORO-4-METHOXYPYRIDIN-2-YL)METHYL]-3-(METHOXYMETHYL)-1-((4-[2-OXOPYRIDIN-1-YL)METHYL]PHENYL)METHYL)PYRAZOLE-4-CARBOXAMIDE EN TANT QU'INHIBITEURS DE KALLIKREIN**
- (57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux polymorphes de N-[(3-fluoro-4-méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide et des sels de ceux-ci, des compositions pharmaceutiques contenant ces composés et leur utilisation comme inhibiteurs de la kallitréine à des fins thérapeutiques.

Revendications

1. Forme solide de N-[(3-fluoro-4-méthoxypyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide,
5 qui (i) présente au moins les pics de diffraction des rayons X sur poudre caractéristiques suivants (rayonnement Cu K α , exprimés en degrés 2 θ) à approximativement 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 et 16,3,
10 le terme « approximativement » signifiant qu'il y a une incertitude dans les mesures des degrés 2 θ \pm 0,3 (exprimés en degrés 2 θ), ou (ii) présente un pic endothermique dans son thermographe de DSC à 151 \pm 3 °C,
15 la forme solide étant la Forme 1.
2. Forme solide selon la revendication 1(i).
3. Forme solide selon la revendication 1(ii).
20
4. Forme solide selon la revendication 2 :
 - i. possédant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement identique à celui présenté dans la figure 2a ; et/ou
 - 25 ii. qui présente un pic endothermique dans son thermographe de DSC à 151 \pm 3 °C ; et/ou
 - iii. possédant un thermographe de DSC sensiblement identique à celui présenté dans la figure 4.

5. Forme solide selon la revendication 3 possédant un thermographe de DSC sensiblement identique à celui présenté dans la figure 4.
- 5 6. Forme solide de sulfate de N-[(3-fluoro-4-méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide, qui (i) présente au moins les pics de diffraction des rayons X sur poudre caractéristiques suivants (rayonnement Cu K α , exprimés en degrés 2 θ) à approximativement 5,1, 7,5, 12,0, 15,2 et 17,9, le terme « approximativement » signifiant qu'il y a une incertitude dans les mesures des degrés 2 θ \pm 0,3 (exprimés en degrés 2 θ), ou (ii) présente un pic endothermique dans son thermographe de DSC à 110 \pm 3 °C, la forme solide étant la Forme 8.
- 10
- 15
- 20 7. Forme solide selon la revendication 6(i).
8. Forme solide selon la revendication 6(ii).
9. Forme solide selon la revendication 7 :
- 25 i. possédant un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre sensiblement identique à celui présenté dans la figure 13 ; et/ou
- ii. qui présente un pic endothermique dans son thermographe de DSC à 110 \pm 3 °C ; et/ou
- 30 iii. possédant un thermographe de DSC sensiblement identique à celui présenté dans la figure 32.
10. Forme solide selon la revendication 8 possédant un thermographe de DSC sensiblement identique à celui présenté dans la figure 32.
- 35
11. Composition pharmaceutique comprenant une forme solide selon l'une quelconque des revendications 1

à 10, en association avec un adjuvant, diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

12. Forme solide selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 10, pour une utilisation en
thérapie.
13. Forme solide selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 10, pour une utilisation dans le
traitement d'une maladie ou affection médiée par la
kalllicréine plasmatique,
i. la maladie ou affection médiée par la kalllicréine
15 plasmatique étant choisie parmi l'acuité
visuelle altérée, une rétinopathie diabétique,
une perméabilité vasculaire rétinienne
associée à une rétinopathie diabétique, un
œdème maculaire diabétique, un angioœdème
héréditaire, le diabète, une pancréatite, une
20 hémorragie cérébrale, une néphropathie, une
cardiomyopathie, une neuropathie, une maladie
intestinale inflammatoire, l'arthrite, une
inflammation, un choc septique, l'hypotension,
un cancer, le syndrome de détresse respiratoire
adulte, une coagulation intravasculaire
25 disséminée, une coagulation sanguine pendant
une chirurgie de by-pass cardiopulmonaire et
un saignement provenant d'une chirurgie
postopératoire ; ou
ii. la maladie ou affection médiée par la
30 kalllicréine plasmatique étant choisie parmi
une perméabilité vasculaire rétinienne
associée à une rétinopathie diabétique, un
œdème maculaire diabétique et un angioœdème
héréditaire.
- 35
14. Forme solide pour une utilisation selon la
revendication 13, la maladie ou affection médiée par
la kalllicréine plasmatique étant choisie parmi une
perméabilité vasculaire rétinienne associée à une

rétinopathie diabétique, et un œdème maculaire diabétique.

15. Forme solide pour une utilisation selon la
5 revendication 13, la maladie ou affection médiée par
la kallicréine plasmatique étant un angioœdème
héréditaire.
16. Forme solide pour une utilisation selon la
10 revendication 13, la maladie ou affection médiée par
la kallicréine plasmatique étant un œdème maculaire
diabétique.
17. Forme solide selon l'une quelconque des
15 revendications 1 à 10, pour une utilisation dans le
traitement d'une maladie ou affection médiée par la
kallicréine plasmatique, la maladie ou affection
médiée par la kallicréine plasmatique étant une
occlusion veineuse rétinienne.
20
18. Forme solide pour une utilisation selon la
revendication 14 ou la revendication 16, ladite
forme solide étant administrée sous une forme
appropriée pour une injection dans la région
25 oculaire d'un patient, en particulier, sous une
forme appropriée pour une injection intravitréenne.
19. Procédé pour la préparation d'une forme solide selon
30 l'une quelconque des revendications 1 à 5,
comprenant la cristallisation de ladite forme solide
à partir d'un mélange de N-[(3-fluoro-4-
méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-
({4-[(2-oxopyridin-1-
35 yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide et
d'un solvant ou d'un mélange de solvants, la forme
solide étant la Forme 1.
20. Procédé selon la revendication 19, le solvant étant
l'acétonitrile ou l'isopropanol.

21. Procédé selon la revendication 20, ledit mélange étant chauffé à une température de 60 à 85 °C, éventuellement, après chauffage, ledit mélange étant refroidi à une température de 0 à 40 °C.
- 5
22. Procédé pour la préparation d'une forme solide selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, comprenant la cristallisation de ladite forme solide à partir d'un mélange de N-[(3-fluoro-4-méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide et d'un solvant ou d'un mélange de solvants, la forme solide étant la Forme 8.
- 10
- 15
23. Procédé selon la revendication 22, le sulfate de N-[(3-fluoro-4-méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide étant formé en ajoutant de l'acide sulfurique à du N-[(3-fluoro-4-méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide dans un solvant ou un mélange de solvants, éventuellement, le mélange de N-[(3-fluoro-4-méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl]-3-(méthoxyméthyl)-1-({4-[(2-oxopyridin-1-yl)méthyl]phényl)méthyl}pyrazole-4-carboxamide dans un solvant ou un mélange de solvants étant chauffé avant l'ajout de l'acide sulfurique.
- 20
- 25
- 30
24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 22 à 23, le solvant ou mélange de solvants comprenant de l'acétonitrile et/ou de l'acétone, éventuellement, le solvant étant l'acétonitrile.
- 35
25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 22 à 24, la cristallisation étant réalisée par

- ultrasonication et/ou cyclage de température du mélange,
éventuellement, le cyclage de température comprenant le cyclage de la température du mélange entre 30 à 50 °C et la température ambiante ; ou
5 éventuellement, le cyclage de température comprenant le cyclage de la température du mélange entre 30 à 50 °C et la température ambiante, et le cyclage de température étant réalisé pendant entre
10 18 et 24 heures.
26. Utilisation d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 dans la fabrication d'un médicament pour le traitement d'une
15 maladie ou affection médiée par la kallicréine plasmatique.