

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46266 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/675; C07F 9/6558; A61P 9/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2022**

-
- (21) N° Dépôt : **46266**
- (22) Date de Dépôt : **21.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **22.09.2016 WO PCT/EP2016/072562**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/073858 21.09.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91 4123 Allschwil (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **VON RAUMER, Markus ; LEUENBERGER, Daniel ; REBER, Stefan**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17771436.7**

-
- (54) Titre : **FORMES CRISTALLINES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des formes cristallines de chlorhydrate d'ester butylique 4- (R)-2-[[6- ((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidine-4-carbonyl]-amino]-3-phosphono-propionyl)-pipérazine-1-carboxylique, des procédés pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques comprenant lesdites formes cristallines, des compositions pharmaceutiques préparées à partir de telles formes cristallines et leur utilisation en tant que médicament, en particulier en tant qu'antagoniste du récepteur P2Y 12 .

Revendications

1. Forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino]-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique, caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants : 4,0°, 5,0° et 15,3°.
- 5 2. Forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino]-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique selon la revendication 1, caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants :
10 4,0°, 5,0°, 11,7°, 15,3° et 19,3°.
3. Forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino]-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique selon la revendication 1, caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants :
15 4,0°, 5,0°, 5,9°, 11,7°, 15,3°, 16,9°, 19,3°, 19,7° et 20,7°.
4. Procédé de préparation du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino]-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique sous une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où le procédé comprend les étapes suivantes :
20 a. addition d'acétone (10 à 30 en vol.) à une solution comprenant le chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino]-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique et un solvant non polaire (0,5 à 3,0 en vol.) à 45 à 60 °C, où le solvant non polaire est sélectionné parmi des (C₁₋₂)chloroalcanes ;
25 b. addition d'eau (0,3 à 0,7 en vol.) à 45 à 60 °C ;
c. agitation du mélange sous refroidissement d'une température qui va de 45 à 60 °C à une température inférieure ou égale à 30 °C pendant au moins 1 h ; et
d. isolation du matériau cristallin obtenu.
5. Procédé selon la revendication 4, où la quantité du solvant non polaire à l'étape a. va de
30 1,0 à 2,0 en vol. et où le solvant non polaire est le dichlorométhane.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 où, à l'étape c., le mélange est agité pendant entre 1 et 4 h à une température qui va de 45 à 60 °C avant d'être refroidi à une température entre 20 et 30 °C pendant 1 à 2 h.
7. Forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((*R*)-2-[[6-((*S*)-3-
35 méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino]-3-phosphono-propionyl)-

pipérazin-1-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation en tant que médicament.

8. Composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 comme ingrédient actif et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

9. Forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans la fabrication d'une composition pharmaceutique, où ladite composition pharmaceutique comprend le chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique comme ingrédient actif et au moins un matériau véhicule pharmaceutiquement acceptable.

10. Forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans la prévention ou le traitement de maladies sélectionnées dans le groupe consistant en les suivantes : syndromes coronariens aigus, ischémie périphérique, amaurose, accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire.

11. L'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'une maladie sélectionnée dans le groupe consistant en les suivantes : syndromes coronariens aigus, ischémie périphérique, amaurose, accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, où l'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci est obtenu à partir d'une forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-pipérazin-1-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

12. Forme cristalline du chlorhydrate de l'ester butylique de l'acide 4-((R)-2-{{6-((S)-3-méthoxy-pyrrolidin-1-yl)-2-phényl-pyrimidin-4-carbonyl]-amino}-3-phosphono-propionyl)-

3

pipérazin-1-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour une utilisation dans la fabrication d'une composition pharmaceutique pour la prévention ou le traitement de maladies sélectionnées dans le groupe consistant en les suivantes : syndromes coronariens aigus, ischémie périphérique, amaurose, accident vasculaire cérébral ischémique et accident

5 ischémique transitoire.