

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 48051 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/415; C07D 231/18; A61P 29/00**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **48051**
- (22) Date de Dépôt : **23.04.2019**
- (30) Données de Priorité : **23.04.2018 GB 201806578**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/060311 23.04.2019**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP19721230.1
- (71) Demandeur(s) : **Inflazome Limited, 88 Harcourt Street Dublin 2 (IE)**
- (72) Inventeur(s) : **MILLER, David ; MACLEOD, Angus ; DEL RIO GANCEDO, Susana ; STRATFORD, Samuel Alexander**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **UN SEL DE SODIUM DU N-((1,2,3,5,6,7-HEXAHYDRO-S-INDACEN-4 - YL)CARBAMOYL)-1-ISOPROPYL-1H-PYRAZOLE-3-SULFONAMIDE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un sel de sodium de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacèn- 4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide et des hydrates, solvates et formes polymorphes de celui-ci. La présente invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant ce composé, et l'utilisation de ce composé dans le traitement et la prévention de troubles médicaux et de maladies, plus particulièrement par inhibition de NLRP3.

Revendications

1. Sel de sodium du N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide, ou un hydrate ou un solvate de celui-ci.
2. Sel selon la revendication 1, dans lequel le sel est un sel monosodique.
3. Sel selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le sel est un monohydrate.
4. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le sel est cristallin.
5. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel le sel est un sel monosodique cristallin de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide monohydrate.
6. Forme polymorphe du sel selon la revendication 5, ayant un spectre de XRPD comprenant des pics à : $4,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, et $20,6^\circ 2\theta$, tous $6,0,2^\circ 2\theta$.
7. Forme polymorphe du sel selon la revendication 5 ou 6, ayant un spectre de XRPD dans lequel les 10 pics les plus intenses comprennent 5 pics ou plus qui ont une valeur 2θ sélectionnée parmi : $4,3^\circ 2\theta$, $6,2^\circ 2\theta$, $6,7^\circ 2\theta$, $7,3^\circ 2\theta$, $8,7^\circ 2\theta$, $9,0^\circ 2\theta$, $12,1^\circ 2\theta$, $15,8^\circ 2\theta$, $16,5^\circ 2\theta$, $18,0^\circ 2\theta$, $18,1^\circ 2\theta$, $20,6^\circ 2\theta$, $21,6^\circ 2\theta$, et $24,5^\circ 2\theta$, tous $6,0,2^\circ 2\theta$.
8. Procédé de préparation d'un sel de sodium du N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide, comprenant :
 - (a) la mise en contact de l'acide libre de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide et d'une source d'ions sodium en présence d'un ou plusieurs solvants polaires pour former un mélange ; et
 - (b) l'obtention d'un sel de sodium solide de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide à partir du mélange.
9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel les un ou plusieurs solvants polaires utilisés à l'étape (a) comprennent de l'eau et un solvant organique aprotique polaire.

10. Procédé de préparation d'un sel monosodique cristallin de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide monohydrate sous la forme polymorphe selon la revendication 6 ou 7, comprenant :

(a) la mise en contact de l'acide libre de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide et d'une source d'ions sodium en présence d'eau et facultativement d'un solvant organique polaire aprotique pour former une solution ; ou la dissolution du sel monosodique de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide dans un mélange de solvant comprenant de l'eau et facultativement un solvant organique polaire aprotique pour former une solution ; et

(b) l'obtention d'un sel monosodique cristallin de N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide monohydrate sous la forme polymorphe selon la revendication 6 ou 7 à partir de la solution.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, dans lequel le solvant organique aprotique polaire utilisé à l'étape (a) est l'acétone.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, dans lequel le sel de sodium du N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacén-4-yl)carbamoyl)-1-isopropyl-1H-pyrazole-3-sulfonamide est obtenu à l'étape (b) par addition d'un anti-solvant.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel l'anti-solvant est le méthyl tert-butyl éther.

14. Composition pharmaceutique comprenant un sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou une forme polymorphe selon la revendication 6 ou 7, et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou la forme polymorphe selon la revendication 6 ou 7, ou la composition pharmaceutique selon la revendication 14, pour leur utilisation en médecine.

16. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou la forme polymorphe selon la revendication 6 ou 7, ou la composition pharmaceutique selon la revendication 14, pour leur utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie, d'un trouble ou d'une affection, dans lequel la maladie, le trouble ou l'affection est sélectionné parmi :

(i) une inflammation ;

- (ii) une maladie auto-immune ;
- (iii) un cancer ;
- (iv) une infection ;
- (v) une maladie du système nerveux central ;
- (vi) une maladie métabolique ;
- (vii) une maladie cardiovasculaire ;
- (viii) une maladie respiratoire ;
- (ix) une maladie hépatique ;
- (x) une maladie rénale ;
- (xi) une maladie oculaire ;
- (xii) une maladie cutanée ;
- (xiii) une affection lymphatique ;
- (xiv) un trouble psychologique ;
- (xv) la maladie du greffon contre l'hôte ;
- (xvi) l'allodynie ; et
- (xvii) toute maladie dans laquelle il a été déterminé qu'un individu portait une mutation de NLRP3 non silencieuse, somatique ou de la lignée germinale.

17. Sel selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou la forme polymorphe selon la revendication 6 ou 7, ou la composition pharmaceutique selon la revendication 14, pour leur utilisation dans le traitement ou la prévention d'une maladie, d'un trouble ou d'une affection, dans lequel la maladie, le trouble ou l'affection est sélectionné parmi :

- (i) le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) ;
- (ii) le syndrome de Muckel-Wells (MWS) ;
- (iii) le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (SFAF) ;
- (iv) la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (syndrome CINCA) ;
- (v) la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ;
- (vi) le syndrome PAPA (arthrite pyogène, pyoderma gangrenosum et acné),
- (vii) le syndrome de fièvre périodique avec hyperimmunoglobulinémie D (HIDS) ;
- (viii) le syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAPS) ;
- (ix) l'arthrite idiopathique juvénile systémique ;
- (x) la maladie de Still de l'adulte (AOSD) ;
- (xi) la polychondrite récurrente ;
- (xii) le syndrome de Schnitzler ;

- (xiii) le syndrome de Sweet ;
- (xiv) la maladie de Behcet ;
- (xv) le syndrome anti-synthétase ;
- (xvi) un déficit de l'antagoniste du récepteur à l'interleukine-1 (DIRA) ; et
- (xvii) une haploinsuffisance d'A20 (HA20).