

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50817 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4985; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **29.10.2021**
- 
- (21) N° Dépôt : **50817**
- (22) Date de Dépôt : **01.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **02.07.2015 US 201562188468 P**
- (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**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19196939.3**
- 
- (54) Titre : **FORMES ET FORMULATIONS SOLIDES 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 : La présente demande concerne des formes cristallines 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 base libre et aux formes cristallines de ses sels, compositions de celles-ci et utilisations en médecine.

## Revendications

**1.** Composition comprenant du maléate 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 cristallin de Forme A, **caractérisée par** un diagramme de diffraction X de poudre avec au moins cinq pics choisis dans le groupe constitué par 5,3, 9,8, 10,6, 11,6, 13,5, 13,8, 13,9, 14,3, 15,3, 15,6, 15,8, 15,9, 16,6, 17,4, 17,5, 18,7, 19,3, 19,6, 19,8, 20,0, 20,9, 21,3, 22,1, 22,3, 22,7, 23,2, 23,4, 23,7, 23,9, 24,5, 24,8, 25,2, 25,6, 26,1, 26,4, 26,7, 26,9, 27,1, 27,6, 28,8, 29,5, 30,0, 30,3, 30,9, 31,5, 31,9, 32,5, 34,0 et 35,1, les positions des pics étant mesurées en  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ , dans laquelle le diagramme de diffraction X de poudre a été acquis en utilisant une source de rayonnement Cu-K $\alpha_1$ .

**2.** Composition selon la revendication 1, dans laquelle le maléate 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 cristallin de Forme A est **caractérisé par** un diagramme de diffraction X de poudre en transmission comprenant des pics à 5,3, 9,8, 10,6, 11,6 et 19,3  $^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

**3.** Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le maléate 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 cristallin est en outre **caractérisé par** la présence d'eau dans la structure cristalline avec une stœchiométrie relative au (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide qui est équivalente à un monohydrate.

**4.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la composition est une composition pharmaceutique solide adaptée à une administration orale, comprenant en outre un excipient pharmaceutique.

**5.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle les pics sont présents lorsque la diffraction X de poudre en réflexion est exécutée en utilisant un diffractomètre de poudre à rayons X Bruker D8 Advance équipé d'un détecteur LynxEye et fonctionnant en mode de géométrie de réflexion de Bragg-Brentano, avec une tension de tube de 40 kV et un courant de 40 mA, une fente de divergence variable avec une fenêtre de 3°, une taille d'incrément de 0,02  $^{\circ}2\theta$ , une rotation d'échantillon de 0,5 rps et une durée d'incrément de 37 secondes.

**6.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le maléate 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 cristallin est en outre **caractérisé par** un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage comprenant un pic endothermique à 174 °C.

**7.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le maléate 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 cristallin est en outre **caractérisé par** une isotherme de sorption dynamique de vapeur présentant une variation de teneur en eau de 0,5 % entre 20 % d'humidité relative et 80 % d'humidité.

**8.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le maléate 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 cristallin est en outre **caractérisé par** un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage comprenant un pic endothermique à 174 °C et une isotherme de sorption dynamique de vapeur présentant une variation de teneur en eau de 0,5 % entre 20 % d'humidité relative et 80 % d'humidité.

**9.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle la composition comprend en outre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

**10.** Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour une utilisation dans le traitement d'une maladie hyperproliférative, dans laquelle la maladie hyperproliférative est choisie dans le groupe constitué par la leucémie lymphoïde chronique, la leucémie lymphoïde à petits lymphocytes, le lymphome non hodgkinien, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome à cellules du manteau, le lymphome folliculaire, le syndrome lymphoprolifératif à cellules B, la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B et la macroglobulinémie de Waldenström.

**11.** Composition pour utilisation selon la Revendication 10, dans laquelle la maladie hyperproliférative est la leucémie lymphoïde chronique.

**12.** Composition pour utilisation selon la Revendication 10, dans laquelle la maladie hyperproliférative est la leucémie lymphoïde à petits lymphocytes.

**13.** Composition pour utilisation selon la Revendication 10, dans laquelle la maladie hyperproliférative est le lymphome à cellules du manteau.

**14.** Composition pour utilisation selon la Revendication 10, dans laquelle la maladie hyperproliférative est la macroglobulinémie de Waldenström.