

(12) BREVET D'INVENTION

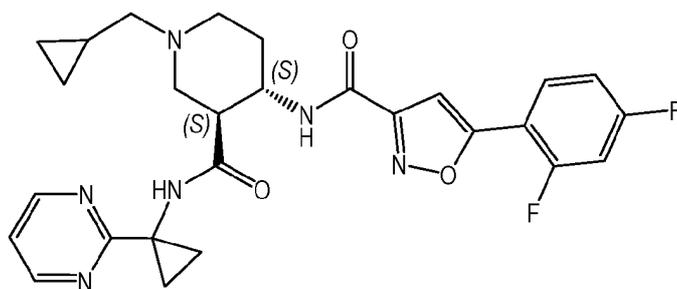
- (11) N° de publication : **MA 51664 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/506; A61P 29/00; C07D 413/14; A61P 37/06; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.05.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **51664**
- (22) Date de Dépôt : **25.01.2019**
- (30) Données de Priorité : **26.01.2018 WO PCT/EP2018/051938**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/051819 25.01.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Hegenheimermattweg 91 4123 Allschwil (CH)**
- (72) Inventeur(s) : **GUERRY, Philippe ; VON RAUMER, Markus**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

-
- (54) Titre : **FORMES CRISTALLINES DE L'ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR CXCR7 D'ACIDE (3S,4S)-1-CYCLOPROPYLMÉTHYL-4-([5-(2,4-DIFLUORO-PHÉNYL)-ISOXAZOLE-3-CARBONYL]-AMINO)-PIPÉRIDINE-3-CARBOXYLIQUE (1-PYRIMIDIN-2-YL-CYCLOPROPYL)-AMIDE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des formes cristallines de l'acide (3S,4S)-1-Cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazole-3-carbonyl]- amino}-piperidine-3-carboxylique (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)- amide ; des procédés pour leur préparation, et des compositions pharmaceutiques contenant de telles formes cristallines. Le composé agit en tant que modulateur du récepteur CXCR7 et est donc utile pour le traitement du cancer.

Revendications

1. Forme cristalline du (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique



5

a. où ladite forme cristalline est une forme cristalline 1 caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants : $3,6^\circ$, $8,2^\circ$ et $18,3^\circ$; ou

10 b. où ladite forme cristalline est une forme cristalline 2 caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$ et $10,9^\circ$; ou

c. où ladite forme cristalline est une forme cristalline 3 caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants : $8,2^\circ$, $17,9^\circ$ et $21,0^\circ$;

15 où ledit diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est obtenu en utilisant des rayonnements Cu $K\alpha_1$ et $K\alpha_2$ combinés sans soustraction des raies de diffraction dues au rayonnement $K\alpha_2$; et où l'exactitude des valeurs de 2θ est dans la plage de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

20 2. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-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 : $3,6^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$ et $18,3^\circ$; où ledit diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est obtenu en utilisant des rayonnements Cu $K\alpha_1$ et $K\alpha_2$ combinés sans soustraction des raies de diffraction dues au rayonnement $K\alpha_2$; et où l'exactitude des valeurs de 2θ est dans la plage de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

25 3. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-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 : $3,6^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$, $8,7^\circ$, $9,1^\circ$, $10,8^\circ$, $13,9^\circ$, $17,0^\circ$, $17,5^\circ$ et $18,3^\circ$; où ledit diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est obtenu en utilisant des rayonnements Cu $K\alpha_1$ et $K\alpha_2$

combinés sans soustraction des raies de diffraction dues au rayonnement $K\alpha_2$; et où l'exactitude des valeurs de 2θ est dans la plage de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

4. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une
5 quelconque des revendications 2 à 3, avec laquelle un événement endothermique est observé dans la plage de $259^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$, comme déterminé par calorimétrie différentielle à balayage.

5. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une
quelconque des revendications 2 à 4, où ladite forme cristalline est un anhydrate.

10 6. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une
quelconque des revendications 2 à 5, qui peut être obtenue par :

a) mélange de 10 mg de (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique avec 1 ml de méthanol ou
15 mélange de 20 mg de (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique avec 1 ml d'un mélange à 3:1
de méthanol et d'acétonitrile ;

b) dissolution du (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique par chauffage à $65^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$
20 avec un gradient de $0,1^\circ\text{C}/\text{min}$;

c) refroidissement du mélange à $20^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ en utilisant un gradient de $0,1^\circ\text{C}/\text{min}$; et

d) filtration et séchage du produit.

7. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon la
25 revendication 1, caractérisée par

a. la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ
suivants : $6,7^\circ$, $8,5^\circ$, $10,9^\circ$, $13,2^\circ$ et $14,5^\circ$; ou

b. la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ
suivants : $6,8^\circ$, $8,2^\circ$, $14,1^\circ$, $17,9^\circ$ et $21,0^\circ$;

30 où ledit diagramme de diffraction des rayons X sur poudre est obtenu en utilisant des rayonnements $\text{Cu } K\alpha_1$ et $K\alpha_2$ combinés sans soustraction des raies de diffraction dues au rayonnement $K\alpha_2$; et où l'exactitude des valeurs de 2θ est dans la plage de $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon la revendication 7, caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants : 6,7°, 8,5°, 10,9°, 13,2° et 14,5°, où ladite forme cristalline est un anhydrate.
- 5 9. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon la revendication 7, caractérisée par la présence de raies sur le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre aux angles de réfraction 2θ suivants : 6,8°, 8,2°, 14,1°, 17,9° et 21,0°, où ladite forme cristalline est un dihydrate.
- 10 10. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation en tant que médicament.
11. Composition pharmaceutique comprenant, comme ingrédient actif, une forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
- 15 12. Utilisation d'une forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans la fabrication d'une composition pharmaceutique, où ladite composition pharmaceutique comprend, comme ingrédient actif, le composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique et au moins un matériau véhicule pharmaceutiquement acceptable.
- 20 13. Forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour une utilisation dans la prévention ou le traitement d'un cancer, de maladies auto-immunes, de maladies inflammatoires, d'un rejet de greffe ou d'une fibrose.
- 25 14. Utilisation d'une forme cristalline du composé qu'est le (1-pyrimidin-2-yl-cyclopropyl)-amide de l'acide (3S,4S)-1-cyclopropylméthyl-4-[[5-(2,4-difluoro-phényl)-isoxazol-3-carbonyl]-amino]-pipéridin-3-carboxylique selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans la préparation d'un médicament indiqué dans la prévention ou le traitement d'un cancer, de maladies auto-immunes, de maladies inflammatoires, d'un rejet de greffe ou d'une fibrose.
- 30