

(12) BREVET D'INVENTION

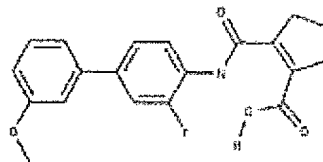
- (11) N° de publication : **MA 51998 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/16; C07C 233/60; A61P 37/00**
- (43) Date de publication : **31.05.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **51998**
- (22) Date de Dépôt : **15.03.2019**
- (30) Données de Priorité : **16.03.2018 EP 18162244**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/056560 15.03.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Immunic AG, Lochhamer Schlag 21 82166 Gräfelfing (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **KOHLHOF, Hella ; GRÖPPEL, Manfred ; VITT, Daniel ; MÜHLER, Andreas**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**

-
- (54) Titre : **NOUVEAUX POLYMORPHES DE SEL DE CALCIUM EN TANT QU'AGENTS ANTI-INFLAMMATOIRES, IMMUNOMODULATEURS ET ANTI-PROLIFÉRATIFS**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un polymorphe cristallin blanc A du sel de Ca d'un composé de formule I ou un solvate et/ou un hydrate de celui-ci avec un rapport molaire d'un composé de formule I ou un solvate et/ou un hydrate de celui-ci à du calcium de l'ordre de $2 \pm 0,3$. L'invention concerne particulièrement un composé de formule I ou un solvate et/ou un hydrate de celui-ci qui est caractérisé par un motif de diffraction de rayons X sur poudre ayant des pics caractéristiques exprimés en degrés 2 θ à $\pm 0,2$ des valeurs indiquées ci-dessous : 2 θ = 5,91°, 9,64°, 16,78°, 17,81°, 19,81°, 25,41°. L'invention concerne, plus particulièrement, de nouveaux polymorphes de sels de calcium du sel de Ca d'un composé de formule I ou un solvate et/ou un hydrate de celui-ci qui inhibe la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), un procédé pour leur fabrication, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation dans le traitement et la prévention de maladies, notamment leur utilisation dans des maladies présentant un avantage dans l'inhibition de la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH).

Revendications

1. Polymorphe cristallin blanc A de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I



formule I

avec un rapport molaire dudit composé selon la formule I au calcium de $2 \pm 0,3$, caractérisé par

un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre présentant des pics caractéristiques exprimés en degrés 2theta à $\pm 0,2$ des valeurs 2theta = 5,91°; 9,64°; 16,78°; 17,81°; 19,81°; 25,41°.

2. Polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I selon la revendication 1, les pics caractéristiques ayant un degré 2theta à $\pm 0,2$ des valeurs indiquées ci-dessous :

Tableau 1 : Liste des pics du polymorphe A du sel de Ca du vidofludimus

Angle 2theta °	valeur d Angstrom	Intensité
5,91	14,95	vs
6,83	12,93	vw
9,64	9,17	w
11,33	7,80	w
11,82	7,48	w
12,98	6,81	vw
13,70	6,46	vw
14,27	6,20	vw
15,04	5,89	w
15,44	5,73	vw
16,78	5,28	s
17,81	4,98	m
18,25	4,86	w
18,58	4,77	vw
19,39	4,57	w
19,81	4,48	w

20,53	4,32	VW
21,26	4,18	VW
22,63	3,93	VW
23,16	3,84	VW
23,96	3,71	W
24,73	3,60	VW
25,41	3,50	S
26,12	3,41	W
26,44	3,37	W
27,25	3,27	W
27,55	3,24	W
28,45	3,13	W
28,91	3,09	VW
29,29	3,05	W
29,89	2,99	W
30,77	2,90	W
31,22	2,86	VW
31,60	2,83	W
32,13	2,78	W
33,25	2,69	VW
33,98	2,64	W
34,48	2,60	W
35,12	2,55	VW

tel que montré dans la figure 1.

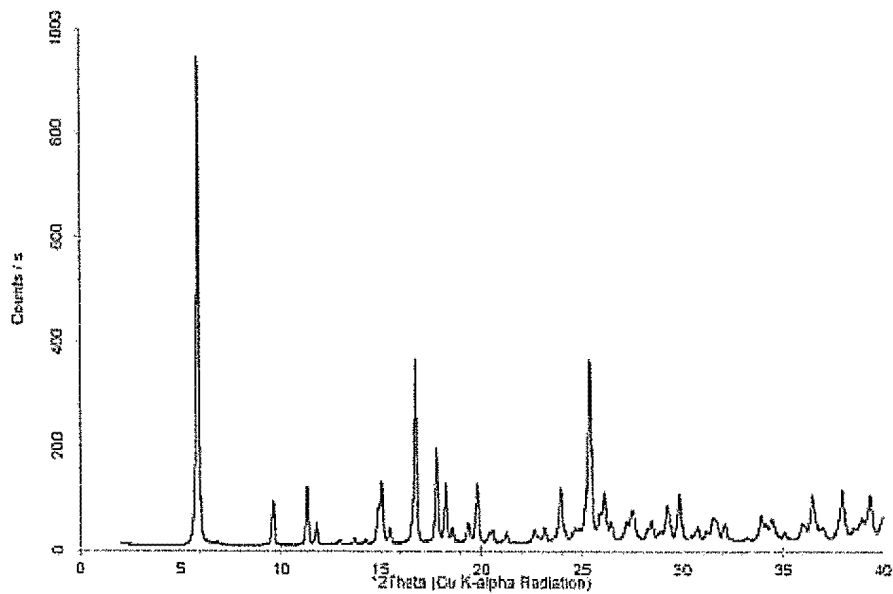


Figure 1. PXRD du polymorphe A de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I

3. Polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I selon la revendication 1 ou 2 qui est caractérisé par un spectre d'absorption FT Raman ayant les pics caractéristiques suivants exprimés en cm^{-1} 1664, 1624, 1617, 1532, 1449, 1338 comme le montre la figure 2.

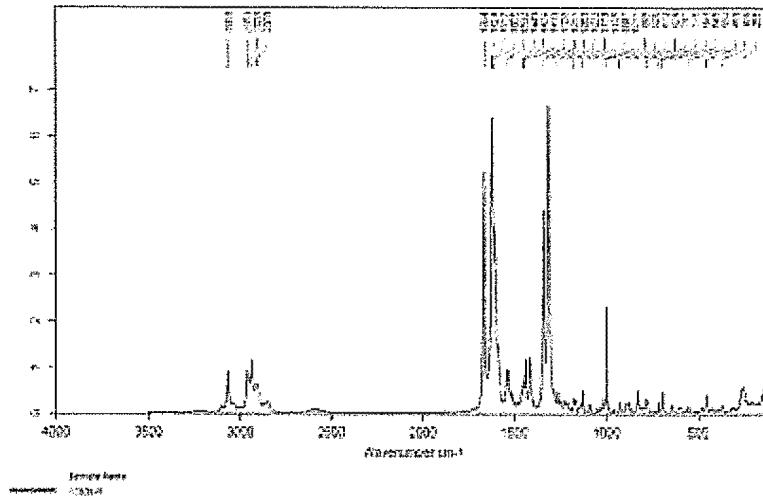


Figure 2 : Spectre Raman du polymorphe A de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I

4. Polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 qui est caractérisé par un spectre d'absorption FT Raman ayant les pics caractéristiques exprimés en cm^{-1} 1980, 1659, 1584, 1335, 1145, comme le montrent les figures 3a et 3b.

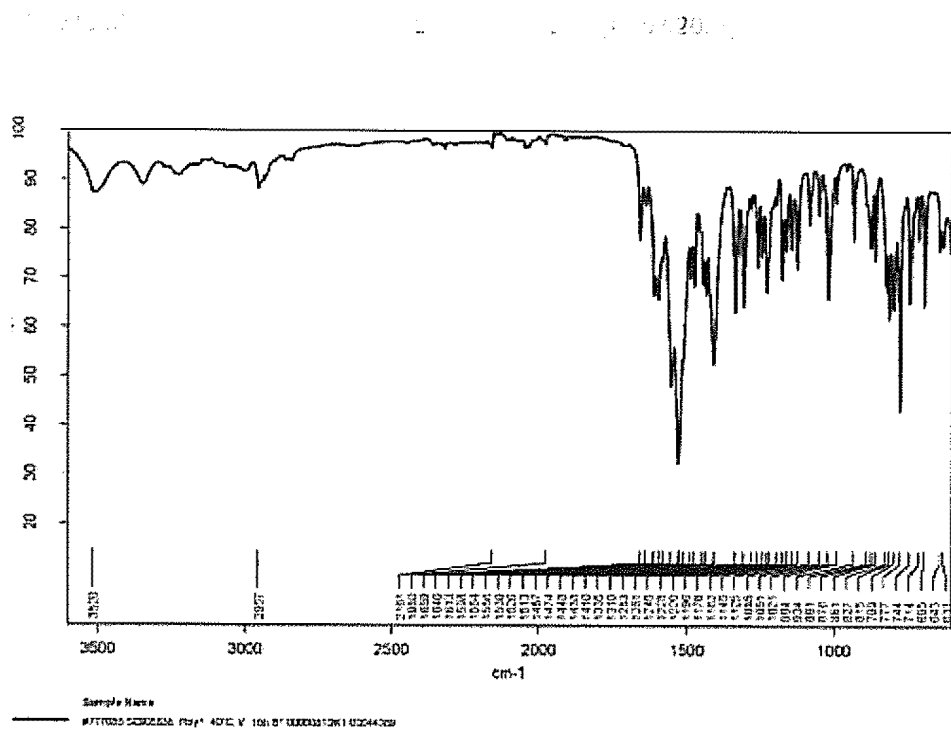


Figure 3a : Spectre IR du polymorphe A de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I, région complète

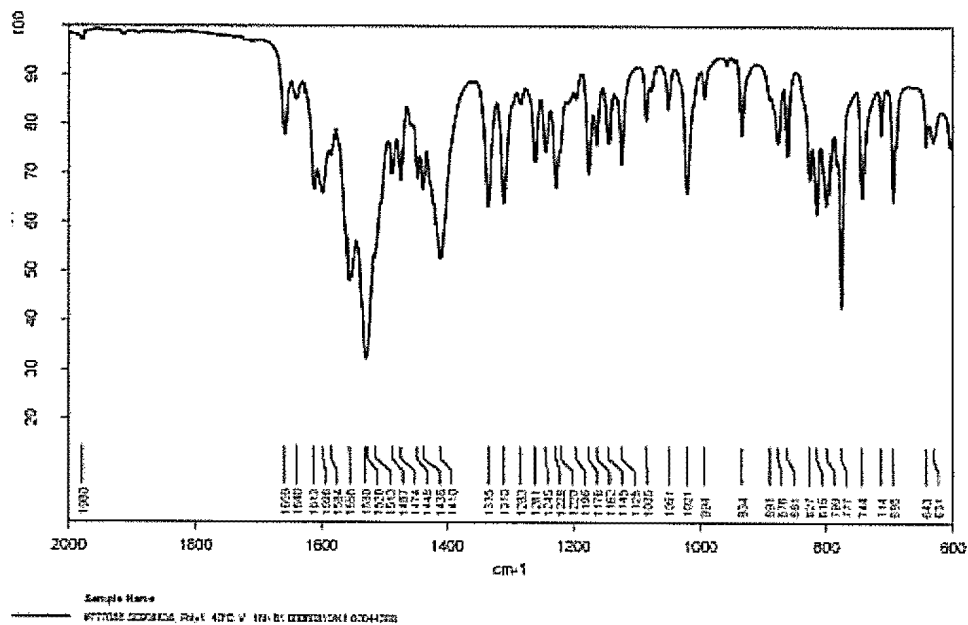


Figure 3b : Spectre IR du polymorphe A de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I, région des empreintes digitales

- Polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 qui est caractérisé par un spectre $^1\text{H-NMR}$ dans le DMSO ayant des pics caractéristiques exprimés en ppm, 15,2; 8,3; 7,6; 7,5; 7,4; 7,2; 6,8; 3,8; 2,7; 1,6 tel que montré dans la figure 4.

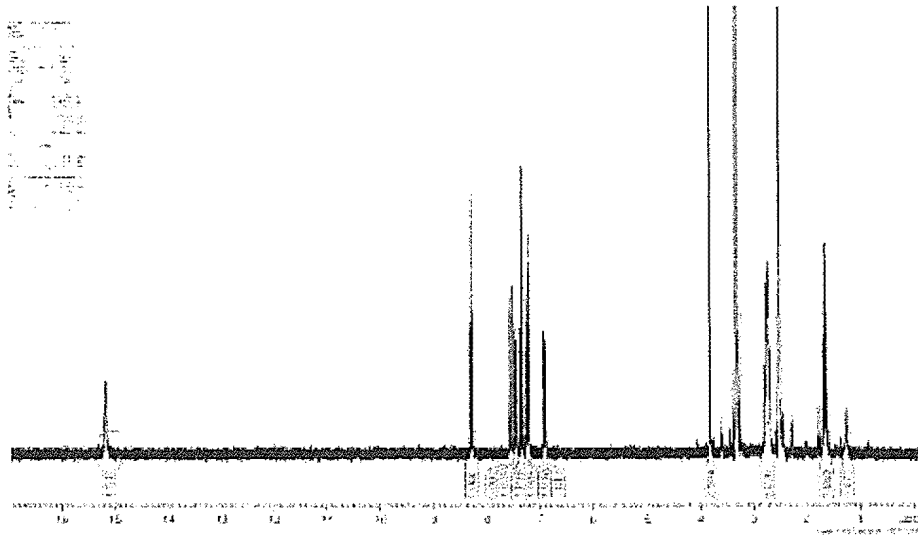


Figure 4 : Spectre $^1\text{H-NMR}$ du polymorphe A de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I

- Polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, le rapport molaire d'un composé selon la formule I à l'eau étant d'environ 1:1.
- Formulation pharmaceutique comprenant un polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6.
- Formulation pharmaceutique selon la revendication 7, le polymorphe cristallin blanc A de l'hydrate du sel de Ca d'un composé de formule I ayant une teneur en THF inférieure à 720 ppm.
- Polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 ou formulation pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8 pour utilisation en tant que médicament.
- Utilisation d'un polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon une quelconque des revendications 1 à 6 ou une formulation selon la revendication 7 ou 8 dans le traitement d'une maladie ou une indication thérapeutique choisie parmi le groupe comprenant le rhumatisme, les troubles immunologiques aigus, les maladies auto-immunes, les maladies

provoquées par une prolifération de cellules malignes, les maladies inflammatoires, les maladies causées par des infestations protozoaires chez l'homme et l'animal, les maladies causées par des infections virales et *Pneumocystis carinii*, la fibrose, l'uvéite, la rhinite, l'asthme, l'athropathie, les réactions du greffon contre l'hôte et de l'hôte contre le greffon, l'arthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique, le lupus érythémateux, les maladies inflammatoires de l'intestin et le psoriasis.

11. Procédé de fabrication d'un polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, le procédé comprenant les étapes
 - de fourniture d'un composé de formule I, également appelé vidofludimus de Ca, ou d'un solvant et/ou d'un hydrate de celui-ci, de préférence un polymorphe cristallin du sel de Ca du vidofludimus ou d'un solvant et/ou d'un hydrate de celui-ci,
 - de lavage du sel de Ca du vidofludimus ou d'un solvant et/ou d'un hydrate de celui-ci avec un solvant organique aprotique choisi de préférence dans le groupe comprenant DMF, DMSO, NMP, THF, acétone, dioxane, 2-Me THF ou méthanol/CH₂Cl₂ (1:3), de préférence avec de l'acétone, et
 - de réduction en bouillie du vidofludimus de Ca isolé ou d'un solvant et/ou d'un hydrate de celui-ci obtenu dans un solvant alcoolique et ajout d'eau à la bouillie.

12. Procédé de fabrication d'un polymorphe A cristallin blanc de l'hydrate du sel de Ca d'un composé selon la formule I tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 selon la revendication 11, le procédé comprenant les étapes
 - a) d'ajout d'un solvant organique et d'eau à un mélange d'hydroxyde de calcium et d'acide libre d'un composé selon la formule I ou d'un solvate et/ou d'un hydrate de celui-ci
 - b) d'agitation de la suspension obtenue à l'étape a) jusqu'à l'obtention d'une solution, la suspension étant de préférence chauffée à 25 - 30°C
 - c) d'évaporation au moins partielle dudit solvant organique et de l'eau pour obtenir une suspension du sel de calcium d'un composé selon la formule I ou d'un solvate et/ou d'un hydrate de celui-ci
 - d) d'ajout d'un solvant organique aprotique, entièrement mélangeable avec de l'eau, à ladite suspension du sel de calcium d'un composé selon la formule I ou d'un solvate et/ou d'un hydrate de celui-ci, obtenue à l'étape c)
 - e) d'agitation de la suspension obtenue à l'étape d), la suspension étant de préférence chauffée à 15 - 25°C
 - f) de récupération du sel de calcium d'un composé selon la formule I ou d'un solvate et/ou d'un hydrate de celui-ci à partir du mélange obtenu à l'étape e), et
 - g) de lavage du sel de calcium d'un composé selon la formule I ou d'un solvate et/ou d'un hydrate de celui-ci obtenu à l'étape f) avec le solvant organique aprotique mentionné à l'étape d).
 - h) de réduction en bouillie du sel de calcium isolé d'un composé selon la formule I ou d'un solvate et/ou d'un hydrate de celui-ci obtenu à l'étape g) dans un solvant alcoolique à 15 - 80°C
 - i) d'ajout d'eau à la bouillie obtenue à l'étape h) à 15 - 85°C

- j) de récupération du polymorphe cristallin A de l'hydrate du sel de calcium d'un composé selon la formule I à partir du mélange obtenu à l'étape i), et
 - k) de lavage du polymorphe cristallin A de l'hydrate du sel de calcium d'un composé selon la formule I obtenu à l'étape j) avec le solvant organique aprotique mentionné à l'étape d).
13. Procédé de fabrication d'un polymorphe cristallin selon la revendication 12, une étape de séchage étant ajoutée après les étapes g) et k), suivie éventuellement d'une étape de broyage et éventuellement d'une étape de recristallisation.
14. Procédé de fabrication d'un polymorphe cristallin selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, la solution étant filtrée et le filtre étant ensuite lavé avec ledit solvant organique après l'étape b) et avant l'étape c).