

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53427 B1**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/69; A61K 33/22; C07F 5/02; A61P 35/00; A61P 29/00**

-
- (21) N° Dépôt : **53427**
- (22) Date de Dépôt : **21.08.2019**
- (30) Données de Priorité : **22.08.2018 US 201862721113 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/072341 21.08.2019**
- (71) Demandeur(s) : **Astrazeneca AB 151 85 Södertälje, (SE)**
- (72) Inventeur(s) : **WU, Dedong**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :19758683.7

(54) Titre : **INHIBITEURS DE L'ARGINASE ET LEURS MÉTHODES D'UTILISATION**

(57) Abrégé : L'invention concerne le (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide cristallin sous la forme D et sous la Forme E : Formule (I) ; le (3R,5R)-8-hydroxy-3-((S)-4-isopropyl-2,2-diméthyl-5-oxoimidazolidin-1-yl)-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-6-one ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ou la forme cristalline 1 de celui-ci : Formule (II) ; et des compositions pharmaceutiques et des méthodes d'utilisation associées.

Revendications

1. Forme cristalline D de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide **caractérisée par** un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant (a) au moins 3 pics choisis parmi 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9, et 22,5 degrés $2\theta \pm 0,2^\circ$; ou (b) au moins 5 pics choisis parmi 7,8, 19,2, 15,0, 16,4, 13,1, 13,7, 26,4, 19,8, 17,9, et 22,5 degrés $2\theta \pm 0,2^\circ$.

2. Forme cristalline D de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 1, **caractérisée en outre par** une courbe de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) qui comprend un endotherme à environ 214 °C.

3. Composition pharmaceutique comprenant la forme cristalline D de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 1 ou 2 et un support pharmaceutiquement acceptable.

4. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 1 ou 2 et un support pharmaceutiquement acceptable, au moins environ 85 %, ou au moins environ 90 %, ou au moins environ 95 %, ou au moins environ 96 %, ou au moins environ 97 %, ou au moins environ 98 %, ou au moins environ 99 %, ou au moins environ 99,5 % de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide étant sous forme D.

5. Composition pharmaceutique pour une utilisation dans le traitement d'un cancer comprenant une quantité efficace de la forme cristalline D de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 1 ou 2.

6. Forme cristalline D de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 1 ou 2 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer.

7. Forme cristalline E de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide **caractérisée par** un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant au moins 3 pics choisis parmi 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 et 25,4 degrés $2\theta \pm 0,2^\circ$; ou (b) au moins 5 pics choisis parmi 12,3, 18,8, 9,3, 14,2, 14,1, 19,8, 26,2, 17,3, 7,1 et 25,4 degrés $2\theta \pm 0,2^\circ$.

8. Forme cristalline E de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 7, **caractérisée en outre par** une courbe de calorimétrie différentielle à balayage (DSC) qui comprend un endotherme à environ 125 °C.

9. Composition pharmaceutique comprenant la forme cristalline E de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 7 ou 8 et un support pharmaceutiquement acceptable.

10. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace de la forme E de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 7 ou 8 et un support pharmaceutiquement acceptable, au moins environ 85 %, ou au moins environ 90 %, ou au moins environ 95 %, ou au moins environ 96 %, ou au moins environ 97 %, ou au moins environ 98 %, ou au moins environ 99 %, ou au moins environ 99,5 % de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide étant sous forme E.

11. Composition pharmaceutique pour une utilisation dans le traitement d'un cancer comprenant une quantité efficace de la forme cristalline E de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 7 ou 8.

12. Forme cristalline E de (S)-2-amino-N-((3R,5R)-8-hydroxy-6-oxo-7-oxa-1-aza-8-boraspéro[4.7]dodécane-3-yl)-3-méthylbutanamide selon la revendication 7 ou 8 pour une utilisation dans le traitement d'un cancer.