

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 54063 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/14; A61P 35/00**

(43) Date de publication :  
**28.06.2023**

---

(21) N° Dépôt :  
**54063**

(22) Date de Dépôt :  
**30.10.2019**

(30) Données de Priorité :  
**31.10.2018 EP 18306430**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2019/079621 30.10.2019**

(71) Demandeur(s) :  
• **Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**  
• **Vernalis (R&D) Limited, Granta Park Cambridge CB21 6GB (GB)**

(72) Inventeur(s) :  
**LYNCH, Michael ; VILLARD, Frédéric ; MOUCHET, Patrick ; TAULELLE, Pascal ; MASSON, Ludovic**

(74) Mandataire :  
**TOUNINA CONSULTING**

---

(54) Titre : **NOUVEAU SEL D'UN INHIBITEUR DE BCL-2, FORME CRISTALLINE APPARENTÉE, SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LE CONTENANT**

(57) Abrégé : L'invention concerne un nouveau sel et des formes cristallines associées du composé (A), le sel étant le sel de sulfate d'hydrogène, caractérisé par son diagramme de diffraction de rayons X sur poudre, son procédé de préparation et des compositions pharmaceutiques le contenant.

REVENDEICATIONS

1. Sel hydrogénosulfate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (Composé A, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>).

2. Forme cristalline I du sel hydrogénosulfate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (Composé A, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) selon la revendication 1, dans laquelle la forme cristalline présente un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre présentant les raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2 thêta, exprimé en degrés  $\pm 0,2^\circ$ ) : 5,55 ; 6,62 et 7,39.

3. Forme cristalline I du sel hydrogénosulfate de 5-(5-chloro-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phényl)-*N*-(5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (Composé A, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) selon la revendication 1, dans laquelle la forme cristalline présente un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre présentant au moins 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou l'ensemble des raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2 thêta, exprimé en degrés  $\pm 0,2^\circ$ ) : 5,55 ; 5,62 ; 6,62 ; 7,39 ; 10,17 ; 11,49 ; 11,83 ; 16,01 ; 16,54 ; 17,04 ; 18,98 ; 19,18 ; 21,90 ; 22,28 ; 24,89.

4. Forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle présente un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre ayant les raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2 thêta, exprimé en degrés  $\pm 0,2^\circ$ ) : 5,55 ; 5,62 ; 6,62 ; 7,39 ; 10,17 ; 11,49 ;

11,83 ; 16,01 ; 16,54 ; 17,04 ; 18,98 ; 19,18 ; 21,90 ; 22,28 ; 24.89.

5. Forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon la revendication 4, caractérisée en ce qu'elle présente le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre suivant, mesuré à l'aide d'un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator et exprimé en termes de position de ligne (angle de Bragg  $2\theta$ , exprimé en degrés  $\pm 0,2^\circ$ ) et de distances interplanaires  $d$  (exprimées en Å) :

N° de ligne	Angle $2\theta$ (degrés)	Distance interplanaire (Å)
1	5,55	15,93
2	5,62	15,73
3	6,62	13,36
4	7,39	11,95
5	10,17	8,70
6	11,49	7,70
7	11,83	7,48
8	16,01	5,53
9	16,54	5,36
10	17,04	5,20
11	18,98	4,67
12	19,18	4,63
13	21,90	4,06
14	22,28	3,99
15	24,89	3,58

6. Forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle présente un spectre  $^{13}\text{C}$  CP/MAS RMN à l'état solide

présentant les pics suivants (exprimés en ppm  $\pm$  0,2 ppm) :

173,31 ppm, 155,32 ppm, 140,46 ppm, 139,19 ppm, 137,42 ppm,  
134,68 ppm, 131,65 ppm, 131,14 ppm, 129,37 ppm, 126,32 ppm,  
118,77 ppm, 117,36 ppm, 116,54 ppm, 113,61 ppm, 112,69 ppm,  
110,74 ppm, 102,33 ppm, 101,45 ppm, 63,06 ppm, 57,19 ppm,  
54,87 ppm, 52,06 ppm, 44,71 ppm, 43,94 ppm, 34,42 ppm,  
32,89 ppm, 31,28 ppm, 30,66 ppm, 14,40 ppm, 13,34 ppm,  
12,49 ppm et 10,50 ppm.

7. Composition pharmaceutique comprenant comme ingrédient actif le sel hydrogénosulfate du Composé A selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

8. Composition pharmaceutique comprenant comme ingrédient actif la forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon l'une quelconque des revendications 2 à 6 en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7 ou 8 destinée à être utilisée dans le traitement de cancers, de maladies auto-immunes et de maladies du système immunitaire.

10. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 9, dans laquelle le cancer est choisi parmi les cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, le cancer du côlon, les cancers de l'œsophage et du foie, les leucémies lymphoblastiques, la leucémie aiguë myéloïde, les lymphomes, par exemple le lymphome non hodgkinien à cellules B et le lymphome diffus à grandes cellules B, les mélanomes, les hémopathies malignes, par exemple le syndrome myélodysplasique, les myélomes, par exemple le myélome multiple, le cancer de l'ovaire, le cancer du poumon non

à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas et le cancer du poumon à petites cellules.

11. Sel hydrogénosulfate du Composé A selon la revendication 1 destiné à être utilisé comme médicament.

12. Forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon l'une quelconque des revendications 2 à 6 destinée à être utilisée comme médicament.

13. Procédé de préparation de la forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, dans lequel le sel hydrogénosulfate du Composé A est cristallisé dans un milieu polaire.

14. Procédé de préparation de la forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon la revendication 13, dans lequel le milieu polaire est composé d'un ou plusieurs solvants choisis parmi l'eau et les alcools.

15. Procédé de préparation de la forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du composé A selon la revendication 14, dans lequel l'alcool est l'éthanol.

16. Procédé de préparation de la forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du composé A selon la revendication 14, dans lequel le milieu polaire est un mélange éthanol/eau.

17. Procédé de préparation de la forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, dans lequel procédé la cristallisation estensemencée à l'aide d'une très petite quantité de la forme cristalline I du sel hydrogénosulfate du Composé A.

18. Forme cristalline anhydre du sel hydrogénosulfate de 5-(5-chloro-2-[[ (3*S*)-3-(morpholin-4-ylméthyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]phényl)-*N*-(5-cyano-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphényl)-1,2-diméthyl-1*H*-pyrrole-3-carboxamide (Composé A, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) selon la revendication 1, dans laquelle la forme cristalline présente un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre présentant au moins 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou l'ensemble des raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2  $\theta$ , exprimé en degrés  $\pm 0,2^\circ$ ) : 5,19 ; 5,64 ; 6,74 ; 7,14 ; 8,04 ; 8,33 ; 9,17 ; 9,40 ; 10,68 ; 11,03 ; 11,35 ; 12,18 ; 12,59 ; 13,64 ; 14,78 ; 15,09.

19. Forme cristalline anhydre du sel hydrogénosulfate du Composé A selon la revendication 18, caractérisée en ce qu'elle présente le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre suivant, mesuré à l'aide d'un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator et exprimé en termes de position de ligne (angle de Bragg 2  $\theta$ , exprimé en degrés  $\pm 0,2^\circ$ ) et de distances interplanaires *d* (exprimées en Å) :

N° de ligne	Angle 2- $\theta$ (degrés)	Distance interplanaire (Å)
1	5,19	17,03
2	5,64	15,66
3	6,74	13,12
4	7,14	12,39
5	8,04	10,99
6	8,33	10,61
7	9,17	9,64
8	9,40	9,41
9	10,68	8,29
10	11,03	8,02

11	11,35	7,79
12	12,18	7,26
13	12,59	7,03
14	13,64	6,49
15	14,78	5,99
16	15,09	5,87