

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 54379 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07D 495/04; A61P 37/00; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **29.12.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **54379**
- (22) Date de Dépôt : **05.12.2019**
- (30) Données de Priorité : **06.12.2018 EP 18306634**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/083773 05.12.2019**
- (71) Demandeur(s) :
- **Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex (FR)**
 - **Vernalis (R&D) Limited, Granta Park Cambridge CB21 6GB (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **LYNCH, Michael ; DE BAETS, Emilie ; AUVRAY, Julien ; LEBLANC, Nicolas**
- (74) Mandataire : **TOUNINA CONSULTING**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP19817229.8

-
- (54) Titre : **NOUVELLES FORMES CRISTALLINES D'UN THIENOPYRIMIDINE INHIBITEUR DE MCL-1**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne des formes cristallines du composé A : (I) caractérisées par leur diagramme de diffraction de rayons X sur poudre, le spectre ¹³C NMR à l'état solide, le spectre MIR et le spectre Raman ainsi que des compositions pharmaceutiques les contenant.

REVENDEICATIONS

1. Forme cristalline de l'acide 2-{{5-{{3-chloro-2-méthyl-4-{{2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy}phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}}-3-(2-{{2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl}méthoxy}phényl)propanoïque (Composé A).

2. Forme cristalline du composé A selon la revendication 1 ayant une pureté supérieure à 90 % en poids.

3. Forme cristalline du composé A selon la revendication 1 ou la revendication 2, 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 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 8,94 et 18,24.

4. Forme cristalline du composé A selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle 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 toutes les raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 6,27 ; 8,94 ; 9,09 ; 12,16 ; 13,67 ; 14,75 ; 15,06 ; 16,97 ; 17,22 ; 17,44 ; 18,24 ; 19,16 ; 19,93 ; 20,91 ; 25,88.

5. Forme cristalline du composé A selon la revendication 4, 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 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 8,94 ; 13,67 ; 14,75 ; 17,22 ; 18,24.

6. Forme cristalline du composé A selon la revendication 4, 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 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 6,27 ; 8,94 ; 9,09 ; 12,16 ; 13,67 ; 14,75 ; 15,06 ; 16,97 ; 17,22 ; 17,44 ; 18,24 ; 19,16 ; 19,93 ; 20,91 ; 25,88.

7. Forme cristalline du composé A selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle présente le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre suivant, mesuré en mode transmission centrifuge à l'aide d'un diffractomètre PANalytical Empyrean avec un détecteur PIXcell 1D et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) et de distance interplanaire d (exprimée en Å) :

N° de raie	Angle 2- θ (degrés)	Distance interplanaire (Å)
1	6,27	14,10
2	8,94	9,89
3	9,09	9,73
4	12,16	7,28
5	13,67	6,48
6	14,75	6,00
7	15,06	5,88
8	16,97	5,22
9	17,22	5,15
10	17,44	5,08
11	18,24	4,86
12	19,16	4,63
13	19,93	4,45
14	20,91	4,25
15	25,88	3,44

8. Forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle présente un spectre de RMN ^{13}C CP/MAS à l'état solide ayant les pics suivants

(exprimés en ppm \pm 0,2 ppm) : 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 71,4 et 35,1.

9. Forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle présente un spectre de RMN ^{13}C CP/MAS à l'état solide ayant les pics suivants (exprimés en ppm \pm 0,2 ppm) : 175,1, 168,5, 167,4, 164,6, 162,6, 157,5, 156,3, 153,7, 135,5, 134,8, 130,4, 129,9, 128,4, 126,8, 120,9, 119,9, 118,5, 116,9, 112,5, 111,1, 108,9, 78,7, 71,4, 54,9, 42,1, 35,1 et 18,2.

10. Composition pharmaceutique comprenant comme ingrédient actif la forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 en association avec un ou plusieurs vecteurs, agents d'écoulement, excipients ou stabilisants pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 destinée à être utilisée dans le traitement de cancers, de maladies auto-immunes et de maladie du système immunitaire.

12. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 11, dans laquelle le cancer est choisi parmi le cancer de la vessie, le cancer du cerveau, le cancer du sein, le cancer de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, le cancer colorectal, le cancer de l'œsophage, le cancer du foie, les leucémies lymphoblastiques, les leucémies aiguës myéloïdes, les lymphomes, les mélanomes, les hémopathies malignes, les myélomes, le cancer de l'ovaire, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate et le cancer du poumon à petites cellules.

13. Forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 destinée à être utilisée comme médicament.

14. Forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 destinée à être utilisée dans le traitement de cancers, de maladies auto-immunes et de maladies du système immunitaire.

15. Forme cristalline du composé A destinée à être utilisée selon la revendication 14, dans laquelle le cancer est choisi parmi le cancer de la vessie, le cancer du cerveau, le cancer du sein, le cancer de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, le cancer colorectal, le cancer de l'œsophage, le cancer du foie, les leucémies lymphoblastiques, les leucémies aiguës myéloïdes, les lymphomes, les mélanomes, les hémopathies malignes, les myélomes, le cancer de l'ovaire, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate et le cancer du poumon à petites cellules.

16. Procédé de préparation de la forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel le composé A est cristallisé dans un solvant choisi parmi le toluène, le 2-méthyltétrahydrofurane ou un mélange de toluène et de méthyl *tert*-butyl éther.

17. Procédé de préparation de la forme cristalline du composé A selon la revendication 16, dans lequel le composé A est la forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 22 à 27.

18. Procédé de préparation de la forme cristalline du composé A selon la revendication 16 ou la revendication 17, dans lequel la concentration du composé A dans le solvant est comprise entre 5 et 15 % massique.

19. Procédé de préparation de la forme cristalline du composé A

selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, dans lequel la suspension obtenue au cours du procédé est séchée entre 20 °C et 80 °C.

20. Procédé de préparation de la forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, dans lequel la cristallisation estensemencée à l'aide d'une très faible quantité de forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

21. Procédé de préparation de la forme cristalline du composé A selon la revendication 20, dans lequel la cristallisation estensemencée à une température comprise entre 20 °C et 60 °C.

22. Forme cristalline du composé A selon la revendication 1, 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 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 7,52 et 16,61.

23. Forme cristalline du Composé A selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle 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, 16 ou l'ensemble des raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 7,52 ; 8,89 ; 9,58 ; 10,35 ; 11,25 ; 13,08 ; 14,44 ; 16,61 ; 17,07 ; 17,71 ; 19,10 ; 20,60 ; 20,80 ; 21,69 ; 22,14 ; 23,63 ; 27,36.

24. Forme cristalline du composé A selon la revendication 23, 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 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 7,52 ; 8,89 ; 10,35 ; 16,61 ; 19,10.

25. Forme cristalline du composé A selon la revendication 23, 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 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 7,52 ; 8,89 ; 9,58 ; 10,35 ; 11,25 ; 13,08 ; 14,44 ; 16,61 ; 17,07 ; 17,71 ; 19,10 ; 20,60 ; 20,80 ; 21,69 ; 22,14 ; 23,63 ; 27,36.

26. Forme cristalline du composé A selon la revendication 25, caractérisée en ce qu'elle présente le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre suivant, mesuré en mode transmission centrifuge à l'aide d'un diffractomètre PANalytical Empyrean avec un détecteur PIXcell 1D et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) et de distance interplanaire d (exprimée en Å) :

N° de raie	Angle thêta (degrés)	2- Distance interplanaire (Å)
1	7,52	11,76
2	8,89	9,95
3	9,58	9,23
4	10,35	8,55
5	11,25	7,87
6	13,08	6,77
7	14,44	6,13
8	16,61	5,34
9	17,07	5,19
10	17,71	5,01
11	19,10	4,64
12	20,60	4,31
13	20,80	4,27
14	21,69	4,10
15	22,14	4,02
16	23,63	3,77

17	27,36	3,25
----	-------	------

27. Composition pharmaceutique comprenant comme ingrédient actif la forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 22 à 26 en association avec un ou plusieurs vecteurs, agents d'écoulement, excipients ou stabilisants pharmaceutiquement acceptables.

28. Composition pharmaceutique selon la revendication 27 destinée à être utilisée dans le traitement de cancers, de maladies auto-immunes et de maladies du système immunitaire.

29. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 28, dans laquelle le cancer est choisi parmi le cancer de la vessie, le cancer du cerveau, le cancer du sein, le cancer de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, le cancer colorectal, le cancer de l'œsophage, le cancer du foie, les leucémies lymphoblastiques, les leucémies aiguës myéloïdes, les lymphomes, les mélanomes, les hémopathies malignes, les myélomes, 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.

30. Procédé de préparation de la forme cristalline du composé A selon l'une quelconque des revendications 22 à 26, dans lequel le composé A est cristallisé dans un solvant choisi parmi le diméthoxy-1,2-éthane ou un mélange de diméthoxy-1,2-éthane et d'éther diisopropylique.