

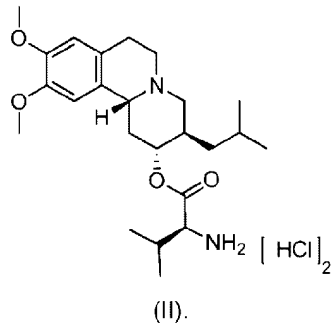
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 56137 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4375; C07D 471/04; A61P 25/14; A61P 25/00**
- (43) Date de publication : **29.03.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **56137**
- (22) Date de Dépôt : **28.10.2016**
- (30) Données de Priorité : **30.10.2015 US 201562249074 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2016/059306 28.10.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Neurocrine Biosciences, Inc., 12780 El Camino Real San Diego, California 92130 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **BONNAUD, Thierry ; MCGEE, Kevin ; ZOOK, Scott ; CARR, Andrew**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :21153302.1

-
- (54) Titre : **SELS DE DIHYDROCHLORURE DE VALBÉNAZINE ET LEURS POLYMORPHES**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des sels dichlorhydrates de l'acide (S)-2-amino-3-méthylbutyrique (2R,3R,11bR)-3-isobutyl-9,10-diméthoxy-1,3,4,6,7,11b-. L'invention concerne un ester d'hexahydro-2H-pyrido[2,1-a]isoquinoléin-2-yle sous formes amorphes et cristallines, ainsi que des procédés de préparation et des compositions pharmaceutiques associés. L'invention concerne également des procédés d'utilisation pour traiter, prévenir ou améliorer un ou plusieurs symptômes de troubles et de maladies neurologiques, notamment des troubles ou des maladies du mouvement hyperkinétique.

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline du composé de Formule II :



5

2. Forme cristalline selon la revendication 1, qui présente un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 7,2, 9,2, et 18,0 degrés deux thêta \pm 0,2 thêta.

10

3. Forme cristalline selon la revendication 2, qui présente un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage comprenant un événement endothermique avec une température de début de 240 °C et un pic à 250 °C.

15

4. Forme cristalline selon la revendication 2 ou 3, qui affiche une augmentation de masse de 14 % lorsqu'elle est soumise à une augmentation d'humidité relative de 0 % à 90 % d'humidité relative.

20

5. Forme cristalline selon la revendication 1, qui présente un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre comprenant des pics à 4,8, 13,3, et 24,9 degrés deux thêta \pm 0,2 thêta.

25

6. Forme cristalline selon la revendication 5, qui présente un thermogramme de calorimétrie différentielle à balayage comprenant un événement endothermique avec une température de début de 80 °C et un pic à 106 °C.

30

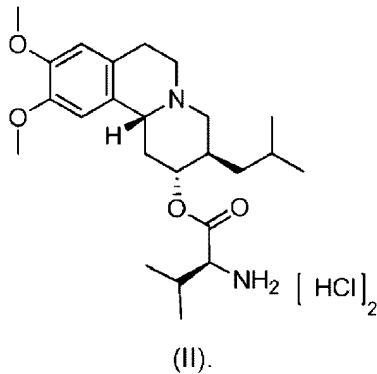
7. Forme cristalline selon la revendication 5 ou 6, qui présente un tracé d'analyse thermogravimétrique comprenant une perte de masse de 10 % lorsqu'elle est chauffée de 25 °C à 140 °C.

5

8. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, qui affiche une diminution de masse de 12 % lorsqu'elle est soumise à une diminution d'humidité relative de 75 % à 0 % d'humidité relative.

10

9. Forme amorphe du composé de Formule II :



10. Composition pharmaceutique comprenant une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou une forme amorphe selon la revendication 9, et un support pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, dans laquelle la composition est formulée pour une administration orale.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 ou 11, dans laquelle la composition est formulée sous forme de dosage unique.

13. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou forme amorphe selon la revendication 9, pour une utilisation dans un procédé pour

le traitement, la prévention, ou l'amélioration d'un ou plusieurs symptômes d'un trouble hyperkinétique.

5 14. Forme cristalline ou forme amorphe pour une utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le trouble hyperkinétique est la maladie de Huntington, dyskinésie tardive, syndrome de Tourette, dystonie, hémiballisme, chorée, chorée sénile, ou tics.

10 15. Forme cristalline ou forme amorphe pour une utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le trouble hyperkinétique est la maladie de Huntington.

15 16. Forme cristalline ou forme amorphe pour une utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le trouble hyperkinétique est une dyskinésie tardive.

20 17. Forme cristalline ou forme amorphe pour une utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le trouble hyperkinétique est le syndrome de Tourette.

25 18. Forme cristalline ou forme amorphe pour une utilisation selon la revendication 13, dans laquelle le trouble hyperkinétique consiste en des tics.

19. Procédé de préparation d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou d'une forme amorphe selon la revendication 9, comprenant les étapes consistant à :

30 (a) préparer une suspension d'un composé de Formule II dans un solvant à une première température ; et

(b) générer la forme cristalline ou la forme amorphe en refroidissant la solution à la seconde température.

35 20. Procédé de préparation d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou d'une

forme amorphe selon la revendication 9, comprenant les étapes consistant à :

(a) préparer une solution d'un composé de Formule II dans un solvant à une première température ;

5 (b) former une suspension en refroidissant la solution à une seconde température ; et

(c) générer la forme cristalline ou la forme amorphe en traitant la suspension avec un ou plusieurs cycles de chauffage et de refroidissement.

10

21. Procédé selon la revendication 20, dans lequel le cycle de chauffage et de refroidissement est effectué dans une plage de température de -50 à 120 °C.

15

22. Procédé selon la revendication 20 ou 21, dans lequel la première température est de 20 à 200 °C.

20

23. Procédé selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, dans lequel la seconde température est de -100 à 100 °C.

25

24. Procédé selon l'une quelconque des revendications 20 à 23, comprenant en outre une étape d'isolement de la forme cristalline ou de la forme amorphe.

30

25. Procédé selon l'une quelconque des revendications 20 à 24, dans lequel le solvant est sélectionné parmi un hydrocarbure, un hydrocarbure chloré, un alcool, un éther, une cétone, un ester, un carbonate, un amide, un nitrile, un composé nitro, un hétérocycle, de l'eau, et des mélanges de ceux-ci.

35

26. Procédé selon l'une quelconque des revendications 20 à 25, dans lequel le solvant est sélectionné parmi de l'acétonitrile, 1,2-dichloroéthane, DMF, 1,4-dioxane, méthanol, 2-méthoxyéthanol, MIBK, toluène, heptane, cumène, acétone, 1-butanol, MTBE, éthanol, acétate d'éthyle, formate

MA

56137B1

d'éthyle, acétate d'isobutyle, acétate d'isopropyle, acétate de méthyle, nitrométhane, 1-propanol, IPA, MEK, THF, eau, et mélanges de ceux-ci.