

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 57556 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4985; C07D 487/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **31.07.2023**

-
- (21) N° Dépôt : **57556**
- (22) Date de Dépôt : **01.07.2016**
- (30) Données de Priorité : **02.07.2015 US 201562188468 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/IB2016/053988 01.07.2016**
- (71) Demandeur(s) : **Acerta Pharma B.V., Kloosterstraat 9 5349 AB Oss (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **EVARTS, Jerry ; BARF, Tjeerd ; BLATTER, Fritz ; INGALLINERA, Tim ; ARET, Edwin ; KREJSA, Cecile**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : **EP21182842.1**

(54) Titre : **FORMES ET FORMULATIONS SOLIDES DE (S)-4-(8-AMINO-3-(1-(BUT-2-YNOYL)PYRROLIDIN-2-YL)IMIDAZO[1,5-A]PYRAZIN-1-YL)-N-(PYRIDIN-2-YL)BENZAMIDE**

(57) Abrégé : La présente demande concerne une composition destinée à être utilisée dans le traitement de maladies hyperprolifératives, ladite composition comprenant une forme cristalline de (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre.

Revendications

1. Composition pour une utilisation dans le traitement d'une maladie hyperproliférative choisie dans le groupe constitué par la leucémie lymphocytaire chronique, la leucémie lymphocytaire à petites cellules, le lymphome non hodgkinien, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome à cellules du manteau, le lymphome folliculaire, une maladie lymphoproliférative à cellules B, la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B et la macroglobulinémie de Waldenstrom, la composition comprenant du (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant **caractérisé par** un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre en transmission comprenant des pics à 6,4, 8,6, 10,5, 11,6 et 15,7°2 θ \pm 0,2°2 θ , le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre ayant été acquis en utilisant une source de rayonnement Cu-K α_1 , et le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant administré à une dose de 100 mg deux fois par jour.

2. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 1, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant **caractérisé par** un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre en transmission comprenant en outre des pics à 10,9, 12,7, 13,4, 14,3, 14,9 et 18,2°2 θ \pm 0,2°2 θ , le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre ayant été acquis en utilisant une source de rayonnement Cu-K α_1 .

3. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 1 ou 2, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant **caractérisé par** un diagramme de diffraction des rayons X sur poudre en transmission comprenant en outre un ou plusieurs pics choisis dans le groupe constitué par 11,3, 15,1, 15,7, 16,1, 17,3, 19,2, 19,4, 19,8, 20,7, 21,1, 21,4, 21,6, 21,9, 22,6, 23,3, 23,6, 24,9, 25,2, 25,4, 25,7, 26,1, 26,4, 26,8, 26,9, 27,7, 28,6, 29,1, 29,4, 30,1, 30,5, 31,7, 31,9, 32,2, 32,6, 33,1, 33,4, 34,5, 35,9, 36,1, 36,8, 37,4, 38,1, 38,9, et 39,5°2 θ \pm 0,2°2 θ , le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre ayant été acquis en utilisant une source de rayonnement Cu-K α_1 .

4. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant **caractérisé par** un spectre Raman comprenant des pics à 1 620, 1 609, 1 547, 1 514 et 1 495 cm $^{-1}$ \pm 2 cm $^{-1}$.

5. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 4, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant **caractérisé par** un spectre Raman comprenant en outre un ou plusieurs pics choisis dans le groupe constitué par 1 680, 1 574, 1 454, 1 433, 1 351, 1 312, 1 255, 1 232, 1 187, 1 046, 995, 706, 406 et 280 cm $^{-1}$ \pm 2 cm $^{-1}$.

6. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant **caractérisé par** un spectre infrarouge (IR) comprenant des pics à 1 621, 1 608, 1 403, 1 303, et $764 \text{ cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

7. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 6, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant **caractérisé par** un spectre IR comprenant en outre un ou plusieurs pics choisis dans le groupe constitué par 3 367, 3 089, 2 246, 1 682, 1 574, 1 514, 1 504, 1 454, 1 428, 1 345, 1 248, 1 194, 1 177, 1 149, 1 109, 1 049, 1 023, 1 003, 947, 900, 858, 842, 816, 734, 729, 701, 689, 665, 623, et $612 \text{ cm}^{-1} \pm 4 \text{ cm}^{-1}$.

8. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, le (S)-4-(8-amino-3-(1-(but-2-ynoyl)pyrrolidin-2-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl)-N-(pyridin-2-yl)benzamide base libre cristallin étant en outre **caractérisé par** l'absence d'eau dans la structure cristalline.

9. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, la composition comprenant en outre au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 9, la maladie hyperproliférative étant la leucémie lymphocytaire chronique.

11. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 9, la maladie hyperproliférative étant le lymphome à cellules du manteau.

12. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 9, la maladie hyperproliférative étant le lymphome diffus à grandes cellules B.

13. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 9, la maladie hyperproliférative étant le lymphome folliculaire.

14. Composition pour une utilisation dans le traitement de la maladie hyperproliférative selon la revendication 9, la maladie hyperproliférative étant la macroglobulinémie de Waldenström.