

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 58885 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/445; A61P 25/16; C07D 211/46; A61P 9/10; A61P 3/00**
- (43) Date de publication : **30.11.2023**

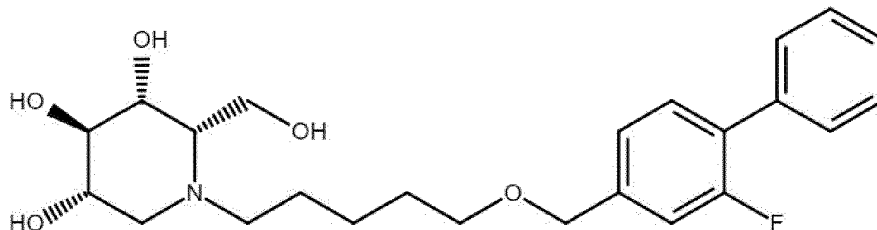
-
- (21) N° Dépôt : **58885**
- (22) Date de Dépôt : **01.10.2021**
- (30) Données de Priorité : **02.10.2020 EP 20199934**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2021/077100 01.10.2021**
- (71) Demandeur(s) : **Azafaros B.V., J.H. Oortweg 21 2333 CH Leiden (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **HETT, Robert ; BLATTER, Fritz ; ROBIN, Jennifer ; LANDSKRONER, Kyle**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 21798287.5

(54) Titre : **FORMES CRISTALLINES D'UN COMPOSÉ PHARMACEUTIQUE**

- (57) Abrégé : La présente invention concerne une forme cristalline du composé (I) et un procédé de fabrication de la forme cristalline du composé (I). L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant la forme cristalline du composé (I). En outre, l'invention concerne des procédés d'utilisation de cette forme cristalline du composé (I) en tant que médicament et dans le traitement d'une maladie impliquant des taux anormaux de glucosylcéramide et/ou des taux accrus de glycosphingolipides.

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline d'un composé (I),



(II),

5 dans laquelle la forme cristalline affiche une réflexion, exprimée en valeur 2θ , à $17,8 \pm 0,2^\circ$, dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre, dans laquelle la réflexion à $17,8 \pm 0,2^\circ$ est l'une des quatre réflexions les plus fortes dans le diagramme de diffraction de rayons X
10 sur poudre.

2. Forme cristalline selon la revendication 1, présentant en outre une ou plusieurs réflexions, exprimée en valeur 2θ , à un ou plusieurs parmi $4,1 \pm 0,2^\circ$, $8,3 \pm 0,2^\circ$,
15 $12,4 \pm 0,2^\circ$, $13,6 \pm 0,2^\circ$, $14,5 \pm 0,2^\circ$, $14,9 \pm 0,2^\circ$,
 $15,2 \pm 0,2^\circ$, $17,2 \pm 0,2^\circ$, $19,3 \pm 0,2^\circ$, $21,2 \pm 0,2^\circ$,
 $22,4 \pm 0,2^\circ$, $22,9 \pm 0,2^\circ$ et $23,3 \pm 0,2^\circ$, dans un diagramme de diffraction de rayons X sur poudre.

20 3. Forme cristalline selon la revendication 1 ou 2 :
(a) présentant un point de fusion de 89°C à 96°C ; et/ou
(b) dans laquelle la forme cristalline est sensiblement non hygroscopique.

25 4. Composition pharmaceutique comprenant la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, dans laquelle la composition pharmaceutique
30 est contenue dans une capsule.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle la composition pharmaceutique est contenue dans la capsule :

- (a) sans aucun autre ingrédient ; ou
5 (b) avec au moins un support pharmaceutiquement acceptable.

7. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou composition pharmaceutique selon
10 l'une quelconque des revendications 4 à 6, à utiliser en thérapie.

8. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou composition pharmaceutique selon
15 l'une quelconque des revendications 4 à 6, à utiliser comme médicament.

9. Forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ou composition pharmaceutique selon
20 l'une quelconque des revendications 4 à 6, à utiliser dans le traitement d'une maladie impliquant des niveaux anormaux de glucosylcéramide et/ou des niveaux plus élevés de glycosphingolipides.

25 10. Forme cristalline ou composition pharmaceutique à utiliser selon la revendication 9, dans laquelle la maladie impliquant des niveaux anormaux de glucosylcéramide et/ou des niveaux plus élevés de glycosphingolipides est une maladie de stockage lysosomale, telle que la maladie de Gaucher, la
30 maladie de Fabry, les gangliosidoses GM1, les gangliosidoses GM2 (telles que la maladie de Tay-Sachs, la maladie de Sandhoff ou la variante AB), la sialidose, la maladie de Niemann-Pick de type C et le syndrome d'insuffisance rénale myoclonique d'action, ou un symptôme de l'une des maladies
35 collectivement classées comme syndrome métabolique, telles que l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie, la maladie rénale polycystique, le

diabète de type II et l'inflammation chronique, ou un trouble neurodégénératif, tel que la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy, ou l'athérosclérose.

5 11. Procédé de préparation de la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant la mise en contact d'un échantillon du composé (I) avec un solvant, facultativement dans lequel :

10 (a) le solvant est choisi parmi l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'isopropanol, l'anisole, l'eau et le tert-butylméthyléther (TBME) ; et/ou

15 (b) avant de mettre en contact l'échantillon du composé (I) avec le solvant, l'échantillon du composé (I) est purifié, facultativement dans lequel l'échantillon du composé (I) est purifié par chromatographie.

12. Utilisation de la base libre du composé (I) pour préparer la forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

20

13. Procédé de préparation d'une forme cristalline selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant la cristallisation de la base libre du composé (I).