

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28364 A1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/435; C07D 498/04**

(43) Date de publication :  
**01.12.2006**

---

(21) N° Dépôt :  
**29278**

(22) Date de Dépôt :  
**22.08.2006**

(30) Données de Priorité :  
**30.01.2004 GB 0402118.4**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/GB2005/000288 28.01.2005**

(71) Demandeur(s) :  
• **H. LUNDBECK, Ottliavej 9, DK-2500 Valby (DK)**  
• **H. LUNDBECK A/S, Ottliavej 9, DK-2500 Valby (DK)**

(72) Inventeur(s) :  
**COOPER, Vincent, Brett**

(74) Mandataire :  
**CABINET CHARDY**

---

(54) Titre : **FORMES POLYMORPHES D'UN AGONISTE GABAA**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DEUX NOUVEAUX MONOHYDRATES CRISTALLINS ET DEUX NOUVEAUX ANHYDRATES CRISTALLINS DE GABOXADOL, AINSI QUE DES PROCÉDÉS PERMETTANT DE LES PRÉPARER.

EXTRAIT

Formes Polymorphes d'un Agoniste du GABA-A

- 5 Deux nouveaux monohydrates cristallins et deux nouveaux anhydres cristallins du gaboxadol sont révélés ainsi que des méthodes pour les préparer.

## Formes Polymorphes d'un Agoniste du GABA-A

5 Cette invention porte sur des nouvelles formes polymorphes du composé 4,5,6,7-tétrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-3-ol dans les états anhydres et hydratés. L'invention porte de plus sur des compositions pharmaceutiques contenant lesdites formes polymorphes comme un ingrédient actif, avec l'utilisation desdites formes polymorphes en médecine, et sur des méthodes pour la préparation desdites formes polymorphes.

10 Le composé 4,5,6,7-tétrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-3-ol (aussi connu sous le nom de THIP ou gaboxadol, et ci-après appelé gaboxadol) est un agoniste connu du récepteur GABA-A (voir, par exemple, EP 0 000 338) et a donc été suggéré pour l'utilisation dans le traitement d'une variété de troubles neurologiques et psychiatriques tels que l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la schizophrénie et la chorée de Huntington. Plus récemment, il fut  
15 révélé l'utilisation du gaboxadol pour le traitement des troubles du sommeil (WO 97/02813) et le syndrome prémenstruel (WO 02/40009), et la révélation que le gaboxadol est un agoniste particulièrement puissant des récepteurs GABA-A comprenant les protomères  $\alpha 4$  et  $\delta$  (*Brown et al, British J. Pharmacol., 136, 965-74 (2002)*).

D'autres indications pour lesquelles le gaboxadol peut être approprié comprennent les  
20 troubles de l'audition (en particulier l'acouphène), les troubles vestibulaires, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, le tremblement d'intention et le syndrome des jambes sans repos.

La préparation du gaboxadol est révélée dans EP 0 000 338, tant comme la base libre que comme un sel d'addition d'acide (spécifiquement, le bromhydrate), mais ici il n'y a  
25 aucune mention des formes hydratées, et le bromhydrate était la forme utilisée pour l'essai pharmacologique décrit dans EP 0 000 338.

Le gaboxadol est vendu dans le commerce (par exemple par Sigma) sous la forme du sel chlorhydrate, et WO 01/22941 et WO 02/094225 révèlent des compositions pharmaceutiques granulées comprenant le gaboxadol sous la forme du sel chlorhydrate.

30 Comme il est détaillé dans WO 02/094255, l'utilisation des sels d'addition d'acide de gaboxadol comme le chlorhydrate dans la fabrication de formes orales de dosage pharmaceutiques comme des comprimés cause des problèmes de corrosion quand les techniques et équipement traditionnels sont utilisés. Donc il existe un besoin pour de

nouvelles formes de gaboxadol appropriées pour l'incorporation dans les formulations pharmaceutiques de dosage oral.

Conformément à l'invention, dans un premier aspect de celle-ci, il est donné le gaboxadol monohydrate sous une forme cristalline. En particulier, ladite forme cristalline est sélectionnée parmi:-

(a) la forme I qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à  $11.5^\circ$ ; et

(b) la forme II qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à  $25.2^\circ$ .

Conformément à un second aspect de l'invention, il est donné le composé de gaboxadol anhydre sous une forme cristalline sélectionnée parmi:-

(a) la forme I qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à  $12.8^\circ$ ; et

(b) la forme II qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à un ou plusieurs  $16.0^\circ$ ,  $24.7^\circ$  et  $28.4^\circ$ .

Conformément à un troisième aspect de l'invention il est donné une méthode de préparation du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme I comme ci-dessus défini comprenant les étapes de:-

(a) dissolution d'un sel d'addition d'acide de gaboxadol dans de l'eau;

(b) adjonction de suffisamment de base pour donner un pH d'environ 6.5; et

(c) récupération immédiate du précipité résultant.

Conformément à un quatrième aspect de l'invention il est donné une méthode de préparation du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme II comme ci-dessus défini comprenant les étapes de:-

(a) dissolution d'un sel d'addition d'acide de gaboxadol dans de l'eau;

(b) adjonction de suffisamment de base pour donner un pH d'environ 6.5;

(c) vieillissement du mélange résultant pendant au moins 12 heures; et

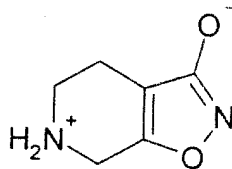
(d) récupération du solide résultant.

Conformément à un cinquième aspect de l'invention il est donné une méthode de préparation du gaboxadol anhydre cristallin de la forme I comme ci-dessus défini par le chauffage du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme I à une température supérieure à  $100^\circ\text{C}$  sous pression atmosphérique.

Conformément à un sixième aspect de l'invention il est donné une méthode de préparation du gaboxadol anhydre cristallin de la forme II comme ci-dessus défini par le chauffage du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme II à une température supérieure à 100°C sous pression atmosphérique.

5 Conformément à un septième aspect de l'invention il est donné une méthode de préparation du gaboxadol anhydre cristallin de la forme II comme ci-dessus défini par l'agitation d'une suspension de gaboxadol anhydre de la forme I comme ci-dessus défini dans de l'éthanol à température ambiante.

10 Pour éviter aucun doute, l'expression "gaboxadol" telle qu'utilisée dans ces présentes se rapporte à la base libre de 4,5,6,7-tétrahydroisoxazolo[5,4-c]pyridine-3-ol, que l'on pense exister comme le zwitterion:



15 Quand un sel d'addition d'acide de gaboxadol comme le chlorhydrate ou le bromhydrate (de préférence le chlorhydrate) est dissout dans de l'eau et neutralisé avec une base appropriée (par exemple de l'hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium ou une amine tertiaire soluble dans l'eau, de préférence triéthylamine), le gaboxadol monohydrate se précipite sous une forme cristalline ci-après appelée la forme I. Le même produit est obtenu si  
20 la neutralisation est effectuée dans un mélange organique aqueux en utilisant de l'hydroxyde de sodium comme base, de préférence à environ 0°C. Le composé organique du mélange est typiquement un alcool (par exemple, n-propanol ou 2,2,2-trifluoroéthanol) ou un solvant hydrosoluble comme l'acétone, tétrahydrofurane, diméthoxyéthane, N-méthylpyrrolidone ou N,N-diméthylacétamide. La teneur en eau du mélange est typiquement de l'ordre de 30%-  
25 70%, de préférence 40%-50%. Le pH après neutralisation est typiquement  $6.5 \pm 0.5$ , de préférence 6.5. Cette forme cristalline est caractérisée par le spectre de diffraction aux rayons-X ayant un pic à  $11.5^\circ$  (2 $\theta$ ). D'autres pics qui peuvent être aussi présents comprennent les pics à 18.1, 23.2, 24.9, 26.7 et/ou  $35.1^\circ$ . Le spectre de diffraction aux rayons-X de cette  
30 forme cristalline est davantage caractérisé par des espacements-d de 7.6, 3.8, 3.6, 3.3, 2.5 et 2.4 Å. Cette forme cristalline est davantage caractérisée par une courbe d'analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance (DSC) qui montre une endothermie

à environ 108°C (pic) avec un démarrage extrapolé à environ 89°C, et une exothermie à environ 248°C (pic) avec un démarrage extrapolé à environ 241°C. Cette forme cristalline est davantage caractérisée par une courbe d'analyse thermogravimétrique (TGA) qui montre une perte de poids de 11.18% entre 50 et 125°C, consistante avec la perte d'une mole équivalent  
5 d'eau, suivi par davantage de perte de poids (décomposition) à environ 250°C. Cette forme cristalline est davantage caractérisée par des déplacements chimiques <sup>13</sup>C RMN à l'état solide de 16.4, 40.2, 102.8, 159.4 et 172.7 ppm avec référence à une valeur de 176.03 ppm pour le pic carbonyle de glycine.

Le gaboxadol monohydrate ci-dessus décrit de la forme I est obtenu quand le  
10 gaboxadol chlorhydrate (ou autre sel d'addition) est neutralisé dans une solution aqueuse et le précipité résultant est immédiatement récupéré. Par "immédiatement" on veut dire qu'il n'y a pas de délai important entre la fin du processus de neutralisation et la récupération du solide, une courte période d'agitation, à la suite de l'adjonction de la base de neutralisation, est tolérable, par exemple jusqu'à environ 1 heure.

15 Toutefois, le précipité formé au départ est vieilli pour des périodes plus longues, par exemple en agitant le mélange pendant plusieurs heures, de préférence pendant la nuit ou plus longtemps, le gaboxadol monohydrate sous une forme cristalline différente (ci-après appelée la forme II) est formée. Cette forme cristalline est caractérisée par le spectre de diffraction aux rayons-X ayant un pic à 25.2° (2θ). D'autres pics qui peuvent être aussi présents  
20 comprennent les pics à 14.0, 19.0, 21.6, 24.8, 26.7 et/ou 27.8°. Le spectre de diffraction aux rayons-X de cette forme cristalline est davantage caractérisé par des espacements-d de 7.6, 6.3, 5.7, 4.7, 4.1 et 3.5 Å. Cette forme cristalline est davantage caractérisée par une courbe d'analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance (DSC) qui montre une endothermie à environ 114°C (pic) avec un démarrage extrapolé à environ 107°C, et une  
25 exothermie à environ 255°C (pic) avec un démarrage extrapolé à environ 247°C. Cette forme cristalline est davantage caractérisée par une courbe d'analyse thermogravimétrique (TGA) qui montre une perte de poids de 10.13% entre 75 et 125°C, consistante avec la perte d'une mole équivalent d'eau, suivi par davantage de perte de poids (décomposition) à environ 250°C. Cette forme cristalline est davantage caractérisée par des déplacements chimiques <sup>13</sup>C  
30 RMN à l'état solide de 17.5, 40.3, 102.2, 158.5 et 172.5 ppm avec référence à une valeur de 176.03 ppm pour le pic carbonyle de glycine.

La transformation ci-dessus décrite du gaboxadol monohydrate de la forme I en gaboxadol monohydrate de la forme II est accélérée par l'adjonction au mélange agité d'un alcool (de préférence l'isopropanol) et/ou des cristauxensemencés de gaboxadol monohydrate

authentique de la forme II. Donc une autre méthode de préparation du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme II comprend les étapes de:-

- (a) dissolution d'un sel d'addition d'acide de gaboxadol dans de l'eau;
- (b) adjonction de suffisamment de base pour donner un pH d'environ 6.5;
- (c) adjonction d'isopropanol au mélange; et
- (d) récupération du produit.

Toutes les opérations ci-dessus sont effectuées typiquement à température ambiante. Une base privilégiée est l'hydroxyde de sodium aqueux. Dans l'étape (b), des cristaux ensemencés de gaboxadol monohydrate authentique de la forme II sont de préférence ajoutés après qu'environ 0.3 à 0.4 d'équivalents de base ont été ajoutés. Dans l'étape (c), de préférence au moins un volume égal d'isopropanol est ajouté lentement. Après l'adjonction de l'isopropanol, le mélange est de préférence vieilli pendant au moins une heure. Le liquide chargé obtenu après l'étape (c) peut être broyé avec fluide, si on le souhaite, pour régler la distribution de taille des particules. Dans l'étape (d) le produit est récupéré typiquement par filtration et peut être lavé (par exemple avec de l'isopropanol aqueux) et séché par des moyens traditionnels.

Les deux polymorphes cristallins de gaboxadol monohydrate ci-dessus décrits, quand ils sont chauffés au dessus de 100°C (par exemple à 110°C), se transforment en polymorphes cristallins différents de gaboxadol anhydre, appelés dans ces présentes la forme I et la forme II respectivement. Le gaboxadol anhydre de la forme I a un pic caractéristique dans son spectre de diffraction aux rayons-X à 128°C. D'autres pics qui peuvent être aussi présents comprennent les pics à 16.1, 24.7 et/ou 28.5°.

Le gaboxadol anhydre de la forme II a des pics caractéristiques dans son spectre de diffraction aux rayons-X à 16.0, 24.7 et 28.4°, mais manque un pic à 12.8°C. Le spectre de diffraction aux rayons-X de cette forme cristalline est davantage caractérisé par des espacements-d de 6.3, 6.1, 5.5, 3.7, 3.6 et 3.1 Å.

Le gaboxadol anhydre cristallin de la forme I peut être transformé en gaboxadol anhydre de la forme II par l'agitation comme une suspension dans l'éthanol ou autre alcool faible pendant des heures à température ambiante, de préférence 10 heures ou plus longtemps. "Alcools faibles" se rapporte aux alcools contenant jusqu'à 6 (de préférence jusqu'à 4) atomes de carbone. D'autres alcools faibles appropriés comprennent le méthanol et n-propanol, et la transformation peut être accélérée par le chauffage. Le gaboxadol anhydre cristallin de la forme II peut aussi être obtenu par l'agitation d'une suspension de gaboxadol

monohydrate de la forme I ou de la forme II dans un alcool faible, de préférence pendant au moins 12 heures et de préférence avec chauffage.

Les deux formes cristallines de gaboxadol monohydrate et les deux formes cristallines de gaboxadol anhydre sont appropriées pour l'incorporation dans des formulations pharmaceutiques. En particulier, ces nouveaux polymorphes de base libre de gaboxadol peuvent être incorporés dans des formulations de dosage oral traditionnelles comme des comprimés en utilisant des techniques et un équipement traditionnels sans le risque de corrosion. De plus, en raison de leur taux important de solubilité dans l'eau, on s'attend à ce que les nouveaux polymorphes exhibent une biodisponibilité équivalente à celle des sels d'addition d'acide auparavant utilisés dans ce but.

Le gaboxadol monohydrate de la forme II est thermodynamiquement plus stable que le monohydrate de la forme I, et il est donc le monohydrate privilégié pour l'utilisation pharmaceutique. De même, le gaboxadol anhydre de la forme II est plus stable que l'anhydre de la forme I, et il est l'anhydre privilégié pour l'utilisation pharmaceutique. (L'anhydre de la forme I redevient le monohydrate à 25°C/70%RH, tandis que l'anhydre de la forme II redevient le monohydrate à 25°C/90%RH). Le monohydrate de la forme II a un profile thermique plus sûr que la forme anhydre II basé sur les études thermiques de décomposition.

Conformément à un autre aspect de l'invention, il est donné une composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable du point de vue pharmaceutique, le gaboxadol monohydrate de la forme I ou de la forme II comme ci-dessus défini, ou le gaboxadol anhydre de la forme I ou de la forme II comme ci-dessus défini, ou une combinaison de ceux-ci. De préférence, ladite composition contient le gaboxadol monohydrate de la forme II ou le gaboxadol anhydre de la forme II. Plus particulièrement, ladite composition contient le gaboxadol monohydrate de la forme II.

La composition pharmaceutique de cette invention est une préparation pharmaceutique, par exemple, sous une forme solide, semi-solide ou liquide, qui contient un ou plusieurs des composés de la présente invention comme ingrédient actif associé dans un mélange avec un support ou excipient organique ou inorganique approprié pour les applications externes, entérales ou parentérales. L'ingrédient actif peut être combiné avec, par exemple, les supports traditionnels non-toxiques acceptables du point de vue pharmaceutique pour les comprimés, pastilles, capsules, suppositoires, émulsions, suspensions, et toute autre forme appropriée pour l'utilisation. Les supports qui peuvent être utilisés comprennent le glucose, lactose, gomme arabique, gélatine, mannitol, pâte d'amidon, trisilicate de magnésium, talc, amidon de maïs, kératine, silice colloïdale, amidon de pomme de terre, urée



et autres supports appropriés pour l'utilisation dans la fabrication de préparations sous forme solide, semi-solide ou liquide, et en plus des agents auxiliaires, stabilisants, épaississants et colorants et des parfums peuvent être utilisés. Le composé actif visé est compris dans la composition pharmaceutique dans une quantité suffisante pour produire l'effet souhaité sur le processus ou la condition de la maladie.

Pour la préparation des compositions solides comme des comprimés, l'ingrédient actif principal est mélangé avec un support pharmaceutique, par exemple des ingrédients traditionnels de mise en comprimés comme l'amidon de maïs, lactose, saccharose, sorbitol, talc, acide stéarique, stéarate de magnésium, phosphate dicalcique ou des gommes, et d'autres diluants pharmaceutiques, par exemple de l'eau, pour former une composition solide de préformulation contenant un mélange homogène d'un composé de la présente invention. Quand on se rapporte à ces compositions de préformulation comme homogènes, il est entendu que l'ingrédient actif est dispersé de manière uniforme à travers la composition afin que la composition puisse être facilement sous-divisée dans des formes de dosage unitaire tout aussi efficaces comme des comprimés, cachets et capsules. Cette composition solide de préformulation est alors sous-divisée en formes de dosage unitaire du type décrit ci-dessus contenant de 0.1 à environ 500 mg de l'ingrédient actif de la présente invention. Les comprimés ou cachets de la nouvelle composition peuvent être enrobés ou autrement combinés pour donner une forme de dosage offrant l'avantage d'une action prolongée. Par exemple, le comprimé ou cachet peut comprendre un composé de dosage interne et un composé de dosage externe, ce dernier étant sous la forme d'une enveloppe sur le premier. Les deux composés peuvent être séparés par une couche entérique qui sert à résister à la désintégration dans l'estomac et permet au composé interne de passer intact dans le duodénum ou d'être retardé dans sa libération. Une variété de matériaux peut être utilisée pour ces couches ou enrobages entériques, ces matériaux comprennent un nombre d'acides polymères et des mélanges d'acides polymères avec ces matériaux comme la gomme laque, l'alcool cétylique et l'acétate de cellulose.

Les compositions pour l'inhalation ou l'insufflation comprennent les suspensions dans des solvants aqueux ou organiques acceptables du point de vue pharmaceutique, et des mélanges de ceux-ci, et les poudres. Les compositions solides ou liquides peuvent contenir des excipients acceptables du point de vue pharmaceutique comme il est ci-dessus énoncé. Ces compositions sont administrées par la voie respiratoire orale ou nasale pour l'effet local ou systémique. Les compositions sous forme de suspension ou de poudre peuvent être

administrées, de préférence par voie orale ou nasale, à partir de dispositifs qui délivrent la formulation de manière appropriée.

La composition pharmaceutique de l'invention est de préférence sous une forme appropriée pour l'administration orale, comme des comprimés ou capsules.

5 Les méthodes et les matériaux pour la formulation des ingrédients actifs en tant que compositions pharmaceutiques sont bien connus par ceux qualifiés dans la technique, par exemple dans les textes comme *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing, 1990).

10 Le gaboxadol cristallin monohydrate ou anhydre en conformité avec l'invention est utile dans le traitement thérapeutique du corps humain, et en particulier le traitement des maladies susceptibles à l'amélioration par l'agonisme du récepteur GABA-A.

Par conséquent, l'invention donne de plus une méthode pour le traitement des conditions susceptibles à l'amélioration par l'agonisme du récepteur GABA-A comprenant l'administration au patient en ayant besoin d'une quantité efficace du point de vue  
15 thérapeutique du gaboxadol cristallin monohydrate de la forme I ou de la forme II tel que ci-dessus défini, ou du gaboxadol cristallin anhydre de la forme I ou de la forme II tel que ci-dessus défini.

L'invention donne de plus l'utilisation du gaboxadol cristallin monohydrate de la forme I ou de la forme II tel que ci-dessus défini, ou du gaboxadol cristallin anhydre de la  
20 forme I ou de la forme II tel que défini ci-dessus, pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des maladies susceptibles à l'amélioration par l'agonisme du récepteur GABA-A.

Dans une forme de réalisation spécifique de l'invention, la maladie est susceptible à l'amélioration par l'agonisme des récepteurs GABA-A comprenant les protomères  $\alpha 4$  et  $\delta$ .

25 Dans une autre forme de réalisation de l'invention, la maladie est sélectionnée parmi les troubles neurologiques et psychiatriques tels que l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la schizophrénie et la chorée de Huntington; les troubles du sommeil comme l'insomnie; le syndrome prémenstruel; les troubles de l'audition comme l'acouphène; les troubles vestibulaires comme la maladie de Ménière; le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité; le tremblement d'intention; et le syndrome des jambes sans repos.

30 Dans encore une autre forme de réalisation de l'invention, le trouble est un trouble du sommeil, en particulier l'insomnie comme l'insomnie primaire, l'insomnie chronique ou l'insomnie transitoire. Dans cette forme de réalisation il est donné l'utilisation des composés de cette invention pour la fabrication d'un médicament pour augmenter la durée totale du

sommeil, augmenter la durée du sommeil non paradoxal (REM) et/ou diminuer la latence d'endormissement.

Les composés de cette invention peuvent être administrés aux patients ayant besoin de ce traitement en dosages qui donneront une efficacité pharmaceutique optimale. Il sera  
5 entendu que la dose requise pour l'utilisation dans toute application spécifique variera d'un patient à l'autre, non seulement avec le composé ou composition spécifique sélectionné, mais aussi avec la voie d'administration, la nature de la condition à traiter, l'âge et la condition du patient, le traitement simultané ou les régimes spécifiques alors suivis par le patient, et  
10 d'autres facteurs que ceux qualifiés dans l'art reconnaîtront, avec le dosage approprié étant au bout du compte à la discrétion du médecin traitant.

Une dose typique est de l'ordre d'environ 5mg à environ 50 mg par personne adulte par jour, par exemple, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg ou 25 mg quotidiennement.

#### EXEMPLES

##### 15 Exemple 1 – Préparation du gaboxadol monohydrate de la forme I.

Une solution de gaboxadol chlorhydrate (environ 10% p/p) fut traitée avec suffisamment de triéthylamine pour donner un pH de 6.5. Le solide blanc résultant fut récupéré par filtration et séché à l'air.

Le spectre de diffraction aux rayons-X fut enregistré à température ambiante (un  
20 rayonnement  $\text{CuK}\alpha$ ,  $3^\circ$  à  $40^\circ$  ( $2\theta$ ), étapes de  $0.014^\circ$ , 0.2 sec par étape), donnant les résultats résumés ci-dessous.

Une trace DSC fut enregistrée entre 25 et  $300^\circ\text{C}$  ( $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ), sous un flux d'azote sec, donnant les résultats résumés ci-dessous.

La TGA fut effectuée entre 25 et  $300^\circ\text{C}$  ( $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ), sous un flux d'azote sec, donnant les  
25 résultats résumés ci-dessous.

##### Résumé des Données pour le gaboxadol monohydrate de la forme I

###### XRPD (Diffraction aux rayons-X)

Pic principal à  $11.5^\circ$ , pics secondaires à 18.1, 23.2, 24.9, 26.7 et  $35.1^\circ$ ; espacements-d de 7.6,  
30 6.3, 5.7, 4.7, 4.1 et 3.5 Å.

###### DSC (Analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance)

Endothermie à  $114^\circ\text{C}$  (pic, démarrage extrapolé  $107^\circ\text{C}$ ), exothermie  $255^\circ\text{C}$  (pic, démarrage extrapolé  $247^\circ\text{C}$ ).

TGA (Analyse thermogravimétrique)

Perte de poids de 10.13% entre 75 et 125°C et perte de poids supplémentaire (décomposition) au dessus de 250°C.

5

<sup>13</sup>N RMN à l'état solide

16.4, 40.2, 102.8, 159.4 et 171.7 ppm avec référence à une valeur de 176.03 ppm pour le pic carbonyle de glycine.

10 Exemple 2 – Préparation de gaboxadol monohydrate de la forme II.

La procédure de l'Exemple 1 fut répétée, mais avant de récupérer le solide par filtration, le mélange fut agité pendant environ 60 heures à température ambiante.

Le spectre de diffraction aux rayons-X fut enregistré à température ambiante (un rayonnement CuK $\alpha$ , 3° à 40° (2 $\theta$ ), étapes de 0.014°, 0.2 sec par étape), donnant les résultats résumés ci-dessous.

15

Une trace DSC fut enregistrée entre 25 et 300°C (10°C/min), sous un flux d'azote sec, donnant les résultats résumés ci-dessous.

La TGA fut effectuée entre 25 et 300°C (10°C/min), sous un flux d'azote sec, donnant les résultats résumés ci-dessous.

20

Résumé des Données pour le gaboxadol monohydrate de la forme IIXRPD (Diffraction aux rayons-X)

Pic principal à 25.2°, pics secondaires à 14.0, 19.0, 21.6, 24.8, 26.7 et 27.8°; espacements-d de 7.6, 3.8, 3.6, 3.3, 2.5 et 2.4 Å.

25

DSC (Analyse calorimétrique différentielle à compensation de puissance)

Endothermie à 108°C (pic, démarrage extrapolé 89°C), exothermie 248°C (pic, démarrage extrapolé 241°C).

30 TGA (Analyse thermogravimétrique)

Perte de poids de 11.18% entre 50 et 125°C et perte de poids supplémentaire (décomposition) au dessus de 250°C.

<sup>13</sup>N RMN à l'état solide

17.5, 40.3, 102.2, 158.5 et 172.5 ppm avec référence à une valeur de 176.03 ppm pour le pic carbonyle de glycine.

### Exemple 3 – Préparation du gaboxadol monohydrate de la forme II

5 Du gaboxadol chlorhydrate (300 g, 1.698 mol) et de l'eau (1.2 L) furent chargés dans une cuve en résine 5.0 L équipée d'un régulateur de température du bain, d'un agitateur supérieur, d'une arrivée N<sub>2</sub>, et un appareil de broyage avec fluide pour le débit cellulaire à température ambiante (25°C). 5N NaOH (102 mL, 0.3 équiv., 0.509 mol) fut chargé sur cinq minutes à température ambiante et la solution fut vieillie pendant 30 minutes. La charge fut  
10 ensemencée avec du Gaboxadol monohydrate de la forme II (15.g, 5% par poids). 5N NaOH (238 mL, 1.189 mol) fut ajouté sur 3 heures par une pompe seringue tandis que la température interne du récipient fut maintenue à 25°C. Le pH de la suspension épaisse de réaction est soigneusement contrôlé pendant la charge de la base avec une électrode de mesure du pH calibrée. Quand le pH s'est élevé à ~5.5 le moteur de la seringue fut éteint et la  
15 base restante (~ 2 mL) fut déchargée manuellement de la seringue goutte à goutte jusqu'à ce qu'un pH de 6.5 soit obtenu. La suspension épaisse fut davantage vieillie pendant 1 heure à température ambiante. iPrOH (1.86 L) fut ajouté goutte à goutte sur 2 heures à température ambiante. La suspension épaisse fut vieillie sous agitation pendant 1 heure. La charge fut refroidie à une température interne de 0-10°C et broyée avec fluide à 0-10°C. La suspension  
20 épaisse fut laissée se réchauffer à température ambiante (20°C) et filtrée. Le gâteau mouillé fut lavé par déplacement 3 x 600 mL de 30% eau/iPrOH et séché sous vide/aspiration à 1 atm ou pression réduite sous humidité contrôlée N<sub>2</sub> (>15% RH) pour donner le gaboxadol monohydrate de la forme II.

### Exemple 4 – Préparation du gaboxadol monohydrate de la forme II

Du gaboxadol bromhydrate (100 g, 0.452 mol) et de l'eau (300 mL) furent chargés dans un vase de 2 L équipé d'un agitateur supérieur, d'une arrivée N<sub>2</sub>, et d'un entonnoir supplémentaire à température ambiante (25°C). 5N NaOH (31 mL, 0.4 équiv., 0.158 mol) fut chargé sur cinq minutes à température ambiante et la solution fut vieillie pendant 30 minutes.  
30 La charge fut ensemencée avec du Gaboxadol monohydrate de la forme II (15.0 g, 5% par poids). 5N NaOH (54 mL) fut ajouté sur 3 heures par une pompe seringue tandis que la température interne du vase fut maintenue à 25°C. Le pH de la suspension épaisse de réaction est soigneusement contrôlé pendant la charge de la base avec une électrode de mesure du pH calibrée. La suspension épaisse fut davantage vieillie pendant 1 heure à température

ambiante. iPrOH (450 mL) fut ajouté goutte à goutte sur 2 heures à température ambiante. La suspension épaisse fut vieillie sous agitation pendant 1 heure. Après broyage avec fluide, la suspension épaisse fut laissée se réchauffer à température ambiante (20°C) et filtrée. Le gâteau mouillé fut lavé par déplacement 3 x 150 mL de 30% d'eau/iPrOH et séché sous vide/aspiration à 1 atm ou pression réduite sous humidité contrôlée N<sub>2</sub> (>15% RH) pour donner le gaboxadol monohydrate de la forme II.

#### Exemple 5 – Préparation du gaboxadol anhydre de la forme I

Un échantillon du produit de l'Exemple 1 fut chauffé à 110°C sous pression atmosphérique pendant 1.25 heures. Le spectre de diffraction aux rayons-X du solide résultant fut enregistré à température ambiante (un rayonnement CuK $\alpha$ , 3° à 40° (2 $\theta$ ), étapes de 0.014°, 0.1 sec par étape), donnant un pic à 12.8° et d'autres pics à 16.1, 24.7 et 28.5°.

#### Exemple 6 – Préparation du gaboxadol anhydre de la forme II

Un échantillon du produit de l'Exemple 2 fut chauffé à 110°C sous pression atmosphérique pendant 1.25 heures. Le spectre de diffraction aux rayons-X du solide résultant fut enregistré à température ambiante (un rayonnement CuK $\alpha$ , 3° à 40° (2 $\theta$ ), étapes de 0.014°, 0.3 sec par étape), donnant des pics à 16.0, 24.7 et 28.4°; et des espacements-d de 6.3, 6.1, 5.5, 3.7, 3.6 et 3.1 Å.

#### Exemple 7 – Transformation du gaboxadol anhydre de la forme I en gaboxadol anhydre de la forme II

Un échantillon de l'Exemple 5 fut mis en suspension dans de l'éthanol et agité à température ambiante pendant la nuit. Le solide résultant fut récupéré par filtration et séché à l'air. Son spectre de diffraction aux rayons-X était égal à celui du produit de l'Exemple 6.

Tous les spectres de diffraction aux rayons-X furent obtenus en utilisant un diffractomètre Bruker D8 Advance équipé d'un détecteur de densité spectrale de puissance (PSD) dans la géométrie de Bragg-Bretano ( $\theta$ - $\theta$ ), fonctionnant à 40kV et 40mA.

Revendications

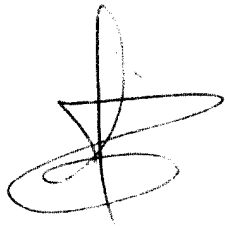
1. Le composé de gaboxadol monohydrate sous une forme cristalline.
- 5 2. Le composé conformément à la revendication 1 sous une forme cristalline sélectionnée parmi:-
  - (a) la forme I qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à  $11.5^\circ$ ; et
  - (b) la forme II qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans  
10 des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à  $25.2^\circ$ .
3. Le composé conformément à la revendication 2 qui est du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme II qui est caractérisé par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à  $25.2^\circ$ .  
15
4. Le composé conformément à la revendication 3 qui est de plus caractérisé par des déplacements chimique de  $^{13}\text{N}$  RMN à l'état solide de 17.5, 40.3, 102.2, 158.5 et 172.5 ppm avec référence à une valeur de 176.03 ppm pour le pic carbonyle de glycine.
- 20 5. Le composé de gaboxadol anhydre sous une forme cristalline sélectionné parmi:-
  - (a) la forme I qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à  $12.8^\circ$ ; et
  - (b) la forme II qui est caractérisée par un spectre de diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à un ou plusieurs  $16.0^\circ$ ,  $24.7^\circ$  et  
25  $28.4^\circ$ .
6. Le composé conformément à la revendication 5 qui le gaboxadol anhydre cristallin de la forme II qui est caractérisé par un spectre diffraction aux rayons-X dans des valeurs  $2\theta$  utilisant un rayonnement  $\text{CuK}\alpha$  ayant un pic à un ou plusieurs de  $16.0^\circ$ ,  $24.7^\circ$  et  $28.4^\circ$  en  
30 l'absence d'un pic à  $12.8^\circ$ .
7. Une méthode pour la préparation du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme I comme défini dans la revendication 2 comprenant les étapes de:-
  - (a) dissolution d'un sel d'addition d'acide de gaboxadol dans de l'eau;

- (b) adjonction de suffisamment de base pour donner un pH d'environ 6.5; et
  - (c) récupération immédiate du précipité résultant.
8. Une méthode de préparation du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme II  
5 comme défini dans la revendication 3 comprenant les étapes de:-
- (a) dissolution d'un sel d'addition d'acide de gaboxadol dans de l'eau;
  - (b) adjonction de suffisamment de base pour donner un pH d'environ 6.5;
  - (c) vieillissement du mélange résultant pendant au moins 12 heures; et
  - (d) récupération du solide résultant.
- 10
9. Une méthode de préparation du gaboxadol anhydre cristallin de la forme I comme défini dans la revendication 5 par chauffage du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme I à une température supérieure à 100°C sous pression atmosphérique.
- 15
10. Une méthode de préparation du gaboxadol anhydre cristallin de la forme II comme défini dans la revendication 6 par chauffage du gaboxadol monohydrate cristallin de la forme II à une température supérieure à 100°C sous pression atmosphérique.
- 20
11. Une méthode de préparation du gaboxadol anhydre cristallin de la forme II comme défini dans la revendication 6 par l'agitation d'une suspension de gaboxadol anhydre de la forme I dans un alcool contenant jusqu'à 6 atomes de carbone à température ambiante ou avec chauffage.
- 25
12. Une composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable du point de vue pharmaceutique, un composé conformément à l'une quelconque des revendications 1-6.
- 30
13. Une composition pharmaceutique conformément à la revendication 12 qui comprend du gaboxadol monohydrate de la forme II comme défini dans la revendication 3.
14. Un composé conformément à l'une quelconque des revendications 1-6 pour l'utilisation en médecine.
15. L'utilisation d'un composé conformément à l'une quelconque des revendications 1-6 pour la fabrication d'un médicament pour le traitement des troubles neurologiques et



psychiatriques tels que l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la schizophrénie et la chorée de Huntington; des troubles du sommeil comme l'insomnie; du syndrome prémenstruel; des troubles de l'audition comme l'acouphène; des troubles vestibulaires comme la maladie de Ménière; de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité; du tremblement d'intention; 5 ou du syndrome des jambes sans repos.

PJ 29278



QUINZIEME ET DERNIER FEUILLET  
DUPLICATA CONFORME A L'ORIGINAL  
RABBIT. LE 22/8/2006