

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40345 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4045; C07D 209/16; C07D 209/14; A61P 25/28**
- (43) Date de publication : **29.10.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **40345**
- (22) Date de Dépôt : **03.07.2015**
- (30) Données de Priorité : **04.07.2014 DK 201400369**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2015/065176 03.07.2015**
- (71) Demandeur(s) : **H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9 2500 Valby (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **ANDERSEN, Kristine, Birklund ; ROCK, Michael, Harold ; DE DIEGO, Heidi, Lopez ; THERKELSEN, Frans, Dennis**
- (74) Mandataire : **SABA & CO., TMP**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15733469.9**
-
- (54) Titre : **NOUVELLE FORME POLYMORPHE DE CHLORHYDRATE DE N-[2-(6-FLUORO-1H-INDOL-3-YL)ÉTHYL]-3-(2,2,3,3-TÉTRAFLUOROPROPOXY) BENZYLAMINE POUR LE DE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle forme polymorphe de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine.

REVENDEICATIONS

1. Forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine, caractérisée par un diffractogramme de rayons X sur poudre montrant des pics aux angles 2θ suivants $\pm 0,10$: 4,63 °, 6,94 °, 13,89 °, 17,26 °, 18,07 °, 18,49 °, 18,95 °, 19,47 °, 19,97 °, 20,53 °, 21,83 °, 22,53 °, 23,27 °, 23,65 ° et 28,91 °.
5
2. Forme polymorphe selon la revendication 1, dans laquelle ledit composé présente un diffractogramme de rayons X sur poudre comme illustré à la figure 5.
10
3. Forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, caractérisé par un spectre FTIR présentant une intensité de bandes relativement forte aux positions de bandes suivantes en $[\text{cm}^{-1}]$: 3426, 1586, 1089, 762 et un épaulement à 1099 cm^{-1} .
15
4. Procédé de préparation d'une forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, le procédé comprenant :
20
 - a. l'agitation d'une suspension de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine dans un solvant organique choisi parmi la liste d'acétonitrile, propionitrile, acétone, méthanol, éthanol, toluène et (ortho-, méta- ou para-) xylènes ou un mélange de ceux-ci, à une température inférieure à 60 °C ;
et
 - 25 b. la capture de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine.
5. Procédé de préparation de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, le procédé comprenant :
30
 - a. l'ajout de la forme polymorphe I, de la forme polymorphe II, amorphe ou un mélange des formes de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine à un solvant organique choisi parmi la liste d'acétonitrile, propionitrile, acétone, méthanol, éthanol, toluène et (ortho-, méta- ou

para-) xylènes ou un mélange de ceux-ci, à une température inférieure à 60 °C pour produire une suspension et l'agitation de la suspension ; et

b. la capture de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine.

5

6. Procédé de préparation d'une forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, le procédé comprenant :

a. l'ensemencement d'une suspension de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine dans un solvant organique choisi parmi la liste d'acétonitrile, propionitrile, acétone, méthanol, éthanol, toluène et (ortho-, méta- ou para-) xylènes ou un mélange de ceux-ci, à une température inférieure à 60 °C avec une forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine ;

b. la capture de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine.

15

7. Procédé de préparation de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, le procédé comprenant :

a. l'ajout de la forme polymorphe I, de la forme polymorphe II, amorphe ou un mélange des formes de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine à un solvant organique choisi parmi la liste d'acétonitrile, propionitrile, acétone, méthanol, éthanol, toluène et (ortho-, méta- ou para-) xylènes ou un mélange de ceux-ci, à une température inférieure à 60 °C pour produire une suspension ;

25

b. l'ensemencement avec la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine à une température inférieure à 60 °C ;

c. la capture de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine.

30

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4-7, dans lequel le solvant organique est un mélange de méthanol et de toluène selon un rapport de 1:4.

9. Procédé de préparation de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, le procédé comprenant :
- 5 a. l'agitation d'une suspension de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine dans un mélange d'acétone et d'heptane selon un rapport de 1:4 à une température inférieure à 60 °C ; et
- b. la capture de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine.
- 10
10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-3 destiné à être utilisé en tant que médicament.
11. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des
- 15 revendications 1-3.
12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1-3 destiné à être utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer en tant que traitement d'appoint du traitement par acétylcholinestérase.
- 20
13. Composé selon la revendication 12, dans lequel la dose journalière dudit composé est comprise entre environ 30 et environ 60 mg.
14. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1-3 pour la
- 25 fabrication d'un médicament permettant de traiter la maladie d'Alzheimer en tant que traitement d'appoint du traitement par acétylcholinestérase.
15. Utilisation selon la revendication 14, dans laquelle la dose journalière dudit composé est comprise entre environ 30 et environ 60 mg.
- 30
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 dans lequel la suspension est produite dans la plage de températures allant de 45 °C à 55 °C.
17. Composition pharmaceutique préparée à partir de la forme polymorphe III de
- 35 chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, dans laquelle la forme

polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine est caractérisée par un diffractogramme de rayons X sur poudre montrant des pics aux angles 2θ suivants $\pm 0,10$: 4,63 °, 6,94 °, 13,89 °, 17,26 °, 18,07 °, 18,49 °, 18,95 °, 19,47 °, 19,97 °, 20,53 °, 21,83 °, 22,53 °, 23,27 °, 23,65 ° et 28,91 °.

18. Composition pharmaceutique préparée à partir de la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine selon la revendication 1, dans laquelle la forme polymorphe III de chlorhydrate de N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)éthyl]-3-(2,2,3,3-tétrafluoropropoxy)benzylamine est caractérisée par un spectre FTIR présentant une intensité de bandes relativement forte aux positions de bandes suivantes en $[\text{cm}^{-1}]$: 3426, 1586, 1089, 762 et un épaulement à 1099 cm^{-1} .