

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 48971 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/4545; C07D 401/12; A61P 25/18**

(43) Date de publication : **31.03.2021**

(21) N° Dépôt : **48971**

(22) Date de Dépôt : **20.03.2018**

(30) Données de Priorité : **21.03.2017 EP 17305310**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2018/056999 20.03.2018**

(71) Demandeur(s) : **Bioprojet, 30 rue des Francs Bourgeois 75003 Paris (FR)**

(72) Inventeur(s) : **SCHWARTZ, Jean-Charles ; LECOMTE, Jeanne-Marie ; CAPET, Marc**

(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

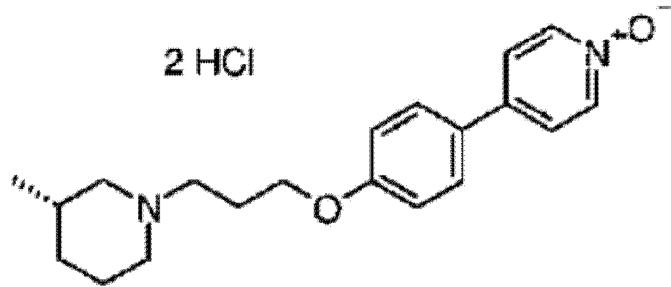
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18711350.1**

(54) Titre : **TÉTRAHYDRATE DE LIGAND H3, SON PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LE COMPRENANT**

(57) Abrégé : La présente invention concerne la forme tétrahydrate du composé : (3S)-4-{4-[3-(3-méthylpipéridin-1-yl)propoxy]phényl}pyridine 1-oxide, dichlorhydrate, son procédé de préparation et ses utilisations thérapeutiques.

REVENDICATIONS

1. Forme tétrahydratée du composé de formule (A) :



5

(A) : 1-oxyde de (3S)-4-{4-[3-(3-méthylpipéridin-1-yl)propoxy]phényl}pyridine, dichlorhydrate

2. Forme tétrahydratée selon la revendication 1 qui présente un pic de fusion de 191 °C lorsqu'il est mesuré par la méthode du tube capillaire.

10

3. Forme tétrahydratée selon la revendication 1 ou 2 qui comprend une teneur en eau de $15,3 \pm 0,7$ % en poids.

4. Forme tétrahydratée selon l'une quelconque des revendications précédentes qui présente les lignes de diffractogramme des rayons X sur poudre : 2-thêta° (d en Ångströms) = 9,7 (9,1), 12,5 (7,1), 14,6 (6,1), 15,2 (5,8), 16,5 (5,4), 19,0 (4,7), 19,5 (4,6), 22,0 (4,1), 24,3 (3,7), 24,8 (3,6), 26,2 (3,4), 28,4 (3,1).

5. Procédé de préparation de la forme tétrahydratée selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant les étapes suivantes :

20

- dissolution du composé (A) dans de l'eau ;
- concentration jusqu'à cristallisation ;
- filtration ; et
- séchage.

25

6. Procédé de préparation de la forme tétrahydratée selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 comprenant les étapes suivantes :

- dissolution du composé (A) dans de l'eau ;
- ajout d'acétone et réduction de la température jusqu'à cristallisation ;
- filtration ; et
- séchage.

5

7. Composition pharmaceutique comprenant la forme tétrahydratée selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

8. Forme tétrahydratée selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention, chez un patient humain, de la maladie d'Alzheimer ; des troubles de l'attention ; des troubles de l'éveil et de la mémorisation ; des déficits cognitifs des pathologies psychiatriques ; des troubles de l'humeur, de la vigilance ou cognitifs chez les personnes âgées ; des états dépressifs ou asthéniques ; de la maladie de Parkinson ; de l'apnée obstructive du sommeil ; de la démence à corps de Lewy ; de la démence vasculaire ; des vertiges ; du mal des transports ; de l'obésité ; du diabète et du syndrome métabolique ; des troubles du sommeil ; du stress ; des troubles psychotropes ; de l'épilepsie ; de la dépression ; de la narcolepsie avec ou sans cataplexie ; des troubles de la sécrétion hypothalamohypophysaire, de la circulation cérébrale et/ou du système immunitaire ; de la somnolence diurne excessive et de la fatigue associées à la maladie de Parkinson, de l'apnée obstructive du sommeil ou de la démence et/ou pour faciliter les travaux de nuit ou l'adaptation au décalage horaire chez des êtres humains en bonne santé ; des troubles du déficit de l'attention ; des troubles liés à l'abus de substances, notamment à l'abus d'alcool ; de la prévention des syndromes de sevrage liés à l'abus de substances ; de la fatigue, des troubles de l'humeur, cognitifs et de la vigilance après un AVC ; des troubles cognitifs de l'autisme ; des troubles de l'attention et de la vigilance du trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH) chez l'enfant ou l'adulte.

15

20

25

30

9. Forme tétrahydratée selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour une utilisation dans le traitement et/ou la prévention des troubles du sommeil, de préférence de l'insomnie, des troubles de l'initiation et du maintien du sommeil, de la fragmentation du sommeil, des parasomnies, des troubles respiratoires pendant le sommeil, de la dysrythmie circadienne, de la narcolepsie avec ou sans cataplexie, de la somnolence diurne excessive, y

compris des « crises de sommeil », de préférence de la somnolence diurne excessive associée à la maladie de Parkinson, d'une apnée obstructive du sommeil ou d'une démence ; des troubles liés à l'abus de substances, de préférence à l'abus d'alcool, des troubles de l'humeur cognitifs et de vigilance associés à un AVC ; des troubles cognitifs et de l'attention du TDAH.

5

10. Forme tétrahydratée pour une utilisation selon la revendication 8 ou 9 où ladite utilisation comprend l'administration dudit tétrahydrate du composé (A) à un être humain à une dose comprise entre 10 et 90 μg par rapport à la base du composé (A) par jour.