

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 08.06.11.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 14.12.12 Bulletin 12/50.

⑤⑤ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LES LABORATOIRES SERVIER — FR.

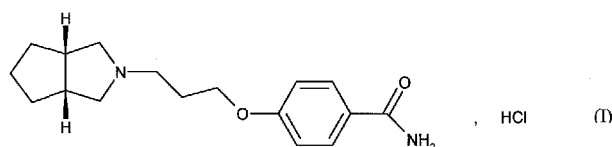
⑦② Inventeur(s) : ROBERT NICOLAS, LERESTIF JEAN MICHEL, LECOUBE JEAN PIERRE, GAILLARD MARINA, MEUNIER LOIC et LETELLIER PHILIPPE.

⑦③ Titulaire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER.

⑦④ Mandataire(s) : LES LABORATOIRES SERVIER Société anonyme.

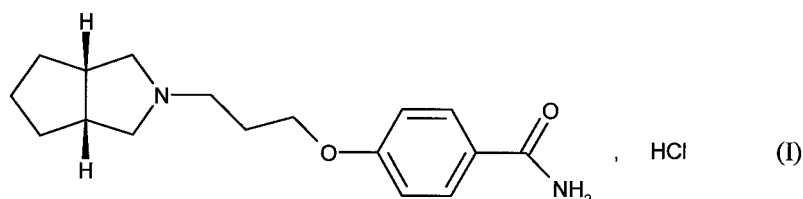
⑤④ PROCÉDE DE SYNTHÈSE ET FORME CRISTALLINE DU CHLORHYDRATE DE 4-{3-[CIS-HEXAHYDROCYPENTA[C]PYRROL-2(1H)-YL]PROPOXY}BENZAMIDE AINSI QUE LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT.

⑤⑦ Procédé de synthèse industriel et forme cristalline I du composé de formule (I) :



- 1 -

La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide de formule (I) :



La présente invention concerne également la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide, son procédé de
5 préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

Le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide présente la particularité d'interagir avec les systèmes histaminergiques centraux *in vivo*. Ces propriétés lui confèrent une activité dans le système nerveux central et plus
10 particulièrement dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives.

Le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide, sa préparation sous forme d'oxalate et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans la demande de brevet WO2005/089747.

Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y
15 accéder avec un procédé de synthèse performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide avec un bon rendement et une excellente pureté.

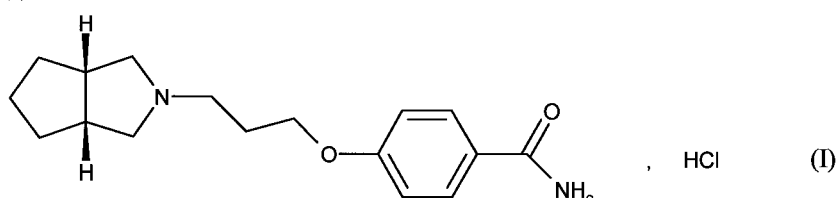
Il était également important de pouvoir accéder au chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide sous une forme cristalline
20 bien définie, parfaitement reproductible et présentant des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

- 2 -

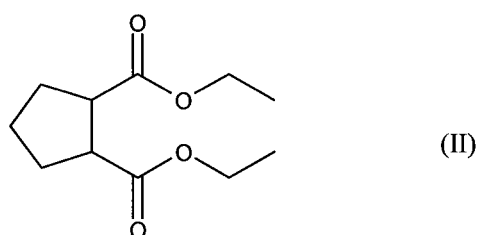
La demande de brevet WO2005/089747 décrit l'accès à l'oxalate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide en trois étapes à partir du 4-hydroxybenzonitrile, lequel subit une réaction de O-alkylation avant d'être couplé à un noyau de type octahydracyclopenta[*c*]pyrrole pour former le 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzonitrile. Ce dernier composé est finalement soumis à une hydrolyse basique pour conduire au 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide, lequel est cristallisé sous forme d'oxalate. Le rendement de ces trois étapes est de 46,6%.

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industriel qui conduit au chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide avec une pureté satisfaisante sur le plan pharmaceutique et un rendement performant sur le plan industriel. Grâce à ce procédé, il est possible de garantir un taux d'impuretés génotoxiques très bas, compatible avec les exigences réglementaires.

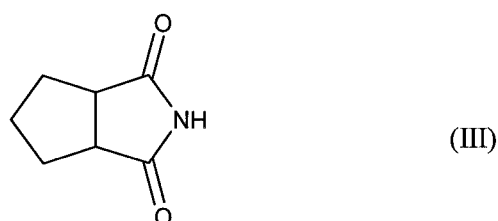
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



caractérisé en ce que le composé de formule (II) :

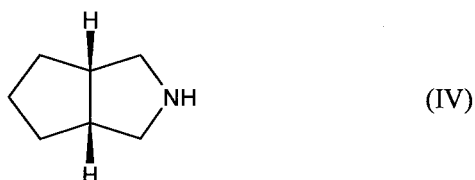


réagit avec l'ammoniaque à une température supérieure à 100°C, le mélange réactionnel étant ensuite soumis à une pyrolyse pour former le composé de formule (III) :



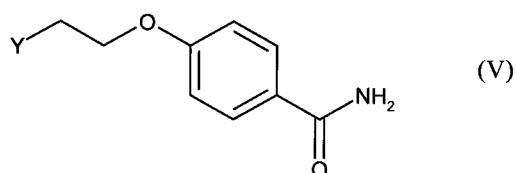
- 3 -

qui est réduit pour conduire à l'amine bicyclique de formule (IV) :



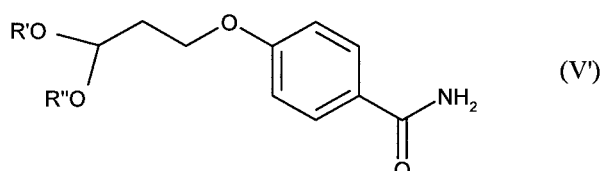
ce dernier composé est soumis par la suite :

- soit à une réaction de couplage en milieu basique dans un solvant polaire avec un composé de formule (V) :



5 dans laquelle Y représente un $-\text{CH}_2\text{-Hal}$ dans lequel Hal est un halogène, un groupement $-\text{CH}_2\text{-OSO}_2\text{-R}$ dans lequel R est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ou un groupe $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$,

- soit à une hydrolyse acide suivie d'une amination réductrice avec un composé de formule (V') :



10 dans laquelle R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, ou bien R' et R'' forment ensemble un groupe $-(\text{CH}_2)_n-$ où $n=2-3$,

pour conduire à la base libre du composé de formule (I), laquelle est mise en présence d'acide chlorhydrique pour former le composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

15 La pyrolyse permettant d'accéder au composé de formule (III) se fait avantageusement à une température supérieure ou égale à 280°C .

La transformation du composé de formule (III) en composé de formule (IV) se fait avantageusement en présence d'hydrogène et d'un catalyseur métallique.

Le composé de formule (V) préféré est le 4-(3-chloropropoxy)benzamide.

5 La réaction de couplage du composé de formule (IV) avec le composé de formule (V) se fait préférentiellement en présence d'un carbonate, et plus préférentiellement encore en présence de carbonate de potassium. De plus, cette réaction est réalisée avantageusement dans l'acétonitrile.

10 Il est important de souligner que ce procédé de synthèse permet d'obtenir exclusivement le composé 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide avec un rendement satisfaisant sur le plan industriel, et non pas son homologue *trans*. Outre cet avantage, il permet de maintenir les taux d'impuretés génotoxiques présentes dans les lots (en particulier du 4-(3-chloropropoxy)benzamide) bien au-dessous du seuil réglementaire.

15 L'invention s'étend également à la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide obtenue selon le procédé précédemment décrit. Cette forme cristalline est bien définie, parfaitement reproductible et présente de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration, de séchage, de stabilité et de facilité de formulation.

20 Plus spécifiquement, la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide est caractérisée par un diagramme de diffraction X sur poudre mesuré à l'aide d'un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator dans les conditions suivantes :

- Tension 45 kV, intensité 40 mA,
- Anode : cuivre,
- Longueur d'onde alpha-1 : 1,54060 Å,
- 25 - Longueur d'onde alpha-2 : 1,54443 Å,
- Rapport K alpha-2/ K alpha-1 : 0,5

- Mode de mesure : continu de 3° à 55° (angle de Bragg 2θ) avec une incrémentation de $0,017^\circ$,
- Temps de mesure par pas : 35,53 s.

Le diagramme de diffraction X sur poudre de la forme I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ainsi obtenu est exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$), de distance inter-réticulaire *d* (exprimée en Å) et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense). Les raies significatives ont été rassemblées dans le tableau suivant :

Raie n°	Angle 2- θ (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)	Intensité relative (%)
1	16,97	5,219	9,7
2	17,84	4,967	21,6
3	18,90	4,690	100
4	20,32	4,366	41,8
5	23,87	3,724	15,4
6	27,10	3,288	44,7
7	27,86	3,200	6,6
8	30,34	2,943	21,7

Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 10,6621 \text{ Å}$, $b = 10,4945 \text{ Å}$, $c = 15,6542 \text{ Å}$, $\beta = 101,949^\circ$
- groupe d'espace : $P 1 2_1/c 1$ (14)
- nombre de molécules dans la maille : 4
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 1713,637 \text{ Å}^3$
- densité : $d = 1,2590 \text{ g/cm}^3$.

En outre, la forme I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide a été caractérisée par spectroscopie Raman. Les spectres ont été enregistrés en mode réflexion (PerkinElmer) et transmission (Cobalt) avec une focalisation

laser de 785 nm. Le décalage en longueur d'onde dépend de la matière et lui est caractéristique, ce qui permet une analyse de la composition chimique et de l'agencement moléculaire de l'échantillon étudié. Les spectres sont acquis avec cinq expositions de cinq secondes et une résolution spectrale de 2 cm^{-1} . La gamme spectrale explorée s'échelonne entre 0 et 3278 cm^{-1} en mode réflexion et entre 37 et 2433 cm^{-1} en mode transmission.

Des pics significatifs ont été observés aux positions suivantes : 1606 cm^{-1} , 1564 cm^{-1} , 1152 cm^{-1} , 830 cm^{-1} et 296 cm^{-1} .

Alternativement, la forme I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide peut être caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre comportant les 8 raies significatives présentées précédemment, ainsi que par un spectre Raman présentant une raie significative à la position 1606 cm^{-1} .

L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

L'étude pharmacologique de la forme ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central qui permet d'établir son utilité dans le traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité et de la douleur. Les maladies neurodégénératives plus particulièrement visées sont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, les démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, et les démences vasculaires.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus

5 particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

- 10 La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 mg à 100 mg par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention.

Préparation 1 : 4-(3-Chloropropoxy)benzamide

- 15 Dans un réacteur, sont introduits 10,5 kg de 4-hydroxybenzamide, 10,58 kg de carbonate de potassium et 83 kg d'acétonitrile. Le mélange est agité, puis on y ajoute 24,14 kg d'une solution de 1-bromo-3-chloropropane. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 h. On ajoute de l'eau (105 L) à chaud, puis le mélange est refroidi à 5°C et filtré. Le
- 20 gâteau est lavé par de l'eau, puis de l'acétonitrile. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une poudre avec un rendement de 82 %.

Exemple 1 : Chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide

*Stade A : Tetrahydrocyclopenta[*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*aH*)-dione*

- 25 Dans un autoclave, charger 1 kg de 1,2-cyclopentanedicarboxylate de diéthyle et 1,02 kg d'ammoniaque à 27 %. Le mélange réactionnel est chauffé en autoclave pendant un minimum de 4 heures à une température de 130 °C. Après refroidissement et

décompression à 60 °C, on procède à l'évaporation du solvant. Le résidu subit ensuite une pyrolyse à 280 °C pendant 1 heure. L'imide est purifié par distillation sous vide (4-12 mbars) à une température de 200 °C. Après isolement, le produit du titre est obtenu avec un rendement de 96 %.

5 Stade B: *cis-Octahydrocyclopenta[c]pyrrole*

Dans un réacteur, on charge 1 kg d'imide du stade 1, 250 g de chromite de cuivre et 2 L de dioxane. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à absorption complète d'hydrogène à une température de 265 °C et une pression d'hydrogène de 205 bars. Après refroidissement du réacteur, on réalise la filtration du catalyseur.

10 Les jus d'hydrogénation sont chargés en décanteur, puis on ajoute 0,37 L d'eau. Le pH est ajusté à un pH inférieur à 3 par ajout d'acide sulfurique 96 %. On soutire la phase aqueuse inférieure. Après l'ajout de 2,5 L d'eau, on élimine le dioxane résiduel par distillation azéotropique avec un suivi par indice de réfraction. On procède ensuite à la mise à pH=13 par ajout de lessive de soude 30 %. Le produit du titre est purifié par distillation
15 azéotropique avec l'eau pour obtenir une solution à 30 % massique avec un rendement de 83%.

Stade C: 4-{3-[*cis*-Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide

Dans un réacteur, sont introduits 13,35 kg de 4-(3-chloropropoxy)benzamide obtenu selon la préparation 1, 10,33 kg de carbonate de potassium et 168 kg d'acétonitrile. Le mélange
20 est agité. On charge ensuite 34,74 kg de *cis*-octahydrocyclopenta[c]pyrrole en solution aqueuse à 30 %, 26,7 L d'eau. Le mélange réactionnel est porté au reflux jusqu'à consommation totale de la matière première. Puis, on procède à l'ajout d'eau (13,3 L). Le milieu est refroidi à 5°C, avant d'être filtré et lavé par de l'eau. Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide avec un rendement de 81 % et une pureté chimique de
25 96%.

Stade D: Chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide

Dans un réacteur, sont introduits 14,69 kg de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide et 122 L d'eau. Une solution de 6,81 kg d'acide

chlorhydrique à 37 % dans 11,54 L d'eau est également préparée. 13,75 kg de cette solution d'acide sont ajoutés dans le réacteur. Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante, puis 1h30 à 60°C. On filtre à chaud la suspension puis l'on rince le filtre par de l'eau. Sur le filtrat, on effectue ensuite un changement de solvant à volume constant pour obtenir un ratio isopropanol/eau 9/1. Le produit est isolé à 0°C et le précipité obtenu est lavé par de l'isopropanol. Le produit du titre est finalement obtenu avec un rendement de 89 % et une pureté chimique supérieure à 99%.

Stade E: Chlorhydrate de 4-{3-[cis-Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide

Le sel de chlorhydrate obtenu au stade D est recristallisé dans un mélange d'isopropanol (264 kg) et d'eau (37,4 L). Le mélange est porté au reflux pendant 45 minutes. La solution est filtrée à chaud, puis l'on rince par de l'isopropanol. La cristallisation est ensuite amorcée à 55°C. Le milieu est maintenu à cette température pendant 40 minutes avant d'être refroidi à 0°C. Au bout de quelques heures, le produit est isolé par filtration. Après un lavage à l'isopropanol, on obtient le produit du titre sous la forme d'une poudre avec un rendement de 93 % et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 213-215°C

Exemple 2 : Forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[cis-hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl]propoxy}benzamide

Préalablement à l'enregistrement du diagramme de diffraction X, les échantillons obtenus selon le procédé décrit à l'exemple 1 ont été broyés pendant 30 secondes à 30 Hz en présence de 100 µL d'éthanol anhydre pour 200 mg de principe actif dans une jarre de 25 mL en acier inoxydable contenant 2 billes en acier inoxydable.

L'enregistrement des données a été effectué sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator dans les conditions suivantes :

- Tension 45 kV, intensité 40 mA,
- Montage θ/θ ,

- Anode : cuivre,
 - Longueur d'onde K alpha-1 : 1,54060 Å,
 - Longueur d'onde K alpha-2 : 1,54443 Å,
 - Rapport K alpha-2/ K alpha-1 : 0,5
- 5 - Mode de mesure : continu de 3° à 55° (angle de Bragg 2 θ) avec une
incrémentation de 0,017°,
- Temps de mesure par pas : 35,53 s.

10 Le diagramme de diffraction X sur poudre de la forme I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide ainsi obtenu est exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$), de distance inter-réticulaire *d* (exprimée en Å) et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense). Les raies significatives ont été rassemblées dans le tableau suivant :

Raie n°	Angle 2- θ (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)	Intensité relative (%)
1	16,97	5,219	9,7
2	17,84	4,967	21,6
3	18,90	4,690	100
4	20,32	4,366	41,8
5	23,87	3,724	15,4
6	27,10	3,288	44,7
7	27,86	3,200	6,6
8	30,34	2,943	21,7

Exemple 3 : Forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide

15 La forme I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide a été caractérisée par spectroscopie Raman. Les spectres ont été enregistrés en mode réflexion (PerkinElmer) et transmission (Cobalt) avec une focalisation laser de 785 nm. Le décalage en longueur d'onde dépend de la matière et lui est

caractéristique, ce qui permet une analyse de la composition chimique et de l'agencement moléculaire de l'échantillon étudié. Les spectres sont acquis avec cinq expositions de cinq secondes et une résolution spectrale de 2 cm^{-1} . La gamme spectrale explorée s'échelonne entre 0 et 3278 cm^{-1} en mode réflexion et entre 37 et 2433 cm^{-1} en mode transmission.

- 5 Des pics significatifs ont été observés aux positions suivantes : 1606 cm^{-1} , 1564 cm^{-1} , 1152 cm^{-1} , 830 cm^{-1} et 296 cm^{-1} .

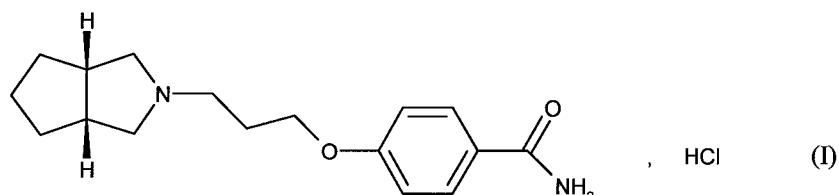
Exemple 4 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg :

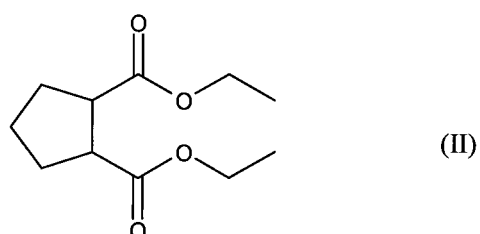
	Composé de l'exemple 1	5 g
10	Amidon de maïs	20 g
	Maltodextrine	7,5 g
	Silice colloïdale.....	0,2 g
	Glycolate d'amidon de sodium	3 g
	Stéarate de magnésium	1 g
15	Lactose	65 g

REVENDECATIONS

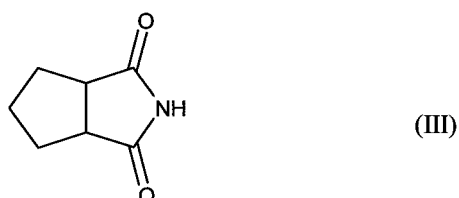
1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



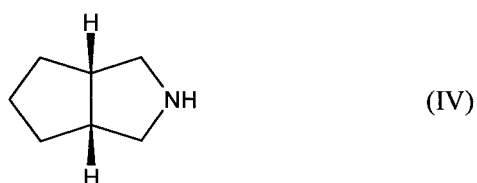
caractérisé en ce que le composé de formule (II) :



réagit avec l'ammoniaque à une température supérieure à 100°C, le mélange réactionnel étant ensuite soumis à une pyrolyse pour former le composé de formule (III) :

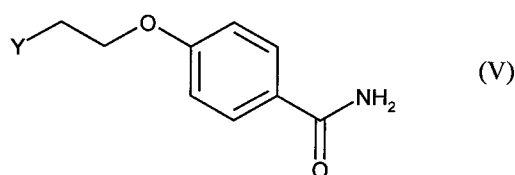


qui est réduit pour conduire à l'amine bicyclique de formule (IV) :



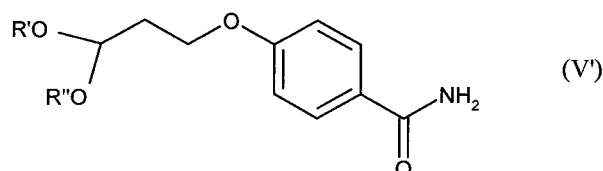
ce dernier composé est soumis par la suite :

- soit à une réaction de couplage en milieu basique dans un solvant polaire avec un composé de formule (V) :



dans laquelle Y représente un $-\text{CH}_2\text{-Hal}$ dans lequel Hal est un halogène, un groupement $-\text{CH}_2\text{-OSO}_2\text{-R}$ dans lequel R est un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ou un groupe $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$,

- soit à une hydrolyse acide suivie d'une amination réductrice avec un composé de formule (V') :



- 5 dans laquelle R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, ou bien R' et R'' forment ensemble un groupe $-(\text{CH}_2)_n-$ où $n=2-3$

pour conduire à la base libre du composé de formule (I), laquelle est mise en présence d'acide chlorhydrique pour former le composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

- 10 **2.** Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel la pyrolyse permettant d'accéder au composé de formule (III) se fait avantageusement à une température supérieure ou égale à 280°C .

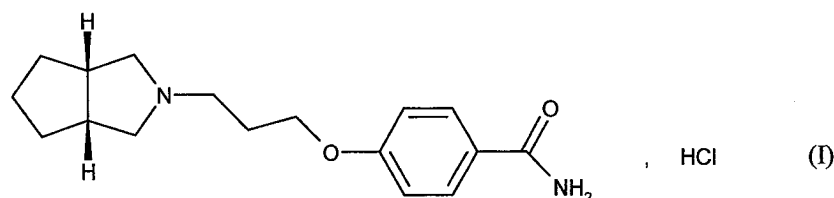
- 15 **3.** Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel la transformation du composé de formule (III) en composé de formule (IV) se fait en présence d'hydrogène et d'un catalyseur métallique.

- 4.** Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel le composé de formule (V) est le 4-(3-chloropropoxy)benzamide.

5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel la réaction de couplage du composé de formule (IV) avec le composé de formule (V) se fait en présence de carbonate de potassium.

6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel la réaction de couplage du composé de formule (IV) avec le composé de formule (V) se fait dans l'acétonitrile.

7. Forme cristalline I du composé de formule (I) selon la revendication 1 :



caractérisée par un diagramme de diffraction X sur poudre présentant les raies de diffraction suivantes (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$) : 16,97°, 17,84°, 18,90°, 20,32°, 23,87°, 27,10°, 27,86° et 30,34°.

8. Forme cristalline I du composé de formule (I) selon la revendication 7 caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre PANalytical X'Pert Pro MPD avec un détecteur X'Celerator, et exprimé en termes de position de raie (angle de Bragg 2 θ , exprimé en degrés $\pm 0,2^\circ$), et de distance inter-réticulaire d (exprimée en Å) :

Raie n°	Angle 2-thêta (degrés)	Distance inter-réticulaire (Å)
1	16,97	5,219
2	17,84	4,967
3	18,90	4,690
4	20,32	4,366
5	23,87	3,724
6	27,10	3,288
7	27,86	3,200
8	30,34	2,943

9. Forme cristalline I du composé de formule (I) selon la revendication 7 ou 8 caractérisée par un spectre Raman présentant une raie significative à la position 1606 cm⁻¹.

10. Forme cristalline I du composé de formule (I) selon l'une des revendications 7 à 9 caractérisée par un spectre Raman présentant des raies significatives aux positions 1606 cm⁻¹, 1564 cm⁻¹, 1152 cm⁻¹, 830 cm⁻¹ et 296 cm⁻¹.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon l'une des revendications 7 à 10, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour le traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que pour le traitement des troubles de l'humeur, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité et de la douleur.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 pour le traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, les démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, et les démences vasculaires.

14. Utilisation de la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon l'une des revendications 7 à 10, pour la fabrication d'un médicament utile pour le traitement des troubles du système histaminergique.

5 **15.** Utilisation de la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon l'une des revendications 7 à 10, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi qu'au traitement des troubles de l'humeur, du
10 syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité et de la douleur.

16. Utilisation de la forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon l'une des revendications 7 à 10, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés à la maladie d'Alzheimer, la
15 maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, les démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, et les démences vasculaires.

17. Forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon l'une des revendications 7 à 10, pour son utilisation
20 dans le traitement des troubles du système histaminergique.

18. Forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon l'une des revendications 7 à 10, pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi qu'au traitement des
25 troubles de l'humeur, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité et de la douleur.

19. Forme cristalline I du chlorhydrate de 4-{3-[*cis*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyrrol-2(1*H*)-yl]propoxy}benzamide selon l'une des revendications 7 à 10, pour son utilisation dans le traitement des troubles cognitifs et psychocomportementaux associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, les
5 démences à corps de Lewy, les démences frontales et sous-corticales, les démences frontotemporales, et les démences vasculaires.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 754420
FR 1101746

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X,D	WO 2005/089747 A1 (SERVIER LAB [FR]; CASARA PATRICK [FR]; CHOLLET ANNE-MARIE [FR]; DHAINA) 29 septembre 2005 (2005-09-29)	7-19	C07D209/52 A61K31/403 A61P25/04 A61P25/16 A61P25/28 A61P3/04
A	* revendications 27, 31, 36; exemple 22 * -----	1-6	
A,D	G. ROUSSI, J. ZHANG: "A 3+2 cycloaddition route to N-H pyrrolidines devoid of electron-withdrawing groups", TETRAHEDRON LETTERS, vol. 29, no. 28, 1988, pages 3481-3482, XP002665886, * le document en entier *	1	
A	WO 2010/043787 A1 (SERVIER LAB [FR]; LESTAGE PIERRE [FR]; DANOBER LAURENCE [FR]; ROGER AN) 22 avril 2010 (2010-04-22) * page 4; revendication 4 *	7-19	
E	WO 2011/070251 A1 (SERVIER LAB [FR]; CASARA PATRICK [FR]; CHOLLET ANNE-MARIE [FR]; DHAINA) 16 juin 2011 (2011-06-16) * revendications 9, 10, 17; exemple 10 * -----	1-19	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
19 décembre 2011		Gregoire, Ariane	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1101746 FA 754420

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **19-12-2011**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 2005089747 A1		29-09-2005	AR	047685 A1	01-02-2006
			AT	389398 T	15-04-2008
			AU	2005224129 A1	29-09-2005
			BR	PI0507830 A	10-07-2007
			CA	2555216 A1	29-09-2005
			CN	1921848 A	28-02-2007
			CN	101230033 A	30-07-2008
			DE	602005005456 T2	09-04-2009
			DK	1720544 T3	21-07-2008
			EA	200601512 A1	27-02-2007
			EP	1720544 A1	15-11-2006
			ES	2303233 T3	01-08-2008
			FR	2866647 A1	26-08-2005
			HR	20080184 T3	31-05-2008
			JP	4519861 B2	04-08-2010
			JP	2007523135 A	16-08-2007
			KR	20060114382 A	06-11-2006
			MA	28342 A1	01-12-2006
			NZ	548898 A	25-06-2010
			PT	1720544 E	08-05-2008
			US	2007197625 A1	23-08-2007
			WO	2005089747 A1	29-09-2005
			ZA	200606558 A	30-01-2008

WO 2010043787 A1		22-04-2010	AR	073848 A1	09-12-2010
			FR	2937251 A1	23-04-2010
			WO	2010043787 A1	22-04-2010

WO 2011070251 A1		16-06-2011	FR	2953515 A1	10-06-2011
			UY	33073 A	31-05-2011
			WO	2011070251 A1	16-06-2011
