



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 28449 B1**
- (43) Date de publication : **01.03.2007**
- (51) Cl. internationale : **C07C 231/12; C07C 217/60;
A61K 31/165; A61P 3/00;
A61P 9/00; A61P 25/00;
A61P 37/00; A61P 15/08**
-
- (21) N° Dépôt : **29210**
- (22) Date de Dépôt : **24.07.2006**
- (30) Données de Priorité : **03.08.2005 FR 0508276**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, place de la Défense 92415 Courbevoie Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **COQUEREL , Gérard ; LINOL , Julie ; SOUVIE , Jean-Claude**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE III DE L'AGOMELATINE, SON PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**
- (57) Abrégé : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE III DE L'AGOMELATINE, SON PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**
Forme cristalline III du composé de formule (I) : caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments

ABREGE**NOUVELLE FORME CRISTALLINE III DE L'AGOMELATINE,
SON PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**

- 5 Forme cristalline III du composé de formule (I) :



caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.

Médicaments

4

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline III de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

- 5 L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide possède des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatoninergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confère une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285.

- 15 Compte tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était primordial de l'obtenir avec une excellente pureté, et notamment sous une forme parfaitement reproductible, présentant des caractéristiques intéressantes de facilité de formulation permettant son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

- 20 Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone. Cependant, ce document ne précise pas les conditions d'obtention de l'agomélatine sous une forme présentant ces caractéristiques de manière reproductible.

A

La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de facilité de formulation.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline III du composé de formule (I), caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
10,52	8,405	100
12,92	6,848	40
16,15	5,482	53
17,38	5,097	69
17,84	4,968	96
18,55	4,779	22
19,20	4,619	97
19,89	4,460	30
20,32	4,366	24
21,15	4,197	26
22,08	4,022	16
22,96	3,870	23
23,33	3,810	95
23,84	3,730	33
24,52	3,628	25
24,88	3,576	59
25,07	3,550	90
26,27	3,390	61
26,86	3,316	22
27,97	3,187	20
29,51	3,024	43

10 L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline III du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'agomélatine est porté à 110°C jusqu'à fusion complète, puis refroidi lentement jusqu'à recristallisation.

A

L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre 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.

5 L'étude pharmacologique de la forme III ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permet d'établir son utilité dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de 10 l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, la forme III de l'agomélatine peut 15 être utilisée dans les dysfonctionnements sexuels, qu'elle possède des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

La forme cristalline III de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des 20 pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline III du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon 25 l'invention, on pourra citer plus 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.

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 0,1 mg à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

5 **Exemple 1 : Forme cristalline III du *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

100 g de *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide sont portés à 110°C à l'étuve ventilée jusqu'à fusion complète, puis refroidis lentement jusqu'à recristallisation. La forme III obtenue est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire *d*, d'angle de Bragg 2 θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	<i>d</i> (Å) exp.	Intensité (%)
10,52	8,405	100
12,92	6,848	40
16,15	5,482	53
17,38	5,097	69
17,84	4,968	96
18,55	4,779	22
19,20	4,619	97
19,89	4,460	30
20,32	4,366	24
21,15	4,197	26
22,08	4,022	16
22,96	3,870	23
23,33	3,810	95
23,84	3,730	33
24,52	3,628	25
24,88	3,576	59
25,07	3,550	90
26,27	3,390	61
26,86	3,316	22
27,97	3,187	20
29,51	3,024	43

Exemple 2 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 25 mg :

	Composé de l'exemple 1	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
5	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Amidon de maïs.....	26 g
	Maltodextrines.....	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
	Amidon de maïs pré-gélatinisé type A.....	4 g
10	Acide stéarique	2,6 g

Exemple 3 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 25 mg :

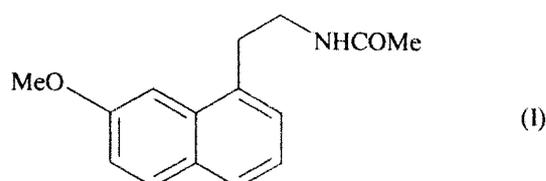
	Composé de l'exemple 1	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
15	Stéarate de Magnésium.....	1,3 g
	Povidone.....	9 g
	Silice colloïdale anhydre	0,3 g
	Cellulose sodium glycolate	30 g
	Acide stéarique	2,6 g

20

4

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline III de l'agomélatine de formule (I) :



5 caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre suivant, mesuré sur un diffractomètre Siemens D5005 (anticathode de cuivre) et exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
10,52	8,405	100
12,92	6,848	40
16,15	5,482	53
17,38	5,097	69
17,84	4,968	96
18,55	4,779	22
19,20	4,619	97
19,89	4,460	30
20,32	4,366	24
21,15	4,197	26
22,08	4,022	16
22,96	3,870	23
23,33	3,810	95
23,84	3,730	33
24,52	3,628	25
24,88	3,576	59
25,07	3,550	90
26,27	3,390	61
26,86	3,316	22
27,97	3,187	20
29,51	3,024	43

4

2. Procédé de préparation de la forme cristalline III du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agomélatine est porté à 110°C jusqu'à fusion complète, puis refroidi lentement jusqu'à recristallisation.
3. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline III de l'agomélatine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
4. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 3 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.
5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 3 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

