



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 28450 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 15/08;
A61P 25/00; A61P 37/00**

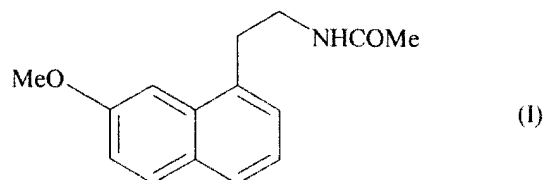
-
- (21) N° Dépôt : **29211**
- (22) Date de Dépôt : **24.07.2006**
- (30) Données de Priorité : **03.08.2005 FR 0508277**
- (71) Demandeur(s) : **LES LABORATOIRES SERVIER, 12, place de la Défense 92415 Courbevoie Cedex (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **COQUEREL , Gérard ; LINOL , Julie ; SOUVIE , Jean-Claude**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE IV DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**
- (57) Abrégé : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE IV DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT** Forme cristalline IV du composé de formule (I) : caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments

ABREGE

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

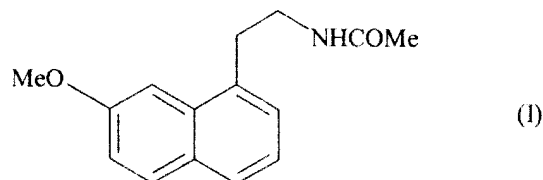
5 Forme cristalline IV du composé de formule (I) :



caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.

Médicaments

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline IV 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.

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 IV 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 (%)
5,04	17,524	8
10,16	8,703	68
10,51	8,409	9
15,22	5,818	28
16,75	5,288	39
17,41	5,089	60
18,03	4,915	100
18,81	4,714	71
20,48	4,333	37
21,61	4,110	16
23,27	3,819	11
24,04	3,699	26
24,27	3,665	42
24,77	3,591	24
25,57	3,481	13
27,06	3,292	6
27,95	3,190	11

10 L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline IV du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'agomélatine est porté à une température de 110°C jusqu'à fusion complète du principe actif, puis refroidi rapidement entre 50 et 70°C et maintenu à 70°C pendant environ 5 heures 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 IV 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 IV 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 IV 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 IV 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.

A

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 IV 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 jusqu'à fusion complète puis refroidis rapidement entre 50 et 70°C. Le principe actif est maintenu pendant 5 heures à 70°C jusqu'à recristallisation.

La forme IV ainsi obtenue est caractérisée par le diagramme de diffraction X sur poudre
10 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 (%)
5,04	17,524	8
10,16	8,703	68
10,51	8,409	9
15,22	5,818	28
16,75	5,288	39
17,41	5,089	60
18,03	4,915	100
18,81	4,714	71
20,48	4,333	37
21,61	4,110	16
23,27	3,819	11
24,04	3,699	26
24,27	3,665	42
24,77	3,591	24
25,57	3,481	13
27,06	3,292	6
27,95	3,190	11

A

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

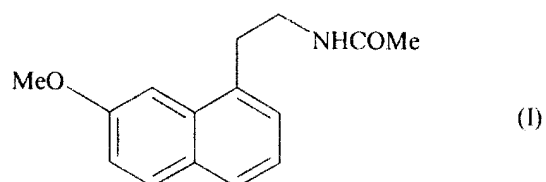
Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 25 mg :

	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

4

REVENDICATIONS

1. Forme cristalline IV 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 (%)
5,04	17,524	8
10,16	8,703	68
10,51	8,409	9
15,22	5,818	28
16,75	5,288	39
17,41	5,089	60
18,03	4,915	100
18,81	4,714	71
20,48	4,333	37
21,61	4,110	16
23,27	3,819	11
24,04	3,699	26
24,27	3,665	42
24,77	3,591	24
25,57	3,481	13
27,06	3,292	6
27,95	3,190	11

4

2. Procédé de préparation de la forme cristalline IV du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agomélatine est porté à une température de 110°C jusqu'à fusion complète du principe actif, puis refroidi rapidement entre 50 et 70°C et maintenu à 70°C pendant environ 5 heures jusqu'à recristallisation.
- 5 3. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline IV 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.
- 10 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
15 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
20 qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

A