



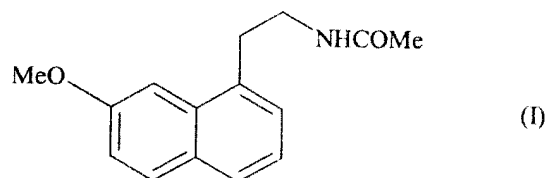
## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 28451 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 : **29212**
- (22) Date de Dépôt : **24.07.2006**
- (30) Données de Priorité : **03.08.2005 FR 0508278**
- (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 V DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**
- (57) Abrégé : **NOUVELLE FORME CRISTALLINE V DE L'AGOMELATINE, SON PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LA CONTIENNENT**  
Forme cristalline V du composé de formule (I) : caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre. Médicaments

**ABREGE**

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

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

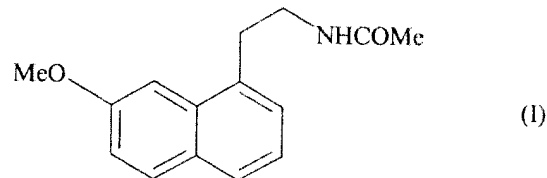


caractérisée par son diagramme de diffraction X sur poudre.

Médicaments

Q

La présente invention concerne une nouvelle forme cristalline V 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<sub>2C</sub>. 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 dissolution et 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 dissolution et de facilité de formulation.

5 Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline V 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  $2\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

<b>2-Theta (°) exp.</b>	<b><math>d</math> (Å) exp.</b>	<b>Intensité (%)</b>
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

10 L'invention s'étend également au procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet l'agomélatine à un broyage mécanique dit « de haute énergie ».

Dans le procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé.

L'invention s'étend également à un autre procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I), caractérisé en ce que l'on chauffe l'agomélatine jusqu'à fusion complète puis on le place à température ambiante et simultanément on ajoute une très petite quantité de la forme cristalline V du composé de formule (I) fraîchement préparée,  
5 puis on laisse ensuite refroidir jusqu'à cristallisation complète.

De préférence, dans ce second procédé de cristallisation selon l'invention, l'agomélatine sera fondu à 110°C.

La quantité de forme cristalline V ajoutée dans ce second procédé de cristallisation selon l'invention sera comprise de préférence entre 1/100 et 1/50 du poids d'agomélatine.

10 Dans ce second procédé de cristallisation selon l'invention, on peut utiliser le composé de formule (I) obtenu par n'importe quel procédé.

L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, présentant des caractéristiques de dissolution particulièrement intéressantes, ce qui est  
15 particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

L'étude pharmacologique de la forme V 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  
20 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 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  
25 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 V de l'agomélatine peut 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 V de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements 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.

5 L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline V du composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés  
10 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  
15 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

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

**Exemple 1 : Forme cristalline V du *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

100 g de *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide sont placés dans le broyeur mécanique de type vario-planetary mill pendant environ 6 heures et le solide obtenu est  
20 caractérisé 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  $2\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

**Exemple 2 : Forme cristalline V du *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

4 g de *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide sont placés dans une étuve ventilée à 110°C. Après une heure à 110°C, le produit est mis à température ambiante et ensemencé  
5 avec 0,05 g de forme cristalline V du *N*-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide structuralement pure obtenue par broyage haute énergie. Au bout de 5 minutes, la cristallisation est totale et le solide obtenu est caractérisé 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 thêta, et d'intensité  
10 relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

**Exemple 3 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

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



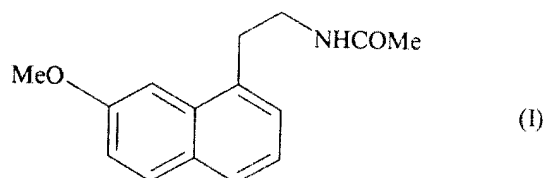
**Exemple 4 : Composition pharmaceutique**

Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :

	Composé de l'Exemple 1 ou 2 .....	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
5	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

**REVENDICATIONS**

1. Forme cristalline V 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 2  $\theta$ , et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) :

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
9,84	8,979	17
12,40	7,134	15
13,31	6,646	19
15,14	5,848	18
15,98	5,543	18
16,62	5,329	19
17,95	4,939	100
18,88	4,697	65
20,49	4,332	24
20,99	4,228	34
23,07	3,852	39
23,44	3,792	36
24,28	3,663	58
25,10	3,545	19
26,02	3,422	15
26,82	3,322	19
27,51	3,239	16

A

2. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on l'on soumet l'agomélatine à un broyage mécanique dit « de haute énergie ».
3. Procédé de préparation de la forme cristalline V du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on l'on chauffe l'agomélatine jusqu'à fusion complète puis on le place à température ambiante et simultanément on ajoute une très petite quantité de la forme cristalline V du composé de formule (I) fraîchement préparée, puis on laisse ensuite refroidir jusqu'à cristallisation complète.
4. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline V de l'agomélatine selon la revendication 1, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.
6. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4 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.