



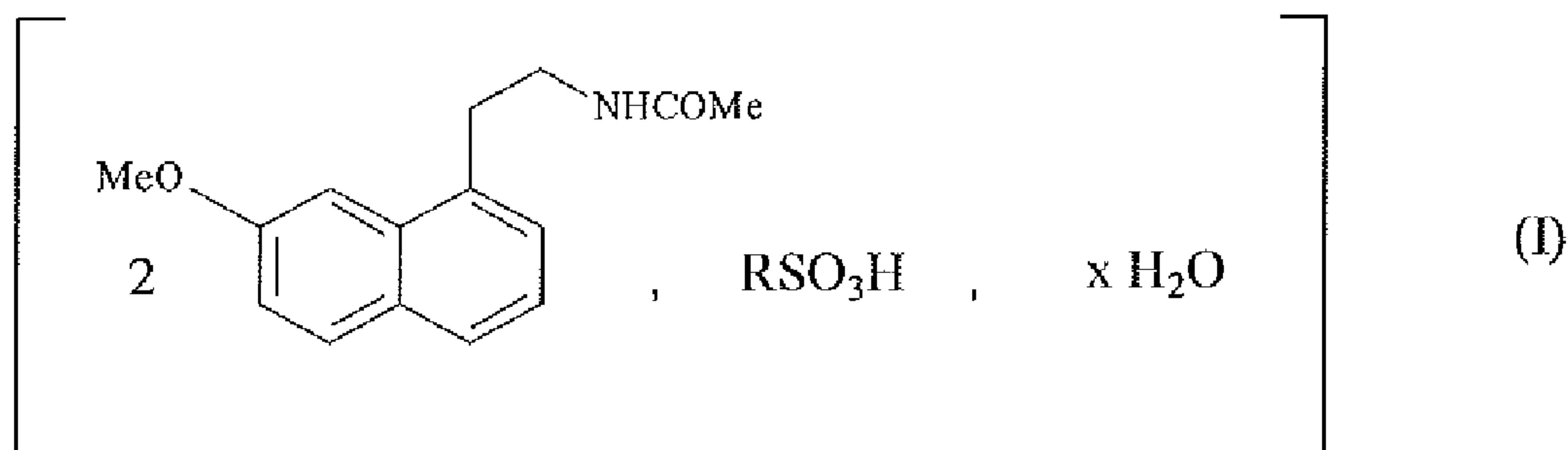
(86) **Date de dépôt PCT/PCT Filing Date:** 2014/07/28
 (87) **Date publication PCT/PCT Publication Date:** 2015/02/05
 (85) **Entrée phase nationale/National Entry:** 2016/01/12
 (86) **N° demande PCT/PCT Application No.:** FR 2014/051944
 (87) **N° publication PCT/PCT Publication No.:** 2015/015102
 (30) **Priorités/Priorities:** 2013/07/29 (CN PCT/CN2013/080337);
 2013/10/17 (FR1360124)

(51) **Cl.Int./Int.Cl. C07C 233/18** (2006.01),
A61K 31/165 (2006.01), **A61K 31/185** (2006.01),
A61P 15/00 (2006.01), **A61P 25/00** (2006.01),
A61P 35/00 (2006.01), **A61P 37/00** (2006.01),
C07C 231/12 (2006.01), **C07C 303/32** (2006.01),
C07C 309/29 (2006.01), **C07C 309/35** (2006.01)

(71) **Demandeurs/Applicants:**
 LES LABORATOIRES SERVIER, FR;
 SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL
 INDUSTRY, CN

(72) **Inventeurs/Inventors:**
 SHAN, HANBIN, CN;
 ...

(54) **Titre : NOUVEAUX COMPLEXES D'AGOMELATINE ET D'ACIDES SULFONIQUES, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**
 (54) **Title: NOVEL COMPLEXES OF AGOMELATINE AND SULPHONIC ACIDS, METHOD FOR PREPARING SAME AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THAT CONTAIN THEM**



(57) **Abrégé/Abstract:**

Nouveaux complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques de formule (I). Médicaments.

(72) **Inventeurs(suite)/Inventors(continued)**: SHEN, YUHUI, CN; LUO, YING, CN; LETELLIER, PHILIPPE, FR;
LYNCH, MICHAEL, FR

(74) **Agent**: NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
5 février 2015 (05.02.2015)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2015/015102 A3(51) Classification internationale des brevets :
C07C 303/32 (2006.01) C07C 233/18 (2006.01)(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2014/051944(22) Date de dépôt international :
28 juillet 2014 (28.07.2014)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
PCT/CN2013/080337
29 juillet 2013 (29.07.2013) CN
1360124 17 octobre 2013 (17.10.2013) FR(71) Déposants : LES LABORATOIRES SERVIER
[FR/FR]; 35 rue de Verdun, F-92284 Suresnes (FR).
SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL
INDUSTRY [CN/CN]; 1320 West Beijing Road, Jing'an
District, Shanghai, 200040 (CN).(72) Inventeurs : SHAN, Hanbin; 24, dongfangxincun, Gaoan,
Gaoan, Jiangxi 330800 (CN). SHEN, Yuhui; Room 601,
n° 6, Lane 560, Xinshi Road South, Shanghai, 200122
(CN). LUO, Ying; Room 805, Unit 4, J1 Building, Xian-
Shi Garden, NanChang, Jiangxi 300006 (CN). LETEL-
LIER, Philippe; 25, rue du Faubourg Saint Jean, F-45000
Orléans (FR). LYNCH, Michael; 74, rue des chaises, F-
45140 Saint Jean de la Ruelle (FR).(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

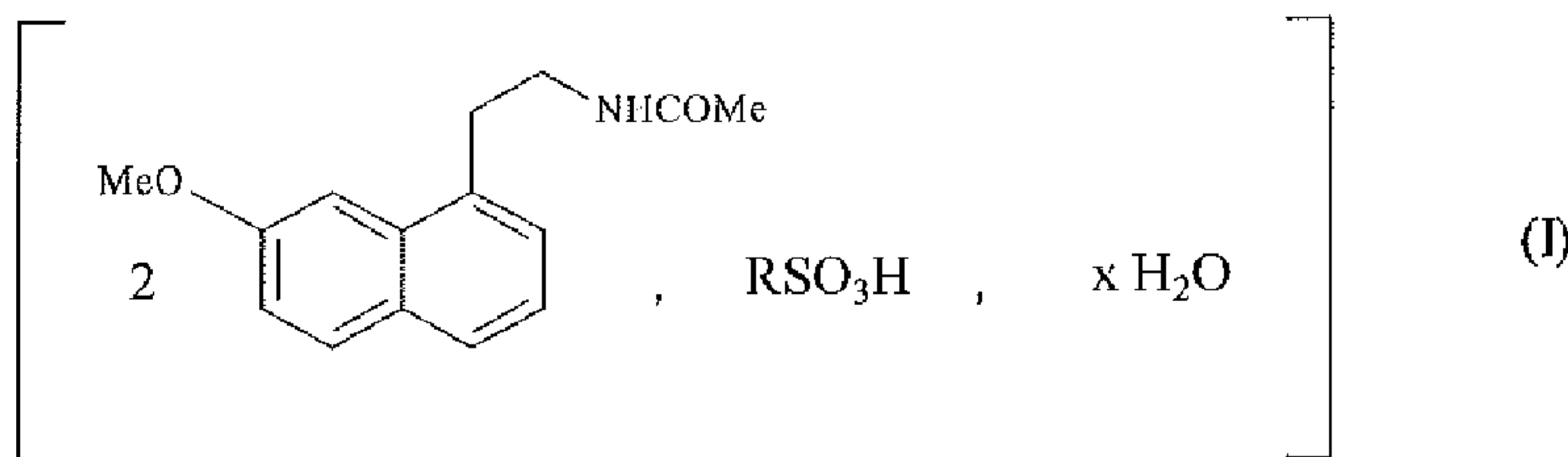
Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

— relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un
brevet (règle 4.17.ii))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues (règle 48.2.h))(88) Date de publication du rapport de recherche internatio-
nale :

3 décembre 2015

(54) Title : NOVEL COMPLEXES OF AGOMELATINE AND SULPHONIC ACIDS, METHOD FOR PREPARING SAME AND
THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THAT CONTAIN THEM(54) Titre : NOUVEAUX COMPLEXES D'AGOMELATINE ET D'ACIDES SULFONIQUES, LEUR PROCÉDE DE PREPARA-
TION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(57) Abstract : Novel complexes of agomelatine and sulphonic acids of formula (I). Drugs.

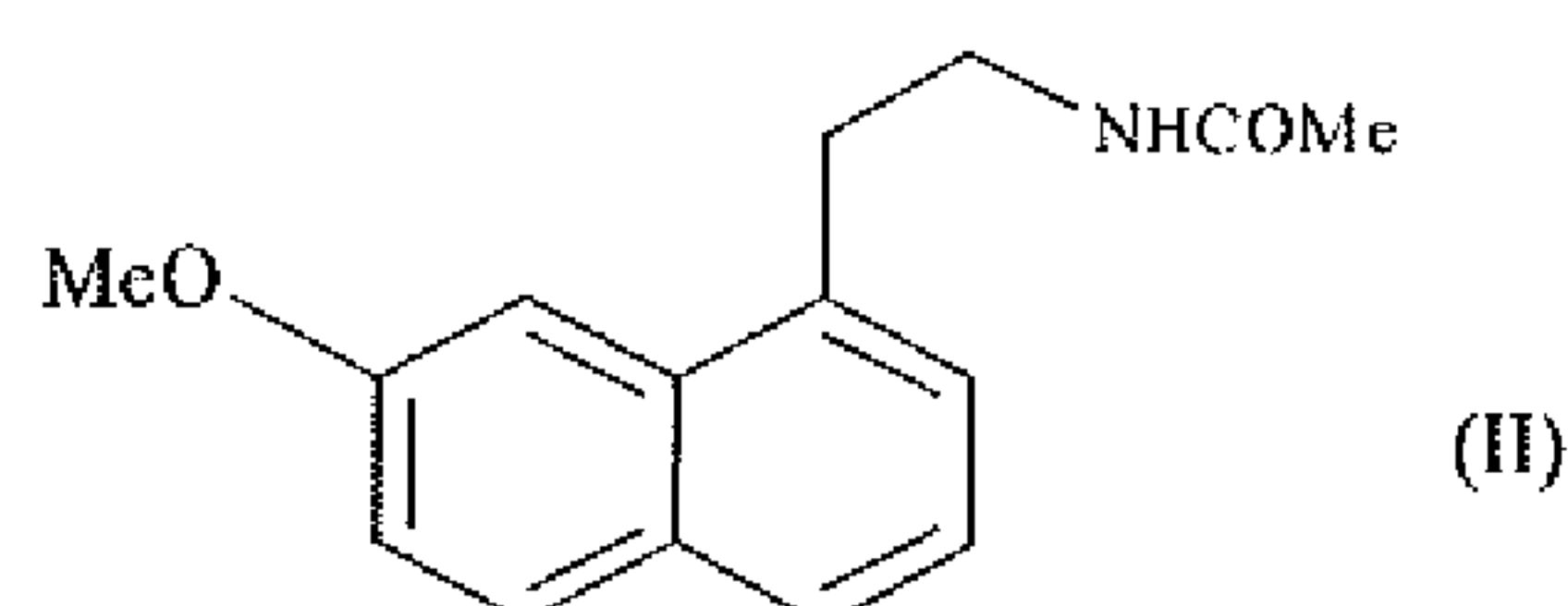
(57) Abrégé : Nouveaux complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques de formule (I). Médicaments.

**NOUVEAUX COMPLEXES D'AGOMELATINE ET D'ACIDES SULFONIQUES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

La présente invention concerne de nouveaux complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques, leur procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide a la structure de formule

5 (II) :

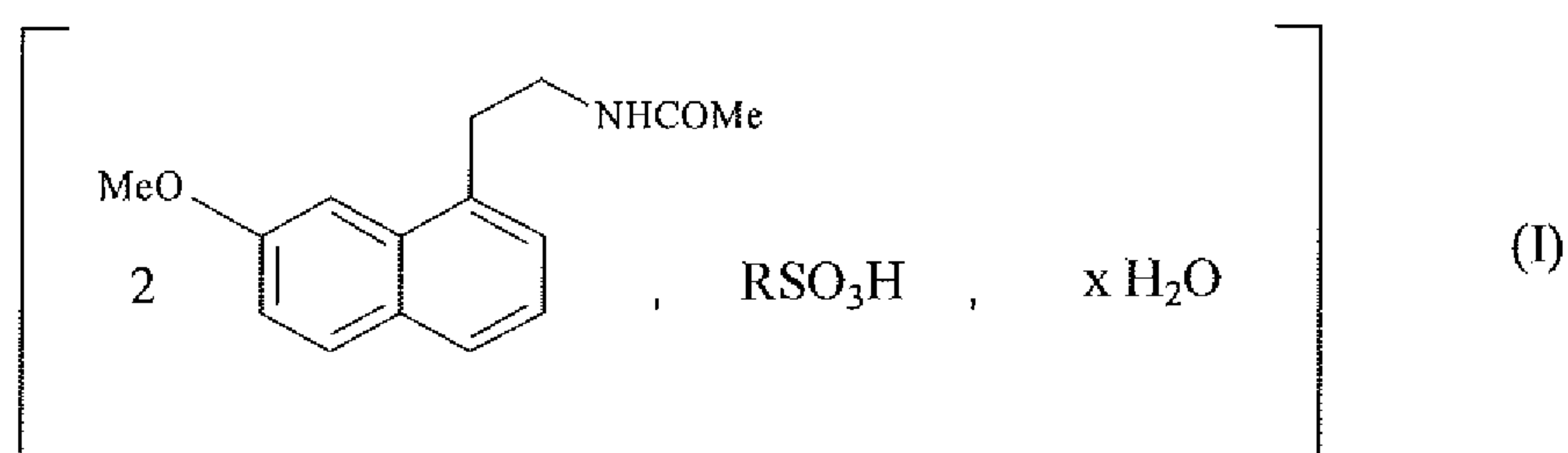


L'agomélatine est commercialisé sous le nom de marque Valdoxan® ou Thymanax® par le groupe français Servier en tant qu'agoniste sur les récepteurs du système mélatonnergique et antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. C'est le premier antidépresseur de type mélatonnergique, utile dans le traitement de la dépression majeure, améliorant le sommeil et la fonction sexuelle.

L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans les brevets européens EP 0 447 285 et EP1564202.

L'objet de la présente invention consiste en l'élaboration de complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques ayant la stœchiométrie particulière de 2 équivalents molaires d'agomélatine pour 1 équivalent molaire d'acides sulfoniques. Ces complexes présentent d'excellentes propriétés en matière de solubilité, stabilité et pureté, permettant d'envisager leur utilisation pour la fabrication de compositions pharmaceutiques contenant de l'agomélatine. Par ailleurs, la stœchiométrie des complexes selon la présente invention confère un avantage pondéral en faveur du principe actif du complexe *i.e.* l'agomélatine, permettant d'élaborer des formulations pharmaceutiques contenant de plus faibles quantités de complexe.

La présente invention concerne des complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques ayant la structure de formule (I) :



dans laquelle x représente 0 ou 1, et RSO₃H représente l'acide 1,5-naphtalène disulfonique ou l'acide benzène sulfonique.

Les composés préférés selon l'invention sont les complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques suivants :

- complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1),
- complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) monohydrate,
- complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1).

Le complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) est caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre représenté dans la Figure 1, mesuré sur un diffractomètre Panalytical Xpert Pro MPD (anticathode de cuivre). Les raies principales sont exprimées en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ (exprimés en $^{\circ} \pm 0,2$), et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) et sont listées dans le Tableau 1:

Tableau 1: Tableau des pics de diffraction du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1)

2-Theta ($^{\circ}$) exp.	d (\AA) exp.	Intensité (%)
6,3716	13,87229	18,97
11,3804	7,77552	17,98
11,9227	7,42299	36,06
12,5064	7,07784	100,00

12,6590	6,99288	13,75
14,5508	6,08767	44,17
15,5658	5,69292	11,96
16,2029	5,47051	42,63
16,9421	5,23346	25,85
17,6267	5,03171	18,67
19,4300	4,56857	49,04
20,2146	4,39301	22,77
21,4353	4,14550	17,80
21,6713	4,10090	22,84
22,2180	4,00121	64,19
22,4174	3,96607	10,83
24,0749	3,69664	29,61
24,5048	3,63275	13,33
25,1744	3,53763	20,58
25,7599	3,45853	23,59

Lorsque le complexe de la présente invention est caractérisé par la mesure de diffraction aux rayons X, il peut y avoir des erreurs de mesure des pics identifiés parfois attribuables à l'équipement ou aux conditions utilisées. Plus particulièrement, les valeurs 2 θ peuvent avoir une erreur d'environ $\pm 0,2$, et parfois une erreur d'environ $\pm 0,1$ même si des équipements de haute technicité sont utilisés. Ainsi, l'erreur de mesure doit être prise en compte lors de l'identification de la structure du complexe.

La structure cristalline du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) a été déterminée et les paramètres suivants ont été identifiés:

- Groupe d'espace : P 1 21/c 1 (14)
- Paramètres de maille: $a = 8,4970(3)\text{\AA}$, $b = 8,0873(3)\text{\AA}$, $c = 27,7107(9)\text{\AA}$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 93.059(2)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
- Volume de la maille : $V_{\text{unit cell}} = 1901,51100\text{\AA}^3$

Le complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) est également caractérisé par DSC (differential scanning calorimetry) dans le spectre représenté dans la Figure 2, qui montre un endotherme correspondant à la fusion du complexe à une température d'environ 237°C.

5 L'invention concerne également le complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) monohydrate qui est caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre représenté dans la Figure 3, mesuré sur un diffractomètre Panalytical Xpert Pro MPD (anticathode de cuivre). Les raies principales sont exprimées en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ (exprimés en $^{\circ}\pm 0,2$), et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) et sont listées dans le
10 Tableau 2:

Tableau 2: Tableau des pics de diffraction du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) monohydrate

2-Theta ($^{\circ}$) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
9,6680	9,14852	12,45
12,4885	7,08796	57,23
12,6164	7,01639	28,61
14,5042	6,10715	57,42
16,2684	5,44863	25,67
16,4624	5,38484	32,93
16,8967	5,24739	90,90
19,3772	4,58091	10,50
22,4767	3,95573	100,00
23,4111	3,79992	20,49
23,5330	3,78051	44,02
23,6735	3,75840	21,92
24,0477	3,70076	13,67
24,5716	3,62303	13,43
25,1240	3,54460	12,46
26,6602	3,34374	19,10
28,1333	3,16930	12,07

28,2443	3,15971	22,49
---------	---------	-------

Lorsque le complexe de la présente invention est caractérisé par la mesure de diffraction aux rayons X, il peut y avoir des erreurs de mesure des pics identifiés parfois attribuables à l'équipement ou aux conditions utilisées. Plus particulièrement, les valeurs 2 θ peuvent avoir une erreur d'environ $\pm 0,2$, et parfois une erreur d'environ $\pm 0,1$ même si des équipements de haute technicité sont utilisés. Ainsi, l'erreur de mesure doit être prise en compte lors de l'identification de la structure du complexe.

La structure cristalline du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) monohydrate a été déterminée et les paramètres suivants ont été identifiés:

- 10 - Groupe d'espace : P -1 (2)
- Paramètres de maille: $a = 9,5673(3) \text{ \AA}$, $b = 9,7223(3) \text{ \AA}$, $c = 11,4632(3) \text{ \AA}$; $\alpha = 76,967(2)^\circ$, $\beta = 75,339(1)^\circ$, $\gamma = 78,675(2)^\circ$
- Volume de la maille : $V_{\text{unit cell}} = 993,93800 \text{ \AA}^3$

Le complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) monohydrate est également caractérisé par DSC (differential scanning calorimetry) dans le spectre représenté dans la Figure 4, qui montre deux endothermes : l'un à environ 116°C correspondant à la déshydratation du complexe, l'autre à environ 238°C correspondant à la fusion du complexe.

L'invention concerne également le complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1) qui est caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre représenté dans la Figure 5, mesuré sur un diffractomètre Panalytical Xpert Pro MPD (anticathode de cuivre). Les raies principales sont exprimées en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2 θ (exprimés en $^\circ \pm 0,2$), et d'intensité relative (exprimée en pourcentage par rapport à la raie la plus intense) et sont listées dans le Tableau 3:

25 Tableau 3: Tableau des pics de diffraction du complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1)

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensité (%)
8,0711	10,95469	35,25
12,6820	6,98026	68,37
12,7706	6,93203	65,37
13,0114	6,80427	15,18
13,3054	6,65458	31,84
14,9475	5,92700	19,42
15,1121	5,86283	70,19
15,4873	5,72160	14,16
16,1644	5,48344	12,98
17,2360	5,14486	21,06
18,1046	4,89993	36,33
18,6255	4,76406	10,91
18,8009	4,72001	33,43
20,0908	4,41978	30,26
20,4742	4,33788	42,37
20,6921	4,29270	56,78
20,8640	4,25771	26,42
21,7142	4,09289	13,88
23,3683	3,80679	15,16
23,6410	3,76349	100,00
24,9314	3,57154	26,81
25,6543	3,47253	10,71
27,5599	3,23660	14,00

Lorsque le complexe de la présente invention est caractérisé par la mesure de diffraction aux rayons X, il peut y avoir des erreurs de mesure des pics identifiés parfois attribuables à l'équipement ou aux conditions utilisées. Plus particulièrement, les valeurs 2 thêta peuvent avoir une erreur d'environ $\pm 0,2$, et parfois une erreur d'environ $\pm 0,1$ même si des équipements de haute technicité sont utilisés. Ainsi, l'erreur de mesure doit être prise en compte lors de l'identification de la structure du complexe.

La structure cristalline du complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1) a été déterminée et les paramètres suivants ont été identifiés:

- Groupe d'espace : P -1 (2)
- Paramètres de maille: $a = 15,5878(8) \text{ \AA}$, $b = 15,7088(6) \text{ \AA}$, $c = 7,2091(3) \text{ \AA}$; $\alpha =$
5 $100,445(2)^\circ$, $\beta = 99,470(2)^\circ$, $\gamma = 89,054(3)^\circ$
- Volume de la maille : $V_{\text{unit cell}} = 1712,18900 \text{ \AA}^3$

Le complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1) est également caractérisé par DSC (differential scanning calorimetry) dans le spectre représenté dans la Figure 6, qui montre un endotherme à environ 116°C correspondant à la fusion du complexe.

10 L'invention concerne également un procédé d'obtention des complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques, dans lequel :

- les deux constituants sont mélangés au sein d'un solvant organique ou hydro-organique dans les proportions désirées;
- la solution obtenue est agitée et optionnellement chauffée à une température au plus
15 égale à la température d'ébullition du solvant choisi ;
- le milieu est refroidi sous agitation et le complexe précipite naturellement ou précipite après reprise dans un deuxième solvant ;
- le précipité obtenu est filtré et séché.

Dans le procédé selon l'invention, le solvant utilisé est préférentiellement une cétone
20 comme par exemple l'acétone ; un éther comme par exemple l'éther diisopropylique, le tétrahydrofurane ou l'éther de méthyle et de *tert*-butyle ; un hydrocarbure aromatique comme le toluène par exemple. Lorsqu'un deuxième solvant est utilisé pour favoriser la précipitation du complexe, le solvant choisi est un alcool comme par exemple le méthanol, l'éthanol ou le *tert*-butanol ; un alkane comme par exemple le *n*-hexane ou le *n*-heptane ;
25 ou le benzonitrile.

Un procédé alternatif consiste à co-broyer les deux constituants du co-cristal. Préférentiellement le co-broyage est effectué dans une jarre en acier. Une variante de ce

procédé consiste à rajouter un solvant organique lors du broyage ; dans ce cas le co-cristal obtenu est ensuite séché. Parmi les solvants utilisés on citera plus particulièrement les cétones comme par exemple l'acétone ; ou les éthers comme par exemple l'éther diisopropylique, ou l'éther de méthyle et de *tert*-butyle. Les alcools comme par exemple le méthanol l'éthanol ou le *tert*-butanol peuvent également être utilisés.

Avantageusement, le broyage est réalisé avec des billes en inox. Le broyage est réalisé au moyen de vibrations, préférentiellement des vibrations avec une fréquence allant de 20 à 30 Hz. Les vibrations sont appliquées pendant une durée pouvant aller de 5 minutes à 3 heures.

Un autre procédé alternatif consiste à mélanger deux solutions contenant chacun des constituants et à congeler rapidement à très basse température le mélange obtenu, puis à sécher à cette même basse température le co-cristal ainsi obtenu. Avantageusement, les deux constituants sont mélangés au sein d'un solvant organique ou hydro-organique. De façon préférée, la congélation et le séchage sont effectués entre -40°C et -60°C , et plus préférentiellement à -40°C .

Un autre procédé avantageux selon l'invention consiste à mélanger les poudres d'agomélatine et de l'acide considéré dans un mélangeur, puis à l'extruder par extrusion bi-vis sans filière pour obtenir un grain solide directement en sortie d'extrudeuse. De préférence, le profil de vis utilisé est un profil à fort cisaillement, avec optionnellement l'utilisation d'éléments malaxeurs permettant d'améliorer la surface de contact entre les constituants. Le paramètre L/D de la vis peut varier entre 10 et 40 et la vitesse de rotation entre 10 et 200 tr/min. La température utilisée varie de 40 à 100 °C.

Les complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques obtenus ont une solubilité accrue de façon très significative par rapport à l'agomélatine *per se*, ce qui les rend plus appropriés pour l'élaboration de formulations pharmaceutiques. Les complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques selon l'invention présentent de plus une excellente stabilité et une très bonne pureté. Ils sont par ailleurs obtenus par un procédé simple, ne comportant aucune étape difficile.

Les formes pharmaceutiques contenant les complexes selon l'invention seront utilisées pour le traitement des désordres du système mélatoninergique, et plus particulièrement dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, des troubles de l'anxiété et notamment du trouble anxiété généralisée, des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles de l'humeur et notamment des troubles bipolaires, 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 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, les co-cristaux selon l'invention pourront être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un complexe d'agomélatine et d'acides sulfoniques selon l'invention avec un ou plusieurs adjuvants ou excipients.

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 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 d'agomélatine en une ou plusieurs prises.

Des exemples représentatifs de la présente invention sont illustrés avec les Figures correspondantes afin de mieux en apprécier l'objet, les caractéristiques, et les avantages.

Figure 1 : diagramme de diffraction X sur poudre du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) de l'Exemple 1.

5 Figure 2 : thermogramme DSC du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) de l'Exemple 1.

Figure 3 : diagramme de diffraction X sur poudre du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) monohydrate de l'Exemple 2.

10 Figure 4 : thermogramme DSC du complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1) monohydrate de l'Exemple 2.

Figure 5 : diagramme de diffraction X sur poudre du complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1) de l'Exemple 3.

Figure 6 : thermogramme DSC du complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1) de l'Exemple 3.

15 **Exemple 1 : Complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1)**

Mode-opératoire 1

20 L'agomélatine (5,00g, 2 eq) et l'acide 1,5-naphtalène disulfonique anhydre (2,96g, 1 eq) sont placés dans un réacteur. 20ml d'acétone sont ajoutés. La suspension est agitée sous reflux pendant 1 heure, puis immédiatement filtrée. Le gâteau est lavé 2 fois à l'acétone, puis séché pendant 1 heure. 25g d'un solide blanc correspondant au produit du titre sont obtenus.

Rendement: 78,5%

Point de fusion : 237°C

Mode-opératoire 2

25 L'agomélatine (2,98g, 2 eq) et l'acide 1,5-naphtalène disulfonique tétrahydrate (2,18g, 1 eq) sont introduits dans un ballon de 250 ml. 100 ml d'acétone sont ajoutés et le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures (la cristallisation se produit au bout d'une heure environ). La suspension est refroidie à température ambiante et agitée pendant 1

heure. 4,03g d'un solide blanc correspondant au produit du titre sont isolés par filtration et séchés sous vide (10 mbars) à 40°C pendant 15 heures.

Rendement : 85,0%

Point de fusion : 237°C

5 Mode-opérateur 3

L'agomélatine (5,00g, 2 eq) et l'acide 1,5-naphtalène disulfonique anhydre (2,96g, 1 eq) sont placés dans un réacteur. 40ml d'éther de méthyle et de tert-butyle sont ajoutés. La suspension est agitée sous reflux pendant 3 heures, puis immédiatement filtrée. Le gâteau est lavé 2 fois à l'éther de méthyle et de tert-butyle, puis séché pendant 1 heure. 5,28g d'un
10 solide blanc correspondant au produit du titre sont obtenus.

Rendement: 66,3%

Point de fusion : 237°C

**Exemple 2 : Complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1)
monohydrate**

15 Mode-opérateur 1

L'agomélatine (5,00g, 1 eq) et l'acide 1,5-naphtalène disulfonique anhydre (5,92g, 1 eq) sont placés dans un réacteur. 10ml d'éthanol et 20ml d'eau sont ajoutés. La suspension est agitée sous reflux pendant 0,5 heure afin qu'elle devienne limpide. Le milieu est ensuite refroidi naturellement sous agitation pendant 0,5 heure, et la suspension est filtrée. Le
20 gâteau est lavé avec de l'éthanol et de l'eau, puis séché pendant 1 heure. 5,15g d'un solide blanc sont obtenus.

Rendement: 63,2%

Point de fusion : 116°C (endotherme de déshydratation), 238°C

Mode-opérateur 2

25 L'agomélatine (5,00g, 1 eq) et l'acide 1,5-naphtalène disulfonique tétrahydrate (7,40g, 1 eq) sont introduits dans un réacteur. 10ml d'éthanol et 20ml d'eau sont ajoutés. La suspension est agitée sous reflux pendant 0,5 heure afin qu'elle devienne limpide. Le

milieu est ensuite refroidi naturellement sous agitation pendant 0,5 heure, et la suspension est filtrée. Le gâteau est lavé avec de l'éthanol et de l'eau, puis séché pendant 1 heure. 4,90g d'un solide blanc sont obtenus.

Rendement : 60,2%

5 Point de fusion : 116°C (endotherme de déshydratation), 238°C

Mode-opérateur 3

L'agomélatine (0,5g) et l'acide 1,5-naphtalène disulfonique tétrahydrate (0,370g) sont placés dans une jarre de 50ml non oxydable. Deux billes en acier inox de 12 mm de diamètre sont ajoutées et la jarre est fermée. Des vibrations ayant une fréquence de 30 Hz
10 sont appliquées pendant 15 minutes pour conduire, après une nuit de séchage à température ambiante, à 0,805g de solide.

Point de fusion : 116°C (endotherme de déshydratation), 238°C

Mode-opérateur 4

L'agomélatine (0,5g) et l'acide 1,5-naphtalène disulfonique tétrahydrate (0,370g) sont placés dans une jarre de 50ml non oxydable. Deux billes en acier inox de 12 mm de
15 diamètre sont ajoutées et la jarre est fermée. 100µl d'éther de méthyle et de tert-butyle sont ajoutés. Des vibrations ayant une fréquence de 30 Hz sont appliquées pendant 30 minutes pour conduire, après une nuit de séchage à température ambiante, à 0,803g de solide.

Point de fusion : 116°C (endotherme de déshydratation), 238°C

20 **Exemple 3 : Complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1)**

L'agomélatine (5,00g, 2 eq) et l'acide benzène sulfonique (1,62g, 1 eq) sont introduits dans un réacteur. 10ml d'éthanol et 15ml (10ml + 5ml) de toluène sont ajoutés. La suspension est agitée sous reflux pendant 0,5 heure afin qu'elle devienne claire (si la solution n'est pas limpide, on rajoute de l'éthanol jusqu'à ce qu'elle le devienne). Le
25 milieu est ensuite refroidi naturellement jusqu'à 5°C sous agitation pendant 0,5 heure, et la suspension est filtrée. Le gâteau est séché pendant 1 heure. 4,31g d'un solide blanc correspondant au produit du titre sont obtenus.

Rendement : 65,2%

Point de fusion : 116°C

Dans les exemples ci-dessus, on peut utiliser l'agomélatine disponible dans le commerce ou préparé selon une des méthodes décrites dans l'art antérieur.

Exemple 4 : Compositions pharmaceutiques : gélules dosées à 25 mg d'agomélatine

5 Composition pharmaceutique contenant le composé de l'Exemple 1

Formulation pour la préparation de 1000 gélules
contenant chacune 25 mg d'agomélatine

Composé de l'Exemple 1	39,8 g
Lactose (Spherolac 100)	85,2 g
Amidon 1500	25,5 g
CMS-Na	8,5 g
Ac-Di-Sol ® (FMC)	17 g
Acide Stéarique	3,4 g

Composition pharmaceutique contenant le composé de l'Exemple 2

Formulation pour la préparation de 1000 gélules
contenant chacune 25 mg d'agomélatine

Composé de l'Exemple 2	40,7 g
Lactose (Spherolac 100)	85,2 g
Amidon 1500	25,5 g
CMS-Na	8,5 g
Ac-Di-Sol ® (FMC)	17 g
Acide Stéarique	3,4 g

Composition pharmaceutique contenant le composé de l'Exemple 3

Formulation pour la préparation de 1000 gélules
contenant chacune 25 mg d'agomélatine

Composé de l'Exemple 3	33,1 g
Lactose (Spherolac 100)	85,2 g
Amidon 1500	25,5 g
CMS-Na	8,5 g
Ac-Di-Sol ® (FMC)	17 g
Acide Stéarique	3,4 g

Exemple 5 : Compositions pharmaceutiques : comprimés dosés à 25 mg**d'agomélatine**

Formulation pour la préparation de 1000 comprimés contenant chacun 25 mg d'agomélatine:

5	Composé de l'Exemple 1	39,8 g
	Lactose monohydrate	115 g
	Stéarate de Magnésium	2 g
	Amidon de maïs	33 g
	Maltodextrines.....	15 g
10	Silice colloïdale anhydre	1 g
	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Type A.....	9 g

Formulation pour la préparation de 1000 comprimés contenant chacun 25 mg d'agomélatine:

	Composé de l'Exemple 2.....	40,7 g
15	Lactose monohydrate	115 g
	Stéarate de Magnésium	2 g
	Amidon de maïs	33 g
	Maltodextrins	15 g
	Silice colloïdale anhydre	1 g
20	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Type A.....	9 g

Formulation pour la préparation de 1000 comprimés contenant chacun 25 mg d'agomélatine:

	Composé de l'Exemple 3.....	33,1 g
	Lactose monohydrate	115 g
25	Stéarate de Magnésium	2 g
	Amidon de maïs	33 g
	Maltodextrins	15 g
	Silice colloïdale anhydre	1 g
	Amidon de maïs pré-gélatinisé, Type A.....	9 g

Méthodes de détection et Résultats

1. Pureté des échantillons

Conditions chromatographiques : colonne C18 ; phase mobile : tampon phosphate 10mmol/L (ajusté à pH 7,0 avec NaOH) : acétonitrile 2 :7 (v/v) ; température de la
5 colonne : 40°C ; longueur d'onde de détection : 220 nm ; méthode standard interne utilisée avec le composé de l'Exemple 1.

Des solutions à 1 mg/ml des composés de l'invention sont préparées avec la phase mobile. 10 µl de chaque solution sont injectés dans le système de chromatographie liquide et les chromatogrammes sont enregistrés.

10 Les composés de l'invention ont tous des puretés supérieures ou égales à 99%.

2. Stabilité

Des échantillons des composés des Exemples 1, 2 et 3 sont placés dans des incubateurs dans des conditions dénaturantes et la stabilité est déterminées par des mesures de DSC sur 2 mois. Les résultats sont présentés dans le tableau 4 :

15

Tableau 4

	25°C, 60%HR BO	50°C BF	70°C BF
Composé de l'Exemple 1	stable	stable	stable
Composé de l'Exemple 2	stable	stable	stable
Composé de l'Exemple 3	stable	stable	stable

HR = Humidité relative; BO = Bouteille Ouverte; BF = Bouteille Fermée

Les composés de l'invention sont stables dans des conditions fortement dénaturantes, ce qui est favorable à leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques.

3. Solubilité

20 A l'aide d'une méthode standard externe, les composés des Exemples 1, 2 et 3 sont testés en HPLC, et comparés avec l'agomélatine de forme II. Les résultats sont présentés dans le tableau 5 sous forme de % d'accroissement de la solubilité par rapport à la solubilité de l'agomélatine de forme II :

Tableau 5

Echantillon	Solubilité (accroissement versus Agomélatine forme II)		
	Dans l'eau	Dans HCl 0,1N	Dans un tampon pH6,8
Composé de l'Exemple 1	+18%	+25%	+48%
Composé de l'Exemple 2	+12%	+75%	+57%
Composé de l'Exemple 3	+22%	+32%	+46%

Les résultats montrent que les complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques de la présente invention ont une solubilité supérieure à l'agomélatine de forme II *per se* dans l'eau, dans HCl 0,1N, semblable aux fluides gastriques humains, ou dans un tampon à pH 6,8. Ces résultats montrent que les complexes ont un bien meilleur potentiel en terme de biodisponibilité que l'agomélatine de forme II.

4. Analyses DSC

Environ 5-10 mg des composés des Exemples 1, 2 et 3 sont pesés dans un creuset en aluminium fermé avec un couvercle en aluminium percé (non hermétique), sauf précision contraire. L'échantillon est introduit dans un appareil TA Q1000 (équipé avec un refroidisseur), refroidi et maintenu à 25°C. Après stabilisation thermique, l'échantillon et la référence sont chauffés de 200°C à 250°C à une vitesse de 10°C/min et la réponse au flux thermique est enregistrée. L'azote est utilisé comme gaz de purge, à un débit de 100 cm³/min.

Les thermogrammes de DSC obtenus avec les composés des Exemples 1, 2 et 3 sont rapportés dans les Figures 2, 4 et 6.

5. Analyse de la structure cristalline

Les conditions de mesure des diagrammes de diffraction X sur poudre des produits des Exemples 1, 2 et 3 sont les suivantes :

Environ 50mg des composés des Exemples 1, 2 et 3 sont placés entre deux films Kapton® et fixé sur le support d'échantillons. L'échantillon est ensuite placé dans un diffractomètre PANALYTICAL XPERT-PRO MPD en mode transmission dans les conditions suivantes :

Paramètres du générateur: 45 kV / 40 mA,

Configuration theta/theta

Anode : Cu

K-Alpha1 [Å] 1,54060

K-Alpha2 [Å] 1,54443

K-Beta [Å] 1,39225

K-A2 / K-A1 Ratio 0,50000

5 Mode de balayage : continu de 3° à 55° (angle de Bragg 2 θ)

Pas [$^{\circ}2\theta$.] 0,0170

Durée du pas [s] 35,5301

Angle de départ [$^{\circ}2\theta$.] 3,0034

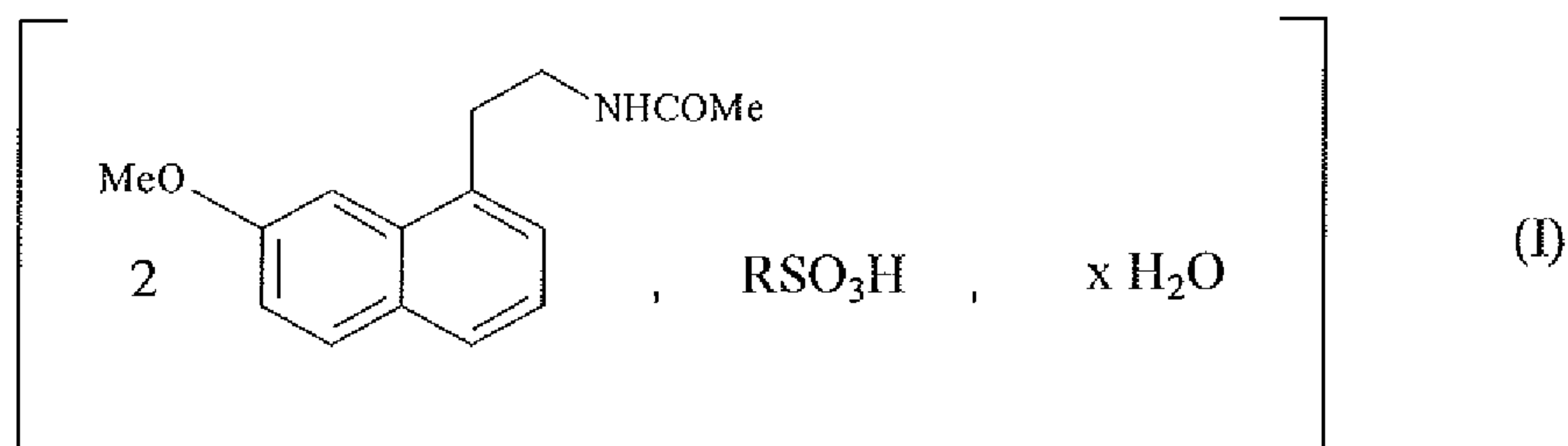
Angle de fin [$^{\circ}2\theta$.] 54,9894

10 Rotation: oui

Les diagrammes de diffraction X sur poudre obtenus pour les Exemples 1, 2 et 3 sont représentés dans les Figures 1, 3 et 5.

REVENDICATIONS

1. Complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques de formule (I) :



5 dans laquelle x représente 0 ou 1, et RSO₃H représente l'acide 1,5-naphtalène disulfonique ou l'acide benzène sulfonique .

2. Complexe d'agomélatine de formule (I) selon la revendication 1 qui est le complexe agomélatine / acide 1,5-naphtalène disulfonique (2/1).

3. Complexe d'agomélatine de formule (I) selon la revendication 2 caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre exprimé en termes de distance inter-réticulaire d, d'angle de Bragg 2 θ (exprimés en $^{\circ} \pm 0,2$), et d'intensité relative suivant:

10

2-Theta ($^{\circ}$) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)
6.3716	13.87229	18.97
11.3804	7.77552	17.98
11.9227	7.42299	36.06
12.5064	7.07784	100.00
12.6590	6.99288	13.75
14.5508	6.08767	44.17
15.5658	5.69292	11.96
16.2029	5.47051	42.63
16.9421	5.23346	25.85
17.6267	5.03171	18.67
19.4300	4.56857	49.04
20.2146	4.39301	22.77

21.4353	4.14550	17.80
21.6713	4.10090	22.84
22.2180	4.00121	64.19
22.4174	3.96607	10.83
24.0749	3.69664	29.61
24.5048	3.63275	13.33
25.1744	3.53763	20.58
25.7599	3.45853	23.59

incluant les formes dont les angles de diffraction correspondent à $\pm 0.2^\circ$ près.

4. Complexe d'agomélatine de formule (I) selon la revendication 1 qui est le complexe agomélatine / acide 1,5-naphthalène disulfonique (2/1) monohydrate.
5. Complexe d'agomélatine de formule (I) selon la revendication 4 caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ (exprimés en $^\circ \pm 0,2$), et d'intensité relative suivant:

2-Theta ($^\circ$) exp.	d (\AA) exp.	Intensity (%)
9.6680	9.14852	12.45
12.4885	7.08796	57.23
12.6164	7.01639	28.61
14.5042	6.10715	57.42
16.2684	5.44863	25.67
16.4624	5.38484	32.93
16.8967	5.24739	90.90
19.3772	4.58091	10.50
22.4767	3.95573	100.00
23.4111	3.79992	20.49
23.5330	3.78051	44.02
23.6735	3.75840	21.92
24.0477	3.70076	13.67
24.5716	3.62303	13.43

25.1240	3.54460	12.46
26.6602	3.34374	19.10
28.1333	3.16930	12.07
28.2443	3.15971	22.49

incluant les formes dont les angles de diffraction correspondent à $\pm 0.2^\circ$ près.

6. Complexe d'agomélatine de formule (I) selon la revendication 1 qui est le complexe agomélatine / acide benzène sulfonique (2/1).
- 5 7. Complexe d'agomélatine de formule (I) selon la revendication 6 caractérisé par son diagramme de diffraction X sur poudre exprimé en termes de distance inter-réticulaire d , d'angle de Bragg 2θ (exprimés en $^\circ \pm 0,2$), et d'intensité relative suivant:

2-Theta ($^\circ$) exp.	d (Å) exp.	Intensity (%)
8.0711	10.95469	35.25
12.6820	6.98026	68.37
12.7706	6.93203	65.37
13.0114	6.80427	15.18
13.3054	6.65458	31.84
14.9475	5.92700	19.42
15.1121	5.86283	70.19
15.4873	5.72160	14.16
16.1644	5.48344	12.98
17.2360	5.14486	21.06
18.1046	4.89993	36.33
18.6255	4.76406	10.91
18.8009	4.72001	33.43
20.0908	4.41978	30.26
20.4742	4.33788	42.37
20.6921	4.29270	56.78
20.8640	4.25771	26.42

21.7142	4.09289	13.88
23.3683	3.80679	15.16
23.6410	3.76349	100.00
24.9314	3.57154	26.81
25.6543	3.47253	10.71
27.5599	3.23660	14.00

incluant les formes dont les angles de diffraction correspondent à $\pm 0.2^\circ$ près.

8. Procédé d'obtention des complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que :

- 5 - l'agomélatine et les acides sulfoniques sont mélangés au sein d'un solvant organique ou hydro-organique aqueux dans les proportions désirées;
- la solution obtenue est agitée et optionnellement chauffée à une température au plus égale à la température d'ébullition du solvant choisi ;
- le milieu est refroidi sous agitation et le co-cristal précipite naturellement ou
10 précipite après reprise dans un deuxième solvant ;
- le précipité obtenu est filtré et séché.

9. Procédé de préparation des complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que les deux constituants sont co-broyés.

10. Procédé de préparation des complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques selon
15 l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que les deux constituants sont mélangés au sein d'un solvant organique ou hydro-organique puis congelés et séchés à très basse température.

11. Procédé de préparation des complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques selon
20 l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que les poudres d'agomélatine et de l'acide considéré sont mélangées dans un mélangeur, puis le mélange est extrudé par extrusion bi-vis sans filière pour obtenir un grain solide directement en sortie d'extrudeuse.

- 12.** Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un des complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques selon l'une des revendications 1 à 7, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 5 **13.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatonergique.
- 14.** Compositions pharmaceutiques selon la revendication 12 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement du stress, des troubles du sommeil, des troubles de l'anxiété et notamment du trouble anxiété généralisée, des troubles obsessionnels
10 compulsifs, des troubles de l'humeur et notamment des troubles bipolaires, 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 l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du
15 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 ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.
- 20 **15.** Complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 7 pour le traitement des troubles du système mélatonergique.
- 16.** Complexes d'agomélatine et d'acides sulfoniques de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 7 pour le traitement du stress, des troubles du sommeil, des troubles de l'anxiété et notamment du trouble anxiété généralisée, des troubles obsessionnels
25 compulsifs, des troubles de l'humeur et notamment des troubles bipolaires, 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 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
5 maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les 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.

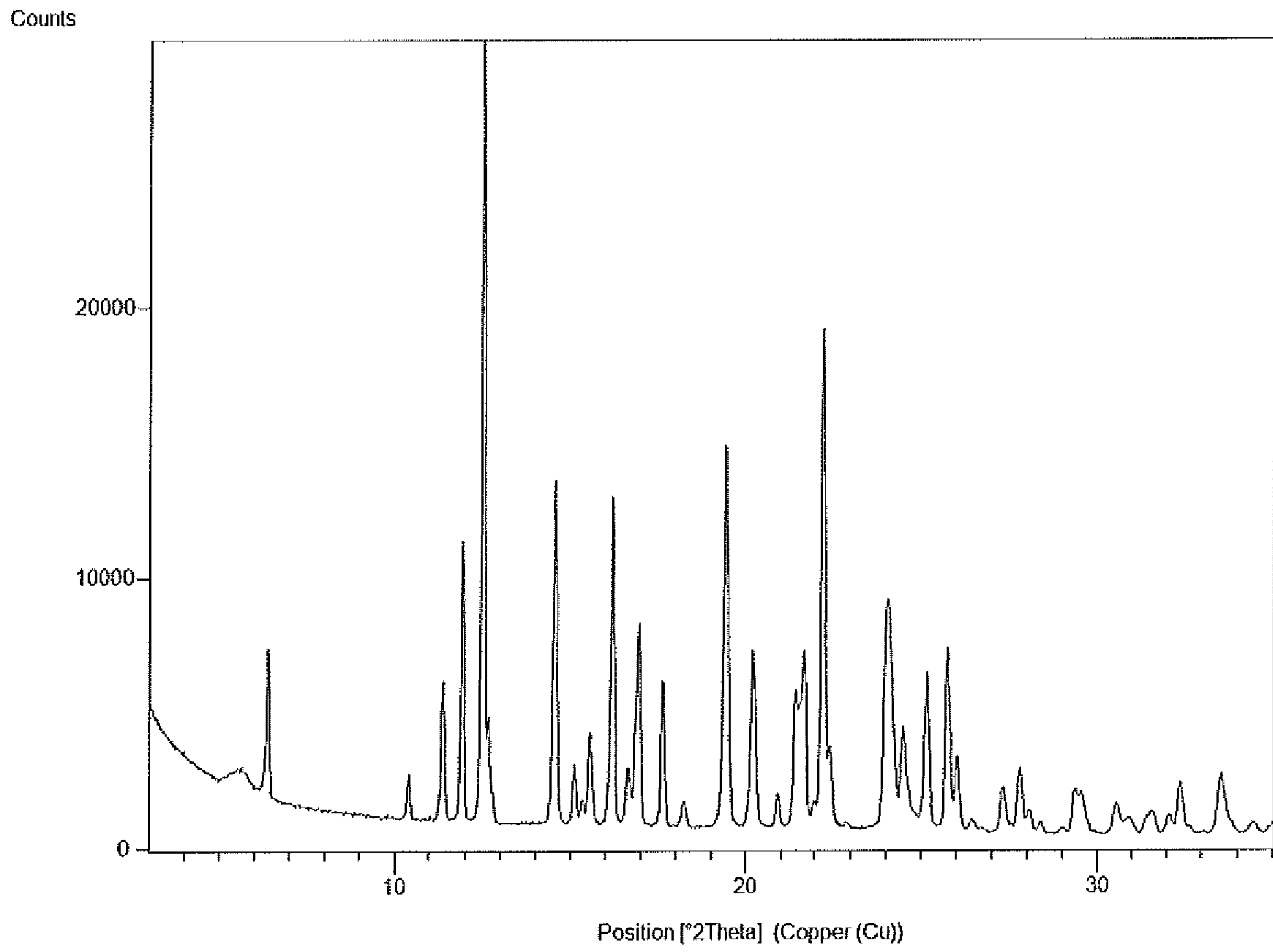


Fig. 1

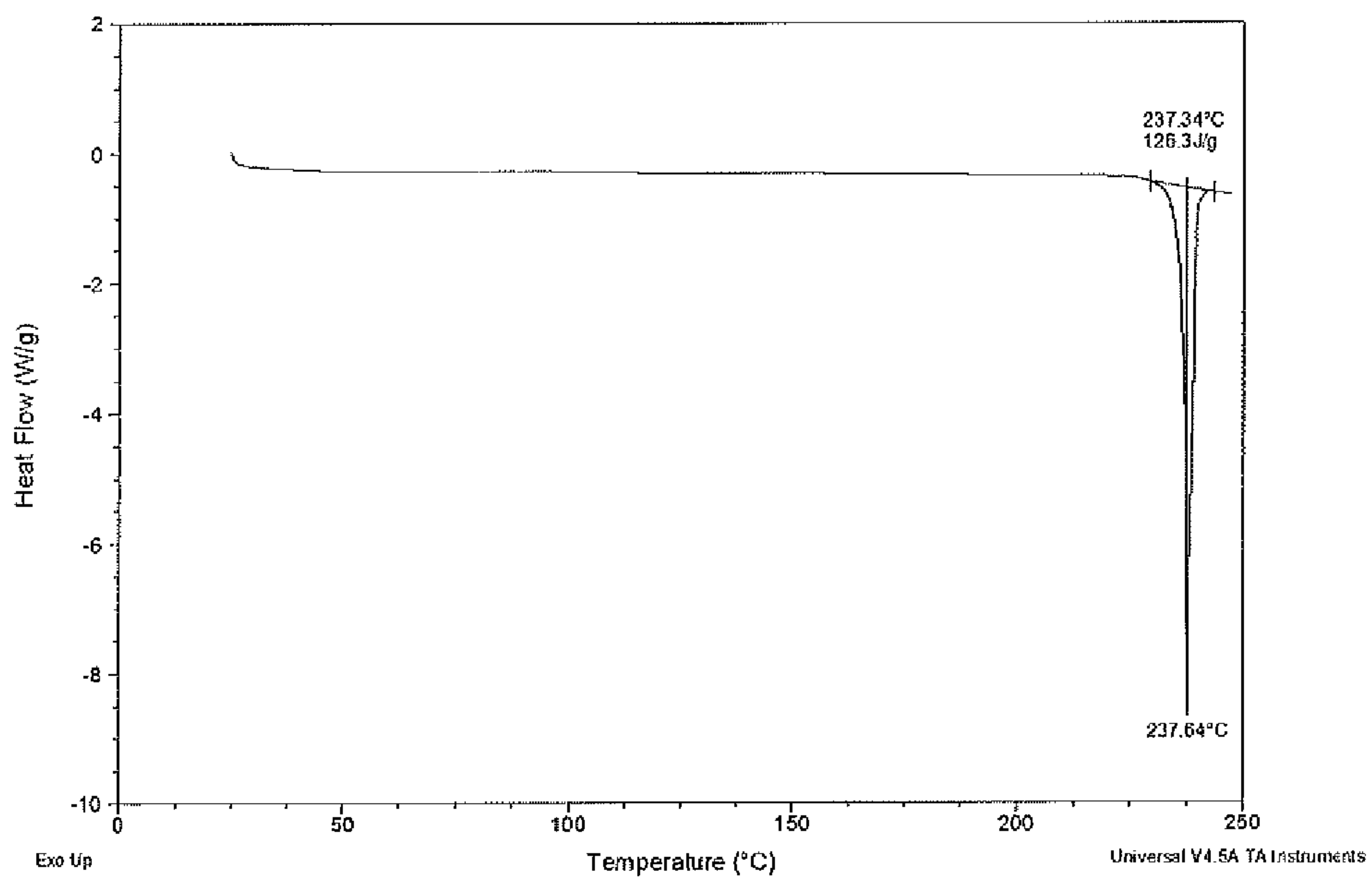


Fig. 2

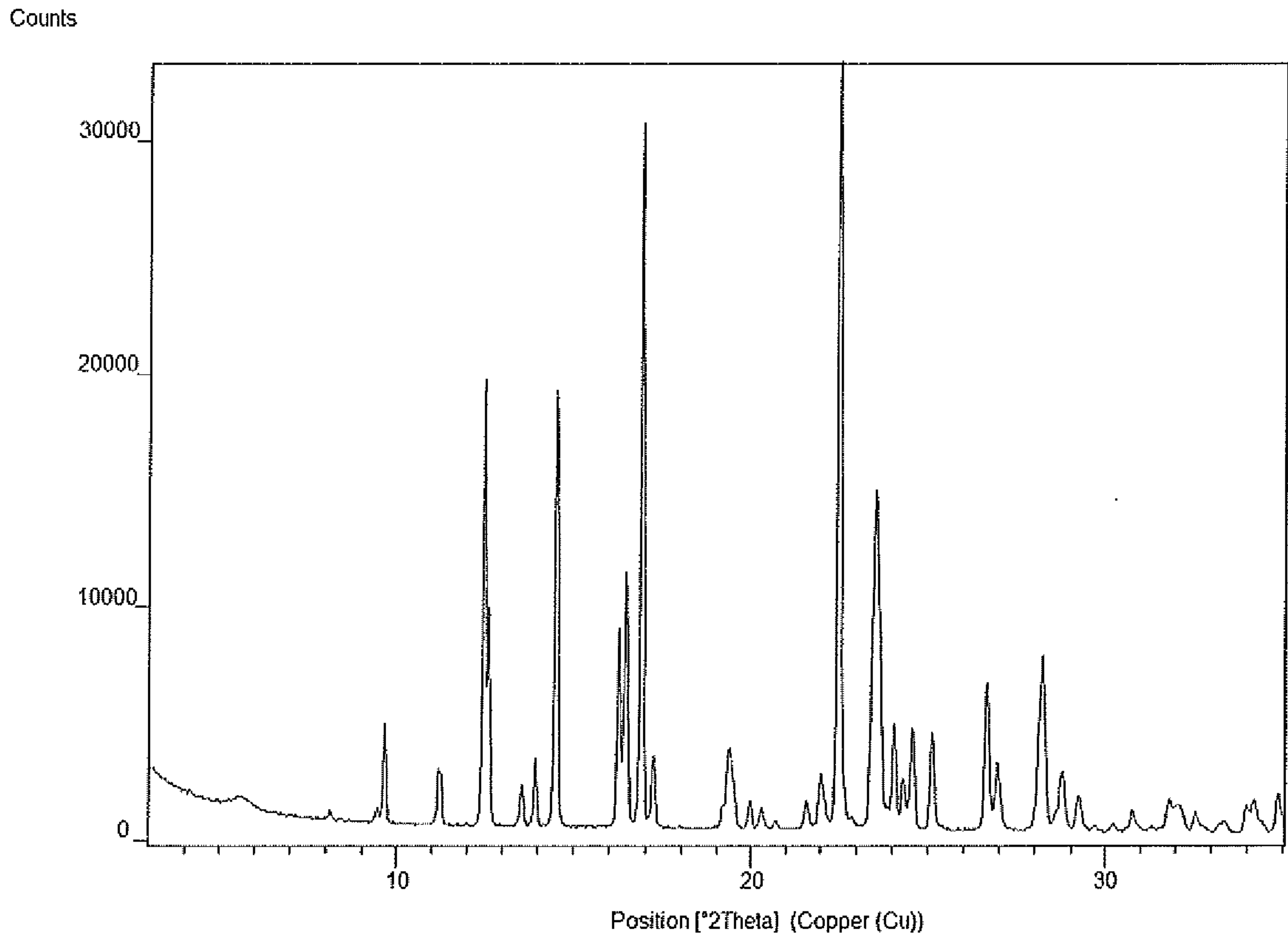


Fig. 3

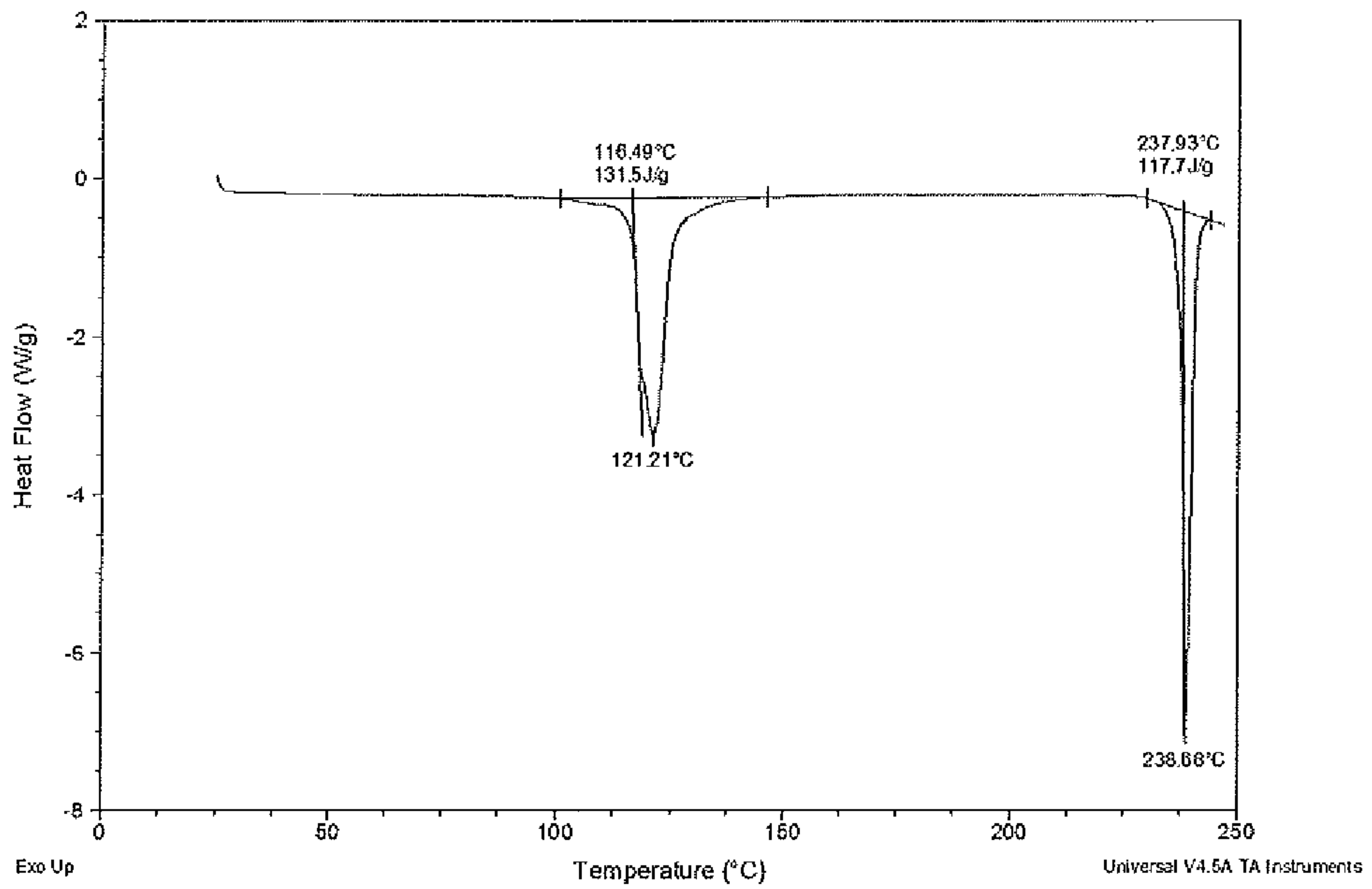


Fig. 4

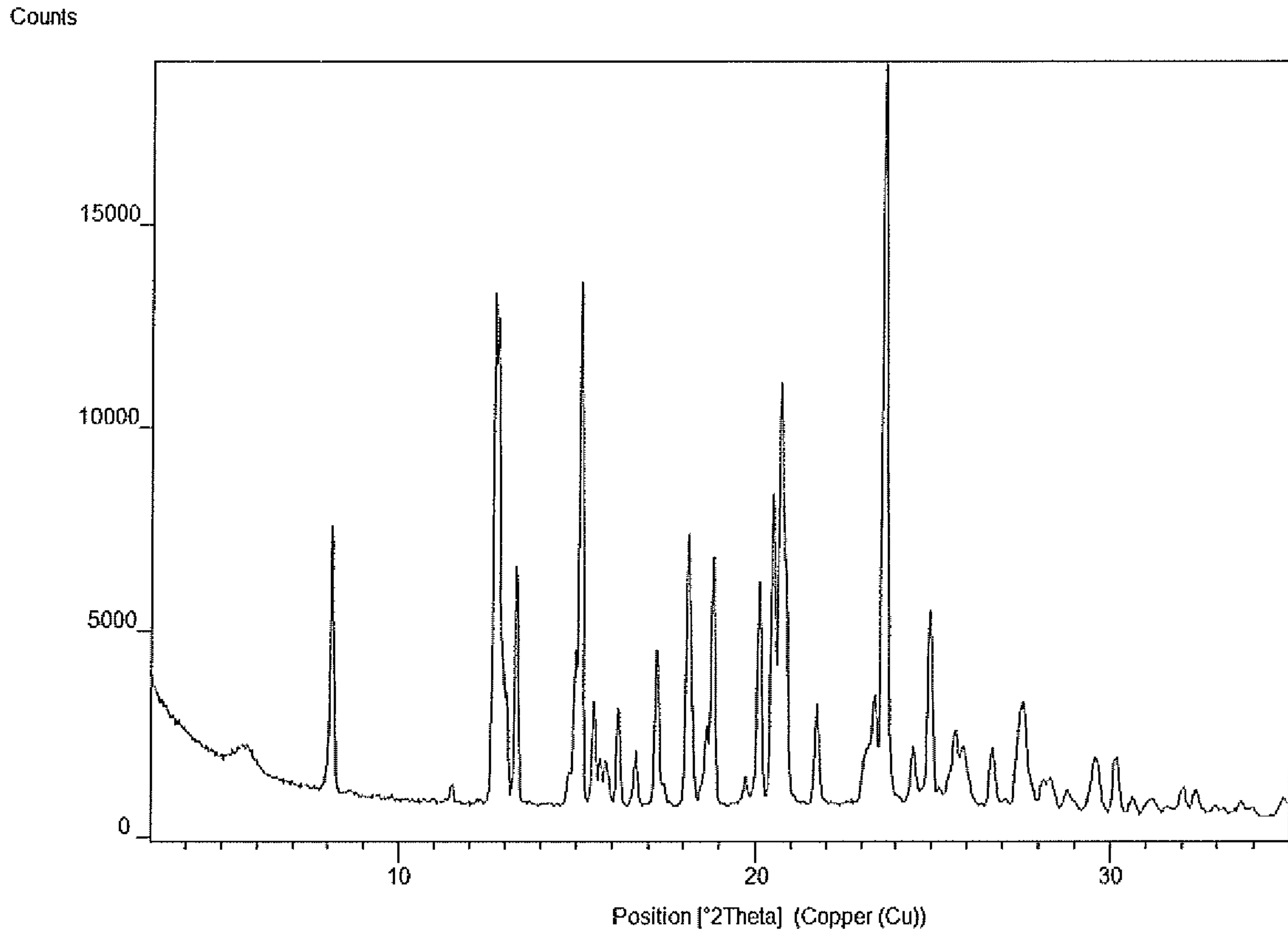


Fig. 5

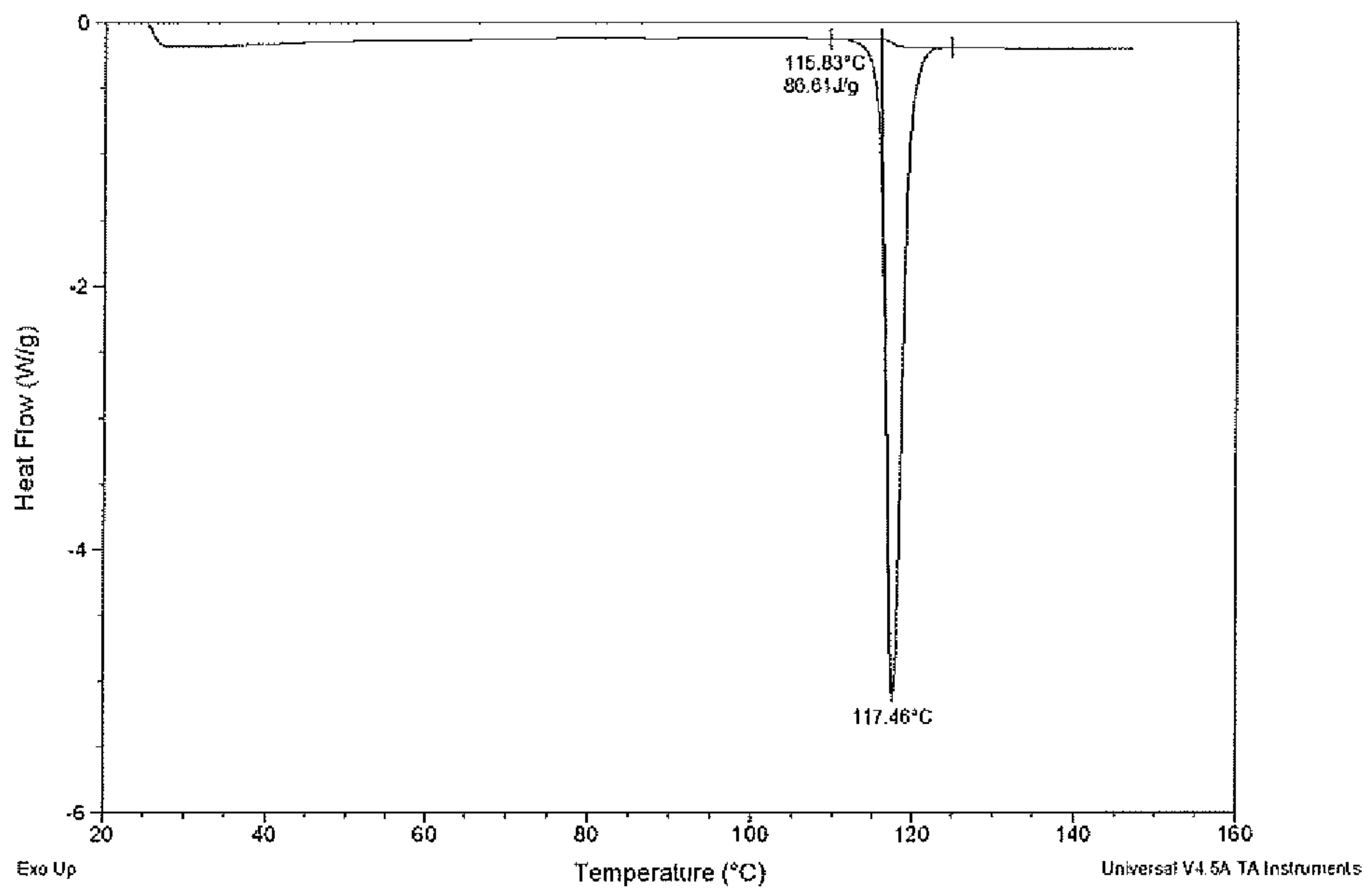


Fig. 6

