



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2151430 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

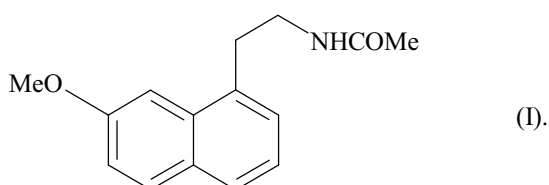
C07C 231/24 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2011.12.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.08.03
(86)	Europeisk søknadsnr:	09290608.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.08.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.10
(30)	Prioritet	2008.08.05 FR 0804466
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun92284 Suresnes Cedex, Frankrike
(72)	Oppfinner	Martins, Damien, 1, Rue des Champs Saint Gervais76000 Rouen, Frankrike Coquerel, Gérard, 192, Rue de l'Eglise76520 Boos, Frankrike Linol, Julie, 59, Cours Clemenceau76100 Rouen, Frankrike Langlois, Pascal, 3, Allée du Bassin76210 Saint Jean De La Neuville, Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for å oppnå den krystallinske formen V av agomelatin
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 564 202 B1, TINANT B ET AL: "N-[2-(7-METHOXY-1-NAPHTHYL)ETHYL]ACETAMID E, A POTENT MELATONIN ANALOG" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION C. CRYSTAL STRUCTURECOMMUNICATIONS, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. C50, no. 6, 1 janvier 1994 (1994-01-01), pages 907-910, XP009047983 ISSN: 0108-2701, EP-A- 1 752 443 B1

Den foreliggende oppfinnelsen angår en ny fremgangsmåte for å oppnå den krystallinske formen V av agomelatin, eller *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid, med formel (I):



- 5 Agomelatin, eller *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid, har verdifulle farmakologiske egenskaper.

Den har faktisk, den dobbelte karakteristikken av å være, på den ene side, en agonist for reseptorer til det melatonineriske systemet og, på den andre side, en antagonist for 5-HT_{2C} reseptoren. Disse egenskaper gir den aktivitet i det sentrale
 10 nervesystemet og, mer spesielt, i behandlingen av alvorlig depressjon, sesongavhengig affektiv forstyrrelse, søvnforstyrrelser, kardiovaskulære patologier, patologier i fordøyelsessystemet, insomnia og trøtthet grunnet jet-lag, appetittforstyrrelser og fedme.

Agomelatin, dens fremstilling og dens anvendelse i terapeutika har blitt beskrevet i
 15 Europeisk Patent EP 0 447 285.

I lys av den farmasøytiske verdien til denne forbindelsen, har det vært av stor viktighet å oppnå den med utmerket renhet og spesielt i en perfekt reproducerbar form som har verdifulle egenskaper som tillater dens lagring i lange tidsperioder uten spesifikke krav til temperatur, lys, fuktighet eller oksygennivåer.

- 20 Patentsøknaden EP 1 752 443 beskriver en godt definert krystallinsk form av agomelatin, den krystallinske formen V, karakterisert ved røntgenstråle-pulverdiffraksjonsdiagrammet som følger, målt ved å bruke et Siemens D5005 diffraktometer (kobber-antikatode) og uttrykt i form av interplanar avstand *d*, Bragg's vinkel 2 theta, og relativ intensitet (uttrykt som en prosentandel i forhold til
 25 den mest intense linjen):

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensitet (%)
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

Denne perfekt definerte krystallinske formen som blir oppnådd på en reproducerbar måte, har høyt verdifulle morfologiske egenskaper med, spesielt, et spesifikt overflateareal som er mye større enn for de andre beskrevne formene. Desto
5 mindre har den en stabilitet over tid som er ganske kort og, i alle tilfeller, mindre enn 6 måneder.

Søkeren har nå utviklet en ny fremgangsmåte for å oppnå agomelatin i den krystallinske formen V på perfekt reproducerbar måte, hvorved dens stabilitet over tid er økt. Denne nye fremgangsmåten gjør det følgelig mulig å oppnå agomelatin i
10 den krystallinske formen V med egenskaper som er kompatible med den farmasøytiske anvendelse derav.

Det pleide å være mulig å oppnå formen V bare ved såkalt "high-energy"-maling eller ved hjelp av såing ved å bruke den strukturelt rene formen som hadde blitt oppnådd ved maling. Søkeren har nå oppdaget, overraskende, at det er mulig å
15 oppnå denne formen ved hjelp av atomisering. Atomisering er faktisk en teknikk

vanligvis anvendt for å oppnå faste partikler i små størrelser. Ofte er det resulterende materialet amorft (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, Kapittel X, s.259-285, S. Petit og G. Coquerel). I kontrast til dette, i den foreliggende oppfinnelsen gjør
5 atomisering det mulig å oppnå en godt definert krystallinsk form, formen V, som imidlertid i tillegg har mye bedre stabilitet over tid.

Mer spesifikt angår den foreliggende oppfinnelsen en ny fremgangsmåte for å oppnå agomelatin med formel (I) i den krystallinske formen V, hvilken fremgangsmåte er karakterisert ved at en løsning av agomelatin, som har blitt
10 oppløst i en eller to løsemidler som er blandbare i enhver proporsjon og hvis kokepunkt er mindre enn 120 °C, blir atomisert i en atomisator.

Atomisering er en teknikk vanligvis brukt i jordbruk, mat og farmasøytisk sektor for å tørke en løsning som blir sprayet gjennom en varm gass. I praksis er gassen som anvendes for å tørke løsningen luft, men visse farmasøytiske produksjonsmetoder
15 som bruker organiske løsemidler krever en inert gass som tørkegass, for dermed å unngå visse dekomponeringsprosesser.

Krystalliseringsoperasjonene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er fortrinnsvis utført ved hjelp av en atomisator (spraytørker). Enda mer fortrinnsvis blir atomiseringen ifølge oppfinnelsen utført ifølge atomiseringsprinsippet ved hjelp av
20 en dyse med parallell strøm og mer fortrinnsvis med ko-strøm, det vil si at den sprayede løsningen og tørkegass-strømmen går i samme retning.

Fordelaktig er gassen som anvendes komprimert luft, eller en inert gass slik som, for eksempel, nitrogen.

Foretrukne løsemidler for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er etanol, vann,
25 isopropyleter, metanol, etylacetat eller aceton.

Minimumskonsentrasjonen av agomelatin-løsningen som blir anvendt er 5 g/l og, mer fortrinnsvis blir det anvendt en 10 g/l-løsning.

Fordelaktig er inntakstemperaturen, for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, fra 70 °C til 120 °C.

I krystalliseringsfremgangsmåten, ifølge oppfinnelsen, er det mulig å anvende agomelatin med formel (I), oppnådd ved enhver fremgangsmåte.

Eksemplene under heri illustrerer oppfinnelsen, men begrenser den ikke på noen måte.

5 Eksempel 1: Krystallinsk form V av *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid

En 10 g/l løsning av agomelatin i en etanol/isopropyleter blanding (50/50 : v/v) blir introdusert til en atomisator av typen BUCHI 190 Mini Spray drier type.

Inntakstemperaturen til tørkekammeret er 90 °C, og uttakstemperatur er 66 °C.

Det atomiserte pulveret blir gjennvunnet i oppsamlingsskålen og har blitt

10 karakterisert ved de etterfølgende krystallografiske data:

1) diagram oppnådd ved å bruke Siemens D5005 diffraktometeret med et vinkelområde på 3°-30° i form av 2 θ , et trinn på 0.04° og 4 s per trinn:

- monoklinisk krystallinsk enhetscelle,
- enhetscelle-parametere: $a = 11.967 \text{ \AA}$, $b = 17.902 \text{ \AA}$, $c = 15.423 \text{ \AA}$, $\beta = 124.5^\circ$
- romgruppe: $P2_1/n$
- antall molekyler i enhetscellen: 8 ($Z'=2$)
- volum av enhetscellen: $V_{\text{enhetscelle}} = 2720.0 \text{ \AA}^3$

20 2) det følgende røntgenstråle pulver-diffraksjonsdiagrammet, målt ved å bruke et Siemens D5005 diffraktometer (kobber-antikatode) og uttrykt i form av interplanare avstander d , Bragg's vinkler 2θ , og relative styrker (uttrykt som en prosentandel i forhold til den sterkeste linjen):

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Styrke (%)	2-Theta (°) beregnet
9.84	8.979	17	9.85
12.40	7.134	15	12.46
13.31	6.646	19	13.33
15.14	5.848	18	15.16
15.98	5.543	18	15.91
16.62	5.329	19	16.66
17.95	4.939	100	17.96
18.88	4.697	65	18.93
20.49	4.332	24	20.52
20.99	4.228	34	20.99
23.07	3.852	39	23.11
23.44	3.792	36	23.48
24.28	3.663	58	24.27
25.10	3.545	19	25.18
26.02	3.422	15	26.02
26.82	3.322	19	26.85
27.51	3.239	16	27.56

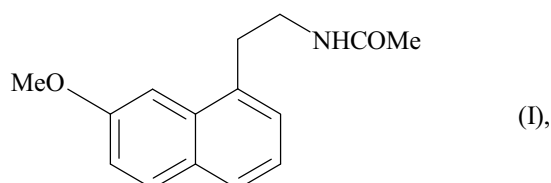
Eksempel 2: Stabilitet over tid til den krystallinske formen V, oppnådd ved atomisering, av *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid

En prøve på 1 g av forbindelsen oppnådd i Eksempel 1 ble plassert under vanlige lagringsbetingelser: omgivelsestrykk og -temperatur. Etter 21 måneder hadde

5 diffraktogrammet av prøven som ble oppnådd ikke forandret seg og forble karakteristisk for den oppnådde V-formen.

Krav

1. Fremgangsmåte for å oppnå den krystallinske formen V av agomelatin med formel (I):



5 karakterisert ved at en løsning av agomelatin som har blitt oppløst i ett eller to løsemidler som er blandbare i ethvert forhold og viss kokepunkt er mindre enn 120 °C blir atomisert i en atomisator.

2. Fremgangsmåte for fremstillingen av den krystallinske formen V av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen oppnådd har det følgende røntgenstråle pulver-diffraksjonsdiagrammet, målt ved å bruke et
10 Siemens D5005 diffraktometer (kobber-antikatode) og uttrykt i form av interplanare avstander d, Bragg's vinkler 2 theta, og relativ styrke (uttrykt som en prosentandel i forhold til den sterkeste linjen):

2-Theta (°) eksp.	d (Å) eksp.	Styrke (%)	2-Theta (°) beregnet
9.84	8.979	17	9.85
12.40	7.134	15	12.46
13.31	6.646	19	13.33
15.14	5.848	18	15.16
15.98	5.543	18	15.91
16.62	5.329	19	16.66
17.95	4.939	100	17.96
18.88	4.697	65	18.93
20.49	4.332	24	20.52
20.99	4.228	34	20.99
23.07	3.852	39	23.11
23.44	3.792	36	23.48
24.28	3.663	58	24.27
25.10	3.545	19	25.18

26.02	3.422	15	26.02
26.82	3.322	19	26.85
27.51	3.239	16	27.56

- 3.** Fremgangsmåte for fremstillingen av den krystallinske formen V av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at de anvendte løsemidlene er etanol og isopropyleter.
- 5 **4.** Fremgangsmåte for fremstillingen av den krystallinske formen V av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at gassen som anvendes er nitrogen.
- 5.** Fremgangsmåte for fremstillingen av den krystallinske formen V av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at
- 10 minimumskonsentrasjonen til den anvendte agomelatin-løsningen er 5 g/l.