



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2418195 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2015.05.04
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2014.11.19
- (86) Europeisk søknadsnr 10745836.6
- (86) Europeisk innleveringsdag 2010.02.26
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2012.02.15
- (30) Prioritet 2009.02.27, CN, 200910046782
- (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
- (73) Utpekte samarbeidende stater AL BA RS
Innehaver Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR-Frankrike
- (72) Oppfinner ZHANG, Peng, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
SHAN, Hanbin, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
YUAN, Zhedong, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
JIANG, Xudong, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
HUANG, Yu, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
WANG, Hubo, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
CAO, Xufeng, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
CHENG, Xingdong, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
PAN, Hongjuan, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200437, CN-Kina
YU, Xiong, No.1320 West Beijing Road, Shanghai 200040, CN-Kina
- (74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

-
- (54) Benevnelse **Agomelatinhydrohalidkompleks og fremgangsmåte for fremstilling derav**
- (56) Anførte publikasjoner CN-A- 101 041 629
US-A- 5 318 994

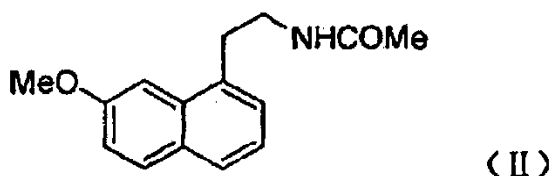
Beskrivelse

Teknisk område

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører et kompleks av agomelatin og fremstilling derav.

5 Teknisk bakgrunn

Strukturen av agomelatin (1), med det kjemiske navnet N-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl] acetamid, er vist ved formelen II nedenfor. Den er markedsført under varemerkenavnet Valdoxan av det franske selskapet Servier som en melatonin-agonist og antagonist av 5HT_{2C}-reseptoren, for behandlingen av depresjon, søvnforbedring og opprettholdelse av seksuell funksjon.



US 5 318 994 beskriver forbindelsen og en fremgangsmåte for fremstilling av den.

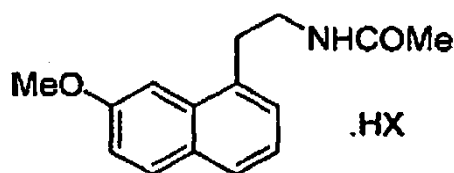
På bakgrunn av dens farmasøytiske verdi er det da viktig å være i stand til å produsere forbindelsen eller et kompleks derav med bedre renhet, løselighet og mer reproducerbar ytelse.

Oppsummering av oppfinnelsen

Formålet med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe et hydrogenhalid-kompleks av agomelatin, som er mer løselig, mer stabil, og med høyere renhet, som gjør det mer egnet til bruk i farmasøytiske preparater inneholdende agomelatin. Et ytterligere formål med den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en fremstillingsmetode for det nevnte hydrogenhalidkomplekset av agomelatin.

Når de foreliggende oppfinnerne forsøkte å rense agomelatinprodukt, fant de overraskende at agomelatin kan danne et fysikalsk og kjemisk stabilt kompleks når det blandes med uorganiske syrer slik som saltsyre (HCl), hydrogenbromidsyre (HBr) og hydrogenjodidsyre (HI). Det nevnte komplekset er egnet til fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger. Imidlertid når andre konvensjonelle uorganiske syrer (slik som svovelsyre, fosforsyre, perklorisyre) eller organiske syrer (slik som eddiksyre, oksalsyre, vinsyre, fumarsyre) ble anvendt, var det ikke lett å fremstille komplekset.

Det nevnte hydrogenhalidkomplekset av agomelatin har den følgende strukturen:



hvor X er halogen, fortrinnsvis Cl eller Br.

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av nevnte hydrogenhalidkompleks av agomelatin, hvor agomelatin omsettes med HX i
 5 enhver form for å fremstille komplekset. I prosessen kan agomelatin oppløses i et organisk løsningsmiddel før HX bobles inn og de utfelte krystallene skylles og tørkes; alternativt kan agomelatin tilsettes til en organisk løsning inneholdende HX og de utfelte krystallene skylles og tørkes. Konsentrasjonen av HX bør være den minimalt
 10 nødvendige for utfelling av komplekset. Resultatene fra flere eksperimenter viste at HCl i etylacetat (HCl/EtOAc) gir komplekset med det høyeste utbyttet. Derfor er den mest foretrukne fremgangsmåten å tilsette agomelatin til løsningen av HCl i EtOAc for å tillate målproduktet å krystallisere, som deretter skylles og tørkes.

I den foreliggende fremgangsmåten for fremstilling av hydrogenhalidkomplekser av
 15 agomelatin, er det ingen begrensning på det anvendte organiske løsningsmidlet så lenge det er i stand til å oppløse reaktantene, agomelatin og HX, og tillater utfelling av komplekset. Det nevnte løsningsmidlet kan velges fra etylacetat, metylacetat, n-butylacetat, aceton, acetonitril og lignende, hvor etylacetat er mest foretrukket. Imidlertid er ikke løsningsmidler av lav polaritet, slik som alkoholer (etanol, metanol
 20 etc.), DMF, DMSO, egnet.

Fordeler med denne oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen er fordelaktig ved at oppfinnerne fant at blant så mange konvensjonelle syrer kan agomelatin bare reagere med hydrogenhalid for
 25 dannelse av et stabilt kompleks, hvorved dets fysikalske egenskaper, slik som stabilitet, løselighet og hygroskopisitet, er bedre enn produktene av agomelatin med en hvilken som helst annen syre. Prosessen er også mindre komplisert enn om andre syrer ble anvendt.

Hydrogenhalidkomplekset av agomelatin fremstilt ifølge den foreliggende fremgangs-
 måten er mer løselig, mer stabil og med høyere renhet enn agomelatinet i seg selv,
 30 som gjør det mer egnet til bruk i farmasøytiske preparater. I tillegg kan det oppnås et produkt med høy renhet gjennom en enkel prosess, uten å måtte benytte ytterligere kompliserte trinn.

Innhold av oppfinnelsen

De følgende eksemplene er utformet for ytterligere å illustrere den foreliggende oppfinnelsen, hvor de spesifikke parametrene og trinnene ikke er ment å begrense beskyttelsesomfanget påkrevd av den foreliggende oppfinnelsen.

5 Eksempel 1:

1,0 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc med røring, tørr HCl-gass ble boblet gjennom løsningen langsomt ved romtemperatur inntil løsningen stoppet økende vekt. Blandingen ble deretter filtrert, faststoffet ble vasket to ganger med 2 ml EtOAc og tørket ved 30°C som ga 1,05 g av hvitt faststoff (renhet: 99,7%).

10 Analyseresultater: (C₁₅H₁₇NO₂HCl) Beregnet: Cl% (12,69%)
Funnet: Cl% (12,44%) Smeltepunkt: 64-66°C

Eksempel 2:

3,0 g agomelatin ble oppløst i 30 ml EtOAc med røring, tørr HCl-gass ble boblet gjennom løsningen ved romtemperatur inntil løsningen stoppet økende vekt.
15 Blandingen ble deretter filtrert, faststoffet ble vasket to ganger med 5 ml EtOAc og tørket ved 30°C som ga 3,2 g av hvitt faststoff (renhet: 99,8%).

Analyseresultater: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl) Beregnet: Cl% (12,69%)
Funnet: Cl% (12,60%) Smeltepunkt: 64-66°C

Eksempel 3:

20 10 g agomelatin ble oppløst i 100 ml EtOAc med røring, tørr HCl-gass ble boblet gjennom løsningen ved romtemperatur inntil løsningen stoppet økende vekt. Blandingen ble deretter filtrert, faststoffet ble vasket to ganger med 10 ml EtOAc og tørket ved 30°C som ga 10,8 g av hvitt faststoff (renhet: 99,8%).

25 Analyseresultater: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl) Beregnet: Cl% (12,69%)
Funnet: Cl% (12,21%) Smeltepunkt: 64-66°C

Eksempel 4:

10 g agomelatin ble satt til 100 ml av EtOAc-løsning mettet med HCl-gass. Blandingen ble rørt i 1 time ved romtemperatur og deretter filtrert, faststoffet ble vasket to ganger med 10 ml EtOAc og tørket ved 30°C som ga 10,9 g av hvitt faststoff (renhet: 99,8%).
30

Analyseresultater: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl) Beregnet: Cl% (12,69%)
Funnet: Cl% (12,39%) Smeltepunkt: 64-66°C

Eksempel 5:

Ifølge fremgangsmåten for fremstilling av agomelatin beskrevet i kinesisk patent CN1680284A, ble en løsning av 17,3 g 2-(7-metoksy-1-naftyl) etylaminhydroklorid og 6,6 g natriumacetat i etanol satt til en reaktor, deretter ble 7,9 g eddiksyreanhydrid tilsatt under røring. Blandingen ble oppvarmet til tilbaketilbake og deretter ble 60 ml vann tilsatt. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og faststoffet ble filtrert fra. Filtratet ble ekstrahert tre ganger med 20 ml EtOAc, og de kombinerte ekstraktene ble inndampet til tørrhet. Det oppnådde faststoffet ble deretter oppløst i 100 ml EtOAc under røring; tørr HCl-gass ble boblet gjennom løsningen ved romtemperatur inntil løsningen stoppet økende vekt. Blandingen ble deretter filtrert, faststoffet ble vasket to ganger med 10 ml EtOAc og tørket ved 30°C som ga 18,5 g hvitt faststoff (utbytte: 91%; renhet: 99,1%).

Analyseresultater: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$) Beregnet: Cl% (12,69%)

Funnet: Cl% (12,57%) Smeltepunkt: 64-66°C

Eksempel 6:

Ifølge fremgangsmåten for fremstilling av agomelatin beskrevet i kinesisk patent CN1680284A, ble en løsning av 17,3 g 2-(7-metoksy-1-naftyl) etylaminhydroklorid og 6,6 g natriumacetat i etanol satt til en reaktor, deretter ble 7,9 g eddiksyreanhydrid tilsatt under røring. Blandingen ble oppvarmet til tilbaketilbake og deretter ble 60 ml vann tilsatt. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og faststoffet ble filtrert fra. Filtratet ble ekstrahert tre ganger med 20 ml EtOAc og de kombinerte ekstraktene ble inndampet til tørrhet. Det oppnådde faststoffet ble deretter satt til 100 ml EtOAc-løsning mettet med HCl-gass og rørt i 1 time ved romtemperatur. Blandingen ble deretter filtrert, faststoffet ble vasket to ganger med 10 ml EtOAc og tørket ved 30°C som ga 18,7 g hvitt faststoff (utbytte: 92%; renhet: 99,8%).

Analyseresultater: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$) Beregnet: Cl% (12,69%)

Funnet: Cl% (12,70%) Smeltepunkt: 64-66°C

Eksempel 7:

10 g agomelatin ble oppløst i 100 ml EtOAc med røring, og tørr HBr-gass ble boblet gjennom løsningen ved romtemperatur inntil det stoppet økende vekt. Blandingen ble deretter filtrert, faststoffet ble vasket to ganger med 10 ml EtOAc og tørket ved 30°C som ga 11,2 g av hvitt faststoff (renhet: 99,3%).

Analytiske resultater: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$) Beregnet: Br% (24,6%)

Funnet: Br% (23,8%) Smeltepunkt : 85-87°C

Sammenligningseksempel 8:

1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc med røring, og konsentrert H_2SO_4 ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur. Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

Sammenligningseksempel 9:

1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc med røring, og konsentrert H_2SO_4 ble tilsatt dråpevis ved -10°C . Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

Sammenligningseksempel 10:

- 5 1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc under røring, og iseddik ble tilsatt dråpevis ved -10°C . Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

Sammenligningseksempel 11:

- 1 g agomelatin ble oppløst i 10 ml EtOAc under røring, og fumarsyre ble tilsatt dråpevis ved
10 -10°C . Ingen faststoff ble utfelt under hele prosessen.

Deteksjonsmetode

Komplekset av agomelatin med HCl og HBr ble begge plassert i en inkubator ved 40°C i 30 dager. Deretter ble stabiliteten av disse krystallene studert ved hjelp av HPLC.

1. Renhetsbestemmelse

- 15 HPLC-betingelser: C18 kolonne; mobil fase: 10 mM/L fosfatbuffer (justert til pH 7,0, med NaOH): acetonitril = 2 : 7 (v/v); kolonnetemperatur: 40°C ; deteksjonsbølglengde: 220 nm; den interne standardmetoden ble brukt.

Produktene ble hver oppløst i den mobile fasen ved 1 mg/mL. 10 ml ble injisert i kromatografen og kromatogrammene ble registrert.

- 20 2. Innholdsbestemmelse

Den samme metoden ble anvendt for renhetsprøven, unntatt at en ekstern standard ble anvendt. Resultatene er vist i tabellen nedenfor:

Tabell 1

Agomelatinkompleks	Dag 0	Dag 5	Dag 10	Dag 30
Agomelatin·HCl	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%
Agomelatin·HBr	99,3%	99,3%	99,3%	99,3%

- 25 3. Vannløselighet

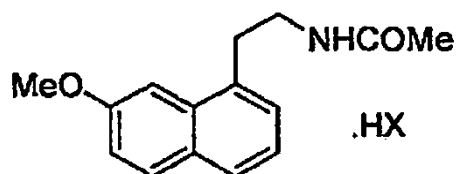
HPLC med ekstern standard ble anvendt i analysen. Resultatene er vist nedenfor.

Tabell 2

Prøve	Agomelatin	Agomelatin·HBr	Agomelatin·HCl
Renhet	99,79%	99,77%	99,82%
Løselighet (mg/ml)	1,11	2,14	1,60

Patentkrav

- 1.** Hydrogenhalidkompleks av agomelatin, som har den følgende strukturen:



hvor X er halogen.

- 2.** Hydrogenhalidkompleks av agomelatin ifølge krav 1, hvor X er Cl eller Br.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av hydrogenhalidkomplekset av agomelatin ifølge krav 1 eller 2, hvor agomelatin reageres med HX i enhver form for å fremstille komplekset.

- 4.** Fremgangsmåte for fremstilling av hydrogenhalidkomplekset av agomelatin ifølge krav 3, hvor agomelatin oppløses i et organisk løsningsmiddel før HX-gass bobles gjennom og krystallen utfelles.

5. Fremgangsmåte for fremstilling av hydrogenhalidkomplekset av agomelatin ifølge krav 3, hvor agomelatin settes til en organisk løsning inneholdende HX før krystallen utfelles.

- 6.** Fremgangsmåte for fremstilling av hydrogenhalidkomplekset av agomelatin ifølge krav 4, hvor HX-gass bobles gjennom inntil løsningen er mettet.