

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 047**

51 Int. Cl.:
C07C 231/24 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09290608 .0**
96 Fecha de presentación: **04.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2151430**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE LA FORMA CRISTALINA V DE LA AGOMELATINA.**

30 Prioridad:
05.08.2008 FR 0804466

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.12.2011

73 Titular/es:
**LES LABORATOIRES SERVIER
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR**

72 Inventor/es:
**Martins, Damien;
Coquerel, Gérard;
Linol, Julie y
Langlois, Pascal**

74 Agente: **Aznárez Urbieta, Pablo**

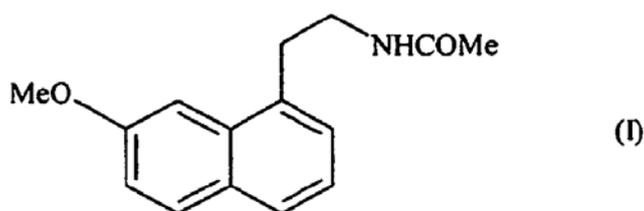
ES 2 371 047 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo procedimiento de obtención de la forma cristalina v de la agomelatina.

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



La agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, posee propiedades farmacológicas interesantes.

10 En efecto, presenta la doble particularidad de ser, por una parte, agonista en los receptores del sistema melatoninérgico y, por otra, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y, en particular, en el tratamiento de depresiones mayores, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidos a desfases horarios, trastornos del apetito y de la obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en la patente europea EP 0 447 285.

15 Dado el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial obtenerlo con una excelente pureza y, en especial, bajo una forma perfectamente reproducible, presentando características interesantes que permitan su almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o proporción de oxígeno.

20 La solicitud de patente EP 1 752 443 describe una forma cristalina bien definida de la agomelatina, la forma cristalina V, caracterizada por el siguiente diagrama de difracción X en polvo, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular *d*, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa):

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
09,84	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

5 Esta forma cristalina, perfectamente definida, obtenida de forma reproducible, presenta propiedades morfológicas muy interesantes, en especial presenta una superficie específica mucho mayor que para las demás formas descritas. Sin embargo, su resistencia al paso del tiempo es algo escasa, en todo caso inferior a 6 meses.

La solicitante ha puesta a punto ahora un nuevo procedimiento para obtener la agomelatina bajo su forma cristalina V de forma perfectamente reproducible, y que permite aumentar su resistencia al paso del tiempo. Así, este nuevo procedimiento permite obtener la agomelatina bajo su forma cristalina V con unas propiedades compatibles con su uso farmacéutico.

10 La forma V sólo se había podido obtener mediante una molienda denominada de "alta energía" o mediante siembra a partir de esta forma estructural pura obtenida mediante molienda. La solicitante ha descubierto ahora que, sorprendentemente, es posible obtener esta forma mediante atomización. En efecto, la atomización es una técnica habitualmente utilizada para obtener partículas sólidas de pequeño tamaño. A menudo, el material resultante es amorfo (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, Capítulo X, p. 259-285, S. Petit y G. Coquerel). Al contrario, con la presente invención, la atomización permite obtener una forma
15 cristalina bien definida, la forma V, y que presenta además una resistencia al paso del tiempo muy superior.

De forma más específica, la presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de la agomelatina, de fórmula (I), bajo su forma cristalina V, donde una solución de agomelatina disuelta en uno o dos disolventes miscibles en toda proporción y cuya temperatura de ebullición es inferior a 120°C, es atomizada en un atomizador.

20 La atomización es una técnica habitualmente utilizada en el campo agroalimentario y farmacéutico con el fin de secar una solución pulverizada a través de un gas caliente. En la práctica, el gas utilizado para secar la solución es aire, sin embargo ciertos procedimientos farmacéuticos que emplean disolventes orgánicos requieren de un gas inerte como gas desecante, evitando así una posible degradación.

25 Preferentemente, las operaciones de cristalización según la presente invención se llevan a cabo por medio de un atomizador (Spray Dryer). En particular, la atomización según la invención se lleva a cabo según el principio de atomización por conducto en corrientes paralelas, y especialmente en co-corriente; es decir, la solución pulverizada y el gas desecante fluyen en la misma dirección.

Ventajosamente, el gas utilizado es aire comprimido o un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

Los disolventes preferentes en el procedimiento según la invención son etanol, agua, éter isopropílico, metanol, acetato de etilo o acetona.

5 La concentración de la solución de agomelatina es de al menos 5 g/l, empleándose preferentemente una solución a 10 g/l.

Ventajosamente, la temperatura de entrada para el procedimiento según la invención está comprendida entre 70°C y 120°C.

En el proceso de cristalización según la invención, se puede utilizar una agomelatina de fórmula (I) obtenida mediante cualquier procedimiento.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Ejemplo 1: Forma cristalina V de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

15 Una solución a 10 g/l de agomelatina en una mezcla etanol/éter isopropílico (50/50: vol/vol) se introduce en un atomizador de tipo Mini Spray Dryer BUCHI 190. La temperatura de entrada a la cámara de secado es de 90°C y la temperatura de salida es de 66°C. Se recupera el polvo atomizado en el recipiente colector y se caracteriza por los datos cristalográficos siguientes:

1) diagrama obtenido en difractor D5005 Siemens con un intervalo de ángulo de 3° a 30° para en 2θ, paso de 0,04° y 4 s por paso:

- red cristalina monoclinica
- parámetros de red: $a = 11,967 \text{ \AA}$, $b = 17,902 \text{ \AA}$, $c = 15,423 \text{ \AA}$, $\beta = 124,5^\circ$
- 20 • grupo espacial: $P2_1/n$
- número de moléculas en la red: 8 ($Z' = 2$)
- volumen de la red: $V_{\text{red}} = 2720,0 \text{ \AA}^3$

25 2) diagrama de difracción X en polvo siguiente, medido en difractor Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancias interreticulares d, ángulo de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa):

3)

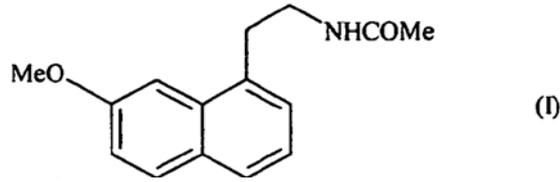
2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)	2-Theta (°) calc.
09,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,46
13,31	6,646	19	13,33
15,14	5,848	18	15,16
15,98	5,543	18	15,91
16,62	5,329	19	16,66
17,95	4,939	100	17,96
18,88	4,697	65	18,93
20,49	4,332	24	20,52
20,99	4,228	34	20,99
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	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

Ejemplo 2: Resistencia al paso del tiempo de la forma cristalina V de N-[2-naftil]etil]acetamida obtenida por atomización (7-metoxi-1-

- 5 Una muestra de 1 g del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se colocó bajo condiciones de almacenamiento clásicas: presión y temperatura ambiente. Después de 21 meses, el difractograma de la muestra obtenida no había cambiado y seguía siendo característico de la forma V obtenida.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de la forma cristalina V de la agomelatina, de fórmula (I):



5 caracterizado porque una solución de agomelatina disuelta en uno o dos disolventes miscibles en toda proporción y cuya temperatura de ebullición es inferior a 120°C, es atomizada en un atomizador.

2. Proceso de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto obtenido presenta el diagrama de difracción X en polvo siguiente, medido en difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancias interreticulares d, ángulos de Bragg 2 theta e intensidad relativa (expresada en porcentaje con relación a la línea más intensa):

2-Theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)	2-Theta (°) calc.
09,84	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. Proceso de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque los disolventes utilizados son etanol y éter isopropílico.
4. Proceso de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el gas utilizado es nitrógeno.
- 5 5. Proceso de preparación de la forma cristalina V del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de la solución de agomelatina utilizada es de al menos 5 g/l.