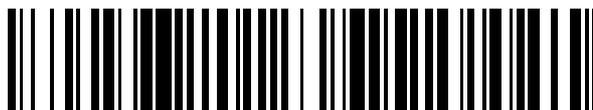


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 730**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07C 233/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2010 E 10745836 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2418195**

54 Título: **Complejo hidrohalegeno-agomelatina y preparación del mismo**

30 Prioridad:

**27.02.2009 CN 200910046782**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.03.2015**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**ZHANG, PENG;  
SHAN, HANBIN;  
YUAN, ZHEDONG;  
JIANG, XUDONG;  
HUANG, YU;  
WANG, HUBO;  
CAO, XUFENG;  
CHENG, XINGDONG;  
PAN, HONGJUAN y  
YU, XIONG**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

**ES 2 530 730 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**

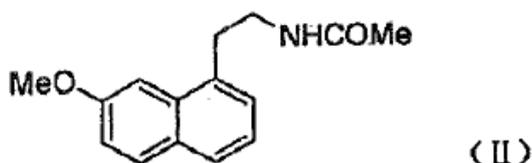
Complejo hidrohalegeno-agomelatina y preparación del mismo.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un complejo de agomelatina y a la preparación del mismo.

10 Antecedentes técnicos

15 La estructura de la agomelatina (1), de nombre químico N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, está representada por la fórmula II mostrada más abajo. Se comercializa bajo el nombre de marca Valdoxan por la compañía francesa Servier como un agonista de la melatonina y antagonista del receptor 5HT<sub>2C</sub> para el tratamiento de la depresión, la mejora del sueño y el mantenimiento de la función sexual.



20 El documento US 5 318 994 describe el compuesto y un método para prepararlo.

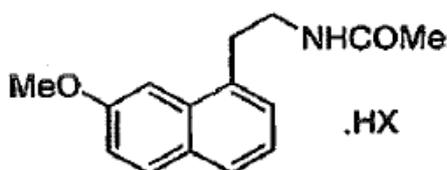
En vista de su valor farmacéutico, es importante poder producir el compuesto o un complejo del mismo con mayor pureza, solubilidad y un rendimiento más reproducible.

25 Sumario de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un complejo hidrogenohaluro- agomelatina que sea más soluble, más estable y de mayor pureza, haciéndolo más adecuado para su uso preparaciones farmacéuticas que contienen agomelatina. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para la preparación de dicho complejo hidrogenohaluro- agomelatina.

30 Cuando los presentes inventores intentaron purificar productos de agomelatina, comprobaron sorprendentemente que la agomelatina puede formar un complejo física y químicamente estable cuando se mezcla con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr) y ácido yodhídrico (HI). Dicho complejo es adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas. Sin embargo, cuando se utilizaban otros ácidos inorgánicos convencionales (como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido perclórico) o ácidos orgánicos (como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido fumárico), no era fácil producir el complejo.

40 Dicho complejo de hidrogenohaluro-agomelatina tiene la siguiente estructura:



45 donde X es halógeno, preferentemente Cl o Br.

La presente invención proporciona un método para la preparación de dicho complejo hidrogenohaluro-agomelatina, donde la agomelatina se somete a reacción con HX en cualquier forma para producir el complejo. En el proceso, la agomelatina se puede disolver en un disolvente orgánico antes de burbujear HX y de lavar y secar el cristal precipitado; 5  
alternativamente, la agomelatina se puede añadir a una solución orgánica que contiene HX y el cristal precipitado se lava y seca. La concentración de HX debería ser la mínima necesaria para la precipitación del complejo. Los resultados de muchos experimentos demuestran que el HCl en acetato de etilo (HCl/EtOAc) produce el complejo con el mayor rendimiento. Por consiguiente, el método especialmente preferente es añadir agomelatina a una solución de HCl en EtOAc para permitir que el producto buscado cristalice, y después éste se lava y seca. 10

En el presente método para la preparación de complejos de hidrogenohaluro-agomelatinano existe ninguna restricción en relación con el disolvente orgánico utilizado, siempre que éste pueda disolver los reactivos, la agomelatina y el HX y permita la precipitación del complejo. 15  
Dicho disolvente se puede seleccionar de entre acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de n-butilo, acetona, acetonitrilo y similares, siendo especialmente preferente el acetato de etilo. Sin embargo, los disolventes de baja polaridad tales como los alcoholes (etanol y metanol, etc.) DMF, DMSO no son adecuados.

#### 20 Ventajas de esta invención

La presente invención es ventajosa en el sentido de que los inventores han comprobado que, entre tantos ácidos convencionales, la agomelatina sólo puede reaccionar con un haluro de hidrógeno para formar un complejo estable, cuyas propiedades físicas, como estabilidad, 25  
solubilidad y carácter higroscópico, son mejores que las de estos productos de agomelatina con cualquier otro ácido. El proceso es además menos complicado que en caso de utilizar otros ácidos.

El complejo hidrogenohaluro-agomelatinade acuerdo con el presente método es más soluble, más estable y de mayor pureza que la propia agomelatina, lo que hace que sea más adecuado para su uso en preparaciones farmacéuticas. Además es posible obtener un producto de alta pureza mediante un proceso simple, sin necesidad de llevar a cabo complicados pasos. 30

#### 35 Ejemplos de la invención

Los siguientes ejemplos están concebidos para ilustrar adicionalmente la presente invención. Los parámetros y pasos específicos no implican ninguna limitación del alcance de protección requerido de la presente invención.

#### 40 **Ejemplo 1:**

1,0 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc bajo agitación y después se burbujó gas HCl seco a través de la solución lentamente, a temperatura ambiente, hasta que la solución dejó de ganar peso. Luego se filtró la mezcla, el sólido se lavó dos veces con 2 ml de EtOAc y se secó a 30°C, para obtener 1,05 g de un sólido blanco (pureza: 99,7%). 45

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Hallado: Cl% (12,44%)

Punto de fusión: 64-66°C

**Ejemplo 2:**

3,0 g de agomelatina se disolvieron en 30 ml de EtOAc bajo agitación y después se burbujeó gas HCl seco a través de la solución a temperatura ambiente hasta que la solución dejó de ganar peso. Luego se filtró la mezcla, el sólido se lavó dos veces con 5 ml de EtOAc y se secó a 30°C, para obtener 3,2 g de un sólido blanco (pureza: 99,8%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Hallado: Cl% (12,60%)

Punto de fusión: 64-66°C

10 **Ejemplo 3:**

10,0 g de agomelatina se disolvieron en 100 ml de EtOAc bajo agitación y después se burbujeó gas HCl seco a través de la solución a temperatura ambiente hasta que la solución dejó de ganar peso. Luego se filtró la mezcla, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C, para obtener 10,8 g de un sólido blanco (pureza: 99,8%).

15 Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Hallado: Cl% (12,21%)

Punto de fusión: 64-66°C

**Ejemplo 4:**

20 10 g de agomelatina se añadieron a 100 ml de una solución de EtOAc saturada con gas HCl. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se filtró, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C, para obtener 10,9 g de un sólido blanco (pureza: 99,8%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl)

25 Calculado: Cl% (12,69%)

Hallado: Cl% (12,39%)

Punto de fusión: 64-66°C

**Ejemplo 5:**

30 De acuerdo con el método para preparar agomelatina dado a conocer en la Patente China CN1680284A, una solución de 17,3 g de clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil)etilamina y 6,6 g de acetato de sodio en etanol se introdujo en un reactor, después se añadieron 7,9 g de anhídrido acético bajo agitación. La mezcla se calentó a reflujo y después se añadieron 60 ml de agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se extrajo tres veces con 20 ml de EtOAc y los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad. El sólido  
35 obtenido se disolvió después en 100 ml de EtOAc bajo agitación y después se burbujeó gas HCl seco a través de la solución a temperatura ambiente, hasta que la solución dejó de ganar peso. Luego se filtró la mezcla, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C, para obtener 18,5 g de un sólido blanco (rendimiento 91%; pureza: 99,1%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl)

40 Calculado: Cl% (12,69%)

Hallado: Cl% (12,57%)

Punto de fusión: 64-66°C

**Ejemplo 6:**

De acuerdo con el método para preparar agomelatina dado a conocer en la Patente China CN1680284A, una solución de 17,3 g de clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil)etilamina y 6,6 g de acetato de sodio en etanol se introdujo en un reactor, después se añadieron 7,9 g de anhídrido acético bajo agitación. La mezcla se calentó a reflujo y después se añadieron 60 ml de agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se extrajo tres veces con 20 ml de EtOAc y los extractos combinados se evaporaron hasta sequedad. El sólido obtenido se añadió después a 100 ml de una solución de EtOAc saturada con gas HCl y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C, para obtener 18,7 g de un sólido blanco (rendimiento 92%; pureza: 99,8%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HCl)

15 Calculado: Cl% (12,69%)

Hallado: Cl% (12,70%)

Punto de fusión: 64-66°C

**Ejemplo 7:**

10 g de agomelatina se disolvieron en 100 ml de EtOAc bajo agitación y después se burbujó gas HBr seco a través de la solución a temperatura ambiente hasta que la solución dejó de ganar peso. Luego se filtró la mezcla, el sólido se lavó dos veces con 10 ml de EtOAc y se secó a 30°C, para obtener 11,2 g de un sólido blanco (pureza: 99,3%).

Resultados analíticos: (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>·HBr)

Calculado: Br% (24,6%)

25 Hallado: Br% (23,8%)

Punto de fusión: 85-87°C

**Ejemplo comparativo 8:**

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc bajo agitación y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado gota a gota a temperatura ambiente. Durante todo el proceso no precipitó ningún sólido.

**Ejemplo comparativo 9:**

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc bajo agitación y se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado gota a gota a -10°C. Durante todo el proceso no precipitó ningún sólido.

**Ejemplo comparativo 10:**

35 1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc bajo agitación y se añadió ácido acético glacial gota a gota a -10°C. Durante todo el proceso no precipitó ningún sólido.

**Ejemplo comparativo 11:**

1 g de agomelatina se disolvió en 10 ml de EtOAc bajo agitación y se añadió ácido fumárico gota a gota a -10°C. Durante todo el proceso no precipitó ningún sólido.

**Método de detección**

El complejo de agomelatina con HCl y con HBr se dispuso en ambos casos en una incubadora a 40°C durante 30 días. Después, se estudió la estabilidad de estos cristales utilizando HPLC.

## 1. Determinación de la pureza

- 5 Condiciones de HPLC: columna C18; fase móvil: tampón fosfato 10 mM/l (ajustado a pH 7,0 con NaOH):acetonitrilo = 2:7 (v/v); temperatura de columna: 40°C; longitud de onda de detección 220 nm; se utilizó el método de patrón interno.

Los productos se disolvieron en cada caso en la fase móvil a razón de 1 mg/ml. Luego se inyectaron 10 µl en el cromatógrafo y se registraron los cromatogramas.

## 10 2. Determinación del contenido

Se utilizó el mismo método para el análisis de pureza, excepto por el uso de un patrón externo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1

Complejo de agomelatina	Día 0	Día 5	Día 10	Día 30
Agomelatina·HCl	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%
Agomelatina·HBr	99,3%	99,3%	99,3%	99,3%

## 15 3. Solubilidad en agua

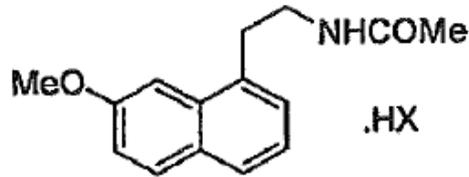
En el análisis se utilizó HPLC con patrón externo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2

Muestra	Agomelatina	Agomelatina·HBr	Agomelatina·HCl
Pureza	99,79%	99,79%	99,82%
Solubilidad (mg/ml)	1,11	2,14	1,60

**REIVINDICACIONES**

1. Complejo hidrogenohaluro-agomelatina que tiene la siguiente estructura:



5 donde X es halógeno.

2. Complejo hidrogenohaluro-agomelatina según la reivindicación 1, caracterizado porque X es Cl o Br.
- 10 3. Método para la preparación del complejo hidrogenohaluro-agomelatina según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la agomelatina se somete a reacción con HX en cualquier forma para producir el complejo.
- 15 4. Método para la preparación del complejo hidrogenohaluro-agomelatina según la reivindicación 3, caracterizado porque la agomelatina se disuelve en un disolvente orgánico antes de burbujear HX gas a través de la solución y de que precipite el cristal.
- 20 5. Método para la preparación del complejo hidrogenohaluro-agomelatina según la reivindicación 3, caracterizado porque la agomelatina se añade a una solución orgánica que contiene HX antes de que precipite el cristal.
6. Método para la preparación del complejo hidrogenohaluro-agomelatina según la reivindicación 4, caracterizado porque se burbujea gas HX a través de la solución hasta que la solución se satura.