(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 614 934**

(51) Int. Cl.:

C07C 233/18	(2006.01)
C07C 231/24	(2006.01)
A61K 31/165	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)
A61P 15/08	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2006** **E 10003436 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2210872**

(54) Título: **Nueva forma cristalina III de agomelatina, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen**

(30) Prioridad:

03.08.2005 FR 0508276

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2017

(73) Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR

(72) Inventor/es:

COQUEREL, GÉRARD;
LINOL, JULIE y
SOUVIE, JEAN-CLAUDE

(74) Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

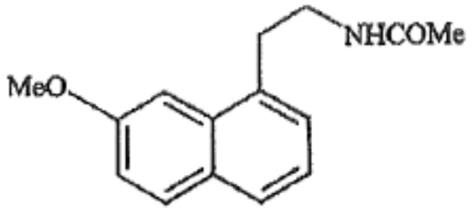
ES 2 614 934 T3

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

Nueva forma cristalina III de agomelatina, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que la contienen

La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina III de la agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



(I)

a su procedimiento de preparación y a composiciones farmacéuticas que la contienen.

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

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

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

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era primordial obtenerlo con una excelente pureza, en particular en una forma perfectamente reproducible, que tuviera características interesantes de facilidad de formulación que permitieran un almacenamiento prolongado sin condiciones particulares de temperatura, luz, humedad o tasa de oxígeno.

La patente EP 0 447 285 describe el acceso a la agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Sin embargo, este documento no precisa las

condiciones de obtención de agomelatina en una forma que presente estas características de modo reproducible.

La solicitante ha puesto a punto ahora un procedimiento de obtención de agomelatina en una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible, y que, por ello, presenta características interesantes de facilidad de formulación.

Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina III del compuesto de fórmula (I), caracterizada por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con 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 respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	**d (Å) exp.**	**Intensidad (%)**
10,52	8,405	100
12,92	6,848	40
16,15	5,482	53
17,38	5,097	69
17,84	4,968	96
18,55	4,779	22
19,20	4,619	97
19,89	4,460	30
20,32	4,366	24
21,15	4,197	26
22,08	4,022	16
22,96	3,870	23
23,33	3,810	95
23,84	3,730	33
24,52	3,628	25
24,88	3,576	59
25,07	3,550	90
26,27	3,390	61
26,86	3,316	22
27,97	3,187	20
29,51	3,024	43

La invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación de la forma cristalina III del compuesto de fórmula (I), caracterizado porque la agomelatina se calienta a 110ºC hasta fusión completa y después se enfría lentamente hasta recristalización.

La obtención de esta forma cristalina tiene la ventaja de que permite preparar formulaciones farmacéuticas de composición constante y reproducible, lo que resulta particularmente ventajoso cuando estas formulaciones están destinadas a la administración oral.

El estudio farmacológico de la forma III así obtenida ha demostrado una actividad importante sobre el sistema nervioso central y en la microcirculación, que permite establecer su utilidad en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, trastornos de ansiedad, depresión mayor, depresiones estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, dolor, problemas psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer y problemas circulatorios cerebrales. En otro campo de actividad resulta que, en el tratamiento, la forma III de la agomelatina se puede utilizar en caso de disfunciones sexuales, posee propiedades inhibidoras de la ovulación, inmunomoduladoras y puede ser utilizada en el tratamiento del cáncer.

La forma cristalina III de agomelatina se utilizará preferentemente en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, problemas del apetito y obesidad.

La invención abarca también las composiciones farmacéuticas que incluyen como principio activo la forma cristalina III del compuesto de fórmula (I) con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden mencionar más concretamente aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, comprimidos simples o en grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y pastas masticables.

La posología útil se puede adaptar en función de la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 0,1 mg a 1 g al día, en una o varias tomas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

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

100 g de *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida se calientan a 110ºC en una estufa con ventilación hasta fusión completa y después se enfrían lentamente hasta recristalización. La forma III obtenida se caracteriza por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con 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 respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
10,52	8,405	100
12,92	6,848	40
16,15	5,482	53
17,38	5,097	69
17,84	4,968	96
18,55	4,779	22
19,20	4,619	97
19,89	4,460	30
20,32	4,366	24
21,15	4,197	26
22,08	4,022	16
22,96	3,870	23
23,33	3,810	95
23,84	3,730	33
24,52	3,628	25
24,88	3,576	59
25,07	3,550	90
26,27	3,390	61
26,86	3,316	22
27,97	3,187	20
29,51	3,024	43

Ejemplo 2: Composición farmacéutica

Fórmula para preparar 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg:

Compuesto del ejemplo 1	25 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Almidón de maíz	26 g
Maltodextrinas	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Almidón de maíz pregelatinizado tipo A	4 g
Ácido esteárico	2,6 g

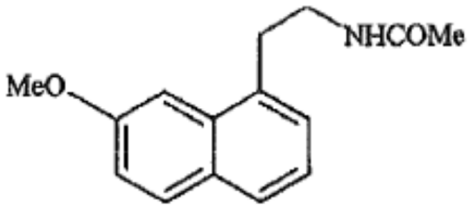
Ejemplo 3: Composición farmacéutica

Fórmula para preparar 1.000 comprimidos con dosis de 25 mg:

Compuesto del ejemplo 1	25 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílice coloidal anhidra	0,3 g
Glicolñato de celulosa sódica	30 g
Ácido esteárico	2,6 g

Reivindicaciones

1. Forma cristalina III de agomelatina, de fórmula (I):



(I)

caracterizada por el siguiente diagrama de difracción de rayos X sobre polvo, medido con 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 respecto a la línea más intensa):

2 theta (º) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
10,52	8,405	100
12,92	6,848	40
16,15	5,482	53
17,38	5,097	69
17,84	4,968	96
18,55	4,779	22
19,20	4,619	97
19,89	4,460	30
20,32	4,366	24
21,15	4,197	26
22,08	4,022	16
22,96	3,870	23
23,33	3,810	95
23,84	3,730	33
24,52	3,628	25
24,88	3,576	59
25,07	3,550	90
26,27	3,390	61
26,86	3,316	22
27,97	3,187	20
29,51	3,024	43

2. Procedimiento de preparación de la forma cristalina III del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la agomelatina se calienta a 110ºC hasta fusión completa y después se enfría lentamente hasta recristalización.

3. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo la forma cristalina III de agomelatina según la reivindicación 1, en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

4. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 3, útiles para la producción de medicamentos para tratar trastornos del sistema melatoninérgico.

5. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 3 útiles para la producción de medicamentos para el tratamiento de trastornos del sueño, estrés, ansiedad, depresiones estacionales o depresión mayor, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a desfases horarios, esquizofrenia, ataques de pánico, atimia melancólica, problemas del apetito, obesidad, insomnio, problemas psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos relacionados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer, problemas circulatorios cerebrales, y también en casos de disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación, como inmunomoduladores y en el tratamiento del cáncer.