

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 243**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/18** (2006.01)

**C07C 275/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2012 PCT/US2012/067098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2013 WO13082302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12799022 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2771312**

54 Título: **Complejo de agomelatina-urea y formas cristalinas del mismo**

30 Prioridad:

**30.11.2011 US 201161565224 P**

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

**27.09.2017**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)**

**Graf-Arco-Strasse 3**

**89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**HAFERKAMP, SVEN y**

**BOESE, ROLAND**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 634 243 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 de agomelatina-urea y formas cristalinas del mismo

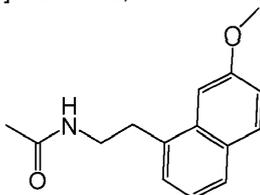
## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un complejo de agomelatina-urea, a las formas en estado sólido de dicho complejo de agomelatina-urea, a procesos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que comprenden un complejo de agomelatina-urea o una forma en estado sólido del mismo.

10

## Antecedentes de la invención

La agomelatina, N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida, tiene la fórmula estructural:



15

La agomelatina se comercializa con los nombres comerciales Valdoxan® y Thymanax®. La agomelatina es un antidepresivo desarrollado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Se ha informado que la agomelatina tiene un nivel reducido de efectos secundarios en la actividad sexual, así como efectos de interrupción, en comparación con otros antidepresivos. La agomelatina también puede tener efectos positivos sobre el sueño.

20

La agomelatina, su preparación y su uso se desvelan en la patente de EE.UU. n.º 5.225.442. La patente europea n.º EP1564202 desvela la Forma II de la agomelatina. Las patentes europeas n.º EP1752445, EP2008993 y EP2210872 desvelan la Forma III de la agomelatina. Las patentes europeas n.º EP1752444 y EP2008994 desvelan la Forma IV de la agomelatina. Las patentes europeas n.º EP1752443 y EP2277857 desvelan la Forma V de la agomelatina. La patente europea n.º EP2058296 y la patente china n.º CN101585779 desvelan la Forma VI de la agomelatina. La patente china n.º CN101955440 desvela la Forma X de la agomelatina. La patente china n.º CN101723844 desvela la Forma B de la agomelatina. El documento DE102007030695 desvela cocristales de urea y amida y/o derivados de urea. Zheng, S.-L. et al, "Crystal Growth & Design", 2011 (11), 466-471 desvela cocristales de agomelatina con ácido acético y etilenglicol.

30

El polimorfismo, la aparición de diferentes formas cristalinas, es una propiedad de algunas moléculas y complejos moleculares. Una sola molécula, como la agomelatina, puede dar lugar a una variedad de polimorfos que tienen distintas estructuras cristalinas y propiedades físicas como punto de fusión, comportamientos térmicos (por ejemplo, medidos por el punto de fusión capilar, análisis termogravimétrico (TGA) o calorimetría diferencial de barrido (DSC), así como el contenido de disolvente en la forma polimórfica), el patrón de difracción de rayos X de polvo ("PXRD" o "XRD de polvo"), la absorción de infrarrojos, y los identificadores de Raman, y espectro de RMN de estado sólido. Las diferencias en las propiedades físicas se han usado para distinguir las formas polimórficas. Por lo tanto, se pueden usar una o más de estas técnicas para caracterizar una determinada forma en estado sólido y para distinguir diferentes formas polimórficas de un compuesto. Estas técnicas también se pueden usar para cuantificar la cantidad de una o más formas cristalinas en una mezcla. Las diferencias en las propiedades físicas de las diferentes formas polimórficas se deben a la orientación y a las interacciones intermoleculares de moléculas o complejos adyacentes en el sólido a granel. Por consiguiente, los polimorfos son sólidos distintos que comparten la misma fórmula molecular, pero que tienen propiedades fisicoquímicas distintas en comparación con otras formas polimórficas del mismo compuesto o complejo.

45

Un cocristal es un complejo molecular con una estructura cristalina compuesta de al menos dos componentes, en la que los componentes pueden ser átomos, iones o moléculas. Un cocristal consiste en dos o más componentes que forman una estructura cristalina única que tiene propiedades únicas. Una estructura del cocristal presenta un orden de largo alcance y los componentes interactúan a través de interacciones no covalentes tales como enlaces de hidrógeno, interacciones iónicas, interacciones de van der Waals e interacciones- $\pi$ .

50

El descubrimiento de nuevas formas polimórficas y cocristales de agomelatina puede proporcionar nuevas formas de mejorar la síntesis y las características de la agomelatina como principio farmacéutico activo.

## 55 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un complejo de agomelatina-urea, formas aisladas y/o sólidas del complejo de agomelatina-urea y composiciones farmacéuticas que comprenden dicho complejo de agomelatina-urea y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

60

De acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención, el complejo de agomelatina-urea comprende cocrystalales de agomelatina y de urea. De acuerdo con algunas de sus subrealizaciones, el complejo de agomelatina-urea comprende cocrystalales de agomelatina y urea en los que la agomelatina y la urea están en una estequiometría de aproximadamente 1:1 o de exactamente 1:1. En una realización más preferida, el complejo de agomelatina-urea es un cocrystal de agomelatina y de urea.

La invención proporciona además el uso del complejo de agomelatina-urea y las formas en estado sólido del complejo de agomelatina-urea descrito a continuación, en la fabricación de una composición farmacéutica. La invención proporciona además el uso del complejo de agomelatina-urea y de las formas en estado sólido del complejo de agomelatina-urea descrito a continuación para el tratamiento de la depresión. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un complejo de agomelatina-urea, o una forma cristalina del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la depresión.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra un patrón de XRD de polvo de complejo cristalino de agomelatina-urea.

La Figura 2 muestra la interacción de la agomelatina y la urea en el complejo cristalino de agomelatina-urea.

La Figura 3 muestra un espectro de RMN CPMAS de <sup>13</sup>C del complejo cristalino de agomelatina-urea.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento, se puede denominar forma cristalina a aquella caracterizada por datos gráficos "como los mostrados en" o "como los representados en" o "esencialmente como los representados en" una figura. Dichos datos incluyen, por ejemplo, difractogramas de rayos X en polvo y espectros de RMN en estado sólido. Los datos gráficos pueden proporcionar información técnica adicional para definir mejor la forma en estado sólido respectiva que no se puede describir necesariamente con referencia a valores numéricos o posiciones de los máximos. En cualquier caso, el experto entenderá que dichas representaciones gráficas de datos pueden estar sujetas a pequeñas variaciones, por ejemplo, en las intensidades relativas de los máximos y en las posiciones de los máximos, debido a factores tales como las variaciones en la respuesta del instrumento, y variaciones en la concentración y pureza de la muestra, que son bien conocidas por el experto en la materia. Sin embargo, el experto en la materia sería capaz de comparar fácilmente los datos gráficos de la figura desvelada en el presente documento con los datos gráficos generados para una forma cristalina desconocida, y confirmar si los dos conjuntos de datos caracterizan la misma forma cristalina o dos formas cristalinas diferentes. La forma cristalina caracterizada por los datos gráficos "como los mostrados en" o "como los representados en" o "esencialmente como los representados en" una figura desvelada en el presente documento incluyen una forma cristalina caracterizada por los datos gráficos con pequeñas variaciones, que son bien conocidas por el experto, en comparación con los datos gráficos de la figura.

Una forma de cristal (también denominada en el presente documento una forma cristalina o un polimorfo) puede denominarse en el presente documento pura o polimórficamente pura, o esencialmente exenta de cualquier otra forma cristalina o polimórfica. Como se usa en el presente documento en este contexto, la expresión "esencialmente exenta de" se entenderá que significa que la forma cristalina contiene el 20 % o menos, el 10 % o menos, el 5 % o menos, el 2 % o menos, o el 1 % o menos de cualquier otra forma cristalina del compuesto en cuestión, medido, por ejemplo, mediante PXRD. Por lo tanto, se entendería que las formas cristalinas del complejo de agomelatina-urea descritas en el presente documento como esencialmente exentas de cualquier otra forma cristalina contienen más del 80 % (p/p), más del 90 % (p/p), más del 95 % (p/p), más del 98 % (p/p) o más del 99 % (p/p) de la forma cristalina en cuestión del complejo de agomelatina-urea. Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, la forma cristalina descrita puede contener del 1 % al 20 % (p/p), del 5 % al 20 % (p/p) o del 5 % al 10 % (p/p) de una o más formas cristalinas del mismo complejo.

Algo, por ejemplo, una mezcla de reacción, se puede caracterizar en el presente documento como que está a o que se deja que llegue a la "temperatura ambiente", a menudo abreviada como "TA". Esto significa que la temperatura es casi o igual a la del espacio, por ejemplo, la sala o la campana extractora, en la que se encuentra la mezcla de reacción. Por lo general, la temperatura ambiente es de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 25 °C.

Como se usa en el presente documento, el término "complejo" se refiere a una entidad molecular formada mediante la asociación que implica dos o más entidades moleculares constituyentes (iónicas o sin carga), o mediante la asociación que implica dos o más especies químicas. La unión entre los componentes es no covalente y normalmente es más débil que la unión covalente. Por consiguiente, el complejo de agomelatina-urea descrito en el presente documento es una entidad molecular formada por la asociación entre agomelatina y urea. El complejo de agomelatina-urea puede, en algunas realizaciones, existir como una forma en estado sólido que se denomina en el presente documento forma cocrystalina de un complejo de agomelatina-urea, o como un cocrystal de agomelatina-urea o como un complejo cristalino de agomelatina-urea.

Los cocristales de agomelatina son estructuras cristalinas compuestas de agomelatina y al menos otro componente. Los cocristales de agomelatina forman estructuras cristalinas únicas que tienen propiedades únicas. Las interacciones intermoleculares producidas en los cocristales generan propiedades físicas y químicas que difieren de las propiedades de los componentes individuales. Dichas propiedades incluyen biodisponibilidad, punto de fusión, solubilidad, estabilidad química y propiedades mecánicas. Los cocristales de agomelatina pueden presentar polimorfismo.

Todas las formas cristalinas de agomelatina que se desvelaron en las publicaciones mencionadas anteriormente, a excepción de la Forma II desvelada en el documento EP1564202, resultaron ser inestables durante el almacenamiento, tras el que se transformaron en la Forma II o resultaron no ser reproducibles.

El complejo de agomelatina y urea de la presente invención es reproducible y también estable durante el almacenamiento. Por ejemplo, a 25 °C/60 % de humedad relativa o a 30 °C/65 % de humedad relativa o a 40 °C/75 % de humedad relativa, el complejo de agomelatina-urea de la presente invención permaneció estable durante al menos 162 días.

Además, el complejo de agomelatina-urea presenta una solubilidad significativamente potenciada y una velocidad de disolución potenciada, en comparación con la Forma II de agomelatina moderadamente soluble. La solubilidad potenciada, aparentemente facilitada por la incorporación estequiométrica de la urea altamente soluble a la red cristalina de la agomelatina, constituye una ventaja importante, en particular, en las formulaciones sublinguales.

El complejo de agomelatina-urea también puede mejorar la estabilidad y el período de caducidad del IFA, o dar lugar a mejores propiedades de procesamiento o manipulación durante la formulación. El complejo también puede proporcionar mejoras para la forma farmacéutica final, por ejemplo, mejorando el perfil de disolución o la biodisponibilidad del producto final, o mejorando el período de caducidad de la forma farmacéutica final.

A la luz de lo anterior, la agomelatina y la urea podrían tener una alternativa superior a la Forma II de la agomelatina.

En un aspecto, la presente invención proporciona un complejo de agomelatina-urea.

El complejo de agomelatina-urea de la presente invención puede estar presente en forma aislada o estar en una solución. Preferentemente, las moléculas de urea y agomelatina están presentes en el complejo en una proporción aproximadamente equimolar (es decir, una estequiometría 1:1 de urea y agomelatina). En otras realizaciones, el exceso de urea puede estar presente en el complejo de agomelatina-urea.

La presente invención también proporciona una forma cristalina del complejo de agomelatina-urea. Un experto en la materia podría caracterizar la forma cristalina anterior identificando uno o más máximos característicos en un análisis de difracción de rayos X en polvo de esa forma. Por ejemplo, el experto en la materia sería capaz de caracterizar la forma anterior seleccionando uno o más máximos característicos en el difractograma proporcionado en la Figura 1.

Por consiguiente, la forma cristalina del complejo de agomelatina-urea se caracteriza por datos seleccionados de: un patrón de XRD de polvo con máximos a 9,52°, 13,28°, 15,51°, 21,30° y 22,75°  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; un patrón de XRD de polvo esencialmente como se representa en la Figura 1; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido con máximos a 21,4, 54,7, 130,4, 133,8, 157,4, 172,6, 199,7 y 203,7 ppm; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  esencialmente como se representa en la Figura 3; y cualquier combinación de los mismos.

Como alternativa, la forma cristalina del complejo de agomelatina-urea se caracteriza por un patrón de XRD de polvo con máximos a 9,52°, 13,28°, 15,51°, 21,30° y 22,75°  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; o un patrón de XRD de polvo esencialmente como se representa en la Figura 1; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido con máximos a 21,4, 54,7, 130,4, 133,8, 157,4, 172,6, 199,7 y 203,7 ppm; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  esencialmente como se representa en la Figura 3; y cualquier combinación de los mismos.

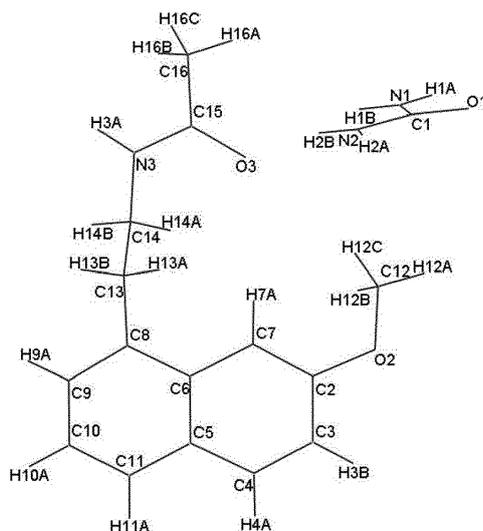
Como alternativa, la forma cristalina del complejo de agomelatina-urea se caracteriza por un patrón de XRD de polvo con máximos a 9,52°, 13,28°, 15,51°, 21,30° y 22,75°  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ ; y uno o más máximos adicionales seleccionados de los siguientes máximos: 18,41°, 19,28°, 20,72°, 27,74° y 31,26°  $2\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$ .

El complejo cristalino de agomelatina-urea puede caracterizarse además por una estructura de rayos X monocristalina que tiene una celda unitaria monoclinica; teniendo el grupo de espacio de simetría  $P2_1/n$  los parámetros a 293 K aproximadamente igual a los siguientes:  $a = 9,709$  (15) Å,  $b = 9,263$  (13) Å,  $c = 18,71$  (3) Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 101,79$  (2)°,  $\gamma = 90^\circ$ ; y Volumen =  $1.647$  (4) Å<sup>3</sup>.

En una realización, el complejo cristalino de agomelatina-urea se caracteriza por las siguientes coordenadas atómicas en la celda unitaria definida anteriormente (véanse los comentarios que se presentan más adelante).

## ES 2 634 243 T3

Átomo	x ( $\times 10^4$ )	y ( $\times 10^4$ )	z ( $\times 10^4$ )	$U_{eq}$ ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ )
C(1)	7007 (3)	571 (3)	554 (1)	55 (1)
C(2)	9683 (3)	2610 (3)	-1767 (1)	63 (1)
C(3)	10544 (3)	2622 (3)	-2291 (2)	76 (1)
C(4)	10767 (3)	3861 (4)	-2624 (2)	78 (1)
C(5)	10153 (3)	5184 (3)	-2472 (1)	65 (1)
C(6)	9273 (3)	5182 (3)	-1941 (1)	54 (1)
C(7)	9067 (3)	3858 (3)	-1592 (1)	57 (1)
C(8)	8617 (3)	6495 (3)	-1793 (1)	55 (1)
C(9)	8871 (3)	7724 (3)	-2156 (1)	67 (1)
C(10)	9766 (4)	7734 (4)	-2660 (2)	81 (1)
C(11)	10389 (4)	6485 (4)	-2817 (2)	78 (1)
C(12)	8546 (4)	1183 (3)	-995 (2)	83 (1)
C(13)	7681 (3)	6555 (3)	-1239 (1)	58 (1)
C(14)	8547 (3)	6681 (3)	-461 (1)	55 (1)
C(15)	7343 (3)	5349 (3)	353 (1)	56 (1)
C(16)	6462 (3)	5425 (3)	928 (2)	78 (1)
N(1)	8254 (3)	1065 (2)	917 (1)	79 (1)
N(2)	6145 (3)	1537 (2)	171 (1)	84 (1)
N(3)	7701 (2)	6597 (2)	99 (1)	57 (1)
O(1)	6684 (2)	-725 (2)	586 (1)	66 (1)
O(2)	9515 (2)	1286 (2)	-1471 (1)	79 (1)
O(3)	7698 (2)	4177 (2)	124 (1)	74 (1)
H(1A)	8843	485	1177	95
H(1B)	8463	1963	890	95
H(2A)	5330	1274	-67	101
H(2B)	6403	2424	161	101
H(3A)	7427	7385	270	68
H(3B)	10958	1770	-2406	92
H(4A)	11341	3849	-2965	93
H(7A)	8511	3839	-1242	69
H(9A)	8437	8581	-2065	81
H(10A)	9932	8591	-2887	97
H(11A)	10972	6493	-3154	93
H(12A)	8523	208	-825	124
H(12B)	7625	1457	-1254	124
H(12C)	8838	1816	-586	124
H(13A)	7108	5690	-1279	70
H(13B)	7055	7379	-1343	70
H(14A)	9243	5915	-380	65
H(14B)	9048	7594	-413	65
H(16A)	6262	4465	1072	117
H(16B)	5595	5916	734	117
H(16C)	6967	5941	1345	117



El complejo de agomelatina-urea puede prepararse, por ejemplo, mediante un proceso que comprende la comolienda de la agomelatina con urea hasta que se forma el complejo molecular de agomelatina y urea. El complejo cristalino de agomelatina-urea también se puede preparar mediante la evaporación lenta de una solución saturada del complejo de agomelatina-urea en un disolvente adecuado, tal como etanol, a temperatura ambiente.

El complejo de agomelatina-urea anteriormente mencionado se puede usar entre otros para preparar polimorfos de agomelatina, por ejemplo, la Forma II de agomelatina, como se describe en el documento EP 1564202, o se puede usar para preparar otros complejos de agomelatina.

Además, el complejo de agomelatina-urea también se puede usar para preparar composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, la presente invención engloba además: 1) una composición farmacéutica que comprende el complejo de agomelatina-urea o su forma cristalina, como se ha descrito anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; y 2) un proceso de preparación de la composición farmacéutica que comprende combinar el complejo de agomelatina-urea anteriormente mencionado o su forma particular en estado sólido, y al menos un excipiente aceptable.

La composición farmacéutica se puede usar como un medicamento, por ejemplo, para tratar la depresión.

La invención se define además por referencia a los siguientes ejemplos que no se deben interpretar como limitantes del alcance de la presente invención. Los ejemplos describen en detalle la preparación del complejo y las composiciones, y además ilustran los usos y procesos que incluyen el complejo de agomelatina-urea como se describe en el presente documento.

## Ejemplos

### Método de PXRD

Para la caracterización de XRD en polvo, se trituraron las muestras, cuando fue necesario, en un mortero de ágata y se prepararon sobre un soporte plano de muestras hecho de un solo cristal de silicio. Las mediciones se realizaron en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker AXS D8 Advance (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania). Se giró el soporte de muestras en el plano z0 a 20 rpm durante la medición. Las condiciones de medición fueron las siguientes: Radiación:  $\text{CuK}\alpha_1$  de longitud de onda de 1,54184 Å; fuente: 40 kV/40 mA; detector: PSD-LynxEye Intervalo  $4^\circ 2\theta$ ; Monocromador: un solo cristal de germanio Johansson; intervalo de exploración de  $3^\circ$ - $50^\circ 2\theta$ ; ancho de paso de  $0,00922^\circ 2\theta$ ; y tiempo de medición de 10 s/paso. Los datos en bruto se evaluaron usando el programa EVA (Bruker-AXS, Karlsruhe, Alemania).

### Método de RMN en estado sólido

Se registraron los espectros de RMN CPMAS de  $^{13}\text{C}$  a frecuencias de transmisor de 400,13 MHz y 100,639 MHz para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en un espectrómetro de RMN Bruker ASX400. Se usó una sonda MAS Bruker convencional de 7 mm a frecuencias de rotación de 7 kHz. La longitud de impulso a  $90^\circ$  para  $^1\text{H}$  fue de 9,0  $\mu\text{s}$  ( $\omega_{\text{rf}}(^1\text{H}) = \omega_{\text{rf}}(^{13}\text{C}) = 28 \text{ kHz}$ ). La demora de reciclaje fue de 30 s. Se acumuló un total de 800 barridos y se usó tetrametilsilano como patrón tanto para  $^1\text{H}$  como para  $^{13}\text{C}$ .

## Ejemplo 1: Preparación del complejo de agomelatina-urea

Se dispusieron agomelatina (Forma II) y urea (0,308 mmol) en un crisol de acero que contenía una bola de molienda (acero, d = 10 mm). Se montó el crisol en un molino pequeño PULVERISETTE 23 (Fritsch), y la mezcla se trituró durante 30 minutos a una velocidad de oscilación de 50 Hz. El cocrystal de agomelatina-urea que se produjo resultó ser de incoloro a ligeramente ocre, y un polvo cristalino fino. El producto puede recrystalizarse por evaporación lenta de una solución saturada del cocrystal de agomelatina-urea en etanol a temperatura ambiente.

## Ejemplo 2: Preparación de cocrystalos de agomelatina-urea con siembra

Se disolvieron agomelatina (7,0 g, 28,8 mmol) y urea (1,75 g, 29,1 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura de reflujo. La solución se filtró en caliente a través de un filtro plegado en un matraz que contenía una pequeña cantidad de crystalos de siembra (cocrystalos de agomelatina-urea, que se pueden obtener, por ejemplo, mediante el procedimiento del Ejemplo 1). Se produjo una cristalización inmediata, una pequeña parte del producto ya formado en el filtro. Tras 2 horas a temperatura ambiente, se aisló el sólido cristalizado por filtración al vacío, se lavó con una pequeña cantidad de etanol frío y se secó a 35 °C/2 kPa (20 mbar) durante la noche. Se obtuvo un material cristalino grueso incoloro (6,13 g, 70 %), cuya identidad se confirmó mediante análisis de XRD en polvo, FT-IR y DSC.

## Ejemplo 3: Preparación de la Forma II

Se suspendieron acetato de sodio (pureza del 98,5 %, 35,32 g, 0,424 mol) y clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil)-etilamina (91,64 g, 0,385 mol) en etanol (175 ml) a temperatura de reflujo. Se añadió gota a gota anhídrido de ácido acético (pureza del 98,5 %, 39,21 ml, 0,409 mol) con agitación. A continuación, se sometió la mezcla a reflujo durante 40 minutos. Tras la adición de agua (326 ml), se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La agomelatina precipitó como el polimorfo II (86,16 g, 92 %).

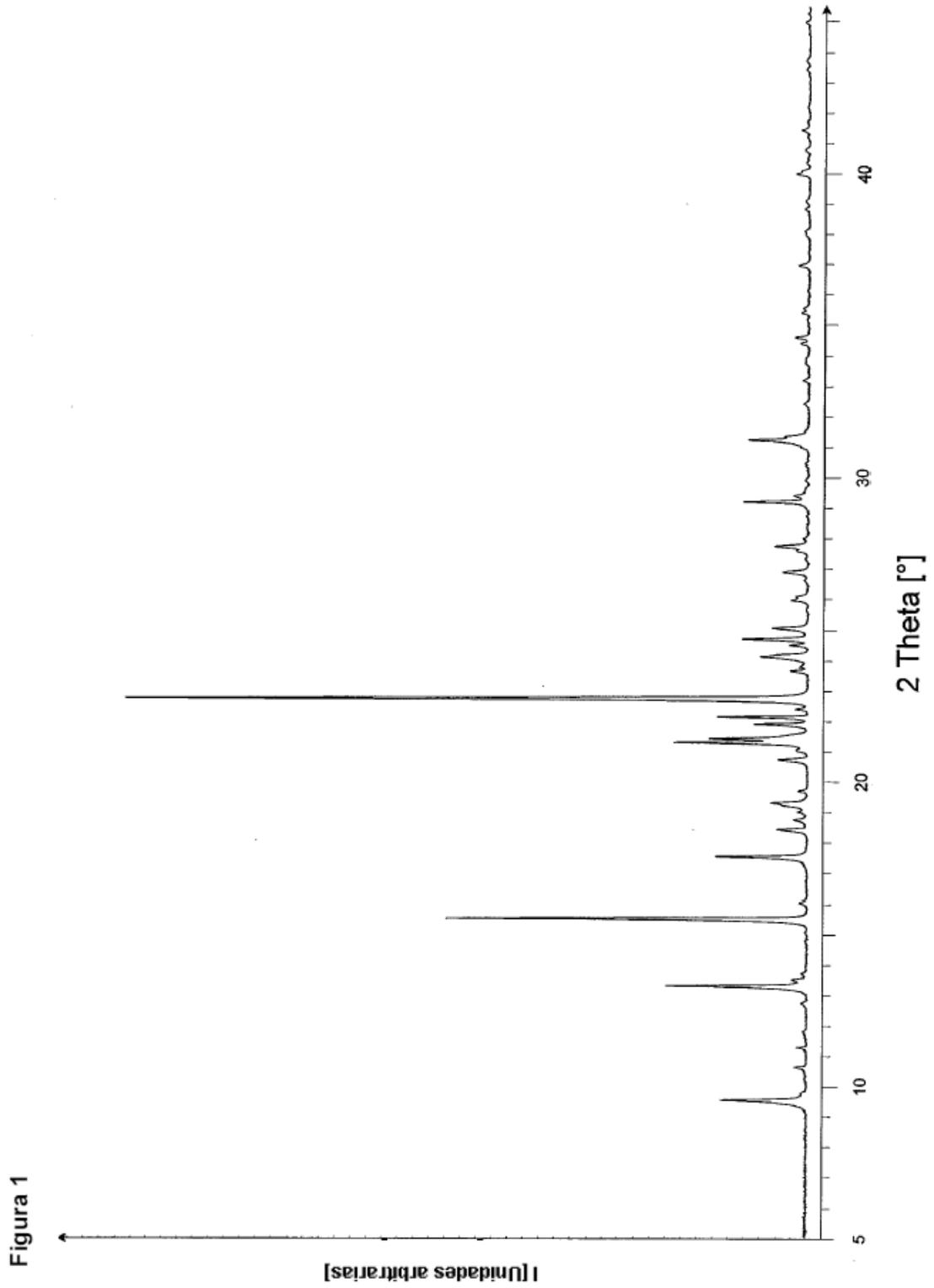
## Ejemplo 4: Difracción de rayos X de un solo crystal

Se obtuvo un solo crystal del complejo de agomelatina-urea, que era adecuado para la medición de la difracción de rayos X por evaporación lenta de una solución del cocrystal de agomelatina-urea en etanol a temperatura ambiente. La medición se realizó en un mini-difratómetro Rigaku XtaLab a 293 K. Los datos cristalográficos se dan a continuación.

Fórmula empírica	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
Peso de la fórmula	303,36
Longitud de onda	0,71075 Å
Sistema cristalino, grupo espaciador	monocíclico, P2 <sub>1</sub> /n
Dimensiones de la celda unitaria	a = 9,709(15) Å b = 9,263(13) Å c = 18,71(3) Å alfa = 90° beta = 101,79(2)° gamma = 90°
Volumen	1647(4) Å <sup>3</sup>
Z, Densidad calculada	4, 1,223 g/cm <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0,086 mm <sup>-1</sup>
F(000)	648
Tamaño del crystal	0,2 x 0,2 x 0,2 mm
Temperatura de la medición	19,85 °C (293 K)
Intervalo theta para la colección de datos	de 2,22 a 25,00 grados
Índices limitantes	-11 ≤ h ≤ 7; -11 ≤ k ≤ 8; -22 ≤ l ≤ 19
Reflexiones recogidas / única	5729 / 2880 [R(int) = 0,03001]
Complejidad hasta theta = 25,00	99,5 %
Método de perfeccionamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	2880 / 0 / 199
Bondad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,087
Índices R final [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0622, wR <sub>2</sub> = 0,1454
Índices R (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0,0980, wR <sub>2</sub> = 0,1692
Dif. mayor máximo y mínimo	0,230 y -0,145 eÅ <sup>-3</sup>

## REIVINDICACIONES

1. Complejo de agomelatina-urea.
- 5 2. El complejo de agomelatina-urea de la reivindicación 1, que está aislado.
3. El complejo de agomelatina-urea de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que las moléculas de urea y de agomelatina están presentes en una relación equimolar (1:1).
- 10 4. Una forma cristalina del complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por datos seleccionados de: un patrón de XRD de polvo con máximos a  $9,52^\circ$ ,  $13,28^\circ$ ,  $15,51^\circ$ ,  $21,30^\circ$  y  $22,75^\circ$   $2\theta \pm 0,2^\circ$   $2\theta$ ; un patrón de XRD de polvo esencialmente como se representa en la Figura 1; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de estado sólido con máximos a 21,4, 54,7, 130,4, 133,8, 157,4, 172,6, 199,7 y 203,7 ppm; un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  esencialmente como se representa en la Figura 3; y cualquier combinación de los mismos.
- 15 5. La forma cristalina del complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un patrón de XRD de polvo con máximos a  $9,52^\circ$ ,  $13,28^\circ$ ,  $15,51^\circ$ ,  $21,30^\circ$  y  $22,75^\circ$   $2\theta \pm 0,2^\circ$   $2\theta$ .
- 20 6. La forma cristalina del complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un patrón de XRD de polvo esencialmente como el representado en la Figura 1.
7. La forma cristalina del complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido con máximos a 21,4; 54,7; 130,4; 133,8; 157,4; 172,6; 199,7 y 203,7 ppm.
- 25 8. La forma cristalina del complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por un espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  esencialmente como el representado en la Figura 3.
- 30 9. Uso del complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de agomelatina.
10. Una composición farmacéutica que comprende el complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 11. Uso del complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la fabricación de un medicamento.
12. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica que comprende combinar el complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 13. El complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso como un medicamento.
- 45 14. El complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de la depresión.
- 50 15. El complejo de agomelatina-urea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una forma cristalina del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de la depresión.



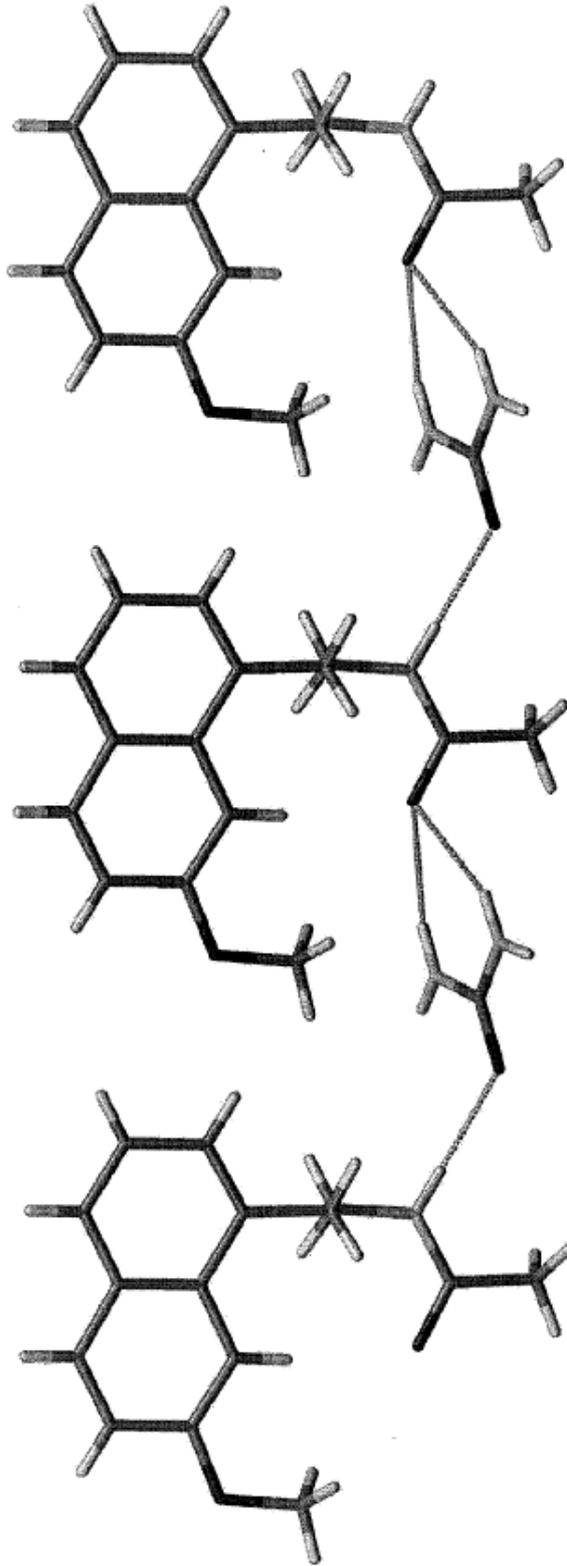


Figura 2

Figura 3

