



УКРАЇНА

(19) UA (11) 97619 (13) C2

(51) МПК

C07C 231/12 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ГІДРОГАЛОГЕНІДНИЙ КОМПЛЕКС АГОМЕЛАТИНУ І СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) а201111232

(22) 26.02.2010

(24) 27.02.2012

(86) РСТ/CN2010/070780, 26.02.2010

(31) 200910046782.1

(32) 27.02.2009

(33) CN

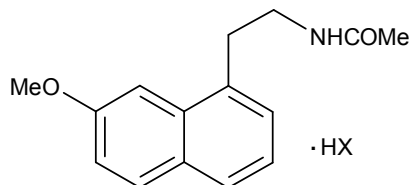
(46) 27.02.2012, Бюл.№ 4, 2012 р.

(72) ЖАНГ ПЕНГ, CN, ШАН ХАНБІН, CN, ЙУАН ЖЕДОНГ, CN, ДЖІАНГ КСУДОНГ, CN, ХУАНГ ЙУ, CN, ВАНГ ХУБО, CN, КАО КСУФЕНГ, CN, ЧЕНГ КСІНГДОНГ, CN, ПАН ХОНГДЖУАН, CN, ЙУ КСІОНГ, CN

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(56) CN 101041629 A, 26.09.2007

(57) 1. Гідрогалогенідний комплекс агомелатину, який має наступну структуру:



в якій Х являє собою галоген.

2. Гідрогалогенідний комплекс агомелатину за п. 1, в якому Х являє собою Cl або Br.

3. Спосіб одержання гідрогалогенідного комплексу агомелатину, вказаного у п. 1 або п. 2, в якому агомелатин піддають реакції з НХ у будь-якій формі для одержання комплексу.

4. Спосіб одержання гідрогалогенідного комплексу агомелатину за п. 3, в якому агомелатин розчиняють в органічному розчиннику перед тим, як через нього барботують газ НХ і осаджують кристал.

5. Спосіб одержання гідрогалогенідного комплексу агомелатину за п. 3, в якому агомелатин додають до органічного розчину, який містить НХ, перед тим, як кристал осаджують.

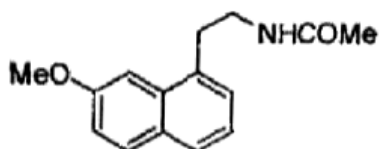
6. Спосіб одержання гідрогалогенідного комплексу агомелатину за п. 4, в якому барботують газ НХ доти, доки розчин не стане насиченим.

Галузь техніки

Даний винахід стосується комплексу агомелатину і способу його одержання.

Рівень техніки

Структура агомелатину (1), з хімічним найменуванням N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, представлена формулою II нижче. Агомелатин розповсюджується під торговою маркою Valdoxan французькою компанією Servier як агоніст мелатоніну і антагоніст рецептора 5HT_{2C} для лікування депресії, покращення сну і підтримання статевої функції.



(II)

Беручи до уваги фармацевтичне значення цієї сполуки, виключно важливим завданням було одержання сполуки або її комплексу з кращим ступенем чистоти, розчинності і можливістю бути легко відтвореною у промисловому масштабі.

Короткий виклад суті даного винаходу

Задачею даного винаходу є забезпечити гідрогалогенідний комплекс агомелатину, який має кращу розчинність, стабільність і кращий ступінь чистоти, що робить його більш придатним для застосування у фармацевтичних препаратах, які містять агомелатин. Також задачею даного винаходу є забезпечити спосіб одержання вказаного гідрогалогенідного комплексу агомелатину.

Коли заявники за даним винаходом намагались очистити агомелатиновий продукт, вони несподівано виявили, що агомелатин може утворювати фізично і хімічно стабільний комплекс, коли його змішують із неорганічними кислотами, такими

(13) C2

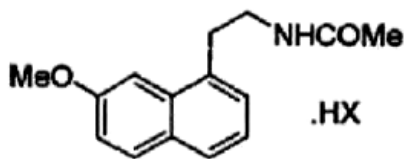
(11) 97619

(19) UA

як хлористоводнева кислота (HCl), бромистоводнева кислота (HBr) і йодистоводнева кислота (HI). Вказаний комплекс є придатним для приготування фармацевтичних композицій.

Однак, коли використовували інші звичайні неорганічні кислоти (такі як сірчана кислота, фосфорна кислота, перхлорна кислота) або органічні кислоти (такі як оцтова кислота, щавлева кислота, винна кислота, фумарова кислота), було важко одержати комплекс.

Вказаний гідрогалогенідний комплекс агомелатину має наступну структуру:



в якій X являє собою галоген, переважно Cl або Br.

Даний винахід забезпечує спосіб одержання вказаного гідрогалогенідного комплексу агомелатину, в якому агомелатин піддають реакції з HX у будь-якій формі для одержання комплексу. У цьому способі агомелатин можуть розчиняти в органічному розчиннику перед тим, як в нього барботують HX і кристал, який випадає в осад, промивають і висушують; альтернативно, агомелатин можуть додавати в органічний розчин, який містить HX, і кристал, який випадає в осад, промивають і висушують. Концентрація HX повинна бути як мінімум такою, яка є необхідною для осадження комплексу. Результати багатьох експериментів показали, що HCl в етилацетаті (HCl/EtOAc) дає комплекс з найбільшим виходом. Таким чином, найбільш переважним способом є додавання агомелатину до розчину HCl в EtOAc, що дає можливість цілковито продукту кристалізуватись, після чого його промивають і висушують.

В даному способі одержання гідрогалогенідних комплексів агомелатину немає обмеження щодо того, який органічний розчинник необхідно використовувати, поки він здатний розчиняти реагенти, агомелатин і HX, і дозволяє осаджувати комплекс. Вказаний розчинник можуть вибирати з етилацетату, метилацетату, n-бутилацетату, ацетону, ацетонітрилу і подібного, при цьому переважним є етилацетат. Однак, розчинники з низькою полярністю, такі як спирти (етанол, метанол і т.д.), ДМФ, ДМСО не є придатними.

Переваги даного винаходу

Даний винахід є переважним в тому, що винахідники виявили, що серед такої множини звичайних кислот, агомелатин може реагувати лише з гідрогалогенідом для утворення стабільного комплексу, фізичні властивості якого, такі як стабільність, розчинність і гігроскопічність, є кращими, ніж такі ж властивості продуктів агомелатину з будь-якою іншою кислотою. Даний спосіб також є менш важким, ніж у випадку, коли використовують інші кислоти.

Гідрогалогенідний комплекс агомелатину, який одержують відповідно до способу за даним вина-

ходом, є більш розчинним, більш стабільним і має кращий ступінь чистоти, ніж агомелатин сам по собі, що робить його більш придатним для застосування у фармацевтичних препаратах. В доповнення, продукт з кращим ступенем чистоти можуть одержувати за допомогою неускладненого способу без залучення додаткових важких етапів.

Суть винаходу

Наступні приклади призначені для ілюстрації даного винаходу, в той час як конкретні параметри і етапи не мають на увазі обмеження відповідного обсягу захисту даного винаходу.

Приклад 1:

1,0 г агомелатину розчиняють у 10 мл EtOAc при перемішуванні, сухий газ HCl барботують через розчин повільно при кімнатній температурі доти, доки розчин не припинить збільшуватись за вагою. Суміш потім фільтрують, тверду речовину промивають двічі 2 мл EtOAc і висушують при 30°C для одержання 1,05 г твердої речовини білого кольору (чистота: 99,7%).

Аналітичні результати: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl)

Підраховано: Cl% (12,69%)

Знайдено: Cl% (12,44%)

Точка плавлення: 64-66°C.

Приклад 2:

3,0 г агомелатину розчиняють у 30 мл EtOAc при перемішуванні, сухий газ HCl барботують через розчин при кімнатній температурі доти, доки розчин не припинить збільшуватись за вагою. Суміш потім фільтрують, тверду речовину промивають двічі 5 мл EtOAc і висушують при 30°C для одержання 3,2 г твердої речовини білого кольору (чистота: 99,8%).

Аналітичні результати: (O₁₅H₁₇NO₂·HCl)

Підраховано: Cl% (12,69%)

Знайдено: Cl% (12,60%)

Точка плавлення: 64-66°C.

Приклад 3:

10 г агомелатину розчиняють у 100 мл EtOAc при перемішуванні, сухий газ HCl барботують через розчин при кімнатній температурі доти, доки розчин не припинить збільшуватись за вагою. Суміш потім фільтрують, тверду речовину промивають двічі 10 мл EtOAc і висушують при 30°C для одержання 10,8 г твердої речовини білого кольору (чистота: 99,8%).

Аналітичні результати: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl)

Підраховано: Cl% (12,69%)

Знайдено: Cl% (12,21%)

Точка плавлення: 64-66°C.

Приклад 4:

10 г агомелатину додають до 100 мл розчину EtOAc, насиченого газом HCl. Суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі і потім фільтрують, тверду речовину промивають двічі 10 мл EtOAc і висушують при 30°C для одержання 10,9 г твердої речовини білого кольору (чистота: 99,8%).

Аналітичні результати: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl)

Підраховано: Cl% (12,69%)

Знайдено: Cl% (12,39%)

Точка плавлення: 64-66°C.

Приклад 5:

Відповідно до способу одержання агомелатину, розкритого в патенті КНР № CN1680284A, розчин 17,3 г 2-(7-метокси-1-нафтил)етиламін гідрохлориду і 6,6 г ацетату натрію в етанолі додають до реактора, потім додають 7,9 г ангідриду оцтової кислоти при перемішуванні. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником і потім додають 60 мл води. Суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину відфільтровують. Фільтрат екстрагують тричі 20 мл EtOAc і об'єднані екстракти випаровують досуха. Одержану тверду речовину потім розчиняють у 100 мл EtOAc при перемішуванні; сухий газ HCl барботують через розчин при кімнатній температурі доти, доки розчин не припинить збільшуватись за вагою. Суміш потім фільтрують, тверду речовину промивають двічі 10 мл EtOAc і висушують при 30°C для одержання 18,5 г твердої речовини білого кольору (вихід: 91%; чистота: 99,1%).

Аналітичні результати: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl)

Підраховано: Cl% (12,69%)

Знайдено: Cl% (12,57%)

Точка плавлення: 64-66°C.

Приклад 6:

Відповідно до способу одержання агомелатину, розкритого в патенті КНР № CN1680284A, розчин 17,3 г 2-(7-метокси-1-нафтил)етиламін гідрохлориду і 6,6 г ацетату натрію в етанолі додають до реактора, потім додають 7,9 г ангідриду оцтової кислоти при перемішуванні. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником і потім додають 60 мл води. Суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду речовину відфільтровують. Фільтрат екстрагують тричі 20 мл EtOAc і об'єднані екстракти випаровують досуха. Одержану тверду речовину потім додають до 100 мл розчину EtOAc, насиченого газом HCl, і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш потім фільтрують, тверду речовину промивають двічі 10 мл EtOAc і висушують при 30°C для одержання 18,7 г твердої речовини білого кольору (вихід: 92%; чистота: 99,8%).

Аналітичні результати: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl)

Підраховано: Cl% (12,69%)

Знайдено: Cl% (12,70%)

Точка плавлення: 64-66°C.

Приклад 7:

10 г агомелатину розчиняють у 100 мл EtOAc при перемішуванні, і сухий газ HBr барботують через розчин при кімнатній температурі доти, доки

він не припинить збільшуватись за вагою. Суміш потім фільтрують, тверду речовину промивають двічі 10 мл EtOAc і висушують при 30°C для одержання 11,2 г твердої речовини білого кольору (чистота: 99,3%).

Аналітичні результати: (C₁₅H₁₇NO₂·HCl)

Підраховано: Br% (24,6%)

Знайдено: Br% (23,8%)

Точка плавлення: 85-87°C.

Приклад 8:

1 г агомелатину розчиняють у 10 мл EtOAc при перемішуванні і концентровану H₂SO₄ додають краплями при кімнатній температурі. Протягом всього способу тверда речовина не випадає в осад.

Приклад 9:

1 г агомелатину розчиняють у 10 мл EtOAc при перемішуванні і концентровану H₂SO₄ додають краплями при -10°C. Протягом всього способу тверда речовина не випадає в осад.

Приклад 10:

1 г агомелатину розчиняють у 10 мл EtOAc при перемішуванні і льодяну оцтову кислоту додають краплями при -10°C. Протягом всього способу тверда речовина не випадає в осад.

Приклад 11:

1 г агомелатину розчиняють у 10 мл EtOAc при перемішуванні і фумарову кислоту додають краплями при -10°C. Протягом всього способу тверда речовина не випадає в осад.

Спосіб детектування

Комплекси агомелатину з HCl і HBr обидва було вміщено в інкубатор при 40°C на 30 днів. Після цього досліджують стабільність цих кристалів, використовуючи ВЕРХ.

1. Визначення ступеню чистоти

Умови ВЕРХ: C18 колонка; рухлива фаза: 10 мМ/л фосфатного буфера (доведеного до pH 7,0 NaOH) : ацетонітрил = 2:7 (об./об.); температура колонки: 40°C; довжина хвилі детектування: 220 нм; використовують спосіб внутрішнього стандарту.

Кожен продукт розчиняють у рухливій фазі при 1 мг/мл. 10 мкл ін'єктують у хроматограф і зчитують хроматограми.

2. Визначення вмісту

Такий же спосіб було використано для дослідження чистоти, окрім того, що застосовували зовнішній стандарт. Результати наведені у таблиці нижче:

Таблиця 1

Комплекс агомелатину	День 0	День 5	День 10	День 30
Агомелатин HCl	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%
Агомелатин HBr	99,3%	99,3%	99,3%	99,3%

3. Розчинність у воді

В аналізі використовують ВЕРХ з методом зовнішнього стандарту. Результати наведені нижче.

Таблиця 2

Зразок	Агомелатин	Агомелатин HBr	Агомелатин HCl
Чистота	99,79%	99,77%	99,82%
Розчинність (мг/мл)	1,11	2,14	1,60

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601