



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102816** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 213/00**

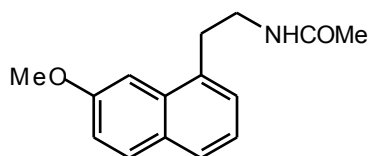
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2009 08223</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Мартан Дам'єн (FR), Кокерель Жерар (FR), Ліноль Жюлі (FR), Ланглуа Паскаль (FR)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>04.08.2009</b>	(73) Власник(и):	<b>ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex, France (FR)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>27.08.2013</b>	(74) Представник:	<b>Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>08.04466</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>UA 78825 C2; 07.11.2000; 7 арк. EP 1714647 A; 25.10.2005; 7 арк. WO 2005/002562 A1; 13.01.2005; 22 арк. EP 0447285 A1; 18.09.1991; 38 арк. EP 1564202 A1; 17.08.2005; 15 арк.</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>05.08.2008</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>FR</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>10.02.2010, Бюл.№ 3</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.08.2013, Бюл.№ 16</b>		

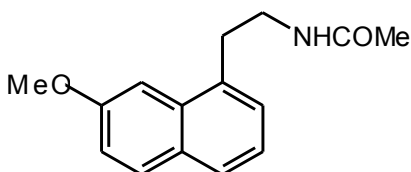
## (54) СПОСІБ СИНТЕЗУ КРИСТАЛІЧНОЇ ФОРМИ V АГОМЕЛАТИНУ

### (57) Реферат:

Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



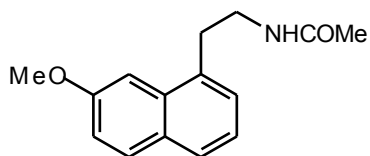
. (I)



UA 102816 C2



Даний винахід стосується нового способу одержання кристалічної форми V агомелатину, N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, формули (I):



(I)

Агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, має цінні фармакологічні властивості.

Дійсно, він має подвійні характеристики, являючись, з одного боку, агоністом рецепторів мелатонінергічної системи та, з іншого боку, антагоністом рецептора 5-HT<sub>2C</sub>. Ці властивості забезпечують його активний вплив на центральну нервову систему та, зокрема, під час лікування глибокої депресії, сезонного афективного розладу, порушень сну, серцево-судинної патології, патології травної системи, безсоння та втоми внаслідок порушення добового ритму організму, порушень апетиту та ожиріння.

Агомелатин, його одержання та застосування у терапії були описані у Європейському патенті EP 0 447 285.

Зважаючи на фармацевтичну цінність цієї сполуки, виключно важливою задачею було її одержання з відмінною чистотою і, особливо, у відмінно відтворюваній формі, що має цінні характеристики, дозволяючи зберігати її протягом тривалого часу без особливих вимог до рівнів температури, світла, вологості і кисню.

Заявка на патент EP 1 752 443 розкриває добре визначену кристалічну форму агомелатину, кристалічну форму V, яка характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка вимірювалась із застосуванням дифрактометра Siemens D5005 (мідний антикатод) і виражена на основі міжплощинної відстані d, кута Бреґґа 2 тета і відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

2-тета (°) експ.	d (Å) експ.	Інтенсивність (%)
9,84	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

Ця відмінно визначена кристалічна форма, яку одержують з можливістю відтворення, має дуже цінні морфологічні властивості з, особливо, питомою площею поверхні, яка є значно більшою, ніж для інших розкритих форм. Тим не менш, вона має стабільність протягом часу, що є достатньо коротким і, у будь-якому випадку, менше ніж 6 місяців.

На даний момент Заявник розробив новий спосіб одержання агомелатину в кристалічній формі V з відмінною можливістю відтворення, при цьому підвищується її стабільність протягом часу. Цей спосіб відповідним чином дає можливість одержати агомелатин у кристалічній формі V з властивостями, що є сумісними з його фармацевтичним застосуванням. Раніше було можливо одержати форму V тільки шляхом так званого "високоенергетичного" розмелювання або за допомогою затравлювання, використовуючи структурно чисту форму, яку було одержано шляхом розмелювання.

На даний момент Заявник несподівано виявив, що можна одержувати цю форму за допомогою сушіння розпилюванням. Сушіння розпилюванням фактично являє собою методику,

звичайно застосовувану для одержання твердих частинок невеликого розміру. Часто одержаний в результаті матеріал є аморфним (Amorphous state, Polymorphism in pharmaceutical industry, Ed. R. Hilfiker, Wiley-VCH Weinheim 2006, Chapter X, p.259-285, S. Petit and G. Coquerel). На відміну від цього, в даному винаході сушіння розпилюванням дає можливість одержати добре визначену кристалічну форму, форму V, яка крім того, однак, має кращу стабільність з часом.

Більш конкретно, даний винахід стосується нового способу одержання агомелатину формули (I) у кристалічній формі V, який відрізняється тим, що розчин агомелатину, який було розчинено в одному або двох розчинниках, що є змішуваними у будь-яких пропорціях і точка кипіння яких є меншою ніж 120 °C, розпилюють у розпилювальній сушарці.

Сушіння розпилюванням являє собою методику, що зазвичай використовується у сільськогосподарському, харчовому і фармацевтичному секторах для сушіння розчину, який розпилюють в потоці гарячого газу. На практиці, газ, використаний для сушіння розчину, являє собою повітря, але певні способи фармацевтичного виробництва, що застосовують органічні розчинники, вимагають використання інертного газу як сушильного газу, уникаючи таким чином певних процесів розкладання.

Процедури кристалізації відповідно до даного винаходу переважно проводять за допомогою розпилювальної сушарки. Навіть більш переважно, розпилення за допомогою даного винаходу проводять відповідно до принципу розпилення за допомогою сопла з прямоютоком і, більш переважно, з супутнім потоком, інакше кажучи розпилюваний розчин і сушильний газ рухаються в одному й тому ж напрямі.

Переважно, газ, який використовують, являє собою стиснене повітря або інертний газ, такий як, наприклад, азот.

Переважні розчинники для способу за даним винаходом являють собою етанол, воду, ізопропіловий ефір, метанол, етилацетат або ацетон.

Мінімальна концентрація використаного розчину агомелатину складає 5 г/л, і, більш переважно, використовують 10 г/л.

Переважно, температура на вході для способу за даним винаходом складає від 70 °C до 120 °C.

У способі кристалізації за даним винаходом можливе застосування агомелатину формули (I), одержаного будь-яким способом.

Приклади, викладені нижче, демонструють даний винахід, але жодним чином не обмежують його.

Приклад 1: Кристалічна форма V N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил] ацетаміду

10 г/л розчин агомелатину в суміші етанол/ізопропіловий ефір (50/50: об./об.) вміщують в розпилювач BUCHI 190 Mini Spray Dryer type. Температура на вході сушильної камери складає 90 °C, а температура на виході складає 66 °C. Розпилюваний порошок збирають у збиральній чаші і характеризують наступними кристалографічними даними:

1) діаграма, одержана з використанням дифрактометра Siemens D5005 з 2 $\theta$  кутовим діапазоном 3°-30°, крок 0,04° і 4 с за крок:

- кристалічна структура елементарного осередку: моноклінна;
- параметри елементарного осередку: a = 11,967 Å, b = 17,902 Å, c = 15,423 Å,  $\beta$  = 124,5°;
- просторова група: P2<sub>1</sub>/n;
- кількість молекул в елементарному осередку: 8 (Z' = 2);
- об'єм елементарного осередку: Уелементарний осередок = 2720,0 Å<sup>3</sup>.

2) наступна порошкова рентгенівська дифрактограма, яка вимірювалась із застосуванням дифрактометра Siemens D5005 (мідний антикатод) і виражена на основі міжплощинної відстані d, кута Бреґга 2 тета і відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

2-тета (°) експ.	d (Å) експ.	Інтенсивність (%)	2-тета (°) підрах.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,43
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

Продовження

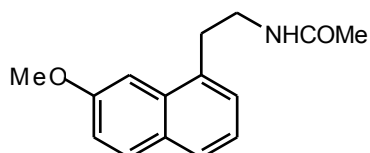
2-тета (°) експ.	d (Å) експ.	Інтенсивність (%)	2-тета (°) підрах.
23,07	3,852	39	23,11
23,44	3,792	36	23,48
24,28	3,663	58	24,27
25,10	3,545	19	25,18
26,02	3,422	15	26,02
26,82	3,322	19	26,85
27,51	3,239	16	27,56

Приклад 2: Стабільність з часом кристалічної форми V, одержаної шляхом розпилення, N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

- 5 Зразок 1 г сполуки, одержаної у Прикладі 1, вміщують у звичайні умови зберігання: тиск і температура навколишнього середовища. Через 21 місяць дифрактограма зразка, який було одержано, не змінювалась і зберігала характеристики одержаної форми V.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Спосіб одержання кристалічної форми V агомелатину формули (I):



який **відрізняється** тим, що розчин агомелатину, який було розчинено в одному або двох розчинниках, що є змішуваними у будь-яких пропорціях і точка кипіння яких є меншою ніж 120 °C, розпилюють у розпилювальній сушарці.

- 15 2. Спосіб одержання кристалічної форми V сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що одержана сполука має наступну порошкову рентгенівську дифрактограму, виміряну із застосуванням дифрактометра Siemens D5005 (мідний антикатод) і виражену на основі міжплощинної відстані d, кута Бреґа 2 тета і відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

2-тета (°) експ.	d (Å) експ.	Інтенсивність (%)	2-тета (°) підрах.
9,84	8,979	17	9,85
12,40	7,134	15	12,43
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. Спосіб одержання кристалічної форми V сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що використані розчинники являють собою етанол та ізопропіловий ефір.

4. Спосіб одержання кристалічної форми V сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що використаний газ являє собою азот.

- 25 5. Спосіб одержання кристалічної форми V сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що мінімальна концентрація використаного розчину агомелатину складає 5 г/л.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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