



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1008767-2 B1



(22) Data do Depósito: 26/02/2010

(45) Data de Concessão: 15/06/2021

(54) Título: COMPLEXO DE HALETO DE HIDROGÊNIO DE AGOMELATINA E PREPARAÇÃO DO MESMO

(51) Int.Cl.: C07C 231/12; C07C 233/18.

(30) Prioridade Unionista: 27/02/2009 CN 2009 10046782.1.

(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER.

(72) Inventor(es): PENG ZHANG; HANBIN SHAN; ZHEDONG YUAN; XUDONG JIANG; YU HUANG; HUBO WANG; XUFENG CAO; XINGDONG CHENG; HONGJUAN PAN; XIONG YU.

(86) Pedido PCT: PCT CN2010070780 de 26/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/097052 de 02/09/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/08/2011

(57) Resumo: COMPLEXO DE HALETO DE HIDROGÊNIO DE AGOMELATINA E PREPARAÇÃO DO MESMO A presente invenção refere-se a um complexo de agomelatina e a preparação do mesmo. O complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina obtido através do presente método é mais solúvel, mais estável e de maior pureza do que a própria agomelatina, tomando-o mais adequado para uso em preparações farmacêuticas. Usando esse método, podem ser obtidos produtos de alta pureza através de um processo simples, sem precisar incorrer em etapas complicadas posteriores.

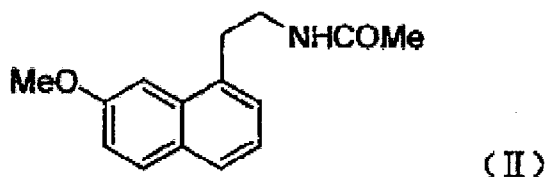
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPLEXO DE HALETO DE HIDROGÊNIO DE AGOMELATINA E PREPARAÇÃO DO MESMO**".

Campo Técnico

5 A presente invenção refere-se a um complexo de agomelatina e à sua preparação.

Antecedentes Técnicos

A estrutura da agomelatina (1), com o nome químico de N-[2-(7-metóxi-1-naftil)etil]-acetamida, é mostrada pela fórmula II abaixo. Ela é comercializada sob o nome comercial de Valdoxan pela companhia francesa Servier como um agonista da melatonina e antagonista do receptor 5HT_{2C}, para o tratamento da depressão, intensificação do sono e manutenção da função sexual.



15 Em vista de seu valor farmacêutico, é importante, portanto, ser capaz de produzir um composto ou seu complexo com maior pureza, solubilidade e desempenho mais reprodutível.

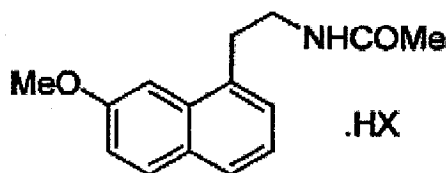
Sumário da Invenção

O objetivo da presente invenção é fornecer um complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina que é mais solúvel, mais estável e de maior pureza, tornando-o mais adequado para ser usado em preparações farmacêuticas que contenham agomelatina. Um objetivo adicional da presente invenção é fornecer um método de preparação do dito complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina.

25 Quando os presentes inventores tentaram purificar o produto agomelatina, eles descobriram, surpreendentemente, que a agomelatina pode formar um complexo fisicamente e quimicamente estável quando misturada com ácidos inorgânicos, tais como o ácido hidrolórico (HCl), ácido hidrobromico (HBr) e ácido hidroiódico (HI). O dito complexo é adequado para a preparação de composições farmacêuticas. Entretanto, quando outros áci-

dos inorgânicos convencionais (tais como ácido sulfúrico, ácido fosfórico e ácido perclórico) ou ácidos orgânicos (tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido fumárico) foram usados, não foi fácil produzir o complexo.

- 5 O dito complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina tem a seguinte estrutura:



em que X é halogênio, preferivelmente Cl ou Br.

- A presente invenção fornece um método de preparação para o dito complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina, em que a agomelatina é reagida com HX em qualquer forma para produzir o complexo. No processo, a agomelatina pode ser dissolvida em um solvente orgânico antes que HX seja borbulhado nela e o cristal precipitado seja lavado e seco; alternativamente, a agomelatina pode ser adicionada a uma solução orgânica que contenha HX e o cristal precipitado é lavado e seco. A concentração de HX deve ser o mínimo necessário para a precipitação do complexo. Os resultados de vários experimentos mostraram que HCl em acetato de etila (HCl/EtOAc) produz o complexo com o rendimento mais alto. Portanto, o método mais preferido é adicionar a agomelatina a solução de HCl em EtOAc para permitir que o produto alvo cristalize, o qual é lavado e seco posteriormente.

- No presente método de preparação de complexos de haleto de hidrogênio de agomelatina, não há restrição em relação ao solvente orgânico usado, desde que ele seja capaz de dissolver os reagentes, agomelatina e HX, e permitir a precipitação do complexo. O dito solvente pode ser selecionado entre acetato de etila, acetato de metila, acetato de n-butila, acetona, acetonitrila e similares, sendo o acetato de etila o mais preferido. Entretanto, solventes de baixa polaridade tais como alcoóis (etanol e metanol), DMF, DMSO não são adequados.

30 Benefícios da invenção

A presente invenção é vantajosa já que os inventores encontraram que, entre vários ácidos convencionais, a agomelatina pode reagir apenas com haleto de hidrogênio para formar um complexo estável, cujas propriedades físicas, tal como a estabilidade, solubilidade e higroscopicidade, são melhores do que aqueles produtos de agomelatina com qualquer outro ácido. O processo também é menos complicado do que se outros ácidos fossem usados.

O complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina produzido de acordo com o presente método é mais solúvel, mais estável e de maior pureza que a própria agomelatina, tornando-o mais adequado para ser usado em preparações farmacêuticas. Adicionalmente, pode ser obtido um produto de alta pureza através de um processo simples, sem precisar incorrer em etapas complicadas adicionais.

Conteúdo da Invenção

Os exemplos a seguir são designados para ilustrar adicionalmente a presente invenção, nos quais os parâmetros e etapas específicas não são pretendidos limitar o escopo de proteção da presente invenção.

Exemplo 1:

1,0 g de agomelatina foi dissolvido em 10 ml de EtOAc com agitação, gás HCl seco foi borbulhado através da solução, lentamente, em temperatura ambiente até que a solução parasse de ganhar peso. A mistura foi filtrada depois, o sólido foi lavado duas vezes com 2 ml de EtOAc e seco a 30°C para fornecer 1,05 g de um sólido branco (pureza: 99,7%).

Resultados Analíticos: (C₁₅H₁₇NO₂•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,44%)

Ponto de fusão: 64-66°C

Exemplo 2:

3,0 g de agomelatina foram dissolvidos em 30 ml de EtOAc com agitação, gás HCl seco foi borbulhado através da solução em temperatura ambiente até que a solução parasse de ganhar peso. A mistura foi filtrada depois, o sólido foi lavado duas vezes com 5 ml de EtOAc e seco a 30°C

para fornecer 3,2 g de um sólido branco (pureza: 99,8%).

Resultados Analíticos: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,60%)

5 Ponto de fusão: 64-66°C

Exemplo 3:

10 10 g de agomelatina foram dissolvidos em 100 ml de EtOAc com agitação, gás HCl seco foi borbulhado através da solução, lentamente, em temperatura ambiente até que a solução parasse de ganhar peso. A mistura foi filtrada depois, o sólido foi lavado duas vezes com 10 ml de EtOAc e seco a 30°C para fornecer 10,8 g de um sólido branco (pureza: 99,8%).

Resultados Analíticos: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,21%)

15 Ponto de fusão: 64-66°C

Exemplo 4:

20 10 g de agomelatina foram adicionados a 100 ml de uma solução saturada com gás HCl de EtOAc. A mistura foi agitada por 1 h em temperatura ambiente e depois filtrada, o sólido foi lavado duas vezes com 10 ml de EtOAc e seco a 30°C para fornecer 10,9 g de um sólido branco (pureza: 99,8%).

Resultados Analíticos: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,39%)

25 Ponto de fusão: 64-66°C

Exemplo 5:

30 De acordo com o método de preparação de agomelatina descrito na Patente Chinesa CN1680284A, uma solução de 17,3 g de hidrocloreto de 2-(7-metóxi-1-naftil)etilamina e 6,6 g de acetato de sódio em etanol foi adicionada a um reator, depois 7,9 g de anidrido acético foram adicionados com agitação. A mistura foi aquecida até refluir e depois 60 ml de água foram adicionados. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o sólido foi

filtrado. O filtrado foi extraído três vezes com 20 ml de EtOAc e os extratos combinados foram evaporados até secar. O sólido obtido foi dissolvido em 100 ml de EtOAc com agitação; gás HCl seco foi borbulhado através da solução em temperatura ambiente até que a solução parasse de ganhar peso.

- 5 A mistura foi filtrada depois, o sólido foi lavado duas vezes com 10 ml de EtOAc e seco a 30°C para fornecer 18,5 g de um sólido branco (rendimento: 91%; pureza: 99,1%).

Resultados Analíticos: (C₁₅H₁₇NO₂•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

- 10 Encontrado: Cl% (12,57%)

Ponto de fusão: 64-66°C

Exemplo 6:

- De acordo com o método de preparação de agomelatina descrito na Patente Chinesa CN1680284A, uma solução de 17,3 g de hidrocloreto de 2-(7-metóxi-1-naftil)etilamina e 6,6 g de acetato de sódio em etanol foi adicionada a um reator, depois 7,9 g de anidrido acético foram adicionados com agitação. A mistura foi aquecida até refluir e depois 60 ml de água foram adicionados. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e o sólido foi filtrado. O filtrado foi extraído três vezes com 20 ml de EtOAc e os extratos combinados foram evaporados até secar. O sólido obtido foi dissolvido em 100 ml de EtOAc com agitação; gás HCl seco foi borbulhado através da solução em temperatura ambiente até que a solução parasse de ganhar peso. A mistura foi filtrada depois, o sólido foi lavado duas vezes com 10 ml de EtOAc e seco a 30°C para fornecer 18,7 g de um sólido branco (rendimento: 92%; pureza: 99,8%).
- 15 20 25

Resultados Analíticos: (C₁₅H₁₇NO₂•HCl)

Calculado: Cl% (12,69%)

Encontrado: Cl% (12,70%)

Ponto de fusão: 64-66°C

- 30 Exemplo 7:

10 g de agomelatina foram dissolvidos em 100 ml de EtOAc com agitação e gás HBr seco foi borbulhado através da solução em temperatura

ambiente até que ela parasse de ganhar peso. A mistura foi filtrada depois, o sólido foi lavado duas vezes com 10 ml de EtOAc e seco a 30°C para fornecer 11,2 g de um sólido branco (pureza: 99,3%).

Resultados Analíticos: (C₁₅H₁₇NO₂•HCl)

5 Calculado: Br% (24,6%)

Encontrado: Br% (23,8%)

Ponto de fusão: 85-87°C

Exemplo 8:

10 1g de agomelatina foi dissolvido em 10 ml de EtOAc com agitação e H₂SO₄ concentrado foi adicionado por gotejamento em temperatura ambiente. Nenhum sólido precipitou durante o processo inteiro.

Exemplo 9:

15 1g de agomelatina foi dissolvido em 10 ml de EtOAc com agitação e H₂SO₄ concentrado foi adicionado por gotejamento a -10°C. Nenhum sólido precipitou durante o processo inteiro.

Exemplo 10:

1g de agomelatina foi dissolvido em 10 ml de EtOAc com agitação e ácido acético glacial foi adicionado por gotejamento a -10°C. Nenhum sólido precipitou durante o processo inteiro.

20 Exemplo 11:

1g de agomelatina foi dissolvido em 10 ml de EtOAc com agitação e ácido fumárico foi adicionado por gotejamento a -10°C. Nenhum sólido precipitou durante o processo inteiro.

Método de detecção

25 Os complexos de agomelatina com HCl e HBr foram ambos colocados em uma incubadora a 40°C por 30 dias. Depois desse período, a estabilidade desses cristais foi estudada usando HPLC.

1. Determinação da pureza

30 Condições de HPLC: coluna C18; fase móvel: tampão fosfato 10 mM/L (ajustado para pH 7.0 com NaOH) : acetonitrila = 2:7 (v/v); temperatura da coluna: 40°C; comprimento de onda de detecção: 220 nm; foi usado o método do padrão interno.

Os produtos foram dissolvidos, cada um na fase móvel em 1 mg/mL. 10 µL foram injetados no cromatógrafo e os cromatogramas foram registrados.

2. Determinação do conteúdo

- 5 O mesmo método foi usado para o teste de pureza, exceto pelo fato de que um padrão externo foi usado. Os resultados são mostrados na tabela abaixo:

Tabela 1

Complexo de Agomelatina	Dia 0	Dia 5	Dia 10	Dia 30
Agomelatina·HCl	99,8%	99,8%	99,8%	99,8%
Agomelatina·HBr	99,3%	99,3%	99,3%	99,3%

3. Solubilidade em água

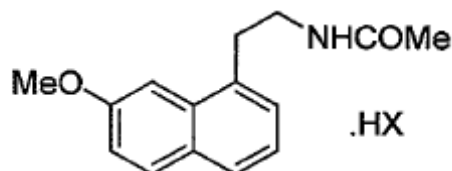
- 10 HPLC com padrão externo foi usada na análise. Os resultados são mostrados abaixo:

Tabela 2

Amostra	Agomelatina	Agomelatina·HBr	Agomelatina·HCl
Pureza	99,79%	99,77%	99,82%
Solubilidade (mg/ml)	1,11	2,14	1,60

REIVINDICAÇÕES

1. Complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina, caracterizado pelo fato de que apresenta a seguinte estrutura:



5 em que X é halogênio.

2. Complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é Cl ou Br.

3. Método de preparação do complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a agomelatina é reagida com HX em qualquer forma para produzir o complexo.

4. Método de preparação do complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a agomelatina é dissolvida em um solvente orgânico previamente, o gás HX é borbulhado através da solução e o cristal é precipitado.

5. Método de preparação do complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a agomelatina é adicionada a uma solução orgânica que contenha HX antes do cristal ser precipitado.

6. Método de preparação do complexo de haleto de hidrogênio de agomelatina de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o gás HX é borbulhado através da solução até que a solução esteja saturada.