

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 024650

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.10.31

(51) Int. Cl. *C07C 231/00* (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)

(21) Номер заявки
201400188

(22) Дата подачи заявки
2011.08.03

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФОРМЫ I АГОМЕЛАТИНА

(43) 2014.07.30

(86) PCT/IB2011/001805

(87) WO 2013/017903 2013.02.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЛАБОРАТОРИО КИМИКО
ИНТЕРНАЦИОНАЛЕ С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:
**Бертолини Джорджо, Де Анджелис
Бруно (IT)**

(74) Представитель:
Трошина Л.Ю. (RU)

(56) EP-A1-2319827
TINANT B. ET AL.: "N-Ä2-(7-METHOXY-1-NAPHTHYL)ETHYLÜACETAMIDE, A POTENT MELATONIN ANALOG", ACTA CRYSTALLOGRAPHICA SECTION C CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS, MUNKSGAARD, COPENHAGEN, DK, vol. C50, no. 6, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 907-910, XP009047983, ISSN: 0108-2701, DOI: 10.1107/S0108270193012922, cited in the application the whole document

Petit S. ET AL.: "The Amorphous State". In: Hilfiker R. et al.: "Polymorphism in the Pharmaceutical Industry", 2006, WILEY-VCH, Weinheim, XP002666940, ISBN: 3-527-31146-7, pages 263-265, page 265, paragraph 10.3.3

(57) Изобретение относится к новому способу получения кристаллической формы I агомелатина сублимационной сушкой.

024650 B1

B1

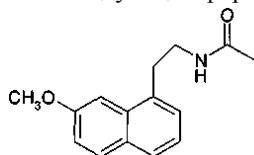
024650

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новому способу получения кристаллической формы I агомелатина, в частности к процессу сублимационной сушки.

Предшествующий уровень техники

Агомелатин является антидепрессантом следующей формулы (I):



Агомелатин был описан и заявлен в EP0447285. В указанном документе агомелатин получают взаимодействием 2-(7-метоксинафта-1-ил)этиламина и ацетилхлорида и классической перекристаллизацией из изопропилового эфира. Полученный таким образом агомелатин имеет температуру плавления 109-110°C; отсутствует информация о типе кристаллической формы молекулы.

Acta Cryst., 1994, C50, 907-910 представляет впервые кристаллографический анализ агомелатина.

EP 1564202 заявляет форму, определённую как "форма II", которую получают реакцией между 2-(7-метоксинафта-1-ил)этиламином и ацетатом натрия и уксусным ангидридом в этаноле и промывкой осадка смесью вода/этанол. Указанная кристаллическая форма имеет температуру плавления 108°C и индивидуальные кристаллографические характеристики.

Ряд следующих один за другим патентов описывает дополнительные кристаллические формы агомелатина, в частности формы III-VI, приготовленные конкретными способами (дробление, распыление, кристаллизация в определённых растворителях и т.д.).

EP 2319827 описывает способ получения кристаллической формы I агомелатина, соответствующей описанной в Acta Cryst., 1994, C50, 907-910, который включает растворение агомелатина в органическом растворителе, смешивающимся с водой, и выливание полученного таким образом раствора в воду, имеющую температуру, равную или ниже 30°C.

Также CN 101704763A описывает способ получения формы I агомелатина, который очень похож на способ EP 2319827, при температуре 0-100°C.

Однако способы, описанные в EP 2319827 и CN 101704763A, имеют некоторые недостатки. Заявитель пытался повторить указанные процессы и отмечает, что они не воспроизводимы с постоянным результатом, потому что они дают разные кристаллические формы и часто смеси различных кристаллических форм агомелатина. Следовательно, существует значительная необходимость в способе получения кристаллической формы I агомелатина, который преодолевает недостатки известного уровня техники и может быть воспроизводимым.

Сущность изобретения

В настоящее время неожиданно было установлено, что можно получить кристаллическую форму I агомелатина простым надёжным способом с помощью процесса сублимационной сушки.

Таким образом, в соответствии с одним осуществлением изобретение относится к способу получения кристаллической формы I агомелатина, который включает сублимационную сушку раствора агомелатина в органическом растворителе.

Под "кристаллической формой I агомелатина", иначе называемой в описании "полиморфом I агомелатина" или "форма I агомелатина", мы подразумеваем кристаллическую форму, описанную в Acta Cryst., 1994, C50, 907-910 и имеющую следующие кристаллографические характеристики:

$C_{15}H_{17}NO_2$	Cu Ka излучение
$M_r = 243.30$	$\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$
Орторомбическая	Параметры ячейки на основе
$Pca2_1$	29 отражений
$a = 31.501 (4) \text{ \AA}$	$\theta = 12 - 30^\circ$
$b = 9.5280 (10) \text{ \AA}$	$\mu = 0.603 \text{ mm}^{-1}$
$c = 17.906 (2) \text{ \AA}$	$T = 293 (2) \text{ K}$
$V = 5374.3 (11) \text{ \AA}^3$	Параллелепипед
$Z = 16$	$0.15 * 0.10 * 0.08 \text{ mm}$
$D_x = 10203 \text{ Mg m}^{-3}$	Бесцветные.

"Раствором агомелатина в органическом растворителе" называется раствор, полученный растворением агомелатина в органическом растворителе на холода или при нагревании, например при нагревании до 30-40°C.

Исходный агомелатин может иметь любую кристаллическую форму и получаться в соответствии с

любым способом синтеза.

Под "органическим растворителем" мы подразумеваем органический растворитель, пригодный для сублимационной сушки, в котором растворим агомелатин и из которого агомелатин не осаждается в ходе сублимационной сушки.

Подходящие органические растворители выбраны, например, из низших спиртов, например, С1-С6 спиртов, например, трет-бутилола и трет-амилового спирта, ароматических растворителей, например толуола, сложных эфиров, например, этилацетата; эфиров, например, тетрагидрофурана и этилового эфира, кетонов, например, ацетона и ацетонитрила. Предпочтительным растворителем является трет-бутилол.

При желании или необходимости могут быть использованы смеси органических растворителей, например смеси вышеуказанных растворителей.

Отношение агомелатин/растворитель в растворе не является критическим и зависит от используемого растворителя, предпочтительно может быть растворено 10-100 г агомелатина на литр растворителя, например, около 30-70 г, более предпочтительно около 40-50 г агомелатина на литр растворителя.

Термин "сублимационная сушка" (или "лиофилизация") в описании определяет технологический процесс, который включает сублимацию растворителя из предварительно замороженного раствора при низкой температуре и в высоком вакууме. Сублимационная сушка является способом, известным в фармацевтической области, и может быть выполнена в соответствии с общепринятыми методиками, известными специалистам в данной области техники.

В соответствии с одним осуществлением настоящего изобретения раствор агомелатина в соответствующем растворителе быстро замораживают до около -20°C, или в любом случае, по меньшей мере, до точки замерзания используемого раствора в подходящем сосуде. В соответствии с предпочтительным осуществлением раствор сохраняют замороженным в течение определённого периода времени, например, 24-60 ч, например 48 ч. Замороженный раствор вакуумируют, например, до давления менее 0,1 мбар, преимущественно менее или равного 0,08 мбар, вызывая тем самым сублимацию растворителя.

Время окончания сублимационной сушки зависит, как известно, от используемых рабочих условий, например температуры, создаваемого вакуума, количества растворителя, которое нужно удалить, и т.д. Специалист в данной области техники в любом случае в состоянии выбрать рабочие условия и определить время, необходимое для завершения процесса сублимационной сушки.

Согласно одному осуществлению раствор агомелатина при необходимости отфильтровывают, быстро замораживают до соответствующей температуры (т.е., по меньшей мере, до температуры замерзания раствора, которая очевидно зависит от используемого растворителя) и помещают в аппарат для сублимационной сушки. Затем создают вакуум, например, равный или ниже 0,08 мбар, чтобы инициировать процесс сублимации растворителя. В конце процесса сублимации получают агомелатин в кристаллической форме I в твёрдом виде.

Оборудование для сублимационной сушки также известно в данной области техники, в котором также можно выполнять фазу замораживания; в этом случае вся сублимационная сушка, то есть обе стадии замораживания и сублимации растворителя выполняются в указанном оборудовании сублимационной сушки.

Преимущества способа изобретения по отношению к известному уровню техники очевидны. Процесс сублимационной сушки согласно изобретению всегда позволяет совершенно неожиданным и не предсказуемым образом получать форму I агомелатина и значительно усовершенствует процессы кристаллизации известного уровня техники, дающие различные результаты, которые не могут быть надёжно воспроизведены. Кроме того, в отличие от вышеуказанных процессов известного уровня техники, которые используют смесь органического растворителя и воды, возможность использования одного растворителя облегчает извлечение и возвращение в цикл указанного растворителя, чем возвращение в цикл комбинации растворителей, смешивающихся друг с другом, например, тех, которые используются в известном уровне техники.

Однако способ изобретения не исключает при необходимости использование смесей растворителей.

Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в качестве активного ингредиента кристаллическую форму I агомелатина, полученную в соответствии со способом изобретения.

Далее изобретение будет описано неограничивающим образом с помощью следующих экспериментальных примеров.

Экспериментальные примеры, демонстрирующие недостатки известного уровня техники, также предусмотрены в сравнительных целях.

Осуществление изобретения

Пример 1

Получение кристаллической формы I агомелатина

3 г агомелатина растворяют в 70 мл трет-бутилола при температуре 30-35°C. Раствор фильтруют, быстро охлаждают до -20°C и оставляют при этой температуре в течение 48 ч. Растворитель из замороженного раствора сублимируют в сублимационной сушилке TELSTAR LYOALFA6 при следующих ус-

ловиях: температура конденсатора -50°C; вакуум 0,07 мбар; продолжительность сублимационной сушки: 24 ч. Агомелатин в кристаллической форме I получают таким образом с количественным выходом.

Пример 2

Получение кристаллической формы I агомелатина

3 г агомелатина растворяют в 140 мл трет-амилового спирта при температуре 30-35°C. Раствор фильтруют, быстро охлаждают до -20°C и оставляют при этой температуре в течение 48 ч. Растворитель из замороженного раствора сублимируют в сублимационной сушилке TELSTAR LYOALFA6 при следующих условиях: температура конденсатора -50°C; вакуум 0,07 мбар; продолжительность сублимационной сушки: 48 ч. Агомелатин в кристаллической форме I получают таким образом с количественным выходом.

Сравнительные примеры

Ниже приведены примеры повторения способов, описанных в известном уровне техники, относящихся к получению формы I.

Сравнительный пример (а)

10 г агомелатина растворяют в 30 мл метанола. Раствор добавляют по каплям к 200 мл воды при температуре ниже 30°C. Образующиеся кристаллы отфильтровывают и высушивают в вакууме при 30°C. Получают смесь полиморфов I и II агомелатина.

Сравнительный пример (б)

10 г агомелатина растворяют в 50 мл ацетона. Раствор добавляют по каплям к 1000 мл воды при температуре ниже 30°C. Образующиеся кристаллы отфильтровывают и высушивают в вакууме при 30°C. Получают полиморф II агомелатина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения кристаллической формы I агомелатина, имеющей следующие кристаллографические характеристики:

$C_{15}H_{17}NO_2$	Cu $K\alpha$ излучение
$Mr = 243.30$	$\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$
Орторомбическая	Параметры ячейки на основе
$Pca2_1$	29 отражений
$a = 31.501 (4) \text{ \AA}$	$\theta = 12 - 30^\circ$
$b = 9.5280 (10) \text{ \AA}$	$\mu = 0.603 \text{ mm}^{-1}$
$c = 17.906 (2) \text{ \AA}$	$T = 293 (2) \text{ K}$
$V = 5374.3 (11) \text{ \AA}^3$	Параллелепипед
$Z = 16$	$0.15 * 0.10 * 0.08 \text{ mm}$
$D_x = 10203 \text{ Mg m}^{-3}$	Бесцветные,

где способ включает сублимационную сушку раствора агомелатина в органическом растворителе, выбранном из C₁-C₆ спиртов.

2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что растворитель выбирают из трет-бутанола и трет-амилового спирта.

3. Способ по любому из пп.1 или 2, характеризующийся тем, что органическим растворителем является трет-бутанол.

4. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что раствор содержит 10-100 г агомелатина на литр растворителя.

5. Способ по п.4, характеризующийся тем, что раствор содержит 40-50 г агомелатина на литр растворителя.

6. Способ по любому из пп.1-5, характеризующийся тем, что раствор охлаждают до около -20°C.

7. Способ по п.6, характеризующийся тем, что замороженный раствор помещают в вакуум менее или равный 0,08 мбар.

