

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Superintendente
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-012770- -00024-0000

Fecha: 2012-06-26 16:51:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 179

Referencia : Expediente No. 05012770
Asunto : Solicitud de patente para: **"Nuevo proceso para la síntesis y nueva forma cristalina de agomelatina y las composiciones farmacéuticas que las contienen"**.
Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER
Fecha de solicitud: 11 de febrero de 2005.

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 30247 del 15 de Mayo de 2012 mediante la cual se otorgó parcialmente la patente de invención de la referencia, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda totalmente el privilegio de patente de invención para **"Nuevo proceso para la síntesis y nueva forma cristalina de agomelatina y las composiciones farmacéuticas que las contienen"**a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER**.



II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. 30247 del 15 de Mayo de 2012, fue notificada mediante edicto No. 14514 desfijado el diecinueve (19) de Junio de dos mil doce (2012), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el veintiséis (26) de Junio de dos mil doce (2012). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

NIT. 860.041.367-3



3.1 Negar parcialmente el privilegio de patente para la invención: **"Procedimiento para la producción de derivados de amida ópticamente activos"** toda vez que otorgó las reivindicaciones 1 a 14 pero negó las reivindicaciones 15 y 16.

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir, en vista de D2 y D3, habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre el polimorfismo divulgado en D3 al compuesto de agomelatina (del cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar según D2) y adicionalmente aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el experto medio le resultaría obvio para una persona versada en la materia técnica, diseñar la preparación de la forma cristalina (II), más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales (cristalización) por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales en la reacción como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc., con el fin de obtener la forma cristalina de agomelatina reivindicada".

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

4.1 Pretensión Principal.

4.1.1. Revocar la Resolución No. 30247 del 15 de mayo de 2012.

4.1.2. Conceder el privilegio de patente de invención para todas las reivindicaciones bajo estudio para **"Nuevo proceso para la síntesis y nueva forma cristalina de agomelatina y las composiciones farmacéuticas que las contienen"** a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER**.

4.2 Pretensión subsidiaria.

En el evento que las pretensiones 4.1.1 y 4.1.2 no sean aceptadas:

4.2.1 Que se revoque la Resolución No. 30247 del 15 de mayo de 2012 y se conceda el privilegio de patente parcialmente para aquella materia de invención revelada en las reivindicaciones 15 y 16 que SI cumpla con los requisitos de patentabilidad.



V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por este Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que no compartimos la decisión del Señor Examinador con respecto a que la presente invención carece de nivel inventivo.

Lo anterior por las siguientes razones jurídicas y técnicas sobre las cuales respetuosamente solicitamos un pronunciamiento expreso de su Despacho:

5.1 Violación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación de la novedad y el nivel inventivo indica:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

De lo anterior, es claro que para determinar si una invención es inventiva o no, el examinador debe determinar si la misma se deriva de manera obvia a partir del estado de la técnica.

El estado de la técnica es el conjunto de conocimientos técnicos dentro del campo de la invención que hayan sido publicados por cualquier medio, antes de la fecha de solicitud de la invención o de la prioridad reivindicada. A pesar de que esta búsqueda de anterioridades se realiza a posteriori, es decir, tomando como punto de partida la invención y la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, al realizar la evaluación de nivel inventivo el examinador debe ponerse en el lugar del inventor al momento de realizar la invención junto con los conocimientos técnicos existentes al momento de la solicitud con el fin de entender el esfuerzo y análisis que dicho inventor requirió para resolver el problema técnico planteado. Lo anterior, por cuanto si la invención es analizada con los avances tecnológicos hoy conocidos y adicionalmente se toma como



CAVELIER

ABOGADOS

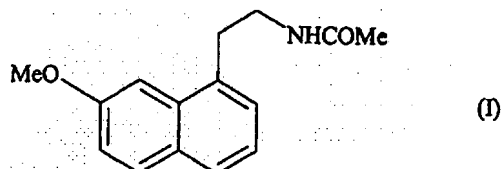
punto de partida la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin, el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, podemos concluir que una invención no se considera obvia u evidente y por tanto, cumple con el requisito de nivel inventivo cuando la misma haya resultado a través de estudio y experimentación (investigación) y constituya un adelanto tecnológico, materializado en un resultado inesperado (mejorado), de acuerdo con los medios utilizados, y además no evidente para alguien del oficio.

Teniendo en cuenta lo anterior, mi representada desea poner de presente que esta solicitud de patente es inventiva por las siguientes razones:

Las reivindicaciones 15 y 16 de la presente solicitud de patente se refieren respectivamente a una forma cristalina (II) de agomelatina de fórmula (I):



Y a una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo la forma cristalina (II) de agomelatina, en combinación con uno o más portadores inertes, no tóxicos farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con el Señor Examinador, debido a que D2 divulga una forma cristalina del compuesto de agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida y D3 enseña el estudio del poliformismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico ya que la variedad de formas cristalinas y solvatos de un compuesto permiten ajustar propiedades como la solubilidad y estabilidad, la forma cristalina del compuesto de formula I del compuesto acá reivindicado se deriva de manera obvia a partir de la combinación de las enseñanzas de dichos documentos.



En efecto, si bien es cierto que a partir del estado de la técnica se conoce que algunos compuestos pueden tener varias formas cristalinas, es importante resaltar que no se había divulgado con anterioridad la forma cristalina acá reivindicada.

Con respecto al libro "Remington farmacia" (D3), deseamos poner de presente que dicho documento enseña de forma general la importancia de tener formas cristalinas estables de los compuestos de interés farmacéutico para obtener materia prima aceptable para ser adaptada a composiciones farmacéuticas y la obtención de los diferentes polimorfos mediante solvente. Sin embargo, no se revelan los cristales reivindicados en la presente solicitud y/o condiciones de proceso específicas para obtener dichos cristales.

A este respecto, se aclara a su Despacho que para comprobar si un compuesto determinado presenta formas cristalinas, se deben plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada. De modo que, enseñanzas generales como las reveladas en D3 carecen de total validez desde el punto de vista técnico, pues no solamente son vagas sino que pueden llegar a constituir ciencia ficción y por tanto, las mismas no pueden impedir la patentabilidad de creaciones que tengan la entidad de una invención, en la medida que no anticipan científicamente la solución a un problema técnico.

En efecto, respetuosamente nos permitimos poner de presente que otorgar el carácter de anterioridad a este tipo de enseñanzas impediría el desarrollo de la ciencia por cuanto a nadie le interesaría continuar investigando sobre dicha materia en la medida que no sería posible obtener el privilegio de patente para una nueva invención al respecto (nuevas formas cristalinas).

Así entonces, a pesar de que D2 se refiere a una forma cristalina del compuesto de agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida (la cual es distinta a la forma cristalina acá reivindicada y presenta características ventajosas) y D3 revela la importancia de obtener estructuras cristalinas, debido a que dichos documentos no enseñan ni sugiere como obtener la estructura cristalina específica acá reivindicada y/o las características técnicas de la misma es claro que a partir de las enseñanzas reveladas en dichos documentos no es posible obtener de manera obvia u evidente la presente solicitud.

En efecto, vale la pena resaltar que la forma cristalina reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D2 y que en segundo lugar, permiten la obtención de la estructura cristalina reivindicada, que son bien definidas y perfectamente reproducibles (ver descripción de la presente solicitud). De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar:



- El solvente, a partir de los posibles solventes seleccionados de:
 - o solventes polares,
 - o solventes apolares,
 - o solventes hidrófilos y,
 - o solventes hidrófobos



- La temperatura, a partir de diferentes temperaturas,
- El rápido enfriamiento de soluciones,
- La opción adicional de un segundo solvente,
- El agitación,
- El calentamiento,
- La sublimación,
- El cambio rápido en el pH

Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.

El(los) arreglo(s) cristalino(s) específico(s) y el número de arreglos posibles de un polimorfo no son predecibles. Aún cuando la persona medianamente versada en la materia predijera que el polimorfo de cierta sustancia existe, no hay una enseñanza o sugerencia general en el arte que permita predecir cómo obtener un polimorfo particular. Cabe anotar que aún en nuestros días no existe un método específico para realizar dicha tarea y tampoco para identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo particular antes de ser identificado.

El problema a ser resuelto por la invención es proporcionar nuevas formas cristalinas de la agomelatina N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, en una forma que sea suficientemente estable para permitir su facilidad de formulación y/o con propiedades físico-químicas mejoradas, tales como el punto de fusión.



De modo que, es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de nuevas formas cristalinas, las cuales no eran predecibles ni conocidas con anterioridad y que adicionalmente presenta punto de fusión significativamente mayor al de la forma cristalina ya conocida en D2, lo cual demuestra que la estabilidad fisicoquímica de la forma cristalina reivindicada en comparación con las ya conocidas en el estado del arte. De modo que, se requieren de inmensos esfuerzos por parte del inventor para obtener dichos cristales, que además deben satisfacer unos estrictos criterios para ser aceptable como compuesto activo en un medicamento.

Así entonces, la forma cristalina reivindicada si representa un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio y experimentación y representa una mejora en el producto

final. En consecuencia, la presente solicitud SI posee nivel inventivo.

Adicionalmente, se reitera a su Despacho que se observan las siguientes diferencias entre los parámetros de la forma cristalina de D2 y la reivindicada en la presente solicitud:

Parámetros revelados en el estado del arte:

- Red ortorrómbica de cristal
- Parámetros de red: $a=31.501\text{\AA}^\circ$, $b=9.5280\text{\AA}^\circ$, $c=17.906\text{\AA}^\circ$
- Grupo espacial: $Pca2_1$
- Número de moléculas en la celda unitaria: 16
- Volumen de celda unitaria: $V_{\text{celda unitaria}} = 5374.3\text{\AA}^3$
- Densidad: $d= 1.13\text{g/cm}^3$

Dichos parámetros, se alejan en gran medida de la nueva forma cristalina obtenida mediante el nuevo proceso de síntesis revelado en la presente invención, como se ve a continuación:

Parámetros de la presente invención:

- Red monoclinica de cristal
- Parámetros de red: $a=20.0903\text{\AA}^\circ$, $b=9.3194\text{\AA}^\circ$, $c=15.4796\text{\AA}^\circ$, $\beta=108.667\text{\AA}^\circ$
- Grupo espacial: $P2_1/n$
- Número de moléculas en la celda unitaria: 8
- Volumen de celda unitaria: $V_{\text{celda unitaria}} = 1746.742\text{\AA}^3$
- Densidad: $d= 1.13\text{g/cm}^3$

En efecto, la forma cristalina acá reivindicada se puede obtener de manera reproducible y muestra buenas propiedades de estabilidad. A continuación, se presentan estudios de estabilidad de la forma cristalina reivindicada, con los cuales se demuestran que dicha forma cristalina presenta parámetros de estabilidad reproducibles y mejorados:

Aspecto:

	4 °C	25 °C	25 °C 75% RH	25 °C 90% RH	37 °C	37 °C 75% RH	37 °C 90% RH	50 °C
6 meses	I	I	I	I	I	*	*	*
12 meses	I	I	I	(-)	(-)	(-)	(--)	(-)
24 meses	I	I	I	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
36 meses	I	I	**	(-)	(-)	(-)	(-)	(--)

CAVELIER

ABOGADOS

I : idéntico a la referencia, polvo blanco * : ligeramente amarillo

• : ligeramente gris (-) : no probado

Contenido de agua (%) - Contenido inicial : 0.1%

	4 °C	25 °C	25 °C 75% RH	25 °C 90% RH	37 °C	37 °C 75% RH	37 °C 90% RH	50 °C
6 meses	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
12 meses	0,1	0,1	0,1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
24 meses	0,1	0,1	0,1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
36 meses	0,1	0,1	0,1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-) : no probado

Principio activo remanente (%)

	4 °C	25 °C	25 °C 75% RH	25 °C 90% RH	37 °C	37 °C 75% RH	37 °C 90% RH	50 °C
6 meses	100	100	100	100	100	100	100	100
12 meses	101	100	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
24 meses	100	100	100	(-)	(-)	(-)	(-)	(--)
36 meses	101	100	100	(--)	(-)	(-)	(-)	(-)

(-) : no probado

Los resultados arriba mencionados muestran que bajo condiciones usuales de temperatura y humedad, la nueva forma cristalina reivindicada es estable y que sus propiedades permanecen inalteradas luego de 3 años, de modo que no se necesitan cuidados especiales para las formulaciones durante el almacenamiento del principio activo.

Asimismo, vale la pena resaltar nuevamente que se realizaron ensayos de calorimetría diferencial de barrido con el fin de comparar la nueva forma cristalina II de la solicitud con la del estado del arte (D2). Dichos ensayos mostraron que la energía de fusión para la forma cristalina de D2 es de 5639 J/g, mientras que para la forma cristalina II de la presente solicitud es de 126.3 J/g, lo que significa que la nueva forma es más estable que la forma revelada anteriormente en D2. En consecuencia, consideramos que la mejoría en la estabilidad de la

nueva forma cristalina de la presente solicitud no confiere mejores características en cuanto a la seguridad del uso del compuesto como fármaco, sino que además proporciona una ventaja adicional con respecto al los pasos de escalado para propósitos de producción a nivel industrial.

Lo anterior, resulta de especial relevancia teniendo en cuenta que adicionalmente, la nueva forma cristalina de la presente solicitud presenta ventajas técnicas sorprendentes, como lo es que pueda ser usada para la ampliación y producción a nivel industrial, debido a que el proceso para la obtención de dicha nueva forma cristalina es un proceso industrial que permite la obtención del fármaco a gran escala, bajo condiciones reproducibles, y cumpliendo los requerimientos impuestos por las autoridades de la salud.

Así entonces, no se considera que para una persona versada en la materia correspondiente, esta invención pudiera resultar obvia o se derive de manera evidente a partir de los documentos.

5.2 Concesión de una solicitud foránea:

Por último, aunque compartimos la opinión de su Despacho, en cuanto a que la concesión de una solicitud de patente en otros países, equivalente a la solicitud Colombiana, no obliga a su Despacho a otorgar el privilegio de patente para la misma invención, sí constituye un antecedente favorable para el estudio de patentabilidad que respetuosamente solicitamos tener en cuenta. Por lo tanto informamos a su Despacho que la presente invención fue otorgada por la Oficina de Patentes de Argentina, Europa, Estados Unidos, México, Australia, Eurasiática y China respectivamente.

5.3. Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación del artículo 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención **"Nuevo proceso para la síntesis y nueva forma cristalina de agomelatina y las composiciones farmacéuticas que las contienen"** a favor de **LES LABORATOIRES SERVIER** por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución **No. 30247** del 15 de mayo de 2012, en cuando resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de la solicitud para:
"Nuevo proceso para la síntesis y nueva forma cristalina de

agomelatina y las composiciones farmacéuticas que las contienen" a favor de LES LABORATOIRES SERVIER.

6.3. En el evento que las peticiones 6.1 y 6.2 no sean aceptadas:

Que se revoque la Resolución No. **30247** del 15 de mayo de 2012 y se conceda el privilegio de patente parcialmente para aquella materia de invención revelada en las reivindicaciones 15 y 16 que SI cumpla con los requisitos de patentabilidad.

VII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente son los siguientes:

LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de la Défense,
F-92415 Courbevoie Cedex,
Francia

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

IX. ANEXOS

Copia de las patentes equivalentes a la solicitud Colombiana otorgadas por la Oficina de Patentes de Argentina, Europa, Estados Unidos, México, Australia, Eurasiática y China respectivamente.

Señor Superintendente,

Luz Clemencia de Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

COLO-14526-801-001-7
MGM\MGM\ID-220353\WPC14526
No. M-2012-220353\MGM

26 JUN 2012

Blanca Rosa Suarez
del Rio

34756348
88 23555

En constancia

Verdadera
TP 123555 155



20038-P4F1



REPÚBLICA ARGENTINA
PODER EJECUTIVO NACIONAL
MINISTERIO de ECONOMÍA y PRODUCCIÓN
SECRETARÍA de INDUSTRIA, COMERCIO y de la PEQUEÑA y MEDIANA EMPRESA
INSTITUTO NACIONAL de la PROPIEDAD INDUSTRIAL



TÍTULO DE
PATENTE DE INVENCION

AR047741B1

LA ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES, CONFORME LO RESUELTO EN EL EXPEDIENTE RESPECTIVO Y EN VIRTUD DE LO DISPUESTO POR LA LEY 24.481 (T.O.1996), Y SU DECRETO REGLAMENTARIO (DECRETO 260/96, ANEXO II), EXTIENDE EN NOMBRE DE LA NACION ARGENTINA EL PRESENTE TITULO A LES LABORATOIRES SERVIER

QUE ACREDITA LA CONCESION DE PATENTE DE INVENCION SOBRE: FORMA CRISTALINA II DE AGOMELATINA, PROCEDIMIENTO PARA SU SINTESIS INDUSTRIAL, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN Y UN COMPUESTO INTERMEDIARIO. CUYA DOCUMENTACION ANEXA ES COPIA FIEL DE LA DEPOSITADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL CONFORME A LO ESTABLECIDO EN EL ART. 35 DE LA LEY 24.481 (DECRETO 260/96 - ANEXO I), EL TERMINO POR EL QUE SE ACUERDA LA PATENTE ES POR VEINTE AÑOS IMPRORROGABLES CONTADOS A PARTIR DE LA PRESENTACION DE LA SOLICITUD, POR LO CUAL EXPIRARA EL DIA: 11 DE FEBRERO DE 2025

BUENOS AIRES, 28 DE OCTUBRE DE 2009

Dr. EDUARDO ARIAS
COMISARIO
ADMINISTRACION NACIONAL DE PATENTES



INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
ARGENTINA

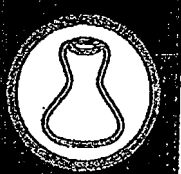
M
G
U
T
I
E
R
R
E
Z



Patentes de Invención
Modelos de Utilidad



Marcas



Modelos y Diseños
Industriales

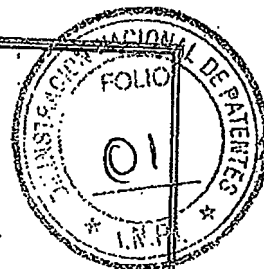


Transferencia de
Tecnología



Información
Tecnológica

**MEMORIA DESCRIPTIVA
DE LA
PATENTE DE INVENCION**



PRIORIDAD DE LA SOLICITUD FRANCESA N° 04.01439

SOBRE:

"Forma cristalina II de agomelatina, procedimiento para su síntesis industrial, composiciones farmacéuticas que la contienen y un compuesto intermediario"

SOLICITADA POR:
LES LABORATOIRES SERVIER

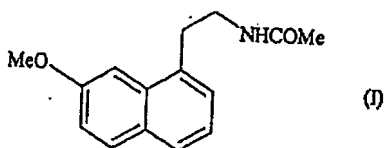
CON DOMICILIO EN:
FRANCIA

POR EL PLAZO DEVEINTE.....AÑOS



2

La presente invención se refiere a la forma cristalina II de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida de fórmula (I):

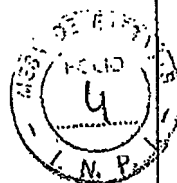


La presente invención se refiere también a un procedimiento para su síntesis industrial, a composiciones farmacéuticas que la contienen y a un compuesto intermediario en el procedimiento.

La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida, tiene valiosas propiedades farmacológicas.

De hecho, tiene la doble característica de ser, por un lado, un agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otro lado, un antagonista del receptor 5-HT_{2c}. Esas propiedades confieren actividad en el sistema nervioso central y, más especialmente, en el tratamiento de la depresión grave, desórdenes afectivos estacionales, desórdenes del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga resultantes del desfase horario, desórdenes del apetito y obesidad.

La agomelatina, su preparación y su uso terapéutico se han descripto en la memoria de la EP 0 447 285.



3

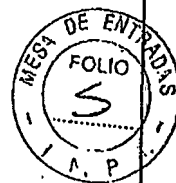
Considerando el valor farmacéutico de este compuesto, ha sido importante poder obtenerlo mediante un procedimiento de síntesis industrial efectivo que puede fácilmente transportarse a escala industrial y que da como resultado agomelatina con buen rendimiento y excelente pureza.

También ha sido importante obtener agomelatina con forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible, que exhibe como resultado valiosas características en términos de filtración y facilidad de formulación.

La memoria de la EP 0 447 285 describe la preparación de agomelatina en ocho pasos, comenzando con 7-metoxi-1-tetralona, rindiendo un promedio de menos del 30%.

El procedimiento incluye la acción de etilbromoacetato seguido por aromatización y saponificación para rendir el ácido correspondiente, que se convierte luego a acetamida y seguidamente se deshidrata para rendir (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, siguiendo con reducción, y luego condensación del cloruro de acetilo.

En particular, la preparación de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo incluye seis pasos de reacción y, transportada a escala industrial, ha demostrado rápidamente las dificultades de realización del procedimiento, principalmente a causa de problemas de reproducibilidad del primer paso, que constituye la acción del etilbromoacetato sobre 7-metoxi-1-tetralona de acuerdo con la reacción de



4

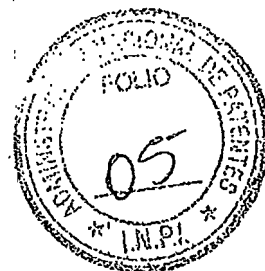
Réformatsky que da como resultado etil(7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno)etanoato.

Además, el paso subsiguiente de aromatización del etil(7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno)etanoato ha sido frecuentemente incompleta, dando como resultado, después de la saponificación, una mezcla de productos difícil de purificar.

La literatura describe la obtención de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo en tres pasos comenzando con 7-metoxi-1-tetralona, mediante la acción de LiCH_2CN seguida por deshidrogenación con DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) y finalmente deshidratación en medio ácido (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621.629). El rendimiento total es mediocre (76%), sin embargo, y en particular la DDQ usada en la reacción de deshidrogenación y el reflujo de benceno necesario en el tercer paso no cumplen con los requerimientos industriales en términos de costo y ambientales.

La Solicitante ha desarrollado ahora un nuevo procedimiento de síntesis industrial que da como resultado, en forma reproducible y sin necesidad de una trabajosa purificación, agomelatina de una pureza compatible con su uso como ingrediente farmacéuticamente activo.

Una alternativa a las dificultades encontradas con el procedimiento descrito en la memoria de la EP 0 447 285 se



5

ha obtenido condensando directamente un compuesto ciano con 7-metoxi-1-tetralona. Además fue necesario que el compuesto de la condensación obtenido podía ser sometido rápidamente a aromatización para rendir (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo sin necesidad de condiciones drásticas, y que podrían usarse reactivos compatibles con requerimientos industriales en términos de costo y medio ambiente.

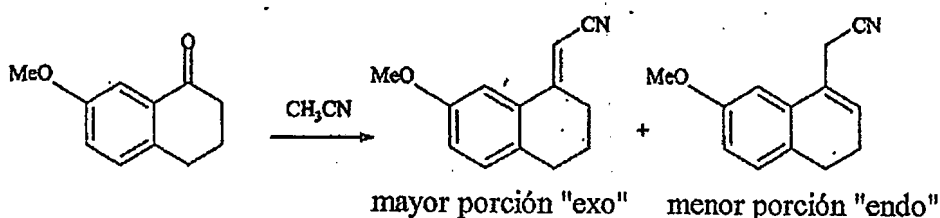
Parece ser que el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo constituiría un intermediario de síntesis ideal que cumple con los requerimientos para la síntesis directa a partir de 7-metoxi-1-tetralona, y sería un excelente sustrato para el paso de aromatización.

Las reacciones para la condensación directa de tetralonas con acetonitrilo o compuestos de acetonitrilo se describen en la literatura. En particular, la memoria de la US 3 992 403 describe la condensación de cianometil fosfonato con 6-fluoro-1-tetralona, y la memoria de la US 3 931 188 describe la condensación de acetonitrilo con tetralona que conduce a un intermediario ciano que participa directamente en la reacción subsiguiente.

Aplicada a 7-metoxi-1-tetralona, la condensación de acetonitrilo rinde una mezcla de isómeros en las cuales "exo" constituye la porción mayor y "endo" la menor, de acuerdo con la Figura 1:

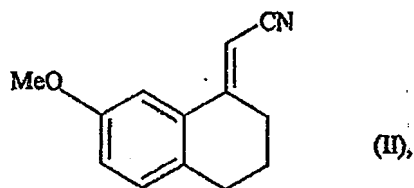


6

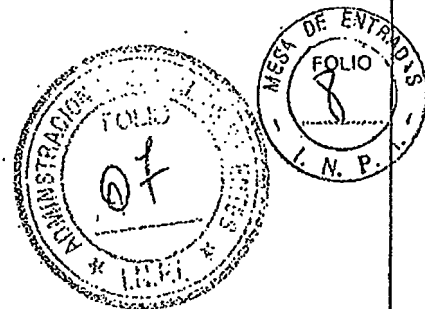
Figura 1

requiriendo dicha mezcla subsiguientes condiciones drásticas de aromatización incompatibles con los requerimientos industriales para llevar a cabo la síntesis de agomelatina.

La Solicitante ha desarrollado ahora un nuevo procedimiento industrial de síntesis que permite la obtención de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo a partir de 7-metoxi-tetralona, en forma reproducible y sin la necesidad de una purificación trabajosa, en sólo dos pasos, usando como intermediario de la síntesis (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo libre de la impureza "exo" de la fórmula (II):



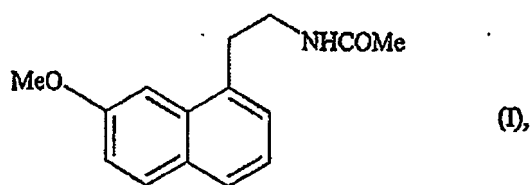
impureza que no puede ser sometida a la subsiguiente aromatización bajo condiciones operativas compatibles con los



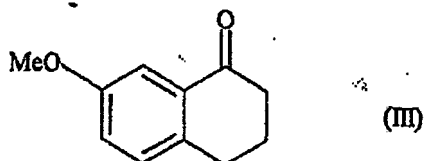
7

requerimientos industriales para llevar a cabo la síntesis de agomelatina.

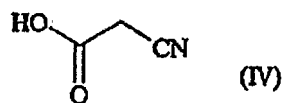
Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



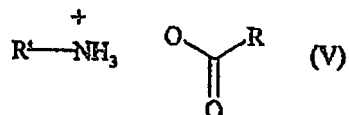
que se caracteriza porque la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):



se hace reaccionar con ácido cianoacético de fórmula (IV):



en condiciones en las que se elimina el agua formada, en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):

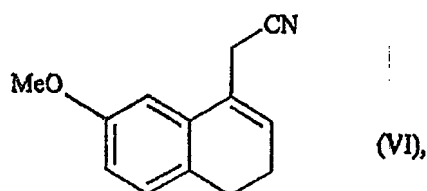




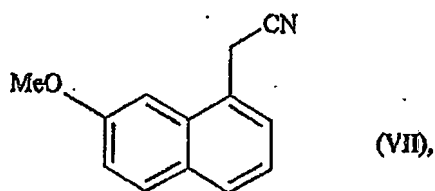
8

donde cada una de R y R' , iguales o diferentes, representa un grupo alquilo (C_3-C_{10}) lineal o ramificado, un grupo arilo insustituido o sustituido, o un grupo arilalquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, insustituido o sustituido,

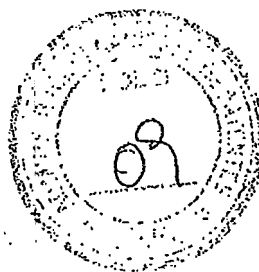
para rendir, luego de filtrar y lavar con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):



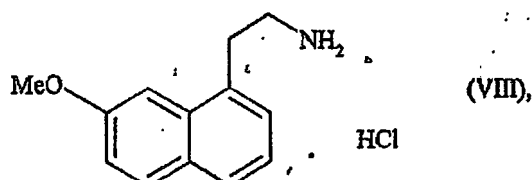
compuesto de fórmula (VI) que se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para rendir el compuesto de fórmula (VII):



que se somete luego a reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en medio de etanol amoniacal, convirtiéndose seguidamente en una sal usando ácido clorhídrico, para rendir el compuesto de fórmula (VIII):



9



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético, para rendir el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de sólido,

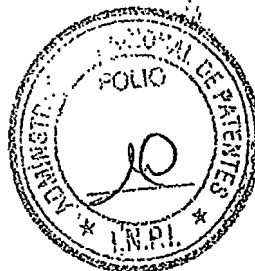
donde,

- arilo significa un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,

- el término "sustituido", cuando se aplica a los términos "arilo" y "arilalquilo", indica que la parte aromática de esos grupos puede ser sustituida con 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo (C_1-C_6 , lineal o ramificado, hidroxilo y alcoxi (C_1-C_6 , lineal o ramificado,

- "compuesto alilo" se refiere a cualquier molécula que contenga entre 3 y 10 átomos de carbono, que puede contener además 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contiene al menos un grupo $-CH_2-CH=CH_2$.

Más especialmente, en la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI), el agua formada se elimina por destilación. Se usa preferentemente un solvente de reacción que tenga una

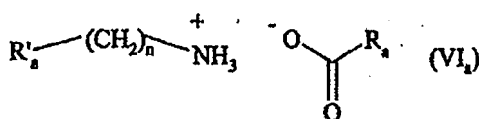


10

temperatura de ebullición igual o mayor que la del agua, e incluso más preferentemente que forme una mezcla azeotrópica con agua, tal como, por ejemplo, xileno, tolueno, anisol, etilbenceno, tetracloroetileno, ciclohexeno o mesitileno.

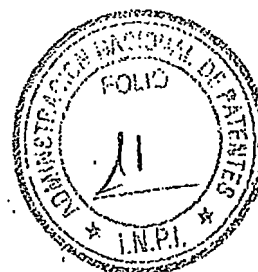
Preferentemente, la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo con reflujo de tolueno o xileno y, más especialmente, con reflujo de tolueno.

En la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI), ventajosamente uno de los grupos R o R' del catalizador empleado representa un grupo alquilo (C₃-C₁₀) lineal o ramificado y el otro representa un grupo arilo o arilalquilo. Más especialmente, un catalizador preferido es el de la fórmula (V_a):



donde R'_a representa un grupo fenilo insustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, n es 0 o 1, y R_a representa un grupo alquilo (C₃-C₁₀) lineal.

Ventajosamente, R'_a representa un grupo fenilo insustituido o sustituido, más especialmente un grupo fenilo



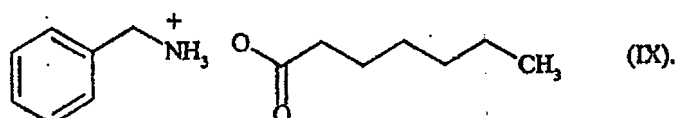
11

insustituido.

El grupo R_a preferido es el grupo hexilo.

El valor preferido de n es 1.

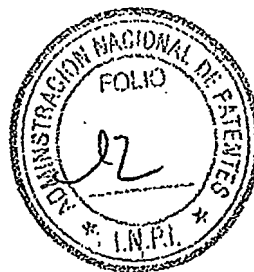
El catalizador preferido usado en la conversión del compuesto de fórmula (III) en el compuesto de fórmula (VI) de acuerdo con el procedimiento de la invención es heptanoato de bencilamonio de fórmula (IX):



Ventajosamente, el compuesto de fórmula (VI) se obtiene luego de filtrar y lavar con una solución básica orgánica o mineral, tal como NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ o NH_4OH , y más especialmente con una solución de hidróxido de sodio.

Preferentemente, la conversión del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con reflujo de tolueno o xileno, más especialmente con reflujo de tolueno.

Preferentemente el catalizador usado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es un catalizador en forma de óxido o soportado, como por ejemplo paladio, platino, níquel, Al_2O_3 y, más especialmente, paladio. Ventajosamente, se utilizará entre el 1 y el 20% de paladio en carbón, y más particularmente el 5% o 10% de



12

paladio en carbón. Preferentemente, el paladio en carbón se usará en cantidades comprendidas entre el 1 y el 10% en peso de catalizador en relación con el peso del sustrato, y más especialmente el 5%.

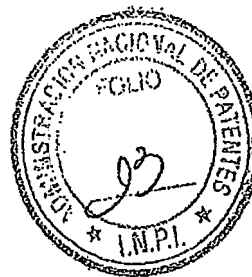
El aceptor de hidrógeno usado preferentemente en la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (VI) en un compuesto de fórmula (VII) es un compuesto de alilo y, más especialmente, un acrilato de alilo o un gliciléter de alilo. El acrilato de alilo preferido del procedimiento de acuerdo con la invención es metacrilato de alilo.

Ventajosamente, la conversión del compuesto de fórmula (VII) en el compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con el procedimiento de la invención se lleva a cabo entre 20 y 40°C, más especialmente a 30-40°C, y más ventajosamente aun a 40°C.

Ventajosamente, la conversión del compuesto de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en medio alcohólico y más particularmente en un medio etanólico.

Este procedimiento es de particular interés por las siguientes razones:

- permite la obtención del compuesto "endo" de fórmula (VI), de forma exclusiva, a escala industrial. Este resultado es completamente sorprendente considerando la literatura relacionada con ese tipo de reacción, que más frecuentemente reporta la obtención de mezclas "exo"/"endo"



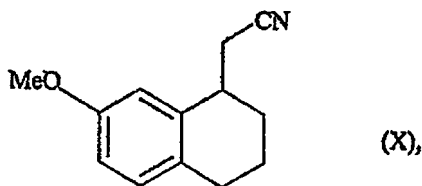
13

(Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). El resultado se debe al uso de un compuesto de fórmula (V) como catalizador de reacción en lugar de los acetatos de amonio usados corrientemente en dichas reacciones (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

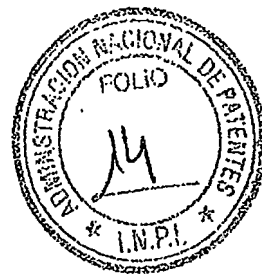
- la tasa de conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es muy alta, superando el 97%, a diferencia de lo que podía observarse al usar ácido acético, para el que la tasa no excede el 75%.

- el uso de un catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es enteramente compatible con los requerimientos industriales en términos de costo y medio ambiente, contrariamente a las quinonas usadas corrientemente.

- además, permite la obtención a escala industrial del compuesto de fórmula (VII) de forma exclusiva, en particular libre del correspondiente producto de reducción de fórmula (X):



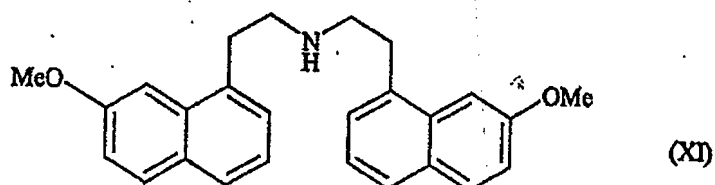
- finalmente, las tasas observadas de conversión del



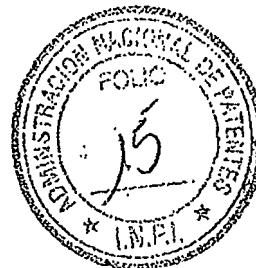
14

compuesto de fórmula (VI), al compuesto de fórmula (VII) son altas, excediendo el 90%.

- se ha descrito la hidrogenación del compuesto de fórmula (VII) en presencia de níquel de Raney en medio de etanol amoniacal (J. Med. Chem., 1994, 37(20), 3231-3239), pero requiere condiciones difíciles de aplicar a escala industrial: la reacción se lleva a cabo a 60°C y durante 15 horas, y el rendimiento final es de menos del 90%. Además, una desventaja importante de esa reacción es la formación concomitante del compuesto "bis" de fórmula (XI):



y la dificultad de controlar la tasa de conversión de esa impureza. El procedimiento desarrollado por la Solicitante permite la obtención del compuesto de fórmula (VIII) con un nivel de impureza de menos del 4% en condiciones experimentales compatibles con los requerimientos industriales, dado que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 30 y 40°C para producir un rendimiento de más del 90% y una pureza química de más del 99,5%.



15

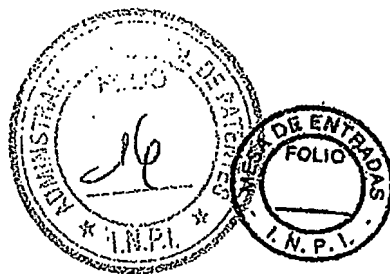
- el paso de amidación llevado a cabo en medio alcohólico y más particularmente en medio etanólico permite que el compuesto de fórmula (I) sea aislado muy fácilmente en rendimiento cualitativo, un resultado completamente sorprendente dado que una reacción de ese tipo no es muy compatible con ese solvente, por lo que se esperaría un consumo competitivo de anhídrido acético.

El compuesto de fórmula (VI) obtenido de acuerdo con el procedimiento de la invención es nuevo y útil como intermediario en la síntesis de agomelatina, donde se somete a aromatización seguida por reducción y luego a acoplamiento con anhídrido acético.

La invención se refiere también a la forma cristalina II de la agomelatina obtenida de acuerdo con el procedimiento arriba descrito. De hecho, es importante poder obtener una forma cristalina bien definida y perfectamente reproducible.

La EP 0 447 285 del arte previo y Yous y otros (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486) permite la obtención de agomelatina en una forma cristalina particular que se ha descrito en Tinant y otros (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910).

La Solicitante ha desarrollado ahora un procedimiento para obtener agomelatina en una forma bien definida, perfectamente reproducible, cristalina, y que exhibe como resultado valiosas características en términos de filtración



16

y facilidad de formulación.

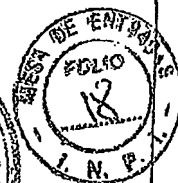
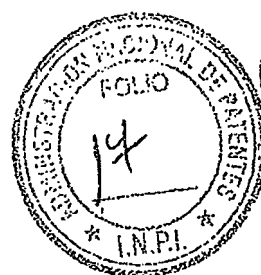
Más específicamente, la presente invención se refiere a la forma cristalina II de agomelátina, caracterizada por los siguientes parámetros, obtenidos del diagrama de polvo obtenido usando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 con un rango angular 2θ de 3° - 90° , un paso de $0,01^\circ$ y 30 s por paso:

- red cristal monoclinico
- parámetros red: $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$,
 $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- cantidad de moléculas en célula unidad: 8
- volumen célula unidad: $V_{\text{célula unidad}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densidad: $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

Una ventaja en la obtención de esa forma cristalina es que permite una filtración especialmente rápida y eficiente, como así también la preparación de formulaciones farmacéuticas que tengan una composición consistente y reproducible, que es especialmente ventajosa cuando las formulaciones se han de emplear para la administración oral.

La forma así obtenida es lo suficientemente estable como para permitir el almacenamiento prolongado sin condiciones especiales con respecto a los niveles de temperatura, luz, humedad u oxígeno.

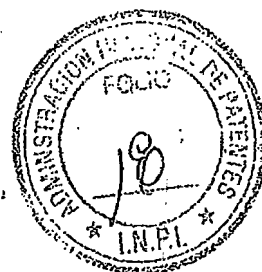
Un estudio farmacológico de la forma así obtenida ha



demostrado que tiene una actividad sustancial con respecto al sistema nervioso central y con respecto a la microcirculación, permitiendo establecer que la forma cristalina II de agomelatina es útil para el tratamiento de estrés, desórdenes del sueño, ansiedad, depresión grave, desórdenes afectivos estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del aparato digestivo, insomnio y fatiga a causa del desfase horario, esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, desórdenes del apetito, obesidad, insomnio, dolor, desórdenes psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos desórdenes asociados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer, y desórdenes en la circulación cerebral. En otro campo de actividad, parece que la forma cristalina II de la agomelatina puede ser usada en el tratamiento de la disfunción sexual, que tiene propiedades inhibitoras de la ovulación e inmunomodulantes y que se presta para el tratamiento de cánceres.

La forma cristalina II de la agomelatina se usará preferentemente en el tratamiento de la depresión grave, desórdenes afectivos estacionales, desórdenes del sueño, patologías cardiovasculares, insomnio y fatiga por desfase horario, desórdenes del apetito y obesidad.

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo la forma



18

cristalina II de agomelatina junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden mencionarse, más especialmente, aquellas adecuadas para la administración oral, parenteral (intravenosa o subcutánea) o nasal, comprimidos o grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas de gelatina, pastillas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, preparaciones inyectables, suspensiones bebibles y pastas desintegrables.

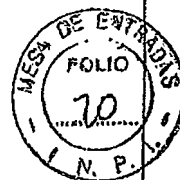
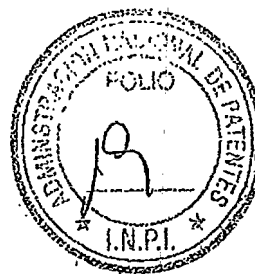
La dosificación útil puede ser adaptada de acuerdo con la naturaleza y gravedad del desorden, la vía de administración y la edad y peso del paciente. La dosis varía entre 0,1 mg y 1 g por día en una o más administraciones.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin limitarla en forma alguna.

Ejemplo 1: N-[2-(7-Metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Paso A: (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

Se introducen en un reactor de 670 litros 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno en presencia de 12,7 kg de bencilamina. La mezcla se calienta a reflujo. Una vez que todo el sustrato inicial ha desaparecido, la solución se enfría y filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno y luego el filtrado obtenido se lava con una solución de hidróxido de sodio 2N y seguidamente con agua hasta



19

neutralizar. Luego de eliminar el solvente por evaporación, el sólido resultante se recrystaliza a partir de una mezcla de etanol/agua (80/20) para dar el producto del título en un rendimiento del 90% y con una pureza química superior al 99%.

Punto de fusión: 48-50°C.

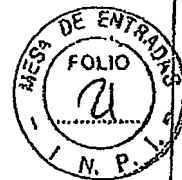
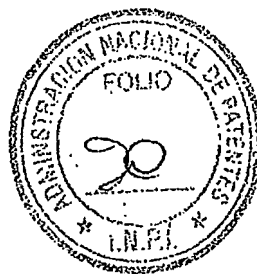
Paso B: (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo)

Se introducen en un reactor de 670 litros 12,6 kg de paladio en carbón al 5% en tolueno, calentándose al reflujo; luego, se agregan 96,1 kg de 7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo disuelto en tolueno, como así también 63,7 kg de alilmetacrilato. La reacción se continúa al reflujo y es seguida por cromatografía de fase vapor. Una vez que todo el sustrato inicial ha desaparecido, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Luego de eliminar el tolueno por evaporación, el residuo sólido resultante se recrystaliza a partir de una mezcla de etanol/agua (80/20) para dar el producto del título en un rendimiento del 91% y con una pureza química superior al 99%.

Punto de fusión: 83°C.

Paso C: 2-(7-metoxi-1-naftil)etanamina clorhidrato

Se introducen en un reactor de 1100 litros 80,0 kg del compuesto obtenido en el Paso B, 24,0 kg de níquel de Raney en etanol y 170 l de hidróxido de amonio. La mezcla se agita bajo una presión de hidrógeno de 30 bar, llevándose luego a 40°C. Una vez desaparecido todo el sustrato inicial, se



20

evapora el solvente, volviéndose a disolver el residuo resultante en acetato de etilo, y se agregan 41,5 l de una solución de ácido clorhídrico 11N. Luego de la filtración, el precipitado obtenido se lava con acetato de etilo y se seca seguidamente en un horno para dar el producto del título con un rendimiento del 95,3% y con una pureza química superior al 99,5%.

Punto de fusión: 243°C

Paso D: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

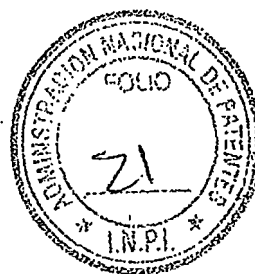
173 kg del compuesto obtenido en el Paso C y 66 kg de acetato de sodio en etanol se introducen en un reactor de 1600 litros. La mezcla se agita y seguidamente se agregan 79 kg de anhídrido acético; la mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agregan 600 l de agua. Se deja que la mezcla de reacción vuelva a la temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra y se lava con una mezcla 35/65 de etanol/agua para dar el producto del título con un rendimiento del 92,5% y con una pureza química que excede el 99%.

Punto de fusión: 108°C

Ejemplo 2: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Paso A: (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

Se introducen en un reactor de 670 litros 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno en presencia de 11,0 kg de



21

anilina. La mezcla se calienta a reflujo. Una vez que todo el sustrato inicial ha desaparecido, la solución se enfría y filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno y luego el filtrado obtenido se lava con una solución de hidróxido de sodio 2N y seguidamente con agua hasta neutralizar. Luego de eliminar el solvente por evaporación, el sólido resultante se recrystaliza a partir de una mezcla de etanol/agua (80/20) para dar el producto del título en un rendimiento del 87% y con una pureza química superior al 99%.

Punto de fusión: 48-50°C.

Paso B: (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo)

El procedimiento es igual al del Paso B del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 83°C.

Paso C: 2-(7-metoxi-1-naftil)etanamina clorhidrato

El procedimiento es igual al del Paso C del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 243°C

Paso D: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

El procedimiento es igual al del Paso D del Ejemplo 1.

Punto de fusión: 108°C

Ejemplo 3: Forma cristalina II de N-[2(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Se realizó el registro de datos usando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 con los siguientes parámetros: un rango angular de 2θ de 3°-20°, un paso de 0,01° y 30 s por paso. El polvo de N-[2-(7-metoxi-1-



22

naftil)etil]acetamida obtenido, en el Ejemplo 1 se depositó en un soporte de montaje de transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$). El montaje comprende un monocromador frontal (Ge(111) cristal) y un detector de estado sólido con resolución de energía (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

El compuesto está bien cristalizado: el ancho de rayo a media altura es del orden de $0,07^\circ$ (2θ). Se determinaron entonces los siguientes parámetros:

- red cristal monoclinico
- parámetros red: $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$,
 $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- cantidad de moléculas en célula unidad: 8
- volumen célula unidad: $V_{\text{célula unidad}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densidad: $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

Ejemplo 4: Composición farmacéutica

Formulación para la preparación de 1000 comprimidos con dosis de 25 mg cada uno:

Compuesto del Ejemplo 3	25	g
Lactosa monohidrato	62	g
Estearato de magnesio	1,3	g
Almidón de maíz	26	g
Maltodextrinas	9	g



23

Sílice, coloidal anhidra.	0,3 g
Glicolato de almidón sódico tipo A	4 g
Ácido esteárico	2,6 g

Ejemplo 5: Composición farmacéutica

Formulación para la preparación de 1000 comprimidos con dosis de 25 mg cada uno:

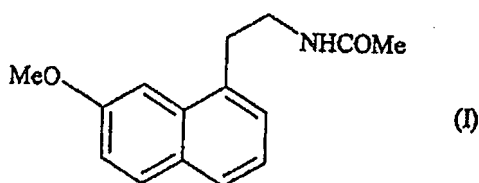
Compuesto del Ejemplo 3	25 g
Lactosa monohidrato	62 g
Estearato de magnesio	1,3 g
Povidona	9 g
Sílice, coloidal anhidra	0,3 g
Glicolato de celulosa sódica	30 g
Ácido esteárico	2,6 g



24

REIVINDICACIONES

1. Forma cristalina II de agomelatina de fórmula (I):

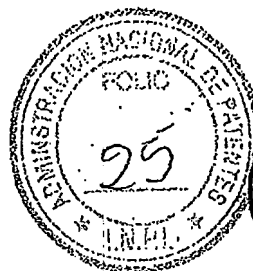


caracterizada por los siguientes parámetros, obtenidos del diagrama de polvo obtenido usando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 con un rango angular 2θ de 3° - 90° , un paso de $0,01^\circ$ y 30 s por paso:

- red cristal monoclínico
- parámetros red: $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$,
 $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- cantidad de moléculas en célula unidad: 8
- volumen célula unidad: $V_{\text{célula unidad}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densidad: $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

2. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende como ingrediente activo la forma cristalina II de agomelatina de acuerdo con la reivindicación 1, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos.

3. Composición farmacéutica de acuerdo con la

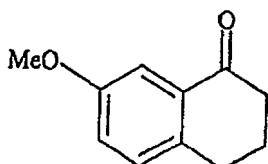


25

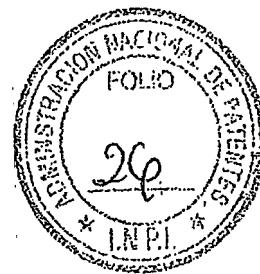
reivindicación 2, caracterizada porque dicha composición es para usar en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de desórdenes del sistema melatoninérgico.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque dicha composición es para usar en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de desórdenes del sueño, estrés, ansiedad, desórdenes afectivos estacionales o depresión grave, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga a causa del desfase horario, esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, desórdenes del apetito, obesidad, insomnio, desórdenes psicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos desórdenes asociados con el envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdida de la memoria, enfermedad de Alzheimer, desórdenes en la circulación cerebral, y también en la disfunción sexual, como inhibidores de la ovulación, inmunomodulantes y en el tratamiento de cánceres.

5 Procedimiento para la síntesis industrial de la forma cristalina II de agomelatina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):

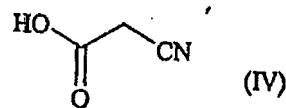


(III)

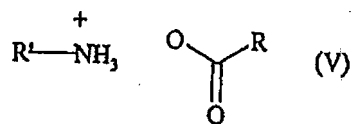


26

se hace reaccionar con ácido cianoacético de fórmula (IV):

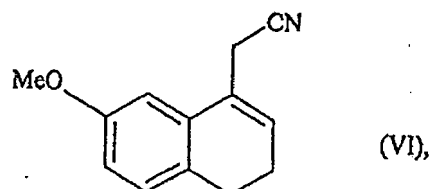


en condiciones en las que se elimina el agua formada, en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):

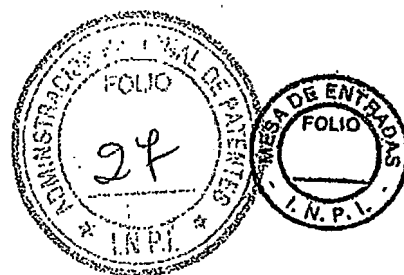


donde cada una de R y R', iguales o diferentes, representa un grupo alquilo (C₃-C₁₀) lineal o ramificado, un grupo arilo insustituido o sustituido, o un grupo arilalquilo (C₁-C₆, lineal o ramificado, insustituido o sustituido,

para rendir, luego de filtrar y lavar con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):

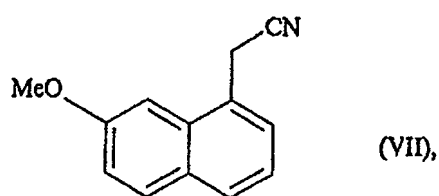


compuesto de fórmula (VI) que se hace reaccionar con un

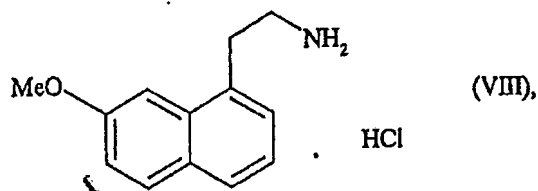


27

catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para rendir el compuesto de fórmula (VII):



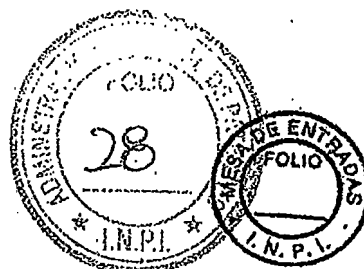
que se somete luego a reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en medio de etanol amoniacal, convirtiéndose seguidamente en una sal usando ácido clorhídrico, para rendir el compuesto de fórmula (VIII):



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético, para rendir el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de sólido,

donde,

- arilo significa un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,
- el término "sustituido", cuando se aplica a los



28

términos "arilo" y "arilalquilo", indica que la parte aromática de esos grupos puede ser sustituida con 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo (C_1-C_6), lineal o ramificado, hidroxilo y alcoxi (C_1-C_6), lineal o ramificado,

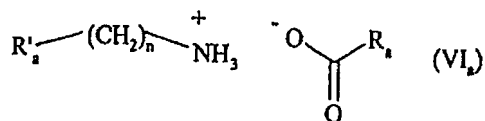
- "compuesto alilo" se refiere a cualquier molécula que contenga entre 3 y 10 átomos de carbono, que puede contener además 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contiene al menos un grupo $-CH_2-CH=CH_2$.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo con reflujo de tolueno.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque R representa un grupo hexilo.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque R' representa un grupo bencilo.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador empleado para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI) es aquel de fórmula (V_a):

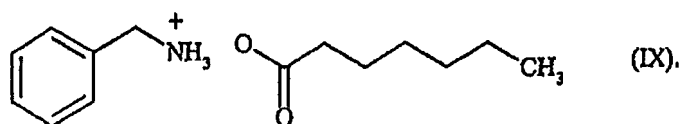




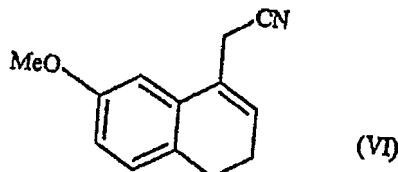
29

donde R'_a representa un grupo fenilo insustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado, n es 0 o 1, y R_a representa un grupo alquilo (C_3-C_{10}) lineal.

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador utilizado para la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es heptanoato de bencilamonio de fórmula (IX):



11. Un compuesto intermediario en el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque dicho compuesto es (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):



12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5,



30

caracterizado porque la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con reflujo de tolueno.

13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación usado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es paladio.

14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el catalizador de hidrogenación usado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es paladio al carbón al 5%.

15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la cantidad de catalizador de hidrogenación usado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es 5% en peso de catalizador con relación al peso del sustrato.

16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la conversión del compuesto de fórmula (VII) al compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo a 40°C.

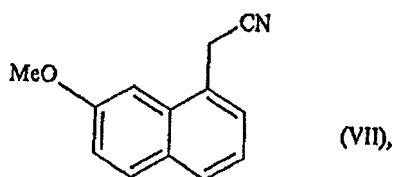
17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque la conversión del compuesto de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en etanol.

18. Procedimiento para la síntesis de la forma cristalina II de agomelatina de acuerdo con la reivindicación

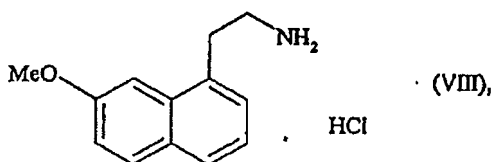


31

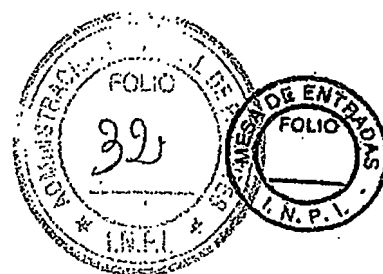
1, a partir del compuesto de fórmula (VI), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se obtiene mediante el procedimiento de síntesis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, compuesto de fórmula (VI) que se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para rendir el compuesto de fórmula (VII):



que se somete luego a reducción^{va} con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en medio de etanol amoniacal, convirtiéndose seguidamente en una sal usando ácido clorhídrico, para rendir el compuesto de fórmula (VIII):

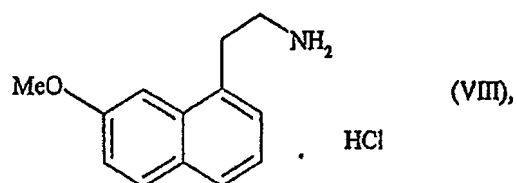


que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético, para rendir el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de sólido.



32

19. Procedimiento para la síntesis de la forma cristalina II de agomelatina de acuerdo con la reivindicación 1, a partir del compuesto de fórmula (VII), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VII) se obtiene mediante el procedimiento de síntesis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 y 12 a 15, y se lo somete luego a reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en medio de etanol amoniacal, convirtiéndose seguidamente en una sal usando ácido clorhídrico, para rendir el compuesto de fórmula (VIII):



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético, para rendir el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de sólido.

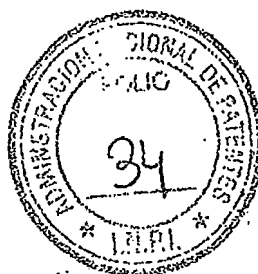
20. Procedimiento para la síntesis de la forma cristalina II de agomelatina de acuerdo con la reivindicación 1, a partir del compuesto de fórmula (VIII), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VIII) se obtiene mediante el procedimiento de síntesis de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10 y 12 a 16, y se lo somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego



33

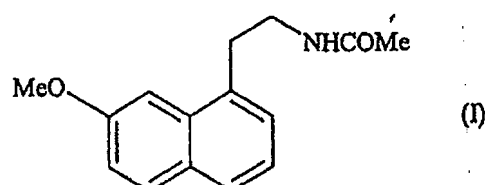
anhídrido acético, para rendir el compuesto de fórmula (I),
que se aísla en forma de sólido.

p. C. Breuer (E - 108)
MARTIN GUERRICO A - 626



RESUMEN

Forma cristalina II de agomelatina de fórmula (I):

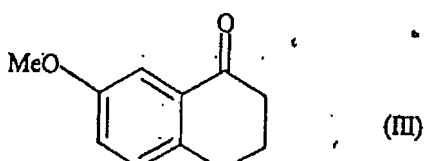
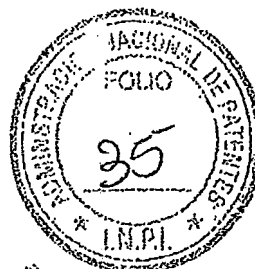


caracterizada por los siguientes parámetros, obtenidos del diagrama de polvo obtenido usando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 con un rango angular 2θ de 3° - 90° , un paso de $0,01^\circ$ y 30 s por paso:

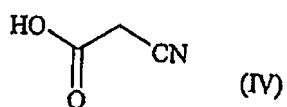
- red cristal monoclínico
- parámetros red: $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$,
 $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- cantidad de moléculas en célula unidad: 8
- volumen célula unidad: $V_{\text{célula unidad}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densidad: $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

Composición farmacéutica, que comprende como ingrediente activo la forma cristalina II de agomelatina, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes, no tóxicos.

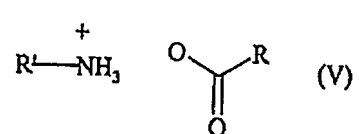
Procedimiento para la síntesis industrial de la forma cristalina II de agomelatina, en donde la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):



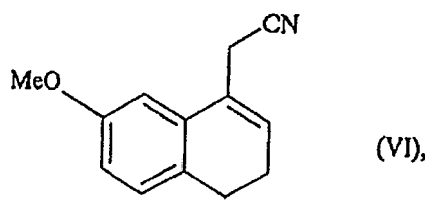
se hace reaccionar con ácido cianoacético de fórmula (IV):



en condiciones en las que se elimina el agua formada, en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):

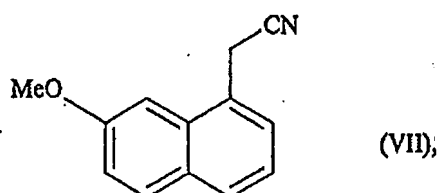


donde cada una de R y R', iguales o diferentes, representa un grupo alquilo (C₃-C₁₀) lineal o ramificado, un grupo arilo insustituido o sustituido, o un grupo arilalquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, insustituido o sustituido, para rendir, luego de filtrar y lavar con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):

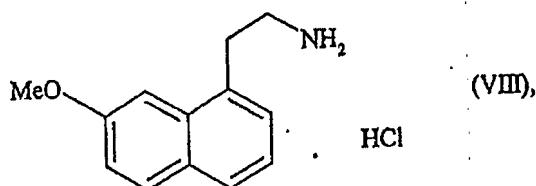




compuesto de fórmula (VI) que se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para rendir el compuesto de fórmula (VII):

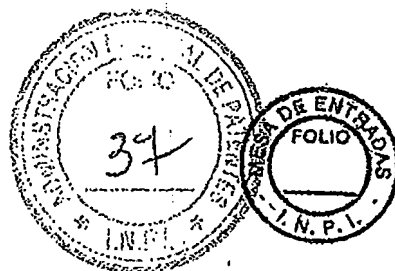


que se somete luego a reducción con hidrógeno en presencia de níquel de Raney en medio de etanol amoniacal, convirtiéndose seguidamente en una sal usando ácido clorhídrico, para rendir el compuesto de fórmula (VIII):



que se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético, para rendir el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de sólido, donde,

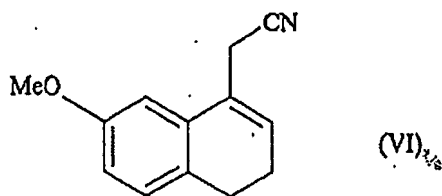
- arilo significa un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,
- el término "sustituido", cuando se aplica a los términos "arilo" y "arilalquilo", indica que la parte aromática de



esos grupos puede ser sustituida con 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados entre alquilo (C_1-C_6), lineal o ramificado, hidroxil y alcoxi (C_1-C_6), lineal o ramificado,

- "compuesto alilo" se refiere a cualquier molécula que contenga entre 3 y 10 átomos de carbono, que puede contener además 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contiene al menos un grupo $-CH_2-CH=CH_2$.

Un compuesto intermediario en el procedimiento en donde dicho compuesto es (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):



LA PRESENTE DOCUMENTACION
CONSTA DE 37 FOJAS. ES
COPIA FIEL DE LA QUE OBRÁ EN
LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE PATENTES.
BUENOS AIRES, 28/10/2009



REPÚBLICA ARGENTINA

(10) PATENTE DE INVENCION

(11) RESOLUCION NUMERO : AR047741B1

(24) FECHA DE RESOLUCION : 28/10/2009

(--) FECHA DE VENCIMIENTO : 11/02/2025

(21) ACTA NUMERO : P20050100502

(22) FECHA DE PRESENTACION : 11/02/2005

(51) INT.CL.7 :C07C 231/02, 233/18, 233/25, 250/30, A61K 31/165, A61P25/06,25/16, 25/28, 15/18, 37/02

(30) PRIORIDAD CONVENIO DE PARIS

(31) 04 01439, 13/02/2004, FR

(54) TITULO : FORMA CRISTALINA II DE AGOMELATINA, PROCEDIMIENTO PARA SU SINTESIS INDUSTRIAL, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN Y UN COMPUESTO INTERMEDIARIO.

(71) TITULAR :

LES LABORATOIRES SERVIER

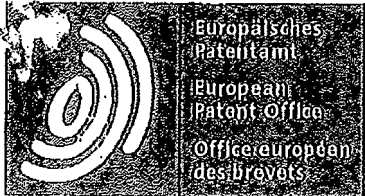
----- CON RESIDENCIA EN :

12, PLACE DE LA DEFENSE, 92415 COURBEVOIE CEDEX, País FR

(74) AGENTE: 108



INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
ARGENTINA



20058 P4F1

URKUNDE

CERTIFICATE

CERTIFICAT

Es wird hiermit bescheinigt,
dass für die in der Patentschrift
beschriebene Erfindung ein
europäisches Patent für die in der
Patentschrift bezeichneten Ver-
tragsstaaten erteilt worden ist.

It is hereby certified that a
European patent has been granted
in respect of the invention
described in the patent specifica-
tion for the Contracting States
designated in the specification.

Il est certifié qu'un brevet
européen a été délivré pour
l'invention décrite dans le
fascicule de brevet, pour les
Etats contractants désignés
dans le fascicule de brevet.

Europäisches Patent Nr.	European patent No.	Brevet européen n°
1564202		
Patentinhaber	Proprietor of the patent	Titulaire du brevet

Les Laboratoires Servier
12, place de la Défense
92415 Courbevoie Cédex/FR

Alison Brimelow
Präsidentin des Europäischen Patentamts
President of the European Patent Office
Présidente de l'Office européen des brevets

München, den
Munich,
Fait à Munich, le

10.09.08

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	

(19)



(11)

EP 1 564 202 B1

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
10.09.2008 Bulletin 2008/37

(51) Int Cl.:
C07C 233/18(2006.01)

(21) Numéro de dépôt: 05290308.6

(22) Date de dépôt: 11.02.2005

(54) Nouveau procédé de synthèse et nouvelle forme cristalline de l'agomelatine ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent

Neues Verfahren zur Herstellung und eine neue Kristallform des Agomelatins sowie pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten

Novel process for synthesizing and a novel crystal form of agomelatine as well as pharmaceutical preparations containing these

(84) Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Etats d'extension désignés:
AL BA HR LV MK YU

• Horvath, Stéphane
45380 La Chapelle-Saint-Mesmin (FR)
• Damién, Gérard
45130 Meung-Sur-Loire (FR)

(30) Priorité: 13.02.2004 FR 0401439

(56) Documents cités:
EP-A- 0 447 285 US-A- 3 931 188
US-A- 3 992 403

(43) Date de publication de la demande:
17.08.2005 Bulletin 2005/33

(73) Titulaire: Les Laboratoires Servier
92415 Courbevoie Cédex (FR)

• DEPREUX P ET AL: "SYNTHESIS AND
STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF
NOVEL NAPHTHALENIC AND BIOSOSTERIC
AMIDIC DERIVATIVES AS MELATONIN
RECEPTOR LIGANDS" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
WASHINGTON, US, vol. 37, no. 20, 30 septembre
1994 (1994-09-30), pages 3231-3239,
XP002016146 ISSN: 0022-2623
• TINANT, BERNARD ET AL: "N-[2-(7-Methoxy-1-
naphthyl)ethyl]acetamide, a potent melatonin
analog" ACTA CRYSTALLOGRAPHICA,
SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE
COMMUNICATIONS, C50(6), 907-10 CODEN:
ACSCCE; ISSN: 0108-2701, 1994, XP009047983

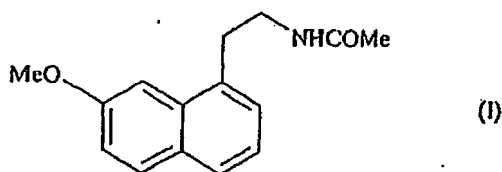
(72) Inventeurs:
• Souvié, Jean-Claude
76600 Le Havre (FR)
• Gonzalez Blanco, Isaac
45002 Toledo (ES)
• Thomlinot, Gilles
76640 Normanville (FR)
• Chapuis, Geneviève
45000 Orleans (FR)

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

EP 1 564 202 B1

Description

[0001] La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel de l'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphthyl)éthyl]acétamide de formule (I) :



[0002] La présente invention concerne également la forme cristalline II de l'agomélatine, son procédé de préparation ainsi que les compositions pharmaceutiques qui la contiennent.

[0003] L'agomélatine ou *N*-[2-(7-méthoxy-1-naphthyl)éthyl]acétamide possède des propriétés pharmacologiques intéressantes.

[0004] Il présente en effet la double particularité d'être d'une part agoniste sur les récepteurs du système mélatonergique et d'autre part antagoniste du récepteur 5-HT_{2C}. Ces propriétés lui confère une activité dans le système nerveux central et plus particulièrement dans le traitement de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

[0005] L'agomélatine, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 447 285.

[0006] Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industriel performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant à l'agomélatine avec un bon rendement, et une excellente pureté.

[0007] Il était également important de pouvoir accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

[0008] Le brevet EP 0 447 285 décrit l'accès en huit étapes à l'agomélatine à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone avec un rendement moyen inférieur à 30%.

Ce procédé implique l'action du bromoacétate d'éthyle, suivie d'une aromatisation et saponification pour conduire à l'acide correspondant, qui est ensuite transformé en acétamide puis déshydraté pour conduire au (7-méthoxy-1-naphthyl)acétonitrile, suivie d'une réduction puis de la condensation du chlorure d'acétyle.

[0009] En particulier, l'accès au (7-méthoxy-1-naphthyl)acétonitrile implique six étapes réactionnelles et, transposé à l'échelle industrielle, il a rapidement été mis en évidence des difficultés de mise en œuvre de ce procédé dues principalement à des problèmes de reproductibilité de la première étape constituée par l'action du bromoacétate d'éthyle sur la 7-méthoxy-1-tétralone selon la réaction de Reformatsky conduisant au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalénylidène)éthanoate d'éthyle.

De plus, l'étape suivante d'aromatisation du (7-méthoxy-3,4-dihydro-1(2*H*)-naphthalénylidène)éthanoate d'éthyle était souvent partielle et conduisait, après saponification à un mélange de produits difficilement purifiable.

[0010] La littérature décrit l'accès en trois étapes au (7-méthoxy-1-naphthyl)acétonitrile à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone par action de LiCH₂CN suivie d'une déshydrogénation au DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) et enfin d'une déshydratation en milieu acide (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Toutefois le rendement global est moyen (76%) et surtout le DDQ utilisé dans la réaction de déshydrogénation ainsi que le reflux de benzène nécessaire à la troisième étape ne répondent pas aux contraintes industrielles de coût et d'environnement.

[0011] La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel qui conduit, de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, à l'agomélatine avec une pureté qui est compatible avec son utilisation comme principe actif pharmaceutique.

[0012] Une alternative aux difficultés rencontrées avec le procédé décrit dans le brevet EP 0 447 285 a été obtenue en condensant directement un dérivé cyano sur la 7-méthoxy-1-tétralone.

[0013] Il fallait de plus que le composé de condensation obtenu puisse être facilement soumis à une aromatisation afin de conduire au (7-méthoxy-1-naphthyl)acétonitrile sans nécessiter de conditions drastiques et permette l'utilisation de réactifs compatibles avec les exigences industrielles de coût et d'environnement.

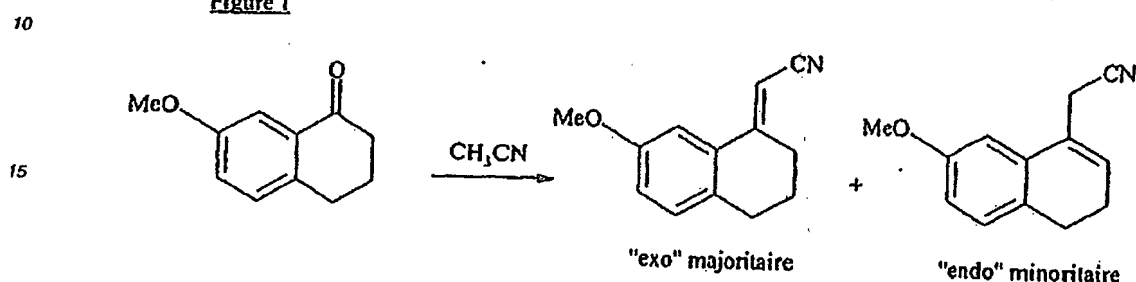
[0014] Il est apparu que le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphthalényl)acétonitrile constituerait un intermédiaire de synthèse idéal répondant aux exigences requises de synthèse directe à partir de la 7-méthoxy-1-tétralone et serait un excellent substrat pour l'étape d'aromatisation.

EP 1 564 202 B1

[0015] Des condensations directes de tétralones avec l'acétonitrile ou des dérivés d'acétonitrile sont décrites dans la littérature. En particulier, le brevet US 3,992,403 décrit la condensation de cyanométhylphosphonate sur la 6-fluoro-1-tétralone, et le brevet US 3,931,188 décrit la condensation de l'acétonitrile sur la tétralone conduisant à l'intermédiaire cyané qui est directement engagé dans la réaction suivante.

Appliqué à la 7-méthoxy-1-tétralone, la condensation de l'acétonitrile conduit à un mélange d'isomères « exo » majoritaire et « endo » minoritaire selon la figure 1 :

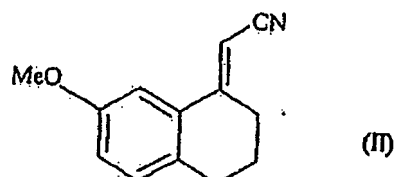
Figure 1



20 ce mélange nécessitant des conditions ultérieures d'aromatisation drastiques non compatibles avec les exigences industrielles pour poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

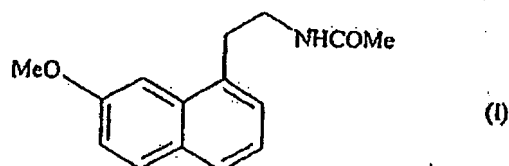
[0016] La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse industriel permettant d'obtenir le (7-méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile de façon reproductible et sans nécessiter de purification laborieuse, en deux étapes

25 tétralone en utilisant comme intermédiaire de synthèse le (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile exempt de l'impureté « exo » de formule (II) :

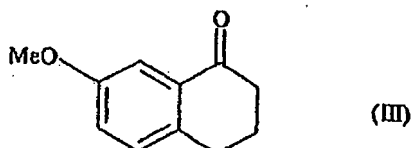


35 qui ne peut être soumis à la réaction d'aromatisation ultérieure dans des conditions opératoires compatibles avec les exigences industrielles afin de poursuivre la synthèse de l'agomélatine.

[0017] Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du composé de formule (I) :



50 caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (III) :



EP 1 564 202 B1

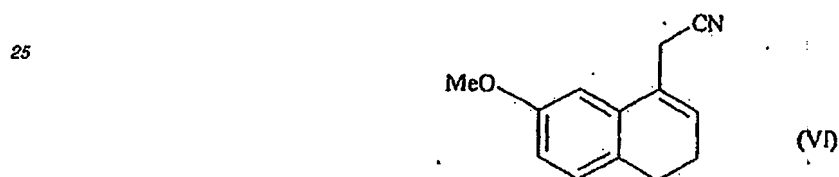
avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :



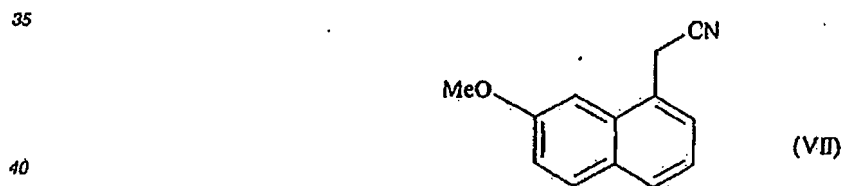
10 dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :



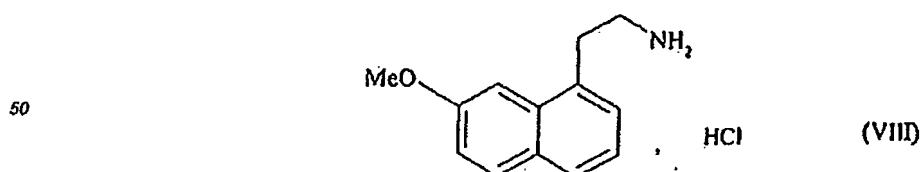
20 dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué, pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :



30 composé de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII) :



45 qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII) :



55 qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide, étant entendu que :

- par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,

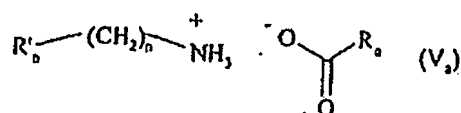
EP 1 564 202 B1

- le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif-CH₂-CH=CH₂.

[0018] Plus particulièrement, dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'eau formée est éliminée par distillation. On utilise préférentiellement un solvant de réaction ayant une température d'ébullition supérieure ou égale à celle de l'eau et encore plus préférentiellement formant un azéotrope avec l'eau comme par exemple le xylène, le toluène, l'anisole, l'éthylbenzène, le tétrachloroéthylène, le cyclohexène, ou le mésitylène. De façon préférée, la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène.

[0019] Avantageusement, dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI), l'un des groupements R ou R' du catalyseur utilisé représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, et l'autre représente un groupement aryle ou arylalkyle. Plus particulièrement, un catalyseur préféré est celui de formule (V_a):

20



dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_a représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire.

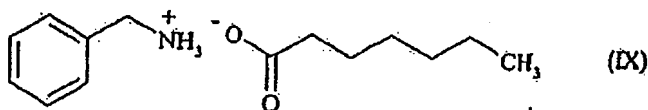
[0020] Très avantageusement, R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué et plus particulièrement un groupement phényle non substitué.

[0021] Le groupement R_a préféré est le groupement hexyle.

[0022] La valeur préférée de n est 1.

[0023] Le catalyseur préféré utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) selon le procédé de l'invention est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX):

35



[0024] Avantageusement, le composé de formule (VI) est obtenu après filtration et lavage par une solution basique organique ou minérale comme NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂, ou NH₄OH, et plus préférentiellement par une solution d'hydroxyde de sodium.

[0025] De façon préférentielle, la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène ou du xylène et plus préférentiellement au reflux du toluène.

[0026] Le catalyseur utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un catalyseur sous forme d'oxyde ou supporté comme par exemple le palladium, le platine, le nickel, Al₂O₃ et plus particulièrement le palladium. Avantageusement, on utilisera le palladium sur charbon, plus particulièrement le palladium sur charbon de 1 à 20% et encore plus particulièrement à 5% ou 10%. Préférentiellement, on utilisera du palladium sur charbon dans des quantités catalytiques, plus particulièrement dans des quantités allant de 1 à 10% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat et plus préférentiellement 5%.

L'accepteur d'hydrogène utilisé préférentiellement dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est un dérivé allylique et plus particulièrement un acrylate d'allyle ou un allylglycidyléther. L'acrylate d'allyle préféré du procédé selon l'invention est le méthacrylate d'allyle.

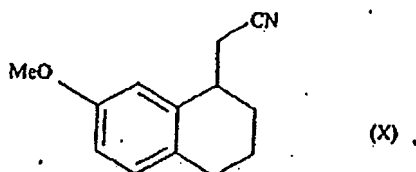
[0027] Avantageusement, la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) selon le procédé de l'invention est réalisé entre 20 et 40°C et plus préférentiellement entre 30 et 40°C, et encore plus avantageusement à 40°C.

[0028] De façon avantageuse, la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée en milieu alcoolique et plus particulièrement en milieu éthanolique.

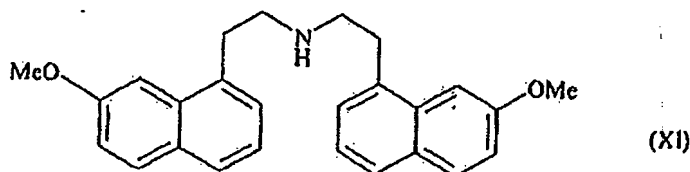
EP 1 564 202 B1

[0029] Ce procédé est particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- il permet d'obtenir à l'échelle industrielle le composé « endo » de formule (VI) de façon exclusive. Ce résultat est tout à fait surprenant lorsqu'on considère la littérature concernant ce type de réaction qui fait le plus souvent état de l'obtention de mélanges « exo »/« endo » (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Ce résultat provient de l'utilisation d'un composé de formule (V) comme catalyseur de la réaction en lieu et place des acétates d'ammonium couramment utilisés dans ces réactions (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).
- le taux de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) obtenu est très élevé, supérieur à 97% contrairement à ce qui a pu être observé avec l'utilisation d'acide acétique pour lequel ce taux ne dépasse pas 75%.
- l'utilisation d'un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique et plus particulièrement du méthacrylate d'allyle pour la transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est tout à fait compatible avec les exigences industrielles de coût et d'environnement, contrairement aux quinones couramment utilisées.
- il permet de plus d'obtenir à l'échelle industrielle le composé de formule (VII) de façon exclusive, en particulier exempt du produit de réduction correspondant de formule (X) :



- enfin les taux de transformations du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) observés sont élevés, supérieurs à 90%.
- l'hydrogénation du composé de formule (VII) en présence de Nickel de Raney en milieu éthanol ammoniacal est décrite (J. Med. Chem., 1994, 37(20), 3231-3239) mais nécessite des conditions difficilement transposables à l'échelle industrielle : la réaction est réalisée à 60°C et pendant 15 heures, et le rendement final est inférieur à 90%. Par ailleurs, le principal inconvénient de cette réaction est la formation concomitante du dérivé « bis » de formule (XI) :



et la difficulté est de maîtriser le taux de formation de cette impureté. Le procédé mis au point par la demanderesse permet d'obtenir le composé de formule (VIII) avec un taux d'impureté bis inférieur à 4% avec des conditions expérimentales compatibles avec les exigences industrielles puisque la réaction est réalisée entre 30 et 40°C pour conduire à un rendement supérieur à 90% et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

- l'étape d'amidification réalisée en milieu alcoolique et plus particulièrement éthanolique permet d'isoler le composé de formule (I) très facilement avec un rendement quantitatif. Ce résultat est totalement surprenant car ce type de réaction est peu compatible avec ce solvant pour lequel on s'attend à une consommation compétitive de l'anhydride acétique.

[0030] Le composé de formule (VI) obtenu selon le procédé de l'invention est nouveau et est utile en tant qu'intermédiaire de synthèse de l'agomélatine dans laquelle il est soumis à une réaction d'aromatisation suivie d'une réaction de réduction puis de couplage avec l'anhydride acétique.

[0031] L'invention s'étend également à la forme cristalline II de l'agomélatine obtenue selon le procédé précédemment décrit. Il est en effet important de pouvoir obtenir une forme cristalline bien définie et parfaitement reproductible.

EP 1 564 202 B1

[0032] L'art antérieur EP0447285 et Yous et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486) permet d'accéder à l'agomélatine sous une forme cristalline particulière qui a été décrite dans Tinant et al. (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910).

[0033] La demanderesse a présentement mis au point un procédé d'obtention de l'agomélatine sous une forme cristalline bien définie, parfaitement reproductible et présentant de ce fait des caractéristiques intéressantes de filtration et de facilité de formulation.

[0034] Plus spécifiquement, la présente invention concerne la forme cristalline II de l'agomélatine, caractérisée par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec un domaine angulaire 3° - 90° en 2θ , un pas de $0,01^{\circ}$ et 30 s par pas :

- maille cristalline monoclinique,
- paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^{\circ}$
- groupe d'espace : $P2_1/n$
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

[0035] L'obtention de cette forme cristalline a pour avantage de permettre une filtration particulièrement rapide et efficace, ainsi que la préparation de formulations pharmaceutiques ayant une composition constante et reproductible, ce qui est particulièrement avantageux lorsque ces formulations sont destinées à l'administration orale.

[0036] La forme ainsi obtenue est suffisamment stable pour autoriser son stockage prolongé sans conditions particulières de température, de lumière, d'humidité ou de taux d'oxygène.

[0037] L'étude pharmacologique de la forme ainsi obtenue a montré une importante activité sur le système nerveux central ainsi que sur la microcirculation qui permet d'établir son utilité dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, de la douleur, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, la forme II de l'agomélatine peut être utilisée dans les dysfonctionnements sexuels, qu'elle possède des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'elle est susceptible d'être utilisée dans le traitement des cancers.

[0038] La forme cristalline II de l'agomélatine sera utilisée de préférence dans les traitements de la dépression majeure, des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

[0039] L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les granulés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables et les pâtes à mâcher.

[0040] La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de $0,1 \text{ mg}$ à 1 g par jour en une ou plusieurs prises.

45 **Exemple 1 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

Stade A : (7-Méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényle)acétonitrile

50 [0041] Dans un réacteur de 670 l sont introduits $85,0 \text{ kg}$ de 7-méthoxy-1-tétralone, $60,3 \text{ kg}$ d'acide cyanoacétique et $15,6 \text{ kg}$ d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de $12,7 \text{ kg}$ de benzylamine. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N , puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 90% et une pureté chimique supérieure à 99% .

EP 1 564 202 B1

Point de fusion : 48-50°C

Stade B : (7-Méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile

- 5 [0042] Dans un réacteur de 670 l sont introduits 12,6 kg de palladium sur charbon à 5% dans du toluène et portés à reflux, puis 96,1 kg de (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényle) acétonitrile en solution dans du toluène sont ajoutés ainsi que 63,7 kg de méthacrylate d'allyle. La réaction se poursuit à reflux et est suivie par chromatographie en phase vapeur. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le milieu réactionnel est refroidi à l'ambiante puis filtré. Après évaporation du toluène, le résidu solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 91% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 83°C

Stade C : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)ethanamine, chlorhydrate

- 15 [0043] Dans un réacteur de 1100 l sont introduits 80,0 kg du composé obtenu au stade B et 24,0 kg de Nickel de Raney dans de l'éthanol et 170 l d'ammoniaque. Le milieu est agité et mis sous une pression d'hydrogène de 30 bars, puis porté à 40°C. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est remis en solution dans de l'acétate d'éthyle et 41,5 l d'une solution d'acide chlorhydrique 11N sont ajoutés. Après filtration, le précipité obtenu est lavé par de l'acétate d'éthyle puis séché en étuve pour conduire au produit du titre avec un rendement de 95,3 % et une pureté chimique supérieure à 99,5%.

Point de fusion : 243°C

25 Stade D : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyle]acétamide

- [0044] Dans un réacteur de 1600 l sont introduits 173 kg du composé obtenu au stade C et 66 kg d'acétate de sodium dans de l'éthanol. Le milieu est agité puis 79 kg d'anhydride acétique sont additionnés, le milieu réactionnel est porté à reflux et 600 l d'eau sont ajoutés. La réaction est laissée revenir à l'ambiante et le précipité obtenu est filtré, lavé par un mélange éthanol/eau 35/65 pour conduire au produit du titre avec un rendement de 92,5% et une pureté chimique supérieure à 99%.

Point de fusion : 108°C

35 Exemple 2 : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyle]acétamide

Stade A : (7-Méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényle)acétonitrile

- 40 [0045] Dans un réacteur de 670 l sont introduits 85,0 kg de 7-méthoxy-1-tétralone, 60,3 kg d'acide cyanoacétique et 15,6 kg d'acide heptanoïque dans du toluène en présence de 11,0 kg d'aniline. Le milieu est porté à reflux. Lorsque tout le substrat de départ a disparu, la solution est refroidie et filtrée. Le précipité obtenu est lavé par du toluène puis le filtrat obtenu est lavé par une solution de soude 2N, puis par de l'eau jusqu'à neutralité. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (80/20) pour conduire au produit du titre avec un rendement de 87% et une pureté chimique supérieure à 99%.

45 Point de fusion : 48-50°C

Stade B : (7-Méthoxy-1-naphtyl)acétonitrile

- 50 [0046] On procède comme dans le stade B de l'Exemple 1.

Point de fusion : 83°C

Stade C : 2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)ethanamine, chlorhydrate

- 55 [0047] On procède comme dans le stade C de l'Exemple 1.

EP 1 564 202 B1

Point de fusion : 243°C

Stade D : N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

5 [0048] On procède comme dans le stade D de l'Exemple 1.

Point de fusion : 108°C

10 Exemple 3 : Forme cristalline II du N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

[0049] L'enregistrement des données a été effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec les paramètres suivants : un domaine angulaire 3°-90° en 2 θ , un pas de 0,01° et 30 s par pas. La poudre de N-[2-(7-Méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide obtenue dans l'Exemple 1 a été déposée sur un support pour un montage en transmission. La source de rayons X est un tube au cuivre ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$). Le montage comporte un monochromateur avant (cristal de Ge(111)) et un détecteur solide résolu en énergie (MXP-D1, Moxtec-SEPH).
15 Le composé est bien cristallisé : la largeur des raies à mi-hauteur est de l'ordre de 0,07° en 2 θ .

[0050] Les paramètres suivants ont ainsi été déterminés :

- maille cristalline monoclinique,
- 20 - paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
- groupe d'espace : P2₁/n
- nombre de molécules dans la maille : 8
- volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
- 25 - densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

Exemple 4 : Composition pharmaceutique

[0051]

30	Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :
	Composé de l'exemple 3 25 g
	Lactose monohydrate 62 g
	Stéarate de Magnésium 1,3 g
35	Amidon de maïs 26 g
	Maltodextrines 9 g
	Silice colloïdale anhydre 0,3 g
	Amidon de maïs pré-gélatinisé type A 4 g
40	Acide stéarique 2,6 g

Exemple 5 : Composition pharmaceutique

[0052]

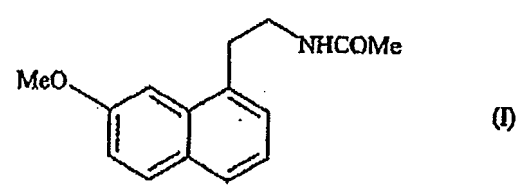
45	Formule de préparation pour 1000 comprimés doses à 25 mg :
	Composé de l'exemple 3 25 g
	Lactose monohydrate 62 g
	Stéarate de Magnésium 1,3 g
50	Povidone 9 g
	Silice colloïdale anhydre 0,3 g
	Cellulose sodium glycolate 30 g
55	Acide stéarique 2,6 g

Revendications

1. Procédé de synthèse industriel du composé de formule (I)

5

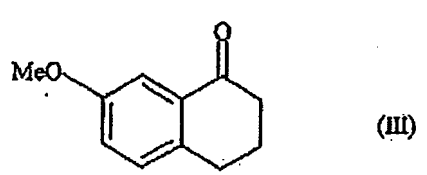
10



15

caractérisé en ce que l'on met en réaction la 7-méthoxy-1-tétralone de formule (II) :

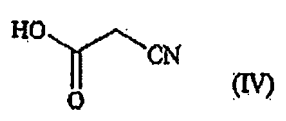
20



25

avec l'acide cyanoacétique de formule (IV) :

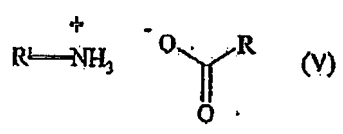
30



35

dans des conditions d'élimination de l'eau formée, en présence d'une quantité catalytique du composé de formule (V) :

40



45

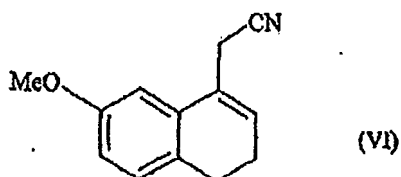
50

dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire ou ramifié, un groupement aryle non substitué ou substitué, ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié non substitué ou substitué, pour conduire après filtration et lavage par une solution basique au (7-méthoxy-3,4-dihydro-1-naphtalényl)acétonitrile de formule (VI) :

55

EP 1 564 202 B1

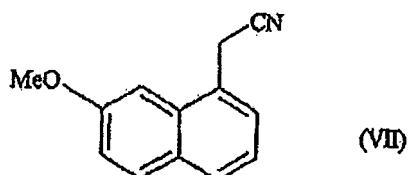
5



10

composé de formule (VI) qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII) :

15

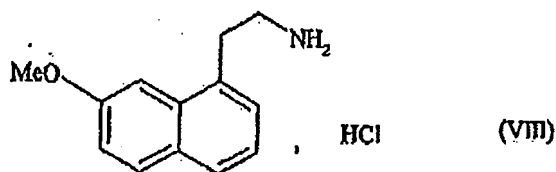


20

25

qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII) :

30



35

qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide, étant entendu que :

40

- par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle,
- le terme « substitué » affecté aux expressions « aryle » et « arylalkyle » signifie que la partie aromatique de ces groupements peut être substituée par 1 à 3 groupements, identiques ou différents, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié
- par « dérivé allylique » on entend toute molécule contenant 3 à 10 atomes de carbone et pouvant contenir en plus 1 à 5 atomes d'oxygène, et contenant au moins un motif -CH₂-CH=CH₂.

45

2. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est réalisée au reflux du toluène.
3. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un groupement hexyle.
4. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R' représente un groupement benzyle.
5. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est le composé

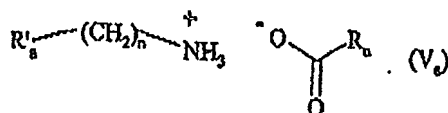
50

55

EP 1 564 202 B1

de formule (V_a) :

5



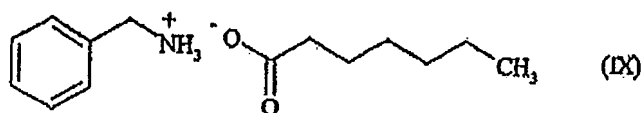
10

dans laquelle R'_a représente un groupement phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, n vaut 0 ou 1, et R_b représente un groupement alkyle (C₃-C₁₀) linéaire.

15

6. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur utilisé pour la réaction de transformation du composé de formule (III) en composé de formule (VI) est l'heptanoate de benzylammonium de formule (IX) :

20



25

7. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est réalisée au reflux du toluène.

30

8. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium.

35

9. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur d'hydrogénation utilisé dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est le palladium sur charbon à 5%.

40

10. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de catalyseur d'hydrogénation utilisée dans la réaction de transformation du composé de formule (VI) en composé de formule (VII) est de 5% en poids de catalyseur par rapport au poids de substrat.

45

11. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VII) en composé de formule (VIII) est réalisée à 40°C.

50

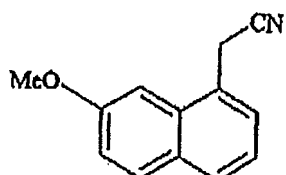
12. Procédé de synthèse du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction de transformation du composé de formule (VIII) en composé de formule (I) est réalisée dans l'éthanol.

55

13. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VI), caractérisé en ce que le composé de formule (VI) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, qui est mis en réaction avec un catalyseur d'hydrogénation en présence d'un dérivé allylique pour conduire au composé de formule (VII):

EP 1 564 202 B1

5

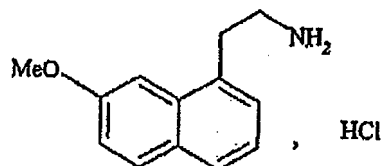


(VII)

10

qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII) :

15



(VIII)

20

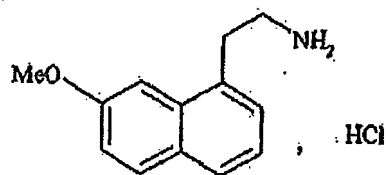
25

qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

30

14. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VII), caractérisé en ce que le composé de formule (VII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 7 à 10, qui est ensuite soumis à une réduction par l'hydrogène en présence de Nickel de Raney dans un milieu éthanol ammoniacal, puis salifié avec de l'acide chlorhydrique pour conduire au composé de formule (VIII) :

35



(VIII)

40

qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

45

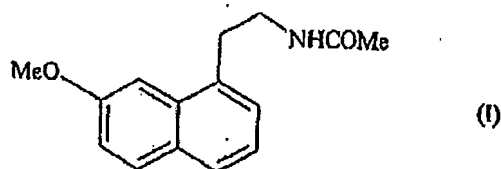
15. Procédé de synthèse de l'agomélatine à partir du composé de formule (VIII), caractérisé en ce que le composé de formule (VIII) est obtenu par le procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et 7 à 11, qui est successivement soumis à l'action d'acétate de sodium puis d'anhydride acétique pour conduire au composé de formule (I) que l'on isole sous la forme d'un solide.

50

16. Forme cristalline II de l'agomélatine de formule (I) :

55

EP 1 564 202 B1



10 caractérisée par les paramètres suivants, obtenus à partir du diagramme de poudre effectué sur le diffractomètre haute résolution D8 de Bruker AXS avec un domaine angulaire 3°-90° en 2θ, un pas de 0,01° et 30 s par pas :

- 15
- maille cristalline monoclinique,
 - paramètres de maille : $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
 - groupe d'espace : $P2_1/n$
 - nombre de molécules dans la maille : 8
 - volume de la maille : $V_{\text{maille}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
 - densité : $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.
- 20

17. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif la forme cristalline II de l'agomélatine selon la revendication 16, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

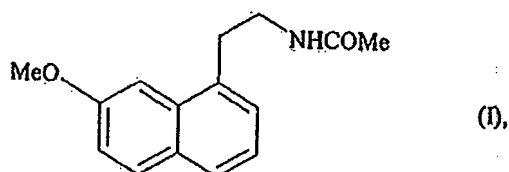
25 18. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 17 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.

30 19. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 17 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles du sommeil, du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières ou de la dépression majeure, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de paniques, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la circulation cérébrale, ainsi que dans les dysfonctionnements sexuels, en tant qu'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et dans le traitement des cancers.

35

Claims

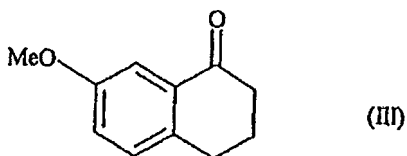
40 1. Industrial process for the synthesis of the compound of formula (I)



characterised in that 7-methoxy-1-tetralone of formula (III) :

55

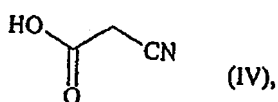
5



10

is reacted with cyanoacetic acid of formula (IV) :

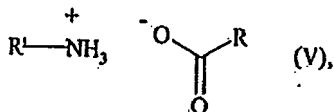
15



20

under conditions in which the water formed is removed, in the presence of a catalytic amount of a compound of formula (V) :

25

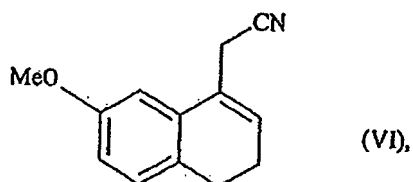


30

wherein R and R', which may be identical or different, each represent a linear or branched (C₃-C₁₀)alkyl group, an unsubstituted or substituted aryl group or an unsubstituted or substituted aryl-(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, to yield, after filtration and washing with a basic solution, (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile of formula (VI) :

35

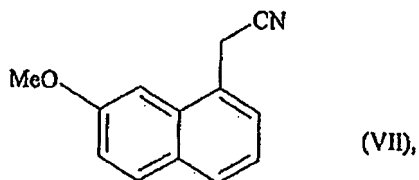
40



45

which compound of formula (VI) is reacted with a hydrogenation catalyst in the presence of an allyl compound to yield the compound of formula (VII) :

50

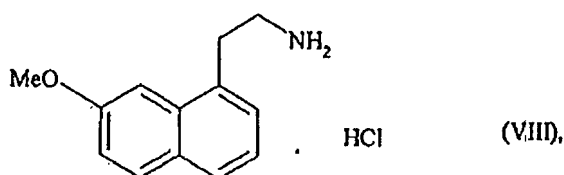


55

which is then subjected to reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol medium,

EP 1 564 202 B1

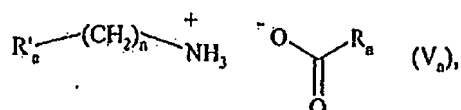
and subsequently converted to a salt using hydrochloric acid to yield the compound of formula (VIII):



15 which is subjected successively to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid, wherein:

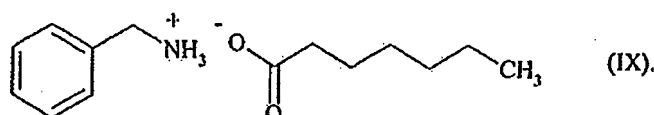
- 20
- aryl is understood to be a phenyl, naphthyl or biphenyl group,
 - the term "substituted" governing the terms "aryl" and "arylalkyl" denotes that the aromatic moiety of those groups may be substituted by from 1 to 3 identical or different groups selected from linear or branched (C₁-C₆) alkyl, hydroxy and linear or branched (C₁-C₆) alkoxy,
 - "allyl compound" is understood to be any molecule containing from 3 to 10 carbon atoms and capable of containing, in addition, from 1 to 5 oxygen atoms, and containing at least one -CH₂-CH=CH₂ moiety.

- 25
2. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is carried out with reflux of toluene.
 3. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that R represents a hexyl group.
 - 30 4. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that R' represents a benzyl group.
 5. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the catalyst used for the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is a compound of formula (V_a):
- 35



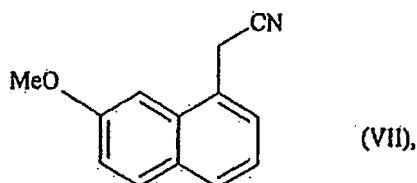
45 wherein R'_a represents a phenyl group unsubstituted or substituted by one or more linear or branched (C₁-C₆) alkyl groups, n is 0 or 1, and R_a represents a linear (C₃-C₁₀) alkyl group.

- 50
6. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the catalyst used for the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is benzylammonium heptanoate of formula (IX):

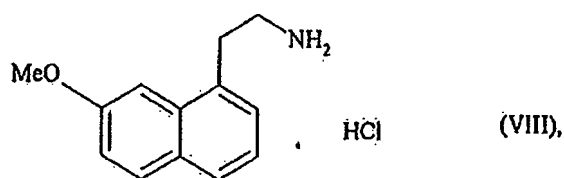


EP 1 564 202 B1

7. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is carried out with reflux of toluene.
8. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the hydrogen catalyst used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is palladium.
9. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the hydrogenation catalyst used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is 5 % palladium-on-carbon.
10. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the amount of hydrogenation catalyst used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is 5% by weight of catalyst in relation to the weight of substrate.
11. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the conversion of the compound of formula (VII) to the compound of formula (VIII) is carried out at 40°C.
12. Process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, characterised in that the conversion of the compound of formula (VIII) to the compound of formula (I) is carried out in ethanol.
13. Process for the synthesis of agomelatine starting from the compound of formula (VI), characterised in that the compound of formula (VI) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 6, which compound is reacted with a hydrogenation catalyst in the presence of an allyl compound to yield the compound of formula (VII) :



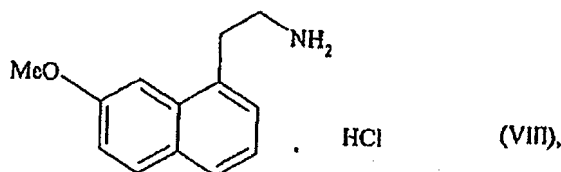
which is then subjected to reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol medium, and subsequently converted to a salt using hydrochloric acid to yield the compound of formula (VIII) :



which is subjected successively to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

14. Process for the synthesis of agomelatine starting from the compound of formula (VII), characterised in that the compound of formula (VII) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 6 and 7 to 10, and is subsequently subjected to reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol and then converted to a salt using hydrochloric acid to yield the compound of formula (VIII) :

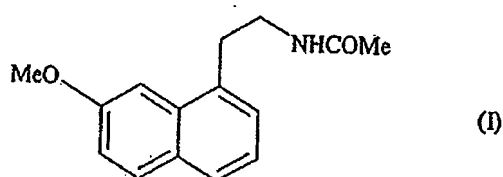
EP 1 564 202 B1



which is subjected successively to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

- 15
15. Process for the synthesis of agomelatine starting from the compound of formula (VIII), characterised in that the compound of formula (VIII) is obtained by the synthesis process according to any one of claims 1 to 6 and 7 to 11, and is subjected successively to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid.

- 20
16. Crystal form II of agomelatine of formula (I) :



characterised by the following parameters, obtained from the powder diagram produced using a Bruker AXS D8 high-resolution diffractometer having an angular field 2θ of 3° - 90° , a step of 0.01° and 30 s per step :

- 35
- monoclinic crystal lattice,
 - lattice parameters : $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
 - space group : $P2_1/n$
 - number of molecules in the lattice : 8
 - lattice volume : $V_{\text{lattice}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
 - density : $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$.
- 40

17. Pharmaceutical compositions comprising, as active ingredient, the crystal form II of agomelatine according to claim 16, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.

- 45
18. Pharmaceutical compositions according to claim 17 for use in the preparation of medicaments for the treatment of disorders of the melatoninergic system.

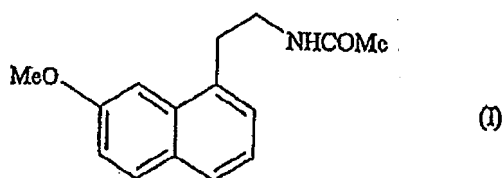
- 50
19. Pharmaceutical compositions according to claim 17 for use in the preparation of medicaments for the treatment of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or major depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue resulting from jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory losses, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also in the treatment of sexual dysfunctions, as ovulation inhibitors, immunomodulators and in the treatment of cancers.

55

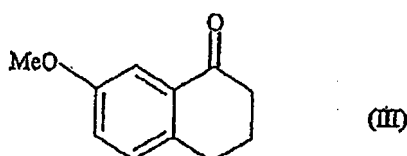
Patentansprüche

1. Verfahren zur industriellen Synthese der Verbindung der Formel (I):

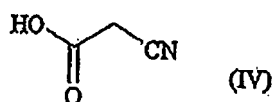
EP 1 564 202 B1



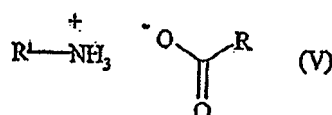
10 dadurch gekennzeichnet, dass man 7-Methoxy-1-tetralon der Formel (III);



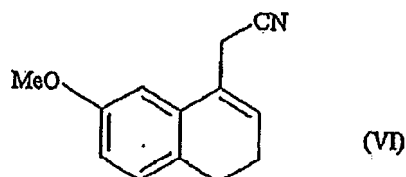
20 mit Cyanessigsäure der Formel (IV):



30 unter Bedingungen der Eliminierung des gebildeten Wassers in Gegenwart einer katalytischen Menge der Verbindung der Formel (V) umsetzt:



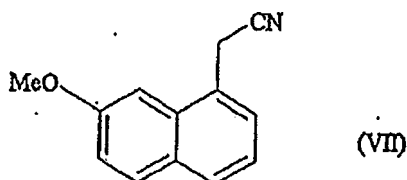
40 in der R und R', die gleichartig oder verschieden sind, jeweils eine geradkettige oder verzweigte (C₃-C₁₀)-Alkylgruppe, unsubstituierte oder substituierte Arylgruppe oder unsubstituierte oder substituierte, geradkettige oder verzweigte Aryl-(C₁-C₆)-alkylgruppe bedeuten, sodass man nach der Filtration und dem Waschen mit einer basischen Lösung (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalinyl)-acetonitril der Formel (VI) erhält:



55 welche Verbindung der Formel (VI) man mit einem Hydrierkatalysator in Gegenwart eines Allylderivats umsetzt zur Bildung der Verbindung der Formel (VII):

EP 1 564 202 B1

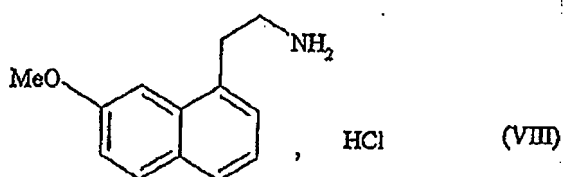
5



10

welche anschließend einer Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel in einem ammoniakalischen Ethanolmedium unterworfen und dann mit Chlorwasserstoffsäure in das Salz überführt wird zur Bildung der Verbindung der Formel (VIII):

15



20

25

welche nacheinander der Einwirkung von Natriumacetat und dann von Essigsäureanhydrid unterworfen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (I), welche man in Form eines Feststoffs isoliert, mit der Maßgabe, dass man:

30

- unter Aryl eine Phenyl-, Naphthyl- oder Biphenylgruppe versteht,
- der Begriff "substituiert" in Bezug auf die Bezeichnungen "Aryl" und "Arylalkyl" bedeutet, dass der aromatische Teil dieser Gruppen durch 1 bis 3 gleichartige oder verschiedenartige Gruppen ausgewählt aus geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy und geradkettigem oder verzweigtem (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein kann und
- unter dem "Allylderivat" jedes Molekül versteht, welches 3 bis 10 Kohlenstoffatome aufweist und zusätzlich 1 bis 5 Sauerstoffatome enthalten kann und mindestens eine Gruppe -CH₂-CH=CH₂ aufweist.

35

2. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (III) in die Verbindung der Formel (VI) in Toluol am Rückfluss durchgeführt wird.

40

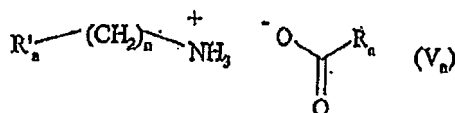
3. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R eine Hexylgruppe bedeutet.

4. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R' eine Benzylgruppe bedeutet.

45

5. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der für die Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (III) in die Verbindung der Formel (VI) verwendete Katalysator die Verbindung der Formel (V_a) ist:

50

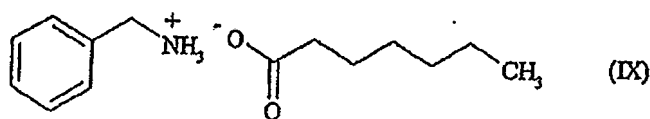


55

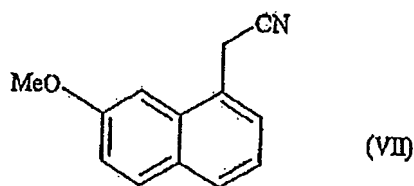
in der R'_a eine Phenylgruppe bedeutet, die nicht substituiert ist oder durch eine oder mehrere geradkettige oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkylgruppen substituiert ist, n 0 oder 1 bedeutet und R_a eine geradkettige (C₃-C₁₀)-Alkylgruppe bedeutet.

EP 1 564 202 B1

6. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der für die Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (III) in die Verbindung der Formel (VI) verwendete Katalysator Benzylammoniumheptanoat der Formel (IX) ist:

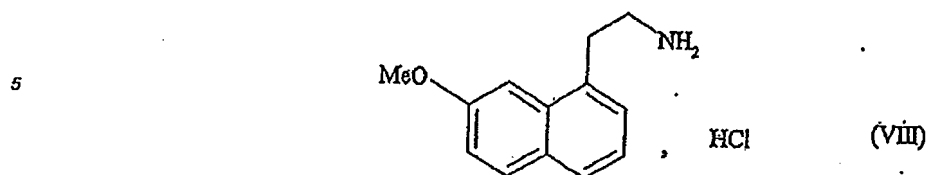


7. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (VI) in die Verbindung der Formel (VII) in Toluol am Rückfluss erfolgt.
8. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der für die Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (VI) in die Verbindung der Formel (VII) verwendete Hydrierkatalysator Palladium ist.
9. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der bei der Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (VI) in die Verbindung der Formel (VII) verwendete Hydrierkatalysator 5 % Palladium-auf-Kohlenstoff ist.
10. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge des bei der Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (VI) in die Verbindung der Formel (VII) verwendeten Hydrierkatalysators 5 Gew.-% Katalysator bezogen auf das Gewicht des Substrats, beträgt.
11. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (VII) in die Verbindung der Formel (VIII) bei 40 °C bewirkt wird.
12. Verfahren zur Synthese der Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion der Umwandlung der Verbindung der Formel (VIII) in die Verbindung der Formel (I) in Ethanol durchgeführt wird.
13. Verfahren zur Synthese von Agomelatin ausgehend von der Verbindung der Formel (VI), dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (VI) nach dem Syntheseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 hergestellt wird und mit einem Hydrierkatalysator in Gegenwart eines Allylderivats umgesetzt wird zur Bildung der Verbindung der Formel (VII):



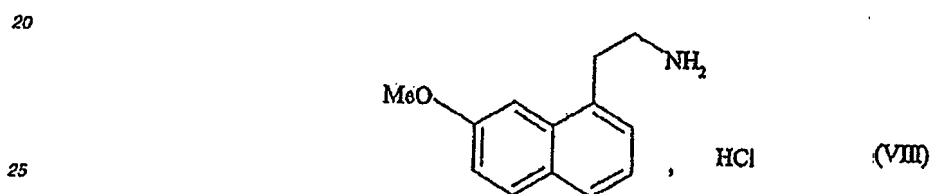
welche anschließend einer Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel in ammoniakalischem Ethanolmedium unterworfen und dann mit Chlorwasserstoffsäure in das Salz überführt wird zur Bildung der Verbindung der Formel (VIII):

EP 1 564 202 B1



10 welche nacheinander der Einwirkung von Natriumacetat und dann von Essigsäureanhydrid unterzogen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (I), welche man in Form eines Feststoffs isoliert.

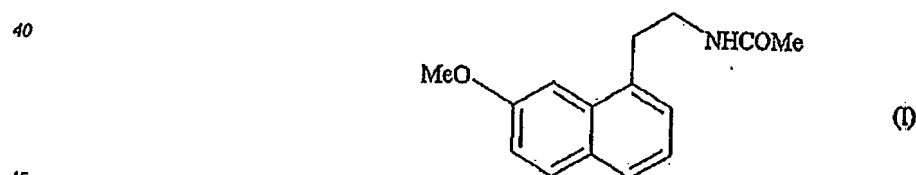
14. Verfahren zur Synthese von Agomelatin ausgehend von der Verbindung der Formel (VII), dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (VII) nach dem Syntheseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und 7 bis 10 hergestellt wird und anschließend einer Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel in einem ammoniakalischen Ethanolmedium unterworfen wird und dann mit Chlorwasserstoffsäure in das Salz überführt wird zur Bildung der Verbindung der Formel (VIII):



30 welche nacheinander der Einwirkung von Natriumacetat und dann von Essigsäureanhydrid unterzogen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (I), welche man in Form eines Feststoffs isoliert.

15. Verfahren zur Synthese von Agomelatin ausgehend von der Verbindung der Formel (VIII), dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (VIII) nach dem Syntheseverfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6 und 7 bis 11 hergestellt wird und nacheinander der Einwirkung von Natriumacetat und dann Essigsäureanhydrid unterworfen wird zur Bildung der Verbindung der Formel (I), welche man in Form eines Feststoffs isoliert.

16. Kristallform II von Agomelatin der Formel (I):



45 gekennzeichnet durch die folgenden Parameter erhalten ausgehend von dem Pulverröntgenbeugungsdiagramm mit Hilfe eines hochauflösenden Diffraktometers D8 von Bruker AXS mit einem Winkelbereich von 3° - 90° 2θ und einer Schrittweite von 0,01° und 30 s pro Schritt:

- 50
- monoklines Kristallgitter,
 - Parameter der Elementarzelle: $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
 - Raumgruppe: $P2_1/n$
 - Anzahl von Molekülen in der Elementarzelle: 8
 - Volumen der Elementarzelle: $V_{\text{maße}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
 - Dichte: $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.
- 55

17. Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend als Wirkstoff die Kristallform II von Agomelatin nach Anspruch 16 in

EP 1 564 202 B1

Kombination mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen und pharmazeutisch annehmbaren Hilfsstoffen.

18. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 17, nützlich für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Störungen des melatoninergischen Systems.

19. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 17, nützlich für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schlafstörungen, Stress, Angst, saisonal bedingten Depressionen oder starken Depressionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Verdauungssystems, Schlaflosigkeit und Müdigkeit als Folge von Zeitverschiebungen, Schizophrenie, Panikanfällen, Melancholie, Appetitstörungen, Fettsucht, Schlaflosigkeit, psychischen Störungen, Epilepsie, Diabetes, der Parkinsonschen Krankheit, der senilen Demenz, verschiedenen Störungen, die mit normalen oder pathologischen Altern verbunden sind, der Migräne, Gedächtnisverlusten, der Alzheimerschen Krankheit, Störungen der Gehirndurchblutung sowie von sexuellen Dysfunktionen und als Inhibitoren der Ovulation, Immunomodulatoren und bei der Behandlung von Krebs.

EP 1 564 202 B1

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Documents brevets cités dans la description

- EP 0447285 A [0005] [0008] [0012] [0032]
- US 3992403 A [0015]
- US 3931188 A [0015]

Littérature non-brevet citée dans la description

- *Synthetic Communication*, 2001, vol. 31 (4), 621-629 [0010]
- *Tetrahedron*, 1966, vol. 22, 3021-3026 [0029]
- *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1949, 884-890 [0029]
- *J. Med. Chem.*, 1994, vol. 37 (20), 3231-3239 [0029]
- YOUS et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, vol. 35 (8), 1484-1486 [0032]
- TINANT et al. *Acta Cryst.*, 1994, vol. C50, 907-910 [0032]

77

The
United
States
of
America



The Director of the United States
Patent and Trademark Office

Has received an application for a patent for a new and useful invention. The title and description of the invention are enclosed. The requirements of law have been complied with, and it has been determined that a patent on the invention shall be granted under the law.

Therefore, this

United States Patent

Grants to the person(s) having title to this patent the right to exclude others from making, using, offering for sale, or selling the invention throughout the United States of America or importing the invention into the United States of America for the term set forth below, subject to the payment of maintenance fees as provided by law.

If this application was filed prior to June 8, 1995, the term of this patent is the longer of seventeen years from the date of grant of this patent or twenty years from the earliest effective U.S. filing date of the application, subject to any statutory extension.

If this application was filed on or after June 8, 1995, the term of this patent is twenty years from the U.S. filing date, subject to any statutory extension. If the application contains a specific reference to an earlier filed application or applications under 35 U.S.C. 120, 121 or 365(c), the term of the patent is twenty years from the date on which the earliest application was filed, subject to any statutory extensions.

Jon W. I. Douglas

Director of the United States Patent and Trademark Office



US007250531B2

(12) **United States Patent**
Souvie et al.

(10) **Patent No.:** **US 7,250,531 B2**
 (45) **Date of Patent:** **Jul. 31, 2007**

(54) **PROCESS FOR THE SYNTHESIS AND
 CRYSTALLINE FORM OF AGOMELATINE**

(75) **Inventors:** Jean-Claude Souvie, Le Havre (FR);
 Isaac Gonzalez Blanco, Toledo (ES);
 Gilles Thominet, Normanville (FR);
 Geneviève Chapuis, Orleans (FR);
 Stéphane Horvath, La
 Chapelle-Saint-Mesmin (FR); Gérard
 Damien, Meung-sur-Loire (FR)

(73) **Assignee:** Les Laboratoires Servier, Courbevoie
 Cedex (FR)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
 patent is extended or adjusted under 35
 U.S.C. 154(b) by 105 days.

(21) **Appl. No.:** 11/052,630

(22) **Filed:** Feb. 7, 2005

(65) **Prior Publication Data**
 US 2005/0182276 A1 Aug. 18, 2005

(30) **Foreign Application Priority Data**
 Feb. 13, 2004 (FR) 04 01439

(51) **Int. Cl.**
 C07C 233/05 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** 564/172; 514/617

(58) **Field of Classification Search** 564/172;
 514/617

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**
U.S. PATENT DOCUMENTS

3,931,188 A 1/1976 Douglas et al.

3,992,403 A 11/1976 Roebke
 2005/0164987 A1 * 7/2005 Barberich 514/58

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

EP 0447285 9/1991

OTHER PUBLICATIONS

French Search Report for French Application No. 04.01439, Sep.
 15, 2004.

European Search Report for European Application No. 05290308,
 May 20, 2005.

International Search Report for International Application No. PCT/
 FR2005/000327, Jun. 16, 2005.

Depreux, et al., *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 3231-3239.

Tinant, et al., *Acta Cryst.*, 1994, C50, 907-910.

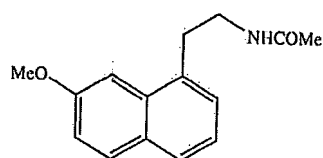
* cited by examiner

Primary Examiner—Shailendra Kumar

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Hueschen and Sage

(57) **ABSTRACT**

A process for the industrial synthesis and a new crystalline
 form of the compound of formula (I):



(I)

Medicinal products containing the same which are useful in
 treating disorders of the melatonergic system.

3 Claims, No Drawings

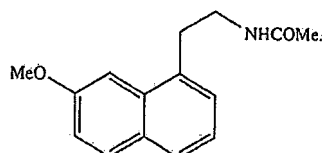
US 7,250,531 B2

1

PROCESS FOR THE SYNTHESIS AND CRYSTALLINE FORM OF AGOMELATINE

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a process for the industrial synthesis of agomelatine, or N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, of formula (I):



The present invention relates also to crystalline form II of agomelatine, a process for its preparation and pharmaceutical compositions containing it.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Agomelatine, or N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, has valuable pharmacological properties.

Indeed it has the double feature of being, on the one hand, an agonist of melatoninergic system receptors and, on the other hand, an antagonist of the 5-HT_{2C} receptor. Those properties confer activity in the central nervous system and, more especially, in the treatment of severe depression, seasonal affective disorders, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue resulting from jetlag, appetite disorders and obesity.

DESCRIPTION OF THE PRIOR ART

Agomelatine, its preparation and its therapeutic use have been described in European Patent Specification EP 0 447 285.

In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to obtain it by an effective industrial synthesis process that is readily transposable to an industrial scale and that results in agomelatine in a good yield and with excellent purity.

It has been also important to be able to obtain agomelatine with well defined crystalline form, perfectly reproducible, which as a result exhibits valuable characteristics in terms of filtration and ease of formulation.

Patent Specification EP 0 447 285 describes the preparation of agomelatine in eight steps, starting from 7-methoxy-1-tetralone, giving an average yield of less than 30%.

That process involves the action of ethyl bromoacetate, followed by aromatisation and saponification to yield the corresponding acid, which is then converted to acetamide and subsequently dehydrated to yield (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, this being followed by reduction, and then condensation of the acetyl chloride.

In particular, the preparation of (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile involves six reaction steps and, transposed to an industrial scale, has quickly demonstrated the difficulties of carrying out the process, these being caused principally by problems of reproducibility of the first step, which constitutes the action of ethyl bromoacetate on 7-methoxy-1-

2

tetralone according to the Réformatsky reaction resulting in ethyl (7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenyldene)ethanoate.

Moreover, the subsequent step of aromatisation of ethyl (7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenyldene)ethanoate has often been incomplete and resulted, after saponification, in a mixture of products that is difficult to purify.

The literature describes obtaining (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile in three steps starting from 7-methoxy-1-tetralone, by the action of LiCH₂4₂CN followed by dehydrogenation with DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) and finally dehydration in acid medium (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). The total yield is mediocre (76%), however, and in particular the DDQ used in the dehydrogenation reaction and the benzene reflux necessary in the third step do not comply with industrial requirements in terms of cost and the environment.

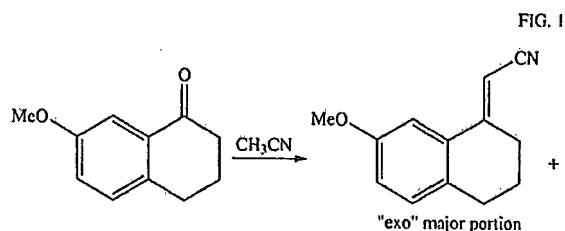
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The Applicant has now developed a new industrial synthesis process that results, in a reproducible manner and without the need for laborious purification, in agomelatine of a purity compatible with its use as a pharmaceutical active ingredient.

An alternative to the difficulties encountered with the process described in Patent Specification EP 0 447 285 has been obtained by directly condensing a cyano compound with 7-methoxy-1-tetralone. It was in addition necessary that the condensation compound obtained could readily be subjected to aromatisation to yield (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile without the need for drastic conditions, and that reagents compatible with industrial requirements in terms of cost and the environment could be used.

It is apparent that (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyldene)acetonitrile would constitute an ideal synthesis intermediate that meets the requirements for direct synthesis from 7-methoxy-1-tetralone, and would be an excellent substrate for the aromatisation step.

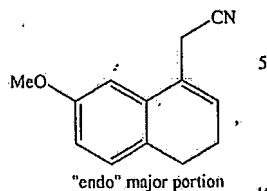
Reactions for the direct condensation of tetralones with acetonitrile or acetonitrile compounds are described in the literature. In particular, U.S. Pat. No. 3,992,403, describes the condensation of cyanomethyl phosphonate with 6-fluoro-1-tetralone, and U.S. Pat. No. 3,931,188 describes the condensation of acetonitrile with tetralone leading to a cyano intermediate which is directly engaged in the subsequent reaction. Applied to 7-methoxy-1-tetralone, the condensation of acetonitrile yields a mixture of isomers in which "exo" constitutes the major portion and "endo" the minor portion, according to FIG. 1:



US 7,250,531 B2

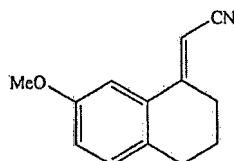
3

-continued



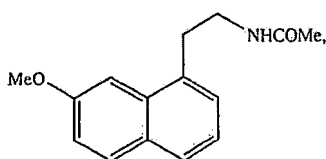
such a mixture requiring subsequent drastic aromatisation conditions that are not compatible with the industrial requirements for the purpose of carrying out the synthesis of agomelatine.

The Applicant has now developed a new industrial synthesis process that allows (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile to be obtained from 7-methoxy-tetralone, in a reproducible manner and without the need for laborious purification, in only two steps by using as synthesis intermediate (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile free from the "exo" impurity of formula (II):

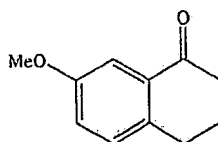


which impurity cannot be subjected to subsequent aromatisation under operating conditions that are compatible with the industrial requirements for the purpose of carrying out the synthesis of agomelatine.

More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of the compound of formula (I):

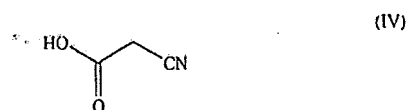


which is characterised in that 7-methoxy-1-tetralone of formula (III):

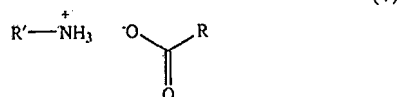


4

is reacted with cyanoacetic acid of formula (IV):

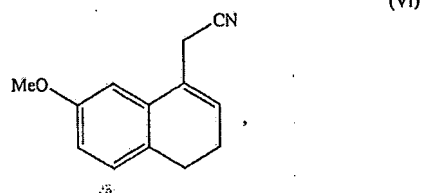


in conditions wherein the water formed is removed, in the presence of a catalytic amount of a compound of formula (V):

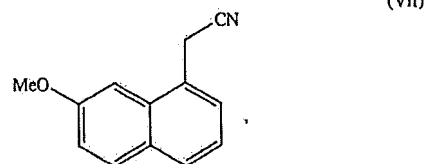


wherein R and R', which may be the same or different, each represents a linear or branched (C₃-C₁₀)alkyl group, an unsubstituted or substituted aryl group, or an unsubstituted or substituted linear or branched aryl (C₁-C₆)alkyl group,

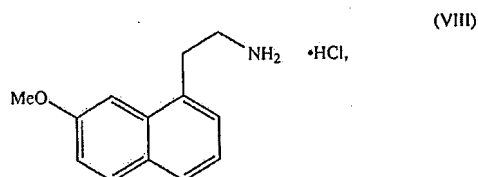
to yield, after filtration and washing with a basic solution, (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile of formula (VI):



which compound of formula (VI) is reacted with a hydrogenation catalyst in the presence of an allyl compound to yield the compound of formula (VII):



which is then subjected to reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol medium, and subsequently converted to a salt using hydrochloric acid to yield the compound of formula (VIII):



US 7,250,531 B2

5

which is subjected successively to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid

wherein:

aryl is understood to mean a phenyl, naphthyl or biphenyl group,

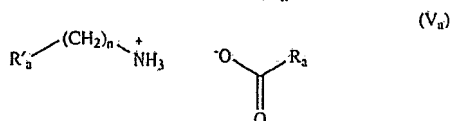
the term "substituted" governing the terms "aryl" and "arylalkyl" denotes that the aromatic moiety of those groups may be substituted by from 1 to 3 identical or different groups selected from linear or branched (C_1-C_6) alkyl, hydroxy and linear or branched (C_1-C_6) alkoxy,

"allyl compound" is understood as any molecule containing from 3 to 10 carbon atoms, which may contain in addition 1 to 5 oxygen atoms, and containing at least one $-CH_2-CH=CH_2$ group.

More especially, in the reaction for the conversion of the compound of formula (III) to a compound of formula (VI), the water formed is removed by distillation. There is preferably used a reaction solvent that has a boiling temperature higher than or equal to that of water, and even more preferably that forms an azeotrope with water, such as, for example, xylene, toluene, anisole, ethylbenzene, tetrachloroethylene, cyclohexene or mesitylene.

Preferably, the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is carried out with reflux of toluene or xylene and, more especially, with reflux of toluene.

In the reaction for the conversion of the compound of formula (III) to a compound of formula (VI), advantageously one of the groups R or R' of the catalyst employed represents a linear or branched (C_3-C_{10}) alkyl group and the other represents an aryl or arylalkyl group. More especially, a preferred catalyst is that of formula (V_a):



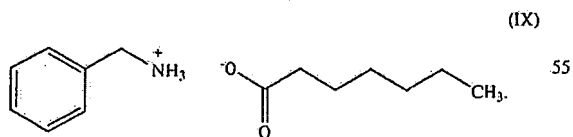
wherein R'_a represents a phenyl group unsubstituted or substituted by one or more linear or branched (C_1-C_6) alkyl groups, n is 0 or 1, and R_a represents a linear (C_3-C_{10}) alkyl group.

Advantageously, R'_a represents an unsubstituted or substituted phenyl group, more especially an unsubstituted phenyl group.

The preferred group R_a is the hexyl group.

The preferred value of n is 1.

The preferred catalyst used in the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) according to the process of the invention is benzylammonium heptanoate of formula (IX):



Advantageously, the compound of formula (VI) is obtained after filtration and washing with a mineral or organic basic solution, such as NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ or NH_4OH , and more especially with a sodium hydroxide solution.

Preferably, the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is carried out with reflux of toluene or xylene, more especially with reflux of toluene.

6

The catalyst preferably used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is a catalyst either in oxide form or supported as for example palladium, platinum, nickel, Al_2O_3 and, more especially, palladium. Advantageously, 1 to 20% palladium-on-carbon will be used, and more particularly 5% or 10% palladium-on-carbon. Preferably, palladium-on-carbon will be used in amounts ranging from 1 to 10% by weight of catalyst in relation to the weight of substrate, and more especially 5%.

The hydrogen acceptor preferably used in the reaction for the conversion of the compound of formula (VI) to a compound of formula (VII) is an allyl compound and, more especially, an allyl acrylate or an allyl glycidyl ether. The preferred allyl acrylate of the process according to the invention is allyl methacrylate.

Advantageously, the conversion of the compound of formula (VII) to the compound of formula (VIII) according to the process of the invention is carried out at from 20 to 40° C., more especially at from 30 and 40° C., and even more advantageously at 40° C.

Advantageously, the conversion of the compound of formula (VIII) to the compound of formula (I) is carried out in alcoholic medium and more particularly in an ethanolic medium.

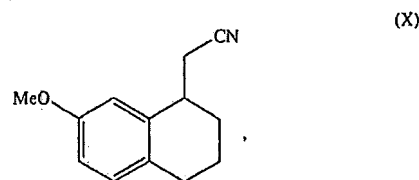
This process is of particular interest for the following reasons:

it allows the "endo" compound of formula (VI), exclusively, to be obtained on an industrial scale. This result is altogether surprising considering the literature relating to that type of reaction, which most frequently reports obtaining "exo"/"endo" mixtures (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). The result is due to the use of a compound of formula (V) as reaction catalyst instead of the ammonium acetates currently used in such reactions (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

the rate of conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is very high, exceeding 97%, unlike that which could be observed using acetic acid, for which the rate does not exceed 75%.

the use of a hydrogenation catalyst in the presence of an allyl compound for the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is entirely compatible with industrial requirements in terms of cost and the environment, unlike the quinones currently used.

furthermore, it allows the compound of formula (VII), exclusively, in particular free from the corresponding reduction product of formula (X):



to be obtained on an industrial scale.

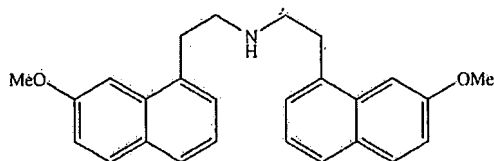
finally, the observed rates of conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) are high, exceeding 90%.

hydrogenation of the compound of formula (VII) in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol medium has been described (J. Med. Chem., 1994, 37(20), 3231-3239), but requires conditions that are difficult to apply to an industrial scale: the reaction is carried out at 60° C. and for 15 hours, and the final yield is less than 90%. Furthermore, a principal draw-

US 7,250,531 B2

7

back of that reaction is the concomitant formation of the "bis" compound of formula (XI):



and the difficulty of controlling the conversion rate of that impurity. The process developed by the Applicant allows the compound of formula (VIII) to be obtained with a level of impurity down to below 4% under experimental conditions that are compatible with industrial requirements, since the reaction is carried out at from 30 to 40° C. to give a yield exceeding 90% and a chemical purity exceeding 99.5%.

the amidation step carried out in alcoholic medium and more particularly in an ethanolic medium allows the compound of formula (I) to be isolated very easily in a quantitative yield, a result which is completely surprising since a reaction of that type is not very compatible with that solvent, for which a competitive consumption of acetic anhydride would be expected.

The compound of formula (VI) obtained according to the process of the invention is new and is useful as an intermediate in the synthesis of agomelatine, in which it is subjected to aromatisation followed by reduction and then to coupling with acetic anhydride.

The invention relates also to the crystalline II form of agomelatine obtained according to the process described above. It is, in fact, important to be able to obtain a well defined and perfectly reproducible crystalline form.

The prior art EP 0 447 285 and Yous et al. (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486) allows agomelatine to be obtained in a particular crystalline form which has been described in Tinant et al. (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910).

The Applicant has now developed a process for obtaining agomelatine in a well-defined, perfectly reproducible, crystalline form and which as a result exhibits valuable characteristics in terms of filtration and ease of formulation.

More specifically, the present invention relates to the crystalline II form of agomelatine, characterised by the following parameters, obtained from the powder diagram obtained using a Bruker AXS D8 high-resolution diffractometer having a 2 θ angular range of 3°-90°, a step of 0.01° and 30 s per step:

monoclinic crystal lattice

lattice parameters: $a=20.0903 \text{ \AA}$, $b=9.3194 \text{ \AA}$, $c=15.4796 \text{ \AA}$, $\beta=108.667^\circ$

space group: $P2_1/n$

number of molecules in the unit cell: 8

unit cell volume: $V_{\text{unit cell}}=2746.742 \text{ \AA}^3$

density: $d=1.13 \text{ g/cm}^3$.

An advantage of obtaining that crystalline form is that it allows especially rapid and efficient filtration as well as the preparation of pharmaceutical formulations having a consistent and reproducible composition, which is especially advantageous when the formulations are to be used for oral administration.

8

The form so obtained is sufficiently stable to enable prolonged storage without special conditions in respect of temperature, light humidity or oxygen levels.

A pharmacological study of the form so obtained has demonstrated that it has substantial activity in respect of the central nervous system and in respect of microcirculation, enabling it to be established that the crystalline II form of agomelatine is useful in the treatment of stress, sleep disorders, anxiety, severe depression, seasonal affective disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and in cerebral circulation disorders. In another field of activity, it appears that the crystalline II form of agomelatine can be used in the treatment of sexual dysfunction, that it has ovulation-inhibiting and immunomodulating properties and that it lends itself to use in the treatment of cancers.

The crystalline II form of agomelatine will preferably be used in the treatment of severe depression, seasonal affective disorders, sleep disorders, cardiovascular pathologies, insomnia and fatigue due to jetlag, appetite disorders and obesity.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the crystalline II form of agomelatine together with one or more appropriate inert, non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those which are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, granules, sublingual tablets, gelatin capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions and disintegrable pastes.

The useful dosage can be adapted according to the nature and the severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from 0.1 mg to 1 g per day in one or more administrations.

The Examples below illustrate the invention but do not limit it in any way.

EXAMPLE 1

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile

There are introduced into a 670 litre reactor 85.0 kg of 7-methoxy-1-tetralone, 60.3 kg of cyanoacetic acid and 15.6 kg of heptanoic acid in toluene in the presence of 12.7 kg of benzylamine. The mixture is heated at reflux. When all the starting substrate has disappeared, the solution is cooled and filtered. The precipitate obtained is washed with toluene and then the filtrate obtained is washed with a 2N sodium hydroxide solution and subsequently with water until neutral. After removal of the solvent by evaporation, the resulting solid is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to give the title product in a yield of 90% and with a chemical purity exceeding 99%.

Melting point: 48-50° C.

Step B: (7-Methoxy-1-naphthyl)acetonitrile

There are introduced into a 670 litre reactor 12.6 kg of 5% palladium-on-carbon in toluene, which is heated at reflux; then 96.1 kg of (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)-

acetonitrile dissolved in toluene are added as well as 63.7 kg of allyl methacrylate. The reaction is continued at reflux and is followed by vapour phase chromatography. When all the starting substrate has disappeared, the reaction mixture is cooled to ambient temperature and then filtered. After removal of the toluene by evaporation, the resulting solid residue is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to give the title product in a yield of 91% and with a chemical purity exceeding 99%.

Melting point: 83° C.

Step C: 2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethanamine hydrochloride

There are introduced into a 1100 litre reactor 80.0 kg of the compound obtained in Step B, 24.0 kg of Raney nickel in ethanol and 170 l of ammonium hydroxide. The mixture is stirred under a hydrogen pressure of 30 bars, then brought to 40° C. When all the starting substrate has disappeared, the solvent is evaporated off, the resulting residue is redissolved in ethyl acetate, and 41.5 l of an 11N hydrochloric acid solution are added. After filtration, the precipitate obtained is washed with ethyl acetate and then dried in an oven to give the title product in a yield of 95.3% and with a chemical purity exceeding 99.5%.

Melting point: 243° C.

Step D: N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

173 kg of the compound obtained in Step C and 66 kg of sodium acetate in ethanol are introduced into a 1600 litre reactor. The mixture is stirred and then 79 kg of acetic anhydride are added; the reaction mixture is heated at reflux and 600 l of water are added. The reaction mixture is allowed to return to ambient temperature and the precipitate obtained is filtered off and washed with a 35/65 ethanol/water mixture to give the title product in a yield of 92.5% and with a chemical purity exceeding 99%.

Melting Point: 108° C.

EXAMPLE 2

N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile

There are introduced into a 670 litre reactor 85.0 kg of 7-methoxy-1-tetralone, 60.3 kg of cyanoacetic acid and 15.6 kg of heptanoic acid in toluene in the presence of 11.0 kg of aniline. The mixture is heated at reflux. When all the starting substrate has disappeared, the solution is cooled and filtered. The precipitate obtained is washed with toluene and then the filtrate obtained is washed with a 2N sodium hydroxide solution and subsequently with water until neutral. After removal of the solvent by evaporation, the resulting solid is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to give the title product in a yield of 87% and with a chemical purity exceeding 99%.

Melting point: 48–50° C.

Step B: (7-Methoxy-1-naphthyl)acetonitrile

The procedure is as in Step B of Example 1.

Melting point: 83° C.

Step C: 2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethanamine hydrochloride

The procedure is as in Step C of Example 1.

Melting point: 243° C.

Step D: N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

The procedure is as in Step D of Example 1.

Melting point: 108° C.

EXAMPLE 3

Crystalline II Form of

N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Data recording was carried out using a Bruker AXS D8 high-resolution diffractometer with the following parameters: a 2θ angular range of 3°–90°, a step of 0.01° and 30 s per step. The N-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide powder obtained in Example 1 was deposited on a transmission mounting support. The X-ray source is a copper tube (λCuK_{α1}=1.54056 Å). The mounting comprises a front monochromator (Ge(111) crystal) and an energy-resolved solid-state detector (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

The compound is well crystallised: the ray width at half-height is of the order of 0.07° (2θ). The following parameters were thus determined:

monoclinic crystal lattice
lattice parameters: a=20.0903 Å, b=9.3194 Å, c=15.4796 Å, β=108.667°
space group: P2₁/n
number of molecules in the unit cell: 8
unit cell volume: V_{unit cell}=2746.742 Å³
density: d=1.13 g/cm₃

EXAMPLE 4

Pharmaceutical Composition

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing a dose of 25 mg:

Compound of Example 3	25 g
Lactose monohydrate	62 g
Magnesium stearate	1.3 g
Maize starch	26 g
Maltodextrines	9 g
Silica, colloidal anhydrous	0.3 g
Sodium starch glycolate type A	4 g
Stearic acid	2.6 g

EXAMPLE 5

Pharmaceutical Composition

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing a dose of 25 mg:

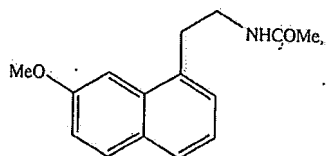
Compound of Example 3	25 g
Lactose monohydrate	62 g
Magnesium stearate	1.3 g
Povidone	9 g
Silica, colloidal anhydrous	0.3 g
Sodium cellulose glycolate	30 g
Stearic acid	2.6 g

US 7,250,531 B2

11

We claim:

1. A crystalline II form of agomelatine of formula (I):



characterised by the following parameters, obtained from the powder diagram obtained using a Bruker AXS D8 high-resolution diffractometer having a 2 θ angular range of 3°-90°, a step of 0.01° and 30 s per step: monoclinic crystal lattice

12

lattice parameters: a=20.0903 Å, b=9.3194 Å, c=15.4796 Å, β =108.667°

space group: P2₁/n

number of molecules in the unit cell: 8

unit cell volume: $V_{unit\ cell}=2746.742\text{ Å}^3$

density: $d=1.13\text{ g/cm}^3$.

(I) 5

2. A pharmaceutical composition comprising, as active ingredient, an effective amount of the compound of claim 1, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.

10

3. A method for treating a living animal body, including a human, afflicted with anxiety or severe depression, comprising the step of administering to the living animal body, including a human, an amount of the compound of claim 1 which is effective for the alleviation of the condition.

15

* * * * *

2008-Pat 1

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



TÍTULO DE PATENTE NO. **258085**

Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER

Domicilio(s): 12, Place de la Défense, F-92415, Courbevoie, Cedex, FRANCIA

Denominación: NUEVO PROCESO PARA LA SINTESIS Y NUEVA FORMA CRISTALINA DE AGOMELATINA Y COMPOSICIONES FARMACEÚTICAS QUE LA CONTIENEN.

Clasificación: Int.Cl.8: A61K31/16; A61P25/00; A61P3/04

Inventor(es): JEAN-CLAUDE SOUVIE; ISAAC GONZALEZ BLANCO; GILLES THOMINOT; GENEVIÈVE CHAPUIS; STÉPHANE HORVATH; GÉRARD DAMIEN

SOLICITUD

Número:	Fecha de presentación:	Hora:
PA/a/2005/001637	10 de febrero de 2005	14:24

PRIORIDAD

País:	Fecha:	Número:
FR	13 de febrero de 2004	04.01439

ESTA PATENTE CONCEDE A SU TITULAR EL DERECHO EXCLUSIVO DE EXPLOTACIÓN DEL INVENTO RECLAMADO EN EL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y TIENE UNA VIGENCIA IMPRORROGABLE DE VEINTE AÑOS CONTADOS A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE LA SOLICITUD.

Fecha de expedición: 23 de junio de 2008

EL DIRECTOR DIVISIONAL DE PATENTES

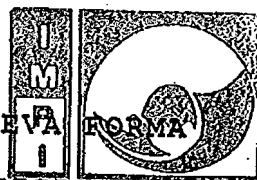
QUÍM. FABIÁN R. SALAZAR GARCÍA



MX/2008/72928

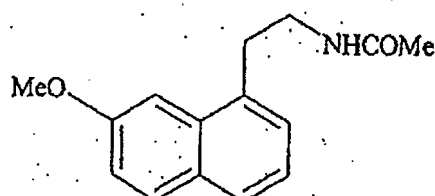
258085
23-06-2008

2005/1637/ESG



NUEVO PROCESO PARA LA SÍNTESIS Y NUEVA FORMA
CRISTALINA DE AGOMELATINA Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN
Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

5 La presente invención se relaciona con un proceso para la síntesis industrial de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):

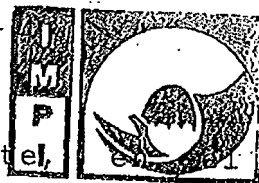


10

La presente invención se relaciona también con la forma cristalina II de la agomelatina, con un proceso para su preparación y con composiciones
15 farmacéuticas que lo contienen.

La agomelatina o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)-etil]acetamida tiene propiedades farmacológicas valiosas.

20 Efectivamente tiene la doble característica de ser, por un lado, un agonista de los receptores del sistema melatoninérgico y, por otro lado, un antagonista del receptor de 5-HT_{2c}. Estas propiedades le confieren actividad en el sistema



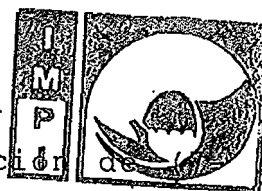
nervioso central y, más especialmente, el tratamiento de la depresión severa, trastornos afectivos estacionales, trastornos de patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga que resultan del desfase de horario, trastornos del apetito y la obesidad.

La agomelatina, su preparación y su uso terapéutico han sido descritos en la Especificación de Patente Europea EP 0 447 285.

En vista del valor farmacéutico de este compuesto, ha sido importante poder obtenerlo por un proceso de síntesis industrial efectivo, que se pueda transportar fácilmente a una escala industrial y que resulte en agomelatina en buen rendimiento y con una excelente pureza.

También ha sido importante poder obtener la agomelatina con una forma cristalina bien definida, perfectamente reproducible, que como resultado exhiba características valiosas en términos de filtración y facilidad de formulación.

La Especificación de Patente EP 0 447 285 describe la preparación de agomelatina en ocho etapas, partiendo de 7-metoxi-1-tetralona, dando un rendimiento promedio de menos de 30%.

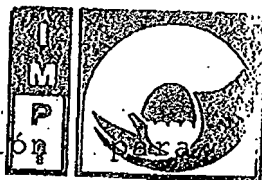


La literatura describe la obtención de metoxi-1-naftil)acetonitrilo en tres etapas, partiendo de 7-metoxi-1-tetralona, por la acción de LiCH_2CN seguido por deshidrogenación con DDQ (2,3-

5 dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) y finalmente deshidratación en medio ácido (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). El rendimiento total es mediocre (76%), sin embargo, y en particular la DDQ usada en la reacción de
10 deshidrogenación y el reflujo en benceno necesario en la tercera etapa no cumplen con los requerimientos industriales en términos de costo y del ambiente.

La Solicitante ha desarrollado ahora un
15 nuevo proceso de síntesis industrial que resulta, de una manera reproducible y sin necesidad de una purificación laboriosa, en agomelatina de una pureza compatible con su uso como un ingrediente activo farmacéutico.

20 Una alternativa a las dificultades encontradas con el proceso descrito en la Especificación de Patente EP 0 447 285 ha sido obtenida condensando directamente un ciano compuesto con 7-metoxi-1-tetralona. Fue además necesario que
25 el compuesto de condensación obtenido se pudiera



someter fácilmente a una aromatización proporcionar (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo necesidad de condiciones drásticas, y pudieran usar reactivos compatibles con los requerimientos industriales en términos de costo y del ambiente.

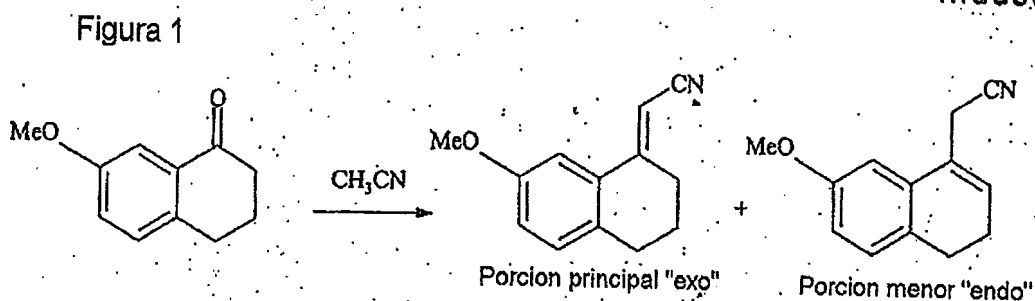
Es aparente que el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo constituiría un intermediario de síntesis ideal que satisface los requerimientos para la síntesis directa a partir de 7-metoxi-1-tetralona, y sería un substrato excelente para la etapa de aromatización.

Las reacciones para la condensación directa de tetralonas con acetonitrilo o compuestos de acetonitrilo están descritas en la literatura. En particular, la Especificación de Patente US 3 992 403 describe la condensación de fosfonato de cianometilo con 6-fluoro-1-tetralona, y la Especificación de Patente US 3 931 188 describe la condensación de acetonitrilo con tetralona, que da lugar a un intermediario de ciano que se usa directamente en la reacción subsiguiente.

Aplicada a la 7-metoxi-1-tetralona, la condensación de acetonitrilo proporciona una mezcla de isómeros en la cual el "exo" constituye la



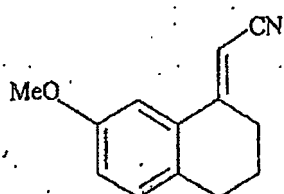
porción principal, y el "endo" la porción menor de acuerdo con la Figura 1:



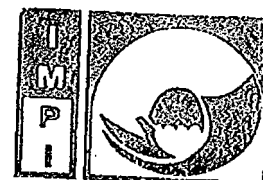
tal mezcla requeriría condiciones de aromatización drásticas subsecuentes que no son compatibles con los requerimientos industriales para los propósitos de llevar a cabo la síntesis de agomelatina.

La Solicitante ha desarrollado ahora un nuevo proceso de síntesis industrial que permite que se obtenga el (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo a partir de 7-metoxi-1-tetralona, de una manera reproducible y sin la necesidad de una purificación laboriosa, en solamente dos etapas usando como intermediario de síntesis el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo libre de la impureza "exo" de fórmula (II):

7



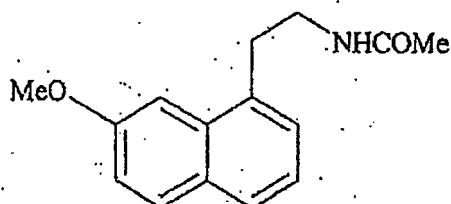
(II)



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

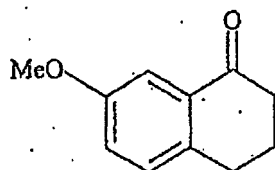
esta impureza no se puede someter a una
aromatización subsiguiente bajo condiciones de
5 operación que sean compatibles con los
requerimientos industriales para el propósito de
llevar a cabo la síntesis de agomelatina.

Más específicamente, la presente invención
se relaciona con un proceso para la síntesis
10 industrial del compuesto de fórmula (I):



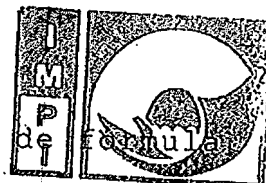
(I)

el cual está caracterizado porque la 7-metoxi-1-
15 tetralona de fórmula (III):

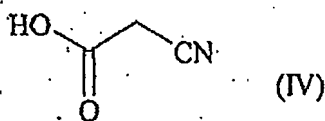


(III)

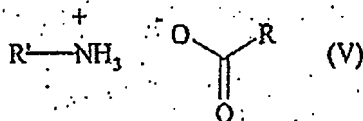
se hace reaccionar con ácido cianoacético (IV):



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

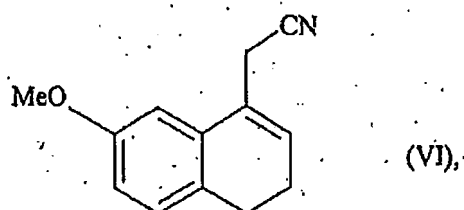


en condiciones en donde el agua formada se elimina, en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):

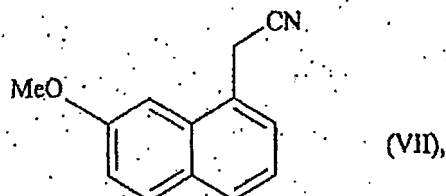


en donde R y R', los cuales pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo de C₃-C₁₀ lineal o ramificado, un grupo arilo no sustituido o sustituido, o un grupo aril-alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido, para proporcionar, después de filtración y lavado con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI):

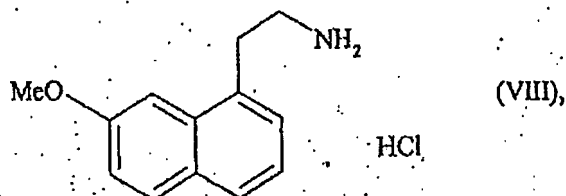
9



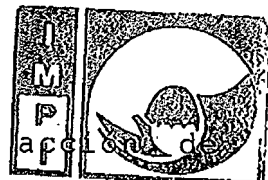
el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para proporcionar el compuesto de fórmula (VII):



el cual se sujeta luego a una reducción con hidrógeno en presencia de níquel Raney en medio de etanol amoniacal, y subsecuentemente es convertido a una sal usando ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto de fórmula (VIII):



15

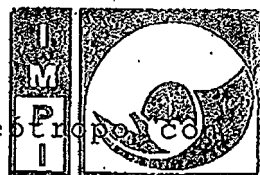


el cual se somete sucesivamente a la acetona de
acetato de sodio y luego anhídrido acético, **Instituto**
proporcionar el compuesto de fórmula (I), **Mexicano**
aísla en forma de un sólido, **de la Propiedad Industrial**

5 en donde:

- se entiende que arilo significa un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,
- el término "substituido" que gobierna los términos "arilo" y "arilalquilo" denota que la
10 porción aromática de estos grupos puede estar substituida por desde 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, hidroxí y alcoxi de C₁-C₆ lineal o ramificado,
- 15 - "compuesto de alilo" se entiende como cualquier molécula que contiene desde 3 a 10 átomos de carbono, que puede contener además de 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contiene al menos un grupo -CH₂-CH=CH₂.

20 Más especialmente, en la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI), el agua formada se elimina por destilación. Preferentemente se usa un
25 disolvente de reacción que tenga una temperatura de ebullición más alta o igual que aquella del agua, y

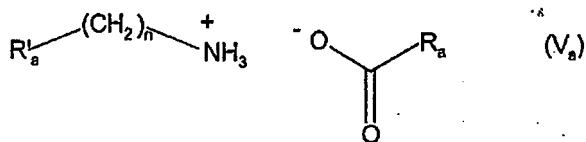


Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

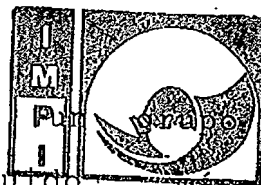
aun más preferentemente que forme un azeótropo con el agua, tal como, por ejemplo, xileno, tolueno, anisol, etilbenceno, tetracloroetileno, ciclohexano o mesitileno.

Preferentemente, la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) se lleva a cabo con reflujo de tolueno o xileno y, más especialmente, con reflujo de tolueno.

En la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI), ventajosamente uno de los grupos R o R' del catalizador empleado representa un grupo alquilo de C₃-C₁₀ lineal o ramificado y el otro representa un grupo arilo o arilalquilo. Más especialmente, un catalizador preferido es aquel de fórmula (V_a):

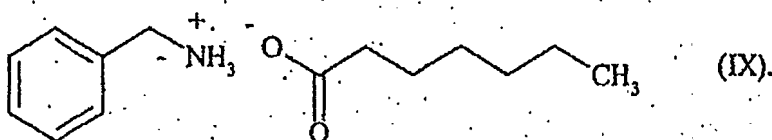


en donde R'_a representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, n es 0 o 1, y R_a representa un grupo alquilo de C₃-C₁₀ lineal.



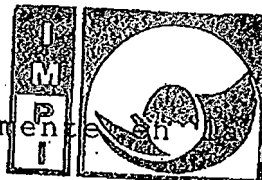
Ventajosamente, R'_a representa fenilo no sustituido o sustituido, especialmente un grupo fenilo no sustituido. El grupo R_a preferido es el grupo hexilo. El valor preferido de n es 1.

El catalizador preferido usado en la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (IV) según el proceso de la invención es heptanoato de bencilamonio de fórmula (IX):



Ventajosamente, el compuesto de fórmula (VI) se obtiene después de filtración y lavado con una solución básica mineral u orgánica, tal como NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ o NH_4OH , y más especialmente con una solución de hidróxido de sodio.

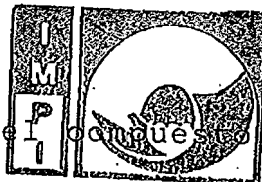
Preferentemente, la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con reflujo de tolueno o xileno, más especialmente con reflujo de tolueno.



El catalizador usado preferentemente en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es un catalizador en forma de óxido o soportado por ejemplo, paladio, platino, níquel, Al_2O_3 , y más especialmente, paladio. Ventajosamente, se usará de 1 a 20% de paladio sobre carbón, y más particularmente 5% o 10% de paladio sobre carbón. Preferentemente, se usará paladio sobre carbón en cantidades en el intervalo desde 1 a 10% por peso del catalizador en relación con el peso del substrato, y más especialmente 5%.

El aceptor de hidrógeno usado preferentemente en la reacción para la conversión del compuesto de fórmula (VI) a un compuesto de fórmula (VII) es un compuesto de alilo y, más especialmente, un acrilato de alilo o un éter glicidílico de alilo. El acrilato de alilo preferido del proceso según la invención es el metacrilato de alilo.

Ventajosamente, la conversión del compuesto de fórmula (VII) al compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con el proceso de la invención se lleva a cabo a desde 20 a 40° C, más especialmente a desde 30 a 40° C, y aun más ventajosamente a 40° C.



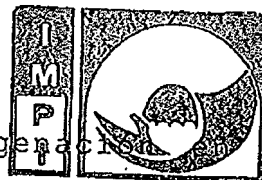
Ventajosamente, la conversión del compuesto de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (VI) lleva a cabo en un medio alcohólico, particularmente en un medio etanólico.

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

5 Este proceso es de particular interés por las siguientes razones:

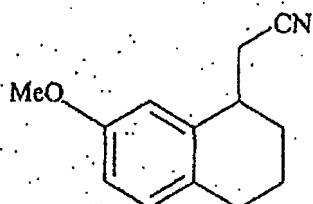
- permite que se obtenga exclusivamente el compuesto "endo" de fórmula (VI), en una escala industrial. Este resultado es enteramente sorprendente, considerando la literatura relacionada con este tipo de reacción, que más frecuentemente reporta la obtención de mezclas de "exo"/"endo" (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). El resultado se debe al uso de un compuesto de fórmula (V) como catalizador de reacción en vez de los acetatos de amonio usados actualmente en tales reacciones (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

10
15
20 - la proporción de conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de fórmula (VI) es muy alta, excediendo el 97%, a diferencia de aquella que se pudo observar usando ácido acético, para la cual la proporción no excede de 75%.



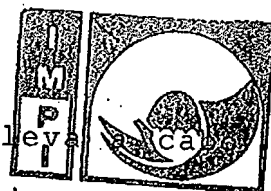
Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

- el uso de un catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es enteramente compatible con los requerimientos industriales en términos de costo y el ambiente, a diferencia de las quinonas usadas actualmente.
- además, permite que se obtenga en una escala industrial el compuesto de fórmula (VII), exclusivamente, en particular libre del producto de reducción correspondiente de fórmula (X):

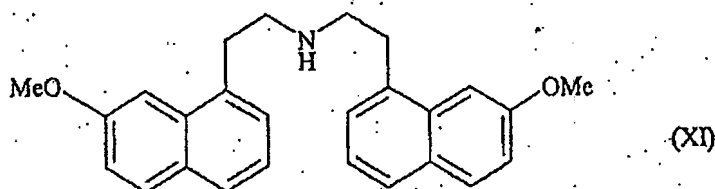


(X).

- finalmente, las proporciones de conversión observadas del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) son altas, excediendo del 90%.
- La hidrogenación del compuesto de fórmula (VII) en presencia de níquel Raney en un medio de etanol amoniacal ha sido descrita (*J. Med. Chem.*, 1994, 37(20), 3231-3239), pero requiere condiciones que son difíciles de aplicar en una

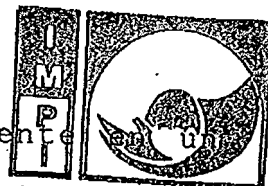


escala industrial: la reacción se lleva a cabo a 60° C y por 15 horas, y el rendimiento final es menor del 90%. Además, una desventaja principal de esta reacción es la formación concomitante del compuesto "bis" de fórmula (XI):



y la dificultad de controlar la proporción de conversión de esta impureza. El proceso desarrollado por la Solicitante permite que se obtenga el compuesto de fórmula (VIII) con una concentración de impureza por debajo de 4% bajo condiciones experimentales que son compatibles los requerimientos industriales, puesto que la reacción se lleva a cabo a desde 30 a 40° C para proporcionar un rendimiento que excede el del 90% y una pureza química que excede del 99.5%.

la etapa de amidación llevada a cabo en un medio alcohólico y más particularmente en un medio etanólico permite que se aisle el



compuesto de fórmula (I) muy fácilmente
rendimiento cuantitativo, un resultado que es
completamente sorprendente puesto que una
reacción de este tipo no es muy compatible con
ese disolvente, para lo cual se esperaría un
consumo competitivo de anhídrido acético.

El compuesto de fórmula (VI) obtenido de
acuerdo con el proceso de la invención es nuevo y es
útil como un intermediario en la síntesis de
agomelatina, en la cual se somete a aromatización
seguida por reducción y luego a acoplamiento con
anhídrido acético.

La invención se relaciona también a la
forma II cristalina de la agomelatina obtenida de
acuerdo con el proceso descrito arriba. De hecho, es
importante que poder obtener una forma cristalina
bien definida y perfectamente reproducible.

La técnica anterior EP 0 447 285 y Yous et
al. (*Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, 35(8),
1484-1486) permite que se obtenga agomelatina en una
forma cristalina particular, la cual se ha descrito
en Tinant et al. (*Acta Cryst.*, 1994, C50, 907-910).

La Solicitante ha desarrollado ahora un
proceso para obtener agomelatina en una forma
cristalina, bien definida, perfectamente

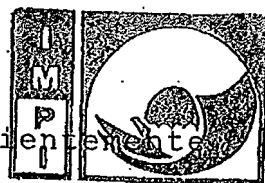


reproducible, y que como resultado de las características valiosas en términos de filtración y facilidad de formulación.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con la forma cristalina II de la agomelatina, caracterizada por los siguientes parámetros, obtenidos del diagrama de polvo obtenido usando un difractómetro de alta resolución Bruker AXS D8 que tiene un intervalo angular 2θ de 3° - 90° , una etapa de 0.01° y 30 segundos por etapa:

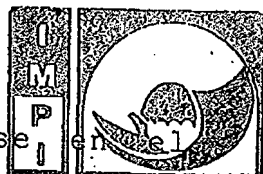
- red cristalina monoclinica
- parámetros de red: $a=20.0903 \text{ \AA}$, $b=9.3194 \text{ \AA}$, $c=15.4796 \text{ \AA}$, $\beta=108.667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- número de moléculas en la celda unitaria: 8
- volumen de celda unitaria: $V_{\text{unit cell}}=2746.742 \text{ \AA}^3$
- densidad: $d=1.13 \text{ g/cm}^3$.

Una ventaja de obtener esta forma cristalina es que permite una filtración especialmente rápida y eficiente, así como la preparación de formulaciones farmacéuticas que tienen una composición consistente y reproducible, lo cual es especialmente ventajoso cuando las formulaciones van a ser usadas para administración oral.



La forma así obtenida es suficientemente estable para permitir un almacenamiento prolongado sin condiciones especiales respecto de niveles de temperatura, luz, humedad u oxígeno.

5 Un estudio farmacológico de la forma así obtenida ha demostrado que tiene una actividad substancial respecto del sistema nervioso central y respecto de la microcirculación, permitiendo que se establezca que la forma cristalina II de la
10 agomelatina es útil en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión severa, trastornos afectivos estacionales, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga debidos al desfase de horario,
15 esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, trastornos del apetito, obesidad, insomnio, dolor, trastornos sicóticos, epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia senil, diversos trastornos asociados con el envejecimiento normal o
20 patológico, migraña, pérdida de memoria, enfermedad de Alzheimer y en trastornos de circulación cerebral. En otro campo de actividad, parece que la forma II cristalina de la agomelatina se puede usar en el tratamiento de disfunciones sexuales, esto es,
25 tiene propiedades inhibitoras de la ovulación e



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

inmunomoduladoras y se presta para usarse en el
tratamiento de cánceres.

La forma cristalina II de la agomelatina
preferentemente se usará en el tratamiento de la

5 depresión severa, trastornos afectivos estacionales,
trastornos del sueño, patologías cardiovasculares,
insomnio y fatiga debidos al desfase de horario,
trastornos del apetito y obesidad.

La invención se relaciona también con
10 composiciones farmacéuticas que comprenden como
ingrediente activo la forma II cristalina de la
agomelatina junto con uno o más excipientes
apropiados, inertes, no tóxicos. Entre las
composiciones farmacéuticas de acuerdo con la
15 invención se pueden mencionar, más especialmente,
aquellas que son adecuadas para administración oral,
parenteral (intravenosa o subcutánea) o nasal,
tabletas o grageas, gránulos, tabletas sublinguales,
cápsulas de gelatina, tabletas con forma de rombo,
20 supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos,
preparaciones inyectables, suspensiones ingeribles y
pastas que se pueden desintegrar.

La dosificación útil se puede adaptar de
acuerdo con la naturaleza y la severidad del
25 trastorno, la ruta de administración y la edad y el

peso del paciente. La dosificación varía de 50 mg a 1 g por día en una o más administraciones.

Los Ejemplos de abajo ilustran la invención pero no la limitan en modo alguno.

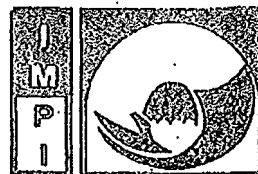


Ejemplo 1: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]-
acetamida

Etapa A: (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)-
acetonitrilo

10 Se introdujeron en un reactor de 670 litros
85.0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60.3 kg de ácido
cianoacético y 15.6 kg de ácido heptanoico en
tolueno en presencia de 12.7 kg de bencilamina. La
mezcla se calentó a reflujo. Cuando desapareció todo
15 el substrato de partida, la solución se enfrió y se
filtró. El precipitado obtenido se lavó con tolueno
y luego el filtrado obtenido se lavó con una
solución de hidróxido de sodio 2 N y
subsecuentemente con agua hasta neutralización.
20 Después de la eliminación del disolvente por
evaporación, el sólido resultante se recrystalizó de
una mezcla de etanol/agua (80/20) para proporcionar
el producto del título en un rendimiento de 90% y
con una pureza química que excedía del 99%.

25 Punto de fusión: 48-50° C



Etapas B: (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo

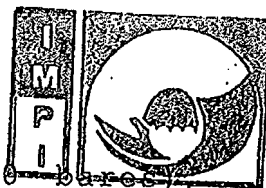
Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

Se introdujeron en un reactor de 670 litros 12.6 kg de paladio sobre carbón al 5% en tolueno, el cual se calentó a reflujo, luego se agregaron 96.1 kg de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)-acetonitrilo disueltos en tolueno, así como 63.7 kg de metacrilato de alilo. La reacción se continuó a reflujo y se siguió por cromatografía en fase de vapor. Cuando desapareció todo el sustrato de partida, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se filtró. Después de la eliminación del tolueno por evaporación, el residuo sólido resultante se recristalizó de una mezcla de etanol/agua (80/20) para proporcionar el producto del título en un rendimiento de 91% y con una pureza química que excedía del 99%.

Punto de fusión: 83° C

Etapas C: Clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil)-etanamina

Se introdujeron en un reactor de 1100 litros 80.0 kg del compuesto obtenido en la Etapa B, 24.0 kg de níquel Raney en etanol y 170 l de hidróxido de amonio. La mezcla se agitó bajo una



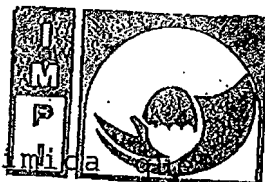
Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

presión de hidrógeno de 30.57 kg/cm² (30 bares),
luego se llevó a 40° C. Cuando desapareció todo el
substrato de partida, el disolvente se eliminó por
evaporación, el residuo resultante se volvió a
5 disolver en acetato de etilo, y se agregaron 41.5 l
de una solución de ácido clorhídrico 11 N. Después
de filtración, el precipitado obtenido se lavó con
acetato de etilo y luego se secó en una estufa para
proporcionare el producto del título en un
rendimiento de 95.3% y con una pureza química que
10 excedió de 99.5%.

Punto de fusión: 243° C

Etapas D: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

15 173 kg del compuesto obtenido en la Etapa C
y 66 kg de acetato de sodio en etanol se
introdujeron en un reactor de 1600 litros. La mezcla
se agitó y luego se agregaron 79 kg de anhídrido
acético, la mezcla de reacción se calentó a reflujo
20 y se agregaron 600 l de agua. La mezcla de reacción
se dejó regresar a la temperatura ambiente y el
precipitado obtenido se separó por filtración y se
lavó con una mezcla de etanol/agua 35/65 para
proporcionar el producto del título en un



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

rendimiento de 92.5% y con una pureza química
excedió del 99%.

Punto de fusión: 108° C

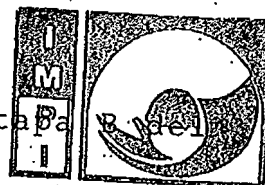
5 Ejemplo 2: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Etapas A: (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)-
acetonitrilo

Se introdujeron en un reactor de 670 litros
85.0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60.3 kg de ácido
10 cianoacético y 15.6 kg de ácido heptanoico en
tolueno en presencia de 11.0 kg de anilina. La
mezcla se calentó a reflujo. Cuando desapareció todo
el substrato de partida, la solución se enfrió y se
filtró. El precipitado obtenido se lavó con tolueno
15 y luego el filtrado obtenido se lavó con una
solución de hidróxido de sodio 2 N y
subsecuentemente con agua hasta neutralización.
Después de la eliminación del disolvente por
evaporación, el sólido resultante se recrystalizó de
20 una mezcla de etanol/agua (80/20) para proporcionar
el producto del título en un rendimiento de 87% y
con una pureza química que excedía del 99%.

Punto de fusión: 48-50° C

25 Etapas B: (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

El procedimiento es como en la Etapa B del

Ejemplo 1.

Punto de fusión: 83° C

5 **Etapas C:** Clorhidrato de 2-(7-metoxi-1-naftil)-
etanamina

El procedimiento es como en la Etapa C del
Ejemplo 1.

Punto de fusión: 243° C

10

Etapas D: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

El procedimiento es como en la Etapa D del
Ejemplo 1.

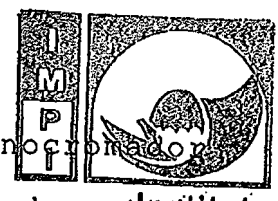
Punto de fusión: 108° C

15

Ejemplo 3: Forma II cristalina de N-[2-(7-metoxi-1-
naftil)etil]acetamida

El registro de los datos se llevó a cabo
usando un difractómetro de alta resolución Bruker
20 AXS D8 con los siguientes parámetros: un intervalo
angular 2θ de 3°-90°, una etapa de 0.01° y 30
segundos por etapa. El polvo de N-[2-(7-metoxi-1-
naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 se
depositó sobre un soporte de montaje de transmisión.

25 La fuente de rayos X es un tubo de cobre ($\lambda_{CuK\alpha 1}$ =



1.54056 Å). El montaje comprende un monocromador frontal (cristal de Ge(111)) y un detector de estado sólido de energía definida (MXP-D1, Moxtec-SEPHE). El compuesto está bien cristalizado.

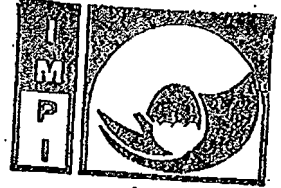
anchura del rayo a media altura es del orden de 0.07° (2θ). Se determinaron así los siguientes parámetros:

- red cristalina monoclinica
- parámetros de red: $a=20.0903 \text{ Å}$, $b=9.3194 \text{ Å}$, $c=15.4796 \text{ Å}$, $\beta=108.667^\circ$
- grupo espacial: $P2_1/n$
- número de moléculas en la celda unitaria: 8
- volumen de celda unitaria: $V_{\text{unit cell}}=2746.742 \text{ Å}^3$
- densidad: $d=1.13 \text{ g/cm}^3$.

Ejemplo 4: Composición farmacéutica

Formulación para la preparación de 1,000 tabletas, cada una contiene una dosis de 25 mg:

Compuesto del Ejemplo 3.....	25 g
Monohidrato de lactosa.....	62 g
Estearato de magnesio.....	1.3 g
Almidón de maíz.....	26 g
Maltodextrinas.....	9 g
Sílice coloidal anhidra.....	0.3 g
Glicolato de almidón y sodio tipo A.....	4 g
Ácido esteárico.....	2.6 g

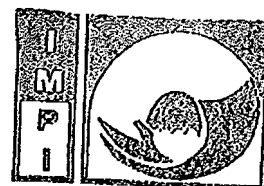


Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

Ejemplo 5: Composición farmacéutica

Formulación para la preparación de 1,000 tabletas
cada una contiene una dosis de 25 mg:

5	Compuesto del Ejemplo 3.....	25 g
	Monohidrato de lactosa.....	62 g
	Estearato de magnesio.....	1.3 g
	Povidona.....	9 g
	Sílice coloidal anhidra.....	0.3 g
10	Glicolato de celulosa y sodio.....	30 g
	Ácido esteárico.....	2.6 g

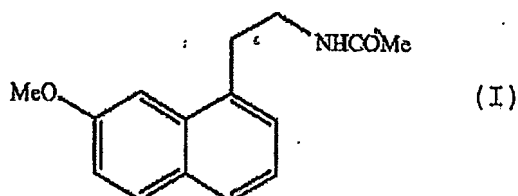
REIVINDICACIONES

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

1. Forma cristalina II de agomelatina de fórmula

(I):

5



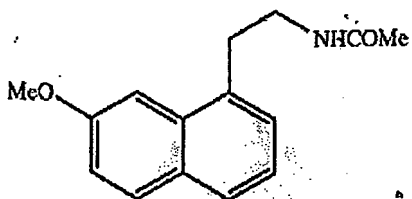
caracterizada por los siguientes parámetros, obtenidos del
10 diagrama de polvo obtenido usando un difractómetro de alta
resolución Brucker AXS D8 que tiene un intervalo angular 2θ
de 3° - 90° , una etapa de 0.01° y 30 segundo por etapa: red
cristalina monoclinica; parámetros de red: $a=20.0903 \text{ \AA}$,
 $b=9.3194 \text{ \AA}$, $c=15.4796 \text{ \AA}$, $\beta=108.667^\circ$; grupo espacial: $P2_1/n$;
15 número de moléculas en la celda unitaria: 8; volumen de
celda unitaria: $V_{\text{unit cell}}=2746.742 \text{ \AA}^3$; densidad: $d=1.13 \text{ g/cm}^3$.

2. Composición farmacéutica **caracterizada porque**
comprende, como ingrediente activo una cantidad efectiva del
compuesto de la reivindicación 1, en combinación con uno o
20 más portadores farmacéuticamente aceptables, inertes y no
tóxicos.

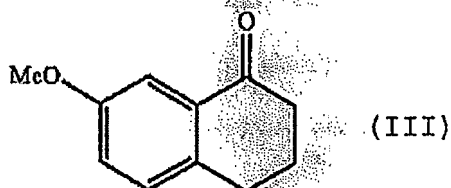
3. Uso del compuesto según la reivindicación 1,
para la preparación de un medicamento para el tratamiento de
ansiedad o depresión severa.

25 4. Proceso para la síntesis industrial del

compuesto de fórmula (I):



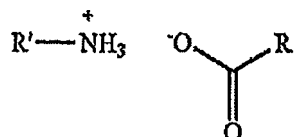
caracterizado porque la 7-metoxi-1-tetralona de fórmula (III):



se hace reaccionar con ácido cianoacético de fórmula (IV):

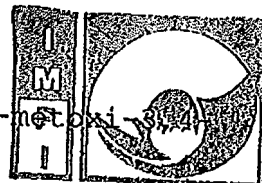


en condiciones en donde el agua formada se elimina, en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto de fórmula (V):

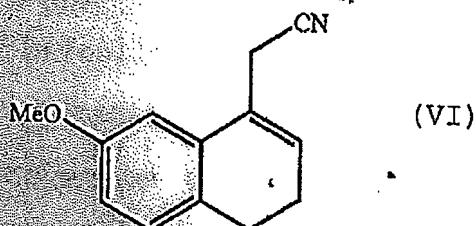


en donde R y R', los cuales pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo de C₃-C₁₀ lineal o ramificado, un grupo arilo no sustituido o sustituido, o un grupo aril-alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado no sustituido o sustituido, para proporcionar, después de

filtración y lavado con una solución básica, (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de fórmula (VI).

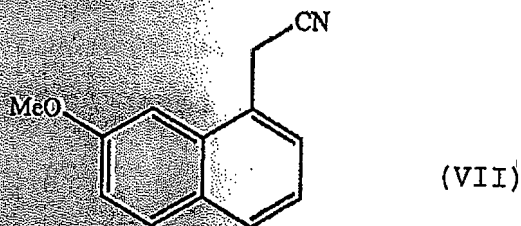


Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial



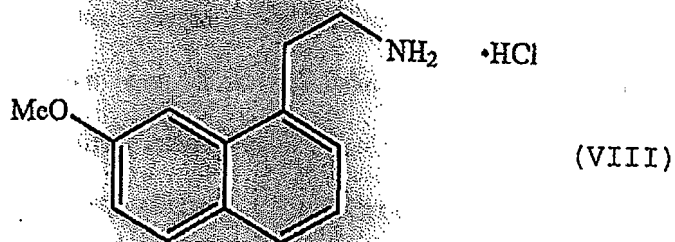
el compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un catalizador de hidrogenación en presencia de un compuesto de alilo para proporcionar el compuesto de fórmula (VII):

10



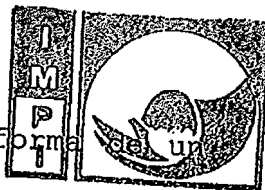
el cual se sujeta luego a una reducción con hidrógeno en presencia de níquel Raney en medio de etanol amoniacal, y subsecuentemente es convertido a una sal usando ácido clorhídrico para proporcionar el compuesto de fórmula (VIII):

20



el cual se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y luego anhídrido acético, para proporcionar el

25



compuesto de fórmula (I), el cual se aísla en forma de un sólido, en donde: se entiende que "arilo significa un fenilo, naftilo o bifenilo; el término "sustituido" que gobierna los términos "arilo" y "arilalquilo" denota que la

5 porción aromática de estos grupos puede estar substituida por desde 1 a 3 grupos idénticos o diferentes seleccionados de alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado, hidroxí y alcoxi de C_1-C_6 lineal o ramificado; "compuesto de alilo" se entiende como cualquier molécula que contiene desde 3 a 10 átomos de
10 carbono, que puede contener además de 1 a 5 átomos de oxígeno, y que contiene al menos un grupo $-CH_2-CH=CH_2$.

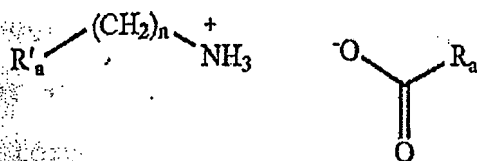
5. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la conversión del compuesto de fórmula (III) al compuesto de
15 fórmula (VI) se lleva a cabo con reflujo de tolueno.

6. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** R representa un grupo hexilo.

7. Proceso para la síntesis del compuesto de
20 fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** R' representa un grupo bencilo.

8. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el catalizador empleado para la conversión del compuesto de
25 fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI) es aquel de

fórmula (Va):



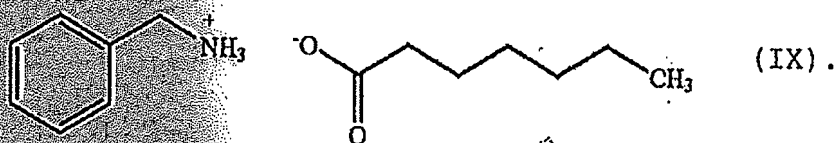
(Va)



5 el donde R' representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo de C₁-C₆ lineal o ramificado, n es 0 o 1, y R_a representa un grupo alquilo de C₃-C₁₀ lineal.

10 9. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, caracterizado porque el catalizador usado para la conversión del compuesto de fórmula (III) a un compuesto de fórmula (VI) es heptanoato de bencilamonio de fórmula (IX):

15



20 10. Compuesto de fórmula (I) que es (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo, para usarse como intermediario en la síntesis de agomelatina.

25 11. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, caracterizado porque la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) se lleva a cabo con reflujo de tolueno.



12. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el catalizador de hidrogenación usado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es 5 paladio.

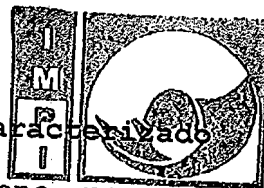
13. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** el catalizador de hidrogenación usado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es 10 paladio sobre carbón al 5%.

14. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la cantidad del catalizador de hidrogenación usado en la conversión del compuesto de fórmula (VI) al compuesto de fórmula (VII) es 5% por peso de catalizador en relación con 15 el peso del sustrato.

15. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la conversión del compuesto de fórmula (VII) al compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo a 40°C. 20

16. Proceso para la síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 4, **caracterizado porque** la conversión del compuesto de fórmula (VIII) al compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo en etanol.

25 17. Proceso para la síntesis de agomelatina



partiendo del compuesto de fórmula (VI), **caracterizado**
porque el compuesto de fórmula (VI) se obtiene por el
proceso de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones
4 a 9, y se sujeta a aromatización seguida por reducción
5 luego a acoplamiento con anhídrido acético.

18. Proceso para la síntesis de agomelatina
partiendo del compuesto de fórmula (VII), **caracterizado**
porque el compuesto de fórmula (VII) se obtiene por el
proceso de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones
10 4 a 9 y 11 a 14, y se sujeta a reducción y luego a
acoplamiento con anhídrido acético.

19. Proceso para la síntesis de agomelatina
partiendo del compuesto de fórmula (VIII), **caracterizado**
porque el compuesto de fórmula (VIII) se obtiene por el
15 proceso de síntesis según cualquiera de las reivindicaciones
4 a 9 y 11 a 15, y se sujeta a acoplamiento con anhídrido
acético.

20. Uso de una composición farmacéutica según la
reivindicación 2, para la preparación de un medicamento para
20 el tratamiento de trastornos del sistema melatoninérgico.

21. Uso de una composición farmacéutica según la
reivindicación 2, para la preparación de un medicamento para
el tratamiento de trastornos del sueño, estrés, ansiedad,
trastornos afectivos estacionales o depresión severa,
25 patologías cardiovasculares, patologías del sistema



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

digestivo, insomnio y fatiga debidos al desfase de
esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, trastornos del
apetito, obesidad, insomnio, trastornos de la
epilepsia, diabetes, enfermedad de Parkinson, demencia
5 senil, diversos trastornos asociados con el envejecimiento
normal o patológico, migraña, pérdida de memoria, enfermedad
de Alzheimer, trastornos de circulación cerebral y también
en disfunciones sexuales, como inhibidores de la ovulación,
inmunomoduladores y en el tratamiento de cánceres.

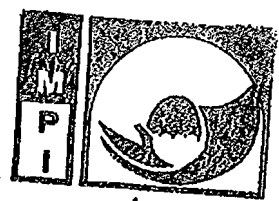
10

15

20

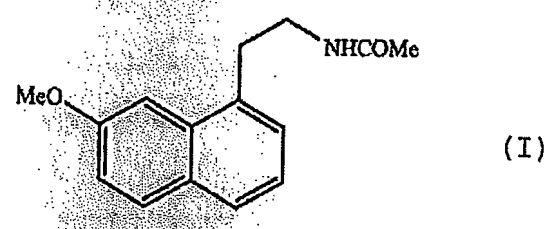
25

RESUMEN



Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

La presente invención describe un proceso para la
síntesis industrial y nueva forma cristalina del compuesto
de fórmula (I):



Medicamentos.

15

20

25



Australian Government

IP Australia

LETTERS PATENT

STANDARD PATENT

2005200616

I, Fatima Beattie, the Commissioner of Patents, grant a Standard Patent with the following particulars:

Name and Address of Patentee(s):

Les Laboratoires Servier
35 rue de Verdun, Suresnes Cedex 92284, France

Name of Actual Inventor(s):

Damien, Gerard; Horvath, Stéphane; Souvle, Jean-Claude; Thomnot, Gilles; Chapuis, Genevieve and Gonzalez Blanco, Isaac.

Title of Invention:

New process for the synthesis and new crystalline form of agomelatine and pharmaceutical compositions containing it

Term of Letters Patent:

Twenty years from 11 February 2005

Priority Details :

<i>Number</i>	<i>Date</i>	<i>Filed with</i>
04/01439	13 February 2004	FR



Dated this 2nd day of December 2010

Fatima Beattie
Commissioner of Patents

PATENTS ACT 1990

(12) STANDARD PATENT

(11) Application No. AU 2005200616 B8

(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(54) Title
 New process for the synthesis and new crystalline form of agomelatine and pharmaceutical compositions containing it

(51) International Patent Classification(s)
 A61P 3/04 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
 A61K 31/16 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 15/10 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
 A61P 15/18 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
 A61P 25/06 (2006.01) C07C 231/02 (2006.01)
 A61P 25/16 (2006.01) C07C 233/18 (2006.01)
 A61P 25/18 (2006.01) C07C 235/34 (2006.01)
 A61P 25/20 (2006.01) C07C 253/30 (2006.01)
 A61P 25/22 (2006.01) C07C 255/37 (2006.01)

(21) Application No: 2005200616 (22) Date of Filing: 2005.02.11

(30) Priority Data

(31) Number (32) Date (33) Country
 04.01439 2004.02.13 FR

(43) Publication Date: 2005.09.01
 (43) Publication Journal Date: 2005.09.01
 (44) Accepted Journal Date: 2010.08.19
 (48) Corrigenda Journal Date: 2010.09.02

(71) Applicant(s)
 Les Laboratoires Servier

(72) Inventor(s)
 Damien, Gerard;Horvath, Stephane;Souvie, Jean-Claude;Thominot, Gilles;Chapuis, Genevieve;Gonzalez Blanco, Isaac

(74) Agent / Attorney
 Allens Arthur Robinson Patent & Trade Marks Attorneys, Deutsche Bank Place Corner Hunter and Phillip Street, Sydney, NSW, 2000

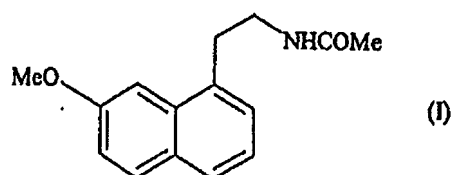
(56) Related Art
 D2: DEPREUX, P. ET AL, J. Med. Chem., Am. Chem. Soc., Vol. 37, No. 20, pages 3231-3239 (ISSN: 0022-2623), 30 September 1994.
 D1: EP 0,447,285 A (ADIR ET COMPAGNIE) 18 September 1991

- 23 -

ABSTRACT

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS AND NEW CRYSTALLINE FORM
OF AGOMELATINE
AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING IT**

- 5 Process for the industrial synthesis and new crystalline form of the compound of formula (I) :



Medicaments

2005200616 11 Feb 2005

P001
Section 29
Regulation 3.2(2)

AUSTRALIA

*Patents Act 1990***COMPLETE SPECIFICATION
STANDARD PATENT**

Application Number:

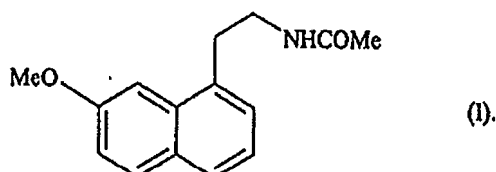
Lodged:

Invention Title: **New process for the synthesis and new crystalline form of agomelatine
and pharmaceutical compositions containing it**

**The following statement is a full description of this invention, including the best method of
performing it known to us:**

- 1 -

The present invention relates to a process for the industrial synthesis of agomelatine, or *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, of formula (I) :



The present invention relates also to crystalline form II of agomelatine, a process for its preparation and pharmaceutical compositions containing it.

Agomelatine, or *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide, has valuable pharmacological properties.

Indeed it has the double feature of being, on the one hand, an agonist of melatonergic system receptors and, on the other hand, an antagonist of the 5-HT_{2C} receptor. Those properties confer activity in the central nervous system and, more especially, in the treatment of severe depression, seasonal affective disorders, sleep disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue resulting from jetlag, appetite disorders and obesity.

Agomelatine, its preparation and its therapeutic use have been described in European Patent Specification EP 0 447 285.

In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to obtain it by an effective industrial synthesis process that is readily transposable to an industrial scale and that results in agomelatine in a good yield and with excellent purity.

It has been also important to be able to obtain agomelatine with well defined crystalline form, perfectly reproducible, which as a result exhibits valuable characteristics in terms of filtration and ease of formulation.

Patent Specification EP 0 447 285 describes the preparation of agomelatine in eight steps, starting from 7-methoxy-1-tetralone, giving an average yield of less than 30%.

That process involves the action of ethyl bromoacetate, followed by aromatisation and saponification to yield the corresponding acid, which is then converted to acetamide and subsequently dehydrated to yield (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile, this being followed by reduction, and then condensation of the acetyl chloride.

In particular, the preparation of (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile involves six reaction steps and, transposed to an industrial scale, has quickly demonstrated the difficulties of carrying out the process, these being caused principally by problems of reproducibility of the first step, which constitutes the action of ethyl bromoacetate on 7-methoxy-1-tetralone according to the Réformatsky reaction resulting in ethyl (7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenyldene)ethanoate.

Moreover, the subsequent step of aromatisation of ethyl (7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenyldene)ethanoate has often been incomplete and resulted, after saponification, in a mixture of products that is difficult to purify.

The literature describes obtaining (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile in three steps starting from 7-methoxy-1-tetralone, by the action of LiCH_2CN followed by dehydrogenation with DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) and finally dehydration in acid medium (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). The total yield is mediocre (76%), however, and in particular the DDQ used in the dehydrogenation reaction and the benzene reflux necessary in the third step do not comply with industrial requirements in terms of cost and the environment.

The Applicant has now developed a new industrial synthesis process that results, in a reproducible manner and without the need for laborious purification, in agomelatine of a purity compatible with its use as a pharmaceutical active ingredient.

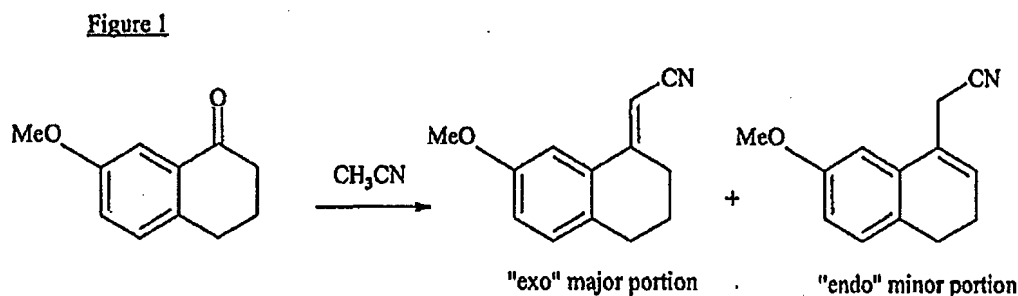
An alternative to the difficulties encountered with the process described in Patent Specification EP 0 447 285 has been obtained by directly condensing a cyano compound

with 7-methoxy-1-tetralone. It was in addition necessary that the condensation compound obtained could readily be subjected to aromatisation to yield (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile without the need for drastic conditions, and that reagents compatible with industrial requirements in terms of cost and the environment could be used.

It is apparent that (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile would constitute an ideal synthesis intermediate that meets the requirements for direct synthesis from 7-methoxy-1-tetralone, and would be an excellent substrate for the aromatisation step.

Reactions for the direct condensation of tetralones with acetonitrile or acetonitrile compounds are described in the literature. In particular, Patent Specification US 3 992 403 describes the condensation of cyanomethyl phosphonate with 6-fluoro-1-tetralone, and Patent Specification US 3 931 188 describes the condensation of acetonitrile with tetralone leading to a cyano intermediate which is directly engaged in the subsequent reaction.

Applied to 7-methoxy-1-tetralone, the condensation of acetonitrile yields a mixture of isomers in which "exo" constitutes the major portion and "endo" the minor portion, according to Figure 1 :

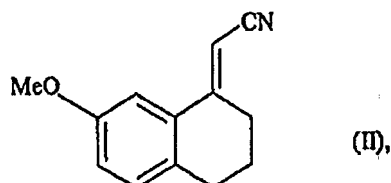


such a mixture requiring subsequent drastic aromatisation conditions that are not compatible with the industrial requirements for the purpose of carrying out the synthesis of agomelatine.

The Applicant has now developed a new industrial synthesis process that allows (7-methoxy-1-naphthyl)acetonitrile to be obtained from 7-methoxy-tetralone, in a reproducible manner and without the need for laborious purification, in only two steps by

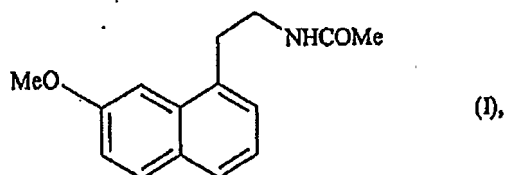
- 4 -

using as synthesis intermediate (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile free from the "exo" impurity of formula (II) :

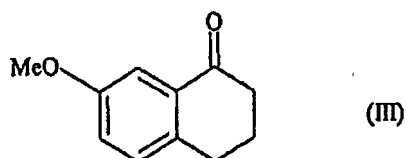


which impurity cannot be subjected to subsequent aromatisation under operating conditions that are compatible with the industrial requirements for the purpose of carrying out the synthesis of agomelatine.

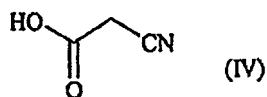
More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of the compound of formula (I) :



10 which is characterised in that 7-methoxy-1-tetralone of formula (III) :

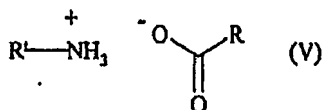


is reacted with cyanoacetic acid of formula (IV) :



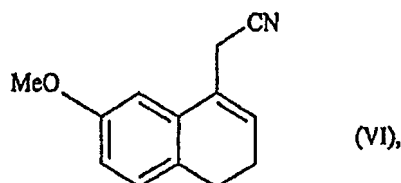
- 5 -

in conditions wherein the water formed is removed, in the presence of a catalytic amount of a compound of formula (V) :

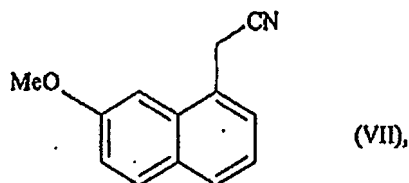


wherein R and R', which may be the same or different, each represents a linear or branched (C₃-C₁₀)alkyl group, an unsubstituted or substituted aryl group, or an unsubstituted or substituted linear or branched aryl (C₁-C₆)alkyl group,

to yield, after filtration and washing with a basic solution, (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile of formula (VI) :

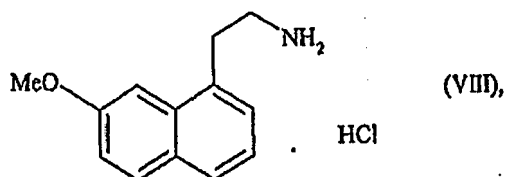


10 which compound of formula (VI) is reacted with a hydrogenation catalyst in the presence of an allyl compound to yield the compound of formula (VII) :



15 which is then subjected to reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol medium, and subsequently converted to a salt using hydrochloric acid to yield the compound of formula (VIII) :

- 6 -



which is subjected successively to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid,

wherein :

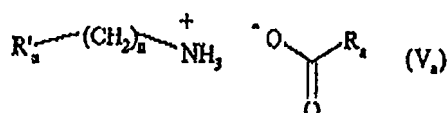
- aryl is understood to mean a phenyl, naphthyl or biphenyl group,
- the term "substituted" governing the terms "aryl" and "arylalkyl" denotes that the aromatic moiety of those groups may be substituted by from 1 to 3 identical or different groups selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, hydroxy and linear or branched (C₁-C₆)alkoxy,
- 10 - "allyl compound" is understood as any molecule containing from 3 to 10 carbon atoms, which may contains in addition 1 to 5 oxygen atoms, and containing at least one -CH₂-CH=CH₂ group.

More especially, in the reaction for the conversion of the compound of formula (III) to a compound of formula (VI), the water formed is removed by distillation. There is preferably
15 used a reaction solvent that has a boiling temperature higher than or equal to that of water, and even more preferably that forms an azeotrope with water, such as, for example, xylene, toluene, anisole, ethylbenzene, tetrachloroethylene, cyclohexene or mesitylene.

Preferably, the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is carried out with reflux of toluene or xylene and, more especially, with
20 reflux of toluene.

- 7 -

In the reaction for the conversion of the compound of formula (III) to a compound of formula (VI), advantageously one of the groups R or R' of the catalyst employed represents a linear or branched (C₃-C₁₀)alkyl group and the other represents an aryl or arylalkyl group. More especially, a preferred catalyst is that of formula (V_a) :



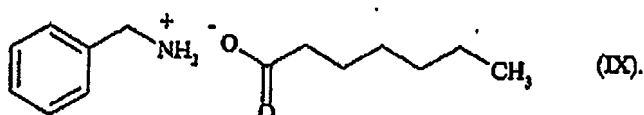
wherein R'_a represents a phenyl group unsubstituted or substituted by one or more linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups, n is 0 or 1, and R_a represents a linear (C₃-C₁₀)alkyl group.

Advantageously, R'_a represents an unsubstituted or substituted phenyl group, more especially an unsubstituted phenyl group.

10 The preferred group R_a is the hexyl group.

The preferred value of n is 1.

The preferred catalyst used in the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) according to the process of the invention is benzylammonium heptanoate of formula (IX) :



Advantageously, the compound of formula (VI) is obtained after filtration and washing with a mineral or organic basic solution, such as NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂ or NH₄OH, and more especially with a sodium hydroxide solution.

Preferably, the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is carried out with reflux of toluene or xylene, more especially with reflux of toluene.

The catalyst preferably used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is a catalyst either in oxide form or supported as for example palladium, platinum, nickel, Al_2O_3 and, more especially, palladium. Advantageously, 1 to 20% palladium-on-carbon will be used, and more particularly 5% or 10% palladium-on-carbon. Preferably, palladium-on-carbon will be used in amounts ranging from 1 to 10% by weight of catalyst in relation to the weight of substrate, and more especially 5%.

The hydrogen acceptor preferably used in the reaction for the conversion of the compound of formula (VI) to a compound of formula (VII) is an allyl compound and, more especially, an allyl acrylate or an allyl glycidyl ether. The preferred allyl acrylate of the process according to the invention is allyl methacrylate.

Advantageously, the conversion of the compound of formula (VII) to the compound of formula (VIII) according to the process of the invention is carried out at from 20 to 40°C, more especially at from 30 and 40°C, and even more advantageously at 40°C.

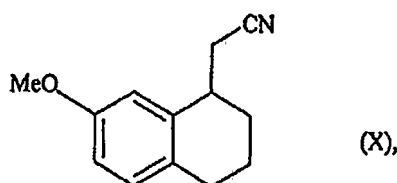
Advantageously, the conversion of the compound of formula (VIII) to the compound of formula (I) is carried out in alcoholic medium and more particularly in an ethanolic medium.

This process is of particular interest for the following reasons:

- it allows the "endo" compound of formula (VI), exclusively, to be obtained on an industrial scale. This result is altogether surprising considering the literature relating to that type of reaction, which most frequently reports obtaining "exo"/"endo" mixtures (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). The result is due to the use of a compound of formula (V) as reaction catalyst instead of the ammonium acetates currently used in such reactions (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

- 9 -

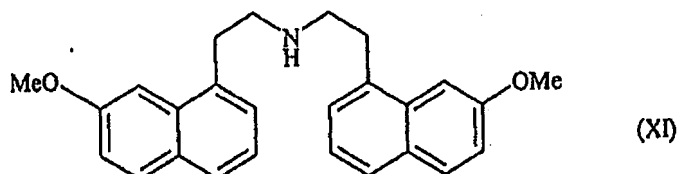
- the rate of conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is very high, exceeding 97%, unlike that which could be observed using acetic acid, for which the rate does not exceed 75%.
- the use of a hydrogenation catalyst in the presence of an allyl compound for the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is entirely compatible with industrial requirements in terms of cost and the environment, unlike the quinones currently used.
- furthermore, it allows the compound of formula (VII), exclusively, in particular free from the corresponding reduction product of formula (X) :



to be obtained on an industrial scale.

- finally, the observed rates of conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) are high, exceeding 90%.
- hydrogenation of the compound of formula (VII) in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol medium has been described (J. Med. Chem., 1994, 37(20), 3231-3239); but requires conditions that are difficult to apply to an industrial scale : the reaction is carried out at 60°C and for 15 hours, and the final yield is less than 90%. Furthermore, a principal drawback of that reaction is the concomitant formation of the "bis" compound of formula (XI) :

- 10 -



and the difficulty of controlling the conversion rate of that impurity. The process developed by the Applicant allows the compound of formula (VIII) to be obtained with a level of impurity down to below 4% under experimental conditions that are compatible with industrial requirements, since the reaction is carried out at from 30 to 40°C to give a yield exceeding 90% and a chemical purity exceeding 99.5%.

- the amidation step carried out in alcoholic medium and more particularly in an ethanolic medium allows the compound of formula (I) to be isolated very easily in a quantitative yield, a result which is completely surprising since a reaction of that type is not very compatible with that solvent, for which a competitive consumption of acetic anhydride would be expected.

The compound of formula (VI) obtained according to the process of the invention is new and is useful as an intermediate in the synthesis of agomelatine, in which it is subjected to aromatisation followed by reduction and then to coupling with acetic anhydride.

The invention relates also to the crystalline II form of agomelatine obtained according to the process described above. It is, in fact, important to be able to obtain a well defined and perfectly reproducible crystalline form.

The prior art EP 0 447 285 and Yous *et al.* (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486) allows agomelatine to be obtained in a particular crystalline form which has been described in Tinant *et al.* (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910).

The Applicant has now developed a process for obtaining agomelatine in a well-defined, perfectly reproducible, crystalline form and which as a result exhibits valuable characteristics in terms of filtration and ease of formulation.

- 11 -

More specifically, the present invention relates to the crystalline II form of agomelatine, characterised by the following parameters, obtained from the powder diagram obtained using a Bruker AXS D8 high-resolution diffractometer having a 2θ angular range of 3° - 90° , a step of 0.01° and 30 s per step :

- monoclinic crystal lattice
- lattice parameters : $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- space group : $P2_1/n$
- number of molecules in the unit cell : 8
- unit cell volume : $V_{\text{unit cell}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- density : $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$.

An advantage of obtaining that crystalline form is that it allows especially rapid and efficient filtration as well as the preparation of pharmaceutical formulations having a consistent and reproducible composition, which is especially advantageous when the formulations are to be used for oral administration.

- 15 The form so obtained is sufficiently stable to enable prolonged storage without special conditions in respect of temperature, light humidity or oxygen levels.

20 A pharmacological study of the form so obtained has demonstrated that it has substantial activity in respect of the central nervous system and in respect of microcirculation, enabling it to be established that the crystalline II form of agomelatine is useful in the treatment of stress, sleep disorders, anxiety, severe depression, seasonal affective disorders, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, pain, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, and in cerebral circulation disorders. In another field of
25 activity, it appears that the crystalline II form of agomelatine can be used in the treatment of sexual dysfunction, that it has ovulation-inhibiting and immunomodulating properties and that it lends itself to use in the treatment of cancers.

2005200616 30 Jul 2010

12

The crystalline II form of agomelatine will preferably be used in the treatment of severe depression, seasonal affective disorders, sleep disorders, cardiovascular pathologies, insomnia and fatigue due to jetlag, appetite disorders and obesity.

- 5 The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient the crystalline II form of agomelatine together with one or more appropriate inert, non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned, more especially, those which are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, granules, sublingual tablet, gelatine capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions and disintegrable pastes.
- 10

- The useful dosage can be adapted according to the nature and the severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from 0.1 mg to 1 g per day in one or more administrations.
- 15

- A further aspect of the invention relates to the use of the crystalline II form of agomelatine as described herein or a pharmaceutical composition thereof, in the manufacture of a medicament for treating disorders of the melatonergic system.
- 20

- Another aspect of the invention relates to the use of the crystalline II form of agomelatine as described herein or a pharmaceutical composition thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of one or more of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunction, as ovulation inhibitors, immunomodulators and in the treatment of cancers.
- 25

- Another aspect of the invention relates to a method for treating disorders of the melatonergic system in a subject, the method comprising administering to the subject an effective amount of the crystalline II form of agomelatine as described herein, or a pharmaceutical composition thereof.
- 30

2005200616 30 Jul 2010

12a

A further aspect of the invention relates to a method for the treatment of one or more of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunction, as ovulation inhibitors, immunomodulators and cancers in a subject, the method comprising administering to the subject an effective amount of the crystalline II form of agomelatine as described herein, or a pharmaceutical composition thereof.

Throughout this specification, unless the context requires otherwise, the word "comprise", or variations such as "comprises" or "comprising", will be understood to imply the inclusion of a stated element, integer or step, or group of elements, integers or steps, but not the exclusion of any other element, integer or step, or group of elements, integers or steps.

Any discussion of documents, acts, materials, devices, articles or the like which has been included in the present specification is solely for the purpose of providing a context for the present invention. It is not to be taken as an admission that any or all of these matters form part of the prior art base or were common general knowledge in the field relevant to the present invention as it existed in Australia before the priority date of each claim of this specification.

The Examples below illustrate the invention but do not limit it in any way.

Example 1: *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A: (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile

There are introduced into a 670 litre reactor 85.0 kg of 7-methoxy-1-tetralone, 60.3 kg of cyanoacetic acid and 15.6 kg of heptanoic acid in toluene in the presence of 12.7 kg of benzylamine. The mixture is heated at reflux. When all the starting substrate has disappeared, the solution is cooled and filtered. The precipitate obtained is washed with toluene and then the filtrate obtained is washed with 2N sodium hydroxide solution and subsequently with water until neutral. After removal of the solvent by evaporation, the resulting solid is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to give the title product in a yield of 90% and with a chemical purity exceeding 99%.

Melting point: 48-50 °C

- 13 -

Step B : (7-Methoxy-1-naphthyl)acetonitrile

There are introduced into a 670 litre reactor 12.6 kg of 5% palladium-on-carbon in toluene, which is heated at reflux; then 96.1 kg of (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)-acetonitrile dissolved in toluene are added as well as 63.7 kg of allyl methacrylate. The reaction is continued at reflux and is followed by vapour phase chromatography. When all the starting substrate has disappeared, the reaction mixture is cooled to ambient temperature and then filtered. After removal of the toluene by evaporation, the resulting solid residue is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to give the title product in a yield of 91% and with a chemical purity exceeding 99%.

Melting point : 83°C

Step C : 2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethanamine hydrochloride

There are introduced into a 1100 litre reactor 80.0 kg of the compound obtained in Step B, 24.0 kg of Raney nickel in ethanol and 170 l of ammonium hydroxide. The mixture is stirred under a hydrogen pressure of 30 bars, then brought to 40°C. When all the starting substrate has disappeared, the solvent is evaporated off, the resulting residue is redissolved in ethyl acetate, and 41.5 l of an 11N hydrochloric acid solution are added. After filtration, the precipitate obtained is washed with ethyl acetate and then dried in an oven to give the title product in a yield of 95.3% and with a chemical purity exceeding 99.5%.

Melting point : 243°C

Step D : N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

173 kg of the compound obtained in Step C and 66 kg of sodium acetate in ethanol are introduced into a 1600 litre reactor. The mixture is stirred and then 79 kg of acetic anhydride are added; the reaction mixture is heated at reflux and 600 l of water are added. The reaction mixture is allowed to return to ambient temperature and the precipitate obtained is filtered off and washed with a 35/65 ethanol/water mixture to give the title product in a yield of 92.5% and with a chemical purity exceeding 99%.

- 14 -

Melting point : 108°C

Example 2 : *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Step A : (7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile

There are introduced into a 670 litre reactor 85.0 kg of 7-methoxy-1-tetralone, 60.3 kg of cyanoacetic acid and 15.6 kg of heptanoic acid in toluene in the presence of 11.0 kg of aniline. The mixture is heated at reflux. When all the starting substrate has disappeared, the solution is cooled and filtered. The precipitate obtained is washed with toluene and then the filtrate obtained is washed with a 2N sodium hydroxide solution and subsequently with water until neutral. After removal of the solvent by evaporation, the resulting solid is recrystallised from an ethanol/water (80/20) mixture to give the title product in a yield of 87% and with a chemical purity exceeding 99%.

Melting point : 48-50°C

Step B : (7-Methoxy-1-naphthyl)acetonitrile

The procedure is as in Step B of Example 1.

Melting point : 83°C

Step C : 2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethanamine hydrochloride

The procedure is as in Step C of Example 1.

Melting point : 243°C

Step D : *N*-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

The procedure is as in Step D of Example 1.

Melting point : 108°C

2005200616 11 Feb 2005

Example 3 : Crystalline II form of *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide

Data recording was carried out using a Bruker AXS D8 high-resolution diffractometer with the following parameters : a 2θ angular range of 3° - 90° , a step of 0.01° and 30 s per step. The *N*-[2-(7-methoxy-1-naphthyl)ethyl]acetamide powder obtained in Example 1 was deposited on a transmission mounting support. The X-ray source is a copper tube ($\lambda_{CuK\alpha 1} = 1.54056 \text{ \AA}$). The mounting comprises a front monochromator (Ge(111) crystal) and an energy-resolved solid-state detector (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

The compound is well crystallised : the ray width at half-height is of the order of 0.07° (2θ). The following parameters were thus determined :

- monoclinic crystal lattice
- lattice parameters : $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^{\circ}$
- space group : $P2_1/n$
- number of molecules in the unit cell : 8
- unit cell volume : $V_{unit\ cell} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- density : $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$

Example 4 : Pharmaceutical composition

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing a dose of 25 mg :

	Compound of Example 3	25 g
	Lactose monohydrate.....	62 g
20	Magnesium stearate.....	1.3 g
	Maize starch.....	26 g
	Maltodextrines.....	9 g
	Silica, colloidal anhydrous	0.3 g
	Sodium starch glycolate type A	4 g
25	Stearic acid	2.6 g

Example 5: Pharmaceutical composition

Formulation for the preparation of 1000 tablets each containing a dose of 25 mg :

Compound of Example 3	25 g
Lactose monohydrate.....	62 g
Magnesium stearate	1.3 g
Povidone.....	9 g
Silica, colloidal anhydrous	0.3 g
Sodium cellulose glycolate.....	30 g
Stearic acid	2.6 g

11 Feb 2005

2005200616

s

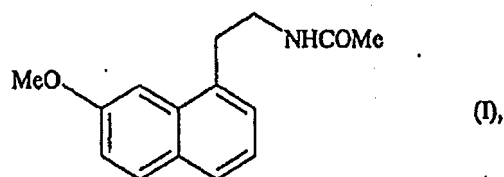
0

- 17 -

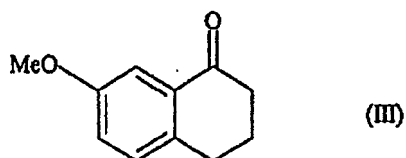
CLAIMS

THE CLAIMS DEFINING THE INVENTION ARE AS FOLLOWS:

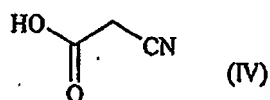
1. Process for the industrial synthesis of the compound of formula (I)



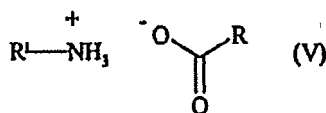
which is characterised in that 7-methoxy-1-tetralone of formula (III) :



is reacted with cyanoacetic acid of formula (IV) :



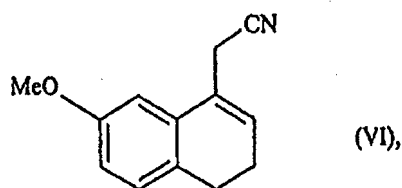
in conditions wherein the water formed is removed, in the presence of a catalytic amount of a compound of formula (V) :



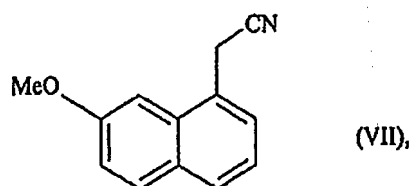
wherein R and R', which may be the same or different, each represents a linear or branched (C₃-C₁₀)alkyl group, an unsubstituted or substituted aryl group, or an unsubstituted or substituted linear or branched aryl (C₁-C₆)alkyl group,

- 18 -

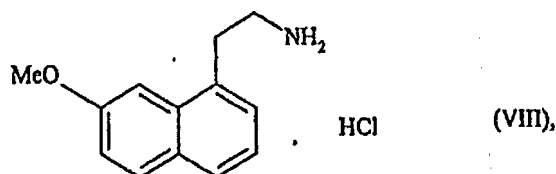
to yield, after filtration and washing with a basic solution, (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)acetonitrile of formula (VI) :



which compound of formula (VI) is reacted with a hydrogenation catalyst in the presence of an allyl compound to yield the compound of formula (VII) :



which is then subjected to reduction with hydrogen in the presence of Raney nickel in ammoniacal ethanol medium, and subsequently converted to a salt using hydrochloric acid to yield the compound of formula (VIII) :



10

which is subjected successively to the action of sodium acetate and then acetic anhydride to yield the compound of formula (I), which is isolated in the form of a solid,

wherein :

- aryl is understood to mean a phenyl, naphthyl or biphenyl group,

- the term 'substituted' governing the terms aryl and 'arylalkyl' denotes that the aromatic moiety of those groups may be substituted by from 1 to 3 identical or different groups selected from linear or branched (C₁-C₈)alkyl, hydroxyl and linear or branched (C₁-C₈)alkoxy,

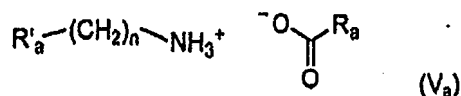
- 'allyl compound' is understood as any molecule containing from 3 to 10 carbon atoms, which may contain in addition 1 to 5 oxygen atoms, and containing at least one -CH₂-CH=CH₂ group.

2. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1, wherein the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is carried out with reflux of toluene.

3. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to claim 1 or 2, wherein R represents a hexyl group.

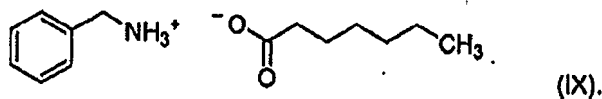
4. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, wherein R' represents a benzyl group.

5. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, wherein the catalyst employed for the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is that of formula (V_a):



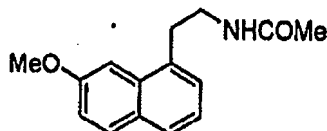
wherein R'_a represents a phenyl group unsubstituted or substituted by one or more linear or branched (C₁-C₈)alkyl groups, n is 0 or 1, and R_a represents a linear (C₃-C₁₀)alkyl group.

6. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 5, wherein the catalyst used for the conversion of the compound of formula (III) to the compound of formula (VI) is benzylammonium heptanoate of formula (IX):



7. The compound of formula (VI) which is (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)-acetonitrile.

8. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6, wherein the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is carried out with reflux of toluene.
- 5
9. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6 or 8, wherein the hydrogenation catalyst used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is palladium.
- 10
10. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6, 8 or 9, wherein the hydrogenation catalyst used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is 5% palladium-on-carbon.
- 15
11. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6 or 8 to 10, wherein the amount of hydrogenation catalyst used in the conversion of the compound of formula (VI) to the compound of formula (VII) is 5% by weight of catalyst in relation to the weight of substrate.
- 20
12. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6 or 8 to 11, wherein the conversion of the compound of formula (VII) to the compound of formula (VIII) is carried out at 40 °C.
- 25
13. The process for the synthesis of the compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6 or 8 to 12, wherein the conversion of the compound of formula (VIII) to the compound of formula (I) is carried out in ethanol.
14. Crystalline II form of agomelatine of formula (I):



- 30
- characterised by the following parameters, obtained from the powder diagram obtained using a Bruker AXS D8 high-resolution diffractometer having a 2 θ angular range of 3°-90°, a step of 0.01° and 30 s per step:
- monoclinic crystal lattice

2005200616 30 Jul 2010

21

- lattice parameters: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- space group: $P2_1/n$
- number of molecules in the unit cell: 8
- unit cell volume: $V_{\text{unit cell}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- density: $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$.

5

15. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient crystalline II form of agomelatine according to claim 14, in combination with one or more pharmaceutically acceptable, inert, non-toxic carriers.

10

16. A pharmaceutical composition comprising as active ingredient crystalline II form of agomelatine, substantially as hereinbefore described with reference to Example 4 or 5.

15

17. Use of the crystalline II form of agomelatine according to claim 14 or the pharmaceutical composition according to claim 15 or 16, in the manufacture of a medicament for treating disorders of the melatonergic system.

20

18. Use of the crystalline II form of agomelatine according to claim 14 or the pharmaceutical composition according to claim 15 or 16, in the manufacture of a medicament for the treatment of one or more of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia, appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunction, as ovulation inhibitors, immunomodulators and in the treatment of cancers.

25

19. A method for treating disorders of the melatonergic system in a subject, the method comprising administering to the subject an effective amount of the crystalline II form of agomelatine according to claim 14, or the pharmaceutical composition according to claim 15 or 16.

30

20. A method for the treatment of one or more of sleep disorders, stress, anxiety, seasonal affective disorders or severe depression, cardiovascular pathologies, pathologies of the digestive system, insomnia and fatigue due to jetlag, schizophrenia, panic attacks, melancholia,

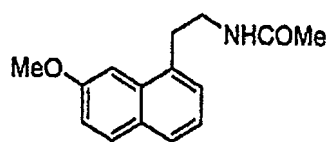
35

2005200616 30 Jul 2010

22

appetite disorders, obesity, insomnia, psychotic disorders, epilepsy, diabetes, Parkinson's disease, senile dementia, various disorders associated with normal or pathological ageing, migraine, memory loss, Alzheimer's disease, cerebral circulation disorders, and also in sexual dysfunction, as ovulation inhibitors, immunomodulators and cancers In a subject, the method
5 comprising administering to the subject an effective amount of the crystalline II form of agomelatine according to claim 14, or the pharmaceutical composition according to claim 15 or 16.

21. A process for the industrial synthesis of the compound of formula (I):



(I)

substantially as hereinbefore described with reference to any one of Examples 1 to 3.

22. Use of the compound of formula (VI) which is (7-methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl)-acetonitrile as an intermediate in the synthesis of agomelatine.

15



**ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО**

84554

20098-P4571

ЕВРАЗИЙСКИЙ ПАТЕНТ

№ 008473

Название изобретения:

**«НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА И НОВАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА
АГОМЕЛАТИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ,
КОТОРЫЕ ЕЁ СОДЕРЖАТ»**

Патентовладелец (льцы):

ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

Изобретатель (и):

**Суви Жан-Клод (FR), Гонсалес-Бланко Исаак (ES), Томинно Жилль, Шапон
Женевьев, Орва Стефан, Дамьен Жерар (FR)**

Заявка №:

200500203

Приоритет изобретения:

13 февраля 2004 г.

Дата подачи заявки:

14 февраля 2005 г.

Дата выдачи патента:

29 июня 2007 г.

Настоящим удостоверяется, что евразийский патент выдан на изобретение, изложенное в прилагаемом описании и формуле изобретения.

При уплате установленных годовых пошлин патент действует на территории государств участников Евразийской патентной конвенции — Азербайджанской Республики, Кыргызской Республики, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Молдова, Республики Таджикистан, Российской Федерации, Туркменистана

ГРИГОРЬЕВ Александр Николаевич
Президент Евразийского патентного ведомства



(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 008473

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: 2007.06.29

(21) Номер заявки: 200500203

(22) Дата подачи: 2005.02.14

(51) Int. Cl. C07C 231/06 (2006.01)
C07C 231/10 (2006.01)
C07C 233/17 (2006.01)
C07C 255/37 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(54) НОВЫЙ СПОСОБ СИНТЕЗА И НОВАЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АГОМЕЛАТИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОТОРЫЕ ЕЁ СОДЕРЖАТ

(31) 04.01439

(32) 2004.02.13

(33) FR

(43) 2005.08.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(56) EP-A1-0447285
US-A-6140372
US-A-4327022
SU-A-255294

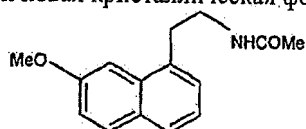
(72) Изобретатель:
Суви Жан-Клод (FR), Гонсалес-Бланко
Исаак (ES), Томино Жилль, Шапюи Же-
невьев, Орва Стефан, Дамьен Жерар (FR)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н., Кузен-
кова Н.В., Колесникова М.В., Веселицкий
М.Б., Каксис Р.А. (RU)

008473

B1

(57) Способ промышленного синтеза и новая кристаллическая форма соединения формулы (I)



(I)

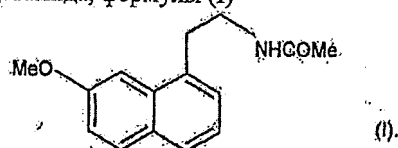
Лекарственные средства.

B1

008473

008473

Настоящее изобретение относится к способу промышленного синтеза агомелатина, или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамида, формулы (I)



Настоящее изобретение также относится к кристаллической форме II агомелатина, способу ее получения и фармацевтических композиций, которые ее содержат.

Агомелатин, или N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамид, обладает ценными фармакологическими свойствами.

Действительно, он имеет двойственное свойство; с одной стороны, являясь агонистом рецепторов мелатонинэргической системы, а с другой стороны - антагонистом 5-HT_{2C} рецептора. Эти свойства задействованы в его активности центральной нервной системе и, в частности, при лечении тяжелых депрессий, сезонных аффективных расстройств, нарушений сна, патологии сердечно-сосудистой системы, патологии пищеварительной системы, бессонницы и утомления вследствие нарушения суточного ритма организма в связи с перелетом через несколько часовых поясов, нарушений аппетита и ожирения.

Агомелатин, его получение и терапевтическое применение описаны в заявке на европейский патент EP 0447285.

В связи с ценными фармацевтическими свойствами этого соединения является важным получать его при помощи эффективного способа промышленного синтеза, который легко заменимый в промышленном масштабе и обеспечивает получение агомелатина с высоким выходом и очень хорошей степенью очистки.

Также важной является возможность получения агомелатина с точно определенной кристаллической формой, полностью воспроизводимой, что обеспечивает ценные свойства для фильтрации и облегчает приготовление лекарственного средства.

В заявке на патент EP 0447285 описано получение агомелатина посредством восьми стадий, исходя из 7-метокси-1-тетралона, что обеспечивает в среднем выход меньше чем 30%.

В этом способе предусматривается взаимодействие этилбромацетата с последующей ароматизацией и омылением, что приводит к образованию соответствующей кислоты, которую потом превращают в ацетамид и затем дегидратируют, получая (7-метокси-1-нафтил)ацетонитрил, который после этого восстанавливают, и затем конденсируют ацетилхлорид.

В частности, получение (7-метокси-1-нафтил)ацетонитрила осуществляют при помощи шести стадий реакций, и при смещении к осуществлению способа в промышленном масштабе быстро выявляются трудности его выполнения, вызванные в большинстве случаев сложностями воспроизводимости первой стадии, которая предусматривает воздействие этилбромацетата на 7-метокси-1-тетралон в соответствии с реакцией Реформатского с получением этил(7-метокси-3,4-дигидро-1(2Н)-нафталинилиден)этаната.

Кроме того, последующая стадия ароматизации этил(7-метокси-3,4-дигидро-1(2Н)-нафталинилиден)этаната очень часто осуществляется не полностью, что приводит к образованию после омыления смеси продуктов, которую сложно очистить.

В литературе описано получение (7-метокси-1-нафтил)ацетонитрила в три стадии, исходя из 7-метокси-1-тетралона, путем обработки LiCH₂CN с последующим дегидрированием с DDQ (2,3-хлор-5,6-дициано-1,5-бензохинон) и, в заключение, дегидратацией в кислой среде (Synthetic Communication, 2001, 34 (1), 621-629). Общий выход является посредственным (76%), однако, и в особенности применение DDQ в реакции дегидрирования и нагревание в колбе с обратным холодильником с бензолом, которые необходимы на третьей стадии, не соответствует промышленным требованиям относительно затрат и окружающей среды.

Сейчас заявителем был разработан новый способ промышленного синтеза, который приводит к получению агомелатина чистоты, совместимой с его применением в качестве фармацевтически активного компонента, и этот способ воспроизводим и не требует трудоемкой очистки.

Альтернативно по отношению к трудностям, которые встречаются при осуществлении способа, описанного в заявке на патент EP 0447285, синтез осуществляют путем прямой конденсации цианосоединения с 7-метокси-1-тетралоном. Также необходимо, чтобы соединение, полученное при конденсации, быстро могло быть подвергнуто ароматизации, что приводит к получению (7-метокси-1-нафтил)ацетонитрила, не требует жестких условий и обеспечивает реагенты, совместимые с промышленными требованиями относительно используемых затрат и окружающей среды.

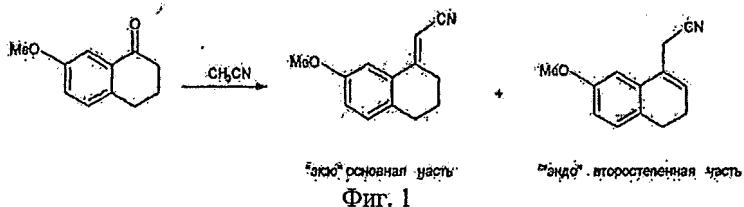
Очевидно, что (7-метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрил будет являться идеальным промежуточным продуктом для синтеза, который соответствует требованиям для осуществления прямого синтеза из 7-метокси-1-тетралона, и представляет собой очень хороший субстрат для стадии ароматизации.

Реакции прямой конденсации тетралонов с ацетонитрилом или соединениями ацетонитрила описаны в литературе. В частности, в патенте US 3992403 описана конденсация цианометилфосфоната

008473

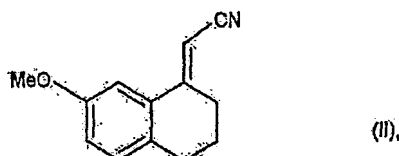
с 6-фтор-1-тетралоном, и в патенте US 3931188 описана конденсация ацетонитрила с тетралоном, которая приводит к образованию промежуточного цианопродукта, который непосредственно применяют в последующей реакции.

Применительно к 7-метокси-1-тетралону конденсация ацетонитрила приводит к образованию смеси изомеров, в которой "экзо" соответствует основной части и "эндо" - второстепенной части в соответствии с фиг. 1



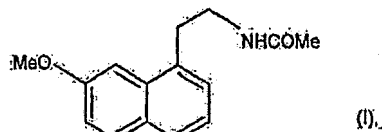
Такая смесь вызывает необходимость последующей ароматизации в жестких условиях, что не совместимо с требованиями осуществления промышленного синтеза агомелатина.

Сейчас заявителем был разработан новый способ промышленного синтеза, который предоставляет возможность получения (7-метокси-1-нафтил)ацетонитрила из 7-метокситетралона воспроизводимым способом, который не требует трудоемкой очистки, только в две стадии, путем использования в качестве промежуточного продукта при синтезе (7-метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрила без "экзо" примеси формулы (II)

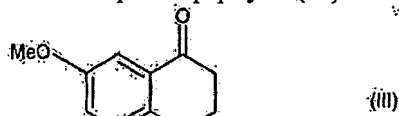


Эта примесь не может подвергаться последующей ароматизации в рабочих условиях, что совместимо с промышленными требованиями для осуществления синтеза агомелатина.

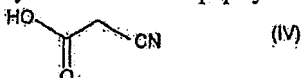
В частности, настоящее изобретение относится к способу промышленного синтеза соединения формулы (I)



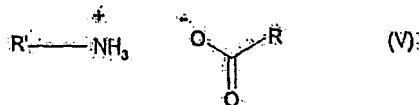
который отличается тем, что 7-метокси-1-тетралон формулы (III)



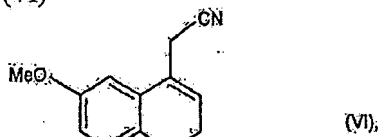
подвергают взаимодействию с цианоксусной кислотой формулы (IV)



в условиях, когда образованную воду удаляют, в присутствии каталитического количества соединения формулы (V)

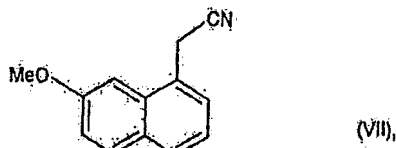


где R и R', которые могут быть одинаковыми или разными, каждая представляет собой линейную или разветвленную (C₃-C₁₀)алкильную группу, незамещенную или замещенную арильную группу или незамещенную или замещенную линейную или разветвленную арил(C₁-C₆)алкильную группу, получая после фильтрации и промывания щелочным раствором (7-метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрил формулы (VI)

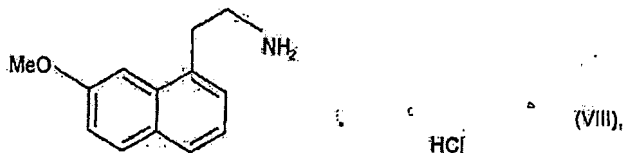


где соединение формулы (VI) подвергают взаимодействию с катализатором гидрирования в присутствии аллильного соединения, получая соединение формулы (VII)

008473



которое затем подвергают восстановлению с водородом в присутствии никеля Ренея в аммиачной этанольной среде и после этого превращают в соль, используя соляную кислоту, получая соединение формулы (VIII)



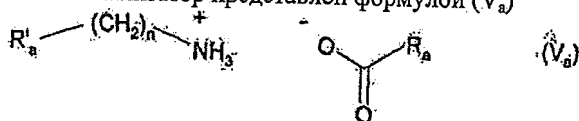
которое последовательно подвергают воздействию ацетата натрия и затем уксусного ангидрида, получая соединение формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества, причем

под арилом подразумевают фенильную, нафтильную или бифенильную группу, термин "замещенный", охватывающий термины "арил" и "арилакил", обозначает, что ароматическая часть этих групп может быть замещена 1-3 одинаковыми или разными группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, гидрокси и линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкокси, "аллильное соединение" понимают как любую молекулу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, которая может дополнительно содержать 1-5 атомов кислорода, и содержащую по крайней мере одну группу $-CH_2-CH=CH_2$.

Более предпочтительно в реакции превращения соединения формулы (III) в соединение формулы (VI) образованную воду удаляют путем перегонки. Предпочтительно применять в реакции растворитель, который имеет температуру кипения выше, чем температура кипения воды, или такую же, и наиболее предпочтительно, чтобы он образовывал азеотропную смесь с водой, такой как, например, ксилол, толуол, анизол, этилбензол, тетрахлорэтилен, циклогексен или мезитилен.

Предпочтительно превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (VI) осуществляют с нагреванием в колбе с обратным холодильником с толуолом или ксилолом и более предпочтительно с нагреванием в колбе с обратным холодильником с толуолом.

В реакции превращения соединения формулы (III) в соединение формулы (VI) предпочтительно одна из групп R или R' применяемого катализатора представляет собой линейную или разветвленную (C_3-C_{10}) алкильную группу, а другая представляет собой арильную или арилкальную группу. Более предпочтительно, применяемый катализатор представлен формулой (V_a)



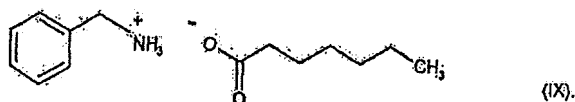
в которой R'a представляет собой фенильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими линейными или разветвленными (C_1-C_6) алкильными группами, n представляет собой 0 или 1, и Ra представляет собой линейную (C_3-C_{10}) алкильную группу.

Предпочтительно R'a представляет собой незамещенную или замещенную фенильную группу, более предпочтительно незамещенную фенильную группу.

Предпочтительно группа Ra представляет собой гексилную группу.

Предпочтительным значением для n является 1.

Предпочтительный катализатор, который применяется для превращения соединения формулы (III) в соединение формулы (VI) в способе согласно изобретению, представляет собой гептаноат бензиламмония формулы (IX)



Предпочтительно соединение формулы (VI) получают после фильтрации и промывания раствором неорганического или органического основания, такого как NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ или NH_4OH , и более предпочтительно раствором гидроксида натрия.

Предпочтительно превращение соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII) осуществляют с нагреванием в колбе с обратным холодильником с толуолом или ксилолом и более предпочтительно с нагреванием в колбе с обратным холодильником с толуолом.

Катализатор, который предпочтительно используется для превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII), представляет собой катализатор в виде оксида или на подложке, такой как, например, палладий, платина, никель, Al_2O_3 , и более предпочтительно палладий. Предпочтительно используют 1-20% палладия на угле и наиболее предпочтительно 5 или 10% палладия на угле. Предпочти-

008473

тельно палладий на угле используют в количестве в интервале от 1 до 10 вес.% катализатора относительно веса субстрата и более предпочтительно 5%.

Акцептор водорода, который предпочтительно используется в реакции для превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII), представляет собой аллильное соединение и более предпочтительно аллилакрилат или аллилглицидильный простой эфир. Предпочтительный аллилакрилат в способе в соответствии с изобретением представляет собой аллилметакрилат.

Предпочтительно превращение соединения формулы (VII) в соединение формулы (VIII) в соответствии со способом по изобретению осуществляют при температуре от 20 до 40°C, более предпочтительно от 30 до 40°C и наиболее предпочтительно при 40°C.

Предпочтительно превращение соединения формулы (VIII) в соединение формулы (I) осуществляют в спиртовой среде и более предпочтительно в этанольной среде.

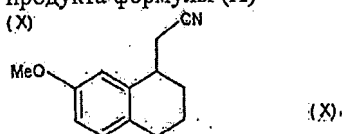
Этот способ представляет особый интерес в связи со следующими основаниями:

он приводит к получению исключительно "эндо" соединения формулы (VI) в промышленном масштабе. Этот результат является совершенно неожиданным, принимая во внимание тот факт, что в литературе для реакций такого типа наиболее часто описано получение "экзо"/"эндо" смесей (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Этот результат обеспечивается применением в качестве катализатора реакции соединения формулы (V) вместо ацетатов аммония, которые в настоящее время применяются в таких реакциях (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890);

степень превращения соединения формулы (III) в соединение формулы (VI) является очень высокой, более 97%, в отличие от наблюдаемой при использовании уксусной кислоты, для которой она не превышает 75%;

применение катализатора гидрирования в присутствии аллильного соединения для превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII) полностью совместимо с промышленными требованиями относительно затрат и окружающей среды в отличие от хинонов, которые используются в настоящее время;

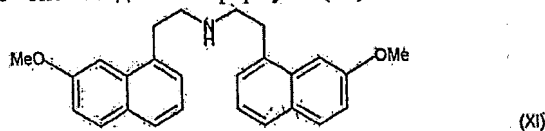
более того, он обеспечивает получение исключительно соединения формулы (VII), в частности без соответствующего восстановленного продукта формулы (X)



в промышленном масштабе;

в заключение, наблюдаемые степени превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII) являются высокими, превышающими 90%;

гидрирование соединения формулы (VII) в присутствии никеля Ренея в аммиачной этанольной среде описано в J. Med. Chem., 1994, 37 (20), 3231-3239, однако требуемые условия являются сложными для применения в промышленном масштабе: реакцию осуществляют при 60°C в течение 15 ч, и окончательный выход составляет менее 90%. Кроме того, принципиальным недостатком такой реакции является сопутствующее образование "бис" соединения формулы (XI)



и сложность регулирования степени превращения этой примеси.

Способ, разработанный заявителем, обеспечивает получение соединения формулы (VIII), в котором примесь присутствует в количестве до 4% в экспериментальных условиях, которые совместимы с промышленными требованиями, так как реакцию осуществляют в интервале от 30 до 40°C, достигая выхода, который превышает 90%, и химической чистоты, превышающей 99,5%;

стадию амидирования осуществляют в спиртовой среде и более предпочтительно в этанольной среде, обеспечивая очень легкое выделение соединения формулы (I) в приемлемом количественном выходе, и этот результат является совершенно неожиданным, так как реакция этого типа плохо совместима с таким растворителем, для которого ожидается конкурентное потребление уксусного ангидрида.

Соединение формулы (VI), полученное способом в соответствии с изобретением, является новым и пригодно в качестве промежуточного продукта при синтезе агомелатина, для этого его подвергают ароматизации, затем восстановлению и после этого сочетанию с уксусным ангидридом.

Изобретение также относится к кристаллической форме II агомелатина, полученной в соответствии со способом, описанным выше. В действительности, важным является возможность получения точно определенной и полностью воспроизводимой кристаллической формы.

В предшествующем уровне техники описано получение агомелатина EP 0447285 и Yous et al. Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486, в частности, кристаллической формы, которая

008473

описана Tinant et al. Acta Cryst, 1994, C50, 907-910.

Сейчас заявителем был разработан новый способ получения агомелатина в точно определенной, полностью воспроизводимой кристаллической форме, что обеспечивает ценные свойства для фильтрации и облегчает приготовление лекарственного средства.

В частности, настоящее изобретение относится к кристаллической форме II агомелатина, которая характеризуется следующими параметрами, полученными из порошковой диаграммы, полученной при помощи дифрактометра Bruker AXS D8 с высокой разрешающей способностью, имеющего 2θ угловой интервал $3-90^\circ$, шаг $0,01^\circ$ и 30 с на шаг:

моноклинная кристаллическая решетка

параметры решетки: $a=20,0903 \text{ \AA}$, $b=9,3194 \text{ \AA}$, $c=15,4796 \text{ \AA}$, $\beta=108,667^\circ$;

пространственная группа: $P2_1/n$;

число молекул в элементарной ячейке: 8;

объем элементарной ячейки: $V_{\text{элементарной ячейки}}=2746,742 \text{ \AA}^3$;

плотность: $d=1,13 \text{ г/см}^3$.

Преимущество такой полученной кристаллической формы состоит главным образом в быстрой и эффективной фильтрации, а также в приготовлении лекарственных средств, которые имеют постоянный и воспроизводимый состав, что составляет особые преимущества, если лекарственные препараты применяются для перорального введения.

Форма, полученная таким образом, является достаточно стабильной для длительного хранения без применения специальных условий, таких как температура, освещенность, влажность и концентрация кислорода.

При фармакологическом исследовании формы, полученной таким образом, было показано, что она обладает значительной активностью по отношению к центральной нервной системе и по отношению к микроциркуляции, что дает возможность утверждать, что кристаллическая форма II агомелатина пригодна для лечения стресса, нарушений сна, тревоги, тяжелых депрессий, сезонных аффективных расстройств, патологии сердечно-сосудистой системы, патологии пищеварительной системы, бессонницы и утомления вследствие нарушения суточного ритма организма в связи с перелетом через несколько часовых поясов, шизофрении, острых тревожных состояний, меланхолии, нарушений аппетита, ожирения, бессонницы, болей, психотических расстройств, эпилепсии, диабета, болезни Паркинсона, старческого слабоумия, различных нарушений, связанных с естественным и патологическим старением, мигрени, потери памяти, болезни Альцгеймера и нарушений мозгового кровообращения. Учитывая другую сферу действия, также возможно применять кристаллическую форму II агомелатина для лечения расстройств половой функции, поскольку она обладает свойствами ингибировать овуляцию и иммуномодулирующими свойствами, а также для лечения злокачественных новообразований.

Кристаллическая форма II агомелатина предпочтительно применяется для лечения тяжелых депрессий, сезонных аффективных расстройств, нарушений сна, патологии сердечно-сосудистой системы, бессонницы и утомления вследствие нарушения суточного ритма организма в связи с перелетом через несколько часовых поясов, нарушений аппетита и ожирения.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат в качестве активного компонента кристаллическую форму II агомелатина совместно с одним или более подходящими, инертными, нетоксичными наполнителями. Среди фармацевтических композиций согласно изобретению особенно можно отметить те, которые являются пригодными для перорального, парентерального (внутривенного или подкожного) или назального введения, таблетки или драже, гранулы, подязычные таблетки, желатиновые капсулы, лепешки, суппозитории, кремы, мази, кожные гели, составы для инъекций, суспензии для питья и распадающиеся пасты.

Полезная дозировка может адаптироваться в зависимости от природы и тяжести расстройства, пути введения, а также от возраста и веса пациента. Дозировка находится в диапазоне от 0,1 мг до 1 г в сутки на одно или больше введений.

Примеры, представленные ниже, приведены с целью иллюстрации и никоим образом не ограничивают изобретение.

Пример 1. N-[2-(7-Метокси-1-нафтил)этил]ацетамид.

Стадия А. (7-Метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрил.

В реактор объемом 670 л вносили 85,0 кг 7-метокси-1-тетралона, 60,3 кг цианоксусной кислоты и 15,6 кг гептановой кислоты в толуоле в присутствии 12,7 кг бензиламина. Смесь нагревали с обратным холодильником. После того как все исходные вещества исчезали, раствор охлаждали и фильтровали. Полученный осадок промывали толуолом, и после этого полученный фильтрат промывали 2н. раствором гидроксида натрия и затем водой до тех пор, пока он не становился нейтральным. После удаления растворителя путем выпаривания полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этанол/вода (80/20), получая указанный в заглавии продукт при выходе 90% и с химической чистотой, превышающей 99%.

Точка плавления: $48-50^\circ\text{C}$.

008473

Стадия В. (7-Метокси-1-нафтил)ацетонитрил.

В реактор объемом 670 л вносили 12,6 кг 5% палладия на угле в толуоле, который нагревали с обратным холодильником; затем добавляли 96,1 кг (7-метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрила, растворенного в толуоле, а также 63,7 кг аллилметакрилата. Далее реакцию проводили в колбе с обратным холодильником, и затем осуществляли парофазную хроматографию. После того как все исходные вещества исчезали, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем фильтровали. После удаления толуола путем выпаривания полученный твердый остаток перекристаллизовывали из смеси этанол/вода (80/20), получая указанный в заглавии продукт при выходе 91% и с химической чистотой, превышающей 99%.

Точка плавления: 83°C.

Стадия С. Гидрохлорид 2-(7-метокси-1-нафтил)этанамин.

В реактор объемом 1100 л вносили 80,0 кг соединения, полученного на стадии В, 24,0 кг никеля Ренея и 170 л гидроокиси аммония. Смесь перемешивали под давлением водорода 30 бар, затем доводили до 40°C. После того как все исходные вещества исчезали, растворитель выпаривали, полученный остаток повторно растворяли в этилацетате и добавляли 41,5 л 11н. раствора соляной кислоты. После фильтрации полученный осадок промывали этилацетатом и затем высушивали в сушильном шкафу, получая указанный в заглавии продукт при выходе 95,3% и с химической чистотой, превышающей 99,5%.

Точка плавления: 243°C.

Стадия D. N-[2-(7-Метокси-1-нафтил)этил]ацетамид.

173 кг соединения, полученного на стадии С, и 66 кг ацетата натрия в этаноле вносили в реактор объемом 1600 л. Смесь перемешивали, и затем добавляли 79 кг уксусного ангидрида; реакционную смесь нагревали с обратным холодильником и добавляли 600 л воды. Реакционную смесь оставляли для возвращения температуры до температуры окружающей среды, и полученный осадок отфильтровывали и промывали смесью этанол/вода 35/65, получая указанный в заглавии продукт при выходе 92,5% и с химической чистотой, превышающей 99%.

Точка плавления: 108°C.

Пример 2. N-[2-(7-Метокси-1-нафтил)этил]ацетамид.

Стадия А. (7-Метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрил.

В реактор объемом 670 л вносили 85,0 кг 7-метокси-1-тетрапона, 60,3 кг цианоуксусной кислоты и 15,6 кг гептановой кислоты в толуоле в присутствии 11,0 кг анилина. Смесь нагревали с обратным холодильником. После того как все исходные вещества исчезали, раствор охлаждали и фильтровали. Полученный осадок промывали толуолом, и после этого полученный фильтрат промывали 2н. раствором гидроокиси натрия и затем водой до тех пор, пока он не становился нейтральным. После удаления растворителя путем выпаривания полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси этанол/вода (80/20), получая указанный в заглавии продукт при выходе 87% и с химической чистотой, превышающей 99%.

Точка плавления: 48-50°C.

Стадия В. (7-Метокси-1-нафтил)ацетонитрил.

Методика соответствует описанной на стадии В примера 1.

Точка плавления: 83°C.

Стадия С. Гидрохлорид 2-(7-метокси-1-нафтил)этанамин.

Методика соответствует описанной на стадии С примера 1.

Точка плавления: 243°C.

Стадия D. N-[2-(7-Метокси-1-нафтил)этил]ацетамид.

Методика соответствует описанной на стадии D примера 1.

Точка плавления: 108°C.

Пример 3. Кристаллическая форма II N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамида.

Регистрацию данных осуществляли при помощи дифрактометра Bruker AXS D8 с высокой разрешающей способностью, имеющего следующие параметры: 2 θ угловой интервал 3-90°, шаг 0,01° и 30 с на шаг. Порошок N-[2-(7-метокси-1-нафтил)этил]ацетамида, полученный в примере 1, помещали на передающую закрепленную подложку. Источником рентгеновских лучей являлась медная трубка ($\lambda_{CuK_{\alpha 1}}=1,54056 \text{ \AA}$). Установка включала передний монохроматор (кристалл Ge(III)) и полупроводниковый детектор с энергетической разрешающей способностью (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

Соединение хорошо кристаллизовали: ширина луча на половине высоты составляла порядка 0,07° (2 θ). Таким образом были определены следующие параметры:

моноклинная кристаллическая решетка

параметры решетки: $a=20,0903 \text{ \AA}$, $b=9,3194 \text{ \AA}$, $c=15,4796 \text{ \AA}$, $\beta=108,667^\circ$;

пространственная группа: $P2_1/n$;

число молекул в элементарной ячейке: 8;

объем элементарной ячейки: $V_{\text{элементарной ячейки}}=2746,742 \text{ \AA}^3$;

плотность: $d=1,13 \text{ г/см}^3$.

008473

Пример 4. Фармацевтическая композиция.

Состав для приготовления 1000 таблеток, каждая из которых содержит дозу 25 мг:

Соединение из примера 3	25 г
Моногидрат лактозы	62 г
Стеарат магния	1,3 г
Кукурузный крахмал	26 г
Мальтодекстрины	9 г
Диоксид кремния, коллоидный безводный	0,3 г
Натрийкрахмалгликолят типа А	4 г
Стеариновая кислота	2,6 г

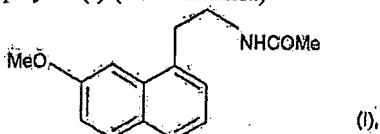
Пример 5. Фармацевтическая композиция.

Состав для приготовления 1000 таблеток, каждая из которых содержит дозу 25 мг:

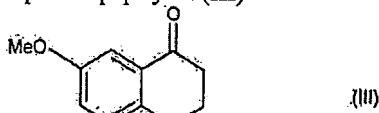
Соединение из примера 3	25 г
Моногидрат лактозы	62 г
Стеарат магния	1,3 г
Повидон	9 г
Диоксид кремния, коллоидный безводный	0,3 г
Гликолят натрияцеллюлозы	30 г
Стеариновая кислота	2,6 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

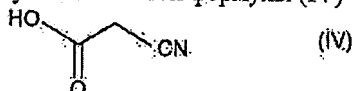
1. Способ синтеза соединения формулы (I) (агомелатина)



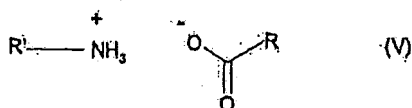
отличающийся тем, что 7-метокси-1-тетралон формулы (III)



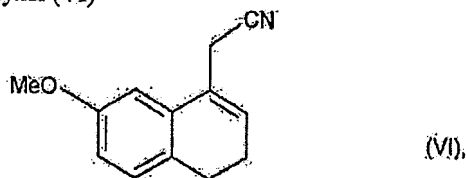
подвергают взаимодействию с цианоуксусной кислотой формулы (IV)



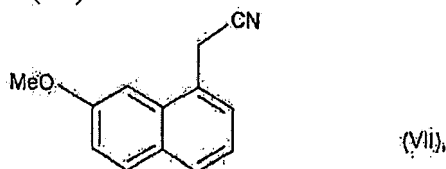
в условиях, когда образовавшуюся воду удаляют в присутствии каталитического количества соединения формулы (V)



где R и R', которые могут быть одинаковыми или разными, каждая представляет собой линейную или разветвленную (C₃-C₁₀)алкильную группу, незамещенную или замещенную арильную группу или незамещенную или замещенную линейную или разветвленную арил (C₁-C₆)алкильную группу, получая после фильтрации и промывания щелочным раствором, (7-метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрил формулы (VI)



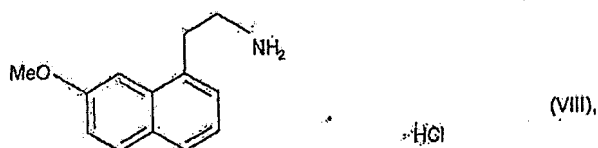
который подвергают взаимодействию с катализатором гидрирования в присутствии аллильного соединения, получая соединение формулы (VII)



которое затем подвергают восстановлению водородом в присутствии никеля Ренея в аммиачной этанольной среде и после этого превращают в соль, используя соляную кислоту, получая соединение

008473

формулы (VIII)



которое последовательно подвергают воздействию ацетата натрия и затем уксусного ангидрида, получая соединение формулы (I), которое выделяют в виде твердого вещества, причем

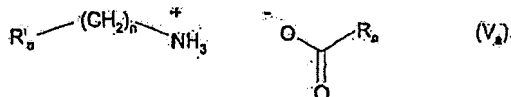
под арилом подразумевают фенильную, нафтильную или бифенильную группу, термин "замещенный", охватывающий термины "арил" и "арилакил", обозначает, что ароматическая часть этих групп может быть замещена 1-3 одинаковыми или разными группами, выбранными из линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкила, гидрокси- и линейного или разветвленного (C_1-C_6) алкокси, "аллильное соединение" понимают как любую молекулу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, которая может дополнительно содержать 1-5 атомов кислорода, и содержащую по крайней мере одну группу $-CH_2-CH=CH_2$.

2. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (III) в соединение формулы (VI) осуществляют с нагреванием в колбе с обратным холодильником с толуолом.

3. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что R представляет собой гексилную группу.

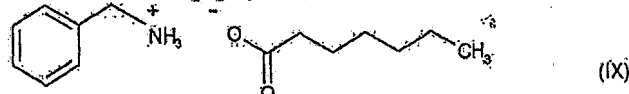
4. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что R' представляет собой бензилную группу.

5. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что катализатор, который применяется для превращения соединения формулы (III) в соединение формулы (VI), представлен формулой (V_a)



в которой R'_a представляет собой фенильную группу, незамещенную или замещенную одной или несколькими линейными или разветвленными (C_1-C_6) алкильными группами, n представляет собой 0 или 1, и R_b представляет собой линейную (C_3-C_{10}) алкильную группу.

6. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что катализатор, который применяется для превращения соединения формулы (III) в соединение формулы (VI), представляет собой гептаоат бензиламмония формулы (IX)



7. Соединение формулы (VI), которое представляет собой (7-метокси-3,4-дигидро-1-нафталинил)ацетонитрил, в качестве промежуточного продукта при синтезе агомелатина.

8. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII) осуществляют с нагреванием в колбе с обратным холодильником с толуолом.

9. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что катализатор гидрирования, который применяют для превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII), представляет собой палладий.

10. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что катализатор гидрирования, который применяют для превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII), представляет собой 5% палладий на угле.

11. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что количество катализатора гидрирования, который применяют для превращения соединения формулы (VI) в соединение формулы (VII), составляет 5% по весу катализатора относительно веса субстрата.

12. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (VII) в соединение формулы (VIII) осуществляют при 40°C.

13. Способ синтеза соединения формулы (I) в соответствии с п.1, отличающийся тем, что превращение соединения формулы (VIII) в соединение формулы (I) осуществляют в этаноле.

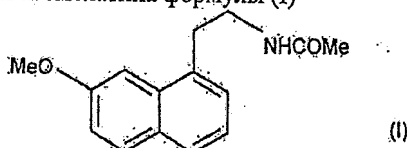
14. Способ синтеза агомелатина, исходя из соединения формулы (VI), отличающийся тем, что соединение формулы (VI) получают способом в соответствии с любым из пп.1-6 и подвергают ароматизации, затем восстановлению и после этого сочетанию с уксусным ангидридом.

15. Способ синтеза агомелатина, исходя из соединения формулы (VII), отличающийся тем, что соединение формулы (VII) получают путем синтеза в соответствии с любым из пп.1-6 и 8-11 и подвергают восстановлению и после этого сочетанию с уксусным ангидридом.

008473

16. Способ синтеза агомелатина, исходя из соединения формулы (VIII), отличающийся тем, что соединение формулы (VIII) получают путем способа синтеза в соответствии с любым из пп.1-6 и 8-12 и подвергают сочетанию с уксусным ангидридом.

17. Кристаллическая форма II агомелатина формулы (I)



которая характеризуется следующими параметрами кристаллической решетки, полученными при помощи дифрактометра Bruker AXS D8 с высокой разрешающей способностью, имеющего 2 θ угловой интервал 3-90°, шаг 0,01° и 30 с на шаг:

моноклинная кристаллическая решетка

параметры решетки: $a=20,0903 \text{ \AA}$, $b=9,3194 \text{ \AA}$, $c=15,4796 \text{ \AA}$, $\beta=108,667^\circ$;

пространственная группа: $P2_1/n$;

число молекул в элементарной ячейке: 8;

объем элементарной ячейки: $V_{\text{элементарной ячейки}}=2746,742 \text{ \AA}^3$;

плотность: $d=1,13 \text{ г/см}^3$.

18. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного компонента кристаллическую форму II агомелатина в соответствии с п.17 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми, инертными, нетоксичными носителями для применения в приготовлении лекарственных средств для лечения расстройств мелатонинэргической системы.

19. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного компонента кристаллическую форму II агомелатина в соответствии с п.17 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми, инертными, нетоксичными носителями для применения в приготовлении лекарственных средств для лечения нарушений сна, стресса, тревоги, сезонных аффективных расстройств или тяжелых депрессий, патологии сердечно-сосудистой системы, патологии пищеварительной системы, бессонницы и утомления вследствие нарушения суточного ритма организма в связи с перелетом через несколько часовых поясов, шизофрении, острых тревожных состояний, меланхолии, нарушений аппетита, ожирения, бессонницы, психотических расстройств, эпилепсии, диабета, болезни Паркинсона, старческого слабоумия, различных нарушений, связанных с естественным и патологическим старением, мигрени, потери памяти, болезни Альцгеймера, нарушений мозгового кровообращения, а также расстройств половой функции в качестве ингибиторов овуляции, иммуномодуляторов и для лечения злокачественных новообразований.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2/6

Евразийское патентное
ведомство (ЕАПВ)

Адрес:
Россия,
109012, Москва,
Малый Черкасский пер., 2/6

Телефон: (495) 411-6163
Факс: (495) 616-2253

E-mail: info@eapo.org
<http://www.eapo.org>

2004.12



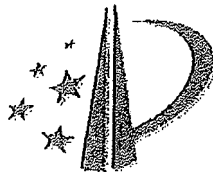
发明专利证书

Certificate of Invention Patent

中华人民共和国国家知识产权局

STATE INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

证书号第330396号



发明专利证书

发明名称：阿戈美拉汀的新合成方法、新晶型及其药物组合物

发明人：J-C·苏维；I·冈萨雷斯布兰科；G·托米诺
G·沙皮伊；S·霍瓦特；G·达米安

专利号：ZL 2005 1 0071611.6

专利申请日：2005年2月16日

专利权人：瑟维尔实验室

授权公告日：2007年6月13日

本发明经过本局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发本证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。

本专利的专利权期限为二十年，自申请日起算。专利权人应当依照专利法及其实施细则规定缴纳年费。缴纳本专利年费的期限是每年02月16日前一个月内。未按照规定缴纳年费的，专利权自应当缴纳年费期满之日起终止。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。



局长

田力普



[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510071611.6

[51] Int. Cl.

C07C 233/18 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 6 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1321106C

[22] 申请日 2005.2.16

[21] 申请号 200510071611.6

[30] 优先权

[32] 2004. 2. 13 [33] FR [31] 0401439

[73] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J-C·苏维 I·冈萨雷斯布兰科

G·托米诺 G·沙皮伊

S·霍瓦特 G·达米安

[56] 参考文献

US 3992403A 1976.11.16

EP 0447285B1 1993.5.12

审查员 宗 绮

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

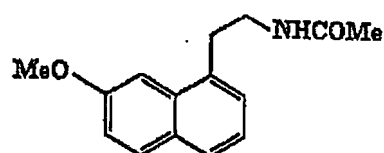
代理人 林柏楠 刘金辉

权利要求书 5 页,说明书 12 页

[54] 发明名称

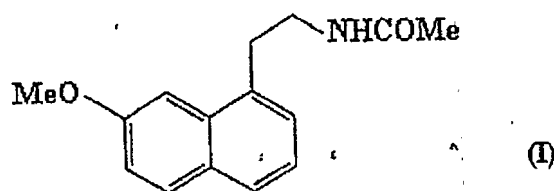
阿戈美拉汀的新合成方法、新晶型及其药物
组合物

[57] 摘要

式(I)化合物的工业合成方法及其新晶型: 见
右式以及药剂。

(I)

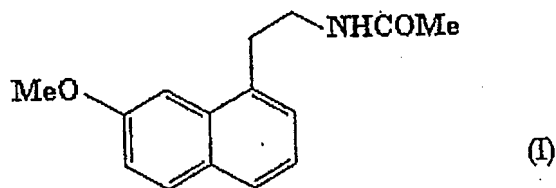
1. 式(I)的阿戈美拉汀的晶型 II:



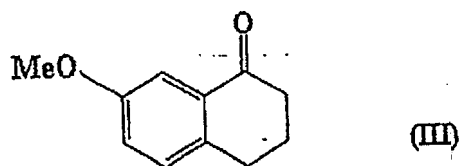
其特征可以用下列参数表示, 这些参数是由使用 Bruker AXS D8 高分辨率衍射仪得到的粉末图获得的, 该衍射仪的 2θ 角范围是 3° - 90° , 步进为 0.01° , 每步进 30 s:

- 单斜晶晶格
- 晶格参数: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- 空间群: $P2_1/n$
- 单位晶格中的分子数: 8
- 单位晶格体积: $V_{\text{单位晶格}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- 密度: $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$.

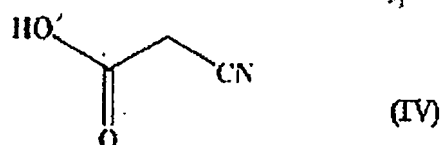
2. 工业合成权利要求 1 所述式(I)的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法:



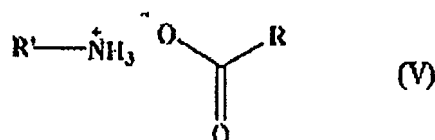
其特征在于式(III)所示的 7-甲氧基-1-四氢萘酮:



与式(IV)所示的氰基乙酸反应:

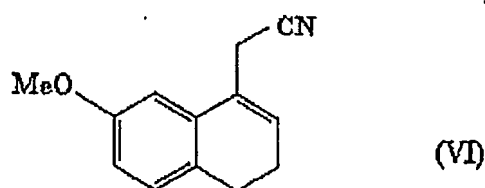


条件是除去形成的水, 且存在催化量的式(V)所示的化合物:

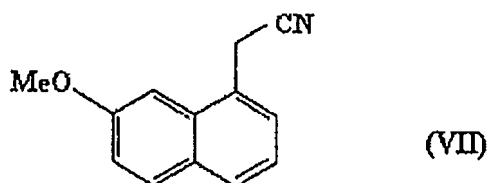


其中 R 与 R' 可以是相同的或者不同的, 分别表示直链或者支链的 C₃-C₁₀ 烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的直链或支链的芳基 C₁-C₆ 烷基,

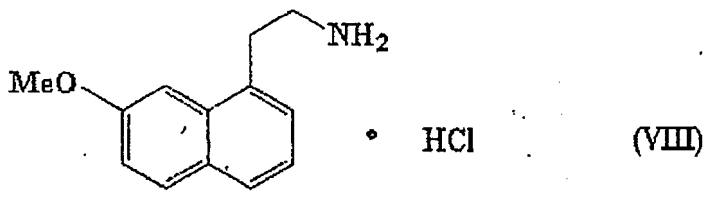
过滤及用碱液洗涤后, 生成如式 (VI) 所示的 (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基) 乙腈:



式 (VI) 所示的化合物在烯丙基化合物存在下与氢化催化剂进行反应, 生成式 (VII) 所示的化合物:



在含氨的乙醇介质中在阮内镍的存在下用氢对其进行还原, 随后使用盐酸将其转化为盐, 生成式 (VIII) 所示的化合物:



接连用乙酸钠和乙酸酐对其发生作用，生成式 (I) 所示的化合物，并以固体的形式分离出来，

其中：

- 芳基被理解为指苯基、萘基和联苯基，

- 用于限定“芳基”和“芳基烷基”的术语“取代的”表示这些基团的芳基残基可被选自直链或支链 C_1-C_6 烷基、羟基和直链或支链的 C_1-C_6 烷氧基的 1 至 3 个相同或不同的基团所取代，

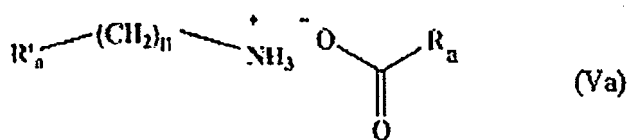
- “烯丙基化合物”被理解为任何含有 3 至 10 个碳原子、并含有至少 1 个 $-CH_2-CH=CH_2$ 基团的分子，其可另外含有 1 至 5 个氧原子。

3. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法，其特征在于由式 (III) 化合物向式 (VI) 化合物的转化是在甲苯的回流下进行的。

4. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法，其特征在于 R 代表己基。

5. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法，其特征在于 R' 代表苄基。

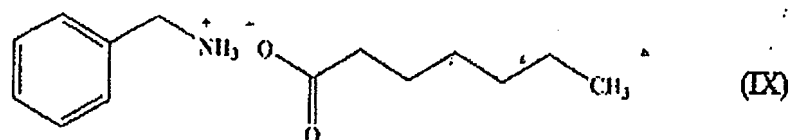
6. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法，其特征在于由式 (III) 化合物向式 (VI) 化合物的转化使用的催化剂为式 (Va) 所示的化合物：



其中， R'_a 代表未取代的或被一个或多个直链或支链的 C_1-C_6 烷基取代

的苯基, n 为 0 或 1, R_a 代表线性的 C_3 - C_{10} 烷基。

7. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于由式 (III) 化合物向式 (VI) 化合物的转化使用的催化剂为式 (IX) 所示的庚酸苄基铵:



8. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于由式 (VI) 化合物向式 (VII) 化合物的转化是在甲苯的回流下进行的。

9. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于在由式 (VI) 化合物向式 (VII) 化合物的转化中所用氢化催化剂为钌。

10. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于在由式 (VI) 化合物向式 (VII) 化合物的转化中所用氢化催化剂为 5% 的碳载钌。

11. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于在由式 (VI) 化合物向式 (VII) 化合物的转化中, 以催化剂的重量相对于底物的重量计, 所用氢化催化剂的量为 5 重量%。

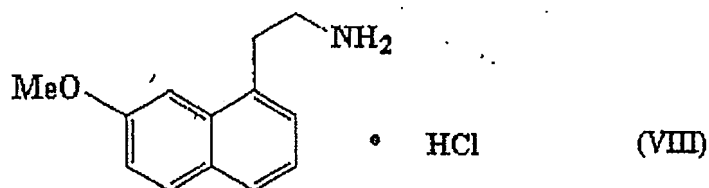
12. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于由式 (VII) 化合物向式 (VIII) 化合物的转化在 40°C 下进行。

13. 如权利要求 2 的合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于由式 (VIII) 化合物向式 (I) 化合物的转化是在乙醇中进行的。

14. 以式 (VI) 化合物为原料合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于对式 (VI) 化合物进行芳构化, 然后还原, 并用乙酸酐进行偶联。

15. 以式 (VII) 化合物为原料合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法, 其特征在于对式 (VII) 化合物进行还原, 然后使用盐酸将其转化为

盐，生成式 (VIII) 所示的化合物：



然后用乙酸钠和乙酸酐对其发生作用。

16. 以式 (VIII) 化合物为原料合成式 (I) 的阿戈美拉汀的晶型 II 的方法，其特征在于用乙酸钠和乙酸酐对式 (VIII) 化合物发生作用。

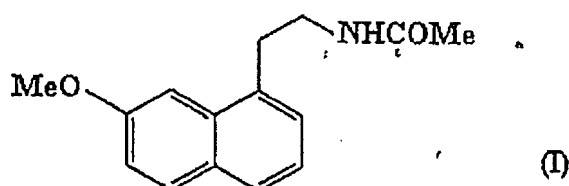
17. 一种药物组合物，其含有如权利要求 1 的阿戈美拉汀的晶型 II 作为活性剂，同时含有一种或多种药理上可接受的、惰性的、无毒赋形剂。

18. 如权利要求 17 的药物组合物的用途，用于生产治疗褪黑激素能系统疾病的药物。

19. 如权利要求 17 的药物组合物的用途，用于生产治疗下列疾病的药物：睡眠障碍、紧张、焦虑症、季节性情感障碍或严重抑郁症、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠和疲劳、精神分裂症、恐惧症、忧郁症、食欲紊乱、肥胖症、失眠症、精神错乱、癫痫症、糖尿病、帕金森氏病、老年痴呆症、与正常的或病理性老化相关的各种疾病、偏头痛、失忆症、阿耳茨海默氏病、大脑循环疾病以及性功能障碍，用作排卵抑制剂和免疫调节剂，用于治疗癌症。

阿戈美拉汀的新合成方法、新晶型及其药物组合物

本发明涉及工业合成式(I)所示的阿戈美拉汀(agomelatine)或 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的方法:



本发明还涉及阿戈美拉汀的晶型 II、其制备方法包含它的药物组合物。

阿戈美拉汀, 或 N-[2-(7 甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺, 具有宝贵的药理性质。

实际上, 它具有两方面的特征, 一方面, 它是褪黑激素能系统 (melatoninergic system) 受体的激动剂, 另一方面, 是一种 5-HT_{2C} 受体的拮抗剂。这些性质使其在中枢神经系统具备活性, 并尤其在严重抑郁症、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症的治疗中具有活性。

在欧洲专利说明书 EP 0 447 285 中已经描述了阿戈美拉汀、其制备及其治疗用途。

考虑到该化合物的药用价值, 能够以一种有效的工业合成方法得到该化合物, 即, 可容易地转化为工业规模并以良好产率以及极高的纯度得到阿戈美拉汀的方法, 是很重要的。

同样重要的是能够获得具有界限分明的晶型的、可重现性极好的、结果在过滤和易形成方面具有宝贵特性的阿戈美拉汀。

专利说明书 EP 0 447 285 描述了以 7-甲氧基-1-四氢萘酮为起始原料、通过八个反应步骤合成阿戈美拉汀的方法, 平均产率小于 30%。

该方法包括溴乙酸乙酯的作用, 其后进行芳构化和皂化以得到相应的

酸，然后将它转化为乙酰胺，并随后脱水，得到(7-甲氧基-1-萘基)乙腈，随后进行还原，然后进行乙酰氯的缩合。

特别地，(7-甲氧基-1-萘基)乙腈的合成涉及6个反应步骤，并且在转化为工业规模时，很快就发现难以实施该方法，这主要是由第一步的再现性问题导致的。第一步包括溴乙酸乙酯按照 Reformatsky 反应对 7-甲氧基-1-四氢萘酮发生作用，产生(7-甲氧基-3,4-二氢-1(2H)-萘撑基)乙酸乙酯。

此外，(7-甲氧基-3,4-二氢-1(2H)-萘撑基)乙酸乙酯的芳构化的后续步骤常常是不完全的，并且在皂化后得到难以纯化的产品混合物。

文献描述了一种三步法得到(7-甲氧基-1-萘基)乙腈的方法，包括：以 7-甲氧基-1-四氢萘酮为起始原料，通过 LiCH_2CN 作用，随后使用 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)脱氢，并最后在酸性介质中脱水(《合成通讯》(*Synthetic Communication*), 2001, 31(4), 621-629)。总产率较一般(76%)，然而，特别是在脱氢步骤中使用 DDQ 以及在第三个步骤中必须使用苯回流，从成本和环境方面考虑，这都不符合工业化生产的要求。

本申请人现已开发出了一种新的工业合成方法，该方法以可再现的方式进行，并且不需要进行繁琐的纯化，可得到具有能够将其用作药物活性成分所容许的纯度的阿戈美拉汀。

通过使氰基化合物与 7-甲氧基-1-四氢萘酮直接缩合，获得了克服专利说明书 EP 0 447 285 所述方法中遇到的问题的又一方案。此外，不需要激烈的条件即可容易地对得到的缩合化合物进行芳构化得到(7-甲氧基-1-萘基)乙腈，并且可以使用在成本和环境方面符合工业化生产要求的试剂，这也是必要的。

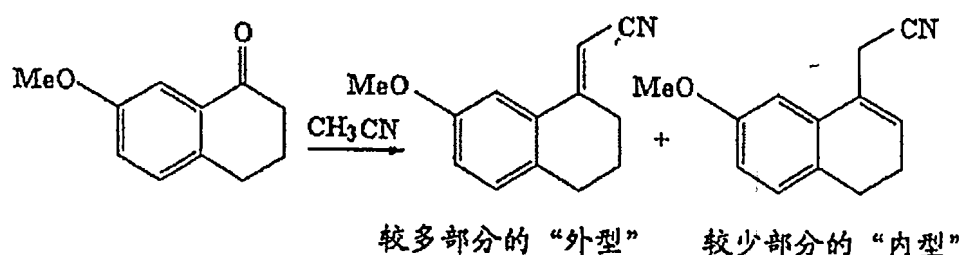
显然(7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基)乙腈是一种满足直接由 7-甲氧基-1-四氢萘酮进行合成这一需要的理想的合成中间体，并且是芳构化步骤中优良的底物。

在文献中已经描述了四氢萘酮与乙腈或乙腈化合物直接缩合的反应。特别地，专利说明书 US 3 992 403 描述了腈酸甲酯与 6-氟-1-四氢萘酮的

缩合，专利说明书 US 3 931 188 描述了乙腈与四氢萘酮缩合得到一种被直接用于后续反应的氰基中间体。

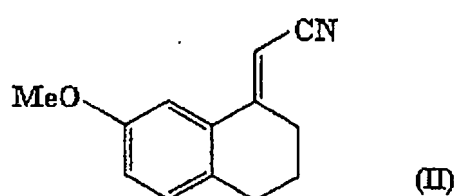
根据图 1，在将其应用于 7-甲氧基-1-四氢萘酮时，乙腈的缩合得到了异构体混合物，其中外型 (exo) 占大部分，而内型 (endo) 占小部分，

图 1



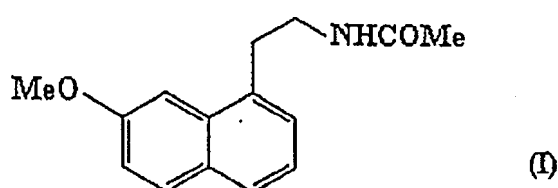
得到的混合物随后需要剧烈的芳构化条件，而这些条件与进行阿戈美拉汀合成的工业化需要是不相容的。

本申请人现已开发了一种新的工业合成方法，该方法可以以一种可重现的方式、无需进行繁琐的纯化、通过使用不含式(II)所示的“外型”杂质的 (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基) 乙腈作为合成中间体，在仅两个步骤中由 7-甲氧基-四氢萘酮得到 (7-甲氧基-1-萘基) 乙腈：

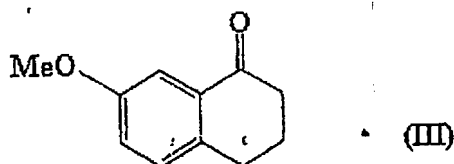


该杂质在与进行阿戈美拉汀合成的工业化需要相容的操作条件下，不能进行随后的芳构化。

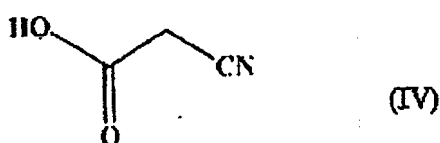
更具体地说，本发明涉及工业合成式(I)所示化合物的方法：



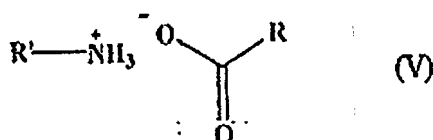
其特征在于式(III)的 7-甲氧基-1-四氢萘酮:



与式(IV)的氰基乙酸反应,

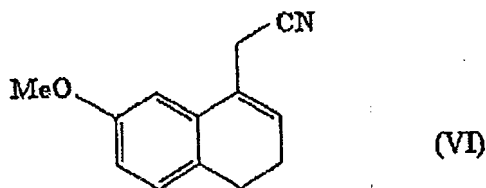


条件是除去形成的水, 且存在催化量的式(V)的化合物:

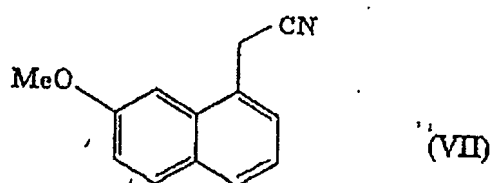


其中 R 与 R'可以是相同的或者不同的, 分别表示直链或者支链的 (C₃-C₁₀) 烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的直链或支链的芳基 (C₁-C₆) 烷基, 优选 R 代表己基, R'代表苄基。

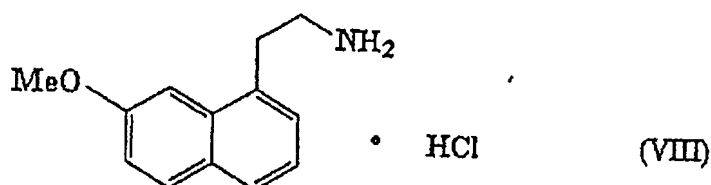
过滤以及用碱液洗涤后, 生成如式 (VI) 所示的 (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基) 乙腈:



式 (VI) 所示的化合物在烯丙基化合物存在下与氢化催化剂进行反应生成式 (VII) 所示的化合物:



在含氨的乙醇介质中在阮内镍的存在下用氢对其进行还原，随后使用盐酸将其转化为盐，生成式 (VIII) 所示的化合物：



接连用乙酸钠和乙酸酐对其发生作用，生成式 (I) 所示的化合物，并以固体的形式分离出来。

其中：

- 芳基被理解为指苯基、萘基和联苯基，

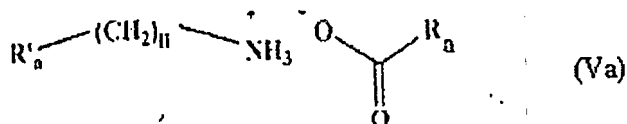
- 用于限定“芳基”和“芳基烷基”的术语“取代的”表示这些基团的芳基残基可被选自直链或支链 (C_1-C_6) 烷基、羟基和直链或支链的 (C_1-C_6) 烷氧基的 1 至 3 个相同或不同的基团所取代，

- “烯丙基化合物”被理解为任何含有 3 至 10 个碳原子、并含有至少 1 个 $-CH_2-CH=CH_2$ 基团的分子，其可另外含有 1 至 5 个氧原子。

更特别地，在式 (III) 所示化合物转化为式 (VI) 所示化合物的反应中，通过蒸馏除去形成的水。优选使用沸点温度高于或等于水的反应溶剂，更优选与水形成共沸物的反应溶剂，例如二甲苯、甲苯、苯甲醚、乙苯、四氯乙烯、环己烯或 1,3,5-三甲苯。

优选在甲苯或二甲苯回流的条件下，更优选在甲苯回流的条件下实现式 (III) 所示化合物向式 (VI) 化合物的转化。

在由式 (III) 所示化合物转化为式 (VI) 所示化合物的反应中，适宜的是，所用催化剂的 R 或 R' 基团中的一个表示直链或支链的 (C_3-C_{10}) 烷基，且另一个表示芳基或芳基烷基。更特别地，优选的催化剂为式 (V_a) 所示的催化剂：



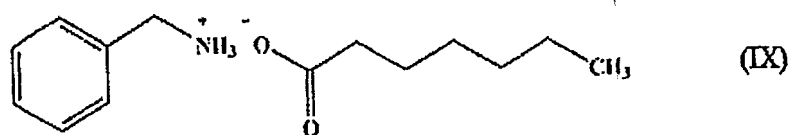
其中 R'_a 表示未取代的或被一个或多个直链或支链($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基取代的苯基, n 为 0 或 1, R_a 表示直链($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)烷基。

适宜的是, R'_a 表示未取代或取代的苯基, 更特别地, 表示未取代的苯基。

优选的基团 R_a 为己基。

n 优选的值为 1。

根据本发明的方法, 在由式(III)所示化合物转化为式(VI)化合物的反应中, 所用催化剂优选为式(IX)所示的庚酸苄基铵:



有利地, 在过滤以及使用无机或有机碱溶液, 例如 NaOH 、 KOH 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Sr}(\text{OH})_2$ 或 NH_4OH , 并特别优选使用氢氧化钠溶液洗涤之后, 得到式(VI)所示化合物。

优选在甲苯或二甲苯回流的条件下, 更优选在甲苯回流的条件下实现式(VI)所示化合物向式(VII)所示化合物的转化。

在由式(VI)所示化合物向式(VII)所示化合物的转化中, 优选使用的催化剂是氧化物形式, 或者是被负载的例如钨、铂、镍、 Al_2O_3 , 更特别是钨。宜使用 1 至 20% 的碳载钨(氢化催化剂), 更特别是 5% 或 10% 的碳载钨。以催化剂的重量相对于底物的重量计, 所用碳载钨(氢化催化剂)的量优选为 1 至 10 重量%, 更特别是 5%。

在由式(VI)所示化合物转化为式(VII)所示化合物的反应中, 所用的氢受体优选为烯丙基化合物, 更特别是丙烯酸烯丙酯或者烯丙基缩水甘油醚。本发明方法优选的丙烯酸烯丙酯为甲基丙烯酸烯丙酯。

根据本发明的方法, 式(VII)所示化合物转化为式(VIII)所示化合

物的反应宜在 20 至 40℃ 下进行, 更特别在 30 至 40℃ 下进行, 甚至更宜在 40℃ 下进行。

式(VIII)所示化合物转化为式(I)所示化合物的反应宜在醇介质中进行, 并更特别在乙醇介质中进行。

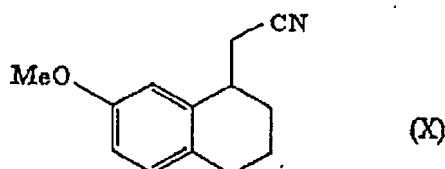
该方法是特别有利的, 这是因为:

- 该方法能够以工业规模唯一地获得“内型”的式(VI)所示化合物。考虑到在该类型的反应方面, 文献中通常大都报导获得的是内型/外型混合物(Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026), 这一结果更是令人惊讶的。该种结果的原因是使用了式(V)的化合物作为反应催化剂, 而不是目前在这种反应中使用的乙酸铵(Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890)。

- 式(III)的化合物转化为式(VI)的化合物的转化率非常高, 超过了 97%, 而不象使用乙酸的那样转化率不超过 75%。

- 和目前所用的苯醌不同, 在烯丙基化合物的存在下使用氢化催化剂用于由式(VI)所示化合物向式(VII)所示化合物的转化, 在成本及环境方面, 完全符合工业化生产的要求。

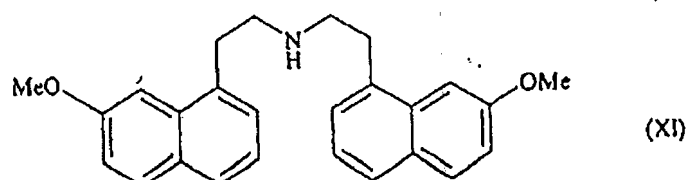
- 此外, 该方法能够以工业规模唯一地获得式(VII)化合物, 特别是不含式(X)结构的相应的还原产物:



- 最后, 观察到的式(VI)化合物向通式(VII)化合物的转化率较高, 超过了 90%。

- 在阮内镍催化剂存在下于含氮的乙醇介质中进行式(VII)化合物的氢化反应已有描述(J. Med. Chem., 1994, 37(20), 3231-3239), 但该反应所需条件很难应用到工业规模上: 该反应于 60℃ 下进行 15 小时, 最终产率少于 90%。此外, 该反应的主要缺点是还伴随生成如式(XI)的“双”

化合物:



而且很难控制杂质的转化率。由本发明者开发的方法可以在实验条件下制取杂质水平降至低于 4% 的式 (VIII) 所示化合物, 所述实验条件符合工业化要求, 因为该反应在 30 至 40°C 下进行, 产率超过 90%, 化学纯度超过 99.5%。

- 酰胺化作用是在醇类溶剂中、更特别在乙醇溶剂中进行的, 这使得式 (I) 所示化合物可以非常容易地以定量产率分离出来, 这一结果令人非常吃惊, 因为预计该溶剂对乙酸酐有竞争性的消耗, 因而并不是非常适于这种类型的反应。

根据本发明方法得到的式 (VI) 所示化合物是新颖的, 并且可用作合成阿戈美拉汀的中间体。在所述合成过程中, 对式 (VI) 所示化合物进行芳构化, 然后还原, 再与乙酸酐进行偶联。

本发明还涉及根据上述方法获得的阿戈美拉汀的晶型 II。实际上, 获得界限分明且可再现性极好的晶型是非常重要的。

现有文献 EP 0 447 285 以及 Yous 等人 (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35 (8), 1484-1486) 可以制得特殊晶型的阿戈美拉汀, 这种晶型已由 Tinant 等人 (Acta Cryst., 1994, C50, 907-910) 描述。

本发明者开发出了制备阿戈美拉汀的方法, 其具有界限分明且可再现性极好的晶型, 因而在过滤和易形成方面具有宝贵的特性。

更具体地说, 本发明涉及阿戈美拉汀的晶型 II, 其特征可以用下列参数表示, 这些参数是由使用 Bruker AXS D8 高分辨率衍射仪得到的粉末图获得的, 该衍射仪的 2θ 角范围是 3°-90°, 步进为 0.01°, 每步进 30 s:

- 单斜晶晶格

- 晶格参数: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$

- 空间群: $P2_1/n$

- 单位晶格中的分子数: 8
- 单位晶格体积: $V_{\text{单位晶格}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- 密度: $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$.

获得这种晶型的优点是, 可以对它极为快速和有效地过滤, 而且药物制剂的制备物具有一致且可再生的组分, 当该药物制剂用于口服时这是极为有利的。

由此得到的晶型足够稳定, 因而可以长期储存, 无需限制特殊的温度、光线、湿度或氧含量条件。

对由此得到的晶型的药理学研究表明, 其对于中枢神经系统和微循环系统具有显著的活性, 因而可以肯定阿戈美拉汀的晶型 II 可用于治疗紧张、睡眠障碍、焦虑症、严重抑郁症、季节性情感障碍、心血管疾病、消化系统疾病、飞行时差引起的失眠和疲劳、精神分裂症、恐惧症、忧郁症、食欲紊乱、肥胖症、失眠症、疼痛、精神错乱、癫痫症、糖尿病、帕金森氏病、老年痴呆症、与正常的或病理性老化相关的各种疾病、偏头痛、失忆症、阿耳茨海默氏病、以及大脑循环疾病。在另一活性领域, 阿戈美拉汀的晶型 II 可用于治疗性功能障碍, 其具有抑制排卵和调节免疫的性质, 而且其可用于治疗癌症。

阿戈美拉汀的晶型 II 优选用于治疗严重抑郁症、季节性情感障碍、睡眠障碍、心血管病状、飞行时差引起的失眠和疲劳、食欲紊乱和肥胖症。

本发明还涉及药物组合物, 其包含阿戈美拉汀的晶型 II 作为活性组分, 同时还包含一种或多种惰性、无毒的适宜赋形剂。在根据本发明的药物组合物中, 可以提及的是, 更为特别地, 适于口服、不经消化道的 (静脉内或皮下) 注射或通过鼻内使用的那些, 片剂或糖衣丸、颗粒、舌下片、胶囊、锭剂、栓剂、乳剂、软膏、涂肤胶、注射制剂、口服液以及可分解糊。

本发明还涉及上述药物组合物的用途, 用于生产治疗褪黑激素能系统疾病的药物。

应根据疾病的特征和严重程度、服用途径以及患者的年龄和体重来选择服用的剂量, 每天分一次或多次服用 0.1 mg 到 1 g 的剂量。

下列实施例用于阐述本发明, 但决不是限制本发明。

实施例 1: N-[2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙基] 乙酰胺步骤 A: (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基) 乙腈

在 12.7 kg 苄胺的存在下, 将 85.0 kg 7-甲氧基-1-四氢萘酮、60.3 kg 氰基乙酸和 15.6 kg 溶于甲苯的庚酸加入 670 升的反应器中。在回流下加热该混合物。当全部起始底物消失后, 冷却该溶液并过滤。使用甲苯洗涤得到的沉淀, 并然后使用 2N 的氢氧化钠溶液洗涤得到的滤出液, 并随后用水洗涤直至中性。通过蒸发除去溶剂, 然后在乙醇/水 (80/20) 的混合物中重结晶所获固体, 以 90% 的产率和超过 99% 的化学纯度得到标题产物。

熔点: 48-50°C

步骤 B: (7-甲氧基-1-萘基) 乙腈

向 670 升的反应器中加入 12.6 kg 5% 的溶于甲苯的碳载钯, 在回流下加热; 然后加入 96.1 kg 溶于甲苯的 (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基) 乙腈和 63.7 kg 甲基丙烯酸烯丙酯。在回流条件下继续反应, 然后进行气相色谱分析。当全部起始底物消失后, 冷却该溶液至室温, 然后过滤。通过蒸发除去甲苯, 然后在乙醇/水 (80/20) 的混合物中重结晶所获固体残留物, 以 91% 的产率和超过 99% 的化学纯度得到标题产物。

熔点: 83°C

步骤 C: 2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙胺盐酸盐

将 80.0 kg 步骤 B 所得化合物、24.0 kg 溶于乙醇的阮内镍以及 170 升氢氧化铵加入 1100 升反应器中。混合物在 30 巴的氢气压下搅拌, 然后加热到 40°C。当全部起始底物消失后, 蒸除溶剂, 所得残余物再溶解于乙酸乙酯中, 加入 41.5 升 11 N 盐酸溶液。过滤后, 用乙酸乙酯洗涤所获沉淀, 在烘箱中干燥, 以 95.3% 的产率和超过 99.5% 的化学纯度得到标题产物。

熔点: 243°C

步骤 D: N-[2-(7-甲氧基-1-萘基) 乙基] 乙酰胺

将 173 kg 步骤 C 所得化合物和 66 kg 乙酸钠的乙醇溶液加入 1600 升反应器中, 搅拌混合物, 然后加入 79 kg 乙酸酐。对反应混合物加热回流, 加入 600 升水。将反应混合物回复至室温, 滤出所获沉淀物, 用 35/65 的

乙醇/水混合液进行洗涤,以 92.5%的产率和超过 99%的化学纯度得到标题产物。

熔点: 108°C

实施例 2: N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺

步骤 A: (7-甲氧基-3,4-二氢-1-萘基)乙腈。

在 11.0 kg 苯胺的存在下,将 85.0 kg 的 7-甲氧基-1-四氢萘酮、60.3 kg 氰基乙酸以及溶于甲苯中的 15.6 kg 庚酸加入到 670 升反应器中,混合物加热回流。当全部起始底物消失后,冷却并过滤溶液。所得沉淀物用甲苯洗涤,所得滤液用 2 N 氢氧化钠溶液洗涤,然后用水洗涤至中性。蒸发除去溶剂,所得固体在乙醇/水(80/20)混合物中重结晶,得到标题产物,其产率为 87%,化学纯度超过 99%。

熔点: 48-50°C

步骤 B: (7-甲氧基-1-萘基)乙腈

该操作与实施例 1 中的步骤 B 相同。

熔点: 83°C

步骤 C: 2-(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐

该操作与实施例 1 中的步骤 C 相同。

熔点: 243°C

步骤 D: N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺

该操作与实施例 1 中的步骤 D 相同。

熔点: 108°C

实施例 3: N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺的晶型 II

使用 Bruker AXS D8 高分辨率衍射仪记录数据,该衍射仪参数如下:
2 θ 角范围为 3°-90°,步进为 0.01°,每步进 30 s。实施例中得到的 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺粉末放置在传输台座支撑上。X 射线源为铜管 (λ CuK $_{\alpha 1}$ =1.54056 Å)。该台座包括前单色仪 (Ge(111) 晶体) 和能量分解固态检测器 (MXP-D1, Moxtec-SEPH)。

该化合物得结晶良好: 半高射线宽度为约 0.07° (2 θ)。下列参数确定

为:

- 单斜晶晶格
- 晶格参数: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- 空间组: $P2_1/n$
- 单位晶格中的分子数: 8
- 单位晶格体积: $V_{\text{单位晶格}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- 密度: $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$

实施例 4 : 药物组合物

1000 片制剂, 每片含有 25 mg 剂量, 其配方如下:

实施例 3 的化合物 25 g

乳糖一水合物 62 g

硬脂酸镁 1.3 g

玉米淀粉 26 g

麦芽糊精 9 g

硅石, 无水胶体 0.3 g

A 型淀粉甘醇酸钠 4 g

硬脂酸 2.6 g

实施例 5: 药物组合物

1000 片制剂, 每片含有 25mg 的剂量, 其配方如下:

实施例 3 的化合物 25 g

乳糖一水合物 62 g

硬脂酸镁 1.3 g

聚维酮 9 g

硅石, 无水胶体 0.3 g

纤维素甘醇酸钠 30 g

硬脂酸 2.6 g