ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33063 B1

(51) Cl. internationale :
C07C 231/12

(43) Date de publication :
01.02.2012

(21) N° Dépôt :
34120

(22) Date de Dépôt :
25.08.2011

(30) Données de Priorité :
27.02.2009 CN 200910046782.1

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/CN2010/070780 26.02.2010

(71) Demandeur(s) :
LES LABORATOIRES SERVIER, 35, RUE DE VERDUN F-92284 SURESNES Cédex (FR)

(72) Inventeur(s) :
ZHANG, Peng ; SHAN, Hanbin ; YUAN, Zhedong ; JIANG, Xudong ; HUANG, Yu ; WANG, Hubo ; CAO, Xufeng ; CHENG, Xingdong ; PAN, Hongjuan ; YU, Xiong

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

(54) Titre : **COMPLEXE D'HYDROHALOGENURE D'AGOMELATINE ET PROCEDE DE PREPARATION DE CELUI-CI**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE UN COMPLEXE D'HYDROHALOGÉNURE D'AGOMÉLATINE ET UN PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE CELUI-CI. COMPARÉ À L'AGOMÉLATINE, UN COMPLEXE D'HYDROHALOGÉNURE D'AGOMÉLATINE OBTENU PAR LE PRÉSENT PROCÉDÉ A UNE SOLUBILITÉ AMÉLIORÉE, ET EST ADAPTÉ À L'APPLICATION NÉCESSAIRE DE PRÉPARATION DE PRODUITS FINIS DE MÉDICAMENTS. DE PLUS, LE PRODUIT A UNE BONNE STABILITÉ ET UNE PURETÉ ÉLEVÉE. LE PROCÉDÉ DE PRÉPARATION EST SIMPLE ET COMMODE ET LE PRODUIT AYANT UNE PURETÉ ÉLEVÉ PEUT ÊTRE OBTENU SANS OPÉRATIONS SPÉCIALES.

(معقد هاليد مائي من أجوميلاتين وطريقة لتحضيره)

الملخـــــــص

يتعلق الاختراع الحالي بمعقد أجوميلاتين وتحضيره. ويعتبر معقد هاليد الهيدروجين من أجوميلاتين والذي يتم الحصول عليه من خلال الطريقة الحالية أكثر قابلية للذوبان، أكثر ثباتاً، ويتسم بنقاء أعلى من أجوميلاتين ذاته، مما يجعله مناسباً بشكل أكبر للاستخدام في المستحضرات الصيدلانية. باستخدام هذه الطريقة، يمكن الحصول على منتج بدرجة عالية من النقاء من خلال عملية بسيطة، بدون الحاجة إلى خطوات أخرى معقدة.

(معقد هاليد مائي من أجوميلاتين وطريقة لتحضيره)

01 FEV 2012

33063

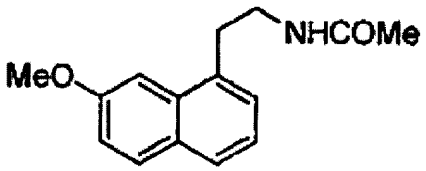
الوصف الكامل

المجال التقني

يتعلق الاختراع الحالي بمعقد من أجوميلاتين وتحضيره.

الخلفية التقنية

يتم إظهار بنية أجوميلاتين (1)، بالاسم الكيميائي N-[2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل)إيثيل]-أسيتاميد، بالصيغة II أدناه. ويتم تسويقها بالاسم التجاري Valdoxan بواسطة شركة Servier الفرنسية كعامل مساعد للميلاتونين وعامل مضاد لمستقبل 5HT2C، لمعالجة الاكتئاب، تعزيز القدرة على النوم والحفاظ على الوظيفة الجنسية.



(II)

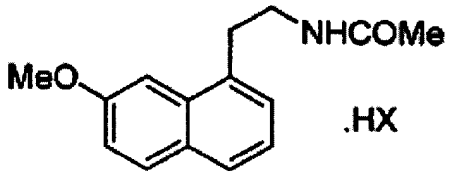
في ضوء القيمة الصيدلانية، من الأهمية بمكان القدرة على إنتاج المركب أو معقد منه بنقاء، قابلية للذوبان بشكل أفضل وأداء قابل للتكرار.

الكشف عن الاختراع

يتمثل هدف الاختراع الحالي في توفير معقد هاليد هيدروجين من الأجوميلاتين، حيث يكون أكثر قابلية للذوبان، أكثر ثباتاً، ويتسم بنقاء أعلى، مما يجعله مناسباً بشكل أكبر في المستحضرات الصيدلانية المحتوية على أجوميلاتين. يتمثل هدف آخر للاختراع الحالي في توفير طريقة تحضير لمعقد هاليد الهيدروجين المذكور من الأجوميلاتين.

حين حاول مخترعو الاختراع الحالي تنقية منتج أجوميلاتين، وجدوا بشكل مثير للدهشة أن أجوميلاتين يمكن أن يشكل معقداً ثابتاً فيزيائياً وكيميائياً عند خلطه مع الأحماض غير العضوية مثل حمض هيدروكلوريك (HCl)، حمض هيدروبروميك (HBr)، وحمض هيدرويوديك (HI). ويعتبر المعقد المذكور مناسباً لتحضير التركيبات الصيدلانية. ومع ذلك، في حالة استخدام الأحماض غير العضوية التقليدية الأخرى (مثل حمض الكبريتيك، حمض الفسفوريك، حمض فوق كلوريك) أو الأحماض العضوية (مثل حمض أسيتيك، حمض أوكساليك، حمض طرطريك، حمض فيوماريك)، لم يكن من السهل إنتاج المعقد.

ويكون لمعقد هاليد الهيدروجين المذمور من أجوميلاتين البنية التالية :



حيث X عبارة عن هالوجين، يفضل Cl أو Br.

يوفر الاختراع الحالي طريقة تحضير لمعقد هاليد الهيدروجين المذكور من أجوميلاتين، حيث يتفاعل أجوميلاتين مع HX في أية صورة للحصول على المعقد. في العملية، من الممكن أجوميلاتين في مذيب عضوي قبل إمرار فقاعات من HX وتتم التصفية التتابعية للبلورة المتوقعة و تجفيفها؛ وبشكل بديل، من الممكن إضافة أجوميلاتين إلى محلول عضوي يحتوي على HX وتتم التصفية التتابعية للبلورة المتوقعة وتجففيها. وينبغي أن يكون تركيز HX أقل تركيز مطلوب من المعقد. ولقد أظهرت نتائج الكثير من التجارب أن HCl في أسيتات إيثيل (HCl/EtOAc) يؤدي إلى الحصول على المعقد بأعلى إنتاج ممكن. لذا، أفضل طريقة هي إضافة أجوميلاتين إلى محلول HCl في EtOAc لإتاحة تبلور المنتج المستهدف، حيث تتم تصفيته تتابعياً وتجفيفه بعد ذلك.

في الطريقة الحالية لتحضير معقدات هاليد الهيدروجين من أجوميلاتين، لا يكون هناك ما يقيد المذيب العضوي المستخدم طالما أنه قادر على إذابة المتفاعلات، أجوميلاتين وHX ، ويتيح ترسيب المعقد. ويمكن اختيار المذيب المذكور من أسيتات إيثيل، أسيتات ميثيل، أسيتات n-بيوتيل، أسيتون، أسيتونيتريل وما شابه ذلك، حيث يعتبر أسيتات إيثيل هو الأفضل. ومع ذلك، لا تعتبر المذيبات منخفضة القطبية (الإيثانول والميثانول إلخ.)، DMF، DMSO.

مزايا الاختراع الحالي

الاختراع الحالي يعتبر مفيداً لاكتشاف مخترعيه أنه من بين الكثير جداً من الأحماض التقليدية، يمكن أن يتفاعل أجوميلاتين فقط مع هاليد الهيدروجين لتكوين معقد ثابت، تكون خصائصه الفيزيائية، مثل الثبات، القابلية للذوبان، والاسترطاب، أفضل من منتجات أجوميلاتين تلك مع أي حمض آخر. كذلك تعتبر العملية أقل تعقيداً منها في حالة استخدام أحماض أخرى.

يعتبر معقد هاليد هيدروجين من أجوميلاتين والذي يتم إنتاجه وفقاً للطريقة الحالية أكثر قابلية للذوبان، أكثر ثباتاً، ويتسم بنقاء أعلى من أجوميلاتين ذاته، مما يجعله مناسباً بشكل أكبر للاستخدام في المستحضرات الصيدلانية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن الحصول على منتج عالي النقاء من خلال عملية بسيطة، دون الحاجة إلى القيام بخطوات أخرى معقدة.

محتوى الاختراع

يتم تقديم الأمثلة التالية لمزيد من توضيح الاختراع الحالي، حيث لا تهدف المتغيرات والخطوات المعينة إلى تقييد المجال المطلوب لحماية الاختراع الحالي.

مثال 1:

تمت إذابة 1.0 جم من أجوميلاتين في 10 مل من EtOAc مع التقليب، وتم إمرار فقاعات من غاز HCl جاف خلال المحلول ببطء عند درجة حرارة الغرفة حتى يتوقف المحلول عن اكتساب الوزن. بعد ذلك تم ترشيح الخليط، وتم غسيل المادة الصلبة مرتين باستخدام 2 مل من EtOAc وتم تجفيفها عند 30°م للحصول على 1.05 جم من مادة صلبة بيضاء (بنقاء : 99.7%).

النتائج التحليلية: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$)

المحسوب: Cl % (12.69%)

ما تم العثور عليه : Cl % (12.44%)

نقطة الانصهار: 64-66°م

مثال 2:

تمت إذابة 3.0 جم من أجوميلاتين في 30 مل من EtOAc مع التقليب، وتم إمرار فقاعات من غاز HCl جاف خلال المحلول عند درجة حرارة الغرفة حتى توقف المحلول عن اكتساب الوزن. بعد ذلك تم ترشيح الخليط، تم غسيل المادة الصلبة مرتبن باستخدام 5 مل من EtOAc وتم تجفيفها عند 30°م للحصول على 3.2 جم من مادة صلبة بيضاء (بنقاء: 99.8 %).

النتائج التحليلية: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$)

المحسوب: Cl % (12.69%)

ما تم العثور عليه: Cl % (12.60%)

نقطة الانصهار: 64-66°م

مثال 3:

تمت إذابة 10 جم من أجوميلاتين في 100 مل من EtOAc مع التقليب، وتم إمرار فقاعات من غاز HCl جاف خلال المحلول عند درجة حرارة الغرفة حتى توقف المحلول عن اكتساب الوزن. بعد ذلك تم ترشيح الخليط، وتم غسيل المادة الصلبة مرتبن باستخدام 10 مل من EtOAc وتم تجفيفها عند 30°م للحصول على 10.8 جم من مادة صلبة بيضاء (بنقاء: 99.8%).

النتائج التحليلية: ($C_{15}H_{17}NO_2$•HCl)

المحسوب: Cl % (12.69%)

ما تم العثور عليه :Cl % (12.21%)

نقطة الانصهار: 64-66°م

مثال 4:

تمت إضافة 10 جم من أجوميلاتين إلى 100 مل من محلول EtOAc مشبعاً باستخدام غاز HCl. تم تقليب الخليط لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة ثم تم ترشيحه، وتم غسيل المادة الصلبة مرتبن باستخدام 10 مل من EtOAc وتم تجفيفها عند 30°م للحصول على 10.9 جم من مادة صلبة بيضاء (بنقاء: 99.8%).

النتائج التحليلية: ($C_{15}H_{17}NO_2$•HCl)

المحسوب:Cl % (12.69%)

ما تم العثور عليه: Cl % (12.39%)

نقطة الانصهار: 64-66°م

مثال 5:

وفقاً لطريقة تحضير أجوميلاتين التي يتم الكشف عنها في براءة الاختراع الصينية رقم CN1680284A، تمت إضافة محلول عبارة عن 17.3 جم من هيدروكلوريد 2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل) إيثيل أمين و6.6 جم من أسيتات الصوديوم في الإيثانول إلى مفاعل، ثم تمت إضافة أنهيدريد أسيتيك مع التقليب. تم تسخين الخليط حتى درجة حرارة الارتجاع ثم تمت إضافة 60 مل ماء. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتم ترشيح المادة الصلبة. تم استخلاص الرشيح ثلاث مرات باستخدام 20 مل من EtOAc وتم تبخير المستخلصات المدمجة حتى الجفاف. بعد ذلك تمت إذابة المادة الصلبة التي تم الحصول عليها في 100 مل من EtOAc مع التقليب؛ وتم إمرار فقاعات من غاز HCl جاف خلال المحلول عند درجة حرارة الغرفة حتى توقف المحلول عن اكتساب الوزن. بعد ذلك تم ترشيح الخليط، وتم غسيل المادة الصلبة مرتين باستخدام 10 مل من EtOAc وتم تجفيفها عند 30°م للحصول على 18.5 جم من مادة صلبة بيضاء (بناتج : 91%؛ بنقاء: 99.1%).

النتائج التحليلية : ($C_{15}H_{17}NO_2$•HCl)

المحسوب : Cl % (12.69%)

ما تم العثور عليه: Cl % (12.57%)

نقطة الانصهار: 64-66°م

مثال 6:

وفقاً لطريقة تحضير أجوميلاتين التي يتم الكشف عنها في براءة الاختراع الصينية رقم CN1680284A، تمت إضافة إلى محلول عبارة عن 17.3 جم من هيدروكلوريد 2-(7-ميثوكسي-1-نافثيل) إيثيل أمين و6.6 جم من أسيتات الصوديوم في إيثانول إلى مفاعل، ثم تمت إضافة 7.9 جم من أنهيدريد أسيتيك مع التقليب. تم تسخين الخليط حتى درجة حرارة الارتجاع ثم تمت إضافة 60 مل ماء. تم تبريد الخليط إلى درجة حرارة الغرفة وتم ترشيح المادة الصلبة. تم استخلاص الرشيح ثلاث مرات باستخدام 20 مل من EtOAc وتم تبخير المستخلصات المدمجة حتى الجفاف. تمت إضافة المادة الصلبة التي تم الحصول عليها إلى 100 مل من محلول EtOAc مشبعاً باستخدام غازHCl وتم التقليب لمدة ساعة واحدة عند درجة حرارة الغرفة. بعد ذلك تم ترشيح الخليط، وتم غسيل المادة الصلبة مرتين باستخدام 10 مل من EtOAc و تم تجفيفها عند 30 °م للحصول على 18.7 جم من مادة صلبة بيضاء (بناتج : 92 %؛ بنقاء: 99.8 %).

النتائج التحليلية: ($C_{15}H_{17}NO_2$•HCl)

المحسوب: Cl % (12.69%)

ما تم العثور عليه: Cl % (12.70%)

نقطة الانصهار: 64-66 °م

مثال 7:

تمت إذابة 10 جم من أجوميلاتين في 100 مل من EtOAc مع التقليب، وتم إمرار فقاعات من غاز HBr جاف خلال المحلول عند درجة حرارة الغرفة حتى توقف عن اكتساب الوزن. بعد ذلك تم ترشيح الخليط، تم غسيل المادة الصلبة مرتين باستخدام 10 مل من EtOAc وتم تجفيفها عند 30°م للحصول على 11.2 جم من مادة صلبة بيضاء (بنقاء: 99.3%).

النتائج التحليلية: ($C_{15}H_{17}NO_2 \cdot HCl$)

المحسوب: Br % (24.6%)

ما تم العثور عليه: Br % (23.8%)

نقطة الانصهار: 85-87°م

مثال 8:

تمت إذابة 1 جم من أجوميلاتين في 10 مل من EtOAc مع التقليب، وتمت إضافة H_2SO_4 بالتنقيط عند درجة حرارة الغرفة. لم تترسب أية مادة صلبة أثناء العملية بالكامل.

مثال 9:

تمت إذابة 1 جم من أجوميلاتين في 10 مل من EtOAc مع التقليب، وتمت إضافة H_2SO_4 بالتنقيط عند -10°م. لم تترسب أية مادة صلبة أثناء العملية بالكامل.

مثال 10:

تمت إذابة 1 جم من أجوميلاتين في 10 مل من EtOAc مع التقليب، وتمت إضافة حمض أسيتيك ثلجي بالتنقيط عند -10°م. لم تترسب أية مادة صلبة أثناء العملية بالكامل.

مثال 11:

تمت إذابة 1 جم من أجوميلاتين في 10 مل من EtOAc مع التقليب، وتمت إضافة حمض فيوماريك بالتنقيط عند -10°م. لم تترسب أية مادة صلبة أثناء العملية بالكامل.

طريقة الاكتشاف

تم وضع معقد أجوميلاتين مع كل من HCl وHBr في حضّانة عند 40°م لمدة 30 يوماً. بعد ذلك، تمت دراسة ثبات هذه البلورات باستخدام HPLC.

1- تحديد النقاء

ظروف HPLC: عمود C18؛ الطور المتحرك: 10 مللي مولار/ لتر من محلول الفوسفات المنظم (يتم التعديل إلى الرقم الهيدروجيني 7.0 باستخدام NaOH) : أسيتونيتريل = 2 : 7 (حجم حجم)؛ درجة حرارة العمود : 40°م؛ الطول الموجي للاكتشاف : 220 نانو متر؛ تم استخدام الطريقة العيارية الداخلية.

تمت إذابة المنتجات في الطور المتحرك عند 1 مجم/ مل. تم حقن 10 ميكرو لتر في الكروماتوجراف وتم تسجيل المخططات اللونية.

2- تحديد المحتوى

تم استخدام نفس الطريقة لاختبار النقاء، فيما عدا استخدام طريقة عيارية خارجية. يتم بيان النتائج في الجدول أدناه :

جدول 1

معقد أجوميلاتين	اليوم صفر	اليوم 5	اليوم 10	اليوم 30
أجوميلاتين.HCl	%99.8	%99.8	%99.8	%99.8
أجوميلاتين.HBr	%99.3	%99.3	%99.3	%99.3

3- القابلية للذوبان في الماء

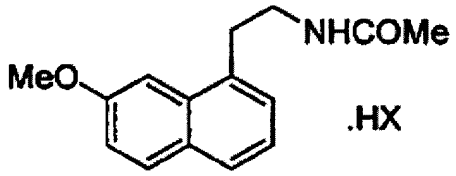
تم استخدام HPLC مع معيار خارجي في التحليل. يتم أدناه بيان النتائج.

جدول 2

العينة	أجوميلاتين	أجوميلاتين.HBr	أجوميلاتين.HCl
بنقاء	%99.79	%99.77	%99.82
القابلية للذوبان (مجم/مل)	1.11	2.14	1.60

عناصر الحماية

1 1- معقد هاليد هيدروجين من أجوميلاتين، له البنية التالية :



2

3 حيث X عبارة عن هالوجين.

1 2- معقد هاليد الهيدروجين من أجوميلاتين وفقاً لعنصر الحماية رقم 1، حيث X عبارة عن

2 Cl أو Br.

1 3- طريقة تحضير معقد هاليد الهيدروجين من أجوميلاتين وفقاً لعنصر الحماية رقم 1 أو 2،

2 حيث يتفاعل أجوميلاتين مع HX في أية صورة للحصول على المعقد.

1 4- طريقة تحضير معقد هاليد الهيدروجين من أجوميلاتين وفقاً لعنصر الحماية رقم 3، حيث

2 تتم إذابة أجوميلاتين في مذيب عضوي قبل إمرار فقاعات غاز HX وترسيب البلورة.

1 5- طريقة تحضير معقد هاليد الهيدروجين من أجوميلاتين وفقاً لعنصر الحماية رقم 3، حيث

2 تتم إضافة أجوميلاتين إلى محلول عضوي يحتوي على HX قبل ترسيب البلورة.

1 6- طريقة تحضير معقد هاليد الهيدروجين من أجوميلاتين وفقاً لعنصر الحماية رقم 4، حيث

2 يتم إمرار فقاعات HX حتى يصير المحلول مشبعاً.