



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2151427 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 209/48 (2006.01)
C07C 231/10 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)

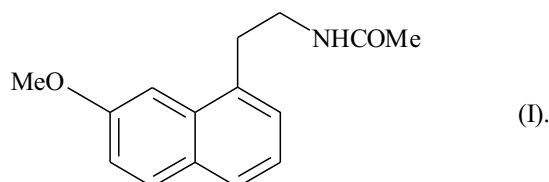
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.05.06
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.12.19
(86)	Europeisk søknadsnr	09290605.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.08.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.10
(30)	Prioritet	2008.08.05, FR, 0804463
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, Frankrike
(72)	Oppfinner	Bontempelli Pascal, 221, route du Nid de Jay, F-76210 Beuzeville-La-Grenier, Frankrike Jalenques, Xavier, 1202, rue Brémare, F-76190 Le Pecq, Frankrike Starck, Jérôme-Benoit, 35, rue des Chailles, F-92500 Rueil-Malmaison, Frankrike Sery, Jean-Pierre, 146, avenue du Manoir, F-76360 Pissy-Poville, Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for syntese av agomelatin
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 1 564 202 FR-A- 1 141 276 US-A- 3 062 869 W.H. CAROTHERS ET AL.: "The preparation of some primary amines by the catalytic reduction of nitriles" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 47, no. 12, 1925, pages 3051-3057, XP002518637 USAMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC. & J. MARCH: "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY" 1985, WILEY & SONS , NEW YORK 198280 * page 815, alinéa 6-28 *

- 1 -

Den foreliggende oppfinnelsen angår en ny fremgangsmåte for den industrielle syntese av agomelatin, eller *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid, med formel (I):



Agomelatin, eller *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid, har verdifulle farmakologiske egenskaper.

Den har, i virkeligheten, den dobbelte karakteristikk av å være, på den ene siden, en agonist av reseptorer av det melatoninergiske system og, på den annen side, en antagonist av 5-HT_{2C}-reseptoren. Disse egenskaper utstyrer den med aktivitet i sentralnervesystemet og, mer spesielt, i behandlingen av alvorlig depresjon, sesongmessige påvirkningsforstyrrelser, søvnforstyrrelser, kardiovaskulære patologier, patologier av fordøyelses-systemet, søvnløshet og tretthet på grunn av jet-lag, spiseforstyrrelser og obesitet.

Agomelatin, dens fremstilling og den anvendelse i terapeutikk har blitt beskrevet i europeiske patentspesifikasjoner EP 0 447 285 og EP 1 564 202.

I lys av den farmasøytiske verdien av denne forbindelsen har det vært viktig å være i stand til å produsere den ved anvendelse av en effektiv industriell syntese prosess som lett kan overføres til den industrielle skala og som gir agomelatin i et godt utbytte og med utmerket renhet.

Patentspesifikasjon EP 0 447 285 beskriver produksjon av agomelatin i åtte trinn ved å starte fra 7-metoksy-1-tetralon, i et gjennomsnittlig utbytte på mindre enn 30 %.

- 2 -

I patentspesifikasjon EP 1 564 202 utviklet søkeren en ny, mye mer effektiv og industriell-bar synteserute i bare fire trinn som gjør det mulig å oppnå agomelatin på svært reproduserbar måte i en veldefinert krystallinsk form.

5 Dokumentet FR 1 141 276 A beskriver omdannelsen av hydroaromatiske nitriler til tilsvarende mettede amider i en blanding av eddiksyreanhydrid og eddiksyre eller i eddiksyreanhydrid alene.

10 Dokumentet US 3 062 869 A presenterer en fremgangsmåte for reduksjonen av nitrilforbindelser til deres tilsvarende monoacetylte forbindelser, spesielt reduksjonen av fenylacetonitril til N-(2-fenyletyl)acetamid i eddiksyreanhydrid separat og i nærværet av en base.

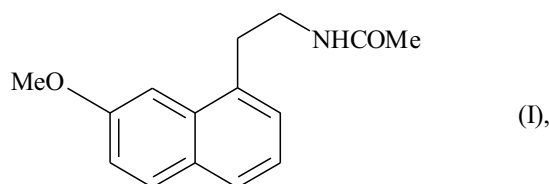
15 Søkeren har nå fortsatt sine undersøkelser og utviklet en ny fremgangsmåte for syntese av agomelatin som er enda mer effektiv enn den beskrevet i teknikkens stand: agomelatin oppnås direkte ved å starte fra (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril, som gjør det mulig å oppnå fullstendig syntese i bare tre trinn ved å starte fra 7-metoksy-1-tetralon. Denne nye fremgangsmåten gjør det mulig å oppnå agomelatin på reproduserbar måte og uten at den krever møysommelig rensing, med en renhet som er forenlig med dens anvendelse som en
20 farmasøytisk aktiv ingrediens.

Å spare ett eller flere trinn i en synteseprosess er alltid ønskelig for industrien fordi det medfører tidsbesparelse, en økning i utbytte og dermed en lavere sluttkostnad. Imidlertid er det å redusere antallet trinn i en synteseprosedyre ikke en triviell utøvelse, spesielt når industrielle mengder er involvert: to trinn kombinert til én involverer en økning i antallet
25 og mengder av reagenser tilstede og, på grunn av den økte kompleksiteten av blandingen, blir rensing av reaksjonsproduktet vanskeligere. Til slutt skal nevnes sannsynligheten for at sekundære produkter som forekommer på grunn av det større antall av reagenser som er tilstede samtidig, er svært høy.

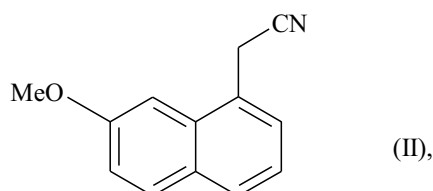
30 Søkeren har nå utviklet en industriell prosess som gjør det mulig å oppnå agomelatin direkte, ved å starte fra (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril.

- 3 -

Mer spesielt angår den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for den industrielle syntese av forbindelsen med formel (I):



5 hvor fremgangsmåten er kjennetegnet ved at det reageres (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril med formel (II):



som utsettes for reduksjon av hydrogen i nærværet av Raney-nikkel i et medium omfattende eddiksyreanhydrid i en reaksjonsblanding omfattende etanol og vann til å gi forbindelsen med formel (I), som isoleres i formen av et faststoff.

10 Forbindelsen med formel (II) oppnås ved alminnelige reaksjoner i organisk kjemi. Forbindelsen med formel (II) kan for eksempel oppnås ved kondensasjon av cyano-eddiksyre med 7-metoksy-tetralon etterfulgt av oksidasjon av kondensasjonsproduktet, som beskrevet i patentspesifikasjoner EP1564204 og EP1564205.

15 Fortrinnsvis utføres omdannelse av forbindelsen med formel (II) til forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen under et minimumstrykk på 5 bar og, mer foretrukket, utføres ved anvendelse av et trykk på fra 10 bar til 50 bar hydrogen. 1 bar = 1×10^5 Pa.

Fordelaktig utføres omdannelse av forbindelsen med formel (II) til forbindelsen med formel (I) ifølge oppfinnelsen på fra 25°C til 90°C og, mer spesielt fra 50°C til 70°C.

- 4 -

Mengden av Raney-nikkel anvendt i reaksjonen for omdannelse av forbindelsen med formel (II) til forbindelsen med formel (I) er minst 5 vekt% og, mer foretrukket fra 10 vekt% til 20 vekt%.

- 5 Den polare protiske blandingen anvendt for reaksjonen som omdanner forbindelsen med formel (II) til forbindelsen med formel (I) omfatter etanol og vann. Valgfritt inneholder reaksjonsblandingen i tillegg natriumacetat.

Denne fremgangsmåten er spesielt verdifull av følgende grunner:

- 10 - den gjør det mulig å oppnå forbindelsen med formel (I) på en industriell skala i et enkelt trinn, ved å starte fra (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril, i utmerkede utbytter på mer enn 85 %; denne nye fremgangsmåten følgelig tillater at forbindelsen med formel (I) produseres i bare 3 trinn ved å starte fra 7-metoksy-tetralon;
- 15 - den oppnådde forbindelsen med formel (I) har, på reproducerbar måte, de karakteristiske kjennetegnene på den krystallinske formen beskrevet i patent-spesifikasjon EP1564202;
- 20 - driftsbetingelsene som har blitt utviklet gjør det mulig å minimalisere dannelsen av det betydeligste sekundærproduktet i reaksjonen: *N,N*-bis[2-(7-metoksy-1-naftyl)-etyl]acetamid, som stammer fra dimerisering mellom to reaksjonsintermediater; *a priori* var det i virkeligheten svært vanskelig - i lys av tilstedeværelsen av denne sekundære reaksjonen som dramatisk øker i størrelse når reaksjonen utføres som en "én-potte" reaksjon – for å vise direkte oppnåelse av forbindelsen med formel (I) ved å starte fra (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril under renhetsbetingelser som er forenlige med dens påfølgende farmasøytiske anvendelse; lange og svært detaljerte studier av driftsbetingelsene var nødvendig for å komme frem til et urenhetsnivå for 25 den dimeriserte forbindelsen som er akseptabel for påfølgende anvendelse av forbindelsen med formel (I) som et medikament.

Eksemplene i det etterfølgende illustrerer oppfinnelsen uten å begrense den på noen måte.

Eksempel 1: N-[2-(7-Metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid

I en 670 liter reaktor innføres 85.0 kg 7-metoksy-1-tetralon, 60.3 kg cyanoeddiksyre og 15.6 kg heptansyre i toluen i nærværet av 12.7 kg benzylamin eller 11.0 kg anilin. Blandingen oppvarmes ved tilbakestrømning. Når alt av det startende substratet har forsvunnet, kjøles og filtreres løsningen. Det oppnådde bunnfallet vaskes med toluen, og deretter vaskes det oppnådde filtratet med 2N natriumhydroksidløsning og deretter med vann inntil nøytralitet. Etter å ha fordampet bort løsningsmidlet rekrystalliseres det oppnådde faststoffet fra en etanol/vann (80/20) blanding for å gi tittelproduktet i et utbytte på 90 % og med en kjemisk renhet på mer enn 99 %.

Smeltepunkt: 48-50°C

Trinn B: (7-Metoksy-1-nafhyl)acetonitril

I en 670 liter reaktor innføres 12.6 kg 5 % palladium-på-karbon i toluen, som oppvarmes ved tilbakestrømning; deretter tilsettes 96.1 kg (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftyl)acetonitril oppløst i toluen og også 63.7 kg allylmetakrylat. Reaksjonen fortsettes ved tilbakestrømning og overvåkes ved dampfasekromatografi. Når alt av det startende substratet har forsvunnet, kjøles reaksjonsblandingen til omgivelsestemperatur og deretter filtreres. Etter å ha fordampet bort toluenet rekrystalliseres den oppnådde faste resten fra en etanol/vann (80/20) blanding for å gi tittelproduktet i et utbytte på 91 % og med en kjemisk renhet på mer enn 99 %.

Smeltepunkt: 83°C

Trinn C: N-[2-(7-Metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid

I en 8 liter reaktor innføres 136 g Raney-nikkel, 2.06 liter etanol og 0.23 liter vann. Under røring ved 70°C og under 30 bar hydrogen, tilsettes sakte forbindelsen oppnådd i Trinn B (0.8 kg), oppløst i eddiksyreanhydrid (2.4 liter). På slutten av tilsetningen røres reaksjonsblandingen i 1 time under hydrogen ved 30 bar; reaktoren utsettes deretter for dekompresjon og væskene filtreres. Etter konsentrering av blandingen krystalliseres resten fra en

- 6 -

etanol/vann 35/65 blanding for å gi tittelproduktet i et utbytte på 89 % og med en kjemisk renhet på mer enn 99 %.

Smeltepunkt: 108°C

Eksempel 2: Bestemmelse av den krystallinske formen av forbindelsen *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid oppnådd i Eksempel 1

Dataregistrering ble utført ved anvendelse av D8 høyoppløsningsdiffraktometer fra Bruker AXS med de følgende parameterne: et vinkelområde på 3°-90° uttrykt ved 2θ, et trinn på 0.01° og 30 s per trinn. *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamidpulveret oppnådd i Eksempel 1 ble avsatt på en transmisjonsmonteringsstøtte. Røntgenkilden er et kobberør ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1.54056 \text{ \AA}$). Monteringen omfatter en frontmonokromator (Ge(111) krystall) og en energiopløst fasttilstandsdetektor (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

Forbindelsen er godt krystallisert: linjebredden på halv-høyde er av størrelsesorden på 0.07° uttrykt ved 2θ.

De følgende parametrene ble følgelig bestemt:

- monoklinisk krystallinsk enhetscelle,
- enhetscelleparametre: $a = 20.0903 \text{ \AA}$, $b = 9.3194 \text{ \AA}$, $c = 15.4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108.667^\circ$
- romgruppe: $P2_1/n$
- antall molekyler i enhetscellen: 8
- volum av enhetscellen: $V_{\text{enhetscelle}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- tetthet: $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$.

Eksempel 3: Bestemmelse, ved hjelp av røntgenpulverdiffraksjonsdiagram, av den krystallinske formen av *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid-forbindelsen oppnådd i Eksempel 1

Den krystallinske formen av forbindelsen oppnådd i Eksempel 1 er karakterisert ved det følgende røntgenpulverdiffraksjonsdiagram, målt ved anvendelse av en Siemens D5005

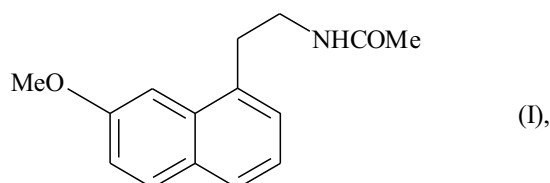
- 7 -

diffraktometer (kobberantikatode) og uttrykt ved interplanær distanse d , Bragg's vinkel 2θ , og relativ intensitet (uttrykt som en prosent i forhold til den mest intense linjen):

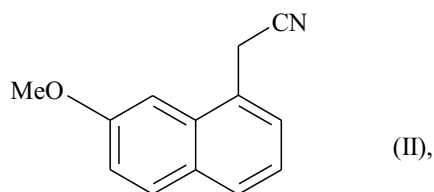
Vinkel 2θ (°)	Interplanær distanse d (Å)	Intensitet (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for den industrielle syntese av forbindelsen med formel (I)



5 karakterisert ved at det reageres (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril med formel (II):



som utsettes for reduksjon av hydrogen i nærværet av Raney-nikkel i et medium omfattende eddiksyreanhydrid i en reaksjonsblanding omfattende etanol og vann til å gi forbindelsen med formel (I), som isoleres i formen av et faststoff.

- 10 2. Fremgangsmåte for syntese av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at reaksjonen utføres ved et trykk på fra 10 bar til 50 bar hydrogen.
3. Fremgangsmåte for syntese av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at reaksjonen utføres ved fra 25°C til 90°C.
- 15 4. Fremgangsmåte for syntese av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at mengden av Raney-nikkel anvendt i reaksjonen er fra 10 vekt% to 20 vekt%.