



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2151428 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

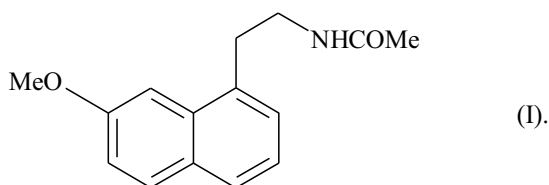
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/11 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)
C07C 233/91 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.07.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.03.07
(86)	Europeisk søknadsnr	09290606.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.08.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.10
(30)	Prioritet	2008.08.05 FR 0804465
(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	Hardouin, Christophe, 1, rue Auguste Constant Guerrier, 76600 Le Havre, Frankrike Lecouve, Jean-Pierre, 93, rue du Docteur Vigné, 76600 Le Havre, Frankrike Bagnier, Nicolas, 24, rue Camille Saint-Saëns, 76000 Rouen, Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for syntesen av agomelatin
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 447 285 B1, EP-A- 0 962 434 B1, EP-A- 0 994 102 B1, EP-A- 1 564 202 B1, WO-A1-2010/012208 B1

Den foreliggende oppfinnelsen angår en ny fremgangsmåte for den industrielle syntesen 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
5 farmakologiske egenskaper.

Den har faktisk den doble egenskapen av å være, på den ene siden, en agonist av reseptorer til det melatonineriske system og, på den andre siden, en antagonist for 5-HT_{2C} reseptoren. Disse egenskapene gir den aktivitet i det sentrale nervesystemet og, mer spesielt, i behandlingen av alvorlig depresjon,
10 sesongavhengig affektiv lidelse, søvnforstyrrelser, kardiovaskulære patologier, patologier i fordøyelsessystemet, søvnmangel og utmattethet grunnet jet-lag, appetittforstyrrelser og fedme.

Agomelatin, dens fremstilling og dens anvendelse i terapeutika har blitt beskrevet i Europeisk patentbeskrivelse EP 0 447 285 og EP 1 564 202. Videre beskriver
15 søknaden WO 2010/012208 en vei for å oppnå agomelatin som benytter seg av 2-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]-1*H*-isoinol-1,3(2*H*)-dion, oppnådd ved å starte fra en 2-(7-metoksy-1-naftyl)etylsulfonat-forbindelse. Dokumentet EP 0 962 434, for sin del, beskriver dannelsen av aromatiske olefiner, spesielt de som har en naftalenringstruktur, ved å bruke palladium-katalysatorer inneholdende fosfitt-type
20 ligander.

I lys av den farmasøytiske verdien av denne forbindelsen, hard et vært viktig å være i stand til å produsere den ved å bruke en effektiv industriell syntesefremgangsmåte som er lett overførbar til industriell skala og som tilveiebringer agomelatin i et godt utbytte og med fremragende renhet.

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

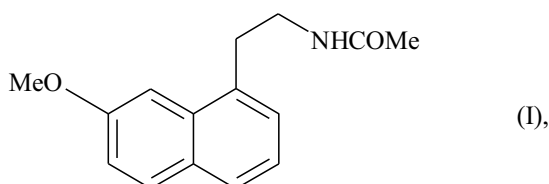
I patentbeskrivelsen EP 1 564 202, utviklet søkeren en ny, mye mer effektiv og industriellerbar syntesevei på bare fire trinn ved å starte fra 7-metoksy-1-tetralon som gjør det mulig å oppnå agomelatin på en godt reproducerbar måte i en veldefinert krystallinsk form.

- 5 Imidlertid er letingen etter nye synteseveier, spesielt med utgangspunkt i utgangsstoffer som er mindre kostbare enn 7-metoksy-1-tetralon, fortsatt relevant.

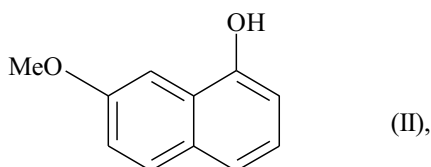
Søkeren har fortsatt sine undersøkelser og har utviklet en ny fremgangsmåte for syntesen av agomelatin med utgangspunkt fra 7-metoksy-1-naftol: dette nye utgangsstoffet har fordelen av å være enkelt, lett oppnåelig i store kvanta til lavere
10 kostnader. 7-Metoksy-1-naftol har også fordelen av å ha et naftalenringsystem i sin struktur, noe som unngår inkludering av et aromatiseringstrinn i syntesen, et trinn som alltid er problematisk fra et industrielt synspunkt.

Denne nye fremgangsmåten gjør det videre mulig å oppnå agomelatin på en reproducerbar måte og uten å kreve arbeidsom rensing, med en renhet som er
15 kompatibel med dets anvendelse som en farmasøytisk aktiv ingrediens.

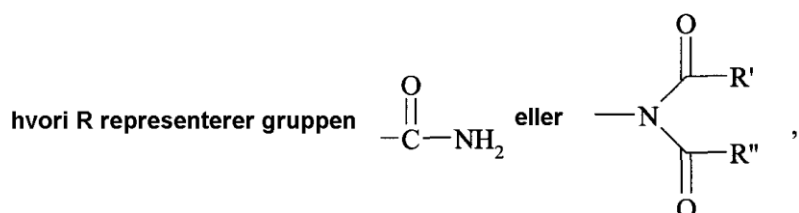
Mer spesifikt angår den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for den industrielle syntesen av forbindelsen med formel (I):



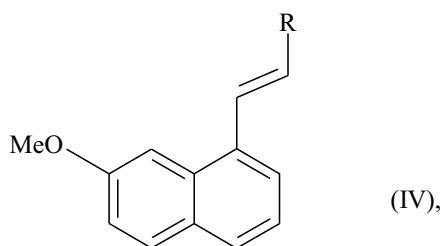
hvilken fremgangsmåte er karakterisert ved at det blir reagert 7-metoksy-1-naftol med formel (II):



med hvilken det blir kondensert, i nærværet av palladium, etter konvertering av hydroksey-funksjonen til en utgående gruppe slik som en halogen-, tosylat- eller trifluorometansulfonatgruppe, forbindelsen med formel (III): $\text{CH}_2=\text{CH-R}$ (III),

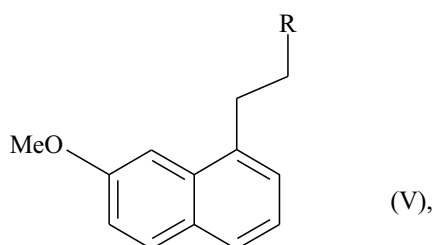


- hvor R' og R'' , som kan være like eller forskjellige, hver representerer en lineær eller forgrenet ($\text{C}_1\text{--C}_6$)alkylgruppe eller R' og R'' danner sammen et ($\text{C}_2\text{--C}_3$)alkylenkjede, det er mulig for den derved dannede ringen å være fusjonert med en fenylgruppe, for å gi forbindelsen med formel (IV):



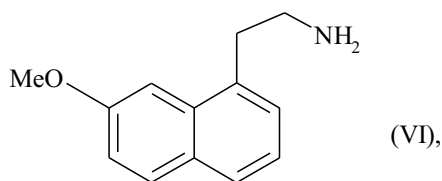
hvor R er som definert før heri,

- 10 som blir utsatt for katalytisk hydrogenering for å gi forbindelsen med formel (V):



hvor R er som definert før heri,

som blir utsatt for basisk eller sur hydrolyse eller for et binært reduksjonsmiddel/syre-system for å gi forbindelsen med formel (VI) eller dens hydroklorid:



hvilken forbindelse med formel (VI) blir i rekkefølge utsatt for virkningen av natriumacetat og deretter eddiksyreanhydrid for å gi forbindelsen med formel (I), som blir isolert i form av et fast stoff.

Forbindelsen med formel (III) ifølge fremgangsmåten til oppfinnelsen er fortrinnsvis en ftalimid-forbindelse, mer fortrinnsvis *N*-vinylftalimid. Også, fordelaktig, representerer forbindelsen med formel (III) akrylamid.

Kondenseringen ifølge oppfinnelsen av forbindelsen med formel (III) for å oppnå forbindelsen med formel (IV) er fordelaktig utført ved å bruke palladium tetrakis(trifenylfosfin); reaksjonen blir fortrinnsvis utført ved reflux av toluen.

Hydrogeneringen av forbindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (V) blir fortrinnsvis utført ved å bruke palladium-på-kull, mer spesielt palladium-på-kull inneholdende minst 5 % palladium.

På fordelaktig måte blir hydrolysen av forbindelsen med formel (V) fortrinnsvis utført ved å bruke et binært reduksjonsmiddel/syresystem sånn som, for eksempel, NaBH_4 og deretter eddiksyre eller, når R representerer en gruppe C(O)NH_2 , blir konverteringen av forbindelsen med formel (V) til forbindelsen med formel (VI) fortrinnsvis utført ved å bruke en base sånn som, for eksempel, NaOBr eller NaOCl.

Denne fremgangsmåten er spesielt verdifull av følgende grunner:

- den gjør det mulig å oppnå forbindelsen med formel (I) på en industriell skala i utmerkede utbytter, med utgangspunkt fra et enkelt, billig startmateriale;
- de utførende betingelsene valgt ifølge oppfinnelsen tillater komplett kontroll over regioselektivitet ved kobling med forbindelsen med formel (III);

- det er mulig å unngå en aromatiseringsreaksjon fordi naftalen-ringsystemet er til stede i utgangsstoffet;
- til slutt har den oppnådde forbindelsen med formel (I), på reproducerbar måte, egenskapene til den krystallinske formen beskrevet i patentspesifikasjonen EP1564202.

Forbindelsene med formel (IV) oppnådd ifølge fremgangsmåten til oppfinnelsen er nye og nyttige som intermediater i syntesen av agomelatin, hvori de blir utsatt for en reduksjonsreaksjon, deretter en hydrolysereaksjon og deretter en koblingsreaksjon med eddiksyreanhydrid.

- Eksempelene under illustrerer oppfinnelsen uten å begrense den på noen måte.

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

Trinn A: 7-Metoksy-1-naftyl trifluorometansulfonat

- I en reaktor blir 2.7 g 7-metoksy-1-naftol, 1.1 ekv. triflatsyreanhydrid og 1.1 ekv. 2,6-di-*tert*-butyl-4-metyl-pyridin introdusert i diklormetan (45 ml). Blandingen blir varmet ved reflux i 12 timer og deretter filtrert, og væskene blir vasket med 1N HCl løsning og deretter med mettet NaCl-løsning. Den organiske fasen blir dampet inn og den oppnådde resten blir rensset ved kromatografi på silikagel (eluent: CH₂Cl₂/metylsykloheksan 1/9) for å gi tittelproduktet i form av en olje i et utbytte på 91 % og med en kjemisk renhet på mer enn 99 %.

- Trinn B: 2-[2-(7-Metoksy-1-naftyl)etenyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion**

- I en reaktor blir 2 g av forbindelsen oppnådd i Trinn A, 2 ekv. *N*-vinylftalimid, 1.25 ekv. diisopropyletylamin og 0.05 ekv. palladiumtetrakis(trifenylfosfin) introdusert i toluen og varmet ved reflux. Reaksjonen blir fortsatt ved reflux i 12 timer og deretter blir reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur. Etylacetat blir tilsatt, og deretter blir vaskinger med vann og 1N HCl-løsning utført. Etter å ha dampet av løsemidlene blir den oppnådde resten rensset ved kromatografi på silikagel (eluent: diklormetan/heptan 1/1, og deretter diklormetan) for å gi tittelproduktet i et utbytte på 80 % og med en kjemisk renhet på mer enn 95 %.

Smeltepunkt: 146°C

- Trinn C: 2-[2-(7-Metoksy-1-naftyl)etyl]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion**

- I en reaktor blir 2 g av forbindelsen oppnådd i Trinn B og 1 g 5 % palladium-på-kull introdusert i en metanol/THF 1/2 blanding under hydrogentrykk og ved romtemperatur. Etter å ha reagert i 8 timer blir reaksjonsblandingen filtrert. Etter å ha dampet av løsemidlene blir tittelproduktet oppnådd kvantitativt med en
- 5 kjemisk renhet på 95 %.

Smeltepunkt: 154°C

Trinn D: 2-(7-Metoksy-1-naftyl)etanamin

- I en reaktor blir 1 g av forbindelsen oppnådd i Trinn C og 5 ekv. NaBH₄ introdusert i en 2-propanol/vann 6/1 blanding, og blandingen blir rørt ved romtemperatur.
- 10 Eddiksyre (0.2 ekv.) blir deretter tilsatt og reaksjonsblandingen blir varmet ved 80 °C i 8 timer. Etter å ha dampet av løsemidlene og ko-avdamping av vann med toluen, det oppnådde råproduktet blir anvendt direkte i acetyleringsreaksjonen uten ytterligere rensing.

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

- 15 I en reaktor blir 5 g av forbindelsen oppnådd i Trinn D og 2 g natriumacetat introdusert i etanol. Blandingens blir rørt, 2.3 g eddiksyreanhydrid blir deretter tilsatt, reaksjonsblandingen blir varmet til reflux og 20 ml vann blir tilsatt. Reaksjonsblandingen tillates å returnere til romtemperatur og det oppnådde bunnfallet blir filtrert fra og vasket med en etanol/vann 35/65 blanding for å gi
- 20 tittelproduktet i et utbytte på 80 % for de to trinnene D og E og med en kjemisk renhet på mer enn 99 %.

Smeltepunkt: 108°C

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

Trinn A: 3-(7-Metoksy-1-naftyl)-2-propenamid

- 25 En løsning av forbindelsen oppnådd i Trinn A i Eksempel 1 (12.1 g) i 80 mL med DMF blir degasset ved å boble nitrogen i 10 minutter ved 20 °C. Til den resulterende løsningen blir det etter hverandre tilsatt trietylamin (6.6 ml), akrylamid (5.6 g), neocuproin hydrat (454 mg) og Pd(OAc)₂ (445 mg).

Blandingen blir varmet for 1 time ved 100 °C og deretter tillatt å avkjøle til 20°C. Etter fortykning med AcOEt (100 ml) og deretter tilsetning av mettet NH₄Cl solution, blir fasene separert. Den organiske fasen blir konsentrert under redusert trykk og deretter blir resten tatt opp i 50 ml med AcOEt. Bunnfallet blir filtrert fra for å gi
5 tittelproduktet i form av et pulver.

Trinn B: 3-(7-Metoksy-1-naftyl)propanamid

0.12 g med 5 % Pd/C (50 % vått) blir tilsatt til en løsning av forbindelsen oppnådd i Trinn A (0.5 g) i en blanding av MeOH (6.5 mL) / THF (6.5 mL). Blandingen blir rensert med nitrogen og deretter med hydrogen før den blir varmet ved 50 °C under
10 atmosfærisk trykk i 1 time. Suspensjonen blir deretter filtrert over Celite og filteret blir vasket med en blanding av MeOH (5 mL) / THF (5 mL). Væskene blir konsentrert under redusert trykk for å gi tittelproduktet i form av et fast stoff som blir anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing.

Trinn C: 2-(7-Metoksy-1-naftyl)etanamin hydroklorid

15 Jodosobenzen diacetat (0.88 g) blir tilsatt til en løsning av vann (3 mL) / acetonitril (3 mL). Etter røring i 10 minutter ved 20 °C, blir forbindelsen oppnådd i Trinn B (500 mg) tilsatt i porsjoner og deretter blir blandingen latt stå ved 20 °C i 2 timer. Etter at utgangsstoffet har blitt oppbrukt blir acetonitrilen destillert av under redusert trykk. Resten blir tatt opp i vann (10 mL) og deretter behandlet med
20 konsentrert HCl-løsning (0.4 mL). Etter filtrering blir det oppnådde bunnfallet vasket med etylacetat og deretter tørket i en ovn for å gi tittelproduktet.

Smeltepunkt: 243°C

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

I en reaktor blir 5 g av forbindelsen oppnådd i Trinn C og 2 g natriumacetat
25 introdusert i etanol. Blandingen blir rørt, 2.3 g eddiksyreanhydrid blir deretter tilsatt, reaksjonsblandingen blir varmet til reflux og 20 ml vann blir tilsatt. Reaksjonsblandingen tillates å returnere til romtemperatur og bunnfallet oppnådd blir filtrert fra og vasket med en etanol/vann 35/65 blanding for å gi tittelproduktet.

Smeltepunkt: 108°C

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

Dataopptak ble utført ved å bruke D8 høyoppløsningsdiffraktometeret fra Bruker
 5 AXS med de følgende parametre: et vinkelområde på 3° - 90° i form av 2θ , et trinn på 0.01° og 30 s per trinn. *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid-pulveret oppnådd i eksemplene 1 og 2 ble deponert på en monteringsstøtte for overføring. Røntgenstråle-kilden er et kobberør ($\lambda_{\text{CuK}\alpha_1} = 1.54056 \text{ \AA}$). Monteringen inkluderer en front monokromator (Ge(111) krystall) og en energi-oppløst fastfase-detektor
 10 (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

Forbindelsen er godt krystallisert: linjebredden ved halv høyde er i størrelsesorden 0.07° i form av 2θ .

De følgende parametre ble følgelig bestemt:

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

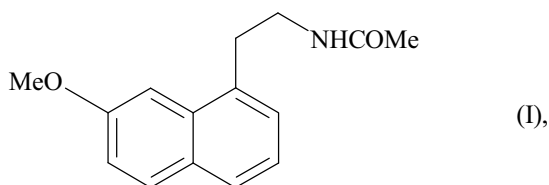
Eksempel 4: Bestemmelse, ved hjelp av Røntgenstråle pulver-diffraksjonsdiagram, av den krystallinske formen til *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid-forbindelsen oppnådd i eksempler 1 og 2

Den krystallinske formen til forbindelsen oppnådd i eksempler 1 og 2 er
 25 karakterisert ved det følgende Røntgenstråle pulver-diffraksjonsdiagram, målt ved å bruke et Siemens D5005 diffraktometer (kobber antikatode) og uttrykt i form av interplanar avstand d , Braggs vinkel 2θ , og relativ intensitet (uttrykt som en prosentandel i forhold til den mest intense linjen):

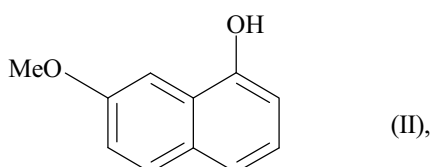
Vinkel 2 theta (°)	Interplanar avstand d (Å)	Intensitet (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

KRAV

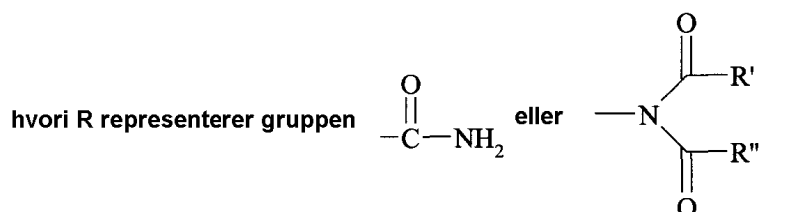
1. Fremgangsmåte for den industrielle syntesen av forbindelsen med formel (I)



karakterisert ved at det blir reagert 7-metoksy-1-naftol med formel (II):



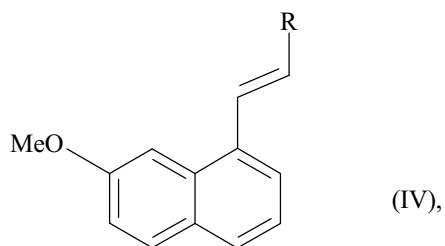
- med hvilken det blir kondensert, i nærværet av palladium, etter konvertering av
 5 hydroksy-funksjonen til en utgående gruppe slik som en halogen-, tosylat- eller
 trifluorometansulfonatgruppe, forbindelsen med formel (III): $\text{CH}_2=\text{CH-R}$ (III),



- hvor R' og R'' , som kan være like eller forskjellige, hver representerer en lineær
 eller forgrenet (C1-C6)alkylgruppe eller R' og R'' danner sammen en (C2-
 C3)alkylenkjede, det er mulig for den derved dannede ringen å være fusjonert med
 10 en fenylgruppe,

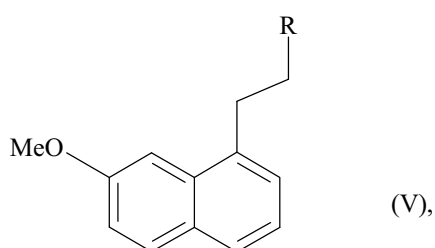
for å gi forbindelsen med formel (IV):

11



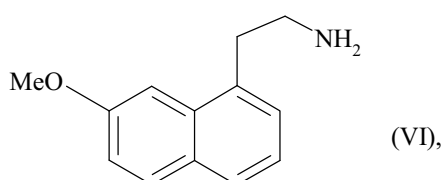
hvor R er som definert før heri,

som blir utsatt for katalytisk hydrogenering for å gi forbindelsen med formel (V):



hvor R er som definert før heri,

5 som blir utsatt for basisk eller sur hydrolyse, eller et binært reduksjonsmiddel/syre-system, for å gi forbindelsen med formel (VI) eller dens hydroklorid:



som i rekkefølge blir utsatt for virkningen av natriumacetat og deretter eddiksyreanhydrid for å gi forbindelsen med formel (I), som blir isolert i form av et fast stoff.

10 2. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen med formel (III) er N-vinylftalimid.

3. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsen med formel (III) er akrylamid.

4. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at kondenseringen av forbindelsen med formel (III) for å oppnå forbindelsen med formel (IV) blir utført ved å bruke palladium tetrakis(trifenylfosfin).
- 5 5. Forbindelse med formel (IV) ifølge krav 1 for anvendelse som et intermediat i syntesen av agomelatin.
6. Anvendelse av forbindelsen med formel (IV) ifølge krav 5 i syntesen av agomelatin.
7. Anvendelse av forbindelsen med formel (II) ifølge krav 1 i syntesen av
10 agomelatin.
8. Anvendelse av forbindelsen med formel (V) ifølge krav 1 i syntesen av agomelatin, med det unntaket at denne anvendelsen ikke angår 2-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion.
9. Fremgangsmåte for syntesen av agomelatin, ifølge krav 1, med
15 utgangspunkt fra forbindelsen med formel (IV), karakterisert ved at forbindelsen med formel (IV) er oppnådd ifølge syntesefremgangsmåten ifølge et av kravene 1 til 4.
10. Fremgangsmåte for syntesen av agomelatin, ifølge krav 1, med
20 utgangspunkt fra forbindelsen med formel (V), karakterisert ved at forbindelsen med formel (V) er oppnådd ifølge syntesefremgangsmåten ifølge et av kravene 1 til 4.
11. Fremgangsmåte for syntesen av agomelatin, ifølge krav 1, med
25 utgangspunkt fra forbindelsen med formel (VI), karakterisert ved at forbindelsen med formel (VI) er oppnådd ifølge syntesefremgangsmåten ifølge et av kravene 1 til 4.