



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2151429 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 231/02 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)
C07C 235/78 (2006.01)

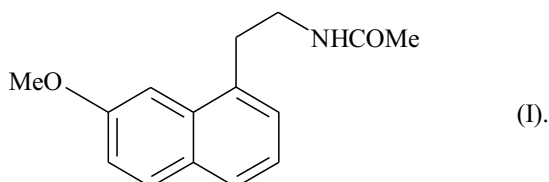
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2011.10.17
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.05.25
(86)	Europeisk søknadsnr:	09290607.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.08.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.02.10
(30)	Prioritet	2008.08.05 FR 0804464
(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 Verdun92284 Suresnes Cedex, Frankrike
(72)	Oppfinner	Hardouin, Christophe, 1 rue Auguste Constant Guerrier76600 Le Havre, Frankrike Lecouve, Jean-Pierre, 93, rue du Docteur Vigné76600 Le Havre, Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for syntese av agomelatin
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 781 764 B1, D.BECKER ET AL.: "Ring opening of 3-methoxyacenaphthylene-1,2-dione..." TETRAHEDRON LETTERS, vol. 27, no. 32, 1986, pages 3775-3776, XP002518973 NLELSEVIER, AMSTERDAM, EP-A- 1 564 202 B1

Fremgangsmåte for syntese av agomelatin

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 farmakologiske egenskaper.

Den har faktisk den dobbelte karakteren av å være, på den ene siden, en agonist for reseptorer til det melatonineriske systemet og, 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, sesongavhengig depresjon, søvnforstyrrelser, kardiovaskulære sykdommer, sykdommer i fordøyelsessystemet, søvnløshet og utmattelse på grunn av jet-lag, appetittforstyrrelser og fedme

Agomelatin, dets fremstilling og dets anvendelse i terapeutika har blitt beskrevet i de europeiske patentbeskrivelsene EP 0 447 285 og EP 1 564 202.

I lys av den farmasøytiske verdien av denne forbindelsen har det blitt viktig å være i stand til å fremstille den ved å bruke en effektiv industriell fremgangsmåte for syntese som er lett overførbar til industriell skala, og som tilveiebringer agomelatin i et godt utbytte og med utmerket renhet.

Patentbeskrivelse EP 0 447 285 beskriver fremstilling av agomelatin i åtte trinn med utgangspunkt fra 7-metoksy-1-tetralon, i et gjennomsnittsutbytte på mindre enn 30 %.

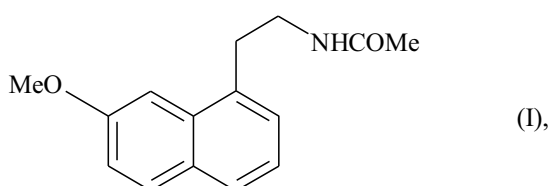
I patentbeskrivelse EP 1 564 202, utviklet søkeren en ny, mye mer effektiv og industriell syntesemåte i bare fire trinn med utgangspunkt fra 7-metoksy-tetralon som gjør det mulig å oppnå agomelatin på en godt reproducerbar måte i en veldefinert krystallinsk form.

Imidlertid er for tiden søket etter nye synteseruter, spesielt med utgangspunkt fra utgangsstoffer som er mindre kostbare enn 7-metoksy-1-tetralon, fortsatt relevant.

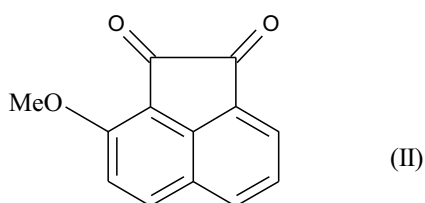
Søkeren har fortsatt sine undersøkelser og har utviklet en ny fremgangsmåte for syntesen av agomelatin med utgangspunkt fra 3-metoksyacenaftokinon: dette nye
5 utgangsstoffet har fordelen av å være enkelt, lett oppnåelig i store mengder til mindre kostnader. 3-Metoksyacenaftokinon har videre også fordelen av å ha et naftalenringsystem i dets struktur, noe som unngår inkludering av et aromatise-
ringstrinn i syntesen, et trinn som alltid er problematisk fra et industrielt synspunkt.

Denne nye fremgangsmåten gjør det videre mulig å oppnå agomelatin på en repro-
10 duserbar måte og uten å kreve møysommelig rensing, med en renhet som er 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):

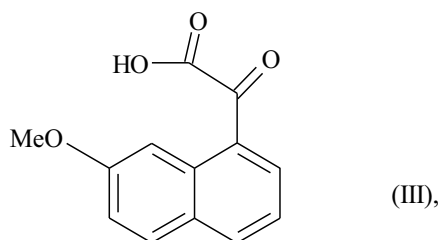


15 hvilken fremgangsmåte er karakterisert ved at 3-metoksyacenaftokinon med formel (II):

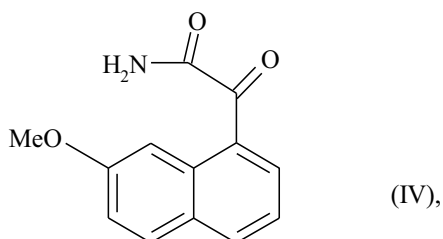


blir reagert i tilstedeværelsen av en sterk base for å gi forbindelsen med formel (III):

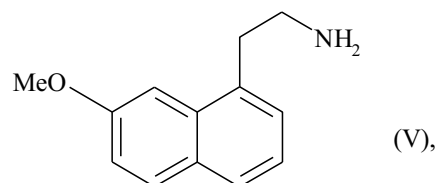
3



som blir utsatt for amineringsbetingelser for å gi forbindelsen med formel (IV):



som blir utsatt for virkningen av et reduksjonssystem for å gi forbindelsen med formel (V):



5 som fortløpende blir utsatt for virkningen av natriumacetat og deretter eddiksyre-anhydrid for å gi forbindelsen med formel (I), som blir isolert i form av et fast stoff.

Forbindelsen med formel (II) er oppnåelig for fagmannen ved hjelp av vanlige kjemiske reaksjoner og/eller kjemiske reaksjoner beskrevet i litteraturen.

10 Fordelaktig blir omdannelsen av forbindelsen med formel (II), til forbindelsen med formel (III), ifølge oppfinnelsen utført ved å bruke NaNH_2 , $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NLi}$ (LiHMDS) eller $((\text{CH}_3)_3\text{-Si})_2\text{NNa}$ (NaHMDS).

Amineringsreaksjonen blir fortrinnsvis utført ved å bruke NH_4Cl og propylfosfonsyrenanhydrid.

Som reduksjonssystem i omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (V) ifølge oppfinnelsen blir det foretrukket LiAlH_4 eller blandingen av $\text{BH}_3 \cdot \text{THF} / \text{AlCl}_3$.

Denne fremgangsmåten er spesielt verdifull av de følgende grunner:

- 5 - den gjør det mulig å oppnå forbindelsen med formel (I) på en industriell skala i utmerkede utbytter, med utgangspunkt fra et enkelt, billig utgangsstoff;
- den gjør det mulig å unngå en aromatiseringsreaksjon fordi naftalen-ring-systemet er tilstede i utgangsstoffet;
- 10 - til slutt, har den oppnådde forbindelsen med formel (I), på en reproducerbar måte, karakteristikene til den krystallinske formen beskrevet i patentbeskrivelse EP1564202.

Forbindelsen med formel (IV), oppnådd ifølge fremgangsmåten til oppfinnelsen, er ny og nyttig som et intermediat i syntesen av agomelatin, hvori den blir utsatt for
15 en reduksjonsreaksjon og deretter en koblingsreaksjon med eddiksyreanhydrid.

Eksemplene under heri 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)(okso)eddiksyre

I en reaktor blir 4 mg med 18-krone-6 eter og deretter 230 mg med NaNH_2 fortløpende introdusert til en suspensjon av 100 mg med 3-metoksyacenaftokinon i 1 ml med DMSO. Blandingen blir rørt i 30 minutter ved romtemperatur. Vann (2 ml) blir så tilsatt, etterfulgt av 2N HCl-løsning (3 ml). Etter to ekstraksjoner med etylacetat blir løsemidlene tørket over Na_2SO_4 og deretter dampet av for å gi tittelproduktet i form av et gult fast stoff i et utbytte på 88 % og med en kjemisk renhet på mer
25 enn 94 %.

Smeltepunkt: 99°C

Trinn B: 2-(7-Metoksy-1-naftyl)-2-oksoacetamid

I en reaktor blir 1 g av forbindelsen oppnådd i Trinn A introdusert til 30 ml med acetonitrile, og det blir deretter tilsatt 4.39 g med propylfosfonsyreanhydrid og 438 mg med NH_4Cl og, ved slutten av tilsetningen, 3.8 ml med diisopropylamin ved romtemperatur. Løsningen blir rørt i 4 timer under nitrogen, løsemidlene blir deretter dampet av, residuet blir tatt opp i mettet vandig NaCl -løsning, og ekstraksjon med etylacetat blir utført. Løsemidlene blir deretter tørket over Na_2SO_4 og deretter dampet av for å gi tittelproduktet i form av et oransje fast stoff i et utbytte på 80 % og med en kjemisk renhet på 90 %.

10 Smeltepunkt: 112°C

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

480 mg med forbindelsen oppnådd i Trinn B oppløst i THF (20 ml) blir introdusert inn i en reaktor, etterfulgt av 2 ekv. med AlCl_3 og til slutt, sakte, 6 ekv. med $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ -løsning, og reaksjonsblandingen blir rørt i 2.5 time. Vann (12 ml) blir så tilsatt, etterfulgt av 25 ml med 1N natriumhydroksid-løsning sammen med 800 mg med fast natriumhydroksid, og tre ekstraksjoner med metyl tert-butyleter (20 ml) blir utført. Løsemidlene blir deretter tørket over Na_2SO_4 og deretter dampet av for å gi tittelproduktet i form av en gul olje i et utbytte på 80 % og med en kjemisk renhet på 95 %.

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

20 I en reaktor blir 5 g av forbindelsen oppnådd i Trinn C og 2 g med natriumacetat introdusert inn i etanol. Blandingen blir rørt, 2.3 g med eddiksyreanhydrid blir deretter tilsatt, reaksjonsblandingen blir varmet til reflux og 20 ml med vann blir tilsatt. Reaksjonsblandingen las returnere til romtemperatur og det oppnådde utfelte stoffet blir filtrert ifra, vasket med en etanol/vann 35/65 blanding for å gi tittelproduktet i et
25 utbytte på 80 % og med en kjemisk renhet på mer enn 99 %.

Smeltepunkt: 108°C

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

Dataopptak ble utført ved bruk av D8 høy-oppløsningsdiffraktometer fra Bruker AXS med de følgende parametere: 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 Eksempel 1 ble deponert på en transmisjonsmonteringsstøtte. Røntgenkilden er et kobberør ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1.54056 \text{ \AA}$). Montering inkluderer en monokromator foran (Ge(111) krystall) og en energiløs fast-fase detektor (MXP-D1, Mokstec-SEPH).

10 Forbindelsen er godt krystallisert: linjebredden ved halv høyde er i størrelsesorden 0,07° i form av 2θ.

De følgende parametere ble følgelig bestemt:

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

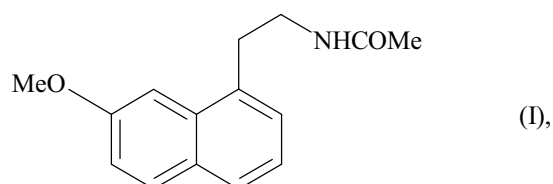
20 Eksempel 3 : Bestemmelse av, ved hjelp av røntgendiffraksjonsdiagrammet av pulveret, den krystallinske formen til *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid-forbindelsen oppnådd i Eksempel 1

Den krystallinske formen til forbindelsen oppnådd i Eksempel 1 blir karakterisert ved det følgende pulverrøntgendiffraksjonsdiagrammet, målt ved å bruke et Siemens D5005 diffraktometer (kobber antikatode) og uttrykt i form av interplanar avstand d , Bragg's vinkel 2θ , og relativ intensitet (uttrykt som en prosentandel i forhold til den mest intense linjen):

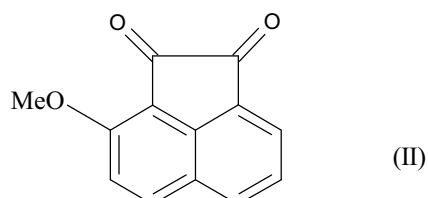
Vinkel 2 theta (°)	Interplanar avstand d (Å)	Intensitet (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

KRAV

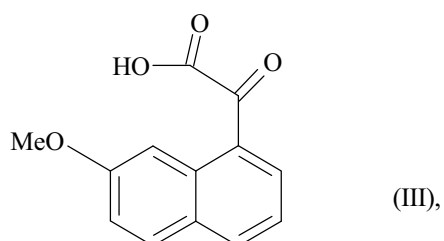
1. Fremgangsmåte for den industrielle syntesen av forbindelsen med formel (I)



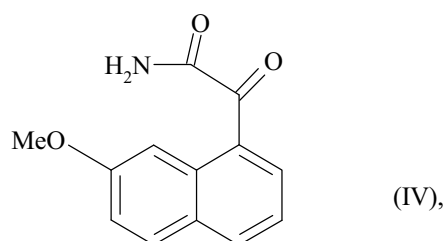
karakterisert ved at 3-metoksyacenaftokinon med formel (II):



blir reagert i tilstedeværelsen av en sterk base for å gi forbindelsen med formel (III):

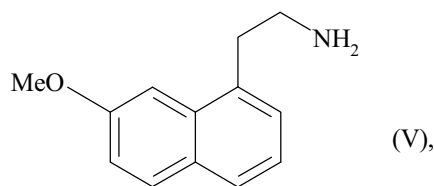


- 5 som blir utsatt for amineringsbetingelser for å gi forbindelsen med formel (IV):



som blir utsatt for virkningen av et reduksjonssystem for å gi forbindelsen med formel (V):

9



som fortløpende 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.

- 2 Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1,
5 karakterisert ved at omdannelsen av forbindelsen med formel (II) til forbindelsen med formel (III) blir utført ved å bruke NaNH_2 .
3. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (V) blir utført ved å bruke blandingen $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}/\text{AlCl}_3$.
- 10 4. Forbindelse med formel (IV) ifølge krav 1 for anvendelse som et intermediat i syntesen av agomelatin.
5. Anvendelse av forbindelsen med formel (IV), ifølge krav 4, i syntesen av agomelatin.
6. Anvendelse av forbindelsen med formel (II), ifølge krav 1, i syntesen av
15 agomelatin.
7. Anvendelse av forbindelsen med formel (III), ifølge krav 1, i syntesen av agomelatin.
8. Fremgangsmåte for syntesen av agomelatin ifølge krav 1 med utgangspunkt i forbindelsen med formel (III), karakterisert ved at forbindelsen med formel (III)
20 blir oppnådd ifølge syntese-fremgangsmåten ifølge enten krav 1 eller krav 2.
9. Fremgangsmåte for syntesen av agomelatin ifølge krav 1 med utgangspunkt i forbindelsen med formel (IV), karakterisert ved at forbindelsen med formel (IV) blir oppnådd ifølge syntese-fremgangsmåten ifølge enten krav 1 eller krav 2.

10. Fremgangsmåte for syntesen av agomelatin ifølge krav 1 med utgangspunkt i forbindelsen med formel (V), karakterisert ved at forbindelsen med formel (V) blir oppnådd ifølge syntese-fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1 til 3.