



(12) PATENT

(19) NO

(11) 333488

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 253/30 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/18 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

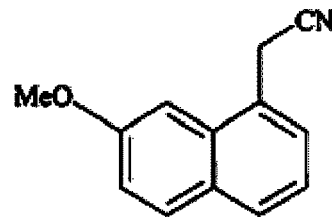
C07C 255/37 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20050740	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2005.02.11	(85)	Videreføringsdag	
(24)	Løpedag	2005.02.11	(30)	Prioritet	2004.02.13, FR, 04 01438
(41)	Alm.tilgj	2005.08.15			
(45)	Meddelt	2013.06.24			
(73)	Innehaver	Les Laboratoires Servier, 12, place de la Défense, FR-92415 COURBEVOIE CEDEX, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Jean-Claude Souvie, 36, avenue Foch, FR-76600 LE HAVRE, Frankrike			
		Isaac Gonzalez Blanco, Callejon de los Muertos N7, 2C, ES-45002 TOLEDO, Spania			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Ny fremgangsmåte for syntesen av (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril og anvendelse i syntesen av agomelatin		
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen		
(57)	Sammendrag			

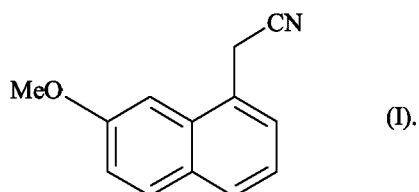
Fremgangsmåte for den industrielle syntese av forbindelsen med formel (I). Anvendelse i syntesen av agomelatin.



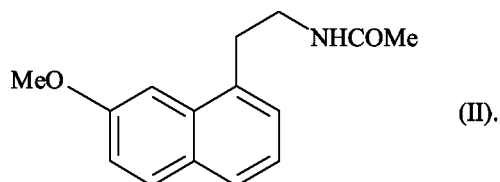
1

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for den industrielle syntese av (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril og dets anvendelse i den industrielle produksjon av agomelatin, eller *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid.

- 5 Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for den industrielle syntese av forbindelsen med formel (I):



- Forbindelsen med formel (I) oppnådd i henhold til fremgangsmåten av oppfinnelsen er nyttig i syntesen av agomelatin, eller *N*-[2-(7-metoksy-1-naftyl)etyl]acetamid, med formel (II):



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

- Visselig har det den dobbelt karakteristisk egenskap å
 15 være, på den ene siden, en agonist av melatoninerge systemreseptorer og, på den andre siden, en antagonist av 5-HT_{2C}-reseptoren. Disse egenskaper gir aktivitet i sentralnervesystemet og, mer spesielt, i behandlingen av alvorlig depresjon, vinterdepresjoner, søvnforstyrrelser, kardiovaskulære patologier, patologier i fordøyelsessystemet, insomni og tretthet som skyldes jetlag, appetittforstyrrelser og
 20 obesitet.

2

Agomelatin, dets fremstilling og dets terapeutiske anvendelse har blitt beskrevet i europeisk patentbeskrivelse EP 0 447 285.

I betraktning av denne forbindelsens farmasøytiske verdi, har det vært viktig å være i stand til å oppnå den ved en effektiv industriell synteseopprosess som er lett overførbar til en industriell skala og som fører til agomelatin i et godt utbytte og med utmerket renhet.

Patentbeskrivelse EP 0 447 285 beskriver fremstillingen av agomelatin i åtte trinn, startende fra 7-metoksy-1-tetralon, som gir et gjennomsnittlig utbytte på mindre enn 30 %.

Denne prosess involverer virkningen av etylbromacetat, etterfulgt av aromatisering og forsåpning for å gi den tilsvarende syre, som deretter omdannes til acetamid og deretter dehydreres for å gi (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril, dette etterfølges av reduksjon, og deretter kondensasjon av acetylkloridet.

Spesielt involverer fremstillingen av (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril seks reaksjonstrinn og har, overført til en industriell skala, raskt demonstrert vanskelighetene med å utføre prosessen, disse forårsaker hovedsakelig av problemer med reproducerbarhet av det første trinn, hvilket utgjør virkningen av etylbromacetat på 7-metoksy-1-tetralon i henhold til Réformatsky-reaksjonen som resulterer i etyl (7-metoksy-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden)etanoat.

Dessuten har det etterfølgende trinn med aromatisering av etyl (7-metoksy-3,4-dihydro-1(2H)-naftalenyliden)etanoat ofte vært ufullstendig og resultert, etter forsåpning, i en blanding av produkter som er vanskelige å rense.

Litteraturen beskriver oppnåelsen av (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril i tre trinn startende fra 7-metoksy-1-tetralon,

3

ved virkningen av LiCH_2CN etterfulgt av dehydrering med DDQ (2,3-diklor-5,6-dicyano-1,4-benzokinon) og til sist dehydratisering i surt medium (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Totalutbyttet er middelmådig (76 %), imidlertid imøtekommer ikke, og spesielt DDQ anvendt i dehydreringsreaksjonen og benzenrefluksen nødvendig i det tredje trinn industriellkrav hva gjelder kostnader og miljøet.

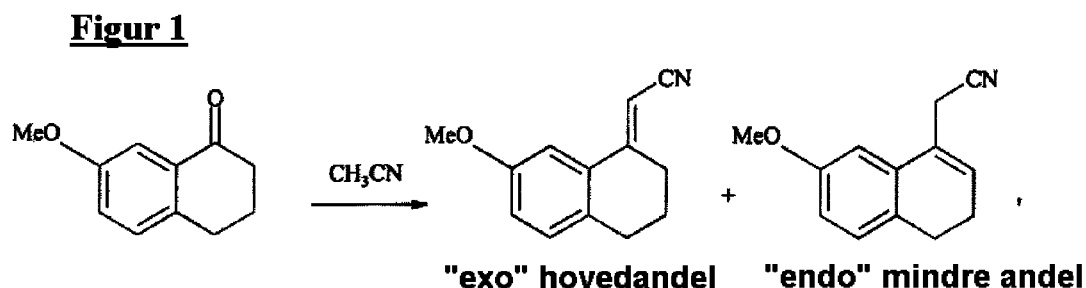
Søkeren har nå utviklet en ny industriell syntese prosess som resulterer, på en reproducerbar måte og uten behovet for arbeidskrevende rensing, i agomelatin med en renhet forenlig med dets anvendelse som en farmasøytisk aktiv ingrediens.

Et alternativ til vanskelighetene påtruffet med prosessen beskrevet i patentbeskrivelse EP 0 447 285 har blitt oppnådd ved direkte kondensering av en cyanoforbindelse med 7-metoksy-1-tetralon. Det var i tillegg nødvendig at den oppnådde kondensasjonsforbindelse lett kunne underkastes aromatisering for å gi (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril uten behovet for drastiske betingelser, og at reagenser kompatible med industriellkrav hva gjelder kostnader og miljøet kunne anvendes.

Det er innlysende at (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftalenyl)acetonitril ville utgjøre et ideelt synteseintermediat som møter behovene for direkte syntese fra 7-metoksy-1-tetralon, og ville være et utmerket substrat for aromatiseringstrinnet.

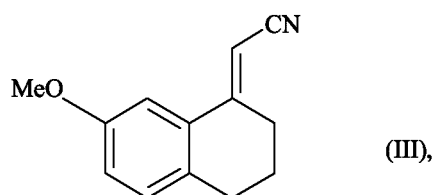
Reaksjoner for den direkte kondensasjon av tetraloner med acetonitril eller acetonitrilforbindelser er beskrevet i litteraturen. Spesielt beskriver patentbeskrivelse US 3 992 403 kondensasjonen av cyanometylfosfonat med 6-fluor-1-tetralon, og patentbeskrivelse US 3 931 188 beskriver kondensasjonen av acetonitril med tetralon som fører til et cyanointermediat som er direkte deltagende i den etterfølgende reaksjon.

Anvendt på 7-metoksy-1-tetralon gir kondensasjonen av acetonitril en blanding av isomerer hvor "exo" utgjør hovedandelen og "endo" en mindre andel, i henhold til figur 1:



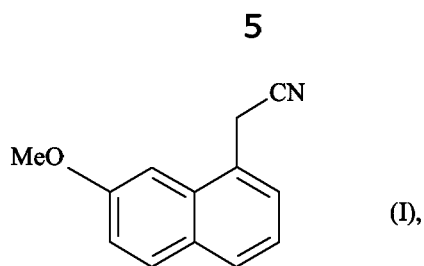
å oppnå en slik blanding krever etterfølgende drastiske
 5 aromatiseringsbetingelser som ikke er kompatible med de industrielle krav for formålet å utføre syntesen av agomelatin.

Søkeren har nå utviklet en ny industriell syntese prosess som tillater (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril å bli oppnådd
 10 fra 7-metoksy-tetralon, på en reproducerbar måte og uten behovet for arbeidskrevende rensing, på bare to trinn ved å anvende som synteseintermediat (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftalenyl)acetonitril fri fra "exo"-forurensningen med formel (III):

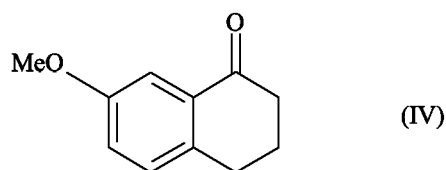


15 denne forurensningen kan ikke underkastes etterfølgende aromatisering under operasjonsbetingelser som er kompatible med de industrielle krav for formålet å utføre syntesen av agomelatin.

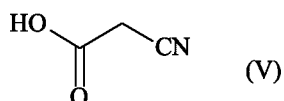
Mer spesielt vedrører den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for den industrielle syntese av forbindelsen med
 20 formel (I):



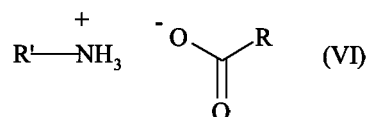
som er karakterisert ved at 7-metoksy-1-tetralon med formel (IV):



reageres med cyanoeddiksyre med formel (V):

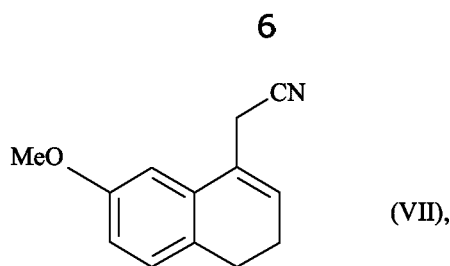


5 under betingelser hvori det dannede vann fjernes, i nærvær av en katalytisk mengde av en forbindelse med formel (VI):



10 hvori R og R', som kan være det samme eller forskjellige, hver representerer en lineær eller forgrenet (C₃-C₁₀)alkylgruppe, en usubstituert eller substituert arylgruppe, eller en usubstituert eller substituert lineær eller forgrenet aryl (C₁-C₆)alkylgruppe,

for å gi, etter filtrering og vasking med en basisk løsning, (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftalenyl)acetonitril med formel (VII):



forbindelsen med formel (VII) reageres med en hydrogeneringskatalysator i nærvær av en allylforbindelse,

for å gi forbindelsen med formel (I) etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ved inndamping, forbindelsen med
5 formel (I) isoleres i form av et fast stoff etter omkrySTALLISASJON,

hvor:

- aryl er forstått å bety en fenyl-, naftyl- eller bifenylgruppe,
- 10 - begrepet "substituert" som gjelder begrepene "aryl" og "arylalkyl" angir at den aromatiske enhet i disse grupper kan være substituert med fra 1 til 3 identiske eller forskjellige grupper valgt fra en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkyl, hydroksy og lineær eller forgrenet (C₁-C₆)-
15 alkoksy,
- "allylforbindelse" er forstått som ethvert molekyl inneholdende fra 3 til 10 karbonatomer, som i tillegg kan inneholde 1 til 5 oksygenatomer, og inneholdende minst én -CH₂-CH=CH₂-gruppe.

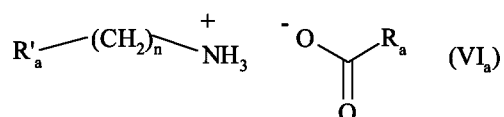
20 Mer spesielt, i reaksjonen for omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til en forbindelse med formel (VII), fjernes det dannede vann ved destillasjon. Det anvendes fortrinnsvis et reaksjonsløsningsmiddel som har en koketemperatur høyere enn eller lik den til vann, og enda mer fortrukket som danner en azeotrop med vann, slik som, for ek-
25

7

sempel, xylen, toluen, anisol, etylbenzen, tetrakloretylen, cykloheksen eller mesitylen.

Fortrinnsvis utføres omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (VII) med reflux av
5 toluen eller xylen og, mer spesielt, med reflux av toluen.

I reaksjonen for omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til en forbindelse med formel (VII), representerer fordelaktig én av gruppene R eller R' i den anvendte katalysator en lineær eller forgrenet (C₃-C₁₀)alkylgruppe og den
10 andre representerer en aryl- eller arylalkylgruppe. Mer spesielt er en foretrukket katalysator den med formel (VI_a):



hvor R'_a representerer en fenylgruppe usubstituert eller substituert med én eller flere lineære eller forgrenede
15 (C₁-C₆)alkylgrupper, n er 0 eller 1, og R_a representerer en lineær (C₃-C₁₀)alkylgruppe.

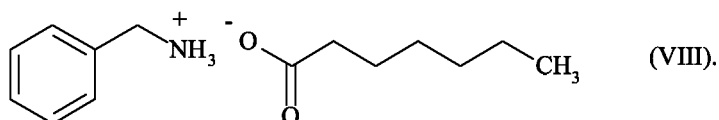
Fordelaktig representerer R'_a en usubstituert eller substituert fenylgruppe, mer spesielt en usubstituert fenylgruppe.

20 Den foretrukne gruppe R_a er heksylgruppen.

Fordelaktig er n 1.

Den foretrukne katalysator anvendt i omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (VII) i henhold til fremgangsmåten av oppfinnelsen er benzylam-
25 monium-heptanoat med formel (VIII):

8



Fordelaktig oppnås forbindelsen med formel (VII) etter filtrering og vasking med en mineralholdig eller organisk basisk løsning, slik som NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂ eller NH₄OH, og mer spesielt med en natriumhydroksidløsning.

- 5 Fortrinnsvis utføres omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) med reflux av toluen eller xylen, mer spesielt med reflux av toluen.

Den fortrinnsvis anvendte katalysator i omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) er en katalysator enten i oksidform eller båret for eksempel på palladium, platina, nikkel, Al₂O₃ og, mer spesielt, palladium. Fordelaktig vil 1 til 20 % palladium-på-karbon bli anvendt, og mer spesielt 5 % eller 10 % palladium-på-karbon. Fortrinnsvis vil palladium-på-karbon bli anvendt i mengder som strekker seg fra 1 til 10 vekt% av katalysator i forhold til vekten av substrat, og mer spesielt 5 %.

Hydrogenakseptoren fortrinnsvis anvendt i reaksjonen for omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til en forbindelse med formel (I) er en allylforbindelse og, mer spesielt, et allylakrylat eller en allylglysidyleter. Det foretrukne allylakrylat i fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er allylmetakrylat.

Denne fremgangsmåte er av spesiell interesse av de følgende grunner:

- 25 - den tillater utelukkende "endo"-forbindelsen med formel (VII) å bli oppnådd i en industriell skala. Dette resultat er fullstendig overraskende med tanke på litteraturen vedrørende denne type reaksjon, som særdeles hyppig rapporterer oppnåelsen av "exo"/"endo"-

9

blandinger (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Resultatet skyldes anvendelsen av en forbindelse med formel (VI) som reaksjonskatalysator istedenfor ammonium-acetatene for tiden anvendt i slike reaksjoner (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

5

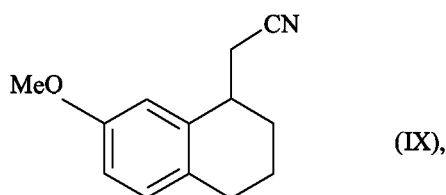
- omdannelsesprosenten av forbindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (VII) er svært høy, og overskrider 97 %, i motsetning til det som kunne observeres ved å anvende eddiksyre, for hvilken prosenten ikke overskrider 75 %.

10

- anvendelsen av en hydrogeneringskatalysator i nærvær av en allylforbindelse for omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) er fullstendig kompatibel med industrielle krav hva gjelder kostnader og miljøet, ulikt de for tiden anvendte kinoner.

15

- videre, tillater den utelukkende forbindelsen med formel (I), spesielt fri fra det tilsvarende reduksjonsprodukt med formel (IX):



20 å bli oppnådd i en industriell skala.

- til sist er de observerte omdannelsesprosenten av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) høye, og overskrider 90 %.

Forbindelsen med formel (VII) oppnådd i henhold til fremgangsmåten av oppfinnelsen er ny og er nyttig som et intermediat i syntesen av agomelatin, hvor den underkastes aro-

25

matisering etterfulgt av reduksjon og deretter kobling med eddiksyreanhydrid.

Forbindelsen med formel (I) således oppnådd underkastes, om nødvendig, reduksjon og deretter kobling med eddiksyreanhydrid for å gi agomelatin.

Eksemplene under illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1: (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril

Trinn A: (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftalenyl)acetonitril

Det introduseres i en 670-liters reaktor 85,0 kg 7-metoksy-1-tetralon, 60,3 kg cyanoeddiksyre og 15,6 kg heptansyre i toluen i nærvær av 12,7 kg benzylamin. Blandingen varmes ved reflux. Når alt startsubstratet har forsvunnet, avkjøles løsningen og filtreres. Det oppnådde presipitat vaskes med toluen og deretter vaskes det oppnådde filtrat med en 2 N natriumhydroksidløsning og deretter med vann til nøytralt. Etter fjerning av løsningsmidlet ved inndamping, omkrystalliseres det resulterende faste stoff fra en etanol/vann (80/20) blanding for å gi tittelproduktet i et utbytte på 90 % og med med en kjemisk renhet som overskrider 99 %.

Smeltepunkt: 48-50 °C

Trinn B: (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril

Det introduseres i en 670-liters reaktor 12,6 kg 5 % palladium-på-karbon i toluen, som varmes ved reflux; deretter tilsettes 96,1 kg (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftalenyl)acetonitril løst i toluen samt 63,7 kg allylmetakrylat. Reaksjonen fortsettes ved reflux og etterfølges av dampfasekromatografi. Når alt startsubstratet har forsvunnet, avkjøles reaksjonsblandingen til omgivelsestemperatur og filtreres deretter. Etter fjerning av toluenen ved inndamping,

omkrystalliseres det resulterende faste residu fra en etanol/vann (80/20) blanding for å gi tittelproduktet i et utbytte på 91 % og med en kjemisk renhet som overskrider 99 %.

5 Smeltepunkt: 83 °C

Eksempel 2: (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril

Trinn A: (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftalenyl)acetonitril

Det introduseres i en 670-liters reaktor 85,0 kg 7-metoksy-1-tetralon, 60,3 kg cyanoeddiksyre og 15,6 kg heptansyre i
10 toluen i nærvær av 11,0 kg anilin. Blandingen varmes ved
refluks. Når alt startsubstratet har forsvunnet, avkjøles
løsningen og filtreres. Det oppnådde presipitat vaskes med
toluen og deretter vaskes det oppnådde filtrat med en 2 N
natriumhydroksidløsning, og deretter med vann inntil nøy-
15 tral. Etter fjerning av løsningsmidlet ved inndamping, om-
krystalliseres det resulterende faste stoff fra en eta-
nol/vann (80/20) blanding for å gi tittelproduktet i et ut-
bytte på 87 % og med en kjemisk renhet som overskrider 99
%.

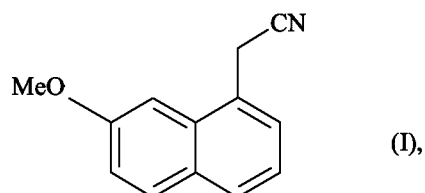
20 Smeltepunkt: 48-50 °C

Trinn B: (7-metoksy-1-naftyl)acetonitril

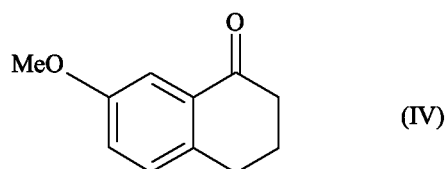
Prosedyren er som i trinn B i eksempel 1.

Patentkrav

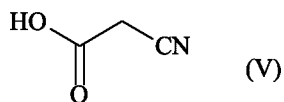
1. Fremgangsmåte for den industrielle syntese av forbindelsen med formel (I)



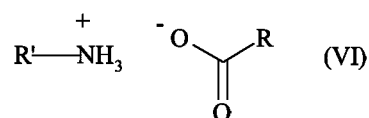
5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t 7-metoksy-1-tetralon med formel (IV):



reageres med cyanoeddiksyre med formel (V):



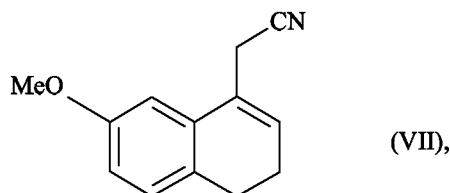
under betingelser hvori det dannede vann fjernes, i nærvær av en katalytisk mengde av en forbindelse med formel (VI):



10 hvori R og R', som kan være det samme eller forskjellige, hver representerer en lineær eller forgrenet (C₃-C₁₀)alkylgruppe, en usubstituert eller substituert arylgruppe, eller en usubstituert eller substituert lineær eller forgrenet aryl (C₁-C₆)alkylgruppe,

13

for å gi, etter filtrering og vasking med en basisk løsning, (7-metoksy-3,4-dihydro-1-naftalenyl)acetonitril med formel (VII):



forbindelsen med formel (VII) reageres med en hydrogeneringskatalysator i nærvær av en allylforbindelse,

for å gi forbindelsen med formel (I) etter filtrering og fjerning av løsningsmidlet ved inndamping, forbindelsen med formel (I) isoleres i form av et fast stoff etter omkrySTALLISASJON,

10 hvori:

- aryl er forstått å bety en fenyl-, naftyl- eller bifenylgruppe,
- begrepet "substituert" som gjelder begrepene "aryl" og "arylalkyl" angir at den aromatisk enhet i disse grupper kan være substituert med fra 1 til 3 identiske eller forskjellige grupper valgt fra en lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkyl, hydroksy og lineær eller forgrenet (C₁-C₆)alkoksy,
- "allylforbindelse" er forstått som ethvert molekyl inneholdende fra 3 til 10 karbonatomer, som i tillegg kan inneholde 1 til 5 oksygenatomer, og inneholdende minst én -CH₂-CH=CH₂-gruppe.

2. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1

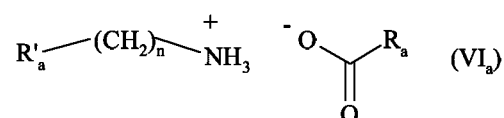
25 k a r a k t e r i s e r t v e d a t omdannelsen av for-

14

bindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (VII) udføres med reflux av toluen.

3. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at katalysatoren anvendt for omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til en forbindelse med formel (VII) er den med formel (VI_a):



10 hvori R_a' representerer en fenylgruppe usubstituert eller substituert med én eller flere lineære eller forgrenede (C₁-C₆)alkylgrupper, n er 0 eller 1, og R_a representerer en lineær (C₃-C₁₀)alkylgruppe.

4. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1,

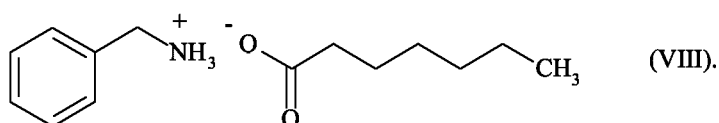
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at R representerer en heksylgruppe.

5. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at R' representerer en benzylgruppe.

20 6. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at katalysatoren anvendt for omdannelsen av forbindelsen med formel (IV) til forbindelsen med formel (VII) er benzylammonium-heptanoat med
25 formel (VIII):



15

7. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) utføres med reflux av toluen.
8. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at hydrogeneringskatalysatoren anvendt i omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) er palladium.
9. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at hydrogeneringskatalysatoren anvendt i omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) er 5 % palladium-påkarbon.
10. Fremgangsmåte for syntesen av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at mengden av hydrogeneringskatalysator anvendt i omdannelsen av forbindelsen med formel (VII) til forbindelsen med formel (I) er 5 vekt% av katalysator i forhold til substratvekten.
11. Fremgangsmåte for syntesen av agomelatin startende fra forbindelsen med formel (I), k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (I) er oppnådd ved syntesefremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og underkastes reduksjon og deretter kobling med eddiksyreanhydrid.