

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.02.11	(73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER 12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415 COURBEVOIE CÉDEX	FR
(30) Prioridade(s): 2004.02.13 FR 0401436		
(43) Data de publicação do pedido: 2005.08.17	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2008.01.02 020/2008	JEAN-CLAUDE SOUVIE ISAAC GONZALEZ BLANCO	FR ES
	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA	PT

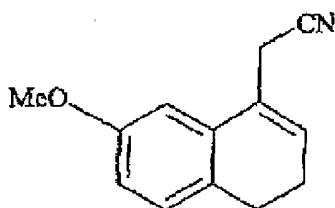
(54) Epígrafe: **NOVO PROCESSO DE SÍNTESE DO (7-METOXI-3, 4-DIHDRO-1-NAFTALENIL)ACETONITRILÓ E APLICAÇÃO À SÍNTESE DA AGOMELATINA**

(57) Resumo:

RESUMO

"Novo processo de síntese do (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo e aplicação à síntese da agomelatina"

Processo de síntese industrial do composto com a fórmula (I)



(I)

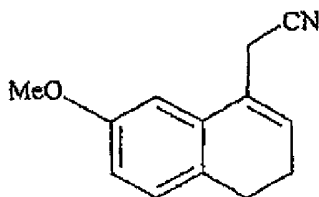
Aplicação à síntese da agomelatina.

DESCRIÇÃO

"Novo processo de síntese do (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo e aplicação à síntese da agomelatina"

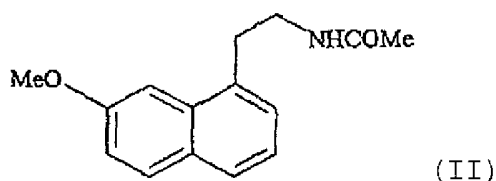
A invenção presente diz respeito a um processo de síntese industrial do (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo, e à sua aplicação à produção industrial da agomelatina ou N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida.

Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a um processo de síntese industrial do composto com a fórmula (I):



(I)

O composto com a fórmula (I) obtido de acordo com o processo da invenção é útil para a síntese da agomelatina ou N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida com a fórmula (II):



A agomelatina ou N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida possui propriedades farmacológicas interessantes.

Ela apresenta com efeito a dupla particularidade de ser por um lado agonista no que toca aos receptores do sistema metaloninérgico, e por outro lado se ser antagonista do receptor 5-HT_{2c}. Estas propriedades conferem-lhe uma actividade no sistema nervoso central e mais em particular no tratamento da depressão maior, das depressões das estações, das patologias do sono, das patologias cardiovasculares, das patologias do sistema digestivo, das insónias e das fadigas devidas às alterações de fuso horário, das perturbações do apetite e da obesidade.

A agomelatina, a sua preparação e a sua utilização em terapêutica, foram descritas na patente europeia EP 0 447.285.

Levando em conta o interesse farmacêutico deste composto, era importante poder aceder a este composto por um processo de síntese industrial com um bom desempenho, facilmente transponível para a escala industrial, permitindo obter a agomelatina com um bom rendimento, e com

um grau de pureza excelente.

A patente EP 0 447.285 descreve o acesso em oito passos a partir da 7-metoxi-1-tetralona, com um rendimento médio inferior a 30 %.

Este processo obriga à actuação do bromoacetato de etilo, seguida por uma aromatização e por uma saponificação, para se obter o ácido correspondente, que é em seguida transformado na sua acetamida e depois desidratado para se obter o (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, seguindo-se uma redução e em seguida uma condensação com cloreto de acetilo.

Transposto este processo à escala industrial, cedo se tornaram evidentes dificuldades de levar a cabo este processo que eram principalmente devidas a problemas de reprodutibilidade do primeiro passo, constituído pela actuação do bromoacetato de etilo sobre a 7-metoxi-1-tetralona, segundo a reacção de Reformatsky, levando ao (7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno)etanoato de etilo.

Para além disto, o passo seguinte, de aromatização do (7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenilideno)etanoato de etilo, ocorria amiúde apenas parcialmente e levava, depois da saponificação, a uma mistura de produtos que era dificilmente purificável.

A solicitante conseguiu neste momento completar

um novo processo de síntese industrial que permite obter a agomelatina, de modo reprodutível e sem necessitar de uma purificação laboriosa, com uma pureza que é compatível com a sua utilização a título de princípio activo farmacêutico.

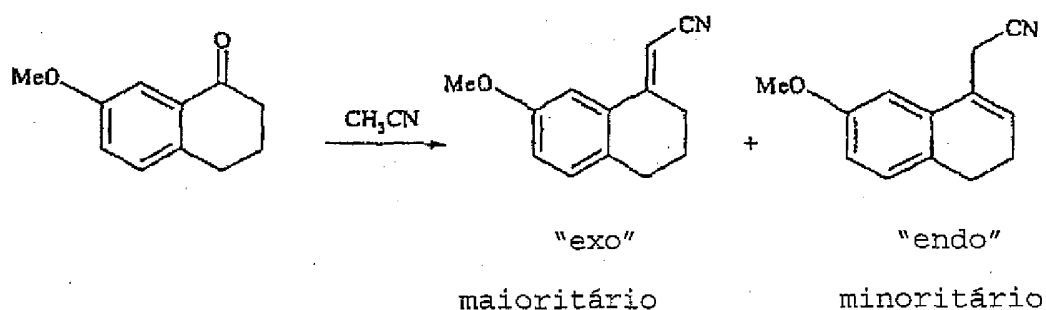
Uma alternativa que permite rodear as dificuldades que se encontravam com o processo descrito na patente EP 0 447.285 foi obtida condensando directamente um derivado ciano com a 7-metoxi-1-tetralona. Era preciso também que o composto proveniente dessa condensação pudesse ser facilmente submetido a uma aromatização para se obter o (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo.

Tornou-se portanto evidente que o (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo constituiria um intermediário de síntese que corresponderia às exigências próprias de uma síntese directa a partir da 7-metoxi-1-tetralona, e que seria um substrato excelente para o passo de aromatização.

Foram descritas na literatura condensações directas de tetralonas com o acetonitrilo ou com derivados de acetonitrilo. Em particular a patente US 3.992.403 descreve a condensação d cianometilfosfonato com a 6-fluoro-1-tetralona, e a patente US 3.931.188 descreve a condensação do acetonitrilo com a tetralona levando ao intermediário ciano que é directamente utilizado na reacção seguinte.

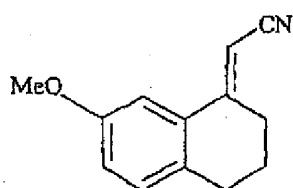
Aplicada à 7-metoxi-1-tetralona, a condensação do acetonitrilo leva a uma mistura de isômeros << exo >> que é maioritária, e << endo >> minoritária, de acordo com a figura 1:

Figura 1



sendo necessário por se obter uma tal mistura, utilizar condições ulteriores de aromatização que são drásticas, não compatíveis com as exigências industriais para se levar a cabo a síntese da agomelatina.

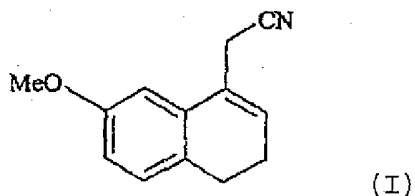
A solicitante conseguiu neste momento aprontar um novo processo de síntese industrial que permite obter o (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de modo reprodutível e sem que seja necessária uma purificação laboriosa, em particular isento da impureza << exo >> com a fórmula (III):



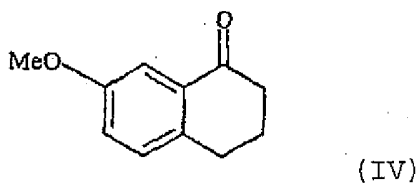
(III)

que pode ser submetido em seguida a uma reacção de aromatização em condições operatórias compatíveis com as exigências industriais, para prosseguir a síntese da agomelatina.

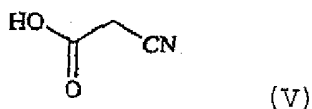
Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a um processo de síntese industrial do composto com a fórmula (I):



caracterizado por se fazer reagir a 7-metoxi-1-tetralona com a fórmula (IV):

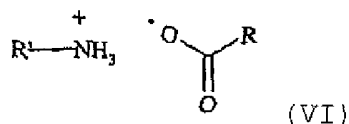


com o ácido cianoacético com a fórmula (V):



sob condições em que seja eliminada a água que também se forma, na presença de uma quantidade catalítica

do composto com a fórmula (VI):



na qual R e R', idênticos ou diferentes, representam cada um deles um grupo alquilo (C₃-C₁₀) linear ou ramificado, um grupo arilo não substituído ou substituído, ou um grupo arilalquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado, não substituído ou substituído, para se obter o composto com a fórmula (I) após uma filtração e uma lavagem com uma solução básica, composto com a fórmula (I) este que se isola sob a forma de um sólido após uma recristalização,

devendo entender-se que:

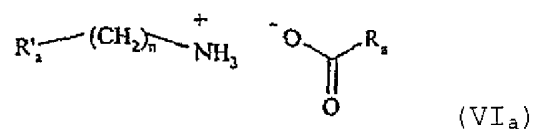
- por arilo se entende um grupo fenilo, naftilo ou bifenilo
- o termo "substituído" quando qualifica os termos "arilo" e "arilalquilo" significa que a parte aromática destes grupos pode encontrar-se substituída com 1 a 3 grupos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre alquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado, hidroxilo, e alcoxilo (C₁-C₆) linear ou ramificado.

Mais especificamente, a água formada é eliminada

por destilação. Utiliza-se de preferência um solvente da reacção que possua uma temperatura de ebulição maior ou igual *a da água, e ainda mais preferencialmente formando com a água um azeótropo, como por exemplo o xileno, o tolueno, o anisol, o etilbenzeno, o tetracloroetileno, o ciclohexeno ou o mesitileno.

De modo preferido, a reacção será levada a cabo ao refluxo em tolueno ou em xileno, e mais preferencialmente ao refluxo em tolueno.

De modo vantajoso, um dos grupos R ou R' do catalisador utilizado representa um grupo alquilo (C₃-C₁₀) linear ou ramificado, e o outro representa um grupo arilo ou arilalquilo. Mais em particular, um catalisador preferido é um composto com a fórmula (VI_a):



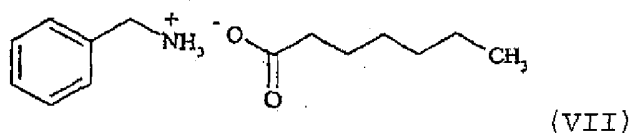
na qual R'_a representa um grupo fenilo não substituído ou substituído com um ou diversos grupos alquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado, n vale 0 ou 1, e R_a representa um grupo alquilo (C₃-C₁₀) linear.

De forma muito vantajosa, R'_a representa um grupo fenilo não substituído ou substituído e mais especificamente um grupo fenilo não substituído.

O grupo R_a preferido é o grupo hexilo.

De forma vantajosa, n vale 1.

O catalisador preferido que se utiliza no processo de acordo com a invenção é o heptanoato de benzilamónio com a fórmula (VII):



De forma vantajosa, o composto com a fórmula (I) é obtido após filtração e lavagem com uma solução básica orgânica ou inorgânica tal como de NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂, ou NH₄OH, e mais preferivelmente com uma solução de hidróxido de sódio.

Este processo é particularmente interessante pelas seguintes razões:

- ele permite obter à escala industrial o composto << endo >> a título exclusivo. Este resultado é completamente surpreendente quando se leva em conta a literatura e que dizem respeito a este tipo de reacção, em que na maior parte das vezes se menciona o facto de se obterem misturas << exo >> / << endo >> (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026).

Este resultado provém da utilização na reacção de um catalisador com a fórmula (VI) em vez e no lugar dos acetatos de amónio habitualmente utilizados nestas reacções (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).

- a taxa de transformação obtida é muito elevada, superior a 97 % ao contrário daquilo que foi possível observar com a utilização de ácido acético, para o qual essa taxa não ultrapassa os 75 %.

O composto com a fórmula (I) que deste modo se obtém é útil como intermediário de síntese da agomelatina, na qual ele é submetido a uma reacção de aromatização seguida por uma reacção de redução e em seguida um acoplamento com o anidrido acético.

Os exemplos que se seguem ilustram a invenção, mas não a limitam de nenhum modo.

Exemplo 1: (7-Metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

Num reactor de 670 L introduzem-se 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético e 15,6 kg de ácido heptanóico em tolueno, em presença de 12,7 kg de benzilamina. Leva-se a mistura reaccional ao refluxo. Quando todo o substrato de que se partiu

tiver desaparecido, arrefece-se a solução e filtra-se. Lava-se o precipitado obtido com tolueno e depois lava-se o filtrado obtido com uma solução de soda cáustica 2 N, e em seguida com água até à neutralidade. Depois de se evaporar o solvente, recristaliza-se o sólido obtido a partir de uma mistura de etanol/água (a 80/20) para se obter o produto em título com um rendimento de 90 % e uma pureza química superior a 99 %.

Ponto de fusão: 48-50°C.

Exemplo 2: (7-Metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

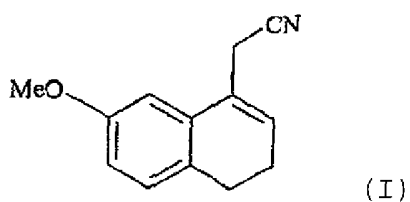
Num reactor de 670 L introduzem-se 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético e 15,6 kg de ácido heptanóico em tolueno, em presença de 11,0 kg de anilina. Leva-se a mistura reaccional ao refluxo. Quando todo o substrato de que se partiu tiver desaparecido, arrefece-se a solução e filtra-se. Lava-se o precipitado obtido com tolueno e depois lava-se o filtrado obtido com uma solução de soda cáustica 2 N, e em seguida com água até à neutralidade. Depois de se evaporar o solvente, recristaliza-se o sólido obtido a partir de uma mistura de etanol/água (a 80/20) para se obter o produto em título com um rendimento de 87 % e uma pureza química superior a 99 %.

Ponto de fusão: 48-50°C.

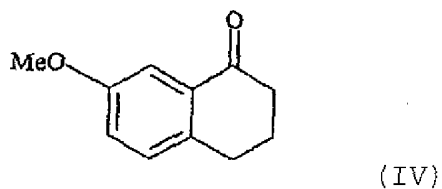
Lisboa, 18 de Janeiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

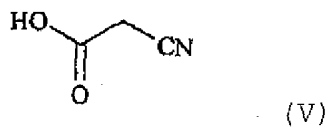
1. Processo de síntese industrial do composto com a fórmula (I)



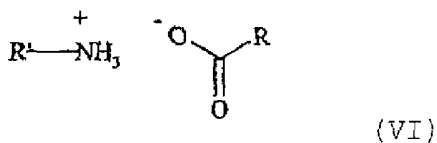
caracterizado por se fazer reagir a 7-metoxi-1-tetralona com a fórmula (IV):



com o ácido cianoacético com a fórmula (V):



sob condições de eliminação da água que se forma, na presença de uma quantidade catalítica do composto com a fórmula (VI):



na qual R e R', idênticos ou diferentes, representem cada um deles um grupo alquilo (C₃-C₁₀) linear ou ramificado, um grupo arilo não substituído ou substituído, ou um grupo arilalquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado, não substituído ou substituído,

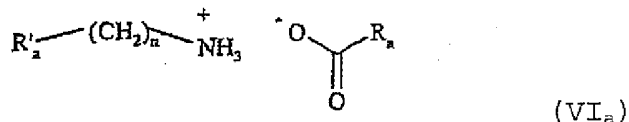
para se obter o composto com a fórmula (I) após uma filtração e uma lavagem com uma solução básica, composto com a fórmula (I) este que se isola sob a forma de um sólido após uma recristalização,

devendo entender-se que:

- por arilo se entende um grupo fenilo, naftilo ou bifenilo
- o termo "substituído" quando qualifica os termos "arilo" e "arilalquilo" significa que a parte aromática destes grupos pode encontrar-se substituída com 1 a 3 grupos, idênticos ou diferentes, seleccionados de entre alquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado, hidroxilo, e alcoxilo (C₁-C₆) linear ou ramificado.

2. Processo de síntese do composto com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a reacção ser levada a cabo em tolueno ao refluxo.

3. Processo de síntese do composto com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o catalisador utilizado ser o composto com a fórmula (VI_a):

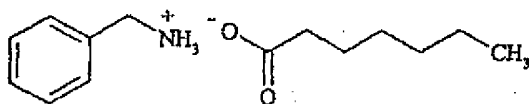


na qual R'_a represente um grupo fenilo não substituído ou substituído com um ou diversos grupos alquilo (C₁-C₆) linear ou ramificado, n vale 0 ou 1, e R_a represente um grupo alquilo (C₃-C₁₀) linear.

4. Processo de síntese do composto com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R representar um grupo hexilo.

5. Processo de síntese do composto com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R' representar um grupo benzilo.

6. Processo de síntese do composto com a fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o catalisador utilizado ser o heptanoato de benzilamónio com a fórmula (VII):



(VII)

7. Composto com a fórmula (I) que seja o (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo, útil como intermediário na síntese da agomelatina.

8. Processo de síntese da agomelatina a partir do composto com a fórmula (I), caracterizado por o composto com a fórmula (I) ser obtido pelo processo de síntese de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e que se submete a uma reacção de aromatização seguida por uma reacção de redução e em seguida a um acoplamento com o anidrido acético.

Lisboa, 18 de Janeiro de 2008