



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 964**

51 Int. Cl.:
C07C 253/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05290309 .3**

86 Fecha de presentación : **11.02.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1564204**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo y su aplicación en la síntesis de agomelatina.**

30 Prioridad: **13.02.2004 FR 04 01436**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

73 Titular/es: **Les Laboratoires Servier
12, place de la Defense
92415 Courbevoie Cédex, FR**

72 Inventor/es: **Souvie, Jean-Claude y
González Blanco, Isaac**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 298 964 T3

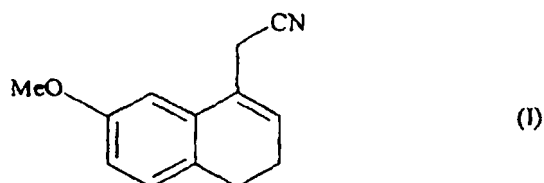
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

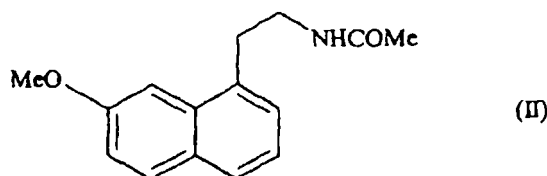
Nuevo procedimiento de síntesis de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo y su aplicación en la síntesis de agomelatina.

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo y a su aplicación en la producción industrial de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



El compuesto de fórmula (I) obtenido según el procedimiento de la invención es útil en la síntesis de agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (II):



La agomelatina, o N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, presenta propiedades farmacológicas interesantes.

En efecto, presenta la doble particularidad de ser, por una parte, agonista sobre los receptores del sistema melatonérgico y, por otra, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren una actividad sobre el sistema nervioso central y, más en particular, en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga por el desfase horario, trastornos del apetito y de la obesidad.

La agomelatina, su preparación y su utilización en terapéutica han sido descritas en la patente europea EP 0 447 285.

Habida cuenta del interés farmacéutico por este compuesto, era importante poder acceder al mismo con un procedimiento de síntesis industrial que diese rendimiento, que fuese fácilmente trasladable a escala industrial, que condujese a la agomelatina con un alto rendimiento y con una excelente pureza.

La patente EP 0 447 285 describe el acceso a la agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona con un rendimiento medio inferior al 30%.

Este procedimiento implica la acción del bromoacetato de etilo, seguida de aromatización y saponificación para conducir al ácido correspondiente, que se transforma seguidamente en la acetamida y luego se deshidrata para conducir a (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo, seguidamente reducción y posterior condensación del cloruro de acetilo.

Quando se ha trasladado a escala industrial, rápidamente se han puesto de manifiesto las dificultades de realización de este procedimiento, debidas principalmente a problemas de reproducibilidad de la primera etapa, constituida por la acción del bromoacetato de etilo sobre la 7-metoxi-1-tetralona según la reacción de Réformatsky, lo que conduce a (7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftaleniliden)etanoato de etilo.

Además, la etapa de aromatización del (7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftaleniliden)etanoato de etilo siguiente a menudo era parcial y conducía, después de la saponificación, a una mezcla de productos de difícil purificación.

La Firma solicitante ha puesto ahora a punto un nuevo procedimiento de síntesis industrial que conduce, de forma reproducible y sin necesidad de una purificación laboriosa, a una agomelatina con una pureza que es compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.

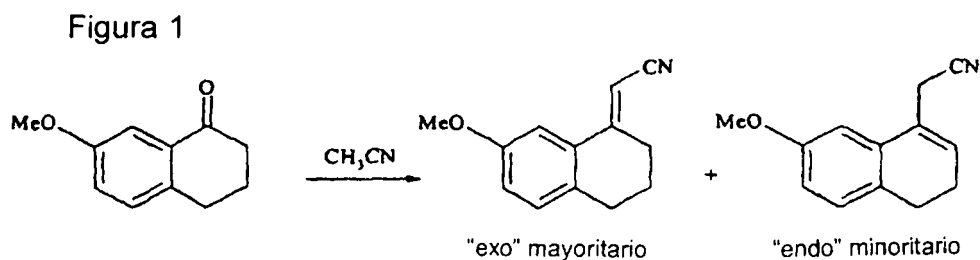
Una alternativa a las dificultades encontradas con el procedimiento descrito en la patente EP 0 447 285 se obtuvo condensando directamente un derivado ciano sobre la 7-metoxi-1-tetralona. Además era necesario que el compuesto

de condensación obtenido pudiese someterse fácilmente a una aromatización, con el fin de conducir al (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo.

Ha resultado que el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo constituye un intermedio de síntesis ideal que responde a las exigencias requeridas para la síntesis directa a partir de 7-metoxi-1-tetralona, siendo un excelente sustrato para la etapa de aromatización.

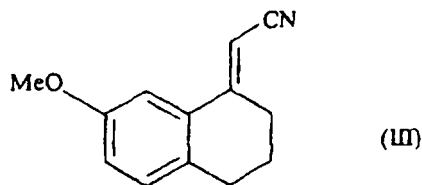
En la literatura se describen condensaciones directas de tetralonas con acetonitrilo o con derivados de acetonitrilo. En particular, la patente US 3.992.403 describe la condensación de cianometilfosfonato sobre 6-fluor-1-tetralona y la patente US 3.931.188 describe la condensación de acetonitrilo sobre tetralona conduciendo al intermedio ciano, que se utiliza directamente en la reacción siguiente.

Aplicado a la 7-metoxi-1-tetralona, la condensación del acetonitrilo conduce a una mezcla de isómeros "exo", mayoritariamente, y "endo" según la figura 1:



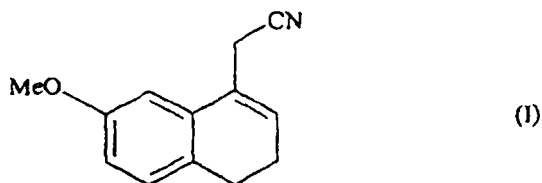
donde la obtención de una mezcla de este tipo requiere condiciones de aromatización posteriores drásticas no compatibles con las exigencias industriales para continuar con la síntesis de agomelatina.

La Firma solicitante ha puesto ahora a punto un nuevo procedimiento de síntesis industrial que permite obtener el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo de forma reproducible y sin necesidad de una purificación laboriosa, en particular libre de la impureza "exo" de fórmula (III):

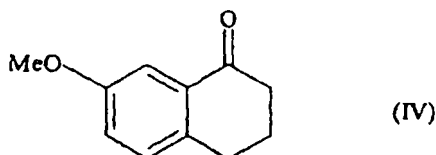


que no puede someterse a una reacción de aromatización en condiciones operativas compatibles con las exigencias industriales, con el fin de continuar con la síntesis de agomelatina.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



caracterizado porque se hace reaccionar 7-metoxi-1-tetralona, de fórmula (IV):



ES 2 298 964 T3

con ácido cianoacético, de fórmula (V):



10 en condiciones de eliminación del agua formada, en presencia de una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (VI):



20 en la cual R y R', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo(C₃-C₁₀) lineal o ramificado, un grupo arilo no sustituido o sustituido o un grupo arilalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido,

para conducir al compuesto de fórmula (I) después de filtración y lavado con una solución básica, compuesto de fórmula (I) que se aísla en forma de un sólido después de la recristalización,

25 entendiéndose que:

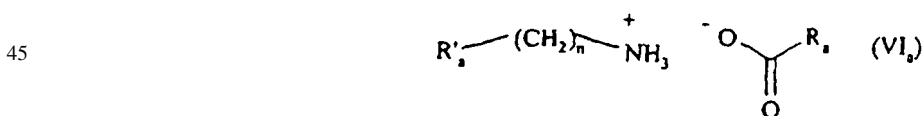
- por arilo se entiende un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,
 - el término "sustituido" atribuido a las expresiones "arilo" y "arilalquilo" significa que la parte aromática de estos grupos puede estar sustituida con 1 a 3 grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxilo y alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado.
- 30

Más en particular, el agua formada se elimina por destilación. Preferentemente se utiliza un disolvente de reacción con una temperatura de ebullición superior o igual a la del agua y, en especial, que forme un azeótropo con el agua, por ejemplo xileno, tolueno, anisol, etilbenceno, tetracloroetileno, ciclohexeno o mesitileno.

35

De forma preferente, la reacción se lleva a cabo a reflujo de tolueno o de xileno, y especialmente a reflujo de tolueno.

40 Ventajosamente, uno de los grupos R ó R' del catalizador utilizado representa un grupo alquilo(C₃-C₁₀) lineal o ramificado y el otro representa un grupo arilo o arilalquilo. En particular, un catalizador preferente es aquel de fórmula (VI_a):



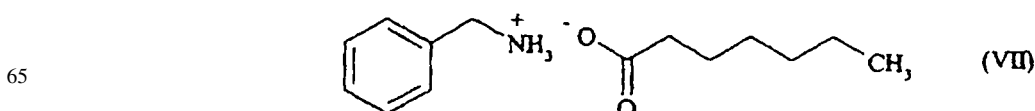
50 donde R'_a representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados, n equivale a 0 ó 1 y R_a representa un grupo alquilo(C₃-C₁₀) lineal.

Muy ventajosamente, R'_a representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido y en especial un grupo fenilo no sustituido.

55 El grupo R_a preferete es el grupo hexilo.

Ventajosamente, n equivale a 1.

60 El catalizador preferente utilizado en el procedimiento según la invención es heptanoato de bencilamonio, de fórmula (VII):



ES 2 298 964 T3

Ventajosamente, el compuesto de fórmula (I) se obtiene después de filtración y lavado con una solución básica orgánica o inorgánica, tal como NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Sr(OH)₂ o NH₄OH, y en especial con una solución de hidróxido de sodio.

5 Este procedimiento es particularmente interesante por los motivos siguientes:

- permite obtener a escala industrial el compuesto “endo” de forma exclusiva. Este resultado es completamente sorprendente cuando se considera la literatura respecto a este tipo de reacción, donde en su mayoría se tiene en cuenta la obtención de mezclas “exo”/“endo” (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Este resultado se deriva de utilizar en la reacción un catalizador de fórmula (VI) en lugar de los acetatos de amonio habitualmente utilizados en estas reacciones (Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890).
- el porcentaje de transformación obtenido es muy elevado, superior al 97%, contrariamente a lo que se ha podido observar con la utilización de ácido acético, donde este porcentaje no sobrepasa el 75%.

15 El compuesto de fórmula (I) así obtenido es nuevo y es útil como intermedio de síntesis de agomelatina, donde se somete a una reacción de aromatización seguida de una reacción de reducción y posteriormente de acoplamiento con anhídrido acético.

20 Los ejemplos dados a continuación ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Ejemplo 1

(7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

25 En un reactor de 670 l se introducen 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno, en presencia de 12,7 kg de bencilamina. El medio se lleva a reflujo. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la solución se enfría y se filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno, entonces el filtrado obtenido se lava con una disolución de hidróxido sódico 2N y luego con agua hasta neutralidad. Después de evaporación del disolvente, el sólido obtenido se recristaliza en una mezcla etanol/agua (80/20) para conducir al producto del título con un rendimiento del 90% y una pureza química superior al 99%.

Punto de fusión: 48-50°C

35 Ejemplo 2

(7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo

40 En un reactor de 670 l se introducen 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno, en presencia de 11,0 kg de anilina. El medio se lleva a reflujo. Cuando todo el sustrato de partida ha desaparecido, la solución se refrigera y filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno, entonces el filtrado obtenido se lava con una disolución de hidróxido sódico 2N y luego con agua hasta neutralidad. Después de evaporación del disolvente, el sólido obtenido se recristaliza en una mezcla etanol/agua (80/20) para conducir al producto del título con un rendimiento del 87% y una pureza química superior al 99%.

45 *Punto de fusión:* 48-50°C

50

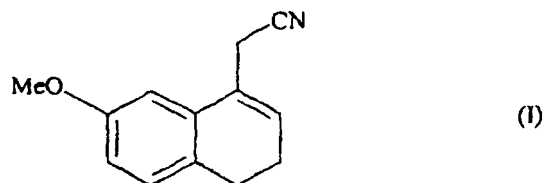
55

60

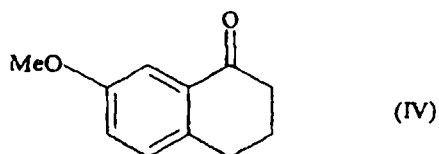
65

REIVINDICACIONES

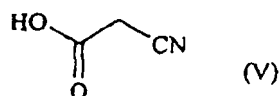
1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):



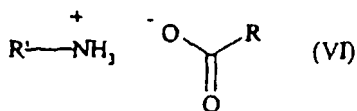
15 **caracterizado** porque se hace reaccionar 7-metoxi-1-tetralona, de fórmula (IV):



25 con ácido cianoacético, de fórmula (V):



35 en condiciones de eliminación del agua formada, en presencia de una cantidad catalítica del compuesto de fórmula (VI):



45 en la cual R y R', idénticos o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo(C₃-C₁₀) lineal o ramificado, un grupo arilo no sustituido o sustituido o un grupo arilalquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado no sustituido o sustituido,

para conducir al compuesto de fórmula (I) después de filtración y lavado con una solución básica,

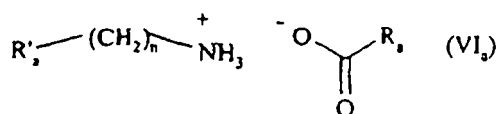
45 compuesto de fórmula (I) que se aísla en forma de sólido después de recristalización,

entendiéndose que:

- por arilo se entiende un grupo fenilo, naftilo o bifenilo,
- el término "sustituido" atribuido a las expresiones "arilo" y "arilalquilo" significa que la parte aromática de estos grupos puede estar sustituida con 1 a 3 grupos, idénticos o diferentes, seleccionados entre alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, hidroxilo y alcoxi(C₁-C₆) lineal o ramificado.

55 2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo a reflujo de tolueno.

3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el catalizador utilizado es el compuesto de fórmula (VI_a):



65 en la cual R'_a representa un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o varios grupos alquilo(C₁-C₆) lineales o ramificados, n equivale a 0 ó 1 y R_a representa un grupo alquilo(C₃-C₁₀) lineal.

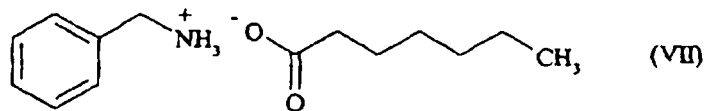
ES 2 298 964 T3

4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R representa un grupo hexilo.

5. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R' representa un grupo bencilo.

6. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el catalizador utilizado es heptanoato de bencilamonio, de fórmula (VII):

10



15

7. Compuesto de fórmula (I) que es el (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil)acetonitrilo, útil como intermedio en la síntesis de agomelatina.

20. Procedimiento de síntesis de agomelatina a partir del compuesto de fórmula (I), **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (I) se obtiene por el procedimiento de síntesis según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y porque se somete a una reacción de aromatización seguida de una reacción de reducción y posterior acoplamiento con anhídrido acético.

25

30

35

40

45

50

55

60

65