



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104684

(13) C2

(51) МПК

C07C 233/18 (2006.01)

C07C 231/06 (2006.01)

C07C 231/12 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 00117	(72) Винахідник(и):	Жанг Пенг (CN), Хуанг Йу (CN), Йуан Жедонг (CN), Шан Ханбін (CN), Йу Ксіонг (CN)
(22) Дата подання заявки:	08.06.2011	(73) Власник(и):	ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex, France (FR)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2014	(74) Представник:	Петошевич Діна Анатоліївна, реєстр. №284
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	201010197370.0	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	CN 1293048 C, 03.01.2007 CN 1680296 A, 12.10.2005 CN 101486665 A, 22.07.2009 CHU Guohua et al. Synthesis of naphthalenic melatonin receptor ligands, synthetic com. 2001, Vol. 31, No. 4, pages 621-629
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.06.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.02.2013, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2014, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/CN2011/075438, 08.06.2011		

(54) ПРОМІЖНА СПОЛУКА ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ АГОМЕЛАТИНУ (ВАРІАНТИ) І СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ)**(57) Реферат:**

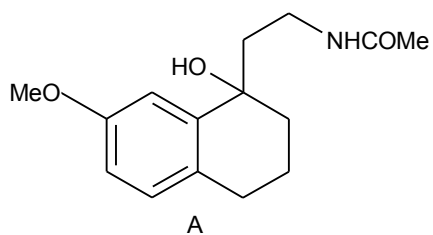
Даний винахід стосується проміжних сполук для приготування агомелатину, а також способів їх приготування.

Проміжною сполукою за даним винаходом для приготування агомелатину є сполука А, яка показана у нижченаведеній формулі.

Також надані дві нові проміжні сполуки. Під час використання цих нових проміжних сполук для приготування агомелатину ними просто маніпулювати, ці сполуки є добре контрольованими, з високим ступенем чистоти, без складних операцій, таких як ректифікація і розділення за допомогою колонкової хроматографії, а також вони є придатними для промислового виробництва. Між тим, сам спосіб приготування двох нових проміжних сполук є простим і дає високий вихід, використовуючи тільки найчастіше використовуваний 7-метокситетралон як первинний початковий матеріал, і проходить один етап реакції для

UA 104684 C2

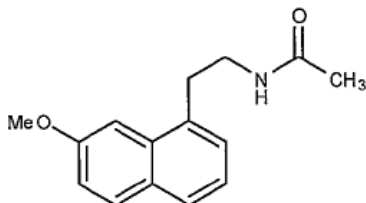
одержання проміжних сполук з наступним ще одним етапом перетворення проміжних сполук на бажаний продукт - агомелатин. Вищезазначені реакційні процеси значно спрощуються, вихід реакції покращується і долаються труднощі очищення попереднього способу, порівняно з існуючими способами приготування агомелатину. Зазвичай вихід згідно з даним винаходом становить більше 70 %.



Винахід стосується проміжних сполук для приготування агомелатину, а також способів їх приготування.

Рівень техніки

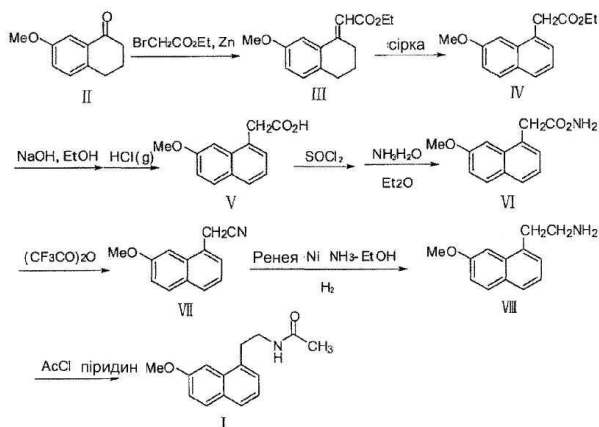
Агомелатин має хімічну структуру, продемонстровану Формулою (I), з хімічною назвою N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід і торговою назвою Вальдоксан. Він має подвійні фармакологічні властивості і є не тільки агоністом рецепторів мелатонінергічної системи, але і антагоністом рецептора 5HT_{2C}. Зазначені властивості забезпечують активність у центральній нервовій системі, зокрема, у лікуванні значної депресії, сезонних афективних розладів, порушень сну, серцево-судинних захворювань, захворювань системи травлення, безсоння і втоми, викликаних зміною часових поясів, порушень апетиту і ожиріння. Це перша антидепресивна речовина мелатонінового типу, яка може ефективно лікувати депресивні розлади, покращувати параметри сну і підтримувати статеві функції. Вона була схвалена ЄС 24 лютого 2009 року під торговою назвою Вальдоксан®/Тиманакс®.



I

Беручи до уваги фармацевтичне значення цієї сполуки, дуже важливо одержувати цю сполуку за допомогою ефективного промислового синтетичного способу, який може бути легко конвертованим у великомасштабне виробництво у галузі, і одержати агомелатин з достатнім виходом і високим ступенем чистоти.

Було зареєстровано багато способів синтезу агомелатину, які умовно можна розділити на чотири типи, в яких всі початкові матеріали є сполуками формули (II). Європейський опис винаходу до патенту EP0447285 повідомив про спосіб одержання агомелатину (I): взаємодія 7-метокси-тетралону (II) з етил бромацетатом в реакції Реформатського, а потім дегідро-ароматизація із сіркою для одержання етилового ефіру (7-метокси-1-нафтил) оцтової кислоти (IV) з наступним гідролізом, ациловим хлоруванням, амоніфікацією, обезводненням і відновленням з виходом сполуки (VIII), яку наприкінці ацетилюють, щоб одержати агомелатин (I), як показано нижче:



Однак, у наведеному вище способі є деякі недоліки, які включають:

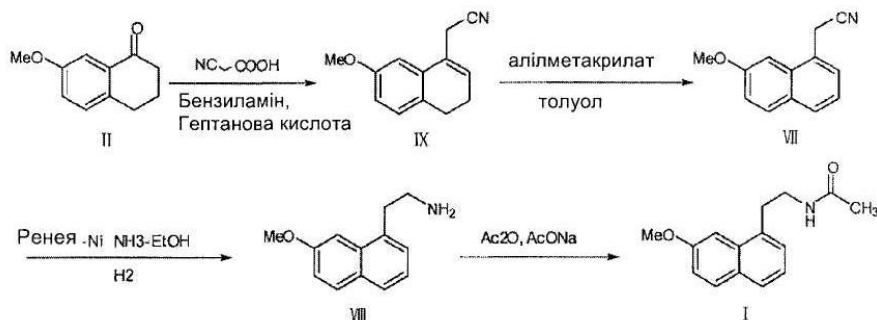
(1) для синтезу 2-(7-метокси-1-нафтил)етиламіну необхідно вісім етапів, що надає середній вихід менше 30 %;

(2) під час конвертування вищезгаданого способу у промисловий масштаб стає важко проводити реакції в основному через погану відтворюваність першого етапу; перший етап включає взаємодію 7-метокси-тетралону (II) з етил бромацетатом відповідно до реакції Реформатського для виробництва етил (7-метокси-3,4-дигідронафталін-1(2H)-іліден)ацетату, який як розчинник потребує бензол; враховуючи фактори навколишнього середовища, вищезгаданий етап не відповідає вимогам великомасштабного виробництва; і

(3) наступний етап ароматизації етил (7-метокси-3,4-дигідронафталін-1(2H)-іліден)ацетату звичайно є неповним і після омилення часто призводить до одержання суміші, з якої важко

відокремити чистий продукт (IV).

Китайський опис винаходу до патенту CN1680284 повідомив про інший спосіб синтезу агомелатину: взаємодія 7-метокси-тетралону (II) з ціано-оцтовою кислотою надає проміжну сполуку (IX), проміжну сполуку (IX) піддають дегідрогенізації у присутності каталізатора гідрогенізації Pd-C з алілметакрилатом як дегідрогенізуючою речовиною з наступним відновленням для одержання сполуки (VIII), і, наприкінці, сполуку (VIII) перетворюють на агомелатин (I) за допомогою ацетилювання. Загальний вихід становить приблизно 72 %, як продемонстровано нижче:

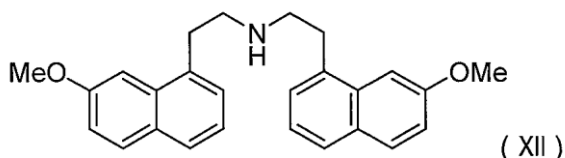


У наведеному вище способі є деякі недоліки:

(1) у реакційному шляху використовуються деякі канцерогенні речовини, наприклад, високотоксична каталітична система бензиламін/гептанова кислота використовується у перетворенні формули (II) на формулу (IX);

(2) під час перетворення формули (IX) на формулу (VII) як дегідрогенізуючу речовину використовують пропіл метакрилат, в результаті чого відбувається сильне забруднення навколишнього середовища, крім того, виявилось, що цей етап реакції насправді дає низький вихід і є важким для відтворення; і

(3) у процесі гідрогенізації під час перетворення формули (VII) на формулу (VIII) утворюється побічний продукт, що має формулу (XII); оскільки побічний продукт за характером схожий на бажаний продукт, і цей етап є передостаннім етапом, бажаний продукт важко очистити і втрати виходу після перекристалізації є великими.



Враховуючи лікувальну цінність і хороші ринкові перспективи агомелатину, важливо синтезувати сполуку з формулою (I) ефективним для індустріалізації чином.

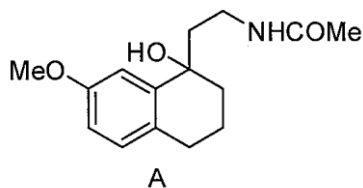
Опис винаходу

Однією метою цього винаходу є надання двох нових проміжних сполук для приготування агомелатину. Під час використання цих нових сполук для приготування агомелатину ними просто маніпулювати і легко обробляти (без складних операцій, таких як ректифікація і розділення за допомогою колоночної хроматографії), ці сполуки є добре контрольованими, з високим ступенем чистоти і виходу і є придатними для промислового виробництва.

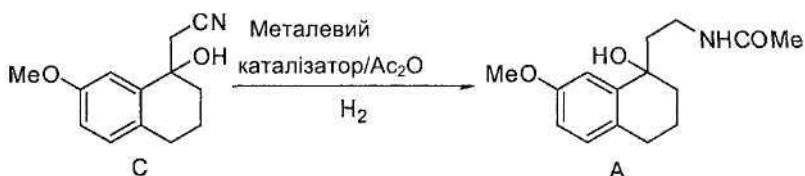
Іншою метою цього винаходу є створення способів приготування двох вищезазначених проміжних сполук і їх застосування.

З цією метою в даному винаході використовуються наступні технічні розчини.

Використовується сполука з формулою (A):

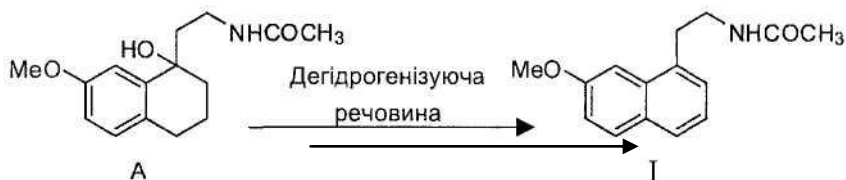


Спосіб приготування сполуки з формулою (A) являє собою відновлювальне ацилювання сполуки з формулою (C) за умови каталітичної гідрогенізації у присутності оцтового ангідриду.



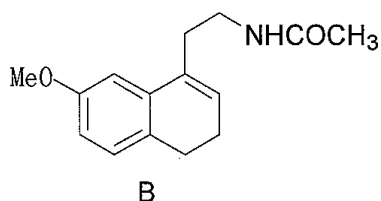
Каталізатор, який використовують у перетворенні сполуки з формулою (C) на сполуку з формулою (A), є звичайним металевим каталізатором, таким як активований кобальт, активований нікель (Ni), переважно - Ренея-Ni; кількість каталізатора може становити 0,1-0,3 частки від кількості сполуки C за масою; кількість оцтового ангідриду становить 1-3 частки від молярної кількості сполуки C, переважно - 1-1,3 частки. Органічний розчинник, який використовується у цій реакції, є звичайно використовуваним органічним розчинником, таким як діоксан, ТГФ, ацетонітрил або оцтовий ангідрид, переважно - ТГФ. Оптимальна температура реакції становить 10-50 °С, переважно - 20-30 °С. Час реакції залежить від виявленої повної витрати реагентів, зазвичай становить 6-12 годин. Після завершення реакції процедура обробки реакційної суміші може бути виконана відповідно до загальноприйнятих у даній галузі техніки способів.

Спосіб приготування агомелатину з використанням сполуки A, наданий в даному винаході, включає обезводнення і ароматизацію сполуки A для одержання бажаного продукту з формулою I:

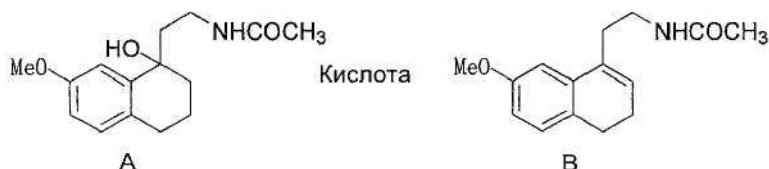


У перетворенні сполуки A на сполуку I шляхом ароматизації, як продемонстровано вище, дегідрогенізуюча речовина переважно являє собою дихлоро-диціанобензохінон (ДДХ), кількість вищезгаданої дегідрогенізуючої речовини переважно становить 1-3 частки від молярної кількості сполуки A, більш переважно - 1-1,3 частки. Органічний розчинник, який використовується в цій реакції, є звичайно використовуваним органічним розчинником, наприклад, одним із толуолу, діоксану, ТГФ, ацетонітрилу або крижаної оцтової кислоти, або будь-якої їх суміші, переважно - суміші толуолу і крижаної оцтової кислоти, суміші ацетонітрилу і крижаної оцтової кислоти, або крижаною оцтовою кислотою. Кількість вищезгаданого органічного розчинника звичайно становить 10-50 мл/г сполуки A. Температура реакції переважно становить 30-150 °С, більш переважно - 50-100 °С. Час реакції залежить від виявленої повної витрати реагентів, зазвичай становить від 30 хвилин до 12 годин. Після завершення реакції процедура обробки реакційної суміші може бути виконана відповідно до загальноприйнятих у даній галузі техніки способів.

Використовується сполука з формулою (B):

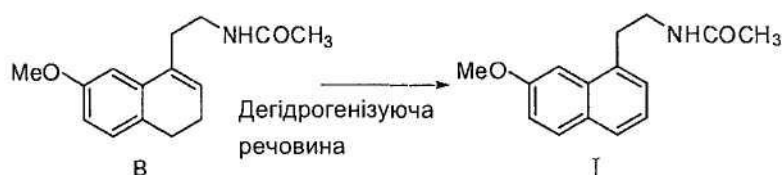


Способом приготування сполуки з формулою (В) є обезводнення сполуки А в кислих умовах:



- 5 Кислота, яка використовується у перетворенні сполуки А на сполуку В, є звичайно використовуваною кислотою, такою як галогеноводнева кислота, сірчана кислота, оцтова кислота тощо. Органічний розчинник, який використовується, є звичайно використовуваним органічним розчинником, таким як спирти, діоксан, ТГФ або ацетонітрил, переважно - спиртовим розчинником, наприклад, етилацетатом, ацетоном тощо. Кількість вищезгаданого органічного розчинника звичайно становить 10-50 мл/г сполуки А. Температура реакції зазвичай становить - 20-40 °С, переважно - 0-30 °С. Час реакції залежить від виявленої повної витрати реагентів, зазвичай становить 1-3 години. Після завершення реакції процедура обробки реакційної суміші може бути виконана відповідно до загальноприйнятих у даній галузі техніки способів.

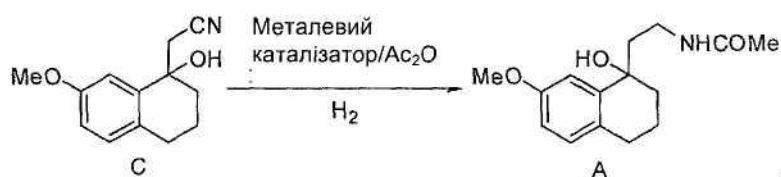
- 10 Спосіб приготування агомелатину з використанням сполуки В, наданий в даному винаході, включає реакцію сполуки В з дегідрогенізуючою речовиною для одержання бажаного продукту з формулою І:



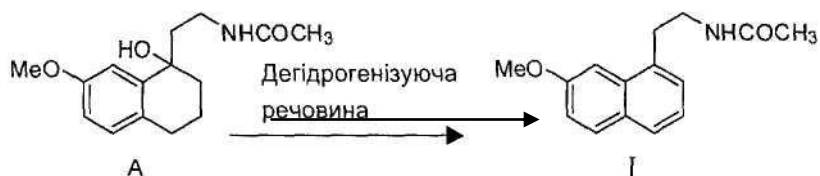
- 20 У перетворенні сполуки В на сполуку І дегідрогенізуюча речовина переважно являє собою дихлоро-диціанобензохінон (ДДХ), кількість вищезгаданої дегідрогенізуючої речовини переважно становить 1-3 частки від молярної кількості сполуки В, більш переважно - 1-1,3 частки. Органічний розчинник, який використовується в цій реакції, є звичайно використовуваним органічним розчинником, таким як дихлорметан, діоксан, ТГФ, ацетонітрил, крижана оцтова кислота тощо, переважно - дихлорметан або толуол. Кількість вищезгаданого органічного розчинника звичайно становить 10-50 мл/г сполуки В. Температура реакції переважно становить 0-50 °С, більш переважно 10-30 °С. Час реакції залежить від виявленої повної витрати реагентів, зазвичай становить від 30 хвилин до 6 годин. Після завершення реакції процедура обробки реакційної суміші може бути виконана відповідно до загальноприйнятих у даній галузі техніки способів.

- 30 Спосіб приготування агомелатину включає наступні етапи:

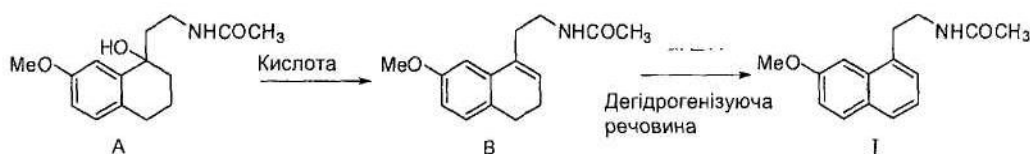
а. відновлювальне ацилювання сполуки С за умови каталітичної гідрогенізації і у присутності оцтового ангідриду для одержання сполуки А



б. обезводнення і ароматизація сполуки А з дегідрогенізуючою речовиною для одержання бажаного продукту з формулою І

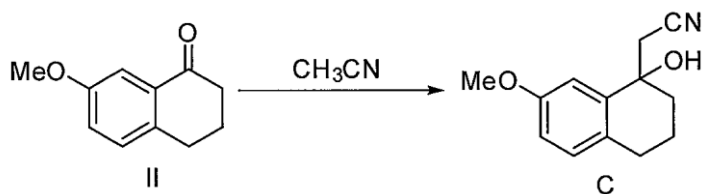


- 5 У способі приготування агомелатину, згідно із даним винаходом, ми також можемо використовувати наступний шлях, який включає спочатку дегідратацію сполуки А в кислих умовах з одержанням сполуки В, а потім реакцію сполуки В з дегідрогенізуючою речовиною для одержання бажаного продукту з формулою І



10

Проміжна сполука формули С може бути зроблена шляхом конденсації формули ІІ і ацетонітрилу у присутності каталізатора



- 15 Каталізатором, що використовується у перетворенні сполуки з формулою ІІ на сполуку з формулою (С), є бутиллітій. І кількість каталізатора, і кількість ацетонітрилу становить 1-3 частки від молярної кількості сполуки ІІ, переважно 1-1,3 частки. Органічний розчинник, який використовується в цій реакції, являє собою безводний органічний розчинник, такий як діоксан, ТГФ тощо, який потребує обробки для обезводнення або може бути придбаним безпосередньо у комерційних постачальників. Кількість вищезгаданого органічного розчинника звичайно становить 5-20 мл/г сполуки ІІ. Оптимальна температура реакції становить від -80 °С до -50 °С, переважно - від -70 °С до -60 °С. Час реакції залежить від виявленої повної витрати реагентів, зазвичай становить від 1 хвилини до 3 годин. Після завершення реакції процедура обробки реакційної суміші може бути виконана відповідно до загальноприйнятих у даній галузі техніки способів.

- 25 Сполуку С також можна одержати згідно зі способами, описаними у відповідній літературі, такий як Journal of Medicinal Chemistry, 1976, 19(6), 803.

Реагенти і початкові матеріали, що використовуються у даному винаході, якщо не зазначене інше, є комерційно доступними.

Перевагами даного винаходу є:

- 30 винахід надає дві нові проміжні сполуки; коли ми використовуємо ці нові сполуки для приготування агомелатину, ними просто маніпулювати і легко обробляти, без складних операцій, таких як ректифікація і розділення за допомогою колонкової хроматографії, ці сполуки є добре контрольованими, з високим ступенем чистоти і є придатними для промислового виробництва. Між тим, сам спосіб приготування двох нових проміжних сполук є простим і дає високий вихід, використовуючи тільки найчастіше використовуваний 7-метокси-тетралон (ІІ) як первинний початковий матеріал, і проходить один етап реакції для одержання проміжних сполук з наступним ще одним етапом перетворення проміжних сполук на бажаний продукт - агомелатин. Вищезазначені реакційні процеси значно спрощуються, вихід реакції покращується, і долаються труднощі попереднього способу в очищенні, порівняно з існуючими способами приготування агомелатину. Зазвичай вихід, згідно з даним винаходом, становить більше 70 %.

Приклади

Наступні приклади використовуються для подальшої ілюстрації даного винаходу, але вони не призначені для обмеження обсягу винаходу будь-яким чином.

Приклад 1:

1) Синтез 2-(1-гідроксил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)- ацетонітрилу (сполука С)

У реакційну посудину додають ацетонітрил (19,0 мл) і безводний ТГФ (50 мл), охолоджують до -70 °С сухим льодом/етанолом, потім повільно краплями додають розчин п-бутиллітію в п-гексані (2,5 М, 142,0 мл). Після перемішування протягом півгодини за цієї температури розчин сполуки II (44,6 г) у безводному ТГФ (300 мл) додають повільно краплями і перемішують протягом 1 год. за тієї ж температури. Реакцію гасять додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію (700 мл), екстрагують етилацетатом (350 мл х 3). Органічні шари об'єднують, промивають насиченим водним розчином NaCl (350 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують, щоб одержати жовтуватий названий у заголовку продукт (54,3 г). Вихід: 98,3 %.

Приклад 2:

2) Синтез N-[2-(1-гідроксил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)- етил]ацетаміду (сполука А)

Сполуку С (54,3 г) розчиняють в ТГФ (500 мл) і потім додають оцтовий ангідрид (33,1 г) і Ренея-Ni (10 г). Реакційну суміш гідрогенізують під тиском водню, який підтримується на рівні 1,1 Мпа, за температури 30 °С до завершення реакції. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і концентрують для видалення ТГФ. Залишок розбавляють етилацетатом (500 мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (150 мл), водою (150 мл) і насиченим водним розчином NaCl (150 мл). Одержану органічну фазу висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, щоб одержати жовтуватий продукт А (56,0 г). Вихід: 85 %

¹HЯМР(CDCl₃) δ: 1,77-1,98 (м, 4Н), 1,92 (с, 3Н), 2,01-2,11 (м, 2Н), 2,28 (с, 0Н), 2,67-2,77 (м, 2Н), 3,28-3,50 (м, 2Н), 3,80 (с, 3Н), 6,32 (с, NH), 6,74-7,27 (м, 3Н).

ESI-MS (m/z): 286,1 (M+Na).

Т. пл.: 106-109 °С.

Приклад 3:

3) Синтез N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду (сполука І)

Сполуку А (56,0 г) розчиняють в толуолі (500 мл) та оцтовій кислоті (50 мл), додають ДДХ (53,2 г) і суміш нагрівають за температури 40 °С протягом приблизно 5 год. Після завершення реакції суміш фільтрують і фільтрат промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (250 мл х 2), водою (250 мл) і насиченим водним розчином NaCl (250 мл). Одержану органічну фазу висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок перекристалізують із суміші етанол-вода (1:1), висушують в сушильній шафі, щоб одержати названий у заголовку продукт у вигляді білого порошку (43,8 г). Вихід: 85 %.

¹HЯМР(CDCl₃) δ: 1,922 (с, 3Н), 3,21-3,24 (т, 2Н), 3,56-3,61(к, 2Н), 3,96 (с, 1Н), 7,14-7,16 (к, 1Н), 7,22-7,26 (м, 2Н), 7,46-7,47 (м, 1Н), 7,64-7,67 (м, 1Н), 7,72-7,74 (д, 1Н).

ESI-MS(m/z): 244,14 (M+H).

Приклад 4:

1) Синтез 2-(1-гідроксил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)- ацетонітрилу (сполука С)

У реакційну посудину додають ацетонітрил (9,5 мл) і безводний ТГФ (25 мл), охолоджують до -70 °С сухим льодом/етанолом, потім повільно краплями додають розчин п-бутиллітію в п-гексані (2,5 М, 71,0 мл). Після перемішування протягом півгодини за цієї температури додають повільно краплями розчин сполуки II (22,3 г) у безводному ТГФ (150 мл) і перемішують протягом 1 год. за тієї ж температури. Реакцію гасять додаванням насиченого водного розчину хлориду амонію (350 мл), екстрагують етилацетатом (200 мл х 3). Органічні шари об'єднують, промивають насиченим водним розчином NaCl (200 мл), сушать над безводним сульфатом натрію і концентрують, щоб одержати жовтуватий названий у заголовку продукт (27,2 г). Вихід: 98,4 %.

Приклад 5:

2) Синтез N-[2-(1-гідроксил-7-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)- етил]ацетаміду (сполука А)

Сполуку С (27,2 г) розчиняють в ТГФ (250 мл) і потім додають оцтовий ангідрид (15,6 г) і Ренея-Ni (4 г). Реакційну суміш гідрогенізують під тиском водню, який підтримується на рівні 1,1 Мпа, за температури 30 °С до завершення реакції. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують і концентрують для видалення ТГФ. Залишок розбавляють етилацетатом (250 мл), промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (100 мл), водою (100 мл) і насиченим водним розчином NaCl (100 мл). Одержану органічну фазу висушують над

безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, щоб одержати жовтуватий названий у заголовку продукт (28,0 г). Вихід: 85 %.

¹HЯМР(CDCl₃) δ: 1,77-1,98 (м, 4H), 1,92 (с, 3H), 2,01-2,11 (м, 2H), 2,28 (с, 0H), 2,67-2,77 (м, 2H), 3,28-3,50 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 6,32 (с, NH), 6,74-7,27 (м, 3H).

5 ESI-МС (m/z): 286,1 (M+Na).

Т.пл.: 106-109 °C.

Приклад 6:

3) Синтез N-[2-(7-метокси-3,4-дигідро-нафталін-1-іл)етил]ацетаміду (сполука В)

10 Сполуку А (28,0 г) розчиняють в етилацетаті (300мл) з утворенням суспензії, до якої потім додають краплями концентрований розчин HCl (12 M, 13,3 мл) за кімнатної температури (КТ). Суспензія поступово стає прозорою. Реакційний розчин далі перемішують протягом 2 год. і виливають у воду (150 мл). Після розділення шарів органічну фазу промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (150 мл x 2) і насиченим водним розчином NaCl (150 мл), висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, щоб одержати названий у

15 заголовку продукт у вигляді масла (25,5 г). Вихід: 97,8 %.

¹HЯМР(CDCl₃) δ: 1,944 (с, 3H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,61-2,69 (м, 4H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 5,59 (с, NH), 5,90-5,93 (м, 1H), 6,68-7,05 (м, 3H).

ESI-МС (m/z): 268,3 (M+Na).

Приклад 7:

20 4) Синтез N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду (сполука І)

Сполуку В (25,5 г) розчиняють в дихлорметані (250 мл), порціями додають ДДХ (26,1 г) і суміш перемішують протягом ночі за КТ. Після завершення реакції суміш фільтрують і фільтрат промивають насиченим водним розчином NaHCO₃ (150 мл x 2), водою (150 мл) і насиченим водним розчином NaCl (150 мл). Одержану органічну фазу висушують над безводним сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випарюють. Залишок перекристалізують із суміші

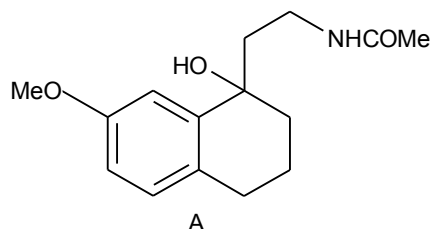
25 етанол-вода (1:1), висушують в сушильній шафі, щоб одержати білий порошок (46,4 г). Вихід: 91,8 %.

¹HЯМР(CDCl₃) δ: 1,922 (с, 3H), 3,21-3,24 (т, 2H), 3,56-3,61 (к, 2H), 3,96 (с, 3H), 5,97 (с, 1H), 7,14-7,16 (к, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,46-7,47 (м, 1H), 7,64-7,67 (м, 1H), 7,72-7,74 (д, 1H).

30 ESI-МС(m/z): 244,14 (M+H).

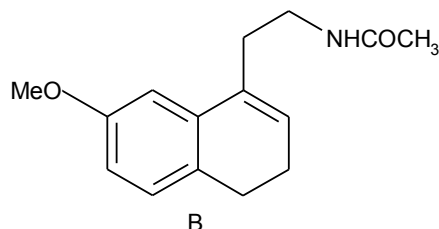
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука А наступної формули:

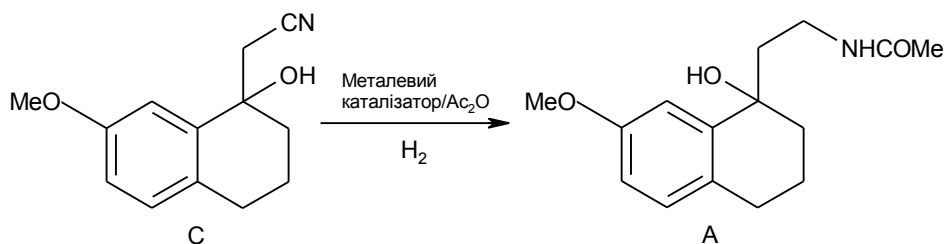


35

2. Сполука В наступної формули:



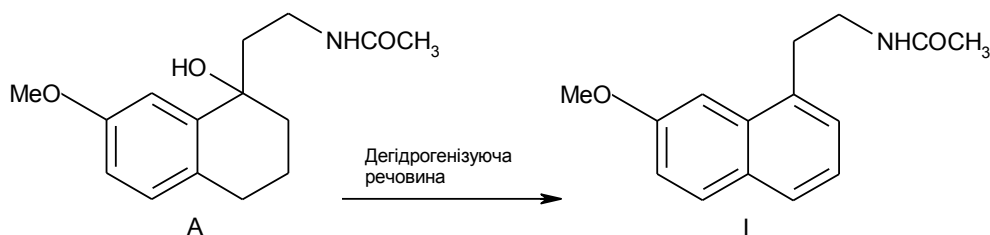
3. Спосіб одержання сполуки А за п. 1, який **відрізняється** тим, що здійснюють відновлювальне ацилювання сполуки С за умови каталітичної гідрогенізації і у присутності оцтового ангідриду



4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що вищезгаданий металевий каталізатор являє собою Ni-Ренея, кількість якого становить 0,1-0,3 частки від кількості сполуки С за масою.

5. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що кількість вищезгаданого оцтового ангідриду становить 1-1,3 частки від молярної кількості сполуки С.

6. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки А, за яким здійснюють обезводнення і ароматизацію сполуки А з одержанням бажаного продукту формули І:

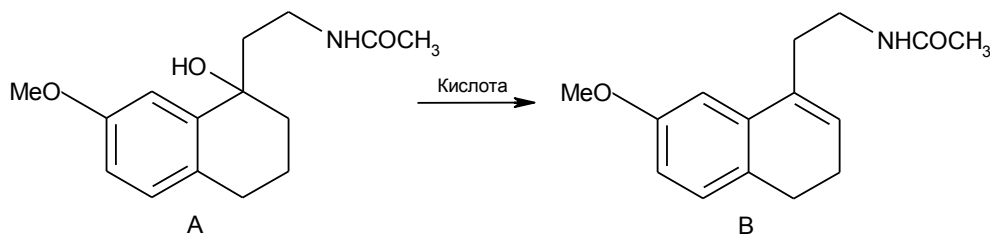


7. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки А за п. 6, який **відрізняється** тим, що дегідрогенізуюча речовина, яку використовують у вищезгаданій ароматизації, являє собою дихлородиціанобензохінон.

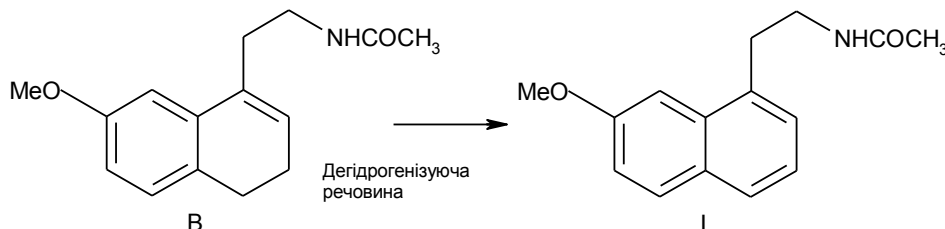
8. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки А за п. 6, який **відрізняється** тим, що кількість дегідрогенізуючої речовини становить 1-3 частки від молярної кількості сполуки А.

9. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки А за п. 6, який **відрізняється** тим, що розчинник, який використовують в реакції, являє собою суміш толуолу і льодяної оцтової кислоти або суміш ацетонітрилу і льодяної оцтової кислоти, або льодяну оцтову кислоту.

10. Спосіб одержання сполуки В за п. 2, який **відрізняється** тим, що здійснюють обезводнення сполуки А в кислих умовах:



11. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки В, за яким здійснюють взаємодію сполуки В з дегідрогенізуючою речовиною з одержанням бажаного продукту формули І:



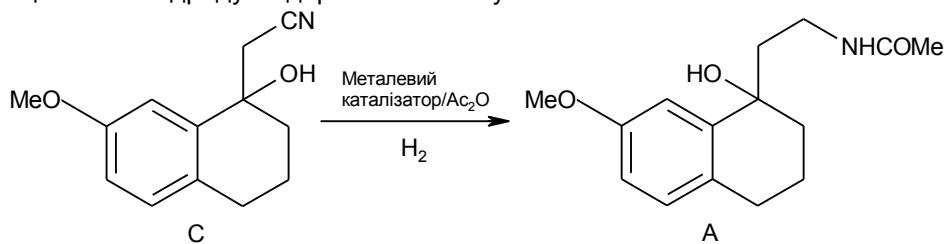
12. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки В за п. 11, який **відрізняється** тим, що вищезгадана дегідрогенізуюча речовина являє собою дихлородиціанобензохінон.

13. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки В за п. 11, який **відрізняється** тим, що кількість вищезгаданої дегідрогенізуючої речовини становить 1-3 частки від молярної кількості сполуки В.

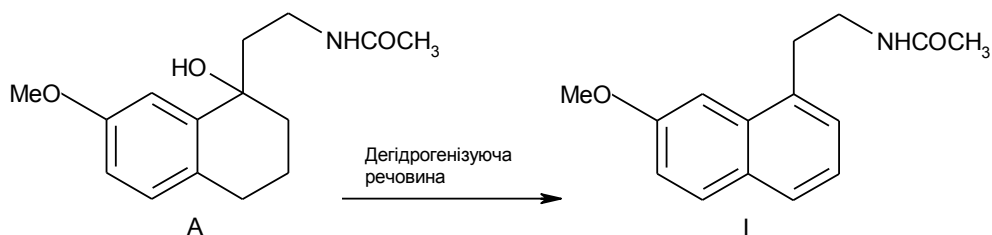
14. Спосіб одержання агомелатину з використанням сполуки В за п. 11, який **відрізняється** тим, що органічний розчинник, який використовують в реакції, являє собою дихлорметан або толуол.

15. Спосіб одержання агомелатину, за яким здійснюють наступні етапи:

1) відновлювальне ацилювання сполуки С за умови каталітичної гідрогенізації і у присутності оцтового ангідриду з одержанням сполуки А



2) обезводнення і ароматизацію сполуки А з дегідрогенізуючою речовиною з одержанням бажаного продукту формули І



16. Спосіб одержання агомелатину за п. 15, який **відрізняється** тим, що здійснюють спочатку дегідратацію сполуки А в кислих умовах з одержанням сполуки В, а потім реакцію сполуки В з дегідрогенізуючою речовиною з одержанням бажаного продукту формули І:

