



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 79623

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07B 61/00

C07C 231/00

C07C 233/18 (2007.01)

C07C 253/30 (2007.01)

C07C 255/37 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ (7-МЕТОКСИ-1-НАФТИЛ)АЦЕТОНІТРИЛУ І ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ У СИНТЕЗІ АГОМЕЛАТИНУ

1

2

(21) а200501280

(22) 11.02.2005

(24) 10.07.2007

(31) 04.01437

(32) 13.02.2004

(33) FR

(46) 10.07.2007, Бюл. №10, 2007р.

(72) Сув'є Жан-Клод, FR, Гонсалес Бланко Ісаак, ES

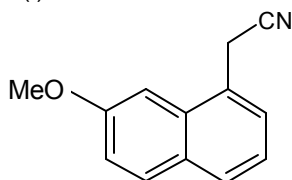
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(56) EP 0447285

US 3 992 403

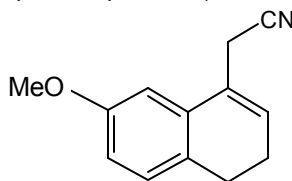
US 3 931 188

(57) 1. Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



(I),

який відрізняється тим, що (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрил формули (III):



(III)

піддають реакції з каталізатором гідрогенізації у присутності сполуки алілу, з одержанням сполуки формули (I) після фільтрування і видалення розчинника випаровуванням, сполуку формули (I) виділяють у формі твердої речовини після перекристалізації, де:

- "сполука алілу", як повинно розумітися, являє собою будь-яку молекулу, яка містить від 3 до 10 атомів вуглецю, що можуть містити в доповнення від 1 до 5 атомів кисню, і містить щонайменше одну -CH₂-CH=CH₂ групу.

2. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що реакцію проводять при нагріванні зі зворотним холодильником з толуолом.

3. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що каталізатор гідрогенізації являє собою паладій.

4. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що каталізатор гідрогенізації являє собою 5% паладій-на-вугіллі.

5. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що кількість каталізатора гідрогенізації, який використовують, складає 5% за вагою каталізатора відносно ваги субстрату.

6. Спосіб синтезу агомелатину, починаючи зі сполуки формули (I), який

відрізняється тим, що сполуку формули (I) одержують способом синтезу за будь-яким з пп.1-5 і піддають відновленню і потім сполученню з оцтовим ангідридом.

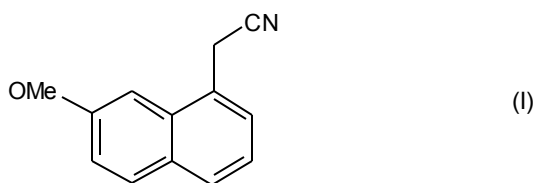
Даний винахід відноситься до способу промислового синтезу (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу і його застосування у промисловому виробництві агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу промислового синтезу сполуки формули (I):

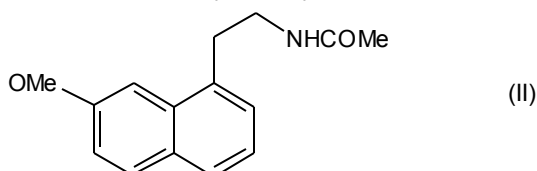
(13) C2

(11) 79623

(19) UA



Сполука формули (I), одержана відповідно до способу даного винаходу, є корисною в синтезі агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, формули (II):



Агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, володіє цінними фармакологічними властивостями.

Дійсно, він має подвійну особливість існування, з одного боку, він є агоністом рецепторів мелатонінергічної системи і, з іншого боку, антагоністом 5-HT_{2C} рецептора. Такі властивості надають активність в центральній нервовій системі і, більш конкретно, у лікуванні суворої депресії, сезонних емоційних розладів, розладів сну, серцево-судинних патологій, патологій травного тракту, безсоння і втоми, яка виникає через порушення добового ритму організму, розладів апетиту і ожиріння.

Агомелатин, його одержання і терапевтичне застосування були розкриті в [опису Європейської патентної заявки EP 0 447 285].

Беручи до уваги фармацевтичне значення цієї сполуки, важливим було спромогтись одержати її ефективним промисловим способом синтезу, який є легко транспонованим на промислові ваги і дає агомелатин з хорошим виходом і відмінною чистотою.

Опис [патентної заявки EP 0 447 285] розкриває одержання агомелатину за вісім стадій, починаючи з 7-метокси-1-тетралону, даючи середній вихід менше ніж 30%.

Цей спосіб включає дію етил бромацетату, з наступними ароматизацією і омиленням, для одержання відповідної кислоти, яку потім перетворюють в ацетамід і згодом дегідрують для одержання (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу, з наступним відновленням, а потім конденсацією ацетил хлориду.

Зокрема, одержання (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу включає шість стадій реакції і, транспонований на промислові ваги, швидко демонстрував труднощі здійснення способу, що викликаються, головним чином, проблемами відтвореності першої стадії, що складає дію етил бромацетату на 7-метокси-1-тетралон відповідно до реакції Реформатскі, даючи етил (7-метокси-3,4-дигідро-1(2H)нафталенілден)етаноат.

Крім того, наступна стадія ароматизації етил (7-метокси-3,4-дигідро-1(2H)-нафталенілден)етаноату часто була незавершеною і в результаті давала, після омилення, суміші продуктів, які важко очищувати.

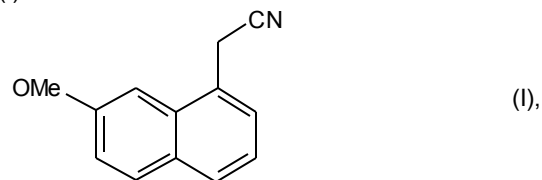
Література описує одержання (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу в трьох стадіях, починаючи з 7-метокси-1-тетралону, дією LiCH₂CN, з наступною дегідрогенізацією з DDQ (2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон) і нарешті дегідруванням в кислотному середовищі (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Повний вихід є середнім (76%), однак, і зокрема DDQ, використаний в реакції дегідрогенізації і нагріванні бензолу зі зворотним холодильником, необхідним на третій стадії, не відповідають промисловим вимогам стосовно вартості і навколишнього середовища.

Заявник в даний момент розробив новий спосіб промислового синтезу, який в результаті дає, відтворюваним чином і без необхідності важкого очищення, агомелатин чистоти, сумісної з його використанням як фармацевтичне активного інгредієнта.

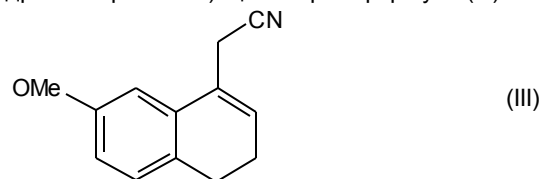
Альтернативою до складностей, які зустрічаються у способі, розкритому в описі патентної заявки EP 0 447 285, було вважати ароматизацію субстрату такою, що не вимагає сильнодіючих умов і дозволяє використання реактивів, сумісних з промисловими вимогами щодо вартості і навколишнього середовища.

Заявник в даний момент розробив новий спосіб промислового синтезу, який дозволяє одержати (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрил з можливістю відтворення і без необхідності у важкому очищенні.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до способу промислового синтезу сполуки формули (I):



який відрізняється тим, що (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрил формули (III):



піддають реакції з каталізатором гідрогенізації у присутності сполуки алілу, для одержання сполуки формули (I) після фільтрування і видалення розчинника випаровуванням, сполуку формули (I) якої виділяють у формі твердої речовини після перекристалізації,

де:

- "сполука алілу", як повинно розумітись, являє собою будь-яку молекулу, яка містить від 3 до 10 атомів вуглецю, що можуть містити в доповнення від 1 до 5 атомів кисню, і містить щонайменше одну -CH₂-CH=CH₂ групу.

Переважно, реакцію проводять при нагріванні зі зворотним холодильником толуолу або ксилолу і, більш конкретно, при нагріванні зі зворотним холодильником толуолу.

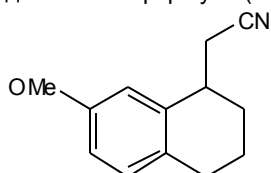
Каталізатор, який переважно використовують, являє собою каталізатор або у формі оксиду або підтримуваний як, наприклад, паладій, платина, нікель, Al_2O_3 і, більш конкретно, паладій. Переважно, буде використано від 1 до 20% паладію-на-вуглеці, і більш конкретно від 5% або 10% паладію-на-вуглеці. Переважно, паладій-на-вуглеці буде використаний у кількості від 1 до 10% за вагою каталізатора відносно ваги субстрату, і більш конкретно 5%.

Водневий акцептор, переважно використаний, являє собою сполуку алілу і, більш конкретно, аліл акрилат або ефір аліл гліцидилу. Переважний аліл акрилат способу відповідно до даного винаходу являє собою аліл метакрилат.

Цей спосіб представляє конкретний інтерес з наступних причин:

- використання каталізатора гідрогенізації у присутності сполуки алілу є цілком сумісним з промисловими вимогами щодо вартості і навколишнього середовища, на відміну від хінонів, які в даний момент використовуються,

- до того ж, він дозволяє сполуку формули (I), виключно, зокрема вільну від відповідного продукту відновлення формули (IV):



(IV),

одержати на промислових вагах,

- нарешті, ступені перетворення, що спостерігаються, є високими, перевищуючи 90%.

Одержану таким чином сполуку формули (I), якщо необхідно, піддають відновленню і потім зв'язуванню з оцтовим ангідридом, для одержання агомелатину.

Приклади, вказані нижче, ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Приклад 1: (7-Метокси-1-нафтил)ацетонітрил

В 670-літровий реактор вміщують 12,6 кг 5% паладію-на-вуглеці в толуолі, який нагрівають зі зворотним холодильником; потім додають 96,1 кг (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрилу, розчиненого в толуолі, а також 63,7 кг аліл метакрилату. Реакцію продовжують при нагріванні зі зворотним холодильником з наступною парофазною хроматографією. Коли весь вихідний субстрат зникає, реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і потім фільтрують. Після видалення толуолу випаровуванням, одержаний твердий залишок перекристалізують з суміші етанол/вода (80/20), для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 91% і хімічною чистотою, яка перевищує 99%.

Точка плавлення: 83°C.