



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 79479

(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)АЦЕТОНИТРИЛУ І ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ У СИНТЕЗІ АГОМЕЛАТИНУ

1

2

(21) а200501278

(22) 11.02.2005

(24) 25.06.2007

(31) 04.01438

(32) 13.02.2004

(33) FR

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Сувье Жан-Клод, FR, Гонсалес Бланко Ісаак, ES

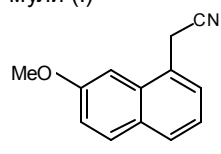
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(56) EP 0447285

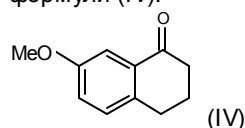
US 3 992 403

US 3 931 188

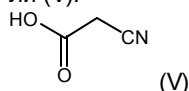
(57) 1. Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



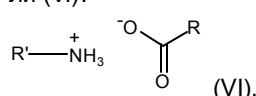
який відрізняється тим, що 7-метокси-1-тетралон формули (IV):



піддають реакції з ціанооцтовою кислотою формули (V):

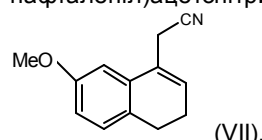


в умовах, коли воду, що утворилась, видаляють, у присутності каталітичної кількості сполуки формули (VI):



де R і R', які можуть бути однаковими або відрізнятися, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C3-C10)алкільну групу, незаміщену або заміщену арильну групу, або незаміщену або заміщену лі-

нійну або розгалужену арил(C1-C6)алкільну групу, з одержанням, після фільтрування і промивання основним розчином, (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрилу формули (VII):



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

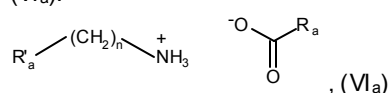
- арил, як повинно розумітися, означає фенільну, нафтильну або біфенільну групу,

- термін "заміщений", що визначає терміни "арил" і "арилалкіл", означає, що ароматична частина цих груп може бути заміщена від 1 до 3 однаковими або різними групами, вибираними з лінійного або розгалуженого (C1-C6)алкілу, гідрокси і лінійного або розгалуженого (C1-C6)алкокси,

- "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 перетворення сполуки формули (IV) у сполуку формули (VII) проводять при нагріванні зі зворотним холодильником з толуолом.

3. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який відрізняється тим, що каталізатор, залучений для перетворення сполуки формули (IV) у сполуку формули (VII), являє собою каталізатор формули (VIa):



(13) C2

(11) 79479

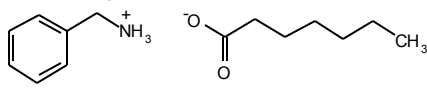
(19) UA

де R'а являє собою фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або більше лінійною або розгалуженою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільними групами, n являє собою 0 або 1, і R<sub>a</sub> являє собою лінійну (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)алкільну групу.

4. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який **відрізняється** тим, що R являє собою гексильну групу.

5. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який **відрізняється** тим, що R' являє собою бензильну групу.

6. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який **відрізняється** тим, що каталізатор, використаний для перетворення сполуки формули (IV) у сполуку формули (VII), являє собою гептаноат бензиламонію формули (VIII):



(VIII).

7. Сполука формули (VII), яка являє собою (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрил для застосування як проміжної сполуки у синтезі агомелатину.

8. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який **відрізняється** тим, що перетворення сполуки формули (VII) у сполуку формули (I) проводять при

нагріванні зі зворотним холодильником толуолу.

9. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який **відрізняється** тим, що каталізатор гідрогенізації, використаний у перетворенні сполуки формули (VI) у сполуку формули (I), являє собою паладій.

10. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який **відрізняється** тим, що каталізатор гідрогенізації, використаний у перетворенні сполуки формули (VI) у сполуку формули (I), являє собою 5% паладій-на-вугіллі.

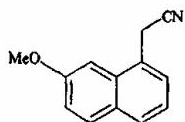
11. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п.1, який **відрізняється** тим, що кількість каталізатора гідрогенізації, використаного у перетворенні сполуки формули (VI) у сполуку формули (I), складає 5% за вагою каталізатора відносно ваги субстрату.

12. Спосіб синтезу агомелатину, починаючи зі сполуки формули (VI), який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VI) одержують способом синтезу за будь-яким з пп.1-6 і піддають ароматизації з наступним відновленням і потім піддають сполученню з оцтовим ангідридом.

13. Спосіб синтезу агомелатину, починаючи зі сполуки формули (I), який **відрізняється** тим, що сполуку формули (I) одержують способом синтезу за будь-яким з пп.1-6 і 8-11 і піддають відновленню і потім сполученню з оцтовим ангідридом.

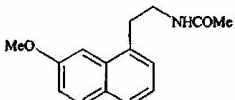
Даний винахід відноситься до способу промислового синтезу (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу і його застосування у промислому виробництві агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду.

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



(I)

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):



(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<sub>2C</sub> рецептора. Такі властивості надають активність в центральній нервовій системі і, більш конкретно, у лікуванні суворой 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 [описі 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)нафталеніліден)етаноат.

Крім того, наступна стадія ароматизації етил (7-метокси-3,4-дигідро-1(2H)-нафталеніліден)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-тетрагону, дією  $\text{LiCH}_2\text{CN}$ , з наступною деїдрогенізацією з DDQ (2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон) і наразі деїдрованням в кислотному середовищі (Synthetic Communication, 2001, 31(4), 621-629). Повний вихід є середнім (76%), однак, і зокрема DDQ, використаний в реакції деїдрогенізації і нагріванні бензолу зі зворотним холодильником, необхідним на третій стадії, не відповідають промисловим вимогам стосовно вартості і навколишнього середовища.

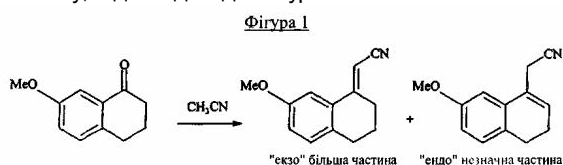
Заявник в даний момент розробив новий спосіб промислового синтезу, який в результаті дає, відтворюваним чином і без необхідності важкого очищення, агомелатин чистоти, сумісної з його використанням як фармацевтично активного інгредієнта.

Альтернатива до складностей, які зустрічаються у способі, розкритому в [описі патентної заявки EP 0 447 285], була одержана безпосереднім конденсуванням ціано сполуки з 7-метокси-1-тетралоном. Крім того необхідним було, щоб одержана конденсована сполука могла бути легко піддана ароматизації для одержання (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу без необхідності в сильнودیючих умовах, і щоб могли бути використаними реактиви, сумісні з промисловими вимогами щодо вартості і навколишнього середовища.

Очевидно, що (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрил буде являти собою ідеальну проміжну сполуку синтезу, що відповідає вимогам для прямого синтезу з 7-метокси-1-тетралону, і буде відмінним субстратом для стадії ароматизації.

Реакції для прямої конденсації тетралонів з ацетонітрилу або сполук ацетонітрилу описані в літературі. Зокрема, [опис патентної заявки US 3 992 403] розкриває конденсацію ціанометил фосфонату з 6-фтор-1-тетралоном, і [опис патентної заявки US 3 931 188] розкриває конденсацію ацетонітрилу з тетралоном, який веде до проміжної ціано сполуки, яка безпосередньо залучена у наступній реакції.

Застосована до 7-метокси-1-тетралону, конденсація ацетонітрилу дає суміш ізомерів, в яких "екзо" складає більшу частину і "ендо" - незначну частину, відповідно до Фігури 1:



таку суміш, що потребує наступних сильнودیючих умов ароматизації, які не сумісні з промисловими вимогами з метою проведення синтезу агомелатину.

Заявник в даний момент розробив новий спосіб промислового синтезу, який дозволяє одержати (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрил з 7-метокси-тетралону, з можливістю відтворення і без необхідності у важкому очищенні, тільки за дві стадії за допомогою використання як проміжної сполуки синтезу (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрилу, вільного від "екзо" до-

мішки, формули (III):



домішка якого не може бути піддана наступній ароматизації в робочих умовах, які сумісні з промисловими вимогами з метою проведення синтезу агомелатину.

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



який відрізняється тим, що 7-метокси-1-тетралон формули (IV):



піддають реакції з ціанооцтовою кислотою формули (V):

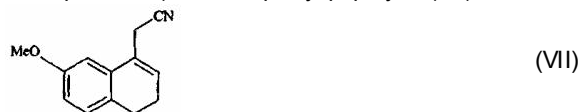


в умовах, коли воду, що утворилась, видаляють, у присутності каталітичної кількості сполуки формули (VI):



де R і R', які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою лінійну або розгалужену ( $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ) алкілну групу, незаміщену або заміщену арильну групу, або незаміщену або заміщену лінійну або розгалужену арил ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкілну групу.

для одержання, після фільтрування і промивання основним розчином, (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрилу формули (VII):



сполуку формули (VII) якої піддають реакції з каталізатором гідрогенізації у присутності сполуки алілу,

для одержання сполуки формули (I) після фільтрування і видалення розчинника за допомогою випаровування, сполуку формули (I) якої виділяють у формі твердої речовини після перекристалізації,

де:

- арил, як повинно розумітись, означає фенільну, нафтильну або біфенільну групу,

- термін "заміщений", що визначає терміни "арил" і "арилалкіл", означає, що ароматична частина цих груп може бути заміщена від 1 до 3 однаковими або різними групами, вибираними з лінійного або розгалуженого ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкілу, гідрокси і лінійного або розгалуженого ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) алкокси,

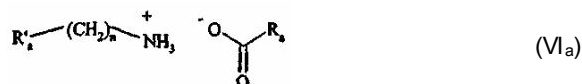
- "сполука алілу", як повинно розумітись, являє собою будь-яку молекулу, яка містить від 3 до 10

атомів вуглецю, що можуть містити в доповнення від 1 до 5 атомів кисню, і містить щонайменше одну  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  групу.

Більш конкретно, в реакції перетворення сполуки формули (IV) в сполуку формули (VII), воду, яка утворюється, видаляють дистиляцією. Переважно використовують реакційний розчинник, що має температуру кипіння вище або яка дорівнює температурі кипіння води, і навіть більш переважно той, що утворює азеотроп з водою, такий як, наприклад, ксилол, толуол, анізол, етилбензол, тетрафторетилен, циклогексен або мезитилен.

Переважно, перетворення сполуки формули (IV) у сполуку формули (VII) проводять при нагріванні зі зворотним холодильником толуолу або ксилолу і, більш конкретно, при нагріванні зі зворотним холодильником толуолу.

У реакції перетворення сполуки формули (IV) у сполуку формули (VII), переважно одна з груп R або R' залученого каталізатора являє собою лінійну або розгалужену ( $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ ) алкільну групу, а інша являє собою арильну або арилалкільну групу. Більш конкретно, переважним каталізатором є каталізатор формули (VI<sub>a</sub>):



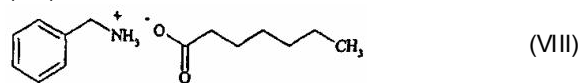
де R'<sub>a</sub> являє собою фенільну групу, незаміщену або заміщену однією або кількома лінійною або розгалуженою ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) алкільними групами, η являє собою 0 або 1, і R<sub>a</sub> являє собою лінійну ( $\text{C}_3-\text{C}_{10}$ ) алкільну групу.

Переважно, R'<sub>a</sub> являє собою незаміщену або заміщену фенільну групу, більш конкретно незаміщену фенільну групу.

Переважна група R<sub>a</sub> являє собою гексильну групу.

Переважним значенням n є 1.

Переважним каталізатором, який використовується у перетворенні сполуки формули (IV) у сполуку формули (VII) відповідно до способу даного винаходу, є бензиламоній гептаноат формули (VIII):



Переважно, сполуку формули (VII) одержують після фільтрування і промивання мінеральним або органічним основним розчином, таким як NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, Sr(OH)<sub>2</sub> або NH<sub>4</sub>OH, і більш конкретно розчином гідроксиду натрію.

Переважно, перетворення сполуки формули (VII) у сполуку формули (I) проводять при нагріванні зі зворотним холодильником толуолу або ксилолу, більш переважно при нагріванні зі зворотним холодильником толуолу.

Каталізатор, який переважно використовують у перетворенні сполуки формули (VII) у сполуку формули (I), являє собою каталізатор або у формі оксиду або підтримуваний як, наприклад, паладій, платина, нікель, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 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 в реакції перетворення сполуки формули (VII) у сполуку формули (I), являє собою сполуку алілу і, більш конкретно, аліл акрилат або ефір аліл гліцидиду. Переважний аліл акрилат способу відповідно до даного винаходу являє собою аліл метакрилат.

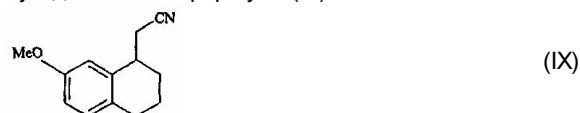
Цей спосіб представляє конкретний інтерес з наступних причин:

- він дозволяє одержати "ендо" сполуку формули (VII), виключно, на промислових вагах. Цей результат зовсім дивує, зважаючи на літературу, яка має відношення до такого типу реакції, яка найбільш часто повідомляє про одержання "екзо"/"ендо" суміші (Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026). Результат є таким завдяки використанню сполуки, формули (VI) як каталізатора реакції замість амоній ацетатів, які в даний момент використовуються в таких реакціях (Bull. Soc. Chim. Fr, 1949, 884-890),

- ступінь перетворення сполуки формули (IV) у сполуку формули (VII) є дуже високою, перевищуючи 97%, на відміну від того, що могло б спостерігатись при використанні оцтової кислоти, для якої ступінь не перевищує 75%,

- використання каталізатора гідрогенізації у присутності сполуки алілу для перетворення сполуки формули (VII) у сполуку формули (I) 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 (IX):



одержати на промислових вагах,

- нарешті, ступені перетворення сполуки формули (VII) у сполуку формули (I), що спостерігаються, є високими, перевищуючи 90%.

Сполука формули (VII), одержана відповідно до способу даного винаходу, є новою і корисною як проміжна сполука в синтезі агомелатину, в якому її піддають ароматизації, з наступним відновленням і потім піддають зв'язуванню з оцтовим ангідридом.

Сполуку формули (I), одержану таким чином, 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)ацетамід

Стадія А: (7-Метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрил

В 670-літровий реактор вміщують 85,0кг 7-метокси-1-тетралону, 60,3кг ціанооцтової кислоти і 15,6кг гептанової кислоти в толуолі у присутності 12,7кг бензиламіну. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником. Коли весь вихідний субстрат зникає, розчин охолоджують і фільтрують. Одержаний осад промивають толуолом і потім одержаний фільтрат промивають 2N розчином гідроксиду натрію

і потім водою до нейтрального стану. Після видалення розчинника випаровуванням, одержану тверду речовину перекристалізують з суміші етанол/вода (80/20), для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 90% і хімічною чистотою, яка перевищує 99%.

Точка плавлення: 48-50°C.

Стадія В: (7-Метокси-1-нафтил)ацетонітрил

В 670-літровий реактор вміщують 12,6кг 5% паладію-на-вуглеці в толуолі, який нагрівають зі зворотним холодильником; потім 96,1кг (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрилу, який розчиняють в толуолі, додають також як і 63,7кг аліл метакрилату. Реакцію продовжують при нагріванні зі зворотним холодильником з наступною парофазною хроматографією. Коли весь початковий 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 пе-

ревищує 99%.

Точка плавлення: 83°C.

Приклад 2: (7-Метокси-1-нафтил)ацетонітрил

Стадія А: (7-Метокси-3,4-дигідро-1-нафталеніл)ацетонітрил

В 670-літровий реактор вміщують 85,0кг 7-метокси-1-тетралону, 60,3кг ціанооцтової кислоти і 15,6кг гепатнової кислоти в толуолі у присутності 11,0кг аніліну. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником. Коли весь початковий субстрат зникає, розчин охолоджують і фільтрують. Одержаний осад промивають толуолом і потім одержаний фільтрат промивають 2N розчином гідроксиду натрію і потім водою до нейтрального стану. Після видалення розчинника випаровуванням, одержану тверду речовину перекристалізують з суміші етанол/вода (80/20), для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 87% і хімічною чистотою, яка перевищує 99%.

Точка плавлення: 48-50°C.

Стадія В: (7-Метокси-1-нафтил)ацетонітрил

Методика є такою ж, як і на Стадії В Прикладу 1.