



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102817** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 213/00

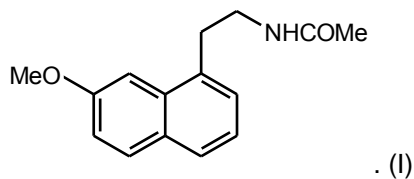
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

| | | | |
|--|-----------------------------|--|---|
| (21) Номер заявки: | а 2009 08226 | (72) Винахідник(и): | Бонтемпеллі Паскаль (FR), Жаленк Ксав'є (FR), Старк Жером-Бенуа (FR), Сері Жан-П'єр (FR) |
| (22) Дата подання заявки: | 04.08.2009 | (73) Власник(и): | ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex, France (FR) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: | 27.08.2013 | (74) Представник: | Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 08.04463 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | EP 1564 202 A4 17.08.2005 FR 1 141 276 A; 29.08.1957 US 3 062 869 A; 06.11.1962 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 05.08.2008 | | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | FR | | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: | 10.02.2010, Бюл.№ 3 | | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 27.08.2013, Бюл.№ 16 | | |

(54) СПОСІБ СИНТЕЗУ АГОМЕЛАТИНУ

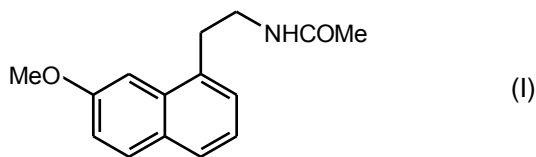
(57) Реферат:

Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



UA 102817 C2

Даний винахід стосується нового способу промислового синтезу агомелатину, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, формули (I):



5 Агомелатин, або N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід, має цінні фармакологічні властивості.

Дійсно, він має подвійні характеристики, являючись, з одного боку, агоністом рецепторів мелатонінергічної системи та, з іншого боку, антагоністом рецептора 5-HT_{2C}. Ці властивості забезпечують його активний вплив на центральну нервову систему та, зокрема, під час лікування глибокої депресії, сезонного афективного розладу, порушень сну, серцево-судинної патології, патології травної системи, безсоння та втоми внаслідок порушення добового ритму організму, порушень апетиту та ожиріння.

Агомелатин, його одержання та застосування у терапії були описані у Європейських патентах EP 0447285 та EP 1564202.

15 Зважаючи на фармацевтичну цінність цієї сполуки, виключно важливою задачею було її одержання, використовуючи ефективний спосіб промислового синтезу, що може бути легко відтворений у промисловому масштабі і забезпечує агомелатин у хорошому виході і з високим ступенем чистоти.

Опис патенту EP 0447285 розкриває одержання агомелатину у вісім етапів, починаючи з 7-метокси-1-тетралону, із середнім виходом менше ніж 30 %.

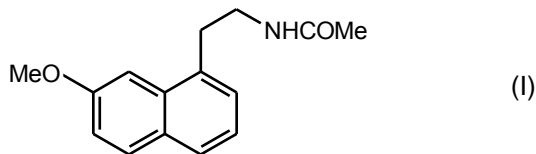
Відповідно до опису патенту EP 1564202, Заявник розробив новий, значно більш ефективний і втілюваний у промисловому масштабі спосіб синтезу у всього чотири етапи, що дає можливість одержати агомелатин з високою можливістю відтворення у добре визначеній кристалічній формі.

25 Заявник на даний момент продовжив свої дослідження і розробив новий спосіб синтезу агомелатину, що є навіть ще більш ефективним, ніж той, що розкрито у попередньому рівні техніки: агомелатин одержують безпосередньо, починаючи з (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу, що дає можливість досягти повного синтезу лише за три етапи, починаючи з 7-метокси-1-тетралону. Цей новий спосіб дає можливість одержати агомелатин з можливістю відтворення і без необхідності у трудомісткому очищенні, з чистотою, що сумісна із його застосуванням як фармацевтично прийнятний інгредієнт.

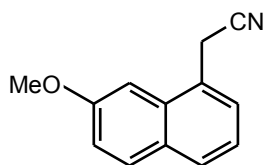
Зменшення процесу на один або більше етапів є завжди бажаним для промислового виробництва, оскільки це дозволяє зекономити час, збільшити вихід і, відповідно, зменшити кінцеву вартість. Однак, зменшення кількості етапів у методиці синтезу не є незначним завданням, особливо коли залучені промислові кількості: два етапи, об'єднані в один, включають збільшення числа і кількості присутніх реагентів, і, через підвищення комплексності суміші, очищення продукту реакції стає більш складним. Нарешті, дуже високою є вірогідність того, що через присутність в один і той же час більшої кількості реагентів з'являться побічні продукти.

40 Заявник в даний час розробив промисловий спосіб, який дає можливість одержувати агомелатин безпосередньо, починаючи з (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу.

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



45 який відрізняється тим, що піддають реакції (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрил формули (II):



(II)

який піддають реакції відновлення воднем у присутності нікелю Ренея у середовищі, яке містить оцтовий ангідрид у полярному протонному середовищі, для одержання сполуки формули (I), яку виділяють у формі твердої речовини.

5 Сполуку формули (II) одержують за допомогою звичайних реакцій органічної хімії. Сполука формули (II) може бути, наприклад, одержана шляхом конденсації ціанооцтової кислоти з 7-метокси-тетралоном, з наступним окисненням продукту конденсації, як розкрито в описах патентів EP 1 564 204 і EP 1 564 205.

10 Переважно, перетворення сполуки формули (II) у сполуку формули (I) відповідно до даного винаходу проводять при мінімальному тиску у 5 бар і, більш переважно, проводять, використовуючи тиск водню від 10 бар до 50 бар.

Переважно, перетворення сполуки формули (II) у сполуку формули (I) відповідно до даного винаходу проводять при температурі від 25 °C до 90 °C і, більш конкретно, від 50 °C до 70 °C.

15 Кількість нікелю Ренея, яку використовують у реакції перетворення сполуки формули (II) у сполуку формули (I), складає щонайменше 5 % за вагою і, більш переважно, від 10 % до 20 % за вагою.

20 Реакційне середовище для реакції перетворення сполуки формули (II) у сполуку формули (I) переважно містить один або більше полярних протонних розчинників, таких як етанол, оцтова кислота та/або вода, і, більш переважно, етанол та/або вода. Необов'язково, реакційне середовище додатково містить ацетат натрію.

Цей спосіб є особливо цінним з наступних причин:

25 - він дає можливість одержати сполуку формули (I) у промисловому масштабі за один етап, починаючи з (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу, з відмінним виходом більше ніж 85 %; цей новий спосіб, відповідно, дозволяє одержувати сполуку формули (I) всього у три етапи, починаючи з 7-метокси-тетралону;

- одержана сполука формули (I) має, з можливістю відтворення, властивості кристалічної форми, як розкрито в описі патенту EP 1 564 202;

30 - робочі умови, які було розроблено, дають можливість мінімізувати утворення основного побічного продукту реакції: N, N-біс[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, який виникає через димеризацію між двома проміжними сполуками реакції; апріорі було фактично дуже важко - через саме існування цієї побічної реакції, яка суттєво збільшується за величиною, коли реакцію проводять як "one-pot" реакцію - передбачити безпосередньо одержання сполуки формули (I), починаючи з (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрилу в умовах відсутності домішок, що є сумісними з її подальшим фармацевтичним застосуванням;

35 довготривалі і високоточні дослідження робочих умов були необхідні з метою досягти рівня домішок для димеризованої сполуки, що є прийнятним для подальшого застосування сполуки формули (I) як лікарського засобу.

Наступні приклади ілюструють даний винахід, але жодним чином не обмежують його.

Приклад 1: N-[2-(7-Метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

40 Стадія А: (7-метокси-3,4-дигідро-1-нафтил)ацетонітрил. У 670-літровий реактор вміщують 85,0 кг 7-метокси-1-тетралону, 60,3 кг ціанооцтової кислоти і 15,6 кг гептанової кислоти в толуолі у присутності 12,7 кг бензиламіну (або 11,0 кг аніліну). 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 45 гідроксиду натрію, а потім водою доти, доки не стане нейтральним. Після випаровування розчинника одержану тверду речовину перекристалізують з суміші етанол/вода (80/20) для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 90 % і з хімічною чистотою більше ніж 99 %. Точка плавлення: 48-50 °C.

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

50 У 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-нафтил)ацетонітрилу, розчиненого у толуолі, а також 63,7 кг алілметакрилату. Реакцію продовжують при нагріванні зі зворотним холодильником і контролюють за допомогою парофазної хроматографії. Коли весь вихідний субстрат зникає, реакційну суміш охолоджують

до температури навколишнього середовища і потім фільтрують. Після випаровування толуолу одержаний твердий залишок перекристалізують з суміші етанол/вода (80/20) для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 91 % і з хімічною чистотою більше ніж 99 %.

Точка плавлення: 83 °C.

5 Стадія С: N-[2-(7-Метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

У 8-літровий реактор вміщують 136 г нікелю Ренея, 2,06 літра етанолу і 0,23 літра води. При перемішуванні при 70 °C і під тиском водню у 30 бар, повільно додають сполуку, одержану на Стадії В (0,8 кг), розчинену в оцтовому ангідриді (2,4 літри). В кінці додавання реакційну суміш перемішують протягом 1 години під тиском водню у 30 бар; реактор потім піддають декомпресії і рідини відфільтровують. Після концентрування суміші залишок перекристалізують з суміші етанол/вода 35/65 для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 89 % і з хімічною чистотою більше ніж 99 %.

Точка плавлення: 108 °C.

15 Приклад 2: Визначення кристалічної форми сполуки N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, одержаної у Прикладі 1

Запис даних проводили з використанням дифрактометра високого розділення Bruker AXS D8 з наступними параметрами: 2 θ кутовий діапазон 3°-90°, крок 0,01° і 30 с за крок. Порошок N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, одержаний у Прикладі 1, кладуть на опору передачі. Джерелом рентгенівського випромінювання є мідна труба ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$). Опора включає передній монохроматор (Ge(III) кристал) і твердотільний детектор з розділенням по енергії (MXP-D1, Mohtec-SEPH).

20 Сполука є добре кристалізованою: ширина променя при піввисоті дорівнює приблизно 0,07° (2 θ).

Таким чином, були визначені наступні параметри:

- 25 - кристалічна структура елементарного осередку: моноклінна
 - параметри елементарного осередку: $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^\circ$
 - просторова група: $P2_1/n$
 - кількість молекул в елементарному осередку: 8
 - об'єм елементарного осередку: $V_{\text{елементарний осередок}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$
 30 - щільність: $d = 1,13 \text{ г/см}^3$.

Приклад 3: Визначення, за допомогою порошкової рентгенівської дифрактограми, кристалічної форми N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, сполуки, одержаної у Прикладі 1

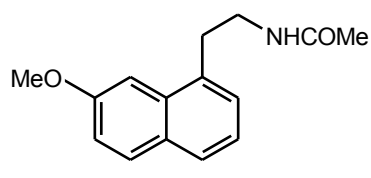
35 Кристалічна форма сполуки, одержаної у Прикладі 1, характеризується наступною порошковою рентгенівською дифрактограмою, яка вимірювалась із застосуванням дифрактометра Siemens D5005 (мідний антикатод) і виражена на основі міжплощинної відстані d , кута Бреґґа 2 тета і відносної інтенсивності (вираженої як відсоток відносно найбільш інтенсивної лінії):

| Кут 2-тета (°) | Міжплощинна відстань $d(\text{\AA})$ | Інтенсивність (%) |
|----------------|--------------------------------------|-------------------|
| 9,26 | 9,544 | 23 |
| 10,50 | 8,419 | 13 |
| 15,34 | 5,771 | 24 |
| 17,15 | 5,165 | 100 |

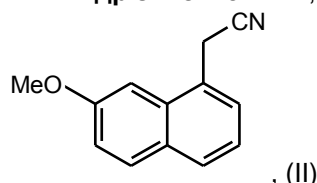
40

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



який відрізняється тим, що піддають реакції (7-метокси-1-нафтил)ацетонітрил формули (II):



45

який піддають реакції відновлення воднем у присутності нікелю Ренея у середовищі, яке містить оцтовий ангідрид у полярному протонному середовищі, для одержання сполуки формули (I), яку виділяють у формі твердої речовини.

2. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять під тиском водню від 10 бар до 50 бар.
3. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію проводять при температурі від 25 °С до 90 °С.
4. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що кількість нікелю Ренея, яку використовують у реакції, складає від 10 % до 20 % за вагою.
5. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакційне середовище для реакції містить етанол та/або воду.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601