



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102220** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)  
**C07D 213/00**

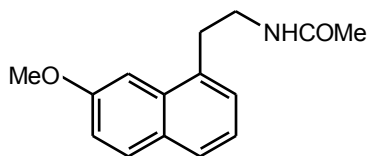
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2009 08227</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Ардуін Крістоф (FR), Лекув Жан-П'єр (FR), Браньє Ніколя (FR)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>04.08.2009</b>	(73) Власник(и):	<b>ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, 35, rue de Verdun, F-92284 Suresnes Cedex, France (FR)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.06.2013</b>	(74) Представник:	<b>Петошевіч Діна Анатоліївна, реєстр. №284</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>08.04465</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>UA 78825 C2; 07.11.2000; 7 арк. EP 1714647 A; 25.10.2005; 7 арк. WO 2005/002562 A1; 13.01.2005; 22 арк. EP 0447285 A1; 18.09.1991; 38 арк. EP 1564202 A1; 17.08.2005; 15 арк.</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>05.08.2008</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>FR</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>10.02.2010, Бюл.№ 3</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.06.2013, Бюл.№ 12</b>		

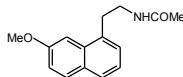
## (54) СПОСІБ СИНТЕЗУ АГОМЕЛАТИНУ

### (57) Реферат:

Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



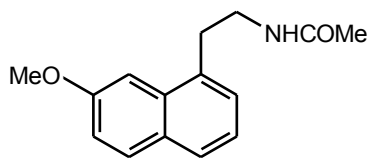
. (I)



UA 102220 C2



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



, (I)

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<sub>2C</sub>. 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 0 447 285 та EP 1 564 202.

Зважаючи на фармацевтичну цінність цієї сполуки, виключно важливим завданням 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 0 447 285 розкриває одержання агомелатину у вісім етапів, починаючи з 7-метокси-1-тетралону, із середнім виходом менше ніж 30 %.

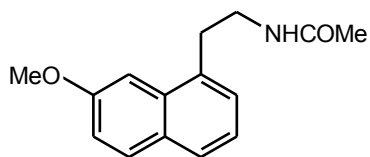
Відповідно до опису патенту EP 1 564 202, Заявник розробив новий, значно більш ефективний і втілюваний у промисловому масштабі спосіб синтезу у всього чотири етапи, що дає можливість одержати агомелатин з високою можливістю відтворення у добре визначеній кристалічній формі.

Однак, пошук нових шляхів синтезу, особливо починаючи з вихідних матеріалів, які коштують менше, ніж 7-метокси-1-тетралон, є досі актуальним.

Заявник продовжив свої дослідження і розробив новий спосіб синтезу агомелатину, починаючи з 7-метокси-1-нафтолу: цей новий вихідний матеріал має перевагу в тому, що він є простим, легко одержуваним у великих кількостях з меншими витратами. 7-Метокси-1-нафтол, крім того, є переважним тому, що має нафталенову кільцеву систему у своїй структурі, що дозволяє уникнути включення етапу ароматизування в процес синтезу, етапу, що завжди є проблематичним з промислової точки зору.

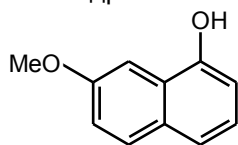
Цей новий спосіб, до того ж, дозволяє одержати агомелатин з можливістю відтворення і без необхідності у важкому очищенні, з чистотою, що є сумісною з його застосуванням як фармацевтично активного інгредієнта.

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



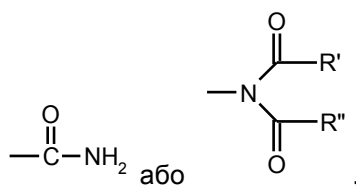
, (I)

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

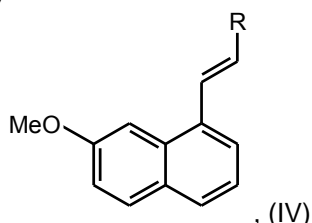


, (II)

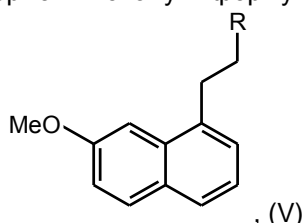
з яким конденсують, у присутності паладію, після перетворення гідроксифункції у відхідну групу, таку як галоген, тозилатна або трифторметансульфонатна група, сполуку формули (III): CH<sub>2</sub>=CH-R (III),



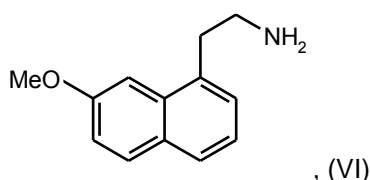
- в якій R являє собою групу  
 в якій R' і R'', які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою лінійну або розгалужену (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільну групу або R' і R'' разом утворюють (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкіленовий ланцюг, і утворене кільце може бути конденсоване з фенільною групою, для одержання сполуки формули (IV):



в якій R є таким же, як визначено тут вище, яку піддають каталітичній гідрогенізації для одержання сполуки формули (V):



в якій R є таким же, як визначено тут вище, яку піддають основному або кислотному гідролізу або дії двокomпонентної системи відновлювальний агент/кислота для одержання сполуки формули (VI) або її гідрохлоридної солі:



- яку послідовно піддають дії ацетату натрію і потім оцтового ангідриду для одержання сполуки формули (I), яку виділяють у формі твердої речовини.

Сполука формули (III) відповідно до способу за даним винаходом переважно являє собою фталімідну сполуку, більш переважно N-вінілфталімід. Переважно сполука формули (III) також являє собою акриламід.

- Конденсування за даним винаходом сполуки формули (III) для одержання сполуки формули (IV) переважно проводять, використовуючи паладій тетракіс(трифенілфосфін); реакцію переважно проводять при нагріванні зі зворотним холодильником в толуолі.

- Гідрогенізацію сполуки формули (IV) у сполуку формули (V) переважно проводять, використовуючи паладій-на-вуглеці, більш конкретно паладій-на-вуглеці з мінімальним вмістом паладію у 5 %.

- Переважає чиним, гідроліз сполуки формули (V) переважно проводять, використовуючи двокomпонентну систему відновлювальний агент/кислота, таку як, наприклад, NaBH<sub>4</sub> і потім оцтова кислота, або, коли R являє собою групу C(O)NH<sub>2</sub>, перетворення сполуки формули (V) у сполуку формули (VI) переважно проводять, використовуючи основу, таку як, наприклад, NaOBr або NaOCl.

Даний спосіб є особливо цінним з наступних причин:

- він дає можливість одержати сполуку формули (I) у промисловому масштабі з відмінним виходом, починаючи з простого, дешевого вихідного матеріалу;
- робочі умови, вибрані відповідно до даного винаходу, забезпечують повний контроль регіоселективності під час з'єднання зі сполукою формули (III);
- він дає можливість уникнути реакції ароматизації, оскільки нафталенова кільцева система присутня у вихідному субстраті;

- нарешті, сполука формули (I) має, з можливістю відтворення, характеристики кристалічної форми, розкритої в описі патенту EP 1 564 202.

Сполуки формули (IV), одержані відповідно до способу за даним винаходом, є новими і корисними як проміжні сполуки синтезу агомелатину, коли їх піддають реакції відновлення, а

5 потім реакції з'єднання з оцтовим ангідридом.

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

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

Стадія A: 7-Метокси-1-нафтил трифторметансульфонат

10 В реакторі 2,7 г 7-метокси-1-нафтолу, 1,1 екв. трифторметансульфонового ангідриду і 1,1 екв. 2,6-дитретбутил-4-метилпіридину вміщують у дихлорметан (45 мл). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 12 годин і потім фільтрують, і рідини промивають 1N HCl розчином і потім насиченим розчином NaCl. Органічну фазу випаровують і залишок очищують хроматографією на силікагелі (елюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метилциклогексан 1/9) для одержання вказаного у заголовку продукту у формі олії з виходом 91 % і з хімічною чистотою більше ніж 99 %.

15 Стадія B: 2-[2-(7-Метокси-1-нафтил)етеніл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон

В реакторі 2 г сполуки, одержаної на Стадії A, 2 екв. N-вінілфталіміду, 1,25 екв. діізопропілетиламіну і 0,05 екв. паладію тетракіс(трифенілфосфіну) вміщують в толуол і нагрівають зі зворотним холодильником. Реакцію продовжують при нагріванні протягом 12 годин і потім реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища. Додають етилацетат і потім проводять промивання водою і 1N HCl розчином. Після випаровування розчинників одержаний залишок очищують шляхом хроматографії на силікагелі (елюент: дихлорметан/гептан 1/1, а потім дихлорметан) для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 80 % з хімічною чистотою більше ніж 95 %.

Точка плавлення: 146 °C.

25 Стадія C: 2-[2-(7-Метокси-1-нафтил)етил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон

В реакторі 2 г сполуки, одержаної на Стадії B, і 1 г 5 % паладію-на-вуглеці вміщують в суміш метанол/ТГФ 1/2 під тиском водню і при температурі навколишнього середовища. Після піддавання реакції протягом 8 годин реакційну суміш фільтрують. Після випаровування розчинників вказаний у заголовку продукт одержують кількісно з хімічною чистотою 95 %.

30 Точка плавлення: 154 °C.

Стадія D: 2-(7-Метокси-1-нафтил)етанамін

В реакторі 1 г сполуки, одержаної на Стадії C, і 5 екв. NaBH<sub>4</sub>, вміщують в суміш 2-пропанол/вода 6/1, і суміш перемішують при температурі навколишнього середовища. Потім додають оцтову кислоту (0,2 екв.) і реакційну суміш нагрівають при 80 °C протягом 8 годин. Після випаровування розчинників і співвипаровування води з толуолом, одержаний сирий залишок використовують безпосередньо в реакції ацетилювання без подальшого очищення.

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

В реакторі 5 г сполуки, одержаної на Стадії D, і 2 г ацетату натрію вміщують в етанол. Суміш перемішують, потім додають 2,3 г оцтового ангідриду, реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником і додають 20 мл води. Реакційній суміші дають повернутись до температури навколишнього середовища і одержаний осад відфільтровують і промивають сумішшю етанол/вода 35/65 для одержання вказаного у заголовку продукту з виходом 80 % для двох Стадій D і E і з хімічною чистотою більше ніж 99 %.

Точка плавлення: 108 °C.

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

Стадія A: 3-(7-Метокси-1-нафтил)-2-пропенамід

Розчин сполуки, одержаної на Стадії A Прикладу 1 (12,1 г), у 80 мл ДМФ дегазують шляхом барботування в азоті протягом 10 хвилин при 20 °C. До одержаного в результаті розчину послідовно додають триетиламін (6,6 мл), акриламід (5,6 г), гідрат неокупроїну (454 мг) і Pd(OAc)<sub>2</sub> (445 мг). Суміш нагрівають протягом 1 години при 100 °C і потім дають охолонути до 20 °C. Після розбавлення з AcOEt (100 мл) і потім додавання насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl фази розділяють. Органічну фазу концентрують під зниженим тиском і залишок розбавляють в AcOEt (50 мл). Осад фільтрують для одержання вказаного у заголовку продукту у формі порошку.

50 Стадія B: 3-(7-Метокси-1-нафтил)пропанамід 0,12 г 5 % Pd/C (50 % вологості) додають до розчину сполуки, одержаної на Стадії A, (0,5 г) в суміші MeOH (6,5 мл) / ТГФ (6,5 мл). Суміш продувають азотом і потім воднем перед нагріванням до 50 °C під атмосферним тиском протягом 1 години. Суспензію потім відфільтровують над целітом і фільтр промивають сумішшю MeOH (5 мл) / ТГФ (5 мл). Рідини концентрують під зниженим тиском для одержання вказаного у заголовку продукту у формі твердої речовини, яку безпосередньо використовують на наступній

60 стадії без подальшого очищення.

Стадія С: 2-(7-Метокси-1-нафтил)етанаміду гідрохлорид

Йодбензол діацетат (0,88 г) додають до розчину води (3 мл) / ацетонітрилу (3 мл). Після перемішування протягом 10 хвилин при 20 °С, сполуку, одержану на Стадії В, (500 мг) додають порціями і потім суміш залишають при температурі 20 °С на 2 години. Після того, як вихідний матеріал було використано, ацетонітрил відганяють під зниженим тиском. Залишок поглинають H<sub>2</sub>O (10 мл) і потім обробляють концентрованим розчином HCl (0,4 мл). Після фільтрування одержаний осад промивають етилацетатом і потім висушують в печі для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 243 °С.

Стадія D: N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетамід

В реакторі 5 г сполуки, одержаної на Стадії С, і 2 г ацетату натрію вміщують в етанол. Суміш перемішують, потім додають 2,3 г оцтового ангідриду, реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником і додають 20 мл води. Реакційній суміші дають повернутись до температури навколишнього середовища і одержаний осад відфільтровують і промивають сумішшю етанол/вода 35/65 для одержання вказаного у заголовку продукту.

Точка плавлення: 108 °С.

Приклад 3: Визначення кристалічної форми сполуки N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, одержаної у Прикладах 1 і 2

Запис даних проводили з використанням дифрактометра високого розділення Bruker AXS D8 з наступними параметрами: 2 $\theta$  кутовий діапазон 3°-90°, крок 0,01° і 30 с за крок. Порошок N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, одержаний у Прикладах 1 і 2, кладуть на опору передачі. Джерелом рентгенівського випромінювання є мідна труба ( $\lambda_{\text{CuK}\alpha 1}$ =1,54056 Å). Опора включає передній монохроматор (Ge(111) кристал) і твердотілий детектор з розділенням по енергії (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

Сполука є добре кристалізованою: ширина променя при піввисоті дорівнює приблизно 0,07° (2 $\theta$ ).

Таким чином, були визначені наступні параметри:

- кристалічна структура елементарного осередку: моноклінна;
- параметри елементарного осередку: a = 20,0903 Å, b=9,3194 Å, c = 15,4796 Å,  $\beta$  = 108,667°;
- просторова група: P2<sub>1</sub>/n;
- кількість молекул в елементарному осередку: 8;
- об'єм елементарного осередку: V<sub>елементарний осередок</sub> = 2746,742 Å<sup>3</sup>;
- щільність: d=1,13 г/см<sup>3</sup>.

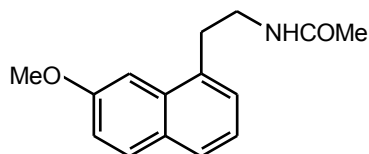
Приклад 4: Визначення, за допомогою порошкової рентгенівської дифрактограми, кристалічної форми N-[2-(7-метокси-1-нафтил)етил]ацетаміду, сполуки, одержаної у Прикладах 1 і 2.

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

Кут 2-тета (°)	Міжплощинна відстань d(Å)	Інтенсивність (%)
9,26	9,544	23
10,50	8,419	13
15,34	5,771	24
17,15	5,165	100

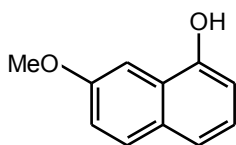
#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб промислового синтезу сполуки формули (I)



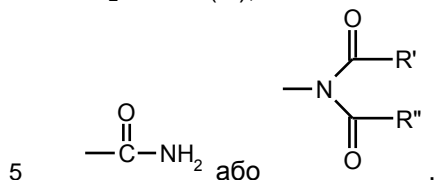
, (I)

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



, (II)

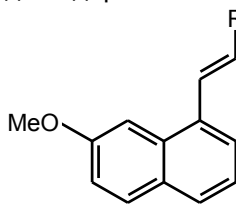
з яким конденсують, у присутності паладію, після перетворення гідроксифункції у відхідну групу, таку як галоген, тозилатна або трифторметансульфонатна група, сполуку формули (III):  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}$  (III),



в якій R являє собою групу

в якій R' і R'', які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою лінійну або розгалужену ( $\text{C}_1\text{—C}_6$ ) алкільну групу або R' і R'' разом утворюють ( $\text{C}_2\text{—C}_3$ ) алкіленовий ланцюг, і утворене кільце може бути конденсоване з фенільною групою,

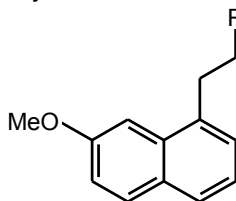
10      для одержання сполуки формули (IV):



, (IV)

в якій R є таким же, як визначено тут вище,

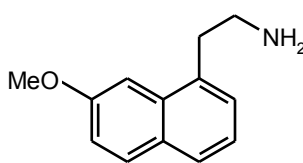
яку піддають каталітичній гідрогенізації для одержання сполуки формули (V):



, (V)

15      в якій R є таким же, як визначено тут вище,

яку піддають основному або кислотному гідролізу або дії двокомпонентної системи відновлювальний агент/кислота для одержання сполуки формули (VI) або її гідрохлоридної солі:



, (VI)

20      яку послідовно піддають дії ацетату натрію і потім оцтового ангідриду для одержання сполуки формули (I), яку виділяють у формі твердої речовини.

2. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука формули (III) являє собою N-вінілфталімід.

25      3. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука формули (III) являє собою акриламід.

4. Спосіб синтезу сполуки формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що конденсування сполуки формули (III) для одержання сполуки формули (IV) проводять, використовуючи паладію тетракіс(трифенілфосфін).

30      5. Сполука формули (IV), вказана у п. 1, для застосування як проміжної сполуки у синтезі агомелатину.

6. Застосування сполуки формули (IV), вказаної у п. 5, в синтезі агомелатину.

7. Застосування сполуки формули (II), вказаної у п. 1, в синтезі агомелатину.

8. Застосування сполуки формули (V), вказаної у п. 1, в синтезі агомелатину.

9. Спосіб синтезу агомелатину за п. 1, починаючи зі сполуки формули (IV), який **відрізняється** тим, що сполуку формули (IV) одержують способом синтезу за будь-яким з пп. 1-4.
10. Спосіб синтезу агомелатину за п. 1, починаючи зі сполуки формули (V), який **відрізняється** тим, що сполуку формули (V) одержують способом синтезу за будь-яким з пп. 1-4.
- 5 11. Спосіб синтезу агомелатину за п. 1, починаючи зі сполуки формули (VI), який **відрізняється** тим, що сполуку формули (VI) одержують способом синтезу за будь-яким з пп. 1-4.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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