

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 021**

51 Int. Cl.:
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/11 (2006.01)
C07C 233/18 (2006.01)
C07C 233/91 (2006.01)
C07D 209/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09290606 .4**
96 Fecha de presentación: **04.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2151428**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.02.2010**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de agomelatina**

30 Prioridad:
05.08.2008 FR 0804465

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.06.2012

73 Titular/es:
**LES LABORATOIRES SERVIER
35, RUE DE VERDUN
92284 SURESNES CEDEX, FR**

72 Inventor/es:
**Hardouin, Christophe;
Lecouve, Jean-Pierre y
Bagnier, Nicolas**

74 Agente/Representante:
Aznárez Urbietta, Pablo

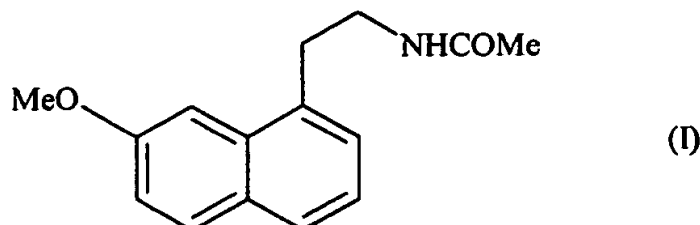
ES 2 384 021 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de síntesis de agomelatina.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis industrial de agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, de fórmula (I):



5

La agomelatina, o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, tiene propiedades farmacológicas interesantes.

En efecto, la agomelatina presenta la doble particularidad de ser por una parte agonista con respecto a los receptores del sistema melatonérgico y, por otra parte, antagonista del receptor 5-HT_{2C}. Estas propiedades le confieren actividad sobre el sistema nervioso central y, más en particular, en el tratamiento de depresiones mayores, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnio y fatiga debidas a desfases horarios, problemas del apetito y obesidad.

10

La agomelatina, su preparación y su utilización terapéutica han sido descritas en las patentes europeas EP 0 447 285 y EP 1 564 202. Por otro lado, la solicitud WO 2010/012208 describe una ruta de acceso a la agomelatina que implica a la 2-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, obtenida a partir de un derivado de 2-(7-metoxi-1-naftil)etilsulfonato. En cuanto al documento EP 0 962 434, éste describe la formación de olefinas aromáticas, en particular presentando un núcleo naftalénico, con ayuda de catalizadores de paladio que contienen ligandos tipo fosfito.

15

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, era importante poder acceder al mismo con un proceso de síntesis industrial eficiente, fácilmente trasladable a escala industrial, para producir agomelatina con un alto rendimiento y de una pureza excelente.

20

La patente EP 0 447 285 describe el acceso a la agomelatina en ocho etapas a partir de 7-metoxi-1-tetralona con un rendimiento medio inferior al 30%.

En la patente EP 1 564 202, la solicitante ha perfeccionado una nueva ruta de síntesis mucho más eficiente e industrializable, en sólo cuatro etapas, a partir de 7-metoxi-1-tetralona, lo que permite obtener la agomelatina de forma altamente reproducible bajo una forma cristalina bien definida.

25

Sin embargo, la búsqueda de nuevas rutas de síntesis, en particular a partir de materias primas menos costosas que la 7-metoxi-1-tetralona, sigue estando de actualidad.

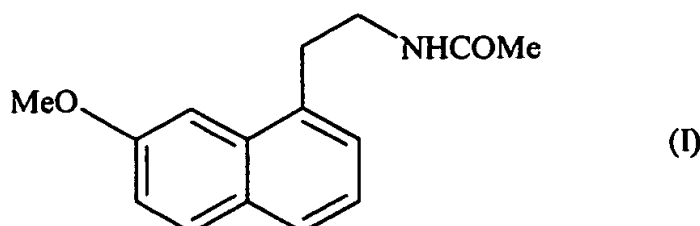
La solicitante ha proseguido sus investigaciones y perfeccionado un nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina a partir de 7-metoxi-1-naftol. Esta nueva materia prima presenta la ventaja de ser simple, fácilmente accesible en grandes cantidades y a menor coste. El 7-metoxi-1-naftol presenta además la ventaja de tener en su estructura un núcleo naftalénico, lo que evita integrar en la síntesis una etapa de aromatización que siempre es delicada desde un punto de vista industrial.

30

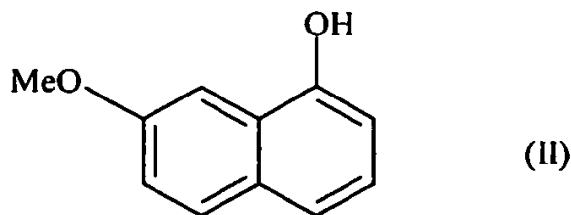
Por otro lado, este nuevo procedimiento permite obtener la agomelatina de forma reproducible y sin necesidad de laboriosas purificaciones, con una pureza compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I):

35



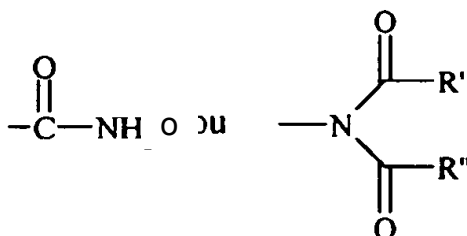
caracterizado porque se somete a reacción 7-metoxi-1-naftol, de fórmula (II):



sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después de transformar la función hidroxilo en un grupo saliente tal como un grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula (III):

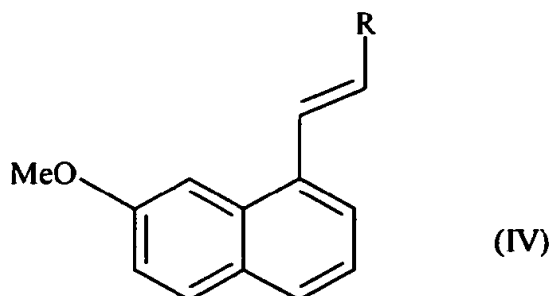
5 $\text{CH}_2=\text{CH-R}$ (III)

donde R representa el grupo



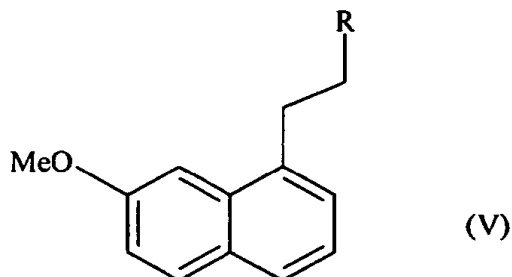
representando R' y R'', idénticos o diferentes, en cada caso, un grupo alquilo (C₁-C₆) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos una cadena alquileno (C₂-C₃), pudiendo el ciclo así formado estar fusionado a un fenilo,

10 para obtener el compuesto de fórmula (IV):



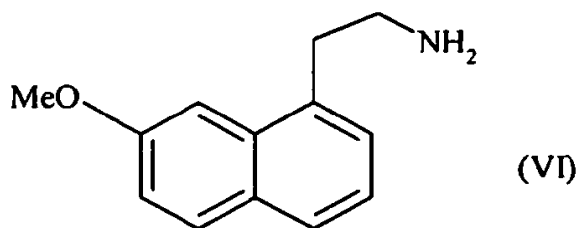
donde R tiene el significado arriba definido,

compuesto que se somete a hidrogenación catalítica para obtener el compuesto de fórmula (V):



15 donde R tiene el significado arriba definido,

y este compuesto se somete a hidrólisis básica o ácida, o a un sistema binario reductor/ácido, para obtener el compuesto de fórmula (VI) o su clorhidrato:



y el compuesto de fórmula (VI) se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y después de anhídrido acético, para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

5 Preferentemente, el compuesto de fórmula (III) según el procedimiento de la invención es un derivado de ftalimida, de forma especialmente preferente *N*-vinilftalimida. Ventajosamente, el compuesto de fórmula (III) representa igualmente acrilamida.

Ventajosamente, la condensación según la invención del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (IV) se lleva a cabo con paladio- tetraquis(trifenilfosfina); la reacción se lleva a cabo preferentemente bajo reflujo de tolueno.

10 La hidrogenación del compuesto de fórmula (IV) en el compuesto de fórmula (V) se realiza preferentemente con paladio/carbono, más particularmente con paladio/ carbono conteniendo al menos un 5% de paladio.

15 Ventajosamente, la hidrólisis del compuesto de fórmula (V) se realiza preferentemente con un sistema binario reductor/ácido como NaBH₄ más ácido acético por ejemplo, o, cuando R representa un grupo C(O)NH₂, la transformación del compuesto de fórmula (V) en el compuesto de fórmula (VI) se realiza preferentemente con una base tal como NaOBr o NaOCl, por ejemplo.

Este procedimiento es particularmente interesante por las siguientes razones:

- permite obtener el compuesto de fórmula (I) a escala industrial con excelentes rendimientos a partir de una materia prima simple y poco costosa;
- 20 – las condiciones de operación perfeccionadas según la invención permiten controlar totalmente la regioselectividad durante el acoplamiento con el compuesto de fórmula (III);
- permite evitar una reacción de aromatización, ya que el núcleo naftalénico está presente en el sustrato de partida;
- por último, el compuesto de fórmula (I) obtenido presenta, de forma reproducible, las características de la forma cristalina descrita en la patente EP1564202.

25 Los compuestos de fórmula (IV) obtenidos de acuerdo con el procedimiento de la invención son nuevos y útiles como productos intermedios en la síntesis de agomelatina, donde son sometidos a una reacción de reducción, después a hidrólisis y entonces a acoplamiento con anhídrido acético.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Ejemplo 1: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

30 *Fase A: 7-metoxi-1-naftil trifluorometanosulfonato*

En un reactor se introducen 2,7 g de 7-metoxi-1-naftol, 1,1 equivalentes de anhídrido triflico y 1,1 equivalentes de 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina en diclorometano (45 ml). La mezcla se lleva a reflujo durante 12 horas, después se filtra y los jugos se lavan con una disolución de HCl 1N y después con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se evapora y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente CH₂Cl₂ / metilciclohexano 1/9) para obtener el producto indicado en el título en forma de un aceite con un rendimiento del 91% y una pureza química superior al 99%.

Fase B: 2-[2-(7-metoxi-1-naftil)etenil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

40 En un reactor se introducen 2 g del compuesto obtenido en la Fase A, 2 equivalentes de *N*-vinilftalimida, 1,25 equivalentes de diisopropiletilamina y 0,05 equivalentes de paladio-tetraquis(trifenilfosfina) en tolueno y se lleva a reflujo. La reacción se mantiene bajo reflujo durante 12 horas y después el medio de reacción se enfría a temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo y a continuación se realizan lavados con agua y con una disolución de HCl 1N. Después de evaporar los disolventes, el residuo obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/heptano 1/1, después diclorometano) para obtener el producto indicado en el título con un rendimiento del 80% y una pureza química superior al 95%.

Punto de fusión: 146°C

Fase C: 2-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

- 5 En un reactor que contiene una mezcla de metanol/THF 1/2 se introducen 2 g del compuesto obtenido en la Fase B y 1 g de paladio/carbono al 5%, bajo hidrógeno a presión y a temperatura ambiente. Después de 8 horas de reacción, el medio de reacción se filtra. Después de evaporar los disolventes, se obtiene cuantitativamente el producto indicado en el título con una pureza química del 95%.

Punto de fusión: 154°C

Fase D: 2-(7-metoxi-1-naftil)etanoamina

- 10 En un reactor que contiene una mezcla de 2-propanol/agua 6/1 se introduce 1 g del compuesto obtenido en la Fase C y 5 equivalentes de NaBH₄, y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Después se añade ácido acético (0,2 equivalentes) y el medio de reacción se lleva a 80°C durante 8 horas. Después de evaporar los disolventes y coevaporar el agua con tolueno, el residuo bruto obtenido se utiliza directamente en la reacción de acetilación sin ninguna purificación adicional.

Fase E: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

- 15 En un reactor se introducen 5 g del compuesto obtenido en la Fase D y 2 g de acetato de sodio en etanol. El medio se agita y después se añaden 2,3 g de anhídrido acético. El medio de reacción se lleva a reflujo y se añaden 20 ml de agua. Después se deja que la reacción vuelva a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra y se lava con una mezcla etanol/agua 35/65 para obtener el producto indicado en el título con un rendimiento del 80% en las dos etapas D y E y una pureza química superior al 99%.

- 20 *Punto de fusión: 108°C*

Ejemplo 2: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida

Fase A: 3-(7-metoxi-1-naftil)-2-propenoamida

- 25 Una solución del compuesto obtenido en la Fase A del Ejemplo 1 (12,1 g) en 80 ml de DMF se desgasifica por burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos a 20°C. A esta solución se añaden sucesivamente trietilamina (6,6 ml), acrilamida (5,6 g), neocuproína hidratada (454 mg) y Pd(OAc)₂ (445 mg).

El medio se calienta durante 1 hora a 100°C y después se deja enfriar a 20°C. Después de diluirlo en AcOEt (100 ml) y de añadir a continuación una disolución saturada de NH₄Cl, las fases se separan. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida y el residuo se recoge en 50 ml de AcOEt. El precipitado se filtra para obtener el producto indicado en el título en forma de un polvo.

- 30 *Fase B: 3-(7-metoxi-1-naftil)propanoamida*

- 35 A una solución del compuesto obtenido en la Fase A (0,5 g) en una mezcla MeOH (6,5 ml) / THF (6,5 ml) se añaden 0,12 g de Pd/C 5% (50% de humedad). El medio se purga con nitrógeno y después con hidrógeno antes de calentarlo a 50°C bajo presión atmosférica durante 1 hora. A continuación, la suspensión se filtra por celita y el filtro se lava con una mezcla MeOH (5 ml) / THF (5 ml). Los jugos se concentran bajo presión reducida para obtener el producto indicado en el título en forma de un sólido, que se utiliza en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

Fase C: 2-(7-metoxi-1-naftil)etanoamina, clorhidrato

- 40 A una solución de agua (3 ml) / acetonitrilo (3 ml) se añade diacetato de yodosobenceno (0,88 g). Después de 10 minutos de agitación a 20°C, se añade el compuesto obtenido en la Fase B (500 mg) en porciones y la mezcla se deja a 20°C durante 2 horas. Una vez consumida la materia prima, el acetonitrilo se destila bajo presión reducida. El residuo se recoge en agua (10 ml) y después se trata con una disolución concentrada de HCl (0,4 ml). Después de filtrar, el precipitado obtenido se lava con acetato de etilo y se seca en estufa para obtener el producto indicado en el título.

Punto de fusión: 243°C

- 45 *Fase D: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida*

En un reactor se introducen 5 g del compuesto obtenido en la Fase C y 2 g de acetato de sodio en etanol. El medio se agita y después se añaden 2,3 g de anhídrido acético. A continuación, el medio de reacción se lleva a reflujo y se añaden 20 ml de agua. Después se deja que la reacción vuelva a temperatura ambiente y el precipitado obtenido se filtra y se lava con una mezcla etanol/agua 35/65 para obtener el producto indicado en el título.

- 50 *Punto de fusión: 108°C*

Ejemplo 3: Determinación de la forma cristalina del compuesto N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil] acetamida obtenido en los Ejemplos 1 y 2

5 El registro de los datos se realiza en un difractómetro de alta resolución D8 de Bruker AXS con los siguientes parámetros: dominio angular 3° - 90° en 2θ , paso de $0,01^{\circ}$ y 30 s por paso. El polvo de N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 o 2 se deposita sobre un soporte para un montaje en transmisión. La fuente de rayos X es un tubo de cobre ($\lambda_{\text{CuK}\alpha 1} = 1,54056 \text{ \AA}$). El montaje incluye un monocromador delantero (cristal de Ge(III)) y un detector sólido de resolución de energía (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

El compuesto cristaliza bien: el ancho de las líneas a media altura es del orden de $0,07^{\circ}$ en 2θ . Se determinan los siguientes parámetros:

- 10
- red cristalina monoclinica;
 - parámetros de red: $a = 20,0903 \text{ \AA}$, $b = 9,3194 \text{ \AA}$, $c = 15,4796 \text{ \AA}$, $\beta = 108,667^{\circ}$;
 - grupo espacial: $P2_1/n$;
 - número de moléculas en la red: 8;
 - volumen de la red: $V_{\text{red}} = 2746,742 \text{ \AA}^3$;
- 15
- densidad: $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$.

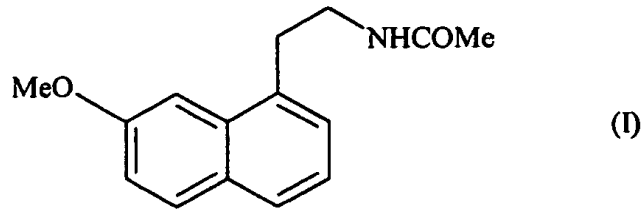
Ejemplo 4: Determinación de la forma cristalina del compuesto N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en los Ejemplos 1 y 2 por diagrama de difracción X sobre polvo

20 La forma cristalina del compuesto obtenido en los Ejemplos 1 y 2 se caracteriza por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d , ángulo de Bragg 2θ e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

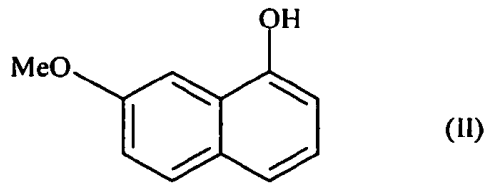
| Ángulo 2θ ($^{\circ}$) | Distancia d interreticular (\AA) | Intensidad (%) |
|---------------------------------|---|----------------|
| 9,26 | 9,544 | 23 |
| 10,50 | 8,419 | 13 |
| 15,34 | 5,771 | 24 |
| 17,15 | 5,165 | 100 |

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de síntesis industrial del compuesto de fórmula (I)



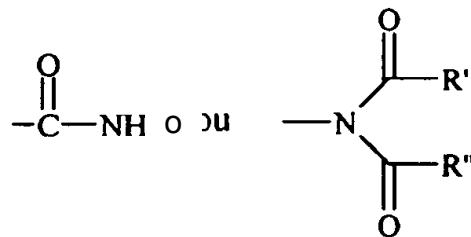
caracterizado porque se somete a reacción 7-metoxi-1-naftol, de fórmula (II):



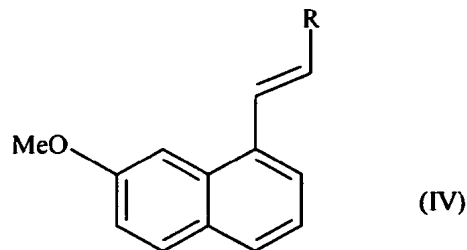
- 5 sobre el que se condensa, en presencia de paladio, después de transformar la función hidroxilo en un grupo saliente tal como un grupo halógeno, tosilato o trifluorometanosulfonato, el compuesto de fórmula (III):



donde R representa el grupo

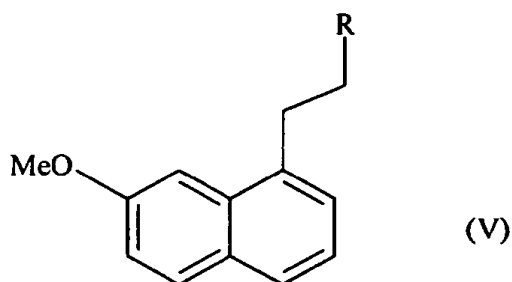


- 10 representando R' y R'', idénticos o diferentes, en cada caso, un grupo alquilo(C₁-C₆) lineal o ramificado, o R' y R'' forman juntos una cadena alquileno(C₂-C₃), pudiendo el ciclo así formado estar fusionado a un fenilo, para obtener el compuesto de fórmula (IV):



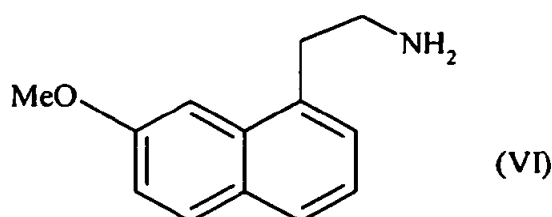
donde R tiene el significado arriba definido,

- 15 compuesto que se somete a hidrogenación catalítica para obtener el compuesto de fórmula (V):



donde R tiene el significado arriba definido,

y este compuesto se somete a hidrólisis básica o ácida, o a un sistema binario reductor/ácido, para obtener el compuesto de fórmula (VI) o su clorhidrato:



5

el cual se somete sucesivamente a la acción de acetato de sodio y después de anhídrido acético, para obtener el compuesto de fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

2. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula (III) es *N*-vinilftalimida.
- 10 3. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III) es acrilamida.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque la condensación del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (IV) se realiza con paladio-tetraquis(trifenilfosfina).
- 15 5. Compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 1, a utilizar como intermedio en la síntesis de agomelatina.
6. Utilización del compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 5 en la síntesis de agomelatina.
7. Utilización del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1 en la síntesis de agomelatina.
- 20 8. Utilización del compuesto de fórmula (V) según la reivindicación 1 en la síntesis de agomelatina, con la condición de que dicha utilización no implique a la 2-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona.
9. Procedimiento de síntesis de agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (IV), caracterizado porque el compuesto de fórmula (IV) se obtiene mediante el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 25 10. Procedimiento de síntesis de agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (V), caracterizado porque el compuesto de fórmula (V) se obtiene mediante el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 4.
11. Procedimiento de síntesis de agomelatina según la reivindicación 1 a partir del compuesto de fórmula (VI), caracterizado porque el compuesto de fórmula (VI) se obtiene mediante el procedimiento de síntesis según una de las reivindicaciones 1 a 4.