

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 534**

51 Int. Cl.:

**C07C 231/02** (2006.01)

**C07C 231/10** (2006.01)

**C07C 233/18** (2006.01)

**C07C 209/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2009 E 09290605 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2151427**

54 Título: **Nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina**

30 Prioridad:

**05.08.2008 FR 0804463**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**22.04.2013**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, RUE DE VERDUN  
92284 SURESNES CEDEX, FR**

72 Inventor/es:

**BONTEMPELLI PASCAL;  
JALENQUES, XAVIER;  
STARCK, JÉRÔME-BENOIT y  
SERY, JEAN-PIERRE**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

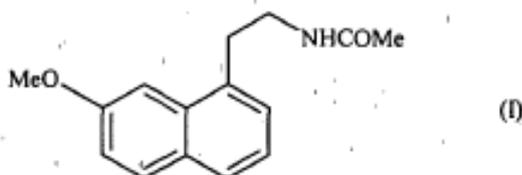
**ES 2 401 534 T3**

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

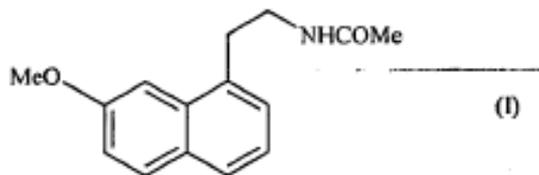
Nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina

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

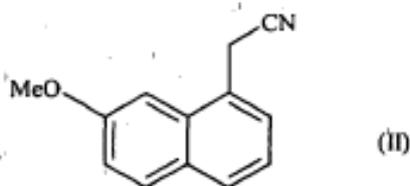


- 5 La agomelatina o *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida tiene propiedades farmacológicas interesantes.
- En efecto, la agomelatina presenta la doble particularidad de ser por una parte agonista con respecto a los receptores del sistema melatoninérgico y por otra parte antagonista del receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Estas propiedades le confieren una actividad en el sistema nervioso central y más particularmente en el tratamiento de la depresión mayor, depresiones estacionales, trastornos del sueño, patologías cardiovasculares, patologías del sistema digestivo, insomnios y fatigas debidas a los 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.
- 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 la escala industrial, para producir agomelatina con buen rendimiento y una pureza excelente.
- 15 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 vía de síntesis mucho más realizable e industrializable en solo cuatro etapas, que permite obtener agomelatina de forma muy reproducible en una forma cristalina bien definida.
- 20 El documento FR 1 141 276 A describe la transformación de nitrilos hidroaromáticos en amidas saturadas correspondientes en una mezcla de anhídrido acético y ácido acético o solo en anhídrido acético.
- El documento US 3 062 869 A presenta un procedimiento de reducción de derivados de nitrilo en su compuesto monoacetilado correspondiente, en particular la reducción del fenilacetónitrilo en anhídrido acético solo y en presencia de una base para obtener *N*-(2-feniletil)acetamida.
- 25 La solicitante ha proseguido sus investigaciones y perfeccionado un nuevo procedimiento de síntesis de agomelatina todavía más eficaz que el descrito en la técnica anterior: la agomelatina se obtiene directamente a partir de (7-metoxi-1-naftil) acetónitrilo, lo que permite realizar una síntesis completa solamente en tres etapas, a partir de 7-metoxi-1-tetralona. Este nuevo procedimiento permite obtener agomelatina de forma reproducible y sin necesidad de una purificación laboriosa, con una pureza compatible con su utilización como principio activo farmacéutico.
- 30 La industria siempre persigue el ahorro de una o más etapas en procedimientos de síntesis, ya que esto permite ganar tiempo, rendimiento y, en consecuencia, un menor coste final. Sin embargo, la reducción del número de etapas en una síntesis no es un ejercicio trivial, sobre todo cuando están en juego cantidades industriales: dos etapas reunidas en una implican un aumento de la cantidad de reactivos presentes y, debido a la mayor complejidad de la mezcla, la purificación del producto de reacción resulta más difícil. Por último, existe una gran probabilidad de aparición de productos secundarios debido a la mayor cantidad de reactivos presentes al mismo tiempo.
- 35 La solicitante ha puesto a punto actualmente un procedimiento industrial que permite obtener agomelatina directamente a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetónitrilo.

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



**caracterizado porque** se hace reaccionar un (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo de la fórmula (II):



5 que se somete a una reducción por hidrógeno en presencia de níquel Raney, en un medio que contiene anhídrido acético, en un medio de reacción que contiene etanol y agua para obtener el compuesto de la fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.

10 El compuesto de la fórmula (II) se obtiene mediante reacciones clásicas de la química orgánica. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) se puede obtener mediante condensación de ácido cianoacético en 7-metoxi-tetralona y oxidación posterior del producto de condensación, como se describe en las patentes EP1564204 y EP1564205.

Preferentemente, la transformación del compuesto de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (I) según la invención se lleva a cabo bajo una presión mínima de 5 bar, de forma especialmente preferente con una presión entre 10 bar y 50 bar de hidrógeno.

15  $1 \text{ bar} = 1 \times 10^5 \text{ Pa}$

Ventajosamente, la transformación del compuesto de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (I) según la invención se lleva a cabo a una temperatura entre 25 °C y 90 °C, más particularmente entre 50 °C y 70 °C.

20 La cantidad de níquel Raney utilizada en la reacción de transformación del compuesto de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (I) es de al menos un 5% en masa, de forma especialmente preferente entre un 10% y un 20% en masa.

El medio prótico polar utilizado para la reacción de transformación del compuesto de la fórmula (II) en el compuesto de la fórmula (I) contiene etanol y agua. El medio de reacción también contiene opcionalmente acetato de sodio.

Este procedimiento es particularmente interesante por las siguientes razones:

25 - Permite obtener el compuesto de la fórmula (I) a escala industrial en una sola etapa a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo con excelentes rendimientos, superiores al 85%. Por consiguiente, este nuevo procedimiento permite acceder al compuesto de la fórmula (I) en 3 etapas únicamente a partir de 7-metoxi-tetralona.

- El compuesto de la fórmula (I) obtenido presenta de forma reproducible las características de la forma cristalina descrita en la patente EP 1564202.

30 - Las condiciones de operación perfeccionadas permiten reducir al mínimo la formación del producto secundario mayoritario de la reacción: *N,N*-bis[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida, que procede de la dimerización entre dos reactivos intermedios. En efecto, a priori era muy difícil considerar la obtención directa del compuesto de la fórmula (I) a partir de (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo en condiciones de pureza compatibles con su posterior utilización farmacéutica, debido a la propia existencia de esta reacción secundaria, cuya proporción aumenta de forma drástica cuando la realización se realiza «one pot» (en un

35

solo recipiente). Han sido necesarios largos y minuciosos estudios de las condiciones de trabajo para llegar a una tasa de impureza por compuesto dimerizado aceptable para una utilización posterior del compuesto de la fórmula (I) como medicamento.

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

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

En un reactor de 670 l se introducen 85,0 kg de 7-metoxi-1-tetralona, 60,3 kg de ácido cianoacético y 15,6 kg de ácido heptanoico en tolueno en presencia de 12,7 kg de bencilamina u 11,0 kg de anilina. El medio se lleva a reflujo. Cuando todo el sustrato inicial ha desaparecido, la solución se enfría y se filtra. El precipitado obtenido se lava con tolueno y el filtrado obtenido se lava con una solución de sosa 2 N y después con agua, hasta alcanzar un valor

10 neutro. Después de la evaporación del disolvente, el sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla de etanol/agua (80/20) para obtener el producto indicado en el título con un rendimiento del 90% y una pureza química superior al 99%.

*Punto de fusión: 48-50 °C*

#### **Etapa B: (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo**

15 En un reactor de 670 l se introducen 12,6 kg de paladio sobre carbón al 5% en tolueno y se llevan a reflujo. Después se añaden 96,1 kg de (7-metoxi-3,4-dihidro-1-naftalenil) acetonitrilo en solución en tolueno y 63,7 kg de metacrilato de alilo. La reacción continúa bajo reflujo y se sigue mediante cromatografía en fase de vapor. Cuando todo el sustrato inicial ha desaparecido, el medio de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Después de la evaporación del disolvente, el residuo sólido obtenido se recrystaliza en una mezcla de etanol/agua (80/20) para

20 obtener el producto indicado en el título con un rendimiento del 91% y una pureza química superior al 99%.

*Punto de fusión: 83 °C*

#### **Etapa C: N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida**

En un reactor de 8 l se introducen 136 g de níquel Raney, 2,06 l de etanol y 0,23 l de agua. El compuesto obtenido en la Etapa B (0,8 kg), en solución en anhídrido acético (2,4 l), se añade lentamente bajo agitación a 70 °C y bajo 30

25 bar de hidrógeno. Al final de la adición, el medio de reacción se agita durante 1 hora bajo hidrógeno a 30 bar. Después se descomprime el reactor y se filtran los jugos. Tras concentrar el medio, el residuo se cristaliza en una mezcla de etanol/agua 35/65 para obtener el producto indicado en el epígrafe con un rendimiento del 89% y una pureza química superior al 99%.

*Punto de fusión: 108 °C*

#### 30 **Ejemplo 2: Determinación de la forma cristalina del compuesto N-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenida en el Ejemplo 1**

El registro de los datos se ha realizado en el difractor de alta resolución D8 de Bruker AXS, con los siguientes parámetros: una zona angular de 3°-90° en 2θ, un paso de 0,01° y 30 s por paso. El polvo de N-[2-(7-metoxi-1-

35 naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 se ha dispuesto sobre un soporte para una instalación de transmisión. La fuente de rayos X consiste en un tubo de cobre ( $\lambda_{CuK_{\alpha 1}} = 1,54056 \text{ \AA}$ ). La instalación incluye un monocromador frontal (cristal de Ge(111)) y un detector sólido de resolución energética (MXP-D1, Moxtec-SEPH).

El compuesto cristaliza bien: el ancho de las líneas a media altura es del orden de 0, 07° en 2θ. Se han determinado los siguientes parámetros:

- red cristalina monoclinica;
- 40 - 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:  $V_{red} = 2746,742 \text{ \AA}^3$ ;

- densidad:  $d = 1,13 \text{ g/cm}^3$ .

**Ejemplo 3: Determinación de la forma cristalina del compuesto *N*-[2-(7-metoxi-1-naftil)etil]acetamida obtenido en el Ejemplo 1 por diagrama de difracción X sobre polvo**

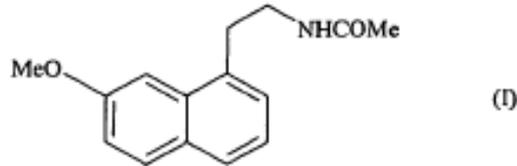
5 La forma cristalina del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 se caracteriza por el siguiente diagrama de difracción X sobre polvo, medido en un difractómetro Siemens D5005 (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular  $d$ , de ángulo de Bragg  $2\theta$  y de intensidad relativa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

Ángulo $2\theta$ (°)	Distancia interreticular $d$ (Å)	Intensidad (%)
9,26	9,544	23
10,50	8,419	13
15,34	5,771	24
17,15	5,165	100

10

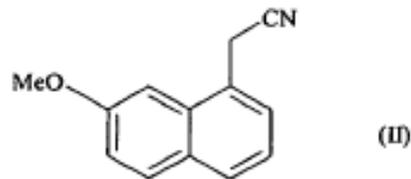
REIVINDICACIONES

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



5

**caracterizado porque** se hace reaccionar un (7-metoxi-1-naftil)acetonitrilo de la fórmula (II):



- 10 que se somete a una reducción por hidrógeno en presencia de níquel Raney, en un medio que contiene anhídrido acético, en un medio de reacción que contiene etanol y agua, para obtener el compuesto de la fórmula (I), que se aísla en forma de un sólido.
2. Procedimiento de síntesis del compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo bajo una presión de entre 10 bar y 50 bar de hidrógeno.
- 15 3. Procedimiento de síntesis del compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 25 °C y 90 °C.
4. Procedimiento de síntesis del compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cantidad de níquel Raney utilizada en la reacción oscila entre un 10% y un 20% en masa.