

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5021004号
(P5021004)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日(2012.6.22)

(51) Int. Cl. F 1
C O 7 C 231/02 (2006.01) C O 7 C 231/02
C O 7 C 233/22 (2006.01) C O 7 C 233/22
C O 7 C 209/68 (2006.01) C O 7 C 209/68
C O 7 C 217/56 (2006.01) C O 7 C 217/56

請求項の数 10 外国語出願 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2009-182087 (P2009-182087)	(73) 特許権者	500287019
(22) 出願日	平成21年8月5日(2009.8.5)		レ ラボラトワール セルヴィエ
(65) 公開番号	特開2010-43078 (P2010-43078A)		フランス国、エフ-92284 シュレス
(43) 公開日	平成22年2月25日(2010.2.25)		ネ・セデックス、リュ・ドゥ・ヴェルダン
審査請求日	平成21年10月2日(2009.10.2)		35
(31) 優先権主張番号	08/04464	(74) 代理人	100078662
(32) 優先日	平成20年8月5日(2008.8.5)		弁理士 津国 肇
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100113653
			弁理士 東田 幸四郎
		(74) 代理人	100116919
			弁理士 齋藤 房幸
		(72) 発明者	クリストフ・アルドゥアン
			フランス国、76600 ル・アーヴル、
			リュ・オーギュスト・コンスタン・ゲリエ
			1

最終頁に続く

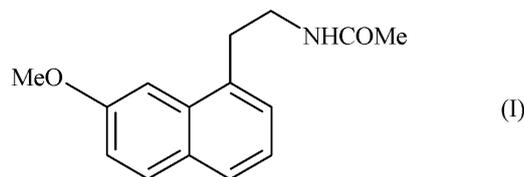
(54) 【発明の名称】 アゴメラチン合成の新規な方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

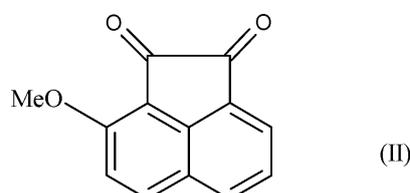
【化7】



10

で示される化合物の工業的合成方法であって、式(II):

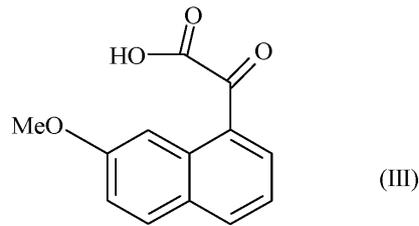
【化8】



20

で示される 3 - メトキシアセナフトキノン を、強塩基の存在下で反応させて、式 (I I I) :

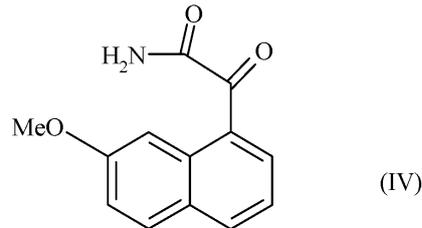
【化 9】



10

で示される化合物を得て、これをアミノ化に供して、式 (I V) :

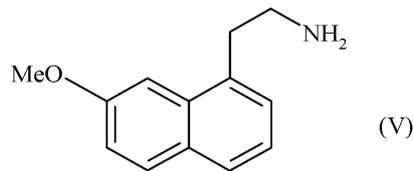
【化 10】



20

で示される化合物を得て、これを還元系の作用に供して、式 (V) :

【化 11】



で示される化合物を得て、続けて酢酸ナトリウムの作用に供して、そして次に無水酢酸の作用に処して、固体の形態で単離される、式 (I) で示される化合物を得ることを含む方法。

30

【請求項 2】

式 (I I) で示される化合物の式 (I I I) で示される化合物への変換が、 NaNH_2 を用いて実施される、請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物の合成方法。

【請求項 3】

式 (I V) で示される化合物の式 (V) で示される化合物への変換が、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF} / \text{AlCl}_3$ の組み合わせを用いて実施される、請求項 1 記載の式 (I) で示される化合物の合成方法。

【請求項 4】

アゴメラチンの合成における中間体として使用される、請求項 1 記載の式 (I V) で示される化合物。

40

【請求項 5】

アゴメラチンの合成における、請求項 4 記載の式 (I V) で示される化合物の使用。

【請求項 6】

アゴメラチンの合成における、請求項 1 記載の式 (I I) で示される化合物の使用。

【請求項 7】

アゴメラチンの合成における、請求項 1 記載の式 (I I I) で示される化合物の使用。

【請求項 8】

式 (I I I) で示される化合物から出発する、請求項 1 記載のアゴメラチンの合成方法

50

であって、式 (I I I) で示される化合物が、請求項 1 又は 2 のいずれか一項記載の合成方法により得られる方法。

【請求項 9】

式 (I V) で示される化合物から出発する、請求項 1 記載のアゴメラチンの合成方法であって、式 (I V) で示される化合物が、請求項 1 又は 2 のいずれか一項記載の合成方法により得られる方法。

【請求項 10】

式 (V) で示される化合物から出発する、請求項 1 記載のアゴメラチンの合成方法であって、式 (V) で示される化合物が、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の合成方法により得られる方法。

10

【発明の詳細な説明】

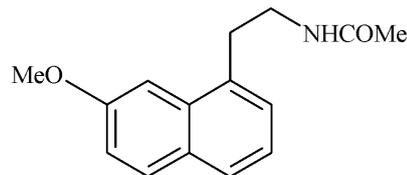
【技術分野】

【0001】

本発明は、式 (I) :

【0002】

【化 1】



20

で示される、アゴメラチン、又は N - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) エチル] アセトアミドの新規な工業的合成方法に関する。

【背景技術】

【0003】

アゴメラチン又は N - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) エチル] アセトアミドは、有益な薬理学的特性を有する。

【0004】

30

その二面性の性質は、実に、一方ではメラトニン作動性系の受容体のアゴニストであり、他方では 5 - H T ₂ C 受容体のアンタゴニストであった。これらの特性は、中枢神経系における活性、そして特に、大うつ病、季節性感情障害、睡眠障害、心血管病態、消化器系の病態、時差ぼけに起因する不眠症及び疲労、食欲障害並びに肥満症の処置における活性を、それに付与する。

【0005】

アゴメラチン、その調製及び治療におけるその使用は、欧州特許明細書 E P 0 4 4 7 2 8 5 及び E P 1 5 6 4 2 0 2 に記載されている。

【0006】

この化合物の薬学的価値を考慮すると、容易に工業的規模に移行でき、そしてアゴメラチンを良好な収率かつ優れた純度で提供する、効率的な工業的合成方法を用いて、それを製造できることが重要である。

40

【0007】

特許明細書 E P 0 4 4 7 2 8 5 は、7 - メトキシ - 1 - テトラロンから出発し、平均収率が 30% より低い、8 工程のアゴメラチンの製造を記載している。

【0008】

特許明細書 E P 1 5 6 4 2 0 2 において、出願人は、7 - メトキシ - 1 - テトラロンから出発し、たった 4 工程の、新規で、より一層効率的かつ工業化可能な合成経路を開発し、これにより、アゴメラチンを詳細に明らかにされた結晶形で高再現性を持って得ることが可能となった。

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

しかしながら、新規な合成経路の探索は、特に7-メトキシ-1-テトラロンより安価である出発原料から出発する合成経路に、依然として関連する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本出願人は、研究を続け、そして3-メトキシアセナフトキノンから出発する、アゴメラチンの新規合成方法を開発した：この新規な出発原料は、単純であり、より安価で大量に入手しやすいという利点を有する。何より、3-メトキシアセナフトキノン、その構造内にナフタレン環系を有するという利点も有し、これにより、工業的観点において常に問題となる工程である、芳香族化工程を合成中に含めることが避けられる。

10

【0011】

この新規な方法は、何より、アゴメラチンを再現性良く得ること、及び面倒な精製を必要とせず、薬学的に活性な成分としての使用に適合するような純度で得ることを可能とする。

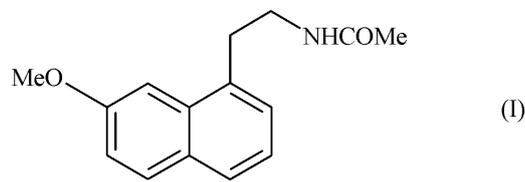
【0012】

より具体的には、本発明は式(I)：

【0013】

【化2】

20

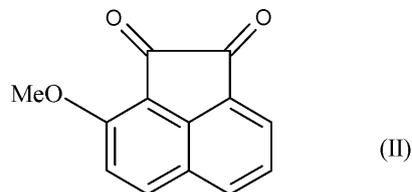


で示される化合物の工業的合成方法に関連し、該方法は、式(II)：

【0014】

【化3】

30

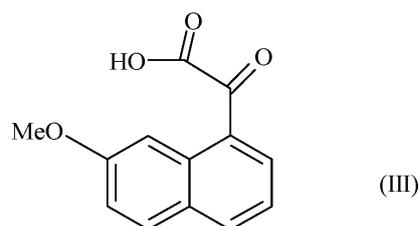


で示される3-メトキシアセナフトキノン、強塩基の存在下で反応させ、式(III)：

【0015】

40

【化4】

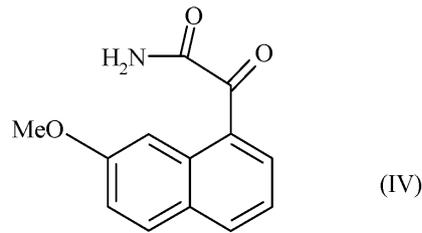


で示される化合物を得て、これをアミノ化に供して、式(IV)：

50

【 0 0 1 6 】

【 化 5 】

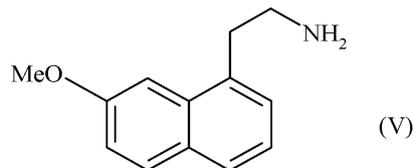


10

で示される化合物を得て、これを還元系の作用に供して、式 (V) :

【 0 0 1 7 】

【 化 6 】



で示される化合物を得て、続けて酢酸ナトリウムの作用に供して、そして次に無水酢酸の作用に処して、固体の形態で単離される、式 (I) で示される化合物を得ることを含む。

20

【 0 0 1 8 】

式 (I I) で示される化合物は、従来の化学反応及び / 又は文献に記載されている化学反応により、当業者に入手可能である。

【 0 0 1 9 】

有利には、式 (I I) で示される化合物の式 (I I I) で示される化合物への変換は、 NaNH_2 、 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}_2\text{NLi}$ (LiHMDS) 又は $(\text{CH}_3)_3\text{Si}_2\text{NNa}$ (NaHMDS) を用いて実施される。

【 0 0 2 0 】

アミノ化反応は、好ましくは NH_4Cl 及びプロピルホスホン酸無水物を用いて実施される。

30

【 0 0 2 1 】

本発明の、式 (I V) で示される化合物の式 (V) で示される化合物への変換における還元系に関しては、 LiAlH_4 、又は $\text{BH}_3 \cdot \text{THF} / \text{AlCl}_3$ の組み合わせが好ましい。

【 0 0 2 2 】

本方法は、次の理由のため、特に有益である :

式 (I) で示される化合物を、工業的規模で、簡単に安価な出発原料より優れた収率で得ることを可能にする ;

出発物質中にナフタレン環系が存在しているため、芳香族化反応を避けることが可能である ;

40

最後に、得られた式 (I) で示される化合物は、特許明細書 E P 1 5 6 4 2 0 2 に記載されている結晶形の性質を、再現性良く有している。

【 0 0 2 3 】

本発明の方法により得られた式 (I V) で示される化合物は、新規であり、アゴメラチンの合成において中間体として有用である。当該化合物は、還元反応に供され、次に無水酢酸とのカップリング反応に供される。

【 0 0 2 4 】

以降の実施例は、本発明を説明するが、いかなるようにも限定するものではない。

【 0 0 2 5 】

50

実施例 1 : N - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) エチル] アセトアミド

工程 A : (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) (オキシ) 酢酸

反応器中、18 - クラウン - 6 - エーテル 4 mg を、そして次に NaNH_2 230 mg を、続けて DMSO 1 ml 中の 3 - メトキシアセナフトキノン 100 mg の懸濁液中に導入した。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。次に、水 (2 ml) を加え、続けて 2 N HCl 溶液 (3 ml) を加えた。酢酸エチルにより 2 回抽出した後、溶媒を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして次に蒸発させて標記生成物を黄色の固体として 88 % の収率及び 94 % 以上の高い化学純度で得た。

融点 : 99

【 0026 】

工程 B : 2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) - 2 - オキソアセトアミド

反応器中、周囲温度において、工程 A で得た化合物 1 g をアセトニトリル 30 ml 中に導入し、そして次にプロピルホスホン酸無水物 4.39 g と NH_4Cl 438 mg を加え、そして添加の終わりに、ジイソプロピルアミン 3.8 ml を加えた。溶液を窒素雰囲気下で 4 時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、残渣を飽和 NaCl 水溶液にとり、そして酢酸エチルによる抽出を実施した。溶媒を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして次に蒸発させて、標記生成物を橙色の固体として 80 % の収率及び 90 % の化学純度で得た。

融点 : 112

【 0027 】

工程 C : 2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) エタンアミン

THF (20 ml) に溶解した工程 B で得た化合物 480 mg を、反応器中に導入し、続けて 2 当量の AlCl_3 を導入し、そして最後に、6 当量の BH_3 . THF 溶液をゆっくりと導入し、そして反応混合物を 2.5 時間攪拌した。次に水 (12 ml) を加え、続けて 1 N 水酸化ナトリウム溶液 25 ml と一緒に固体水酸化ナトリウム 800 mg を加え、そしてメチル tert - ブチルエーテル (20 ml) により 3 回抽出を実施した。次に溶媒を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして次に蒸発させて、標記生成物を黄色の油状物として 80 % の収率及び 95 % の化学純度で得た。

【 0028 】

工程 D : N - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) エチル] アセトアミド

反応器中、工程 C で得た化合物 5 g と、酢酸ナトリウム 2 g をエタノール中に導入した。混合物を攪拌し、次に無水酢酸 2.3 g を加え、反応混合物を還流まで加熱し、そして水 20 ml を加えた。反応混合物を周囲温度に戻るまで放冷し、得られた沈殿物を濾過し、エタノール / 水の 35 / 65 混合物で洗浄して、標記生成物を 80 % の収率及び 99 % の化学純度で得た。

融点 : 108

【 0029 】

実施例 2 : 実施例 1 で得た化合物 N - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) エチル] アセトアミドの結晶形の決定

Bruker AXS からの D8 高分解能回折計を用い、次のパラメータを用いてデータの記録を実施した : 2 に関して角度範囲 $3^\circ \sim 90^\circ$ 、 0.01° のステップ及び 1 ステップ当たり 30 秒。実施例 1 で得た N - [2 - (7 - メトキシ - 1 - ナフチル) エチル] アセトアミドの粉末を、透過マウント支持体に置いた。X線源は、銅管 ($\text{CuK}_1 = 1.54056$) である。マウントは、前方のモノクロメータ ($\text{Ge}(\text{III})$ 結晶) とエネルギー分解固体検出器 (MXP - D1、Moxtec - SEPH) を含む。化合物は、十分に結晶化されている : 線の半値幅は、2 に関して 0.07° 程度であった。

このようにして、次のパラメータを決定した :

- 単位格子の結晶構造 : 単斜晶系

- 単位格子パラメータ : $a = 20.0903$ 、 $b = 9.3194$ 、 $c = 15.4796$ 、 $\beta = 108.667^\circ$

- 空間群 : $P2_1/n$

10

20

30

40

50

- 単位格子中の分子数 : 8
- 単位格子の体積 : $V_{\text{unit cell}} = 2746.742 \text{ \AA}^3$
- 密度 : $d = 1.13 \text{ g/cm}^3$

【0030】

実施例3 : X線粉末回折図による、実施例1で得た化合物N-[2-(7-メトキシ-1-ナフチル)エチル]アセトアミドの結晶形の決定

実施例1で得た化合物の結晶形は、Siemens D5005回折計(銅対陰極)を用いて測定した次のX線粉末回折図により特徴付けられ、面間距離d、ブラッグ角度2シータ、及び相対強度(最も強い線に対する百分率として表示)により表示した。

【0031】

【表1】

角度2シータ (°)	面間距離 d (Å)	強度 (%)
9.26	9.544	23
10.50	8.419	13
15.34	5.771	24
17.15	5.165	100

フロントページの続き

(72)発明者 ジャン - ピエール・ルクヴ
フランス国、76600 ル・アーヴル、リュ・デュ・ドクトール・ヴィネ 93

審査官 井上 千弥子

(56)参考文献 特開2005 - 247844 (JP, A)
特開平09 - 003016 (JP, A)
特開平07 - 048331 (JP, A)
Tetrahedron Letters, 1986年, Vol.27, No.32, pp 3775-3776

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 231/02
C07C 209/68
C07C 217/56
C07C 233/22
CA/REGISTRY (STN)