



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101772484 A

(43) 申请公布日 2010. 07. 07

(21) 申请号 200880101738. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 08. 01

*C07C 231/02* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*C07C 253/14* (2006. 01)

0705688 2007. 08. 03 FR

*C07C 233/18* (2006. 01)

*C07C 255/37* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 02. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/FR2008/001146 2008. 08. 01

(87) PCT申请的公布数据

W02009/053545 FR 2009. 04. 30

(71) 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

(72) 发明人 T·迪比费 J-P·勒库夫

J-P·埃尔梅

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 刘金辉 林柏楠

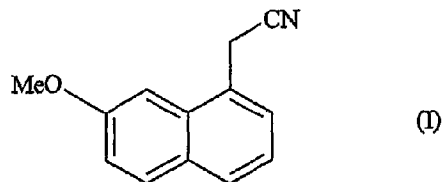
权利要求书 1 页 说明书 3 页

### (54) 发明名称

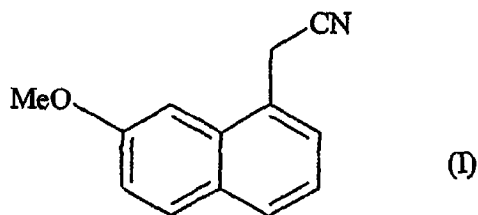
合成 (7- 甲氧基 -1- 萘基 ) 乙腈的新方法和  
在合成阿戈美拉汀中的应用

### (57) 摘要

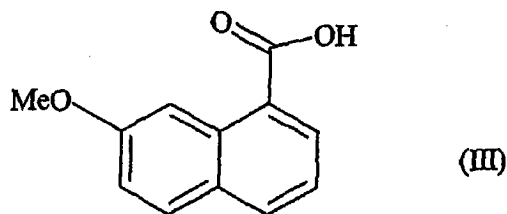
本发明涉及一种工业合成式 (I) 化合物的  
方法。本发明可用于阿戈美拉汀的合成。



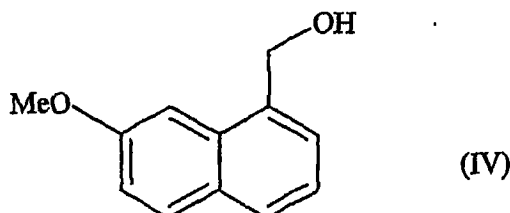
1. 一种工业合成式 (I) 化合物的方法：



其特征在于将式 (III) 的 7-甲氧基-1-萘甲酸用于反应：



其在还原剂的作用下生成式 (IV) 化合物：



将所述式 (IV) 化合物的 OH 官能团转化为离去基团, 并与氰化试剂反应生成式 (I) 化合物, 该化合物以固体形式分离。

2. 根据权利要求 1 的合成式 (I) 化合物的方法, 其特征在于使用  $\text{BH}_3\text{-THF}$  还原式 (III) 的酸。

3. 根据权利要求 1 的合成式 (I) 化合物的方法, 其特征在于在二氯亚砷的作用下将式 (IV) 化合物的 OH 基团转化成氯。

4. 根据权利要求 1 的合成式 (I) 化合物的方法, 其特征在于所用氰化试剂为氰化钾。

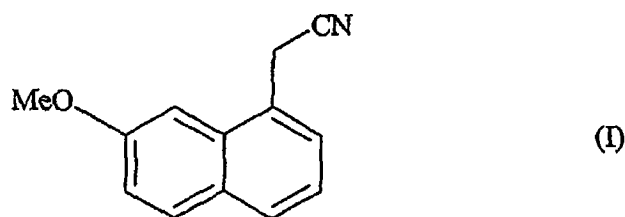
5. 一种从式 (I) 化合物开始合成阿戈美拉汀的方法, 其特征在于通过根据权利要求 1-4 中任一项的合成方法获得式 (I) 化合物, 将其还原, 然后使其与乙酸酐偶联。

## 合成 (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙腈的新方法和在合成阿戈美拉汀中的应用

[0001] 本发明涉及一种工业合成 (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙腈的方法及其在工业制备阿戈美拉汀或 N-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙基] 乙酰胺中的应用。

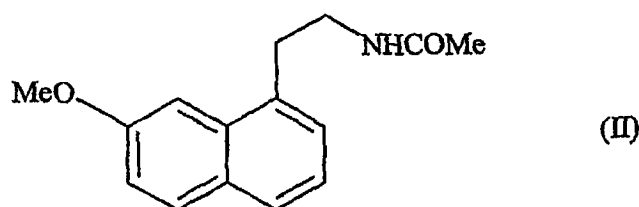
[0002] 更具体地, 本发明涉及一种工业合成式 (I) 化合物的方法:

[0003]



[0004] 根据本发明方法获得的式 (I) 化合物用于合成式 (II) 的阿戈美拉汀或 N-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙基] 乙酰胺:

[0005]



[0006] 阿戈美拉汀或 N-[2-(7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙基] 乙酰胺具有有价值的药理学性质。

[0007] 实际上, 其具有双重特性, 一方面其为褪黑素系统受体的激动剂, 另一方面其为 5-HT<sub>2c</sub> 受体的拮抗剂。这些性质向其提供了在中枢神经系统中的活性, 更具体地, 在治疗重性抑郁症、季节性情绪失调、睡眠障碍、心血管疾病、消化系统疾病、时差综合症引起的失眠和疲劳、食欲失调和肥胖症中的活性。

[0008] 欧洲专利 EP 0 447 285 以及欧洲专利申请 EP 1 564 202 描述了阿戈美拉汀、其制备及其在治疗中的用途。

[0009] 鉴于该化合物的药学价值, 重要的是能从经济且易得的原料出发通过有效的工业合成方法获得它, 所述方法易于转移至工业规模, 并以良好的产率和极高的纯度制备阿戈美拉汀。

[0010] 专利 EP 0 447 285 描述了以八个步骤从 7- 甲氧基 -1- 四氢萘酮开始制备阿戈美拉汀, 平均产率小于 30%。特别地, (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙腈的制备包括六个反应步骤, 且一旦将其转移至工业规模, 实施该方法中的困难便迅速显现。

[0011] 文献描述了从 7- 甲氧基 -1- 四氢萘酮开始以如下三个步骤获得 (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙腈: 在 LiCH<sub>2</sub>CN 的作用下, 接着用 DDQ (2,3- 二氯 -5,6- 二氰基 -1,4- 苯醌) 脱氢, 最后在酸介质中脱水 (合成通讯, 2001, 31 (4), 621-629)。然而, 总产率是中等的 (76%), 特别地, 用于脱氢反应中的 DDQ 以及第三步所需的苯回流不能满足成本和环境方面的工业要求。

[0012] 专利申请 EP 1 564 202 描述了一种尤其有利的工业方法,所述方法从 7- 甲氧基 -1- 四氢萘酮开始只需要四个步骤,包括获得 (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙腈的两个步骤,平均总产率大于 60%。

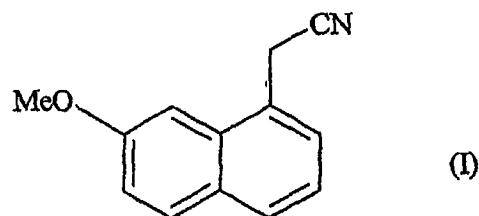
[0013] 虽然现有技术的各种合成方法描述了 (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙腈的制备,但其中的大部分使用 7- 甲氧基 -1- 四氢萘酮作为原料,其是合成有问题的昂贵化合物。相应地,至今仍需要开发简单且可重复生产和使用其它原料的新合成路线。

[0014] 申请人现已开发了一种新工业合成方法,所述方法从更廉价和更易得的原料开始以可重复生产的方式且不需要费力的纯化获得了纯度与其用作药物活性成分相当的阿戈美拉汀。

[0015] 特别地,申请人现已开发了一种使用 7- 甲氧基 -1- 萘甲酸作为原料的新工业合成方法,所述方法使得可以可重复生产的方式且不需要费力的纯化获得 (7- 甲氧基 -1- 萘基) 乙腈。D. Becker 等在现有技术中描述了从茴香醚开始以极高的产率制备 7- 甲氧基 -1- 萘甲酸:四面体快报,27 (32),3775-3776,1986。

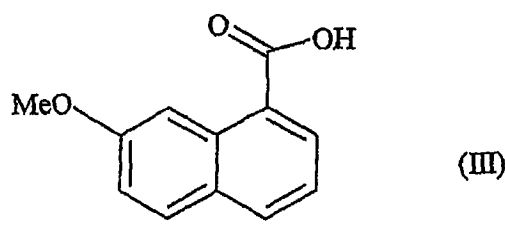
[0016] 更具体地,本发明涉及一种工业合成式 (I) 化合物的方法:

[0017]



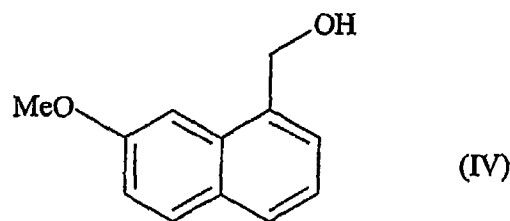
[0018] 所述方法的特征在于将式 (III) 的 7- 甲氧基 -1- 萘甲酸用于反应:

[0019]



[0020] 其在还原剂的作用下生成式 (IV) 化合物:

[0021]



[0022] 将所述式 (IV) 化合物的 OH 官能团转化为离去基团,其与氰化试剂反应生成以固体形式分离的式 (I) 化合物。

[0023] 在可在本发明方法中用于还原式 (III) 的酸的还原剂中,可提及但不意味着任何限定的是  $\text{BH}_3$ 、 $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$ 、9- 硼二环 [3. 3. 1] 壬烷、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{AlH}_3$ 、氢化二异丁基铝 (DIBAL-H),更具体为  $\text{BH}_3$ -THF。有利的是,在本发明方法中式 (III) 的酸的还原也可如下进行:在将式 (III) 的酸转化为酸衍生物,更具体为酯之后,接着使用还原剂  $\text{LiAlH}_4$ 、与或不

与 MeOH 缔合的  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$ 、DIBAL-H 或双 (2- 甲氧基乙氧基 )- 氢化铝钠 (Red-Al) 将该酸衍生物还原成式 (IV) 的醇。

[0024] 有利的是, 将本发明方法的式 (IV) 化合物的 OH 基团转化成卤素, 更具体为溴或氯, 或转化成甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、间硝基苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。更优选使用三溴化硼、二氯亚砷、甲磺酰氯, 甲苯磺酰氯, 三氟甲磺酰氯或对硝基苯磺酰氯进行向离去基团的转化。有利的是, 在二氯亚砷的作用下使式 (IV) 化合物的 OH 基团转化为氯。

[0025] 在可用于本发明方法的氰化试剂中, 可提及但不意味着任何限定的是氰化三甲基甲硅烷、氰化锂、氰化钠、氰化钾和氰化四丁基铵。优选的氰化试剂为氰化钾。

[0026] 当需要时, 将由此获得的式 (I) 化合物还原, 然后使其与乙酸酐进行偶联反应以生成阿戈美拉汀。

[0027] 实施例 : (7- 甲氧基 -1- 萘基 ) 乙腈

[0028] 步骤 A : (7- 甲氧基 -1- 萘基 ) 甲醇

[0029] 向 1 当量在 THF (3.8ml/g) 中的 7- 甲氧基 -1- 萘甲酸 (100g) 缓慢加入 2.5 当量 1M 的  $\text{BH}_3$ -THF (1.235 升)。在加入过程中, 将反应混合物的温度保持在  $5^\circ\text{C}$  ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ), 然后在环境温度下将混合物静置 3 小时。减压蒸发后, 将残留物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。 $\text{MgSO}_4$  干燥有机相, 然后减压蒸发溶剂得到淡褐色固体形式的标题化合物, 产率为 91%。

[0030] 熔点 :  $72-74^\circ\text{C}$

[0031] 步骤 B : 1-( 氯甲基 )-7- 甲氧基萘

[0032] 向步骤 A 所得化合物 (100g) 在二氯甲烷 (5ml/g) 中的溶液加入 2 当量二氯亚砷 (126.35g)。加热混合物至回流, 并保持回流 2 小时。回到环境温度后, 减压蒸发溶剂。将所得油溶解在乙酸乙酯中, 依次用水和饱和 NaCl 溶液洗涤。减压蒸发溶剂, 通过使其通过硅胶垫纯化粗产物 (洗脱液 : 庚烷)。以黄色固体的形式获得标题化合物, 产率为 84%。

[0033] 步骤 C : (7- 甲氧基 -1- 萘基 ) 乙腈

[0034] 向步骤 B 所得化合物 (100g) 在 30ml/g DMSO 和 5ml/g 水中的溶液加入 1.2 当量氰化钾 (37.8g)。加热反应混合物至  $65^\circ\text{C}$ , 并保持在  $65^\circ\text{C}$  下 3 小时。回到环境温度后, 将 MTBE/ 水 (1/1) 二元体系加入混合物中。去除水相。依次用水和饱和 NaCl 溶液洗涤有机相数次。蒸发溶剂, 以定量产率获得标题化合物。

[0035] 熔点 :  $83^\circ\text{C}$ 。