

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4192155号  
(P4192155)

(45) 発行日 平成20年12月3日 (2008. 12. 3)

(24) 登録日 平成20年9月26日 (2008. 9. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 253/30 (2006. 01)

C O 7 C 253/30

C O 7 C 253/34 (2006. 01)

C O 7 C 253/34

C O 7 C 231/02 (2006. 01)

C O 7 C 231/02

C O 7 C 233/18 (2006. 01)

C O 7 C 233/18

C O 7 C 255/37 (2006. 01)

C O 7 C 255/37 C S P

請求項の数 8 外国語出願 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-35755 (P2005-35755)  
 (22) 出願日 平成17年2月14日 (2005. 2. 14)  
 (65) 公開番号 特開2005-239716 (P2005-239716A)  
 (43) 公開日 平成17年9月8日 (2005. 9. 8)  
 審査請求日 平成17年4月12日 (2005. 4. 12)  
 (31) 優先権主張番号 0401436  
 (32) 優先日 平成16年2月13日 (2004. 2. 13)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 500287019  
 レ ラボラトワール セルヴィエ  
 フランス国、エフー 9 2 4 1 5 クールブ  
 ボワ・セデックス、プラス・ドゥ・ラ・デ  
 フォンス 1 2  
 (74) 代理人 100078662  
 弁理士 津国 肇  
 (74) 代理人 100075225  
 弁理士 篠田 文雄  
 (72) 発明者 ジャン・クロード・スヴィ  
 フランス国、7 6 6 0 0 ル・アーヴル、  
 アヴニユ・フォシュ 3 6

最終頁に続く

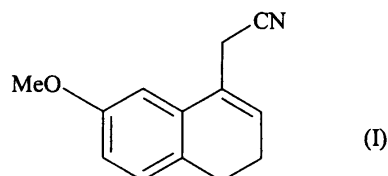
(54) 【発明の名称】 (7-メトキシ-3, 4-ジヒドロ-1-ナフタレニル) アセトニトリルの新規製法及びアゴメラチンの合成におけるその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

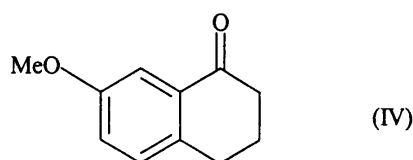


10

で示される化合物の工業的合成のための方法であって、

式 (IV) :

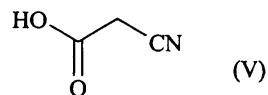
【化 2】



で示される 7 - メトキシ - 1 - テトラロンを、式 (V) :

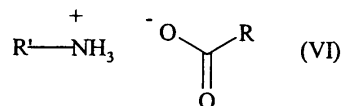
20

## 【化 3】



で示されるシアノ酢酸と、生成する水が除去される条件で、触媒量の式 (VI) :

## 【化 4】



10

[ 式中、R 及び R' は、同一であっても異なってもよく、それぞれ直鎖又は分岐の (C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>) アルキル基、非置換又は置換アリール基、あるいは非置換又は置換の直鎖又は分岐のアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基を表す ] で示される化合物の存在下で反応させ、濾過及び水酸化ナトリウム溶液での洗浄後に式 (I) の化合物を得ること、そして式 (I) の化合物を、再結晶後に固体の形態で単離することを特徴とする方法 [ ここで、

- アリールは、フェニル、ナフチル又はビフェニル基を意味すると理解され、  
 - 「アリール」及び「アリールアルキル」という用語を規定する「置換」という用語は、これらの基の芳香族残基が、直鎖又は分岐の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ及び直鎖又は分岐の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシから選択される、1 ~ 3 個の同一であるか又は異なる基により置換されていてもよいことを意味する ]。

20

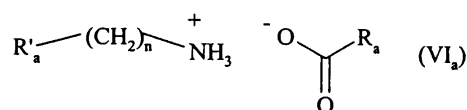
## 【請求項 2】

反応が、トルエンを還流しながら行われることを特徴とする、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の合成のための方法。

## 【請求項 3】

使用される触媒が、式 (VI<sub>a</sub>) :

## 【化 5】



30

[ 式中、R<sub>a</sub>' は、非置換であるか、又は 1 個以上の直鎖若しくは分岐の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基により置換されている、フェニル基を表し、n は、0 又は 1 であり、そして R<sub>a</sub> は、直鎖 (C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>) アルキル基を表す ] で示されるものであることを特徴とする、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の合成のための方法。

## 【請求項 4】

R が、ヘキシル基を表すことを特徴とする、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の合成のための方法。

40

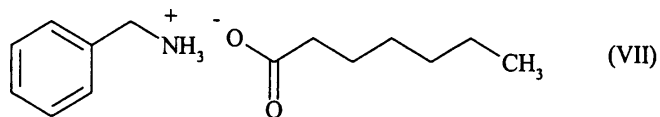
## 【請求項 5】

R' が、ベンジル基を表すことを特徴とする、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の合成のための方法。

## 【請求項 6】

使用される触媒が、式 (VII) :

## 【化 6】



で示されるヘプタン酸ベンジルアンモニウムであることを特徴とする、請求項 1 記載の式 (I) の化合物の合成のための方法。

## 【請求項 7】

アゴメラチンの合成における中間体として使用するための、(7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレニル) - アセトニトリルである、式 (I) の化合物。 10

## 【請求項 8】

式 (I) の化合物から出発するアゴメラチンの合成のための方法であって、式 (I) の化合物が、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の合成方法により得られること、及びこれを芳香族化、続いて還元、そして次に無水酢酸とのカップリングに付すことを特徴とする方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

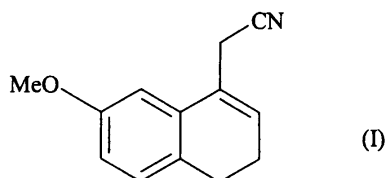
本発明は、(7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレニル) アセトニトリルの工業的 20  
合成のための方法、及びアゴメラチン (agomelatine)、即ち N - [ 2 - ( 7 - メ  
トキシ - 1 - ナフチル ) エチル ] アセトアミドの工業生産におけるその用途に関する。

## 【0002】

更に具体的には、本発明は、式 (I) :

## 【0003】

## 【化 7】



30

## 【0004】

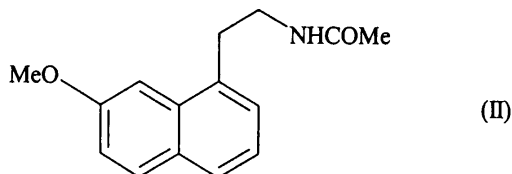
で示される化合物の工業的合成のための方法に関する。

## 【0005】

本発明の方法により得られる式 (I) の化合物は、式 (II) :

## 【0006】

## 【化 8】



40

## 【0007】

で示される、アゴメラチン、即ち N - [ 2 - ( 7 - メトキシ - 1 - ナフチル ) エチル ] アセトアミドの合成において有用である。

## 【0008】

アゴメラチン、即ち N - [ 2 - ( 7 - メトキシ - 1 - ナフチル ) エチル ] アセトアミドは、有用な薬理学的性質を有する。

## 【0009】

実際これは、一方では、メラトニン作動系受容体のアゴニストであり、他方では、 5 - 50

HT<sub>2C</sub>受容体のアンタゴニストであるという二重の特色を有する。これらの性質は、中枢神経系、とりわけ重度の鬱病、季節性情緒障害、睡眠障害、心血管病、消化器系の病気、時差ぼけ由来の不眠症及び疲労、食欲障害及び肥満の治療における活性を与える。

【 0 0 1 0 】

アゴメラチン、その製造法及びその治療的使用は、ヨーロッパ特許明細書EP 0,447,285に記載されている。

【 0 0 1 1 】

この化合物の医薬品としての価値を考えると、容易に工業規模に移行可能であり、そして良好な収率でかつ卓越した純度でアゴメラチンが得られる、有効な工業的合成方法により、これを入力できることが重要である。

10

【 0 0 1 2 】

特許明細書EP 0,447,285は、7 - メトキシ - 1 - テトラロンから出発して、30 %未満の平均収率を与える、8工程でのアゴメラチンの製造法を記載している。

【 0 0 1 3 】

このプロセスは、プロモ酢酸エチルを作用させ、続いて芳香族化及び鹼化することにより、対応する酸を得て、次にこれをアセトアミドに変換し、続いて脱水することにより、(7 - メトキシ - 1 - ナフチル)アセトニトリルを得て、続いてこれを還元し、次に塩化アセチルと縮合させることを含む。

【 0 0 1 4 】

工業規模への移行は、直ちにこのプロセスの実施の困難さを立証しているが、これらは主として、レフォルマトスキー (Reformatsky) 反応により(7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ナフタレニリデン)エタン酸エチルが生じる、7 - メトキシ - 1 - テトラロンに及ぼすプロモ酢酸エチルの作用を構成する、第1工程の再現性の問題により引き起こされる。

20

【 0 0 1 5 】

更に、続く(7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - ナフタレニリデン)エタン酸エチルの芳香族化の工程は、しばしば不完全に終わり、そして鹼化後に精製の難しい生成物の混合物が得られる。

【 0 0 1 6 】

出願人は、今や、再現性のあるやり方で、かつ面倒な精製を必要とせずに、医薬品活性成分としてのその使用に耐える純度のアゴメラチンが得られる、新しい工業的合成方法を開発した。

30

【 0 0 1 7 】

特許明細書EP 0,447,285に記載された方法が遭遇した困難に対する代替法は、シアノ化合物を7 - メトキシ - 1 - テトラロンと直接縮合することにより得られている。得られる縮合化合物は、容易に芳香族化に付すことができ、(7 - メトキシ - 1 - ナフチル)アセトニトリルが得られることが更に必要であった。

【 0 0 1 8 】

(7 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレニル)アセトニトリルが、7 - メトキシ - 1 - テトラロンからの直接合成の必要条件を満たす、理想的な合成中間体を構成するであろうこと、及び芳香族化工程のための優れた基質であろうことは明らかである。

40

【 0 0 1 9 】

テトラロンとアセトニトリル又はアセトニトリル化合物との直接縮合のための反応は、文献に報告されている。詳細には、特許明細書US 3,992,403は、ホスホン酸シアノメチルと6 - フルオロ - 1 - テトラロンとの縮合を記載しており、そして特許明細書US 3,931,188は、直接次の反応に携わるシアノ中間体をもたらす、アセトニトリルとテトラロンとの縮合を記載している。

【 0 0 2 0 】

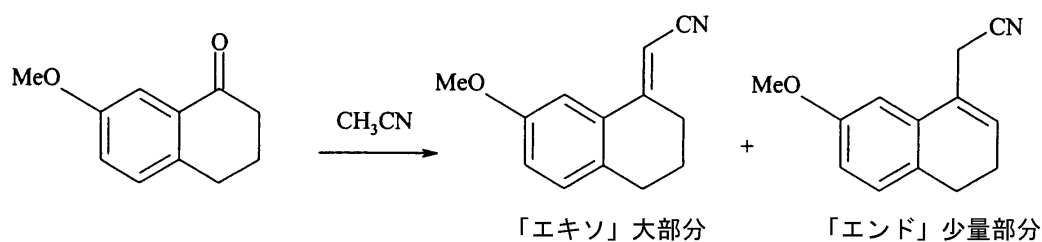
7 - メトキシ - 1 - テトラロンに適用すると、アセトニトリルの縮合によって、図1 :

【 0 0 2 1 】

50

## 【化 9】

図 1



## 【0022】

10

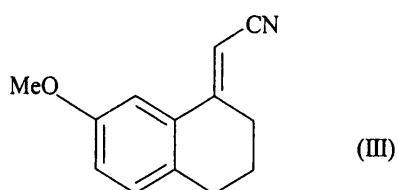
に照らして、「エキソ」が大部分を占め、そして「エンド」が少量部分を占める異性体の混合物が得られるが、このような混合物が得られることにより、次には激烈な芳香族化条件を必要とし、そしてこの条件は、アゴメラチンの合成を実施することを目的とする工業的要求には適合しない。

## 【0023】

出願人は、今や、(7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-1-ナフタレニル)アセトニトリルを、再現性あるやり方で、かつ面倒な精製を必要とせずに、特に式(III)：

## 【0024】

## 【化10】



20

## 【0025】

で示される「エキソ」不純物(この不純物は、アゴメラチンの合成を実施することを目的とする工業的要求に適合する操作条件下で、続く芳香族化に付することができない)を含まずに、入手することができる新しい工業的合成方法を開発した。

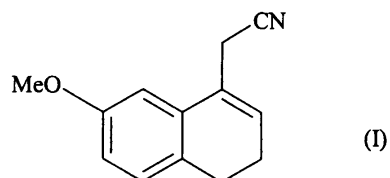
## 【0026】

30

更に具体的には、本発明は、式(I)：

## 【0027】

## 【化11】



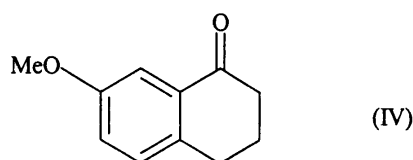
## 【0028】

で示される化合物の工業的合成のための方法であって、  
式(IV)：

40

## 【0029】

## 【化12】



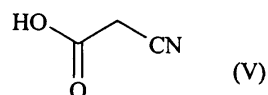
## 【0030】

で示される7-メトキシ-1-テトラロンを、式(V)：

50

【 0 0 3 1 】

【 化 1 3 】

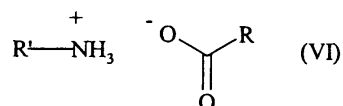


【 0 0 3 2 】

で示されるシアノ酢酸と、生成する水が除去される条件で、触媒量の式 (VI) :

【 0 0 3 3 】

【 化 1 4 】



【 0 0 3 4 】

[ 式中、R 及び R' は、同一であっても異なってもよく、それぞれ直鎖又は分岐の (C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>) アルキル基、非置換又は置換アリール基、あるいは非置換又は置換の直鎖又は分岐のアリール (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基を表す ] で示される化合物の存在下で反応させ、濾過及び水酸化ナトリウム溶液での洗浄後に式 (I) の化合物を得ること、そして式 (I) の化合物を、再結晶後に固体の形態で単離することを特徴とする方法 [ ここで、

- アリールは、フェニル、ナフチル又はビフェニル基を意味すると理解され、  
 - 「アリール」及び「アリールアルキル」という用語を規定する「置換」という用語は、これらの基の芳香族残基が、直鎖又は分岐の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、ヒドロキシ及び直鎖又は分岐の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルコキシから選択される、1 ~ 3 個の同一であるか又は異なる基により置換されていてもよいことを意味する ] に関する。

【 0 0 3 5 】

特に、反応中に生成する水は、蒸留により除去される。好ましくは、水の沸点以上の沸点を有する反応溶媒、更に好ましくは、例えば、キシレン、トルエン、アニソール、エチルベンゼン、テトラクロロエチレン、シクロヘキセン又はメシチレンのような、水との共沸混合物を生成する溶媒が使用される。

【 0 0 3 6 】

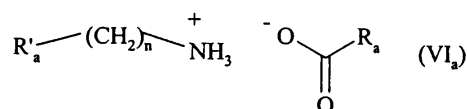
好ましくは、この反応は、トルエン又はキシレンを還流しながら、特にトルエンを還流しながら行われる。

【 0 0 3 7 】

有利には、使用される触媒の R 又は R' 基の一方は、直鎖又は分岐の (C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>) アルキル基を表し、そしてもう一方は、アリール又はアリールアルキル基を表す。特に、好ましい触媒は、式 (VI<sub>a</sub>) :

【 0 0 3 8 】

【 化 1 5 】



【 0 0 3 9 】

[ 式中、R<sub>a</sub>' は、非置換であるか、又は 1 個以上の直鎖若しくは分岐の (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル基により置換されている、フェニル基を表し、n は、0 又は 1 であり、そして R<sub>a</sub> は、直鎖 (C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub>) アルキル基を表す ] で示されるものである。

【 0 0 4 0 】

有利には、R<sub>a</sub>' は、非置換又は置換フェニル基、特に非置換フェニル基を表す。

【 0 0 4 1 】

好ましい  $R_a$  基は、ヘキシル基である。

【0042】

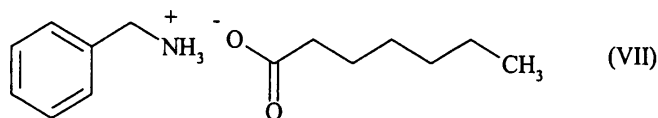
有利には、 $n$  は 1 である。

【0043】

本発明のプロセスに使用される好ましい触媒は、式 (VII) :

【0044】

【化16】



10

【0045】

で示されるヘプタン酸ベンジルアンモニウムである。

【0046】

有利には、式 (VI) の化合物は、濾過と、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{KOH}$ 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Sr}(\text{OH})_2$  又は  $\text{NH}_4\text{OH}$  のような、無機又は有機塩基性溶液での、そして特に水酸化ナトリウム溶液での洗浄後に得られる。

【0047】

このプロセスは、以下の理由から特に興味深い：

- 工業規模で専ら「エンド」化合物を入手することができる。この結果は、このタイプの反応に関する文献（「エキソ」/「エンド」混合物が得られることを最も多く報告している）を考慮すると全く驚くべきことである（Tetrahedron, 1966, 22, 3021-3026）。この結果は、反応触媒として、このような反応に現在使用されている酢酸アンモニウムの代わりに式 (VI) の化合物を使用することに起因している（Bull. Soc. Chim. Fr., 1949, 884-890）。

20

- 得られる変換の比率が、酢酸を使用して観測できる値（ここでは比率は、75%を超えない）とは異なり、非常に高い（97%を超える）。

【0048】

こうして得られる式 (I) の化合物は、新しく、かつアゴメラチンの合成における中間体として有用であり、そしてこれは、芳香族化、続いて還元、そして次に無水酢酸とのカップリングに付される。

30

【0049】

以下の実施例により本発明を説明するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

【0050】

実施例 1：（7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレニル）アセトニトリル

670 リットル反応器中に、トルエン中の、7 - メトキシ - 1 - テトラロン 85.0 kg、シアノ酢酸 60.3 kg 及びヘプタン酸 15.6 kg を、ベンジルアミン 12.7 kg の存在下で導入した。この混合物を加熱還流した。出発基質全てが消失したら、溶液を冷却して濾過した。得られた沈殿物をトルエンで洗浄し、次に得られた濾液を 2 N 水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、続いて中性になるまで水で洗浄した。蒸発による溶媒の除去後、生じた固体をエタノール / 水（80 / 20）混合物から再結晶することにより、標題生成物を 90% の収率で、かつ 99% を超える化学純度で得た。

40

融点：48 ~ 50

【0051】

実施例 2：（7 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 - ナフタレニル）アセトニトリル

670 リットル反応器中に、トルエン中の、7 - メトキシ - 1 - テトラロン 85.0 kg、シアノ酢酸 60.3 kg 及びヘプタン酸 15.6 kg を、アニリン 11.0 kg の存在下で導入した。この混合物を加熱還流した。出発基質全てが消失したら、溶液を冷却して濾過した。得られた沈殿物をトルエンで洗浄し、次に得られた濾液を 2 N 水酸化ナトリウム溶液

50

で洗浄し、続いて中性になるまで水で洗浄した。蒸発による溶媒の除去後、生じた固体をエタノール／水（８０／２０）混合物から再結晶することにより、標題生成物を８７％の収率で、かつ９９％を超える化学純度で得た。

融点：４８～５０

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 イサック・ゴンザレス・ブランコ  
スペイン国、4 5 0 0 2 トレド、カジェホン・デ・ロス・ムエルトス、ヌメロ7、2セ

審査官 福島 芳隆

(56)参考文献 特開2 0 0 5 - 2 4 7 8 4 4 ( J P , A )  
特開2 0 0 5 - 2 3 9 7 1 8 ( J P , A )  
特開2 0 0 5 - 2 3 9 7 1 7 ( J P , A )  
特開平0 7 - 0 4 8 3 3 1 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)  
C 0 7 C 2 5 3 / 3 0  
C 0 7 C 2 5 3 / 3 4  
C 0 7 C 2 5 5 / 3 7  
C 0 7 C 2 3 1 / 0 2  
C 0 7 C 2 3 3 / 1 8  
C A ( S T N )  
R E G I S T R Y ( S T N )  
C A S R E A C T ( S T N )