



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102146046 B

(45) 授权公告日 2013.07.03

(21) 申请号 201010106294.8 1 期), 第 57 页.

(22) 申请日 2010.02.05 审查员 邢维伟

(73) 专利权人 天津市汉康医药生物技术有限公  
司

地址 300203 天津市河西区大沽南路敬重里  
4 号 3 层

(72) 发明人 严洁 李庆锋

(51) Int. Cl.

C07C 233/18(2006.01)

C07C 231/02(2006.01)

(56) 对比文件

US 5194614 A, 1993.03.16, 说明书第 7 栏.

CN 101041629 A, 2007.09.26, 权利要求 1,  
说明书第 5, 10 页.

车荣睿. 硼氢化钠在有机合成中的新应  
用.《化学试剂》.1986, 第 8 卷(第 2 期), 94-99.

Said Youa et al..Synthesis of the  
naphthalenic bioisostere of indorenate.  
《Arch. Pharm. (weinheim)》.1993, (第 326  
期), 119-120.

车荣睿. 硼氢化钠.《现代化工》.1984, (第

权利要求书1页 说明书3页

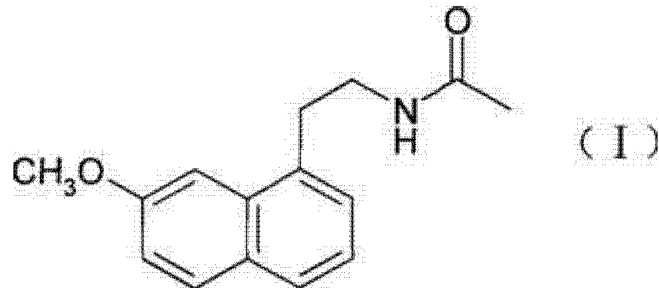
(54) 发明名称

一种 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺新的制备方法

(57) 摘要

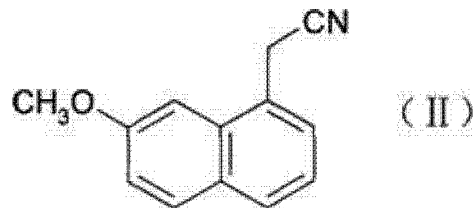
本发明涉及 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺(阿戈美拉汀, Agomelatine) 新的制备方法及含有该新药物及药物组合物在治疗抑郁症的药物中的应用。

1. 一种结构式如 (I) 的阿戈美拉汀的合成方法：

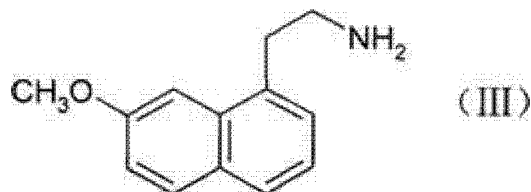


合成步骤和特征在于：

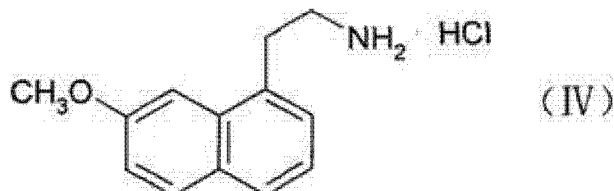
以 (7- 甲氧基 -3,4- 二氢 -1- 萘基 )- 乙腈 (II) 为起始原料



(a) (7- 甲氧基 -3,4- 二氢 -1- 萘基 )- 乙腈经还原制备式 (III), 反应温度为  $-20 \sim 10^{\circ}\text{C}$ , 所用还原剂为四氢铝锂, 硼氢化钠, 硼氢化钾；



(b) 式 (III) 用二氧六环溶解后, 向溶液里通氯化氢气体得式 (IV)



(c) 用乙酸酐做酰化剂, 用二氯甲烷和水做溶剂, 将式 (IV) 经过酰化制得阿戈美拉汀 (I), 同时用三乙胺或碳酸钾做碱吸收生成的氯化氢。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于步骤 (a) 中, 所用溶剂为四氢呋喃, 二氧六环, 乙醚。

3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于步骤 (a) 中, 用硼氢化钠或硼氢化钾还原时, 必须加入无水三氯化铝。

4. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于步骤 (a) 中, 反应温度需在  $-10^{\circ}\text{C}$ 。

## 一种 N-[2-(7-甲氧基-1-萘基)乙基]乙酰胺新的制备方法

### 技术领域

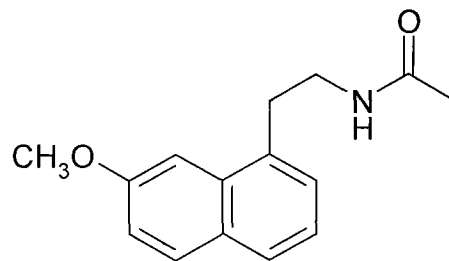
[0001] 本发明涉及一条操作简单,绿色环保,适合于工业化大生产的有机合成方法,具体的说是涉及一种阿戈美拉汀的合成方法。

### 背景技术

[0002] 阿戈美拉汀的化学名 N-[2-(7-甲氧基萘-1-基)乙基]乙酰胺,是法国施维雅公司最先研制的,世界上第一个褪黑激素受体激动剂类抗抑郁药。

[0003] 结构式如下:

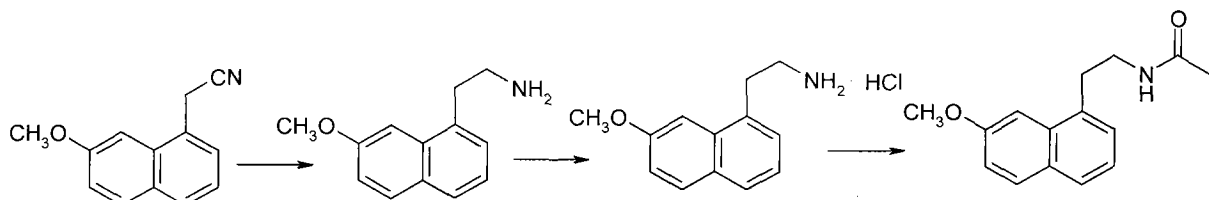
[0004]



[0005] 阿戈美拉汀是抑郁症治疗领域的一个新突破。它的创新性,在于其独特的作用机理。它是全球首个褪黑素 1,2(MT1 MT2) 受体的激动剂,同时也是五羟色胺 2c(5HT2c) 受体的拮抗剂。阿戈美拉汀的药物分子结构直接与神经突触后膜的五羟色胺 2c(5HT2c) 受体结合,从而发挥其抗抑郁疗效,且不增加突触间隙的 5-羟色胺浓度。这种独特的作用机理使得阿戈美拉汀在迅速有效地发挥其抗抑郁疗效的同时,最大限度地避免了药物副作用的发生。阿戈美拉汀的另外一个独特作用靶点在褪黑素受体。MT1 MT2 受体密集分布在人类的视交叉上核,这一神经核团主要控制人类的睡眠节律。阿戈美拉汀是 MT1 MT2 受体的激动剂。通过对 MT1 MT2 受体的激动作用,阿戈美拉汀很好地改善了患者的睡眠质量,同时提高患者日间的觉醒状态。据报道,80%的抑郁症患者均不同程度地存在着睡眠障碍的问题。睡眠质量的改善直接促进了抑郁症患者整体临床状况的改善。

[0006] 文献报道合成路线如下:

[0007]



[0008] 1:(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备

[0009] Us5194614 采用 Raney 镍催化加氢法,反应需要高压,且反应时间长,Raney 镍过滤时容易着火,有安全隐患。CN101041629 中也介绍了 Raney 镍催化加氢法,只是降低了反应温度。我们通过查阅氰基还原的相关文献并进行了尝试,发现采用硼氢化钠等还原(7-甲

氧基-1-萘基)乙腈操作简单,反应速度快,更适合工业化。因为反应放热,并且高温胺容易氧化,所以反应需要冷却,反应中加入适量的无水氯化铝有利于得到更纯的产物。

[0010] 2:(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐的制备

[0011] CN101041629中采用乙酸乙酯溶解,加盐酸的方法成盐的方法。我们在实验中发现(7-甲氧基-1-萘基)乙胺在二氧六环等溶剂中溶解性好,而(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐在二氧六环等中几乎不溶,因此我们采用(7-甲氧基-1-萘基)乙胺在溶剂中溶解后,通HCl气的方法制备(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐,操作方便,得到的产物纯度高。

[0012] 3:阿戈美拉汀的制备

[0013] Us5194614是在吡啶存在下,滴加乙酰氯的方法进行乙酰化。CN101041629是在乙醇中,乙酸钠存在下,滴加乙酸酐的方法进行乙酰化。由于乙酰氯不稳定,质量难以控制造成的,我们选择乙酸酐做酰化剂时,反应很顺利。在实验中,我们采用了水油两相法,先将(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐溶解在水中,加入二氯甲烷成两相,再加入三乙胺,使游离成(7-甲氧基-1-萘基)乙胺溶解到二氯甲烷中。将此反应液冷却到0°左右,滴加乙酸酐的二氯甲烷溶液。生成的酸与三乙胺反应而进入水相,使反应更容易进行。

## 发明内容

[0014] 本发明的目的是提供一种操作简单,质量可控,收率良好,适合工业化生产的阿戈美拉汀的合成路线。

[0015] 本发明通过如下路线实施:

[0016] 本发明所提供的阿戈美拉汀的合成方法,包括以下步骤:

[0017] (1)(7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备

[0018] 将四氢呋喃加入到三口瓶中,冰盐冷却,分批加入无水氯化铝,剧烈放热,搅拌至放热停止。加入硼氢化钠。氮气保护下滴加(7-甲氧基-1-萘基)乙腈的四氢呋喃溶液。滴加完毕,继续搅拌。TLC检测反应完全。滴加水停止反应。分液,水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥8小时以上,过滤,旋干得棕色油。

[0019] (2)(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐的制备

[0020] 将(7-甲氧基-1-萘基)乙胺溶于二氧六环,通入盐酸气至不再有新的沉淀产生,停止通气,过滤,干燥,得固体。

[0021] (3)阿戈美拉汀的制备

[0022] 将(7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐加入到三口瓶中,加入水,三乙胺,二氯甲烷,搅拌,冰盐冷却到0°C以下。滴加乙酸酐的二氯甲烷溶液。加毕,继续搅拌,TLC检测反应完全。分液得有机层,饱和碳酸氢钠洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得固体。

[0023] 上述步骤(1)中所用溶剂为四氢呋喃,二氧六环,优选四氢呋喃,所用的还原剂为四氢铝锂,硼氢化钠,优选硼氢化钠。

[0024] 上述步骤(1)中所用还原剂为硼氢化钠时,需加三氯化铝。

[0025] 上述步骤(1)中(7-甲氧基-1-萘基)乙胺和四氢铝锂的摩尔比在1:2~1:4。

[0026] 上述步骤(1)中反应温度在-20~10°C,优选-10°C。

[0027] 上述步骤(1)中四氢铝锂和无水三氯化铝摩尔比在1:0.3~1:2,优选1:1。

[0028] 上述步骤(2)中所用溶剂为二氯甲烷,乙酸乙酯,乙醇,甲醇,二氧六环,优选二氧

六环。

[0029] 上述步骤 (2) 中成盐所用气体优选氯化氢。

[0030] 上述步骤 (3) 中所用酰化剂为乙酸酐, 乙酰氯, 优选乙酸酐。

[0031] 上述步骤 (3) 中所用温度  $-20 \sim 10^{\circ}\text{C}$ , 优选  $5^{\circ}\text{C}$ 。

### 具体实施方式

[0032] 实施例 1

[0033] (1) (7-甲氧基-1-萘基)乙胺的制备

[0034] 将四氢呋喃 4000ml 加入到 10L 三口瓶中, 冰盐冷却, 分批加入无水氯化铝 140g, 剧烈放热, 搅拌至放热停止。加入硼氢化钠 140g。氮气保护下滴加 (7-甲氧基-1-萘基)乙胺的四氢呋喃溶液 (280g/800ml)。滴加完毕, 继续搅拌 1 小时。TLC 检测反应完全 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 2)。滴加水 140ml 停止反应。分液, 水相用乙酸乙酯 (1000ml\*2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥 8 小时以上, 过滤, 旋干得棕色油 360g。

[0035] 实施例 2

[0036] (2) (7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐的制备。

[0037] 将 (7-甲氧基-1-萘基)乙胺 360g 溶于二氧六环 3000ml, 通入盐酸气至不再有新的沉淀产生, 停止通气, 过滤, 干燥, 得固体 283g。两步总收率为 :83.8%。

[0038] 实施例 3

[0039] (3) 阿戈美拉汀的制备。

[0040] 将 (7-甲氧基-1-萘基)乙胺盐酸盐 190g 加入到三口瓶中, 加入水 1900mL, 三乙胺 190mL, 二氯甲烷 1900mL, 搅拌, 冰水冷却到  $5^{\circ}\text{C}$  以下。滴加乙酸酐 (95ml/二氯甲烷 380ml)。完毕后, 继续搅拌 30 分钟, TLC 检测反应完全 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 2)。分液得有机层, 饱和碳酸氢钠洗涤 (1000ml\*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得固体 190.8g, 收率 98.0%。