(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월09일
(11) 등록번호 10-1470874
(24) 등록일자 2014년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/18 (2006.01) *C07C 231/06* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 25/20* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7000375
(22) 출원일자(국제) 2011년06월08일
심사청구일자 2013년01월07일
(85) 번역문제출일자 2013년01월07일
(65) 공개번호 10-2013-0028134
(43) 공개일자 2013년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2011/075438
(87) 국제공개번호 WO 2011/153939
국제공개일자 2011년12월15일
(30) 우선권주장
201010197370.0 2010년06월08일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
CN 1293048C
CN 1680296A
US7981923 A
KR1020060041902 A
전체 청구항 수 : 총 16 항

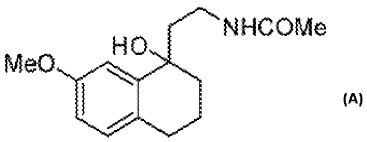
(73) 특허권자
르 라보레또레 쎄르비에르
프랑스 수레즈네스 세덱스 뤼 드 베르둔 35 (우:92284)
(72) 발명자
장, 펭
중국 201203 상하이 푸동 뉴 아리아 장헹 로드 넘버 826
후앙, 유
중국 200040 상하이 징안 디스트릭트 웨스트 베이징 로드 넘버 1320
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **아고멜라틴 중간체 및 이의 제조 방법**

(57) 요 약

본원에는 아고멜라틴의 제조를 위한 중간체 화합물 및 이의 제조 방법이 제공된다. 또한, 두 개의 신규한 중간체 화합물이 제공된다. 이러한 방법은 조작이 간단하고, 잘 조절되고, 산업적 생산에 적합하며, 복잡한 작업, 예컨대, 정류 및 컬럼 크로마토그래피 분리 없이 순도가 높다. 또한, 본 발명의 두 개의 신규한 중간체 자체를 제조하는 방법은 간단하고, 수율이 높다.



(A)

(72) 발명자

유안, 체동

미국 200060 상하이 아오맨 로드 레인 58 넘버 14 룸 201

샨, 한빈

중국 330800 지앙시 가오안 동팡신쿤 넘버 24

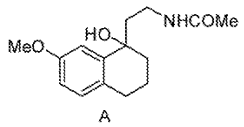
유, 슝

중국 200081 상하이 홍코우 디스트릭트 듀오룬 로드 넘버 32 룸 107

특허청구의 범위

청구항 1

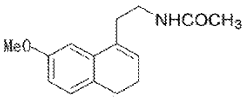
하기 화학식의 화합물(A):



A

청구항 2

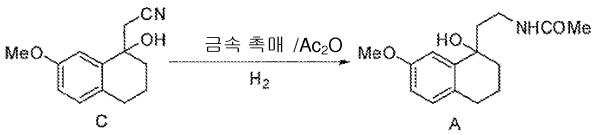
하기 화학식의 화합물(B):



B

청구항 3

촉매 수소화의 조건 하에, 그리고 아세트산 무수물의 존재 하에 화합물(C)을 환원성 아실화(reductive acylation)시킴을 포함하는, 제 1항의 화합물(A)을 제조하는 방법:



C A

청구항 4

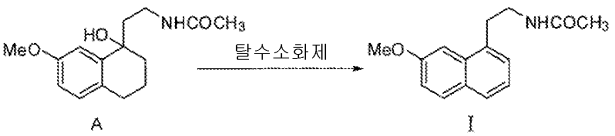
제 3항에 있어서, 상기 금속 촉매가 레이니-Ni(Raney-Ni)이고, 그것의 양이 화합물(C) 중량의 0.1 내지 0.3배임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 3항에 있어서, 상기 아세트산 무수물의 양이 화합물(C) 몰량의 1 내지 1.3배임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

화합물(A)을 탈수 및 방향족화시켜 요망되는 화학식(I)의 생성물을 수득함을 포함하는, 화합물(A)을 사용하여 아고멜라틴(agomelatine)을 제조하는 방법:



A I

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 방향족화에 사용되는 탈수소화제가 디클로로-디시아노벤조퀴논임을 특징으로 하는, 아고멜라틴을 제조하는 방법.

청구항 8

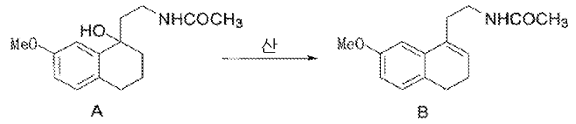
제 6항에 있어서, 탈수소화제의 양이 화합물(A) 몰량의 1 내지 3배임을 특징으로 하는, 아고멜라틴을 제조하는 방법.

청구항 9

제 6항에 있어서, 반응에 사용되는 용매가 톨루엔과 빙초산의 혼합물, 아세토니트릴과 빙초산의 혼합물, 또는 빙초산임을 특징으로 하는, 아고멜라틴을 제조하는 방법.

청구항 10

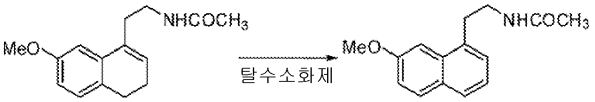
산성 조건 하에서 화합물(A)을 탈수시킴을 포함하는, 제 2항의 화합물(B)을 제조하는 방법:



A B

청구항 11

화합물(B)을 탈수소화제와 반응시켜 요망되는 화학식(I)의 생성물을 수득함을 포함하는, 화합물(B)을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 방법:



B I

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 탈수소화제가 디클로로-디시아노벤조퀴논임을 특징으로 하는, 화합물(B)을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 방법.

청구항 13

제 11항에 있어서, 상기 탈수소화제의 양이 화합물(B) 몰량의 1 내지 3배임을 특징으로 하는, 화합물(B)을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 방법.

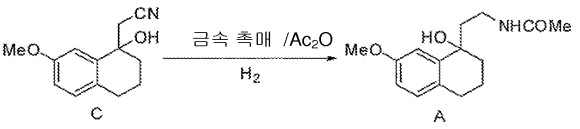
청구항 14

제 11항에 있어서, 반응에 사용되는 유기 용매가 디클로로메탄 또는 톨루엔임을 특징으로 하는, 화합물(B)을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 방법.

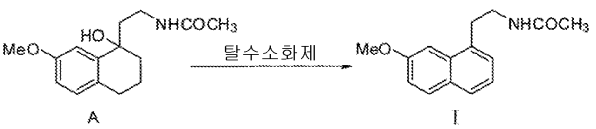
청구항 15

a. 촉매 수소화의 조건 하에, 그리고 아세트산 무수물의 존재 하에 화합물(C)을 환원성 아실화시켜 화합물(A)을 수득하는 단계; 및

b. 화합물(A)을 탈수소화제에 의해 탈수 및 방향족화시켜 요망되는 화학식(I)의 생성물을 수득하는 단계를 포함하는, 아고멜라틴을 제조하는 방법:



C A

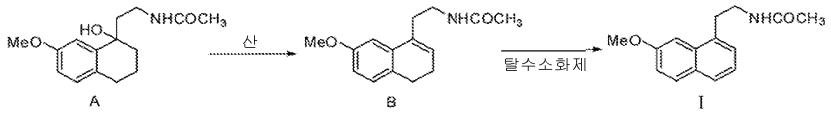


A I

청구항 16

제 15항에 있어서, 먼저 산성 조건 하에서 화합물(A)을 탈수시켜 화합물(B)을 생성시킨 후, 화합물(B)을 탈수소

화제와 반응시켜 요망되는 화학식(I)의 생성물을 수득함을 특징으로 하는, 아고멜라틴을 제조하는 방법:



A B I

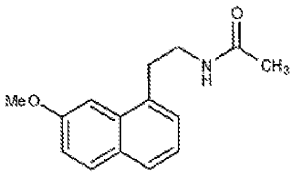
명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 아고멜라틴(agomelatine)의 제조를 위한 중간체 화합물, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

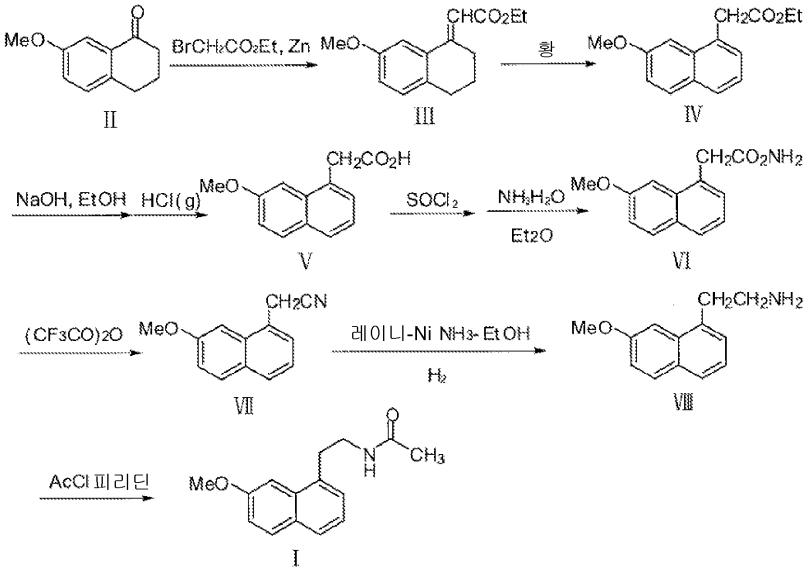
[0002] 아고멜라틴은 화학명 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드 및 상품명 Valdoxan으로, 하기 화학식(I)에서 표현된 바와 같은 화학 구조식을 지닌다. 아고멜라틴은 멜라토닌성 시스템 수용체의 효능제 뿐만 아니라 $5HT_{2C}$ 수용체의 길항제인, 이중적인 약리학적 효과를 지닌다. 이러한 성질은 중추신경계에서, 특히 주요 우울증, 계절성 정동 장애(seasonal affective disorder), 수면장애(dyssomnia), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 소화기 계통 질환, 시차로 인한 불면증 및 피로, 식욕 장애 및 비만의 치료에 활성을 준다. 아고멜라틴은 우울성 장애를 효과적으로 치료하고, 수면 파라미터를 개선시키고, 성 기능을 유지시킬 수 있는 최초의 멜라토닌 유형의 항우울제이다. 이는 상품명 Valdoxan®/Thymanax®로 2009년 2월 24일에 EU에 의해 승인되었다.

[0003] 

I

[0004] 화합물의 약학적 가치를 고려해 볼 때, 산업에서 대규모 생산으로 용이하게 전환되고, 우수한 수율 및 고순도로 아고멜라틴을 수득할 수 있는 효과적인 산업적 합성 방법으로 화합물을 수득하는 것이 중요하다.

[0005] 아고멜라틴에 대한 많은 합성 방법이 보고되어 있는데, 이러한 합성 방법은 대략 네 가지 유형으로 분류될 수 있으며, 이들 합성 방법에서 모든 출발 물질은 화학식(II)의 화합물이다. 유럽 특허 명세서 EP0447285호에는 하기 나타낸 바와 같이, Reformatsky 반응에 의해 7-메톡시-테트랄론(II)을 에틸 브로모아세테이트와 반응시킨 후, 황으로 디하이드로-방향족화시켜 (7-메톡시-1-나프틸)아세트산 에틸 에스테르(IV)를 수득하고, 이어서 가수분해, 아실 염소화, 암모니아화, 탈수 및 환원시켜 화합물(VIII)을 수득하고, 마지막으로 이를 아세틸화시켜 아고멜라틴(I)을 수득하는, 아고멜라틴(I)을 제조하는 방법이 보고되어 있다:



[0006]

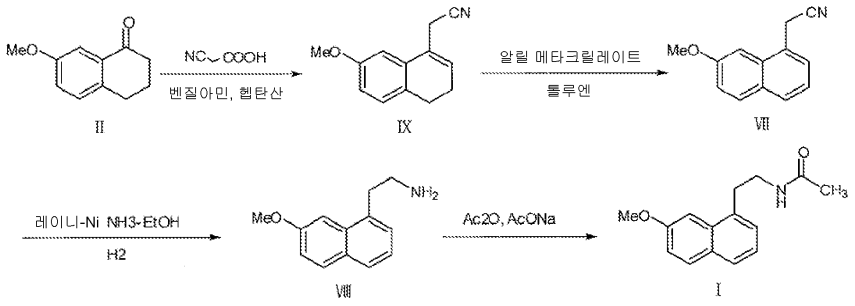
[0007] 그러나, 상기 방법에는,

[0008] (1) 2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸아민을 합성하기 위해서는 여덟 단계가 수행되어 평균 수율을 30% 미만으로 만들고;

[0009] (2) 상기 방법이 산업용 규모로 전환되는 경우에는, 주로 첫 번째 단계의 재생산성이 불량하기 때문에 반응을 수행하기 어렵고; 첫 번째 단계는 Reformatsky 반응에 의해 7-메톡시-테트랄론(II)을 에틸 브로모아세테이트와 반응시켜 에틸(7-메톡시-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-일이덴)아세테이트를 생성시킴을 포함하는데, 이러한 단계에서는 용매로서 벤젠이 필요하고; 환경적 요인을 고려해 볼 때, 상기 단계는 대규모 생산의 필요요건에 부합하지 못하며;

[0010] (3) 에틸 (7-메톡시-3,4-디하이드로나프탈렌-1(2H)-일이덴)아세테이트의 방향족화를 위한 다음 단계는 일반적으로 불완전하며, 비누화 후에 흔히 순수한 생성물(IV)을 분리하기 어려운 혼합물을 생성시키는 것을 포함하여, 몇몇 결점들이 있다.

[0011] 중국 특허 명세서 CN1680284에는, 하기 나타낸 바와 같이, 7-메톡시-테트랄론 (II)을 시아노-아세트산과 반응시켜 중간체 화합물(IX)을 생성시키고, 중간체 (IX)를 수소화 촉매 Pd-C의 존재 하에 탈수소화제로서 알릴 메타크릴레이트에 의해 탈수소화시키고, 이어서 환원시켜 화합물(VIII)을 생성시키고, 마지막으로 화합물(VIII)을 아세틸화에 의해 아고멜라틴(I)으로 전환시키는, 아고멜라틴 합성을 위한 또 다른 방법이 기재되어 있다. 총 수율은 약 72%이다.



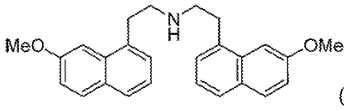
[0012]

[0013] 그러나, 상기 방법에는,

[0014] (1) 몇몇 발암 작용제가 반응 경로에 사용된다. 예를 들어, 독성이 큰 벤질아민/헵탄산 촉매 시스템이 화학식(II)에서 화학식(IX)으로의 전환에 사용되고;

[0015] (2) 프로필 메타크릴레이트가 화학식(IX)이 화학식(VII)으로 전환되는 동안 탈수소화제로서 사용되는데, 이는 많은 환경 오염물을 생성시키고, 더욱이, 이러한 반응 단계는 실제로 수율이 낮고, 재현되기 어려운 것으로 밝혀졌으며;

[0016] (3) 화학식(VII)에서 화학식(VIII)으로 전환되는 수소화 공정 동안, 다음 화학식(XII)



(XII)

을 지니는 부산물이 생성되고; 그러한 부산물의 성질이 요망되는 생성물의 성질과 유사하고, 이러한 단계가 끝에서 두 번째 단계이기 때문에, 요망되는 생성물을 정제하기 어렵고, 재결정화한 후에 수율 손실이 크다는 몇몇 결점이 있다.

[0017] 아고멜라틴의 의료적 가치 및 우수한 시장성을 고려해 볼 때, 산업화에 효과적인 방식으로 화학식(I)의 화합물을 합성하는 것이 중요하다.

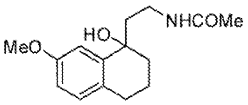
발명의 내용

[0018] 본 발명의 한 가지 목적은 아고멜라틴의 제조를 위한 두 개의 신규한 중간체 화합물을 제공하는 것이다. 이러한 신규한 화합물을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 경우에는 조작이 간단하고, (복잡한 작업, 예컨대, 정류 및 컬럼 크로마토그래피 분리 없이) 후처리가 쉽고, 잘 조절되고, 고순도 및 고수율로 제조되며, 산업적 생산에 적합하다.

[0019] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 두 개의 중간체 화합물의 제조 방법 및 이의 용도를 제공하는 것이다.

[0020] 이러한 목적을 위하여, 본 발명에 하기 기술적 해결책이 이용된다.

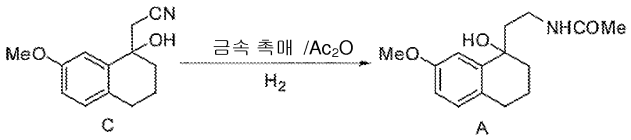
[0021] 하기 화학식(A)의 화합물이 사용된다:



A

[0022]

[0023] 화학식(A)의 화합물의 제조 방법은 아세트산 무수물의 존재 하에, 촉매 수소화의 조건하에 화학식(C)의 화합물을 환원성 아실화(reductive acylation)시키는 것이다:

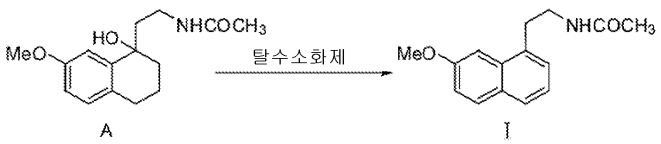


C A

[0024]

[0025] 화학식(C)의 화합물이 화학식(A)의 화합물로 전환되는데 사용된 촉매는 통상적인 금속 촉매, 예컨대, 활성화 코발트, 활성화 니켈(Ni), 바람직하게는 레이니-Ni(Raney-Ni)이고; 촉매의 양은 화합물(C) 중량의 0.1 내지 0.3배일 수 있고; 아세트산 무수물의 양은 화합물(C) 몰량의 1 내지 3배, 바람직하게는 1 내지 1.3배이다. 이러한 반응에 사용되는 유기 용매는 일반적으로 사용되는 유기 용매, 예컨대, 디옥산, THF, 아세토니트릴 또는 아세트산 무수물, 바람직하게는 THF이다. 최적의 반응 온도는 10 내지 50℃, 더욱 바람직하게는 20 내지 30℃이다. 반응 시간은 검출되는 반응물의 완전한 소비에 좌우되며, 전형적으로 6 내지 12시간이다. 반응이 완료된 후에, 후처리 과정은 당해 기술 분야의 통상적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0026] 본 발명은 화합물(A)을 탈수 및 방향족화시켜 바람직한 하기 화학식(I)의 생성물을 수득하는 것을 포함하여, 화합물(A)을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 방법을 제공한다:



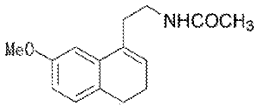
A I

[0027]

[0028] 상기 나타낸 바와 같이, 방향족화에 의한 화합물(A)의 화합물(I)로의 전환에서, 탈수소화제는 바람직하게는 디클로로-디시아노벤조퀴논(DDQ)이고, 상기 탈수소화제의 양은 화합물(A) 몰량의 바람직하게는 1 내지 3배, 더욱 바람직하게는 1 내지 1.3배이다. 이러한 반응에 사용되는 유기 용매는 일반적으로 사용되는 유기 용매, 예를 들어, 톨루엔, 디옥산, THF, 아세토니트릴 또는 빙초산, 또는 이들의 어떠한 혼합물 중 하나, 바람직하게는 톨

루엔과 빙초산의 혼합물, 아세토니트릴과 빙초산의 혼합물, 또는 빙초산이다. 상기 유기 용매의 양은 일반적으로 화합물(A)의 g 당 10 내지 50ml이다. 반응 온도는 바람직하게는 30 내지 150℃, 더욱 바람직하게는 50 내지 100℃이다. 반응 시간은 검출되는 반응물의 완전한 소비에 좌우되고, 전형적으로 30분 내지 12시간이다. 반응이 완료된 후에, 후처리 과정은 당해 기술 분야의 통상적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

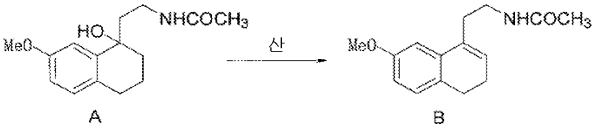
[0029] 하기 화학식(B)의 화합물이 사용된다:



B

[0030] .

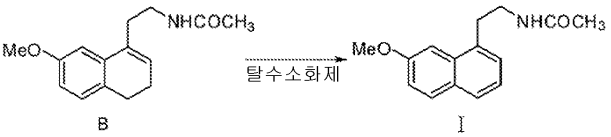
[0031] 화학식(B)의 화합물을 제조하는 방법은 산성 조건 하에서 화합물(A)을 탈수시키는 것이다:

[0032] 

A B

[0033] 화합물(A)의 화합물(B)로의 전환에 사용되는 산은 통상적인 산, 예컨대, 하이드로할로겐 산, 황산, 및 아세트산 등이다. 사용되는 유기 용매는 일반적으로 사용되는 유기 용매, 예컨대, 알코올, 디옥산, THF, 또는 아세토니트릴, 바람직하게는 알코올 용매, 예를 들어, 에틸 아세테이트, 및 아세톤 등이다. 상기 유기 용매의 양은 일반적으로 화합물(A) g 당 10 내지 50ml이다. 반응 온도는 바람직하게는 -20 내지 40℃, 더욱 바람직하게는 0 내지 30℃이다. 반응 시간은 검출되는 반응물의 완전한 소비에 좌우되고, 전형적으로 1 내지 3시간이다. 반응이 완료된 후에, 후처리 과정은 당해 기술 분야의 통상적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0034] 본 발명에서는 화합물(B)을 탈수소화제와 반응시켜 요망되는 화학식(I)의 생성물을 수득함을 포함하여, 화합물(B)을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 방법이 제공된다:

[0035] 

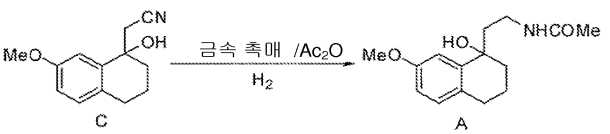
B I

[0036] 화합물(B)의 화합물(I)로의 전환에서, 탈수소화제는 바람직하게는 디클로로-디시아노벤조퀴논(DDQ)이고, 상기 탈수소화제의 양은 바람직하게는 화합물(B) 몰량의 1 내지 3배, 더욱 바람직하게는 1 내지 1.3배이다. 상기 반응에 사용되는 유기 용매는 일반적으로 사용되는 유기 용매, 예컨대, 디클로로메탄, 디옥산, THF, 아세토니트릴, 또는 빙초산 등, 바람직하게는 디클로로메탄 또는 톨루엔이다. 상기 유기 용매의 양은 일반적으로 화합물(B)의 g 당 10 내지 50ml이다. 반응 온도는 바람직하게는 0 내지 50℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 30℃이다. 반응 시간은 검출되는 반응물의 완전한 소비에 좌우되고, 전형적으로 30분 내지 6시간이다. 반응이 완료된 후에, 후처리 과정은 당해 기술 분야의 통상적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

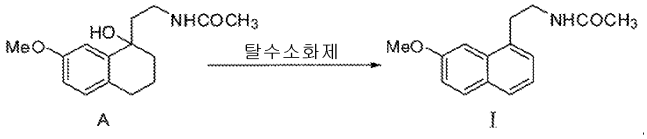
[0037] 아고멜라틴을 제조하는 방법은,

[0038] a. 촉매 수소화의 조건 하에, 그리고 아세트산 무수물의 존재 하에 화합물(C)을 환원성 아실화시켜 화합물(A)을 수득하는 단계; 및

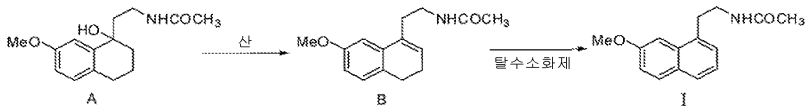
[0039] b. 화합물(A)을 탈수소화제에 의해 탈수 및 방향족화시켜 요망되는 화학식(I)의 생성물을 수득하는 단계를 포함한다:

[0040] 

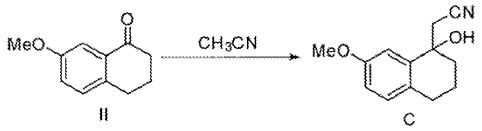
C A

[0041] 

[0042] 또한, 본 발명에서 아고멜라틴을 제조하는 방법에서, 먼저 산성 조건 하에 화합물(A)을 탈수소화시켜 화합물(B)을 생성시킨 후, 화합물(B)을 탈수소화제와 반응시켜 요망되는 화학식(I)의 생성물을 수득함을 포함하는 하기 경로를 이용할 수 있다:

[0043] 

[0044] 화학식(C)의 중간체 화합물은 하기와 같이 촉매의 존재 하에서 화학식(II)의 화합물과 아세토니트릴의 축합에 의해 제조될 수 있다:

[0045] 

[0046] 화학식(II)의 화합물의 화학식(C)의 화합물로의 전환에 사용되는 촉매는 부틸 리튬이다. 촉매의 양과 아세토니트릴의 양 둘 모두는 화합물(II) 몰량의 1 내지 3배, 더욱 바람직하게는 1 내지 1.3배이다. 이러한 반응에 사용되는 유기 용매는 무수 유기 용매, 예컨대, 디옥산, 및 THF 등이고, 이들은 탈수 처리를 필요로 하거나, 상업적 공급업체로부터 직접 구입될 수 있다. 상기 유기 용매의 양은 일반적으로 화합물(II)의 g 당 5 내지 20ml이다. 최적의 반응 온도는 -80 내지 -50℃, 더욱 바람직하게는 -70 내지 -60℃이다. 반응 시간은 검출되는 반응물의 완전한 소비에 좌우되고, 전형적으로 1분 내지 3시간이다. 반응이 완료된 후에, 후처리 과정은 당해 기술분야의 통상적인 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0047] 화합물(C)은 또한 관련 문헌, 예컨대, 문헌[Journal of Medicinal Chemistry, 1976, 19(6), 803]에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0048] 본 발명에 사용된 시약 및 출발 물질은 달리 명시되지 않는 한 시중에서 구입가능하다.

[0049] 본 발명의 이점은 본 발명이 두 개의 신규한 중간체 화합물을 제공하는데, 이러한 신규한 화합물을 사용하여 아고멜라틴을 제조하는 경우에는 조작이 간단하고, 복잡한 작업, 예컨대, 정류 및 컬럼 크로마토그래피 분리 없이 후처리하기 쉽고, 잘 조절되고, 고순도로 제조되며, 산업적 생산에 적합하다는 점이다. 한편, 두 개의 신규한 중간체 자체를 제조하는 방법은 간단하고, 수율이 높아서 단지 원래의 출발 물질로서 가장 일반적으로 사용되는 7-메톡시-테트랄론(II)을 사용하고, 상기 중간체를 수득하기 위한 한 반응 단계 후에, 중간체 화합물을 요망되는 생성물 아고멜라틴으로 전환시키키 위한 하나의 추가 단계를 거친다. 상기 반응 과정은 아고멜라틴을 제조하기 위한 종래 기술과 비교할 때, 매우 간단하면서도 반응 수율이 개선되고, 종래 방법의 정제에서 어려운 점이 해결된다. 전형적으로, 본 발명의 수율은 70%가 넘는다.

[0050] 실시예

[0051] 하기 실시예는 본 발명의 추가 설명을 위해 사용된 것이고, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 의도된 것이 아니다.

[0052] 실시예 1:

[0053] 1) 2-(1-하이드록실-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세토니트릴(화합물(C))의 합성

[0054] 반응 용기에 아세토니트릴(19.0ml) 및 무수 THF(50ml)를 첨가하고, 드라이아이스/에탄올로 -70℃로 냉각시킨 후, n-헥산 중의 n-부틸 리튬의 용액(2.5M, 142.0ml)을 서서히 적가하였다. 상기 온도에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF(300ml) 중의 화합물(II)(44.6g)의 용액을 서서히 적가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 포화 수용액(700ml)을 첨가함으로써 반응물을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(350ml × 3). 유기 층을 합하고, NaCl 포화 수용액(350ml)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조

시키고, 농축시켜 오프-화이트(off-white)의 표제 생성물(54.3g)을 수득하였다. 수율: 98.3%.

[0055] 실시예 2:

[0056] 2) N-[2-(1-하이드록실-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)에틸]-아세트아미드(화합물(A))의 합성

[0057] 화합물(C)(54.3g)을 THF(500ml) 중에서 용해시킨 후, 아세트산 무수물(33.1g) 및 레이니-Ni(10g)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합물을 30℃의 온도에서 수소 압력을 1.1Mpa로 유지시키면서 수소화시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트(500ml)로 희석하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액(150ml), 물(150ml) 및 NaCl 포화 수용액(150ml)으로 세척하였다. 생성된 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오프-화이트 생성물 A(56.0g)을 수득하였다. 수율: 85%

[0058] ^{1}HNMR($CDCl_3$) δ : 1.77~1.98 (m, 4H), 1.92(s, 3H), 2.01~2.11(m,2H), 2.28(s, OH) , 2.67~2.77(m, 2H) , 3.28~3.50(m,2H), 3.80 (s, 3H), 6.32 (s, NH), 6.74~7.27 (m, 3H).

[0059] ESI-MS(m/z): 286.1(M+Na).

[0060] Mp: 106-109℃.

[0061] 실시예 3:

[0062] 3) N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드(화합물(I))의 합성

[0063] 화합물(A)(56.0g)을 톨루엔(500ml)과 아세트산(50ml) 중에서 용해시키고, DDQ(53.2g)를 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 약 5시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(250ml × 2), 물(250ml) 및 NaCl 포화 수용액(250ml)으로 세척하였다. 생성된 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 에탄올-물(1:1)로부터 잔여물을 재결정화시키고, 오븐에서 건조시켜 백색 분말로서 표제 생성물(43.8g)을 수득하였다. 수율: 85%.

[0064] ^{1}HNMR($CDCl_3$) δ : 1.922 (s, 3H), 3.21-3.24(t, 2H), 3.56-3.61(q, 2H) , 3.96(s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.14-7.16 (q, 1H) , 7.22-7.26 (m, 2H) , 7.46-7.47 (m, 1H) , 7.64-7.67 (m, 1H) , 7.72-7.74 (d, 1H).

[0065] ESI-MS(m/z): 244.14(M+H).

[0066] 실시예 4:

[0067] 1) 2-(1-하이드록실-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-아세토니트릴(화합물(C))의 합성

[0068] 반응 용기에 아세토니트릴(9.5ml) 및 무수 THF(25ml)을 첨가하고, 드라이아이스/에탄올로 -70℃로 냉각시킨 후, n-헥산 중의 n-부틸 리튬의 용액(2.5M, 71.0ml)을 서서히 적가하였다. 상기 온도 하에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF(150ml) 중의 화합물(II)(22.3g)의 용액을 서서히 적가하고, 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 암모늄 클로라이드 포화 수용액(350 ml)을 첨가함으로써 반응을 켄칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다(200ml × 3). 유기 층을 합하고, NaCl 포화 수용액(200ml)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 농축시켜 오프-화이트의 표제 생성물(27.2 g)을 수득하였다. 수율: 98.4%.

[0069] 실시예 5:

[0070] 2) N-[2-(1-하이드록실-7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)에틸]-아세트아미드(화합물(A))의 합성

[0071] 화합물(C)(27.2g)을 THF(250ml) 중에서 용해시킨 후, 아세트산 무수물 (15.6g) 및 레이니-Ni(4g)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 수소 압력을 30℃의 온도에서 1.1MPa로 유지시키면서 반응 혼합물을 수소화시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 THF를 제거하였다. 에틸 아세테이트(250ml)로 잔여물을 희석하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액(100 ml), 물(100 ml) 및 NaCl 포화 수용액(100 ml)으로 세척하였다. 생성된 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오프-화이트의 표제 생성물(28.0 g)을 수득하였다. 수율: 85%.

[0072] ^{1}HNMR($CDCl_3$) δ : 1.77-1.98 (m, 4H), 1.92(s, 3H), 2.01-2.11(m,2H), 2.28(s, OH) , 2.67-2.77(m, 2H) , 3.28-3.50(m,2H), 3.80 (s, 3H), 6.32 (s, NH), 6.74-7.27 (m, 3H).

[0073] ESI-MS(m/z): 286.1(M+Na).

[0074] Mp: 106-109℃.

[0075] 실시예 6:

[0076] 3) N-[2-(7-메톡시-3,4-디하이드로-나프탈렌-1-일)에틸]아세트아미드(화합물(B))의 합성

[0077] 화합물(A)(28.0g)을 에틸 아세테이트(300ml) 중에서 용해시켜 현탁액을 형성시킨 후, 이에 RT에서 고농도 HCl(12M, 13.3ml)을 적가하였다. 현탁액은 점차 투명하게 변했다. 반응 용액을 추가로 2시간 동안 교반하고, 물(150ml)에 부었다. 층이 분리된 후, 유기 상을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(150ml × 2) 및 NaCl 포화 수용액(150ml)으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일로서 표제 생성물(25.5g)을 수득하였다. 수율: 97.8%.

[0078] ^{1}HNMR($CDCl_3$) δ : 1.944 (s, 3H), 2.21-2.27(m,2H), 2.61-2.69(m, 4H) , 3.40-3.45(m,2H), 3.80 (s, 3H), 5.59 (s, NH), 5.90-5.93 (m, 1H) , 6.68-7.05 (m, 3H).

[0079] ESI-MS(m/z): 268.3 (M+Na).

[0080] 실시예 7:

[0081] 4) N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]아세트아미드(화합물(I))의 합성

[0082] 화합물(B)(25.5g)을 디클로로메탄(250ml) 중에서 용해시키고, DDQ(26.1g)를 부분식 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고, 여과액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(150ml × 2), 물(150ml) 및 NaCl 포화 수용액(150ml)으로 세척하였다. 수득된 유기 상을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 에탄올-물(1:1)로부터 잔여물을 재결정화시키고, 오븐에서 건조시켜 백색 분말(46.4g)을 수득하였다. 수율: 91.8%.

[0083] ^{1}HNMR($CDCl_3$) δ : 1.922 (s, 3H), 3.21-3.24(t, 2H), 3.56-3.61(q, 2H) , 3.96(s, 3H), 5.97 (s, 1H), 7.14-7.16 (q, 1H) , 7.22-7.26 (m, 2H) , 7.46-7.47 (m, 1H) , 7.64-7.67 (m, 1H) , 7.72-7.74 (d, 1H).

[0084] ESI-MS(m/z): 244.14 (M+H).