



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년07월09일
(11) 등록번호 10-1284202
(24) 등록일자 2013년07월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/18 (2006.01) C07C 231/12 (2006.01)
C01B 7/09 (2006.01) C01B 7/01 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7021812
(22) 출원일자(국제) 2010년02월26일
심사청구일자 2011년09월19일
(85) 번역문제출일자 2011년09월19일
(65) 공개번호 10-2011-0117721
(43) 공개일자 2011년10월27일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2010/070780
(87) 국제공개번호 WO 2010/097052
국제공개일자 2010년09월02일
(30) 우선권주장
200910046782.1 2009년02월27일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
논문 J. Phar. Sci. (1977)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
르 라보레또레 쉐르비에르
프랑스 수레즈네스 세텍스 워 드 베르둔 35 (우:92284)
(72) 발명자
장, 펡
중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징 로드 에스아이피아이 넘버 1320
산, 한빈
중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징 로드 에스아이피아이 넘버 1320
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **아고멜라틴 할로젠산염 복합체 및 이의 제조 방법**

(57) 요약

본 출원에는 아고멜라틴 할로젠산염 복합체 및 이의 제조 방법이 개시된다. 아고멜라틴과 비교하여, 본 발명의 방법에 의해 수득된 아고멜라틴 할로젠산염 복합체는 개선된 용해도를 갖고, 약물의 완성 생성물 제조의 적용 요구조건에 적합하다. 또한, 상기 생성물은 우수한 안정성 및 높은 순도를 갖는다. 제조 방법은 간단하고, 편리하며, 높은 순도를 갖는 생성물이 특별한 작업 없이 수득될 수 있다.

(72) 발명자

위안, 쩌둥

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

지양, 쉬둥

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

황, 유

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

왕, 후보

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

카오, 쉬핑

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

첵, 썩둥

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

판, 홍주안

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

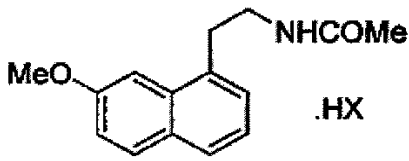
유, 승

중국 200040 상하이 징 디스트릭트 웨스트 베이징
로드 에스아이피아이 넘버 1320

특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조식을 갖는 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체:



상기 식에서, X는 할로젠이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, X가 Cl 또는 Br인 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체.

청구항 3

아고멜라틴을 임의의 형태의 HX와 반응시켜 복합체를 생성시키는, 제 1항 또는 제 2항에 따른 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체를 제조하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 아고멜라틴을 유기 용매에 용해시킨 후, HX 가스를 버블링(bubbling)시켜, 결정을 침전시키는 방법.

청구항 5

제 3항에 있어서, 아고멜라틴을 HX를 함유하는 유기 용액에 첨가한 후, 결정을 침전시키는 방법.

청구항 6

제 4항에 있어서, 용액이 포화될때까지 HX 가스를 버블링시키는 방법.

명세서

기술분야

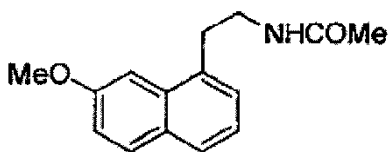
[0001] 기술적 배경

[0002] 본 발명은 아고멜라틴의 복합체 및 이의 제법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 기술적 배경

[0004] 화학명 N-[2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸]-아세트아미드를 갖는 아고멜라틴 (1)의 구조가 하기 화학식 II로 제시된다. 이것은 우울증 치료, 수면 증진 및 성기능의 유지를 위한 멜라토닌 효능제 및 5HT2C 수용체의 길항체로서 프랑스 기업 세르비에르(Servier)사에서 제품명 발독산(Valdoxan)으로 시판된다.



(II)

[0005]

[0006] 이의 약학적 가치에 비추어, 보다 나은 순도, 용해도 및 더욱 재현가능한 특성을 갖는 화합물 또는 이의 복합체를 생성시킬 수 있는 것이 중요하다.

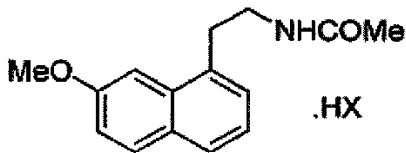
발명의 내용

[0007] **발명의 개요**

[0008] 본 발명의 목적은 더욱 가용성이고, 더욱 안정하고, 순도가 높아서, 아고멜라틴을 함유하는 약학적 제조물에서 사용하기에 더욱 적합한 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체를 제공하는 것이다. 본 발명의 추가 목적은 상기 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명자는 아고멜라틴 생성물을 정제하고자 하였고, 놀랍게도 아고멜라틴이 무기산, 예를 들어, 염산(HCl), 브롬화수소산(HBr) 및 요오드화수소산(HI)과 혼합되는 경우 물리적 및 화학적으로 안정한 복합체를 형성할 수 있는 것을 발견하였다. 상기 복합체는 약학적 조성물의 제조에 적합하다. 그러나, 다른 통상적인 무기산(예를 들어, 황산, 인산, 과염소산) 또는 유기산(예를 들어, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 푸마르산)이 사용되는 경우, 복합체를 생성하는 것이 용이하지 않았다.

[0010] 상기 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체는 하기 구조를 갖는다:



[0011]

[0012] 상기 식에서, X는 할로젠, 바람직하게는 Cl 또는 Br이다.

[0013] 본 발명은 상기 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체의 제조 방법을 제공하며, 여기서 아고멜라틴은 임의의 형태의 HX와 반응되어 복합체가 생성된다. 상기 과정에서, 아고멜라틴은 유기 용매에 용해된 후, HX가 버블링(bubbling)될 수 있고, 침전된 결정은 세척되고, 건조되며; 대안적으로, 아고멜라틴은 HX를 함유하는 유기 용액에 첨가될 수 있고, 침전된 결정은 세척되고, 건조된다. HX의 농도는 복합체의 침전에 필요한 최소량이어야 한다. 많은 실험으로부터의 결과는 에틸 아세테이트 중의 HCl(HCl/EtOAc)이 가장 높은 수율로 복합체를 생성시키는 것을 나타내었다. 따라서, 가장 바람직한 방법은 EtOAc 중의 HCl 용액에 아고멜라틴을 첨가하여, 목표 생성물이 결정화되도록 한 후, 이를 세척하고, 건조시키는 것이다.

[0014] 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체를 제조하는 본 발명의 방법에서, 반응물인 아고멜라틴 및 HX를 용해시킬 수 있고, 복합체의 침전을 가능케 하는 한 사용되는 유기 용매에 대해 제한은 없다. 상기 용매는 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, n-부틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 등으로부터 선택될 수 있고, 에틸 아세테이트가 가장 바람직하다. 그러나, 낮은 극성의 용매, 예를 들어, 알코올(에탄올 및 메탄올 등), DMF, DMSO는 적합하지 않다.

[0015] **본 발명의 이점**

[0016] 본 발명은, 본 발명자가 매우 많은 통상적인 산 중에서, 아고멜라틴이 오직 할로겐화수소와 반응하여 안정적인 복합체를 형성할 수 있고, 이의 물리적 특성, 예를 들어, 안정성, 용해도, 및 흡습성(hygroscopicity)이 아고멜라틴과 임의의 다른 산과의 생성물보다 낫다는 것을 발견하였다는 점에서 유리하다. 상기 방법은 또한 다른 산이 사용되는 경우보다 덜 복잡하다.

[0017] 본 발명의 방법에 따라 생성된 아고멜라틴의 할로겐화수소 복합체는 아고멜라틴 자체보다 더욱 가용성이고, 더욱 안정적이고, 순도가 높아, 약학적 제조물에 사용하기에 더욱 적합하다. 또한, 높은 순도의 생성물이 추가의 복잡한 단계를 발생시킴이 없이 간단한 과정을 통해 수득될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **발명의 내용**

[0019] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하기 위해 설계되었고, 특정 파라미터 및 단계는 본 발명의 요망되는 보호 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0020] 실시예 1:

[0021] 1.0 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 10 ml의 EtOAc에 용해시키고, 용액의 중량 증가가 중지될때까지 건성 HCl 가

스를 실온에서 천천히 용액을 통해 버블링시켰다. 이후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 2 ml의 EtOAc로 2회 세척하고, 30℃에서 건조시켜, 1.05 g의 백색 고체(순도: 99.7%)를 생성시켰다.

[0022] 분석 결과: (C₁₅H₁₇NO₂ · HCl)

[0023] 계산치: C1% (12.69%)

[0024] 실측치: C1% (12.44%)

[0025] 융점: 64-66℃

[0026] 실시예 2:

[0027] 3.0 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 30 ml의 EtOAc에 용해시키고, 용액의 증량 증가가 중지될때까지 건성 HCl 가스를 실온에서 용액을 통해 버블링시켰다. 이후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 5 ml의 EtOAc로 2회 세척하고, 30℃에서 건조시켜, 3.2 g의 백색 고체(순도: 99.8%)를 생성시켰다.

[0028] 분석 결과: (C₁₅H₁₇NO₂ · HCl)

[0029] 계산치: C1% (12.69%)

[0030] 실측치: C1% (12.60%)

[0031] 융점: 64-66℃

[0032] 실시예 3:

[0033] 10 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 100 ml의 EtOAc에 용해시키고, 용액의 증량 증가가 중지될때까지 건성 HCl 가스를 실온에서 용액을 통해 버블링시켰다. 이후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 10 ml의 EtOAc로 2회 세척하고, 30℃에서 건조시켜, 10.8 g의 백색 고체(순도: 99.8%)를 생성시켰다.

[0034] 분석 결과: (C₁₅H₁₇NO₂ · HCl)

[0035] 계산치: C1% (12.69%)

[0036] 실측치: C1% (12.21%)

[0037] 융점: 64-66℃

[0038] 실시예 4:

[0039] 10 g의 아고멜라틴을 HCl 가스로 포화된 100 ml의 EtOAc 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 여과시키고, 고체를 10 ml의 EtOAc로 2회 세척하고, 30℃에서 건조시켜, 10.9 g의 백색 고체(순도: 99.8%)를 생성시켰다.

[0040] 분석 결과: (C₁₅H₁₇NO₂ · HCl)

[0041] 계산치: C1% (12.69%)

[0042] 실측치: C1% (12.39%)

[0043] 융점: 64-66℃

[0044] 실시예 5:

[0045] 중국 특허 CN1680284A호에 개시된 아고멜라틴을 제조하는 방법에 따라, 에탄올 중의 17.3 g의 2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸아민 히드로클로라이드 및 6.6 g의 아세트산나트륨의 용액을 반응기에 첨가한 후, 7.9 g의 아세트산 무수물을 교반과 함께 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시킨 후, 60 ml의 물을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로

냉각시키고, 고체를 여과시켰다. 여과액을 20 ml의 EtOAc로 3회 추출하고, 결합된 추출물을 건조 증발시켰다. 이후, 수득된 고체를 교반과 함께 100 ml의 EtOAc에 용해시키고; 용액의 중량 증가가 중지될때까지 건성 HCl 가스를 실온에서 용액을 통해 버블링시켰다. 이후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 10 ml의 EtOAc로 2회 세척하고, 30°C에서 건조시켜, 18.5 g의 백색 고체(수율: 91%; 순도: 99.1%)를 생성시켰다.

[0046] 분석 결과: (C₁₅H₁₇NO₂ · HCl)

[0047] 계산치: C1% (12.69%)

[0048] 실측치: C1% (12.57%)

[0049] 융점: 64-66°C

[0050] 실시예 6:

[0051] 중국 특허 CN1680284A호에 개시된 아고멜라틴을 제조하는 방법에 따라, 에탄올 중의 17.3 g의 2-(7-메톡시-1-나프틸)에틸아민 히드로클로라이드 및 6.6 g의 아세트산나트륨의 용액을 반응기에 첨가한 후, 7.9 g의 아세트산 무수물을 교반과 함께 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시킨 후, 60 ml의 물을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과시켰다. 여과액을 20 ml의 EtOAc로 3회 추출하고, 결합된 추출물을 건조 증발시켰다. 이후, 수득된 고체를 HCl 가스로 포화된 100 ml의 EtOAc 용액에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 10 ml의 EtOAc로 2회 세척하고, 30°C에서 건조시켜, 18.7 g의 백색 고체(수율: 92%; 순도: 99.8%)를 생성시켰다.

[0052] 분석 결과: (C₁₅H₁₇NO₂ · HCl)

[0053] 계산치: C1% (12.69%)

[0054] 실측치: C1% (12.70%)

[0055] 융점: 64-66°C

[0056] 실시예 7:

[0057] 10 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 100 ml의 EtOAc에 용해시키고, 용액의 중량 증가가 중지될때까지 건성 HBr 가스를 실온에서 용액을 통해 버블링시켰다. 이후, 혼합물을 여과시키고, 고체를 10 ml의 EtOAc로 2회 세척하고, 30°C에서 건조시켜, 11.2 g의 백색 고체(순도: 99.3%)를 생성시켰다.

[0058] 분석 결과: (C₁₅H₁₇NO₂ · HCl)

[0059] 계산치: Br% (24.6%)

[0060] 실측치: Br% (23.8%)

[0061] 융점: 85-87°C

[0062] 실시예 8:

[0063] 1 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 10 ml의 EtOAc에 용해시키고, 농축 H₂SO₄를 실온에서 적가하였다. 전체 과정 동안 고체가 침전되지 않았다.

[0064] 실시예 9:

[0065] 1 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 10 ml의 EtOAc에 용해시키고, 농축 H₂SO₄를 -10°C에서 적가하였다. 전체 과정 동안 고체가 침전되지 않았다.

[0066] 실시예 10:

[0067] 1 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 10 ml의 EtOAc에 용해시키고, 빙초산을 -10℃에서 적가하였다. 전체 과정 동안 고체가 침전되지 않았다.

[0068] 실시예 11:

[0069] 1 g의 아고멜라틴을 교반과 함께 10 ml의 EtOAc에 용해시키고, 푸마르산을 -10℃에서 적가하였다. 전체 과정 동안 고체가 침전되지 않았다.

[0070] **검출 방법**

[0071] 아고멜라틴과 HCl 및 HBr의 복합체 둘 모두를 30일 동안 40℃의 인큐베이터에 두었다. 이후, 상기 결정의 안정성을 HPLC를 이용하여 연구하였다.

[0072] 1. 순도 결정

[0073] HPLC 조건: C18 컬럼; 이동상: 10 mM/L 인산염 완충액(NaOH를 이용하여 pH 7.0로 조정됨):아세트니트릴 = 2:7 (v/v); 컬럼 온도: 40℃; 검출 파장: 220 nm; 내부 표준 방법을 이용하였다.

[0074] 생성물을 각각 1 mg/ml로 이동상에 용해시켰다. 10 μl를 크로마토그래프에 주입하고, 크로마토그램을 기록하였다.

[0075] 2. 함량 결정

[0076] 외부 표준이 사용된 것을 제외하고는, 순도 시험과 동일한 방법을 이용하였다. 결과는 하기 표에 제시된다:

[0077] 표 1

아고멜라틴 복합체	0일	5일	10일	30일
아고멜라틴·HCl	99.8%	99.8%	99.8%	99.8%
아고멜라틴·HBr	99.3%	99.3%	99.3%	99.3%

[0078]

[0079] 3. 물 용해도

[0080] 외부 표준을 갖는 HPLC를 분석에 이용하였다. 결과는 하기에 제시된다.

[0081] 표 2

샘플	아고멜라틴	아고멜라틴·HBr	아고멜라틴·HCl
순도	99.79%	99.77%	99.82%
용해도(mg/ml)	1.11	2.14	1.60

[0082]