



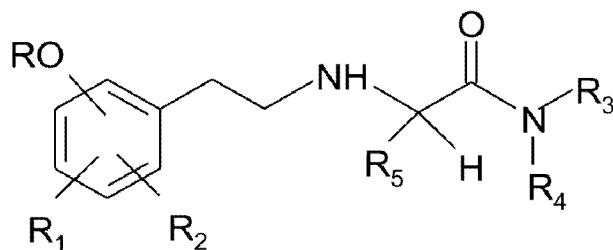
- (21)申請案號：109112435 (22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 14 日
- (51)Int. Cl. : C07C213/00 (2006.01) C07C231/12 (2006.01)
C07C237/06 (2006.01) C07C253/08 (2006.01)
- (30)優先權：2019/04/17 歐洲專利局 19169714.3
- (71)申請人：義大利商紐隆製藥公司(義大利) NEWRON PHARMACEUTICALS S.P.A. (IT)
義大利
- (72)發明人：斯克蘭克 沃爾夫岡 SKRANC, WOLFGANG (AT)；沃柏格 麥可 WOLBERG,
MICHAEL (DE)；里普爾 馬蒂亞斯 RIEPL, MATTHIAS (DE)；伊姆伯登 克里
斯多夫 IMBODEN, CHRISTOPH (CH)；瓦德伏蓋爾 厄爾文 WALDVOGEL,
ERWIN (CH)
- (74)代理人：賴經臣；宿希成
- (56)參考文獻：
WO 2005047251A1 WO 2007071311A1
期刊 Jiang W, et al. Pyrrolidinones as potent functional
antagonists of the human melanocortin-4 receptor. Bioorg Med Chem
Lett. 2007/08/23
- 審查人員：藍昇軒
- 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 27 頁

(54)名稱

製造經取代之 2-[2-(苯基)乙胺]烷醯胺衍生物之方法

(57)摘要

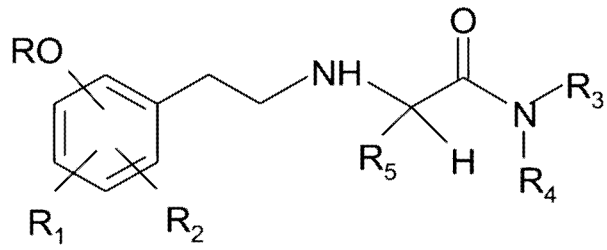
本發明係關於一種以高產率及極高化學純度製造以下化學式(I)之經取代之 2-[2-(苯基)乙胺]烷醯胺衍生物，特定言之 2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺之新穎方法。本發明係關於一種製備式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法：



(I)

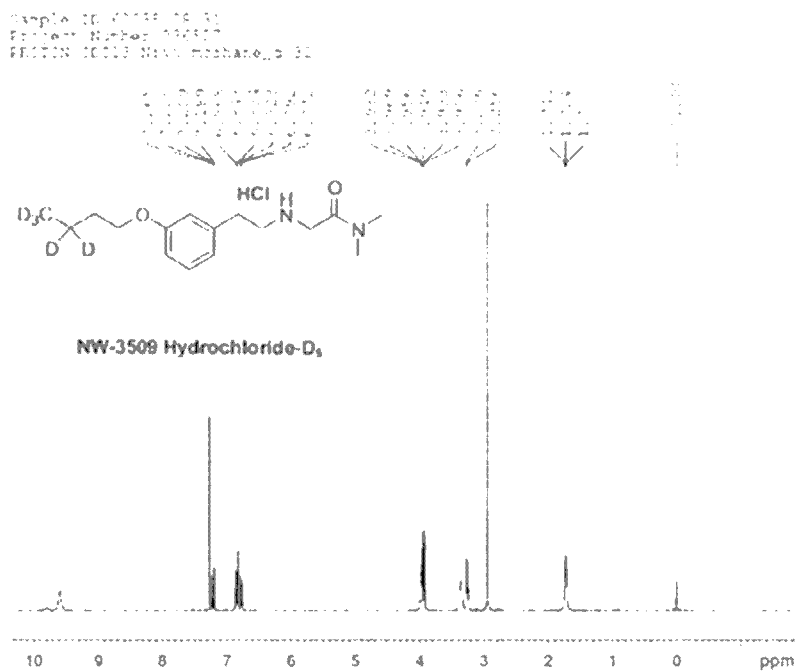
The present invention relates to a new process for the production of substituted 2-[2-(phenyl)ethylamino]alkaneamide derivatives of the following formula (I), in particular 2-[2-(3-butoxyphenyl)-

ethylamino]-N,N-dimethylacetamide in high yields with very high chemical purity. The invention relates to a process for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



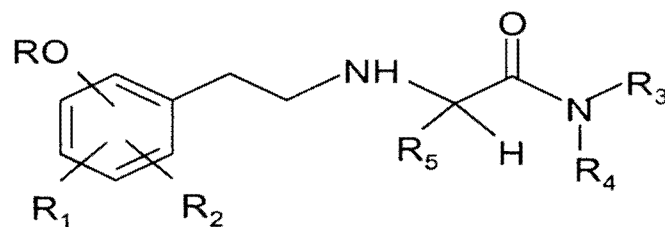
(I)

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)



I844663

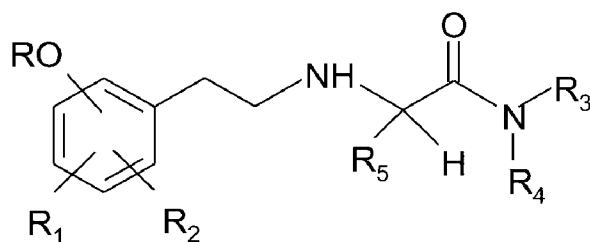
【發明摘要】

【中文發明名稱】 製造經取代之2-[2-(苯基)乙胺]烷醯胺衍生物之方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR THE PRODUCTION OF SUBSTITUTED
2-[2-(PHENYL)ETHYLAMINO]ALKANEAMIDE DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於一種以高產率及極高化學純度製造以下化學式(I)之經取代之2-[2-(苯基)乙胺]烷醯胺衍生物，特定言之2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺之新穎方法。本發明係關於一種製備式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法：

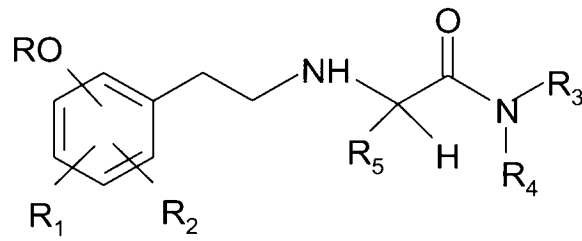


(I)

【英文】

The present invention relates to a new process for the production of substituted 2-[2-(phenyl) ethylamino]alkaneamide derivatives of the following formula (I), in particular 2-[2-(3-butoxyphenyl)-ethylamino]-N,N-dimethylacetamide in high yields with very high chemical purity. The invention relates to a process

for preparing a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

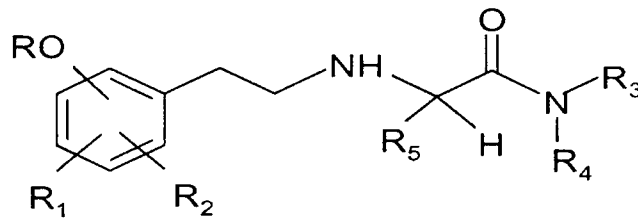


(I)

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 製造經取代之2-[2-(苯基)乙胺]烷醯胺衍生物之方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR THE PRODUCTION OF SUBSTITUTED
2-[2-(PHENYL)ETHYLAMINO]ALKANEAMIDE DERIVATIVES

【技術領域】

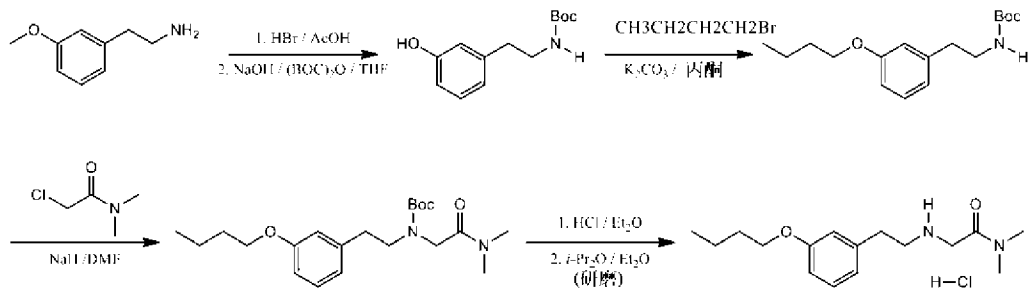
【0001】 本發明係關於一種以高產率及極高化學純度製造經取代之2-[2-(苯基)乙胺]烷醯胺衍生物，特定言之2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺之新穎方法。

【先前技術】

【0002】 揭示於WO 2008/151702中之經取代之2-[2-(苯基)乙胺]烷醯胺衍生物係鈉及／或鈣通道調節劑，且因此有用於預防、減輕及治療該等機制於其中扮演病理角色之寬廣範圍的病症，諸如神經、認知、精神、發炎、泌尿生殖及胃腸疾病。此等化合物亦經描述為實質上沒有單胺氧化酶(MAO)抑制作用。

【0003】 WO 2013/000651中揭示一種高度有效作為鈉及／或鈣通道調節劑之新穎類別的氟化芳基烷基胺基羧醯胺衍生物。

【0004】 WO 2008/151702於實施例中揭示2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺基]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽之合成，如概述於以下流程1中：



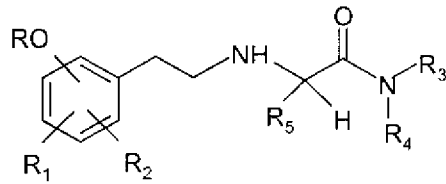
流程1

【0005】 經揭示之方法有許多使其無法以工業水平放大的缺點：

- 不可於市面購得之起始材料諸如3-甲氧基苯基乙基胺，其自市售試劑之製備涉及若干步驟；
- 因中間體係油，故其純化困難；
- 使用大量過量的毒性試劑，諸如1-溴丁烷及2-氯-N,N-二甲基乙醯胺，其可能具基因毒性；
- 使用非標準設備(NaH/DMF係潛在爆炸性化合物，因在反應中產生H₂)；
- 由於使用醚溶劑，其容易在空氣存在中形成過氧化物，因此製造最終鹽酸鹽的條件不實際且可能非常危險；
- 低總產率(約13%)；
- 終產物的純度未知。

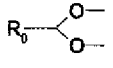
【發明內容】

【0006】 本發明係關於一種製備式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法：



(I)

其中R係(C₃-C₁₀)烷基、或ω-三氟(C₃-C₁₀)烷基；

R₁及R₂獨立地係氫、羥基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₁-C₈)烷硫基、鹵基、三氟甲基或2,2,2-三氟乙基；或R₁及R₂中之一者係在R-O-基的鄰位處，且與同一R-O-一起代表  基，其中R₀係(C₂-C₉)烷基；

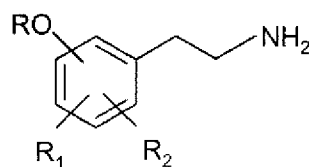
R₃及R₄獨立地係氫或(C₁-C₆)烷基；或與相鄰氮原子一起形成5-6員單環飽和雜環，其視情況含有一個選自-O-、-S-及-NR₇-之額外雜原子，其中R₇係氫或(C₁-C₆)烷基；

R₅係氫或(C₁-C₆)烷基；

且其中視情況基團R、R₁、R₂、R₃、R₄及R₅，較佳R基團中之一或多個氫原子可經氬原子取代；

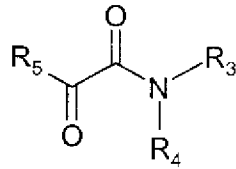
該方法包括以下步驟：

i)使式(II)之化合物或其鹽



(II)

其中R、R₁、R₂係如以上所定義，與式(III)之化合物：



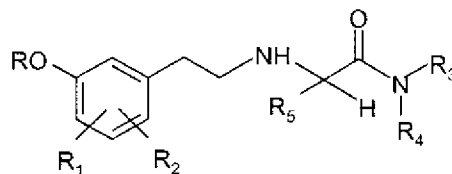
(III)

其中 R_3 、 R_4 及 R_5 係如以上所定義，在還原條件下反應，從而獲得如以上所定義之式(I)之化合物，及

ii)視情況使所獲得之式(I)之化合物鹽化。

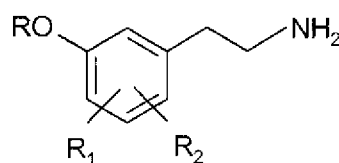
【0007】較佳地，式(II)之化合物係呈與選自下列之酸之鹽的形式：鹽酸、苯磺酸、氫溴酸、樟腦磺酸、甲磺酸、乙磺酸、反丁烯二酸、乳酸、順丁烯二酸、苦杏仁酸、硫酸、酒石酸、琥珀酸、對甲苯磺酸及2-萘磺酸。

【0008】本發明之一較佳方法係用來獲得式(I')之化合物之前述方法：



(I')

其中 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 係如以上所定義，及該式(II)之化合物具有以下式(II')：



(II')

【0009】 在特定具體例中，本發明係關於經取代之芳基乙基胺基化合物之鹽酸鹽，其中該化合物具有式(I)或(I')。

【0010】 本發明之一較佳方法係用來獲得式(I)或(I')之化合物之前述方法，其中：

R 係(C₄-C₆)烷基或CD₃-CD₂-(C₃-C₄)烷基；

R₁及R₂獨立地係氫或鹵基，較佳氟基；

R₃及R₄獨立地係氫或(C₁-C₃)烷基；

R₅係氫或(C₁-C₃)烷基。

【0011】 本發明之一最佳方法係用來獲得如以上所定義之式(I)或(I')之化合物之前述方法，其中R係正丁基或CD₃-CD₂-CH₂-CH₂-及R₁、R₂、R₃、R₄及R₅係氫。

【0012】 步驟 i)可在催化氫化條件下經由使用在惰性載體上之異相觸媒在溶劑中在9.0至10.5之pH下進行，該異相觸媒選自由包含來自Pd、Pt、Ir、Ni及Ru觸媒之列之至少一種金屬之觸媒組成之群，諸如鈀或鉑觸媒。

【0013】 溶劑係選自由水、醇、醚組成之群。

【0014】 較佳地，觸媒係濕5% Pt/C (50% H₂O)或濕10% Pd/C (50% H₂O)，較佳濕10% Pd/C (50% H₂O)。

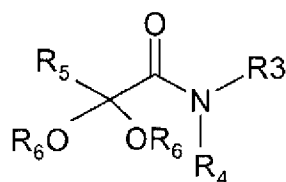
【0015】 該方法係在包含介於1及4大氣壓之間、較佳介於2.5及3.5大氣壓之間之氫壓力下及在包含介於0°C及10°C、較佳介於0°C及5°C之間之溫度下進行。

【0016】 步驟ii) (鹽形成)可經由使式(I)或(I')之化合物與酸在適當溶劑中反應來進行。較佳地，酸係選自鹽酸、苯磺酸、氫溴酸、樟腦磺酸、甲磺酸、乙磺酸、反丁烯二酸、乳酸、順丁烯二酸、苦杏仁酸、硫酸、酒石酸、琥珀酸、對甲苯磺酸及2-萘磺酸。

【0017】 最佳地，酸係鹽酸。

【0018】 適當的溶劑可係甲醇、乙醇、異丙醇、丙酮、甲基乙基酮及甲基異丁基酮，甲基異丁基酮為較佳。

【0019】 式(III)之化合物可於原位經由水解式(VII)之化合物來獲得：



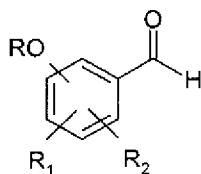
(VII)

其中R₃、R₄及R₅係如以上所定義及R₆係(C₁-C₄)烷基，較佳係甲基、乙基、異丙基。

【0020】 水解反應較佳在水中在諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、及磷酸之酸之存在下在25°C及70°C範圍內之溫度下進行。

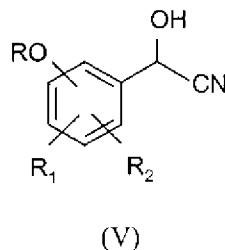
【0021】 式(II)之化合物(其中R、R₁及R₂係如以上所定義)可藉由包括以下步驟之方法來獲得：

i') 使式(IV)之化合物：



(IV)

其中R、R₁、R₂係如以上所定義，與MCN反應，其中M係選自Li、Na及K之鹼金屬，來獲得式(V)之化合物：



其中R、R₁及R₂係如以上所定義，及

ii') 使所獲得之式(V)之化合物還原得到如以上所定義之式(II)之化合物，及

iii') 視情況使所獲得之式(II)之化合物鹽化。

【0022】 式(II)之化合物之鹽可經由結晶單離或直接使用於上述步驟 i)中。

【0023】 步驟 i')較佳在由水及有機溶劑組成之雙相系統中在酸之存在下在0°C至10°C、較佳0°C至5°C範圍內之溫度下進行。

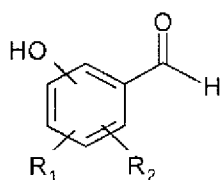
【0024】 有機溶劑係選自由第三丁基甲基醚、2-甲基四氫呋喃、甲苯組成之群及酸係選自由鹽酸、硫酸及磷酸組成之群。

【0025】 還原步驟 ii')較佳係催化氫化，其較佳經由使用在惰性載體上之選自由鎳、銻、鉑及鈀觸媒組成之群之異相觸媒在選自諸如甲醇、乙醇、及異丙醇之低碳脂族(C₁-C₅)烷醇、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸丁酯、甲苯及庚烷之溶劑中及在諸如鹽酸、硫酸及磷酸之酸的存在下進行。在本發明，於經硫酸催化之甲醇中還原為較佳。

【0026】 異相觸媒較佳為鈀或鉑觸媒諸如濕5% Pt/C (50% H₂O) 或濕10% Pd/C (50% H₂O)，最佳為濕10% Pd/C (50% H₂O)。

【0027】 步驟 ii')較佳在包含介於0.5及4大氣壓之間、較佳介於2.5及3.5大氣壓之間之氫壓力下進行及溫度包含介於30°C及90°C之間、較佳介於40°C及80°C之間。

【0028】 如以上所定義之式(IV)之化合物可經由利用式RX之化合物烷基化式(VI)之化合物來獲得：



(VI)

其中R₁及R₂係如以上所定義，其中R係如以上所定義及X係Cl、Br、I或選自由甲磺酸根、甲苯磺酸根及對溴苯磺酸根所組成之群之脫離基。

【0029】 烷基化反應較佳在非質子極性溶劑，諸如乙腈、DMF、DMAC、DMSO、乙酸酯諸如乙酸乙酯、乙酸異丙酯、及乙酸正丁酯中，在無機鹼諸如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銻之存在下，在15°C至120°C範圍內之溫度下進行。在溶劑、鹼、及溫度之各種組合中，於DMF碳酸鉀中於110-120°C下為較佳。在替代例中，烷基化之較佳方法係於由有機溶劑、及水相所組成之兩相系統中在緩衝劑及相轉移觸媒之存在下進行反應。

【0030】 根據本發明之方法可以工業水平放大而無危險顧慮。總莫耳產率高至51%。作為鹽酸鹽之式(II)之結晶中間體化合物容許再結晶(若需要)，從而確保使用高品質中間體來製造API。

【0031】 方法涉及市售材料。

【圖式簡單說明】

【0032】 圖1顯示¹HNMR-光譜。

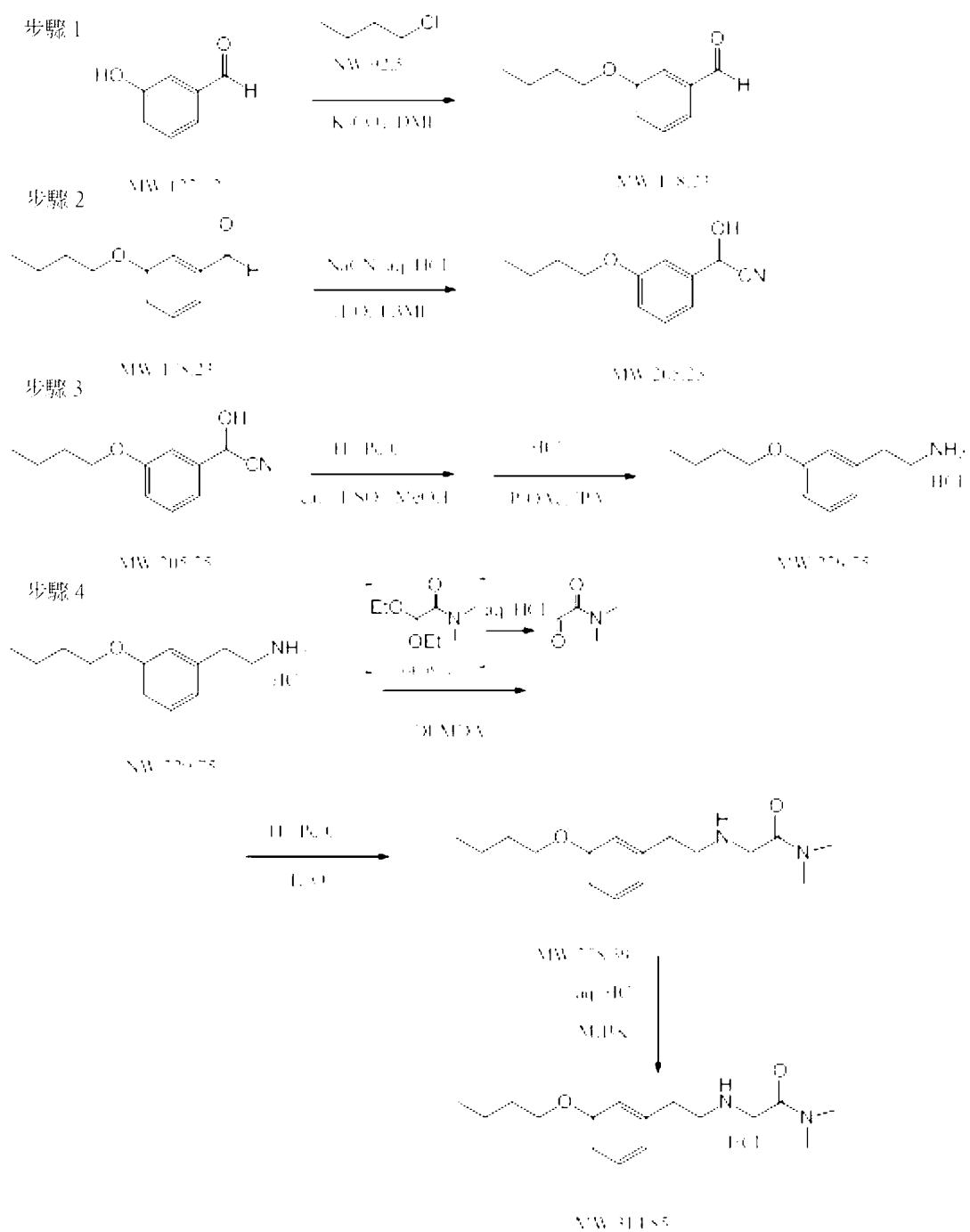
【實施方式】

【0033】

實驗部分

2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺之合成

2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺係如以下流程2中之
報告來合成：

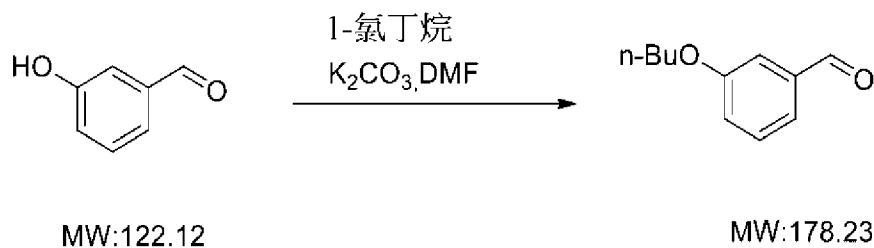


流程2

【0034】

實施例1

3-丁氧苯甲醛之合成

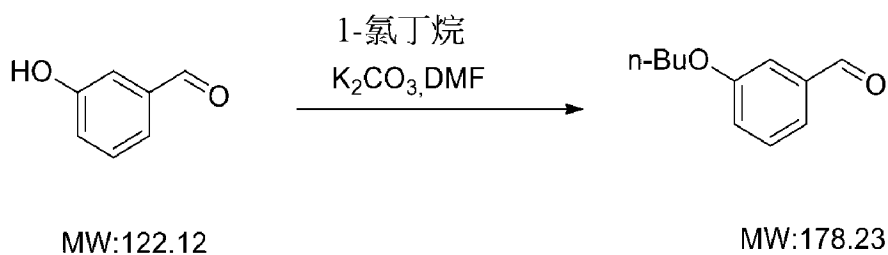


【0035】 將於N,N-二甲基甲醯胺19.75 L中之含有3-羥基苯甲醛3.95 kg (32.34 mol)、1-氯丁烷 4.49 kg (48.52 mol)、及碳酸鉀6.26 kg (45.28 mol)之混合物加熱至115-118°C並維持於此溫度下直至反應完成(3-羥基苯甲醛約0.1%面積%)。使反應混合物冷卻至約20°C。向漿液添加第三丁基甲基醚32.4 L及水52.9 L之混合物並攪拌15分鐘。使兩相混合物分離。用氯化鈉水溶液洗滌有機溶液。將批料於減壓下在<50°C下濃縮，而以96.6%莫耳產率得到油狀產物3-丁氧苯甲醛5.57 kg。

【0036】

實施例2

3-丁氧苯甲醛之合成



【0037】 將於N,N-二甲基甲醯胺120 kg中之含有3-羥基苯甲醛25 kg (204.7 mol)、碳酸鉀39.5 kg (285.8 mol)、及1-氯丁烷28.5 kg (307.8 mol)之溶液加熱至115°C並維持於此溫度下直至反應完成(3-羥基苯甲醛低於1%)。使混合物冷卻，用水325 kg稀釋然後於真空中濃縮至約325 L。將批料用水126 kg稀釋及於約20°C下添加甲基第三丁基醚

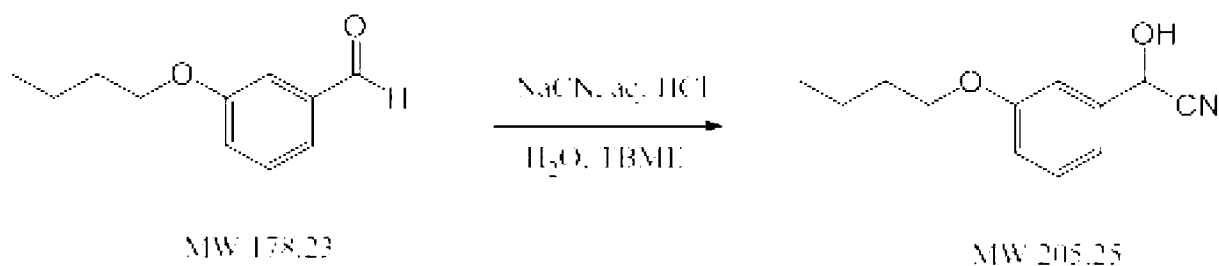
150 kg。將水層棄置及將批料依序先用稀氯化鈉溶液及接著用水洗滌。將批料於真空中濃縮及利用四氫呋喃通過一系列的稀釋及於真空中濃縮來置換殘留的甲基第三丁基醚。獲得33.5 kg (188.0 mol)的3-丁氧苯甲醛(91%莫耳產率，純度99.7%)。

【0038】 MS (M+1 : 179.1) ; ^1H NMR與給定結構一致。

【0039】

實施例3

苯乙腈, α -羥基-3-丁氧基之合成



【0040】 在0-5°C下，於攪拌下在6小時內將32% HCl 4.34 kg (38.11 mol)添加至由氰化鈉1.79 kg (36.53 mol)於水4.18 L中之溶液及3-丁氧苯甲醛5.43 kg (36.59 mol)於第三丁基甲基醚(TBME) 7.94 L中之溶液所組成的兩相混合物。將混合物維持於0-5°C下直至反應完成(藉由 ^1H -NMR，殘留3-丁氧苯甲醛2-3重量%)。將混合物升溫至18-25°C，然後用第三丁基甲基醚11.5 L稀釋。使兩相分離。

【0041】 將有機溶液依序先用水及接著用飽和氯化鈉水溶液洗滌。將有機溶液添加至草酸0.027 kg於甲醇11.7 L中之溶液。利用甲醇，利用數個循環的稀釋(用甲醇)及將混合物於減壓下在<50°C下濃縮來置

換溶劑，得到苯乙腈， α -羥基-3-丁氧基 6.16 kg (24.31 mol) 97%莫耳產率的油。

【0042】

實施例4

苯乙胺, 3-丁氧基鹽酸鹽之合成



【0043】 將含有苯乙腈， α -羥基-3-丁氧基 6.12 kg (29.82 mol)、10% Pd/C 0.31 kg (Evonik E196 NN/W型；~50%水濕性)、及96%硫酸3.73 kg於甲醇51.5 L中之混合物於0-5°C下在氫氣0.5巴(bar)中攪拌。然後將反應混合物於40°C下在氫氣2巴中攪拌，及接著於80°C下在氫氣3巴中攪拌。使混合物冷卻至20-25°C，用N₂吹掃及用水22.5 L稀釋，經由過濾移除觸媒及用水洗滌。將合併的濾液於大氣壓下濃縮，直至溶液溫度達到約90°C (終體積~31 L)。將溶液用乙酸異丙酯6.12 L及庚烷6.12 L之混合物萃取。將水層用乙酸異丙酯43 L稀釋。添加Hyflo 1.22 kg。利用約3.64 kg之氫氧化鈉之50%溶液將水溶液之pH調整至pH 12-13。將混合物過濾通過纖維素過濾器墊，隨後進行乙酸異丙酯洗滌。使合併的濾液(由兩相組成)分離及棄置水層。將有機相依序用25%氯化銨水溶液3.4 L及用鹽水洗滌。將批料於減壓下於最高50°C下共沸乾燥，於纖維素過濾器墊上過濾及用乙酸異丙酯6.12 L洗滌墊，然後於< 50°C下將溶液濃縮至約31 L。添加鹽酸於異丙醇7.85 kg中之5-6 M溶液。將懸

浮液於0-5°C下利用冷乙酸異丙酯(6.1 L)之沖洗過濾。將濕產物於真空中在40°C下乾燥，而以65.5%產率得到苯乙胺, 3-丁氧基鹽酸鹽4.5 kg。經發現光譜數據(LC/MS, ^1H NMR)與苯乙胺, 3-丁氧基鹽酸鹽的指定結構一致。

【0044】 LC/MS : $[\text{M}-\text{HCl} + \text{H}]^+ = 194.2$

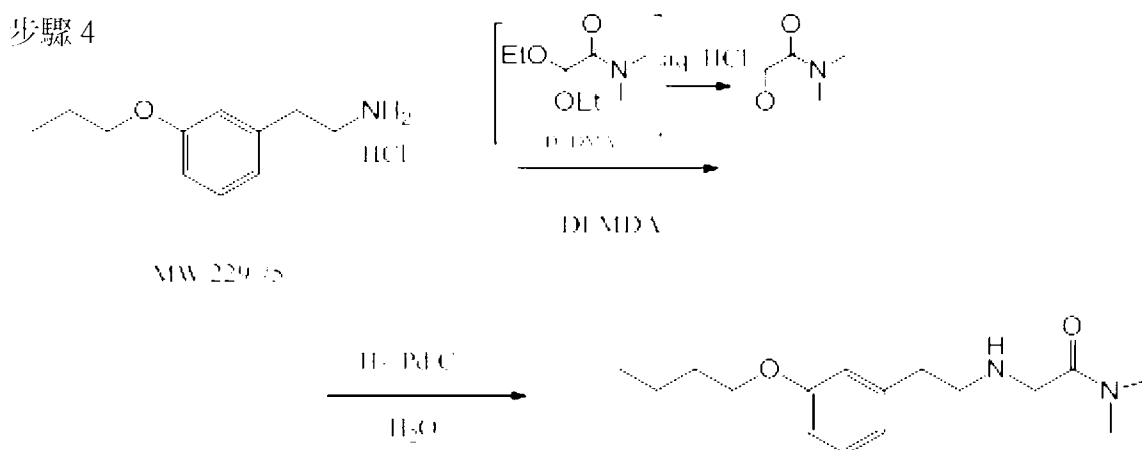
【0045】 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ; δ 8.17 (s, 3H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 3H), 3.97-3.94 (t, 2H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 0.95-0.92 (t, 3H)。

【0046】 如前所述，使苯乙胺, 3-丁氧基鹽酸鹽4.42 kg (19.24 mol)進一步自異丙醇13.3 L再結晶，而以90.3%產率得到高純度苯乙胺, 3-丁氧基鹽酸鹽3.99 kg。

【0047】

實施例5

2-[2-(3-丁氧基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺之合成



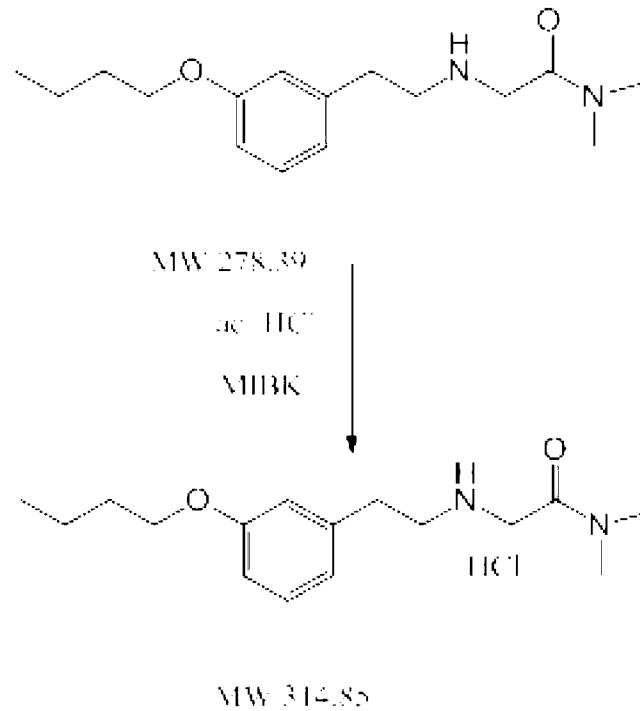
【0048】 將於水23.16 kg中之32%含水鹽酸2.93 kg之溶液加熱至57°C；將2,2-二乙氧基-N,N-二甲基乙醯胺(DEDMA；5.12 kg (29.23 mol))於兩分鐘內添加至酸性溶液，然後將其於攪拌下在58-61°C下維持60分鐘(DEMDA 5.6%面積%)。使混合物冷卻至約20°C，及添加20%氫氧化鈉水溶液(約5.48 kg)直至pH 8.8，及於真空中在< 45°C下濃縮至約29 L殘留體積。

【0049】 將以上溶液添加至固態苯乙胺，3-丁氧基鹽酸鹽3.95 kg (17.19 mol)，及在19-20°C下用20%氫氧化鈉水溶液(約4.19 kg)將pH調整至pH 9.9。於攪拌下將濕(1:1=水：Pd/C) 5% Pd/C 0.18 kg添加至混合物，然後於0-5°C下用H₂(3巴)氫化，直至反應完成(苯乙胺, 3-丁氧基鹽酸鹽 < 0.2%面積)。將混合物用水(約10 L)稀釋及用鹽酸水溶液中中和。將批料於5-10°C下過濾，於攪拌下添加第三丁基甲基醚20.5 L，及使相分離。將水層用甲基異丁基酮22.1 kg稀釋及用50%氫氧化鈉水溶液(約2.0 kg)將pH調整至pH 9.8。使相分離及用甲基異丁基酮11.0 kg萃取水相。將飽和氯化鈉水溶液8.18 kg添加至經合併的有機相及將混合物攪拌5分鐘。於添加水3.20 kg後使相分離。

【0050】

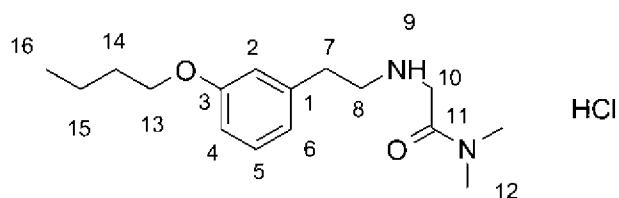
實施例6

2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽之合成



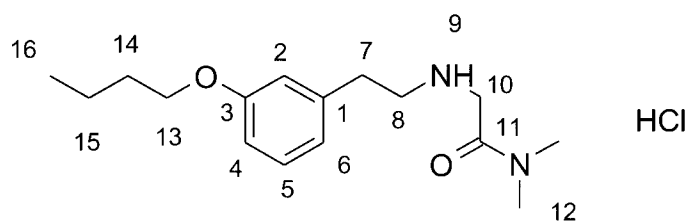
【0051】 將2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺游離鹼 5.4 Kg於甲基異丁基酮溶液35 L中之溶液添加至37%鹽酸2.03 kg。經由重複利用甲基異丁基酮稀釋及接著於真空中在< 45°C下濃縮的循環將混合物共沸乾燥至約27 L殘留體積。過濾沉澱固體，及用甲基異丁基酮10.95 kg及庚烷18.70 kg依序洗滌。將濕產物於40°C下乾燥，以90.7%產率得到2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽4.91 kg的白色固體。固體的光譜數據(¹H NMR)與2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽的指定結構一致。經由元素分析確認2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽的本體(理論值相對實測值：C 61.04%相對61.3 ± 0.2wt%；H 8.64%相對8.7 ± 0.1wt%；N 8.90%相對8.9±0.1wt%；O 10.16%相對10.17 ± 0.1wt%；Cl 11.26%相對10.2±0.5wt%) (MS (M+1：279.0)，及300 MHz

¹H NMR 光譜於DMSO Bruker Avance 300中於20°C下：



化學位移[ppm]	多重性	氫數	指定
0.94	t	3	16 (CH ₃)
1.35 - 1.53	m	2	15(CH ₂)
1.62 - 1.77	m	2	14 (CH ₂)
2.90	s	3	12a (CH ₃)
2.94	s	3	12b (CH ₃)
2.97 - 3.05	m	2	7 (CH ₂)
3.08 - 3.22	m	2	8 (CH ₂)
3.95	t	2	13 (CH ₂)
4.05	s	2	10 (CH ₂)
6.75 - 6.88	m	3	2 (CH), 4 (CH), 6 (CH)
7.18 - 7.30	m	1	5 (CH)
9.26	bs	2	-NH ₂ +-

Bruker Avance 300 ¹³C-NMR光譜於DMSO中於20°C下



化學位移[ppm]	碳原子種類	指定
14.57	CH ₃	16
19.62	CH ₂	15
31.64	CH ₂	14
32.13	CH ₂	7
35.77	CH ₃	12a,b
36.54	CH ₃	
47.67	CH ₂	10
48.68	CH ₂	8
67.85	CH ₂	13

化學位移[ppm]	碳原子種類	指定
113.53	CH	
115.57	CH	2, 4, 6
121.47	CH	
130.55	CH	5
139.70	C	
159.76	C	1, 3, 11
165.89	C	

【0052】

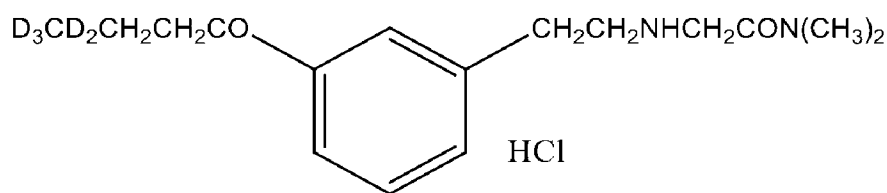
實施例7

2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽之合成

【0053】 將2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺游離鹼 8.10 g(1當量)溶解於乙醚15 mL中。向此溶液中添加於醚溶劑46 mL中之HCl (2 mmol)並劇烈攪拌。於0°C下刮下形成的殘留物，產生粗製2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽之白色沉澱物。經由於乙酸乙酯(40 mL)中研磨將此沉澱物進一步純化，得到2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽(6.66 g, 72%產率)。

【0054】

實施例8

2-[2-(3-丁氧基-3,3,4,4,4-d₅-苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽之合成

【0055】 將2-[2-(3-丁氧基-3,3,4,4,4-d₅-苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺游離鹼8.25 g(1當量)溶解於乙醚15 mL中。向此溶液中添加於醚溶劑46 mL中之HCl (2 mmol)並劇烈攪拌。於0°C下刮下形成的黏性殘留物，產生粗製2-[2-(3-丁氧基-3,3,4,4,4-d₅-苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽之白色沉澱物。經由於乙酸乙酯40 mL中研磨將此沉澱物進一步純化。將所得沉澱物過濾並於氮氣中乾燥，得到純2-[2-(3-丁

氧基-3,3,4,4,4-d₅-苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺鹽酸鹽(6.77 g, 72%
產率)。

【0056】 ¹HNMR-光譜記述於圖1中；

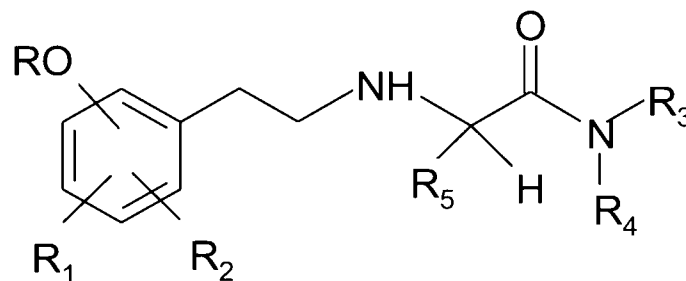
LC-MS：

m/z	豐度
283.30	4.5
284.30	100.0
285.30	12.7
286.30	1.8
305.80	0.5
306.25	7.1
307.25	0.8

【0057】 2-[2-(3-丁氧基-3,3,4,4,4-d₅-苯基)-乙胺]-N,N-二甲基
乙醯胺游離鹼可根據實施例2、3、4及5中描述之方法自3-羥基苯甲醛起
始及使用丁烷-1,1,1,2,2-d₅-4-氯基替代1-氯丁烷來獲得。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種製備式(I)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的方法，



(I)

其中R係(C₃-C₁₀)烷基、或ω-三氟(C₃-C₁₀)烷基；

R₁及R₂獨立地係氫、羥基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₁-C₈)烷硫基、鹵基、三氟甲基或2,2,2-三氟乙基；或R₁及R₂中之一者係在R-O-基的鄰位處，且與同一R-O-一起代表 $R_0-\begin{matrix} \text{O}^- \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{O}^- \end{matrix}$ 基，其中R₀係(C₂-C₉)烷基；

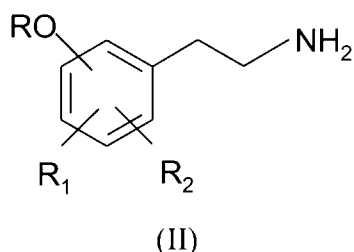
R₃及R₄獨立地係氫或(C₁-C₆)烷基；或與相鄰氮原子一起形成5-6員單環飽和雜環，其視情況含有一個選自-O-、-S-及-NR₇-之額外雜原子，其中R₇係氫或(C₁-C₆)烷基；

R₅係氫或(C₁-C₆)烷基；

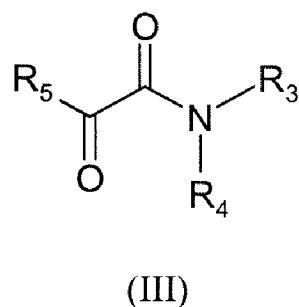
且其中視情況基團R、R₁、R₂、R₃、R₄及R₅之一或多個氫原子可經氬原子取代；

該方法包括以下步驟：

i) 使式(II)之化合物或其鹽



其中R、R₁、R₂係如以上所定義，與式(III)之化合物：

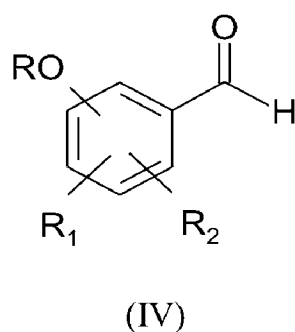


其中R₃、R₄及R₅係如以上所定義，在還原條件下反應，從而獲得如以上所定義之式(I)之化合物，及

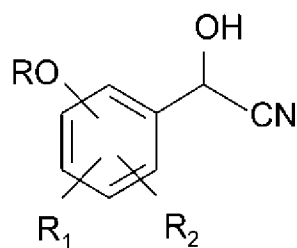
ii) 視情況使所獲得之式(I)之化合物鹽化；

其中，該式(II)之化合物係藉由包括以下步驟之方法來獲得：

i') 使式(IV)之化合物：



其中R、R₁、R₂係如以上所定義，與MCN反應，其中M係選自Li、Na及K之鹼金屬，來獲得式(V)之化合物：



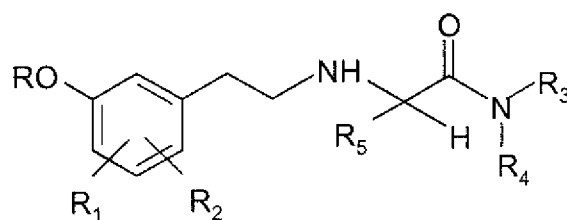
(V)

其中R、R₁及R₂係如以上所定義，及

ii') 使所獲得之式(V)之化合物還原得到如以上所定義之式(II)之化合物，及

iii') 視情況使所獲得之式(II)之化合物鹽化。

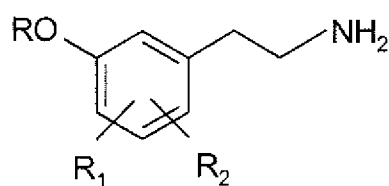
【請求項2】 如請求項1之方法，其係用來獲得式(I')之化合物：



(I')

其中R、R₁、R₂、R₃、R₄及R₅係如以上所定義，及

該式(II)之化合物具有以下式(II')：



(II')

【請求項3】 如請求項1之方法，其係用來獲得式(I)或(I')之化合物，其中，R係正丁基或CD₃-CD₂-CH₂-CH₂-及R₁、R₂、R₃、R₄及R₅係氫。

【請求項4】 如請求項1之方法，其係用來獲得式(I')之化合物，其中，該式(I')之化合物係2-[2-(3-丁氧苯基)-乙胺]-N,N-二甲基乙醯胺。

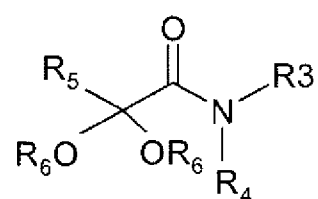
【請求項5】 如請求項1之方法，其中，該式(II)之化合物係呈與選自下列之酸之鹽的形式：鹽酸、苯磺酸、氫溴酸、樟腦磺酸、甲磺酸、乙磺酸、反丁烯二酸、乳酸、順丁烯二酸、苦杏仁酸、硫酸、酒石酸、琥珀酸、對甲苯磺酸及2-萘磺酸。

【請求項6】 如請求項1之方法，其中，步驟 i)係在催化氫化之條件下進行。

【請求項7】 如請求項6之方法，其中，該催化氫化係經由使用在惰性載體上之包含選自Pd、Pt、Ir、Ni及Ru之至少一種金屬之觸媒來進行。

【請求項8】 如請求項7之方法，其中，進行該催化氫化，其中該觸媒係濕5% Pt/C (50% H₂O)或濕10% Pd/C (50% H₂O)。

【請求項9】 如請求項1之方法，其中，該式(III)之化合物係經由水解式(VII)之化合物而於原位獲得：



(VII)

其中R₃、R₄及R₅係如以上所定義及R₆係(C₁-C₄)烷基。

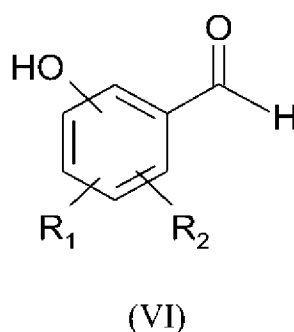
【請求項10】 如請求項1之方法，其中，該式(II)之化合物之鹽可經由結晶之手段分離或直接使用於請求項1中定義的步驟 i)中。

【請求項11】 如請求項1之方法，其中，步驟 i')在由水及有機溶劑組成之雙相系統中在酸之存在下在0°C至10°C範圍內之溫度下進行。

【請求項12】 如請求項1之方法，其中，該還原步驟 ii')係經由使用在惰性載體上之選自由鎳、銻、鉑及鈀觸媒組成之群之異相觸媒來進行催化氫化。

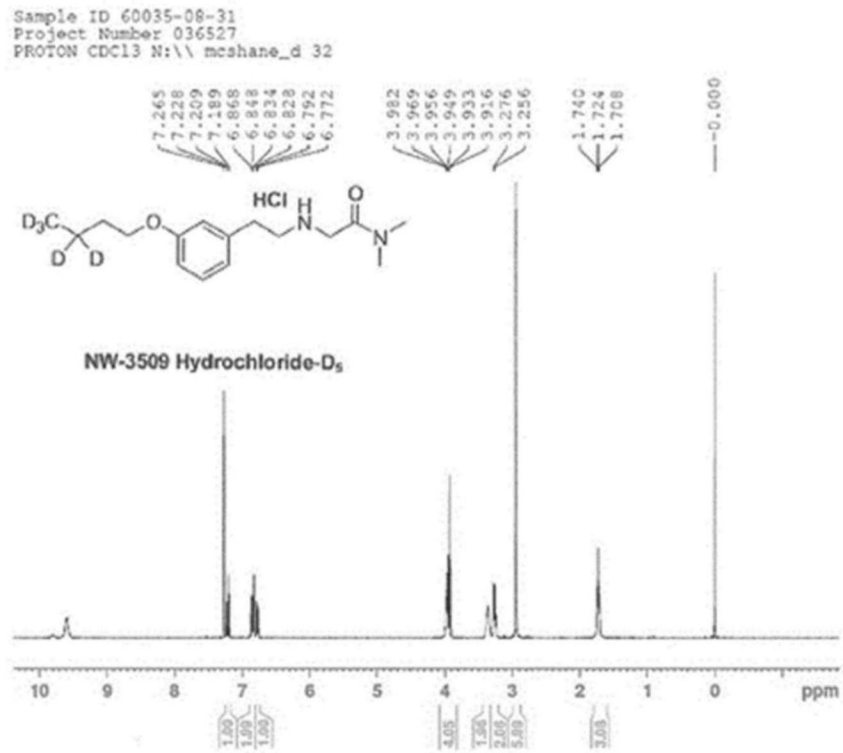
【請求項13】 如請求項12之方法，其中，該異相觸媒係濕5% Pt/C (50% H₂O)或濕10% Pd/C (50% H₂O)。

【請求項14】 如請求項1之方法，其中，請求項1中所定義之式(IV)之化合物係經由利用式RX之化合物烷基化式(VI)之化合物來獲得：



其中R₁及R₂係如請求項1中所定義，其中R係如請求項1中所定義及X係Cl、Br、I或選自由甲磺酸根、甲苯磺酸根及對溴苯磺酸根所組成之群之脫離基。

【發明圖式】



【圖1】