

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96120985

※ 申請日期：96-06-11

※IPC 分類：C07D^{209/16} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製造N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之方法及用於該方法之起始物質

PROCESS FOR MAKING N-HYDROXY-3-[4-[[[2-(2-METHYL-1H-INDOL-3-YL)ETHYL]AMINO]METHYL]PHENYL]-2E-2-PROPENAMIDE AND STARTING MATERIALS THEREFOR

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

美樂蒂 K 戴斯

DICE, MELODI K.

艾莉莎 A 哈賓

HARBIN, ALISA A.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街35號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 姆瑞特 亞希莫魯
ACEMOGLU, MURAT
2. 裘金德 S 巴瓦
BAJWA, JOGINDER S.
3. 大衛 約翰 巴克
PARKER, DAVID JOHN
4. 喬爾 史賴德
SLADE, JOEL

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND / 土耳其 TURKEY
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年06月12日；60/804,527

2. 美國；2006年11月30日；60/867,878

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於以新穎合成方法製備 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺及其起始物質。

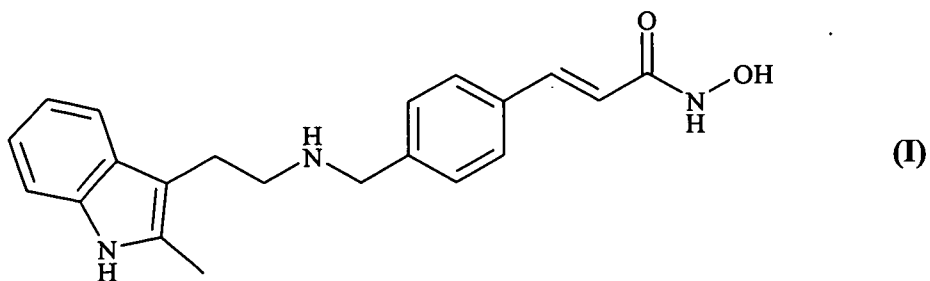
六、英文發明摘要：

N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2E-2-propenamide and starting materials therefor are prepared by new synthetic methods.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

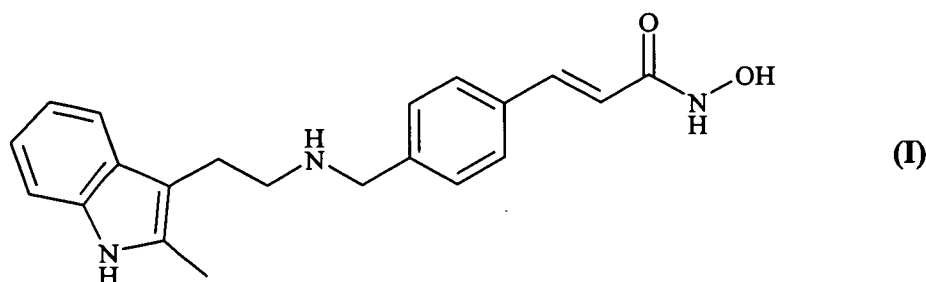
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製造 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之方法及其起始物質。

【先前技術】

化合物 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺(或者為 N-羥基-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-2-丙烯醯胺)如 WO 02/22577 中所述具有下式：



該化合物具有有價值之醫藥性質，因此該化合物可用作例如治療對於組織蛋白脫乙酰酶活性的抑制作用有反應之疾病用之組織蛋白脫乙酰酶抑制劑。本發明者先前嘗試製造該化合物，但因為反應產物中存在各種雜質及副產物使成功性受限，移除該等雜質及副產物需要對所需產物進行冗長及繁複之重複操作/再結晶。N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之合成因此相當複雜、耗時且限於小規模合成。

【發明內容】

本發明係關於一種製造 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡

啉-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之方法，該方法包括下列步驟：(a)在低於約-10°C下結合氫氧化鈉及(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽，以形成混合物，且隨後(b)將羥基胺添加於此混合物中，形成N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。該方法另外視情況包括步驟(c)使N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺結晶。本發明較佳具體例中，步驟(c)包括下列之子步驟：(c1)將步驟(b)中形成之反應混合物加熱；(c2)攪拌此反應混合物；(c3)於此反應混合物中添加水；(c4)過濾反應混合物獲得濾液；(c5)將濾液之pH調整至pH在約10至約11之間；(c6)於濾液中添加N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之晶種；(c7)攪拌濾液直到獲得懸浮液為止；(c8)調整懸浮液之pH，使pH在約8.5至9之間；及(c9)攪拌懸浮液。該方法另外視情況包括步驟(d)單離該N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。依較佳具體例，步驟(d)包括下列子步驟：(d1)過濾步驟(c)之結晶N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺；及(d2)使結晶之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺乾燥。

本發明又關於一種製造(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之方法，包

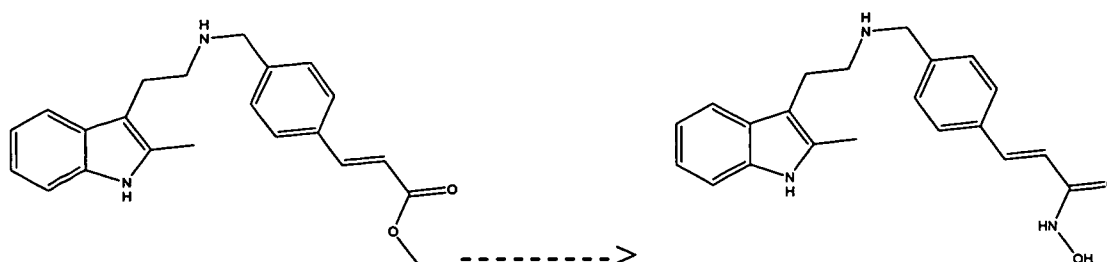
括下列步驟：(a)結合2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯，形成混合物；(b)在足以形成亞胺中間物之時間及溫度下攪拌此混合物；(c)使亞胺中間物還原形成(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯，及於反應混合物中添加鹽酸水溶液，形成鹽酸鹽。依本發明之較佳具體例，步驟(c)包括下列子步驟：(c1)冷卻此混合物；(c2)於此混合物中添加硼氫化鈉；及(c3)將此混合物與鹽酸結合，以結晶/沉澱該(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。依本發明之又較佳具體例，子步驟(c3)包括下列子步驟：(c3a)使子步驟(c2)之混合物加熱；(c3b)添加水至此混合物中；及(c3c)添加鹽酸至此混合物中以使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽結晶。該方法另外視情況包括步驟(d)使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之懸浮液加熱及冷卻，以分解反應混合物中殘留之胺-硼錯合物。依本發明之較佳具體例，步驟(d)包括下列之子步驟：(d1)當步驟(c)中形成鹽酸鹽時加熱所形成之懸浮液；(d2)在子步驟(d1)之溫度下攪拌此懸浮液；(d3)使此懸浮液冷卻；及(d4)使此懸浮液在子步驟(d3)之溫度下攪拌。該方法另外包括步驟(e)單離該(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。依較佳具體例，步驟(e)包括下列之子步驟：(e1)過濾步驟(d)之懸浮液；及(e2)使(E)-3-(4-{[2-(2-

甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽乾燥。

本發明又關於一種製造2-甲基色胺之方法，包括下列步驟：(a)在第一溫度下提供含苯基聯胺及5-氯-2-戊酮於乙醇之混合物；(b)於此混合物中添加乙醇且使混合物回流；(c)蒸餾乙醇；(d)於殘留溶液中添加水；(e)使殘留溶液冷卻以形成2-甲基色胺。依本發明之較佳具體例，該方法另外包括下列步驟：(f)使2-甲基色胺單離並純化。依本發明之更佳具體例，步驟(f)包含下列之子步驟：(f1)以甲苯洗滌此殘留溶液；(f2)單離2-甲基色胺；(f3)以甲苯洗滌2-甲基色胺；及(f4)使2-甲基色胺乾燥。

【實施方式】

本發明係關於製造N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之方法，該方法包括下列步驟為：(a)在低於約-10℃下結合(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽及氫氧化鈉，以形成混合物，且隨後(b)將羥基胺添加於此混合物中，形成以下所示之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺：



此外，本發明之方法可包括使N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺結晶並單離之步驟。本發明之方法不需要耗時、反應產物步驟之複雜重複操作/再結晶。換言之，本發明之方法可使之在單一製程步驟中以高產率及足夠品質獲得N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。

第一具體例之方法之第一步驟中，係在低於約-10°C之溫度下結合(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽及氫氧化鈉，以形成混合物。更好，溫度低於約-15°C。一具體例中，溫度約為0°C。該溫度可經由任何適宜之方法達到並維持。同樣地，該混合物可於必須不含鐵及任何重金屬之任何適宜反應容器中製造，且其中該反應係在惰性氣體中進行。重金屬及鐵(金屬Fe及其鹽)會催化羥基胺之分解。

通常，(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽(或者稱為3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-(2E)-2-丙烯酸甲酯)係以甲醇之懸浮液提供。較好，將該(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽置於其中已添加有甲醇之適宜反應容器中，接著使所得懸浮液冷卻至低於約-10°C之溫度。(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽可依據本發明第二具體例之方法製備。(E)-3-(4-{[2-(2-甲

基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽較好界定為1.0當量。通常，氫氧化鈉係以溶液形式，較好在甲醇中之溶液提供。氫氧化鈉為外購之起始物質。氫氧化鈉之用量較好在約2.5至約3.5當量之間。

較好在一段時間內將氫氧化鈉之甲醇溶液添加於含(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽懸浮液之適宜反應容器中。更好，氫氧化鈉溶液係在約20-40分鐘，較好30分鐘內添加，且維持低於約-10°C之溫度。

依第一具體例之方法之第二步驟，係將羥基胺添加於第一步驟之混合物中，形成N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。於該步驟期間維持第一步驟之溫度，亦即低於約-10°C。

通常羥基胺係以水溶液形式提供。羥基胺為外購之起始物質。羥基胺之用量較好在約4至約13當量之間。較好，在一段時間內將羥基胺之水溶液例如50%水溶液添加於含(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽及氫氧化鈉混合物之適宜反應容器中。更好，在約20-24分鐘，較好在約30分鐘之時間內添加羥基胺溶液，且使溫度維持在約-10°C以下。進行步驟(b)之過程中，應以避免與步驟(a)中之氫氧化鈉所用之裝置或容器接觸之方式將羥基胺小心的添加於混合物中，例如應避免使用相同的添加漏斗，換言之，將羥基胺添加於混合物中之前應避免羥基胺與氫氧化鈉間之反應。另外，

用於添加羥基胺之所有容器及管線必須不含鐵及重金屬。

依本發明之較佳具體例，係使混合物在步驟(a)之溫度下攪拌，直到反應完全或幾乎完全為止；通常反應完全係費時約7小時。反應完全可藉由HPLC監控，一較佳具體例中，發現轉化率為>99.5%。

第一具體例之方法另外包括(c)使N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺結晶之步驟。本發明之較佳具體例中，該步驟可包含下列任一或所有子步驟：(c1)加熱步驟(b)中形成之反應混合物；(c2)攪拌反應混合物；(c3)於反應混合物中添加水；(c4)過濾反應混合物以獲得濾液；(c5)調整濾液之pH使pH在約10至約11之間；(c6)於濾液中添加N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之晶種；(c7)攪拌濾液直到獲得懸浮液為止；(c8)調整懸浮液之pH使pH在約8.5至9之間；及(c9)攪拌懸浮液。較好在步驟(c1)之加熱所達到之溫度下進行所有步驟(c1)至(c9)。

步驟(c1)中，在羥基胺添加於甲酯及氫氧化鈉之混合物時形成反應混合物。較好將反應混合物加熱至約0℃至約25℃之溫度。加熱可藉由任何適宜方法達到。步驟(c2)中，使反應混合物在步驟(c1)之加熱所達到之溫度下攪拌。較好攪拌反應混合物約13小時之時間。在本發明之一較佳具體例中，重複步驟(c1)及(c2)以達到逐漸加熱，亦即先使反應混合物加熱至約0℃至約5℃之溫度且攪拌約4-6小時，較好5小時，接著加熱至約20℃至約25℃之溫度且

再攪拌約8-16小時。

步驟(c3)中，於反應混合物中添加水。通常，係在一段時間內，更好在約30分鐘之時間內，在約20-25℃之溫度下添加去離子水以獲得溶液。

步驟(c4)中，過濾反應混合物以獲得濾液。過濾可使用任何適宜方法或過濾介質達成。步驟(c4)亦視情況包括洗滌過濾介質且將洗滌液添加於所得濾液中之子步驟。

步驟(c5)中，將濾液之pH調整至pH在約10至約11之間，更好約10.3至約10.7之間。就該目的而言，通常添加鹽酸水溶液。

步驟(c6)中，將N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之晶種添加於濾液中。該步驟通常係經由導入N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺結晶之水性懸浮液而達成。

步驟(c7)中，攪拌濾液直到獲得懸浮液為止。較好攪拌濾液約30分鐘至數小時，直到結晶變得明顯且可見為止。

步驟(c8)中，將懸浮液之pH調整至pH在約8.5至約9之間。針對該目的通常添加鹽酸水溶液。

步驟(c9)中，攪拌懸浮液直到N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺結晶為止。較好攪拌該懸浮液約30分鐘至數小時直到反應完全。第一具體例之方法可另外包括步驟(d)單離N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-

丙烯醯胺。依本發明之較佳具體例，該步驟包含下列任一或所有子步驟：(d1)過濾步驟(c)之該結晶N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺；及(d2)使該結晶之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺乾燥。

步驟(d1)中，過濾該結晶之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。過濾可使用任何適宜方法達成。通常濾餅係以例如脫礦水及甲醇之1:1混合物洗滌。

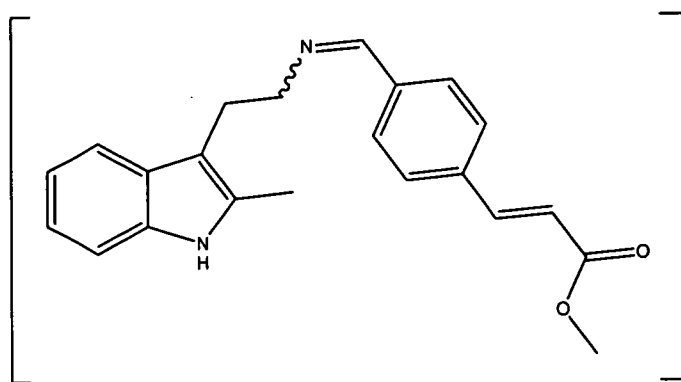
步驟(d2)中，使該結晶之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺乾燥。乾燥可經由任何適宜方法達成。在45-50°C / 1-5毫巴下乾燥約24小時通常已足夠。

本發明第二具體例係關於製造(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之方法，其為第一具體例中合成N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺所用起始物質之一。尤其，本發明第二具體例係關於一種製造(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之方法，包括下列步驟：(a)結合2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯，形成此混合物；(b)在足以形成亞胺中間物之時間及溫度下攪拌混合物；(c)使亞胺中間物還原形成(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。

第二具體例之方法之第一步驟中，結合2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯以形成混合物。較好溫度在約20°C至約25°C之間。混合物可在任何適宜之反應容器中製備。通常使2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯同時溶於溶劑，例如甲醇中，以獲得混合物。

2-甲基色胺係依據已知之合成製備或依據本發明下列第三具體例之方法製備。2-甲基色胺之用量較好係在約0.9至約1.0當量之間。(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯可購自商業供應來源或依據已知之合成製備。(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯之用量較好在約1.0至1.1當量之間。

第二步驟中，使2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯之混合物在足以產生亞胺中間物之時間及溫度下攪拌。



較好使混合物在約20至約25°C之溫度下攪拌約1小時。第二具體例之方法之步驟(c)中，以硼氫化鈉使亞胺中間物還原形成(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯，隨後使之以鹽酸鹽形式結晶/沉澱。本發明之較佳具體例中，步驟(c)包括下列子步驟：

(c1)冷卻該混合物；(c2)於該混合物中添加硼氫化鈉；及(c3)將該混合物與鹽酸結合，使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽結晶/沉澱。

本發明之一具體例中，在子步驟(c1)之前以溶劑例如甲醇稀釋混合物，子步驟(c1)之冷卻可經由任何已知方法，例如冰浴、冷卻套筒等達到。較好使該混合物冷卻至約-10至-20°C，較好-15°C之溫度。

子步驟(c2)中添加硼氫化鈉較好在一段時間內同時維持在子步驟(c1)之溫度下逐步達成。更好，添加時間約為1小時且溫度維持在約-15°C至約-10°C之間。較好硼氫化鈉以固體添加且添加量在約0.4至約0.7當量之間。

子步驟(c3)中，使混合物與酸例如鹽酸結合，以沉澱出(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。較好此子步驟係在子步驟(c2)之混合物攪拌一段時間後進行。與鹽酸之結合可依據本發明以許多方法完成。其一較佳方式包括將混合物緩慢添加於預冷卻之鹽酸水溶液中，通常鹽酸溶液係冷卻至約0°C至約5°C之溫度。

與鹽酸結合之另一較佳方法包括下列子步驟：(c3a)加熱子步驟(c2)之混合物；(c3b)添加水於混合物中；及(c3c)添加鹽酸於混合物中，使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽沉澱。子步驟(c3a)中，使混合物加熱至約20°C至約25°C間之溫度歷時

約 20-45 分鐘，較好約 25 分鐘。子步驟(c3b)中，緩慢添加水，且較好在子步驟(c3a)之混合物攪拌一段時間之後。子步驟(c3c)中，較好鹽酸為水溶液且逐次緩慢添加。較好，第一部份之鹽酸依需要盡量多，以調整反應混合物之 pH 至 8.5。添加鹽酸溶液使溫度維持在 20-25°C 之間。接著，使反應混合物在該溫度下攪拌至少一小時，使產物結晶後，可添加更多鹽酸。

第二具體例之方法亦可包括步驟(d)使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之懸浮液加熱及冷卻，以改善品質且提升過濾性。較佳具體例中，該步驟可包含下列任一或所有子步驟：(d1)當亞胺中間物已於步驟(c)中還原且添加鹽酸形成鹽酸鹽時，使形成之懸浮液加熱；(d2)在子步驟(d1)之溫度下攪拌懸浮液；(d3)使懸浮液冷卻；及(d4)使懸浮液在子步驟(d3)之溫度下攪拌。較好子步驟(d1)之溫度範圍為約 60°C 至約 65°C，且加熱在約 30 分鐘至約 45 分鐘之時段內完成。較好，子步驟(d2)之攪拌係進行約 5 分鐘至約 30 分鐘之時間。較好子步驟(d3)之溫度範圍為約 -15°C 至約 -10°C，且係在約 45 分鐘至約 1 小時間之時間內完成。較好子步驟(d4)之攪拌進行約 30 分鐘至約數小時。本發明之最佳具體例中，重複進行所有子步驟(d1)至(d4)一或多次，事實上，產物過濾前之沉澱溫度係在 -15°C 至 65°C 之間震盪。

本發明第二具體例之方法亦可包括步驟(e)單離(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸

甲酯鹽酸鹽。較佳具體例中，該步驟可包含下列任一或所有子步驟：(e1)過濾步驟(d)之懸浮液；及(e2)使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽乾燥。

步驟(e1)中，過濾步驟(d)之結晶(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之懸浮液。過濾可使用任何適宜方法完成。通常以例如預冷卻(約-10°C)之脫礦水及甲醇或預冷卻(約-15°C)之甲醇洗滌濾餅。

步驟(e2)中，使結晶之(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽乾燥。乾燥可以任何適宜方法完成。最好在減壓及50°C下乾燥。

本發明第三具體例係關於製造可用於合成(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之起始物質之方法。尤其，本發明第三具體例係關於製造2-甲基色胺之方法，包括下列步驟：(a)在第一溫度下提供含苯基聯胺及5-氯-2-戊酮之乙醇混合物；(b)於混合物中添加乙醇且使混合物回流；(c)蒸餾乙醇；(d)於殘留溶液中添加水；(e)使殘留之溶液冷卻以形成2-甲基色胺。

依第三具體例之方法之第一步驟，係在第一溫度下將含苯基聯胺及5-氯-2-戊酮之混合物加於乙醇中。苯基聯胺、5-氯-2-戊酮及乙醇均為外購之起始物質。就本發明之目的而言，較好使用等莫耳量之苯基聯胺及5-氯-2-戊酮。因

此，苯基聯胺之用量較好在約0.5至約1.5之間，且5-氯-2-戊酮之用量較好在約1至約2之間。本發明之較佳具體例中，步驟(a)包括下列子步驟：(a1)提供苯基聯胺於乙醇之溶液；(a2)使溶液升溫至約30°C至約40°C範圍之溫度，更好約30-40°C之溫度；(a3)使反應維持在約35°C至約45°C範圍間之溫度，同時於反應混合物中添加5-氯-2-戊酮，通常在約15-45分鐘之時間內完成；及(a4)在步驟(a3)之溫度下維持反應約30-60分鐘。該步驟中，小心控制溫度及時間參數對於控制雜質相當重要。

第三具體例之方法之第二步驟中，將乙醇添加於混合物中且使混合物回流。乙醇之添加量較好在約10至約20份範圍之間。通常，立即使反應混合物升溫至回流且最少維持50-60分鐘。回流後，通常在約20分鐘內使反應混合物冷卻至室溫。

第三具體例之方法之第三步驟中，蒸餾乙醇。蒸餾可使用任何適宜方法完成；就該目的而言，最佳者為真空蒸餾。乙醇之部分蒸餾通常係經由測量瓶子體積而進行。

第三具體例之方法之第四步驟中，將水添加於殘留溶液中。水之添加量較好在約10至約20份之間。典型方法中，蒸餾係在相同條件下藉由移除乙醇持續，接著於殘留混合物中添加額外之水。水之添加量較好在約10至約20份之間。

第三具體例之方法之第五步驟中，使殘留溶液冷卻以形成2-甲基色胺。通常，使殘留溶液之溫度冷卻至低於約25

°C。

第三具體例之方法另外可包括步驟(f)使2-甲基色胺單離並純化。本發明之較佳具體例中，步驟(f)包含下列子步驟：(f1)以甲苯洗滌殘留溶液；(f2)單離2-甲基色胺；(f3)以甲苯洗滌2-甲基色胺；及(f4)使2-甲基色胺乾燥。

步驟(f1)中，殘留溶液係以甲苯洗滌。步驟(f2)中，單離2-甲基色胺。單離可藉由任何適宜方法進行。步驟(f3)中，係以甲苯，較好以冷卻甲苯，亦即 $\leq 0^{\circ}\text{C}$ 洗滌2-甲基色胺。步驟(f4)中，使2-甲基色胺乾燥。乾燥可以任何適宜方法達成。最好是在 45°C 下真空乾燥，直到獲得 $\text{LOD} < 1\%$ 為止。

第三具體例之方法可用於製造2-甲基色胺，其為(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之合成中所用之起始物質。

本發明之特定具體例將參考下列實例獲得證明。應了解此等實例主要係藉由說明本發明揭示，且不應以任何方式限制本發明之範圍。

實例 1

N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之製備

將(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽(90克，233.8毫莫耳)置於4-頸反應瓶中，且添加甲醇(475克)。使懸浮液冷卻至 -15°C 。在 -15°C 下將含氫氧化鈉(28.2克，705毫莫耳)之甲醇(419.2

克)溶液添加於懸浮液中(添加時間約30分鐘)，接著在該溫度下添加羥基胺溶液(100.3克之50%水溶液，相當於50.15克羥基胺，1518毫莫耳)(添加時間約30分鐘)。注意：對氫氧化鈉及羥基胺溶液而言分別使用不同添加漏斗相當重要。在-15℃下再持續攪拌7小時，直到依據HPLC之轉化達到>99.5面積%為止。使反應混合物升溫至0℃，在0-5℃下攪拌5小時，升溫至20℃且在20-25℃下持續攪拌8小時。在20-25℃下於30分鐘內將脫礦水(225克)添加於懸浮液中，獲得溶液。過濾該溶液且以脫礦水(225克)洗滌濾液及過濾管線。添加鹽酸水溶液(約140克之7.8 m/m%水溶液)調整溶液之pH至10.3-10.7。添加含N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺游離鹼(80毫克)之水(5克)懸浮液作為晶種，且使混合物在20-25℃下攪拌約30分鐘，直到形成懸浮液為止。接著在20-25℃下添加鹽酸水溶液(約108克之7.8 m/m%去離子水溶液)調整懸浮液之pH至8.5-9.0，且在20-25℃下持續攪拌至少30分鐘。過濾單離固態產物且以脫礦水與甲醇之1:1(v/v)混合物(140毫升)洗滌濾餅。使濕產物在45-50℃/5毫巴下乾燥24小時，獲得N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。產量：81.15克，理論之99.3%。HPLC分析顯示產物之純度為97.6面積%，包括3.2% w/w之水。羥基胺含量經發現為345 ppm，其對製備具有<5 ppm羥基胺之對應乳酸鹽已足夠。

實例2

(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之製備

使 2-甲基色胺(100克, 573.8毫莫耳)及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯(115克, 604.6毫莫耳)溶於甲醇(1250毫升)中。使溶液在20-25℃下攪拌1小時, 使之形成亞胺中間物。以甲醇(1250毫升)稀釋溶液且冷卻至-15℃。在約1小時期間分數次添加硼氫化鈉(16.25克, 429.5毫莫耳), 且使溫度維持在-15℃至-10℃下。使反應混合物於該溫度下再攪拌30分鐘且藉由在0-5℃下將反應混合物緩慢添加於預冷卻之鹽酸溶液(含488克濃鹽酸之337克水及198克甲醇)中終止反應。形成懸浮液。以甲醇(40克)洗滌添加漏斗且在1小時內使溫度上升至60-65℃。使懸浮液在60-65℃下攪拌1小時且在1小時內使溫度下降至-15℃。使懸浮液在-15℃至-10℃下攪拌1小時, 且過濾單離產物。以水(300毫升)及甲醇(600毫升)之預冷卻混合物(-10℃)分數次洗滌濕濾餅。使濕產物在50℃及減壓下乾燥, 獲得作為產物之(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。該產物依據HPLC之純度通常>99面積%。IR、NMR及HR-MS確認所提出之結構。熔點: 在251-252℃下開始分解。

實例 3

(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之製備

使 2-甲基色胺(50克, 287毫莫耳)及(E)-3-(4-甲醯基-苯

基)-丙烯酸甲酯(54.6克, 287毫莫耳)懸浮於甲醇(514克)中。使溶液在20-25°C下攪拌1小時, 使之形成亞胺中間物。使溶液在約20分鐘內冷卻至-15°C。在約1小時內分數次添加硼氫化鈉(5.43克, 143.5毫莫耳)且使溫度維持在-15°C至-10°C。使反應混合物在該溫度下再攪拌30分鐘且於25分鐘內使溫度上升至20-25°C。使反應混合物在20-25°C下攪拌30分鐘, 且緩慢添加水(80克), 同時使溫度維持在20-25°C。於反應混合物中緩慢添加鹽酸水溶液(含70.5克濃HCl之50克水), 使得溫度維持在20-25°C且控制氫氣之釋出。此例中添加需約1小時。在30分鐘內添加第二部分之鹽酸水溶液(含70.5克濃HCl之50克水)且在30分鐘內使溫度上升至65°C。使懸浮液在65°C下攪拌30分鐘且在45分鐘內使溫度下降至-15°C。在-15°C下攪拌10分鐘後, 再度使溫度上升至65°C且使懸浮液在該溫度下攪拌30分鐘。最後, 在45分鐘內使懸浮液冷卻至-15°C, 且在該溫度下再持續攪拌30分鐘。過濾單離產物且以預冷卻(-15°C)之甲醇(2×150克)洗滌濕濾餅。使濕產物在50°C下減壓乾燥, 獲得純的產物(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。該產物依據HPLC之純度通常>99面積%。IR、NMR及HR-MS確認所提出之結構。熔點: 在251-252°C下開始分解。

實例4

(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之製備

使 2-甲基色胺 (50 克, 287 毫莫耳) 及 (E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯 (54.6 克, 287 毫莫耳) 懸浮於甲醇 (514 克) 中。使溶液在 20-25°C 下攪拌 1 小時, 使之形成亞胺中間物。使溶液在約 20 分鐘內冷卻至 -15°C。在約 1 小時內分數次添加硼氫化鈉 (5.43 克, 143.5 毫莫耳) 且使溫度維持在 -15°C 至 -10°C。使反應混合物在該溫度下再攪拌 30 分鐘且於 25 分鐘內使溫度上升至 20-25°C。使反應混合物在 20-25°C 下攪拌 30 分鐘且緩慢添加水 (80 克), 同時使溫度維持在 20-25°C。在 20-25°C 下緩慢添加鹽酸水溶液 (約 37.3 克之 21.6 m/m% 水溶液) 直到溶液之 pH 到達 8.5 為止, 將反應混合物之 pH 調整為 8.5。此例中添加需約 30 分鐘。添加完成後, 使反應混合物在 20-25°C 下攪拌一小時使之結晶。在該階段, 溶液可以 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之結晶播晶以加速結晶。獲得懸浮液。在 30 分鐘內及 20-25°C 下於懸浮液中添加第二部分之鹽酸水溶液 (36 克之 21.6% m/m HCl 水溶液), 接著在 20-25°C 下於 30 分鐘內添加第三部份之鹽酸水溶液 (167.7 克之 21.6 m/m HCl 水溶液)。使懸浮液加熱至 65°C。接著, 使懸浮液冷卻至 -15°C, 且在 -10 至 -15°C 下攪拌 30 分鐘, 使結晶完全。過濾分離產物且以預冷卻 (-15°C) 之甲醇 (2×150 克) 洗滌濾餅。使濕濾餅在 50°C 下減壓乾燥, 獲得純的 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽產物。該產物依據 HPLC 之純度通常 >99 面積%。IR、NMR 及 HR-MS 確認所提出之結

構。熔點：在251-252°C下開始分解。

實例5

2-甲基色胺之製備

將苯基聯胺(64.92克，0.60莫耳)及乙醇(278克，350毫升，200強度)注入2-升圓底瓶中。使該溶液在氮氣中攪拌且升溫至35°C。使反應維持在35-45°C，且以滴加漏斗添加5-氯-2-戊酮(74.54克，0.60莫耳，97%)。使溫度維持在35-41°C間且於30分鐘內完成添加5-氯-2-戊酮。接著使反應在35-40°C下維持30分鐘。接著，於反應混合物中添加乙醇(556克，700毫升，190強度)。使反應混合物升溫至回流且維持50分鐘。接著在20分鐘內使反應混合物冷卻至室溫。

接著於瓶上裝置真空蒸餾。在35-45°C水浴中及35 mm Hg下蒸餾乙醇，先獲得350毫升標記(收集685克、820毫升蒸餾物)。於殘留溶液中添加去離子水(500克)。在相同條件下持續蒸餾，獲得450毫升標記(收集332克、360毫升蒸餾物)。於渾濁之殘留混合物中添加去離子水(400克)。使混合物冷卻至低於25°C，且以甲苯(2×347克，400毫升)洗滌所得混合物。

過濾單離產物(2-甲基色胺)。以甲苯(130克，150毫升，冷卻至≤0°C)洗滌濾餅。在45°C下真空乾燥產物，直到獲得<1%之LOD。理論產量為104.5克，實際產量為49.2克。

雖然本發明前述已經參考其特定具體例敘述，但應了解許多改變、改良及變化均不離本文揭示之本發明概念。據

此，本發明將涵蓋所有改變、改良及變化，且均屬附屬申請專利範圍之精神及廣泛之範圍。

十、申請專利範圍：

1. 一種製造 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之方法，該方法包括下列步驟：
 - (a) 在低於約 -10℃ 之溫度下結合氫氧化鈉及 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽以形成混合物；且隨後
 - (b) 將羥基胺添加於此混合物中，形成 N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺。
2. 如請求項 1 之方法，其中步驟 (a) 之溫度低於約 -15℃。
3. 如請求項 1 之方法，其中 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽係以於甲醇之懸浮液形式提供。
4. 如請求項 1 之方法，其中氫氧化鈉係以於甲醇之溶液形式提供。
5. 如請求項 1 之方法，其中氫氧化鈉係以約 30 分鐘添加至 (E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽中。
6. 如請求項 1 之方法，其中氫氧化鈉之使用量係在約 2.5 至約 3.5 當量之間。
7. 如請求項 1 之方法，其中羥基胺係以於水中之溶液形式提供。
8. 如請求項 1 之方法，其中羥基胺之使用量係在約 4 至約 13 當量之間。

9. 如請求項1之方法，其中羥基胺係以約30分鐘添加至該混合物中。
10. 如請求項1之方法，其另外包括在步驟(a)之溫度下攪拌直至反應完全或幾乎完全之步驟。
11. 如請求項1之方法，其另外包括使N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺結晶之步驟(c)。
12. 如請求項11之方法，其中步驟(c)包括下列之子步驟：
 - (c1)將步驟(b)中形成之反應混合物加熱；
 - (c2)攪拌該反應混合物；
 - (c3)添加水至該反應混合物；
 - (c4)過濾反應混合物獲得濾液；
 - (c5)將濾液之pH調整至pH在約10至約11之間；
 - (c6)於濾液中添加N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之晶種；
 - (c7)攪拌濾液直到獲得懸浮液為止；
 - (c8)調整懸浮液之pH，使pH在約8.5至9之間；及
 - (c9)攪拌懸浮液。
13. 如請求項12之方法，其中所有子步驟(c1)至(c9)係在藉由子步驟(c1)之加熱所達成的溫度下進行。
14. 如請求項12之方法，其中將該反應混合物加熱至約0°C至約25°C間之溫度。
15. 如請求項12之方法，其中重複子步驟(c1)及(c2)以達到逐漸加熱。

16. 如請求項12之方法，其中於子步驟(c5)中，將濾液之pH調整至約10.3至約10.7之間。
17. 如請求項11之方法，其另外包括單離該N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺之步驟(d)。
18. 如請求項17之方法，其中步驟(d)包括下列子步驟：
- (d1)過濾步驟(c)之結晶N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺；及
- (d2)使結晶之N-羥基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯醯胺乾燥。
19. 如請求項18之方法，其中子步驟(d1)所獲得之濾餅係經洗滌。
20. 一種製造(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之方法，其包括下列步驟：
- (a)結合2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯，形成混合物；
- (b)在足以形成亞胺中間物之時間及溫度下攪拌此混合物；
- (c)使亞胺中間物還原形成(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。
21. 如請求項20之方法，其中步驟(a)之溫度係在約20至約25℃之間。
22. 如請求項20之方法，其中2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-

苯基)-丙烯酸甲酯係於步驟(a)中溶於甲醇中。

23. 如請求項20之方法，其中混合物在約20至約25°C間之溫度下攪拌約1小時。

24. 如請求項20之方法，其中步驟(c)包括下列子步驟：

(c1)冷卻此混合物；

(c2)於此混合物中添加硼氫化鈉；及

(c3)將該混合物與鹽酸結合以沉澱出該(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽。

25. 如請求項24之方法，其中該混合物在子步驟(c1)之前係經溶劑稀釋。

26. 如請求項24之方法，其中該混合物在子步驟(c1)中冷卻至約-15°C之溫度。

27. 如請求項24之方法，其中子步驟(c2)中之硼氫化鈉係逐份添加。

28. 如請求項24之方法，其中子步驟(c2)中之硼氫化鈉係於約1小時內添加，同時溫度維持在約-15°C至約-10°C之範圍。

29. 如請求項24之方法，其中硼氫化鈉係以固體形式添加。

30. 如請求項24之方法，其中子步驟(c3)係在子步驟(c2)之攪拌混合物之後進行。

31. 如請求項24之方法，其中子步驟(c3)係藉由緩慢添加該混合物至預冷卻之鹽酸中而進行。

32. 如請求項31方法，其中鹽酸係冷卻至約0°C至約5°C之溫

度。

33. 如請求項24方法，其中子步驟(c3)包括下列子步驟：

(c3a)加熱子步驟(c2)之混合物；

(c3b)添加水至該混合物中；及

(c3c)添加鹽酸至該混合物中以使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽沉澱。

34. 如請求項33之方法，其中該混合物係於子步驟(c3a)中約25分鐘內加熱至約20°C至約25°C間之溫度。

35. 如請求項33之方法，其中在子步驟(c3a)之攪拌混合物一段期間之後緩慢添加水。

36. 如請求項33之方法，其中鹽酸係逐份添加。

37. 如請求項34之方法，其中鹽酸係以約1.5小時添加。

38. 如請求項35之方法，其中以約1小時添加第一部分的鹽酸及以約30分鐘添加第二部分的鹽酸。

39. 如請求項20之方法，其另外包括使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽結晶之步驟(d)。

40. 如請求項39之方法，其中步驟(d)包括下列之子步驟：

(d1)當在步驟(c)中還原亞胺中間物時，加熱所形成之懸浮液；

(d2)在子步驟(d1)之溫度下攪拌此懸浮液；

(d3)使此懸浮液冷卻；及

(d4)使此懸浮液在子步驟(d3)之溫度下攪拌。

41. 如請求項40之方法，其中子步驟(d1)之溫度係在約60°C至約65°C之間。
42. 如請求項40之方法，其中子步驟(d3)之溫度係在約-15°C至約-10°C之間。
43. 如請求項40之方法，其中重複進行子步驟(d1)至(d4)一或多次。
44. 如請求項40之方法，其另外包括單離該(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽之步驟(e)。
45. 如請求項44之方法，其中步驟(e)包括下列之子步驟：
(e1)過濾步驟(d)之懸浮液；及
(e2)使(E)-3-(4-{[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基胺基]-甲基}-苯基)-丙烯酸甲酯鹽酸鹽乾燥。
46. 如請求項45之方法，其中子步驟(e1)所得之濾餅係經洗滌。
47. 如請求項39之方法，其中該結晶係以播種晶來進行。
48. 如請求項47之方法，其中步驟(a)之溫度係在約20°C至約25°C之間。
49. 如請求項47之方法，其中於步驟(a)中使2-甲基色胺及(E)-3-(4-甲醯基-苯基)-丙烯酸甲酯溶於甲醇中。
50. 如請求項47之方法，其中步驟(b)之混合物係在約20°C至約25°C間之溫度下攪拌約30分鐘。
51. 如請求項47之方法，其中步驟(c)包括下列子步驟：
(c1)冷卻該混合物；

(c2)於該混合物中添加硼氫化鈉；及

(c3)將該混合物與鹽酸結合。

52. 如請求項47之方法，其中於子步驟(c1)之前以溶劑稀釋該混合物。

53. 如請求項52之方法，其中於子步驟(c1)中使該混合物冷卻至約-15°C之溫度。

54. 如請求項52之方法，其中子步驟(c2)中之硼氫化鈉係逐份添加。

55. 如請求項52之方法，其中子步驟(c2)中之硼氫化鈉係以約1小時添加，同時溫度維持在約-15°C至約-10°C之間。

56. 如請求項52之方法，其中硼氫化鈉係以固體形式添加。

57. 如請求項52之方法，其中子步驟(c3)係藉由將混合物緩慢添加至預冷卻之鹽酸中而進行。

58. 如請求項57之方法，其中該鹽酸係冷卻至約0°C至約5°C之溫度。

59. 如請求項58之方法，其中該子步驟(c3)包括下列子步驟：

(c3a)加熱子步驟(c2)之混合物；

(c3b)添加水於混合物中；及

(c3c)添加鹽酸於混合物中。

60. 如請求項59之方法，其中於子步驟(c3a)中，使該混合物以約25分鐘加熱至約20°C至約25°C間之溫度。

61. 如請求項59之方法，其中於子步驟(c3a)之混合物攪拌後緩慢添加水。

62. 如請求項59之方法，其中該鹽酸係逐份添加。