

發明人 2 姓名：(中文) 奧利維爾 羅西(英文) OLIVIER LOHSE住居所地址：(中文) 法國利希罕市沙賓斯路 18 號(英文) RUE DES SAPINS 18, 68170 RIXHEIM, FRANCE國籍：(中文) 法國(英文) FRANCE發明人 3 姓名：(中文) 胡兵(英文) BIN HU住居所地址：(中文) 美國新澤西州綠溪市西點街 226 號(英文) 226 WEST END AVENUE, GREENBROOK NJ 08812, U.S.A.國籍：(中文) 中國(英文) PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☒ 本案已向下列國家(地區)申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家(地區)；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 美國；2002 年 03 月 08 日；60/362,735

2. _____

3. _____

☒ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；日期；案號 順序註記】

1. 美國；2002 年 03 月 08 日；60/362,735

2. _____

3. _____

4. _____

5. _____

6. _____

7. _____

8. _____

9. _____

10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____

2. _____

3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

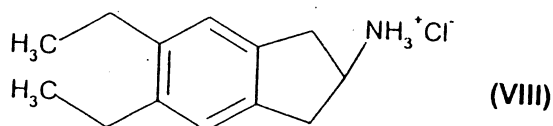
(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

技術領域

本發明係關於有機化合物之製備。

先前技術

5,6-二乙基-2,3二氫-1H-茛-2-胺鹽酸鹽具有式(VIII)



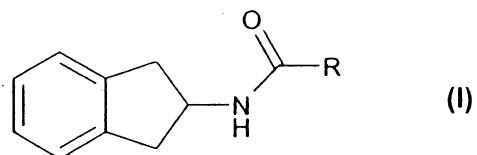
，曾使用作為為了適應症如氣喘及慢性阻塞性肺疾病 (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) 之 β 2-腎上腺受體激動劑的合成中一種重要中間體。先前 5,6-二乙基-2,3二氫-1H-茛-2-胺鹽酸鹽的製備方法包含使用格任亞試劑、於夫里得-夸夫特 (Friedel-Craft) 環化反應期間不良向位選擇性、利用亞硝酸異戊酯與不良產率。

歐洲專利 1018514 A1 揭示用於作為 NF-KB 抑制劑之氫茛衍生物。歐洲專利 1018514 A1 的氫茛衍生物係利用亞硝酸異戊酯製備。世界專利 00/75114 說明用於作為 β 2-腎上腺受體激動劑之氫茛衍生物。

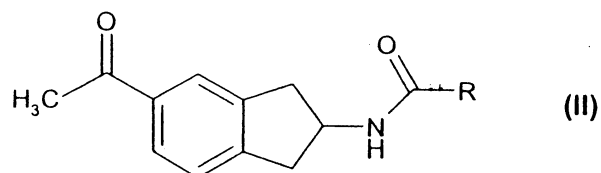
發明內容

本發明提供製備 5,6-二乙基-2,3二氫-1H-茛-2-胺之方法，包含有：

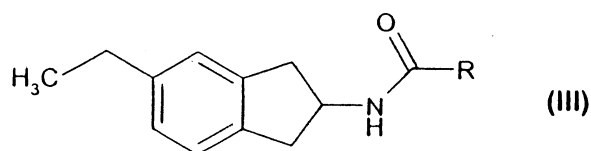
- (i) 在有機溶劑存在下以醯基保護 2-胺基氫茛的胺基而形成式 (I) 之化合物



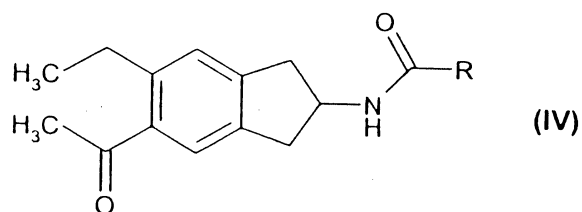
(ii) 在路以士酸存在下使式 (I) 之化合物與乙醯鹵反應而形成式 (II) 之化合物



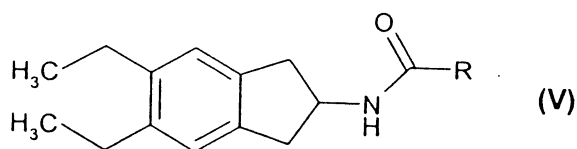
(iii) 在觸媒及有機溶劑存在下以還原劑處理式 (II) 之化合物而形成式 (III) 之化合物



(iv) 在路以士酸存在下使式 (III) 之化合物與乙醯鹵反應而形成式 (V) 之化合物



(v) 在觸媒及有機溶劑存在下以還原劑處理式 (IV) 之化合物而形成式 (V) 之化合物



(vi) 在鹼存在下水解式 (V) 之化合物而形成式 (VI) 之 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺

「烯基」意指直鏈或支鏈烯基，其可為，如 C_2 - C_{10} 烯基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、異丁烯基、或直鏈或支鏈戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基或癸烯基。較佳的烯基為 C_2 - C_4 烯基。

「環烷基」意指具有 3-至 8-環碳原子之 C_3 - C_{10} 環烷基且可為如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，其任一個可由一、二或多個 C_1 - C_4 烷基(特別是甲基)取代。較佳的是，環烷基為 C_3 - C_6 環烷基。

「苯并環烷基」意指環烷基(如前文所提一個 C_3 - C_{10} 環烷基基團)於兩相鄰碳原子處連接至苯環。較佳的是，苯并環烷基為苯并- C_5 - C_6 環烷基，特別是苯并環己烷基(四氫萘基)。

「環烷基烷基」意指 C_3 - C_{10} 環烷基 C_1 - C_{10} 烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基具有 3-至 8-環碳原子，且可為如經一個前文所提之 C_3 - C_{10} 環烷基取代之一個前文所提之 C_1 - C_{10} 烷基，特別是一個 C_1 - C_4 烷基。較佳的是，環烷基烷基為 C_3 - C_6 環烷基 C_1 - C_4 烷基。

「芳烷基」意指直鏈或支鏈 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_{10} 烷基，且可為如經苯基、甲苯基、二甲苯基或萘基取代之一個前文所提之 C_1 - C_{10} 烷基，特別是一個 C_1 - C_4 烷基。較佳的是，芳烷基為苯基 C_1 - C_4 烷基。特別是苯甲基或 2-苯基乙基。

「雜環基」意指具有高達 20 個碳原子之單價雜環基且具有選自氮、氧及硫選出之一個、兩個、三個或四個雜原子，此基團視情況具有烷基、烷基羰基、羧烷基、烷氧烷基

或芳烷基連接至一圓環碳或氮原子並經由一個圓環碳原子連接至分子的其餘部分，且可為如一具有氮、氧或硫原子之基團(較佳的是單環基團)，如吡咯基、吡啶基、六氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基或噻吩基，或一具有自氮、氧及硫選出之兩個雜原子之基團(較佳為單環基團)，如咪唑基、嘧啶基、六氫吡嗪基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、嗎福啉基或硫代嗎福啉基。較佳的是，雜環基為具有5-或6-環原子及一或二個氮原子(或一個氮原子及一個氧原子)於環中之單環基團，視情況於環上氮原子以C₁-C₄烷基、羥C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基羰基或苯基C₁-C₄烷基取代。

「雜芳烷基」意指直鏈或支鏈芳烷基(如前文所提之一個C₆-C₁₀芳基C₁-C₁₀烷基)受一或多個雜環基團取代。

「鹵烷基」意指直鏈或支鏈烷基(如C₁-C₁₀烷基，如前文所提之一個C₁-C₁₀烷基)受一或多個(如一、二或三個)鹵素原子(較佳為氟或氯原子)取代。較佳的是，鹵烷基為由一、二或三個氟或氯原子取代之C₁-C₄烷基。

較佳的是，於步驟(i)中使2-胺基氫茛與三氟乙酸乙酯反應而形成N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺。

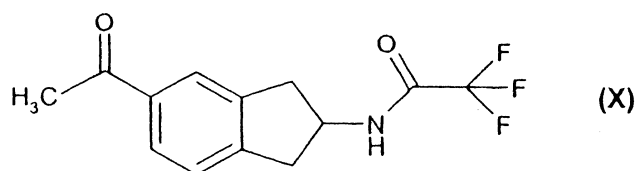
於步驟(i)中的有機溶劑較佳選自醋酸酯、甲苯、四氫呋喃、三級丁基甲基醚、及二甲基甲醯胺。也可使用有機溶劑之組合。更佳的是，於步驟(i)中的有機溶劑為醋酸酯如醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸異丙酯、及醋酸丁酯。最佳的是，於步驟(i)中的有機溶劑為醋酸異丙酯。

於步驟(i)中的溫度較佳於約-10℃至約100℃。更佳的是

，於步驟(i)中的溫度於約 0°C 至約 35°C 。

視情況可將式(I)之化合物利用習見純化方法(如由再結晶)純化。

較佳的是於步驟(ii)中，在路以士酸存在下使N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺與乙醯鹵反應而形成具有式(X)之N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



乙醯鹵較佳選自乙醯氯、乙醯氟、乙醯溴及乙醯碘。也可使用乙醯鹵之組和。更佳的是，乙醯鹵為乙醯氯。使用乙醯鹵同時作為步驟(ii)中的反應物及溶劑也是本發明之範圍內。

除了乙醯鹵，用於步驟(ii)中適合的溶劑包括用於夫里得-夸夫特反應的溶劑。較佳的溶劑為二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯苯，及離子性液體，如鹵化二烷基咪唑鹽。也可使用溶劑之組合。

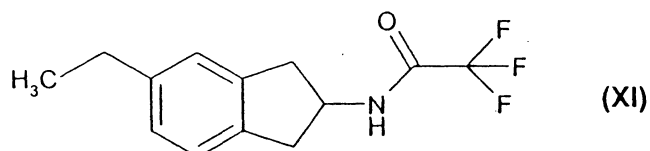
路以士酸較佳選自 BF_3 、 AlCl_3 、 TiCl_4 、 SnCl_4 、 BCl_3 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl}$ 及 $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$ 。也可使用路以士酸之組合。更佳的是，路以士酸為氯化鋁。

於步驟(ii)中的溫度較佳於約 -10°C 至約 30°C 。更佳的是，於步驟(ii)中的溫度於約 -5°C 至約 25°C 。

視情況可將式(II)之化合物利用習見純化方法(如由結晶)

純化。

較佳的是於步驟(iii)中，將N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺以氫氣處理而形成具有式(XI)之N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



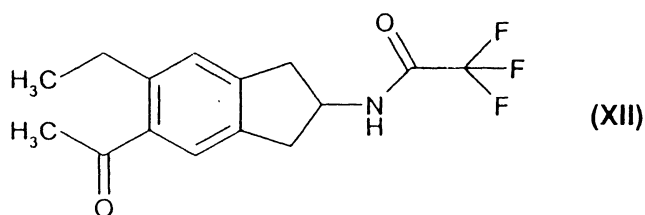
於步驟(iii)中的觸媒較佳選自Pd-C、雷氏鎳觸媒、威爾金森觸媒RhCl(PPh₃)₃、對掌性二銻(II)化合物[Rh(配位子)₂]₂(四氟硼酸雙(1,5-環辛二烯)銻及四氟硼酸雙(二環庚二烯)銻[Rh(二烯)₂]BF₄)、醋酸鈀Pd(OOCCH₃)₂、叁(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)Pd₂(dba)₃、二氯雙(三苯基磷)鈀(II)PdCl₂(PPh₃)₂、[雙(二苯基磷)二(環戊二烯)亞鐵]鈀(II)Cp₂Fe(PPh₂)₂PdCl₂。也可使用觸媒之組合。更佳的是，觸媒為Pd-C。

於步驟(iii)中的有機溶劑較佳選自醋酸酯、甲苯、四氫呋喃、三級丁基甲基醚、二甲基甲醯胺及醇。也可使用有機溶劑之組合。更佳的是，於步驟(iii)中的有機溶劑為醋酸酯(如醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸異丙酯及醋酸丁酯)或醇(如甲醇或乙醇)。最佳的是，於步驟(iii)中的有機溶劑為醋酸異丙酯或乙醇。

於步驟(iii)中的溫度較佳於約10℃至約60℃。更佳的是，於步驟(iii)中的溫度於約20℃至約30℃。

視情況可將式(III)之化合物利用習見純化方法(如由結晶)純化。

較佳的是於步驟(iv)中，將N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺與乙醯鹵反應而形成具有式(XII)之N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



乙醯鹵較佳選自乙醯氯、乙醯氟、乙醯溴及乙醯碘。也可使用乙醯鹵之組和。更佳的是，乙醯鹵為乙醯氯。使用乙醯鹵同時作為步驟(iv)中的反應物及溶劑也是本發明之範圍內。

除了乙醯鹵，用於步驟(iv)中適合的溶劑包括用於夫里得-夸夫特反應的溶劑。較佳的溶劑為二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯苯，及離子性液體，如鹵化二烷基咪唑鹽。也可使用溶劑之組合。

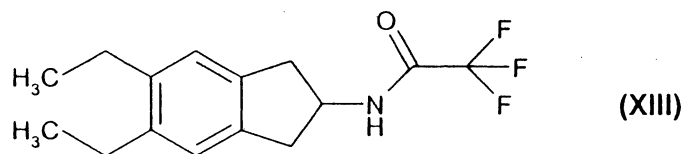
路以士酸較佳選自BF₃、AlCl₃、TiCl₄、SnCl₄、AgCl₄、BCl₃、SnCl₄、SO₂、(C₂H₅)₂AlCl及C₂H₅AlCl₂。也可使用路以士酸之組合。更佳的是，路以士酸為氯化鋁。

於步驟(iv)中的溫度較佳於約-10℃至約30℃。更佳的是，於步驟(iv)中的溫度於約-5℃至約25℃。

視情況可將式(IV)之化合物利用習見純化方法(如由結晶)純化。

較佳的是於步驟(v)中，將N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺以氫氣處理而形成具有式

(XIII)之 N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺



於步驟(v)中的有機溶劑較佳選自醋酸酯、甲苯、四氫呋喃、三級丁基甲基醚、二甲基甲醯胺及醇。也可使用有機溶劑之組合。更佳的是，於步驟(v)中的有機溶劑為醋酸酯(如醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸異丙酯及醋酸丁酯)或醇(如甲醇或乙醇)。最佳的是，於步驟(v)中的有機溶劑為醋酸異丙酯或乙醇。

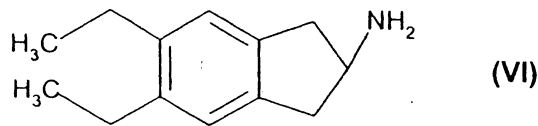
於步驟(v)中的觸媒較佳選自Pd-C、雷氏鎳觸媒、威爾金森觸媒 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 、對掌性二銻(II)化合物 $[\text{Rh}(\text{配位子})_2]_2$ (四氟硼酸雙(1,5-環辛二烯)銻及四氟硼酸雙(二環庚二烯)銻 $[\text{Rh}(\text{二烯})_2]\text{BF}_4$)、醋酸鈀 $\text{Pd}(\text{OOCCH}_3)_2$ 、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、二氯雙(三苯基磷)鈀(II) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、及[雙(二苯基磷)二(環戊二烯)亞鐵] 鈀(II) $\text{Cp}_2\text{Fe}(\text{PPh}_2)_2\text{PdCl}_2$ 。也可使用觸媒之組合。更佳的是，觸媒為Pd-C。

於步驟(v)中的溫度較佳於約10°C至約100°C。更佳的是，於步驟(v)中的溫度於約20°C至約60°C。

視情況可將式(V)之化合物利用習見純化方法(如由結晶)純化。

較佳的是於步驟(vi)中，將N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺水解而形成具有式(VI)之5,6-二乙

基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺



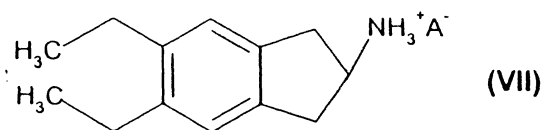
鹼較佳選自氫氧化鈉、氫氧化鋰及氫氧化鉀。也可使用鹼之組合。較佳的鹼是氫氧化鈉。

於步驟(vi)中的溫度較佳於約10°C至約100°C。更佳的是，於步驟(vi)中的溫度於約70°C至約90°C。

用於步驟(vi)中適合的溶劑包括以用於步驟(vi)中的鹼不會水解的溶劑。較佳的溶劑為水、四氫呋喃、1,4-二噁烷及醇。醇較佳為C₁-C₆醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇及己醇。也可使用溶劑之組合。

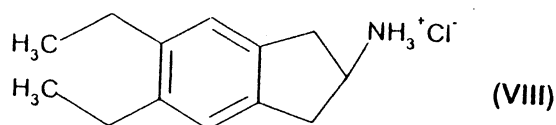
視情況可將式(VI)之化合物利用習見純化方法(如由結晶)純化。

視情況可將式(VI)之化合物以步驟(vii)中的酸處理而形成具有式(VII)之酸加成鹽



其中A⁻為一陰離子。此陰離子相當於用於步驟(vii)中的酸。較佳的陰離子為Cl⁻。

較佳的是於步驟(vii)中，將5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺以鹽酸處理而形成具有式(VIII)之5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺鹽酸鹽



基本上於步驟(vii)中可使用任何酸來形成鹽，如無機酸、有機羧酸及有機磺酸。較佳的酸包括鹽酸、氫溴酸、苯甲酸、醋酸、檸檬酸、丙酸、磷酸、反丁烯二酸、琥珀酸、磺酸、甲磺酸、順丁烯二酸、溴酸及硫酸。更佳的是，酸為鹽酸。

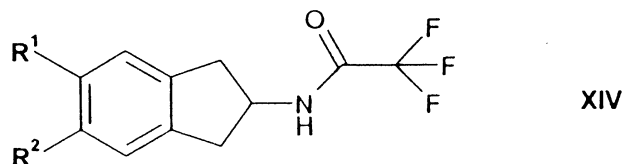
於步驟(vii)中的溫度較佳於約 10°C 至約 40°C 。更佳的是，於步驟(vii)中的溫度於約 20°C 至約 30°C 。

用於步驟(vii)中適合的溶劑包括溶解或與酸及5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺相溶的溶劑。較佳的溶劑包括：為醋酸酯、水、甲苯、四氫呋喃、三級丁基甲基醚、二甲基甲醯胺及醇。較佳的醋酸酯為醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸丁酯及醋酸異丙酯。較佳的醇為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇，如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇及己醇。也可使用溶劑之組合。

於步驟(vii)中製備之後，藉由技藝上已知之任何不同技術如過濾或離心，可將5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺鹽自反應混合物回收。由結晶可將純化完成。

步驟(i)至(vi)之製備方法就其本身而言各為新穎。於是，本發明也提供如本文所述之一種置備方法對於步驟(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)及(vi)任一步驟。特別是，本發明提供一種5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺(式(VI))之製備方法，包含有在鹼存在下水解式(V)之化合物。可將式(VI)之化合物以游離形式或以如前文所述之鹽形式回收。

步驟(ii)至(v)之產物為新穎。於是，本發明也提供式 XIV 之化合物



其中 (a) R^1 為乙醯基及 R^2 為氫；或 (b) R^1 為乙基及 R^2 為氫；或 (c) R^1 為乙基及 R^2 為乙醯基；或 (d) R^1 及 R^2 各為乙基。

實施方式

於本發明的一個具體實施例中，5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺之製備方法，包含有：

(i') 在醋酸酯中使 2-胺基氫茛與三氟醋酸乙酯反應而形成 N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(ii') 在路以士酸存在下使 N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺與乙醯鹵反應而形成 N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(iii') 在觸媒存在下及醋酸酯中以氫氣還原 N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺的乙醯基而形成 N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(iv') 在路以士酸存在下使 N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺與乙醯鹵反應而形成 N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；

(v') 在觸媒存在下及醋酸酯中以氫氣還原 N-(5-乙醯基-

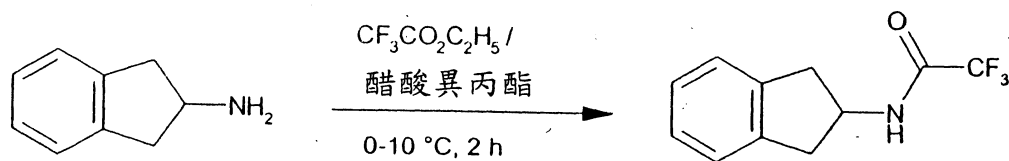
6-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺的乙醯基而形成N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；及

(vi')在鹼存在下水解N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺而形成5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺。

下列非限制性實例進一步說明本發明的觀點。

實例 1

N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備(根據本發明方法之步驟(i))

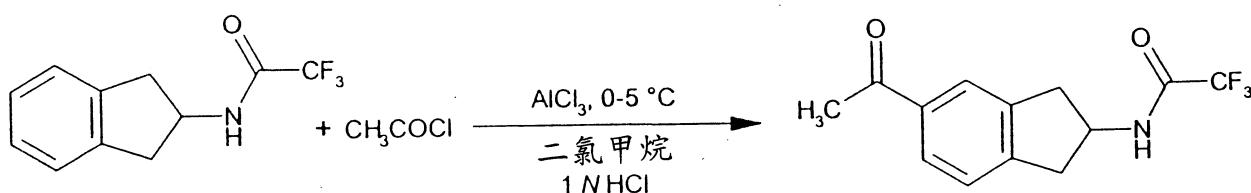


將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、冷卻浴、及氮氣入口-出口之1升三頸圓底燒瓶於20-25°C加入2-氨基氫茚(104克, 0.781莫耳)及醋酸異丙酯(200毫升)。將溶液冷卻至0-5°C。將三氟醋酸乙酯(133克, 0.936莫耳)於40分鐘期間加入並維持內部溫度於0-10°C(於0-5°C水浴中)。將濃稠的漿體於0-10°C攪拌2小時。將反應混合物於30分鐘期間升溫至20-25°C並將庚烷(60毫升)加入。將漿體攪拌30分鐘並將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集。將濾餅以0.003%(w/v) Stadis-450 (4.5 mg批號#200 Doldeer)/庚烷(3 × 50毫升)清洗或直到濾液成無色。將固體於真空(10-30托)及吹氮

氣下 60-65°C 乾燥而得到 149.2 克 (產率 83.4%) N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之米黃白色固體。

實例 2

以鹵化溶劑 (二氯甲烷) 製備 N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺 (根據本發明方法之步驟 (ii))



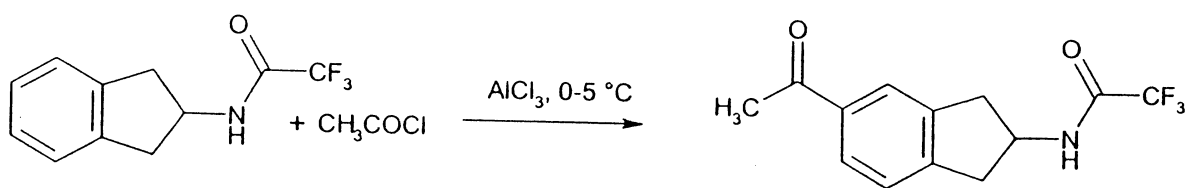
將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、冷卻浴、及氮氣入口-出口之 1 升四頸圓底燒瓶 (以二氯甲烷清洗反應瓶) 於 20-25°C 加入氯化鋁 (102 克, 0.765 莫耳) 及 280 毫升二氯甲烷。將漿體冷卻至 0-5°C。將乙醯氯 (72.0 克, 0.917 莫耳) 於 20 分鐘期間加入並維持內部溫度於 0-5°C。將白色懸浮液於 0-5°C 攪拌 15 分鐘。將 N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺於 25 分鐘期間以 5 分鐘間距分成 5 × 14.0 克 (總量 0.305 莫耳) 部分加入同時維持溫度於 0-7°C。將二氯甲烷 (20 毫升) 加入以洗掉任何黏在瓶壁的固體。將形成的棕褐色溶液於 0-5°C 攪拌 1 小時而後加至於裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、及冷卻浴之 2 升三頸圓底燒瓶中的 1N HCl (500 毫升預冷至 0-5°C), 同時維持溫度於 0-25°C。將 1 升圓底燒瓶及輸送管以二氯甲烷清洗 (40 毫升) 並加至該批。得到兩相溶液。將反應混合物攪拌並升溫至 20-25°C。將兩層分離並以 100 毫升水洗。

將有機層移至裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、迴流冷凝管、及加熱包之2升四頸圓底燒瓶。將溶液攪拌並升溫至 $40 \pm 3^\circ\text{C}$ 以達到溫和迴流。將1200毫升庚烷於50分鐘期間緩慢加入並維持溫度於 $40-55^\circ\text{C}$ 以保持溫和迴流。將形成的漿體於 $55-58^\circ\text{C}$ 再攪拌30分鐘。將懸浮液以30分鐘期間冷卻至 $20-25^\circ\text{C}$ 同時有效攪拌。再將懸浮液於 $20-25^\circ\text{C}$ 攪拌2小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集，並以二氯甲烷/庚烷之溶液(2×100 毫升, 20:80 v/v)清洗。將固體於真空(10-30托)及吹氮氣下 $60-65^\circ\text{C}$ 乾燥而得到73.4克(0.271莫耳)N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(熔點 $112-114^\circ\text{C}$ ，產率88.7%)。

或者，將結晶於甲苯取代庚烷中進行。

實例 3

N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備於乙醯氯作為溶劑中(根據本發明方法之步驟(ii))

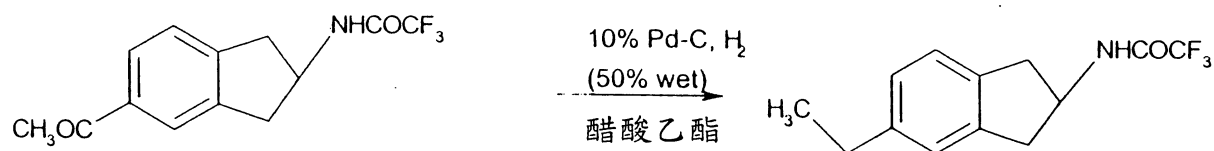


將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、冷卻浴、及氮氣入口-出口之1升三頸圓底燒瓶加入乙醯氯(205.5克，2.62莫耳)並冷卻至 $0-5^\circ\text{C}$ 。將氯化鋁於 $0-5^\circ\text{C}$ 分次加入(4×36.4 克[145.5克, 1.09莫耳])並維持內部溫度於 15°C 以下。將漿體冷卻至 $0-5^\circ\text{C}$ 並攪拌15分鐘。將N-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-

2,2,2-三氟乙醯胺於40分鐘期間以10分鐘間距分次加入(5×20 克, 0.436莫耳), 同時維持溫度於 $0-10^{\circ}\text{C}$ 。將形成的棕褐色溶液於 $0-5^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時。將400毫升庚烷加至溶液中, 同時維持溫度於 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。將形成的兩相混合物於20分鐘期間加至裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、及冷卻浴之5升三頸圓底燒瓶中的1N HCl(650毫升)及醋酸異丙酯(125毫升)之 0 至 -5°C 混合物中, 同時維持內部溫度於 $0-25^{\circ}\text{C}$ 。將5升圓底燒瓶以乙醯氯(20毫升)清洗, 接著以庚烷(110毫升)清洗並加至該批。將反應混合物於30分鐘期間升溫至 $22-24^{\circ}\text{C}$ 。而後加熱至 $40-45^{\circ}\text{C}$ 並於 $40-45^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集。將濾餅以庚烷(2×200 毫升)清洗, 接著以1N HCl(350毫升)及去離子水(2×200 毫升)清洗。將固體於真空(10-30托)及吹氮氣下 $60-65^{\circ}\text{C}$ 乾燥而得到106.1克(產率90%)之N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(熔點 $113-115^{\circ}\text{C}$)。

實例 4

N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備(根據本發明方法之步驟(iii))



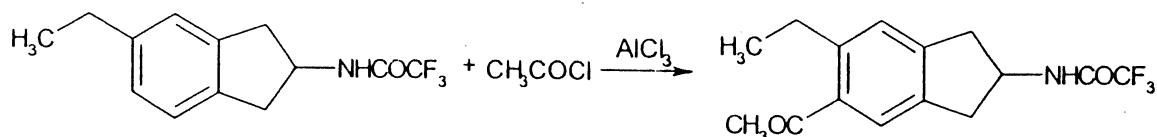
將1升布奇(Buchi)反應器裝入N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(100克, 368.7毫莫耳)、10克10% Pd-C(含水50%), 及醋酸乙酯(350毫升)以得到懸浮液。將反

懸浮液以30分鐘期間冷卻至20-25°C同時有效攪拌。將懸浮液於此溫度再攪拌2小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集，並以含0.003%(w/v) Stadis-450之庚烷(100毫升)分成各50毫升之兩部分清洗。將固體於真空(13-40 mbar, 10-30托)及吹氮氣下60-65°C乾燥而得到87克(產率91%)N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(熔點112-114°C)。

或者，於實例4中的反應溶劑為乙醇取代醋酸乙酯，而使用水取代庚烷於結晶。

實例 5

N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備於乙醯氯作為溶劑中(根據本發明方法之步驟(iv))



將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、冷卻浴、及氮氣入口-出口之250毫升四頸圓底燒瓶加入乙醯氯(37.68克，480毫莫耳)並冷卻至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 。將氯化鋁(13.33克，100毫莫耳)於 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 分次加入(4×3.33 克)並維持內部溫度於 15°C 以下。將形成的溶液冷卻至 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪拌5分鐘。將N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(10.29克，40毫莫耳)於40分鐘期間以10分鐘間距分次加入(5×2.06 克)，同時維持溫度於 $0-10^\circ\text{C}$ 。將棕褐色溶液於 $0 \pm 5^\circ\text{C}$ 再攪拌30分鐘。將溶液於20

分鐘期間加至裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、及冷卻浴之500毫升三頸圓底燒瓶中預冷(0-5°C)的1N HCl(120毫升)及醋酸異丙酯(13毫升)之混合物中，同時維持溫度於0-25°C。將250毫升圓底燒瓶以3毫升乙醯氯清洗，接著以13毫升庚烷清洗並加至該批。將形成的漿體於30分鐘期間升溫至40-45°C並再攪拌1小時。將庚烷(39毫升)加入並將漿體於40-45°C再攪拌15分鐘。將漿體冷卻至20-25°C並攪拌1小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集。將濾餅以2×10毫升庚烷/醋酸異丙酯(80:20 v/v)清洗，接著以1N HCl(36毫升)及去離子水(2×25毫升)清洗。將固體於真空(13-40 mbar, 10-30托)及吹氮氣下60-65°C乾燥而得到11.3克(產率94%)之N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(熔點124-127°C)。

實例 6

以鹵化溶劑(二氯甲烷)製備N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(根據本發明方法之步驟(iv))

將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、及加熱冷卻浴之2升四頸圓底燒瓶加入氯化鋁(194.4克，1457.7毫莫耳)及二氯甲烷(525毫升)。將混合物攪拌而產生懸浮液並於15分鐘期間冷卻至0±5°C。將乙醯氯(137.3克，1749.2毫莫耳)於30分鐘期間加入並維持0±5°C。得到懸浮液，將其於此溫度再攪拌15分鐘。將N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(5×30.0克，583.1毫莫耳)

加入同時維持 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。當約加入一半乙醯胺時得到溶液。將二氯甲烷(75毫升)加入以洗掉任何黏在瓶壁的固體。將溶液於 $0-5^{\circ}\text{C}$ 再攪拌1小時。

將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、及加熱冷卻浴之3升四頸圓底燒瓶裝入1N鹽酸(1000毫升)並冷卻至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。將反應混合物於45分鐘期間加至(維持 $0-5^{\circ}\text{C}$)此鹽酸溶液，同時維持溫度於 25°C 以下。將二氯甲烷(2×90 毫升)加入以清洗反應瓶及輸送管，而後與終止反應的混合物合併。得到兩相溶液。將有機層分離並留下。將水層以二氯甲烷(150毫升)萃取。將有機層分離。將有機層合併並以水(500毫升)洗。

將有機層分離並移至裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、及加熱包之2升四頸圓底燒瓶。將有機層於大氣壓力下在 $40\pm 3^{\circ}\text{C}$ 濃縮以收集大約700毫升溶劑而得到大約340克溶液。將庚烷(1125毫升)於15分鐘期間加入，同時維持溫度於 $40-50^{\circ}\text{C}$ (溫和迴流)並有效攪拌。固體沉澱出來。將形成的懸浮液於 $55\pm 3^{\circ}\text{C}$ (溫和迴流)再攪拌30分鐘。將懸浮液於1小時期間冷卻至 $20-25^{\circ}\text{C}$ 同時有效攪拌。將懸浮液於 $20-25^{\circ}\text{C}$ 再攪拌2小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集，並以 2×100 毫升庚烷/二氯甲烷(5:1, v/v)清洗。將固體於真空(13-40 mbar, 10-30托)及吹氮氣下 $60-65^{\circ}\text{C}$ 乾燥而得到165.1克(產率94%)N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(熔點 $124-127^{\circ}\text{C}$)。

將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、及加熱冷卻浴之2升四頸圓底燒瓶加入N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺(100克, 350.5毫莫耳)、標準含量(200 proof)酒精(500毫升)、及6 N NaOH(500毫升)。將混合物於氮氣流動下攪拌而產生溶液並於30分鐘期間加熱至 $78\pm 3^{\circ}\text{C}$ 而達到溫和迴流。將溶液於此溫度再攪拌1小時。將溶液冷卻至 $30-35^{\circ}\text{C}$ 。將溶液於 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 真空(60-150 mbar, 45-113托)濃縮以收集大約520毫升溶劑以得到大約485毫升兩相混合物(油層浮於水層之上)。將此混合物冷卻至 $20-25^{\circ}\text{C}$ 。將醋酸異丙酯(500毫升)加入並混合5分鐘。將有機層分離並保留。將水層以醋酸異丙酯(500毫升)萃取並將有機層分離。將有機層合併並以300毫升水洗。

將有機層分離並於 $35\pm 5^{\circ}\text{C}$ 真空(50-150 mbar, 38-113托)濃縮以收集大約230毫升溶劑以得到大約800毫升溶液。將溶液於40分鐘期間加至250毫升之2N HCl於醋酸異丙酯(由溶解18.3克氯化氫氣體於250毫升醋酸異丙酯而製備), 同時維持溫度於 $25^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。固體立即形成。將懸浮液於 $20-25^{\circ}\text{C}$ 攪拌2小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集, 並以醋酸異丙酯(2×100 毫升)清洗。將固體於真空(13-40 mbar, 10-30托)及吹氮氣下 $60-65^{\circ}\text{C}$ 乾燥而得到78.3克粗5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺單鹽酸鹽。

將裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、及加熱冷卻浴之2升四頸圓底燒瓶加入78克粗5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺單鹽酸鹽及624毫升(粗固體

重量8倍)之標準含量(200 proof)酒精。將懸浮液攪拌並加熱至 $78\pm 3^{\circ}\text{C}$ 而達到溫和迴流。得到溶液。將醋酸異丙酯(624毫升)加入同時維持溫度於 $78\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。沉澱形成。將形成的懸浮液於此溫度再攪拌1小時。將懸浮液於2小時期間冷卻至 $20-25^{\circ}\text{C}$ 同時有效攪拌。於 $20-25^{\circ}\text{C}$ 再將懸浮液攪拌2小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙烯濾紙過濾收集，並以醋酸異丙酯/乙醇(70:30 v/v, 2×100 毫升)清洗。將固體於真空(13-40 mbar, 10-30托)及吹氮氣下 $60-65^{\circ}\text{C}$ 乾燥而得到70.8克(產率89%)5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺單鹽酸鹽(m.p. $> 250^{\circ}\text{C}$)。

肆、中文發明摘要

自 2-胺基氫茛製備 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺及其酸加成鹽之方法。此方法不使用有毒的格任亞試劑 (Grignard reagents) 或亞硝酸酯如亞硝酸異戊酯，並提供高向位選擇性及高產量之 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺。此外，可使用乙醯鹵同時作為步驟 (ii) 及 (iv) 之反應物及溶劑。

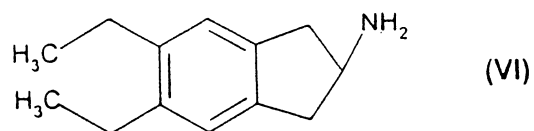
伍、英文發明摘要

A process for preparing 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine and acid addition salts thereof from 2-aminoindane. The process does not use deleterious Grignard reagents or nitrites such as isoamyl nitrite, and provides high regioselectivity and high yield of 5,6-diethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine. In addition, acetyl halide can be used as both a reactant and a solvent in Steps (ii) and (iv).

陸、(一)、本案指定代表圖為：第_____圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I284528

修正
年 月 日 補充

公告本

發明專利說明書

中文說明書替換頁(95年9月)

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※申請案號：092104808 ※IPC分類：A61K³¹/13

※申請日期：92.3.6

壹、發明名稱

(中文) 製備 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2 胺之方法及其中間體

(英文) PROCESS FOR PREPARING 5,6-DIETHYL-2,3-DIHYDRO-1H-INDEN-2-AMINE AND INTERMEDIATE THEREOF

貳、發明人(共 3 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 瑪哈維爾 普瑞沙德

(英文) MAHAVIR PRASHAD

住居所地址：(中文) 美國新澤西州蒙特維爾市戴文波特路 27 號

(英文) 27 DAVENPORT ROAD, MONTVILLE, NJ 07045,
U.S.A.

國籍：(中文) 美國

(英文) U.S.A.

參、申請人(共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 瑞士商諾華公司

(英文) NOVARTIS AG

住居所或營業所地址：(中文) 瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

(英文) LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL,
SWITZERLAND

國籍：(中文) 瑞士

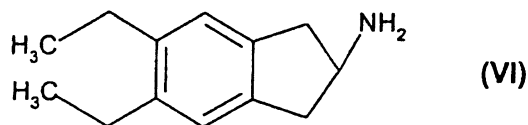
(英文) SWITZERLAND

代表人：(中文) 1. 漢斯 魯道夫 豪斯

2. 亨里特 布魯諾

(英文) 1. HANS-RUDOLF HAUS 2. HENRIETTE BRUNNER

(3)



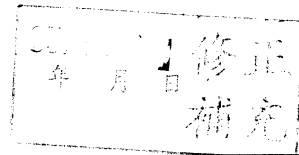
其中 R 係由烷基、芳基、烷氧基、烯基、環烷基、苯并環烷基、環烷基烷基、芳烷基、雜環基、雜芳烷基及鹵烷基組成之族群選出。

由於不使用格任亞試劑及亞硝酸異戊酯，本發明之方法為環境上清潔及安全。此外，可使用乙醯鹵同時作為步驟(ii)及(iv)之反應物及溶劑。此方法也具有高向位選擇性及高產量之 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺(以游離或鹽形式)。

如使用於本文中，「烷基」意指直鏈或支鏈烷基，其可為，如 C₁-C₁₀烷基，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、直鏈或支鏈戊基、直鏈或支鏈己基、直鏈或支鏈庚基、直鏈或支鏈壬基或直鏈或支鏈癸基。較佳的烷基為 C₁-C₄烷基。

「芳基」意指 C₆-C₁₄芳基，較佳的是 C₆-C₁₀芳基，且可為如由至少一個選自氫硫基、二烷胺基、硝基、烷氧基、鹵素、酮基、氰基或組合的基團取代。較佳的芳基為苯基。

「烷氧基」意指直鏈或支鏈烷氧基且可為，如 C₁-C₁₀烷氧基，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基或直鏈或支鏈戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基或癸氧基。較佳的烷氧基為 C₁-C₄烷氧基。



發明說明書

(17)

應器密封並以氮氣加壓至 40 psig (2,073 torr)。將氮氣排出並再重複步驟兩次。再將反應器以氮氣加壓至 40 psig (2,073 torr)並以 300 rpm開始攪拌。將反應混合物加熱至 25 °C 並維持 10分鐘以穩定溫度。停止攪拌並將氮氣排出。將反應器以氮氣加壓至 40 psig (2,073 torr)，而後將之排出。將此步驟再重複兩次，再將反應器以氮氣加壓至 40 psig (2,073 torr)。將管線內壓力調節器設定為保持反應器內 40 psig (2,073 torr)氮氣並將氮氣供應閥打開。以 450 rpm開始攪拌。將非勻相反應混合物於 23-25°C 及 450 rpm攪拌 4 小時。將氮氣供應閥關閉並將氮氣排出。將反應器以氮氣吹驅三次並將反應混合物移至 1 升過濾瓶。將反應混合物以布氏吸濾漏斗通 15 克矽藻土墊 (來自 PPO463 之 CDH) 並收集濾液。將反應器以 210 毫升醋酸乙酯清洗並將濾液經過矽藻土墊過濾。將濾餅以 210 毫升醋酸乙酯清洗。

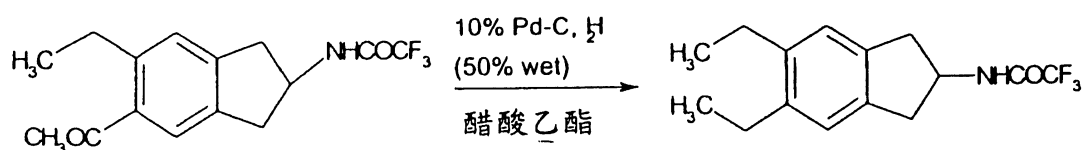
將濾液合併並移至裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、及加熱包之 2 升四頸圓底燒瓶。將合併的濾液於真空 (150-200 mbar, 113-150 torr) 下於 35-40 °C 濃縮以收集大約 670 毫升溶劑而得到大約 100 毫升懸浮液。將 870 毫升庚烷加入並將溶液於真空 (100-150 mbar, 75-113 torr) 下於 35-40 °C 濃縮以收集大約 270 毫升溶劑而得到大約 700 毫升漿體。將庚烷 (270 毫升) 加入並將溶液於真空 (100-150 mbar, 75-113 torr) 下於 35-40 °C 濃縮以收集大約 270 毫升溶劑而得到大約 700 毫升漿體。將庚烷 (270 毫升) 加入以得到大約 1000 毫升懸浮液。將懸浮液於 35-40 °C 攪拌 30 分鐘。將

(21)

或者，於實例6中將結晶以1：1乙醇/水混合物取代庚烷進行。

實例 7

N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H- -2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺之製備(根據本發明方法之步驟(v))



將1升布奇(Buchi)反應器裝入N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H- -2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺160克(534.6毫莫耳)、10% Pd-C(含水50%)(16克)，及醋酸乙酯(560毫升)以得到懸浮液。將反應器密封並以氮氣加壓至40 psig (2,073 torr)，而後將其排出。將此程序再重複兩次。再將反應器以氮氣加壓至40 psig (2,073 torr)並以650 rpm開始攪拌。將反應混合物加熱至25℃並維持10分鐘以穩定溫度。停止攪拌並將氮氣排出。將反應器以氮氣加壓至40 psig (2,073 torr)，而後將之排出。將此步驟再重複兩次。再將反應器以氮氣加壓至40 psig (2,073 torr)。將管線內壓力調節器設定為保持反應器內40 psig (2,073 torr)氮氣。將氮氣供應閥打開，並以650 rpm開始攪拌。將非勻相反應混合物於20-25℃及650 rpm攪拌2小時。將反應混合物於30分鐘期間加熱至45-50℃。將混合物於此溫度再攪拌3小時。於30分鐘期間將反應混合物攪拌及冷卻至20-25℃。將氮氣供應閥關閉並將氮氣排出。將反

(22)

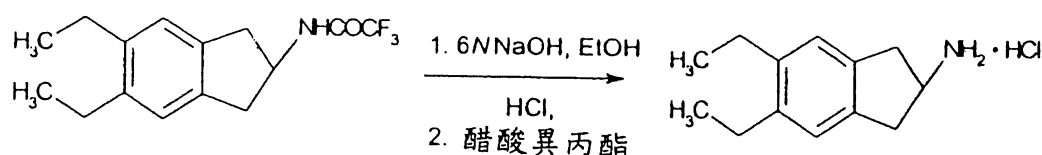
發明說明書

應器以氮氣吹驅三次。將反應混合物移至1升過濾瓶。將反應混合物以布氏吸濾漏斗通24克矽藻土墊過濾。收集濾液。將反應器以醋酸乙酯(336毫升)清洗並將其經過矽藻土墊過濾。將濾餅以336毫升醋酸乙酯清洗。將濾液合併並移至裝設有機械攪拌器、數字型溫度計、滴加漏斗、氮氣入口-出口、及加熱包之5升四頸圓底燒瓶。將濾液於真空(150-200 mbar, 113-150 torr)下於35-40°C濃縮以收集大約1140毫升溶劑而得到大約240毫升懸浮液。將庚烷(1400毫升)加入並將懸浮液於真空(120-180 mbar, 90-135 torr)下於35-40°C濃縮以收集大約680毫升溶劑而得到大約960毫升漿體。將庚烷(1600毫升)加入以得到大約2560毫升懸浮液。將懸浮液於45-50°C攪拌3小時。將懸浮液於1小時期間冷卻至20-25°C同時有效攪拌，並於此溫度再攪拌2小時。將固體以布氏吸濾漏斗通過聚丙稀濾紙過濾收集，並以含Stadis-450(0.003% w/v)之庚烷(2×250毫升)清洗。將固體於真空(13-40 mbar, 10-30托)及吹氮氣下60-65°C乾燥而得到133.5克(產率87.5%)N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H- -2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺。

或者，於實例7中的反應溶劑為乙醇取代醋酸乙酯，而使用水取代庚烷於結晶。

實例 8

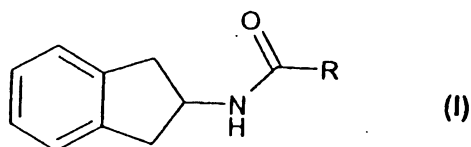
5,6-二乙基-2,3-二氫-1H- -2-胺單鹽酸鹽之製備(根據本發明方法之步驟(vi)及步驟(vii))



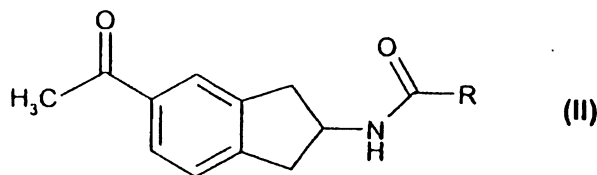
拾、申請專利範圍

1. 一種製備 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺之方法，包含有：

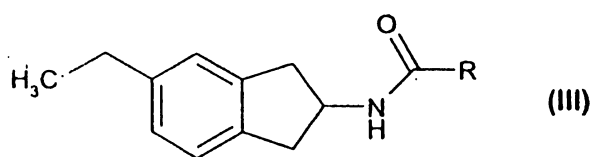
(i) 在有機溶劑存在下以醯基保護 2-胺基氫茚的胺基而形成式 (I) 之化合物



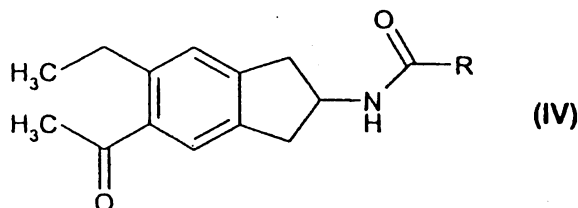
(ii) 在路以士酸存在下使式 (I) 之化合物與乙酰氯反應而形成式 (II) 之化合物



(iii) 在觸媒及有機溶劑存在下以還原劑處理式 (II) 之化合物而形成式 (III) 之化合物

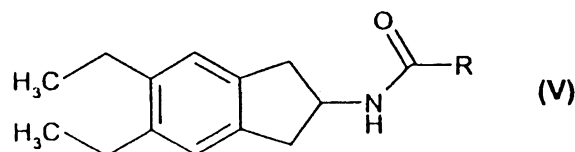


(iv) 在路以士酸存在下使式 (III) 之化合物與乙酰氯反應而形成式 (IV) 之化合物

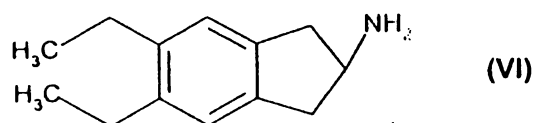


(v) 在觸媒及有機溶劑存在下以還原劑處理式 (IV) 之化

合物而形成式(V)之化合物



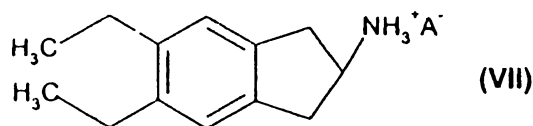
(vi)在鹼存在下水解式(V)之化合物而形成式(VI)之5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺



其中R係由甲基、三氟甲基和苯基組成之族群選出。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中式(I)之化合物為N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；式(II)之化合物為N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；式(III)之化合物為N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；式(IV)之化合物為N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；及式(V)之化合物為N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺。

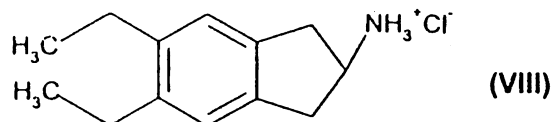
3. 根據申請專利範圍第1或第2項之方法，其另外包含步驟(vii)將式(VI)之化合物以酸處理而形成式(VII)之化合物



其中A⁻為一陰離子。

4. 根據申請專利範圍第3項之方法，其中式(VII)之化合物

為具有式 (VIII) 之 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺鹽酸鹽



5. 一種製備 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺之方法，包含有：

- (i) 在醋酸酯中使 2-胺基氫茛與三氟醋酸乙酯反應而形成 N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；
- (ii) 在路以士酸存在下使 N-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺與乙醯鹵反應而形成 N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；
- (iii) 在觸媒存在下及醋酸酯中以氫氣還原 N-(5-乙醯基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺的乙醯基而形成 N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；
- (iv) 在路以士酸存在下使 N-(5-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺與乙醯鹵反應而形成 N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；
- (v) 在觸媒存在下及醋酸酯中以氫氣還原 N-(5-乙醯基-6-乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺的乙醯基而形成 N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-基)-2,2,2-三氟乙醯胺；及
- (vi) 在鹼存在下水解 N-(5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-

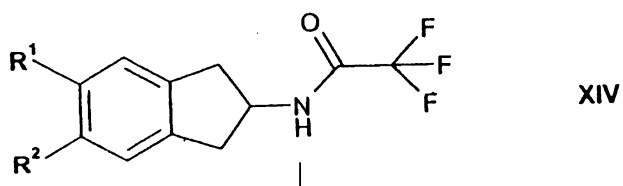
基)-2,2,2-三氟乙醯胺而形成5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茛-2-胺。

6. 根據申請專利範圍第1、2或5項任一項之方法，其中乙醯鹵為步驟(ii)及/或步驟(iv)之反應物及溶劑。
7. 根據申請專利範圍第1、2或5項任一項之方法，其中乙醯鹵獨立地由乙醯氯、乙醯氟、乙醯溴、乙醯碘及其之組合組成的族群選出。
8. 根據申請專利範圍第1、2或5項任一項之方法，其中路以士酸獨立地由 BF_3 、 AlCl_3 、 TiCl_4 、 SnCl_4 、 BCl_3 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{AlCl}$ 及 $\text{C}_2\text{H}_5\text{AlCl}_2$ 組成的族群選出。
9. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中有機溶劑為醋酸酯或醇。
10. 根據申請專利範圍第5或9項之方法，其中醋酸酯係由醋酸甲酯、醋酸乙酯、醋酸異丙酯及醋酸丁酯成的族群選出。
11. 根據申請專利範圍第9項之方法，其中於步驟(iii)及(v)之有機溶劑為乙醇。
12. 根據申請專利範圍第1、2或5項任一項之方法，其中於步驟(iii)及(v)中還原劑為氫氣而觸媒為Pd-C。
13. 根據申請專利範圍第1、2或5項任一項之方法，其中鹼為氫氧化鈉。
14. 根據申請專利範圍第1、2或5項任一項之方法，其中於步驟(i)中溫度為約 -10°C 至約 100°C ；於步驟(ii)中溫度為約 -10°C 至約 30°C ；於步驟(iii)中溫度為約 10°C 至約 60°C ；於步驟(iv)中溫度為約 -10°C 至約 30°C ；於步驟(v)中溫度為約

10°C 至約 100°C；及於步驟 (vi) 中溫度為約 10°C 至約 100°C。

15. 一種製備 5,6-二乙基-2,3-二氫-1H-茚-2-胺之方法，包含有於鹼存在下水解如申請專利範圍第 1 項所定義之式 (V) 之化合物並以游離形式或其鹽之形式回收產物。

16. 一種下式之化合物，



其中 (a) R^1 為乙醯基及 R^2 為氫；或 (b) R^1 為乙基及 R^2 為氫；或 (c) R^1 為乙基及 R^2 為乙醯基；或 (d) R^1 及 R^2 各為乙基。