

公 告 本

389748

申請日期	86 8 6
案 號	86111229
類 別	Co. 7. 20/24. 21/24

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

389748

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	異構物(R)和(S)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙 烷胺之製法
	英 文	PROCESS FOR THE PRODUCTION OF THE ISOMERS (R) AND (S)- α -METHYL-3-(TRIFLUOROMETHYL) BENZENEETHANAMINE
二、發明 人	姓 名	(1)肯納塔 (2)加爾拜提 (3)菲拉里歐
	國 籍	義大利
	住、居所	(1)義大利柏羅納市安尼貝爾街12號 (2)義大利米蘭市葛達尼街2號 (3)義大利米蘭市傑尼提街18號
三、申請人	姓 名 (名稱)	義商·義大利阿爾法化學公司
	國 籍	義大利
	住、居所 (事務所)	義大利貝格諾市里帕布利卡街2號
	代 表 人 姓 名	肯納塔

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

義大利 國(地區) 申請專利，申請日期：1997 年 4 月 29 日，☐有 ☒無主張優先權
案號：B097A000252

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明背景

右旋芬福祿納命 (dexfenfluramine) (INN) 係美國專利 3198833 號所載公知厭食藥芬福祿納命 (fenfluramine) 之右旋異構物。

為獲得比左旋異構物更具活性的右旋異構物，芬福祿納命的二種光學異構物之分離，首先載於美國專利 3198834 號。

光學離析的古典例係透過先與 (+) - 二苯醯酒石酸，再與 (+) - 樟腦酸形成非對映異構物塩為之。

右旋芬福祿納命的產率極低，對消旋物算出約 11 %，且製法很麻煩，需將二種不同的非對映異構物塩結晶。

嘗試過立體有擇性合成，以便僅得右旋芬福祿納命，避免透過非對映異構物塩用光學活性酸結晶，以分離光學異構物固有的低產率和高成本。

歐洲專利 0301925 號記載右旋芬福祿納命的對映有擇性生產，是由 (S) - 2 - 氨基 - 1 - 丙醇起，通過一系列的立體有擇性縮合和還原。

歐洲專利 0441160 號隨即記載右旋芬福祿納命的對映有擇性生產，從 (S) - 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙醇起，此為 (R) - 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙醇轉化而得，而後者係由相對應酮經對映選擇性酵素還原製得。

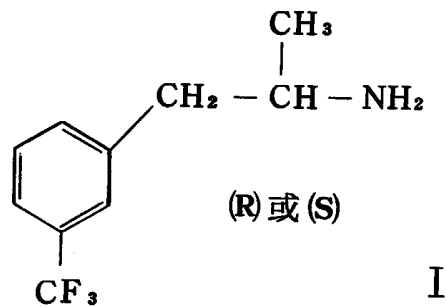
本發明係關於異構物 (R) 和 (S) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺之製法，其第二種可透過烷化反應製得右旋芬福祿納命。此法第一步驟包括 1 - (3 - 三氟甲基)

五、發明說明(2)

苯基-2-丙酮以(R)或(S)- α -甲基苄胺(工業上以堪受價格可得之中間物),在氫氣壓下,於觸媒存在內進行立體有擇還原性胺化,分別得(R),(R)或(S),(S)-N-(1-苯乙基)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺新穎化合物,以氫和觸媒處理可得(R)或(S)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺。

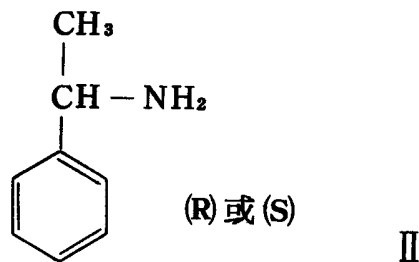
發明說明

下式所示(R)和(S)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺之製法:



其中第二種可用做製造右旋芬福祿納命之中間物,此法包括:

(a)以下式之(R)或(S)- α -甲基苄胺:



對下式之1-(3-三氟甲基)苯基-2-丙酮:

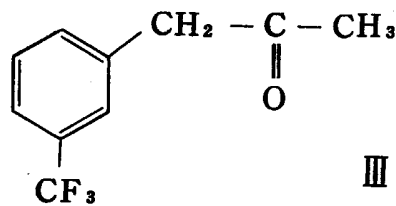
~ 2 ~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

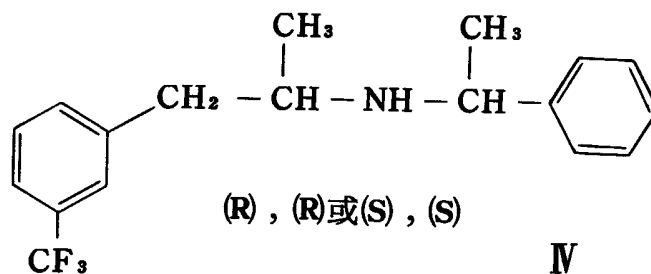
(裝

訂

五、發明說明 (3)



進行立體有擇還原性胺化，分別得下式之非對映異構物(R)，(S)或(S)，(S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺：



(b) 式 IV 之化合物或其鹽，以有機或無機鹽進行還原性脫苄化。

式 IV 及其鹽與有機或無機酸之中間物為新化合物，本案請求之標的。

進行本發明特佳之鹽為鹽酸鹽。

步驟(a)係在氫化器內，由 1 至 3 莫耳當量的(R)或(S) - α - 甲基苄胺，與 1 莫耳當量的 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙酮，在極性溶劑或極性溶劑和非極性溶劑之混合物內，於觸媒和視需要之有機或無機酸存在下，在 1 至 20 氬氣壓下，於溫度 20 °C 至 100 °C 反應 2 至 24 小時。

在本發明較佳要旨中，極性溶劑為含 1 至 6 個碳原子之醇，觸媒為阮來鐮，而酸為乙酸。

五、發明說明 (4)

反應終了時，將反應混合物過濾除去觸媒，溶劑可在真空下除去，得式Ⅳ粗製品，油狀物。

以此鹼型所得反應生成物，可在溶劑或極性和非極性溶劑混合物內，利用有機或無機酸塩化，再將有機或無機塩結晶，加以精製。有機或無機塩用鹼，例如氫氧化鈉水溶液處理，又可得游離鹼型之式Ⅳ生成物。

在本發明較佳層面，是生成物利用在溶劑或混合溶劑內，對粗製品混合物添加塩酸塩水溶液所得塩酸塩結晶而精製。

式Ⅳ化合物的純結晶形塩酸塩以氫氧化鈉等鹼的水溶液處理，又可得式Ⅳ的純鹼。

步驟(b)是由式Ⅳ化合物或其塩在氫化器內，以有機或無機酸在極性溶劑或極性和非極性溶劑之混合物，在觸媒存在內，於1至20氫氣壓，在溫度20℃至100℃脫羰化2至24小時。

在本發明較佳層面，極性溶劑為含1至6個碳原子之醇，而觸媒為碳上鈹。

反應結束時，將反應混合物過濾除去觸媒，溶劑在真空下除去，即得式Ⅰ之粗製品。

此生成物可就此或在用有機或無機酸塩化精製後烷化，而得右旋芬福祿納命。

利用 Varian's NMR Gemini[®] 光譜計，分別在300和75.45 MHz 頻率操作，記錄¹H-NMR和¹³C-NMR譜。

採用四甲基矽烷為起點(0 ppm)。



五、發明說明(5)

下述實施例進一步說明本發明，不視為對本發明之限制。

實施例 1

(S), (S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺鹽酸鹽

在氫化器內引進 300 毫升甲醇、50 克 (0.247 莫耳) 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙酮、30 克 (0.247 莫耳) (S) - α - 甲基苄胺，和 4 克阮來鐳配成的混合物，反應混合物溫度由 20 °C 升至 75 °C，在此溫度進行反應 8 小時，同時保持氫在 8 大氣壓的常壓。

再將反應混合物冷卻至室溫，過濾，所得溶液在真空中蒸發，以除去溶劑，得無色油。油再與 80 毫升甲苯和 40 毫升水混合，將混合物加熱至 50 °C，利用 37 % (w/w) 鹽酸水溶液酸化至 pH 2。再在強烈攪拌下將混合物冷卻至 5 °C，將結晶性生成物過濾，在濾材上用 30 毫升水和 40 毫升甲苯洗淨，在真空中至 60 °C 乾燥 6 小時。

所得 55 克 (S), (S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺鹽酸鹽，含 99 % (S), (S) 異構物和 1 % (R), (S) 異構物，產率由出發的 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙酮算得 65 %。

生成物顯示如下化學物理特性：

$$[\alpha]_D^{25} = -14.3^\circ \text{ (C = 乙醇內 2 \%)}$$

$$\text{熔點} = 203^\circ \pm 1^\circ\text{C}$$

$$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta \quad 1.45(\text{d}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{CH}), 1.99(\text{d},$$

~ 5 ~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

3H, CH₃CHCH₂), 3.03(dd, 1H, CH₂), 3.48(m, 1H, CH₃CHCH₂), 3.74(dd, 1H, CH₂), 4.94(q, 1H, CH₃CH), 7.63(m, 2H, Ar), 7.72-7.89(m, 7H, Ar)

¹³C-NMR(CDCl₃) δ 16.9(Me), 20.5(Me), 39.2(CH₂), 54.9(CH), 57.4(CH), 125.4(CH, Ar), 125.8(quat, CF₃), 127.2(CH, Ar), 129.1(CH, Ar), 130.99(CH, Ar), 131.05(CH, Ar), 131.11(CH, Ar), 132.4(quat, Ar, C-CF₃), 134.5(CH, Ar), 138.1(quat, Ar), 139.3(quat, Ar)

實施例 2

(S), (S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺

將實施例 1 所得生成物懸浮於 250 毫升甲苯內，在強烈攪拌下添加氫氧化鈉 1N 水溶液，直至 pH 11 不變。攪拌 1 小時後，將二層分離，水相層以 100 毫升甲苯萃取，再棄置。收集有機層，用 50 毫升水洗二次，再在真空下蒸發，除去有機溶劑。

所得純 (S), (S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺為無色油，顯示下列化學物理特性：

$$[\alpha]_D^{25} = -29.3^\circ \text{ (C = 乙醇內 2 \%)}$$

實施例 3

(S) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺

取實施例 2 所得 (S), (S) - N - (1 - 苯乙基) - α -



五、發明說明(7)

甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺，溶入150毫升甲醇內，再連同潮濕50%的碳上5%鈦2.5克，放入氫化器內。

氫化器內保持氫氣壓在5大氣壓的常壓，溫度50℃，保持4小時。

再將反應混合物過濾，在真空下將溶劑蒸發。油狀殘渣用70毫升甲苯和50毫升水稀釋，混合物用37%(w/w)鹽酸水溶液酸化至pH 1。

將二層分離，有機層丟棄，而水相層用15毫升甲苯洗二次，再加100毫升甲苯和50毫升水，用30%(w/w)氫氧化鈉水溶液鹼化到pH 12.5。

二層分離，水相層丟棄，而有機層在用20毫升水洗二次後，在真空下蒸發，除水溶劑。

得27.8克純(S)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺，旋光率 $[\alpha]_D^{25} = +20.8^\circ$ (C=乙醇內1%)，產率由實施例1所述出發的(S)，(S)-N-(1-苯乙基)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺鹽酸鹽算得92%。

實施例4

(S)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺

取2公升(5.819莫耳)(S)，(S)-N-(1-苯乙基)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺鹽酸鹽，和44克在潮濕50%的碳上5%鈦，連同6公升甲醇放入氫化器內。

氫化器內保持氫氣壓在5大氣壓的常壓，溫度75℃，保持4小時，再將反應混合物過濾，以除去觸媒，在真空



五、發明說明 (8)

下蒸發甲醇，得白色固體結晶性殘渣，溶入 2 公升水內。所得溶液經蒸餾除去乙基苯，再以 30 % (w/w) 氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 12.5。將二層分離，水相層丟棄，而有機層用 200 毫升水洗三次，再在真空下蒸餾。得 1081 克 (S) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺，為清澈無色油狀，產率等於 92 %。

$$[\alpha]_D^{25} = +20.5^\circ \text{ (C = 乙醇內 1 \%)}$$

實施例 5

(S)，(S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺鹽酸鹽

在氫化器內引進 6 公升甲醇、1000 克 (4.95 莫耳) 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙酮、600 克 (4.95 莫耳) (S) - α - 甲基苯胺、80 克阮來鎳和 149 克乙酸的混合物，反應混合物的溫度從 20 °C 升到 75 °C，在此溫度進行反應 20 小時，維持氣氫在 8 大氣壓常壓。

再將反應混合物冷卻到室溫，經過濾，將所得溶液在真空下蒸發，以除去溶劑。

所得生成物再混合 750 毫升水和 1500 毫升甲苯，混合物利用 30 % (w/w) 氫氧化鈉水溶液調到 pH 10。

分層，將水相層丟棄，同時有機層加 750 毫升水，所得混合物提高到 50 °C，利用 37 % (w/w) 鹽酸水溶液調至 pH 2，將混合物冷卻至 5 °C，析出的結晶性固體經過濾、水洗，再用甲苯洗，在真空下至 60 °C 乾燥 6 小時，得 1420 克生成物，具有如下特性：



五、發明說明(9)

非對映異構物比：98 % (S)，(S) 和 2 % (R)，(S)

$$[\alpha]_D^{25} = -15.1^\circ \quad (C = \text{在乙醇內 } 2\%)$$

產率等於 83.5 %。

實施例 6

(S)，(S) - N - (1 - 苄乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苄乙烷胺鹽酸鹽

按實施例 5 所述同量反應劑和同樣方式進行反應，直到反應混合物過濾，所得溶液濃縮至半，添加 37 % (w/w) 鹽酸水溶液調至 pH 1.5。

混合物溫度升到 40 °C，攪拌添加 3000 毫升水，在溫度 40 °C 維持 1 小時。

再將懸浮液冷卻至 5 °C，過濾後，結晶性固體用 50 / 50 水 / 甲醇混合物洗淨，在 60 °C 真空下乾燥 6 小時。

得 1410 克純生成物，含 99.3 % (S)，(S) 異構物和 0.7 % (R)，(S) 異構物，產率等於 82.8 %。

$$[\alpha]_D^{25} = -14.2^\circ \quad (C = \text{乙醇內 } 2\%)$$

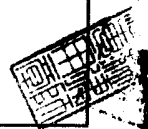
熔點 = 203° ± 1°C

實施例 7

(R)，(R) - N - (1 - 苄乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苄乙烷胺鹽酸鹽

按照實施例 1 同量和同樣方式作業，惟 (S) - α - 甲基胺改用 (R) - α - 甲基胺，得標題非對映異構物，產率類似的純生成物，具有如下化學物理特性：

$$[\alpha]_D^{25} = +14.1^\circ \quad (C = \text{乙醇內 } 2\%)$$



四、中文發明摘要 (發明之名稱：異構物(R)和(S)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺之製法

異構物(R)和(S)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺之製法，其中第二種可用做厭食藥右旋芬福祿納命 (dexfenfluramine) (INN) 合成中間物，此製法包括 1-(3-三氟甲基)苯基-2-丙酮以(R)或(S)- α -甲基苄胺，在氫氣壓下，於觸媒存在內，進行立體選擇還原性胺化作用，並將所得非對映異構物(R)，(R)或(S)，(S)-N-(1-苯乙基)- α -甲基-3-(三氟甲基)苯乙烷胺，以氫和觸媒處理，而脫苄化。

英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS FOR THE PRODUCTION OF THE ISOMERS (R) AND (S)- α -METHYL-3-(TRIFLUOROMETHYL) BENZENEETHANAMINE)

Process for the production of the isomers (R) and (S)- α -methyl-3-(trifluoromethyl)benzeneethanamine, the second being usable as intermediate in the synthesis of the anorexic drug dexfenfluramine (INN), which comprises carrying out a stereospecific reductive amination of 1-(3-trifluoromethyl)phenyl-2-propanone with (R) or (S)- α -methylbenzylamine under hydrogen atmosphere in the presence of a catalyst and in debenzylating the resulting diastereoisomer (R), (R) or (S), (S)-N-(1-phenylethyl)- α -methyl-3-(trifluoromethyl)benzeneethanamine by treatment with hydrogen and catalyst.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

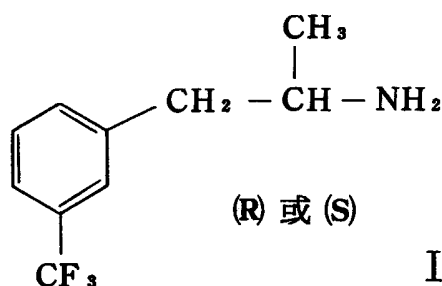
裝

訂

線

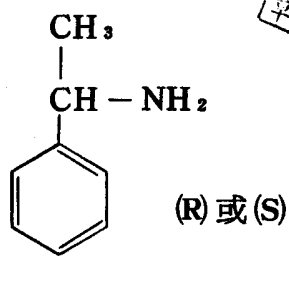
六、申請專利範圍

1. 一種下式所示異構物(R)和(S) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺之製法：

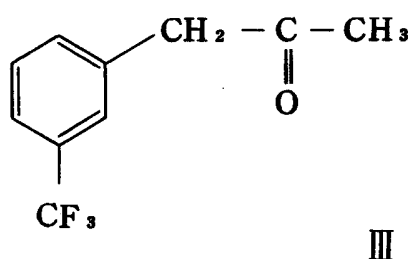


包括：

(a) 以下式之(R)或(S) - α - 甲基苯胺：



對下式之 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙酮：



進行立體選擇性還原性胺化，分別得下式之非對映異構物(R)，(R)或(S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺：

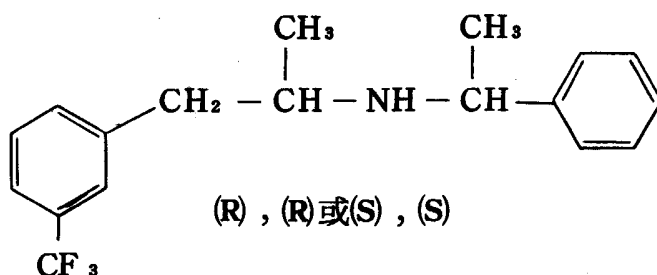
~ II ~

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍



(b) 式 IV 之化合物或其鹽，以有機或無機酸進行還原性脫苯者。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中立體有擇還原性胺化是在氫化器內，由 1 至 3 莫耳當量的 (R) 或 (S) - α - 甲基苯胺，與 1 莫耳當量的 1 - (3 - 三氟甲基) 苯基 - 2 - 丙酮，在極性溶劑或極性溶劑和非極性溶劑的混合物內，於觸媒和視需要之有機或無機酸存在下，在 1 至 20 氫氣壓和 20 °C 至 100 °C 溫度，反應 2 至 24 小時，而還原性脫苯是在氫化器內，於極性溶劑或極性和非極性溶劑之混合物內，在觸媒存在下，於 1 至 20 氫氣壓和 20 °C 至 100 °C 溫度，進行 2 至 24 小時者。

3. 如申請專利範圍第 2 項之製法，其中極性溶劑係選自含 1 至 6 個碳原子之醇，立體有擇還原性胺化觸媒為阮來鐮，而視需要使用的酸為乙酸，而還原性脫苯觸媒為碳上鈹者。

4. (S), (S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺。

5. (S), (S) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙胺與有機或無機酸之鹽。

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第 5 項之塩，爲塩酸塩者。

7. (R)，(R) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺。

8. (R)，(R) - N - (1 - 苯乙基) - α - 甲基 - 3 - (三氟甲基) 苯乙烷胺與有機或無機酸之塩。

9. 如申請專利範圍第 8 項之塩，爲塩酸塩者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂