



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201736335 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21) 申請案號：106109031

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 17 日

(51) Int. Cl. : C07C209/88 (2006.01)

C07C233/04 (2006.01)

(30) 優先權：2016/03/17 美國

62/309,573

(71) 申請人：富曼西公司 (美國) FMC CORPORATION (US)

美國

(72) 發明人：史瓦米 那瑞雅娜 SWAMY, NARAYANA (IN)；迪瓦拉珍 邱卡林甘
 DEVARAJAN, CHOKALINGAM (IN)；達塔爾 瑞文得拉 維特哈爾 DATAR,
 RAVINDRA VITTHAL (IN)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 18 頁

(54) 名稱

轉換 S-鏡相異構物為其外消旋形式之方法

PROCESS FOR CONVERTING S-ENANTIOMER TO ITS RACEMIC FORM

(57) 摘要

本發明係關於一種相關於 4-胺基茛菪滿衍生物轉換不需要之 S 鏡相異構物形式為其有用之外消旋體的新穎方法。

The present invention relates to a novel process for converting the unwanted S enantiomer form to its useful raceme with respect to a 4-aminoindane derivative.



201736335

申請日: 106/03/17

IPC分類: *C07C 209/88* (2006.01)
C07C 233/04 (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

轉換S-鏡相異構物為其外消旋形式之方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR CONVERTING S-ENANTIOMER TO ITS
RACEMIC FORM

【中文】

本發明係關於一種相關於4-胺基茛菪滿衍生物轉換不需要之S鏡相異構物形式為其有用之外消旋體的新穎方法。

【英文】

The present invention relates to a novel process for converting the unwanted S enantiomer form to its useful raceme with respect to a 4-aminoindane derivative.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

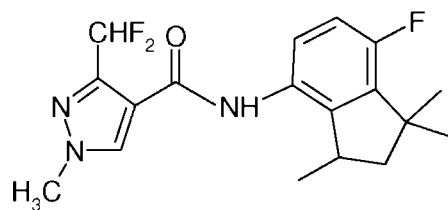
轉換S-鏡相異構物為其外消旋形式之方法

【英文發明名稱】

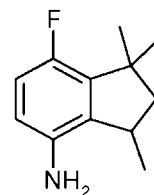
PROCESS FOR CONVERTING S-ENANTIOMER TO ITS RACEMIC FORM

【技術領域】

本發明係關於化合物7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺(「化合物II」)，其係適用於製備殺真菌化合物3-二氟甲基-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-4-茛滿基)-1-甲基-4-吡唑甲醯胺(「化合物I」)之中間產物。更特定言之，本發明係關於化合物II之S鏡相異構物及其製備。化合物I及II之式如下：



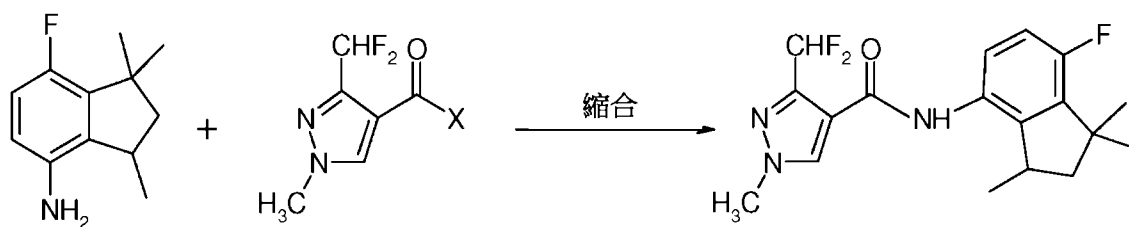
化合物I



化合物II

【先前技術】

化合物I係最近發現之殺真菌分子。Venturini, Isabella等人之專利申請案WO2012084812首先描述了作為農業用途之殺真菌劑之化合物I及其合成。在結構上，化合物I係醯胺化合物且因此可容易地藉由用於製備彼等醯胺化合物之常規製程獲得。舉例而言，化合物I可藉由使化合物II與提供所得化合物I之相對應茛滿部分之相對應吡唑羧酸或吡唑羧酸鹵化物縮合來獲得。合成路線如下示出：



化合物I係在茛滿環之3'-碳上具有手性中心之手性分子，其使化合物I具有兩種鏡相異構物形式，即R及S鏡相異構物。進一步研究發現R鏡相異構物係促成殺真菌活性之活性組分，而S鏡相異構物不顯示或顯示較小殺真菌活性。

由此，期望以高產率合成R鏡相異構物之活性組分而不形成不需要之無活性之S鏡相異構物。一個目前使用之用以達成此目標之方法係使用化合物II之R鏡相異構物代替其外消旋形式作為起始物質與相應茛滿衍生物反應，以專門產生所需R鏡相異構物。在此方法之情況下，化合物II之R鏡相異構物係有用的而S鏡相異構物係無用的且遭廢棄。

仍然強烈地需要無活性之S鏡相異構物可再循環且活性R鏡相異構物可以高產率合成。

【發明內容】

該需要藉由本發明充分得到滿足。由此，在本發明之一個態樣中，其提供一種用於以(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺為起始物質製備(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺之新穎方法，換言之，一種用於轉換(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺為其外消旋形式，即(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺之方法。

本所主張之方法主要包含以下步驟：

(a) 醯化(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺以獲得茛滿醯胺衍生物；

(b) 氧化該茛滿醯胺衍生物以獲得3-羥基茛滿醯胺衍生物；

(c)使該經基茛滿醯胺衍生物脫水以獲得茛醯胺衍生物；

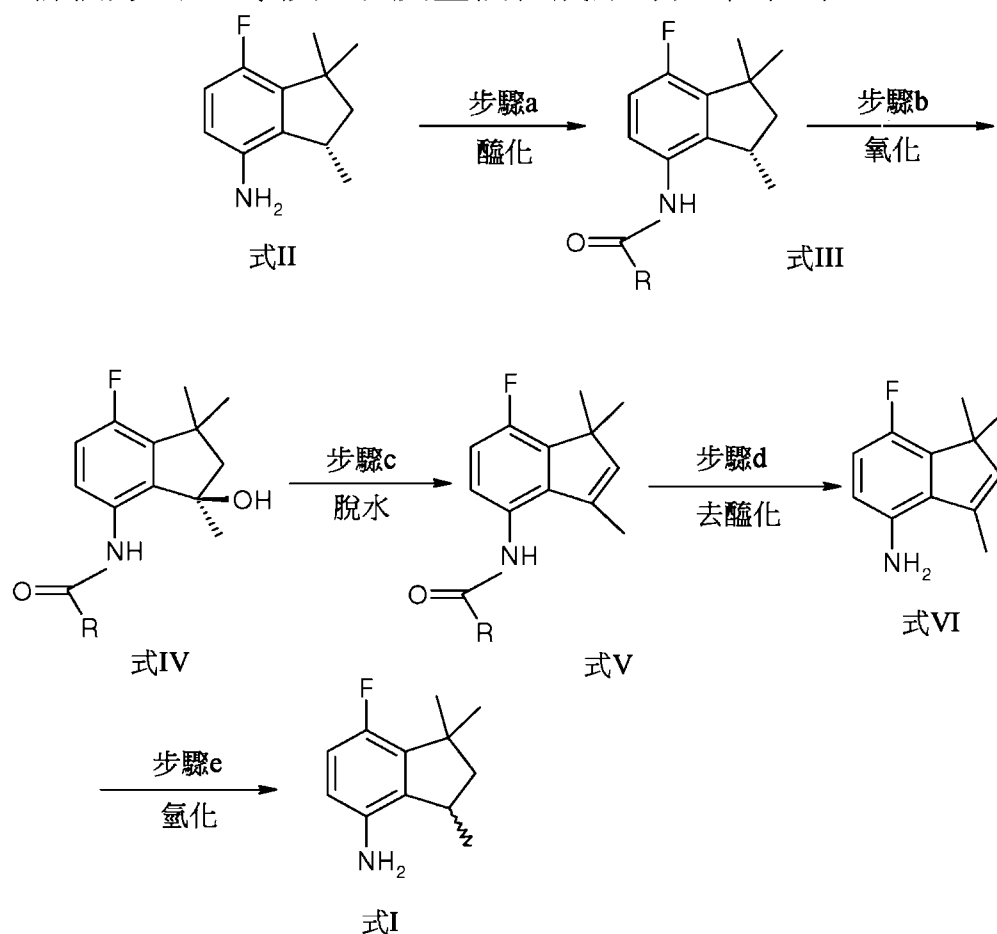
(d)去醯化該茛醯胺衍生物以獲得茛胺衍生物；及

(e)氫化該茛胺衍生物以獲得所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺。

在本發明之另一態樣中，其提供一種與前述方法充分相同之方法，例外為脫水步驟(c)在去醯化步驟(d)之前或之後進行，或此等兩個步驟同時進行。

【實施方式】

本發明提供一種用於以(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺(「式II」)為起始物質製備(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺(「式I」)之新穎方法。式I及II以及整個合成路線如下示出：



其中，R如下定義。

由此，在一個態樣中，本發明提供一種用於製備(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺之方法，其包含以下步驟：

(a) 醃化(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺以獲得茛滿醃胺衍生物；

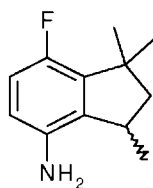
(b) 氧化該茛滿醃胺衍生物以獲得羥基茛滿醃胺衍生物；

(c) 使該羥基茛滿醃胺衍生物脫水以獲得茛醃胺衍生物；

(d) 去醃化該茛醃胺衍生物以獲得茛胺衍生物；及

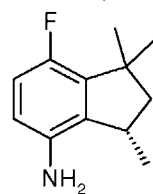
(e) 氫化該茛胺衍生物以獲得所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺。

在另一態樣中，本發明提供一種用於製備具有下式I之(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺之方法，其包含以下步驟：



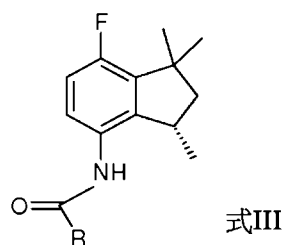
式I

(a) 利用式RC(O)X之醃化劑醃化具有下式(II)之(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺以得到相應之式(III)之茛滿醃胺衍生物；

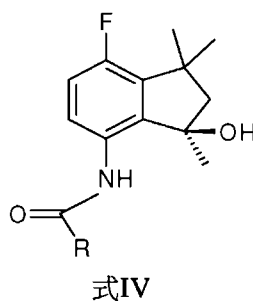


式II

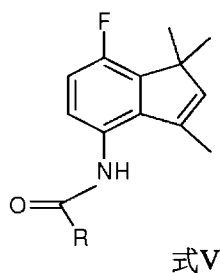
(b) 氧化該茛滿醃胺衍生物以得到相應之式(IV)之羥基茛滿醃胺衍生物；



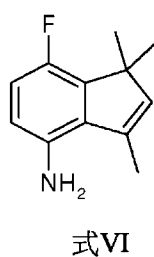
(c)使該羥基茛滿醯胺衍生物脫水以得到相應之式(V)之茛醯胺衍生物；



(d)去醯化該茛醯胺衍生物以得到相應之式(VI)之茛胺衍生物；及



(e)氫化該茛胺衍生物以獲得所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺，



其中，

-R係選自C₁-C₆烷基或C₆-C₁₀芳基，此等基團視情況經C₁-C₆烷基及/或鹵原子中之一或多者取代；

-X係選自以下之離去基：(i)羥基；(ii)鹵原子；(iii) C₁-C₆烷基磺醯氧基；(iv) C₆-C₁₀芳基磺醯氧基；(v) R_aCOO基，其中R_a係C₁-C₆烷基，基

團(iii)-(v)視情況經一或多個鹵原子取代。

C_1-C_6 烷基之實例係甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基。

C_6-C_{10} 芳基之實例係苯基、萘基。

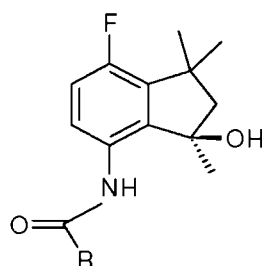
鹵原子之實例係氟、氯、溴、碘。

本發明之方法按如上所指示之次序進行。

在本方法之一個實施例中，可改變脫水步驟(c)與去醯化步驟(d)之間的反應次序。在另一實施例中，步驟(c)在步驟(d)之前或之後進行。在另一實施例中，步驟(c)及步驟(d)同時進行。

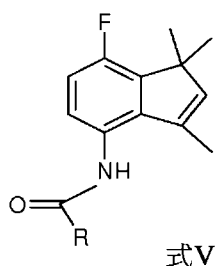
在一個實施例中，在本發明之步驟(a)中，出於說明之目的醯化劑 $RC(O)X$ 係選自醯基鹵及酐，較佳低碳烷酸之醯基鹵及酐，更佳選自乙醯氯、乙酸酐或其混合物。然而，熟習此項技術者應瞭解在步驟(a)中可互換使用許多替代之醯化劑。在另一實施例中，步驟(a)在高溫、較佳約 $80^\circ C$ 至約 $120^\circ C$ 範圍內、更佳約 $80^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ 範圍內下進行。在另一實施例中，步驟(a)包含向新蒸餾之乙酸酐添加式(II)化合物。

在一個實施例中，在本發明之步驟中(b)中，氧化包含在氧化劑存在下使式(III)之茛滿醯胺衍生物反應以產生相應之式(IV)之羥基茛滿醯胺衍生物。在另一實施例中，氧化劑出於說明之目的係選自由以下組成之群： $KMnO_4$ 、 MnO_2 、 SeO_2 、 CrO_3 或其混合物，較佳係 $KMnO_4$ 。熟習此項技術者應瞭解在本發明之步驟(b)中可互換使用許多替代之氧化劑。在另一實施例中，步驟(b)之反應在室溫攪拌下，較佳在 $MgSO_4$ 存在下進行。

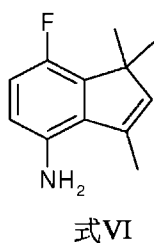


式IV

在一個實施例中，在本發明之步驟(c)中，脫水包含在強酸存在下使式(IV)之該羥基茛滿醯胺衍生物反應以產生式(V)之茛滿醯胺衍生物。在另一實施例中，反應在有機溶劑中進行，該有機溶劑較佳選自己烷、庚烷、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇、異丙醇、甲苯、乙酸乙酯及其混合物。在步驟(c)之另一個實施例中，強酸係選自由以下組成之群：HCl、HBr、H₂SO₄或其混合物，濃HCl及濃H₂SO₄更佳。在另一實施例中，反應在室溫下，較佳在約20°C至約40°C範圍內，更佳約25°C下進行。在另一實施例中，反應在高溫攪拌下進行。在另一實施例中，步驟(c)之反應在無溶劑下進行。

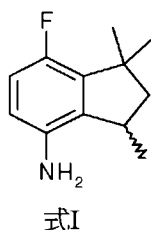


在一個實施例中，在本方法之步驟中(d)中，去醯化包含在高溫下使該茛滿醯胺衍生物與強酸接觸以得到茛胺衍生物之加成鹽；及隨後用鹼溶液處理該茛胺以產生式(VI)之茛胺。在另一實施例中，強酸之說明性實例係選自由以下組成之群：HCl、HBr、H₂SO₄或其混合物，濃HCl及濃H₂SO₄更佳。在另一實施例中，反應在約90°C至約120°C範圍內，較佳在約100°C至約120°C範圍內之高溫下進行。在另一實施例中，鹼係選自NaOH、NaHCO₃、KOH及其混合物。



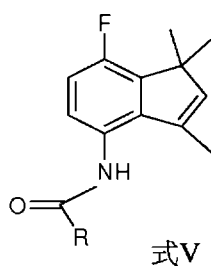
在一個實施例中，在本發明之步驟(e)中，氫化包含在氫化催化劑存

在下使該茛菪胺衍生物與氣態氫反應以獲得所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛菪-4-胺。在另一實施例中，反應在有機溶劑中進行，該有機溶劑較佳係極性溶劑，更佳選自己烷、庚烷、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇、異丙醇、甲苯、乙酸乙酯及其混合物。氫化催化劑之說明性實例包括(X)族金屬催化劑，諸如鎳、鈀及鉑，較佳係Pd-C催化劑。在另一實施例中，步驟(e)之反應在無溶劑下進行。



在本發明之另一態樣中，其提供根據本所主張之方法製備之(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛菪-4-胺之外消旋體。

在本發明之另一態樣中，其提供式V化合物，其中R基如以上在本申請案中所定義。在一個實施例中，本發明提供化合物N-(7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛菪-4基)乙醯胺。



在本發明之另一態樣中，其係關於式V化合物用於製備(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛菪-4-胺之用途。在一個實施例中，其係關於N-(7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛菪-4基)乙醯胺用於製備(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛菪-4-胺之用途。

在本發明之另一態樣中，其係關於式IV化合物，其中R基如以上在本申請案中所定義。在一個實施例中，式IV化合物係(S)-N-(7-氟-1,1,3-三

甲基-3-羥基-1H-茛滿-4基)乙醯胺。

在本發明之又另一態樣中，其提供式VI化合物，7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4-胺。

如上文所描述本所主張之發明之優點對於熟習此項技術者係顯而易見的。利用本發明之方法，不需要之(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺可轉換回其外消旋體形式且進一步再循環以產生所需活性形式之R鏡相異構物。因此，本方法更加環境友好且更加經濟，此之前從未經報導或設想。

出於例示性目的提供以下實例，且不應視為以任何方式限制本所主張之發明之範疇。

實例

實例1

步驟(a)-醯化：製備式(III)之(S)-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)乙醯胺

向新蒸餾之乙酸酐(4 mL)中添加(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺(6 g, 31 mmol)且在90°C下攪拌30分鐘。完成後，使反應混合物冷卻至室溫且用水(20 ml)淬滅。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮至留下粗固體(S)-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-基)乙醯胺(7.1 g)，其藉由GC分析呈97.5%。

步驟(b)-氧化：製備式(IV)之(S)-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-3-羥基-1H-茛滿-4-基)乙醯胺

製備15% MgSO₄溶液(4.6 g, 38 mmol)。在室溫下，向此溶液中添加溶解於丙酮(90 mL)中之獲自步驟(a)之(S)-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二

氫-1H-茛-4-基)乙醯胺(6 g, 25.5 mmol)。向此溶液中逐份添加呈固體形式KMnO₄ (9.26 g, 58.6 mmol)且在室溫下攪拌5小時。完成後，藉由1 N NaOH溶液淬滅反應混合物至鹼性pH。將反應混合物用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮至留下粗固體(S)-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-3-羥基-1H-茛滿-4-基)乙醯胺(5.1 g)，其藉由GC分析呈83.5%A。

步驟(c)-脫水：製備式(V)之N-(7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4基)乙醯胺

將甲醇(30 mL)添加至自步驟(b)獲得之(S)-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-3-羥基-1H-茛滿-4-基)乙醯胺(5 g, 19.8 mmol)中。在室溫下向此溶液中添加濃HCl (10 mL)且攪拌90分鐘。用水(100 mL)稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取(50 mL)。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮至留下粗固體N-(7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4基)乙醯胺(4 g)，其藉由GC分析呈90.8%A。

步驟d-去乙醯化：製備式(VI)之7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4-胺

在室溫下將25 g 50% H₂SO₄添加至自步驟(c)獲得之N-(7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4基)乙醯胺(4 g, 17.2 mmol)中。在115°C下攪拌反應混合物5小時。隨後藉由添加水稀釋反應混合物至25%。將所得固體過濾，用水且隨後用己烷洗滌。將得到固體添加至水(20 mL)中，利用10% NaOH溶液(15 mL)鹼化且在室溫下攪拌1小時。用乙酸乙酯(20 mL)萃取反應混合物。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮至留下粗固體7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4-胺(2.2 g)，其藉由GC分析呈95.5%A。

步驟e-氫化：製備式(I)之(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺

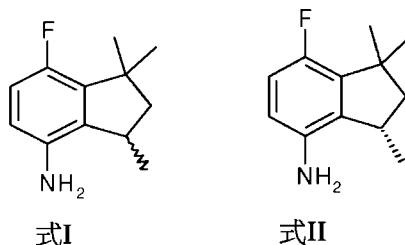
將甲醇(20 ml)添加至自步驟(d)獲得之7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4-胺(1 g, 7.6 mmol)中。在室溫下向此溶液中添加10% Pd-C (50 mg, 0.05 mmol)。在室溫攪拌下，使乾燥氫氣鼓泡通過氣體起泡器，持續2小時。

將反應混合物過濾且真空濃縮至留下粗固體(0.9 g)，其藉由GC分析呈83%A。藉由在50°C下溶解於己烷(7 mL)中使其經由結晶進一步純化且使其在室溫下靜置5小時。將所得固體過濾且真空乾燥，且所得固體(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺(225 mg)藉由GC分析呈95%A。藉由對掌性HPLC：47:53 (R:S)且藉由比旋光度 $[\alpha]_{D25} -1.45$ ，C=0.15%(在甲醇中)測定外消旋混合物。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於製備具有下式(I)之(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺之方法，其以具有下式(II)之(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺為起始物質，

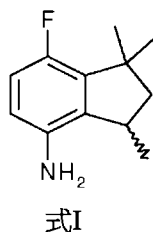


包含以下步驟：

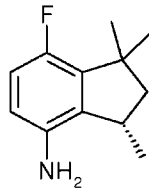
- 醃化該(S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺以獲得茛滿醃胺衍生物；
- 氧化該茛滿醃胺衍生物以獲得3-羥基茛滿醃胺衍生物；
- 使該3-羥基茛滿醃胺衍生物脫水以獲得茛醃胺衍生物；
- 去醃化該茛醃胺衍生物以獲得茛胺衍生物；及
- 氫化該茛胺衍生物以獲得所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺。

【第2項】

如請求項1之方法，其包含：

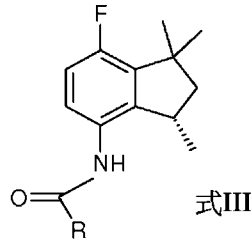


- 利用式RC(O)X之醃化劑醃化式(II)化合物以得到相應之式(III)之茛滿醃胺衍生物；



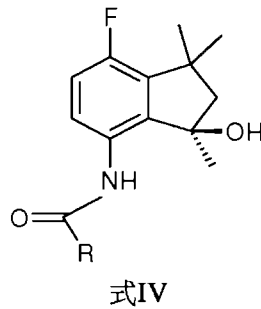
式II

(b) 氧化該茛滿醯胺衍生物以得到相應之式(IV)之3-羥基茛滿醯胺衍生物；



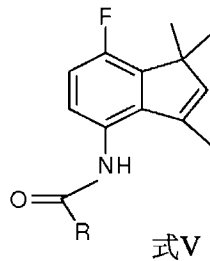
式III

(c) 使該3-羥基茛滿醯胺衍生物脫水以得到相應之式(V)之茛醯胺衍生物；



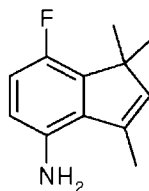
式IV

(d) 去醯化該茛醯胺衍生物以得到相應之式(VI)之茛胺衍生物；及



式V

(e) 氫化該茛胺衍生物以獲得該所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺，



式VI

其中，

R係選自C₁-C₆烷基或C₆-C₁₀芳基，此等基團視情況經C₁-C₆烷基及/或鹵原子中之一或多者取代；

X係選自以下之離去基：(i)羥基；(ii)鹵原子；(iii) C₁-C₆烷基磺醯氧基；(iv) C₆-C₁₀芳基磺醯氧基；(v) R_aCOO基，其中R_a係C₁-C₆烷基，該等基團(iii)-(v)視情況經一或多個鹵原子取代。

【第3項】

如前述請求項中任一項之方法，其中步驟(c)在步驟(d)之前或之後進行，或此等兩個步驟同時進行。

【第4項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該醯化劑RC(O)X係選自醯基鹵及酞，較佳選自乙醯氯、乙酸酞或其混合物。

【第5項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該步驟(a)在高溫、較佳約80°C至約120°C範圍內、更佳約80°C至約100°C下進行。

【第6項】

如前述請求項中任一項之方法，其中氧化步驟(b)包含在氧化劑存在下使該茛滿醯胺衍生物反應以產生3-羥基茛滿醯胺衍生物，該氧化劑較佳選自KMnO₄、MnO₂、SeO₂、CrO₃或其混合物。

【第7項】

如前述請求項中任一項之方法，其中脫水步驟(c)包含在強酸存在下使溶解於有機溶劑中之該3-羥基茛滿醯胺衍生物反應以產生茛醯胺，該有機溶劑較佳係極性溶劑，且更佳選自己烷、庚烷、二氯甲烷、二氯乙烷、

甲醇、乙醇、異丙醇、甲苯、乙酸乙酯及其混合物，該強酸較佳選自 HCl、HBr、H₂SO₄或其混合物。

【第8項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該脫水步驟(c)在室溫、較佳約 25°C 至約 40°C 範圍內下進行。

【第9項】

如前述請求項中任一項之方法，其中去醯化步驟(d)包含：在高溫下使該茛鹼胺與強酸接觸以得到茛胺之加成鹽；及隨後用鹼溶液處理該加成鹽以產生該所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺。

【第10項】

如前述請求項中任一項之方法，其中步驟(d)中之該高溫係在約 90°C 至約 120°C 範圍內，更佳約 100°C 至約 120°C。

【第11項】

如前述請求項中任一項之方法，其中步驟(d)中之該強酸係選自 HCl、HBr、H₂SO₄及其混合物。

【第12項】

如前述請求項中任一項之方法，其中步驟(d)中之該鹼係選自 NaOH、NaHCO₃、KOH 及其混合物。

【第13項】

如前述請求項中任一項之方法，其中該氫化步驟(e)包含：在氫化催化劑存在下使溶解於有機溶劑中之該茛胺與氣態氫接觸以獲得該所需(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺。

【第14項】

如前述請求項中任一項之方法，其中步驟(e)中之該有機溶劑係極性溶劑，且較佳選自己烷、庚烷、二氯甲烷、二氯乙烷、甲醇、乙醇、異丙醇、甲苯、乙酸乙酯及其混合物。

【第15項】

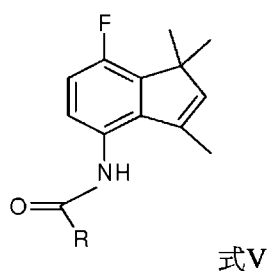
如前述請求項中任一項之方法，其中步驟(e)中之該氫化催化劑係(X)族金屬催化劑，較佳選自鎳、鈀及鉑及其混合物，更佳係Pd-C催化劑。

【第16項】

一種(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺，其根據前述請求項中任一項製備。

【第17項】

一種式V化合物，



其中，R係選自C₁-C₆烷基或C₆-C₁₀芳基，此等基團視情況經C₁-C₆烷基及/或鹵原子中之一或多者取代。

【第18項】

如請求項17之化合物，其係N-(7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4基)乙醯胺。

【第19項】

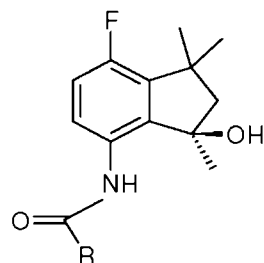
一種式V化合物之用途，其係用於製備(R,S)-7-氟-1,1,3-三甲基-2,3-二氫-1H-茛-4-胺。

【第20項】

如請求項19之用途，其中該化合物係N-(7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4-基)乙醯胺。

【第21項】

一種式IV化合物，



式IV

其中，R係選自C₁-C₆烷基或C₆-C₁₀芳基，此等基團視情況經C₁-C₆烷基及/或鹵原子中之一或多者取代。

【第22項】

如請求項21之化合物，其係(S)-N-(7-氟-1,1,3-三甲基-3-羥基-1H-茛滿-4-基)乙醯胺。

【第23項】

一種化合物7-氟-1,1,3-三甲基-1H-茛-4-胺。