

公告本

382629

87.10. - 9

申請日期	85.11.28
案 號	85114751
類 別	009D 489/04

382629

A4
C4

年 月 日 修正
補充

(以上各欄由本局填註)

發 明 型 專 利 說 明 書 (87年10月修正)		
一、發明 名稱	中 文	N-[3-(3-氰基吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基] -N-乙基-乙醯胺合成之改良方法
	英 文	Process improvement in the synthesis of N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl)phenyl]-N-ethyl-Acetamide
二、發明人 創作	姓 名	素雷爾賈佩德曼那森 THURAIRAJAH PADMANATHAN
	國 籍	美國
	住、居所	美國紐澤西州08854佩斯卡塔威萬大分東路
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氰胺公司 American Cyanamid Company
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州07940曼迪森5吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E·貝格 Egon E. Berg

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告本

382629

87.10. -9

申請日期	85.11.29
案 號	85114751
類 別	009D 489/04

382629

A4
C4

年 月 日 修正
補充

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 (87年10月修正)		
一、發明 名稱	中 文	N-[3-(3-氰基吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基] -N-乙基-乙醯胺合成之改良方法
	英 文	Process improvement in the synthesis of N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl)phenyl]-N-ethyl-Acetamide
二、發明人 創作	姓 名	素雷爾賈佩德曼那森 THURAIRAJAH PADMANATHAN
	國 籍	美國
	住、居所	美國紐澤西州08854佩斯卡塔威萬大分東路
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氰胺公司 American Cyanamid Company
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州07940曼迪森5吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E·貝格 Egon E. Berg

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

1995年12月1日案號：60/007,859

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

本發明係關於一種量產 N- [3- (3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基] -N-乙基 -乙醯胺的改良方法，該物質可作為化焦慮 (anxiolytic)，治癲癇，鎮靜 -安眠劑及骨骼肌鬆弛劑。

先前技術

美國專利第 4,626,538 號揭示一種將 3-二甲基胺基 -1- (3-N-乙基 -N-乙醯胺苯基) -2-丙烯 -1-酮與 3-胺基 -吡啶 -4-腓於乙酸中反應來製成所欲化合物 N- [3- (3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基] -N-乙基 -乙醯胺。

發明詳述

現在已發現在 3-二甲胺 -1- (3-N-乙基 -N-乙醯胺苯基) -2-丙烯 -1-酮或其適當鹽類與 3-胺基吡啶 -4-腓或其適當鹽類反應期間，藉加入份量約 11% 至約 75% (v/v) 的水至乙酸中可以減少反應時間以較佳產率及較大純度來製得 N- [3- (3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基] -N-乙基 -乙醯胺。

於形成 N- [3- (3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基] -N-乙基 -乙醯胺時，現已意外地發現可以藉由加入約 10% 至約 85% (v/v) 份量的水至乙酸中而獲得具極高純度高產率的產物。此外，反應時間由約 3 至 3.5 小時明顯地減少為約 1 至 3.5 小時，以及反應溫度由 90°C 減少至約 25°C 至約 70°C。相反地，已知的先前技術使用於回流溫度 (約 120°C) 下的乙酸，其會因形成污染物而導致

五、發明說明(2)

不良產率及純度。意外地，此改良之方法可移除通常會造成產物黃色的污染物，故而生成穩定地白色，略白或透明的產物（透明產物可在最初或經一次再結晶而純化。）。

於形成N-[3-(3-氟基吡唑[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺時，現已發現水於乙酸之適當份量範圍為約10至約85%，以約11至75%為較佳，以60至75%特佳（1:2 v/v乙酸-水）。本發明較佳實施例係使用約1:2 v/v乙酸：水。根據本發明，當使用乙酸水溶液時，產物較以往明顯地有較高產率及純度。

水可於製程之初加至乙酸中。另外，亦可於製程期間分階段或逐漸增加份量地加至反應混合物內。本發明之一種作法涉及在反應初將水第一次加至反應混合物中，一旦反應實質完成後，繼而第二次加入水以促進產物的回收。在第二次添加期間所加入之水的份量宜充分，以達到水於乙酸之總量為約10%至約85%，較佳為約11%至約75%，且更佳為約60%至約75%。本發明一較佳實例可達到總共約1:2 v/v乙酸：水。

熟悉此技術者應明瞭本發明可使用任一或兩起始物質之可接受鹽類來進行。

根據本發明的改良方法可使反應時間由約3至約3.5小時減少為1小時至約3.5小時，且將反應溫度由90°C減少為約25°C至約70°C且可經由最少的處理步驟之共一容器方法(one-pot process)而輕易地分離出高純度產

五、發明說明 (3)

物。較佳溫度為約 40°C 至約 60°C，更佳溫度為約 50°C。較佳反應時間為約 1 小時至約 3.5 小時，更佳為約 1 小時至約 2.5 小時或約 1 小時至 2 小時，最佳反應時間為約 1.5 小時。所獲得產物的較佳產率為至少 80 重量%，更佳為至少 84 重量%，特佳為至少 85 重量%。

據此，本發明提供一種生產 N-〔3-〔3-氰基吡啶〔1,5-a〕嘧啶-7-基〕苯基〕-N-乙基-乙醯胺的方法，其包含將 3-二甲基胺基-1-〔3-N-乙基-N-乙醯胺苯基〕-2-丙烯-1-酮與 3-胺吡啶基-4-腓於乙酸水溶液反應直至形成上述化合物且以改良產率回收純產物。

本發明方法可在維持反應於較佳溫度約 25°C 至約 70°C，較佳時間約 1 小時至約 3.5 小時下，能特別有效率地生產 N-〔3-〔3-氰基吡啶〔1,5-a〕嘧啶-7-基〕苯基〕-N-乙基-乙醯胺且可分離該化合物。

圖式說明

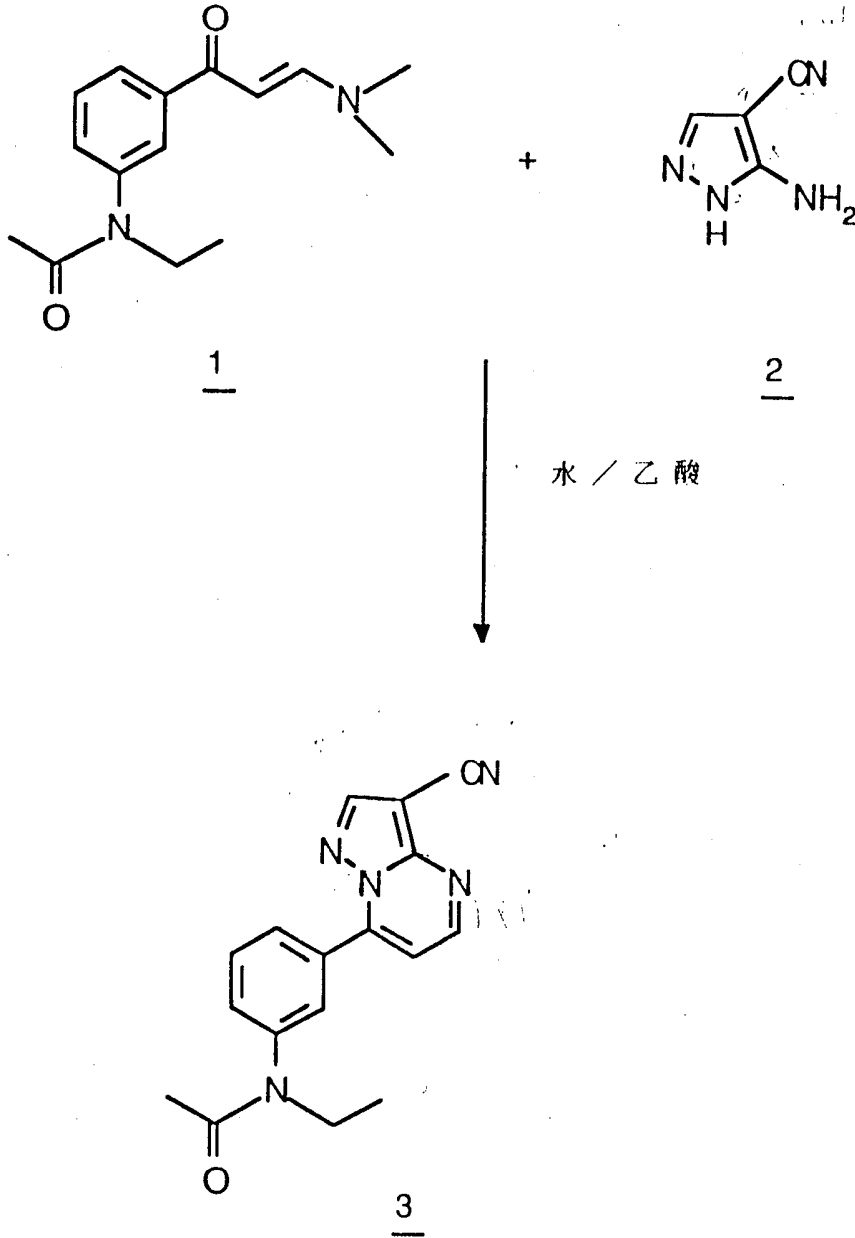
第 1 圖顯示在與先前技術相比較下，在變化溫度及水於乙酸之濃度下形成 N-〔3-〔3-氰基吡啶〔1,5-a〕嘧啶-7-基〕苯基〕-N-乙基-乙醯胺時產率 (HPLC 面積%) 對時間的關係。

較佳實施例說明

如下概示圖 I 顯示本發明的改良方法。於圖 I 中，3-二甲基胺基-1-〔3-N-乙基-N-乙醯胺苯基〕-2-丙烯-1-酮 (1) 與 3-胺基吡啶-4-腓 (2) 反應以生成產物 N-〔3-〔3-氰基吡啶〔1,5-a〕嘧啶-7-基〕苯基〕-N-乙基-乙醯胺 (3)。

五、發明說明 (4)

概示圖 I



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

根據概示圖 I，3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯-1-酮(1)係與3-胺基吡啶-4-腈(2)於約11%至75% v/v水：乙酸中反應。於約1小時至約1.5小時及於約25°C至約70°C下完成反應且所欲產物N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺(3)可不含污染物來分離。產物經過濾收集，水洗及乾燥。使用上述改良方法來製備N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺(3)當與使用美國專利第4,626,538號實例14之方法所得產率76%的總產率相比較，有85%或更高產率。

詳言之，化合物係於溫度約25°C至約70°C，進行約1小時至約3.5小時的控制條件下來生產。

於製備N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺(3)時加水至乙酸的效果係示於第1圖。

如第1圖所見，與先前技術相比較，製備化合物N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺可於乙酸水溶液以較低溫度及較少反應時間化完成。

實例 1

N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺

於315克3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯-1-酮及138克3-胺基吡啶-4-腈於789ml乙酸及1500ml水之混合物被加溫至約50°C。於約1-1.5小時後，反應混合物冷卻至約5-15°C且所形成結晶產物經過

五、發明說明(6)

濾收集，水洗且於60°C乾燥。產物以86.2%產率製得且以HPLC分析為99.05%面積百分率的純度。

實例 2

N-[3-(3-氟基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺

如下表顯示實例 1 中反應條件變化的影響：

表 1

實驗組	時間 Hr	溫度	莫耳	溶解率 HAc /H ₂ O	產量 克	產率 %	Hplc面積% 純度
1	1.5	50°	0.04m	40 /80 ml	10.2	83.5	99.4
2	1.5	50°	0.04m	30 /60 ml	10.6	86	99.2
3	1.5	50°	0.04m	25 /50 ml	10.3	84.5	99.06
4	1.5	70°	0.04m	40 /80 ml	10.4	85	98.86
5	1.5	50°	.27m	269/538 ml	67	81.7	99.1
6	1.5	70°	0.27 m	269 /538 ml	68	83	98.97
7	1.5	50°	0.4 m	263 /525 ml	103	84	99.1
8	1.5	70°	0.4 m	263/525 ml	102	82.9	98.77
9	1.5	50°	0.4 m	263/500 ml	106	86.7	99.2
10	1.5	50°	1.21 m	789/1500 ml	318	86.2	99.05
11	1.5	50°	0.04 m	40/80 ml	11	90	99.29
12	1.5	50°	0.064 m	40/80 ml	16.9	86.3	98.9

實例 3

N-[3-(3-氟基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺

五、發明說明 (7)

3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺基苯基)-2-丙烯基-1-酮 (13.02克, 0.05m) 及 3-胺基吡啶-4-腈 (5.7克; 0.0527m) 於 37.5ml 乙酸及 113ml 水之混合物加熱至 50°C。於約 1.5-2 小時後, 反應混合物被冷卻至 10°C-20°C 且結晶產物以過濾收集, 水洗且於 60°C 乾燥。產物 (13.1克) 以產率 85.8% 獲得且以 HPLC 分析純度為 98.2 面積%。

實例 4

N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺

3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺基苯基)-2-丙烯基-1-酮 (13.02克, 0.05m) 及 3-胺基吡啶-4-腈 (5.6克; 0.052m) 於 50ml 乙酸及 100ml 水之混合物加熱至 25-28°C。於約 4.5 小時後, 反應混合物泡浴至 7-10°C 且結晶產物經過過濾收集, 水洗且於 60°C 乾燥。產物 (12.55 克) 以 82.2% 產率所製得且以 HPLC 分析為純度 99.1 面積%。

前述實例顯示施行本發明之較佳方法: 如, 將 3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺基苯基)-2-丙烯基-1-酮及 3-胺基吡啶-4-腈與 3-胺基吡啶-4-腈以較佳乙酸/水的比例來反應, 且因而, 藉簡單地冷卻反應混合物來回收結晶產物。

於下列三實施例中, 可顯示施行本發明之另一方法: 如, 將 3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺基苯基)-2-丙烯基-1-酮及 3-胺基吡啶-4-腈以乙酸/水初始比例大

五、發明說明(8)

於 1/3-2/3 (60%-75%水 / 乙酸) 來與 3-胺基吡啶-4-腈反應且於開始回收結晶前加入更多水以達此比例。

實例 5

N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺

3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯-1-酮 (2.6克; 0.010m) 及 3-胺基吡啶-4-腈 (1.14克; 0.010mm) 於 12ml 乙酸及 1.5ml 水之混合物加熱至 70°C。於約 2.0 小時後，將 30ml 水加至反應混合物且容以各成份冷卻至室溫 (20°C) 達 1 小時。所生結晶產物經過濾收集，水洗且於 60°C 下乾燥。產物 (2.55 克) 係以產率 83.5% 製得且為 97.3 面積%純度。

實例 6

N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺

3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯-1-酮 (13.02 克, 0.05m) 及 3-胺基吡啶-4-腈 (5.7 克; 0.0527m) 於 85ml 乙酸及 50ml 水之混合物加熱至 50°C。於約 2.5-3 小時後，將 108ml 水加至反應混合物且將內容物容以冷卻至 10°C。所生結晶產物 (12.15 克) 係以產率 76.5% 製得且具 99.4 面積%純度。產物結晶的第二收穫物 (1.21 克) 係於 5°C 下冷去隔夜後由母液中收集而得，產率為 7.9% 且 96.2 面積%純度 (總產量 15.3 克為總產率 87.2%)。

五、發明說明(9)

實例 7

N-[3-(3-氟基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺

3-二甲胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯基-1-酮(20克, 0.077m)及3-胺基吡啶-4-腈(9.3克; 0.086m)於60ml乙酸及18ml水的混合物加熱至60°C。於3.5小時後,將102ml水加至反應混合物且將內容物容於緩慢冷卻經3小時至0°C。所生結晶產物經過濾收集,水洗且於真空下乾燥60°C。產物(21克)以88%產率製得且以HPLC分析得純度為99.2面積%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺合成之改良方法

本發明係一種製造 N-[3-(3-氰基吡啶[1,5-a]嘧啶-7-基)苯基]-N-乙基-乙醯胺的改良方法，該化合物可作為化焦慮，治癲癇，鎮靜-安眠劑及骨骼肌鬆弛劑。

本發明揭示包含將 3-二甲基胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯-1-酮或其適當鹽與 3-胺基吡啶-4-腈或其適當鹽於包含水及乙酸或其適當鹽之混合物，而非單獨乙酸，中水應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

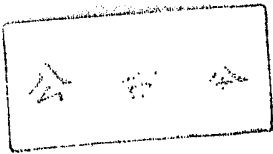
英文發明摘要(發明之名稱：

Process improvement in the synthesis of N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenyl]-N-ethyl-Acetamide

The invention is a process improvement for producing N-[3-(3-cyanopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)phenyl]-N-ethyl-acetamide which is useful as an anxiolytic, antiepileptic, sedative-hypnotic agent and skeletal muscle relaxant. The disclosed invention comprises reacting 3-dimethylamino-1-(3-N-ethyl-N-acetyl-aminophenyl)-2-propen-1-one or a suitable salt thereof with 3-aminopyrazole-4-carbonitrile or a suitable salt thereof in a mixture comprising water and acetic acid or a suitable salt thereof, rather than in acetic acid alone.

訂





382629

A8
B8
C8
D8

87.10.9

修正
年 月 日
信 充

六、申請專利範圍

第 85114751 號「N-[3-(3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基]-N-乙基-乙醯胺合成之改良方法」專利案 (87 年 10 月修正)

六 申請專利範圍

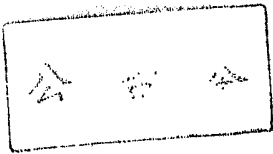
1. 一種製造 N-[3-(3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基]-N-乙基-乙醯胺的方法，其包含將 3-二甲胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯基-1-酮或其適當鹽與 3-胺基吡啶-4-腈於包含 10% 至 85% (v/v) 水：乙酸或其適當鹽類的混合物中相反應。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中反應係在包含 11% 至 75% (v/v) 水：乙酸之混合物內進行。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中反應係在包含 60% 至 75% (v/v) 水：乙酸之混合物內進行。
4. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中反應溫度係 25℃ 至 70℃。
5. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中反應溫度係 40℃ 至 60℃。
6. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 3.5 小時。
7. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 3.5 小時。
8. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 3.5 小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



382629

A8
B8
C8
D8

87.10.9

修正
年 月 日
信 充

六、申請專利範圍

第 85114751 號「N-[3-(3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基]-N-乙基-乙醯胺合成之改良方法」專利案 (87 年 10 月修正)

六 申請專利範圍

1. 一種製造 N-[3-(3-氟基吡啶 [1,5-a] 嘧啶 -7-基) 苯基]-N-乙基-乙醯胺的方法，其包含將 3-二甲胺基-1-(3-N-乙基-N-乙醯胺苯基)-2-丙烯基-1-酮或其適當鹽與 3-胺基吡啶-4-腈於包含 10% 至 85% (v/v) 水：乙酸或其適當鹽類的混合物中相反應。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中反應係在包含 11% 至 75% (v/v) 水：乙酸之混合物內進行。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中反應係在包含 60% 至 75% (v/v) 水：乙酸之混合物內進行。
4. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中反應溫度係 25℃ 至 70℃。
5. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中反應溫度係 40℃ 至 60℃。
6. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 3.5 小時。
7. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 3.5 小時。
8. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 3.5 小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

9. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 2.5 小時。
10. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 2.5 小時。
11. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 2.5 小時。
12. 如申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 2 小時。
13. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 2 小時。
14. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中完成反應時間係 1 小時至 2 小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

第1圖

