

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：P6131817

※ 申請日期：16.8.28

※IPC 分類：C07C 279/26 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法

PROCESS FOR PRODUCING 1-(3,4-DICHLOROBENZYL)-5-OCTYLBIGUANIDE OR A SALT THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

大塚製藥股份有限公司 / OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

樋口達夫 / HIGUCHI, TATSUO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都千代田區神田司町2丁目9番地

9, KANDA-TSUKASAMACHI 2-CHOME, CHIYODA-KU, TOKYO-TO, JAPAN

國 籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

三、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 岡市佳彦 / OKAICHI, YOSHIHIKO

2. 多田信仁 / TADA, NOBUHITO

3. 能美大輔 / NOMI, DAISUKE

4. 藤田展久 / FUJITA, NOBUHISA

5. 辻浩一 / TSUJI, KOICHI

6. 山口泰造 / YAMAGUCHI, TAIZO

7. 六車寧成 / MUGURUMA, YASUAKI

8. 辻森久元 / TSUJIMORI, HISAYUKI

國 籍：(中文/英文)

1.~8. 日本 / JAPAN

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：。

☒ 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. 日本、 2006/08/30、 2006-232922

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 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：

本發明係提供一種1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法，其係使1-氰基-3-辛基胍或其鹽，與3,4-二氯苯甲胺或其鹽，於酯系有機溶劑中反應。依本發明之方法，可使用通用設備於更低溫下進行反應，並可藉安全且操作簡單之安全方法，以高產率製造1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a process for producing 1-(3,4-dichlorobenzyl)-5-octylbiguanide or a salt thereof, the process comprising reacting 1-cyano-3-octylguanidine or a salt thereof, with 3,4-dichlorobenzylamine or a salt thereof, in an ester-based organic solvent. According to the present invention, the reaction can be carried out at a low temperature using general-purpose equipment, and 1-(3,4-dichlorobenzyl)-5-octylbiguanide or a salt thereof can be produced in a high yield by a safe and easy process.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

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】

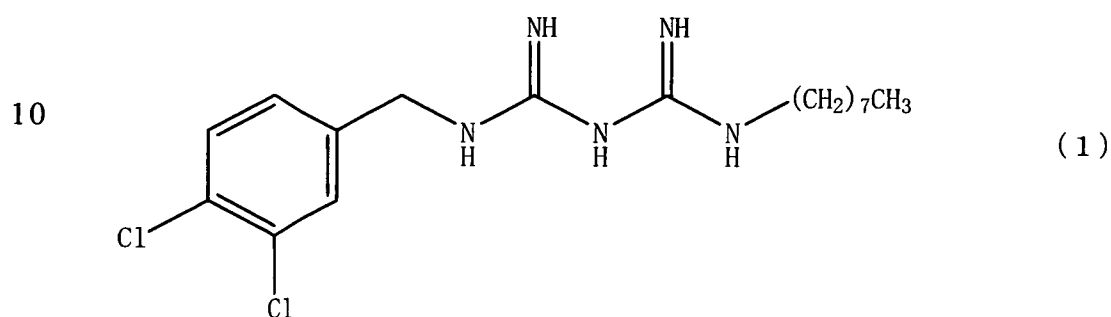
技術領域

5 本發明係有關於一種1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法。

【先前技術】

背景技術

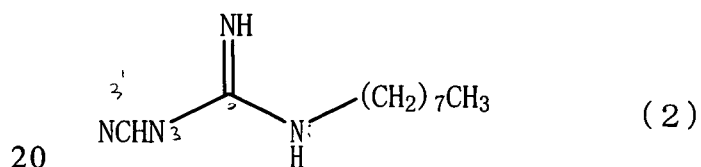
以式(1)：



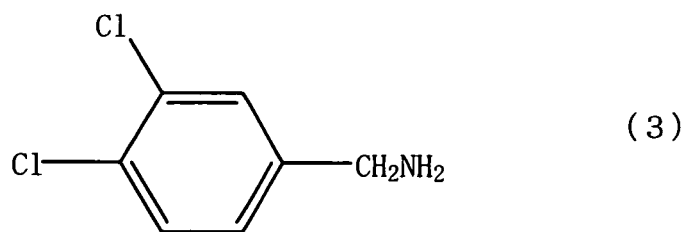
15 所示之1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍(以下僅稱「化合物A」)或其鹽係抗菌活性高之化合物。因此，目前正在對於以該化合物作為有效成分之殺菌劑進行研究。

以往，前述化合物A係以特開平5-194361號公報記載之方法製造。

即，該專利公報中記載了使以式(2)：



所示之化合物與以式(3)：



所示之化合物進行反應，製造化合物A之方法。

依前述專利公報所記載之方法，前述化合物(2)與化合物(3)之反應係於，例如2-乙氧基乙醇、2-甲氧基乙醇、鄰二氯苯、茱等溶劑的存在或不存在下進行。

但是，前述溶劑中，2-乙氧基乙醇、2-甲氧基乙醇及鄰二氯苯在染色體試驗中皆為陽性，具有突變性、致畸胎性等不良性質，不適合作為製造醫藥品時之溶劑，且鄰二氯苯有沸點高之問題。因此，2-乙氧基乙醇、2-甲氧基乙醇及鄰二氯苯，無法使用於化合物A之工業製造。故，於前述專利公報，於實施例中具體使用的僅有前述溶劑中的茱。

前述專利公報之實施例1中，具體地記載以茱作為溶劑，將化合物(2)與化合物(3)之鹽酸鹽在回流之情況下加熱，以製造化合物A之1鹽酸鹽的方法。但是，該方法之產率低，以化合物(2)為基準是53.1%、以化合物(3)之鹽酸鹽為基準是56.9%，實在令人無法滿意。又，因該反應係於茱之沸點162-164°C的高溫下進行，故需特殊之加熱裝置，使以通用設備所行之工業化非常地困難。

如此，依據前述之習知方法，將無法於工業上製造化合物A。

【發明內容】

發明揭示

發明所欲解決之課題

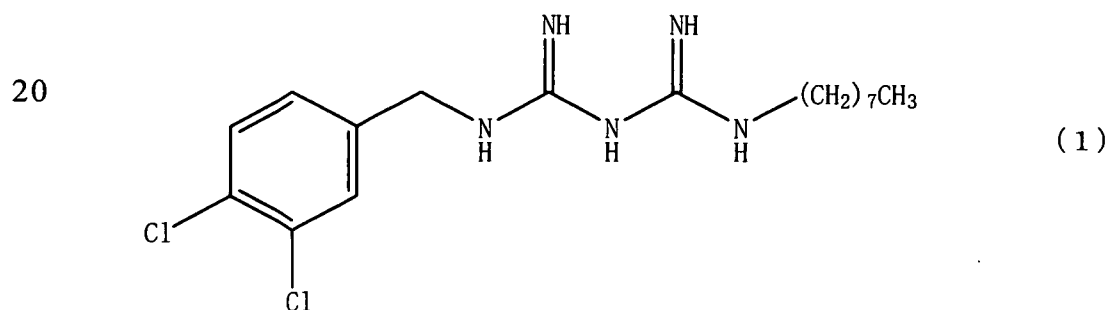
本發明之課題在於提供一種製造方法，其係於使用通用設備且更低溫下，仍可在短時間內進行反應，並藉安全且操作簡單之安全方法，以高產率且高純度製造化合物A或其鹽。

解決課題之手段

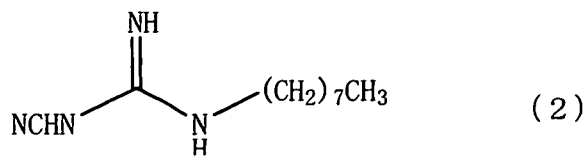
本發明人為解決前述課題，專心地反覆研究更安全、容易使用之化合物A或其鹽之製造方法。雖可為避免使用特殊之加熱裝置而考慮使用低沸點溶劑，但即使使用各種低沸點溶劑，仍無法提升化合物A或其鹽之產率。本發明人對低沸點溶劑更進一步研討後，發現只要使用特定之酯系有機溶劑，便可立即解決前述之課題。本發明係根據如此之觀察所得知識而完成者。

本發明提供於後述第1~7項中顯示之1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法。

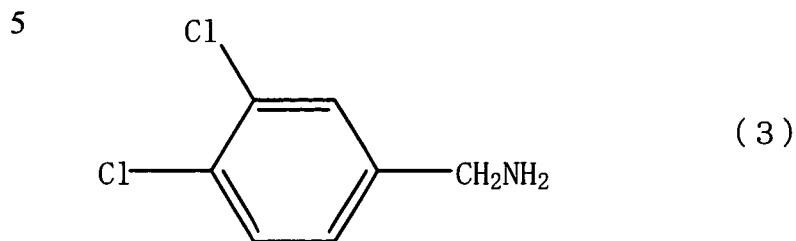
第1項，一種1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法，1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽係以式(1)：



所示者，且該製造方法係使以式(2)：



所示之1-氯基-3-辛基胍或其鹽與以式(3)：



所示之3,4-二氯苯甲胺或其鹽，於酯系有機溶劑中反應。

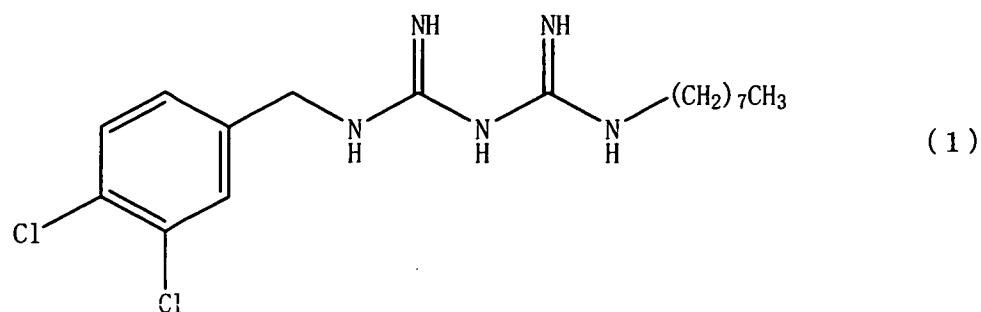
第2項，如第1項之製造方法，其中酯系有機溶劑係選自於由乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、乙酸2級丁酯、乙酸3級丁酯、乙酸正戊酯、乙酸異戊酯及丙酸正丙酯所構成之群之至少一種溶劑。

第3項，如第2項之製造方法，其中酯系有機溶劑係乙酸正丁酯。

第4項，如第1~3項中任一項之製造方法，係於酸存在下進行反應。

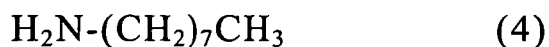
第5項，如第4項之製造方法，其中酸係選自於由鹽酸、硫酸、磷酸與氫溴酸所構成之群之至少一種。

第6項，一種1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法，1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽係以式(1)：



5 所示者，且該製造方法包含有以下步驟：

使以式(4)：

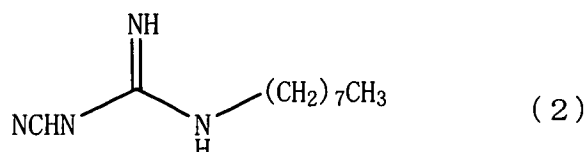


所示之正辛胺或其鹽與以式(5)：



10 [式中，M表示鹼金屬]

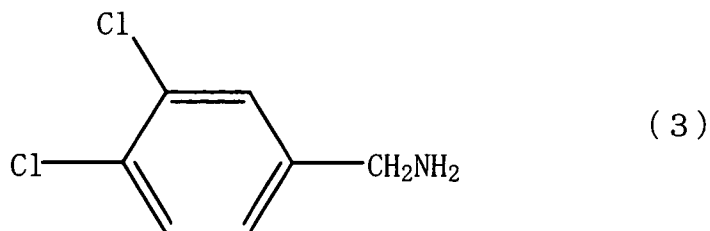
所示之化合物或其鹽，於酯系有機溶劑中反應而得以式(2)：



15 所示之1-氯基-3-辛基胍或其鹽；及

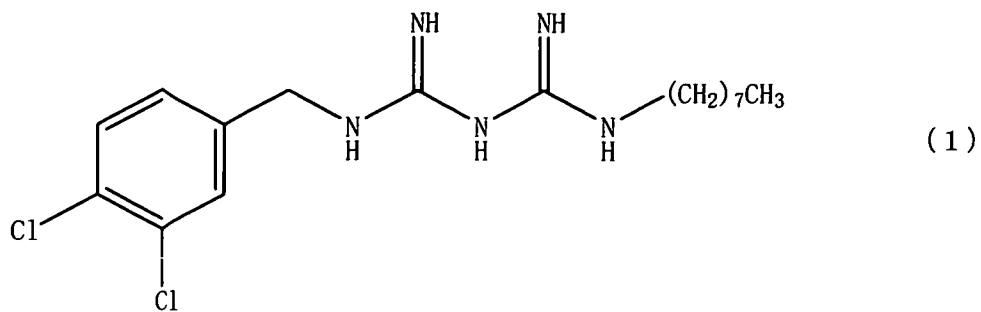
使在前述步驟所得之1-氯基-3-辛基胍或其鹽與以式

(3)：

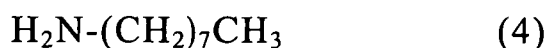


20 所示之3,4-二氯苯甲胺或其鹽，於酯系有機溶劑中反應。

第7項，一種1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法，1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽係以式(1)：



所示者，且該製造方法係使以式(4)：

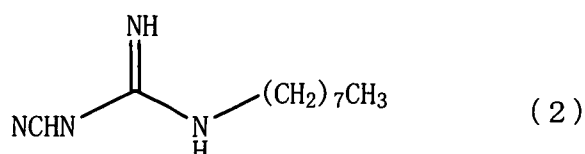


所示之正辛胺或其鹽與以式(5)：

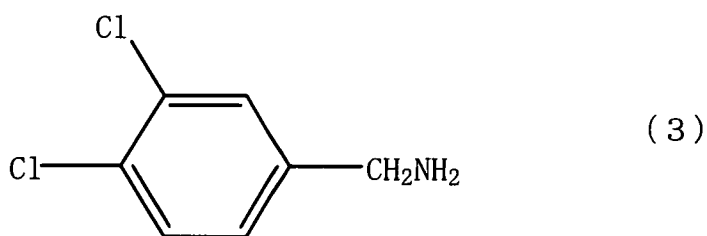


10 [式中，M表示鹼金屬]

所示之化合物或其鹽，於酯系有機溶劑中反應生成以式(2)：



15 所示之1-氰基-3-辛基胍或其鹽，接著於不單離1-氰基-3-辛基胍或其鹽之情況下，繼續在反應溶液中加入以式(3)：



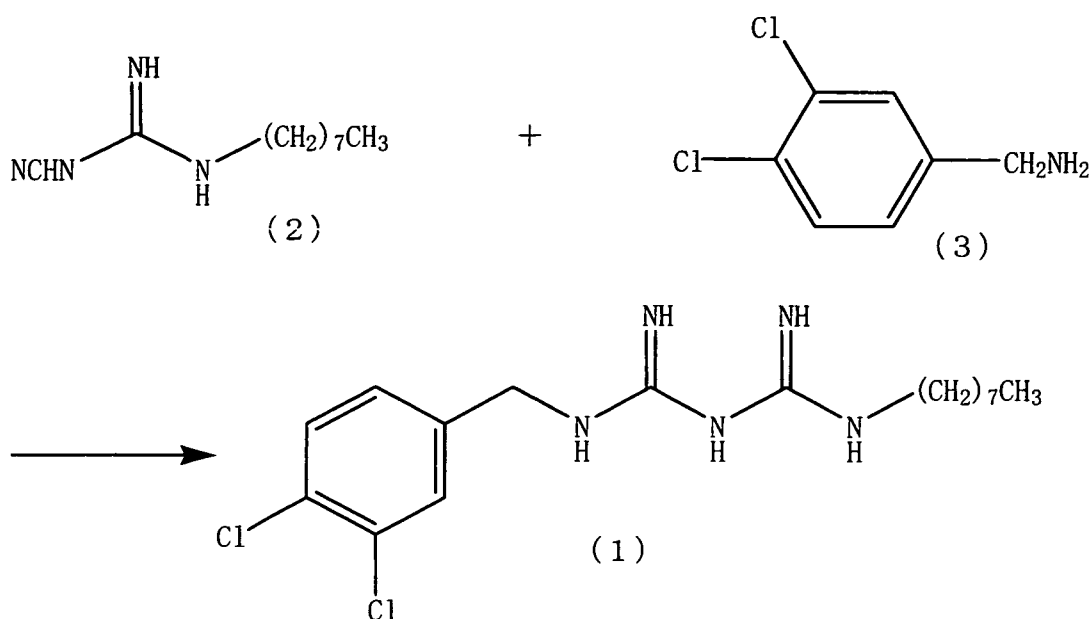
20

所示之3,4-二氯苯甲胺或其鹽，使1-氰基-3-辛基胍或其鹽與3,4-二氯苯甲胺或其鹽反應。

以下說明本發明1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法。

25

反應式-1



10

化合物(1)或其鹽，可藉由使化合物(2)或其鹽與化合物(3)或其鹽於酯系有機溶劑中反應而得。

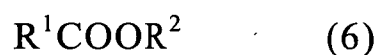
於此使用之酯系溶劑，可舉例如：乙酸丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、乙酸2級丁酯、乙酸3級丁酯、乙酸正戊酯、乙酸異戊酯、丙酸正丙酯、碳酸二乙酯等。

15

該酯系有機溶劑中，以沸點100-140℃左右者為佳。

又，該酯系有機溶劑的種類，以羧酸酯為佳。

本發明方法中，理想之羧酸酯，可舉以通式(6)



20 [式中， R^1 表示 C_{1-3} 之烷基， R^2 表示 C_{4-6} 之烷基]

所示之羧酸酯為例。而通式(6)之羧酸酯之具體例，可舉例如：乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、乙酸2級丁酯、乙酸3級丁酯、乙酸正戊酯、乙酸異戊酯、丙酸正丙酯等，且以乙酸正丁酯更佳。使用如此之羧酸酯時，可以更高產率製造化

合物(1)。

前述反應中，化合物(3)，相對於1莫耳之化合物(2)，通常使用0.5~1莫耳，又以0.8~1.1莫耳為佳，且以0.9~1.0莫耳更佳。

5 又，酯系有機溶劑之使用量，相對於1g之化合物(2)，通常為2~20ml，且以3~10ml為佳，更佳者是5~8ml。

化合物(3)為鹽的形態(酸性鹽)時，以使反應系統內不存在酸為佳。

10 當化合物(3)為自由形式時，以使反應系統內存在酸為佳。

酸之使用量，相對於化合物(3)，為0.5~1.5當量，又以0.8~1當量為佳。

酸可舉例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸；甲酸、乙酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、麩胺酸等有機酸；或前述無機酸與有機酸之混合物等。其中較佳之酸可舉鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸為例，且更佳者可舉鹽酸為例。

20 該反應於加溫下進行，且通常在約50~150℃，且在約100~140℃為佳之溫度進行，並且一般於約0.5~15小時後結束。

在將反應混合物，例如，冷卻後，藉由過濾、濃縮、萃取等分離操作分離粗製反應產物，並藉由管柱層析、再

結晶等常用之純化操作，前述反應式-1中所得之目的化合物可從反應混合物分離純化出來。

化合物(1)之鹽生成為結晶時，該化合物之鹽之純化宜透過如下述之再結晶操作進行，藉此便可提高目的物之純度。再結晶操作係使用再結晶溶劑進行，且再結晶溶劑使用例如水、有機溶劑、或水與有機溶劑之混合物。又有機溶劑以可與水互溶者為佳，其具體例可舉例如：醇類(例如，甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇、1-丁醇、異丁醇等)；以及丙酮、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷、乙腈、二甲亞砜(DMSO)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)等。

具體而言，再結晶操作之進行係將化合物(1)之鹽加入溶劑中，邊攪拌該混合物邊加熱至該再結晶溶劑之沸點範圍，以溶解化合物(1)之鹽，然後將所得之溶液冷卻至預定溫度，再使結晶析出。

如此析出之結晶，藉過濾、離心分離等分離，視需要以少量冷溶劑清洗後，再經乾燥，即可得業經純化之目的化合物。

前述再結晶操作中，用以析出結晶之冷卻步驟的設定溫度，並無特殊限制，但是，例如，以15%乙醇為例，化合物(1)之鹽的15%乙醇溶液，宜冷卻至約40℃以下，且以0~35℃更佳，尤以10~30℃為佳。藉冷卻至前述溫度範圍，即可得高純度之目的化合物。

又，化合物(1)之鹽為鹽酸鹽時，前述再結晶操作之再結晶溶劑宜使用水與乙醇、異丙醇等醇類之混合溶劑。

此外，以前述反應式-1之方法所得之化合物(1)之鹽生成為2鹽酸鹽的結晶時，該結晶可藉由在水或水與有機溶劑混合之溶劑中進行攪拌等處理，輕易地變為1鹽酸鹽。

更具體而言，將溶劑中化合物(1)之2鹽酸鹽，於邊攪拌
5 邊加熱至該溶劑之沸點範圍後，藉冷卻所得之溶液以析出結晶，再將該結晶藉過濾、離心分離等分離並乾燥，可藉此得化合物(1)之1鹽酸鹽。

前述操作中冷卻步驟之溫度設定並無特殊限制，但是，例如，前述已加熱之化合物(1)之2鹽酸鹽溶液，可冷卻
10 至約40℃以下，且以0~35℃為佳，又以10~30℃更佳。

又，將溶液中之化合物(1)之2鹽酸鹽，於不加熱溶解之懸浮狀態下，進行攪拌等處理，再將該結晶藉過濾、離心分離等分離並乾燥，亦可藉此得化合物(1)之1鹽酸鹽。

在此種情況下，化合物(1)之2鹽酸鹽之懸浮液的攪拌溫
15 度，並無特殊限制，但通常約為40℃以下，且以0~35℃為佳，又以10~35℃更佳。

由化合物(1)之2鹽酸鹽得其1鹽酸鹽之前述方法中，以不將化合物(1)之2鹽酸鹽於溶劑中加熱溶解，而於10℃至35℃的水中攪拌之方法為佳。

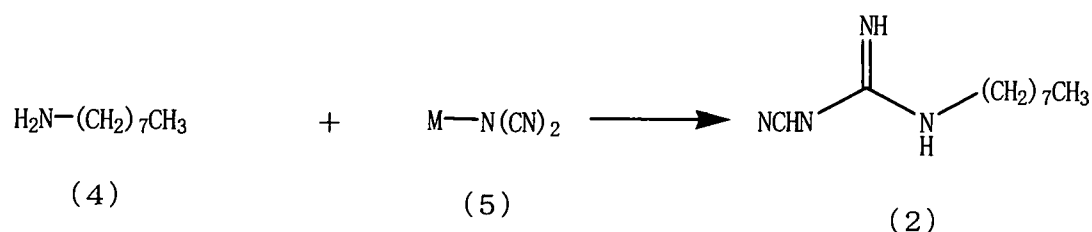
20 該種處理中使用之有機溶劑，以可與水互溶者為佳。其具體例可舉例如：醇類(例如，甲醇、乙醇、1-丙醇、異丙醇、1-丁醇、異丁醇等)；以及丙酮、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷、乙腈、二甲亞砜(DMSO)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)等。

前述處理所得之化合物(1)之1鹽酸鹽中添加有水合物時，於含有乙醇、異丙醇等之醇15%以上，且以30%為佳之醇水溶液中，以0~60℃，又以30~50℃為佳，藉攪拌0.5~4小時，又宜攪拌1~2小時等處理後，可輕易地變為無水物。

5 更具體而言，藉將化合物(1)之1鹽酸鹽·1/2水合物，於30%以上之乙醇水溶液中，以30~50℃攪拌約2小時等處理，可得化合物(1)之1鹽酸鹽·無水物。又，將15%之乙醇水溶液，以40~60℃以上攪拌約2小時等處理，可得化合物(1)之1鹽酸鹽·無水物。

10 本發明中，作為起始原料化合物使用之式(2)之化合物，例如，可藉以如下所示之方法製造。

反應式-2



[式中，M表示鹼金屬]

15 化合物(2)或其鹽，可由以式(4)所示之化合物(以下僅稱化合物(4))或其鹽與以式(5)所示之化合物(以下僅稱化合物(5))或其鹽反應而得。

化合物(5)中合適之鹼金屬，可舉鋰、鈉、鉀等為例。

20 本反應於不活性溶劑中或無溶劑下進行。於此，所使用之不活性溶劑可舉例如：水；苯、甲苯、二甲苯等芳香烴系有機溶劑；二乙基醚、四氫呋喃、二噁烷、單甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等醚系有機溶劑；二氯甲烷、二氯乙

烷、三氯甲烷、四氯化碳等鹵化烴系有機溶劑；甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、3級丁醇、乙二醇等低級醇系有機溶劑；醋酸等脂肪酸系有機溶劑；乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、乙酸2級丁酯、乙酸3級丁酯、乙酸正戊酯、乙酸異戊酯、丙酸正丙酯、碳酸乙酯等酯系有機溶劑；丙酮、甲基乙基酮等酮系有機溶劑；乙腈、吡啶、DMF、DMSO、六甲基磷酸三胺或該等之混合溶劑等。

化合物(4)為鹽的形態(酸性鹽)時，以使反應系統內不存在酸為佳。

10 當化合物(4)為自由形式時，以使反應系統內存在酸為佳。

相對於化合物(4)，酸之使用量為0.5~1.5當量，又以0.8~1當量為佳。

酸可舉例如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸；甲酸、乙酸、丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、麴胺酸等有機酸；或前述無機酸與有機酸之混合物等。又以鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸為

15 佳，且以鹽酸更佳。

相對於1g之化合物(4)，使用前述溶劑時，其使用量，通常為5~20ml，又以8~12ml為佳，且以9~11ml更佳。

該反應之進行，通常是在約50~150℃，且以約70~130℃為佳之溫度下進行，一般於約0.5~40小時後結束。

藉於酯系有機溶劑中，進行前述化合物(4)或其鹽與化合物(5)或其鹽之反應，可連續進行前述反應式-2所示化合物(2)之合成反應，與使用化合物(2)作為原料之前述反應式-1之反應。因此，該等一連串之反應步驟，可在不將化合物(2)或其鹽作為中間體取出的情況下進行，使產率大幅提升。

前述各反應式中使用之原料化合物可為理想之鹽，又各反應中所得之目的化合物亦可形成為理想之鹽。而該等理想之鹽可舉以下之鹽為例。

理想之鹽，即藥學上可容許之鹽，可舉例如：鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽、鎂鹽等)等之金屬鹽、銨鹽、鹼金屬碳酸鹽(例如碳酸鋰、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉍等)、鹼金屬碳酸氫鹽(例如碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)、鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉍等)等無機鹽基之鹽；例如：三(低級)烷基胺(例如三甲胺、三乙胺、N-二異丙基乙胺等)、吡啶、苯并吡啶、哌啶、咪唑、甲吡啶、二甲胺吡啶、二甲胺苯、N-(低級)烷基嗎福林(例如N-甲基嗎福林等)、1,5-二吡雙環[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二吡雙環[5.4.0]十一烷-7(DBU)、1,4-二吡雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)等有機鹽基之鹽；鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸之鹽；甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、乙二酸鹽、丙二酸鹽、丁二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、碳酸鹽、苦味酸鹽、甲磺酸鹽、乙

磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、麩胺酸鹽等有機酸之鹽。

又，於各反應式所示之原料及目的化合物中，也包含其溶劑合物(例如水合物、乙醇化物等)，而理想之溶劑合物為水合物。

- 5 在將反應混合物，例如，冷卻後，藉由過濾、濃縮、萃取等分離操作分離粗製反應產物，並藉由管柱層析、再結晶等常用之純化操作，前述反應式-2中所得之目的化合物可從反應混合物分離純化出來。

發明效果

- 10 依據本發明，不需高溫下反應用之特殊加熱裝置，而使用通用設備於低溫下反應，仍可在短時間內，以安全且簡單之操作，高產率地製造目的化合物，即1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽。又，本發明之優點係藉使用酯系有機溶劑為溶劑，可於同一溶劑中且同一反應容器中進行
- 15 使化合物(4)與化合物(5)反應合成化合物(2)之反應，及化合物(2)與化合物(3)反應合成化合物(1)之反應。此外，本發明之方法中，幾乎不會產生副產物，故可藉施行簡單之純化操作，得到更高純度之1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽。

20 【實施方式】

實施發明之最佳態樣

以下舉參考例、實施例及比較例，使本發明更為清楚。

參考例1 1-氰基-3-正辛基胍

將化合物(4)7.00kg(54.16莫耳)溶解於105公升之乙酸

乙酯中，並使該溶液冷卻至 5°C 以下，再邊攪拌邊將 40°C 以下之濃硫酸 2.66kg (27.12 莫耳)滴入其中。然後，於所得之化合物(4)之 $1/2$ 硫酸鹽的懸浮液中，加入 5.06kg (56.83 莫耳)二氰胺化鈉，並加熱回流該懸浮液 7 小時。之後，將反應液冷卻至 40°C 以下，且於其中加入 70 公升水後，將該溶液加熱至 $80\sim 90^{\circ}\text{C}$ (內溫)，以蒸餾出乙酸乙酯。再將殘留液冷卻至 40°C 以下，並於其中加入 70 公升甲苯，以約 50°C 萃取標題化合物。用 35 公升水將已分離之甲苯層以約 50°C 洗淨後，將該甲苯層冷卻至 10°C 以下，攪拌約 30 分鐘，再分離析出結晶，以 7 公升甲苯洗淨。最後，將所得之結晶以 40°C 乾燥 7.5 小時，得到標題化合物。

產量： 9.11kg (以化合物(4)為基準之產率是 85.7%)。

白色結晶熔點： $69\sim 74^{\circ}\text{C}$ (無明確熔點)。

IR(KBr)光譜： $3439, 3296, 2916, 2164, 1659, 1556, 1160, 718, 572\text{cm}^{-1}$ 。

熱重測定/微差熱分析： 73.5°C (弱)，觀測到之吸熱峰為 77.5°C 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 光譜： $0.88\text{ppm}(\text{t}, \text{J}=6.6\text{Hz}, 3\text{H})$ ， $1.20\sim 1.38\text{ppm}(\text{m}, 10\text{H})$ ， $1.43\sim 1.62\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H})$ ， $3.17\text{ppm}(\text{dd}, \text{J}=6.9\text{Hz}, \text{J}=6.0\text{Hz}, 2\text{H})$ ， $5.60\sim 5.70\text{ppm}(\text{bs}, 2\text{H})$ ， $5.80\sim 5.95\text{ppm}(\text{bs}, 1\text{H})$ 。

參考例2 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·2鹽酸鹽之酸分解

將 1g 之1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·2鹽酸鹽溶解

於15ml乙醇中，回流5小時後，以下述之條件進行HPLC分析，生成有0.91%之1-[N-(3,4-二氯苯甲基)胺甲醯基-3-辛基]胍（保持時間9.84分），與0.22%之1-(N-辛基胺甲醯基)-3-(3,4-二氯苯甲基)胍（保持時間10.54分）。

5 HPLC條件

管柱：YMC AM302 4.6mmI.D.×150mm。

析出液：MeCN/0.05M1-辛烷磺酸鈉水溶液/乙酸=700/300/1。

檢測器：UV254nm。

10 1-[N-(3,4-二氯苯甲基)胺甲醯基-3-辛基]胍之物理性質如下述：

NMR(DMSO- d_6) δ : 0.86(3H、t、 $J=6.0\text{Hz}$)，
1.07-1.35(10H、m)，1.35-1.49(2H、m)，2.95-3.15(2H、m)，
4.12(2H、d、 $J=6.3\text{Hz}$)，6.78-7.40(4H、m)，7.23(1H、dd、
15 $J=2.1\text{Hz}$ 、 $J=8.4\text{Hz}$)，7.46(1H、d、 $J=2.1\text{Hz}$)，7.54(1H、d、
 $J=8.4\text{Hz}$)。

1-(N-辛基胺甲醯基)-3-(3,4-二氯苯甲基)胍之物理性質如下述：

NMR(DMSO- d_6) δ : 0.85(3H、t、 $J=6.6\text{Hz}$)，
20 1.02-1.40(12H、m)，2.89-2.95(2H、m)，4.33(2H、bs)，
5.76-7.00(4H、m)，7.28(1H、dd、 $J=2.1\text{Hz}$ 、 $J=8.1\text{Hz}$)，
7.52(1H、d、 $J=2.1\text{Hz}$)，7.58(1H、d、 $J=8.1\text{Hz}$)。

實施例1 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1鹽酸鹽·
1/2水合物

將化合物(2)9.82g(0.05莫耳)與3,4-二氯苯甲胺10.63g(0.05莫耳)加入49ml之乙酸丁酯中，並回流6小時。接著，將反應液減壓濃縮後，於殘渣中加入12ml水與47ml異丙醇之混合液使之溶解，再於該溶液中滴入10.13g之濃鹽酸。之後，將所得之混合物以28-30℃攪拌30分鐘，濾出析出結晶。最後，將結晶以少量的異丙醇洗淨，得到23.4g(未乾燥狀態)之1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·2鹽酸鹽。又，不乾燥所得之結晶，而使其懸浮於167ml之水中，以25-27℃攪拌懸浮液2小時後，濾出結晶，再用少量的水洗淨後，以40℃乾燥20小時，得到17.05g(81.6%)且純度99.9%之標記化合物。

實施例2 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·2鹽酸鹽

將化合物(4)100g(0.774莫耳)溶解於1公升之乙酸正丁酯中，再於其中邊攪拌邊加入濃硫酸37.6g(0.383莫耳)。然後於所得之化合物(4)之1/2硫酸鹽的懸浮液中，加入二氯胺化鈉68.9g(0.774莫耳)，並加熱回流該懸浮液3小時，冷卻反應液至約20℃後，依序使用各約500ml之(i)5%鹽酸、(ii)5%苛性鈉水溶液、(iii)5%碳酸氫鈉水溶液、及(iv)水，洗淨有機層。

在如此所得之化合物(2)之乙酸正丁酯溶液中，邊攪拌邊加入化合物(3)118.5g(0.673莫耳)，再加入濃鹽酸58.4ml。然後，加熱反應液，於常壓蒸餾出約800ml之乙酸正丁酯後，再將該反應液加熱回流3.5小時，冷卻反應液至約40℃後，於其中加入異丙醇900ml、水100ml及濃鹽酸134ml。之

後，以60~70℃攪拌混合液1小時後，冷卻至10℃以下，並分離析出結晶。最後，使用200ml之異丙醇將所得之結晶洗淨後，以60℃乾燥，得到標題化合物。

產量：243.8g(以化合物(3)為基準之產率是81.3%)。

5 熔點：228.9℃。

IR(KBr)光譜：2920，1682，1634，1337，1035，820，640cm⁻¹。

實施例3 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1鹽酸鹽·1/2H₂O

10 將化合物A之2鹽酸鹽100g(0.225莫耳)加入1公升之15%異丙醇水溶液中，加熱混合液至化合物A溶解後，再冷卻至約35℃，於其中加入晶種0.2g後，以25~35℃攪拌該溶液1小時。之後，冷卻攪拌後之溶液至10℃以下，並分離析出結晶，再以200ml之水洗淨析出結晶，得到濕(wet)結晶。

15 將該濕結晶從1公升之15%異丙醇水溶液再結晶後，以40℃乾燥，得標題化合物之粗結晶。

產量：90.54g(以化合物A之2鹽酸鹽為基準之產率是96.5%)。

純度(HPLC)：99.9%以上。

20 粒度：若為能通過870μm之篩子的大小，即可順利地使用於目的用途上。

熔點：173-174℃。

¹H-NMR(DMSO-d₆)光譜：0.85ppm(t、J=6.8Hz、3H)，1.10-1.50ppm(m、12H)，2.92-3.08ppm(m、2H)，4.33ppm(d、

$J=6.3\text{Hz}$ 、 2H), $6.80\text{-}7.20\text{ppm}$ (bs、 3H), 7.30ppm (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、 1H), $7.48\text{-}7.62\text{ppm}$ (m、 3H), $7.70\text{-}7.90\text{ppm}$ (bs、 0.5H)。

IR(KBr)光譜： 3316 ， 3190 ， 2928 ， 1584 ， 1549 ， 1152 ， 1032 ， 723cm^{-1} 。

- 5 熱重測定/微差熱分析：觀測到 $40\pm 10^{\circ}\text{C}$ ， $90\pm 10^{\circ}\text{C}$ ， $170\pm 5^{\circ}\text{C}$ 等3根吸熱峰。吸熱溫度因組別的不同而稍有變動，但仍觀測到特徵性之3根吸熱峰。

X射線粉末繞射光譜(2θ)： 3.6° 、 7.2° 、 10.9° 、 18.1° 、 25.5° 。

10 實施例4 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1鹽酸鹽· $1/2\text{H}_2\text{O}$

- 將化合物A之2鹽酸鹽的粗結晶 8.92kg 加入15%之乙醇水溶液(純水 114 公升與乙醇 20 公升之混合溶液)中，並加熱回流該混合液至該粗結晶溶解。然後，冷卻所得之溶液至
15 約 40°C ，再於其中加入晶種 90g ，以 $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ 攪拌約2小時，並將該溶液冷卻至約 10°C 後，離心分離析出結晶，再以 40°C 乾燥所得之結晶，得到標題化合物。

產量： 8.15kg (以化合物A之2鹽酸鹽的粗結晶為基準之產率是 97.4%)。

- 20 純度(HPLC)： 99.6% 以上。

熔點： $173\text{-}174^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)光譜： 0.85ppm (t、 $J=6.8\text{Hz}$ 、 3H)， $1.10\text{-}1.50\text{ppm}$ (m、 12H)， $2.92\text{-}3.08\text{ppm}$ (m、 2H)， 4.33ppm (d、 $J=6.3\text{Hz}$ 、 2H)， $6.80\text{-}7.20\text{ppm}$ (bs、 3H)， 7.30ppm (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、

1H), 7.48-7.62ppm(m、3H), 7.70-7.90ppm(bs、0.5H)。

IR(KBr)光譜: 3316, 3190, 2928, 1584, 1549, 1152, 1032, 723cm⁻¹。

熱重測定/微差熱分析: 觀測到40±10°C, 90±10°C, 170
5 ±5°C等3根吸熱峰。吸熱溫度因組別的不同而稍有變動, 但仍觀測到特徵性之3根吸熱峰。

X射線粉末繞射光譜(2θ): 3.6°、7.2°、10.9°、18.1°、25.5°。

實施例5 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1鹽酸鹽·

10 1/2H₂O

將化合物(4)9g(69.64莫耳)溶解於90公升之乙酸正丁酯中, 並冷卻該溶液至10°C以下, 再於其中邊攪拌邊不超過40°C地加入3.35kg(34.16莫耳)之濃硫酸(約4分)。

於所得之化合物(4)之1/2硫酸鹽的懸浮液中, 加入二氯
15 胺化鈉6.2kg(69.64莫耳), 並加熱回流該混合液3小時, 冷卻所得之反應液至約20~40°C後, 依序使用各約45公升之(i)5%苛性鈉水溶液、(ii)5%鹽酸、(iii)5%碳酸氫鈉水溶液、(iv)食鹽水, 洗淨有機層。

冷卻如此所得之化合物(2)之乙酸正丁酯溶液至約15
20 °C, 並於其中邊攪拌邊不超過35°C地加入化合物(3)11.6kg(65.89莫耳), 再加入濃鹽酸6.7kg。然後, 加熱回流所得之溶液, 且約需6.5小時蒸餾出約72公升之溶劑, 再冷卻反應液至約80°C後, 於其中加入異丙醇72公升與純水18kg。接著, 以約60°C加熱攪拌反應液, 使一部份已析出

之結晶再溶解後，於其中以約44~55℃加入濃鹽酸14.1kg，就這樣攪拌混合液1小時。之後，將所得之混合液冷卻至10℃以下，並分離析出結晶。最後，使所得之結晶直接懸浮於54公升之異丙醇中，並以10℃以下攪拌懸浮液約1小時後，分離結晶。又，不乾燥該結晶(2鹽酸鹽)，而加入225公升之純水中，以25-35℃攪拌混合液約2小時後，分離結晶。最後，以45公升之純水洗淨所得之結晶後，於約40℃使用錐形乾燥機進行真空乾燥(15mmHg)，得到標題化合物之粗結晶。

10 產量：21.26kg(以化合物(3)為基準之產率是77.2%)。

實施例6 (純化法)

將化合物A之1鹽酸鹽·1/2H₂O粗結晶19.0kg加入15%之乙醇水溶液(純水179公升與乙醇32公升之混合溶液)中，並加熱(80℃以下)該混合液至該粗結晶溶解後，於加熱狀態下進行過濾。再回流濾液並確認溶解後，冷卻至約35℃，再於其中加入晶種(76g)，需1小時將混合液冷卻至20℃，還需30分鐘冷卻至10℃。接著，離心分離析出結晶，再於分離機上，以純水(42公升)洗淨結晶。最後，以40℃乾燥所得之結晶22小時，得到化合物A之1鹽酸鹽·1/2H₂O。

20 產量：18.34kg(以化合物A之1鹽酸鹽·1/2H₂O的粗結晶為基準之產率是96.5%)。

純度(HPLC)：99.9%以上。

粒度：若為能通過870 μm之篩子的大小，即可順利地使用於目的用途上。

熔點：173-174℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)光譜：0.85ppm(t、 $J=6.8\text{Hz}$ 、3H)，
1.10-1.50ppm(m、12H)，2.92-3.08ppm(m、2H)，4.33ppm(d、
 $J=6.3\text{Hz}$ 、2H)，6.80-7.20ppm(bs、3H)，7.30ppm(d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、
5 1H)，7.48-7.62ppm(m、3H)，7.70-7.90ppm(bs、0.5H)。

IR(KBr)光譜：3316，3190，2928，1584，1549，1152，
1032，723 cm^{-1} 。

熱重測定/微差熱分析：觀測到 $40\pm 10^\circ\text{C}$ ， $90\pm 10^\circ\text{C}$ ， $170\pm 5^\circ\text{C}$ 等3根吸熱峰。吸熱溫度因組別的不同而稍有變動，但
10 仍觀測到特徵性之3根吸熱峰。

實施例7 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1鹽酸鹽

使用乙醇水溶液，調查乙醇之濃度及溫度對化合物A
之1鹽酸鹽· $1/2\text{H}_2\text{O}$ 轉變成無水物(I形晶)之影響。將化合物
A之1鹽酸鹽· $1/2\text{H}_2\text{O}$ 懸浮於30%以上之乙醇水溶液中，於
15 30°C 下2小時後轉變成I形晶，於 25°C 下2小時後混有I形晶，
4小時後轉變成I形晶。又於 20°C 下從2小時後開始混有I形
晶，但即使經過6小時後仍無法完全變成I形晶。

以15%之乙醇水溶液測試，在 35°C 下4小時後僅可混有
I形晶，但提高溫度至 40°C 後即可在2小時內完全變成I形
20 晶。至於10%之乙醇水溶液中，即使將反應溫度提高至 57°C ，
仍無法以6小時轉變。

由以上實驗可知，若懸浮於30%以上之乙醇水溶液
中，並以 30°C - 45°C 攪拌2小時以上，即可完全轉變成無水
晶(I形)。又可知，若懸浮於15%之乙醇水溶液中，於 40°C

下攪拌2小時以上，亦可完全轉變成無水晶(I形)。

(I形晶)：

熔點：177-179℃。

X射線粉末繞射光譜(2 θ)：3.9°、17.5°、21.9°、22.5°。

5 比較例1 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1鹽酸鹽

將200ml之葉加入化合物(2)20g及化合物(3)之鹽酸鹽20.2g中，並加熱回流混合液1.5小時，使反應後之反應液回到室溫，除去葉。接著，於殘渣中加入10%之乙醇水溶液200ml，再加熱混合液，之後，以10%之乙醇液、水，再用
10 異丙醚洗淨，得到粗產物28.1g，再用乙酸乙酯使之再結晶，得到白色稜狀結晶之標記化合物22.1g。

以化合物(2)為基準之產量是53.1%，以化合物(3)為基準之產量是56.9%。

比較例2 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1鹽酸鹽

15 將比較例1中所得之粗產物4g於60ml之15%EtOH中加熱溶解後，冷卻至40℃，並以該溫度攪拌4小時。再濾出已析出之結晶，得到3.6g之標記化合物。

以粗產物為基準之產率是90%。

熔點：白色結晶熔點169-170℃。

20 IR(KBr)光譜：3314，3176，2920，1595，1545，1146，1027，723cm⁻¹。

熱重測定/微差熱分析：觀測到約110±5℃，170±5℃等2根強吸熱峰。吸熱溫度因組別的不同而稍有變動，但仍觀測到特徵性之2根吸熱峰。

比較例3 使用甲苯為反應溶劑時之處理

將辛胺鹽酸鹽 1g(6.0毫莫耳)與 $\text{NaN}(\text{CN})_2$ 0.56g(6.3毫莫耳)於 15ml 之甲苯中回流 2 小時，並於所得之混合物中加入 3,4-二氯苯甲胺 1.2g(5.7毫莫耳)，再回流 2.5 小時。而將所得之反應混合液以下述 HPLC 分析後，除目的物 1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍·1 鹽酸鹽(5.85 分，55%)之外，更包含有 1,5-二辛基雙胍(11.40 分，9%)，1,5-雙(3,4-二氯苯甲基)雙胍(3.46 分，6%)，1-(3,4-二氯苯甲基)-3-氰胍(2.1 分，4%)，1-辛基-3-氰胍(2.60 分，11%)。

10 HPLC 條件

管柱：YMCAM302 4.6mm I.D.×150mm No.188。

析出液：MeCN/0.05M 1-辛烷磺酸鈉水溶液/乙酸 = 700/300/1。

檢測器：UV254nm。

15 【圖式簡單說明】

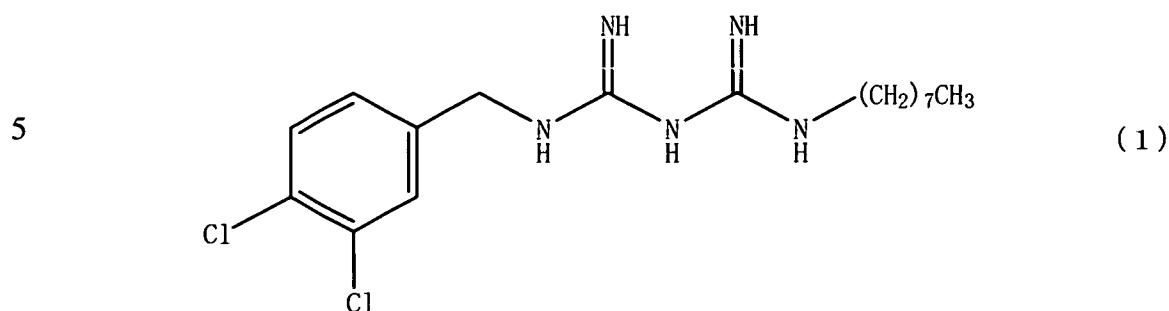
無

【主要元件符號說明】

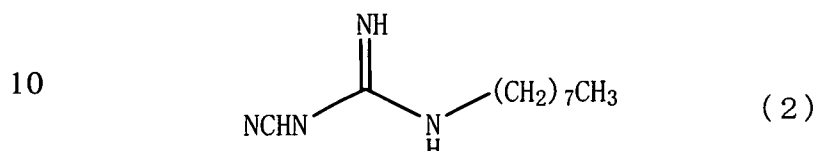
無

十、申請專利範圍：

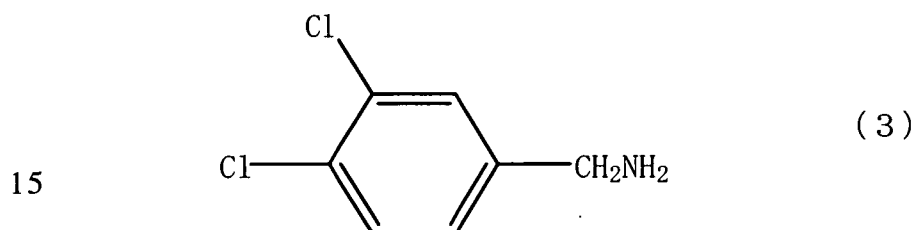
1. 一種 1-(3,4-二氯苯基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法，1-(3,4-二氯苯基)-5-辛基雙胍或其鹽係以式(1)：



所示者，且該製造方法係使以式(2)：



所示之 1-氯基-3-辛基胍或其鹽與以式(3)：

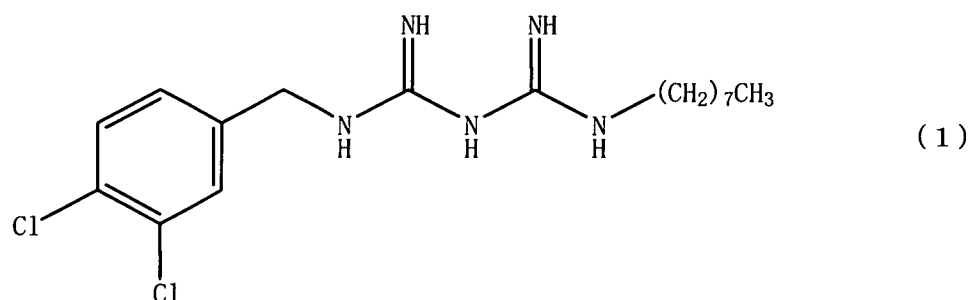


所示之 3,4-二氯苯甲胺或其鹽，於酯系有機溶劑中反應，其中該酯系有機溶劑係選自於由下列者所構成之群組之至少一者：

- 20
- (a) 乙酸丙酯、
 - (b) 丙酸正丙酯、
 - (c) 碳酸二乙酯，及
 - (d) R^1COOR^2 (6)

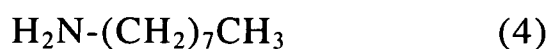
(式中， R^1 表示碳數 1-3 之烷基， R^2 表示碳數 4-6 之烷基)。

2. 如申請專利範圍第1項之製造方法，其中酯系有機溶劑係選自於由乙酸正丁酯、乙酸異丁酯、乙酸2級丁酯、乙酸3級丁酯、乙酸正戊酯、乙酸異戊酯及丙酸正丙酯所構成之群之至少一種溶劑。
- 5 3. 如申請專利範圍第2項之製造方法，其中酯系有機溶劑係乙酸正丁酯。
4. 如申請專利範圍第1~3項中任一項之製造方法，係於酸存在下進行反應。
5. 如申請專利範圍第4項之製造方法，其中酸係選自於由鹽酸、硫酸、磷酸與氫溴酸所構成之群之至少一種。
- 10 6. 一種1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法，1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽係以式(1)：



所示者，且該製造方法包含有以下步驟：

使以式(4)：

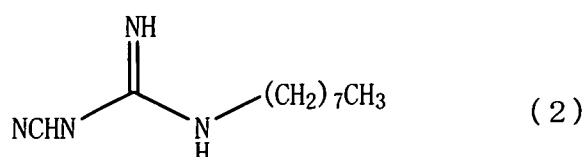


20 所示之正辛胺或其鹽與以式(5)：



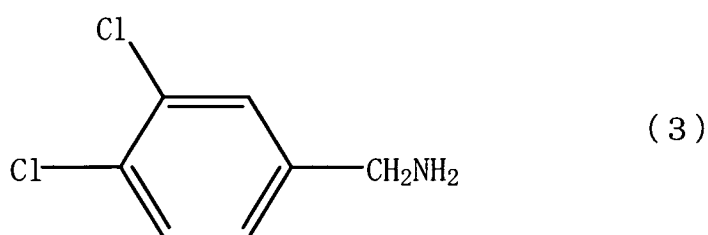
[式中，M表示鹼金屬]

所示之化合物或其鹽，於酯系有機溶劑中反應而得以式(2)：



所示之1-氰基-3-辛基胍或其鹽；及

- 5 使在前述步驟所得之1-氰基-3-辛基胍或其鹽與以式(3)：

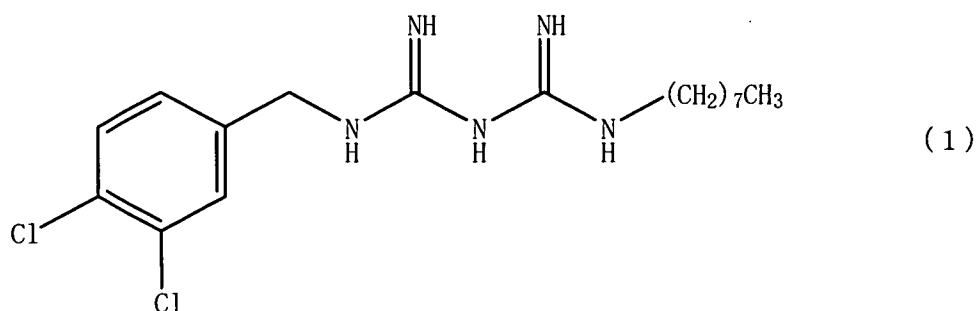


10 所示之3,4-二氯苯甲胺或其鹽，於酯系有機溶劑中反應，其中該酯系有機溶劑係選自於由下列者所構成之群組之至少一者：

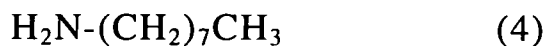
- (a) 乙酸丙酯、
15 (b) 丙酸正丙酯、
(c) 碳酸二乙酯，及
(d) R^1COOR^2 (6)

(式中， R^1 表示碳數1-3之烷基， R^2 表示碳數4-6之烷基)。

7. 一種1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽之製造方法，1-(3,4-二氯苯甲基)-5-辛基雙胍或其鹽係以式(1)：
- 20



所示者，且該製造方法係使以式(4)：

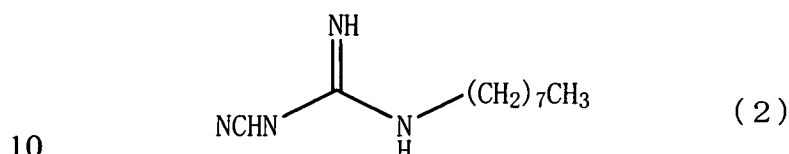


所示之正辛胺或其鹽與以式(5)：

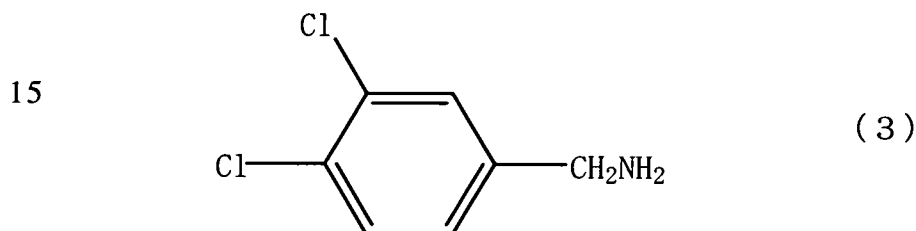


5 [式中，M表示鹼金屬]

所示之化合物或其鹽，於酯系有機溶劑中反應生成以式(2)：



所示之1-氰基-3-辛基胍或其鹽，接著，於不單離1-氰基-3-辛基胍或其鹽之情況下，繼續在反應溶液中加入以式(3)：



所示之3,4-二氯苯甲胺或其鹽，使1-氰基-3-辛基胍或其鹽與3,4-二氯苯甲胺或其鹽反應，其中該酯系有機溶劑係選自於由下列者所構成之群組之至少一者：

- 20
- (a) 乙酸丙酯、
 - (b) 丙酸正丙酯、
 - (c) 碳酸二乙酯，及
 - (d) R^1COOR^2 (6)

(式中， R^1 表示碳數1-3之烷基， R^2 表示碳數4-6之烷基)。