



(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 201700458 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：105112418

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 21 日

(51)Int. Cl. : C07D211/14 (2006.01)

C07C209/26 (2006.01)

C07C211/46 (2006.01)

(30)優先權：2015/04/24 日本

2015-088932

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：村上正行 MURAKAMI, MASAYUKI (JP)；安藝祐一 AKI, YUICHI (JP)；深津大輔 FUKATSU, DAISUKE (JP)；木村健一 KIMURA, KENICHI (JP)；道田誠 MICHIDA, MAKOTO (JP)；濱岡孝治 HAMAOKA, KOJI (JP)

(74)代理人：丁國隆；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 52 頁

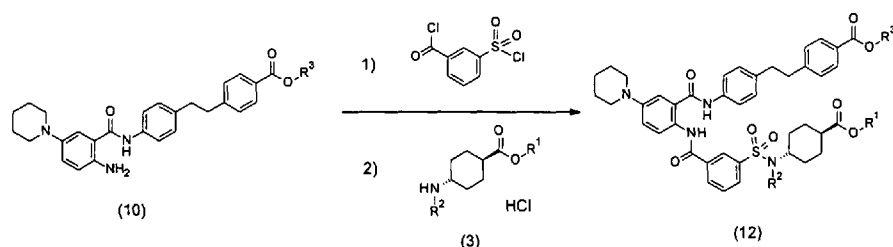
(54)名稱

二羧酸化合物之製法

METHOD FOR PRODUCING DICARBOXYLIC ACID COMPOUND

(57)摘要

本發明之課題係提供一種優異治療藥的優異製造方法。本發明之解決手段係如以下之流程圖所示。



(式中，R¹ 表示 C1-C6 烷基，R² 表示 C1-C6 烷基，R³ 表示 C1-C6 烷基)。

發明摘要

※ 申請案號：105112418

※ 申請日：105.4.21

※ IPC 分類：C07D 21/14 (2006.01)
C07C 209/46 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

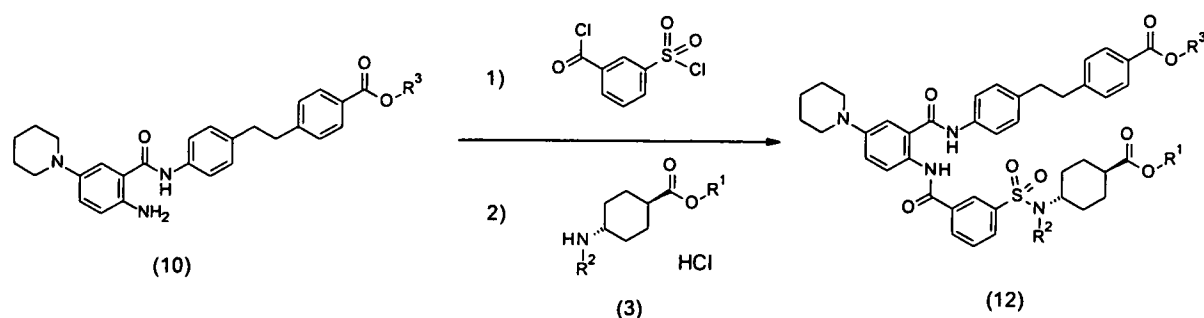
二羧酸化合物之製法

METHOD FOR PRODUCING DICARBOXYLIC ACID COMPOUND

【中文】

本發明之課題係提供一種優異治療藥的優異製造方法。

本發明之解決手段係如以下之流程圖所示。



(式中，R¹表示C1-C6烷基，R²表示C1-C6烷基，R³表示C1-C6烷基)。

【英文】

無。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

二羧酸化合物之製法

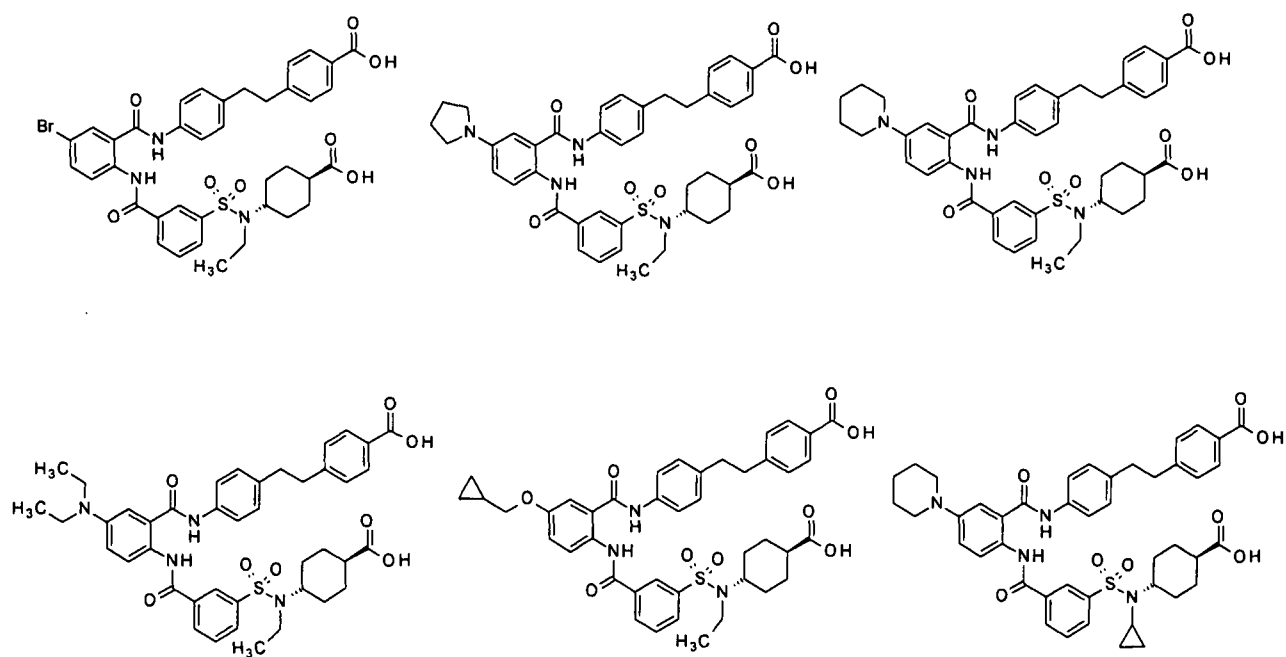
METHOD FOR PRODUCING DICARBOXYLIC ACID COMPOUND

【技術領域】

【0001】本發明係關於二羧酸化合物之有效率的製造方法，可便宜、效率佳地製造高純度的二羧酸化合物。

【先前技術】

【0002】至今，已知用於高血磷症、或高血磷症相關疾病的預防或治療係有用的化合物或其藥理容許鹽，例如，作為這樣的化合物，有WO2014/175317(專利文獻1)所記載之如以下所示的化合物或其藥理容許鹽。



[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0003】

[專利文獻1]WO2014/175317

[專利文獻2]日本專利第4389683號

[專利文獻3]WO2013/062065

[專利文獻4]WO2014/003153

[專利文獻5]W2000/7073934

[專利文獻6]日本專利公開2013-95703

[專利文獻7]日本專利第4389683號

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0004】專利文獻1所揭示之二羧酸化合物的製造方法，若由工業性觀點來看，無法被稱為非常有效率的製造方法，從產率方面、操作性方面而言，亦被認為需要改良。本發明人等持續專心研究而完成本發明。

[解決課題之手段]

【0005】以下說明本發明。

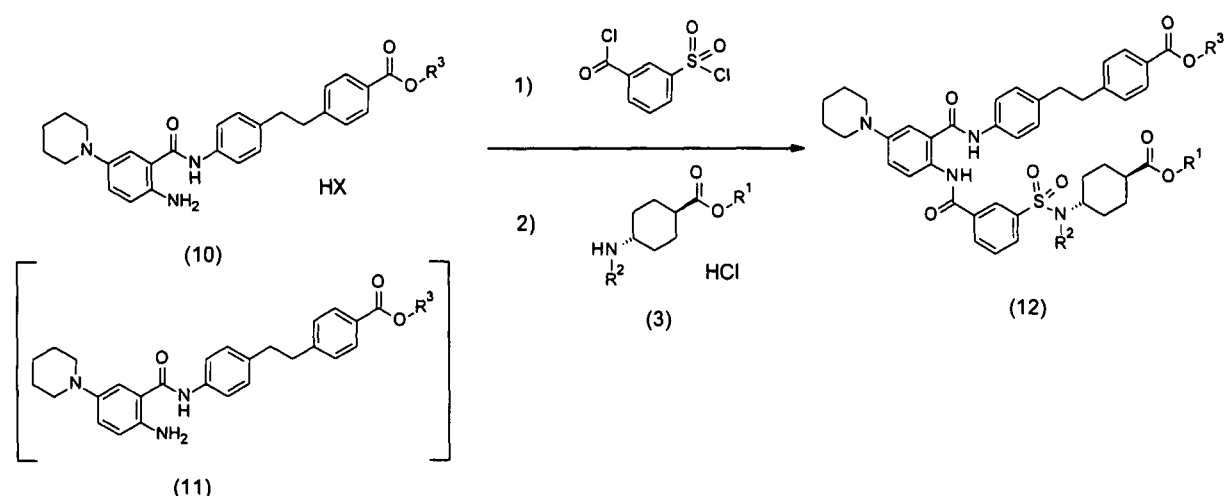
[1]

一種式(13)之化合物或其藥理容許鹽的製造方法，其係式(13)之化合物的製造方法，其包含以下步驟：

(i)

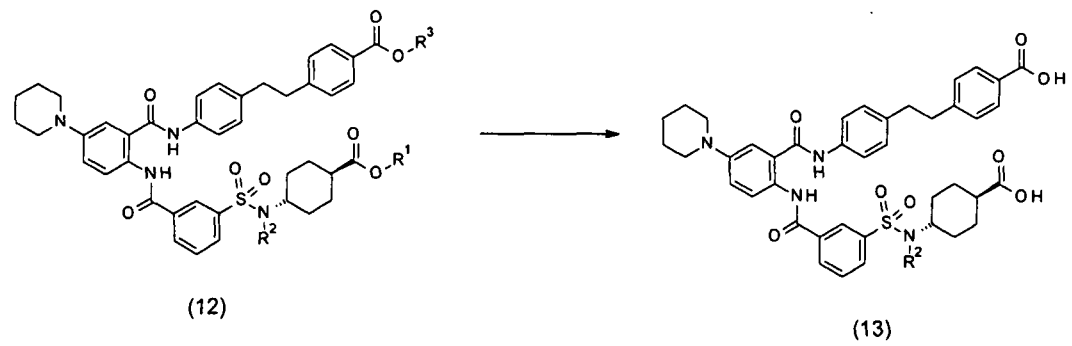
1)在溶劑中，使式(10)之化合物或式(11)之化合物與3-(氯磺醯基)苯甲酸氯化物進行反應而得到縮合體後，

2)在溶劑中、鹼的存在下，使該縮合體與式(3)之化合物進行反應而製造式(12)之化合物的步驟；及



(式中， R^1 表示C1-C6烷基， R^2 表示C1-C6烷基， R^3 表示C1-C6烷基。HX表示酸。)

(ii)使用前步驟所製造之該式(12)之化合物，在鹼性水存在下、溶劑中，使該式(12)之化合物進行水解反應，藉此製造式(13)之化合物的步驟



(式中， R^1 表示C1-C6烷基， R^2 表示C1-C6烷基， R^3 表示C1-C6烷基。)

[2]

如[1]所記載之製造方法，其特徵為，步驟(i)、1)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺、乙腈或乙腈-四氫呋喃，步驟(i)、2)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃或乙腈-四氫呋喃，鹼為三乙胺、二乙基異丙胺、N-甲基咪啉、二甲基苄基胺或碳酸鈉，且進一步添加少量的三甲基氯矽烷(Trimethylsilyl chloride)。

[3]

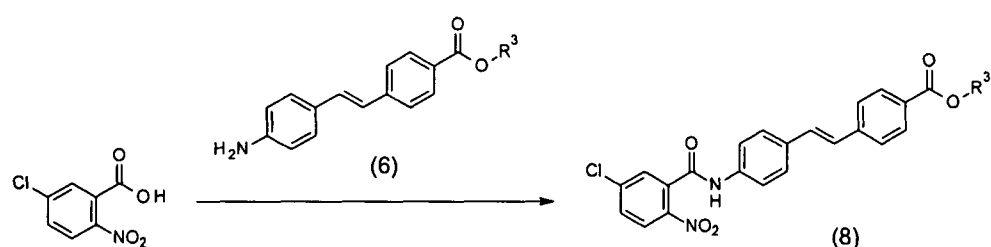
如[1]或[2]所記載之製造方法，步驟(ii)中之鹼性水為氫氧化鈉水溶液，溶劑為N,N-二甲基乙醯胺、甲醇-四氫呋喃(體積比1:0.5~2)或甲醇-乙腈(體積比1:0.5~2)。

【0006】

[4]

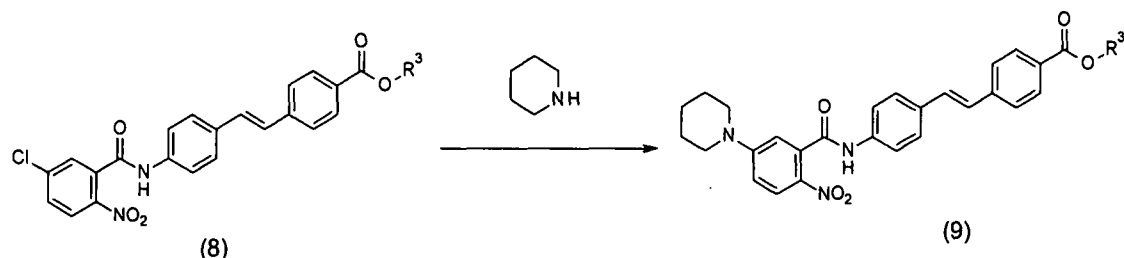
一種式(10)或式(11)之化合物的製造方法，其係選自[1]~[3]之任一項所記載的製造方法中所使用之式(10)之化合物或式(11)之化合物的製造方法，其包含以下步驟：

(i)在溶劑中、鹼的存在下，使式(6)之化合物與5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物進行縮合反應，藉此製造式(8)之化合物的步驟；



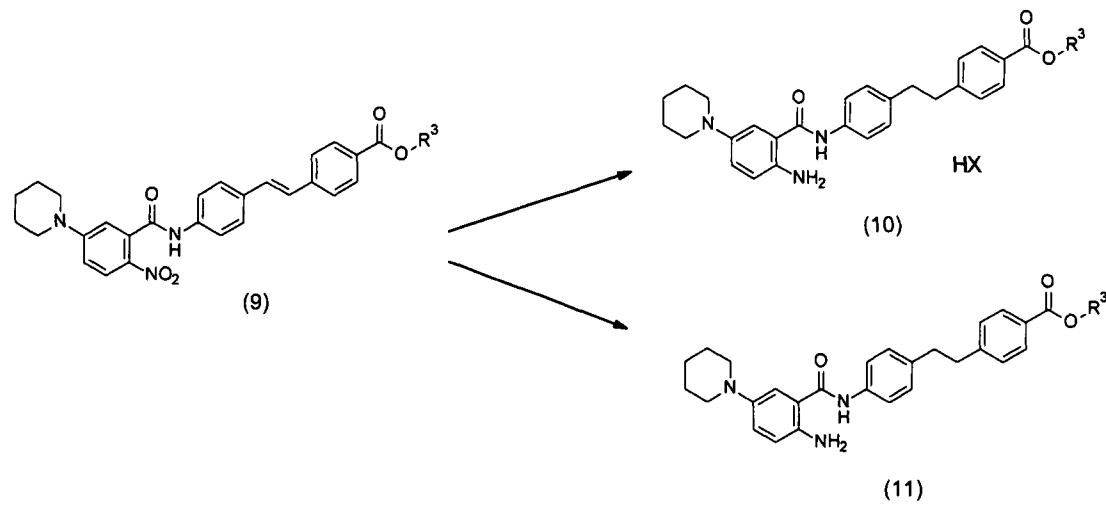
(式中，R³表示C1-C6烷基。)

(ii)使用前步驟所製造之該式(8)之化合物，藉由該式(8)之化合物與哌啶的反應，在溶劑中，使反應進行而製造式(9)之化合物的步驟；及



(式中， R^3 表示C1-C6烷基。)

(iii)使用前步驟所製造之該式(9)之化合物，在溶劑中、觸媒的存在下、氫氣環境下，以酸處理該式(9)之化合物，藉此製造式(10)之化合物的步驟；或使用前步驟所製造之該式(9)之化合物，在溶劑中、觸媒的存在下、氫氣環境下，處理該式(9)之化合物，而製造式(11)之化合物的步驟



(式中， R^3 表示C1-C6烷基。HX表示酸。)

[5]

如[4]所記載之製造方法，步驟(i)中之5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物，為使用亞硫醯氯或草醯氯作為氯化劑、及使用N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺作為觸媒所製造者，縮合反應中之鹼與溶劑，為吡啶、三乙胺或二異丙胺、與四氫呋喃或四氫呋喃-甲苯。

[6]

如[4]或[5]所記載之製造方法，步驟(ii)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺。

[7]

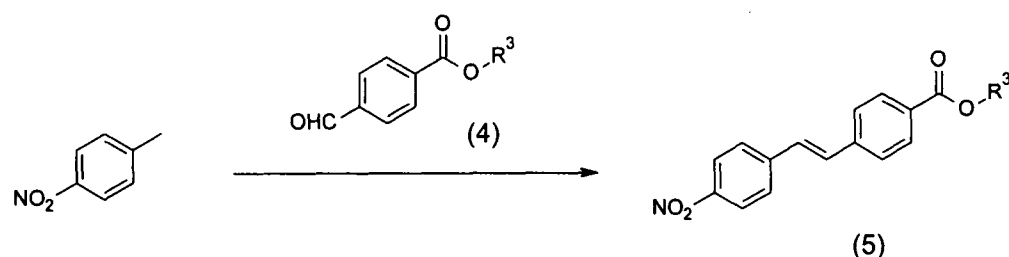
如選自[4]～[6]之任一項所記載之式(10)之化合物的製造方法，步驟(iii)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺、或者N,N-二甲基乙醯胺與乙酸乙酯或甲醇的混合溶劑，觸媒為5%鈀碳，且進一步包含以氯化氫進行處理的步驟。

【0007】

[8]

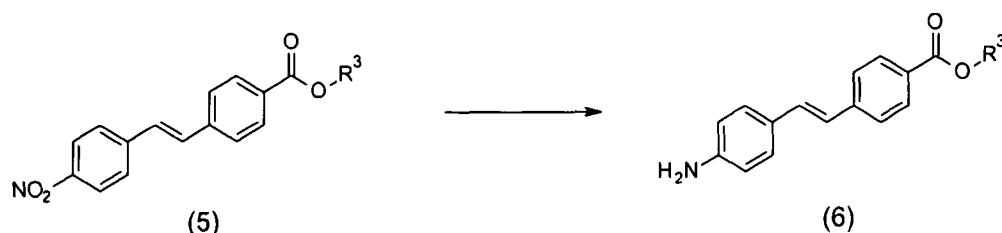
一種式(6)之化合物的製造方法，其係選自[4]～[7]之任一項所記載的製造方法中所使用之式(6)之化合物的製造方法，其包含以下步驟：

(i)在溶劑中、甲酸C1-C6烷酯及鹼的存在下，使式(4)之化合物與1-甲基-4-硝基苯進行反應，藉此製造式(5)之化合物的步驟；及



(式中，R³表示C1-C6烷基。)

(ii)使用前步驟所製造之該式(5)之化合物，在溶劑中、氫化觸媒、觸媒毒的存在下、氫氣環境下，處理該式(5)之化合物，藉此製造式(6)之化合物的步驟



(式中，R³表示C1-C6烷基。)

[9]

如[8]所記載之製造方法，步驟(i)中之溶劑為二甲亞

碱或N,N-二甲基乙醯胺，甲酸C1-C6烷酯為甲酸甲酯，碱為甲醇鈉甲醇溶液。

[10]

如[8]或[9]所記載之製造方法，其步驟(ii)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺，氫化觸媒為3%鉑碳、0.8%鉑-0.3%鉬碳、3%鉑-0.3%鐵碳、或1%鉑-0.1%銅碳，觸媒毒為二甲亞碱。

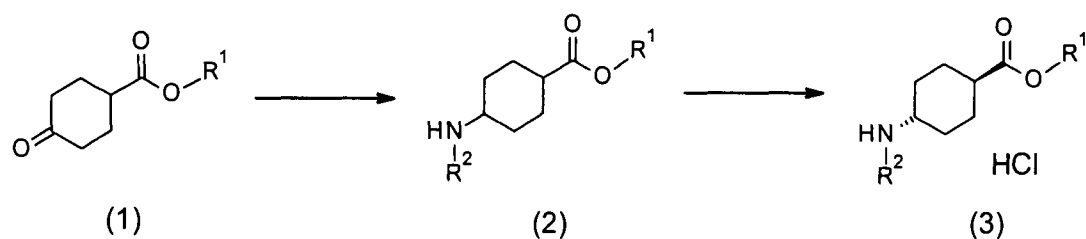
【0008】

[11]

一種式(3)之化合物的製造方法，其係選自[1]~[3]之任一項所記載的製造方法中所使用之式(3)之化合物的製造方法，其包含以下步驟：

(i)在溶劑中、C1-C6烷基胺、鈀觸媒的存在下、氫氣環境下，處理式(1)之化合物而得到式(2)之化合物的步驟；及

(ii)使用前步驟所製造之該式(2)之化合物，在溶劑中、氯化氫的存在下，加熱、處理該式(2)之化合物而得到式(3)之化合物的步驟



(式中， R^1 表示C1-C6烷基， R^2 表示C1-C6烷基。)

[12]

如[11]所記載之製造方法， R^1 為乙基， R^2 為乙基。

[13]

如[11]或[12]所記載之製造方法，(i)中之溶劑為乙醇，C1-C6烷基胺為乙基胺，鈀觸媒為5%鈀碳。

[14]

如選自[11]～[13]之任一項所記載之製造方法，(ii)中之溶劑為二甲苯。

[15]

一種[1]～[3]之任一項所記載之式(13)之化合物或其藥理容許鹽的製造方法，其係以選自[11]～[14]之任一項所記載的製造方法製造式(3)之化合物，使用該式(3)之化合物所致。

[發明之效果]

【0009】依據本發明，能以良好的產率、及以低成本來製造工業上可利用之作爲醫藥品的式(13)之化合物或其鹽。又，本發明提供用於製造式(13)之化合物的製造中間體之良好產率、低花費的製造方法。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

[實施發明之形態]

【0010】以下詳細地說明本發明。

本說明書中，所謂的「鹵素」，係氟、氯、溴或碘之各原子。

本說明書中，所謂的「C1-C6烷基」，係碳數1～6的直鏈或支鏈之烷基，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級丁基、戊基、己基等。

本說明書中，所謂的「C1-C6烷基胺」，係碳數1～6之直鏈或支鏈的烷基胺，例如，甲基胺、乙基胺、丙基胺、異丙基胺、丁基胺、異丁基胺、二級丁基胺、戊基胺、己基胺等。

本說明書中，所謂的「HX」所表示之酸，係如氟化氫、氯化氫、溴化氫、碘化氫之鹵素化氫；硝酸、過氯酸、硫酸、磷酸等之無機酸；如甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸之低級烷烴磺酸；如苯磺酸、p-甲苯磺酸之芳基磺酸；乙酸、蘋果酸、富馬酸、琥珀酸、檸檬酸、抗壞血酸、酒石酸、草酸、馬來酸等之有機酸；及，如甘胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、天冬胺酸之胺基酸，最佳為鹵化氫(特別是氯化氫)。

本說明書中，所謂的「其藥理容許鹽」，係表示可使用作為醫藥的鹽。化合物在具有酸性基或鹼性基的情形中，藉由與鹼或酸進行反應，可成為鹼性鹽或酸性鹽，故表示其鹽。

【0011】作為化合物之藥理上容許的「鹼性鹽」，較佳為如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽之鹼金屬鹽；如鎂鹽、鈣鹽之鹼土類金屬鹽；如N-甲基咪啉鹽、三乙胺鹽、三丁胺鹽、二異丙基乙胺鹽、二環己胺鹽、N-甲基哌啶鹽、吡啶鹽、4-吡咯啉基(pyrrolidino)吡啶鹽、甲吡啶鹽之有機鹼鹽類或如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之胺基酸鹽，較佳為鹼金屬鹽(例如，鈉鹽)。

【0012】作為化合物之藥理上容許的「酸性鹽」，較

佳為如氟化氫酸鹽、鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽之鹵化氫酸鹽；硝酸鹽、過氯酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等之無機酸鹽；如甲磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽、乙磺酸鹽之低級烷烴磺酸鹽；如苯磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽之芳基磺酸鹽；乙酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、馬來酸鹽等之有機酸鹽；及，如甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、天冬胺酸鹽之胺基酸鹽，最佳為鹵化氫酸鹽(特別是，鹽酸鹽)。

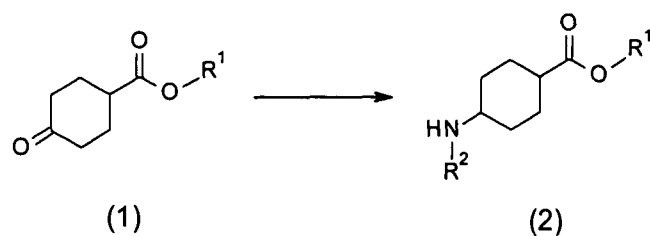
【0013】本發明之化合物或其藥理容許鹽，藉由放置於大氣中或進行再結晶而吸收水分，有吸附水附著或成為水合物之情形。本發明中，亦包含這樣各種的水合物、溶劑合物及結晶多形之化合物。

【0014】本發明之化合物、其藥理容許鹽或其等之溶劑合物，係依據取代基的種類、組合，而可存在順式體、反式體等之幾何異構物、互變異構物，或d體、l體等之光學異構物等之各種異構物，但在未特別限定之情況下，化合物亦包含其等全部的異構物、立體異構物及任意比例之此等異構物及立體異構物的混合物。此等之異構物的混合物，可藉由周知的分割手段進行分離。

【0015】以下，依製造步驟逐一地說明本發明。

【0016】[步驟A]還原胺化反應

【0017】



【0018】(式中， R^1 表示C1--C6烷基， R^2 表示C1-C6烷基。)

本步驟係藉由還原胺化反應，在溶劑中、C1-C6烷基胺、鈀觸媒的存在下、氫氣環境下，將式(1)之化合物進行攪拌而製造式(2)之化合物的步驟。

作為本步驟所使用之溶劑，係C1-C6之直鏈或支鏈之脂肪族醇，例如，甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇、二級丁醇、戊醇、己醇等，較佳為合理地使用對應於作為原料之本酯的 R^1 之醇，較佳為甲醇或乙醇。其所使用之溶劑的量為0.1~10倍重量，較佳為4~6倍重量。

作為本步驟所使用之C1-C6烷基胺，係直鏈或支鏈之烷基胺，例如有，甲基胺、乙基胺、丙基胺、異丙基胺、丁基胺、異丁基胺、二級丁基胺、戊基胺、己基胺等，較佳為甲基胺或乙基胺。其所使用之C1-C6烷基胺的量為1.0~4.0當量，較佳為1.5~2.5當量。

作為本步驟所使用之觸媒，例如可舉出，如鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、鈀-硫酸鋇之鈀類；如氧化鉑、鉑黑之鉑類；如銻-氧化鋁、三苯基膦-氯化銻之銻類；如雷氏鎳之鎳類，較佳為鈀碳，更佳為5%鈀碳(N.E.Chem cat製之PE型或Kawaken Fine Chemicals製M型)。其所使用之鈀觸媒的量，以乾量基準(dry base)計，為0.03~0.8倍

重量，較佳為0.04～0.2倍重量。

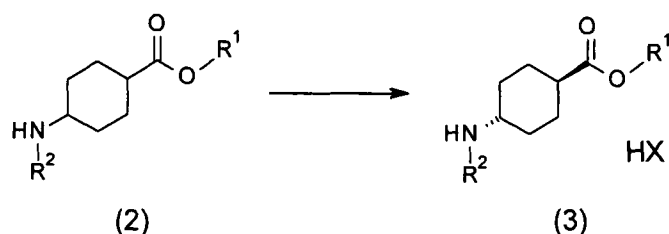
本步驟中之氫所造成的壓力，係例如0.0～1.0MPaG，較佳為0.1～0.5MPaG。

本步驟之反應溫度為0～100℃，較佳為20～60℃，更佳為30～50℃。

本步驟之反應小時為1～14小時，較佳為2～5小時。

【0019】[步驟B]反式體與順式體之分離

【0020】



【0021】(式中， R^1 及 R^2 表示與上述相同之意義。HX表示酸。)

本步驟係在溶劑中、酸存在下，將式(2)之化合物進行加熱、攪拌而製造式(3)之化合物之步驟。

本反應中，藉由添加適量的酸，可加速反應速度，而可減輕作業負擔。又，藉由添加適量的酸，能不藉由晶析或蒸餾等之操作去除由順式體所生成之內醯胺而可將反式體之鹽酸鹽(3)分離，可進一步減輕作業負擔。

再者，作為鹽酸鹽，在分離反式體(3)之際，由於若存在過剩的鹽酸，則內醯胺會混入，結晶會成為潮解性，故調節酸的量是很重要的。

又，因為反式體之鹽酸鹽(3)為鹽且容易溶解於乙腈等之溶劑，故對推進本步驟而言，晶析之際所使用之溶

劑的選擇亦相當重要。

【0022】作為本步驟之反應所使用之溶劑，有1,3,5-三甲苯、二甲苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯等之溶劑，亦可混合幾個溶劑。較佳為1,3,5-三甲苯、二甲苯、甲苯，更佳為二甲苯，二甲苯可為位置異構物或與乙基苯之混合物。其所使用之溶劑的量係相對於(2)之反式體為5~15倍重量之二甲苯，較佳為8~10倍重量。

作為本步驟之反應所使用之酸，有氯化氫、溴化氫、碘化氫、硫酸、磷酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、樟腦磺酸，較佳為氯化氫、溴化氫、碘化氫，更佳為氯化氫，可使用氯化氫之溶解於乙酸乙酯溶液或二噁烷溶液等之非水溶劑者。其所使用之酸的量係相對於(2)之反式體為0.6~1.2當量，較佳為0.7~0.8當量。

作為本步驟之晶析操作時所使用之溶劑，可直接使用反應時的溶劑。較佳為二甲苯與乙酸乙酯之混合溶劑，二甲苯可為位置異構物之混合物。其所使用之溶劑的量係相對於(2)之反式體為5~15倍重量之二甲苯，較佳為8~10倍重量。又，係相對於(2)之反式體為0~11.5倍重量之乙酸乙酯，較佳為5.0~6.5倍重量。

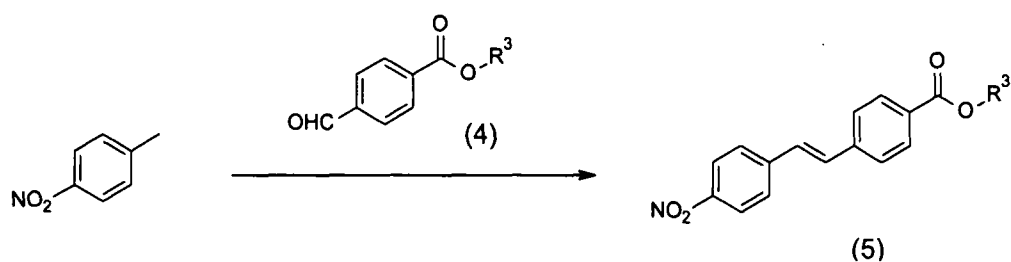
作為本步驟之晶析操作時所使用之酸，有氯化氫、溴化氫、碘化氫、硫酸、磷酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、樟腦磺酸，較佳為氯化氫、溴化氫、碘化氫，更佳為氯化氫，可使用氯化氫之溶解於乙酸乙酯溶液或二噁烷溶液等之非水溶劑者。其所使用之酸的總量係相對於(2)之反式體為1.0~1.2當量，較佳為1.0~1.1當量。

本步驟之反應溫度為 $100 \sim 150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $120 \sim 140^{\circ}\text{C}$ 。

本步驟之反應小時為 $1 \sim 24$ 小時，較佳為 $6 \sim 12$ 小時。

【0023】[步驟 C]

【0024】



【0025】(式中， R^3 表示 C1-C6 烷基。)

本步驟係製造式(5)之化合物的方法，係藉由在溶劑中、甲酸 C1-C6 烷酯及鹼的存在下，將式(4)之化合物、與為便宜原料之 1-甲基-4-硝基苯進行攪拌，而製造式(5)之化合物的方法。本步驟之特徵在於，使如式(4)之化合物般具有酯與醛兩者的化合物與 1-甲基-4-硝基苯進行反應。

本步驟中之 1-甲基-4-硝基苯的使用量為 $0.5 \sim 3.0$ 當量，較佳為 $0.8 \sim 1.2$ 當量。

作為本步驟所使用之溶劑，有二甲亞砜、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、環丁砜、N,N'-二甲基伸丙基尿素，較佳為二甲亞砜、N,N-二甲基乙醯胺。其所使用之溶劑的量為 2 倍重量至 50 倍重量，較佳為 5 倍重量至 30 倍重量，更佳為 8 倍重量至 20 倍重量。

本步驟所使用之所謂的甲酸 C1-C6 烷酯，係包含甲酸

與 C1-C6 烷醇之酯，較佳為合理地使用對應於作為原料之本酯的 R^3 之醇，有甲酸甲酯、甲酸乙酯、甲酸丙酯、甲酸異丙酯等，較佳為甲酸甲酯。其所使用之甲酸 C1-C6 烷酯的量為 1 當量至 10 當量，較佳為 1.5 當量至 4 當量。本步驟中，藉由添加甲酸 C1-C6 烷酯，能以高產率進行反應，故為重要。

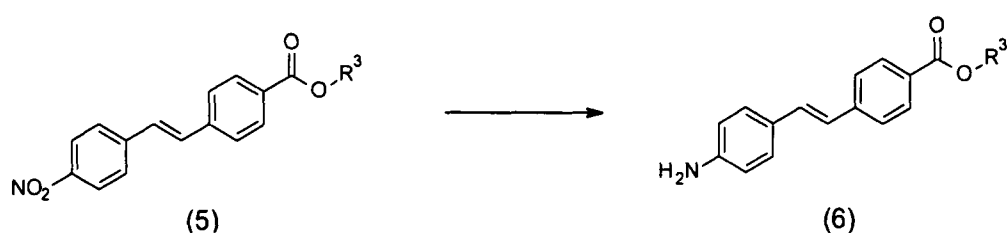
作為本步驟所使用之鹼，合理而言係使用對應於作為原料之本酯的 R^3 之醇的醇化物，例如，較佳為甲醇鈉、甲醇鉀、甲醇鋰等之鹼金屬鹽。再者，較佳為甲醇鈉，宜為甲醇鈉甲醇溶液。其所使用之鹼的量為 0.5 當量至 3 當量，較佳為 1.2 當量至 2.5 當量。

本步驟之反應溫度為 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ ，較佳為 $10 \sim 30^\circ\text{C}$ 。

本步驟之反應小時為 $0.5 \sim 20$ 小時，較佳為 $0.5 \sim 5$ 小時。

【0026】[步驟 D]

【0027】



【0028】(式中， R^3 表示 C1-C6 烷基。)

本步驟，係藉由在溶劑中、氫化觸媒、觸媒毒的存在下、氫氣環境下，將式(5)之化合物進行攪拌而製造式(6)之化合物的步驟。本步驟之特徵在於，在雙鍵的存在下，可選擇性的僅將硝基進行氫化。

作為本步驟所使用之溶劑，有N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、N,N'-二甲基伸丙基尿素，較佳為N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺。其所使用之溶劑的量為5～30倍重量，較佳為6～15倍重量。

作為本步驟所使用之氫化觸媒，有鉑碳，此鉑碳可包含鐵、銅、鉬。較佳為0.5～5%鉑碳，更佳為0.8～3%鉑碳，更佳可使用0.8%鉑-0.3%鉬碳(BASF公司製)、3%鉑-0.3%鐵碳(Evonik公司製)、或1%鉑-0.1%銅碳(Evonik公司製)。其所使用之氫化觸媒的量，以乾量基準計，為0.005～0.5倍重量，較佳為0.02～0.3倍重量。

本步驟所使用之觸媒毒係二甲亞碲，所使用之量為0.02～0.5倍重量，較佳為0.03～0.2倍重量。

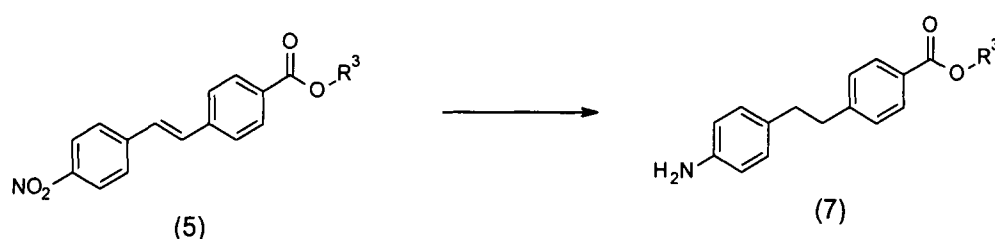
本步驟之反應壓力為0～1.0MPaG，較佳為0～0.5MPaG。另一方面，亦可使用甲酸銨等之氫源。

本步驟之反應溫度為0～150℃，較佳為20～100℃，更佳為30～60℃。

本步驟之反應小時為0.5～30小時，較佳為1～6小時。

【0029】[步驟E]

【0030】



【0031】(式中，R³表示C1-C6烷基。)

本步驟，係藉由還原反應，在溶劑中、鈀觸媒的存在下、氫氣環境下，將式(5)之化合物進行攪拌，而製造式(7)之化合物的步驟。

作為本步驟所使用之溶劑，有N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、N,N'-二甲基伸丙基尿素，較佳為N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺。其所使用之溶劑的量為3～30倍重量，較佳為5～15倍重量。

作為本步驟所使用之觸媒，例如可舉出如鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、鈀-硫酸鋇之鈀類；如氧化鉑、鉑黑之鉑類；如銻-氧化鋁、三苯基磷-氯化銻之銻類；如雷氏鎳之鎳類，較佳為鈀碳，更佳為5%鈀碳。其所使用之鈀觸媒的量為0.03～0.8倍重量，較佳為0.04～0.2倍重量。

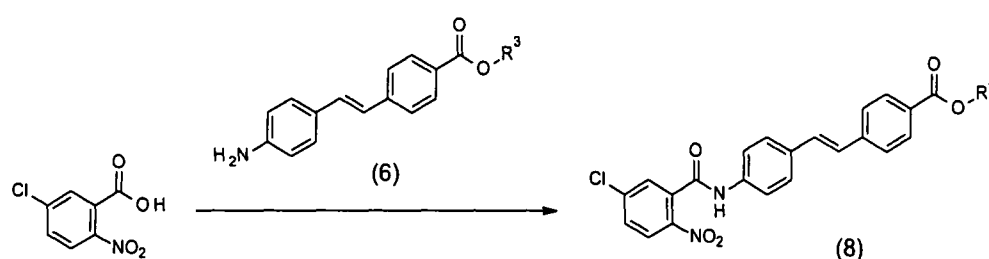
本步驟係在以氫所造成之氣體環境下進行，但例如，其反應壓力為0.0～1.0MPaG，較佳為0.1～0.5MPaG。

本步驟之反應溫度為0～150℃，較佳為20～100℃，更佳為30～50℃。

本步驟之反應小時為1～14小時，較佳為2～5小時。

【0032】[步驟F]

【0033】



【0034】(式中， R^3 表示C1-C6烷基。)

本步驟係將式(6)之化合物，藉由與為便宜原料之由5-氯-2-硝基苯甲酸所得之5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物的縮合反應，在溶劑中進行攪拌，而製造式(8)之化合物的步驟。式(8)之化合物亦可不分離而用於接下來的步驟。

5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物係藉由在溶劑中、5-氯-2-硝基苯甲酸及氯化劑在觸媒的存在下，進行攪拌所合成。

合成酸氯化物的步驟中所使用之5-氯-2-硝基苯甲酸係相對於縮合步驟所使用之(6)為0.9～2.0當量，較佳為1.0～1.2當量。

合成酸氯化物的步驟中所使用之氯化劑係亞硫醯氯、草醯氯、氯化磷醯基，較佳為亞硫醯氯、草醯氯，其使用量為1.0～10當量，較佳為1.0～2.0當量。

合成酸氯化物的步驟中所使用之觸媒係N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺，其使用量為0.001倍重量至0.1倍重量，較佳為0.005倍重量至0.03倍重量。

合成酸氯化物的步驟中所使用之溶劑，只要是不會妨礙反應的溶劑則未被特別限定，但可舉出如甲苯之芳香族烴類、如乙酸乙酯之酯類、如四氫呋喃之醚類、如環己烷之脂肪族烴類、如乙腈之腈類，較佳為甲苯、乙酸乙酯、四氫呋喃、乙腈，更佳為甲苯、乙酸乙酯，其使用量為3～10倍重量。

合成酸氯化物的步驟之反應溫度為30～110℃，較佳為50～70℃。

合成酸氯化物的步驟之反應小時為0.5～24小時，較佳為1～5小時。

縮合步驟所使用之鹼係三乙胺、二乙基異丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基哌啶、二甲基苄基胺、1,8-二吡雙環[5.4.0]十一-7-烯、吡啶、2,6-二甲基吡啶，較佳為吡啶、三乙胺、二異丙基胺，其使用量為1.1~10當量，較佳為1.5~3.0當量。

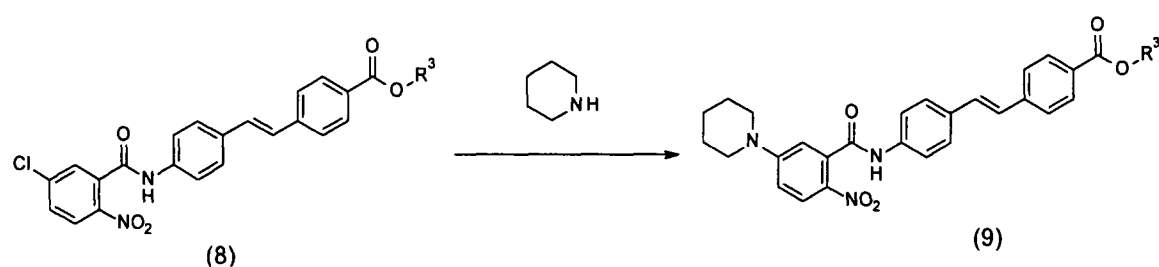
縮合步驟所使用之溶劑，只要是不會妨礙反應的溶劑則被未特別限定，但可舉出如甲苯之芳香族烴類、如乙酸乙酯之酯類、如四氫呋喃之醚類、如環己烷之脂肪族烴類、如乙腈之腈類，較佳為四氫呋喃、乙腈、乙酸乙酯、甲苯及其等之混合溶劑，更佳為四氫呋喃、四氫呋喃-甲苯。

縮合步驟之反應溫度為0~100℃，較佳為10~60℃。

縮合步驟之反應小時為0.5~24小時，較佳為1~5小時。

【0035】[步驟G]

【0036】



【0037】(式中，R³表示C1-C6烷基。)

本步驟係將式(8)之化合物，藉由與哌啶之反應，在溶劑中進行攪拌，而製造式(9)之化合物的步驟。

本步驟所使用之哌啶量為1~10當量，較佳為3~5當量。

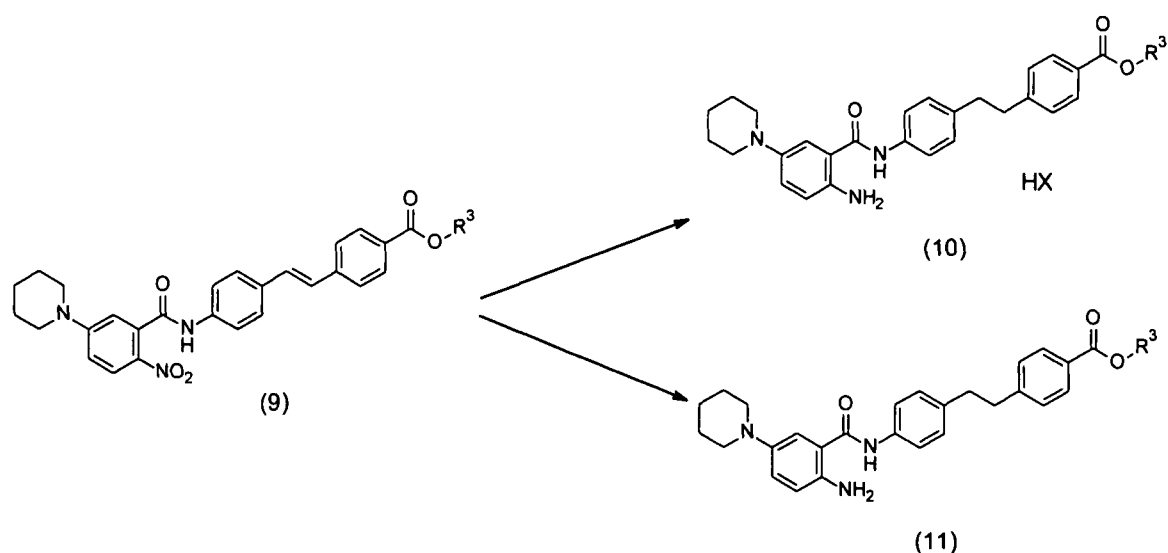
本步驟之反應溫度為 $80 \sim 150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $90 \sim 110^{\circ}\text{C}$ 。

本步驟所使用之溶劑係 N,N-二甲基乙醯胺或 N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、N,N'-二甲基伸丙基尿素、二甲亞碸，較佳為 N,N-二甲基乙醯胺或 N,N-二甲基甲醯胺，其使用量為 3 倍重量至 30 倍重量，較佳為 5 倍重量至 20 倍重量，更佳為 8 倍重量至 15 倍重量。

本步驟之反應小時為 1 ~ 24 小時，較佳為 2 ~ 6 小時。

【0038】[步驟 H]

【0039】



【0040】(式中， R^3 表示 C1-C6 烷基。HX 表示酸。HX 表示酸。)

本步驟係藉由還原反應，在溶劑中、觸媒的存在下、氫氣環境下，將式(9)之化合物進行攪拌而製造式(11)之化合物的步驟；或藉由還原反應，在溶劑中、觸媒的存在下、氫氣環境下，將式(9)之化合物進行攪拌，並與適當的酸進行處理，而製造式(10)之化合物的步驟。

作為本步驟所使用之溶劑，有N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、N,N'-二甲基伸丙基尿素等之極性溶劑單獨或此等極性溶劑與乙酸乙酯或甲醇的混合溶劑，較佳為N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺單獨之極性溶劑或此等之極性溶劑與乙酸乙酯或甲醇的混合溶劑，更佳為N,N-二甲基乙醯胺單獨或與乙酸乙酯、甲醇之混合溶劑。其混合比率係相對於極性溶劑1，乙酸乙酯或甲醇為9倍重量以下，較佳為1~5倍重量，更佳為1~2倍重量。其所使用之溶劑的量為3~30倍重量，較佳為5~15倍重量，更佳為10~15倍重量。

作為本步驟所使用之觸媒，例如，如鈀-碳、鈀黑、氫氧化鈀、鈀-硫酸鋇之鈀類；如氧化鉑、鉑黑之鉑類；如銻-氧化鋁、三苯基膦-氯化銻之銻類；如雷氏鎳之鎳類，較佳為鈀-碳，更佳為5%鈀碳。其所使用之鈀觸媒的量為0.03~0.8倍重量，較佳為0.05~0.2倍重量。

本步驟係在氫氣環境下進行，但例如，其反應壓力為0.0~1.0MPaG，較佳為0.1~0.5MPaG。

本步驟之反應溫度為0~150℃，較佳為20~100℃，更佳為40~70℃。

本步驟之反應小時為1~24小時，較佳為1~5小時。

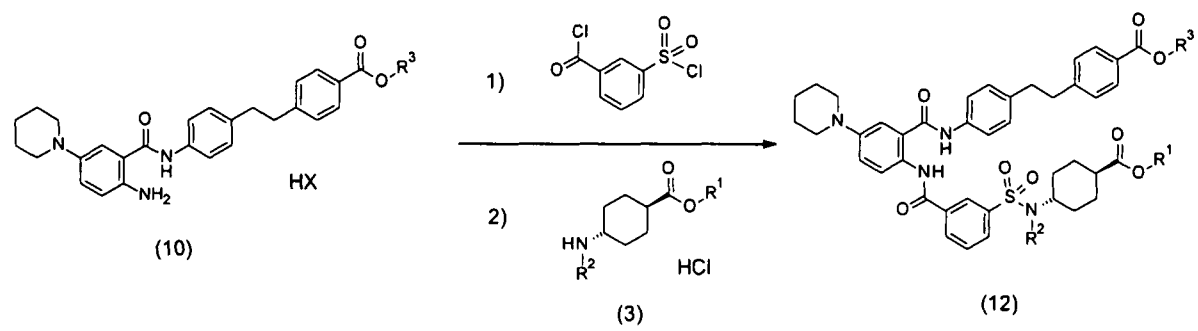
作為本步驟之後處理，藉由去除觸媒後進行適當的處理，可得到為結晶之與酸之鹽、或游離之胺。

作為本步驟之後處理中所使用之酸，有氯化氫、溴化氫、碘化氫、硫酸、磷酸、甲磺酸、對-甲苯磺酸、樟

腦磺酸，較佳為氯化氫、溴化氫、碘化氫，更佳為氯化氫，可使用氯化氫之、溶解於乙酸乙酯溶液或二噁烷溶液等之非水溶劑者。其所使用之酸的量為0.8～2.0當量，較佳為1～1.2當量。

【0041】[步驟 I]

【0042】



【0043】(式中，R¹表示C1-C6烷基，R²表示C1-C6烷基，R³表示C1-C6烷基。HX表示酸。)

本步驟係將式(10)之化合物與另外調製之3-(氯磺醯基)苯甲酸氯化物在溶劑中進行攪拌，將藉由醯胺化反應所得之中間體(本中間體亦可分離成鹽酸鹽)與式(3)之化合物在溶劑中進行攪拌，使磺醯胺化反應進行，藉此製造式(12)之化合物的步驟。

式(10)之化合物可直接使用，也可使用(11)，視需要亦可作成(11)之溶液使用。

用於醯胺化反應之3-(氯磺醯基)苯甲酸氯化物為0.8～1.5當量，較佳為1.0～1.2當量。

用於醯胺化反應之溶劑係N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、N,N'-二甲基伸丙基尿素、二甲亞砷、乙腈、乙腈

-四氫呋喃，較佳為N,N-二甲基乙醯胺、乙腈、乙腈-四氫呋喃，其使用量為5~30倍重量，較佳為8~20倍重量，更佳為15~18倍重量。

醯胺化反應之反應溫度為0~60℃，較佳為10~40℃，更佳為10~30℃。

醯胺化反應之反應小時為0.5~24小時，較佳為1~5小時。

用於磺醯胺化反應之式(3)之化合物的使用量為1.0~3.0當量，較佳為1.1~2.0當量。

用於磺醯胺化反應之溶劑係N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、N,N'-二甲基伸丙基尿素、二甲亞砷、四氫呋喃、乙腈-四氫呋喃，較佳為N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃、乙腈-四氫呋喃，其使用量為3~30倍重量，較佳為8~20倍重量，更佳為15~18倍重量。

使用於磺醯胺化反應之三甲基氯矽烷的量為0.5~1.2當量，較佳為0.7~1.0當量。藉由使用三甲基氯矽烷可使產率提升。

使用於磺醯胺化反應之鹼，有三乙胺、二乙基異丙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、N-甲基哌啶、二甲苄胺、1,8-二吡雙環[5.4.0]十一-7-烯、吡啶、2,6-二甲基吡啶、碳酸銨、碳酸鉀，較佳為三乙胺、二乙基異丙胺、N-甲基哌啶、二甲苄胺、碳酸銨，其使用量為3~10當量，較佳為4~7當量。

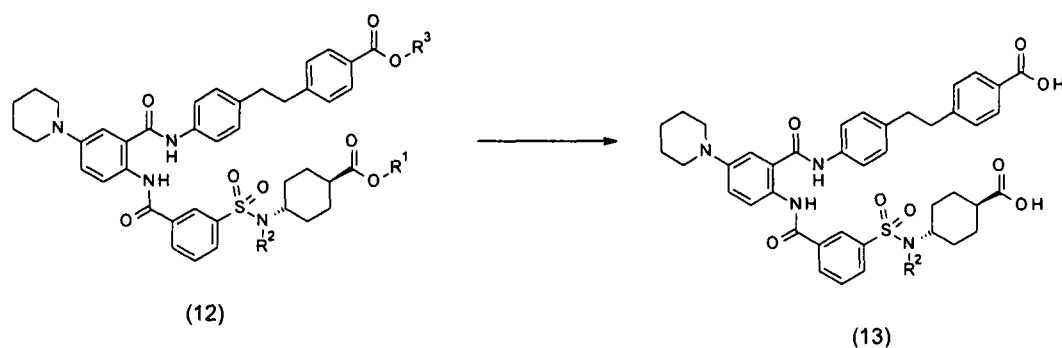
磺醯胺化反應之反應溫度為0~30℃，較佳為5~

20℃。

磺醯胺化反應之反應小時為0.5～24小時，較佳為1～6小時。

【0044】[步驟J]

【0045】



【0046】(式中， R^1 表示C1-C6烷基， R^2 表示C1-C6烷基， R^3 表示C1-C6烷基。)

本步驟係藉由在鹼性水存在下、溶劑中，將式(12)之化合物進行攪拌，使水解反應進行，而製造式(13)之化合物的步驟。

本步驟中使用之鹼性水，有氫氧化鈉水溶液、氫氧化鉀水溶液、氫氧化鋰水溶液、氫氧化鋇水溶液，較佳為氫氧化鈉水溶液，其使用量為2.1～10當量，較佳為3～5當量，其水溶液的濃度為1～10當量，較佳為3～5當量。

本步驟之溶劑，有N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、1,3-二甲基-2-四氫咪唑酮、N-甲基吡咯啉酮、N,N'-二甲基伸丙基尿素、二甲亞砷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲基-2-丙醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙腈單獨或此等之混合溶劑，較佳為N,N-二甲基乙醯胺

、N,N-二甲基甲醯胺、甲醇、甲醇-四氫呋喃、甲醇-乙腈，更佳為N,N-二甲基乙醯胺、甲醇-四氫呋喃(體積比1:0.5~2)、甲醇-乙腈(體積比1:0.5~2)。其所使用之溶劑的量為3~30倍重量，較佳為5~15倍重量，更佳為8~15倍重量。

反應溫度為0~100℃，較佳為20~60℃，更佳為40~60℃。

反應小時為2~24小時，較佳為3~8小時。

【0047】各步驟中之各化合物係游離體或被分離、純化成其鹽。其分離、純化中，係藉由萃取、分別結晶化、各種層析等，通常的有機合成化學中之操作而進行。

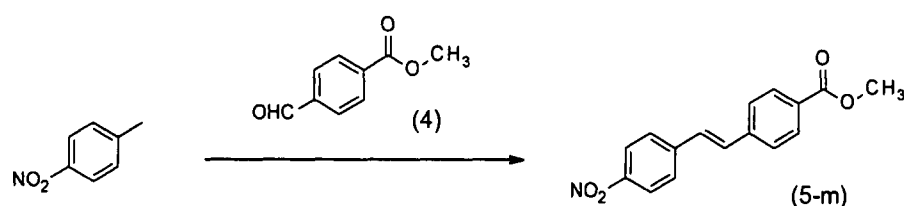
[實施例]

接著，舉出實施例詳細地說明本發明，但本發明不受此等之任何限定。

作為核磁共振(NMR)中之內部標準物質，係使用四甲基矽烷，表示多重性的簡稱係顯示為s=單峰(singlet)、d=雙重峰(doublet)、t=三重峰(triplet)、q=四重峰(quartet)、m=多重峰(multiplet)、及br s=寬單峰(broad singlet)。

【0048】(實施例1)

4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯(5-m)

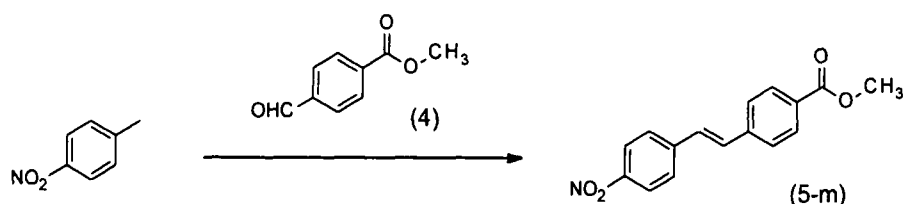


將4-甲醯基苯甲酸甲酯15.00Kg(0.091kmol)、1-甲基

-4-硝基苯 12.53Kg(1.0當量)的 N,N-二甲基乙醯胺 56.4L 溶液進行抽真空後，添加甲酸甲酯 11.00Kg(2.0當量)，於內溫 14~23℃ 花費約 1 小時將本溶液滴下至經在氮氣環境下抽真空之 28% 甲醇鈉 甲醇溶液 26.44Kg(1.5當量)的 N,N-二甲基乙醯胺 141.0Kg 溶液中，並以經抽真空之 N,N-二甲基乙醯胺 14.1Kg 清洗。於同溫度攪拌 2.25 小時後，以同溫度花費 10 分鐘滴下經抽真空之乙酸 8.30Kg(1.5當量)。於 21~25℃ 花費約 0.5 小時滴下經抽真空之水 75L。以同溫度攪拌整晚後，過濾析出之結晶，依序以經脫氣之 N,N-二甲基乙醯胺與水的 3:1 混合溶劑 81.5L、水 81.5L 進行洗淨。將所得之濕結晶以外溫 60℃ 在減壓下進行乾燥，得到 4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯 21.44Kg(產率 82.8%)。熔點 195.4℃。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ: 3.865 (3H, s), 7.579 (1H, d, J=14.0 Hz), 7.621 (1H, d, J=14.0 Hz), 7.817 (2H, dd, J=2.0, 6.5 Hz), 7.920 (2H, ddd, J=2.5, 4.5, 9.5 Hz), 7.995 (2H, ddd, J=2.5, 4.5, 9.5 Hz).

【0049】(實施例 2)

4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯 (5-m)

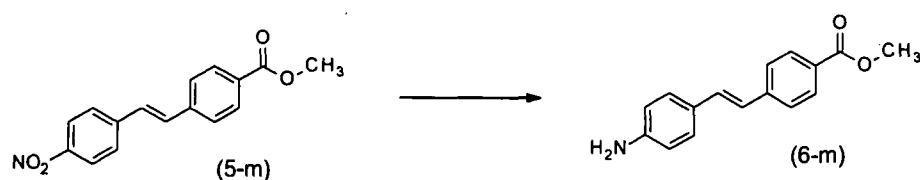


將 1-甲基-4-硝基苯 4.17g(30.45mmol)、4-甲醯基苯甲酸甲酯 5.5g(1.1當量)、甲酸甲酯 3.73mL(2.0當量)溶解於 N,N-二甲基乙醯胺 50mL，於內溫 20~25℃ 花費約 1 小時

將經 N,N-二甲基乙醯胺 20mL 稀釋之 28% 甲醇鈉 甲醇溶液 8.81g (1.5 當量) 滴下至此溶液中，滴下後，以 N,N-二甲基乙醯胺 5mL 清洗。於同溫度攪拌 1 小時後，花費 30 分鐘滴下乙酸 2.61mL (1.5 當量)。於 20 ~ 25℃ 花費約 1 小時將亞硫酸氫鈉 0.5g 的水 25mL 溶液滴下至此反應液中。以同溫度攪拌 1.5 小時後，過濾析出之結晶，依序以 N,N-二甲基乙醯胺與水的 3 : 1 混合溶液 35mL、水 25mL 進行洗淨。將所得之濕結晶以外溫 60℃ 在減壓下進行乾燥，得到標題化合物 7.68g (產率 89.0%)。

【0050】(實施例 3)

4-[(E)-2-(4-氨基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯 (6-m)



在氮氣環境下，添加實施例 1 所製造之 4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯 10.54Kg (0.037kmol 基準)、N,N-二甲基乙醯胺 69.4Kg、3% 鉑-0.3% 鐵碳 (Evonik 公司製，58.9% 濕分物) 0.57Kg、二甲亞碸 0.58Kg，取代成氫氣環境後，在 0.5MPaG 氫加壓下，以 12 ~ 58℃ 攪拌約 4.5 小時。

取代成氮氣環境後，冷卻至約 25℃ 為止，靜置整晚。加熱至內溫 55℃ 為止後，過濾觸媒。將觸媒以 N,N-二甲基乙醯胺 29.7Kg 洗淨後，合併濾洗液。將本液加熱至內溫約 60℃，於同溫度花費約 1 小時滴下經脫氣之自來水 84.3L 後，以同溫度攪拌約 1 小時。冷卻至內溫約 25℃ 為

止後，以同溫度攪拌約0.5小時後，放置整晚。

過濾析出之結晶，以經脫氣之N,N-二甲基乙醯胺與自來水的10：8混合溶劑31.6L進行洗淨。將所得之濕結晶以外溫40℃在減壓下進行乾燥，得到粗4-[(E)-2-(4-胺基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯8.80Kg(產率93.4%)。

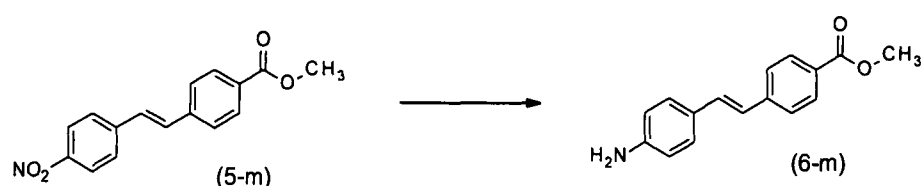
將如上述所合成之粗4-[(E)-2-(4-胺基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯17.06Kg，以N,N-二甲基乙醯胺198.2Kg加溫至約60℃進行溶解，以同溫度花費1小時滴下水168.6L後，以同溫度攪拌1小時。冷卻至30℃以下為止，以20～30℃攪拌約0.5小時後，過濾析出之結晶，以甲醇63.2L進行洗淨。

將所得之濕結晶以外溫約40℃在減壓下進行乾燥，得到4-[(E)-2-(4-胺基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯16.44Kg(產率96.4%)。

熔點218.2℃。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ：3.836 (3H, s), 5.426 (2H, s), 6.575 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.960 (1H, d, J=16.5 Hz), 7.233 (1H, d, J=16.5 Hz), 7.323 (2H, 1H, J=8.5 Hz), 7.616 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.896 (2H, d, J=8.5 Hz)。

【0051】(實施例4)

4-[(E)-2-(4-胺基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯(6-m)

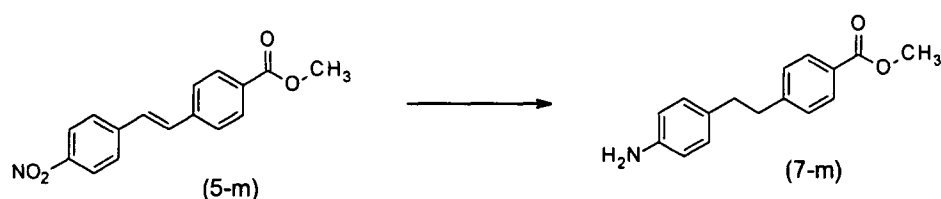


在氮氣環境下，添加實施例2所製造之4-[(E)-2-(4-

硝基苯基)乙 烯基]苯甲酸甲酯 5.0g(17.65mmol基準)、N,N-二甲基乙 醯胺 35mL、3%鉑-0.3%鐵碳(Evonik公司製, 61.9%濕分物)328mg、二甲亞 碲 0.25mL, 取代成氫氣環境後, 在 0.5MPaG 氫加壓下, 以 20~55℃ 攪拌約 5 小時。取代成氮氣環境後, 冷卻至約 25℃ 為止, 過濾觸媒。將觸媒以 N,N-二甲基乙 醯胺 15mL 洗淨後, 合併濾洗液。將本液加熱至內溫約 60℃, 於同溫度花費約 1 小時滴下亞硫酸氫鈉 0.5g 的水 25mL 溶液後, 以同溫度攪拌約 1 小時。冷卻至內溫約 40℃ 為止後, 以同溫度攪拌約 1 小時, 過濾析出之結晶, 以 N,N-二甲基乙 醯胺與自來水的 2:1 混合溶劑 20mL 進行洗淨, 再進一步以甲醇 20mL 進行洗淨。將所得之濕結晶以外溫 40℃ 在減壓下進行乾燥, 得到標題化合物 4.26g(產率 95.3%)。

【0052】(實施例 5)

4-[2-(4-胺基苯基)乙基]苯甲酸甲酯(7-m)



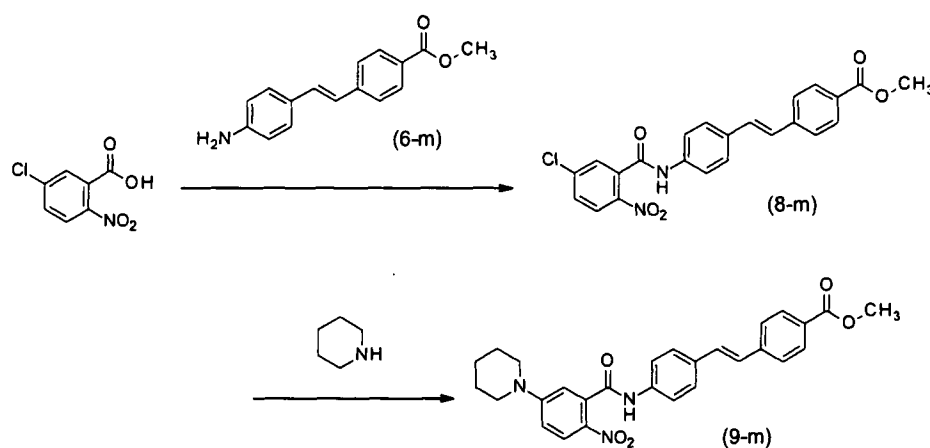
在氮氣環境下, 添加實施例 1 所製造之 4-[(E)-2-(4-硝基苯基)乙 烯基]苯甲酸甲酯 30g(0.037mol基準)、N,N-二甲基甲 醯胺 150mL、四氫呋喃 450mL、5%鈀碳(53%濕分物)6.34g, 取代成氫氣環境後, 在 0.3MPaG 氫加壓下, 以 50℃ 攪拌約 3 小時。取代成氮氣環境後, 冷卻至約 25℃ 為止, 靜置整晚。在減壓下餾去四氫呋喃, 添加自來水 300mL, 過濾析出之結晶, 以 90%含水 N,N-二甲基甲 醯胺

60mL、自來水 60mL 進行洗淨。將所得之濕結晶以外溫 50℃ 在減壓下進行乾燥，得到 4-[2-(4-胺基苯基)乙基]苯甲酸甲酯 24.99g(產率 92.4%)。

熔點 121.8℃. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ : 2.795 (2H, dd, $J=6.0, 8.5$ Hz), 2.905 (2H, dd, $J=6.0, 8.5$ Hz), 6.638 (2H, ddd, $J=2.0, 2.5, 8.5$ Hz), 6.887 (2H, ddd, $J=2.0, 2.5, 8.5$ Hz), 7.237 (2H, ddd, $J=2.0, 3.0, 8.5$ Hz), 7.878 (2H, ddd, $J=2.0, 3.0, 8.5$ Hz).

【0053】(實施例 6)

4-[(E)-2-(4-{[2-硝基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯(9-m)



在氮氣環境下，以內溫約 15℃，將草醯氯 11.46Kg(1.4當量)滴下至 5-氯-2-硝基苯甲酸 14.18Kg(1.1當量)、甲苯 70.5Kg、N,N-二甲基乙醯胺 0.15Kg 的混合液中。將本反應液加溫至約 67℃ 攪拌 2.5 小時後，在減壓下進行濃縮直至液量為 40.5L 為止，得到 5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物的甲苯溶液。

另一方面，在氮氣環境下，以內溫 16~33℃，將上

述所得之5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物的甲苯溶液滴下至實施例3或實施例4所製造之4-[(E)-2-(4-胺基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯16.2Kg(0.064kmol)、三乙胺16.18Kg(2.5當量)、四氫呋喃216.3Kg的混合液中，以甲苯7.05Kg清洗。於約50℃攪拌2小時後，添加N,N-二甲基乙醯胺60.9Kg，在減壓下進行濃縮直至液量為162L，實施此操作3次，得到4-[(E)-2-(4- { [5-氯-2-硝基苯甲醯基]胺基 } 苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯的N,N-二甲基乙醯胺溶液。

於本溶液中添加哌啶27.30Kg(5.0當量)後，以內溫95～98℃攪拌3小時。冷卻至內溫50℃為止後，添加丙酮128.0Kg，以內溫約50℃花費1小時滴下水130L。冷卻至內溫約30℃為止，以同溫度攪拌30分鐘後，過濾析出之結晶。

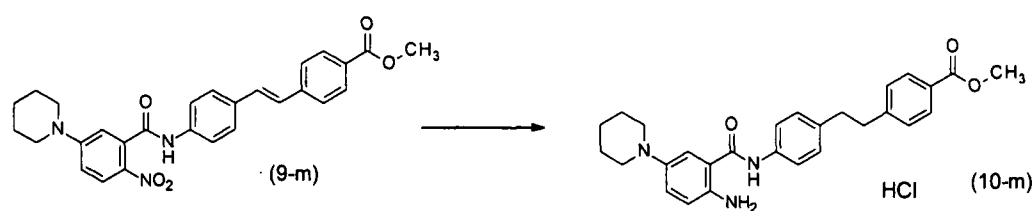
依序以50%甲醇水81.0L、甲醇81.0L進行洗淨，將所得之濕結晶以外溫40℃在減壓下進行乾燥，得到為黃結晶之4-[(E)-2-(4- { [2-硝基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基 } 苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯27.96Kg(產率90.0%)。

熔點248.4℃(分解)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ : 1.578 (4H, m), 1.638 (2H, m), 3.543 (4H, m), 3.857 (3H, s), 7.007 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.048 (1H, dd, J=3.0, 9.5 Hz), 7.268 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.402 (1H, d, J=16.0 Hz), 7.639 (2H, d, J=9.5 Hz), 7.719 (4H, m), 7.948 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.043 (1H, d, J=9.5 Hz), 10.534 (1H, s).

【0054】(實施例7)

4-[2-(4- { [2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基 } 苯

基)乙基]苯甲酸甲酯鹽酸鹽(10-m)



在氮氣環境下，添加實施例6所製造之4-[(E)-2-(4-{[2-硝基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯13.86Kg(0.029kmol基準)、N,N-二甲基乙醯胺65.1Kg、乙酸乙酯62.4Kg、5%鈀碳(N.E. CHEMCAT公司製PE型，濕分55.38%物)1.54Kg。

加熱至內溫約50℃為止後，取代成氫氣環境，在0.5MPaG氫加壓下，以50~60℃攪拌約2小時。

取代成氮氣環境後，過濾觸媒。將觸媒以乙酸乙酯37.4Kg洗淨後，合併濾洗液。

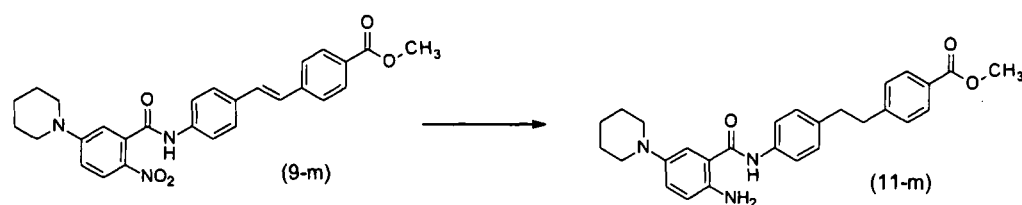
添加乙酸乙酯49.9Kg，於內溫約40℃花費約1.5小時將4N氯化氫乙酸乙酯溶液6.5Kg滴下至反應液中。確認結晶，以同溫度攪拌30分鐘後，冷卻至內溫30℃為止。以25~30℃攪拌45分鐘後，過濾析出之結晶，以乙酸乙酯37.4Kg洗淨。將所得之濕結晶以外溫40℃在減壓下進行乾燥，得到為微黃色結晶之4-[(E)-2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯鹽酸鹽13.60Kg(產率96.4%)。

熔點239.5℃(分解)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.490~2.100(6H, m), 2.895(1H, d, J=14.5 Hz), 2.903(1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 2.955(1H, dd, J=2.5, 9.0 Hz), 2.968(1H, d, J=14.5 Hz), 3.477(4H, br s), 6.627(2H, br

s), 6.853 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.185 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.362 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.538 (2H, d, J=6.5 Hz), 7.593 (1H, m), 7.864 (2H, dd, J=1.5, 6.5 Hz), 7.953 (1H, br s), 10.179 (1H, s), 11.865 (1H, br s).

【0055】(實施例 8)

4-[2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯(11-m)



在氮氣環境下，添加實施例 6 所製造之 4-[(E)-2-(4-{[2-硝基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯 50.0g(0.103mol 基準)、N,N-二甲基乙醯胺 250mL、乙酸乙酯 250mL、5%鈀碳(N.E. CHEMCAT 公司製 PE 型，濕分 55.38% 物) 5.60g。

加熱至內溫約 50℃ 為止後，取代成氫氣環境，在 0.5MPaG 氫加壓下，以 50~60℃ 攪拌約 4 小時攪拌。

取代成氮氣環境後，過濾觸媒。將觸媒以乙酸乙酯 150mL 洗淨後，合併濾洗液。將本濾液在減壓下進行濃縮，以乙酸乙酯 500mL 溶解後，以水 300mL 洗淨 3 次，將有機層在減壓下進行濃縮。

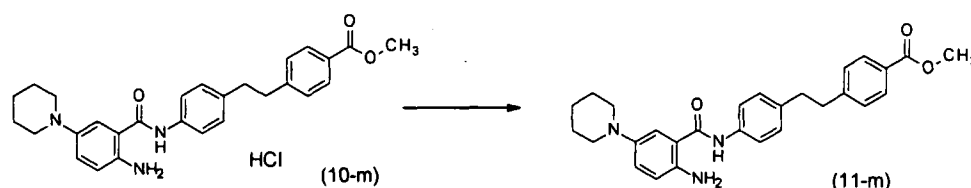
以乙腈 250mL 溶解後，在減壓下進行濃縮。以乙腈 100mL 溶解後，接種實施例 9 所製造之種(晶種)，在冰冷下攪拌 15 分鐘後過濾析出之結晶，以冷乙腈 50mL 洗淨。將所得之濕結晶在室溫下進行減壓乾燥，得到為暗綠黃

色結晶之4-[2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯38.16g(產率81.0%)。

熔點115.6℃。¹H-NMR與實施例9之化合物一致。

【0056】(實施例9)

4-[2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯之種(晶種)(11-m)



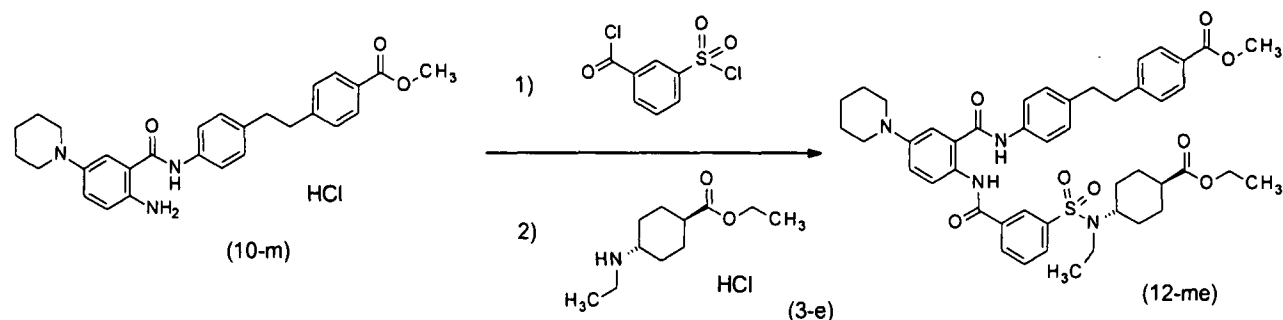
於碳酸氫鉀40.0g的水227mL溶液中，添加實施例7所製造之4-[2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯鹽酸鹽30.0g(0.061mol)與乙酸乙酯450mL，於室溫下攪拌約30分鐘。分液後，將有機層以水150mL洗淨，在減壓下進行濃縮。以乙腈90mL進行溶解，在減壓下進行濃縮。添加甲苯90mL，在減壓下進行濃縮乾燥。於析出之結晶添加乙腈30mL，在冰冷下攪拌約30分鐘後，過濾結晶，以冷乙腈30mL洗淨。將所得之濕結晶在室溫下進行減壓乾燥，得到為黃色結晶之4-[2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯22.98g(產率82.7%)。

熔點117.0℃。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.483 (2H, m), 1.628 (4H, m), 2.860~2.960 (8H, m), 3.828 (3H, s), 5.729 (2H, s), 6.667 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.942 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.092 (1H, s), 7.152 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.363 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.559 (2H, d, J=7.0 Hz), 7.864 (2H, d,

$J=7.0\text{ Hz}$), 9.897 (1H, s).

【0057】(實施例 10)

4- { 2-[4-({ 2- { [反式-4-(乙酰基羰基)環己基](乙基)胺磺醯基 } 苯甲醯基)胺基]-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基 } 苯基)乙基]苯甲酸甲酯(12-me)



在氮氣環境下，將乙酸乙酯 240L、以與實施例 7 同樣之製法所製造之 4-[2-(4- { [2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基 } 苯基)乙基]苯甲酸甲酯鹽酸鹽 20.00Kg(0.040 kmol)、水 152L、碳酸氫鉀 26.60Kg 的混合液，在室溫下攪拌約 1 小時。

分液後，將有機層以水 180L、粗鹽 20.00Kg 洗淨。分液後，將有機層在減壓下進行濃縮，作成液量 45L。添加乙腈 200L，在減壓下進行濃縮，作成液量 45L，進行此操作 2 次，添加乙腈 15L。添加四氫呋喃 60L，得到 4-[2-(4- { [2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基 } 苯基)乙基]苯甲酸甲酯的乙腈-四氫呋喃溶液。

另一方面，在氮氣環境下，將草醯氯 16.19Kg(3.0 當量)滴下至乙酸乙酯 96L、3-磺苯甲酸單鈉(sodium 3-sulfobenzoate)9.53Kg(1.05 當量)、N,N-二甲基甲醯胺

94g之混合液中。緩緩進行加熱，於內溫60～67℃加熱5小時。冷卻後，在減壓下進行濃縮至液量25L為止。添加乙腈96L，在減壓下進行濃縮至液量25L為止，實施此操作4次。添加乙腈4L，得到3-(氯磺醯基)苯甲酸氯化物的乙腈溶液。

添加乙腈100L、四氫呋喃40L，以內溫22～27℃滴下上述所得之4-[2-(4-{[2-胺基-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸甲酯的乙腈-四氫呋喃溶液。以四氫呋喃50L清洗，以內溫24～25℃攪拌4小時。

添加實施例13所製造之反式-4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯鹽酸鹽11.45Kg(1.2當量)，冷卻至內溫9℃為止。

添加三甲基氯矽烷4.40Kg(1.0當量)，於內溫5～9℃花費約30分鐘滴下三乙胺24.58Kg(6.0當量)，以內溫9～14℃攪拌約3小時。以內溫14～17℃花費8分鐘滴下水150L，以內溫17～20℃攪拌12小時後，過濾析出之結晶，以四氫呋喃30L與水30L的混合液進行洗淨。

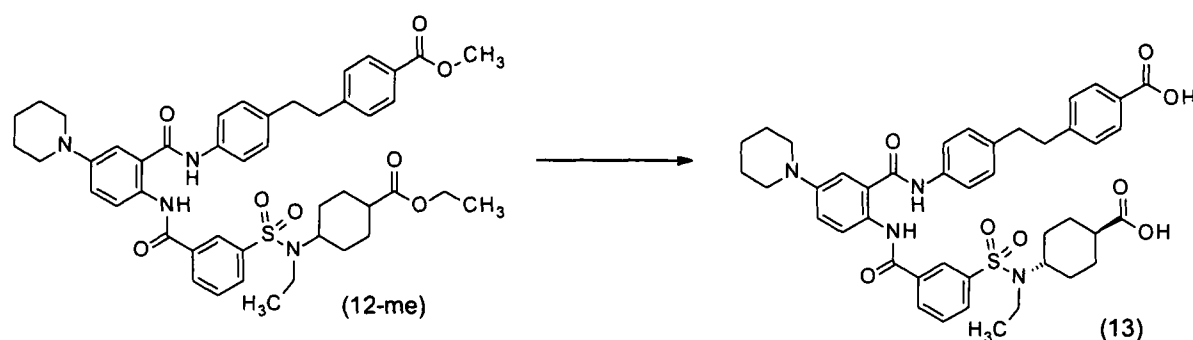
將所得之濕結晶以外溫50℃在減壓下進行乾燥，得到4-{2-[4-({ 2- { [反式-4-(乙酸基羰基)環己基](乙基)胺磺醯基} 苯甲醯基)胺基]-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基} 苯基)乙基]苯甲酸甲酯30.84Kg(產率92.6%)。

熔點187.5℃。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)δ: 1.119 (6H, m), 1.332 (2H, m), 1.400～1.500 (4H, m), 1.561 (2H, m), 1.651 (4H, m), 1.824 (2H, d, J=12.0 Hz), 2.156 (1H, m), 2.898 (2H, m), 2.946 (2H, m), 3.212 (6H, m), 3.605 (2H, m), 3.829 (3H, s), 3.985 (2H, ddd, J=3.0, 7.0, 10.0

Hz), 7.200 ~ 7.225 (3H, m), 7.330 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.359 (2H, dd, J=2.5, 8.5 Hz), 7.753 (1H, dt, J=3.0, 8.0 Hz), 7.857 (2H, ddd, 2.5, 4.5, 8.5 Hz), 8.037 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.115 (1H, dt, J=1.0, 7.0 Hz), 8.271 (1H, dd, J=2.0, 3.0 Hz), 10.374 (1H, s), 11.389 (1H, s).

【0058】(實施例 11)

4-[2-(4-{ [2-({ 3-[(反式-4-碳環己基(carbocyclohexyl))(乙基)胺磺醯基] } 苯甲醯基 } 胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基 } 苯基)乙基]苯甲酸(13)



在氮氣環境下，將甲醇 75L、實施例 10 所製造之 4-{ 2-[4-({ 2- { [反式-4-(乙酸基羰基)環己基](乙基)胺磺醯基 } 苯甲醯基)胺基]-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基 } 苯基)乙基]苯甲酸甲酯 15.00Kg(0.018kmol)、四氫呋喃 75L、水 9L、25%氫氧化鈉水溶液 11.66Kg(4.0當量)的混合液，以內溫 45 ~ 51℃ 攪拌 4 小時。

冷卻後，添加 6N 鹽酸 13.3L，調整成 pH4.75。攪拌 3.5 小時後，添加 6N 鹽酸 38mL，調整成 pH5.0。添加水 120L，在室溫下攪拌整晚。

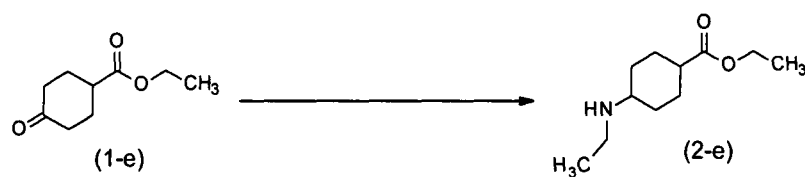
過濾析出之結晶，依序以甲醇 23L 與水 23L 之混合液、甲醇 45L 進行洗淨。將所得之濕結晶以外溫 40℃ 在減壓

下進行乾燥，得到為淡黃色結晶之4-[2-(4-{[2-({ 3-[(反式-4-碳環己基)(乙基)胺磺醯基]}苯甲醯基}胺基)-5-(哌啶-1-基)苯甲醯基]胺基}苯基)乙基]苯甲酸13.86Kg(產率97.4%)。

熔點236.5℃. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.133 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.304 (2H, m), 1.400~1.510 (4H, m), 1.523 (2H, m), 1.656 (4H, m), 1.841 (2H, br d, $J=11.5$ Hz), 2.079 (1H, tt, $J=3.0, 12.0$ Hz), 2.880 (1H, d, $J=2.5, 9.0$ Hz), 2.894 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 2.940 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 2.955 (1H, dd, $J=2.5, 9.0$ Hz), 3.220 (6H, m), 3.600 (1H, m), 7.182 (3H, d, $J=8.5$ Hz), 7.335 (3H, d, $J=7.5$ Hz), 7.583 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.758 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.841 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.036 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.107 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.124 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.272 (1H, s), 10.376 (1H, s), 11.383 (1H, s), 12.490 (2H, br s).

【0059】(實施例12)

4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯鹽酸鹽之合成法(2-e)



・還原胺化法

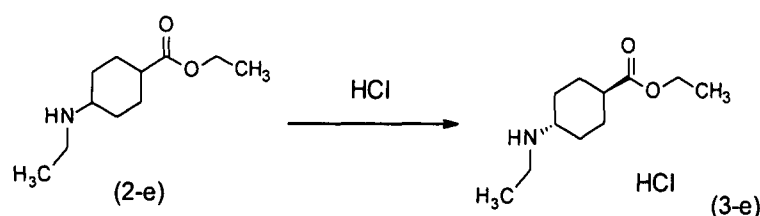
於反應容器中，添加4-氧化環己烷甲酸乙酯(ethyl 4-oxocyclohexanecarboxylate) 17.90Kg(0.105kmol)、乙醇90L、5%鈰碳(水分55.38%含有物)1.00Kg、70%乙基胺水溶液13.69Kg，在氮氣環境下加溫至約40℃。取代成氫

後，在 0.3MPaG 氫加壓下，以 39～50℃ 攪拌 2.25 小時。

冷卻至約 30℃ 後，取代成氮，過濾觸媒。以乙醇 36L 洗淨觸媒後，將濾液合併。將本濾液在減壓下濃縮至液量 45L 為止。添加二甲苯 90L，在減壓下濃縮至液量 54L 為止。再次添加二甲苯 90L，在減壓下濃縮至液量 39L 為止後，添加二甲苯 51L，將內容量調整至 90L，得到 4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯的二甲苯溶液(反式體的含量 10.30Kg，反式：順式=約 1：1)。分析條件(GC)保持時間：反式體 4.6 分鐘，順式體 4.5 分鐘，管柱：CP、CP-SIL 8CB FOR AMINES、0.25MM*30M、DF=0.25，管柱溫度：150℃ 保持 3 分鐘、20℃/min→250℃，注入口溫度：250℃，試料注入法：分流法，分流比：1：20(=管柱流量：分流排出(split vent)流量)，沖洗(purge)流量：3mL/min，檢出器溫度：250℃，H₂流量：30mL/min，Air 流量：400mL/min，輔助流量(makeup flow)(He)：25mL/min，分析時間：8 分鐘。

【0060】(實施例 13)

反式-4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯鹽酸鹽之合成法
(3-e)



於以還原性胺基化法所調整之 4-乙基胺基環己烷羧酸乙基的二甲苯溶液(反式-4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯 NET 量 10.30Kg，以下之操作的投入量算出基準)中，添

加 4.16N 氯化氫乙酸乙酯溶液 9.3L (0.75 當量)，一邊餾去溶劑一邊加熱至內溫成爲 132℃ 爲止後，間斷地以內溫 129～133℃ 攪拌共計 10 小時。

冷卻後，添加乙酸乙酯 52L，進一步以內溫 22～27℃ 添加 4.24N 氯化氫乙酸乙酯溶液 3.17L (0.26 當量) 及 4.12N 氯化氫乙酸乙酯溶液 1.25L (0.1 當量)，以同溫度攪拌約 1.5 小時。過濾析出的結晶，以二甲苯 15L 與乙酸乙酯 15L 之混合液進行洗淨。將所得之濕結晶以外溫 40℃ 在減壓下進行乾燥，得到反式-4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯鹽酸鹽 12.11Kg (由實施例 12 之總計產率 48.8%)。熔點 140.6℃。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.0 (2H, br s), 4.0 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.95 (1H, tt, $J=4.0, 11.5$ Hz), 2.89 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 2.23 (1H, tt, $J=3.5, 11.5$ Hz), 2.14～2.04 (2H, m), 2.02～1.88 (2H, m), 1.46～1.29 (4H, m), 1.20 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz)，分析條件 (GC) 保持時間：反式體 4.6 分鐘，管柱：CP、CP-SIL 8CB FOR AMINES、0.25MM*30M、DF=0.25，管柱溫度：150℃ 保持 3 分鐘、20℃/min→250℃，注入口溫度：250℃，試料注入法：分流法，分流比：1：20 (=管柱流量：分流排出流量)，沖洗流量：3mL/min，檢出器溫度：250℃， H_2 流量：30mL/min，Air 流量：400mL/min，輔助流量 (He)：25mL/min，分析時間：8 分鐘。

【0061】-添加氯化氫所造成之反應的加速效果

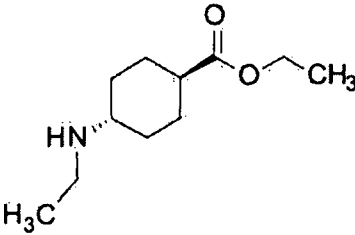
遵循實施例 13 之操作方法，將反應時有添加氯化氫的情形與反應時未添加氯化氫的情形之反應速度進行比

較，整理成下表。

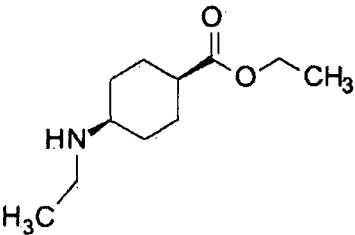
可知藉由添加氯化氫，有反應速度的加速效果。

[表 1]

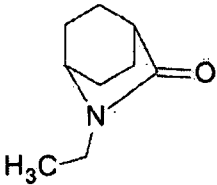
輸入項目	溶劑	氯化氫 (當量)	溫度 (℃)	反應結束時間 (小時)	反式體 (%)	順式體 (%)	內醯胺 (%)
1	二甲苯	0	130	24	61.4	0.9	37.7
2	二甲苯	0.6	130	9	61.9	1.2	37.0
3	二甲苯	1	130	12	61.3	0.7	38.0



(反式異構物)



(順式異構物)



內醯胺

【0062】-晶析之際之鹽酸的量與品質的變化

遵循實施例 13 之操作方法，將晶析之際之鹽酸的量與生成物的含量之關係整理成下表。

可知晶析之際之鹽酸的量會對反式體的純度造成大的影響。

[表 2]

輸入項目	全氯化氫 (當量)	反式體(%)	順式體(%)	內醯胺(%)
起始	-	58.2	1.68	40.2
1	1.00	98.9	0.59	0.31
2	1.05	99.1	0.56	0.08
3	1.10	99.0	0.52	0.28
4	1.15	97.3	0.59	2.0
5	1.20	92.6	0.48	6.8

【0063】-晶析之際添加乙酸乙酯的效果

再者，研究討論晶析之際添加乙酸乙酯的效果，整理成下表。

可知藉由晶析之際之乙酸乙酯的量，會對反式體的純度造成影響。

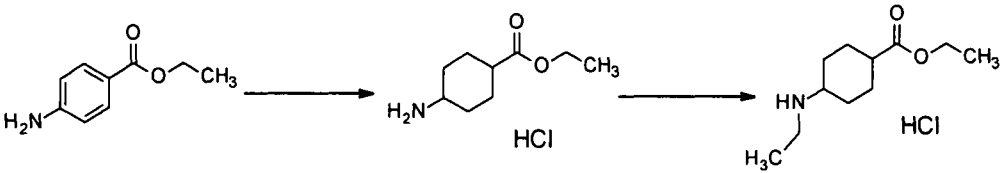
[表 3]

輸入項目	乙酸乙酯之添加量 (倍率，mL/g [*])	氯化氫之添加量 (eq)	反式體 (%)	順式體 (%)	內醯胺 (%)
起始	-	-	58.5	1.33	40.2
1	0	1.1	99.6	0.18	0.20
2	0	1.2	99.8	0.17	0.13
3	2.5	1	99.9	0.08	0.01
4	2.5	1.1	99.9	0.05	0.03
5	2.5	1.2	100	0.01	微量
6	5	1	99.9	0.06	微量
7	5	1.1	99.8	0.05	0.07
8	5	1.2	100	0.01	微量
9	10	1	99.9	0.04	微量
10	10	1.1	99.7	0.08	0.20

*相對於反式-4-乙基胺基環己烷羧酸乙基 1g 之乙酸乙酯的體積 mL

【0064】(參考例 1)

4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯鹽酸鹽之合成法



・核還原法

於反應容器中，添加 4-胺基苯甲酸乙酯 7.0g(0.042mol)、2-丙醇 70mL、氯化鎂 4.0g(1當量)、5% 銻碳(水分 51.8%含有物)1.4g，在氮氣環境下加溫至約 80℃。取代成氫後，在 0.7MPaG 氫加壓下以同溫度攪拌 24 小時。

冷卻至約30℃後，取代成氮，過濾觸媒。以少量的2-丙醇洗淨觸媒後，合併濾洗液。將本濾液進行濃縮乾燥，得到4-胺基環己烷羧酸乙酯鹽酸鹽6.55g(產率74.4%，反式：順式=約1：3)。

添加本混合物5.0g(0.029mol)、乙醇50mL、5%銻碳(水分51.8%含有物)1.4g、乙醛1.87mL(1.5當量)。取代成氮後，在0.7MPaG氮加壓下以同溫度攪拌22小時。添加乙醛0.2mL(0.1當量)，進一步反應16小時。

將觸媒過濾後，以少量的乙醇進行洗淨，在減壓下進行濃縮乾燥。以少量的乙酸丁酯攪拌結晶後，進行過濾，以少量的乙酸丁酯過濾所得之濕結晶，得到4-乙基胺基環己烷羧酸乙酯鹽酸鹽4.22g(反式體的含量0.34g，反式：順式=約1：10)。分析條件(GC)保持時間：反式體4.6分鐘，管柱：CP、CP-SIL 8CB FOR AMINES、0.25MM*30M、DF=0.25，管柱溫度：150℃保持3分鐘、20℃/min→250℃，注入口溫度：250℃，試料注入法：分流法，分流比：1：20(=管柱流量：分流排出流量)，沖洗流量：3mL/min，檢出器溫度：250℃，H₂流量：30mL/min，Air流量：400mL/min，輔助流量(He)：25mL/min，分析時間：8分鐘。

【符號說明】

無。

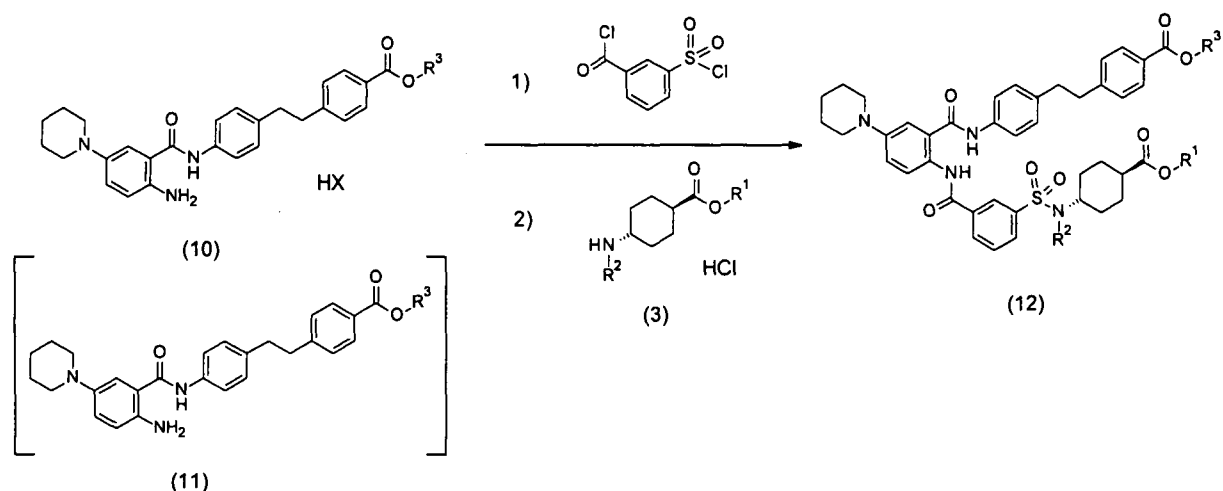
申請專利範圍

1.一種式(13)之化合物或其藥理容許鹽之製造方法，其係式(13)之化合物的製造方法，其包含：

(i)

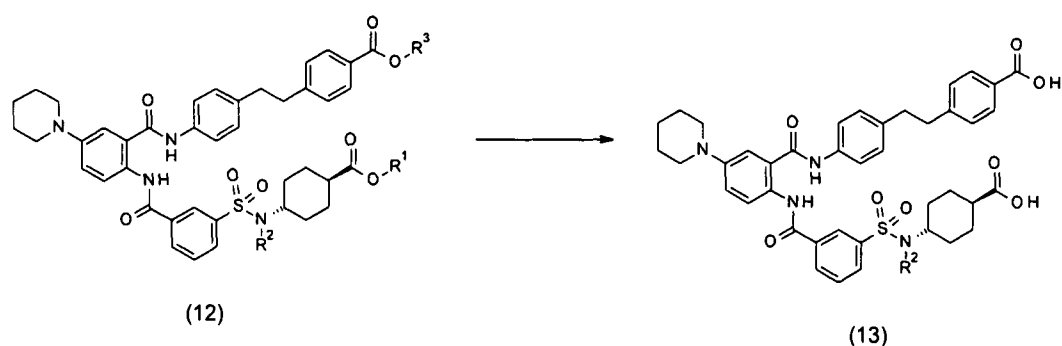
1)在溶劑中，使式(10)之化合物或式(11)之化合物與3-(氯磺醯基)苯甲酸氯化物進行反應而得到縮合體後，

2)在溶劑中、鹼的存在下，使此縮合體與式(3)之化合物進行反應而製造式(12)之化合物的步驟，



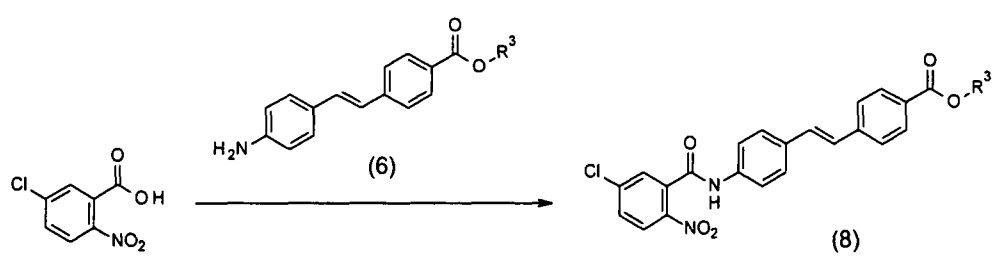
(式中，R¹表示C1-C6烷基，R²表示C1-C6烷基，R³表示C1-C6烷基，HX表示酸)；及

(ii)使用前步驟所製造之該式(12)之化合物，在鹼性水存在下、溶劑中，使該式(12)之化合物進行水解反應，藉此製造式(13)之化合物的步驟，



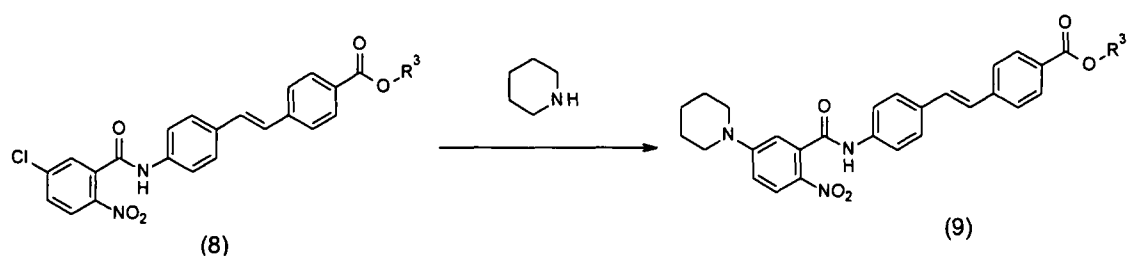
(式中， R^1 表示C1-C6烷基， R^2 表示C1-C6烷基， R^3 表示C1-C6烷基)。

- 2.如請求項1之製造方法，其中，步驟(i)、1)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺、乙腈或乙腈-四氫呋喃，步驟(i)、2)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺、四氫呋喃或乙腈-四氫呋喃，鹼為三乙胺、二乙基異丙胺、N-甲基哌啶、二甲苄胺或碳酸鉀，且進一步添加少量的三甲基氯矽烷(Trimethylsilyl chloride)。
- 3.如請求項1或2之製造方法，其中，步驟(ii)中之鹼性水為氫氧化鈉水溶液，溶劑為N,N-二甲基乙醯胺、甲醇-四氫呋喃(體積比1:0.5~2)或甲醇-乙腈(體積比1:0.5~2)。
- 4.一種式(10)或式(11)之化合物之製造方法，其係如選自請求項1至3中任一項之製造方法所使用之式(10)之化合物或式(11)之化合物的製造方法，其包含：
 - (i)在溶劑中、鹼的存在下，使式(6)之化合物與5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物進行縮合反應，藉此製造式(8)之化合物的步驟，



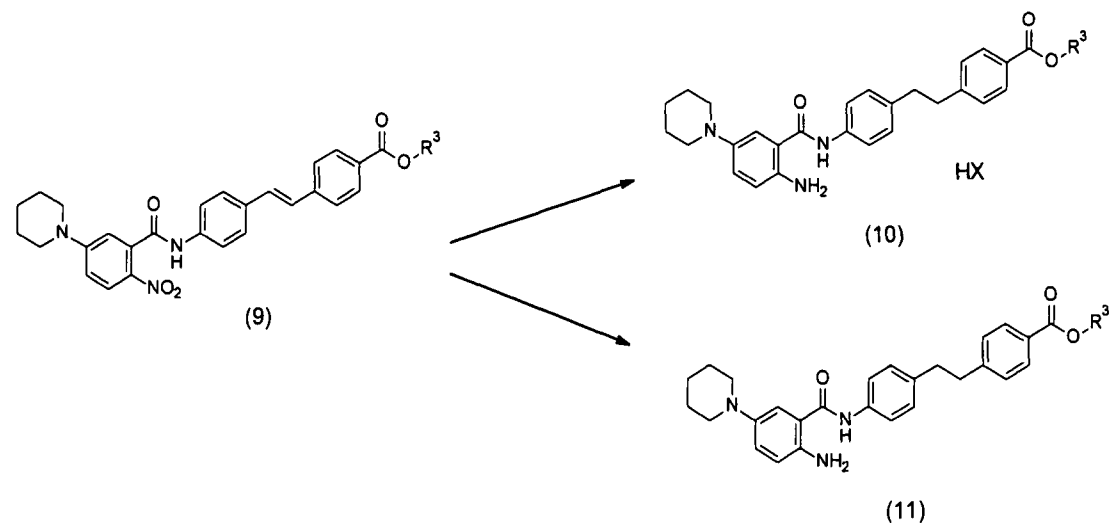
(式中，R³表示C1-C6烷基)；

(ii)使用前步驟所製造之該式(8)之化合物，在溶劑中，使該式(8)之化合物與哌啶進行反應，製造式(9)之化合物的步驟，



(式中，R³表示C1-C6烷基)；及

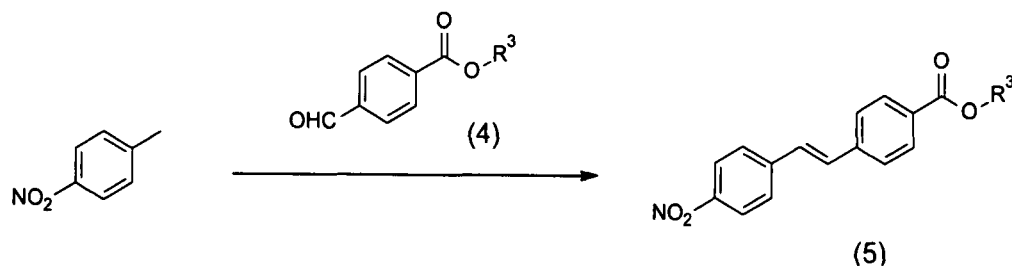
(iii)使用前步驟所製造之該式(9)之化合物，在溶劑中、觸媒的存在下、氫氣環境下，以酸處理該式(9)之化合物，藉此製造式(10)之化合物的步驟；或使用前步驟所製造之該式(9)之化合物，在溶劑中、觸媒的存在下、氫氣環境下，處理該式(9)之化合物，製造式(11)之化合物的步驟，



(式中， R^3 表示C1-C6烷基)。

- 5.如請求項4之製造方法，其中，步驟(i)中之5-氯-2-硝基苯甲酸氯化物，為使用亞硫醯氯或草醯氯作為氯化劑、及使用N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺作為觸媒所製造者，縮合反應中之鹼與溶劑為吡啶、三乙胺或二異丙基胺與四氫呋喃或四氫呋喃-甲苯。
- 6.如請求項4或5之製造方法，其中，步驟(ii)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺。
- 7.如選自請求項4至6中任一項之式(10)之化合物之製造方法，其中，步驟(iii)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺，或者，N,N-二甲基乙醯胺與乙酸乙酯或甲醇的混合溶劑，觸媒為5%鈀碳，且進一步包含以氯化氫進行處理的步驟。
- 8.一種式(6)之化合物之製造方法，其係如選自請求項4至7中任一項之製造方法所使用之式(6)之化合物的製造方法，其包含：

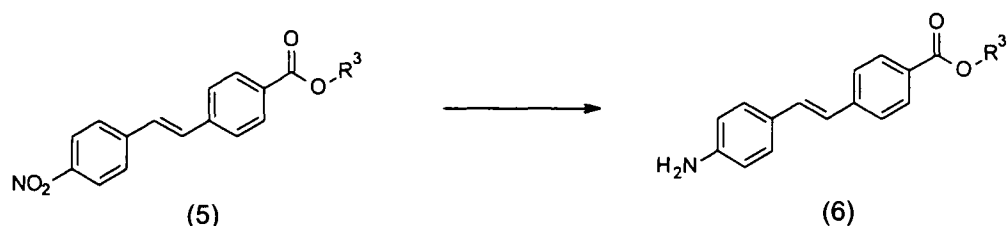
(i)在溶劑中、甲酸C1-C6烷酯及鹼的存在下，使式(4)之化合物與1-甲基-4-硝基苯進行反應，藉此製造式(5)之化合物的步驟，



(式中， R^3 表示C1-C6烷基)；及

(ii)使用前步驟所製造之該式(5)之化合物，在溶

劑中、氫化觸媒、觸媒毒的存在下、氫氣環境下，處理該式(5)之化合物，藉此製造式(6)之化合物的步驟，



(式中， R^3 表示C1-C6烷基)。

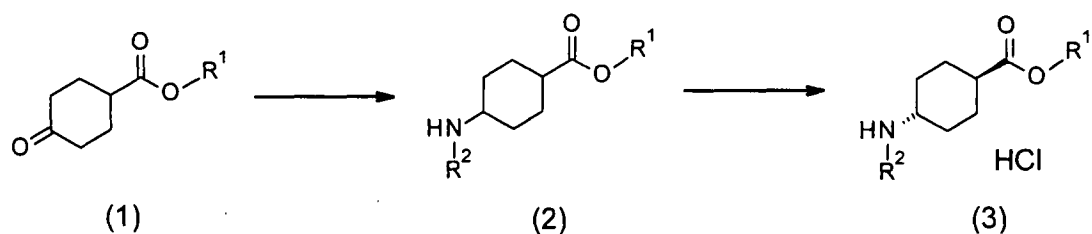
9.如請求項8之製造方法，其中，步驟(i)中之溶劑為二甲亞砜或N,N-二甲基乙醯胺，所使用之甲酸C1-C6烷酯為甲酸甲酯，鹼為甲醇鈉甲醇溶液。

10.如請求項8或9之製造方法，其中，步驟(ii)中之溶劑為N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺，氫化觸媒為3%鉑碳、0.8%鉑-0.3%鉬碳、3%鉑-0.3%鐵碳、或1%鉑-0.1%銅碳，觸媒毒為二甲亞砜。

11.一種式(3)之化合物之製造方法，其係如選自請求項1至3中任一項之製造方法所使用之式(3)之化合物的製造方法，其包含：

(i)在溶劑中、C1-C6烷基胺、鈀觸媒的存在下、氫氣環境下，處理式(1)之化合物而得到式(2)之化合物的步驟；及

(ii)使用前步驟所製造之該式(2)之化合物，在溶劑中、氯化氫的存在下，加熱、處理該式(2)之化合物而得到式(3)之化合物的步驟，



(式中， R^1 表示C1-C6烷基， R^2 表示C1-C6烷基)。

12.如請求項11之製造方法，其中， R^1 為乙基， R^2 為乙基。

13.如請求項11或12之製造方法，其中，(i)中之溶劑為乙醇，C1-C6烷基胺為乙基胺，鈀觸媒為5%鈀碳。

14.如選自請求項11至13中任一項之製造方法，其中，(ii)中之溶劑為二甲苯。

15.一種如請求項1至3中任一項之式(13)之化合物或其藥理容許鹽之製造方法，其係以如選自請求項11至14中任一項之製造方法製造式(3)之化合物，並使用該式(3)之化合物所致。