

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 理察 艾連茲
EHLLENZ, RICHARD
2. 奧利佛 梅爾
MEYER, OLIVER
3. 沙斯嘉 瓦格諾
WAGNER, SASCHA

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY

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： 年 月 日。

☒ 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. 德國；2004 年 01 月 31 日；102004004965.3

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一藉由2-(羥甲基)-托烷衍生物與溴乙烷在一鹼及一相轉移觸媒之存在下反應製備2-(乙氧基甲基)-托烷衍生物之改良方法。

【先前技術】

2-(乙氧基甲基)-托烷衍生物係治療多種中樞神經障礙(例如，帕金森氏症(Parkinson's disease)或阿茲海默氏症(Alzheimer's disease))之重要醫藥活性物質。

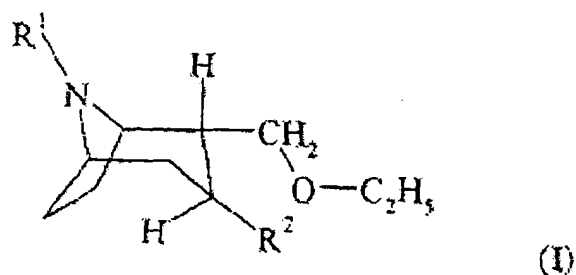
根據國際專利申請案第WO 97/30997號之教義，其可自2-(甲苯磺醯基甲基)-托烷衍生物藉由與一乙醇鹽反應或藉由2-(羥甲基)-托烷衍生物與作為鹼之氫化鈉及硫酸二乙酯反應來製備。出於安全原因，實際上在工業規模生產中不可能使用氫化鈉。而且，乙氧基化實際上不可重現，反應時間長且活性物質係以一難以分離之固體以不甚滿意之產率獲得。

【發明內容】

因此，本發明之潛在問題係提供一種可在較大工業規模中以較佳產率製備2-(乙氧基甲基)-托衍生物之方法同時避免先前技術習知方法中存在之缺點。

【實施方式】

令人驚訝的是，人們已發現式(I)之2-(乙氧基甲基)-托烷衍生物或其醫藥物上可接受之鹽，

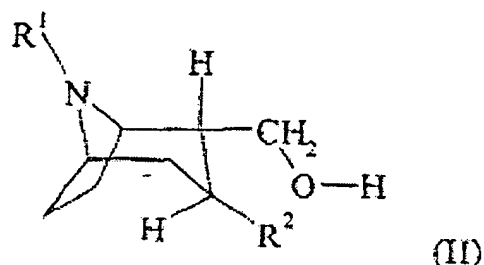


其中

R^1 表示氫或 C_{1-6} 烷基，尤其係甲基；且

R^2 表示視情況經鹵素、三氟甲基或氰基單或多取代之苯基，尤其係 3,4-二氯苯基；

可藉由式 (II) 之 2-(羥甲基)-托烷衍生物，



其中 R^1 及 R^2 皆如式 (I) 之定義，

與溴乙烷在一鹼、一相轉移觸媒及視情況一稀釋劑的存在下反應以較佳產率及工業規模來製備。

因此，本發明係關於一用於製備式 (I) 之 2-(乙氧基甲基)-托烷衍生物或一其醫藥上可接受之鹽之改良方法，其中係在一鹼、一相轉移觸媒及視情況一稀釋劑之存在下使式 (II) 之 2-(羥甲基)-托烷衍生物與溴乙烷反應且然後視需要用一酸處理。

本發明方法之較佳實施例係以下方法，其中：

- (A) 一鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀，尤其係粉末狀氫氧化鉀)作為鹼；
- (B) 所用相轉移觸媒(PTC)係四烷基銨或四烷基磷鹽，同時

該等烷基可相同或不同，例如四辛基銨、甲基三辛基銨、四甲基銨、四乙基銨、四己基銨、Aliquat 175(三丁基甲基銨)或Aliquat 336(甲基三辛基銨)之鹽。較佳PTC係一鹵化四烷基銨、硫酸四烷基銨、硫酸氫四烷基銨、硝酸四烷基銨或磷酸四烷基銨，尤其硫酸氫四烷基銨，最佳者係硫酸氫四-正-丁基銨。

上文及下文所用與相轉移觸媒相關之術語「烷基」包含具1至8個(較佳2至6個，尤其4個)碳原子之直鏈及具支鏈烷基。因此，應提及之較佳烷基係乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、2-丁基、第三-丁基、正-戊基、2-戊基、新-戊基、正-己基-及2-己基基團。最佳者係正-丁基基團。

→ 本發明方法之其他較佳實施例係以下方法，其中

- (C) 所用稀釋劑係一芳烴(較佳為苯、甲苯或二甲苯，尤其係甲苯)、或一視情況經鹵代之脂肪族烴(較佳為環己烷、甲基環己烷、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳或二氯乙烷，尤其係二氯甲烷)或一醚(較佳為四氫呋喃(THF)、二乙醚、二異丙醚、第三-丁基甲基醚(TBME)或1,2-二甲氧乙烷(DME)，尤其係1,2-二甲氧乙烷)；
- (D) 該反應係在介於-10°C至+90°C之範圍之溫度下進行，較佳自0°C至80°C，尤其自20至65°C；
- (E) 對1當量式(II)之化合物使用0.75至100當量溴乙烷，較佳為1.5至5.5當量，尤其約4當量；
- (F) 1當量式(II)之化合物使用2.5至100當量鹼，較佳為3.8至10.5當量，尤其7.5至8.5當量；

- (G) 1當量式(II)之化合物使用0.01至0.5當量相轉移觸媒，較佳為0.02至0.2當量，尤其0.05至0.15當量；
- (H) 該反應結束後，向反應混合物中添加水，分相，有機相用水洗滌，然後於減壓下蒸發，且殘餘物用酸處理並分離所獲得之酸加成鹽；
- (I) 所得式(I)之活性物質係用一無機或有機酸處理。所得酸加成鹽係(例如)鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、高氯酸鹽、硫酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽、安息香酸鹽、抗壞血酸鹽、肉桂酸鹽、苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、谷氨酸鹽、羥基乙酸鹽、甲苯-對-磺酸鹽、甲酸鹽、丙二酸鹽、萘-2-磺酸鹽、水楊酸鹽及乙酸鹽。尤佳者係檸檬酸鹽。該等鹽係使用相應已知生產方法來製備。

在一尤佳之實施例中，在5至60分鐘內在自20至35°C之間之溫度下，將4當量溴乙烷(視情況溶於1,2-二甲氧基乙烷)計量加入1當量式(II)之化合物、約20倍(以重量計)於II之1,2-二甲氧基乙烷、約8當量KOH及約0.1當量硫酸氫四-正-丁基銨之混合物中，同時攪拌。添加結束後，於40至80°C之間之溫度下將該混合物攪拌30至300分鐘，較佳約45至180分鐘。然後添加水，並在給定溫度下將該混合物再攪拌30至300分鐘，較佳約45至180分鐘，然後分離有機相。蒸發有機相且殘餘物用酸(較佳為檸檬酸)處理。

分離並乾燥式(I)之化合物之酸加成鹽。

本發明之程序之其他有利態樣係本發明方法之高時空產率及高產量及不經任何其他純化製程而獲得式(I)之純化合物或其鹽。

下列實例係以實例方式闡述用於製備式(I)之化合物之方法。該等應理解為以實例方式闡述可能之程序而非將本發明限於其內容。

實例1 (1R,2R,3S)-2-乙氧基甲基-3-(3,4-二氯苯基)-托烷檸檬酸鹽

在15分鐘內於20至31°C之間之溫度下，將14.6克(0.134莫耳)溴乙烷計量加入10克(0.0333莫耳)(1R,2R,3S)-2-羥甲基-3-(3,4-二氯苯基)-托烷(根據WO 97/30997製備)、14.92克粉末狀(0.266莫耳KOH)苛性鉀、1.16克(0.00334莫耳)硫酸氫四-正-丁基銨及200毫升DME之混合物中，同時攪拌。

添加結束後，將混合物於58與62°C之間之溫度下攪拌1.5小時。然後添加76毫升水，在此溫度下再將混合物攪拌1小時，分離有機相。在減壓下用旋轉蒸發器蒸發有機相。於55°C下將殘餘物用90毫升丙酮溶解、過濾並用10毫升丙酮洗滌。在40°C下將所得溶液用6.4克(0.0333莫耳)檸檬酸與20毫升甲醇之混合物處理。將晶體懸浮液冷卻至20°C且在15至20°C下攪拌1小時。分離所獲晶體並用33毫升丙酮洗滌。在真空乾燥櫥中於40°C下乾燥後，獲得14.55克(理論值的83.6%)標題化合物，其為黃色晶體，純度為99.4%以上。

實例2 (1R,2R,3S)-2-乙氧基甲基-3-(3,4-二氯苯基)-托烷檸檬酸鹽

於20至31°C之間之溫度下，將溶於20毫升1,2-二甲氧基乙烷中之17.5克(0.161莫耳)溴乙烷在15分鐘內計量加入12克(0.0400莫耳)(1R,2R,3S)-2-羥甲基-3-(3,4-二氯苯基)-托烷(根據WO 97/30997製備)、17.9克粉末狀(0.320莫耳KOH)苛性鉀、1.39克(0.00409莫耳)硫酸氫四-正-丁基銨及220毫升DME之混合物中，同時攪拌。

添加結束後，將混合物於58與62°C之間之溫度下攪拌1.5小時。然後添加76毫升水，在此溫度下將混合物再攪拌1小時，分離有機相。在減壓下用旋轉蒸發器蒸發有機相。將殘餘物在55°C下溶於108毫升丙酮中，過濾並用40毫升丙酮洗滌。在40°C下將所得溶液用7.68克(0.0400莫耳)檸檬酸與24毫升甲醇之混合物處理。將晶體懸浮液冷卻至20°C並在15至20°C下攪拌1小時。分離所得晶體並用至少80毫升丙酮洗滌。在真空乾燥櫥中在40°C下乾燥後，獲得17.44克(理論值的83.85%)標題化合物，其為黃色結晶，純度為99.5%以上。

對照實例1 (1R,2R,3S)-2-乙氧基甲基-3-(3,4-二氯苯基)-托烷檸檬酸鹽

(根據WO 97/30997)

將氫化鈉(60%於油中)(4.6克，0.12莫耳)及硫酸乙酯(15.7毫升，0.12莫耳)添加至(1R,2R,3S)-2-羥甲基-3-(3,4-二氯苯基)-托烷(26.9克，0.09莫耳)與THF(200毫升)之混合物中，並加熱至30至40°C保持半小時。於室溫下將反應混合物攪拌過夜，然後加熱至30至40°C保持半小時，傾倒至500毫升

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種用於製備一2-(乙氧基甲基)-托烷或其醫藥上可接受之鹽之方法，該方法係使相應2-(羥甲基)-托烷衍生物與溴乙烷在一鹼、一相轉移觸媒及視情況一稀釋劑之存在下反應，然後視需要用酸處理。

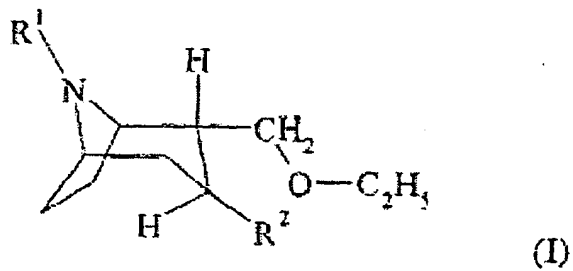
六、英文發明摘要：

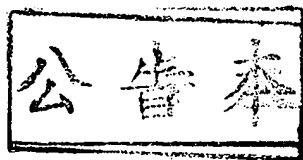
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

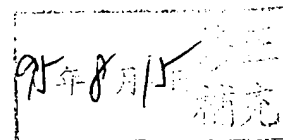
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





發明專利說明書



中文說明書替換頁(95年8月)

(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：094102759

※ 申請日期：94.1.28

※IPC 分類：C07D451/02, A61K31/46, A61P25/00
(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備(乙氧基甲基)-托烷衍生物之改良方法

IMPROVED PROCESS FOR THE PREPARATION OF
(ETHOXYMETHYL)-TROPANE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

丹麥商神經研究公司

NEUROSEARCH A/S

代表人：(中文/英文)

彼得 維林

VELLING, PEDER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

丹麥伯樂萊普市佩得史崔維 93 號

93 PEDERSTRUPVEJ DK-2750 BALLERUP, DENMARK

國 籍：(中文/英文)

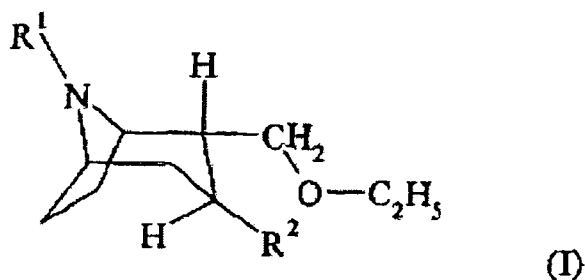
丹麥 DENMARK

水中。混合物用第三丁基甲基醚(*tert*-butylmethylether)；
TBME萃取兩次，有機相用水洗滌並用 MgSO_4 乾燥，獲得
32.82 克鹼。

將檸檬酸(19.2 克，0.1 莫耳)添加至所得(1*R*,2*R*,3*S*)-2-乙氧
基甲基-3(3,4-二氯苯基)-托烷於 96%乙醇(275 毫升)之溶液
中。將溶液回流並於室溫下靜置 3 小時使其結晶。將該混合
物置於冰浴中半小時，濾出結晶產物且用 96%乙醇(50 毫升
及 25 毫升)洗滌。乾燥後，獲得 32.85 克(理論的 70%)標題化
合物，其熔點為 153-155.5°C。

十、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式(I)之2-(乙氧基甲基)-托烷衍生物或一其醫藥上可接受之鹽之方法，

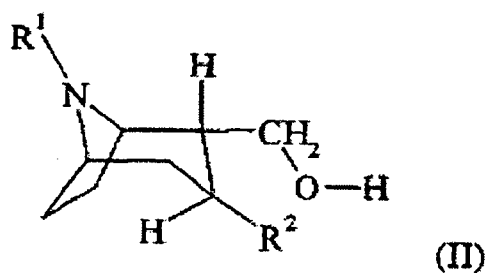


其中

R^1 表示氫或 C_{1-6} 烷基；及

R^2 表示苯基，其視情況經鹵素、三氟甲基或氰基單或多取代；

該方法之特徵在於將式(II)之2-(羥甲基)-托烷衍生物，



其中 R^1 及 R^2 皆如式(I)之定義，

與溴乙烷在一鹼、一相轉移觸媒及視情況一稀釋劑之存在下反應，並然後視情況用一酸處理；

及其中該鹼係選自由氫氧化鋰、氫氧化鈉及氫氧化鉀所組成之群。

2. 如請求項1之方法，其中

R^1 表示甲基，且

R^2 表示3,4-二氯苯基。

3. 如請求項1或2之方法，其特徵在於以粉末狀氫氧化鉀作

為鹼。

4. 如請求項1或2之方法，其特徵在於以四烷基銨或四烷基磷鹽作為相轉移觸媒。
5. 如請求項4之方法，其特徵在於以硫酸氫四烷基銨作為相轉移觸媒。
6. 如請求項1或2之方法，其特徵在於以一芳烴、一視情況鹵代脂肪族烴或一醚作為稀釋液。
7. 如請求項6之方法，其特徵在於以甲苯、二氯甲烷或1,2-二甲氧乙烷作為稀釋劑。
8. 如請求項1或2之方法，其特徵在於反應係在介於 -10°C 至 $+90^{\circ}\text{C}$ 之範圍之溫度下進行。
9. 如請求項1或2之方法，其特徵在於溴乙烷係在5至180分鐘內計量加入，並將所得反應混合物再攪拌30至180分鐘。
10. 如請求項1或2之方法，其特徵在於將0.75至100當量之溴乙烷加入1當量式(II)中。
11. 如請求項1或2之方法，其特徵在於將2.5至100當量鹼加入1當量式(II)中。
12. 如請求項1或2之方法，其特徵在於將0.01至0.5當量相轉移觸媒加入1當量式(II)中。
13. 如請求項1或2之方法，其特徵在於式(II)之化合物與溴乙烷之反應結束後，添加水至所得反應混合物中，將各相分離，將有機相用水洗滌，於低於環境壓力的壓力下蒸發且將殘餘物用相應的酸處理而不經任何進一步純化。