



(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 201103884 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099121155

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl. : **C07C211/35 (2006.01)**

(30)優先權：2009/06/29 歐洲專利局 09 008 466.6

2009/06/29 美國 61/269,766

(71)申請人：梅茲製藥有限兩合公司 (德國) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)
德國

(72)發明人：寇勒 賀伯 KOLLER, HERBERT (AT)；派爾麟 麥可 PYERIN, MICHAEL
(AT)；斯布洛吉歐 費德列克 SBROGIO, FEDERICO (IT)

(74)代理人：王盛發

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：10 共 60 頁

(54)名稱

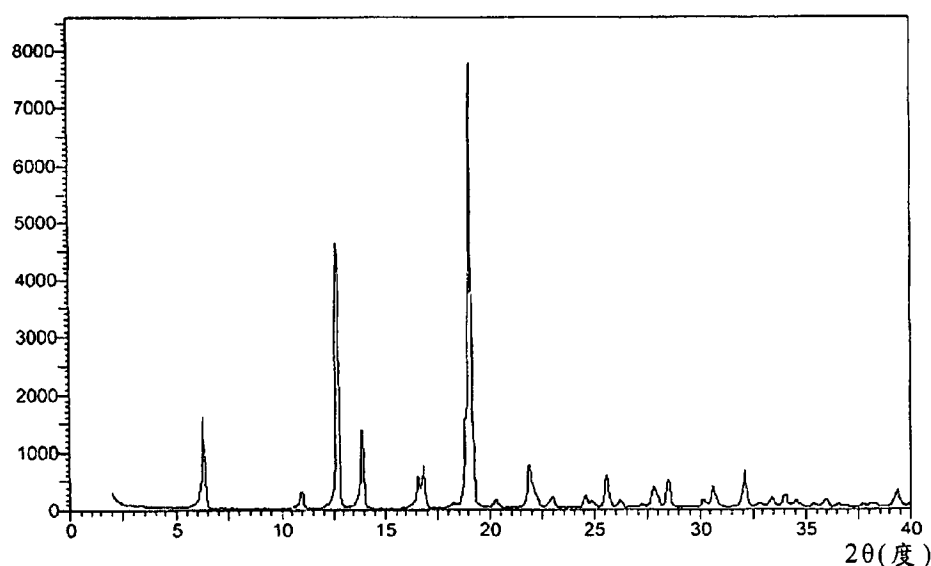
製備奈美胺 (NERAMEXANE) 之方法

METHOD OF PREPARING NERAMEXANE

(57)摘要

一種製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之方法，其包含步驟 (一) 至 (五)：(一) 轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮；(二) 轉化由步驟 (一) 所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；(三) 轉化由步驟 (二) 所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；(四) 轉化由步驟 (三) 所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；其中，3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，不經純化步驟。

計數/秒





(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 201103884 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：099121155

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 29 日

(51)Int. Cl. : C07C211/35 (2006.01)

(30)優先權：2009/06/29 歐洲專利局 09 008 466.6

2009/06/29 美國 61/269,766

(71)申請人：梅茲製藥有限兩合公司 (德國) MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (DE)
德國

(72)發明人：寇勒 賀伯 KOLLER, HERBERT (AT)；派爾麟 麥可 PYERIN, MICHAEL
(AT)；斯布洛吉歐 費德列克 SBROGIO, FEDERICO (IT)

(74)代理人：王盛發

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：10 共 60 頁

(54)名稱

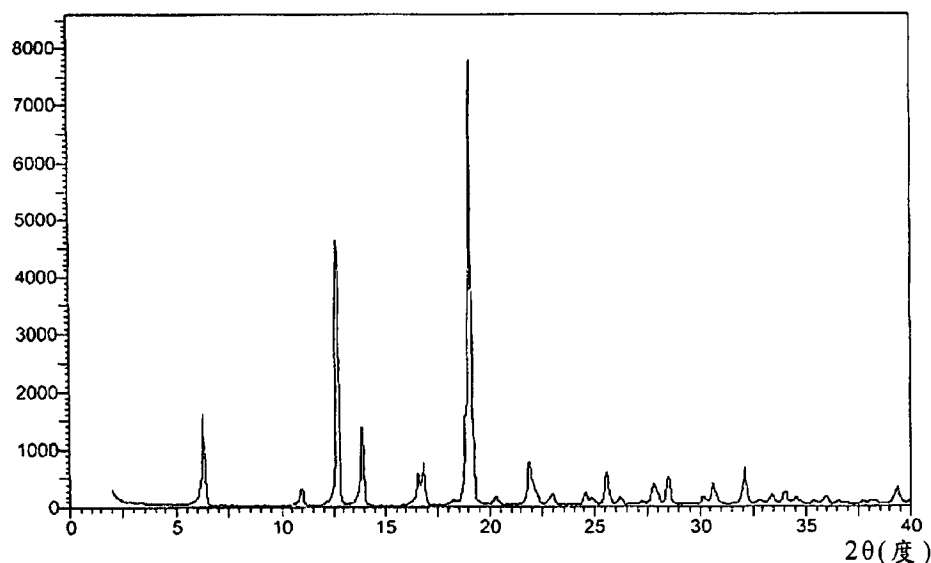
製備奈美胺 (NERAMEXANE) 之方法

METHOD OF PREPARING NERAMEXANE

(57)摘要

一種製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之方法，其包含步驟 (一) 至 (五)：(一) 轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮；(二) 轉化由步驟 (一) 所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；(三) 轉化由步驟 (二) 所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；(四) 轉化由步驟 (三) 所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；其中，3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，不經純化步驟。

計數/秒



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

[0001] 本發明係有關於製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷（奈美胺）或其醫藥上可接受的鹽類之方法。

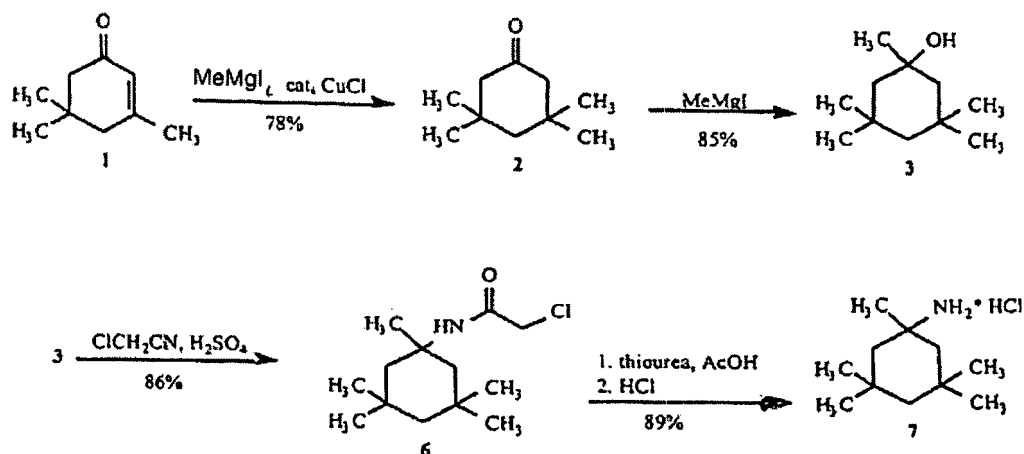
【先前技術】

發明背景

[0002] 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷（奈美胺）及其醫藥上可接受的鹽類，對於苦於如耳鳴、及眼球震顫等疾病及症狀之病患之連續性治療，是很有價值的藥劑。

[0003] 製備此等藥劑之方法為已知。

[0004] 其中一種方法中，市面上可購得的異佛酮係在一反應順序中被轉化成奈美胺，該反應順序根據如下之反應程序圖，包含五個步驟（見 W. Danysz et al., Current Pharmaceutical Design, 2002 年，8 期，頁 835-843）：



[0005] 在該順序的第一步驟，異佛酮（化合物 1）在經由 CuCl 催化之碘化甲基鎂共軛加成反應，被轉化成 3,3,5,5-四甲基環己酮（化合物 2）。

[0006] Danysz 所揭示者為，化合物 2 係已藉由如參考文獻[3] (Kharasch)之方法製備而成。該參考文獻揭示了異佛酮與溴化甲基鎂反應成相應的環己酮。於第 2313 頁左欄，揭示了「加成異佛酮至溴化甲基鎂，係在氯化亞銅的存在下」。化合物 2 之特徵在於，二種不同壓力下的沸點(b.p.)，熔點(m.p.)，折射指數(n)，密度(d)，極化度(M)，亦即，必須有步驟純化的步驟，例如蒸餾。在第 2313 頁右欄，則揭示了「加成異佛酮至溴化甲基鎂，係在氯化鎳的存在下」，其中目標化合物 2 係藉由使用維氏分餾管(Vigreux column)的分餾蒸餾而分離出。因此，Danysz 使用的化合物 2 係一經純化過的產物。

[0007] 在第二步驟，3,3,5,5-四甲基環己酮（化合物 2）藉由與碘化甲基鎂的格氏反應(Grignard reaction)被轉化成 1,3,3,5,5-五甲基環己醇（化合物 3）。

[0008] Danysz 揭示，化合物 3 係已藉由如參考文獻[4] (Chiurdoglu)之方法製備而成。該參考文獻揭示了 3,3,5,5-四甲基環己酮與溴化甲基鎂反應成化合物 3。第 377 頁第 5 節，揭示該目標化合物被蒸餾出（沸點 91 至 92 °C，於 22 托(壓力單位)），亦即，係被純化的。因此，Danysz 使用的化合物 3 係一經純化過的產物。

[0009] 在第三步驟中，該環己醇（化合物 3）與氯乙腈經由里特反應(Ritter reaction)被轉化成 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷（化合物 6）。

[0010] Danysz 揭示，化合物 6 係已藉由如參考文獻[6] (Jirgensons) 之方法製備而成。該參考文獻揭示了，環己醇與氯乙腈的里特反應成相應的醯胺，根據步驟（三）（第 1709 頁的流程圖，化合物 1a，化合物 2a）。根據該一般反應程序，該所獲得之醯胺係經球管短路徑蒸餾(Kugelrohr short path distillation)，亦即，其係經由純化步驟（第 1710 頁右欄，第一與第二段）。因此，Danysz 使用的化合物 6 係一經純化過的產物。

[0011] 在第四步驟，接下來以硫脲裂解醯胺（化合物 6）的氯乙酰氨基，並以鹽酸對所獲得的胺進行酸化，在反應順序最後第五步驟，得到氫氧化物形式的奈美胺（1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷）（化合物 7）。

[0012] 據報，該反應順序的五個步驟的總回收率，大約為 50 重量 %。

【發明內容】

發明目標

[0013] 本發明的目標之一，是在改良上述參考的反應順序中一個或多個步驟，以提供一個製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類之方法，其能在一經濟產業規模上做有利的實現。另外一個目標，是將奈美胺或其醫藥上可接受的鹽類之製造過程中產生廢物和/或未經使用的化學品的數量減到最少。進一步的目標，是最佳化或改進在奈美胺或其醫藥上可接受的鹽類方面之產量和/或選擇性和/或產品品質。這種改進的方法，在一經濟產業規模上，可被視為一個有助於奈美胺或其醫藥上可接受的鹽類之製造的前提要件。

發明概要說明

[0014] 本發明係有關於一種製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類之方法，其包含至少

步驟（一）至（四）：

- （一）轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮；
- （二）轉化由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；
- （三）轉化由步驟（二）所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；
- （四）轉化由步驟（三）所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；

其中，3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，不經純化步驟。

[0015] 在一具體實施例中，步驟（一）的轉化作用，係透過異佛酮與氯化甲基鎂在鹵化銅(I)及鹵化鋰存在下之反應。

[0016] 在一具體實施例中，步驟（二）的轉化作用，

係透過 3,3,5,5-四甲基環己酮與氯化甲基鎂之反應。

[0017] 在一具體實施例中，步驟（三）的轉化作用，係透過 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與氯乙腈在酸性溶液下之反應。

[0018] 在一具體實施例中，步驟（四）的轉化作用，係透過一包含 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、硫脲及水的混合物之反應。

[0019] 在一具體實施例中，該方法進一步包含步驟（五）：

（五）轉化由步驟（四）所得之 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至一其醫藥上可接受的鹽類。

[0020] 在一具體實施例中，步驟（五）的轉化作用，係透過 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與酸之反應。

[0021] 在一具體實施例中，該酸係甲磺酸。

[0022] 在一具體實施例中，該方法包含：

（一）轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮，是在氯化

甲基鎂、碘化銅(I)、氯化鋰，及四氫呋喃存在下；

(二) 轉化由步驟(一)所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，是在氯化甲基鎂及四氫呋喃存在下；

(三) 轉化由步驟(二)所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，是在氯乙腈、醋酸及硫酸存在下；

(四) 轉化由步驟(三)所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，是在硫脲、水及鹽酸存在下。

[0023] 在一具體實施例中，該氯化甲基鎂沒有氯化乙基鎂。

[0024] 本發明亦有關於 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類，其實質上沒有 1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷及 1-胺基-3-乙基-1,3,5,5-四甲基環己烷；或其醫藥上可接受的鹽類。

[0025] 已被意料之外發現的是，在包含根據本發明之

步驟（一）至（四）的反應順序中，藉由傳統純化方法如蒸餾、再結晶或層析法，來純化 3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之一或多者，是可被省略的。因此，由步驟（一）至（三）分別所獲得之上述化合物中之一或多者，係不經純化步驟的，且係以非純化之形式被個別使用在接下來的步驟（二）至（四）。

[0026] 而無法被預期的是，藉由使用一或多個非純化的中間產物，可獲得足供醫藥應用之純度的目標化合物，亦即奈美胺，或以奈美胺之醫藥上可接受之鹽類。因此，既然依據本發明的方法可允許省略中間產物的複合物清理步驟（如蒸餾、再結晶或層析法，其通常造成產物耗損），產出至少 60 重量%比的奈美胺或其醫藥上可接受的鹽類是可能的。因此，此新穎的簡化製造奈美胺之方法，能以具優勢的經濟產業規模來實施。

【實施方式】

發明詳細說明

[0027] 本發明係有關於製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷（奈美胺）或其醫藥上可接受的鹽類之方法。

[0028] 特定來說，本發明係有關於一種製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類之方法，

其包含至少步驟（一）至（四）：

- （一）轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮；
- （二）轉化由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；
- （三）轉化由步驟（二）所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；
- （四）轉化由步驟（三）所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；

其中，3,3,5,5-四甲基環己酮，1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，不經純化步驟。

[0029] 因此，本發明之方法包含，化合物 3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，是以反應順序步驟所得者，以完全相同形式被使用在相應的下一個反應步驟，亦即，順序中步驟（一）至（三）之該等化合物中，至少

一種不進行純化步驟。

[0030] 「純化步驟」此用語包含，反應步驟（一）至（三）個別產出的化合物之再結晶、蒸餾、或層析法，或其組合，亦即，3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之一。

[0031] 「不經純化步驟」此用語包含標準準備步驟，例如將含該等化合物之混合物中移除溶劑，亦即，將上述之 3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，以蒸餾除去溶劑，或藉由溶劑將上述化合物自液相中萃取出來，或將包含上述化合物及溶劑之混合物以例如無水硫酸鈉乾燥之，及在真空中乾燥上述化合物，以液體洗固態化合物，及其他類似方法。

[0032] 藉由「再結晶」、「蒸餾」、或「層析法」的純化法，在實驗室和產業規模上都是用於純化化學化合物（例如有機化合物）的傳統方法。

[0033] 再結晶是一種分離混合物的方法，其係基於該混合物中所包含之化合物在一種或混合溶劑中之不同的溶解度。若欲以再結晶純化出一化合物，將其溶解在一適當的溶劑中，該溶劑是可接著被冷卻的。此導致所欲化合物

由溶劑中掉落(再結晶)出來。不過，亦可添加另一溶劑至溶液中，其中所欲化合物係不溶於該溶劑中的，直到所欲化合物開始沈澱。因此，本發明的意涵中，「再結晶」此用語意指，一化合物（在此為：3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷）必須被轉移至溶解狀態並沈澱，或自上述溶解狀態沈澱出以形成純化的、分離出來的化合物。

[0034] 蒸餾是一種分離混合物的方法，其係基於該混合物中所包含之化合物在一沸騰液體混合物中之不同的揮發性。因此，本發明的意涵中，「蒸餾」，如同在「純化」的定義中所提到，此用語意指，一化合物（在此為：3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷）必須由液相被轉移至氣相，並接著被濃縮形成純化的、分離出來的化合物。

[0035] 化學層析法是一種分離混合物的方法，其係基於該混合物中所包含之化合物在靜止相與移動相間不同的分布。一典型的方法是管柱層析法，其可用於製備的應用。因此，本發明的意涵中，「層析法」，如同在「純化」的定義中所提到，此用語意指，一化合物（在此為：3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷）必須在靜止相與移動相間分布，以形成純化的、分離出來的化合物。

[0036] 因此，反應順序中步驟（一）至步驟（三）之 3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，係不經任何上述所定義的純化步驟，而在無上述純化步驟下，被個別使用於接續的步驟（二）至（四）。

[0037] 所以，本發明之發明的一具體實施例中，3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之一，不經再結晶、蒸餾或層析法的純化步驟。

[0038] 在一具體實施例中，由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己醇不經純化步驟。

[0039] 在室溫下(25 °C)，由步驟（一）所得、並使用於步驟（二）之 3,3,5,5-四甲基環己酮是液體。

[0040] 在一具體實施例中，上述化合物不經過蒸餾。這表示，3,3,5,5-四甲基環己酮並無由液相被轉移至氣相且接著被濃縮以形成純化的化合物。

[0041] 在另一具體實施例中，3,3,5,5-四甲基環己酮並無在靜止相與移動相間分布以形成純化的化合物。

[0042] 在另一具體實施例中，3,3,5,5-四甲基環己酮並無被轉移至溶解狀態及沈澱或自上述溶解狀態沈澱出以形成純化的化合物。

[0043] 在另一具體實施例中，由步驟（二）所得 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷不經純化步驟。

[0044] 在室溫下，由步驟（二）所得、並使用於步驟（三）之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷是液體。

[0045] 在一具體實施例中，上述化合物不經過蒸餾。這表示，1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷並無由液相被轉移至氣相且接著被濃縮以形成純化的化合物。

[0046] 在另一具體實施例中，1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷並無在靜止相與移動相間分布以形成純化的化合物。

[0047] 在另一具體實施例中，1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷並無被轉移至溶解狀態及沈澱或自上述溶解狀態沈澱出以形成純化的化合物。

[0048] 在一具體實施例中，由步驟（三）所得之 1-氯

乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷不經純化步驟。

[0049] 在室溫下，由步驟（三）所得、並使用於步驟（四）之1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷是固體。

[0050] 在一具體實施例中，上述化合物不經過再結晶。這表示1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷並無被轉移至溶解狀態及沈澱或自上述溶解狀態沈澱出以形成純化的產物。

[0051] 在另一具體實施例中，1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷並無在靜止相與移動相間分布以形成純化的化合物。

[0052] 在另一具體實施例中，1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷上述化合物不經過蒸餾。這表示，1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷並無由液相被轉移至氣相且接著被濃縮以形成純化的化合物。

[0053] 在一具體實施例中，由步驟（一）所得之3,3,5,5-四甲基環己酮及由步驟（二）所得之1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷不經純化步驟。

[0054] 在另一具體實施例中，由步驟（一）所得之

3,3,5,5-四甲基環己酮、由步驟(二)所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，及由步驟(三)所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，不經純化步驟。

[0055] 在一具體實施例中，由步驟(二)所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷及由步驟(三)所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，不經純化步驟。

[0056] 在另一具體實施例中，由步驟(一)所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮，及由步驟(三)所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，不經純化步驟。

[0057] 轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮(步驟(一))

[0058] 本發明之方法的一具體實施例中，步驟(一)的轉化作用，係透過異佛酮與鹵化甲基鎂之反應。

[0059] 在一具體實施例中，該鹵化甲基鎂係選自由碘化甲基鎂，溴化甲基鎂及氯化甲基鎂所構成的群組。

[0060] 此等格氏試劑可由鎂及甲基鹵個別製造出。

[0061] 在一具體實施例中，步驟(一)的轉化作用，

係在銅化合物的存在下進行。上述銅化合物可作為催化劑，為了有利於格氏試劑對異佛酮之共軛 1,4 加成反應超過 1,2 加成反應。在一具體實施例中，該銅化合物為鹵化銅(I)。

[0062] 在一具體實施例中，該鹵化銅(I)係選自由碘化銅(I)，溴化銅(I)或氯化銅(I)所構成的群組。

[0063] 在一具體實施例中，上述銅化合物（例如鹵化銅(I)，如氯化銅(I)或碘化銅(I)）係在鋰化合物存在下被提供。

[0064] 在一具體實施例中，該鋰化合物係鹵化鋰，如氯化鋰。

[0065] 在一具體實施例中，氯化銅(I)或碘化銅(I) 係在氯化鋰存在下被提供。

[0066] 在一具體實施例中，上述鹵化甲基鎂係氯化甲基鎂，且該鹵化銅(I)係氯化銅(I) 或碘化銅(I)。

[0067] 在又一具體實施例中，該鹵化甲基鎂係氯化甲基鎂，且該鹵化銅(I)係碘化銅(I)。

[0068] 在又一具體實施例中，步驟（一）中之轉化作用，係透過異佛酮與氯化甲基鎂在碘化銅(I)或氯化銅(I)及

氯化鋰存在下之反應。

[0069] 在一具體實施例中，鹵化銅(I)對鹵化鋰之莫耳比率在 1:1.5 至 1:2.5 之範圍內。

[0070] 在一具體實施例中，氯化銅(I)或碘化銅(I)對氯化鋰之比率分別約為 1:1.5 至 1:2.5，或 1:2。

[0071] 步驟（一）之反應通常在一溶劑裡進行。

[0072] 在一具體實施例中，步驟（一）中使用之溶劑係一醚類，或包含一醚類之溶劑。

[0073] 合適的醚類，可為選自由二乙基醚，1,4-二氧陸園，四氫呋喃所構成的群組。

[0074] 在一具體實施例中，上述醚類係四氫呋喃。

[0075] 在一具體實施例中，步驟（一）中使用之溶劑包含四氫呋喃，或係四氫呋喃。

[0076] 在一具體實施例中，異佛酮被轉化成 3,3,5,5-四甲基環己酮，藉由在四氫呋喃中使用氯化甲基鎂，氯化銅(I)或碘化銅(I)和氯化鋰。

[0077] 在一具體實施例中，異佛酮被轉化成 3,3,5,5-四甲基環己酮，藉由在四氫呋喃中使用氯化甲基鎂，碘化銅(I)及氯化鋰。

[0078] 在一具體實施例中，異佛酮、銅化合物如鹵化銅(I)（例如碘化銅(I)或氯化銅(I)）及，可選擇地，鋰化合物如鹵化鋰（例如氯化鋰），被提供至一溶劑中，且該格氏試劑，可選擇地溶解在一溶劑中，被添加入上述混合物中。

[0079] 在一具體實施例中，氯化甲基鎂溶解在四氫呋喃中。

[0080] 在一具體實施例中，以氯化甲基鎂及四氫呋喃的整體量計，氯化甲基鎂在四氫呋喃中之濃度係 15 至 30 重量%，或 20 至 25 重量%。

[0081] 在一具體實施例中，以氯化甲基鎂及四氫呋喃的整體量計，氯化甲基鎂在四氫呋喃中之濃度係 23 重量%。

[0082] 在一具體實施例中，於每 1 莫耳當量之異佛酮，使用多於 1 莫耳當量之氯化甲基鎂。

[0083] 在一具體實施例中，於每 1 莫耳當量之異佛

酮，使用 1.0 至 1.75 莫耳當量之氯化甲基鎂，或 1.2 至 1.5 莫耳當量之氯化甲基鎂。

[0084] 在一具體實施例中，以氯化甲基鎂及四氫呋喃的整體量計，氯化甲基鎂在四氫呋喃中之濃度係 23 重量%，及，以氯化甲基鎂及四氫呋喃的整體量計，使用 10 重量%之催化劑（1 莫耳當量之碘化銅(I)及 2 莫耳當量之氯化鋰）。

[0085] 在一具體實施例中，於每 1 莫耳當量之異佛酮，使用 0.1 至 0.25 莫耳當量之氯化鋰及 0.05 至 0.125 莫耳當量之碘化銅(I)。

[0086] 在另一具體實施例中，氯化甲基鎂係與銅化合物如鹵化銅(I)反應（例如碘化銅(I)或氯化銅(I)），可選擇地在鋰化合物如鹵化鋰之存在下（例如氯化鋰）。在一具體實施例中，上述混合物被加入異佛酮中。在另一具體實施例中，異佛酮被加入上述混合物中。

[0087] 在另一具體實施例中，氯化甲基鎂係與銅化合物反應，如碘化銅(I)或氯化銅(I)。

[0088] 在一具體實施例中，一異佛酮、碘化銅(I)及氯化鋰之混合物被提供至四氫呋喃中。溶於四氫呋喃之氯化

甲基鎂被添加入上述混合物中。

[0089] 該添加係在溫度可控制下進行。

[0090] 在一具體實施例中，該添加係在溫度可維持在一相對狹窄範圍內下進行。

[0091] 在一具體實施例中，步驟（一）之轉化作用係在溫度為-5 °C 至 20 °C，或 0 °C 至 20 °C，或-5 °C 至 15 °C，或-1 °C 至 10 °C 時進行。

[0092] 格氏試劑與異佛酮間之反應一般進行地相當快速。通常，該反應可在 3 小時或 2 小時或甚至 1 小時後結束，依所使用的反應溫度而定。

[0093] 在異佛酮與格氏試劑反應後，可用水處理該反應混合物，以減去過多的格氏試劑，若有使用，個別減去鹼式鎂化合物。

[0094] 在一具體實施例中，添加一酸類如鹽酸或一銨鹽，以支持 3,3,5,5-四甲基環己酮之形成。

[0095] 在一具體實施例中，獲得在步驟（一）中形成的產物，並藉由適當的有機溶劑，例如二氯甲烷或甲苯或

石油醚，自水狀混合物中萃取分離出來。繼萃取之後，藉由蒸餾移除該溶劑。該所獲得並分離之包含粗 3,3,5,5-四甲基環己酮的液狀殘餘物，可在無純化下而被使用於反應順序之步驟（二）中。因此，3,3,5,5-四甲基環己酮不經蒸餾步驟，亦即，並無由液相被轉移至氣相且接著被濃縮以形成純化的化合物。

[0096] 在另一具體實施例中，繼萃取之後，該萃取物可用已知的方法乾燥之。舉例而言，可由硫酸鈉乾燥該萃取物。藉由過濾將上述硫酸鹽分離掉後，該溶劑可藉由蒸餾被移除。該所獲得並分離之包含粗 3,3,5,5-四甲基環己酮的液狀殘餘物，可在無純化下而被使用於反應順序之步驟（二）中。因此，3,3,5,5-四甲基環己酮不經蒸餾步驟，亦即，並無由液相被轉移至氣相且接著被濃縮以形成純化的化合物。

[0097] 在一具體實施例中，在步驟（一）中所獲得並分離之粗 3,3,5,5-四甲基環己酮的產量，係在 88 %至 96 重量%範圍內。

[0098] 在一具體實施例中，該包含目標化合物之粗產物的量係至少 93 重量%，且少於 99 重量%，此可由氣相液相層析法定之。

[0099] 轉化 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷(步驟(二))

[00100] 在一具體實施例中，步驟(二)中 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷的轉化作用係透過與鹵化甲基鎂反應。

[00101] 此鹵化甲基鎂，可為碘化物、溴化物或氯化物。

[00102] 在一具體實施例中，上述鹵化甲基鎂係氯化甲基鎂。

[00103] 步驟(二)之反應通常在一溶劑裡進行。

[00104] 在一具體實施例中，上述溶劑包含一醚類，或該溶劑為一醚類。

[00105] 醚類可為選自二乙基醚，1,4-二氧陸園，或四氫呋喃之醚類。

[00106] 在一具體實施例中，上述醚類係四氫呋喃。

[00107] 本發明方法之一具體實施例中，氯化甲基鎂被添加至 3,3,5,5-四甲基環己酮。

[00108] 在另一具體實施例中，四甲基環己酮被添加至氯化甲基鎂。

[00109] 在一具體實施例中，氯化甲基鎂之四氫呋喃溶液被添加至 3,3,5,5-四甲基環己酮之四氫呋喃溶液。

[00110] 在另一具體實施例中，3,3,5,5-四甲基環己酮之四氫呋喃溶液被添加至氯化甲基鎂之四氫呋喃溶液。

[00111] 因此，在一具體實施例中，一包含氯化甲基鎂及四氫呋喃之混合物係與一包含 3,3,5,5-四甲基環己酮及四氫呋喃之混合物反應。

[00112] 在一具體實施例中，於每 1 莫耳當量之步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮，使用多於 1 莫耳當量之氯化甲基鎂，例如 1.1 至 2.0 莫耳當量。

[00113] 在一具體實施例中，於每 1 莫耳當量之步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮，使用約 1.2 至 1.75 莫耳當量之氯化甲基鎂。

[00114] 在一具體實施例中，在四氫呋喃中之由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮之溶液被添加入在四氫

呋喃中之氯化甲基鎂之溶液。

[00115] 在一具體實施例中，3,3,5,5-四甲基環己酮之四氫呋喃溶液被添加至氯化甲基鎂之四氫呋喃溶液，其包含每莫耳當量之 3,3,5,5-四甲基環己酮有 1.2 至 1.75 莫耳當量之氯化甲基鎂。

[00116] 在一具體實施例中，於每莫耳當量之由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮，使用約 1.2 至 1.75 莫耳當量之氯化甲基鎂。

[00117] 在另一具體實施例中，一包含溶於四氫呋喃之氯化甲基鎂之溶液被添加至一包含溶於四氫呋喃之由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮之溶液。

[00118] 在一具體實施例中，該轉化作用係在溫度可控制下進行。

[00119] 在一具體實施例中，該轉化作用係在溫度可維持在一相對狹窄範圍內下進行。

[00120] 在一具體實施例中，步驟（二）中之轉化作用係在溫度為 -5°C 至 30°C ，或 0°C 至 30°C ，或 0°C 至 25°C ，或 0°C 至 20°C ，或 5°C 至 20°C ，或 10°C 至

25 °C，或 15 至 25 °C 時進行。

[00121] 為了分離在步驟（二）形成的 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，基本上可使用如前述有關分離步驟（一）之 3,3,5,5-四甲基環己酮之相同的方法。

[00122] 因此，在一具體實施例中，由步驟（二）所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷不經蒸餾步驟，亦即，並無由液相被轉移至氣相且接著被濃縮以形成純化的化合物。

[00123] 在一具體實施例中，粗 3,3,5,5-四甲基環己酮的產量，係在 90 %至 100 重量%範圍內。

[00124] 在一具體實施例中，該包含目標化合物 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之粗產物的量係至少 94 重量%，且少於 99 重量%，此可由氣相液相層析法定之。

[00125] 轉化 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷(步驟(三))

[00126] 在一具體實施例中，步驟（三）中的轉化作用係透過 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與氯乙腈在酸性溶液下之反應。

[00127] 步驟（三）中之里特反應可依據所參考之先前技術中的方法來進行。

[00128] 在一具體實施例中，由步驟（二）所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷及氯乙腈被提供至醋酸中，且硫酸被加入上述混合物中。

[00129] 在另一具體實施例中，由步驟（二）所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷被提供至醋酸中，且一氯乙腈與硫酸之混合物被加入上述混合物中。

[00130] 在一具體實施例中，1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與醋酸係以 1:1.5 至 1:2.5 之重量比率被提供。

[00131] 在一具體實施例中，上述環己醇及醋酸係以 1:2 重量比率被提供。

[00132] 在另一具體實施例中，使用約 2 莫耳當量之氯乙腈及 3 莫耳當量之硫酸。

[00133] 在另一具體實施例中，於每莫耳當量之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，使用 1.5 至 2.5 莫耳當量之氯乙腈及 2.5 至 3.5 莫耳當量之硫酸。

[00134] 在一具體實施例中，1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷及醋酸係以 1 : 1.5 至 1 : 2.5 之重量比率被提供；且，於每莫耳當量之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，使用 1.5 至 2.5 莫耳當量之氯乙腈及 2.5 至 3.5 莫耳當量之硫酸。

[00135] 在一具體實施例中，上述環己醇及醋酸係以 1 : 2 之重量比率被提供；且於每莫耳當量之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，使用 2 莫耳當量之氯乙腈及 3 莫耳當量之硫酸。

[00136] 在一具體實施例中，添加硫酸或氯乙腈與硫酸之混合物係在反應溫度維持在 0 °C 至 30 °C，或 0 °C 至 20 °C，或 0 °C 至 15 °C，或 5 °C 至 10 °C 時進行。

[00137] 一般而言，該反應向目標化合物進行地相對快速。在一具體實施例中，該反應可在 2 小時或甚至 1 小時後結束。

[00138] 於反應結束之後，可將該反應混合物傾倒入水或冰中，或水及冰中，以完成該混合物。沈澱下來之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷可藉由過濾分離出。

[00139] 可用水沖洗該沈澱物，以移除黏附其上之酸

類。

[00140] 在一具體實施例中，粗產物的產量在 98 至 100 重量%範圍內。

[00141] 因此，在一具體實施例中，1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷並無被轉移至溶解狀態及沈澱或自上述溶解狀態沈澱出以形成純化的化合物。

[00142] 轉化 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷(步驟(四))

[00143] 在一具體實施例中，步驟(四)之轉化作用係透過 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與硫脲之反應。

[00144] 在一具體實施例中，步驟(四)中使用的混合物包含水。

[00145] 在一具體實施例中，1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與在醋酸中之硫脲反應，如「背景」節所引述者。

[00146] 在一具體實施例中，由步驟(三)所得、不經純化步驟之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷可用於步

驟（四）。該化合物可於乾燥形式或保持潮濕形式被使用。

[00147] 在一具體實施例中，在步驟（四）使用之混合物進一步包含一有機溶劑。

[00148] 在一具體實施例中，上述有機溶劑係一在步驟（四）使用的反應條件下可與水相溶之溶劑，例如醇類。

[00149] 在一具體實施例中，上述有機溶劑係選自於由甲醇，乙醇，丙醇，丁醇，乙二醇所構成之群組的醇類。

[00150] 在一具體實施例中，上述有機溶劑之量係以水量計由 0 至 200 重量%。在另一具體實施例中，上述有機溶劑係以水量計由 0 至 150 重量%，或由 0 至 100 重量%，或由 0 至 50 重量%，或由 0 至 10 重量%，或由 0 至 5 重量%。

[00151] 在另一具體實施例中，步驟（四）中使用之混合物，係實質上沒有有機溶劑。

[00152] 「實質上沒有有機溶劑」此用語設想該包含上述有機溶劑之混合物係以水量計由 0 至 5 重量%，或由 0 至 3 重量%，或由 0 至 1 重量%。

[00153] 在一具體實施例中，硫脲與水之重量比例係在

由 1 : 0.5 至 1 : 50，或由 1 : 1 至 1 : 20，或由 1 : 2 至 1 : 10 之範圍內。

[00154] 雖然步驟（四）之反應可在無添加酸類下進行，添加此類化合物可加速 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷的轉化作用。

[00155] 因此，在一具體實施例中，步驟（四）之混合物進一步包含一酸類。

[00156] 可使用的酸類為，但不限於，鹽酸，硫酸，磷酸，對-甲苯磺酸，甲磺酸，醋酸，苯甲酸。因此，無機酸或有機酸皆可使用。

[00157] 使用之酸類的量，可為相對較廣的範圍。

[00158] 在一具體實施例中，該混合物包含之酸類的量，以水量計為由 0.1 至 20 重量%。

[00159] 在一具體實施例中，所使用之酸類為鹽酸。

[00160] 為了進一步加速 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷的轉化作用，可在反應進行時加熱步驟（四）中使用的混合物。

[00161] 「加熱」此用語包含將步驟（四）中使用之混合物置於高於室溫 (25 °C)。

[00162] 在一具體實施例中，步驟（四）中使用之混合物被加熱直至溫度在由 50 °C 至該混合物之迴流溫度之範圍內。

[00163] 在另一具體實施例中，該混合物被加熱直至溫度在由 80 °C 至該混合物之迴流溫度之範圍內。

[00164] 在又一具體實施例中，該混合物被加熱直至該混合物之迴流溫度。

[00165] 若步驟（四）中使用之混合物係實質上沒有有機溶劑，通常其迴流溫度為約 100 °C，亦即，在 95 至 105 °C 之範圍內。若步驟（四）中使用之混合物包含一有機溶劑，其迴流溫度可能會高於或低於包含水而實質上沒有有機溶劑的混合物之迴流溫度，依所使用之該有機溶劑之量及沸點而定。

[00166] 步驟（四）中 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之轉化作用，可以一般層析法控制之，例如氣相液相層析法。

[00167] 在一具體實施例中，在步驟（四）中，於迴流溫度，使用每 1 莫耳 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷 1.0 至 2 莫耳硫脲，1 至 3 莫耳酸類，及以硫脲與 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之量計 500 至 1,500 重量%的水。

[00168] 在一具體實施例中，於迴流溫度以及在 8 倍量的水中（以硫脲與 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之量計），將 1 莫耳當量之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與約 1.2 莫耳當量之硫脲及 2 莫耳當量之鹽酸進行反應。

[00169] 一般而言，步驟（四）之含水混合物的轉化作用進行地相當快速。

[00170] 在一具體實施例中，其中步驟（四）係在實質上沒有有機溶劑之水中進行，且其中加熱係在迴流溫度進行，亦即，在溫度約 100 °C，且其中有添加一酸類，該轉化作用可在 2 小時，或甚至 1 小時後結束。

[00171] 在一具體實施例中，該轉化作用可在 6 小時、或 5 小時、或甚至 4 小時、或甚至 3 小時，或甚至少於 3 小時後結束。

[00172] 若該轉化作用由一酸類催化，至少部分生成的胺會被溶解在水中，此因胺基的質子化作用，而形成了一鹽類。

[00173] 在一具體實施例中，上述之包含 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、硫脲、鹽酸及水的混合物，在加熱下形成一均質溶液。

[00174] 在一具體實施例中，為了分離該生成的胺，本發明之方法進一步包含添加鹼類至該混合物中，使 pH 值為至少 7，並自該混合物中分離出 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷。

[00175] 在上述具體實施例中，較佳地，在冷卻該混合物後，該胺在添加鹼類之後自水相分離出，且可被移除。

[00176] 在另一具體實施例中，可使用一與水不相溶之有機溶劑自該混合物中萃取出該胺，其中該混合物在添加鹼類之後，包含水相及有機相。合適的溶劑，例如二氯甲烷，甲苯或石油醚。繼萃取之後，可使用硫酸鈉或類似物乾燥該萃取物。藉由蒸發移除該溶劑後，可獲得粗胺。

[00177] 在一具體實施例中，該粗產物之產量理論上為至少 95 重量%，或甚至接近定量。該粗產物一般包含大量

的目標化合物，以氣相液相層析法確定，多於 95 重量%，或多於 97 重量%，或甚至 99 重量%。

[00178] 在一具體實施例中，若必要，該粗胺可進一步以蒸餾純化之。

[00179] 步驟（四）中獲得及分離出之產物，可在不經進一步純化下使用於本發明方法之步驟（五）。

[00180] 然而，在一具體實施例中，亦可將化合物自該粗產物蒸餾出，該化合物具有較 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷高的揮發性，並使用殘留物於步驟（五）中。

[00181] 在一具體實施例中，1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷係藉由蒸餾純化之。

[00182] 轉化 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之鹽類(步驟（五）)

[00183] 在一具體實施例中，於步驟（五），藉由添加適當的酸類，將 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷轉化至其醫藥上可接受的鹽類。

[00184] 以此揭露內容之目的，「醫藥上可接受的鹽類」

此用語係指奈美胺之鹽類，其係生理上可耐受的，且當施用於哺乳動物時(例如人類)，不會產生典型的不良反應。典型地，「醫藥上可接受的鹽類」此用語意指由聯邦或洲政府之管理機關所核准的，或美國藥典或其他普遍公認的用於哺乳動物藥典所列者，更特定言之，用於人類者。

[00185] 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至其醫藥上可接受的鹽類的轉化作用係以傳統方式完成，其藉由在一惰性有機溶劑中混合該鹼類與至少 1 分子當量之所選定之酸類。該鹽類之分離係由此項技藝中之習知技術來進行，例如，以一非極性溶劑 (例如醚類)誘導沈澱，其中該鹽類具有有限的溶解度。該鹽類的性質並不重要，只要它不含毒性，且不會實質干預所需的藥理活性。

[00186] 醫藥上可接受的鹽類的例子為，與鹽酸、氫溴酸、甲磺酸、醋酸、丁二酸、順丁烯二酸、檸檬酸及相關之酸形成之鹽類。

[00187] 醫藥上可接受的鹽類進一步包含但不限於「酸加成鹽」，例如，與氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、反丁烯二酸、酒石酸、苯甲酸、碳酸、肉桂酸、杏仁酸、乙磺酸、羥乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、2-苯氧苯甲酸及 2-乙醯氧苯甲酸所製成之鹽類。

[00188] 在一具體實施例中，在加入酸類之前，由步驟（四）所得之 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷係被溶解、或分散、或懸浮於一溶劑，或具二或多溶劑之混合物中。

[00189] 適合的溶劑例如、丙酮、苯甲醚、乙酸丁酯、叔丁基甲醚、異丙苯、二甲基亞砷、乙酸乙酯、乙醚、甲酸乙酯、庚烷、乙酸異丁酯、乙酸異丙酯、乙酸甲酯、甲基乙基酮、甲基異丁酮、戊烷、乙酸丙酯、四氫呋喃、1,1-二乙氧基丙烷、1,1-二甲氧基甲烷、2,2-二甲氧基丙烷、異辛烷、異丙醚、甲基-異丙基酮和甲基四氫呋喃。

[00190] 在一具體實施例中，亦可使用一溶劑與水之混合物，例如甲基乙基酮與水。

[00191] 繼溶解、或分散、或懸浮之後，加入一適當之酸類，以使該鹽類形成。上述酸類亦可溶解、或分散、或懸浮於一或多種上述定義的溶劑中。

[00192] 經沈澱及/或結晶出之鹽類可藉由過濾自該反應混合物中分離出來。

[00193] 黏附在該沈澱物之溶劑可藉由乾燥或在真空中乾燥而移除。

[00194] 在一具體實施例中，所使用之酸類為鹽酸或甲磺酸，由此產生的鹽類為氯化物或甲磺酸鹽。該甲磺酸鹽之熔點為 $173.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，此由微差掃描熱量測定法以加熱速率 10 K min^{-1} 所測量出。

[00195] 在另一具體實施例中，所使用之酸類為氫溴酸、或醋酸、或檸檬酸、或順丁烯二酸，或丁二酸，且由此產生的鹽類為其溴化物、或其乙酸鹽(熔點 $142.2\text{ }^{\circ}\text{C}$)、或其單檸檬酸鹽(熔點 $151.5\text{ }^{\circ}\text{C}$)、或其單順丁烯二酸鹽(熔點 $160.1\text{ }^{\circ}\text{C}$)、或其單丁二酸鹽(熔點 $177.2\text{ }^{\circ}\text{C}$)。

[00196] 在一具體實施例中，鹽類之產量為至少 95 重量%，具純度 98.5 重量%。

[00197] 在一具體實施例中，該純度為至少 99.9 重量%。

[00198] 在一具體實施例中，包含步驟（一）至（五）之反應順序之全部產量為至少 65 重量%。

[00199] 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之鹽類可以多晶形或假多晶形之形式存在。

[00200] 「多晶形」此用語定義了固態物質存在於多於一種形式或晶體結構的能力。

[00201] 「假多晶形」此用語定義了固態物質於水合作用或溶劑合作用之結果，形成不同之晶體類型的能力。

[00202] 氫氧化奈美胺可以二種多晶形物及三種假多晶形水合物存在。

[00203] 以本揭露內容之目的，該二種多晶形物被命名為 A 晶形及 E 晶形。

[00204] 以本揭露內容之目的，該三種假多晶形物為，命名為 B 晶形之單水合物，命名為 C 晶形之一點五水合物，及命名為 D 晶形之三水合物。

[00205] 在一具體實施例中，可藉由於約 50 °C/100 毫巴乾燥氫氧化奈美胺而製備 A 晶形。在一具體實施例中，A 晶形可含水量直至約 0.7 重量%。若該型被完全乾燥，則被命名為以本揭露內容之目的之 A 晶形。

[00206] A 晶形及 E 晶形係相對晶形互變的，亦即，兩者間可藉由改變溫度而可逆地互相轉形。該低溫 A 晶形 (熔點 221 °C)直到至少 70 °C 是熱穩定的。高於 70 °C 便轉形

成高溫 E 晶形 (熔點 241 °C)。

[00207] 於 25 °C, A 晶形在高於約 50 % 相對濕度(r.h.) 可轉形成水合物。C 晶形是假多晶形中最穩定的。於 25 °C 及低於約 25 % 相對濕度, 以及於 40 °C 及低於約 33 % 相對濕度, C 晶形可轉形成 A 晶形。第二穩定之水合物為 B 晶形。D 晶形僅有在懸浮於水中時穩定。

[00208] 在一態樣中, 本發明有關於 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之氫氧化物 A 晶形, 或 A' 晶形, 或 E 晶形。

[00209] 在另一態樣中, 本發明有關於 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之氫氧化物 B 晶形, 或 C 晶形, 或 D 晶形。

[00210] 在另一具體實施例中, 本發明有關於一種至少二或多種上述任一晶形之混合物。

[00211] 該多晶形及假多晶形可由 X 光粉末繞射而特定之。A 晶形、B 晶形及 D 晶形之樣本, 一般呈現 3 至 4 個強峰值。磨碎樣品相較於未磨碎樣品, 顯示顯著變化的峰值強度。

[00212] 在一具體實施例中, 該方法包含下列步驟(一)至(四):

- (一) 轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮，在氯化甲基鎂、碘化銅(I)，氯化鋰及四氫呋喃之存在下；
- (二) 轉化由步驟(一)所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，在氯化甲基鎂及四氫呋喃之存在下；
- (三) 轉化由步驟(二)所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，在氯乙腈、醋酸及硫酸之存在下；
- (四) 轉化由步驟(三)所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，在硫脲、水及鹽酸之存在下。

[00213] 在一具體實施例中，該方法包含額外的步驟(五)：

- (五) 轉化由步驟(四)所得之 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至其醫藥上可接受的鹽類，藉由添加甲磺酸。

[00214] 作為副產物的 1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環

己烷及 1-胺基-3-乙基-1,3,5,5-四甲基環己烷

[00215] 依步驟（一）至（四）之反應順序的一具體實施例，個別地依據步驟（一）至（五），其中步驟（一）之轉化作用係透過使用甲基鎂格氏試劑如氯化甲基鎂，且不僅有 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，尚有 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之鹽類、及進一步胺類化合物個別地形成，該胺類化合物不同於目標化合物 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己胺或其個別的鹽類。

[00216] 在一具體實施例中，可能會形成三種副產物。其為，例如，由氣相層析分析所偵測者。

[00217] 在一具體實施例中，可能會形成 1-胺基-3-乙基-1,3,5,5-四甲基環己烷作為副產物。因為此化合物具有二手性中心，可偵測到二非鏡像異構物。

[00218] 在一具體實施例中，額外形成 1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷。

[00219] 在一具體實施例中，1-胺基-3-乙基-1,3,5,5-四甲基環己烷之產生，可歸因於在步驟（一）中添加乙基，而非甲基，至異佛酮中，以個別產生環己酮。若繼增加類似於步驟（二）至（四）的順序之後，個別進行類似於步驟

(二) 至 (五)，上述胺類，及其鹽類，係被個別地形成。

[00220] 在一具體實施例中，1-胺基-1-乙基-1,3,5,5-四甲基環己烷之產生，可歸因於在步驟 (二) 中添加乙基，而非甲基，至個別環己酮之羰基。若繼增加類似於步驟 (三) 至 (四) 的順序之後，個別進行類似於步驟 (三) 至 (五)，上述胺類，及其鹽類，係被個別地形成。

[00221] 在一具體實施例中，上述副產物之產生可歸因於所使用之甲基鎂格氏試劑被乙基鎂格氏試劑污染。

[00222] 在一具體實施例中，使用經純化的甲基鎂格氏試劑，其不具有乙基鎂格氏試劑如氯化乙基鎂，可抑制上述之非所欲之副產物的產生。

[00223] 在一具體實施例中，以氯化甲基鎂與氯化乙基鎂總量計，氯化甲基鎂包含少於 1 重量%之氯化乙基鎂，或少於 0.5 重量%，或少於 0.1 重量%。

[00224] 在一具體實施例中，藉由純化由步驟 (四) 中所得之胺類，非所欲之副產物可自目標產物中被移除。在一具體實施例中，該胺類可藉由蒸餾被純化，其中該副產物被移除。

[00225] 在另一具體實施例中，由步驟（五）所得之鹽類係被純化。在一具體實施例中，上述鹽類可經由再結晶之步驟被純化。一適合的溶劑為，例如，選自於步驟（五）中所使用之溶劑的溶劑。在一具體實施例中，該溶劑為苯甲醚。在一具體實施例中，該鹽類為甲磺酸鹽。

[00226] 本發明進一步有關於 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類，其實質上沒有 1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷及 1-胺基-3-乙基-1,3,5,5-四甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類。

[00227] 「實質上沒有」此用語定義了，以 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類與上述副產物之總量計，少於 0.5 重量%之上述副產物量。

[00228] 參考如「背景」章節所引之反應程序圖，本發明之方法可允許省略中間產物 2、3 及 6 的複合物清理步驟（如蒸餾、再結晶或層析法，其通常造成產物耗損）。本新穎方法在可接受的純度下提供至少 60 重量%之奈美胺或其醫藥上可接受的鹽類的產量。因此，此新穎的簡化製造奈美胺之方法，能以具優勢的經濟產業規模來實施。

[00229] 圖 1 至 10 顯示 A、A'、B、C、D、及 E 晶形之 X 光粉末繞射圖。x 軸表示 2θ [deg] / d [Å]，y 軸為任意

單位的強度。

實施例

實施例 1

[00230] 93 公克氯化甲基鎂與 372 公克四氫呋喃之混合物，被滴落加入經攪動的 139 公克異佛酮、19 公克碘化銅(I)、8.4 公克氯化鋰及 1,550 公克四氫呋喃之混合物中，其中該無機化合物在滴落之前被溶解。該滴落速率係被選擇的，以使該該混合物之溫度可被維持在 5 與 15 °C 之間。當添加結束後，該混合物被攪動 60 分鐘。接著，加入被稀釋的鹽酸以分解過剩的氯化甲基鎂，及分解鹼性鎂化合物。以石油醚萃取該混合物兩次。聯合該等萃取物，並以氨沖洗該萃取物。接著，蒸餾掉該溶劑。粗目標化合物之產量是定量的 (153 公克)。由氣相液相層析法測定，在粗產物中，3,3,5,5-四甲基環己酮之含量為約 91 重量%。該粗產物包含約 2 重量%之未反應的異佛酮，由格氏試劑對異佛酮之 1,2-加成反應產生的少於 1 重量% 之 1,3,5,5-四甲基環己醇，或由上述化合物產生的烯烴，及 1 重量%之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷。

實施例 2

[00231] 由實施例 1 所得之 153 公克 3,3,5,5-四甲基環己酮與 153 公克四氫呋喃之混合物，被滴落加入經攪動的 93

公克氯化甲基鎂及 372 公克四氫呋喃之混合物中。該滴落速率係被選擇的，以使該該混合物之溫度可被維持在 5 與 15 °C 之間。當添加結束後，該混合物被攪動 60 分鐘。接著，加入被稀釋的鹽酸以分解過剩的氯化甲基鎂，及分解鹼性鎂化合物。以石油醚萃取該混合物兩次。聯合該等萃取物，並蒸餾掉該溶劑。粗 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之產量是定量的 (170 公克)。由氣相液相層析法測定，在粗產物中，該目標化合物之含量為約 95 重量%。

實施例 3

[00232] 294 公克濃縮硫酸被滴落加入經攪動的由實施例 2 所得之 170 公克 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、150 公克氯乙腈及 320 公克冰醋酸中。該滴落速率係被選擇的，以使該該混合物之溫度可被維持在 5 與 10 °C 之間。當添加結束後，該混合物再被攪動 60 分鐘。接著，該混合物被傾倒入冰與水之混合物。沈澱的目標化合物 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷藉由過濾分離出。在乾燥之後，獲得 230 公克的目標化合物。該產量為接近定量的(94%)。

實施例 4

[00233] 如實施例 3 所製備的 245 公克之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、91 公克硫脲、2,700 公克水及 220 公克鹽酸 (33 % 酸) 之混合物在迴流下被加熱。在 6 小時的反應時間後，冷卻該混合物至室溫，且該混合物之 pH 值藉

由添加氫氧化鈉被設定在至少 7。接著，以石油醚萃取該混合物兩次。聯合該等萃取物。在蒸餾掉石油醚後，獲得產量為 97 % (159 公克)之粗 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷。由氣相液相層析法測定，在粗產物中，該目標化合物之含量為約 97 重量%。以蒸餾純化該產物。

實施例 5

[00234] 101 公克甲磺酸被滴落加入由實施例 4 所得之 169 公克 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1,860 公克乙酸乙酯中之混合物中，以使該混合物之溫度可被維持在 0 與 5 °C 之間。該混合物被攪動 60 分鐘後，沈澱物被過濾出乙酸乙酯沖洗並在真空中乾燥。該產物之產量為 241 公克(91 重量%)。

實施例 6

[00235] 製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之氫氧化物，藉由以鹽酸在乙基甲基甲酮中沈澱出該鹽類。過濾出該沈澱的鹽類並在 50 °C/100 豪巴乾燥，以提供 A 晶形。

[00236] 製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之氫氧化物，藉由以鹽酸在乙基甲基甲酮中沈澱出該鹽類。過濾出該沈澱的鹽類並在空氣中乾燥，以提供 B 晶形。

[00237] 於室溫下，攪動 1 公克之 A 晶形使之懸浮於

10 毫升丙酮及 0.5 毫升水中 24 小時。過濾出該產物並在空氣流中(24 °C, 40 % 相對濕度)乾燥 1 至 2 分鐘, 以提供 C 晶形。

[00238] 在 70 °C 溶解 1 公克之 A 晶形於 5 毫升水中。在室溫下, 產物結晶化, 以提供 D 晶形。

[00239] 在氫氣下之施蘭克試管(Schlenk tube)中加熱 1 公克之 A 晶形至約 230 °C。維持此溫度 15 分鐘。在冷卻至室溫後, 樣品被存放在惰性氣氛下, 以提供 E 晶形。

【圖式簡單說明】

圖 1: A 晶形

圖 2: 磨碎之 A 晶形

圖 3: A 晶形'

圖 4: B 晶形

圖 5: 磨碎之 B 晶形

圖 6: C 晶形

圖 7: 磨碎之 C 晶形

圖 8: D 晶形

圖 9: 磨碎之 D 晶形

圖 10: E 晶形

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99/12/1155

※申請日： 99.6.29

※IPC 分類：

C07C²¹¹/35 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備奈美胺 (NERAMEXANE) 之方法 / METHOD OF PREPARING NERAMEXANE

二、中文發明摘要：

一種製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷之方法，其包含步驟 (一) 至 (五)：

- (一) 轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮；
- (二) 轉化由步驟 (一) 所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；
- (三) 轉化由步驟 (二) 所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；
- (四) 轉化由步驟 (三) 所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；

其中，3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，不經純化步驟。

三、英文發明摘要：

Method of producing a salt of
1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane comprising steps
(i) to (v):

(i) converting isophorone to
3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone;

(ii) converting 3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone
obtained in step (i) to

1-hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane;

(iii) converting
1-hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane obtained in
step (ii) to

1-chloroacetamido-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane;

(iv) converting
1-chloroacetamido-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane
obtained in step (iii) to

1-amino-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane;

wherein at least one of
3,3,5,5-tetramethylcyclohexanone,
1-hydroxy-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane,
1-chloroacetamido-1,3,3,5,5-pentamethylcyclohexane, is not
subjected to a purification step.

七、申請專利範圍：

1. 一種製備 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類之方法，其包含至少步驟（一）至（四）：

（一）轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮；

（二）轉化由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；

（三）轉化由步驟（二）所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；

（四）轉化由步驟（三）所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷；

其中，3,3,5,5-四甲基環己酮、1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷中至少一種，不經純化步驟。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該步驟（一）的轉化作用，係透過異佛酮與氯化甲基鎂在鹵化銅(I)及鹵化鋰存在下之反應。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之方法，其中該步驟（二）的轉化作用，係透過 3,3,5,5-四甲基環己酮與氯化甲基鎂之反應。
4. 如前述之申請專利範圍任一項之方法，其中該步驟（三）的轉化作用，係透過 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與氯乙腈在酸性溶液下之反應。
5. 如前述之申請專利範圍任一項之方法，其中該步驟（四）的轉化作用，係透過一包含 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷、硫脲及水的混合物之反應。
6. 如前述之申請專利範圍任一項之方法，其進一步包含步驟（五）：

（五）轉化由步驟（四）所得之 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至一其醫藥上可接受的鹽類；
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該步驟（五）的轉化作用，係透過 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷與一酸類之反應。
8. 如申請專利範圍第 7 項之方法，其中該酸類係甲磺酸。

9. 如前述之申請專利範圍任一項之方法，包含：

- (一) 轉化異佛酮至 3,3,5,5-四甲基環己酮，是在氯化甲基鎂、碘化銅(I)、氯化鋰，及四氫呋喃存在下；
- (二) 轉化由步驟（一）所得之 3,3,5,5-四甲基環己酮至 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，是在氯化甲基鎂及四氫呋喃存在下；
- (三) 轉化由步驟（二）所得之 1-羥基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，是在氯乙腈、醋酸及硫酸存在下；
- (四) 轉化由步驟（三）所得之 1-氯乙酰氨基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷至 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷，是在硫脲、水及鹽酸存在下。

10. 如前述之申請專利範圍任一項之方法，其中上述氯化甲基鎂沒有氯化乙基鎂。

11. 一種 1-胺基-1,3,3,5,5-五甲基環己烷或其醫藥上可接受的鹽類，其實質上沒有 1-胺基-1-乙基-3,3,5,5-四甲基環己烷及 1-胺基-3-乙基-1,3,5,5-四甲基環己烷；或其醫藥上可接受的鹽類。

八、圖式：

圖 1

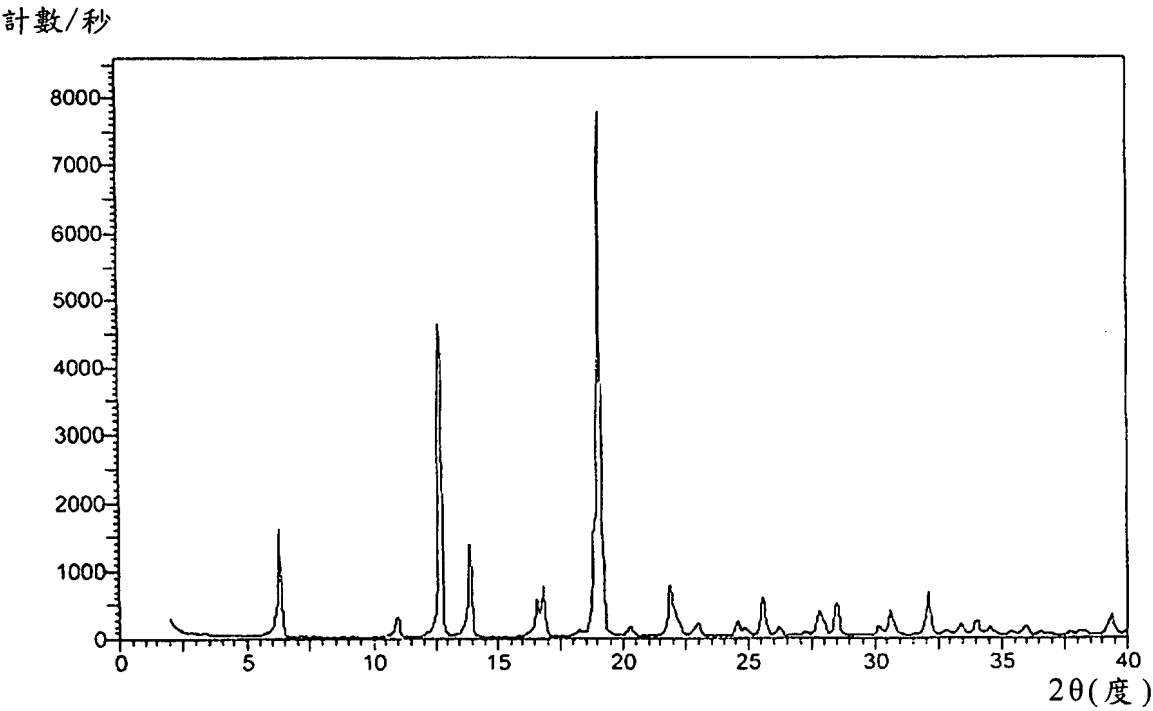


圖 2

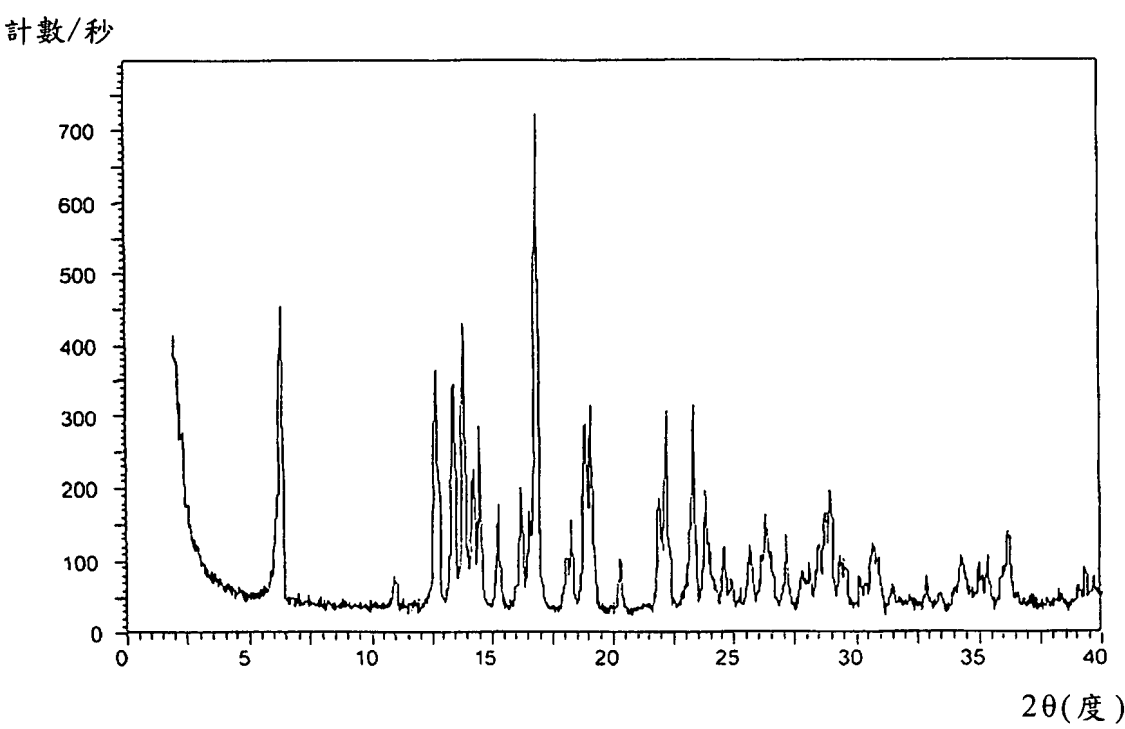


圖 3

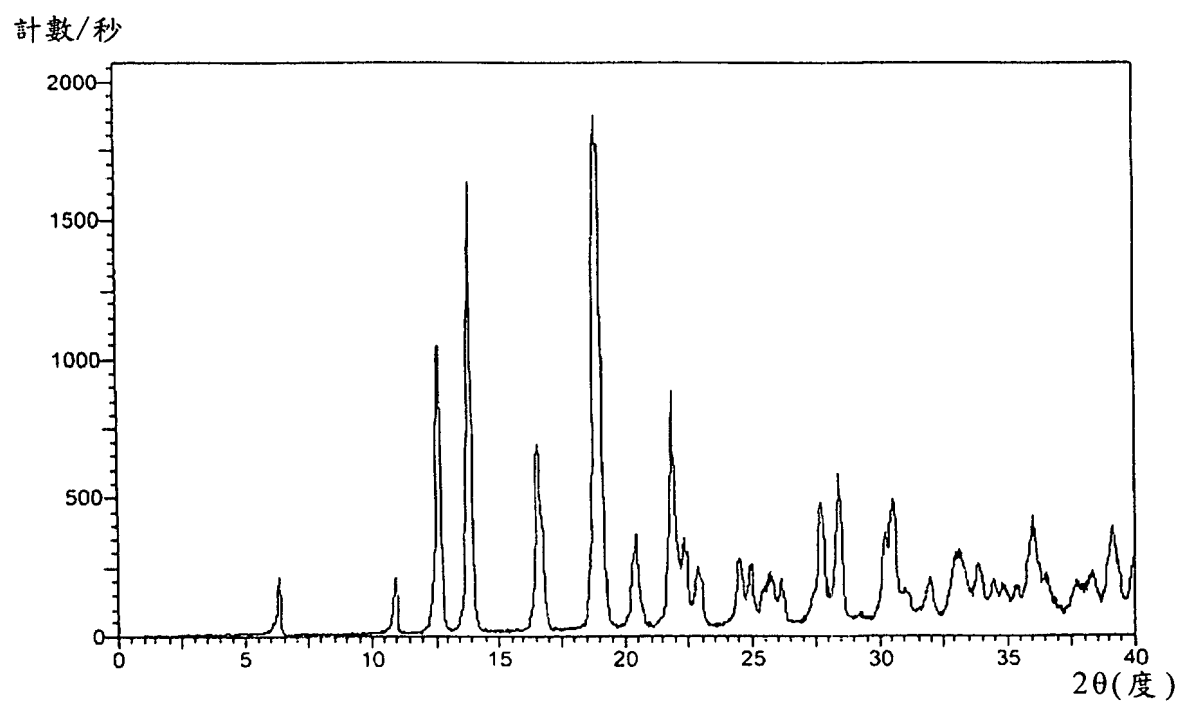


圖 4

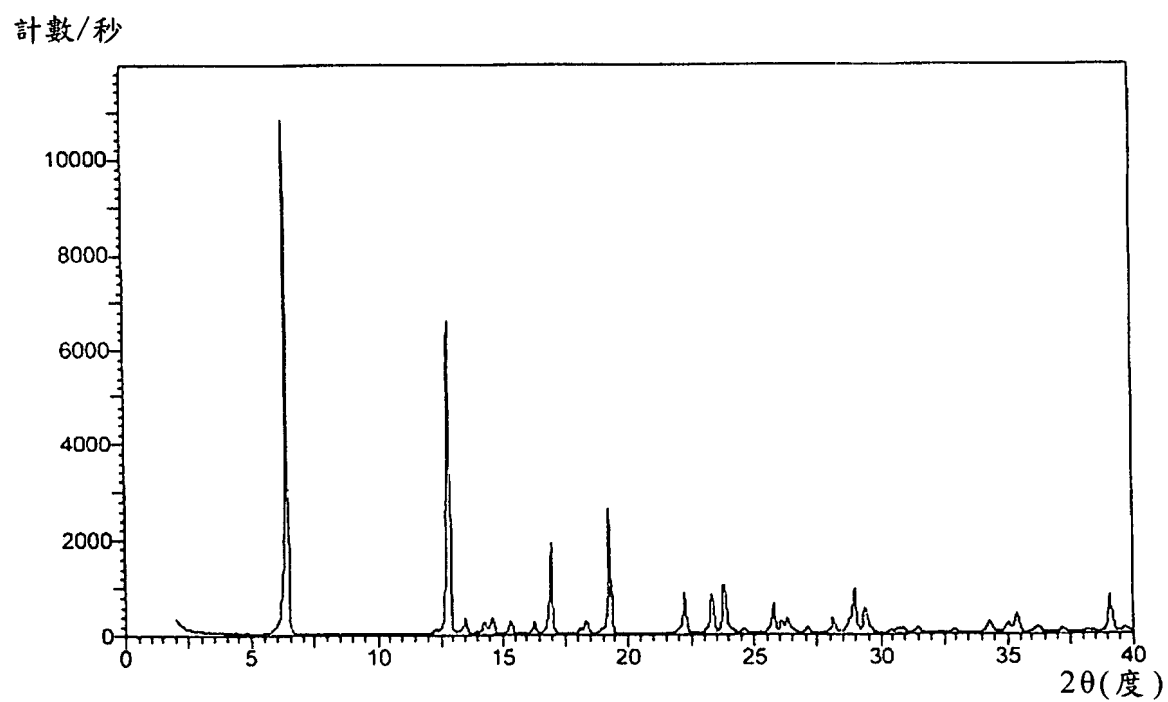


圖 5

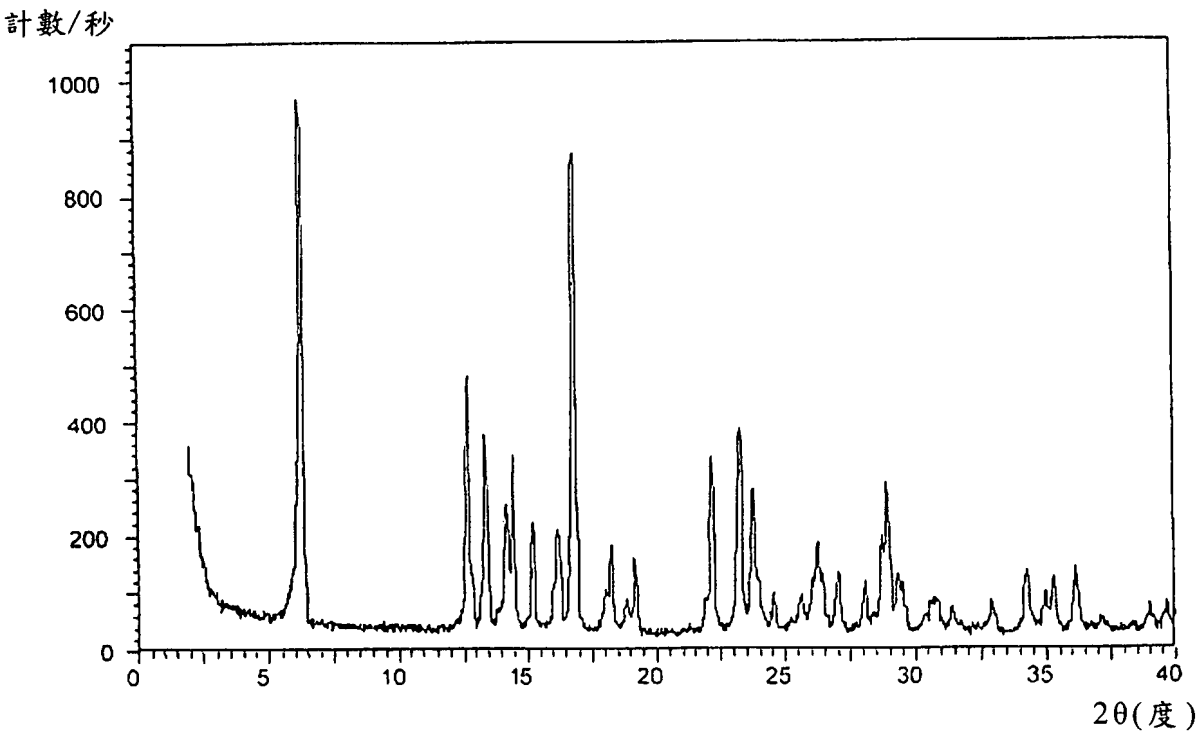


圖 6

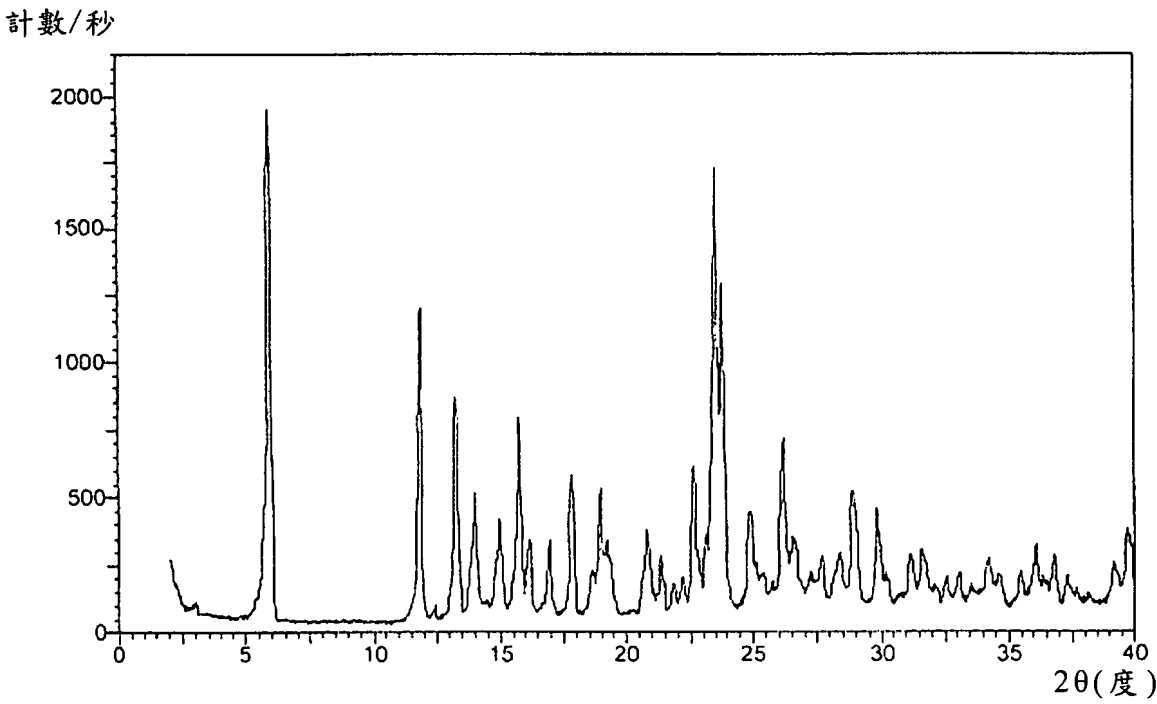


圖 7

計數/秒

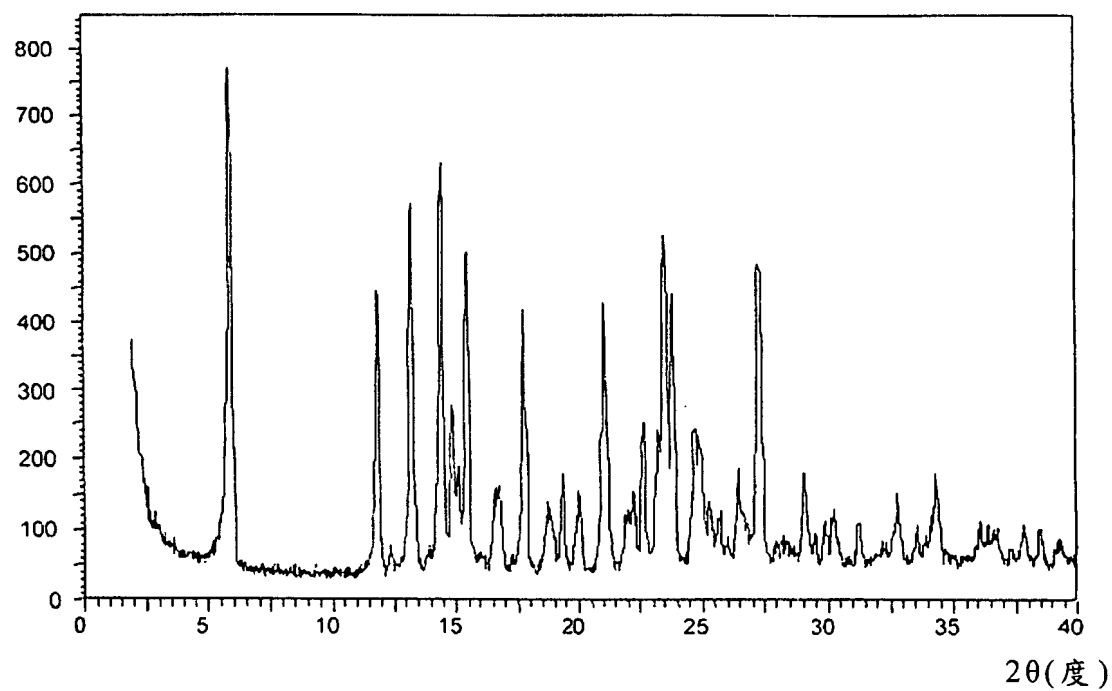


圖 8

計數/秒

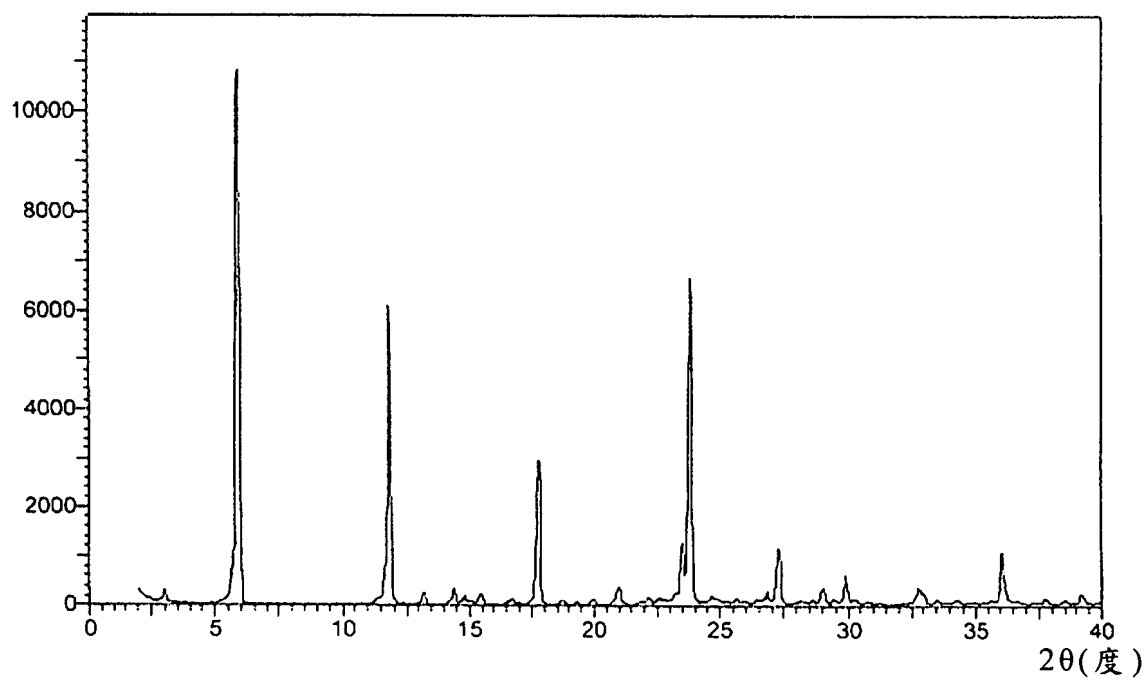


圖 9

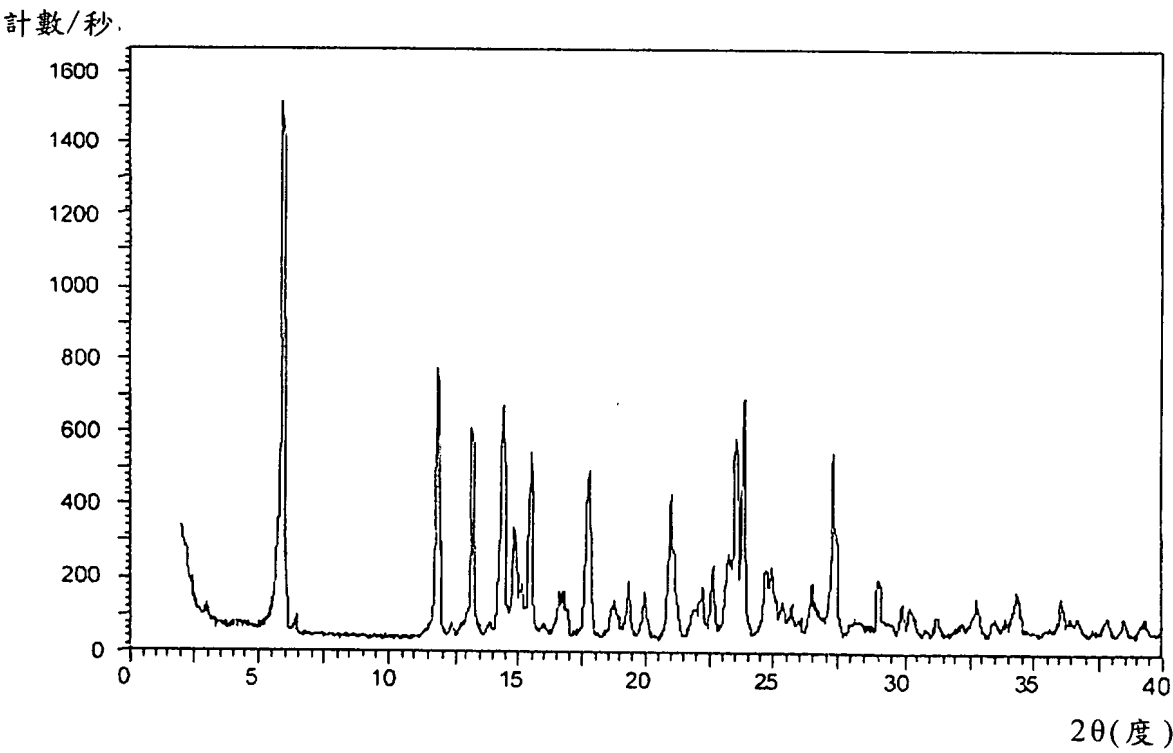
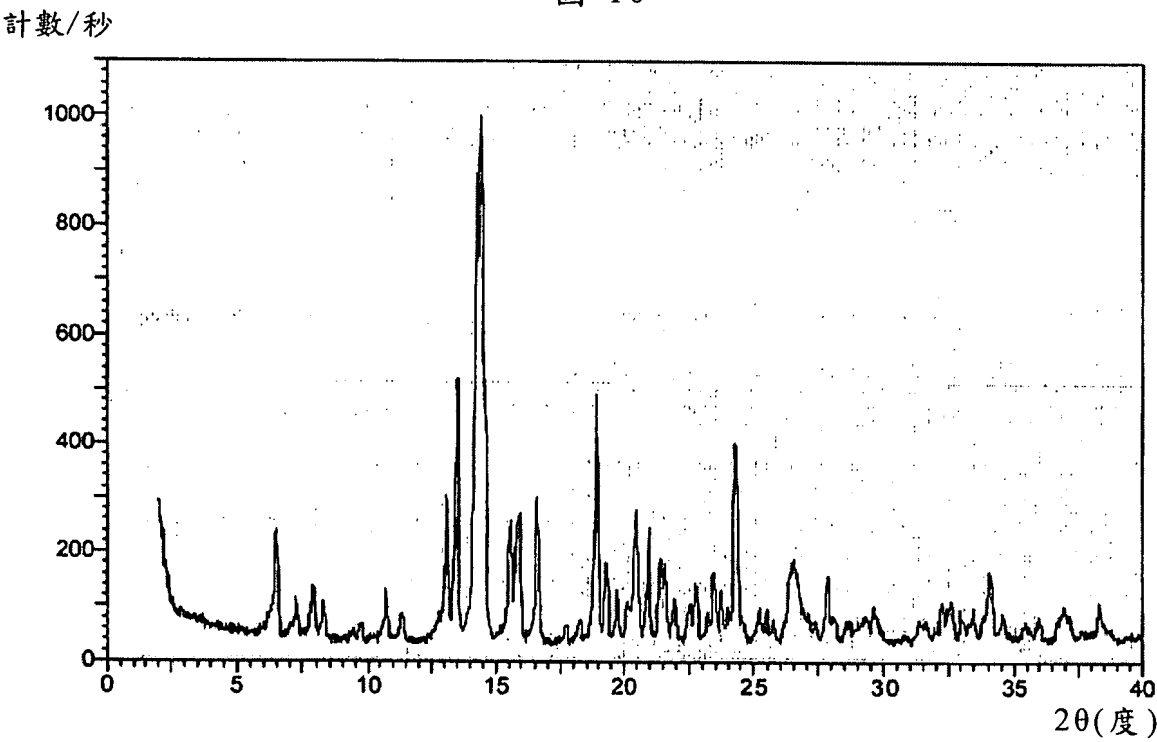


圖 10



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：