

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07C 93/14

(45) 공고일자 1987년12월28일  
(11) 공고번호 특1987-0002180

(21) 출원번호	특1986-0001309	(65) 공개번호	특1986-0006433
(22) 출원일자	1986년02월25일	(43) 공개일자	1986년09월11일
(30) 우선권주장	706, 373 1985년02월27일	미국(US)	
(71) 출원인	일라이 릴리 앤드 캄파니 메리 앤 터커 미합중국 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터		

(72) 발명자 제리 웨인 미스너  
미합중국 인디애나 46254 인디애나폴리스 클로벨리 코트 4410  
(74) 대리인 이병호

심사관 : 김영우 (책자공보 제1359호)

(54) (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필 아민의 제조방법

요약

내용 없음.

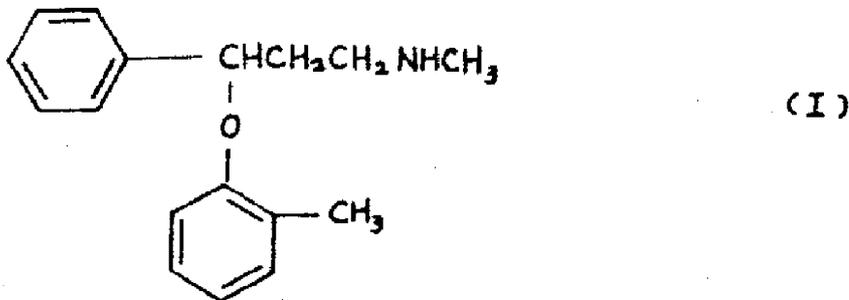
명세서

[발명의 명칭]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필 아민의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

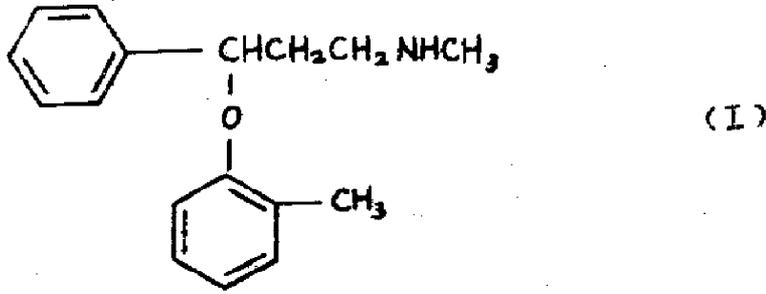
본 발명은 다음 구조식(I)의 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민의 제조방법에 관한 것이다.



토목세틴(Tomoxetin), 즉 (-)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필 아민은 우울증에 빠진 사람을 치료하는데 유용한 화합물이다[유럽특허 명세서 제52492호 참조]. 토목세틴의 제조에 현재 사용되고 있는 합성 방법으로는 적절한 (-)이성체로 분할해야 하는 라세미 혼합물이 생성된다.

라세미(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민을 분할하면 원치않는 (+)이성체가 상당량 생성된다. 이 (+)이성체는 일반적으로, (+)이성체를 목적하는 (-)이성체로 전환시키는 경비가 저렴하고 효율적인 방법이 없었기 때문에 버려져 왔다. 본 발명은 (+)이성체를 그의 라세미체 형태로 에피머화한 다음, 이를 신속하고 경제적으로 목적하는 (-)이성체, 즉 토목세틴으로 전환시킬 수 있는 방법을 제공한다.

본 발명에 따르면, (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민을 불활성 조건하에서 용매로서 1,2-디메톡시에탄 또는 테트라하이드로푸란을 사용하여, 음이온 생성화합물인(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>) 알칼리 알칼리 금속 또는 알칼리금속(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>) 알칼리아미드와 반응시킴을 특징으로 하는 구조식(I)의 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민의 제조방법이 제공된다.



본 명세서에 사용된 용어 "(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>)알킬"은 탄소원자 1 내지 6개를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 알킬을 말한다. 대표적인 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>)알킬 그룹으로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 이소헥실 등이 있다.

본 명세서에 사용된 용어 "알칼리 금속"은 리튬 및 나트륨을 말한다.

음이온 생성 화합물은 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필 아민으로부터 아민수소원자가 제거되어 상응하는 음이온을 제공하도록 충분히 염기성이어야 하며 반응 매질에 가용성이어야 한다. 음이온 생성 화합물은 에난티오머 및 라세미화합물 자체를 분해시키거나 분해시킬 만큼 너무 강해서는 안된다.

대표적인 (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>)알킬 알칼리 금속 유도체로는 메틸리튬, 2급-부틸리튬 및 n-부틸리튬과 같은 알칼리튬 시약이 있다. 주로 경제적인 이유때문에, n-부틸리튬이 음이온 생성화합물로 바람직하다. 알칼리 금속(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>)알킬아미드의 예로는 리튬 디에틸아미드를 들 수 있다.

본 발명에서 사용되는 음이온 생성 화합물의 양은 출발(+) 에난티오머의 순도에 따라 변화시킬 수 있다. 이 화합물은 라세미체 혼합물을 분할함에 따라 모액으로부터 분리되기 때문에, 일반적으로 (+)이성체에 불순물이 존재한다. 분리 방법은 대표적으로 감압하에, 목적하는 (-)이성체의 분리에 따라 모액의 휘발성 성분을 간단히 증발시킴으로써 이루어진다. 본 발명의 방법에서 출발물질 1몰 당량 각각에 대해 음이온 생성 화합물 약 0.5몰 당량 내지 약 1.5몰 당량이 사용되는데, 불순물이 증가함에 따라 더 많은 양의 음이온 생성 화합물이 필요하다.

그러나, 과량의 음이온 생성 화합물을 사용하여 음이온 생성을 확실히 할 수 있으며, 이는 반응 공정에 아무런 해도 끼치지 않는다. 화합물의 음이온이 생성될 때 전형적인 것으로, 반응 혼합물은 예를 들어 핑크 빛 또는 붉은 색조를 띄게 되고, 이는 일반적으로 본 발명의 공정에서 뚜렷이 나타난다.

본 발명의 방법은 1,2-디에톡시에탄 또는, 바람직하게는 테트라하이드로푸란(THF)중에서 이루어진다. THF를 사용하는 경우에 반응은 실질적으로, 약 15°C 내지 약 30°C, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 25°C에서 수행되면 약 1 내지 약 5시간 후, 바람직하게는 약 2 내지 약 4시간 후에 완결된다. 물론, 경우에 따라, 예를 들어 공정에 덜 바람직한 음이온 생성 화합물을 사용하는 경우에는 장시간 동안 반응시킬 수 있다. 더욱 일반적으로, 1,2-디에톡시에탄의 경우에는 장시간의 반응시간이 요구될 수 있다. 예를 들면, 반응이 1,2-디에톡시에탄의 존재하에 수행되는 경우에 반응은 대표적으로 약 -50°C 내지 반응화합물의 환류온도의 범위내에서 이루어질 때 약 1 내지 약 40시간 후에 완결된다.

본 명세서에 사용된 용어 "불활성 조건"은 화학적 작용을 나타내지 않거나, 완전히 비반응성인 반응 매질의 사용을 의미한다. 음이온 생성 화합물은 수분과 공기에 민감하기 때문에, 모든 장치는 사용 전에 건조시킬 수 있다. 또한, 반응은 불활성 대기하에, 예를 들어 아르곤 또는, 바람직하게는 질소의 존재하에 수행되어야 한다. 최종적으로 모든 용매는 사용 전에 완전히 건조시켜야 한다.

목적하는 라세미체 생성물은 본 분야의 숙련가에게 공지된 통상의 방법으로 용이하게 분리시킬 수 있다. 존재하는 과량의 음이온 생성 화합물을 냉각시키기 위해서 반응 혼합물에 물을 가한다. 수용액을 메틸렌클로라이드 또는 클로로포름과 같은 적절한 수-불혼화성 유기 용매로 추출할 수 있다. 다음에 유기상을 전형적으로 진공하에 농축시켜 목적하는 (-)에난티오머로 분할시키기에 적절한 라세미 생성물의 잔사를 수득한다. 이 잔사는 경우에 따라 실리카겔 또는 알루미늄 등의 고체 지지체 상에서 크로마토그래피하거나 통상의 용매로부터 결정화시키는 통상적 기술에 의해 더 정제시킬 수 있다.

이렇게 제조된 라세미 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민은 광학 이성체를 생성 시키는데 사용된 공지 방법에 의해 목적하는 (-)에난티오머로 전환시킬 수 있다. 바람직하게는, 이 라세미체를 L-(+)-만델산과 반응시켜 (-)이성체의 염을 수득하는데, 이는 용이하게 결정화된다. 대표적으로, L-(+)-만델산 0.5몰당량을 상호 용매중에서 라세미 화합물 1.0몰당량과 혼합한다. 상호 용매의 예로는 디에틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란과 같은 에테르; 헥산, 펜탄 등과 같은 지방족 탄화수소; 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소; 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올; 메틸 아세테이트와 같은 에스테르; 메틸렌클로라이드 또는 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소; 및 기타 양자성 및 비양자성 용매이다. 이 반응은 실질적으로 약 0°C 내지 반응 혼합물의 환류온도 범위에서 수행될 때 약 1 내지 약 24시간 후에 완결된다. 이렇게 제조된 생성물은 표준 방법으로 분리시킬 수 있다.

이렇게 제조된 화합물은 약학적 제제로 사용되기 전에 염산염으로 전화시키는 것이 바람직하다. 이 화합물은 공지의 방법으로 제조된다. 대표적으로, 만델산염은 수산화나트륨과 같은 적절한 염기와

반응시킴으로써 유리 아민으로 전환시킬 수 있다. 다음에는 유리 아민을 적절한 용매에 용해시키고 기체 형태, 또는 바람직하게는 수용액 형태의 염산과 합한다. 이렇게 하여 제조된 토목세틴 염산염은 통상의 용매로부터 결정화시키는 방법과 같은 표준 방법에 따라 분리시킬 수 있다.

본 발명의 방법에는 라세미체 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민의 분할시에 생성된, 이미 폐기한 (+)이성체를 사용할 수 있다. 그것으로서, 본 발명에 따르는 방법은 연속공정의 형태로 수행하는 제조에 특히 유용하며, 이것에 의해 분할 공정 중에 생성된 (+)이성체를 라세미 혼합물로 전환시키고, 이 화합물의 통상적인 제조방법에 의해 제조된 라세미 혼합물과 합할 수 있다. 또한, 라세미 혼합물의 후속 분할공정으로 본 발명의 방법에 의해 연속방법으로 라세미체 혼합물로 라세미화시킬 수 있는 (+)이성체가 추가로 생성되기 때문에 본 발명의 방법은 (+)이성체를 라세미체 혼합물로 완전히 전환시키는 공정을 필요로 하지 않는다. 따라서, 본 발명의 다른 관점에서 본 발명의 에피머화 공정에 의해 제조된 라세미체 물질을 분할하고, 경우에 따라 유리 염기를 임의로 염화시켜 약제학적으로 무독한 염을 제조함을 특징으로 하는 (-)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 또는 이의 약제학적으로 무독한 염의 제조방법이 제공된다.

토목세틴 및 이의 염은 각종 인체 질환의 치료에 유용한 공지의 약학제제이다. 기술된 화합물의 항정신성 제제로서의 용도 및 특히 우울증 치료제로서의 용도를 설명하기 위해 본 명세서에 참고로 인용된 미합중국 특허 제4,314,081호, 제4,018,895호 및 제4,194,009호를 참고한다.

다음 실시예는 본 발명에 따르는 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민의 합성을 설명하는 것이다. 이 실시예는 본 발명의 관점을 제안하고자 하는 것이 아니며 그렇게 간주되어서도 안된다.

알다시피, 에난티오머 동량부의 혼합물이 라세미체 혼합물이다. 라세미체 혼합물은, 한 이성체의 분자에 의해 일어나는 회전이 그의 에난티오머 분자에 의해 일어나는 동일한 반대방향의 회전에 의해 정확히 상쇄되므로 광학적으로 불활성이다. 그것으로서, 본 발명의 방법에 의해 제조된 라세미체 혼합물의 생성은 그의 비선광도로 측정된다. 비선광도가 0에 가까운 값은 라세미 혼합물을 지시하는 것이다.

[실시예 1]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

개스 주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 부착된 50ml들이 3구 환저 플라스크에 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g(5.0밀리몰)을 함유하는 잔사 1.51g 및 무수 THF 20ml를 넣는다. 반응이 일어나는 동안 표면 밑으로 질소개스를 통해 준다. 외부 냉수욕을 사용하여 반응 혼합물의 온도를 약 17°C 내지 22°C로 유지시키고 반응 혼합물에 핵산중의 2.3M n-부틸리튬(Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin)의 용액 2.3ml(5.25밀리몰)를 약 5분에 걸쳐 적가한다. 반응혼합물

$$3 \frac{1}{2}$$

을 실온에서 약 시간 동안 교반시킨다. 혼합물에 물 25ml를 가하여 희석한다. 수용액을 메틸렌 클로라이드 25ml로 추출하고 유기 상을 분리하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 증발시키면 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민이 1.24g이 오일로 수득된다. 수율 : 97%

$$[\alpha]_{589}^{25^\circ \text{C}} = 0^\circ \quad [\alpha]_{365}^{25^\circ \text{C}} = +1.2^\circ \quad \text{농도} = \text{메탄올중 } 1\%$$

[실시예 2]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

개스주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 부착된 1ℓ들이 3구 환저 플라스크를 외부 빙/수욕에 넣고, 질소 대기하에 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐-프로필아민 51.0g(0.2몰)을 함유하는 잔사 56.74g 및 무수 THF 350ml를 가한다. 이 용액에 핵산중의 2.3M n-부틸리튬의 용액 91.3ml(0.21몰)를 대략 45분에 걸쳐 적가하는데, 이동안 반응 혼합물의 온도는 약 15°C 내지 20°C로 유지시킨다. 빙/수욕을 치우고 반응 혼합물은 실온에서 대략 3시간 동안 교반한다. 외부 빙/수욕을 사용하여 반응 혼합물을 대략 15°C로 냉각시키고 혼합물에 물 3ml를 가한다. 발열되면 물 350ml를 혼합물에 가한다. 다음에, 혼합물에 메틸렌클로라이드 350ml를 가하고 유기층을 분리시킨다. 플라스크를 메틸렌클로라이드 100ml로 세척하고 유기상을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 여과한 후 감압하에 용매를 증발시키면 라세미체 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 47.85g이 수득된다. 수율 : 94%, GLC결과 92.5% 순도의 생성물임이 확인된다.

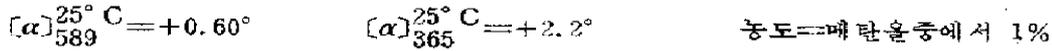
$$[\alpha]_{589}^{25^\circ \text{C}} = +1.8^\circ \quad [\alpha]_{365}^{25^\circ \text{C}} = +8.2^\circ \quad \text{농도} = 1\% (\text{메탄올중})$$

[실시예 3]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

질소 주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 부착된 50ml들이 3구 환저 플라스크를 드라이 아이스/아세톤 욕에 넣고, 질소 대기하에 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g(5.0밀리몰) 및 무수 THF 25ml를 도입시킨다. 생성된 용액을 -72°C로 냉각시키고 반응 혼합물의 온도를 대략 -65°C이하로 유지시키면서 대략 15분에 걸쳐 핵산중의 2.3M n-부틸리튬 2.5ml(5.4밀리몰)를 가한다. 이 반응 혼합물을 대략 20°C로 가온시키고 이 온도에서 약 3시간동안 교반시킨다. 반응 혼합물에 물 25ml 및 메틸렌 클로라이드 25ml를 가한다. 유기 상을 분리하여 무수 황산나트륨을 통해 여과시키고 진공

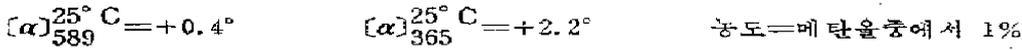
하에 증발시켜 라세미 생성물 1.14g을 오일로 수득한다. 수율 : 90%



[실시예 4]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

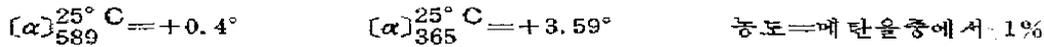
개스 주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 부착된 50ml들이 3구 환저 플라스크에, 질소대기 하에서 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g(5.0밀리몰)을 함유하는 잔사 1.51g 및 무수 1,2-디메톡시에탄 20ml를 넣는다. 이 혼합물에 헥산중의 2.3M n-부틸리튬 2.3ml(5.25밀리몰)를 대략 6분에 걸쳐 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여기에 물 25ml를 가한다. 생성물을 클로로포름 25ml로 추출하고 유기상을 무수 황산나트륨에 통과시켜 여과한다. 여액을 감압하에 증발 건조시켜 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g을 오일로 수득한다. 수율 : 100%.



[실시예 5]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

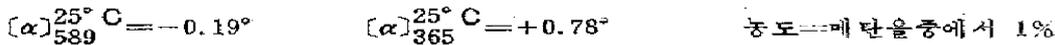
개스 주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 장치된 50ml들이 3구 환저 플라스크에, 질소대기하 실온에서 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g(5.0밀리몰) 및 무수 THF 25ml를 도입시킨다. 이 혼합물에 사이클로헥산중의 1.1M 2급-부틸리튬의 용액 5.0ml(5.5밀리몰)를 대략 15분에 걸쳐 가한다. 이 기간 동안에 반응 혼합물의 온도는 21° 에서 26°C로 상승한다. 반응 혼합물을 실온에서 대략 2시간 교반하고, 이 혼합물에 물 25ml를 가한다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 25ml로 추출하여 생성물을 분리시킨다. 분리시킨 다음에 유기 상을 무수 황산나트륨에 통과시켜 여과하고 진공하에 증발시키면 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.17g이 수득된다. 수율 : 92%.



[실시예 6]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

온도계 및 개스 주입관이 장치된 50ml들이 3구 환저 플라스크에 들어있는 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g(5.0밀리몰) 및 무수 THF 25ml의 용액을 질소대기하에 -72°C로 냉각한다. 이 혼합물에 사이클로헥산중의 2급-부틸리튬의 용액 5.0ml(5.5밀리몰)를 가하고, 반응 혼합물은 대략 19°C의 온도로 가온시킨다. 2급-부틸리튬을 가하고 4시간이 경과하면 물 1ml를 가하여 반응 혼합물을 냉각시킨다. 발열됨에 따라 반응 혼합물에 물 25ml와 메틸렌 클로라이드 25ml를 더 가한다. 유기층을 분리시키고 무수 황산나트륨을 통해 여과한 후 감압하에 휘발성 성분을 증발시키면 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.17g이 수득된다. 수율 : 92%.



[실시예 7]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

디이소프로필아민 0.56g(5.5 밀리몰)을 개스 주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 장치된 50ml들이 3구 환저 플라스크중, 질소하에 THF 15ml에 용해시킨다. 이 용액을 약 -70°C로 냉각시키고 반응혼합물의 온도를 약 -65°C 이하로 유지시키면서 대략 5분에 걸쳐 헥산중의 2.3M n-부틸리튬의 용액 2.4ml(5.5 밀리몰)를 가한다. 혼합물을 5분간 교반시킨다. 이 혼합물에, 반응 혼합물의 온도를 대략 -65°C이하로 유지시키면서 대략 10분에 걸쳐 무수 THF 5ml중의 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g(5.0밀리몰)의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 약 5분간 교반시키고 혼합물을 약 3 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> 시간에 걸쳐 실온, 대략 20°C로 가온시킨다. 이 반응 혼합물을 물 20ml로 냉각시키고, 혼합물을 메틸렌 클로라이드 25ml로 추출한다. 유기 상을 분리하여 무수 황산나트륨을 통해 여과하고 생성된 여액을 진공하에 농축 건조시키면 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.18g이 수득된다. 수율 : 93%.



[실시예 8]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

개스 주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 부착된 50ml들이 3구 환저 플라스크에, 질소대기하에서 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.27g(5.0밀리몰)을 함유하는 잔사 1.42g 및 무수 THF 20ml를 넣는다. 이 반응 혼합물의 온도를 약 15°C 내지 20°C로 유지시키면서 약 5분에 걸쳐 상기 용액에 디에틸 에테르중의 1.5M 메틸리튬 용액 3.7ml(5.5밀리몰)를 적가한다. 반응 혼합물을 실온에서

$3 \frac{1}{2}$

약  $3 \frac{1}{2}$  시간 동안 교반시키고 물 25ml로 처리하여 반응을 중단시킨다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드 25ml로 추출하여 생성물을 분리시킨다. 유기 상을 분리하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 1.13g을 오일로 수득한다. 수율 : 89%.

$[\alpha]_{589}^{25^{\circ}C} = +2.58^{\circ}$        $[\alpha]_{365}^{25^{\circ}C} = +4.37^{\circ}$       농도=메탄올중에서 1%

[실시에 9]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

디에틸아민 0.038g(5.25밀리몰)을 개스 주입관 및 온도계가 부착된 50ml들이 3구 환저 플라스크중, 질소대기하에 무수 THF 15ml에 용해시킨다. 생성된 황색 용액을 외부 드라이 아이스/아세톤 욕에 의해 대략 -75°C로 냉각시킨다. 이 용액에, 반응 혼합물의 온도를 약 -65°C 이하로 유지시키면서 핵산 중의 2.3M n-부틸리튬 용액 23ml(5.25밀리몰)를 적가한다. 이 반응 혼합물을 약 5분간 교반시킨 후, 반응 혼합물의 온도를 약 -65°C 이하로 유지시키면서 약 20분에 걸쳐 무수 THF 15ml중에 용해된 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필 아민 1.27g(5.0밀리몰)을 함유하는 잔사 1.42g의 용액을

$3 \frac{1}{2}$

적가한다. 이 반응 혼합물을  $3 \frac{1}{2}$  시간에 걸쳐 실온으로 가온시키고, 여기에 물 25ml를 가한다. 이 혼합물을 메틸렌 클로라이드 25ml로 추출하고 생성된 유기상을 무수 황산나트륨을 통해 여과한다. 유기 상을 감압하에 증발시킨 후 표제화합물 1.24g이 오일로 분리된다. 수율 : 98%.

$[\alpha]_{589}^{25^{\circ}C} = +0.6^{\circ}$        $[\alpha]_{365}^{25^{\circ}C} = +2.4^{\circ}$       농도=메탄올중에서 1%

[실시에 10]

(±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민

개스 주입관, 온도계 및 적가 깔때기가 부착된 1ℓ들이 3구 환저 플라스크를 빙/아세톤 욕에 넣고, 질소 대기하에 (+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 38.3g(0.15몰) 및 무수 THF 250ml를 도입시킨다. 생성된 혼합물을 대략 -5°C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물의 온도를 대략 5°C 이하로 유지시키면서 사이클로헥산중의 1.1M 2급-부틸리튬 용액 145ml(0.16몰)를 적가한다. 적가는 약 15분 내에 이루어진다. 음이온 생성 화합물의 적가에 이어 냉각욕을 치우고 반응 혼합물을 약 3시간 동안 약 20°C의 온도로 교반시킨다. 물 25ml를 가하여 반응 혼합물을 냉각시킨다. 반응 혼합물에 물 225ml 및 메틸렌 클로라이드 250ml를 더 가한다. 유기 상을 분리하고 무수 황산나트륨을 통해 여과한다. 약 62°C, 진공하에 1시간 동안 휘발성 물질을 증발시켜 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 34.4g을 오일로 수득한다. 수율 : 90%.

$[\alpha]_{589}^{25^{\circ}C} = 0.0^{\circ}$        $[\alpha]_{365}^{25^{\circ}C} = +1.59^{\circ}$       농도=1%(메탄올중에서)

다음 실시예는 상기에서 분리된 라세미 혼합물을 토목세핀으로 분할시키는 방법을 설명한다.

(-)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 만델산

디에틸에테르 50ml중의 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 33.69g(0.132몰)의 용액에 온 크실렌 20ml중의 L-(+)-만델산 9.89g(0.067몰)의 용액을 가한다. 생성된 혼합물을 약 5분간 온화하게 환류시키고, 여기에 디에틸에테르 30ml를 더 가한다. 혼합물을 실온에서 방배 교반시키고 생성된 슬러리를 빙욕내에서 냉각시킨다. 혼합물을 여과하고 생성된 고체는 디에틸에테르 50ml로 세척한다. 고체를 메틸렌 클로라이드 25ml 및 에틸 아세이트 50ml에 용해시키고 생성된 혼합물을 환류 가열한다. 메틸렌 클로라이드를 진공에 의해 제거하고 잔사에 디에틸에테르 50ml를 가한다. 이 혼합물을 목적 생성물의 결정으로 씨딩하고, 생성된 혼합물은 빙욕에서 냉각하면서 2시간 동안 교반시킨다. 침전된 고체를 여과하여 모으고 1:1(V:V) 에틸 아세테이트/디에틸에테르 용매용액 30ml로 행거낸다. 생성된 고체를 진공 오븐중 55°C에서 방배 건조시켜 (-)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 만델산 15.7g을 회백색 고체로 수득한다. 융점=119 내지 122°C. 생성된 고체를 탈색탄 3g을 사용하여 메탄올 50ml로 재결정화시킨다. 생성된 혼합물을 셀라이트에 통과시켜 여과하고 여액을 진공하에 농축시켜 백색 고체를 수득한다. 이 고체를 가열하면서 에틸 아세테이트 50ml에 용해시킨 다음 용액을 냉각시킨다. 디에틸에테르 50ml를 더 가하고, 여과하여 침전된 고체를 모은 다음 1:1(V:V) 에틸 아세테이트/디에틸에테르 50ml로 세척한다. 고체를 진공 오븐중, 50°C에서 1시간 동안 건조시켜 (-)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 만델산 13.2g을 수득한다(수율 49%). 융점 : 122 내지 123°C.

[토목세틴 염산염]

(-)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민만델산(13.2g, 0.032몰)을 2N 수산화나트륨 50ml 및 디에틸에테르 50ml에 용해시킨다. 유기 상을 분리하고 무수 황산나트륨 상에서 여과한 후 진공하에 농축시켜 담황색 액체 6.85g을 수득한다. 이 액체를 에틸 아세테이트 35ml에 용해시키고 생성된 용액을 무수 염화수소 개스로 포화시킨다. 생성된 혼합물을 빙욕내에서 30분간 교반시키고 여과하여 침전된 고체를 수거한다. 고체를 에틸 아세테이트 20ml로 세척하여 진공 오븐 중, 55°C에서 건조시켜 융점이 160내지 162°C인 토목세틴 염산염 8.17g을 수득한다. 수율 : 62.7%

$[\alpha]_{589}^{25^{\circ}\text{C}} = -30.71^{\circ}$

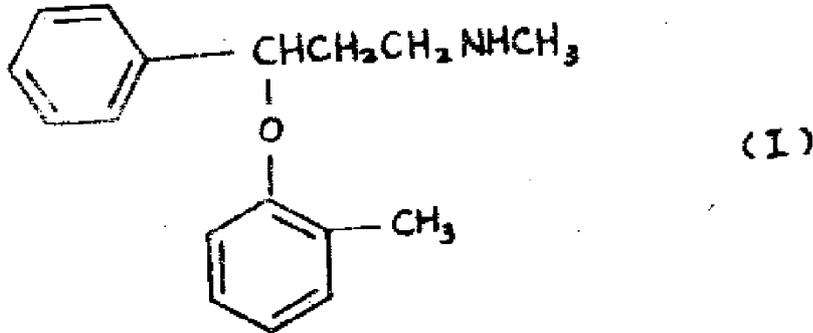
$[\alpha]_{365}^{25^{\circ}\text{C}} = -140.58^{\circ}$

농도=메탄올중에서 1%

(57) 청구의 범위

청구항 1

(+)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민을, 불활성 조건하에서 용매로서 1,2-디메톡시에탄 또는 테트라하이드로푸란을 사용하여 음이온 생성 화합물인(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>) 알킬 알칼리금속 또는 알칼리금속(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>) 알킬아미드와 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 구조식(1)의 (±)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민을 제조하는 방법.



청구항 2

제1항에 있어서, 용매가 테트라하이드로푸란인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 음이온 생성 화합물이(C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>) 알칼리튬인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, (C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub>) 알칼리튬 화합물이 n-부틸리튬인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 제조된 라세미 물질을 분할하고, 경우에 따라 유기 염기를 임의로 염화시켜 약제학적으로 무독한 염을 제조함을 특징으로 하여, (-)-N-메틸-3-(2-메틸페녹시)-3-페닐프로필아민 또는 이의 약제학적으로 무독한 염을 제조하는 방법.