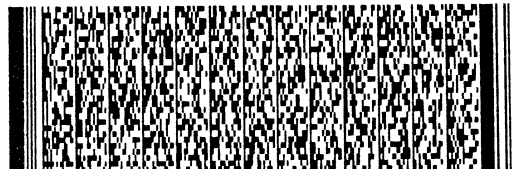
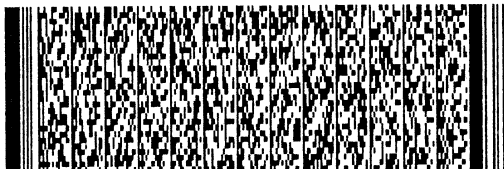


申請日期：9.3.14	IPC分類
申請案號：92105567	(07C229/48 (2006.01))

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	反式-4-胺基環己烷羧酸類之製法
	英文	PROCESS FOR PREPARING TRANS-4-AMINOCYCLOHEXANECARBOXYLIC ACIDS
二、 發明人 (共2人)	姓名 (中文)	1. 彥田匡毅 2. 古賀雄一
	姓名 (英文)	1. MASATAKA HIKOTA 2. YUICHI KOGA
	國籍 (中英文)	1. 日本 JP 2. 日本 JP
	住居所 (中文)	1. 日本國埼玉縣志木市柏町2丁目16番19號 2. 日本國埼玉縣戶田市川岸2丁目3番8號 田邊製藥戶田寮
	住居所 (英文)	1. 16-19, Kashiwa-cho 2-chome, Shiki-shi, Saitama-ken, JAPAN 2. Tanabe Seiyaku Toda-ryo, 3-8, Kawagishi 2-chome, Toda-shi, Saitama-ken, JAPAN
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 田邊製藥股份有限公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. TANABE SEIYAKU CO., LTD.
	國籍 (中英文)	1. 日本 JP
	住居所 (營業所) (中文)	1. 日本國大阪府大阪市中央區道修町3丁目2番10號 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JAPAN
	代表人 (中文)	1. 葉山夏樹
	代表人 (英文)	1. NATSUKI HAYAMA



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

日本 JP

2002/03/18

特願2002-073454

有

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

☐熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。

五、發明說明 (2)

4-取代基-環己烷羧酸加熱之方法(參考特開昭 56-120636 號公報, 特開昭 56-125342 號公報)等周知方法。這些方法皆屬利用可溶解基質或生成物之溶劑(例如水、醇類等)或不使用溶劑而以基質或生成物本身兼為溶劑而在均一系(即溶液狀態)進行異構化反應之方法。由於這些方法所得反式異構物之比率偏低, 所以必須再進行煩雜之精製操作始能獲得高純度之反式異構物。

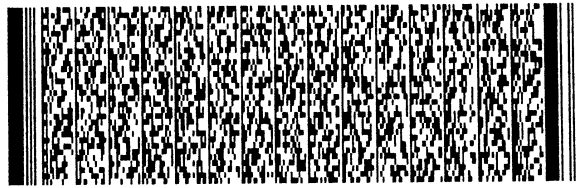
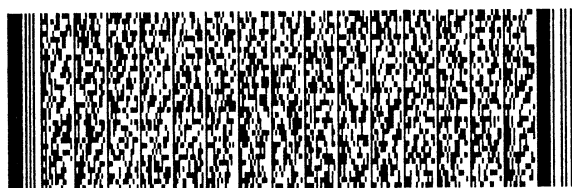
另外, 特開平 10-237015 號公報中記載有將 4-位置為烷基、氟化烷基或羧基之環己烷羧酸或其活性衍生物在氫氧化鉀之共存下加熱而行異構化之方法。然而將該方法應用在 4-胺基環己烷羧酸時, 發現其缺點為需要長時間之反應。

換言之, 以上述已往方法做為不含順式異構物之高純度反式-4-胺基環己烷羧酸類之製法時, 效率不佳, 極希望研究開發更優良方法。

【發明內容】

本發明之目的在提供反式-4-胺基環己烷羧酸類之高效率而優異之製造方法。詳言之, 本發明提供由 4-胺基環己烷羧酸或其活性衍生物之順式異構物或順式和反式異構物之混合物高效率地製造高純度反式異構物之方法。

本發明研究者為解決上述問題, 經積極努力研究之結果, 發現使用廉價的氫氧化鈉或烷醇鉀可將 4-胺基環己烷羧酸之順式異構物或順式和反式異構物之混合物非常有效率地異構化而生成反式異構物。亦即, 發現利用該鹼, 可



五、發明說明 (3)

以在短時間之反應製成高純度之反式-4-胺基環己烷羧酸之方法。必要時，在異構化反應後之生成物之胺基上加以保護基，發現更能獲得純度佳之反式異構物而完成了本發明。

本發明之特徵為將4-胺基環己烷羧酸或其活性衍生物之順式異構物或順式和反式異構物之混合物使用選擇自氫氧化鈉和烷醇鉀所構成群中之鹼處理，必要時在所得生成物之胺基上加以保護基而製成反式-4-胺基環己烷羧酸或其鹽，或反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物或其鹽之製法。

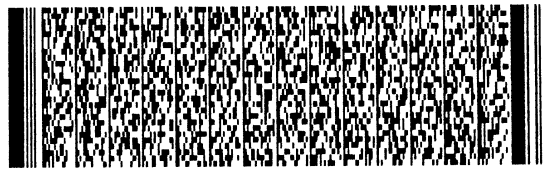
【實施方式】

4-胺基環己烷羧酸之活性衍生物係指本發明之異構化反應所使用氫氧化鈉或烷醇鉀之共存下脫離保護基而能變換成羧酸之羧酸保護衍生物。4-胺基環己烷羧酸之活性衍生物之具體例舉為4-胺基環己烷羧酸酯(例如甲酯、乙酯等之低級烷酯或苯甲酯、對-硝基苯甲酯、二苯甲基酯、三苯甲基酯、蒎基甲酯等之可具有取代基之芳基低級烷基酯等)等。

本發明之異構化反應中，鹼係使用氫氧化鈉或烷醇鉀。烷醇鉀之例舉如第三丁醇鉀、乙醇鉀、甲醇鉀等。

本發明之異構化反應中所使用之鹼以氫氧化鈉和第三丁醇鉀為較佳，尤以氫氧化鈉為最佳。

本發明之異構化反應中所使用之氫氧化鈉或烷醇鉀之用量，對於4-胺基環己烷羧酸或其活性衍生物計，通常為



五、發明說明 (4)

2至 10當量範圍，其中以 2至 3當量為較佳，最佳為 2當量。

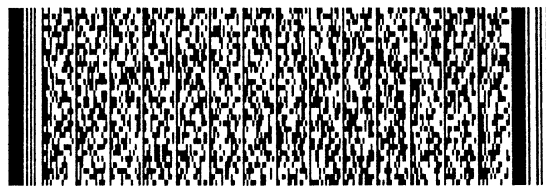
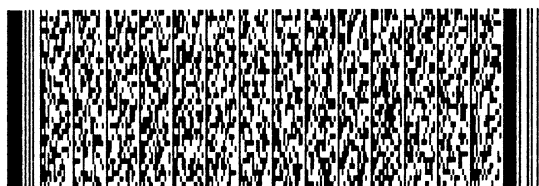
本發明之異構化反應中，使用氫氧化鈉為鹼時，產生反式-4-胺基環己烷羧酸鈉，又，使用烷醇鉀為鹼時，產生反式-4-胺基環己烷羧酸鉀。

本發明之異構化反應所得之反式-4-胺基環己烷羧酸之鈉鹽或鉀鹽，必要時可轉換成游離之反式-4-胺基環己烷羧酸或其他鹽類（例如鋰鹽、鎂鹽、鈣鹽、鋇鹽、鋅鹽、鋁鹽等）。上述轉換可藉周知常用方法而實施。

換言之，依照本發明可製得反式-4-胺基環己烷羧酸或其鹽類（例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鎂鹽、鈣鹽、鋇鹽、鋅鹽、鋁鹽等）。

該異構化反應通常在 100至 250°C 範圍進行，其中以 150至 240°C 範圍實施為較佳。又，使用氫氧化鈉進行鹼處理時，較好在 170至 240°C 範圍，使用烷醇鉀處理時較好在 150至 220°C 之範圍實施。

本異構化反應中，尤以隨反應之進行，變成固體-液體之不均一系列的條件下反式為宜。換言之，所產生之反式-4-胺基環己烷羧酸之鹽雖然少，但至少一部分以固體存在，且所產生之順式-4-胺基環己烷羧酸之鹽不呈固體而以溶解或熔融狀態存在之條件下進行反應為佳。在上述條件下實施本異構化反應時，所產生之反式異構物之至少一部分變成固體而析出反應體系之外，另一方面，順式異構物以溶解或熔融狀態留存在反應體系內，所以熱力學上之平衡狀態偏向於反式異構物之一方。因此，向反式異構物



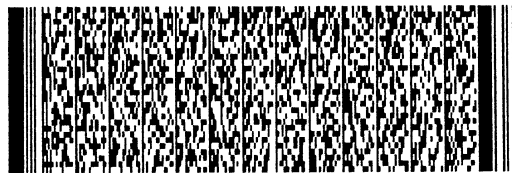
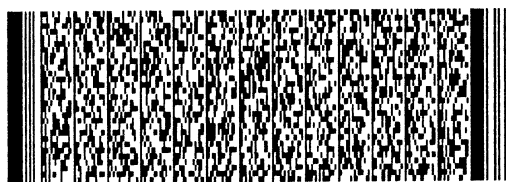
五、發明說明 (5)

之異構化得順利進行，因而提升反式異構物之產生比率。

本異構化反應可在溶劑中進行，該溶劑以使用在進行本異構化反應之溫度下，所產生之反式-4-胺基環己烷羧酸之鹽至少有一部分能以固體而存在，且所產生之順式-4-胺基環己烷羧酸之鹽不形成固體而以溶解或熔融狀態存在之溶劑種類為宜。

上述溶劑可例舉如二甲苯(鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯以及其混合物等)，均三甲苯、甲基異丙基苯(鄰-甲基異丙基苯、間-甲基異丙基苯、對-甲基異丙基苯以及其混合物等)，萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷和其混合物等)、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯等碳原子數8以上之碳氫化合物、二乙二醇二甲醚、苯甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚等碳原子數6以上之醚類、三丁胺、三苯基胺等碳原子數8以上之胺類以及其混合物等。

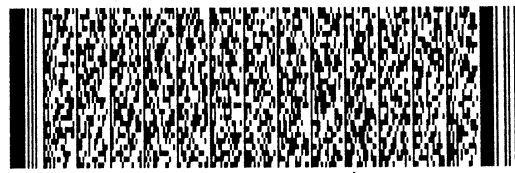
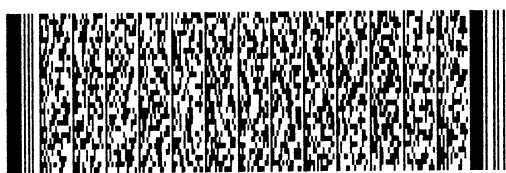
其中以碳原子數8以上之碳氫化合物、碳原子數6以上之醚、以及其混合物為較佳，尤以二甲苯(鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯和其混合物等)、均三甲苯、甲基-異丙基苯(鄰-甲基異丙基苯、間-甲基-異丙基苯、對-甲基異丙基苯、以及其混合物等)，萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷，以及其混合物等)、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、聯苯、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、二苯基醚以及其混合物為更佳。特別是均三甲苯、甲基異丙基苯(鄰-甲基異丙基苯、間-甲基異丙基苯、對-甲基異丙基苯



五、發明說明 (6)

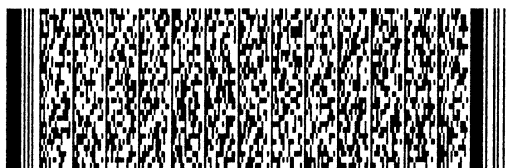
以及其混合物等)，萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等)、十二碳烷、二乙二醇二乙醚以及其混合物為最佳。

使用氫氧化鈉作為鹼時，所用溶劑以反應條件下安定且反式-4-胺基環己烷羧酸之鈉鹽能以固體存在，同時順式-4-胺基環己烷羧酸之鈉鹽不會形成固體而能溶解或以熔融狀態存在者為宜，此種溶劑可例舉如二甲苯(鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯以及其混合物等)、均三甲基苯、甲基異丙基苯(鄰-甲基異丙基苯、間-甲基異丙基苯、對-甲基異丙基苯以及其混合物等)、萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等)、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯等碳原子數8以上之碳氫化合物、二乙二醇二甲醚、苯甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚等碳原子數6以上之醚、三丁胺、三苯基胺等碳原子數8以上之胺以及其混合物等。其中以沸點在180°C以上者更佳，此種溶劑可例舉如萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等)、萘、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚、三丁胺、三苯基胺和其混合物等。其中以萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等)、萘、十一碳烷、十二碳烷、聯苯、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚以及其混合物為更佳，尤以萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等)、十二碳烷、二乙二醇二乙醚以及其混合物為最佳。



五、發明說明 (7)

使用烷醇鉀作為鹼時，所用溶劑以反應條件下安定且反式-4-胺基環己烷羧酸之鉀鹽能以固體存在，同時順式-4-胺基環己烷羧酸之鉀鹽不會形成固體而能溶解或以熔解狀態存在者為宜，此種溶劑可例舉如二甲苯（鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯以及其混合物等）、均三甲基苯、甲基異丙基苯（鄰-甲基異丙基苯、間-甲基異丙基苯、對-甲基異丙基苯以及其混合物等）、萘烷（反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等）、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯等碳原子數8以上之碳氫化合物、二乙二醇二甲醚、苯甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚等碳原子數6以上之醚、三丁胺、三苯基胺等碳原子數8以上之胺以及其混合物等。其中以沸點在160°C以上者更佳。此種溶劑可例舉如均三甲基苯、甲基異丙基苯（鄰-甲基異丙基苯、間-甲基異丙基苯、對-甲基異丙基苯以及其混合物等）、萘烷（反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等）、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚、三丁胺、三苯基胺和其混合物等。其中以均三甲基苯、甲基異丙基苯（鄰-甲基異丙基苯、間-甲基異丙基苯、對-甲基異丙基苯以及其混合物等）、萘烷（反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等）、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、聯苯、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、二苯基醚以及其混合物為更佳。尤以均三甲基苯、甲基異丙基苯（鄰-甲基異丙基苯、間-甲



五、發明說明 (8)

基異丙基苯、對-甲基異丙基苯以及其混合物等)，萘烷(反式-萘烷、順式-萘烷以及其混合物等)、十二碳烷、乙二醇二乙醚以及其混合物為最佳。

本異構化反應在常壓或加壓下可順利進行，其中以常壓至 3 氣壓下實施為較佳，尤以常壓下實施為更佳。

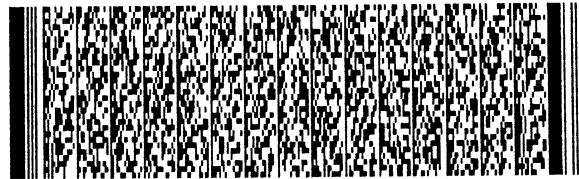
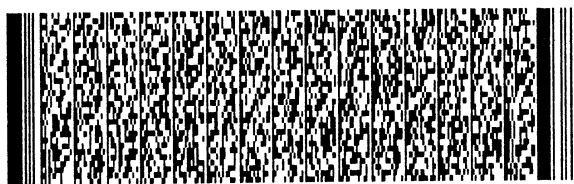
又，本異構化反應可藉常用方法，例如高效率液態層析法(HPLC)、薄層層析法(TLC)等分析方法監視反應之終點，反應通常在 6 至 30 小時結束，其中以 6 至 24 小時終結反應為較佳。

本發明中，以氫氧化鈉或烷醇鉀進行異構化反應之後，必要時可在生成物之胺基上進行保護基之加成反應(下文中，稱為胺基保護反應)而製成反應異構物(即，反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物)。

反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物較之順式異構物，其結晶性佳。利用此種特性可有效率地分離取得更高純度之反式異構物。換言之，將所得胺基保護衍生物按照一般方法結晶化之後分離、洗淨，較之按照一般方法再結晶化之後分離、洗淨、更能提升反式異構物之純度。

進行胺基保護反應時，可使用由異構化反應所製得之反式-4-胺基環己烷羧酸之鈉鹽或鉀鹽，或按照一般方法將上述轉換成為遊離之反式-4-胺基環己烷羧酸或其他鹽類(例如鋰鹽、鎂鹽、鈣鹽、銦鹽、鋅鹽、鋁鹽等)之後，提供胺基保護反應用途。

又，異構化反應所製得反式-4-胺基環己烷羧酸之鈉



五、發明說明 (9)

鹽或鉀鹽，或其轉換後所得遊離之反式-4-胺基環己烷羧鹽或其他鹽類，可在分離後提供胺基保護反應用途，也可在不經分離之情況下直接將含有該化合物之溶液等提供胺基保護反應用途。

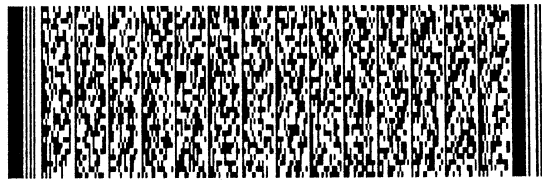
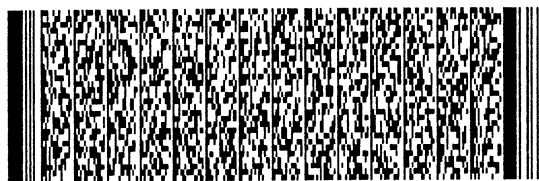
胺基之保護基可採用例如可具有取代基之低級烷氧基羰基，低級烷醯基、芳醯基等，具體言之，例如苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基、第三丁氧基羰基、2,2,2-三氯乙基氧基羰基、甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、苯甲醯基等。其中以可具有取代基之低級烷氧基羰基為較佳，尤以苯甲基氧基羰基和第三丁氧基羰基為更佳。

胺基之保護基加成以苯甲基氧基羰基時，反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物可製得反式-4-(苯甲基氧基羰基胺基)環己烷羧酸。

本發明中之胺基保護反應可按照一般方法實施。

例如胺基上加成以苯甲基氧基羰基之反應，可在溶劑中，於鹼之共存下，和苯甲基氧基羰基鹵化物反應而進行。溶劑祇要是不影響反應就可使用，例如水、甲醇、乙醇等可供採用。鹼可採用氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀等。苯甲基氧基羰基鹵化物以苯甲基氧基羰基氯化物為較適用。本反應在 -40°C 至 100°C 範圍進行，其中以 0°C 至室溫更可順利進行。

又，例如胺基上加成以第三丁氧基羰基之反應，可在溶劑中，於鹼之共存下，和二第三丁基二碳酸酯反應而實



五、發明說明 (10)

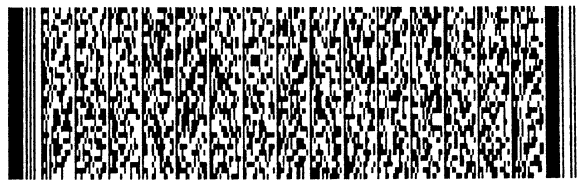
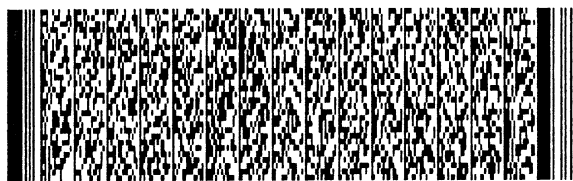
施。溶劑祇要不影響，反應就可採用，例如水、甲醇、乙醇等。鹼可採用氫氧化鈉、氫氧化鉀等。本反應可在 -20°C 至 40°C 範圍進行，尤以 0°C 至室溫下實施為更佳。

本發明中所得反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物可經結晶化、分離、洗淨、必要時再結晶後分離、洗淨而單離、精製之。洗淨結晶可使用二異丙醚、己烷、乙醚、乙酸乙酯等溶劑，其中以二異丙醚為最佳。又，結晶化和再結晶化之分離、精製操作可按照一般方法進行，尤其採用碾製操作為最佳。

本發明所得反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物，必要時可轉換成為其鹽類（例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鎂鹽、鈣鹽、鋇鹽、鋅鹽、鋁鹽等）。該轉換可按照一般方法實施。

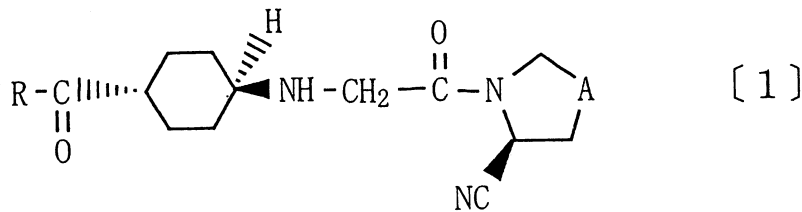
換言之，按照本發明可製得反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物或其鹽類（例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、鎂鹽、鈣鹽、鋇鹽、鋅鹽、鋁鹽等）。

又，本發明之原料化合物可使用市販之4-胺基環己烷羧酸或其活性衍生物之順式異構物或順式和反式異構物之混合物。又，4-胺基環己烷羧酸之順式和反式異構物之混合物可參考文獻 [例如 Organic Syntheses Collective Volume Vol. 5. 670至 672 (1973年), J. Chemical Society Perkin Transactions I, 1199至 1201 (1976年) 等] 所記載方法，由4-胺基苯甲酸進行催化還原等已知方法而製成。

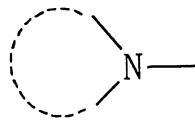


五、發明說明 (11)

又，依照本發明之方法所製得之反式-4-胺基環己烷羧酸或其鹽、或反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物或其鹽做為原料化合物時，可按照下述方法製成一般式[1]所示之DPPIV阻礙藥(參考國際公開2002-30891號公報)。



(式中，A示 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{S}-$ ，R示式



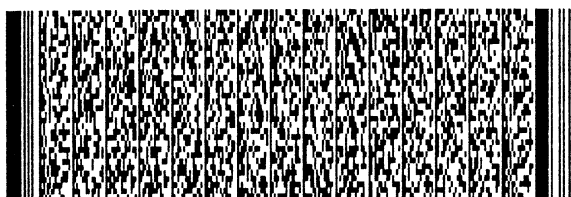
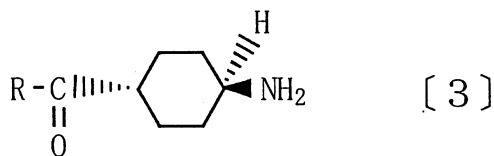
所示之(1)可具有取代基之單環、雙環或三環含氮雜環基，或(2)可具有取代基之胺基)

例如將依照本發明方法所製得之反式-4-胺基環己烷羧酸或其鹽，或反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物或其鹽，和一般式[2]所示化合物或其鹽反應(例如縮合劑共存下)，



(式中，R示前述相同意義)

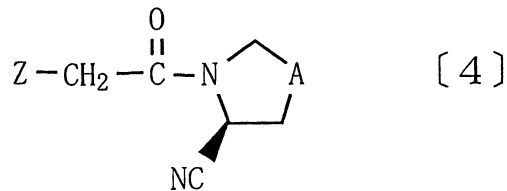
必要時，可將胺基之保護基去除而製成一般式[3]所示化合物或其鹽，



五、發明說明 (12)

(式中，R示上述相同意義)

再將該一般式[3]所示化合物或其鹽，和一般式[4]所示化合物反應(例如在去酸劑之共存或不存在下)，並視需要而將生成物轉變成藥理上容許之鹽而製成一般式[1]所示化合物或其藥理上容許之鹽(參考國際公開2002-30891號公報)。



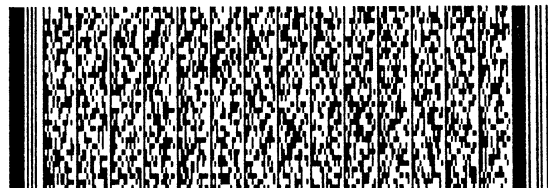
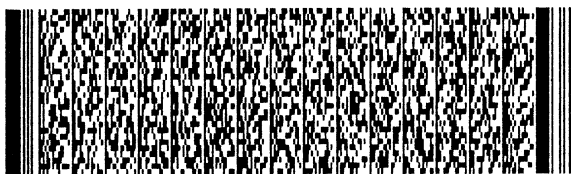
(式中，A示上述相同意義，Z示活性殘基。)

以下藉實施例更詳細地說明本發明，但本發明不侷限在其範圍內。

實施例 1

將 5g 之 4-胺基環己烷羧之順式和反式異構物之混合物(東京化成工業公司製品，反式/順式異構物=15/85)和 97% 之氫氧化鈉 2.92g 一起懸濁在 50ml 之反式-癸烷中，在外溫 190°C 下攪拌 24 小時進行異構化反應。反應液冷卻至室溫，加入 100ml 之水，使用 100ml 乙醚洗淨 2 次。再於冰冷下加入 7.4ml 之濃鹽酸進行中和，減壓蒸餾去除水分。所得殘渣加入 45ml 之甲醇，濾除不溶物，減壓蒸餾去除甲醇，所得粗製物用氯仿-甲醇混合溶液洗淨，而得 3.24g 之 4-胺基環己烷羧酸(反式/順式異構物=86/14)之淡黃色結晶。熔點：214 至 217°C (分解)。

又，所得 4-胺基環己烷羧酸之反式和順式異構物之比



五、發明說明 (13)

率係於轉換成 4-(苯甲氧基羰基氨基)環己烷羧酸後，依照下列條件進行 HPLC 分析定量。

分離管：CAPCELL PAK C18 UG120(4.6× 150mm)

洗提液：乙腈 / 0.1% 三氟乙酸 (30/70)

流量：1.0ml/分鐘

溫度：25°C

波長：210nm

試料：1mg/ml(洗提液)

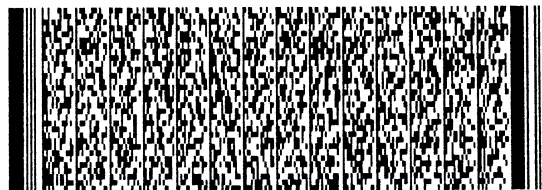
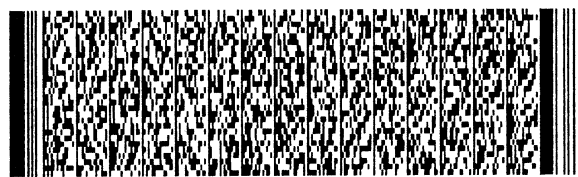
反式異構物之滯留時間：12.6分鐘。

順式異構物之滯留時間：13.8分鐘。

實施例 2

(1)將 1g 之 4-氨基環己烷羧酸之順式和反式異構物之混合物(東京化成工業公司製品，反式/順式異構物 = 15/85)和 97% 之氫氧化鈉 0.58g 一起懸濁在 10ml 之反式-萘烷中，於外溫 190°C 下攪拌 24 小時進行異構化反應。冷卻至室溫後，加入 20ml 之水至反應液中，用 20ml 之乙醚洗淨 2 次。

(2)於上述 (1) 項所得水層中，在冰冷下以 1 小時滴加 1.43g 之苯甲氧基羰基氯，繼之，加入 5ml 之 2N 之氫氧化鈉水溶液。室溫下攪拌 1 小時，用 20ml 之乙醚洗淨該反應液。水層用 10% 鹽酸調整為酸性 (pH=4)，以氯仿萃取。有機層用水飽和食鹽水洗淨，以無水乙酸鈉乾燥，蒸餾去除溶劑，而得 1.73g 之 4-(苯甲氧基羰基氨基)環己烷羧酸(反式/順式異構物 = 96/4)之無色結晶。



五、發明說明 (14)

(3)將上述(2)項所得結晶用二異丙醚洗淨而得 1.46g 之 4-(苯甲氧基羰基胺基)環己烷羧酸(反式/順式異構物 = 99.6/0.4)之無色結晶。熔點：220至 221°C。

又，所得 4-(苯甲氧基羰基胺基)環己烷羧酸之反式和順式異構物之比率係按照上述實施例 1 所記載之相同條件以 HPLC 分析定量。

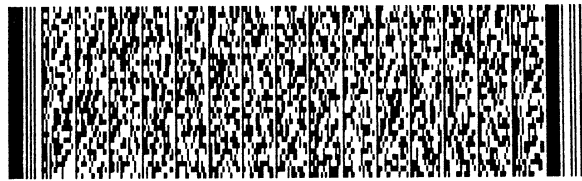
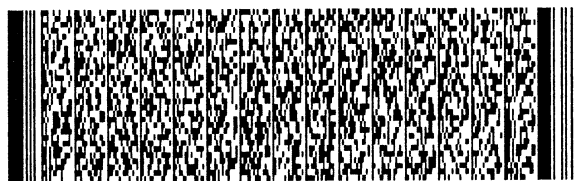
實施例 3

(1)將 2g 之 4-胺基環己烷羧酸之順式和反式異構物之混合物(東京化成工業公司製品，反式/順式異構物 = 15/85)，和 97%之氫氧化鈉 1.15g 一起懸濁在 20ml 之反式-萘烷中，於外溫 190°C 下攪拌 24 小時進行異構化反應。將反應液冷卻至室溫，加入 40ml 之水，用 50ml 之乙醚洗淨 2 次。

(2)於上述(1)項所得水層中，在冰冷下加入 6.17g 之二第三丁基二碳酸酯，繼之，加入 10ml 之 2N 之氫氧化鈉水溶液。室溫下攪拌一夜，反應液用 50ml 之乙醚洗淨。水層用 10%枸橼酸水溶液調整為酸性(pH=4)，用氯仿萃取之。有機層用水及飽和食鹽水洗淨，以無水乙酸鈉乾燥、蒸餾去除溶劑，而得 3.28g 之 4-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸(反式/順式異構物 = 88/12)之無色結晶。

(3)將上述(2)項所得結晶用二異丙醚洗淨，而得 2.17g 之 4-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸(反式/順式異構物 = 93/7)之無色結晶。熔點：176至 177°C。

又，所得 4-(第三丁氧基羰基胺基)環己烷羧酸之反式和順式異構物之比率係按照下列條件以 HPLC 分析進行定



五、發明說明 (15)

量。

分離管：CAPCELL PAK C18 UG120(4.6x 150mm)

洗提液：乙腈 / pH2.0磷酸水溶液 (25/75)

流量：1.0ml/分鐘

溫度：25°C

波長：210nm

試料：1mg/1ml(洗提液)

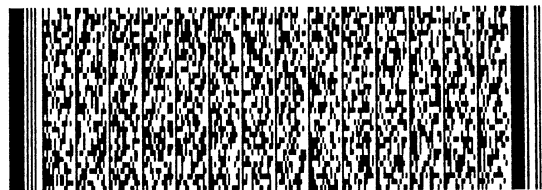
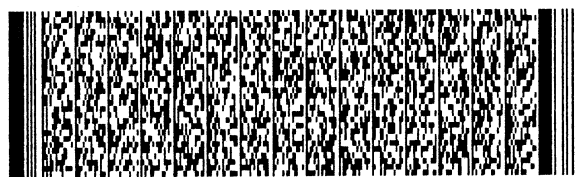
反式異構物之滯留時間：14.4分鐘

順式異構物之滯留時間：15.4分鐘

實施例 4

(1)將 1g 之 4-胺基環己烷羧酸之順式和反式異構物之混合物(東京化成工業公司製品，反式/順式異構物=15/85)和 1.57g 之第三丁醇鉀一起懸濁在 50ml 之對-甲基異丙基苯中，於外溫 160°C 下攪拌 10 小時進行異構化反應。反應液冷卻至室溫後加入 50ml 之水，去除有機層，水層用 5ml 之甲苯洗淨 2 次。

(2)於上述 (1)項所得水溶液中，在冰冷下以 2 小時滴加 1.79g 之苯甲氧基羰基氯和 5.3ml 之 2N 氫氧化鈉水溶液。滴加後在室溫下攪拌 2 小時，用 5ml 之乙酸乙酯洗淨該反應液。再加入甲醇，冰冷下以 30 分鐘滴加 1.5ml 之濃鹽酸。直接攪拌 1 小時之後，濾取析出物，用水-甲醇混合液(水：甲醇=3：1)洗淨後，通風乾燥而得 1.22g 之 4-(苯甲氧基羰基胺基)環己烷羧酸(反式/順式異構物=95/5)之無色結晶。



圖式簡單說明

本 案 無 圖 式



四、中文發明摘要 (發明名稱：反式-4-胺基環己烷羧酸類之製法)

六、英文發明摘要 (發明名稱：PROCESS FOR PREPARING TRANS-4-AMINOCYCLOHEXANECARBOXYLIC ACIDS)

selected from the group consisting of a sodium hydroxide and a potassium alkoxide, and protecting the amino group of the product, when necessary.



五、發明說明 (1)

【發明所屬之技術領域】

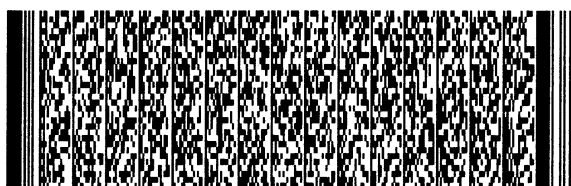
本發明係有關做為醫藥品之原料化合物等有用之反式-4-胺基環己烷羧酸類之新穎製造方法。詳言之，係有關由4-胺基環己烷羧酸之順式異構物或順式與反式異構物之混合物製造高純度反式異構物之新穎方法。

【先前技術】

反式-4-胺基環己烷羧酸和其胺基保護衍生物乃係醫藥、農藥之原料。中間化合物等方面有用之化合物，例如可供治療糖尿病等使用之二肽基二肽酶IV(DPP-IV)阻礙劑之原料化合物用途(參考國際專利2002-30891號公報)。

製造反式-4-胺基環己烷羧酸，例如可經由4-胺基苯甲酸之催化還原而得之大量且價廉之4-胺基環己烷羧酸(反式和順式異構物之混合物)利用再結晶分離法取得反式異構物之方法[參考J. Medicinal Chemistry, 36卷, 1100至1103, (1993年)]。然而，該方法之缺點為所製得反式異構物之收率極低。

另外，亦可將4-取代基-環己烷羧酸之順式異構物或順式和反式異構物之混合物加以異構化而製得反式異構物之方法，例如將4-異丙基-環己烷羧酸加以甲酯化後再於氫化鈉之共存下加熱之方法(參考歐洲專利第0196222號公報)，另有將4-異丙基-環己烷羧酸在氫氧化鈉之共存下加熱之方法[參考J. Chemical Society, 1245至1247, (1939年)]，還有將4-取代基-環己烷羧酸鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽加熱之方法(參考特開昭60-258141號公報)，或將



五、發明說明 (16)

又，所得 4-(苯甲氧基羰基氨基)環己烷羧酸之反式和順式異構物之比率係依照上述實施例 1 所記載之相同條件以 HPLC 分析定量。

實施例 5

(1) 按照上述實施例 4(1) 所示相同方法，但反應時間改為 16 小時，進行 4-氨基環己烷羧酸之異構化反應。

(2) 按照上述實施例 4(2) 所示相同方法進行氨基保護反應，而得 4-(苯甲氧基羰基氨基)環己烷羧酸(反式/順式異構物 = 86/14)之無色結晶。

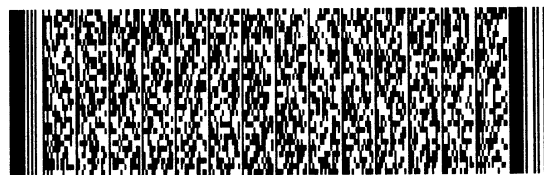
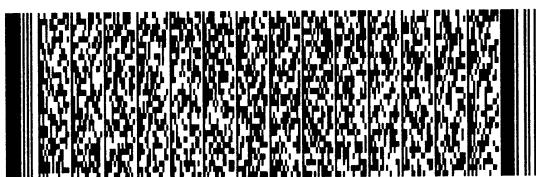
(3) 懸濁上述 (2) 項所得結晶於 100ml 之二異丙醚中，在外溫 60°C 下攪拌 30 分鐘。攪拌下冷卻至室溫後，濾取析出物，用二異丙醚洗淨，而得 13.7g 之 4-(苯甲氧基羰基氨基)環己烷羧酸(反式/順式異構物 = 99.9/0.1)之無色結晶。熔點：222 至 224°C。

又，所得 4-(苯甲氧基羰基氨基)環己烷羧酸之反式和順式異構物之比率係按照上述實施例 1 所記載之條件進行 HPLC 分析定量。

產業上之利用可行性

依照本發明方法，可在短時間內簡便而高效率地製造高純度之反式-4-氨基環己烷羧酸類。

又，本發明中，異構化反應係在固態、液態之不拘一系中進行，所以更能獲得高純度之反式異構物。又，本發明中，於異構化反應後在所得生成物之氨基上加成保護基，則獲得更高純度之反式異構物。



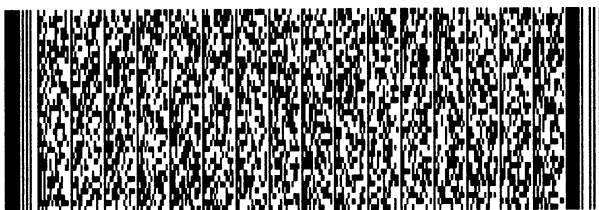
四、中文發明摘要 (發明名稱：反式-4-胺基環己烷羧酸類之製法)

本發明提供一種製造反式-4-胺基環己烷羧酸或其鹽，或反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物或其鹽之方法。其特徵為將4-胺基環己烷羧酸或其活性衍生物之順式異構物或反式和順式異構物之混合物，以氫氧化鈉和烷醇鉀所構成群中選擇之鹼處理，必要時再於反應生成物之胺基加成保護基而製造之方法。

本案無圖式

六、英文發明摘要 (發明名稱：PROCESS FOR PREPARING TRANS-4-AMINOCYCLOHEXANECARBOXYLIC ACIDS)

The present invention provides a process for preparing a trans-4-aminocyclohexanecarboxylic acid or a salt thereof, or an amino-protected derivative of trans-4-aminocyclohexanecarboxylic acid or a salt thereof, which comprises treating a 4-aminocyclohexanecarboxylic acid or a reactive derivative thereof, which is in the cis form or in the form of a cis/trans mixture, with a base



六、申請專利範圍

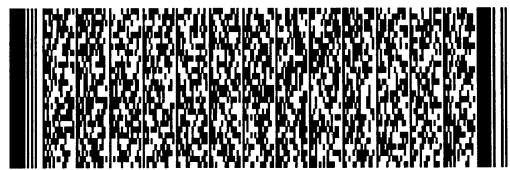
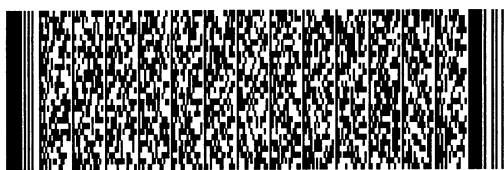
1. 一種反式-4-胺基環己烷羧酸或其鹽之製法，其特徵為將4-胺基環己烷羧酸或其活性衍生物之順式異構物，或順式和反式異構物之混合物，以選自氫氧化鈉和C₁₋₄烷醇鉀所構成群中之鹼處理：
而以該鹼進行之處理，係隨反應之進行而在固態-液態之不均一系所成條件下進行者，但是該鹼使用氫氧化鈉時，係於溫度170至240°C，於由萘烷、萘、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚、三丁胺、三苯基胺和其等之混合物中選出之溶劑中進行；而該鹼使用C₁₋₄烷醇鉀時，係於溫度150至220°C，於由均三甲基苯、甲基異丙基苯、萘烷、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚、三丁胺、三苯基胺和其等之混合物中選出之溶劑中進行者。
2. 一種反式-4-胺基環己烷羧酸之胺基保護衍生物或其鹽之製法，其特徵為將4-胺基環己烷羧酸或其活性衍生物之順式異構物，或順式和反式異構物之混合物，以選自氫氧化鈉和C₁₋₄烷醇鉀所構成群中之鹼處理，再將其生成物之胺基加成保護基：
而以該鹼進行之處理，係隨反應之進行而在固態-液態之不均一系所成條件下進行者，但是，該鹼使用氫氧化鈉時，係於溫度170至240°C，於由萘烷、萘、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯、二乙二醇二乙



六、申請專利範圍

醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚、三丁胺、三苯基胺和其等之混合物中選出之溶劑中進行；而該鹼使用 C_{1-4} 烷醇鉀時，係於溫度 150 至 220°C，於由均三甲基苯、甲基異丙基苯、萘烷、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、十二碳烯、聯苯、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚、三丁胺、三苯基胺和其等之混合物中選出之溶劑中進行者。

3. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中，該鹼處理係在實施該處理之溫度下，可獲得由該處理所產生之反式 -4- 胺基環己烷羧酸之鹽之至少一部分以固態存在，而且所生成之順式 -4- 胺基環己烷羧酸之鹽不呈固態而以溶解或熔融狀態存在之溶劑中進行者。
4. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之製法，其中，該鹼係使用氫氧化鈉。
5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之製法，其中，該鹼為氫氧化鈉，且係於由萘烷、萘、十一碳烷、十二碳烷、聯苯和其等之混合物中選出之溶劑中進行處理。
6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之製法，其中，該鹼為氫氧化鈉，且係於萘烷中進行處理。
7. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之製法，其中，鹼係使用 C_{1-4} 烷醇鉀。
8. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之製法，其中，該鹼為 C_{1-4} 烷醇鉀，且係於由均三甲基苯、甲基異丙基苯、萘烷、萘、癸烷、十一碳烷、十二碳烷、聯苯、二乙二



六、申請專利範圍

醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、二苯基醚和其等之混合物中選出之溶劑中進行處理。

9. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之製法，其中，該鹼為 C_{1-4} 烷醇鉀，且係於由均三甲基苯、甲基異丙基苯、萘烷、二乙二醇二乙醚和其等之混合物中選出之溶劑中進行處理。
10. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之製法，其中，該鹼為第三丁醇鉀，且係於甲基異丙基苯中進行。
11. 如申請專利範圍第 2 項之製法，其中，加至生成物之胺基上之保護基係苯甲氧基羰基。
12. 如申請專利範圍第 2 項之製法，其中，加至生成物之胺基上之保護基係第三丁氧基羰基。

