

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2012 年 10 月 18 日 (18.10.2012)



(10) 国际公布号  
**WO 2012/139455 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*C07D 317/44* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/072775
- (22) 国际申请日: 2012 年 3 月 22 日 (22.03.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201110094639.7 2011 年 4 月 15 日 (15.04.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 博瑞生物医药技术 (苏州) 有限公司 (BRIGHTGENE BIOMEDICAL TECHNOLOGY (SUZHOU) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市星湖街 218 号生物纳米园 C27 栋, Jiangsu 215011 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 袁建栋 (YUAN, Jiandong) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市星湖街 218 号生物纳米园 C27 栋, Jiangsu 215011 (CN)。
- (74) 代理人: 南京天华专利代理有限责任公司 (NANJING TIANHUA PATENT AGENT CO., LTD.); 中国江苏省南京市山西路 67 号世贸中心大厦 A1 座 2301 室, Jiangsu 210009 (CN)。

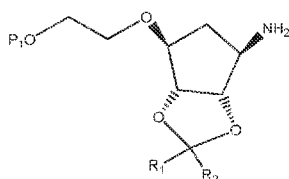
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

## 本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: INTERMEDIATES OF TICAGRELOR AND METHOD FOR PREPARING TICAGRELOR

(54) 发明名称: 替卡格雷的中间体及制备替卡格雷的方法



(5)

(57) Abstract: Disclosed are novel intermediates of ticagrelor represented by formula 5 or salts thereof, wherein  $P_1$  is H or a hydroxyl protecting group,  $R_1$  and  $R_2$  are respectively H, alkyl, alkoxy and phenyl, as well as methods for preparing these intermediates. Also disclosed is a method for preparing ticagrelor using the compounds represented by formula 5. The method for preparing ticagrelor using the intermediates represented by formula 5 has the advantages that the process is simple, the yield is high, and the "three wastes" are reduced, and can meet the needs of industrial production.

(57) 摘要:

本发明提供了式 5 所示的新的替卡格雷中间体或其盐, 其中  $P_1$  为 H 或羟基保护基团,  $R_1$  和  $R_2$  各自分别为 H、烷基、烷氧基、苯基等; 以及这些中间体的制备方法; 本发明还涉及利用式 5 所示的化合物制备替卡格雷的方法。利用式 5 所示的中间体制备替卡格雷的方法具有工艺简单、收率高、“三废”少的优点, 能够满足工业化生产的需要。

## 说明书

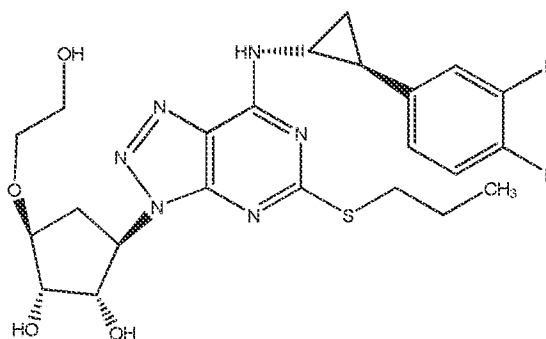
### 替卡格雷的中间体及制备替卡格雷的方法

#### 技术领域

本发明涉及药物合成领域，具体涉及小分子抗凝血药替卡格雷的中间体、中间体制备方法以及利用这些中间体制备替卡格雷的方法。

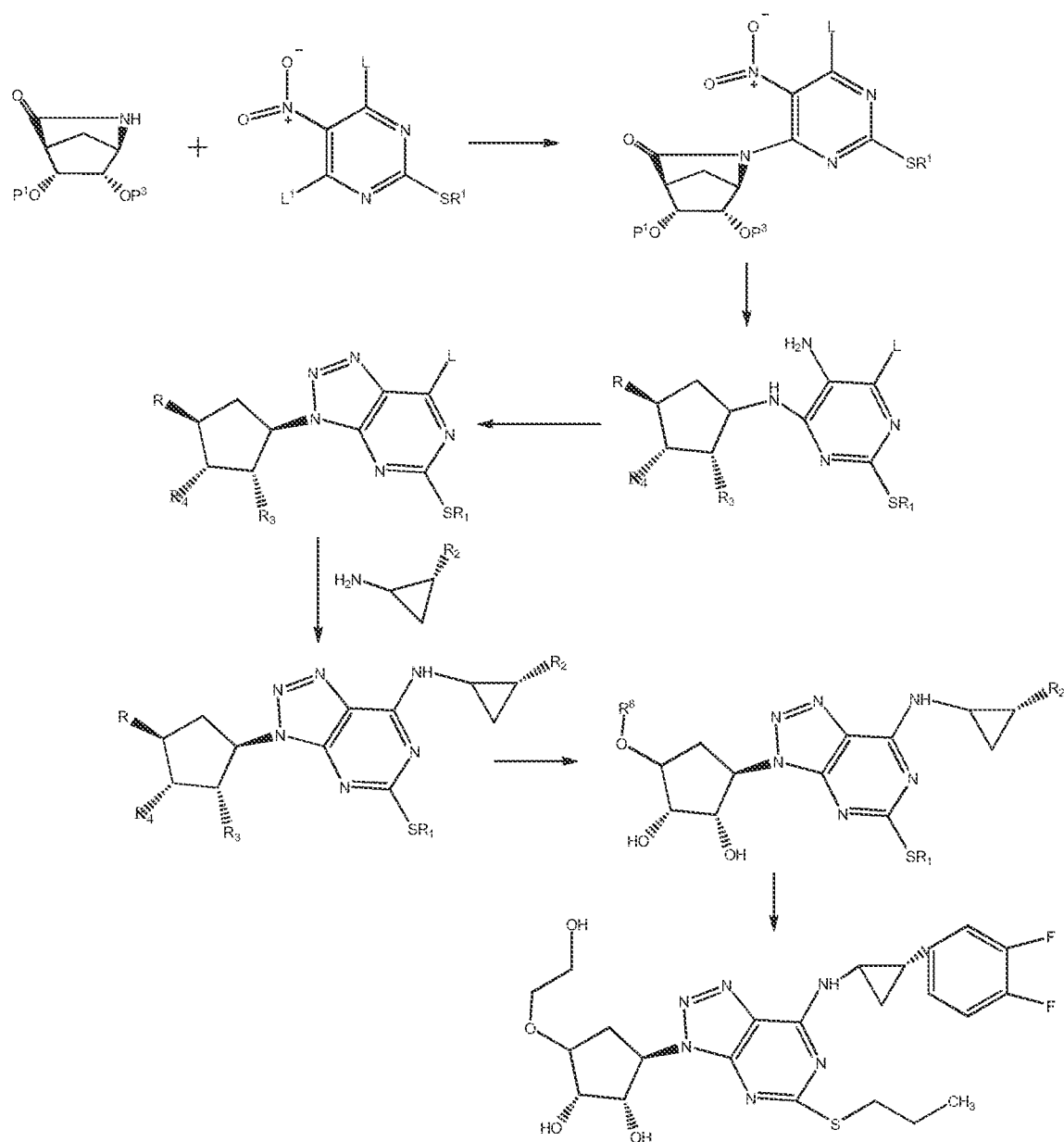
#### 背景技术

替卡格雷(Ticagrelor; 曾用代号: ADZ6140, ARC126532), 属于环戊基三唑并嘧啶类化合物, 化学名为(1S, 2S, 3R, 5S)-3-[7-[(1R, 2S)-2-[(3, 4-二氟苯基)环丙氨基]-5-(硫丙基)-3H-[1, 2, 3]三唑[4, 5-d]嘧啶-3-基]-5-(2-羟基乙氧基)环戊烷-1, 2-二醇, 是由美国阿斯利康(AstraZeneca)公司研发的一种新型的、具有选择性的小分子抗凝血药。该药能可逆性地作用于血管平滑肌细胞(VSMC)上的嘌呤 2 受体(Purinoreceptor 2, P2)亚型 P2Y<sub>12</sub>, 对 ADP 引起的血小板聚集有明显的抑制作用, 且口服使用后起效迅速, 因此能有效改善急性冠心病患者的症状。而因替卡格雷的抗血小板作用是可逆的, 其对于那些需在先期进行抗凝治疗后再行手术的病人尤为适用。替卡格雷的分子式: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S, CAS 号: 274693-27-5, 具有下式所示的化学结构:



**Ticagrelor**

英国阿斯特拉药品有限公司在专利 CN1270590、CN1334816 中披露了替卡格雷的化学结构和药物用途, 同时也披露了制备替卡格雷的方法, 该方法的合成路线为下式所示:



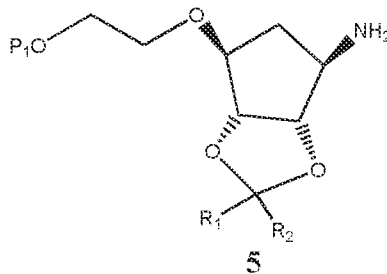
该制备方法中，收率低于 30%，并且反应过程中需要使用剧毒而且昂贵的四氧化锇（锇酞）催化烯烃顺式氧化成二醇，这些不利因素限制了该方法在实际生产中的应用。因此，开发性能优越的中间体和满足实际生产需要的制备方法仍然十分必要。

### 发明内容

本发明的目的是提供合成替卡格雷过程中的关键中间体，以及这些中间体的合成方法。本发明的另一目的是提供利用上述的中间体制备替卡格雷的方法。

为实现上述目的，本发明采用下述的技术方案：

本发明首先提供了式 **5** 所示的替卡格雷的中间体或其盐：



其中,  $P_1$  为 H, 或羟基保护基团。

优选地,  $P_1$  为 H, 硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、苄基或取代的苄基、烷氧基甲基或烷氧基取代甲基、酰基、烯丙基或取代的烯丙基或烷氧羰基。

进一步优选地,  $P_1$  为叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苯甲基、苄基、对甲氧基苄基、2-四氢吡喃基、甲氧基甲基、2-乙氧基乙基、乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、烯丙基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基或烯丙氧羰基。

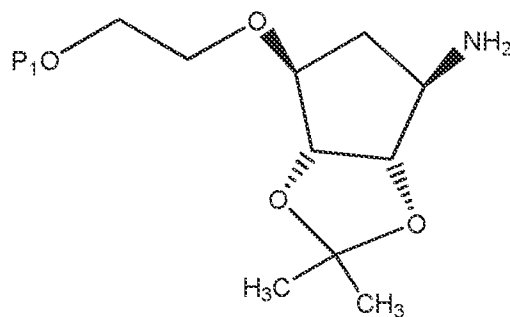
$R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

$R_1$  和  $R_2$  各自优选为 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等;  $C_{3-7}$  环烷基, 例如环丙基、环戊基、环己基等;  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、丙氧基乙基等;  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如甲氧基乙氧基甲基等;  $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基, 例如环丙基甲基、环己基乙基等;  $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如环丙基氧基丙基等; 芳基, 例如苯基、呋喃基等;  $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷基, 例如对甲基苯基甲基、间乙基苯基甲基;  $C_{1-6}$  烷基取代的芳基, 例如: 对甲基苯基等;  $C_{1-6}$  烷氧基取代的芳基, 例如: 对甲氧基苯基等;  $C_{1-6}$  烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基等;  $C_{1-6}$  烷基- $C_{1-6}$  烷氧基, 例如甲基丙氧基等;  $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷氧基, 例如苯基甲氧基、对甲苯基甲氧基等; 或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代或未取代的 3-7 元环烷基或氧杂环或硫杂环基, 例如环戊基、环己基、吡喃或六氢吡喃等。

$R_1$  和  $R_2$  各自更优选为 H; 甲基、乙基、丙基、丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯甲氧基, 或  $R_1$  和  $R_2$  任意连接在一起形成烷基取代的环戊烷或烷基取代的环己烷等。

条件是, 当  $P_1$  为 H 时,  $R_1$  和  $R_2$  不同时为甲基。

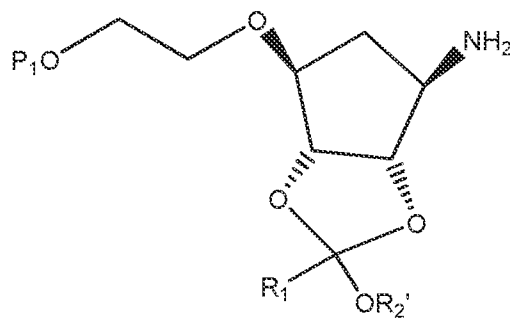
在一项具体实施方式中，本发明涉及一种如下式 5-1' 的用于制备替卡格雷的中间体：



5-1'

其中 P<sub>1</sub> 为羟基保护基。P<sub>1</sub> 优选为叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苯甲基、苄基、对甲氧基苄基、2-四氢吡喃基、甲氧基甲基、2-乙氧基乙基、乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、烯丙基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基或烯丙氧羰基。

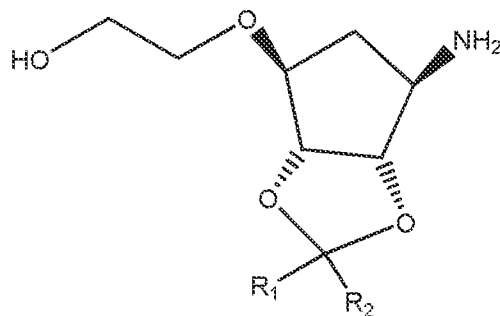
在另一项具体实施方式中，本发明涉及一种如下式 5-2' 的用于制备替卡格雷的中间体：



5-2'

其中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub>' 各自为甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、苯基、苯甲基、环己基、环戊基；P<sub>1</sub> 为 H 或羟基保护基，优选的羟基保护基为叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苯甲基、苄基、对甲氧基苄基、2-四氢吡喃基、甲氧基甲基、2-乙氧基乙基、乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、烯丙基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄甲氧羰基或烯丙氧羰基。

在另一项具体实施方式中，本发明涉及一种如下式 5-3' 的用于制备替卡格雷的中间体：

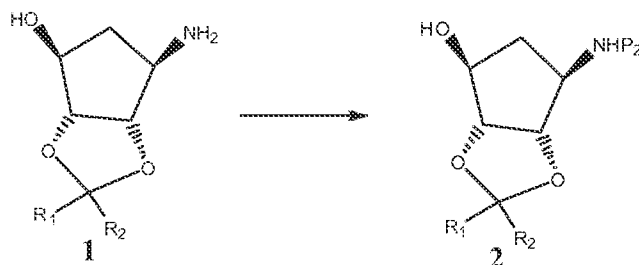


5-3'

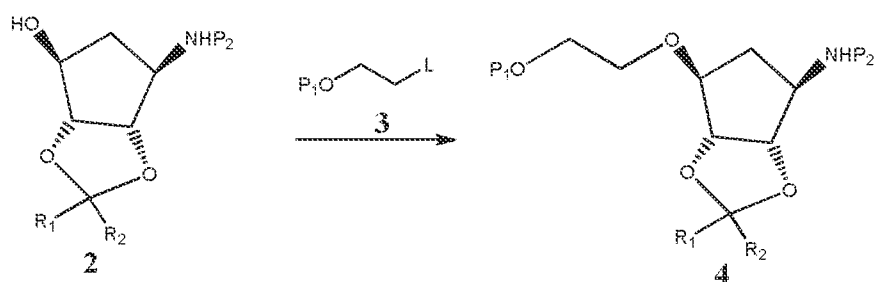
其中,  $R_1$  和  $R_2$  各自更优选为 H、甲基、乙基、丙基、丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯甲氧基, 或  $R_1$  和  $R_2$  任意连接在一起形成烷基取代的环戊烷或烷基取代的环己烷等。

本发明还提供了制备式 5 化合物的方法, 该方法包括如下步骤:

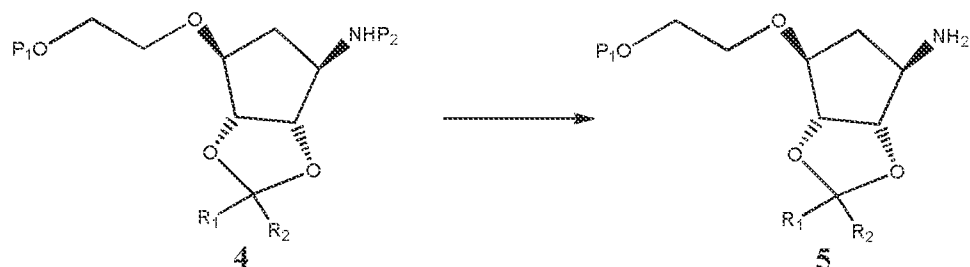
(a) 对式 1 所示的化合物上的氨基进行保护得式 2 所示的化合物;



(b) 式 2 化合物与式 3 化合物反应得式 4 所示的化合物;



(c) 脱去式 4 化合物上的氨基保护基团  $P_2$  得到式 5 化合物;



其中

$P_1$  为 H 或羟基保护基,  $P_2$  为氨基保护基, L 代表离去基团。

优选地,  $P_1$  为 H、硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、苄基或取代的苄基、烷氧基甲基或烷氧基取代甲基、酰基、烯丙基或取代的烯丙基、四氢吡喃基或取代的四氢吡喃基、烷氧羰基。

优选地,  $P_2$  为苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、

甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、三氟乙酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、特戊酰基、苯甲酰基、三苯甲基、2,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基或苄基。

优选地，L 为对甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲基磺酰基或卤素的离去基团。卤素指氯、溴或碘。

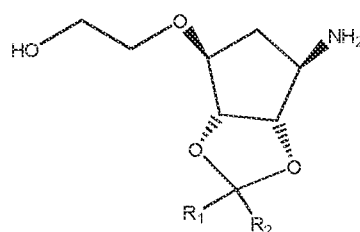
$R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

$R_1$  和  $R_2$  各自优选为 H； $C_{1-6}$  直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等； $C_{3-7}$  环烷基，例如环丙基、环戊基、环己基等； $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基，例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、丙氧基乙基等； $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基，例如甲氧基乙氧基甲基等； $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基，例如环丙基甲基、环己基乙基等； $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-6}$  烷基，例如环丙基氧基丙基等；芳基，例如苯基、呋喃基等； $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷基，例如对甲基苯基甲基、间乙基苯基甲基； $C_{1-6}$  烷基取代的芳基，例如：对甲基苯基等； $C_{1-6}$  烷氧基取代的芳基，例如：对甲氧基苯基等； $C_{1-6}$  烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基等； $C_{1-6}$  烷基- $C_{1-6}$  烷氧基，例如甲基丙氧基等； $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷氧基，例如苯基甲氧基、对甲苯基甲氧基等；或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代或未取代的 3-7 元环烷基或氧杂环或硫杂环基，例如环戊基、环己基、吡喃或六氢吡喃等。

$R_1$  和  $R_2$  各自更优选为 H； $C_{1-4}$  直链或支链烷基； $C_{3-7}$  环烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-4}$  烷基；苯基； $C_{1-4}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{1-4}$  烷基取代的苯基； $C_{1-4}$  烷氧基取代的芳基； $C_{1-4}$  烷氧基； $C_{1-4}$  烷基- $C_{1-4}$  烷氧基； $C_{1-4}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-4}$  烷氧基；或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基取代或未取代的 5-7 元环烷基或氧杂环。

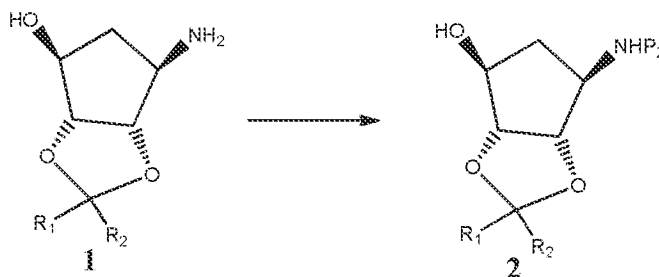
条件是，当  $P_1$  为 H 时， $R_1$  和  $R_2$  不同时为甲基。

本发明还提供一种制备如下式 5-3' 化合物的方法：

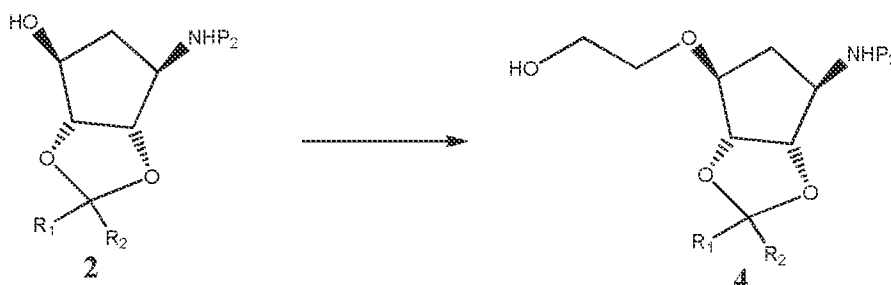


其特征在于，包括如下步骤：

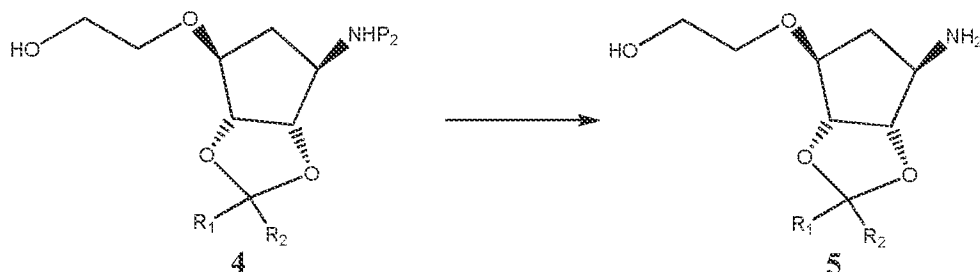
(a) 对式 1 所示的化合物上的氨基进行保护得式 2 所示的化合物：



(b) 式 2 化合物与溴乙酸乙酯化合物反应得式 4 所示的化合物：



(c) 脱去式 4 化合物上的氨基保护基团 P<sub>2</sub> 得到式 5 化合物；

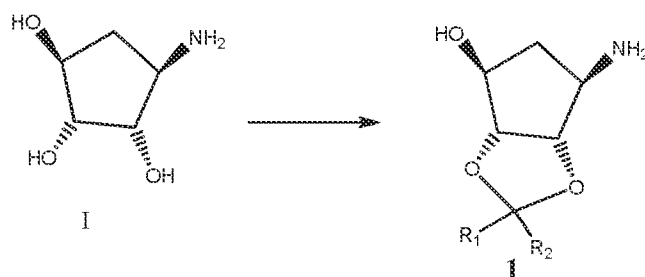


P<sub>2</sub> 为氨基保护基，

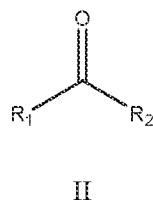
R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自为 H、C<sub>1-10</sub> 直链或支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基-C<sub>1-10</sub> 烷氧基-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧基-C<sub>1-10</sub> 烷基、芳基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代或未取代芳基-C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代的芳基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基-C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷基取代或未取代芳基-C<sub>1-10</sub> 烷氧基、或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 任选连接在一起形成 C<sub>1-10</sub> 烷基或 C<sub>1-10</sub> 烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

条件是，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 不同时为甲基。

上述式 1 的化合物，可以采用常规方法，例如，通过以将式 I 所示的化合物或其盐为原料，通过缩醛或缩酮反应制备：



所述的缩醛或缩酮反应，是和如下式（II）所示的化合物反应制备获得：



所述的氨基部位可以用氨基保护基保护，完成缩醛或缩酮反应后再脱保护。常用的氨基保护基为苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、三氟乙酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、特戊酰基、苯甲酰基、三苯甲基、2,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基或苄基。

所述的  $R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-16}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-16}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

$R_1$  和  $R_2$  各自优选为 H； $C_{1-6}$  直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等； $C_{3-7}$  环烷基，例如环丙基、环戊基、环己基等； $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基，例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、丙氧基乙基等； $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基，例如甲氧基乙氧基甲基等； $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基，例如环丙基甲基、环己基乙基等； $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-6}$  烷基，例如环丙基氧基丙基等；芳基，例如苯基、呋喃基等； $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷基，例如对甲基苯基甲基、间乙基苯基甲基； $C_{1-6}$  烷基取代的芳基，例如：对甲基苯基等； $C_{1-6}$  烷氧基取代的芳基，例如：对甲氧基苯基等； $C_{1-6}$  烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基等； $C_{1-6}$  烷基- $C_{1-6}$  烷氧基，例如甲基丙氧基等； $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷氧基，例如苯基甲氧基、对甲苯基甲氧基等；或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代或未取代的 3-7 元环烷基或氧杂环或硫杂环基，例如环戊基、环己基、吡喃或六氢吡喃等。

$R_1$  和  $R_2$  各自更优选为 H； $C_{1-4}$  直链或支链烷基； $C_{3-7}$  环烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-4}$  烷基；苯基； $C_{1-4}$  烷基取代

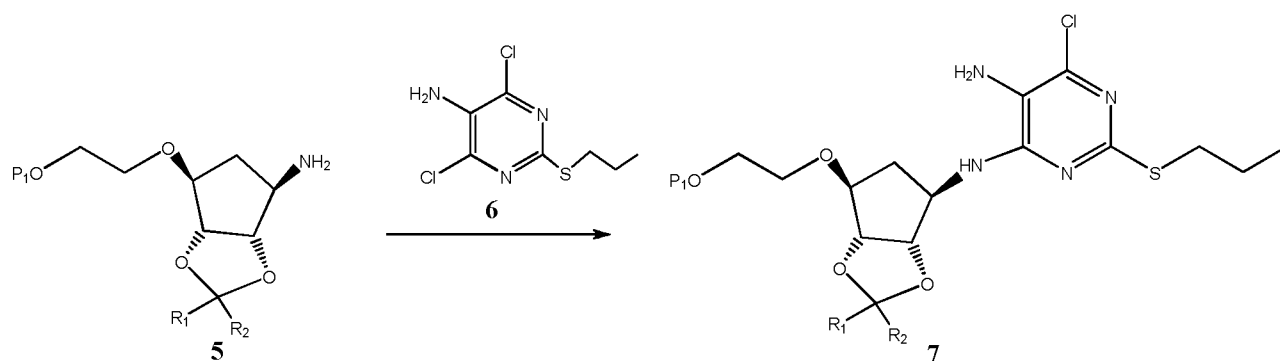
或未取代芳基- $C_{1-4}$ 烷基； $C_{1-4}$ 烷基取代的苯基； $C_{1-4}$ 烷氧基取代的芳基； $C_{1-4}$ 烷氧基； $C_{1-4}$ 烷基- $C_{1-4}$ 烷氧基； $C_{1-4}$ 烷基取代或未取代芳基- $C_{1-4}$ 烷氧基；或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-4}$ 烷基或  $C_{1-4}$ 烷氧基取代或未取代的 5-7 元环烷基或氧杂环。

式 1 化合物也可以参考 W02011017108 所公开的方法制备；或者参考 Ingall, Anthony H 等人公开的方法 (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, (1), 83-4; 1994) 制备，在此引述作为参考。

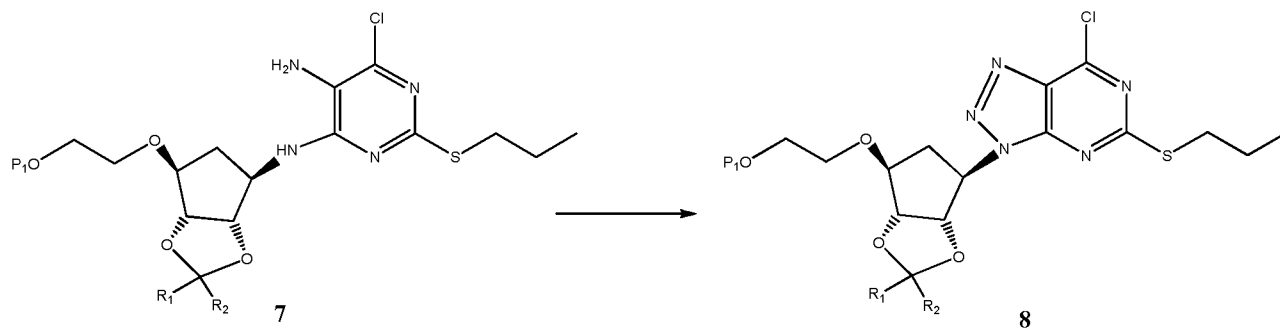
医药化学领域的普通技术人员应当知道这些常见的化学基团的结构及英文缩写，例如：对甲苯磺酰基 (-Ts)、甲磺酰基 (-Ms)、三氟乙酰基 (-Tfs)、苄氧羰基 (Cbz)、叔丁氧羰基 (Boc)、苄甲氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teoc)、三苯甲基 (Trt)、2-四氢吡喃基 (THP)、邻苯二甲酰基 (Pht)、三氟乙酰基 (Tfa)、苯甲酰基 (Bz)、苄基 (Bn) 等等。

本发明还进一步提供利用式 5 化合物制备替卡格雷的方法，该方法包括如下步骤：

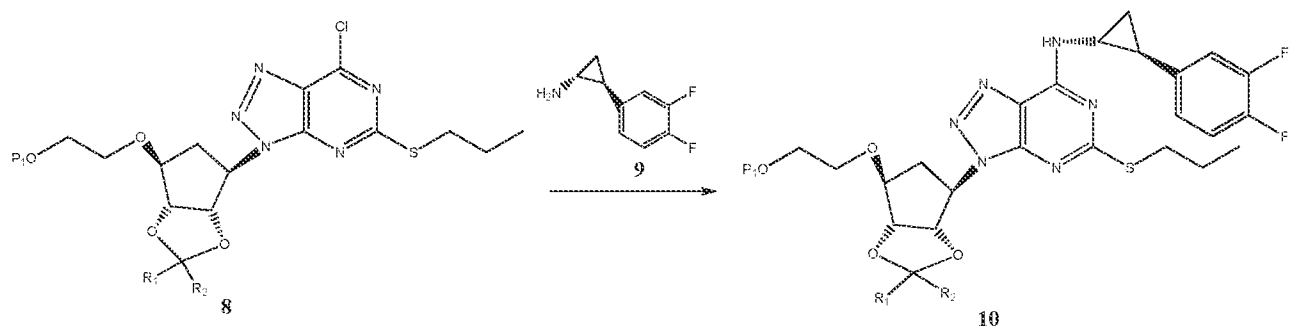
(a') 式 5 化合物与式 6 所示的 4, 6-二氯-2-(丙硫烷基)-5-嘧啶胺化合物反应，制得式 7 化合物；



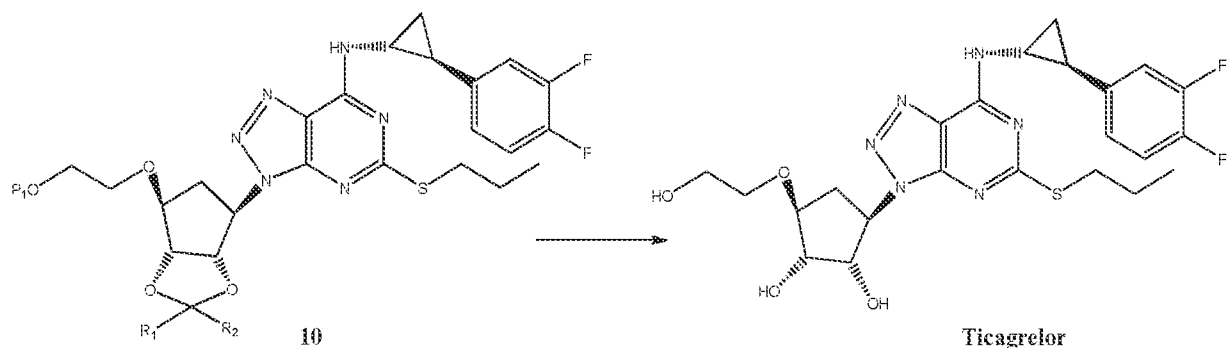
(b') 式 7 化合物与碱金属的亚硝酸盐反应，制得式 8 所示的化合物；



(c') 式 8 所示的化合物与式 9 所示的化合物耦合制得式 10 所示的化合物；



(d') 将式 10 所示的化合物脱去羟基保护基团即得 **Ticagrelor**;



$P_1$  为 H 或羟基保护基。

优选地,  $P_1$  为 H、硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、苄基或取代的苄基、烷氧基甲基或烷氧基取代甲基、酰基、烯丙基或取代的烯丙基、四氢吡喃基或取代的四氢吡喃基、烷氧羰基。

$R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

$R_1$  和  $R_2$  各自优选为 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等;  $C_{3-7}$  环烷基, 例如环丙基、环戊基、环己基等;  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、丙氧基乙基等;  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如甲氧基乙氧基甲基等;  $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基, 例如环丙基甲基、环己基乙基等;  $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如环丙基氧基丙基等; 芳基, 例如苯基、呋喃基等;  $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷基, 例如对甲基苯基甲基、间乙基苯基甲基;  $C_{1-6}$  烷基取代的芳基, 例如: 对甲基苯基等;  $C_{1-6}$  烷氧基取代的芳基, 例如: 对甲氧基苯基等;  $C_{1-6}$  烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基等;  $C_{1-6}$  烷基- $C_{1-6}$  烷氧基, 例如甲基丙氧基等;  $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷氧基, 例

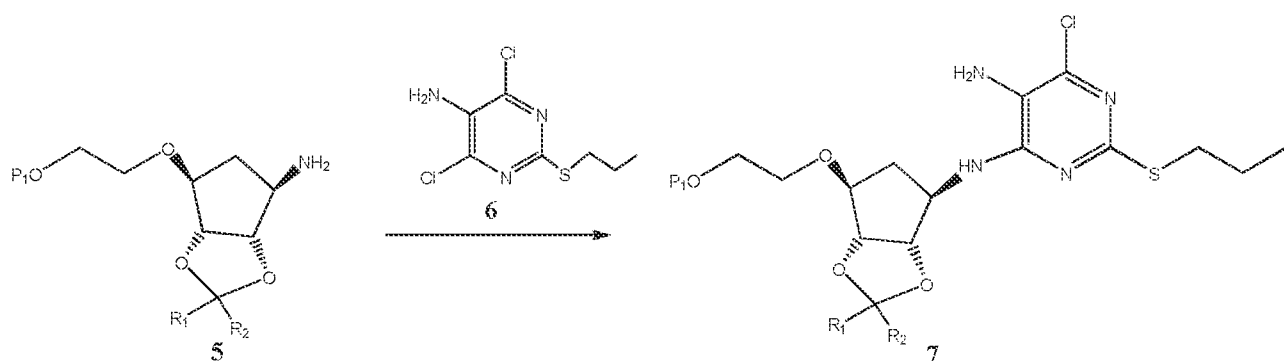
如苯基甲氧基、对甲苯基甲氧基等；或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代或未取代的 3-7 元环烷基或氧杂环或硫杂环基，例如环戊基、环己基、吡喃或六氢吡喃等。

$R_1$  和  $R_2$  各自更优选为 H； $C_{1-4}$  直链或支链烷基； $C_{3-7}$  环烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-4}$  烷基；苯基； $C_{1-4}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{1-4}$  烷基取代的苯基； $C_{1-4}$  烷氧基取代的芳基； $C_{1-4}$  烷氧基； $C_{1-4}$  烷基- $C_{1-4}$  烷氧基； $C_{1-4}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-4}$  烷氧基；或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基取代或未取代的 5-7 元环烷基或氧杂环。

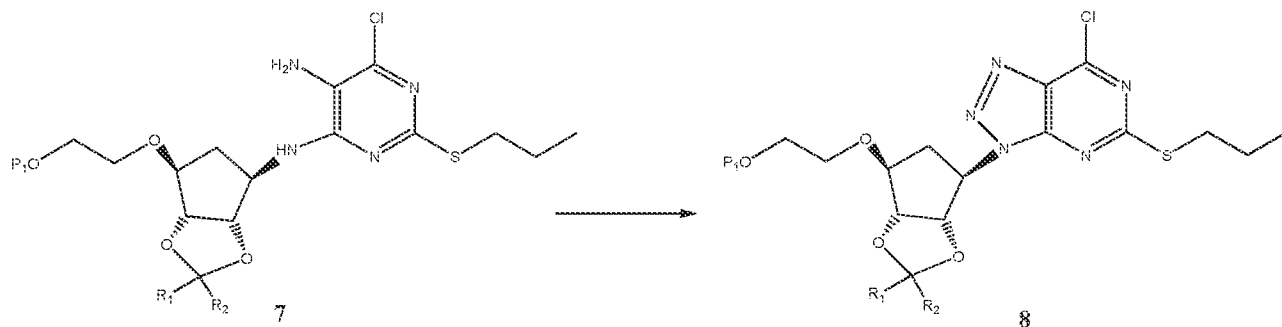
条件是，当  $P_1$  为 H 时， $R_1$  和  $R_2$  不同时为甲基。进一步地，步骤 (b') 中的碱金属的亚硝酸盐为亚硝酸钠或亚硝酸钾，优选亚硝酸钠。

当式 5 化合物中  $P_1$  为羟基保护基，如硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、苄基或取代的苄基、烷氧基甲基或烷氧基取代甲基、酰基、烯丙基或取代的烯丙基、四氢吡喃基或取代的四氢吡喃基、烷氧羰基时，也可采用如下方法合成替卡格雷：

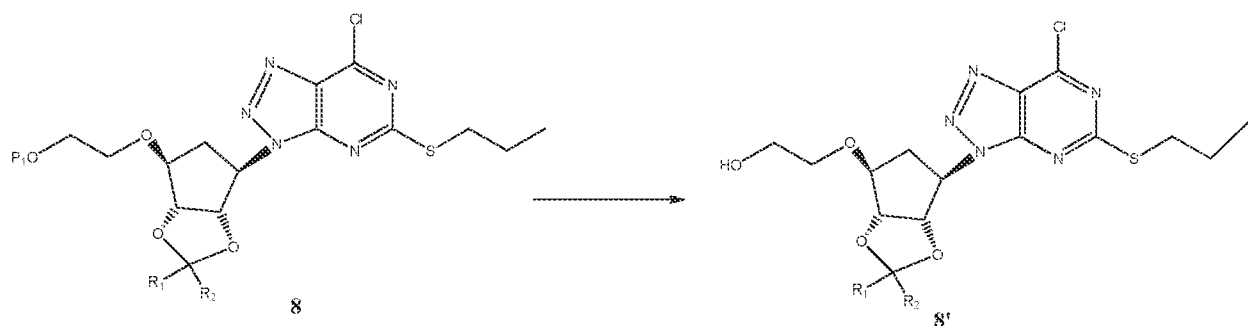
(a'') 式 5 化合物与式 6 所示的 4, 6-二氯-2-(丙硫烷基)-5-嘧啶胺化合物反应，制得式 7 化合物；



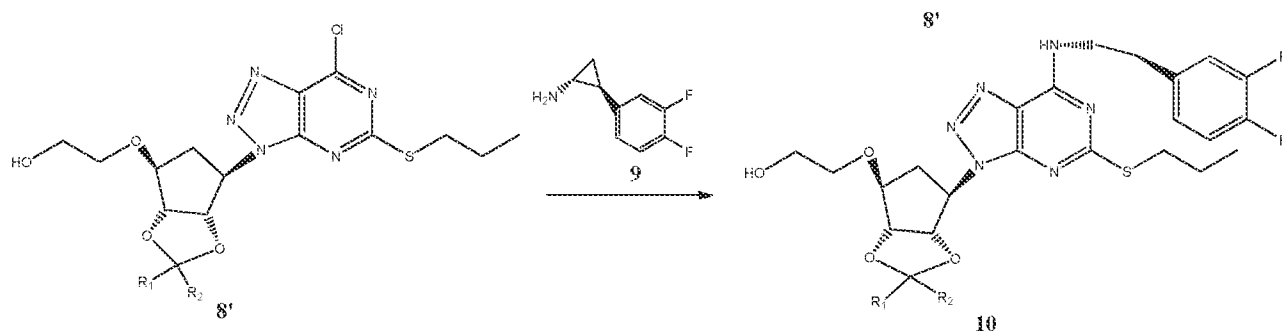
(b'') 将式 7 化合物与碱金属的亚硝酸盐反应，制得式 8 所示的化合物；



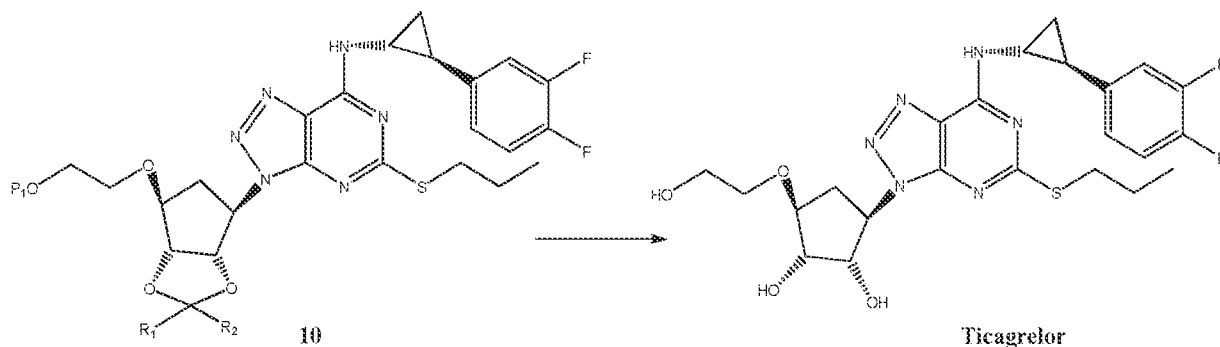
(c'') 将式 8 化合物脱去羟基保护，制得式 8' 所示的化合物



(d'') 将式 8' 化合物与式 9 所示的化合物耦合制得式 10 所示的化合物;



(e'') 将式 10 所示的化合物脱去羟基保护基团即得 Ticagrelor;



其中,  $R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

$R_1$  和  $R_2$  各自优选为 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等;  $C_{3-7}$  环烷基, 例如环丙基、环戊基、环己基等;  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如甲氧基甲基、甲氧基乙基、丙氧基乙基等;  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如甲氧基乙氧基甲基等;  $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基, 例如环丙基甲基、环己基乙基等;  $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-6}$  烷基, 例如环丙基氧基丙基等; 芳基, 例如苯基、呋喃基等;  $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷基, 例如对甲基苯基甲基、间乙基苯基甲基;  $C_{1-6}$  烷基取代的芳基, 例如: 对甲基苯基等;

C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的芳基, 例如: 对甲氧基苯基等; C<sub>1-6</sub> 烷基, 例如甲氧基、乙氧基、叔丁氧基等; C<sub>1-6</sub> 烷基- C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 例如甲基丙氧基等; C<sub>1-6</sub> 烷基取代或未取代芳基- C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 例如苯基甲氧基、对甲苯基甲氧基等; 或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 任选连接在一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代或未取代的 3-7 元环烷基或氧杂环或硫杂环基, 例如环戊基、环己基、吡喃或六氢吡喃等。

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自更优选为 H; C<sub>1-4</sub> 直链或支链烷基; C<sub>3-7</sub> 环烷基; C<sub>1-4</sub> 烷氧基- C<sub>1-4</sub> 烷基; C<sub>1-4</sub> 烷氧基- C<sub>1-4</sub> 烷氧基- C<sub>1-4</sub> 烷基; C<sub>3-7</sub> 环烷基- C<sub>1-6</sub> 烷基; C<sub>3-7</sub> 环烷氧基- C<sub>1-4</sub> 烷基; 苯基; C<sub>1-4</sub> 烷基取代或未取代芳基- C<sub>1-4</sub> 烷基; C<sub>1-4</sub> 烷基取代的苯基; C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代的芳基; C<sub>1-4</sub> 烷氧基; C<sub>1-4</sub> 烷基- C<sub>1-4</sub> 烷氧基; C<sub>1-4</sub> 烷基取代或未取代芳基- C<sub>1-4</sub> 烷氧基; 或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 任选连接在一起形成 C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代或未取代的 5-7 元环烷基或氧杂环。

本发明方案提供的化合物, 是合成替卡格雷的重要中间体, 利用这些中间体制备替卡格雷的工艺简单, 收率较高, 能够满足工业化生产的需要。

申请人在研究过程中还发现, 以本发明式 5 化合物为中间体制备替卡格雷, 每步反应的产物都容易结晶, 特别有利于控制反应过程中的杂质, 对于未来提高替卡格雷产品的稳定性, 避免反应步骤中的杂质引起产品稳定性下降特别有利。

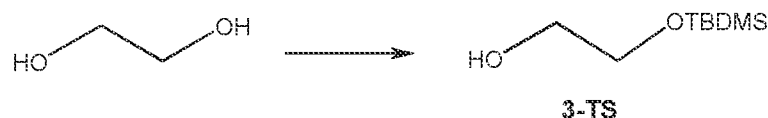
### 具体实施方式

为了使本发明所解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白, 以下结合具体实施例, 对本发明作进一步的说明。

#### 实施例 1 将乙二醇的一端连上保护基团、另一端连上离去基团

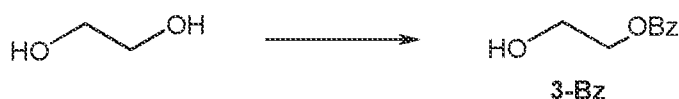
(1) 步骤 a 先将乙二醇的一端连上保护基团

通过步骤 a1:



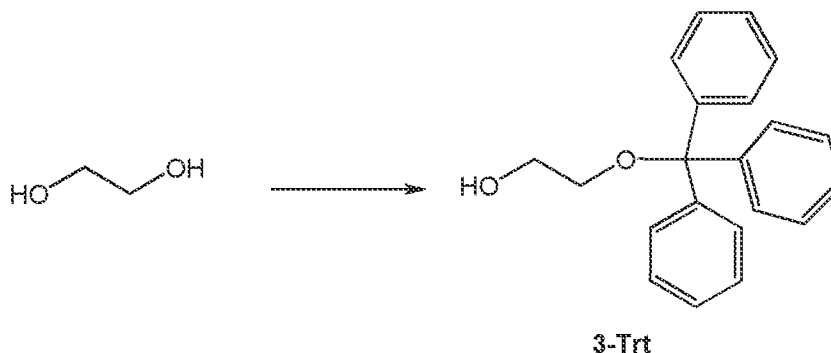
将 100g 乙二醇溶于 150 ml DMF 中, 加入 219.4 g 咪唑 (2.0 eq, 3.22mol), 冰盐浴冷却至 0℃左右, 分批缓慢加入 362.8 g (1.5eq, 2.42mol) TBDMSCl, 加料完毕后室温搅拌 1h, 反应生成两个产物, 即只保护一个羟基和两个羟基全保护, 其中化合物 **3-TS** 约占 40%。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相依次用水, 饱和氯化钠溶液洗三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩过柱得 110g 化合物 **3-TS**, 收率 39%。

或者步骤 a2:



氮气保护下, 将 100g 乙二醇溶于 250 ml 吡啶, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 然后滴加 281ml 苯甲酰氯 (1.5eq, 2.42mol), 滴加完毕后, 搅拌反应 1 h, 将反应液缓慢倒入冷的水溶液中, 所得溶液用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 所得有机相分别用水和饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩过柱得 124.8g 化合物 **3-Bz**, 收率 43%。

或者步骤 a3:



氮气保护下, 将 100 g 乙二醇溶于 200 ml 四氢呋喃中, 冰浴冷却至 0℃ 左右, 然后加入 674.6g 三苯甲基氯 (1.5eq, 2.42mol), 搅拌后再加入 465.5 ml 三乙胺 (2.0eq, 3.22mol), 加热回流 2h 后, 冷却至室温, 浓缩除去溶剂, 残留物用 300 ml 乙酸乙酯溶解, 所得有机相用水和饱和食盐水各洗三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩过柱得 220.5g 化合物 **3-Trt**, 收率 45%。

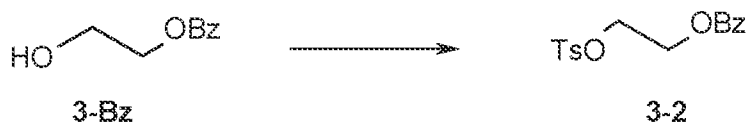
(2) 再将另一端连上离去基团

通过步骤 b1:



氮气保护下, 将 189.2 g 三苯基磷 (1.2eq, 0.72mol) 溶于 300 ml 二氯甲烷中, 加入 81.6 g 咪唑 (2.0eq, 1.2mol), 然后降温至 -5℃ 后, 加入 91.4 g 碘 (1.2eq, 0.72 mol), 搅拌反应约 1h 后, 滴加 100 g 化合物 **3-Bz** (溶于 200 ml 二氯甲烷), 滴加完毕后搅拌反应 1h。将反应液倾入 500 ml 水中, 搅拌分层, 水层再用二氯甲烷萃取两次, 合并有机层, 有机层再用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥浓缩过柱得 140.8 g 化合物 **3-1**, 收率 85%。

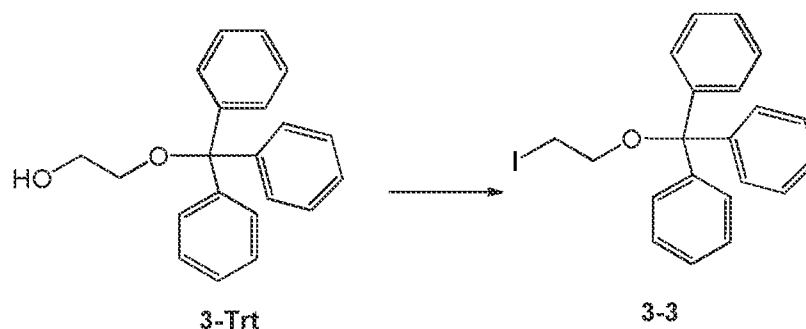
或步骤 b2:



氮气保护下, 将 100 g 化合物 **3-Bz** 溶于 250 ml 吡啶, 冰浴冷却至 0℃, 缓慢分批加入 171.6g (1.5eq, 0.9mol) 对甲苯磺酰氯, 加料完毕后室温搅拌反应 1.5 h, 将反应液倒入 300 ml 水中, 水相用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 有机相用 1 N 盐酸洗至中性, 然后用水和

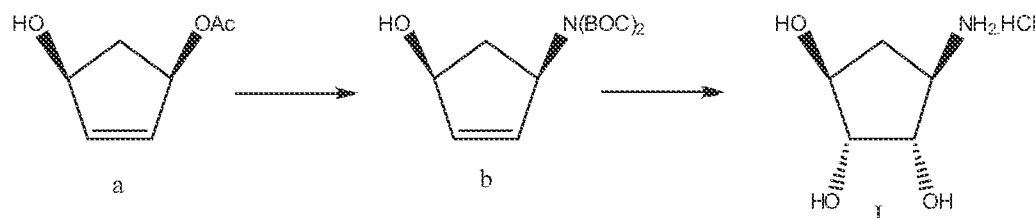
饱和食盐水洗涤三次，无水硫酸钠干燥，浓缩过柱得 147.8 g 化合物 **3-2**，收率 76.9%。

或步骤 b3:



氮气保护下，将 102.3 g 三苯基磷 (1.2eq, 0.39mol) 溶于 300 ml 二氯甲烷中，加入 44.7 g 咪唑 (2.0eq, 0.66mol)，然后降温至  $-5^{\circ}\text{C}$  后，加入 91.4 g 碘 (1.2eq, 0.39 mol)，搅拌反应约 1h 后，滴加 100 g 化合物 **3-Trt** (溶于 200 ml 二氯甲烷)，滴加完毕后搅拌反应 1h。将反应液倾入 500 ml 水中，搅拌分层，水层再用二氯甲烷萃取两次，合并有机层，有机层再用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥浓缩过柱得 115.7 g 的化合物 **3-3**，收率 85%。

实施例 2 式 I 化合物盐酸盐的制备 (按照 W09905142 中的方法和 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 6013 - 6018 的方法制备)



步骤 a:

向用乙醚洗涤过的氯化钠 (60%油分散物; 3g) 的 THF (100ml) 溶液中加入双 (叔丁基氧羰基) 胺 (18 g)。混合物于  $40^{\circ}\text{C}$  搅拌 1 小时。于室温向混合物中加入 (1R, 3S)-(+)-顺式-4-环戊烯-1, 3-二醇 1-乙酸酯 (5g) 和四 (三苯基磷) 钯 (2.0g)。充分混合搅拌 24 小时，得到式 b 的化合物 (8.5g)。

NMR  $\delta$  H (d<sub>6</sub>-DMSO) 1.43 (18H, s), 1.61 (1H, ddd), 2.54 (1H, dt), 4.51-4.57 (1H, m), 4.86 (1H, tq), 4.91 (1H, d), 5.71-5.77 (2H, m)

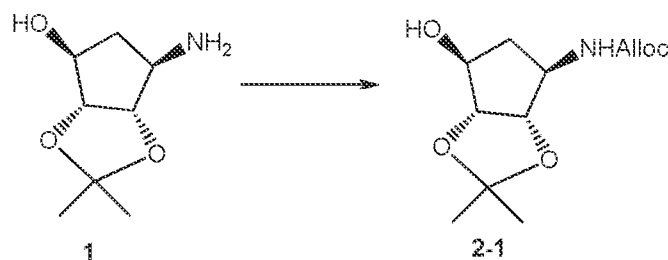
步骤 b:

将步骤 a 中制备的式 b 的化合物溶于乙腈 (60ml)，加入亚硝酸异戊酯 (6mol) 加热 1 小时，浓缩。向浓缩液中加入 6M 的 HCl (50ml) 和 96% 的甲醇 (50ml) 溶液搅拌 18 小时。浓缩，和甲苯 (4x100ml) 共沸得粉末状固体 4.5g (式 I)。

NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.76 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.71 (1H, m), 3.32-3.4 (2H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 5.12 (2H, t).

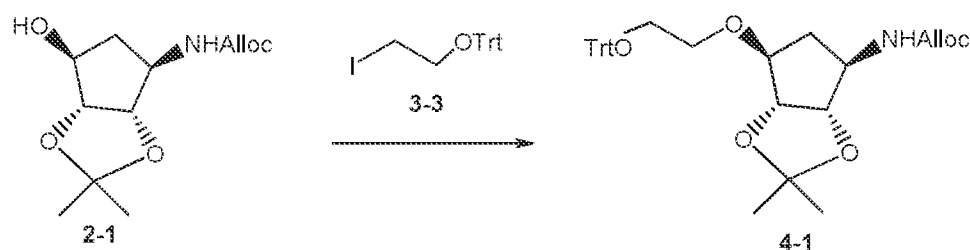
### 实施例3 式5-1化合物的制备

步骤 (a):



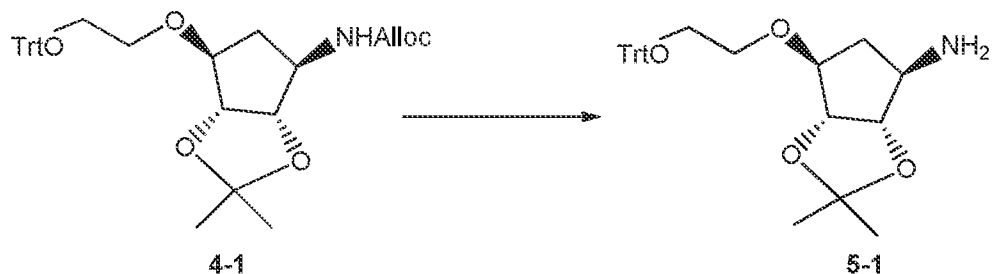
氮气保护下, 将 138 g 化合物 **1** (1.0eq, 0.8mol) (按照 CN1432017A 披露方法制备) 溶于 250 ml 四氢呋喃中和 67 g 碳酸氢钠 (1.0 eq, 0.80mol) 的混合溶液中, 冰浴冷却至 0℃ 以下, 滴加 128 ml 丙烯氧羰基氯 (1.5eq, 1.2mol), 滴加完毕后室温反应 12 h, 将反应液倒入 600 ml 水中, 分出有机层, 浓缩得残留物用 300 ml 乙酸乙酯溶解, 水层再用乙酸乙酯萃取两次, 合并乙酸乙酯层, 有机层用 1N 盐酸洗至中性, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得 168.1g 化合物 **2-1**, 收率 82.0%。

步骤 (b):



氮气保护下, 将 50 g 化合物 **2-1** (1eq, 0.19mol) 溶于 150 ml 无水四氢呋喃中, 冰盐浴降温至 0℃ 以下, 分批缓慢加入 9.3g NaH (1.2eq, 0.23mol), 搅拌反应 0.5 h, 滴加 95.3g 化合物 **3-3** (1.2eq, 0.23mol) 的四氢呋喃溶液 100ml, 滴加完毕后搅拌反应 1h, 将反应液倒入 300 ml 饱和氯化铵溶液中淬灭, 搅拌分层, 有机层浓缩, 残留物用乙酸乙酯溶解, 水层再用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得 81.0g 化合物 **4-1**, 收率 78.4%。

步骤 (c):

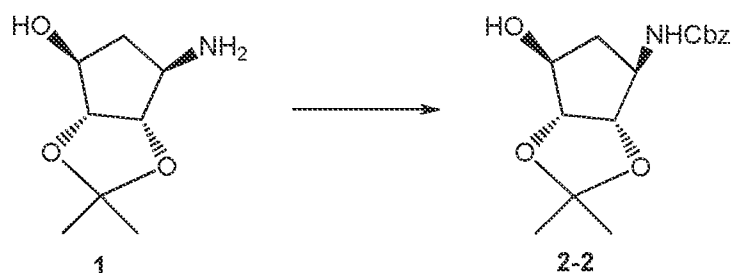


将 70 g (1eq, 0.13mol) 化合物 **4-1** 溶于 500 ml 二氯甲烷中, 冰浴冷却至 0℃ 左右, 然后氮气保护下加入 5ml 水, 5.5 g  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.06eq, 0.078mol) 和 170.3 g  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (4.5eq, 0.585mol), 加料完毕后, 保持 0℃ 反应 20 min, 然后将反应液倒入水中, 搅拌分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取两次, 减压浓缩出大部分溶剂后, 有沉淀产生, 滤去不溶物, 滤液浓缩过柱得 45.4 g 化合物 **5-1**, 收率 76%。

NMR  $\delta$  H (d<sub>6</sub>-DMSO) 1.27 (6H, s), 1.84–1.99 (2H, m), 2.96–3.18 (2H, m), 3.45 (4H, dt), 4.11 (1H, m), 4.20 (1H, m), 5.12 (2H, t), 7.38 (15H, s)。

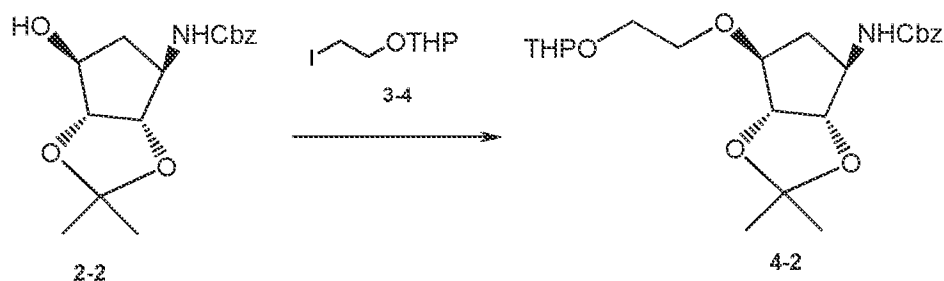
#### 实施例 4 式 **5-2** 化合物的合成

步骤 (a):



氮气保护下, 将 138 g 化合物 **1** (1.0eq, 0.78mol) (按照 CN1432017A 披露方法制备) 溶于 400 ml 四氢呋喃中, 冰浴冷却至 0℃ 左右, 加入 228 ml 三乙胺 (2.0eq, 1.44mol), 搅拌 0.5 h 后, 分批加入 204g  $\text{CbzCl}$  (1.5eq, 1.2mol), 完毕后室温反应 2 h, 将反应液倒入 600 ml 水中, 分出有机层, 浓缩得残留物用 300 ml 乙酸乙酯溶解, 水层再用乙酸乙酯萃取两次, 合并乙酸乙酯层, 有机层用水洗至中性, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥得 225g 化合物 **2-2**, 收率 92%。

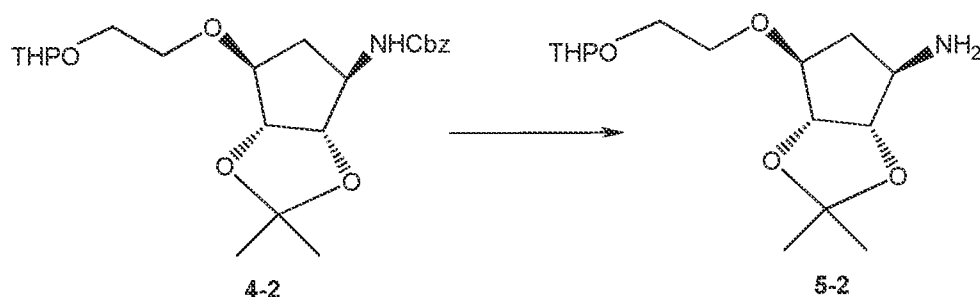
步骤 (b):



在氮气保护下, 将 50 g 化合物 **2-2** (1eq, 0.16mol) 溶于 150 ml 无水四氢呋喃中, 冰盐

浴降温至 0℃ 以下, 分批缓慢加入 7.7g NaH (1.2eq, 0.19mol), 搅拌反应 0.5 h, 滴加 48.6g (1.2eq, 0.19mol) 的 **3-4** (可按照类似于实施例 1的方法合成) 的四氢呋喃溶液 100ml, 滴加完毕后搅拌反应 1h, 将反应液倒入 300 ml 饱和氯化铵溶液中淬灭, 搅拌分层, 有机层浓缩, 残留物用乙酸乙酯溶解, 水层再用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 并用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得 56.5g 化合物 **4-2**, 收率 80.1%。

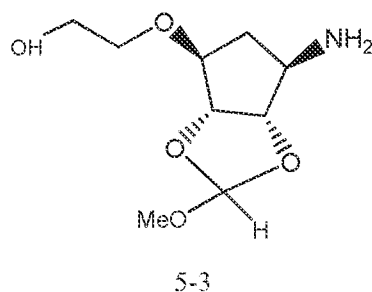
步骤 (c):



将 140g 化合物 **4-2** (1eq, 0.32mol) 溶于 300ml 乙醇中, 然后加入 10g 10% 的 Pd-C, 保持氢气压力 2 atm, 室温搅拌反应 2h, 原料反应完全, 滤去 Pd-C, 滤液浓缩过柱得 87.3g 化合物 **5-2**, 收率 90.3%。

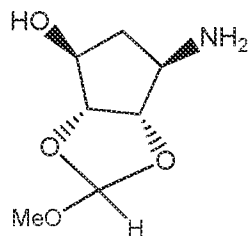
NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.27 (6H, s), 1.55-1.61 (6H, m), 1.84-1.99 (2H, m), 2.96-3.18 (2H, dt), 3.51-3.54 (4H, m), 3.55-3.63 (2H, t), 4.11 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.95 (1H, t), 5.12 (2H, t)。

实施例 5 式 5-3 化合物的合成



步骤 a):

将实施例 2 中制备得到的式 I 化合物 (132g) 按照实施例 4 步骤 a) 的方法进行氨基保护。获得氨基保护的产物和催化量的对甲苯磺酸溶于 200ml 原甲酸三甲酯中, 室温搅拌 3 小时。减压蒸除溶剂, 得到的油状物质溶解于 500ml 乙醚中, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和食盐水洗涤, 水层用乙醚萃取, 合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 除去溶剂, 溶于乙醇 10% 的 Pd-C, 保持氢气压力 2 atm, 室温搅拌反应 2h, 原料反应完全, 滤去 Pd-C, 滤液浓缩, 柱层析得式 1-3 的化合物 (155g), 收率 95%:



1-3

NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.75-1.99(2H, m), 2.96 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.56-3.58(2H, m), 3.96-4.11 (2H, m), 5.12(2H, t), 6.25 (1H, s)。

步骤 b):

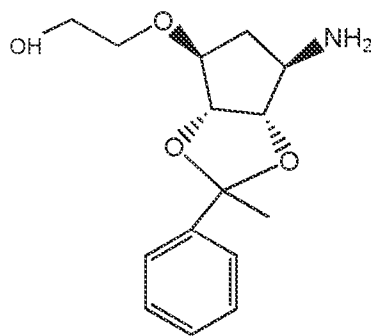
将步骤 a) 的产物式 1-3 的化合物为原料, 按照实施例 4 步骤 a) 的方法, 得氨基保护产物 280g。

步骤 c):

在氮气保护下, 将步骤 b) 的产物 (50g) 溶于 200ml 的四氢呋喃中, 在 0℃ 下缓缓加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (20ml), 15min 后, 在 0℃ 下分批滴加溴乙酸乙酯的四氢呋喃溶液 (21.5 ml), 保持反应温度, 搅拌 2 小时。然后向该反应混合物中分次加入硼氢化钠 (3.2g), 0-50℃ 下搅拌 16 小时。向该冷混合液中递加冰醋酸, 搅拌 30 分钟后, 滴加水, 将得到的混合物搅拌 30min, 分离水相, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用饱和碳酸氢钠和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 得标题 5-3 的化合物 (46.2g)

NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.75-1.99(2H, m), 2.96 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.56 (2H, t), 3.65 (1H, t), 3.70 (2H, m), 4.11 (1H, m), 4.20 (1H, m), 5.12(2H, t), 6.25 (1H, s)。

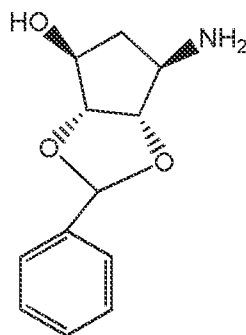
实施例 6 式 5-4 化合物的合成



5-4

步骤 a):

按照实施例 5 步骤 a) 的方法, 以苯甲醛和式 I 化合物为原料, 制备下式 1-4 的化合物



1-4

NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.68 (3H, s), 1.75-1.99(2H,m), 2.96 (1H, m), 3.56-3.58 (2H,m), 3.96-4.11 (2H, m), 5.12(2H,t), 7.36-7.38 (5H, m)。

步骤 b):

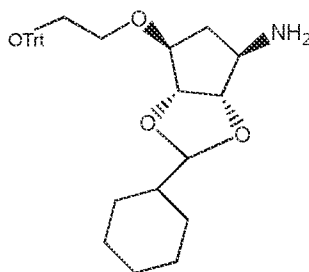
按照实施例 5 步骤 b) 的方法, 以步骤 a) 的产物式 1-4 的化合物为原料, 制备氨基保护的化合物。

步骤 c):

按照实施例 5 步骤 c) 的方法, 以步骤 b) 的产物为原料, 制备式 5-4 的化合物。

NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.68 (3H, s), 1.75-1.99(2H,m), 2.96 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.56 (2H, t), 3.65 (1H, t), 3.70 (2H,m), 4.11 (1H, m), 4.20 (1H, m), 5.11(2H,t), 7.36-7.38 (5H, m)。

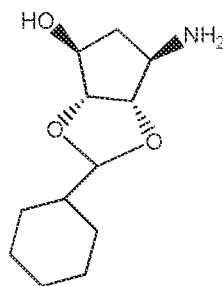
实施例 7 式 5-5 化合物的合成



5-5

步骤 a):

按照实施例 5 步骤 a) 的方法, 以环己烷甲醛和式 I 化合物为原料, 制备下式 1-5 的化合物



1-5

NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.27(2H, m), 1.52-1.53(4H, m), 1.47-1.49(2H, m), 1.75-1.99(2H, m), 2.08 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.56-3.58 (2H, m), 3.96-4.11 (2H, m), 4.88 (1H, t), 5.11(2H, t)。

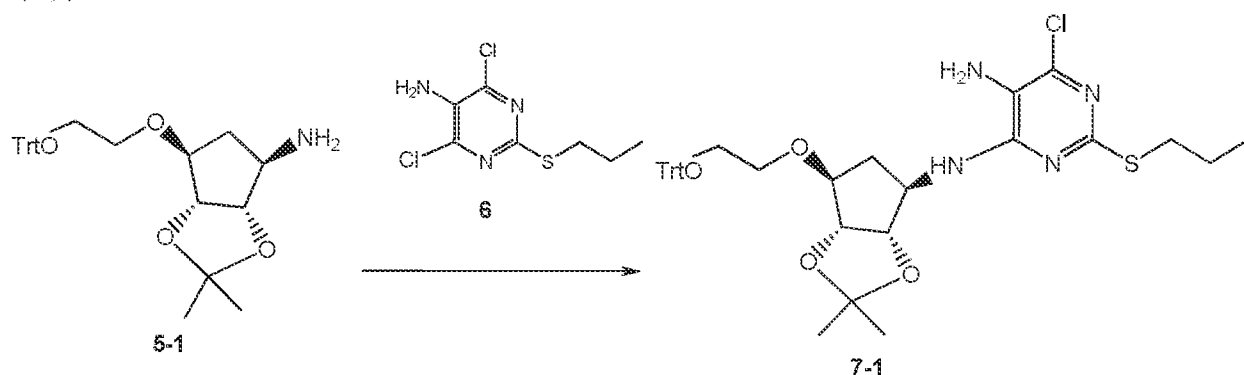
步骤 b): 按照实施例 5 步骤 b) 的方法, 以步骤 a) 的产物式 1-4 的化合物为原料, 制备氨基保护的化合物。

步骤 c): 按照实施例 3 步骤 b) 和步骤 c) 的方法, 以上述步骤 b) 的氨基保护化合物和式 3-3 的化合物为原料, 制备式 5-5 的化合物。

NMR  $\delta$  H (d6-DMSO) 1.27(2H, m), 1.52-1.53(4H, m), 1.47-1.49(2H, m), 1.75-1.99(2H, m), 2.08 (1H, m), 2.96 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.54 (4H, dt), 4.11 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.88 (1H, t), 5.11(2H, t), 7.38 (15H, s)。

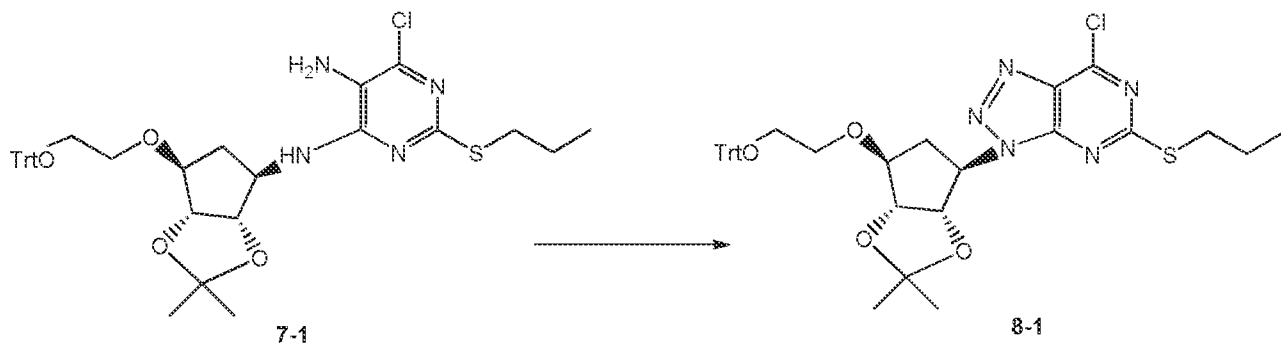
### 实施例 8 替卡格雷的合成

步骤 (a):



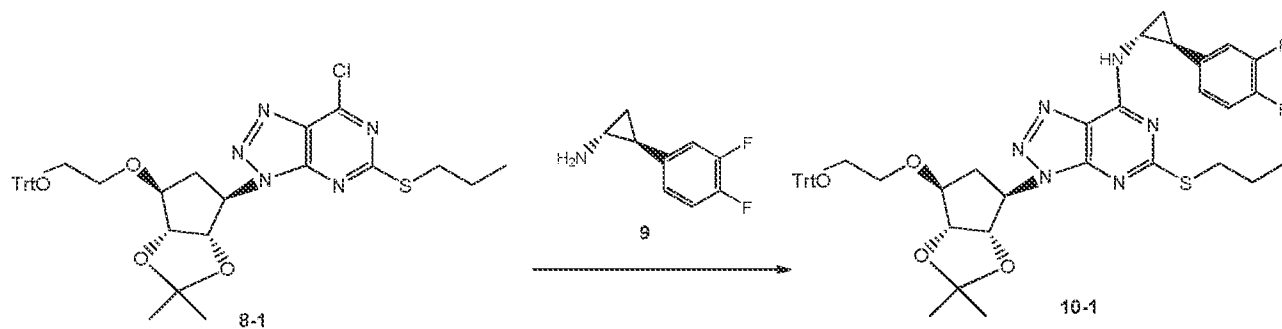
取 42.7g 式 6 化合物 (1.1eq, 0.18mol) 4, 6-二氯-2-(丙硫烷基)-5-嘧啶胺溶于 200 ml 乙醇, 搅拌下加入 75 g 化合物 5-1(1eq, 0.16mol), 然后加入 125 ml 三乙胺, 温度保持 20~25℃ 之间, 将反应器密封, 温度升高到 120~125℃, 反应混合液保持在该温度范围之内 30 小时, 然后冷却至 75℃, 释放压力。将混合液在 30~40℃ 下减压蒸去溶剂, 加入乙酸乙酯 200 ml 和水 300ml, 用 0.5M 的盐酸溶液将混合液的 pH 值调至 5, 分离两相, 有机相用 10% 的食盐水洗涤, 有机相减压浓缩, 丙酮重结晶, 得化合物 7-1。

步骤 (b):



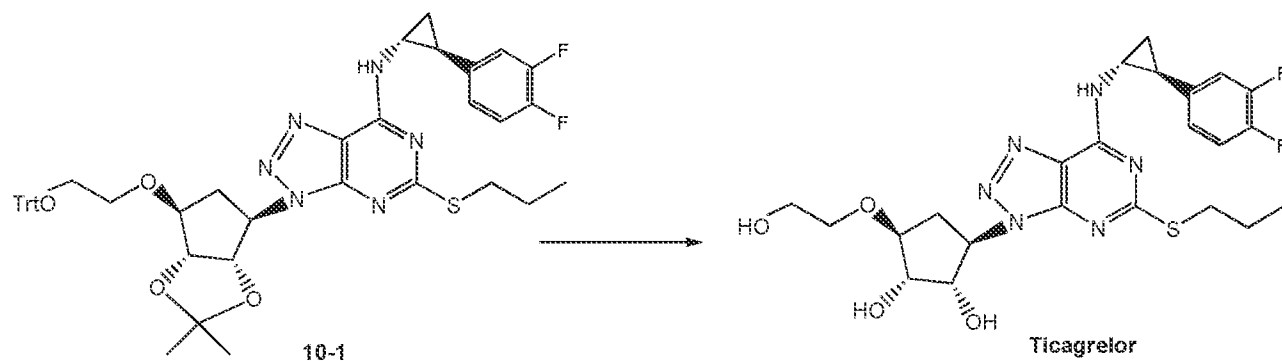
将上一步所得化合物 **7-1** 溶解于 350 ml 乙酸和 50 ml 水的混合溶液中，并冷却至 2℃，加入亚硝酸钠（15g）的水（65 ml）溶液，将混合物的温度保持在 7℃ 以下。然后将混合液温热至 7℃，加入 500 ml 乙酸乙酯，然后加入 200 ml 37% 的碳酸钾水溶液，分层，有机相再用 21% 的碳酸钾溶液洗涤除去乙酸，弃去水相，有机相减压浓缩得化合物 **8-1**。

步骤 (c)：



将上一步制得的化合物 **8-1** 溶于 200 ml 乙腈中，然后加入 50 g 式 **9** 所示的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)-环丙胺(2R)-2-羟基-2-苯基乙酸盐，搅拌均匀后，向混合溶液中缓慢加入 63 ml 三乙胺，保持反应温度在 20~25℃ 之间，将反应混合物搅拌 10 小时，然后在 30℃ 下减压浓缩。向残留物中加入 500 ml 乙酸乙酯和 250 ml 水，然后用 3M 的盐酸将混合溶液中的 PH 值调至 4 左右，分层，有机相用 15% 的食盐水溶液洗涤，减压浓缩得化合物 **10-1**。

步骤 (d)：



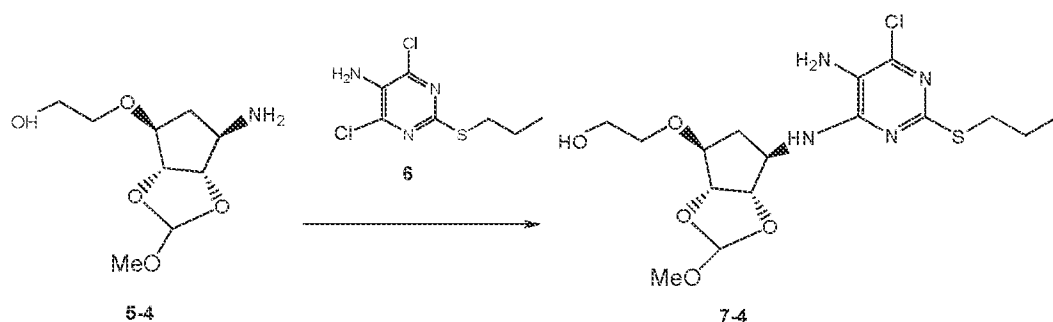
将化合物 **10-1** 溶于 200 ml 的 90% 的三氟乙酸(TFA)水溶液中，室温下搅拌反应 10h，再加入碳酸氢钠水溶液将反应液中和，然后向水相中加入 500 ml 乙酸乙酯，搅拌下将混合液加

热至 45℃，分出水层。将乙酸乙酯溶液加热至 47℃，然后加入 125ml 异辛烷，将混合溶液搅拌 20 分钟，然后再加入 125 ml 异辛烷，将混合溶液加热至 47℃，加热搅拌 0.5h，常温缓慢冷却，过滤，用异辛烷和乙酸乙酯的混合溶液洗涤，干燥得 62g 替卡格雷(Ticagrelor)。从式 5-1 的化合物制备替卡格雷的收率达 75%。

Ms: 523[M+H]<sup>+</sup>

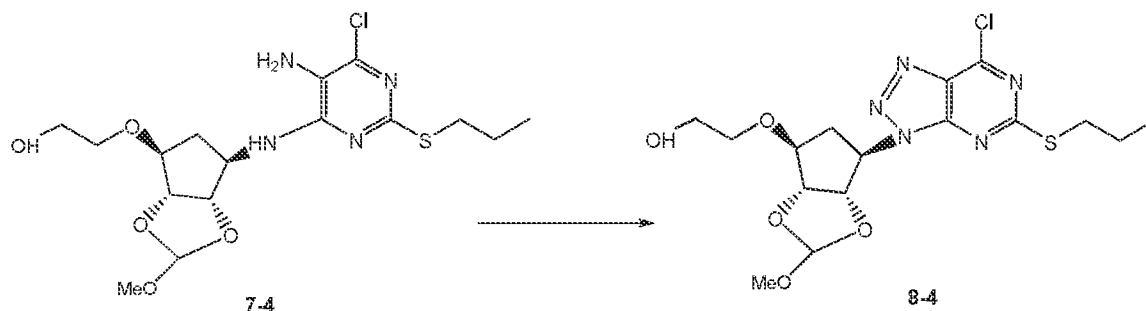
### 实施例 9 替卡格雷的合成

步骤 (a):



取 42.7g 4,6-二氯-2-(丙硫烷基)-5-嘧啶胺溶于 200 ml 乙醇, 搅拌下加入 36.9 g 化合物 5-4, 然后加入 120 ml 三乙胺, 温度保持 25~30℃ 之间, 将反应器密封, 温度升高到 120~125℃, 反应混合液保持在该温度范围之内 30 小时, 然后冷却至 75℃, 释放压力。将混合液在 30~40℃ 下减压蒸去溶剂, 加入乙酸乙酯 200 ml 和水 300ml, 用 3M 的盐酸溶液将混合液的 pH 值调至 5, 分离两相, 有机相用 10% 的食盐水洗涤, 减压浓缩, 乙酸乙酯结晶得化合物 7-4。

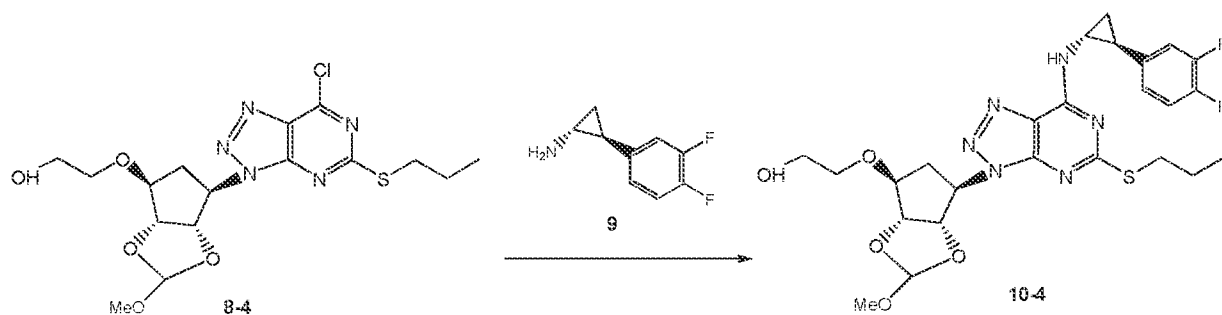
步骤b):



将

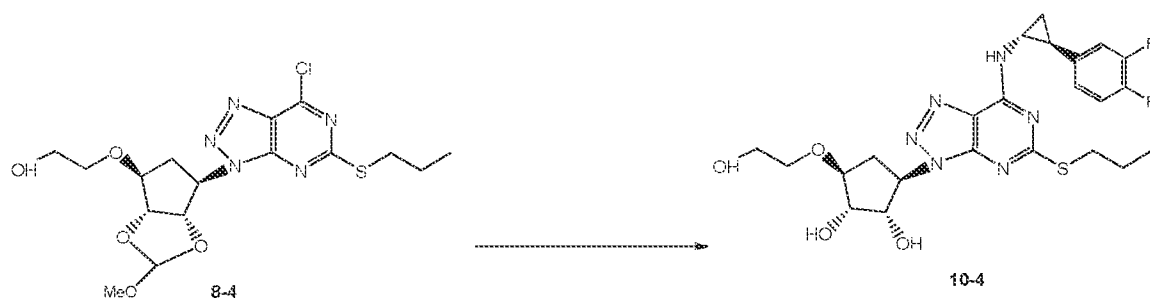
步骤 a) 制得的化合物 7-4 溶于乙酸 (400ml) 和水 (50ml) 中, 搅拌冷却至 0℃, 加入亚硝酸钠 (20g) 的水 (65 ml) 溶液, 将混合物的温度保持在 7℃ 以下。然后将混合液温热至 7℃, 加入 500 ml 乙酸乙酯, 然后加入 200 ml 37% 的碳酸钾水溶液, 分层, 有机相再用 21% 的碳酸钾溶液洗涤除去乙酸, 弃去水相, 有机相减压浓缩得化合物 8-4。

步骤 c):



将上一步制得的化合物 **8-4** 溶于 200 ml 乙腈中，然后加入 50 g 式 **9** 所示的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)-环丙胺(2R)-2-羟基-2-苯基乙酸盐，搅拌均匀后，向混合溶液中缓慢加入 63 ml 三乙胺，保持反应温度在 20~25℃ 之间，将反应混合物搅拌 10 小时，然后在 30℃ 下减压浓缩。向残留物中加入 500 ml 乙酸乙酯和 250ml 水，然后用 3M 的盐酸将混合溶液中的 PH 值调至 4 左右，分层，有机相用 15% 的食盐水溶液洗涤，减压浓缩得化合物 **10-4**。

步骤 d):

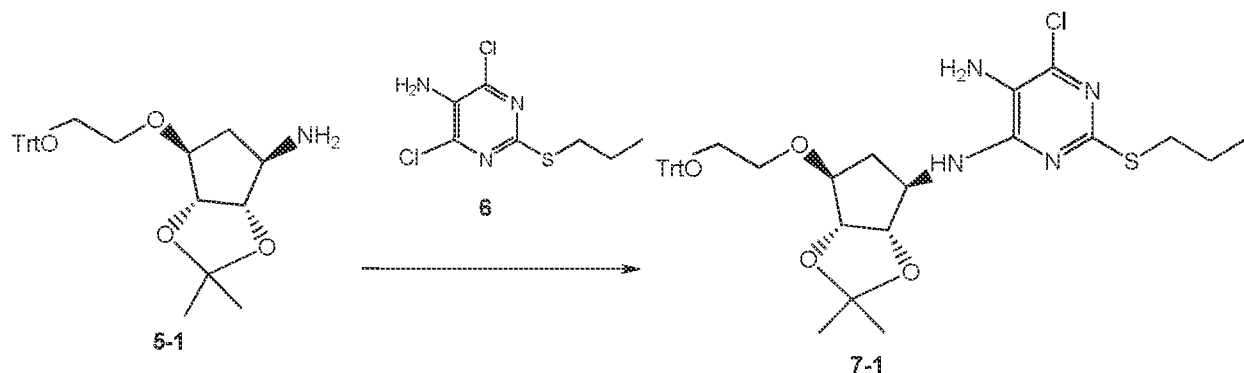


向步骤 c) 中制备得到的式 **10-4** 的化合物中加入 200ml 的 90% 的三氟乙酸(TFA)，室温下搅拌反应 10h，再加入碳酸氢钠水溶液将反应液中和，然后向水相中加入 500ml 乙酸乙酯，搅拌下将混合液加热至 45℃，分出水层。将乙酸乙酯溶液加热至 47℃，然后加入 125ml 异辛烷，将混合溶液搅拌 20 分钟，然后再加入 125 ml 异辛烷，将混合溶液加热至 47℃，加热搅拌 0.5h，常温缓慢冷却，过滤，用异辛烷和乙酸乙酯的混合溶液洗涤，干燥得 54.1g 替卡格雷。

式 **5-4** 的化合物制备替卡格雷的收率达 64.8%。

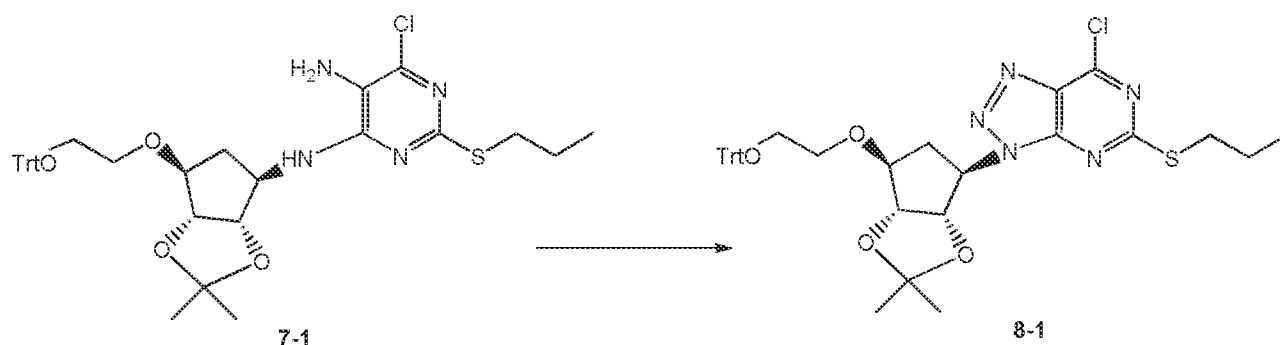
实施例 10 替卡格雷的制备方法：

步骤 (a):



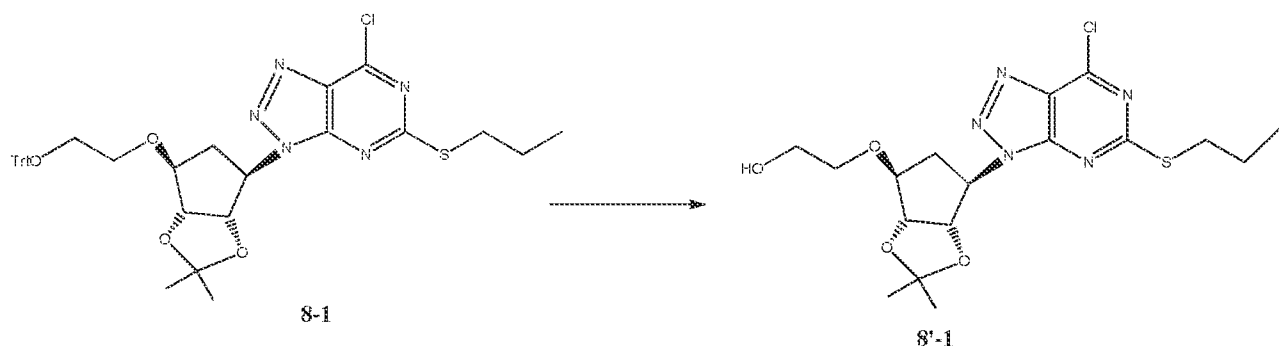
取 42.7g 式 6 化合物 (1.1eq, 0.18mol) 4, 6-二氯-2-(丙硫烷基)-5-嘧啶胺溶于 200 ml 乙醇, 搅拌下加入 75 g 化合物 5-1 (1eq, 0.16mol), 然后加入 125 ml 三乙胺, 温度保持 20~25℃ 之间, 将反应器密封, 温度升高到 120~125℃, 反应混合液保持在该温度范围之内 30 小时, 然后冷却至 75℃, 释放压力。将混合液在 30~40℃ 下减压蒸去溶剂, 加入乙酸乙酯 200 ml 和水 300ml, 用 0.5M 的盐酸溶液将混合液的 pH 值调至 5, 分离两相, 有机相用 10% 的食盐水洗涤, 有机相减压浓缩得化合物 7-1。

步骤 (b):



将上一步所得化合物 7-1 溶解于 350 ml 乙酸和 50 ml 水的混合溶液中, 并冷却至 2℃, 加入亚硝酸钠 (15g) 的水 (65 ml) 溶液, 将混合物的温度保持在 7℃ 以下。然后将混合液温热至 7℃, 加入 500 ml 乙酸乙酯, 然后加入 200 ml 37% 的碳酸钾水溶液, 分层, 有机相再用 21% 的碳酸钾溶液洗涤除去乙酸, 弃去水相, 有机相减压浓缩得化合物 8-1。

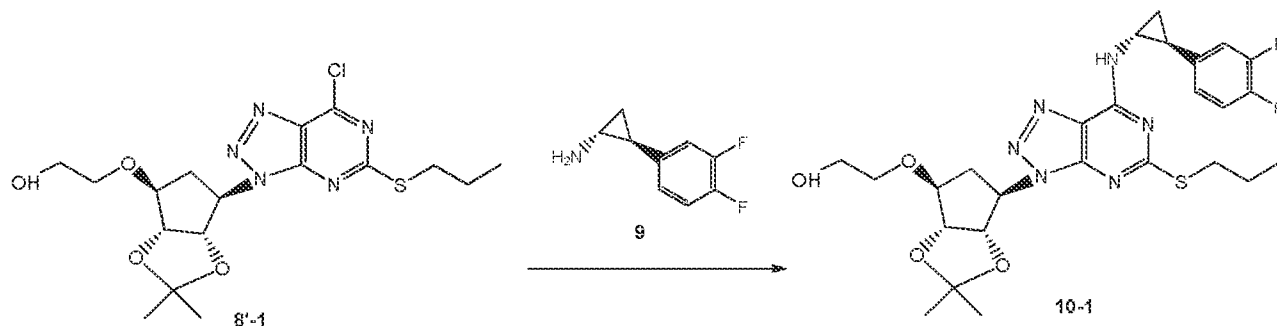
步骤 (c):



将上一步所得的化合物 8-1 溶于乙醇中, 加入钯碳, 于 25℃, 4atm 条件下搅拌过夜。过

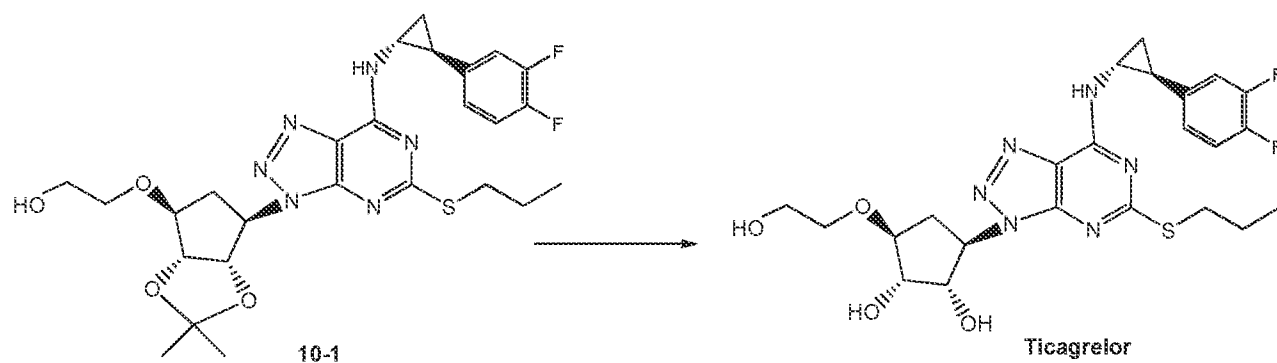
滤，滤液浓缩获得化合物 8'-1。

步骤 (d)：



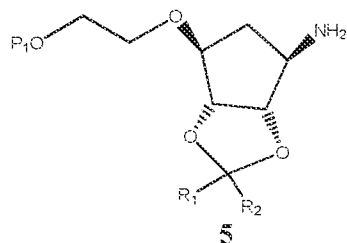
将上一步制得的化合物 8'-1 溶于 200 ml 乙腈中，然后加入 50 g 式 9 所示的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)-环丙胺(2R)-2-羟基-2-苯基乙酸盐，搅拌均匀后，向混合溶液中缓慢加入 63 ml 三乙胺，保持反应温度在 20~25℃ 之间，将反应混合物搅拌 10 小时，然后在 30℃ 下减压浓缩。向残留物中加入 500 ml 乙酸乙酯和 250ml 水，然后用 3M 的盐酸将混合溶液中的 PH 值调至 4 左右，分层，有机相用 15% 的食盐水溶液洗涤，减压浓缩得化合物 10-1。

步骤 (d)：



将化合物 10-1 溶于 200ml 的 90% 的三氟乙酸(TFA)水溶液中，室温下搅拌反应 10h，再加入碳酸氢钠水溶液将反应液中和，然后向水相中加入 500ml 乙酸乙酯，搅拌下将混合液加热至 45℃，分出水层。将乙酸乙酯溶液加热至 47℃，然后加入 125ml 异辛烷，将混合溶液搅拌 20 分钟，然后再加入 125 ml 异辛烷，将混合溶液加热至 47℃，加热搅拌 0.5h，常温缓慢冷却，过滤，用异辛烷和乙酸乙酯的混合溶液洗涤，干燥得 62g 替卡格雷(Ticagrelor)。收率 66.8%

实施例 11 其他化合物 5 制备化合物 7 的收率比较：

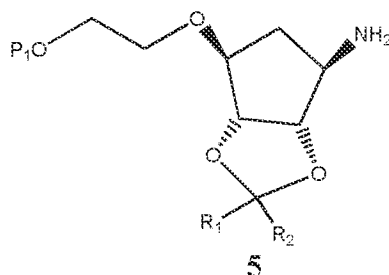


| R <sub>1</sub>                              | R <sub>2</sub>   | P <sub>1</sub> | 替卡格雷的收率 |
|---------------------------------------------|------------------|----------------|---------|
| -CH <sub>3</sub>                            | -CH <sub>3</sub> | -PHT           | 73.8%   |
| -CH <sub>3</sub>                            | -CH <sub>3</sub> | -叔丁基           | 72.9%   |
| -CH <sub>3</sub>                            | -CH <sub>3</sub> | -TMS           | 73.1%   |
| -CH <sub>3</sub>                            | -CH <sub>3</sub> |                | 70.7%   |
| -Ph                                         | -CH <sub>3</sub> | H              | 63.4%   |
| -Ph                                         | -CH <sub>3</sub> | -Trit          | 74.6%   |
| -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | -CH <sub>3</sub> | H              | 65.1%   |
| -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | -CH <sub>3</sub> | -Trit          | 76.0%   |
|                                             | H                | H              | 61.7%   |
| <br>(R <sub>1</sub> 和R <sub>2</sub> 环合为六元环) |                  | -PHT           | 72.5%   |
|                                             |                  | H              | 64.2%   |

应当说明的是，以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

## 权利要求书

1. 式 5 所示的用于制备替卡格雷的中间体或其盐：



其中， $P_1$  为 H 或羟基保护基团；

$R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基；

条件是当  $P_1$  为 H 时， $R_1$  和  $R_2$  不同时为甲基。

2. 根据权利要求 1 所述的用于制备替卡格雷的中间体或其盐，其特征在于， $P_1$  为 H 或硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、苄基或取代的苄基、烷氧基甲基或烷氧基取代甲基、酰基、烯丙基或取代的烯丙基、烷氧羰基。

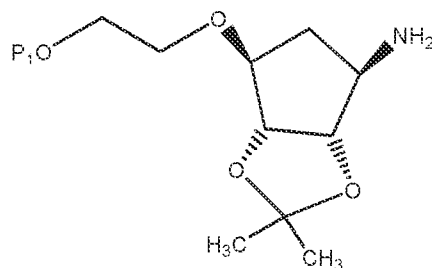
3. 根据权利要求 2 所述的用于制备替卡格雷的中间体或其盐，其特征在于， $P_1$  为 H 或叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、三苯甲基、苄基、对甲氧基苄基、2-四氢吡喃基、甲氧基甲基、2-乙氧基乙基、乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、烯丙基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄氧羰基或烯丙氧羰基。

4. 根据权利要求 2-3 任意一项所述的用于制备替卡格雷的中间体或其盐，其特征在于， $R_1$  和  $R_2$  各自为 H； $C_{1-6}$  直链或支链烷基； $C_{3-7}$  环烷基； $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基； $C_{3-7}$  环烷氧基- $C_{1-6}$  烷基；芳基； $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷基； $C_{1-6}$  烷基取代的芳基； $C_{1-6}$  烷氧基取代的芳基； $C_{1-6}$  烷氧基； $C_{1-6}$  烷基- $C_{1-6}$  烷氧基； $C_{1-6}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-6}$  烷氧基；或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代或未取代的 3-7 元环烷基或氧杂环或硫杂环基。

5. 根据权利要求 4 的所述的用于制备替卡格雷的中间体或其盐，其特征在于， $R_1$  和  $R_2$  各自为 H； $C_{1-4}$  直链或支链烷基； $C_{3-7}$  环烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基； $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷氧基- $C_{1-4}$  烷基；

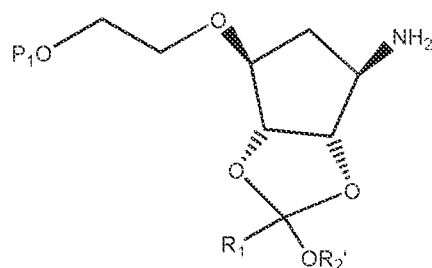
C<sub>3-7</sub> 环烷基-C<sub>1-6</sub> 烷基；C<sub>3-7</sub> 环烷氧基-C<sub>1-4</sub> 烷基；苯基；C<sub>1-4</sub> 烷基取代或未取代芳基-C<sub>1-4</sub> 烷基；C<sub>1-4</sub> 烷基取代的苯基；C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代的芳基；C<sub>1-4</sub> 烷氧基；C<sub>1-4</sub> 烷基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基；C<sub>1-4</sub> 烷基取代或未取代芳基-C<sub>1-4</sub> 烷氧基；或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 任选连接在一起形成 C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基取代或未取代的 5-7 元环烷基。

6. 根据权利要求 1 的所述的式 5 所示的用于制备替卡格雷的中间体或其盐，其特征在于为如下式的化合物：



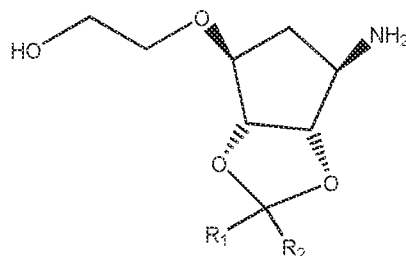
其中 P<sub>1</sub> 为羟基保护基。

7. 根据权利要求 1 的所述的式 5 所示的制备替卡格雷的中间体或其盐，其特征在于为如下式的化合物：



其中 P<sub>1</sub> 为 H 或羟基保护基，R<sub>1</sub> 为 H、甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、苯基、苯甲基、苯乙基、环己基、环戊基；R<sub>2</sub>' 为甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、苯基、苯甲基、苯乙基、环己基、环戊基。

8. 根据权利要求 1 的所述的式 5 所示的制备替卡格雷的中间体或其盐，其特征在于为如下式的化合物：



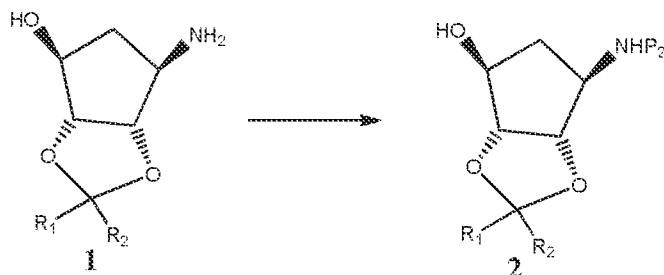
其中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自为 H、甲基、乙基、丙基、丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、苯基、苯甲基、苯乙基、苯甲氧基，或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 任意连接在一起形成烷基取代的环戊烷

或烷基取代的环己烷；

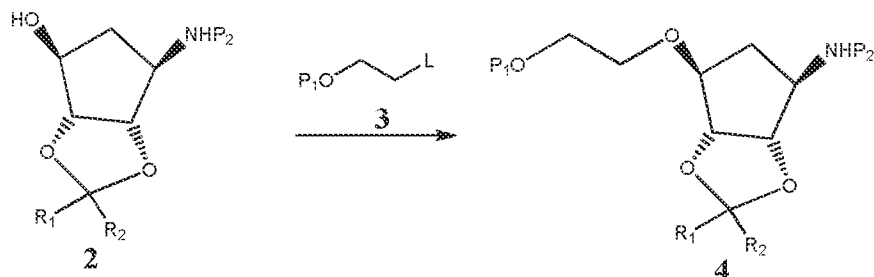
条件是， $R_1$  和  $R_2$  不同时为甲基。

9. 制备权利要求 1-8 任一项所述的式 5 化合物的方法，其特征在于，该方法包括如下步骤：

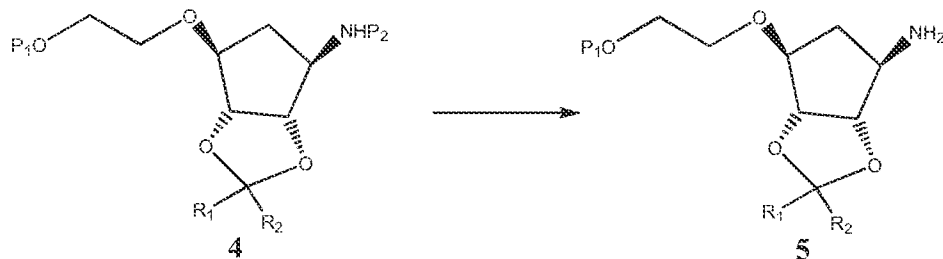
(a) 对式 1 所示的化合物上的氨基进行保护得式 2 所示的化合物；



(b) 式 2 化合物与式 3 化合物反应得式 4 所示的化合物；



(c) 脱去式 4 化合物上的氨基保护基团  $P_2$  得到式 5 化合物；



其中， $P_1$  为 H 或羟基保护基， $P_2$  为氨基保护基，L 为离去基团，

$R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

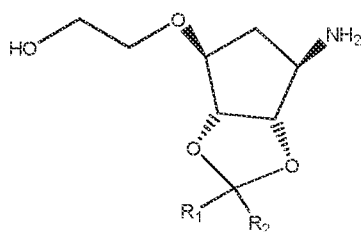
10. 根据权利要求 9 所述的制备替卡格雷中间体的方法，其特征在于， $P_1$  为 H 或硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、苄基或取代的苄基、四氢吡喃基或取代的四氢吡喃基、酰基、烯丙

基或取代的烯丙基、烷氧羰基。

11. 根据权利要求 9 所述的制备替卡格雷中间体的方法, 其特征在于,  $P_2$  为苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄甲氧羰基、烯丙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基、三氟乙酰基、邻硝基苯磺酰基、对硝基苯磺酰基、特戊酰基、苯甲酰基、三苯甲基、2,4-二甲氧基苄基、对甲氧基苄基或苄基。

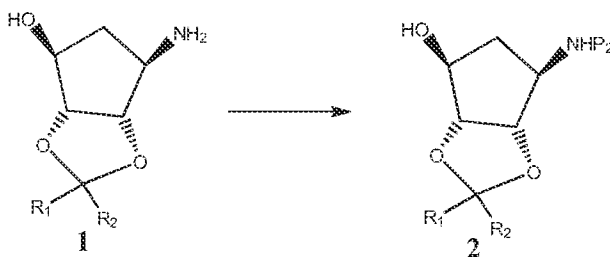
12. 根据权利要求 9 所述的制备替卡格雷中间体的方法, 其特征在于, L 为对甲苯磺酰基、甲磺酰基、三氟甲基磺酰基或卤素的离去基团。

13. 制备如下式化合物的方法:

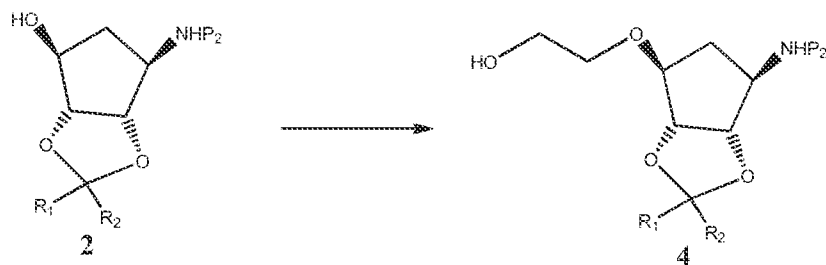


其特征在于, 包括如下步骤:

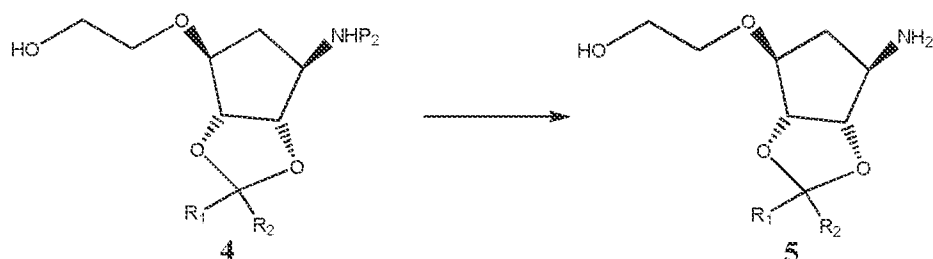
(a) 对式 1 所示的化合物上的氨基进行保护得式 2 所示的化合物;



(b) 式 2 化合物与溴乙酸乙酯化合物反应得式 4 所示的化合物;



(c) 脱去式 4 化合物上的氨基保护基团  $P_2$  得到式 5 化合物;

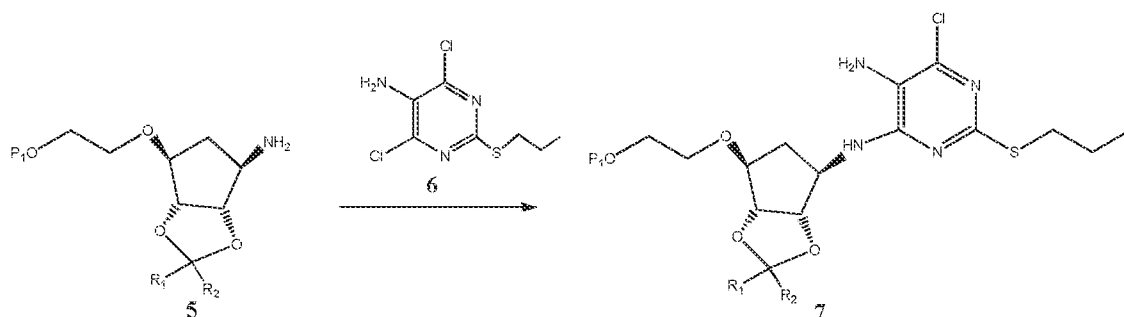


$P_2$  为氨基保护基,

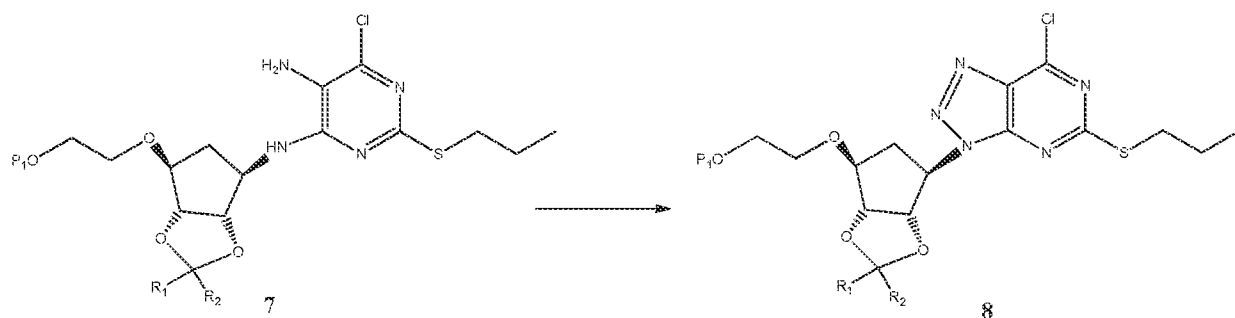
$R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

14. 利用权利要求 1-8 任意一项所述的中间体制备替卡格雷的方法, 其特征在于, 该方法包括如下步骤:

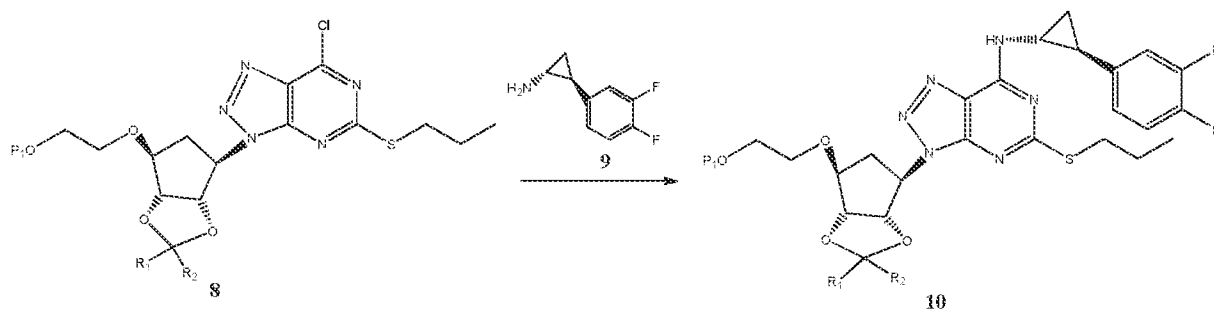
(a) 式 5 化合物与式 6 所示的 4, 6-二氯-2-(丙硫烷基)-5-嘧啶胺化合物反应, 制得式 7 化合物;



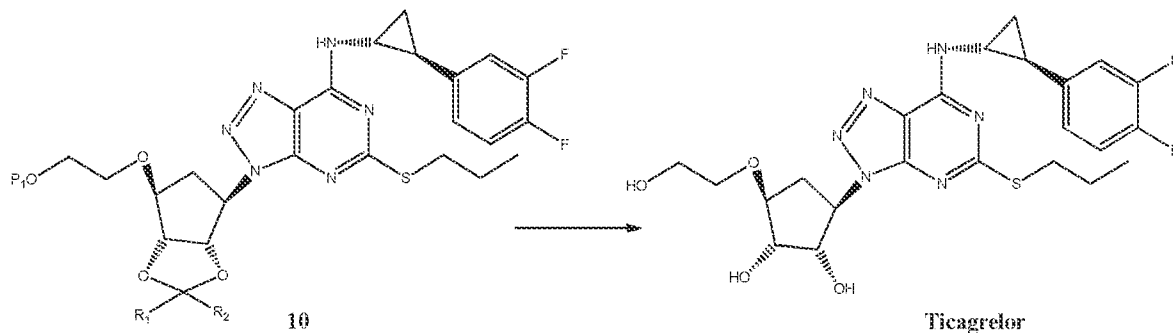
(b) 式 7 化合物与碱金属的亚硝酸盐反应, 制得式 8 所示的化合物;



(c) 式 8 所示的化合物与式 9 所示的化合物耦合制得式 10 所示的化合物;



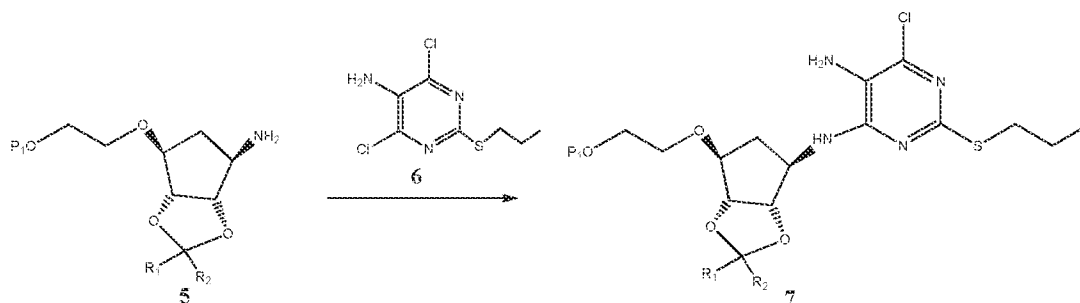
(d) 将式 10 所示的化合物脱去羟基保护基团即得 **Ticagrelor**;



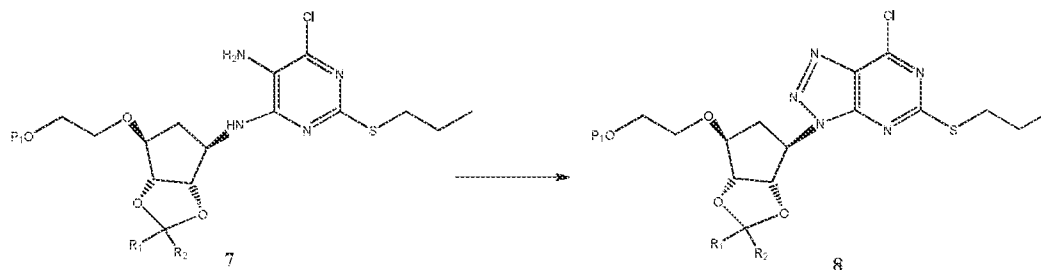
15. 根据权利要求 14 所述的制备替卡格雷的方法, 其特征为, 步骤 (b) 中所述的碱金属的亚硝酸盐为亚硝酸钠或亚硝酸钾。

16. 一种制备替卡格雷的方法, 其特征在于, 该方法包括如下步骤:

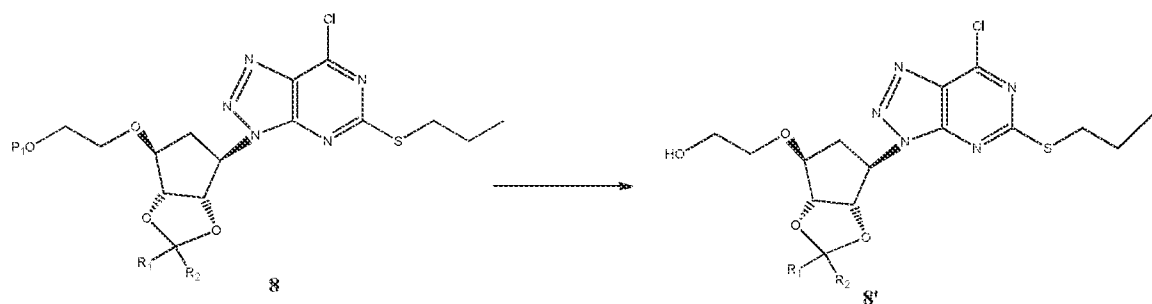
(a'') 式 5 化合物与式 6 所示的 4, 6-二氯-2-(丙硫烷基)-5-嘧啶胺化合物反应, 制得式 7 化合物;



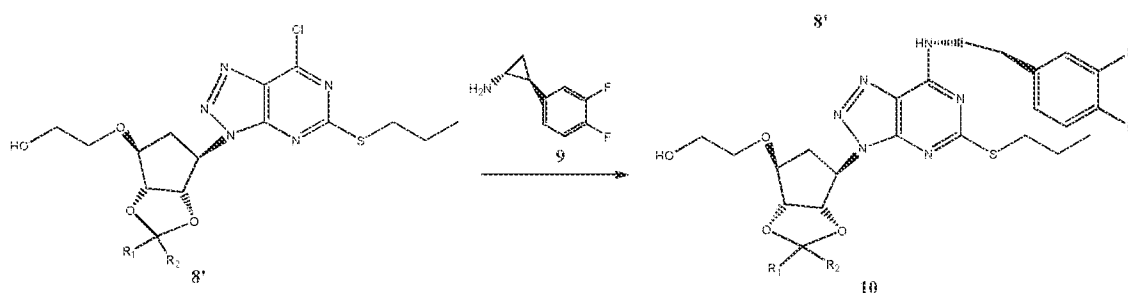
(b'') 将式 7 化合物与碱金属的亚硝酸盐反应, 制得式 8 所示的化合物;



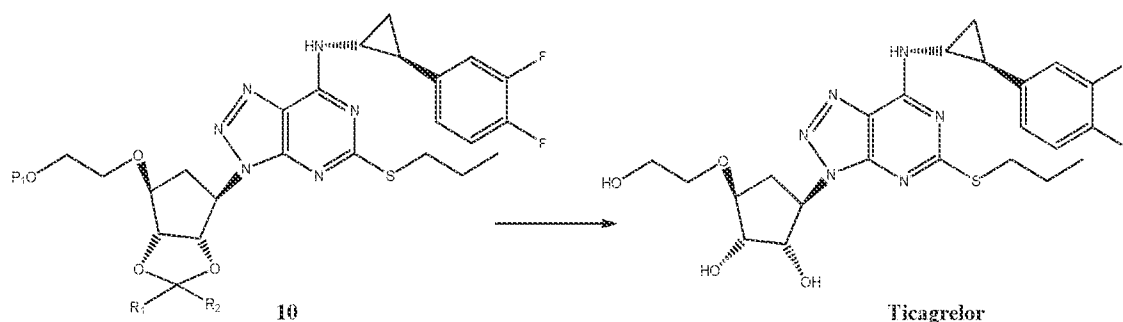
(c'') 将式 8 化合物脱去羟基保护, 制得式 8' 所示的化合物



(d'') 将式 8' 化合物与式 9 所示的化合物耦合制得式 10 所示的化合物;



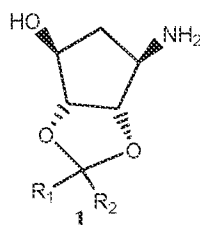
(e'') 将式 10 所示的化合物脱去羟基保护基团即得 Ticagrelor;



其中,  $P_1$  为羟基保护基;

$R_1$  和  $R_2$  各自为 H、 $C_{1-10}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷氧基- $C_{1-10}$  烷基、芳基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基取代的芳基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基- $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷基取代或未取代芳基- $C_{1-10}$  烷氧基、或  $R_1$  和  $R_2$  任选连接在一起形成  $C_{1-10}$  烷基或  $C_{1-10}$  烷氧基取代或未取代的 3-10 元环烷基或杂环烷基。

17. 式 1 所示的制备替卡格雷的中间体或其盐;



其中  $R_1$  和  $R_2$  各自优选为 H;  $C_{1-6}$  直链或支链烷基;  $C_{3-7}$  环烷基;  $C_{1-6}$  烷氧基- $C_{1-6}$  烷基;

C<sub>1-6</sub> 烷氧基- C<sub>1-6</sub> 烷氧基- C<sub>1-6</sub> 烷基； C<sub>3-7</sub> 环烷基- C<sub>1-6</sub> 烷基； C<sub>3-7</sub> 环烷氧基- C<sub>1-6</sub> 烷基； 芳基； C<sub>1-6</sub> 烷基取代或未取代芳基- C<sub>1-6</sub> 烷基； C<sub>1-6</sub> 烷基取代的芳基； C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代的芳基； C<sub>1-6</sub> 烷氧基； C<sub>1-6</sub> 烷基- C<sub>1-6</sub> 烷氧基； C<sub>1-6</sub> 烷基取代或未取代芳基- C<sub>1-6</sub> 烷氧基； 或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 任选连接在一起形成 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代或未取代的 3-7 元环烷基或氧杂环或硫杂环基。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/072775****A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CPRS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS, MARPAT: ticagrelor, ADZ6140, dioxolane, BRIGHTGENE BIO-MEDICAL, TICAGRELO, INTERMEDIATE, CYCLOPENTA, structure search

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | CN 1432017 A (ASTRAZENECAAB), 23 July 2003 (23.07.2003), claim 8                                                                                                   | 13, 17                |
| X         | WO 2011017108 A2 (AUSPEX PHARM INC.), 10 February 2011 (10.02.2011), description, page 38, paragraph 1                                                             | 17                    |
| X         | SPRINGTHORPE, B. et al., From ATP to AZD6140: The discovery of an orally active reversible P2Y <sub>12</sub> receptor antagonist for the prevention of thrombosis. | 13, 17                |
| A         | BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 2007, vol. 17, no. 21, pages 6013-6018, ISSN 0960-894X                                                                    | 1-12, 14-16           |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>29 May 2012 (29.05.2012)                                                                                                                              | Date of mailing of the international search report<br><b>14 June 2012 (14.06.2012)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><b>LIN, Guan</b><br>Telephone No.: (86-10) <b>62411194</b>       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2012/072775**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family    | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| CN 1432017 A                               | 23.05.2003       | US 2003148888 A1 | 07.08.2003       |
|                                            |                  | CN 100354268 C   | 12.12.2007       |
|                                            |                  | DE 60132776 T    | 12.02.2009       |
|                                            |                  | IN 237747 B      | 15.01.2010       |
|                                            |                  | WO 0192263 A1    | 06.12.2001       |
|                                            |                  | CZ 20023919 A3   | 14.05.2003       |
|                                            |                  | US 2006041132 A1 | 23.02.2006       |
|                                            |                  | CN 1680340 A     | 12.10.2005       |
|                                            |                  | KR 20080003458 A | 07.01.2008       |
|                                            |                  | AU 2010200461 A1 | 25.02.2010       |
|                                            |                  | AU 2010200461 B  | 18.08.2011       |
|                                            |                  | JP 2003535093 A  | 25.11.2003       |
|                                            |                  | US 2007049755 A1 | 01.03.2007       |
|                                            |                  | KR 100802884 B   | 13.02.2008       |
|                                            |                  | SK 16832002 A3   | 03.06.2003       |
|                                            |                  | MX 2002011793 A1 | 01.03.2003       |
|                                            |                  | IN 200501389 P3  | 15.06.2007       |
|                                            |                  | US 7381828 B2    | 03.06.2008       |
|                                            |                  | US 2010004444 A1 | 07.01.2010       |
|                                            |                  | CZ 302645 B6     | 10.08.2011       |
|                                            |                  | EP 1299390 A1    | 09.04.2003       |
|                                            |                  | BR 0111319 A     | 03.06.2003       |
|                                            |                  | CN 1432017 A     | 23.07.2003       |
|                                            |                  | HU 0302345 A2    | 28.11.2003       |
|                                            |                  | IN 200201611 P3  | 11.12.2004       |
|                                            |                  | US 7067663 B2    | 27.06.2006       |
|                                            |                  | KR 100814229 B   | 17.03.2008       |
|                                            |                  | IN 202852 B      | 13.04.2007       |
|                                            |                  | CA 2641976 C     | 20.03.2012       |
|                                            |                  | AU 6287601 A     | 11.12.2001       |
|                                            |                  | NO 20025719 A    | 03.02.2003       |
|                                            |                  | KR 20030007828 A | 23.01.2003       |
|                                            |                  | NZ 522637 A      | 24.09.2004       |
|                                            |                  | MX 244376 B      | 23.03.2007       |
|                                            |                  | EP 1299390 B1    | 13.02.2008       |
|                                            |                  | ES 2299487 T     | 01.06.2008       |
|                                            |                  | AU 2007200776 B  | 19.11.2009       |
|                                            |                  | ZA 200209068 A   | 25.02.2004       |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2012/072775**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family    | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| WO 2011017108 A2                           | 10.02.2011       | AU 2007200776 A1 | 15.03.2007       |
|                                            |                  | DE 60132776 D    | 27.03.2008       |
|                                            |                  | US 2008234481 A1 | 25.09.2008       |
|                                            |                  | SK 286845 B      | 05.06.2009       |
|                                            |                  | IN 200897 B      | 02.03.2007       |
|                                            |                  | CZ 302644 B6     | 10.08.2011       |
|                                            |                  | US 2011218330 A1 | 08.09.2011       |
|                                            |                  | IN 200201610 P3  | 11.12.2004       |
|                                            |                  | CN 1200940 C     | 11.05.2005       |
|                                            |                  | RU 2295526 C2    | 20.03.2007       |
|                                            |                  | AU 2001262876 B  | 01.03.2007       |
|                                            |                  | NO 324266 B      | 17.09.2007       |
|                                            |                  | TWI 285203 B     | 11.08.2007       |
|                                            |                  | CN 101143864 A   | 19.03.2008       |
|                                            |                  | PH 1200101246 B1 | 19.10.2007       |
|                                            |                  | CA 2641976 A1    | 06.12.2001       |
|                                            |                  | CA 2408914 C     | 29.12.2009       |
|                                            |                  | MY 140938 A      | 12.02.2010       |
|                                            |                  | WO 2011017108 A3 | 03.06.2011       |
|                                            |                  | WO 2011017108 A2 | 10.02.2011       |
|                                            |                  | CA 2768043 A1    | 10.02.2011       |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |
|                                            |                  |                  |                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/072775**

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 317/44 (2006.01) i

C07D 487/04 (2006.01) i

# 国际检索报告

国际申请号

**PCT/CN2012/072775**

## A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI,EPODOC,CPRS, CNKI,REGISTRY,CAPLUS,MARPAT

替格雷洛, 替卡格雷, ADZ6140, 中间体, 二氧杂环戊, 博瑞生物医药, TICAGRELO, INTERMEDIATE, CYCLOPENTA, 结构检索

## C. 相关文件

| 类 型*   | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                                                                                                                      | 相关的权利要求               |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X      | CN 1432017 A (阿斯特拉曾尼卡有限公司) 23.7 月 2003 (23.05.2003)<br>权利要求 8                                                                                                                                                                                          | 13, 17                |
| X      | WO 2011017108 A2 (AUSPEX PHARM INC) 10.2 月 2011 (10.02.2011)<br>说明书第 38 页第 1 段                                                                                                                                                                         | 17                    |
| X<br>A | Brian Springthorpe等 From ATP to AZD6140: The discovery of an orally active reversible P2Y <sub>12</sub> receptor antagonist for the prevention of thrombosis .<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17卷第21期, 第6013-6018 页, ISSN 0960-894X | 13, 17<br>1-12, 14-16 |

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

29.5 月 2012 (29.05.2012)

国际检索报告邮寄日期

**14.6 月 2012 (14.06.2012)**

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

**林冠**

电话号码: (86-10) **62411194**

# 国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

**PCT/CN2012/072775**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利           | 公布日期       |
|------------------|------------|----------------|------------|
| CN1432017A       | 23.05.2003 | US2003148888A1 | 07.08.2003 |
|                  |            | CN100354268C   | 12.12.2007 |
|                  |            | DE60132776T    | 12.02.2009 |
|                  |            | IN237747B      | 15.01.2010 |
|                  |            | WO0192263A1    | 06.12.2001 |
|                  |            | CZ20023919A3   | 14.05.2003 |
|                  |            | US2006041132A1 | 23.02.2006 |
|                  |            | CN1680340A     | 12.10.2005 |
|                  |            | KR20080003458A | 07.01.2008 |
|                  |            | AU2010200461A1 | 25.02.2010 |
|                  |            | AU2010200461B  | 18.08.2011 |
|                  |            | JP2003535093A  | 25.11.2003 |
|                  |            | US2007049755A1 | 01.03.2007 |
|                  |            | KR100802884B   | 13.02.2008 |
|                  |            | SK16832002A3   | 03.06.2003 |
|                  |            | MX2002011793A1 | 01.03.2003 |
|                  |            | IN200501389P3  | 15.06.2007 |
|                  |            | US7381828B2    | 03.06.2008 |
|                  |            | US2010004444A1 | 07.01.2010 |
|                  |            | CZ302645B6     | 10.08.2011 |
|                  |            | EP1299390A1    | 09.04.2003 |
|                  |            | BR0111319A     | 03.06.2003 |
|                  |            | CN1432017A     | 23.07.2003 |
|                  |            | HU0302345A2    | 28.11.2003 |
|                  |            | IN200201611P3  | 11.12.2004 |
|                  |            | US7067663B2    | 27.06.2006 |
|                  |            | KR100814229B   | 17.03.2008 |
|                  |            | IN202852B      | 13.04.2007 |
|                  |            | CA2641976C     | 20.03.2012 |
|                  |            | AU6287601A     | 11.12.2001 |
|                  |            | NO20025719A    | 03.02.2003 |
|                  |            | KR20030007828A | 23.01.2003 |
|                  |            | NZ522637A      | 24.09.2004 |
|                  |            | MX244376B      | 23.03.2007 |
|                  |            | EP1299390B1    | 13.02.2008 |
|                  |            | ES2299487T     | 01.06.2008 |
|                  |            | AU2007200776B  | 19.11.2009 |
|                  |            | ZA200209068A   | 25.02.2004 |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2012/072775**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利           | 公布日期       |
|------------------|------------|----------------|------------|
| WO2011017108A2   | 10.02.2011 | AU2007200776A1 | 15.03.2007 |
|                  |            | DE60132776D    | 27.03.2008 |
|                  |            | US2008234481A1 | 25.09.2008 |
|                  |            | SK286845B      | 05.06.2009 |
|                  |            | IN200897B      | 02.03.2007 |
|                  |            | CZ302644B6     | 10.08.2011 |
|                  |            | US2011218330A1 | 08.09.2011 |
|                  |            | IN200201610P3  | 11.12.2004 |
|                  |            | CN1200940C     | 11.05.2005 |
|                  |            | RU2295526C2    | 20.03.2007 |
|                  |            | AU2001262876B  | 01.03.2007 |
|                  |            | NO324266B      | 17.09.2007 |
|                  |            | TWI285203B     | 11.08.2007 |
|                  |            | CN101143864A   | 19.03.2008 |
|                  |            | PH1200101246B1 | 19.10.2007 |
|                  |            | CA2641976A1    | 06.12.2001 |
|                  |            | CA2408914C     | 29.12.2009 |
|                  |            | MY140938A      | 12.02.2010 |
|                  |            | WO2011017108A3 | 03.06.2011 |
|                  |            | WO2011017108A2 | 10.02.2011 |
|                  |            | CA2768043A1    | 10.02.2011 |

主题的分类:

C07D317/44 (2006.01) i

C07D487/04 (2006.01) i