

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07C227/34

C07B 57/00 C07C229/26

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99811257.7

[43] 公开日 2001 年 10 月 24 日

[11] 公开号 CN 1319085A

[22] 申请日 1999.9.22 [21] 申请号 99811257.7

[30] 优先权

[32] 1998.9.23 [33] EP [31] 98117982.3

[86] 国际申请 PCT/EP99/07060 1999.9.22

[87] 国际公布 WO00/17153 德 2000.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2001.3.23

[71] 申请人 隆萨股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 T·默

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 徐 迅

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备 - 盐酸(-) -  $\alpha$  - 二氟甲基鸟氨酸 - 水合物的方法

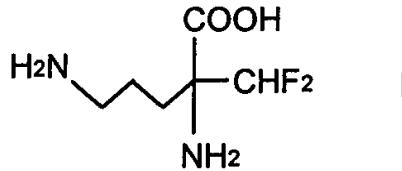
[57] 摘要

用(-) - O, O' - 二 - 对 - 甲苯酰 - L - 酒石酸将(±) -  $\alpha$  - 二氟甲基鸟氨酸分离成其异构体。一 盐酸(±) -  $\alpha$  - 二氟甲基鸟氨酸一水合物、尤其是其(-) - 异构体是鸟氨酸脱羧酶的抑制剂, 因此它具有许多药理作用。

ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 具有下式的(+)-或(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸



5 和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的非对映的盐。

2. (-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的 1:1 的非对映的盐。

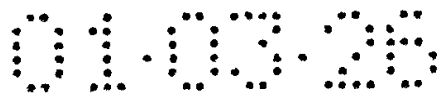
3. (+)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的 1:1 的非对映的盐。

4. 一种拆分式 I ( $\pm$ )- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸的方法，其特征在于，用(-)-O,O'-二-对-  
10 甲苯酰-L-酒石酸进行拆分。

5. 根据权利要求 4 所述的方法，其特征在于，该方法在水和与水混溶的极性有机溶剂的混合物存在下进行。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的方法，其特征在于，用乙腈作为与水混溶的极性有机溶剂。

15 7. 根据权利要求 4 至 6 任一项所述的方法，其特征在于，结晶出(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的 1:1 的非对映的盐，通过酸化释放出一盐酸(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸一水合物。

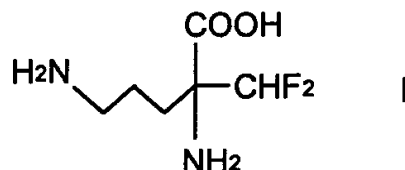


# 说明书

## 制备一盐酸(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸一水合物的方法

5

本发明涉及用(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸拆分具有下式的( $\pm$ )- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸



10

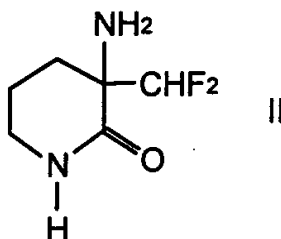
的方法。(±)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸是鸟氨酸脱羧酶的抑制剂，它具有许多药理作用(US-A-4 413 141)。

已知其(-)-异构体的药理活性明显高于其外消旋体的活性(WO-A-98/25603)。

然而，用于制备(-)-异构体的已知方法是费力的，且可获得的得率和光学纯度不令人满意。

15

根据 US-A 4 413 141 或 US-A 4 309 442, 为了进行拆分, 使用了具有下式的 DL-3-氨基-3-二氟甲基-2-哌啶酮,



它必须从外消旋的一盐酸 DL- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸一水合物经过形成甲酯和用醇盐环化来制得。用典型的拆分剂，例如用(+)-樟脑-10-磺酸或(+)-或(-)-联萘基-磷酸，来拆分该哌啶酮已有描述。

20

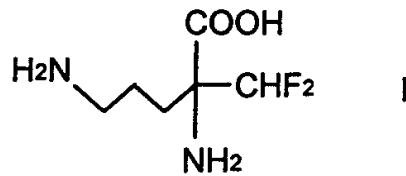
本发明的目的针对所需异构体开发出一种更简单的且得率和光学纯度有所改善的方法。

已经发现，(±)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸可用市售的(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸来拆分，无需经过迂回的途径，且没有本文提到的缺点，因此它可以简单得令人惊奇的方式来实现本发明的目的。

25

因此，本发明涉及权利要求 1 是具有下式的(+)-或(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸

0103.05



和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的非对映的盐, 较佳的是(+)-或(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的 1:1 的非对映的盐, 特别佳的是(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的 1:1 非对映的盐。

5 在拆分剂和(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸的较佳摩尔比为 1:1 时, 原则上有两个游离的氨基可用来结合。两种非对映体基本上均包括在本发明中。

本发明的另一个目的是权利要求 4 所述的方法。其中, ( $\pm$ )- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸的拆分用(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸来进行。

10 用(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸拆分( $\pm$ )- $\alpha$ -二氟甲基-鸟氨酸宜在水和能与水混溶的极性有机溶剂的混合物存在下进行。

合适的能与水混溶的极性有机溶剂例如是低级脂族醇(如甲醇或乙醇)或乙腈。较佳的能与水混溶的极性有机溶剂是乙腈。

15 组分宜通过加热来溶解。冷却时, 通常是(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的所需的非对映体结晶出来, 而(+)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的非对映体仍留在溶液中。

通常, 选择水/与水混溶的极性有机溶剂的混合物使得所需的(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的非对映体在溶液冷却时容易定量地结晶出来。

20 较佳的, 为使(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的 1:1 非对映体结晶, 宜选择 0.9:1-1.3:1 的乙腈/水混合物。

一盐酸(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸一水合物从非对映体中释放出来是通过用无机酸(如盐酸)酸化来实现的。通过用合适的溶剂萃取, 就可以获得高产率、高光学纯度的一盐酸(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸一水合物。(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸可以同样方式从该萃取物中回收。

25 通常发现在溶液中的(+)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-二-O,O'-对-甲苯酰-L-酒石酸的非对映体可以类似方式产生, 例如, 在用无机酸酸化后蒸发溶液后产生一盐酸(+)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸一水合物, 然后通过萃取来回收得到。

实施例:

实施例 1:

(-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸·HCl·H<sub>2</sub>O 的制备

5 将 9.1 克(±)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和 19.7 克(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸加入 150 毫升乙腈和 110 毫升水的混合物中, 加热至沸腾, 得到澄清的溶液. 冷却时, (-)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸和(-)-O,O'-二-对-甲苯酰-L-酒石酸的非对映的 1:1 的盐在 47-48°C 结晶出来. 冷却至 5°C-0°C, 使结晶完全. 过滤出结晶的盐并干燥. 获得 9.7 克白色晶体产物.

$[\alpha]_D^{20} = -99.1^\circ$  (MeOH 中  $c=1$ )

10  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 7.83$  (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 4H)

7.30 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 4H)

6.21 (t,  $J = 54\text{ Hz}$ , 1H)

5.63 (s, 2H)

2.77-2.66 (m, 2H)

15 2.36 (s, 6H)

1.87-1.46 (m, 4H)

熔点: 172.9-173.7°C

20 将 8.5 克此盐加入 100 毫升水中, 用含 1.7 克浓盐酸(32.2%浓度)的 20 毫升水溶液处理. 用 200 毫升氯仿萃取该悬浮液. 水相蒸发至干. 真空烘箱内 40°C 下干燥过夜后, 获得 3.2 克白色产物.

$[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$  (MeOH 中  $c=0.7$ )

实施例 2:

(+)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸·HCl·H<sub>2</sub>O 的制备

25 根据上述方法, 从实施例 1 的蒸发的拆分母液中分离出一盐酸(+)- $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸一水合物, 其旋光 $[\alpha]_D^{20} = +3.1^\circ$  (MeOH 中  $c=7.0$ )

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta = 6.30$  (t,  $J = 54\text{ Hz}$ , 1H)

3.01 (m, 2H)

2.05 (m, 1H)

30 1.89 (m, 1H)

1.85 (m, 1H)

1.62 (m, 1H)

熔点:  $\geq 240^\circ\text{C}$