

(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
2014 年 1 月 9 日 (09.01.2014)



(10) 国际公布号
WO 2014/005443 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 498/18 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/073749
- (22) 国际申请日: 2013 年 4 月 3 日 (03.04.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210138562.3 2012 年 5 月 4 日 (04.05.2012) CN
- (71) 申请人: 开原亨泰制药股份有限公司 (KAIYUAN HENGTAI PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国辽宁省开原市工业区北环路 3 号, Liaoning 112300 (CN)。上海泓博智源医药技术有限公司 (PHARMA RESOURCES (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区瑞庆路 528 号 1 幢乙二楼, Shanghai 201201 (CN)。
- (72) 发明人: 安荣昌 (AN, Rongchang); 中国辽宁省开原市工业区北环路 3 号, Liaoning 112300 (CN)。董学军 (DONG, Xuejun); 中国辽宁省开原市工业区北环路 3 号, Liaoning 112300 (CN)。王伟华 (WANG, Weihua); 中国辽宁省开原市工业区北环路 3 号, Liaoning 112300 (CN)。庄大浪 (ZHUANG, Dalang); 中国辽宁省开原市工业区北环路 3 号, Liaoning 112300 (CN)。徐全文 (XU, Quanwen); 中国辽宁省开原市工业区北环路 3 号, Liaoning 112300 (CN)。彭少平 (PENG, Shaoping); 中国上海市浦东新区晨晖路 825 弄 45 号 302 室, Shanghai 201203 (CN)。陈平 (CHEN, Ping); 美国新泽西州希尔斯伯勒巴尔萨姆街 47 号, New Jersey 08844 (US)。陈星 (CHEN,

Xing); 美国新泽西州普莱恩斯伯勒布拉德福德道 12 号, New Jersey 08536 (US)。蔡振伟 (CAI, Zhenwei); 美国新泽西州贝尔米德希尔斯路 36 号, New Jersey 08502 (US)。

(74) 代理人: 北京万慧达知识产权代理有限公司 (WAN HUI DA INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国北京市海淀区中关村南大街 1 号友谊宾馆颐园写字楼, Beijing 100873 (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, BN, 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, PA, 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。

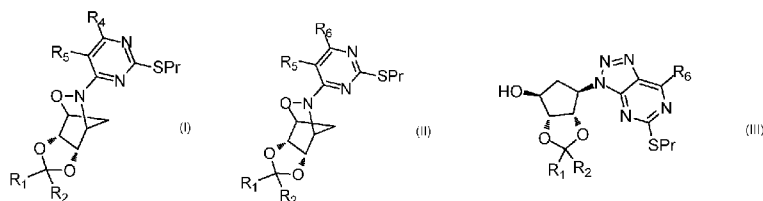
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (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: METHOD FOR PREPARING SELECTIVE ANTICOAGULANT TICAGRELOR AND THE INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 一种制备选择性抗凝血药替卡格雷及其中间体的方法



(57) Abstract: Disclosed is a method for preparing a selective anticoagulant, ticagrelor, and the intermediate thereof. The present method synthesizes ticagrelor after multiple steps of reactions, the process involving all new intermediates I, II, and III. The new technical path and simple operation are suitable for large-scale industrial production.

(57) 摘要: 本发明公开了一种制备选择性抗凝血药替卡格雷及其中间体的方法。该方法经多步反应合成替卡格雷, 中间涉及到全新中间体 I、II 和 III, 技术路线新颖, 操作简便, 适合工业化大生产。

WO 2014/005443 A1

一种制备选择性抗凝血药替卡格雷及其中间体的方法

技术领域

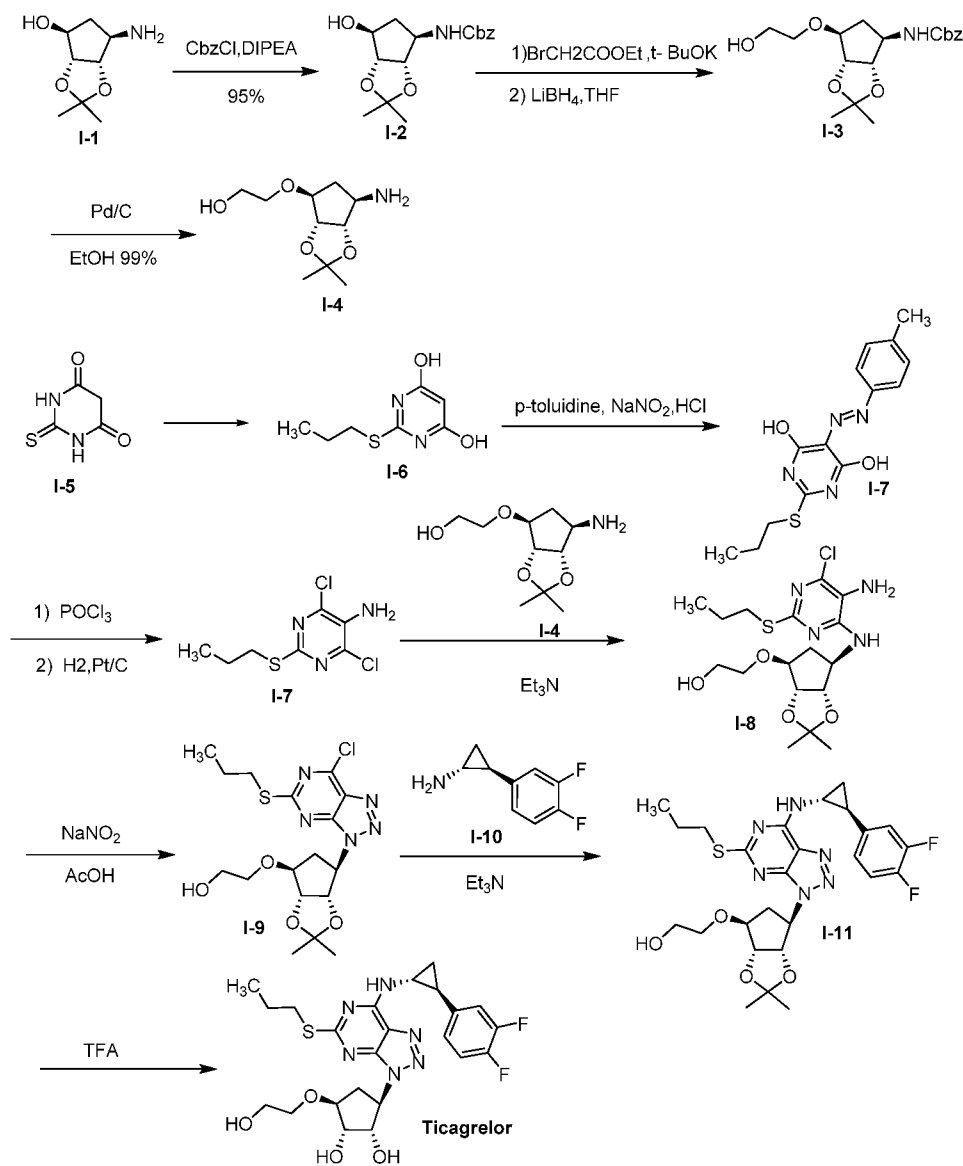
本发明涉及具有选择性的抗凝血药化合物替卡格雷及其药学上可接受的盐的全新的合成方法，属于药物合成技术领域。

背景技术

替卡格雷，英文名：Ticagrelor；曾用代号：ADZ6140，AR-C126532，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-(3,4-二氯苯基)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。该药是由美国阿斯利康(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(purinoreceptor2,P2)亚型 P2Y₁₂，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，其对于那些需要在先期进行抗凝治疗后再行手术的病人尤为适用。替卡格雷相比其竞争者氯吡格雷最引人注意的优势是可以显著降低心血管源性和所有原因引起的死亡。是一种前景广阔的抗凝血药。

现有技术中关于替卡格雷的合成方法有关的专利文献包括US6525060，US20030148888及WO2011017108等，它们公开了多个合成方法。其中专利US20030148888公开了以硫代巴比妥酸(I-5)合成目标产物的合成路线(见合成路线1)。I-5经烷基化、与对甲苯胺重氮化缩合、三氯氧磷氯化以及催化氢解反应制得I-7，化合物I-7在三乙胺作用下与中间体I-4缩合得

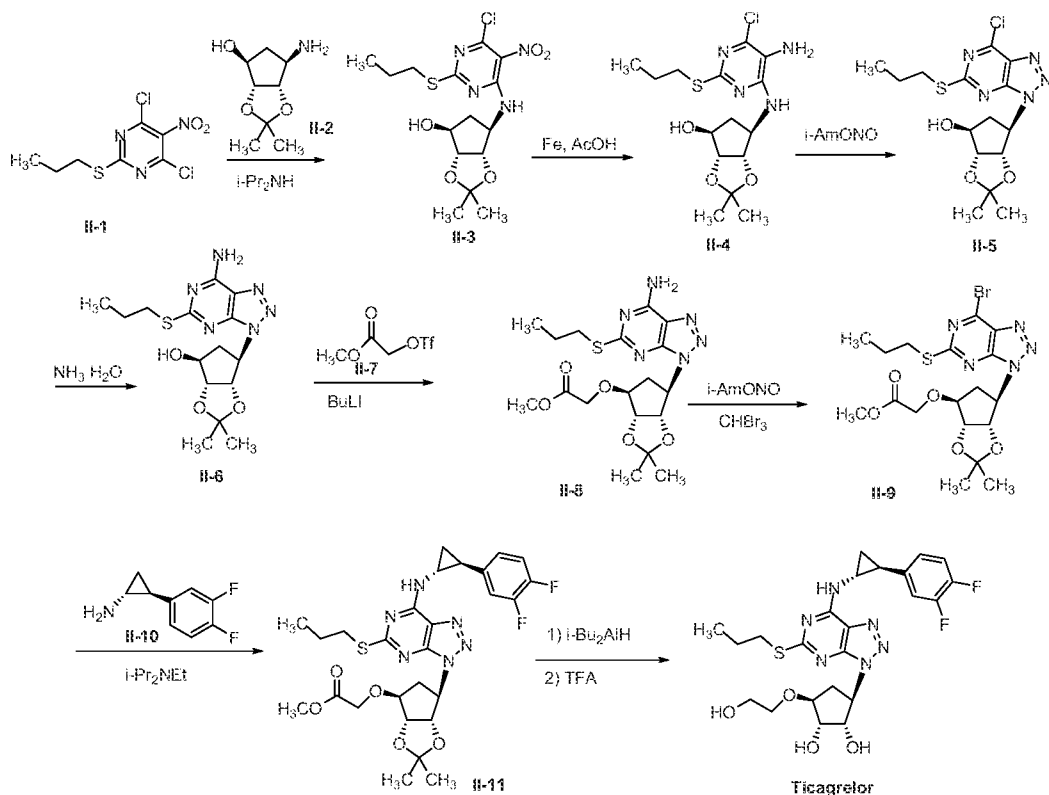
I-8, 化合物 **I-8** 经亚硝酸钠/乙酸环合制得 8-氮杂嘌呤类衍生物 **I-9**, 化合物 **I-9** 与 **I-10** 经环合、酸解脱除丙酮叉保护基制得替卡格雷。



合成路线 1

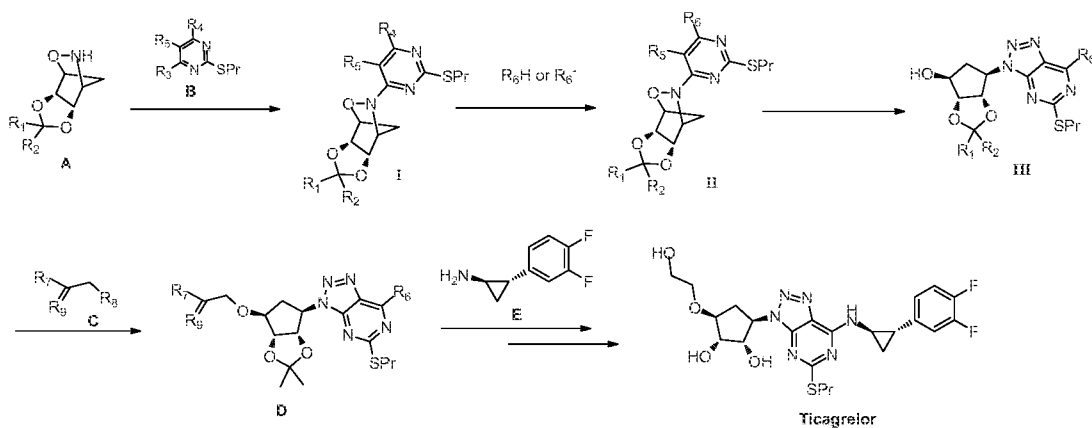
专利 US6525060 (见合成路线 2)公开了经由 2-丙硫基-4,6-二氯-5 硝基嘧啶 (**II-1**) 合成目标产物的合成路线。化合物 **II-1** 与 **II-2** 在 N,N -二异丙基乙胺作用下缩合, 所得的 **II-3** 经铁粉/乙酸还原、亚硝基异戊酯 ($i\text{-AmONO}$) 环合、氯化得 8-氮杂腺嘌呤类衍生物 **II-6**, 化合物 **II-6** 在丁基锂作用下与 2-三氟甲磺酰氧基乙酸甲酯 **II-7** 反应后, 再经溴代、与手性中间体 **II-10** 缩合, 最后经二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 还原酯基、酸解

脱除亚异丙基保护得到替卡格雷。



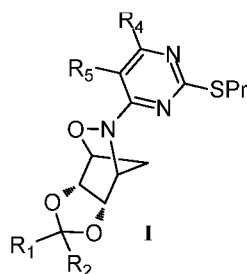
发明内容

针对现有技术中的上述缺陷,本发明公开了一种替卡格雷的制备新方法(见合成路线3)。该方法中,以天然D-核糖为原料经多步反应制得具有复杂手性化合物A。同时,在合成替卡格雷的过程中涉及到多个全新中间体,技术路线新颖,操作简便,适合工业化大生产。



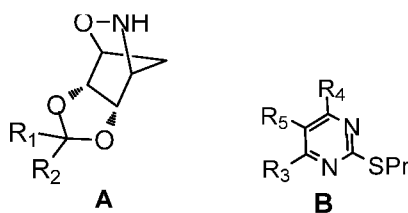
合成路线 3

由此可见, 本发明首先涉及替卡格雷关键中间体 I, 其具有式 I 所示的结构,



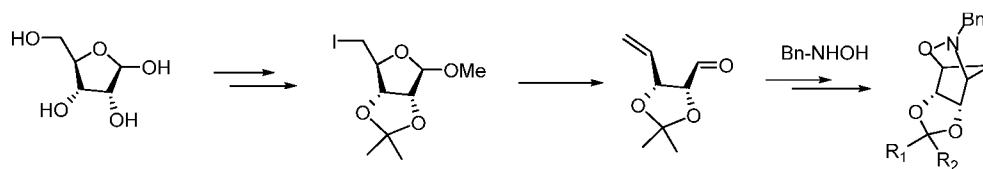
其中 R1、R2 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基; R4 为卤素、羟基或三氟甲磺酸基; R5 为硝基、亚硝基、羟胺或取代氨基。

本发明还涉及制备上述替卡格雷关键中间体 I 的方法, 包括: 化合物 A 与 B



反应得到中间体 I。

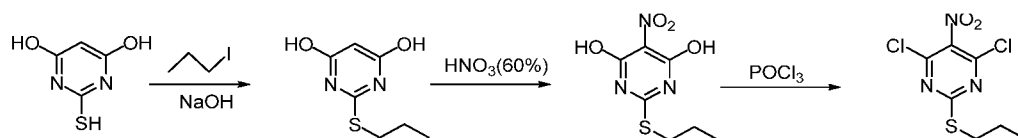
其中化合物 A 的制备可参考(*J. Org. Chem.* 70, 6885, **2005**; *J. Org. Chem.* 55, 3853, **1990**) 文献中的方法, 其以 D-核糖为原料, 丙酮叉保护, 经羟胺反应, 合环等反应制得(见合成路线 4), 其中脱除 N 上保护基还可采用苄基转化各种氨基甲酸酯的方法进行。



合成路线 4

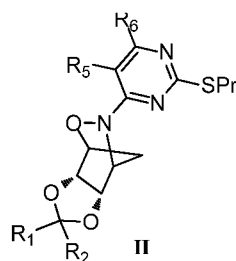
化合物 B 的制备可参考 WO2011017108A2 文献中的方法, 其以 4,6-二

羟基-2-巯基嘧啶，经烷基化，硝化，氯化制得（见合成路线 5）。



合成路线 5

其次，本发明涉及替卡格雷关键中间体 II，其具有式 II 所示的结构，

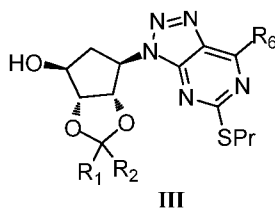


其中 R₁、R₂ 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基；R₅ 为硝基、亚硝基、羟胺或取代氨基；R₆ 为（取代）芳氧基、（取代）杂环芳氧基或三氮唑。

本发明还涉及制备上述替卡格雷关键中间体 II 的方法，包括：中间体 I 与 R₆H 或 R₆ 的阴离子盐反应得到中间体 II。

反应在碱性条件下进行，所选的碱包括三乙胺，三甲胺，二异丙基乙基胺等，溶剂可选择二氯甲烷，氯仿，1,2-二氯乙烷等，反应后处理过程可采用柱层析或在醇中结晶。

再次，本发明涉及替卡格雷关键中间体 III，其具有式 III 所示的结构，



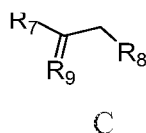
其中 R₁、R₂ 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基；R₆ 为（取代）芳氧基、（取代）杂环芳氧基或三氮唑。

本发明还涉及制备上述替卡格雷关键中间体 III 的方法, 包括: 中间体 II 经还原、重氮化环合得到中间体 III。

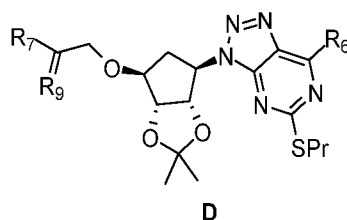
中间体 II 的还原反应可选择在锌粉, 钯炭, Raney Ni 等多种还原试剂条件下进行, 在醋酸, 甲醇, 乙醇, 四氢呋喃等溶剂中进行, 反应经常规处理过程后可以直接用于下一步反应。

重氮化环合的过程可选择亚硝酸钠, 亚硝酸钾等试剂, 在 0 °C 至室温条件下进行, 反应溶剂可选择在醋酸或水中, 反应后处理过程可采用水洗。

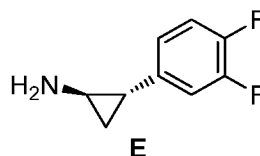
最后, 本发明涉及一种制备替卡格雷及其盐的方法, 包括: 中间体 III 与化合物 C



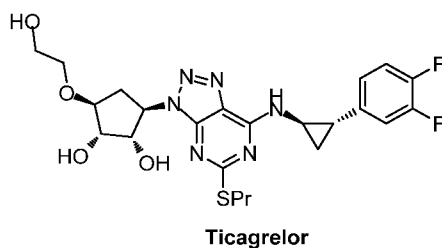
反应得到化合物 D



化合物 D 与化合物 E 反应,



再经羧酸酯还原、脱丙酮叉保护基、成盐得到替卡格雷及其盐,



其中 R7 为氢、硅烷氧基、烷基醚或烷氧基; R8 为卤素或 (取代) 磺

酸酯；R7 与 R8 可环合为环状结构；“C=R9”为“C=O”或“CH₂”。

反应在有机碱条件下进行，所选的碱包括三甲胺，三乙胺，二异丙基乙基胺，溶剂可选择乙腈等，反应后处理过程可采用柱层析。

在本发明制备替卡格雷关键中间体 I 的方法中，R1、R2 优选为甲基，R3、R4 优选为卤素、R5 优选为硝基。

在本发明制备替卡格雷关键中间体 II 的方法中，R6 优选为（取代）芳氧基，苯环上的取代基可以是但不局限于（单或多取代的）甲基或甲氧基等。

在本发明制备替卡格雷及其盐的方法中，R7 优选为甲氧基、乙氧基或叔丁氧基，R8 优选为溴或碘，“C=R9”优选为酮基。

本发明专利申请中，除非另作说明：

“烷基”包括 1-8 个碳原子的直链和支链，以 1-3 个碳原子为佳。烷基可包括例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基等。

“环烷基”表示 3-8 个碳原子的饱和单环结构，例如环丙基，环丁基，环戊基，环己基等。

附图说明

附图 1：中间体 2 的 ¹H-NMR 图谱；

附图 2：中间体 4 的 ¹H-NMR 图谱；

附图 3：中间体 6 的 ¹H-NMR 图谱；

附图 4：中间体 7 的 ¹H-NMR 图谱；

附图 5：中间体 8 的 ¹H-NMR 图谱；

附图 6: 中间体 9 的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱;

附图 7: 中间体 10 的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱;

附图 8: 中间体 11 的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱;

附图 9: 中间体 12 的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱;

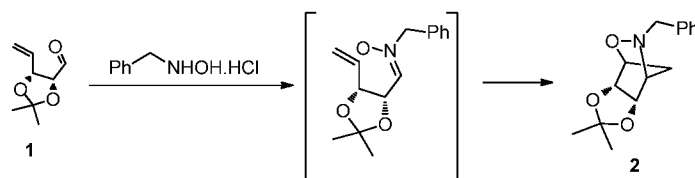
附图 10: 替卡格雷的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明作进一步的详细说明, 实施例的目的在于说明而非限定。

实施例 1

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-6-苯甲基-2,2-二甲基四氢-3a*H*-4,7-亚甲基[1,3]二氧环戊烯[4,5-*d*][1,2]噁嗪 (2) 的制备



将原料 **1** (7.45 g, 47.8 mmol) 与苄基盐酸羟胺溶于 95%乙醇 (52mL) 中, 加入 Na_2CO_3 (11.30 g, 106.2 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。TLC 检测 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1, 原料 $R_f=0.6$ 和产物 $R_f=0.3$) 反应结束后, 过滤, 滤液浓缩。

向上述浓缩物中加入二甲苯 (40 mL), 升温至 $150\text{ }^\circ\text{C}$, 持续回流 1-2 小时后, TLC 检测 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1, 原料 $R_f=0.1$ 和产物 $R_f=0.4$) 反应结束后, 减压除去二甲苯, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (200 mL), 分离有机相。过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=30:1 $\rightarrow$ 20:1) 得到产物 **2**

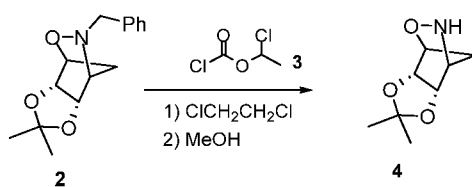
产量: 9.04 g, 收率: 72%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.24 (m, 5H), 4.45 (s, 1H), 4.39–4.10 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.05 (t, $J = 14.7$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 2

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2,2-二甲基四氢-3a*H*-4,7-亚甲基[1,3]二氧环戊烯

[4,5-*d*][1,2]噁嗪 (4) 的制备



将化合物 2 (5 g, 19.15 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30mL) 中, 加入碘化锂 (3.85 g, 285.7 mmol), 将此体系降至 0℃, 氮气保护下, 慢慢滴加 1-氯乙基氯甲酸酯 (22 g, 191.5 mmol) 的 10mL 1,2-二氯乙烷溶液。将此反应体系升至室温, 搅拌 20 小时, TLC 检测 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1, 中间体 $R_f=0.35$)。将此反应液浓缩蒸干备用。

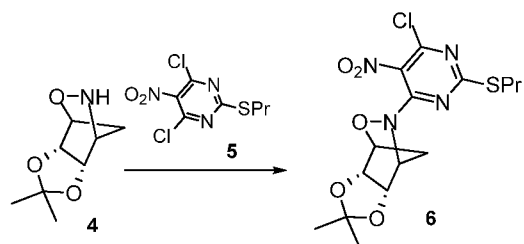
向上述浓缩液中加入 20mL 甲醇, 升温至 50℃, 搅拌半小时后 TLC 检测 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1, 中间体 $R_f=0.2$) 反应结束后, 减压蒸去溶剂。过柱纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20:1) 得到产物 4。

产量: 2.05 g, 收率: 55%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.95 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

实施例 3

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-6-(6-氯基-5-硝基-2-(丙硫基)嘧啶-4-基)-2,2-二甲基四氢-3a*H*-4,7-亚甲基[1,3]二氧环戊烯[4,5-*d*][1,2]噁嗪 (6) 的制备



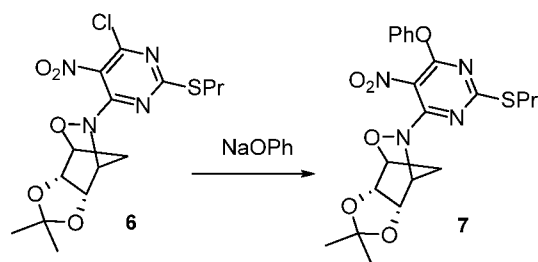
将化合物 **5** (3.97g, 15mmol) 溶于 35mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (2.63 g, 26 mmol)。将此体系降温至 0℃, 氮气保护下, 分批加入化合物 **4** (2.20 g, 13 mmol)。将此反应体系升至室温, 并搅拌 1 小时后, 加入 20mL 的水, 分离有机相, 浓缩过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=20:1), 得到产物 **6**。

产量: 3.98 g, 收率: 80%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.28 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例 4

(3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2,2-二甲基-6-(5-硝基-6-苯氧基-2-(丙硫基)嘧啶-4-基)四氢-3a*H*-4,7-亚甲基[1,3]二氧环戊烯[4,5-*d*][1,2]噁嗪 (7) 的制备



苯酚 (1.40 g, 15 mmol) 和碳酸铯 (6.56 g, 20 mmol) 加到 20 mL 乙腈中搅拌, 冰水浴下把化合物 **6** (4 g, 10 mmol) 溶于 10 mL 乙腈的溶液滴加进去。将此反应液升至室温, 并搅拌 1 小时检测反应结束 (TLC 显示反

应结束, 石油醚: 乙酸乙酯=10: 1, 原料 $R_f=0.4$, 产物 $R_f=0.35$)。蒸去溶剂后, 加入 20mL 的乙酸乙酯和 20mL 的水, 分离有机相, 干燥浓缩, 残余物中加入 5mL 无水乙醇搅拌打浆, 过滤, 得到化合物 7。

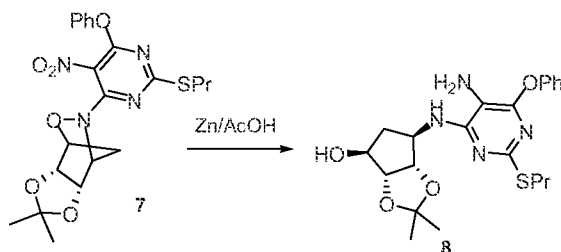
产量: 4 g, 收率: 90% 。

LC-MS: $M+H^+ = 461$

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.22-7.48 (m, 5H), 5.03 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 5

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(5-氨基-6-苯氧基-2-(丙硫基)嘧啶-4-基氨基)-2,2-二甲基-四氢-3a*H*-环戊基[d][1,3]二氧环戊烯-4-醇 (8) 的制备。



将化合物 7 (2 g, 4.3 mmol) 溶于甲醇中, 加入锌粉 (2.8 g, 43 mmol) 和两滴乙酸。将此体系升温至回流, 持续搅拌半小时后检测反应结束。(TLC 显示反应结束, 石油醚: 乙酸乙酯=20: 1)。过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得到化合物 8。

产量: 1.5 g, 收率: 80% 。

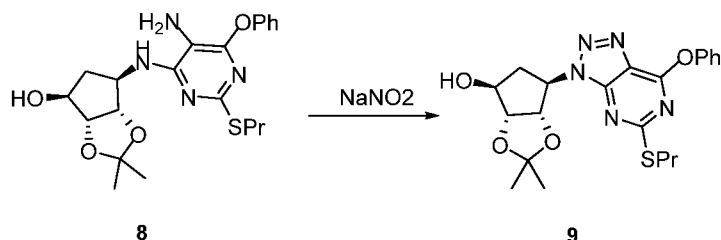
LC-MS: $M+H^+ 433$

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.05-7.39 (m, 5H), 6.33 (d, $J = 7.6$ Hz,

1H), 5.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 6.0$ Hz), 4.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.79 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.70 (d, 13.6H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 6

(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-2,2-二甲基-6-(7-苯氧基-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]三唑[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-四氢-3a*H*-环戊基[d][1,3] 二氧环戊烯-4-醇 (9) 的制备



将化合物 8 (1 g, 2.3 mmol) 溶于 10 mL 的乙酸和水 (9:1) 的混合溶剂中。将此体系降温至 0-10℃, 慢慢滴加 NaNO₂ (800 mg, 11.5 mmol) 的水溶液 5 mL。滴加完毕后, 在 0-10℃ 下搅拌 1 小时。将反应体系慢慢倒入冰的乙酸乙酯和水的混合体系中, 分离有机相, 并分别用 NaHCO₃ 的水溶液, 饱和食盐水洗涤。干燥, 浓缩。得到化合物 9。

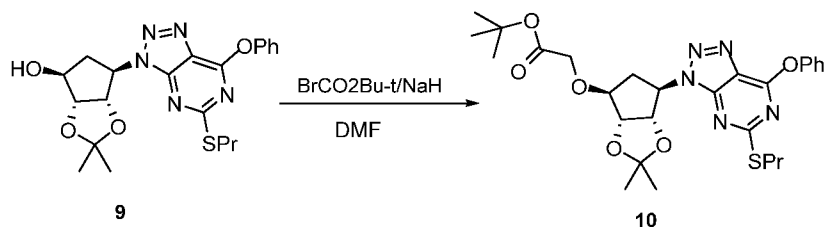
产量: 1 g, 收率: 95%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.55 (m, 5H), 5.35 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.35 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 7.62$ Hz, 3H)。

实施例 7

2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-2,2-二甲基-6-(7-苯氧基-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]三唑[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-四氢-3a*H*-环戊基[d][1,3]二氧环戊烯-4-氧基)乙酸叔丁酯

(10) 的制备



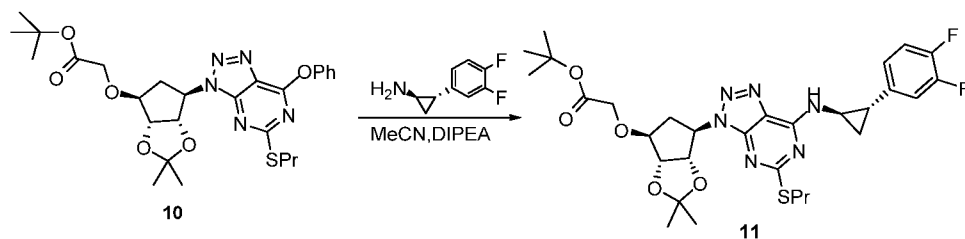
将化合物 **9** (1 g, 2.2 mmol) 溶于 15 mL 的无水 DMF 中, 并置换氮气保护。将此体系降温至 -20°C 。分批加入 NaH (132 mg, 60%, 3.3 mmol)。加毕后, 在此温度下搅拌 20 min 后, 滴加溴乙酸叔丁酯的 THF 溶液 (862 mg in 1 mL THF, 4.4 mmol), 反应升至室温, 持续搅拌 1 小时后, 将反应液慢慢倒入冰的乙酸乙酯和磷酸二氢钾的水溶液中, 分离有机相, 干燥浓缩。过柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **10**。

产量: 660 mg, 收率: 50%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (m, 5H), 5.55 (dd, $J_1 = 3.6$ Hz, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.86 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.91 (dd, $J_1 = 6.4$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 8

2-((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙氨基)-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]三唑[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-2,2-二甲基-四氢-3a*H*-环戊基[d][1,3]二氧环戊烯-4-氧基)乙酸叔丁酯 (**11**) 的制备



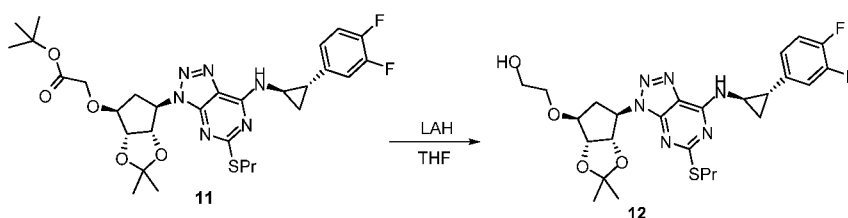
将化合物 **10** (100 mg, 0.17 mmol) 溶于 2mL 乙腈中, 加入 DIPEA (43 mg, 0.34 mmol) 和 (1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺 (43 mg, 0.26 mmol), 升温至回流过夜。将此反应液直接拌硅胶过柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1) 得到化合物 **11**。

产量: 65 mg, 收率: 60%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (m, 3H), 5.42 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.78 (dd, $J_1 = 2.8$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.07 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 9

2-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙氨基)-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]三唑[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-2,2-二甲基-四氢-3*aH*-环戊基[d][1,3]二氧环戊烯-4-氧基)乙醇 (**12**) 的制备



将化合物 **11** (64 mg, 0.10 mmol) 溶于无水 THF 中, 冰浴下加入 10 mg 的 LAH (氢化铝锂, 2.5 eq), 升至室温后, 搅拌 1 小时后 LC-MS(PE/EA=3:1, $R_f=0.3$) 检测原料反应完毕, 有产物生成。Prep-TLC 纯化得到化合物 **12**。

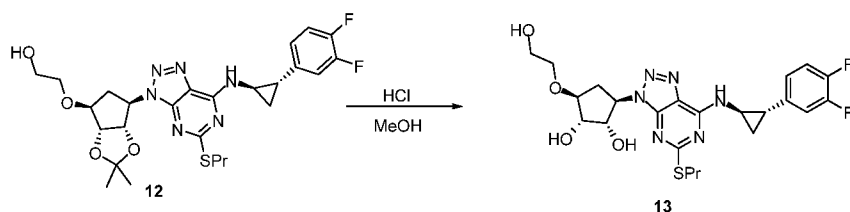
产量: 48 mg, 收率: 77%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95–7.16 (m, 3H), 5.52 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz,

$J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.51–3.68 (m, 4H), 3.04–3.13 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.98 (br, 1H), 1.72 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 14.0$ Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 10

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-(7-((1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙氨基)-5-(丙硫基)-3*H*-[1,2,3]三唑[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(2-羟乙氧基)环戊烷-1,2-二醇 (13, Ticagrelor) 的制备



将化合物 12 (60 mg, 0.1 mmol) 溶于 2mL 的甲醇中, 室温下, 加入 5mL 的盐酸 (3N), 持续搅拌 1 小时, HPLC 检测反应结束。Prep-HPLC 制备得到终产物 13。

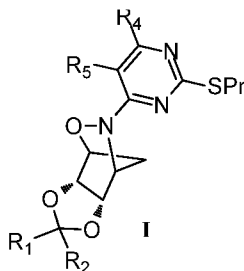
产量: 40mg, 收率: 73%

LC-MS: $M+H^+$ 523

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.28–7.13 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.13 (q, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.77–3.60 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 3.00–2.85 (m, 1H), 2.84–2.71 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.79–1.54 (m, 2H), 1.54–1.32 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

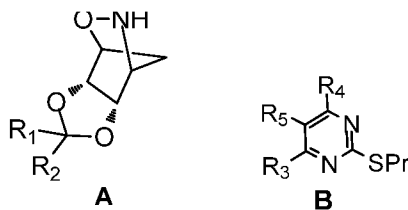
权 利 要 求 书

1、替卡格雷关键中间体 I，其具有式 I 所示的结构，

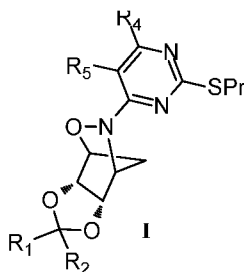


其中 R1、R2 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基；R3、R4 为卤素、羟基或三氟甲磺酸基；R5 为硝基、亚硝基、羟胺或取代氨基。

2、制备权利要求 1 所述的替卡格雷关键中间体 I 的方法，包括：化合物 A 与 B

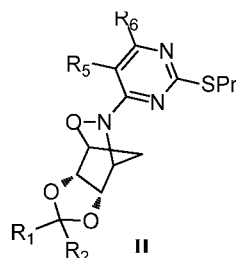


反应得到中间体 I



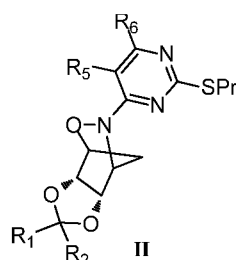
其中 R1、R2 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基，优选为甲基；R3、R4 为卤素、羟基或三氟甲磺酸基，优选为卤素；R5 为硝基、亚硝基、羟胺或取代氨基，优选为硝基。

3、替卡格雷关键中间体 II，其具有式 II 所示的结构，



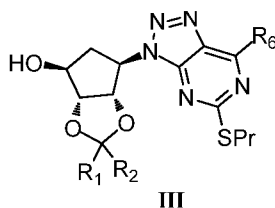
其中 R1、R2 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基；R5 为硝基、亚硝基、羟胺或取代氨基；R6 为（取代）芳氧基、（取代）杂环芳氧基或三氮唑。

4、制备权利要求 3 所述的替卡格雷关键中间体 II 的方法，包括：中间体 I 与 R₆H 或 R₆ 的阴离子盐反应得到中间体 II，



其中 R1、R2 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基；R5 为硝基、亚硝基、羟胺或取代氨基；R6 为（取代）芳氧基、（取代）杂环芳氧基或三氮唑，优选为（取代）芳氧基，苯环上的取代基优选为（单或多取代的）甲基或甲氧基。

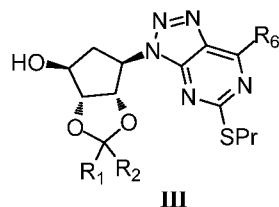
5、替卡格雷关键中间体 III，其具有式 III 所示的结构，



其中 R1、R2 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基；R6 为（取代）芳氧基、（取代）杂环芳氧基或三氮唑。

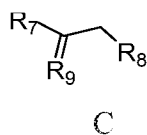
6、制备权利要求 5 所述的替卡格雷关键中间体 III 的方法，包括：中

中间体 II 经还原、重氮化环合得到中间体 III,

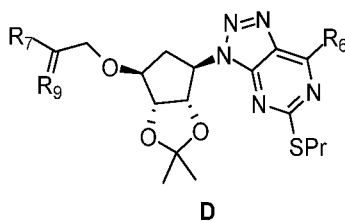


其中 R1、R2 单独或相同地选自氢、烷基、环烷基、芳基; R6 为 (取代) 芳氧基、(取代) 杂环芳氧基或三氮唑。

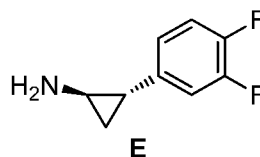
7、一种制备替卡格雷及其盐的方法, 包括; 中间体 III 与化合物 C



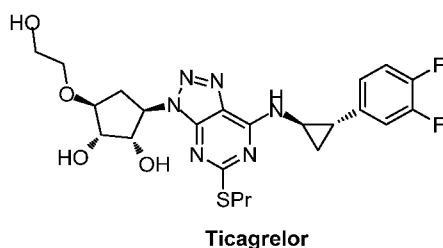
反应得到化合物 D



化合物 D 与化合物 E 反应,



再经羧酸酯还原、脱丙酮叉保护基、成盐得到替卡格雷及其盐,



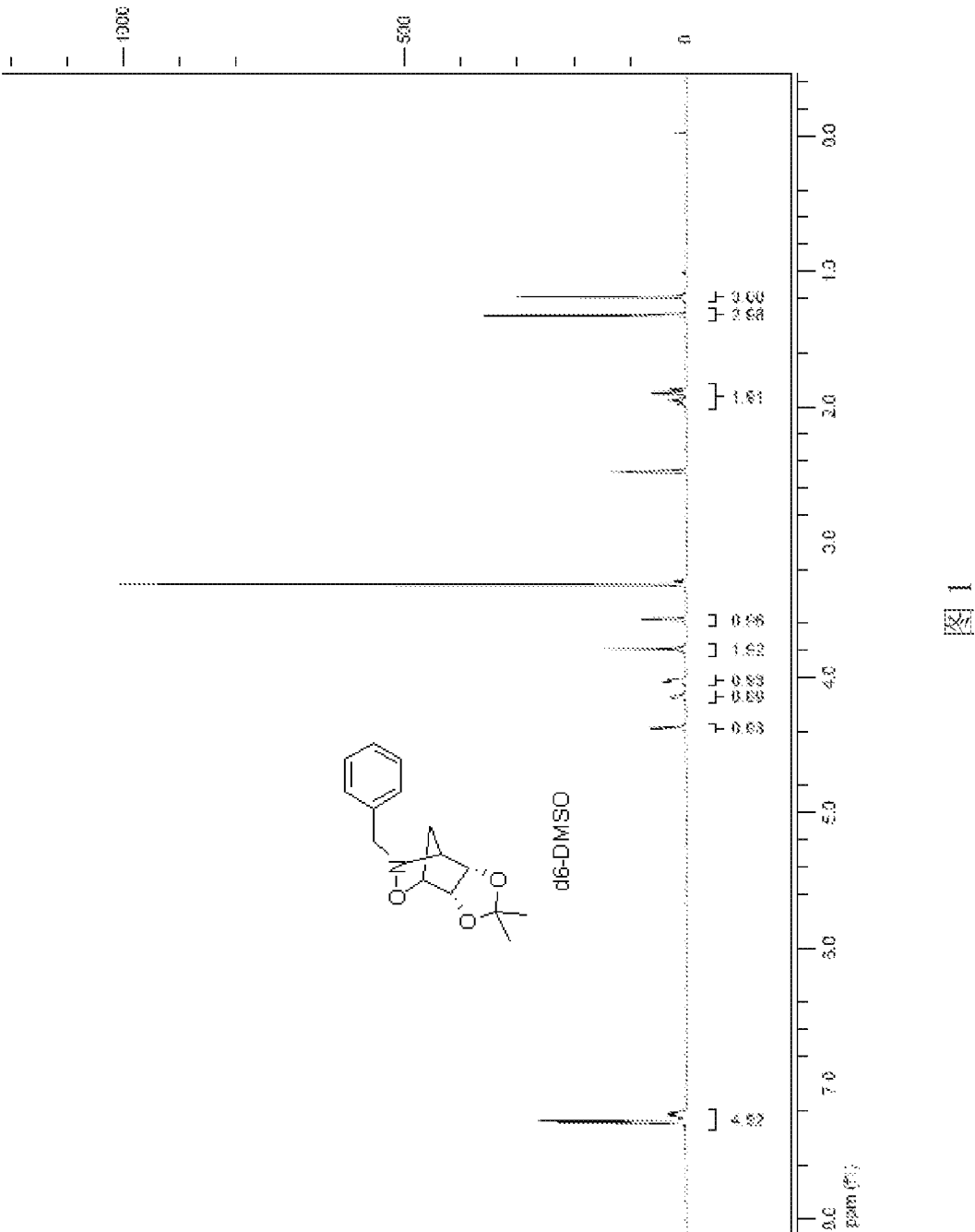
其中 R7 为氢、硅烷氧基、烷基醚或烷氧基, 优选为甲氧基、乙氧基或叔丁氧基; R8 为卤素或 (取代) 磺酸酯, 优选为溴或碘; R7 与 R8 可环合为环状结构; “C=R9”为“C=O”或 “CH2”, “C=R9”优选为酮基。

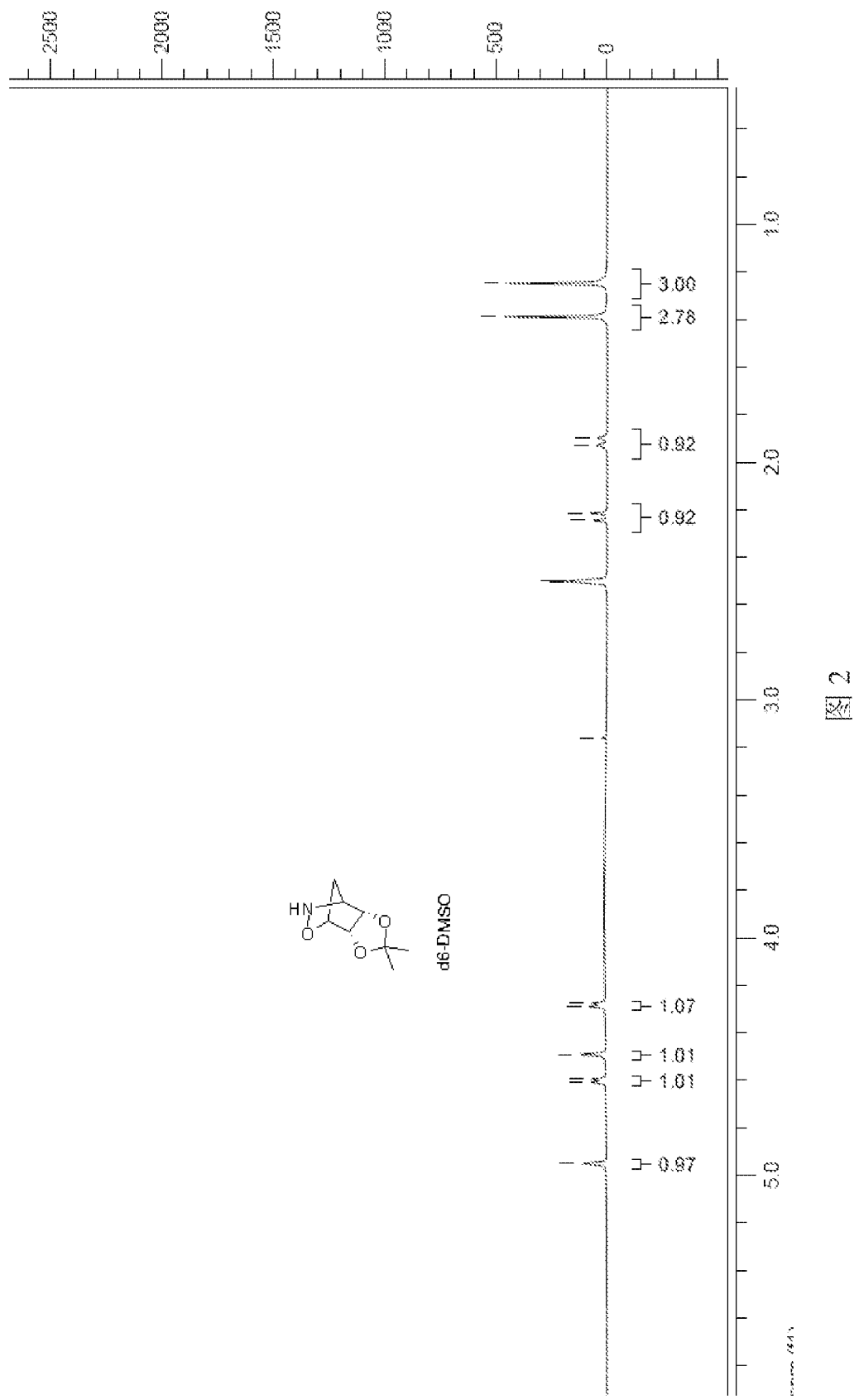
8、根据权利要求 2 所述方法, 其中 R1、R2 为甲基, R3、R4 为卤素、

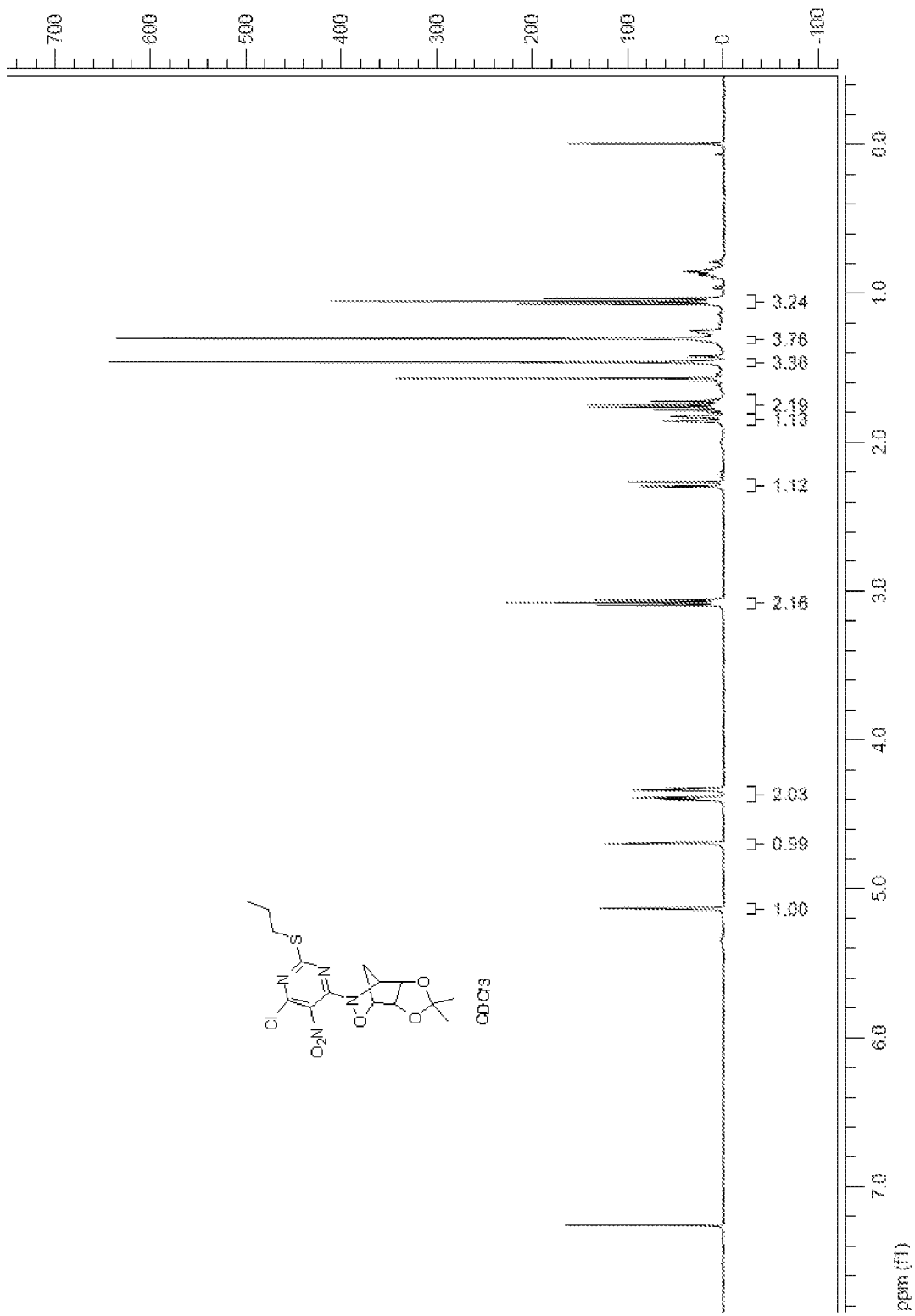
R5 为硝基。

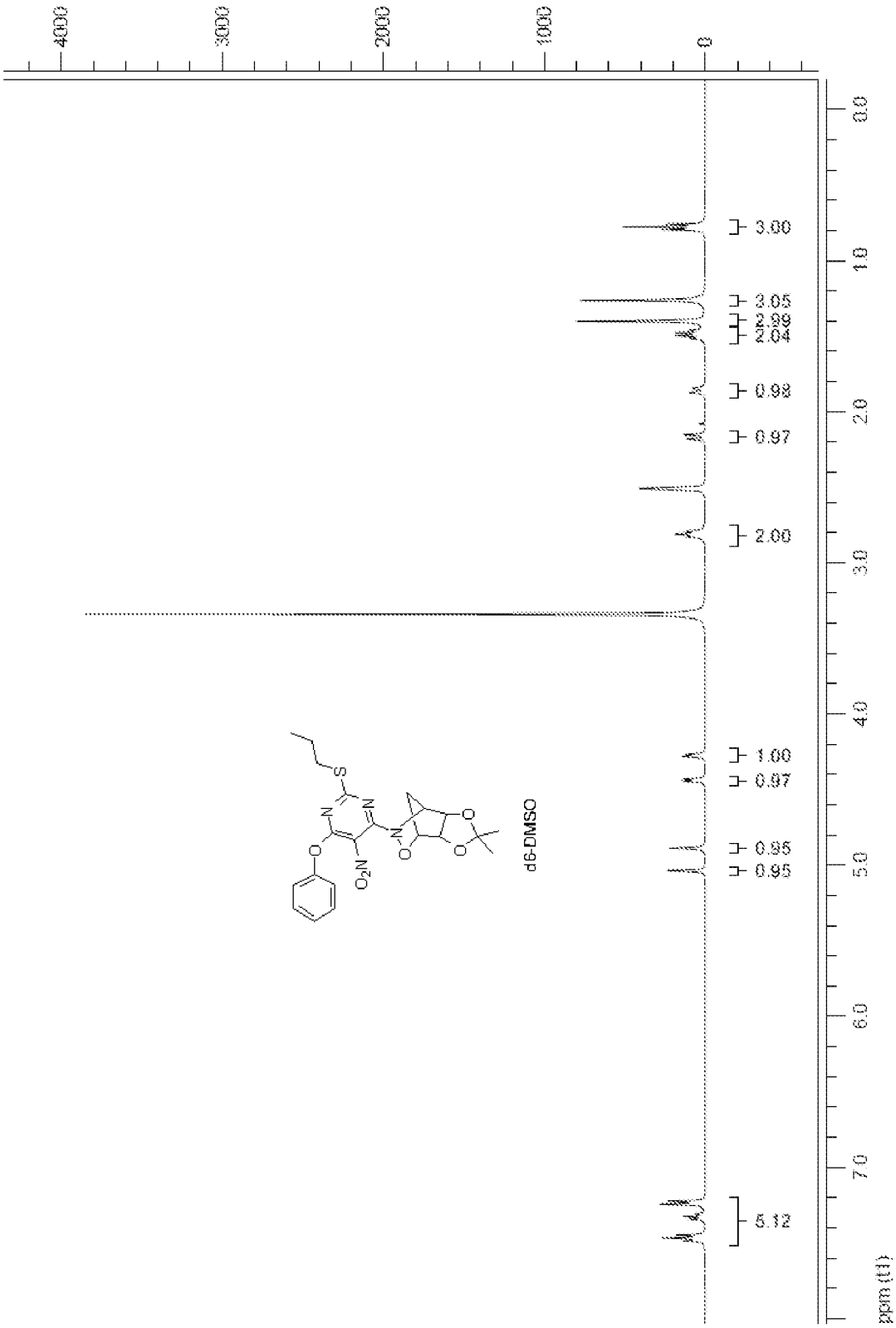
9、根据权利要求 4 所述的方法，其中 R6 为（取代）芳氧基，苯环上的取代基为（单或多取代的）甲基或甲氧基。

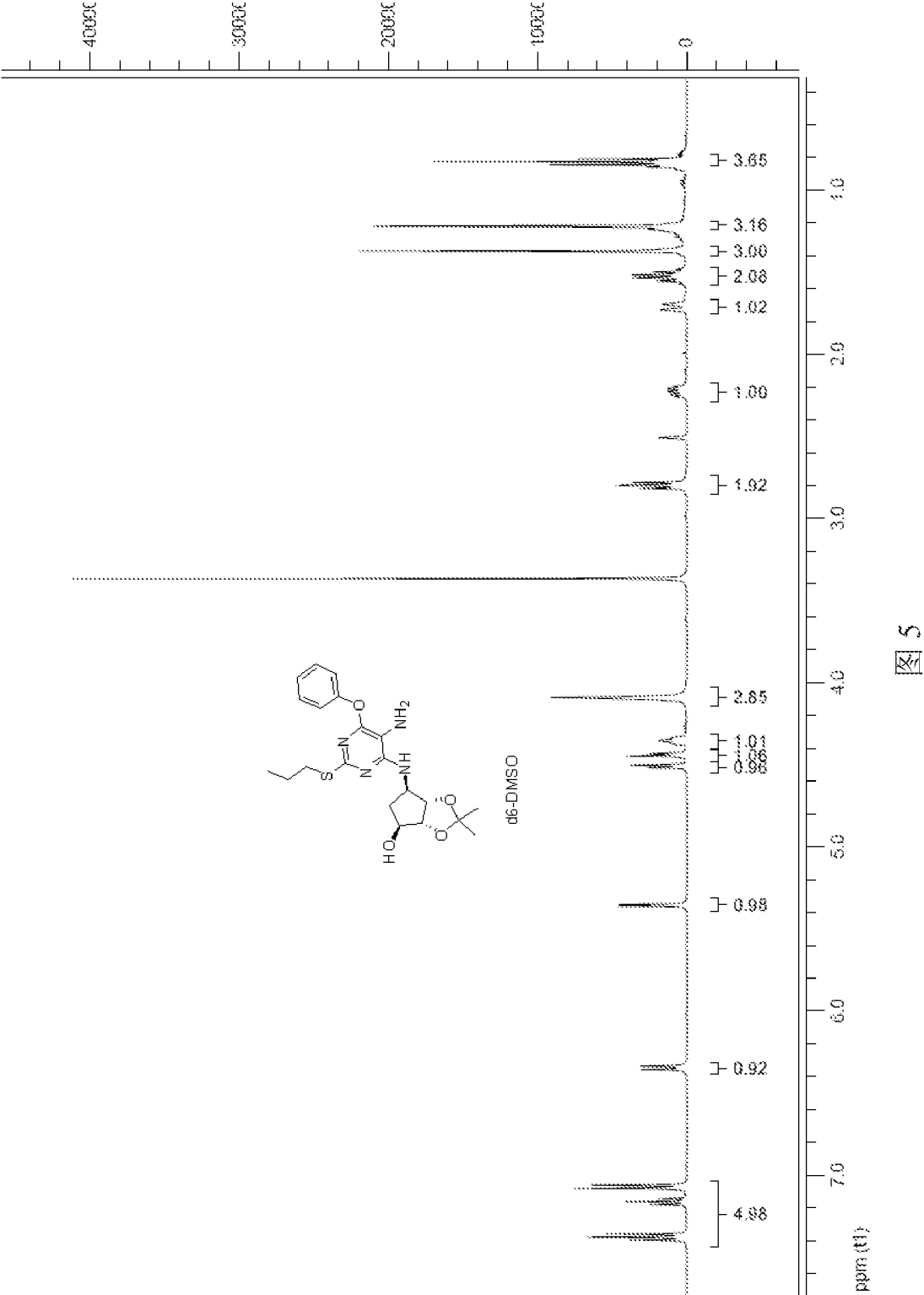
10、根据权利要求 7 所述的方法，其中 R7 为甲氧基、乙氧基或叔丁氧基；R8 为溴或碘；“C=R9”为酮基。

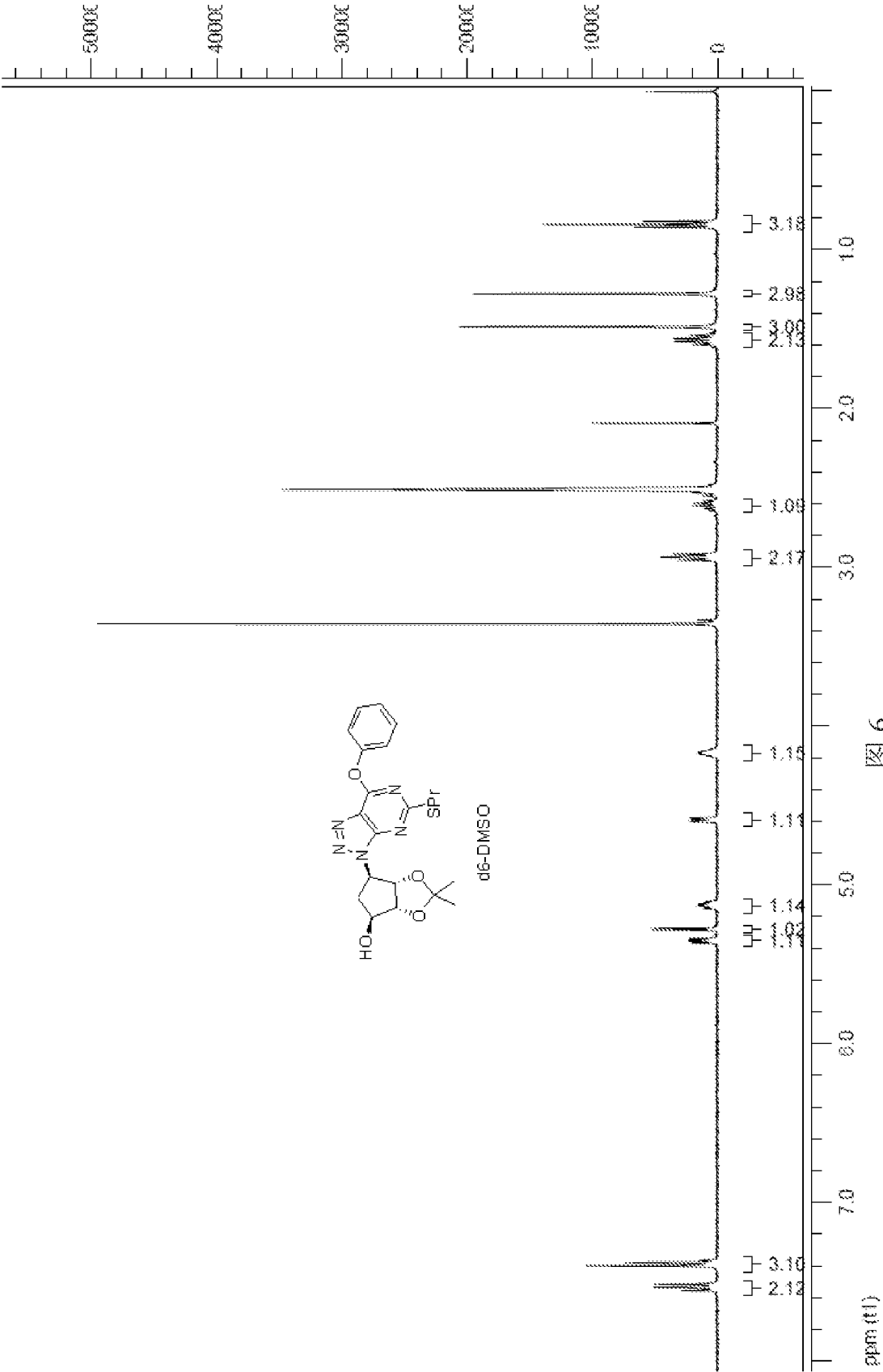


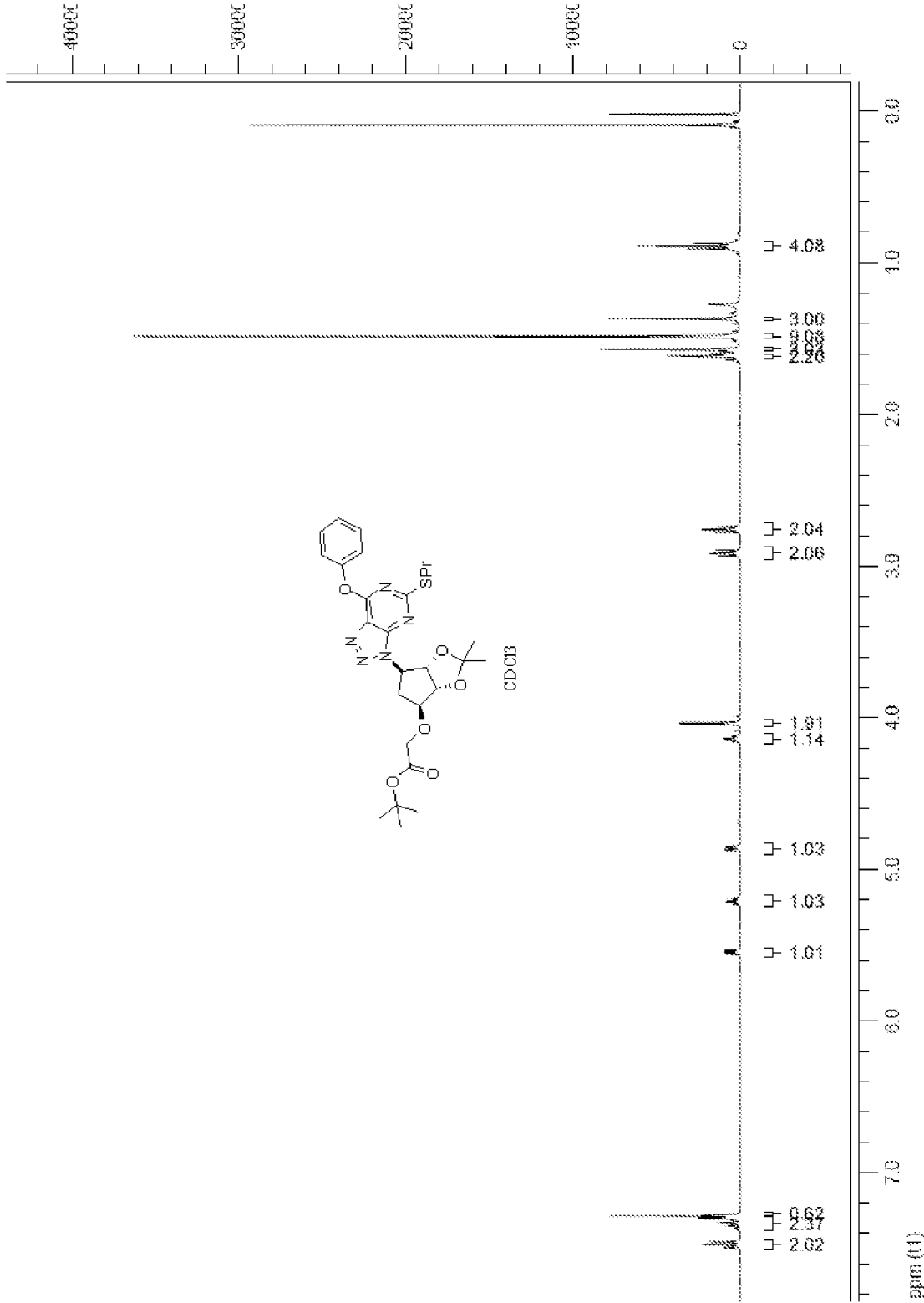


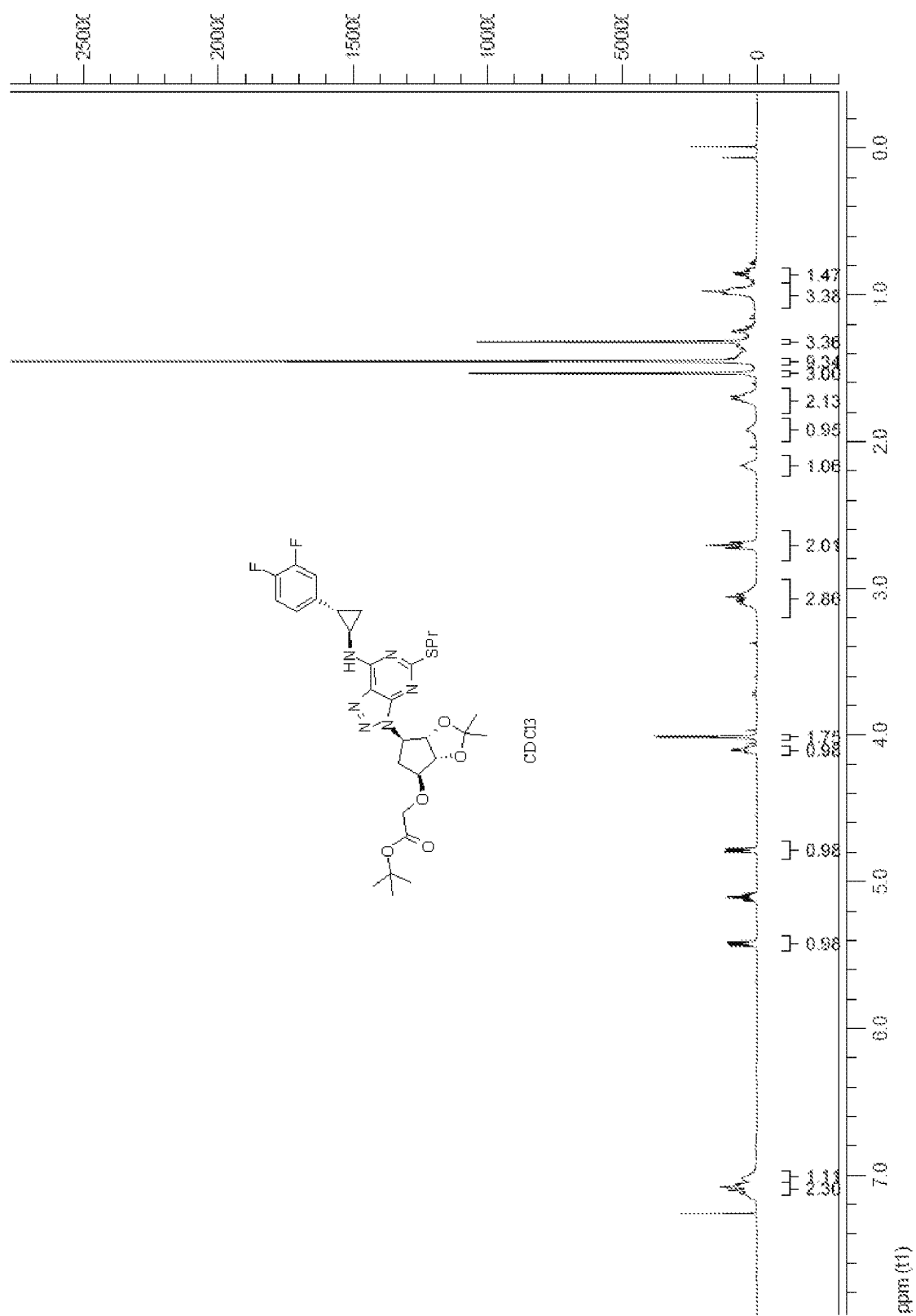


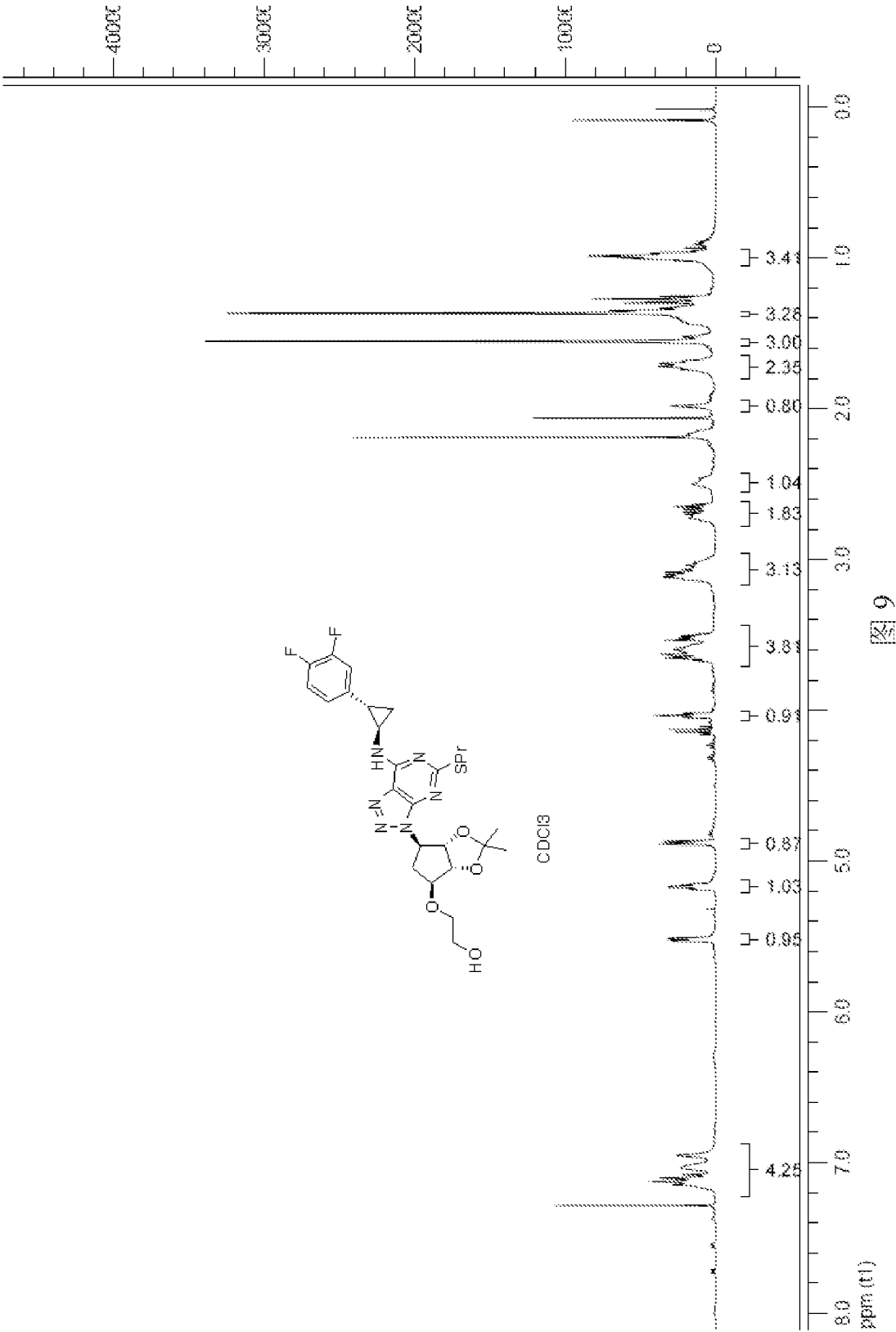


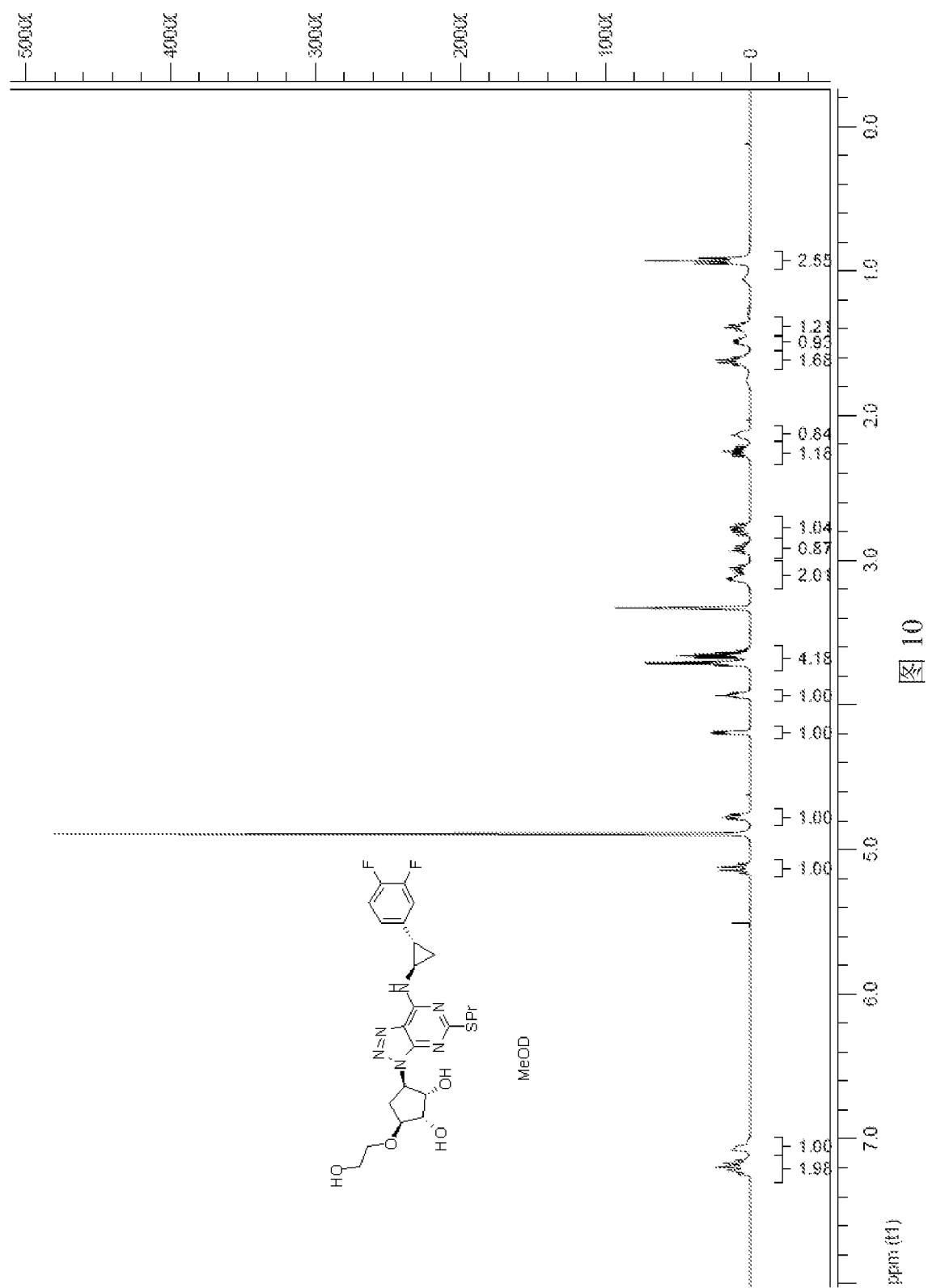












INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073749

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 498/-, C07D 487/-

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)

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, CNTXT, CA, STN: ticagrelor, Rn: 274693-27-5, 220352-38-5, 155855-51-9, 190517-38-5, 274693-26-4, 145783-14-8, 1396317-83-1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 102659815 A (KAIYUAN HENGTAI CHEMICAL CO., LTD. et al.), 12 September 2012 (12.09.2012), see claims 1-10, and the whole description	1-10
A	CN 102311437 A (BEIJING MEDIKING BIOPHARM CO., LTD.), 11 January 2012 (11.01.2012), see claim 1	1-10
A	WO 01/92263 A1 (ASTRAZENECA AB), 06 December 2001 (06.12.2001), see description, pages 1-5	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“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 14 June 2013 (14.06.2013)	Date of mailing of the international search report 18 July 2013 (18.07.2013)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer DAI, Nianzhen Telephone No.: (86-10) 82246703

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/073749

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102659815 A	12.09.2012	None	
CN 102311437 A	11.01.2012	None	
WO 01/92263 A1	06.12.2001	AU 6287601 A	11.12.2001
		NO 20025719 A	03.02.2003
		EP 1299390 A1	09.04.2003
		KR 20030007828 A	23.01.2003
		CZ 20023919 A3	14.05.2003
		BR 0111319 A	03.06.2003
		SK 16832002 A3	03.06.2003
		US 2003148888 A1	07.08.2003
		CN 1432017 A	23.07.2003
		JP 2003535093 A	25.11.2003
		HU 0302345 A2	28.11.2003
		MXPA 02011793 A	01.03.2003
		ZA 200209068 A	25.02.2004
		NZ 522637 A	24.09.2004
		INMUMNP 200201610 E	11.12.2004
		INMUMNP 200201611 E	11.12.2004
		CN 1680340 A	12.10.2005
		US 2006041132 A1	23.02.2006
		CN 1200940 C	11.05.2005
		US 7067663 B2	27.06.2006
		US 2007049755 A1	01.03.2007
		RU 2295526 C2	20.03.2007
		AU 2001262876 B2	01.03.2007
		AU 2007200776 A1	15.03.2007
		MX 244376 B	23.03.2007
		NO 324266 B1	17.09.2007
		INMUMNP 200501389 E	15.06.2007
		EP 1299390 B1	13.02.2008
		DE 60132776 E	27.03.2008
		CN 100354268 C	12.12.2007
		ES 2299487 T3	01.06.2008
		TWI 285203 B	11.08.2007
		CN 101143864 A	19.03.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/073749

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 7381828 B2	03.06.2008
		KR 20080003458 A	07.01.2008
		KR 100802884 B1	13.02.2008
		PH 1200101246 B1	19.10.2007
		US 2008234481 A1	25.09.2008
		DE 60132776 T2	12.02.2009
		CA 2641976 A1	06.12.2001
		KR 100814229 B1	17.03.2008
		SK 286845 B6	05.06.2009
		IN 200897 B	02.03.2007
		AU 2007200776 B2	19.11.2009
		CA 2408914 C	29.12.2009
		US 2010004444 A1	07.01.2010
		IN 237747 B	15.01.2010
		AU 2010200461 A1	25.02.2010
		IN 202852 B	13.04.2007
		MY 140938 A	12.02.2010
		CZ 302644 B6	10.08.2011
		CZ 302645 B6	10.08.2011
		US 2011218330 A1	08.09.2011
		AU 2010200461 B2	18.08.2011
		CA 2641976 C	20.03.2012
		CZ 303162 B6	09.05.2012
		JP 4947870 B2	06.06.2012
		PL 211318 B1	31.05.2012
		PL 210375 B1	31.01.2012
		US 8273879 B2	25.09.2012
		PL 212128 B1	31.08.2012

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073749

CONTINUATION: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 498/18 (2006.01) i

C07D 487/04 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2013/073749

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 498/-, C07D 487/-

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))

CNKI, CNPAT, WPI, EPODOC, CNTXT, CA, STN: 替卡格雷, 替格瑞洛, ticagrelor, Rn: 274693-27-5, 220352-38-5, 155855-51-9, 190517-38-5, 274693-26-4, 145783-14-8, 1396317-83-1

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
PX	CN 102659815 A (开原亨泰制药股份有限公司, 等), 12.9 月 2012 (12.09.2012) 参见权利要求第 1-10 项, 说明书全文	1-10
A	CN 102311437 A (北京迈劲医药科技有限公司), 11.1 月 2012 (11.01.2012) 参见权利要求 1	1-10
A	WO 01/92263 A1 (ASTRAZENECA AB), 06.12 月 2001 (06.12.2001) 参见说明书第 1-5 页	1-10

☐ 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

14.6 月 2013 (14.06.2013)

国际检索报告邮寄日期

18.7 月 2013 (18.07.2013)

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

戴年珍

电话号码: (86-10) 82246703

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073749

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102659815 A	12.09.2012	无	
CN 102311437 A	11.01.2012	无	
WO 01/92263 A1	06.12.2001	AU 6287601 A	11.12.2001
		NO 20025719 A	03.02.2003
		EP 1299390 A1	09.04.2003
		KR 20030007828 A	23.01.2003
		CZ 20023919 A3	14.05.2003
		BR 0111319 A	03.06.2003
		SK 16832002 A3	03.06.2003
		US 2003148888 A1	07.08.2003
		CN 1432017 A	23.07.2003
		JP 2003535093 A	25.11.2003
		HU 0302345 A2	28.11.2003
		MXPA 02011793 A	01.03.2003
		ZA 200209068 A	25.02.2004
		NZ 522637 A	24.09.2004
		INMUMNP 200201610 E	11.12.2004
		INMUMNP 200201611 E	11.12.2004
		CN 1680340 A	12.10.2005
		US 2006041132 A1	23.02.2006
		CN 1200940 C	11.05.2005
		US 7067663 B2	27.06.2006
		US 2007049755 A1	01.03.2007
		RU 2295526 C2	20.03.2007
		AU 2001262876 B2	01.03.2007
		AU 2007200776 A1	15.03.2007
		MX 244376 B	23.03.2007
		NO 324266 B1	17.09.2007
		INMUMNP 200501389 E	15.06.2007
		EP 1299390 B1	13.02.2008
		DE 60132776 E	27.03.2008
		CN 100354268 C	12.12.2007
		ES 2299487 T3	01.06.2008
		TWI 285203 B	11.08.2007
		CN 101143864 A	19.03.2008

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/073749

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
		US 7381828 B2	03.06.2008
		KR 20080003458 A	07.01.2008
		KR 100802884 B1	13.02.2008
		PH 1200101246 B1	19.10.2007
		US 2008234481 A1	25.09.2008
		DE 60132776 T2	12.02.2009
		CA 2641976 A1	06.12.2001
		KR 100814229 B1	17.03.2008
		SK 286845 B6	05.06.2009
		IN 200897 B	02.03.2007
		AU 2007200776 B2	19.11.2009
		CA 2408914 C	29.12.2009
		US 2010004444 A1	07.01.2010
		IN 237747 B	15.01.2010
		AU 2010200461 A1	25.02.2010
		IN 202852 B	13.04.2007
		MY 140938 A	12.02.2010
		CZ 302644 B6	10.08.2011
		CZ 302645 B6	10.08.2011
		US 2011218330 A1	08.09.2011
		AU 2010200461 B2	18.08.2011
		CA 2641976 C	20.03.2012
		CZ 303162 B6	09.05.2012
		JP 4947870 B2	06.06.2012
		PL 211318 B1	31.05.2012
		PL 210375 B1	31.01.2012
		US 8273879 B2	25.09.2012
		PL 212128 B1	31.08.2012

续：主题的分类

C07D 498/18 (2006.01) i

C07D 487/04 (2006.01) i