

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96127556

※申請日期：96.7.27

※IPC 分類：C07C 67/143 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07C 67/16 (2006.01)

製備中間物之化學方法

CHEMICAL PROCESS FOR PREPARATION OF INTERMEDIATES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 珍-保羅 狄強希

DEJONGHE, JEAN-PAUL

2. 柯恩 皮特斯

PEETERS, KOEN

3. 瑪克 雷納德

RENARD, MARC

國 籍：(中文/英文)

1. 比利時 BELGIUM

2. 比利時 BELGIUM

3. 比利時 BELGIUM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2006年08月05日；0615619.4

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用作醫藥中間物之化合物，製備該等中間物之方法，用於該等方法中之中間物，及該等中間物在製備醫藥品中之用途。特定而言，本發明係關於對映異構純之反式環丙烷羧酸衍生物，製備該等羧酸衍生物之方法及其在製備醫藥品中之用途。

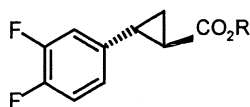
【先前技術】

化合物 $[1S-(1\alpha,2\alpha,3\beta(1S^*,2R^*),5\beta)]-3-[7-[2-(3,4-二氟苯基)-環丙基]胺基]-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘓啶-3-基)-5-(2-羥乙氧基)-環戊烷-1,2-二醇$ (化合物A) 及其類似化合物係揭示於 WO 00/34283 及 WO 99/05143 中。該等化合物係揭示為 P_{2T} (目前通常係指 P_2Y_{12}) 受體拮抗劑。該等拮抗劑尤其可用作血小板活化、凝集或去粒之抑制劑。

現已發現一種製備對映異構純之反式環丙烷羧酸衍生物之有利方法，其可用於製備化合物A。該方法提供下述優點：非對映立體選擇性、對映選擇性、高產率、製造潛能 (例如適合於大規模生產之試劑及程序、無害試劑、較少廢料)。

【發明內容】

根據本發明之第一態樣，提供一種式IV化合物：

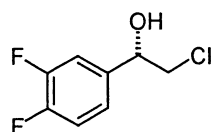


IV

其中R為烷基。

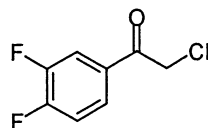
例如，R之合適值包括(1-6C)烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及第三丁基。R之特定值為乙基。

式IV化合物可由式II化合物來製備。



II

根據本發明之另一態樣，提供一種用於自式I化合物製備式II化合物之方法。



I

將式I化合物還原為式II化合物。該還原反應係使用合適還原劑來進行。合適還原劑將包括能夠使得式I化合物中之羰基還原為式II之羥基，且產生對映異構過量之具有式II所示立體化學之式II化合物的各種還原劑。

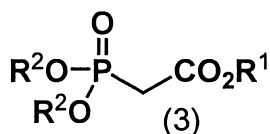
例如，合適條件之實例包括催化還原反應或使用具有對掌性配位基之過渡金屬。

合適還原劑之特定實例為噁唑硼啶，其可藉由將三甲氧基硼烷與S-二苯基脯胺醇混合，繼而添加二甲基硫化硼烷而形成。此操作通常係於諸如甲苯之惰性溶劑中進行。溫

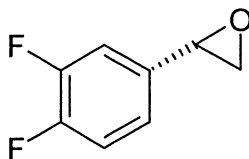
度便利地維持在 25 至 45°C 範圍內之溫度下，例如 35 至 40°C。

以由此形成之還原劑處理式 I 化合物。此操作通常係於諸如甲苯之惰性溶劑中進行。溫度便利地維持在 25 至 45°C 範圍內之溫度下，例如 35 至 40°C。

式 IV 化合物可藉由以下式之化合物：



其中 R^1 及 R^2 係獨立地選自烷基，諸如 (C1-C6) 烷基，處理式 III 化合物來製備：



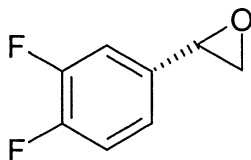
III

較佳試劑為磷醯基乙酸三乙酯。

該反應通常係於諸如甲苯之惰性溶劑中進行。該反應通常於 30 至 80°C 範圍內之溫度下進行，便利地為 40 至 60°C，例如 40°C。該反應可便利地在鹼存在下進行。合適鹼之實例包括氫化鈉及鹼金屬(例如鉀或鈉)醇鹽(例如第三丁醇鹽)。特定實例為第三丁醇鉀及第三丁醇鈉。

式 III 化合物可藉由以諸如鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鈉)之鹼處理式 II 化合物來製備。此操作便利地於諸如水之合適溶劑中進行。

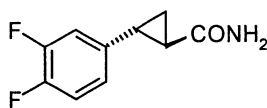
式II化合物可經由式III化合物轉化為式IV化合物，而無需分離式III化合物。



III

在本發明之特定實施例中，藉由以諸如氫化鈉之鹼處理式II化合物而將式II化合物轉化為式IV化合物。此操作通常於諸如甲苯之惰性溶劑中進行。將其以膦鹽基乙酸三乙酯處理。此操作通常於30至80℃範圍內之溫度下進行，便利地為40至60℃，例如40℃。

本發明亦提供一種製備式VII化合物之方法，其包含在合適鹼之存在下以氨處理式IV化合物。合適鹼包括鹼金屬烷醇鹽，諸如甲醇鉀或甲醇鈉。亦可存在諸如甲酸甲酯之試劑。該反應通常於諸如合適溶劑中之醇之合適溶劑中進行。在一實施例中，該反應係於甲苯及甲醇中進行。



VII

式IV化合物可經鹼處理，且隨後經氨處理。在經氨處理期間，該反應較佳處於壓力下。合適壓力之實例為2至10巴。該反應可於高溫下進行，諸如40至70℃，例如在約60℃下。

本發明亦係關於式IV及VII之化合物。

本發明亦提供式II、III或VII之新穎中間物。

【實施方式】

現將參考以下實例進一步闡述本發明。

實例1

2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙酮之製備

於室溫下將三氯化鋁(210.2 g)添加至1,2-二氟苯(200.0 g)中。將所得漿料加熱至50℃，隨後歷經50分鐘添加氯乙醯氯(198.0 g)。將反應混合物再攪拌60分鐘，隨後緩慢添加至冰(786.0 g)、水(196.0 g)及37重量%氫氯酸(297.0 g)之混合物中，在添加期間將溫度保持在低於60℃。添加之後，將反應混合物加熱至60℃且分離各層。將有機層以20 w/v%氯化鈉溶液(200.0 mL)洗滌兩次。藉由真空蒸餾該有機層獲得2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙酮(270.2 g)。

光譜資料：

2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙酮於CDCl₃中，300 MHz下之¹H-NMR

δ (ppm)	H	樣式
4.7	ClCH ₂	S
7.3	Ph H-5	d×d×d×d
7.8	Ph H-6 Ph H-2	M

2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙酮於 $CDCl_3$ 中，75 MHz 下之 ^{13}C -NMR

δ (ppm)	賦值
45.7	$ClCH_2CO$
118.4	Ph C-2及C-5，小 J_{F-C} ，可見光
126.2	Ph C-6，小 J_{F-C} ，可見光
131.6	Ph C-1，小 J_{F-C} ，可見光
149.1-156.3	Ph C-3及C-4，大 J_{F-C} ，可見光
189.3	$ClCH_2COPh$

實例 2

2-氯-1-S-(3,4-二氟苯基)乙醇之製備

於室溫下向S-二苯基膦胺醇(4.7 g)於甲苯(128.6 mL)中之經攪拌溶液中添加三甲氧基硼烷(2.7 g)。在將該混合物於40°C下攪拌90分鐘後，歷經15分鐘添加二甲基硫化硼烷(22.3 g)，同時將溫度維持在35°C與45°C之間。將該混合物於40°C下攪拌60分鐘，隨後歷經120分鐘期間配給2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙酮(70.0 g)於甲苯(184.1 mL)中之溶液，同時將溫度維持在35°C與45°C之間。添加完成後，將反應混合物於40°C下再攪拌60分鐘，隨後冷卻至10°C。歷經20分鐘時間添加甲醇(69.7 g)，同時控制氣體形成且將溫度控制在至高35°C。添加之後，將混合物冷卻至20°C，隨後在此溫度下攪拌30分鐘。隨後於減壓下，在至高45°C下蒸餾所獲得之溶液，直至殘餘甲醇及三甲氧基硼烷少於2重量%。隨後於45至55°C下將所獲得之甲苯中之溶

液以10重量%之HOAc水溶液(280.0 mL)洗滌四次，且將所獲得之水層以甲苯(140.0 mL)反萃取。將兩有機層合併且以水(140.0 mL)洗滌。使所得有機層共沸直至水少於0.4重量%。在以甲苯調節後，獲得2-氯-1-S-(3,4-二氟苯基)乙醇之33重量%溶液(理論產率214.4 g)。

溶液中之產物係藉由質譜分析(EI)來表徵。

M/z	識別
175.6	$M^+ - H_2O$
143.6	$M^+ - CH_2Cl$

實例 3

(1R,2R)-反式2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲酸乙酯之製備

將氫化鈉(13.4 g)懸浮於甲苯(119.9 mL)中且將所得漿料加熱至40℃，隨後歷經60分鐘之時間添加膦鹽基乙酸三乙酯(38.4 g)於甲苯(60.0 mL)中之溶液，同時將溫度保持在40℃與45℃之間。添加完成時，將反應混合物於40℃下再攪拌60分鐘，隨後歷經35分鐘之時間添加90.9 g之2-氯-1-S-(3,4-二氟苯基)乙醇於甲苯中之33重量%溶液，使得溫度至高升至60℃。一旦添加完成，即將所獲得之混合物於60℃下再攪拌14小時，隨後添加水(155.8 mL)且於60℃下分離各相。含有(1R,2R)-反式2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲酸乙酯之甲苯溶液原樣用於下一步驟中。

溶液中之產物係藉由質譜分析(EI)來表徵。

m/z	識別
226.3	M ⁺
198.3	M ⁺ -H ₂ C=CH ₂
180.4	M ⁺ -HOCH ₂ CH ₃
153.7	F ₂ PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ ⁺
127.4	F ₂ Ph ⁺

實例 4

(1R,2R)-反式 2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲醯胺之製備

自 2-氯-1-S-(3,4-二氟苯基)乙醇(30.9 g)起始，如實例 3 中製備(1R,2R)-反式 2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲酸乙酯。將溶劑蒸餾且於室溫下向所得油狀物中添加甲醇(109.0 mL)，甲酸甲酯(7.2 g)及於甲醇中之 30 重量% 甲醇鈉(11.5 g)。將混合物於一封閉反應器中加熱至 60°C，隨後施加 2 巴之 NH₃ 壓力。在 4 小時期間，將溫度保持在 60°C，且將壓力保持在 2 巴，隨後將反應器冷卻至室溫並排氣。將反應混合物加熱至 60°C 及歷經 1 小時配給水(277.2 mL)，將溫度維持在 60°C。將所得溶液冷卻至室溫，隨後過濾且以 1/1 之甲醇/水(69.3 mL)洗滌，隨後以水(49.5 mL)洗滌且最後以 DiPE(49.5 mL)洗滌。將所得晶體於一真空烘箱中在 50°C 下乾燥。

乾燥之後，獲得(1R,2R)-反式 2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲醯胺(22.8 g)。

光譜資料：

(1R,2R)-反式 2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲醯胺之 ¹H NMR

δ (ppm)	H	樣式
1.2	CH(來自 CH ₂)	d×d×d
1.6	CH(來自 CH ₂) 及 CH-CONH ₂	d×d×d
2.5	CH-Ph	d×d×d
5.8	NH ₂	
6.8-7.1	3 × Ph-H	M

(1R,2R)-反式 2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲醯胺之 ¹³C NMR

δ (ppm)	賦值
16.7	CH ₂
25.0	C-CONH ₂ 或 C-Ph
26.1	C-Ph 或 C-CONH ₂
115.3	Ph C-2, ² J _{F-C} : 17.6 Hz
117.6	Ph C-5, ² J _{F-C} : 17.4 Hz
122.7	Ph C-6, ³ J _{F-C} : 6.0 Hz 及 ⁴ J _{F-C} : 3.5
135-155	Ph C-4 及 C-3
174.3	CONH ₂

實例 5

(1R,2S)2-(3,4-二氟苯基)-環丙胺之製備

將 (1R,2R)-反式 2-(3,4-二氟苯基)環丙基甲醯胺 (25.0 g) 與 157.4 g 之 30 重量 % NaOH 溶液混合且加熱至 20-25°C。歷經 30 分鐘時期配給 26 重量 % 之 NaOCl 水溶液 (89.5 g)，同時將溫度維持在低於 33°C。一旦添加完成，即將反應混合物

於 30 至 33°C 下再攪拌 3 小時。隨後將所得混合物加熱至 60°C 且於此溫度下再攪拌 20 分鐘。

在冷卻至 5°C 之後，將反應混合物之 pH 以 37 重量 % 之 HCl(99.1 g)調節直至 pH 為 8.5-9.5。添加 iPrOAc(153.3 mL)及 MeOH(85.0 mL)，繼而添加水(33.8 mL)，在攪拌及傾析之後將各相分離。將所獲得之水層以 iPrOAc 萃取兩次(分別為 75.0 及 55.0 mL)。且將所合併之有機相稀釋至濃度為 5 重量 %。所獲得之溶液含有 (1R,2S)2-(3,4-二氟苯基)-環丙胺(於 360.4 g 溶液中，18.0 g)。

溶液中之產物係藉由質譜分析(APCI)來表徵。

m/z	識別
210.6	$MH^+ + CH_3CN$
169.9	MH^+
153.2	$MH^+ - NH_3$

五、中文發明摘要：

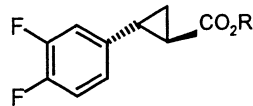
本發明係關於用作醫藥中間物之化合物，製備該等中間物之方法，用於該等方法中之中間物，及該等中間物在製備醫藥品中之用途。特定而言，本發明係關於對映異構純之反式環丙烷羧酸衍生物，製備該等羧酸衍生物之方法及其在製備醫藥品中之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to compounds useful as pharmaceutical intermediates, to processes for preparing said intermediates, to intermediates used in said processes, and to the use of said intermediates in the preparation of pharmaceuticals. In particular, the present invention concerns enantiomerically pure trans-cyclopropane carboxylic acid derivatives, processes for preparing said carboxylic acid derivatives and their use in preparing pharmaceuticals.

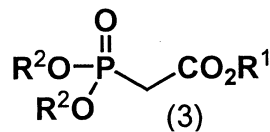
十、申請專利範圍：

1. 一種製備式IV化合物之方法：



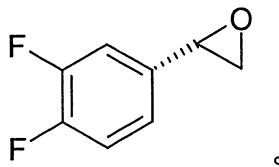
其中R為烷基，

其包含以式3化合物：

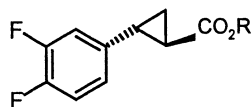


其中R¹及R²係獨立地選自烷基，

處理式III化合物：



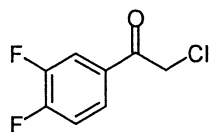
2. 如請求項1之方法，其中該式3化合物係磷鹽基乙酸三乙酯。
3. 如請求項1或2中之方法，其包括製備該式III化合物之步驟，該步驟包含以鹼處理式II化合物。
4. 一種製備式IV化合物之方法：



其中R為烷基，

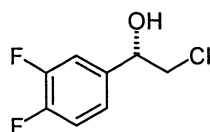
該方法包含：

(a)將式I化合物還原：



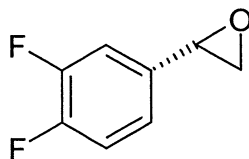
I

以得到式II化合物：



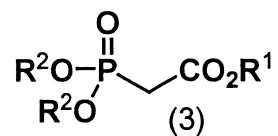
II

(b)以鹼處理該式II化合物以得到式III化合物：



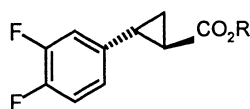
III

(c)以諸如磷醯基乙酸三乙酯之式3化合物處理式III化合物：



其中R¹及R²係獨立地選自烷基。

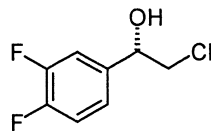
5. 一種製備式IV化合物之方法：



其中R為烷基，

其包含：

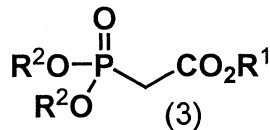
a)藉由以諸如氫化鈉之鹼處理式II化合物而將該式II化合物：



II

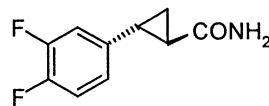
轉化為該式IV化合物；

b)以諸如膦鹽基乙酸三乙酯之式3化合物處理該步驟a)之產物：



其中R¹及R²係獨立地選自烷基。

6. 如請求項1、2、4及5中任一項之方法，其亦包括一將該式IV化合物轉化為式VII化合物之步驟：



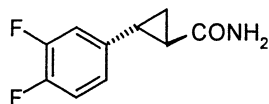
VII。

7. 如請求項6之方法，其中該式IV化合物係於合適鹼存在下經氨處理。

8. 如請求項1、2、4及5中任一項之方法，其中R、R¹及R²係獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及

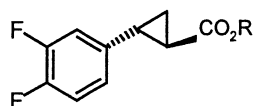
第三丁基。

9. 一種製備式VII化合物之方法：



VII

其包含在合適鹼之存在下以氨處理該式IV化合物：

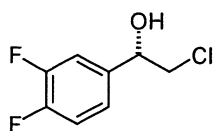


其中R為烷基。

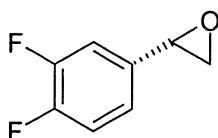
10. 如請求項9之方法，其中該鹼為甲醇鈉。

11. 如請求項9之方法，其中該鹼為甲醇鉀。

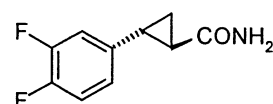
12. 一種式II、III或VII之化合物：



II



III 或



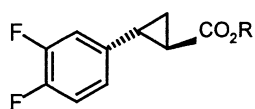
VII

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



IV