



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I808960 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：107103934

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 05 日

(51)Int. Cl. : C07C57/62 (2006.01)

C07C17/093 (2006.01)

C07C67/333 (2006.01)

C07C51/09 (2006.01)

C07C51/38 (2006.01)

C07C23/10 (2006.01)

C07C69/612 (2006.01)

(30)優先權：2017/02/06

歐洲專利局

17154826.6

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司 (瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士(72)發明人：馬克連 里 MCLAREN, LEE (GB) ; 涂 丹尼爾 TO, DANIEL (GB) ; 托佛 大衛
TOVELL, DAVID (GB) ; 阿貝雷 斯戴凡 ABELE, STEFAN (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2013/0196964A1

WO 2014/125408A2

WO 2015/186056A1

審查人員：曾俊豪

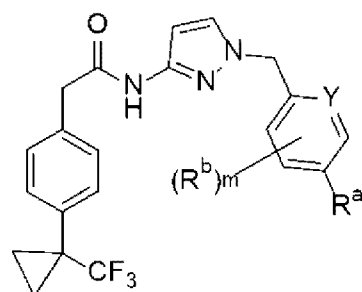
申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 41 頁

(54)名稱

用於合成 1-芳基-1-三氟甲基環丙烷之新穎方法

(57)摘要

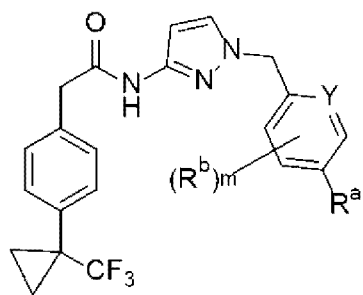
本發明係關於一種用於製備 1-芳基-1-三氟甲基環丙烷之方法，其充當用於製備通式(A)鈣 T 通道阻斷劑之中間體



A

，該等通式(A)鈣 T 通道阻斷劑描述於 WO2015/186056 中。

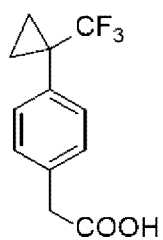
The present invention relates to a process for the manufacturing of 1-aryl-1-trifluoromethylcyclopropanes, which serve as intermediates for the manufacturing of calcium T channel blockers of the general formula (A)



A

which are described in WO2015/186056.

特徵化學式：



I



I808960

【發明摘要】

【中文發明名稱】

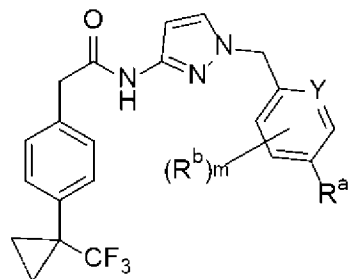
用於合成1-芳基-1-三氟甲基環丙烷之新穎方法

【英文發明名稱】

A NOVEL PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 1-ARYL-1-TRIFLUOROMETHYLCYCLOPROPANES

【中文】

本發明係關於一種用於製備1-芳基-1-三氟甲基環丙烷之方法，其充當用於製備通式(A)鈣T通道阻斷劑之中間體

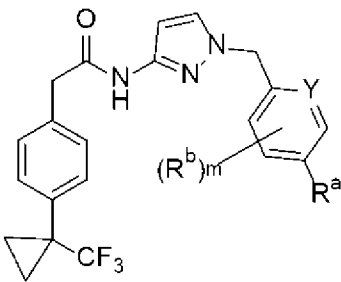


A ,

該等通式(A)鈣T通道阻斷劑描述於WO2015/186056中。

【英文】

The present invention relates to a process for the manufacturing of 1-aryl-1-trifluoromethylcyclopropanes, which serve as intermediates for the manufacturing of calcium T channel blockers of the general formula (A)



A

which are described in WO2015/186056.

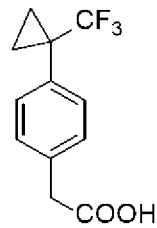
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

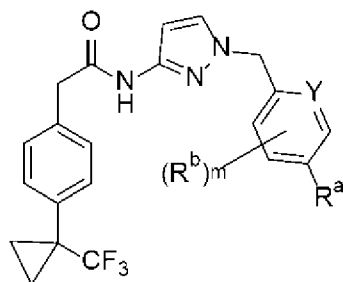
用於合成1-芳基-1-三氟甲基環丙烷之新穎方法

【英文發明名稱】

A NOVEL PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF 1-ARYL-1-TRIFLUOROMETHYLCYCLOPROPANES

【技術領域】

本發明係關於一種用於製備1-芳基-1-三氟甲基環丙烷之方法，其充當用於製備通式(A)鈣T通道阻斷劑之中間體

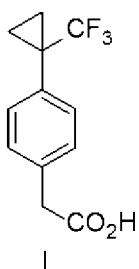


A ,

該等通式(A)鈣T通道阻斷劑描述於WO2015/186056中。

【先前技術】

本發明之目標分子為式(I)苯乙酸

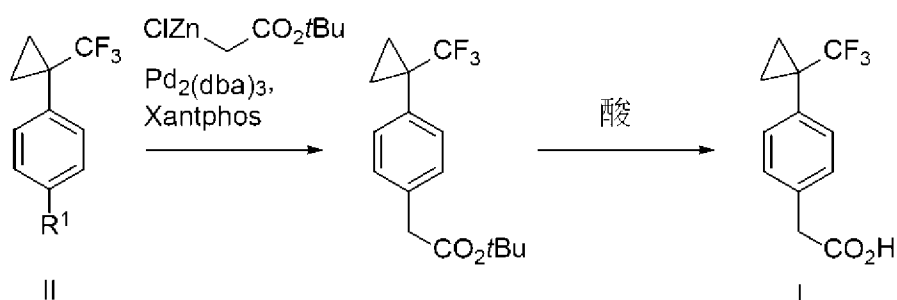


I 。

其在WO2015/186056中由其中R¹為Br之式(II)化合物來生產，這藉由與里克試劑(Rieke reagent)(2-(第三丁氧基)-2-側氧基乙基)氯化鋅(II)進行根岸偶合反應(Negishi coupling)，隨後對第三丁酯進行去保護(參見流

程1)：

流程1：



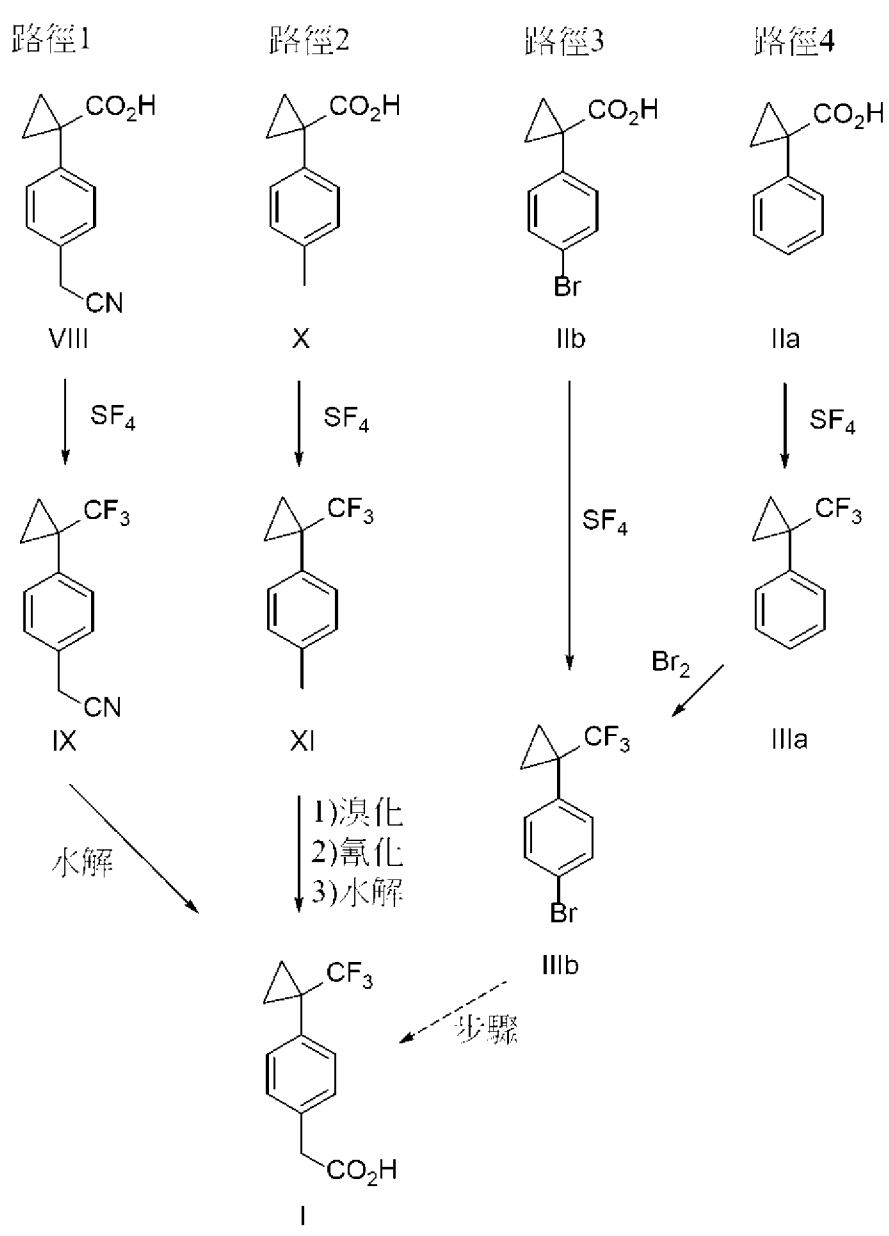
然而，此方法之問題在於，按比例擴大以用於製備更大的量將極其困難且昂貴。

【發明內容】

因此，本發明之目的為提供一種用於製備式(I)化合物之方法，其克服現有技術水平之問題，亦即一種可按比例擴大以便製備所需產物之方法。

可設想數種用於合成式(I)化合物之方法。該等方法應描述為流程2中之1、2、3及4路徑。所有此等方法之共同特性為對適當的羧酸前驅體(VIII)、(X)、(IIa)及(IIb)進行去氧三氟化以便獲得所需的式(IX)、(XI)、(IIIa)及(IIIb)化合物中之三氟甲基。

流程2：



可藉由熟習此項技術者已知之方法合成起始物質(VIII)，起始物質(X)、(IIa)及(IIb)為市售的。因為此等四種基質僅在苯環(氰甲基、Me、Br、H)之4位置處的殘餘物方面不同，亦即在遠離羧酸基團的位置處(6個C原子遠離)，所以當經受SF₄時技術人員將不期望選擇率或轉化率方面的顯著差異。出乎意料地，差異變得廣泛。

基質(VIII)及(X)並未得到任何所需產物。氰甲基衍生物(VIII)與DCM中之SF₄及HF的反應主要得到鹽基氟，且如十倍增加HF負載或延長在100℃下之反應時間之強制反應條件僅引起分解。甲基衍生物(X)與

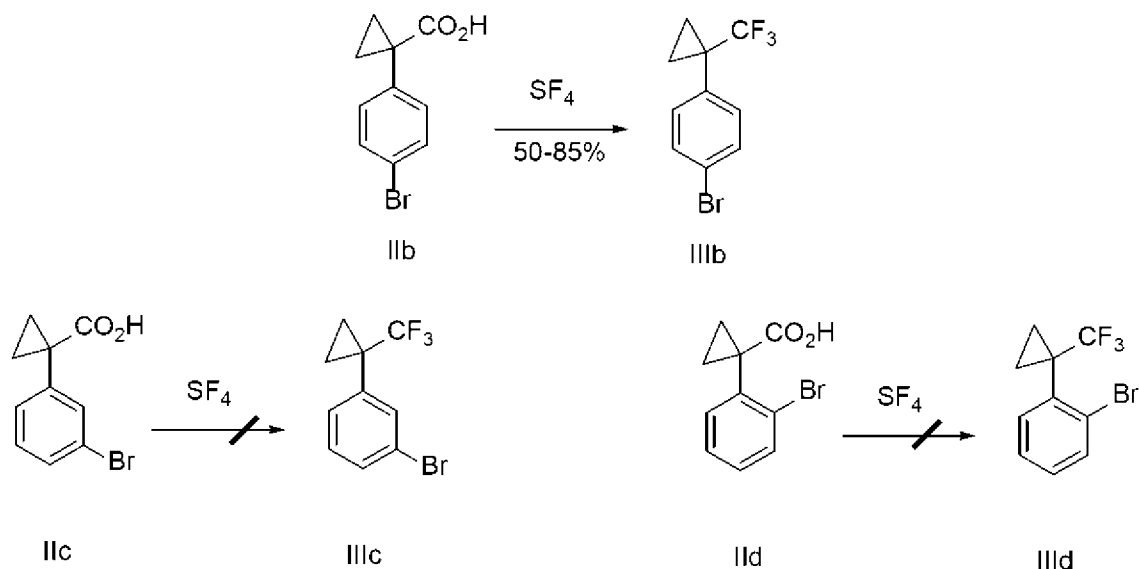
DCM中之 SF_4 及 HF 的反應僅得到醯基氟，且如使用 HF 作為溶劑或延長反應時間之強制條件同樣僅引起分解。

相比之下，溴基衍生物(IIb)在溫和條件下得到轉化成所需三氟甲基產物之50%轉化率。當反應在 100°C 下進行35 h時，觀察到85%轉化率。當使H衍生物(IIa)經受二氯甲烷中之 SF_4 及 HF 的溫和條件時，觀察到意外提高的反應性、選擇率及轉化率。達成完全的轉化率及極佳的選擇率(>90%GC純度)以有利於產物(IIIa)。

僅為特別狹窄的範圍之經苯基取代之環丙烷甲酸工作之條件的非顯而易見性

當比較密切相關之溴基衍生物(IIc)及(IId)時，基質(IIb)對用 SF_4 去氧三氟化成化合物(IIIb)之高反應性甚至更加出乎意料。在後者兩種情況中分離之唯一產物為醯基氟。當反應在更高溫度下或在純 HF 中進行以將醯基氟轉化成所需三氟甲基產物時，醯基氟與分解產物一起分離。熟習此項技術者並未預測到彼等結構上類似之基質之間的該等顯著差異。

流程3：



考慮用於去氧三氟化環丙基甲酸及苯乙酸之先前技術之出乎意料的選擇率

及反應性

基質(IIa)具有a)苯乙酸及b)環丙基甲酸部分。苯乙酸及環丙基甲酸均為非常難以用於SF₄介導的去氧三氟化之基質。

a)出乎意料溫和的條件。用SF₄將苯乙酸轉換成(2,2,2-三氟乙基)苯，55%產率(Dmowski等人，Roczniki Chemii 1974, 48, 1697)。高達90%之更高的產率僅用在4位置處具有例如硝基之拉電子取代基之苯乙酸來實現(Trofymchuk等人，Synthesis 2012, 44, 1974-1976)。更重要地，例如二氫茛-1-甲酸中的苯乙酸之 α 碳原子之單烷基化已產生僅48%之去氧氟化反應產率(Lorentzen等人，J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 2181, SF₄ in hexane, 70°C)；因此將預期用於諸如化合物(IIa)之成對二烷基化的苯乙酸之產率甚至更低。已知推電子基(及可與醯氟中之氟羰基基團共軛之基團，+M效應)去激活醯氟至CF₃基團之步驟，參見Dmowski等人，Roczniki Chemii 1974, 48, 1697 (第1702頁)、Dmowski, Polish J. Chem. 1978, 52, 547 (第554-556頁)及Burmakov等人，J Org. Chem. USSR (英譯版) 1972, 8, 153-154。

因此出乎意料地，使用相當溫和的條件，亦即稀釋條件，得到與苯乙酸相比之化合物(IIa)之完全的轉化率及化合物(IIb)之良好的轉化率。

b)出乎意料溫和的條件。環丙烷甲酸為非常極難以與SF₄反應之基質(Dmowski等人，Roczniki Chemii 1974, 48, 1697)：在120°C下用SF₄持續3 h之情況下產率為6%(2.3-2.5 eq.)，「環丙烷甲酸展現特別低的反應性」(第1701頁)。為得到更高的產率(56%)，必須添加HF (1.5 eq.) (Dmowski等人，Polish J. Chem. 1978, 52, 547)。

其他實例顯示需要用於將環丙基甲酸轉換成CF₃衍生物之惡劣的條

件：

a) Hell等人，J. Fluorine Chem. 2000, 104, 297-301：1-(乙氧羰基)環丙烷-1-甲酸需要純SF₄在60℃下持續21h。甚至在此等劇烈的條件下，獲得中間醯基氟與所需CF₃產物之約1:1混合物。施加用於其他成對二取代的環丙烷甲酸之更溫和的條件僅得到醯基氟。

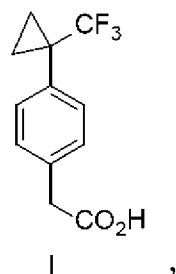
b) Pustovit等人，J. Fluorine Chem. 1994, 69, 225-229：反式-環丙烷-1,2-二甲酸在125℃下在純SF₄ (8 eq.)中反應5 h，中等產率(48%)。

c) Dmowski等人，J. Fluorine Chem. 2000, 102, 141-146：1,1-環丙烷二甲酸需要純SF₄ (6 eq.)在120℃下持續24 h以得到伴以中等產率(59%)之完全的轉化率。

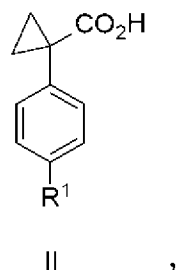
【實施方式】

在下文中，將描述本發明且展示本發明之各種實施例。

1) 在第一實施例中，本發明係關於一種用於製備式(I)化合物之方法

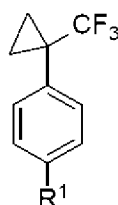


該方法包含使式(II)化合物



其中R¹為H或Br，

與SF₄及HF反應，得到式(III)化合物



III ,

其中 R^1 為H或Br。

2) 在1)之本發明之一個實施例中， R^1 為H。

3) 在1)之本發明之一個實施例中， R^1 為Br。

4) 在1)至3)中任一項之一個實施例中，在選自二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷及甲苯之溶劑中進行式(II)化合物之反應。溶劑之量為1至15 vol。

5) 在一個實施例中，用於1)至4)中任一項之溶劑為二氯甲烷。

6) 在1)至5)中任一項之另一實施例中，相對於起始物質化合物(II)， SF_4 之量為2至10當量。 SF_4 之下限值為2.0、2.3、2.5、2.7、2.8及2.9當量，上限值為10、9、8、7、6、5、4及3.5當量。應理解各下限值可與各上限值組合。因此，應在此揭示所有組合。 SF_4 之較佳量為2.8至3.5當量，特別較佳為2.9至3.2當量，例如3當量。

7) 在1)或4)至6)中任一項之一個實施例中， R^1 為H且HF之量為0.4至2.5當量。HF之下限值為0.4、0.45、0.5及0.8當量。上限值為1.2、1.5、1.7、2.0及2.5當量。應理解各下限值可與各上限值組合。因此，應在此揭示所有組合。HF之量較佳為0.5至1.5當量、更佳為0.8至1.2當量，例如1當量。

此等限值係基於實驗，其已應用於化合物(IIa)與 SF_4 之反應中且應用於作為溶劑之二氯甲烷中。首先，用2.4當量HF進行反應，得到具有雜質之粗物質，該等具有雜質之粗物質需要三次蒸餾以得到充分純度之所需化

合物。在其他實驗中，HF之量減少在0.45至1.03當量範圍內(表1)。出現各種量之HF得到類似純度之產物，但在更低量之HF之情況下分離產率降低。此很可能係由於起始物質相對於在每種情況下為16 h之反應時間之過程具有更低的轉化率。然而，在每種情況下，當使用2.4當量HF時，在相對於三次蒸餾僅需要一次蒸餾之情況下，分離所需產物。

表1顯示在DCM (1 vol)、無水HF、SF₄ (3.0 eq.)、75°C下、持續16 h情況下化合物(IIa)之氟化反應之概述。

表1：

反應	HF量	HF eq.	產率(g) ^{a)} ，(%)
1	170 mL	0.45	1847, 54%
2	200 mL	0.54	2018, 59%
3	300 mL	0.81	2409, 70%
4	400 mL	1.03	2678, 78%

^{a)} 蒸餾之後。

8) 在1)或4)至6)中任一項之一個實施例中，R¹為Br且HF之量為1.5至2.5當量。HF之下限值為1.5、1.7及1.9當量。上限值為2.5、2.3及2.1當量。應理解各下限值可與各上限值組合，因此應在此揭示所有組合。HF之量較佳為1.7至2.3當量、更佳為1.9至2.1當量，例如2當量。

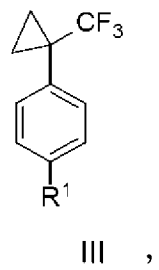
9) 在1)或4)至7)中任一項之一個實施例中，R¹為H且用於去氧三氟化之反應溫度為65°C至85°C、較佳70°C至80°C、更佳73°C至77°C，例如約75°C，其中反應在封閉容器中進行。

10) 在1)、4)至6)或8)中任一項之一個實施例中，R¹為Br且用於去氧三氟化之反應溫度為65°C至110°C、較佳90°C至110°C，例如約100°C，其中反應在封閉容器中進行。

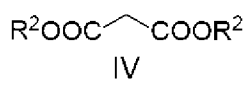
11) 反應時間通常在11至40小時範圍內。在R¹為H情況下，反應時

間較佳為11至21小時，例如約16小時。在R¹為Br情況下，反應時間較佳為30至40小時，例如約35小時。

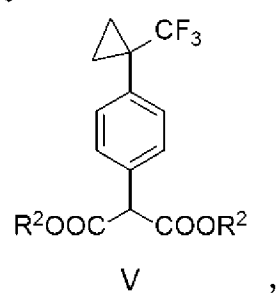
12) 本發明之另一實施例係關於1)至11)中任一項之方法，該方法其進一步包含使式(III)化合物



其中R¹為Br，與



反應，得到式(V)化合物



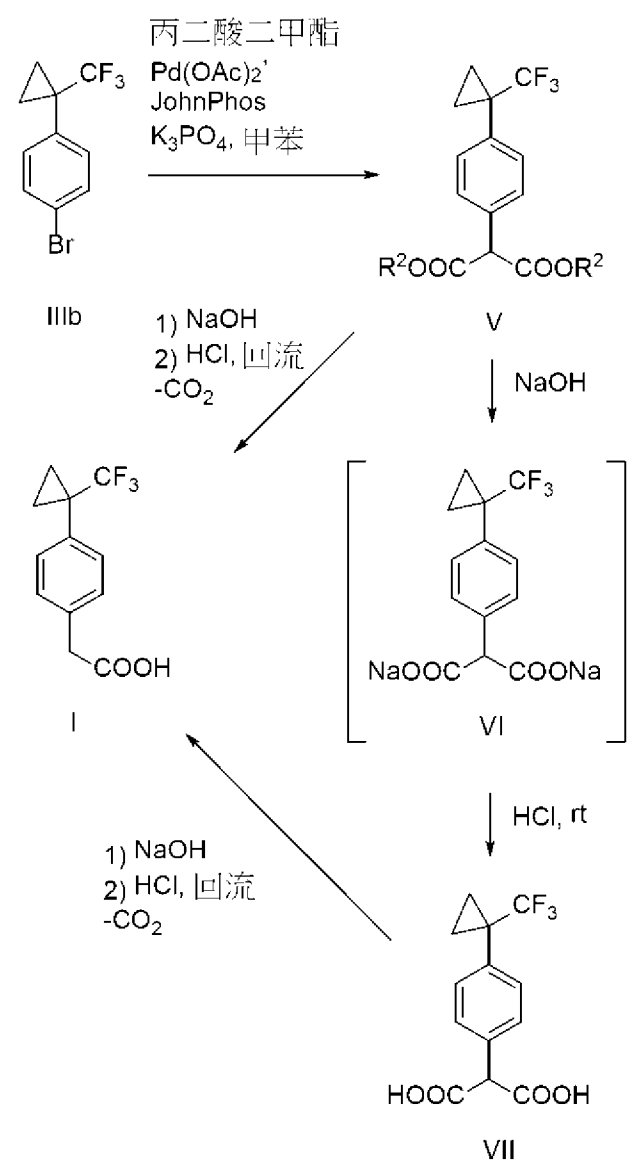
其中R²為甲基、乙基、異丙基、正丁基或苄基。

除丙二酸二烷基酯(IV)以外，反應需要溶劑、K₃PO₄、Pd(OAc)₂及(2-聯苯)二-第三丁基膦(亦稱為JohnPhos)或其他膦配位體。與化合物(III)(1當量)相比，略微過量添加丙二酸二烷基酯，較佳為丙二酸二甲酯，亦即以1.01至1.1當量、較佳1.03至1.07當量、例如1.05當量之量添加丙二酸二烷基酯。添加2至5當量K₃PO₄。K₃PO₄之下限值為2.0、2.3、2.5及2.7當量。上限值為5.0、4.5、4.0、3.5及3.2當量。應理解各下限值可與各上限值組合，因此應在此揭示所有組合。較佳使用約3當量。添加催化量之Pd(OAc)₂，亦即0.01至0.1當量、較佳0.01至0.06當量，例如0.03

當量。以0.02至0.2當量、較佳0.02至0.12當量、例如0.06當量之量添加(2-聯苯)二-第三丁基膦。溶劑可為甲苯、二噁烷、乙腈及其他具有類似沸點之物質，較佳為甲苯。

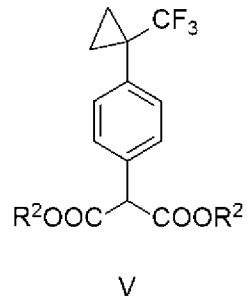
- 13) 在12)之一個實施例中， R^2 為甲基。
- 14) 在本發明之一個實施例中，化合物(V)可分離。
- 15) 在本發明之一個實施例中，化合物(V)用於下一步驟而不進行進一步分離及/或純化，但按原樣使用，用於先前反應之有機溶劑中。

用於將化合物(IIIb)轉換成化合物(I)之方法描繪於 R^2 為甲基之較佳案例之流程4中：



16) 本發明之另一實施例係關於12)至15)中任一項之方法，該方法其進一步包含以下步驟a或b中之一者：

a) 該式(V)化合物



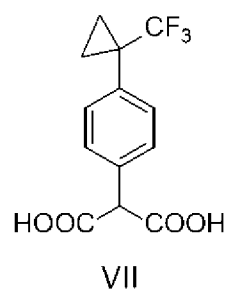
其中R²為甲基、乙基、異丙基、正丁基或苄基(較佳甲基)，

a1)用NaOH溶液處理，隨後

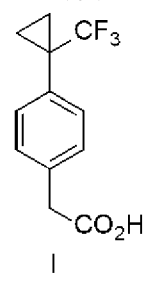
a2)在75-100℃下用HCl處理；或

b) 該式(V)化合物，其中R²為甲基、乙基、異丙基、正丁基或苄基(較佳甲基)，

b1)用NaOH溶液處理，隨後在15-30℃下用HCl處理以獲得式(VII)中間產物



b2)隨後在75-100℃下用HCl去羧基以獲得式(I)產物



為獲得所需化合物(I)，本發明包含兩種替代方案。

17) 16)之第一種替代方案使用一鍋水解-去羧基反應。進而，使在諸如甲苯、氯苯、庚烷或二氯甲烷、較佳甲苯之有機溶劑中之化合物(V)(1當量)經受過量的NaOH，較佳32% NaOH水溶液。可替代地，同樣有可能為其他鹼，例如KOH或LiOH。NaOH較佳以2-5 eq.、較佳3.5 eq.之量使用。當甲苯用作有機溶劑時，水解反應在回流溫度下進行，亦即在約100至105°C下。

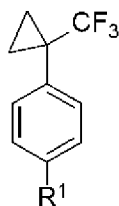
終止水解之後，在水相中收集鹼性pH值例如為pH 14之產物。較佳在去羧基步驟開始之前與甲苯一起進行共蒸發。

用諸如HCl或H₂SO₄、較佳HCl、更佳32% HCl之酸的水溶液進行去羧基。使水相保持酸性，且在有機相中收集產物化合物(I)且乾燥。

18) 根據16)之第二種替代方案，中間酸化化合物(VII)在經受去羧基之前分離。在第一步驟中，化合物(V)溶解於諸如甲苯、氯苯、庚烷或二氯甲烷之有機溶劑中，較佳溶解於甲苯中，且經受水及鹼，較佳NaOH、較佳32% NaOH水溶液。採用呈2-5 eq.、較佳3.5 eq.之量的鹼。水解之後，藉由在15-30°C下添加較佳為HCl、較佳為32%HCl之酸來沈澱酸VII；水相之pH設定成pH 1-2。

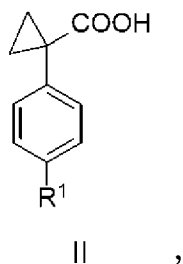
在第二步驟中，藉由在水及NaOH（較佳32%NaOH）中溶解化合物(VII)隨後在較佳包含20% HCl之酸性共沸介質中去羧基來使化合物(VII)經受去羧基以便得到所需產物化合物(I)。

19) 本發明之另一實施例係關於一種用於製備式(III)化合物之方法



III ,

該方法包含使式(II)化合物



其中 R^1 為H或Br，與 SF_4 及HF反應。

其他條件較佳係選自實施例4)至11)中之任一項，不包含實施例1)。

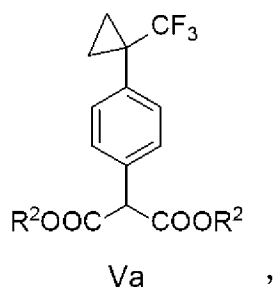
20) 本發明之另一實施例係關於19)之方法，其中二氯甲烷用作溶劑。

21) 本發明之另一實施例係關於實施例19)或20)之方法，其中 SF_4 以2.7至10當量之量、較佳以2.8至3.5當量之量添加。

22) 本發明之另一實施例係關於實施例19)至21)中任一項之方法，其中 R^1 為H且HF之量為0.4至2.5當量、較佳0.5至1.5當量。

23) 本發明之另一實施例係關於實施例19)至21)中任一項之方法，其中 R^1 為Br且HF之量為1.5至2.5當量、較佳1.7至2.3當量。

24) 本發明之另一實施例係關於式(Va)化合物



其中 R^2 為甲基、乙基、異丙基、正丁基、苄基或H，或該化合物之鹽。

25) 本發明之另一實施例係關於實施例24)之式(Va)化合物，其中 R^2 為H。

26) 本發明之另一實施例係關於實施例24)或25)中任一項之式(Va)化合物或其鹽用於製備如1)中所定義之式(I)化合物或其鹽之方法中的用途。鹽係選自Li⁻、Na⁻、K⁻、Mg⁻、Ca⁻或NR₄⁺鹽，其中R彼此獨立地表示H或(C₁₋₄)烷基。

單獨或組合使用之術語「烷基」係指含有一至四個碳原子之飽和的直鏈或分支鏈烴基。術語「(C_{x-y})烷基」(x及y各自為整數)係指含有x至y個碳原子之如先前所定義之烷基。舉例而言，(C₁₋₄)烷基含有一至四個碳原子。(C₁₋₄)烷基之實例為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、第三丁基及異丁基。較佳為甲基及乙基。最佳為甲基。

本發明因此特別地係關於製備方法、化合物及如實施例1)、19)、24)及26)中之一項中所定義之用途，或係關於此等製備方法、化合物及在考慮其對應的相依性情況下進一步受實施例2)至18)、20)至23)及25)中任一項之特徵限制之用途。詳言之，基於如上文所揭示之不同實施例之相依性，因此以下製備方法、化合物及用途實施例為有可能且期望的，且在此以個性化形式特定地揭示。

1、2+1、3+1、4+1、4+2+1、4+3+1、5+4+1、5+4+2+1、5+4+3+1、6+1、6+2+1、6+3+1、6+4+1、6+4+2+1、6+4+3+1、6+5+4+1、6+5+4+2+1、6+5+4+3+1、7+1、7+4+1、7+4+2+1、7+4+3+1、7+5+4+1、7+5+4+2+1、7+5+4+3+1、7+6+1、7+6+2+1、7+6+3+1、7+6+4+1、7+6+4+2+1、7+6+4+3+1、7+6+5+4+1、7+6+5+4+2+1、7+6+5+4+3+1、8+1、8+4+1、8+4+2+1、8+4+3+1、8+5+4+1、8+5+4+2+1、8+5+4+3+1、8+6+1、8+6+2+1、8+6+3+1、8+6+4+1、8+6+4+2+1、8+6+4+3+1、8+6+5+4+1、8+6+5+4+2+1、

8+6+5+4+3+1 、 9+7+1 、 9+7+4+1 、 9+7+4+2+1 、 9+7+4+3+1 、
 9+7+5+4+1 、 9+7+5+4+2+1 、 9+7+5+4+3+1 、 9+7+6+1 、 9+7+6+2+1 、
 9+7+6+3+1 、 9+7+6+4+1 、 9+7+6+4+2+1 、 9+7+6+4+3+1 、
 9+7+6+5+4+1 、 9+7+6+5+4+2+1 、 9+7+6+5+4+3+1 、 10+8+1 、
 10+8+4+1 、 10+8+4+2+1 、 10+8+4+3+1 、 10+8+5+4+1 、
 10+8+5+4+2+1 、 10+8+5+4+3+1 、 10+8+6+1 、 10+8+6+2+1 、
 10+8+6+3+1 、 10+8+6+4+1 、 10+8+6+4+2+1 、 10+8+6+4+3+1 、
 10+8+6+5+4+1 、 10+8+6+5+4+2+1 、 10+8+6+5+4+3+1 、 11+1 、 12+1 、
 12+2+1 、 12+3+1 、 12+4+1 、 12+4+2+1 、 12+4+3+1 、 12+5+4+1 、
 12+5+4+2+1 、 12+5+4+3+1 、 12+6+1 、 12+6+2+1 、 12+6+3+1 、
 12+6+4+1 、 12+6+4+2+1 、 12+6+4+3+1 、 12+6+5+4+1 、
 12+6+5+4+2+1 、 12+6+5+4+3+1 、 12+7+1 、 12+7+4+1 、 12+7+4+2+1 、
 12+7+4+3+1 、 12+7+5+4+1 、 12+7+5+4+2+1 、 12+7+5+4+3+1 、
 12+7+6+1 、 12+7+6+2+1 、 12+7+6+3+1 、 12+7+6+4+1 、
 12+7+6+4+2+1 、 12+7+6+4+3+1 、 12+7+6+5+4+1 、 12+7+6+5+4+2+1 、
 12+7+6+5+4+3+1 、 12+8+1 、 12+8+4+1 、 12+8+4+2+1 、 12+8+4+3+1 、
 12+8+5+4+1 、 12+8+5+4+2+1 、 12+8+5+4+3+1 、 12+8+6+1 、
 12+8+6+2+1 、 12+8+6+3+1 、 12+8+6+4+1 、 12+8+6+4+2+1 、
 12+8+6+4+3+1 、 12+8+6+5+4+1 、 12+8+6+5+4+2+1 、
 12+8+6+5+4+3+1 、 12+9+7+1 、 12+9+7+4+1 、 12+9+7+4+2+1 、
 12+9+7+4+3+1 、 12+9+7+5+4+1 、 12+9+7+5+4+2+1 、
 12+9+7+5+4+3+1 、 12+9+7+6+1 、 12+9+7+6+2+1 、 12+9+7+6+3+1 、
 12+9+7+6+4+1 、 12+9+7+6+4+2+1 、 12+9+7+6+4+3+1 、

$12+9+7+6+5+4+1$ 、 $12+9+7+6+5+4+2+1$ 、 $12+9+7+6+5+4+3+1$ 、
 $12+10+8+1$ 、 $12+10+8+4+1$ 、 $12+10+8+4+2+1$ 、 $12+10+8+4+3+1$ 、
 $12+10+8+5+4+1$ 、 $12+10+8+5+4+2+1$ 、 $12+10+8+5+4+3+1$ 、
 $12+10+8+6+1$ 、 $12+10+8+6+2+1$ 、 $12+10+8+6+3+1$ 、 $12+10+8+6+4+1$ 、
 $12+10+8+6+4+2+1$ 、 $12+10+8+6+4+3+1$ 、 $12+10+8+6+5+4+1$ 、
 $12+10+8+6+5+4+2+1$ 、 $12+10+8+6+5+4+3+1$ 、 $12+11+1$ 、 $13+12+1$ 、
 $13+12+2+1$ 、 $13+12+3+1$ 、 $13+12+4+1$ 、 $13+12+4+2+1$ 、
 $13+12+4+3+1$ 、 $13+12+5+4+1$ 、 $13+12+5+4+2+1$ 、 $13+12+5+4+3+1$ 、
 $13+12+6+1$ 、 $13+12+6+2+1$ 、 $13+12+6+3+1$ 、 $13+12+6+4+1$ 、
 $13+12+6+4+2+1$ 、 $13+12+6+4+3+1$ 、 $13+12+6+5+4+1$ 、
 $13+12+6+5+4+2+1$ 、 $13+12+6+5+4+3+1$ 、 $13+12+7+1$ 、 $13+12+7+4+1$ 、
 $13+12+7+4+2+1$ 、 $13+12+7+4+3+1$ 、 $13+12+7+5+4+1$ 、
 $13+12+7+5+4+2+1$ 、 $13+12+7+5+4+3+1$ 、 $13+12+7+6+1$ 、
 $13+12+7+6+2+1$ 、 $13+12+7+6+3+1$ 、 $13+12+7+6+4+1$ 、
 $13+12+7+6+4+2+1$ 、 $13+12+7+6+4+3+1$ 、 $13+12+7+6+5+4+1$ 、
 $13+12+7+6+5+4+2+1$ 、 $13+12+7+6+5+4+3+1$ 、 $13+12+8+1$ 、
 $13+12+8+4+1$ 、 $13+12+8+4+2+1$ 、 $13+12+8+4+3+1$ 、 $13+12+8+5+4+1$ 、
 $13+12+8+5+4+2+1$ 、 $13+12+8+5+4+3+1$ 、 $13+12+8+6+1$ 、
 $13+12+8+6+2+1$ 、 $13+12+8+6+3+1$ 、 $13+12+8+6+4+1$ 、
 $13+12+8+6+4+2+1$ 、 $13+12+8+6+4+3+1$ 、 $13+12+8+6+5+4+1$ 、
 $13+12+8+6+5+4+2+1$ 、 $13+12+8+6+5+4+3+1$ 、 $13+12+9+7+1$ 、
 $13+12+9+7+4+1$ 、 $13+12+9+7+4+2+1$ 、 $13+12+9+7+4+3+1$ 、
 $13+12+9+7+5+4+1$ 、 $13+12+9+7+5+4+2+1$ 、 $13+12+9+7+5+4+3+1$ 、

$13+12+9+7+6+1$ 、 $13+12+9+7+6+2+1$ 、 $13+12+9+7+6+3+1$ 、
 $13+12+9+7+6+4+1$ 、 $13+12+9+7+6+4+2+1$ 、 $13+12+9+7+6+4+3+1$ 、
 $13+12+9+7+6+5+4+1$ 、 $13+12+9+7+6+5+4+2+1$ 、
 $13+12+9+7+6+5+4+3+1$ 、 $13+12+10+8+1$ 、 $13+12+10+8+4+1$ 、
 $13+12+10+8+4+2+1$ 、 $13+12+10+8+4+3+1$ 、 $13+12+10+8+5+4+1$ 、
 $13+12+10+8+5+4+2+1$ 、 $13+12+10+8+5+4+3+1$ 、 $13+12+10+8+6+1$ 、
 $13+12+10+8+6+2+1$ 、 $13+12+10+8+6+3+1$ 、 $13+12+10+8+6+4+1$ 、
 $13+12+10+8+6+4+2+1$ 、 $13+12+10+8+6+4+3+1$ 、
 $13+12+10+8+6+5+4+1$ 、 $13+12+10+8+6+5+4+2+1$ 、
 $13+12+10+8+6+5+4+3+1$ 、 $13+12+11+1$ 、 $16+12+1$ 、 $16+12+2+1$ 、
 $16+12+3+1$ 、 $16+12+4+1$ 、 $16+12+4+2+1$ 、 $16+12+4+3+1$ 、
 $16+12+5+4+1$ 、 $16+12+5+4+2+1$ 、 $16+12+5+4+3+1$ 、 $16+12+6+1$ 、
 $16+12+6+2+1$ 、 $16+12+6+3+1$ 、 $16+12+6+4+1$ 、 $16+12+6+4+2+1$ 、
 $16+12+6+4+3+1$ 、 $16+12+6+5+4+1$ 、 $16+12+6+5+4+2+1$ 、
 $16+12+6+5+4+3+1$ 、 $16+12+7+1$ 、 $16+12+7+4+1$ 、 $16+12+7+4+2+1$ 、
 $16+12+7+4+3+1$ 、 $16+12+7+5+4+1$ 、 $16+12+7+5+4+2+1$ 、
 $16+12+7+5+4+3+1$ 、 $16+12+7+6+1$ 、 $16+12+7+6+2+1$ 、
 $16+12+7+6+3+1$ 、 $16+12+7+6+4+1$ 、 $16+12+7+6+4+2+1$ 、
 $16+12+7+6+4+3+1$ 、 $16+12+7+6+5+4+1$ 、 $16+12+7+6+5+4+2+1$ 、
 $16+12+7+6+5+4+3+1$ 、 $16+12+8+1$ 、 $16+12+8+4+1$ 、 $16+12+8+4+2+1$ 、
 $16+12+8+4+3+1$ 、 $16+12+8+5+4+1$ 、 $16+12+8+5+4+2+1$ 、
 $16+12+8+5+4+3+1$ 、 $16+12+8+6+1$ 、 $16+12+8+6+2+1$ 、
 $16+12+8+6+3+1$ 、 $16+12+8+6+4+1$ 、 $16+12+8+6+4+2+1$ 、

$16+12+8+6+4+3+1$ 、 $16+12+8+6+5+4+1$ 、 $16+12+8+6+5+4+2+1$ 、
 $16+12+8+6+5+4+3+1$ 、 $16+12+9+7+1$ 、 $16+12+9+7+4+1$ 、
 $16+12+9+7+4+2+1$ 、 $16+12+9+7+4+3+1$ 、 $16+12+9+7+5+4+1$ 、
 $16+12+9+7+5+4+2+1$ 、 $16+12+9+7+5+4+3+1$ 、 $16+12+9+7+6+1$ 、
 $16+12+9+7+6+2+1$ 、 $16+12+9+7+6+3+1$ 、 $16+12+9+7+6+4+1$ 、
 $16+12+9+7+6+4+2+1$ 、 $16+12+9+7+6+4+3+1$ 、 $16+12+9+7+6+5+4+1$ 、
 $16+12+9+7+6+5+4+2+1$ 、 $16+12+9+7+6+5+4+3+1$ 、 $16+12+10+8+1$ 、
 $16+12+10+8+4+1$ 、 $16+12+10+8+4+2+1$ 、 $16+12+10+8+4+3+1$ 、
 $16+12+10+8+5+4+1$ 、 $16+12+10+8+5+4+2+1$ 、 $16+12+10+8+5+4+3+1$ 、
 $16+12+10+8+6+1$ 、 $16+12+10+8+6+2+1$ 、 $16+12+10+8+6+3+1$ 、
 $16+12+10+8+6+4+1$ 、 $16+12+10+8+6+4+2+1$ 、 $16+12+10+8+6+4+3+1$ 、
 $16+12+10+8+6+5+4+1$ 、 $16+12+10+8+6+5+4+2+1$ 、
 $16+12+10+8+6+5+4+3+1$ 、 $16+12+11+1$ 、 $16+13+12+1$ 、
 $16+13+12+2+1$ 、 $16+13+12+3+1$ 、 $16+13+12+4+1$ 、 $16+13+12+4+2+1$ 、
 $16+13+12+4+3+1$ 、 $16+13+12+5+4+1$ 、 $16+13+12+5+4+2+1$ 、
 $16+13+12+5+4+3+1$ 、 $16+13+12+6+1$ 、 $16+13+12+6+2+1$ 、
 $16+13+12+6+3+1$ 、 $16+13+12+6+4+1$ 、 $16+13+12+6+4+2+1$ 、
 $16+13+12+6+4+3+1$ 、 $16+13+12+6+5+4+1$ 、 $16+13+12+6+5+4+2+1$ 、
 $16+13+12+6+5+4+3+1$ 、 $16+13+12+7+1$ 、 $16+13+12+7+4+1$ 、
 $16+13+12+7+4+2+1$ 、 $16+13+12+7+4+3+1$ 、 $16+13+12+7+5+4+1$ 、
 $16+13+12+7+5+4+2+1$ 、 $16+13+12+7+5+4+3+1$ 、 $16+13+12+7+6+1$ 、
 $16+13+12+7+6+2+1$ 、 $16+13+12+7+6+3+1$ 、 $16+13+12+7+6+4+1$ 、
 $16+13+12+7+6+4+2+1$ 、 $16+13+12+7+6+4+3+1$ 、

16+13+12+7+6+5+4+1 、 16+13+12+7+6+5+4+2+1 、
16+13+12+7+6+5+4+3+1 、 16+13+12+8+1 、 16+13+12+8+4+1 、
16+13+12+8+4+2+1 、 16+13+12+8+4+3+1 、 16+13+12+8+5+4+1 、
16+13+12+8+5+4+2+1 、 16+13+12+8+5+4+3+1 、 16+13+12+8+6+1 、
16+13+12+8+6+2+1 、 16+13+12+8+6+3+1 、 16+13+12+8+6+4+1 、
16+13+12+8+6+4+2+1 、 16+13+12+8+6+4+3+1 、
16+13+12+8+6+5+4+1 、 16+13+12+8+6+5+4+2+1 、
16+13+12+8+6+5+4+3+1 、 16+13+12+9+7+1 、 16+13+12+9+7+4+1 、
16+13+12+9+7+4+2+1 、 16+13+12+9+7+4+3+1 、
16+13+12+9+7+5+4+1 、 16+13+12+9+7+5+4+2+1 、
16+13+12+9+7+5+4+3+1 、 16+13+12+9+7+6+1 、
16+13+12+9+7+6+2+1 、 16+13+12+9+7+6+3+1 、
16+13+12+9+7+6+4+1 、 16+13+12+9+7+6+4+2+1 、
16+13+12+9+7+6+4+3+1 、 16+13+12+9+7+6+5+4+1 、
16+13+12+9+7+6+5+4+2+1 、 16+13+12+9+7+6+5+4+3+1 、
16+13+12+10+8+1 、 16+13+12+10+8+4+1 、 16+13+12+10+8+4+2+1 、
16+13+12+10+8+4+3+1 、 16+13+12+10+8+5+4+1 、
16+13+12+10+8+5+4+2+1 、 16+13+12+10+8+5+4+3+1 、
16+13+12+10+8+6+1 、 16+13+12+10+8+6+2+1 、
16+13+12+10+8+6+3+1 、 16+13+12+10+8+6+4+1 、
16+13+12+10+8+6+4+2+1 、 16+13+12+10+8+6+4+3+1 、
16+13+12+10+8+6+5+4+1 、 16+13+12+10+8+6+5+4+2+1 、
16+13+12+10+8+6+5+4+3+1 、 16+13+12+11+1 、 17+16+12+1 、

17+16+12+2+1 、 17+16+12+3+1 、 17+16+12+4+1 、 17+16+12+4+2+1 、
17+16+12+4+3+1 、 17+16+12+5+4+1 、 17+16+12+5+4+2+1 、
17+16+12+5+4+3+1 、 17+16+12+6+1 、 17+16+12+6+2+1 、
17+16+12+6+3+1 、 17+16+12+6+4+1 、 17+16+12+6+4+2+1 、
17+16+12+6+4+3+1 、 17+16+12+6+5+4+1 、 17+16+12+6+5+4+2+1 、
17+16+12+6+5+4+3+1 、 17+16+12+7+1 、 17+16+12+7+4+1 、
17+16+12+7+4+2+1 、 17+16+12+7+4+3+1 、 17+16+12+7+5+4+1 、
17+16+12+7+5+4+2+1 、 17+16+12+7+5+4+3+1 、 17+16+12+7+6+1 、
17+16+12+7+6+2+1 、 17+16+12+7+6+3+1 、 17+16+12+7+6+4+1 、
17+16+12+7+6+4+2+1 、 17+16+12+7+6+4+3+1 、
17+16+12+7+6+5+4+1 、 17+16+12+7+6+5+4+2+1 、
17+16+12+7+6+5+4+3+1 、 17+16+12+8+1 、 17+16+12+8+4+1 、
17+16+12+8+4+2+1 、 17+16+12+8+4+3+1 、 17+16+12+8+5+4+1 、
17+16+12+8+5+4+2+1 、 17+16+12+8+5+4+3+1 、 17+16+12+8+6+1 、
17+16+12+8+6+2+1 、 17+16+12+8+6+3+1 、 17+16+12+8+6+4+1 、
17+16+12+8+6+4+2+1 、 17+16+12+8+6+4+3+1 、
17+16+12+8+6+5+4+1 、 17+16+12+8+6+5+4+2+1 、
17+16+12+8+6+5+4+3+1 、 17+16+12+9+7+1 、 17+16+12+9+7+4+1 、
17+16+12+9+7+4+2+1 、 17+16+12+9+7+4+3+1 、
17+16+12+9+7+5+4+1 、 17+16+12+9+7+5+4+2+1 、
17+16+12+9+7+5+4+3+1 、 17+16+12+9+7+6+1 、
17+16+12+9+7+6+2+1 、 17+16+12+9+7+6+3+1 、
17+16+12+9+7+6+4+1 、 17+16+12+9+7+6+4+2+1 、

17+16+12+9+7+6+4+3+1 、 17+16+12+9+7+6+5+4+1 、
17+16+12+9+7+6+5+4+2+1 、 17+16+12+9+7+6+5+4+3+1 、
17+16+12+10+8+1 、 17+16+12+10+8+4+1 、 17+16+12+10+8+4+2+1 、
17+16+12+10+8+4+3+1 、 17+16+12+10+8+5+4+1 、
17+16+12+10+8+5+4+2+1 、 17+16+12+10+8+5+4+3+1 、
17+16+12+10+8+6+1 、 17+16+12+10+8+6+2+1 、
17+16+12+10+8+6+3+1 、 17+16+12+10+8+6+4+1 、
17+16+12+10+8+6+4+2+1 、 17+16+12+10+8+6+4+3+1 、
17+16+12+10+8+6+5+4+1 、 17+16+12+10+8+6+5+4+2+1 、
17+16+12+10+8+6+5+4+3+1 、 17+16+12+11+1 、 17+16+13+12+1 、
17+16+13+12+2+1 、 17+16+13+12+3+1 、 17+16+13+12+4+1 、
17+16+13+12+4+2+1 、 17+16+13+12+4+3+1 、 17+16+13+12+5+4+1 、
17+16+13+12+5+4+2+1 、 17+16+13+12+5+4+3+1 、
17+16+13+12+6+1 、 17+16+13+12+6+2+1 、 17+16+13+12+6+3+1 、
17+16+13+12+6+4+1 、 17+16+13+12+6+4+2+1 、
17+16+13+12+6+4+3+1 、 17+16+13+12+6+5+4+1 、
17+16+13+12+6+5+4+2+1 、 17+16+13+12+6+5+4+3+1 、
17+16+13+12+7+1 、 17+16+13+12+7+4+1 、 17+16+13+12+7+4+2+1 、
17+16+13+12+7+4+3+1 、 17+16+13+12+7+5+4+1 、
17+16+13+12+7+5+4+2+1 、 17+16+13+12+7+5+4+3+1 、
17+16+13+12+7+6+1 、 17+16+13+12+7+6+2+1 、
17+16+13+12+7+6+3+1 、 17+16+13+12+7+6+4+1 、
17+16+13+12+7+6+4+2+1 、 17+16+13+12+7+6+4+3+1 、

17+16+13+12+7+6+5+4+1 、 17+16+13+12+7+6+5+4+2+1 、
17+16+13+12+7+6+5+4+3+1 、 17+16+13+12+8+1 、
17+16+13+12+8+4+1 、 17+16+13+12+8+4+2+1 、
17+16+13+12+8+4+3+1 、 17+16+13+12+8+5+4+1 、
17+16+13+12+8+5+4+2+1 、 17+16+13+12+8+5+4+3+1 、
17+16+13+12+8+6+1 、 17+16+13+12+8+6+2+1 、
17+16+13+12+8+6+3+1 、 17+16+13+12+8+6+4+1 、
17+16+13+12+8+6+4+2+1 、 17+16+13+12+8+6+4+3+1 、
17+16+13+12+8+6+5+4+1 、 17+16+13+12+8+6+5+4+2+1 、
17+16+13+12+8+6+5+4+3+1 、 17+16+13+12+9+7+1 、
17+16+13+12+9+7+4+1 、 17+16+13+12+9+7+4+2+1 、
17+16+13+12+9+7+4+3+1 、 17+16+13+12+9+7+5+4+1 、
17+16+13+12+9+7+5+4+2+1 、 17+16+13+12+9+7+5+4+3+1 、
17+16+13+12+9+7+6+1 、 17+16+13+12+9+7+6+2+1 、
17+16+13+12+9+7+6+3+1 、 17+16+13+12+9+7+6+4+1 、
17+16+13+12+9+7+6+4+2+1 、 17+16+13+12+9+7+6+4+3+1 、
17+16+13+12+9+7+6+5+4+1 、 17+16+13+12+9+7+6+5+4+2+1 、
17+16+13+12+9+7+6+5+4+3+1 、 17+16+13+12+10+8+1 、
17+16+13+12+10+8+4+1 、 17+16+13+12+10+8+4+2+1 、
17+16+13+12+10+8+4+3+1 、 17+16+13+12+10+8+5+4+1 、
17+16+13+12+10+8+5+4+2+1 、 17+16+13+12+10+8+5+4+3+1 、
17+16+13+12+10+8+6+1 、 17+16+13+12+10+8+6+2+1 、
17+16+13+12+10+8+6+3+1 、 17+16+13+12+10+8+6+4+1 、

$17+16+13+12+10+8+6+4+2+1$ 、 $17+16+13+12+10+8+6+4+3+1$ 、
 $17+16+13+12+10+8+6+5+4+1$ 、 $17+16+13+12+10+8+6+5+4+2+1$ 、
 $17+16+13+12+10+8+6+5+4+3+1$ 、 $17+16+13+12+11+1$ 、 $18+16+12+1$ 、
 $18+16+12+2+1$ 、 $18+16+12+3+1$ 、 $18+16+12+4+1$ 、 $18+16+12+4+2+1$ 、
 $18+16+12+4+3+1$ 、 $18+16+12+5+4+1$ 、 $18+16+12+5+4+2+1$ 、
 $18+16+12+5+4+3+1$ 、 $18+16+12+6+1$ 、 $18+16+12+6+2+1$ 、
 $18+16+12+6+3+1$ 、 $18+16+12+6+4+1$ 、 $18+16+12+6+4+2+1$ 、
 $18+16+12+6+4+3+1$ 、 $18+16+12+6+5+4+1$ 、 $18+16+12+6+5+4+2+1$ 、
 $18+16+12+6+5+4+3+1$ 、 $18+16+12+7+1$ 、 $18+16+12+7+4+1$ 、
 $18+16+12+7+4+2+1$ 、 $18+16+12+7+4+3+1$ 、 $18+16+12+7+5+4+1$ 、
 $18+16+12+7+5+4+2+1$ 、 $18+16+12+7+5+4+3+1$ 、 $18+16+12+7+6+1$ 、
 $18+16+12+7+6+2+1$ 、 $18+16+12+7+6+3+1$ 、 $18+16+12+7+6+4+1$ 、
 $18+16+12+7+6+4+2+1$ 、 $18+16+12+7+6+4+3+1$ 、
 $18+16+12+7+6+5+4+1$ 、 $18+16+12+7+6+5+4+2+1$ 、
 $18+16+12+7+6+5+4+3+1$ 、 $18+16+12+8+1$ 、 $18+16+12+8+4+1$ 、
 $18+16+12+8+4+2+1$ 、 $18+16+12+8+4+3+1$ 、 $18+16+12+8+5+4+1$ 、
 $18+16+12+8+5+4+2+1$ 、 $18+16+12+8+5+4+3+1$ 、 $18+16+12+8+6+1$ 、
 $18+16+12+8+6+2+1$ 、 $18+16+12+8+6+3+1$ 、 $18+16+12+8+6+4+1$ 、
 $18+16+12+8+6+4+2+1$ 、 $18+16+12+8+6+4+3+1$ 、
 $18+16+12+8+6+5+4+1$ 、 $18+16+12+8+6+5+4+2+1$ 、
 $18+16+12+8+6+5+4+3+1$ 、 $18+16+12+9+7+1$ 、 $18+16+12+9+7+4+1$ 、
 $18+16+12+9+7+4+2+1$ 、 $18+16+12+9+7+4+3+1$ 、
 $18+16+12+9+7+5+4+1$ 、 $18+16+12+9+7+5+4+2+1$ 、

18+16+12+9+7+5+4+3+1 、 18+16+12+9+7+6+1 、
18+16+12+9+7+6+2+1 、 18+16+12+9+7+6+3+1 、
18+16+12+9+7+6+4+1 、 18+16+12+9+7+6+4+2+1 、
18+16+12+9+7+6+4+3+1 、 18+16+12+9+7+6+5+4+1 、
18+16+12+9+7+6+5+4+2+1 、 18+16+12+9+7+6+5+4+3+1 、
18+16+12+10+8+1 、 18+16+12+10+8+4+1 、 18+16+12+10+8+4+2+1 、
18+16+12+10+8+4+3+1 、 18+16+12+10+8+5+4+1 、
18+16+12+10+8+5+4+2+1 、 18+16+12+10+8+5+4+3+1 、
18+16+12+10+8+6+1 、 18+16+12+10+8+6+2+1 、
18+16+12+10+8+6+3+1 、 18+16+12+10+8+6+4+1 、
18+16+12+10+8+6+4+2+1 、 18+16+12+10+8+6+4+3+1 、
18+16+12+10+8+6+5+4+1 、 18+16+12+10+8+6+5+4+2+1 、
18+16+12+10+8+6+5+4+3+1 、 18+16+12+11+1 、 18+16+13+12+1 、
18+16+13+12+2+1 、 18+16+13+12+3+1 、 18+16+13+12+4+1 、
18+16+13+12+4+2+1 、 18+16+13+12+4+3+1 、 18+16+13+12+5+4+1 、
18+16+13+12+5+4+2+1 、 18+16+13+12+5+4+3+1 、
18+16+13+12+6+1 、 18+16+13+12+6+2+1 、 18+16+13+12+6+3+1 、
18+16+13+12+6+4+1 、 18+16+13+12+6+4+2+1 、
18+16+13+12+6+4+3+1 、 18+16+13+12+6+5+4+1 、
18+16+13+12+6+5+4+2+1 、 18+16+13+12+6+5+4+3+1 、
18+16+13+12+7+1 、 18+16+13+12+7+4+1 、 18+16+13+12+7+4+2+1 、
18+16+13+12+7+4+3+1 、 18+16+13+12+7+5+4+1 、
18+16+13+12+7+5+4+2+1 、 18+16+13+12+7+5+4+3+1 、

18+16+13+12+7+6+1	、	18+16+13+12+7+6+2+1	、
18+16+13+12+7+6+3+1	、	18+16+13+12+7+6+4+1	、
18+16+13+12+7+6+4+2+1	、	18+16+13+12+7+6+4+3+1	、
18+16+13+12+7+6+5+4+1	、	18+16+13+12+7+6+5+4+2+1	、
18+16+13+12+7+6+5+4+3+1	、	18+16+13+12+8+1	、
18+16+13+12+8+4+1	、	18+16+13+12+8+4+2+1	、
18+16+13+12+8+4+3+1	、	18+16+13+12+8+5+4+1	、
18+16+13+12+8+5+4+2+1	、	18+16+13+12+8+5+4+3+1	、
18+16+13+12+8+6+1	、	18+16+13+12+8+6+2+1	、
18+16+13+12+8+6+3+1	、	18+16+13+12+8+6+4+1	、
18+16+13+12+8+6+4+2+1	、	18+16+13+12+8+6+4+3+1	、
18+16+13+12+8+6+5+4+1	、	18+16+13+12+8+6+5+4+2+1	、
18+16+13+12+8+6+5+4+3+1	、	18+16+13+12+9+7+1	、
18+16+13+12+9+7+4+1	、	18+16+13+12+9+7+4+2+1	、
18+16+13+12+9+7+4+3+1	、	18+16+13+12+9+7+5+4+1	、
18+16+13+12+9+7+5+4+2+1	、	18+16+13+12+9+7+5+4+3+1	、
18+16+13+12+9+7+6+1	、	18+16+13+12+9+7+6+2+1	、
18+16+13+12+9+7+6+3+1	、	18+16+13+12+9+7+6+4+1	、
18+16+13+12+9+7+6+4+2+1	、	18+16+13+12+9+7+6+4+3+1	、
18+16+13+12+9+7+6+5+4+1	、	18+16+13+12+9+7+6+5+4+2+1	、
18+16+13+12+9+7+6+5+4+3+1	、	18+16+13+12+10+8+1	、
18+16+13+12+10+8+4+1	、	18+16+13+12+10+8+4+2+1	、
18+16+13+12+10+8+4+3+1	、	18+16+13+12+10+8+5+4+1	、

18+16+13+12+10+8+5+4+2+1 、 18+16+13+12+10+8+5+4+3+1 、
18+16+13+12+10+8+6+1 、 18+16+13+12+10+8+6+2+1 、
18+16+13+12+10+8+6+3+1 、 18+16+13+12+10+8+6+4+1 、
18+16+13+12+10+8+6+4+2+1 、 18+16+13+12+10+8+6+4+3+1 、
18+16+13+12+10+8+6+5+4+1 、 18+16+13+12+10+8+6+5+4+2+1 、
18+16+13+12+10+8+6+5+4+3+1 、 18+16+13+12+11+1 、 19 、 20+19 、
21+19 、 21+20+19 、 22+19 、 22+20+19 、 22+21+19 、 22+21+20+19 、
23+19 、 23+20+19 、 23+21+19 、 23+21+20+19 、 24 、 25+24 、 26 ；

在以上列表中，數字係指根據相依性上文所提供實施例編號而定的實施例，而「+」指與另一實施例之相關性。不同的個性化實施例藉由頓號來分離。換言之，例如「4+2+1」係指實施例4)依附於實施例2)、依附於實施例1)，亦即實施例「4+2+1」對應於進一步受實施例2)及4)之特性限制之實施例1)。

本文所使用的縮寫及術語

縮寫：

本說明書及實例通篇使用以下縮寫：

Ac	乙醯基
aq	水性
bp	沸點
DCM	二氯甲烷
eq.	當量
ET	外部溫度
GC	氣相層析法

h	小時
IPC	製程中控制
IT	內部溫度
JohnPhos	(2-聯苯)二-第三丁基膦
LC-MS	液相層析-質譜
min	分鐘
MS	質譜
MTBE	第三丁基甲醚
NMR	核磁共振
org.	有機
rpm	轉/分鐘
rt	室溫
% a/a	藉由面積比率測定之百分比
TFA	三氟乙酸
vol	1 vol意指每1 kg參考起始物質1 L溶劑
wt	1 wt意指每1 kg參考起始物質1 kg試劑

LC-MS方法

柱：Waters XBridge C18，4.6×30mm，2.5 mm

波長：210 nm

組成溶析液：乙腈/水7:3，0.240 mL/min

注入體積：1.00 mL

流量：4.5 mL/min

溶析液A：水0.04% TFA

溶析液B：乙腈

梯度：0.00-0.01 min：5% B，1.00-1.45 min：95% B，1.55-1.60 min：5% B

實驗部分

1. 1-(三氟甲基)環丙基)苯IIIa

將1-苯基-1-環丙烷甲酸(1.0 eq.) (市售，Acros，第17068號)載入15 L不鏽鋼高壓釜中。在5 L聚丙烯瓶中製備二氯甲烷(1 vol)與無水氟化氫(1eq.)之混合物且轉移至高壓釜中。將SF₄ (3.0 eq.)加壓至容器中且加熱至75℃後持續16 h。當冷卻時，排出揮發物經過濃縮的氫氧化鉀洗滌器且將內容物轉移至20 L具有冰的容器中。用加壓的二氯甲烷(0.5 vol)洗掉容器。接著用50%氫氧化鉀溶液(5 vol)謹慎地鹼化該溶液且保持溫度低於25℃。分離混合物且用二氯甲烷(2×1 vol)萃取水層。將合併的有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在50℃及大氣壓下濃縮，得到含有36%二氯甲烷之呈褐色液體之粗物質(藉由¹H NMR譜)。藉由在bp 78-80℃及30 mmHg下蒸餾來純化產物，得到78%產率的所需產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.01-1.15 (m, 2 H), 1.33-1.56 (m, 2 H), 7.28-7.79 (m, 5 H)；¹⁹F NMR (300 MHz) δ: 3.05。

2. 1-溴基-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯IIIb

將1-(4-溴基-苯基)環丙烷甲酸(1 eq.) (市售，Matrix Scientific，第82869號)置放於高壓釜中。依序添加無水HF (2 eq.)與二氯甲烷(2 vol)之混合物及SF₄ (3 eq.)。隨後將容器加熱至100℃後持續35 h。使反應物冷卻至室溫，使揮發物穿過氫氧化物洗滌器且將容器內容物轉移至5 L具有冰(1 vol)的容器中且用二氯甲烷(0.5 vol)洗滌。用碳酸氫鉀溶液謹慎地鹼

化該溶液。一旦溶液達到pH 8，則分離混合物且用二氯甲烷(2×1 vol)萃取水層。將合併的有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在大氣壓下濃縮。藉由在85℃及1 mmHg下蒸餾來純化粗產物，得到呈淡黃色液體之所需產物(藉由¹H NMR及GC分析之58%，>95%)。分析性資料對應於彼等公開的資料(ACS Medicinal Chemistry Letters, 2013, 4, 514-516)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.01-1.05 (m, 2 H), 1.36-1.41 (m, 2 H), 7.33-7.39 (m, 2 H), 7.48-7.51 (m, 2 H)。

3. 1-甲基-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯XI

將1-(對甲苯基)環丙烷甲酸(1 eq.) (市售，Acros，第17070號)置放於高壓釜中。依序添加無水HF (2 eq.)與二氯甲烷(2 vol)之混合物及SF₄ (3 eq.)。隨後將容器加熱至100℃後持續72 h。使反應物冷卻至室溫，使揮發物穿過氫氧化物洗滌器且將容器內容物轉移至5 L具有冰(1 vol)的容器中且用二氯甲烷(0.5 vol)洗滌。觀察到大量黑色焦油。用碳酸氫鉀溶液謹慎地鹼化混合物。一旦溶液達到pH 8，則分離混合物且用二氯甲烷(2×1 vol)萃取水層。將合併的有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在大氣壓下蒸餾。¹H及¹⁹F NMR顯示無所需產物，主要為分解產物。

4. 2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)乙腈IX

藉由熟習此項技術者已知之方法由1-(對甲苯基)環丙烷甲酸製備1-(4-(氰甲基)苯基)環丙烷-1-甲酸(VIII)。

攪拌1-(4-(氰甲基)苯基)環丙烷-1-甲酸(VIII) (20 g，1 eq.)及二氯甲烷(1 vol)之溶液且添加無水HF (2 eq.)。將250 ml高壓釜抽成真空且在真空下將溶液轉移至高壓釜中。在氫氣壓力下添加SF₄ (3 eq.)且將反應加熱至75℃後持續16 h。使反應物冷卻至室溫，轉移至5 L具有冰(1 vol)的容

器中且用二氯甲烷(0.5 vol)洗滌。用碳酸氫鉀溶液謹慎地鹼化混合物。一旦溶液達到pH 8，則分離混合物且用二氯甲烷(2×1 vol)萃取水層。將合併的有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在大氣壓下濃縮，得到焦油狀物質。¹H及¹⁹F NMR顯示無所需產物，主要為鹽基氟。

5. 1-溴基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯IIIc

5.1 1-(3-溴基-苯基)環丙烷-1-甲腈

將3-溴基苯基乙腈(1 eq.)、1-溴基-2-氯乙烷(1.5 eq.)及氯化苄基三乙銨(0.08 eq.)置放於5 L 3頸圓底燒瓶中且攪拌15 min。歷經30 min添加50%氫氧化鈉水溶液(6 eq.)。在60℃下加熱反應物16 h。IPC顯示100%完成。使反應物冷卻至室溫且添加水(3.3 vol)及CH₂Cl₂ (3.3 vol)且分離各層。進一步用CH₂Cl₂ (3.3 vol)萃取水層且用水(3.3 vol)、1 M HCl (3.3 vol)及鹽水(3.3 vol)洗滌合併的有機物。將有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下濃縮。藉由蒸餾來純化粗產物，得到潔淨產物(95-97%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.36-1.51 (m, 2 H), 1.70-1.85 (m, 2 H), 7.22-7.29 (m, 2 H), 7.41-7.48 (m, 2 H)。

5.2 1-(3-溴基-苯基)環丙烷-1-甲酸

將1-(3-溴基-苯基)環丙烷-1-甲腈(1 eq.)、氫氧化鋰(2 eq.)及水(6.0 vol)置放於5 L 3頸圓底燒瓶中。在回流(110℃)下加熱反應物16小時。使反應物冷卻至室溫且用水(5 vol)稀釋。用CH₂Cl₂ (2×3 vol)洗滌水溶液且接著使用濃HCl (約1 vol)將水溶液酸化至pH 3。隨後，使此水溶液經MTBE (2×3 vol)萃取，乾燥(MgSO₄)，過濾且在減壓下濃縮，得到白色結晶狀粉末(約92%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.35 (m, 2 H), 1.62-1.76 (m, 2 H), 7.17-7.22 (m, 1 H), 7.28-7.31 (m, 1 H), 7.40-7.47

(m, 1 H), 7.51-7.52 (m, 1 H)。

5.3 1-溴基-3-(1-(三氟甲基)環丙基)苯IIIc

將1-(3-溴基-苯基)環丙烷-1-甲酸(1 eq.)置放於高壓釜中。向此高壓釜中依序添加二氯甲烷(2 vol)、無水HF (2 eq.)及SF₄ (3 eq.)。隨後將容器加熱至100℃後持續36 h。使反應物冷卻至室溫，轉移至5 L具有冰(1 vol)的容器中且用二氯甲烷(0.5 vol)洗滌。用碳酸氫鉀溶液謹慎地鹼化該溶液。一旦溶液達到pH 8，則分離混合物且用二氯甲烷(2×1 vol)萃取水層。將合併的有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在大氣壓下濃縮，得到醯基氟與分解產物之混合物。

6. 1-溴基-2-(1-(三氟甲基)環丙基)苯IIId

將1-(2-溴基-苯基)環丙烷甲酸(1 eq.) (市售，Combi-Blocks)置放於高壓釜中且向此高壓釜中依序添加二氯甲烷(2 vol)、無水HF (2 eq.)及SF₄ (3 eq.)。隨後將容器加熱至100℃後持續36 h。使反應物冷卻至室溫，轉移至5 L具有冰(1 vol)的容器中且用二氯甲烷(0.5 vol)洗滌。用碳酸氫鉀溶液謹慎地鹼化該溶液。一旦溶液達到pH 8，則分離混合物且用二氯甲烷(2×1 vol)萃取水層。將合併的有機層乾燥(MgSO₄)，過濾且在大氣壓下濃縮，得到醯基氟。

7. 1-溴基-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯IIIf

已以類似於US2013/0196964 A1 [1340-1342]之方式執行製備方案。

7.1 製備催化劑：

向5 L 3頸燒瓶中裝料無水甲醇(0.85 vol)中之溴化鋅溶液(0.05 eq.)且在室溫及氮氣氛圍下添加K10蒙脫石(0.24 vol)且攪拌。在室溫下攪拌混合物1 h。在減壓下移除溶劑且將燒瓶連接至蒸餾裝置。藉由在溫和真

空(約450 mmHg)下隔夜加熱至200℃來移除殘餘的甲醇，得到粉紅色/米色精細固體(約205 g)。根據需要將催化劑儲存於玻璃瓶中以供使用。

7.2 溴化：

向20 L凸緣燒瓶中裝料1-苯基-1-(三氟甲基)環丙烷(1.0 eq.)、戊烷(6 vol)及『活化溴化鋅催化劑』(上文所製備，0.3 vol)。接著完全覆蓋燒瓶以減少光之入射且在室溫下逐滴添加溴(2.0 eq.)持續15 min。在室溫下攪拌混合物16小時。GC及¹⁹F NMR分析指示反應完成。移除箔且將反應混合物冷卻至-15℃。添加水(2.35 vol)中之偏亞硫酸氫鈉溶液(0.62 eq.)且攪拌雙相混合物直至歷經30 min移除溴之顏色。過濾此物質以移除沈澱鹽，且固體在戊烷(2×3 vol)中成漿且過濾。分離組合雙相混合物且用戊烷(4.4 vol)萃取水層。使合併的有機物經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到呈淡黃色油狀之粗產物(平均93%)。藉由在bp 82-88℃及1 mmHg下蒸餾來純化產物，得到所需產物(產率78%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.01-1.05 (m, 2 H), 1.36-1.41 (m, 2 H), 7.33-7.39 (m, 2 H), 7.48-7.51 (m, 2 H)。

8. 2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸二甲酯V及2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)乙酸I

8.1 在反應器中裝料K₃PO₄ (3 eq)及甲苯(10 vol)。三次氮氣真空循環之後，藉由在110℃夾套溫度及250-280 mbar下蒸餾來移除溶劑(4.7 vol)。註釋：反應器中之殘餘體積約為5 vol。在20℃下將1-溴基-4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯(1.0 eq.)添加至反應器中。在圓底燒瓶中用氮氣分別對Pd(OAc)₂ (0.03 eq)、JohnPhos (0.06 eq)及甲苯(0.2 vol)進行真空脫氣(施加真空至80-100 mbar直至出現起泡，隨後用氮氣加壓至大氣壓)。用氮氣

壓力將此懸浮液引入反應器中。在20°C下添加丙二酸二甲酯(1.05 eq)，隨後用甲苯(0.4 vol)沖洗管道。如上文所描述用氮氣對反應器進行真空脫氣。在回流及125-130°C夾套溫度下攪拌(270 rpm)混合物2 h 20 min。製程中控制(IPC，在95-100°C下抽出約10 mL反應混合物；使20-30 µL該反應混合物與1 mL乙腈/水1:1混合且過濾)藉由GC-MS顯示>99%轉化率。冷卻至20-30°C後，用裝備有聚四氟乙烯布之吸濾器過濾懸浮液。藉由施加真空用甲苯(2 vol)洗滌濾餅。在110°C夾套溫度及300 mbar下將濾液(約8 vol)濃縮至殘餘體積為1.2-1.6 vol以得到呈甲苯中之黑色溶液狀之2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸二甲酯(V，R² = 甲基)，其在以下步驟中按原樣使用。將等分試樣汽提至乾燥：52% w/w溶液，使殘餘物固化成亮褐色固體。產率：96%甲苯中之溶液¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.02-1.07 (m, 2 H), 1.35-1.39 (m, 2 H), 3.77-3.82 (m, 6 H), 4.66-4.69 (m, 1 H), 7.38-7.41 (m, 2 H), 7.46-7.50 (m, 2 H)。

8.2 2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)乙酸I

水解-去羧基

向甲苯中之2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸二甲酯(V，R² = 甲基)溶液(對於產率計算，假定100%產率之前述步驟)中添加水(3.4 vol)及32% NaOH (1.2 vol)。在回流及ET 100-105°C (IT 86°C)下加熱混合物2.5 h。IPC (LC-MS)顯示向2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸鈉(VI)轉化之完全的轉化率。冷卻至25°C後，添加甲苯(0.4 vol)且分離相。在室溫下使水相流過3M木炭濾筒持續30 min。顏色自褐色-橙色變成黃色溶液。水(1 vol)用於沖洗且添加至經過濾之水相至反應器中。添加甲苯(2 vol)且藉由在80-100°C夾套溫度(IT 80-86°C)及減壓(800-900 mbar)下蒸

餾來移除溶劑(有機：2 vol，水：0.4 vol)。添加甲苯(2 vol)且藉由在80-100°C夾套溫度及減壓(800-900 mbar)下蒸餾來移除溶劑(有機：2 vol，水：0.4 vol)。添加甲苯(1.2 vol)且藉由在80-100°C夾套溫度及減壓(600-900 mbar)下蒸餾來移除溶劑(有機：1.2 vol，水：0.2 vol)。冷卻至25°C後，將反應器之內容物(4.7 vol)轉移至進料槽中且在80-90°C下50 min內添加32% HCl (5.0 eq.)。在95-100°C下攪拌混合物2 h 15 min。IPC (LC-MS)顯示完全的轉化率。將甲苯(2.4 vol)添加至米色乳液中，冷卻至25°C以用於相分離。用水(2.4 vol)洗滌有機相，經由Whatman Polycap精緻過濾器(約70 μ m)過濾，且在55°C及減壓(100-8 mbar)下在旋轉蒸發器中汽提至乾燥，得到呈淺黃色粉末狀之所需產物。產率：歷經兩種步驟後68%。藉由LC-MS之100% a/a。¹H NMR分析：96% w/w。Mp 99.5-100.1°C。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.99-1.09 (m, 2 H), 1.33-1.40 (m, 2 H), 3.64-3.71 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 2 H)。

9. 2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸(VII)及2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)乙酸I

9.1 2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸VII

在5 L雙夾套燒瓶中，將2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸二甲酯(V) (1 eq.)、甲苯(1 vol)、水(3 vol)及32% NaOH (3.5 eq.)之混合物加熱至回流105-100°C浴溫。在回流下70分鐘之後(藉由LC-MS之98%轉化率)，將混合物冷卻至室溫、用矽藻土墊(0.7 wt)過濾且用水(2×0.5 vol)洗滌過濾器。分離各層。用甲苯(1 vol)洗滌水相(pH 14)。在潔淨反應器中，藉由在20-30°C下添加32% HCl (3.5 eq.)來將水相設定成pH 1-2。將濃稠的白色懸浮液冷卻至10°C且過濾。用水(3×1 vol)洗滌濾餅且在空氣

中隔夜乾燥，得到呈灰白色精細水潤濕固體狀之所需產物。用於水之未校正產率(106%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ : 1.09-1.16 (m, 2 H), 1.30-1.36 (m, 2 H), 4.66-4.73 (m, 1 H), 7.26-7.48 (m, 4 H), 12.40-13.46 (m, 2 H)。

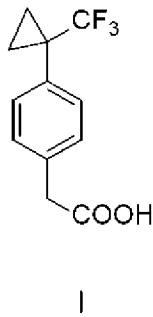
9.2 2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)乙酸I

將2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸VII (水潤濕)懸浮於水(1 vol)中且在25°C下攪拌15 min之後添加32% NaOH (0.85 eq.)以達成明晰的橙色溶液。用甲苯(1 vol)洗滌此水相。用矽藻土墊(0.08 wt)/木炭(0.12 wt)/矽藻土(0.08 wt)過濾黏性水相，且用水(0.2 vol)洗滌濾餅。用水及丙酮(黑灰色沈澱，不可溶於甲苯中)洗滌反應器。在回流(夾套120°C)下加熱24.5% HCl (10 eq.) 40 min以達到約20% HCl之共沸的穩定狀態。將2-(4-(1-(三氟甲基)環丙基)苯基)丙二酸(上文濾液, 4 vol)之鈉鹽之鹼性溶液持續50 min添加至回流HCl (120°C油浴溫度)中。IPC指示67%轉化率。白色懸浮液變為乳液。在回流下攪拌額外的60 min之後，形成沈澱。IPC指示99%轉化率。歷經20 min將混合物冷卻至0°C，用水(6×1 vol)洗滌濾餅，且在空氣中乾燥16 h，得到呈白色顆粒狀固體之所需產物。產率(67%)。藉由LC-MS之100% a/a。NMR分析>99.5% w/w。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.99-1.09 (m, 2 H), 1.33-1.40 (m, 2 H), 3.64-3.71 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 2 H)。

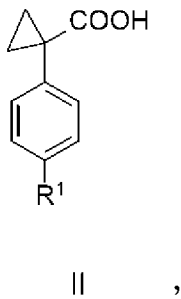
【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於製備式(I)化合物之方法，

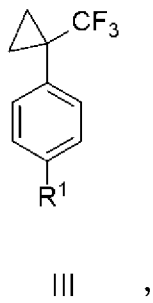


該方法包含使式(II)化合物



其中R¹為H或Br，

與SF₄及HF反應，得到式(III)化合物



其中R¹為H或Br。

【第2項】

如請求項1之方法，其中R¹為H。

【第3項】

如請求項1之方法，其中R¹為Br。

【第4項】

如請求項1之方法，其中使用二氯甲烷作為溶劑。

【第5項】

如請求項1之方法，其中SF₄以2至10當量之量添加。

【第6項】

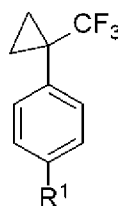
如請求項1之方法，其中R¹為H且HF之量為0.4至2.5當量。

【第7項】

如請求項1之方法，其中R¹為Br且HF之量為1.5至2.5當量。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之方法，該方法包含使式(III)化合物



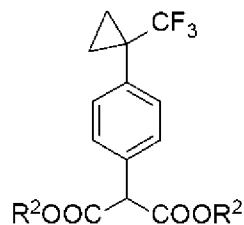
III，

其中R¹為Br，與



IV

反應，得到式(V)化合物



V，

其中R²為甲基、乙基、異丙基、正丁基或苄基。

【第9項】

如請求項8之方法，其中 R^2 為甲基。

【第10項】

如請求項8之方法，其進一步包含 K_3PO_4 、 $Pd(OAc)_2$ 及(2-聯苯)-二-第三丁基膦。

【第11項】

如請求項8之方法，其包含以下步驟a或b中之一者：

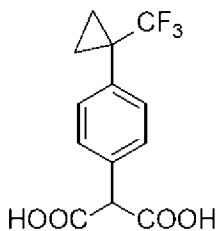
a)該式(V)化合物，其中 R^2 為甲基、乙基、異丙基、正丁基或苄基，

a1)用NaOH溶液處理，隨後

a2)在75-100°C下用HCl處理；或

b)該式(V)化合物，其中 R^2 為甲基、乙基、異丙基、正丁基或苄基，

b1)用NaOH溶液處理，隨後在15-30°C下用HCl處理以獲得式(VII)中間產物

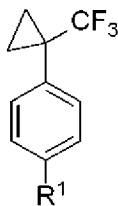


VII

b2)隨後在75-100°C下用HCl去羧基以獲得式(I)產物。

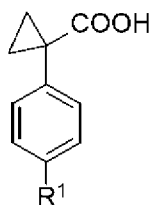
【第12項】

一種用於製備式(III)化合物之方法，



III

該方法包含使式(II)化合物



II

其中R¹為H或Br，與SF₄及HF反應。

【第13項】

如請求項12之方法，其中使用二氯甲烷作為溶劑。

【第14項】

如請求項12之方法，其中SF₄以2.7至10當量之量添加。

【第15項】

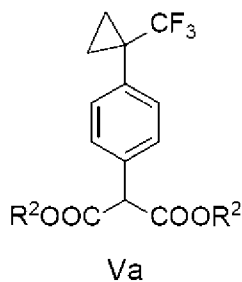
如請求項12至14中任一項之方法，其中R¹為H且HF之量為0.4至2.5當量。

【第16項】

如請求項12至14中任一項之方法，其中R¹為Br且HF之量為1.5至2.5當量。

【第17項】

一種式(Va)化合物或其鹽，



Va

其中R²為甲基、乙基、異丙基、正丁基、苄基或H。

【第18項】

一種如請求項17之式(Va)化合物或其鹽的用途，其用於製備如請求項1中所定義之式(I)化合物或其鹽之方法。