

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：97143957

※ 申請日期：97.11.13

※IPC 分類：C07D^{317/44} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎方法

NEW PROCESS

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 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅尼 奧佛丹布拉頓
AUFDENBLATTEN, RHONY
2. 馬丁 翰斯 波林
BOHLIN, MARTIN HANS
3. 勞倫特 杜克里
DUCRY, LAURENT
4. 尤拉卡 琳德布雷
LINDBLAD, ULRIKA
5. 麥特司 曼格諾森
MAGNUSSON, MATTIAS

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 瑞典 SWEDEN
3. 瑞士 SWITZERLAND
4. 瑞典 SWEDEN
5. 瑞典 SWEDEN

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. 美國；2007年11月15日；60/988,121

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】

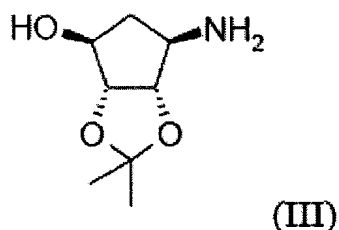
☐ 不須寄存生物材料者：

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】

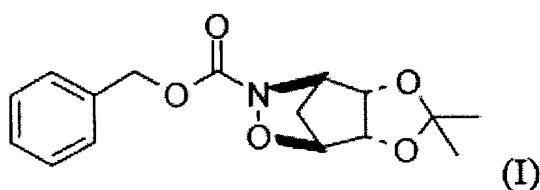
本發明係有關一種製備化學式 (III) 化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之方法。



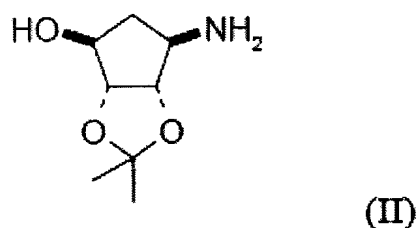
以及此方法之產物和其用途。

【先前技術】

Ranganathan, S.和 George, K. S. Tetrahedron, 1997, 53, 3347已經敘述化合物(I)之合成法。

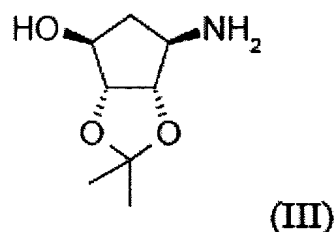


Jung, M. 等人 Helv. Chim. Acta, 1983, 66, 1915和 Ranganathan, S. 和 George, K. S. Tetrahedron, 1997, 53, 3347已經揭露外消旋化合物(II)之合成法。



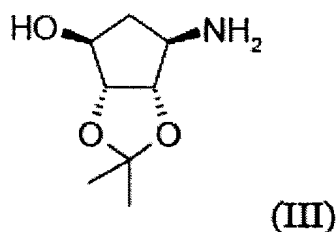
在 WO99/05142 中，Shireman, B. T.和 Miller, M. J. Tetrahedron

Lert., 2000, 41, 9537 以及 Rajappan. V. P. 等人 Synth. Common. 2001. 31. 2849, 已經敘述化合物 (III) 之游離胺或氫氯化物鹽之合成法。



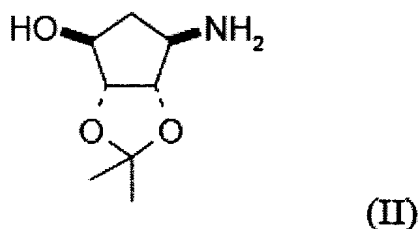
【發明內容】

本發明係有關一種製備化學式 (III) 之化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之方法。



其包括如下步驟：

(a) 由純對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸或其單水化物與化學式 (II) 之化合物混合，



以形成非對映異構鹽，及

(b) 由該鹽結晶。

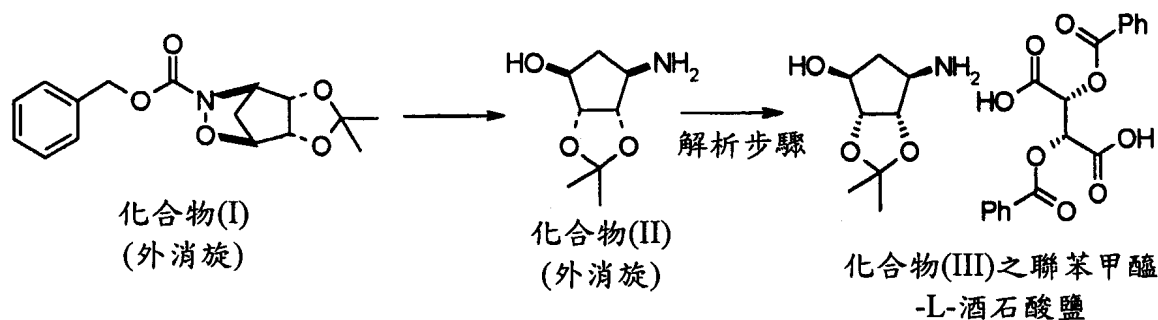
根據本發明之方法尤其可用於大規模生產化學式 (III) 之

化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽。

用於製備化學式(III)之化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之方法可以由依相關技藝所熟知之方式製備之化學式(II)之化合物開始。然後，解析化學式(II)之化合物製備所需之(3aS,4R,6S,6aR)-對映異構體，其係使用純對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸或其單水化物使純非對映異構性之鹽結晶，以產生對應之化學式(III)之化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽。

或者，用於製備化學式(III)之化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之方法可以由依相關技藝所熟知方式製備之化學式(I)之化合物。化學式(I)之化合物可依相關技藝所熟知之方式轉換為化合物(II)。隨後，解析化學式(II)之化合物製得所需之(3aS,4R,6S,6aR)-對映異構體，其係由純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽使用純對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸或其單水化物進行結晶，以產生對應之化學式(III)之化合物之純非對映異構性鹽。

下列反應圖說明用於製備 1:1 之二苯甲醯-L-酒石酸和化學式(III)之化合物之純非對映異構性鹽：



本發明之一個實施例為一種用於製備化學式(III)之化合物之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之方法。本發明另一個實施例為1:1之二苯甲醯-L-酒石酸和化學式(III)之化合物之鹽。此鹽亦命名為(3aR,4S,6R,6aS)-6-胺基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯基氧)-3-羧基丙酸酯、(3aR,4S,6R,6aS)-6-胺基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-醇(2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯基氧)琥珀酸鹽或(3aR,4S,6R,6aS)-6-胺基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d]二氧雜環戊烯-4-醇二苯甲醯-L-酒石酸鹽。

適用於解析步驟之純對映異構性酸為二苯甲醯-L-酒石酸，其亦命名為(2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯基氧)-3-羧基丙酸或(2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯基氧)丁二酸。

適用於解析產生化學式(III)之化合物之純非對映異構性鹽之溶劑可選自脂族醇(諸如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇及第三丁醇)；腈(諸如乙腈)；極性醚諸如四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二甘醇單醚如溶纖劑(乙氧基乙醇)、甲氧基乙醇、異丙氧基乙醇；脂族酯(諸如乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸異丙酯)；極性非質子性溶劑(諸如N-甲基吡啶吡咯烷酮、N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺)；和其混合物。此外，此解析步驟可於水中或於包括水及任一項上列有機溶劑之溶液中進行。

在本發明之一個實施例中，步驟(a)中之溶劑係選自脂族醇、腈、醚、脂族酯、極性非質子性溶劑、水和其混合

物。

在本發明另一個實施例中，步驟(a)中之溶劑為水和脂族醇或水和極性醚溶劑或腈之混合物。

在本發明另一個實施例中，步驟(a)中之溶劑為水與甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、溶纖劑(乙氧基乙醇)、甲氧基乙醇、異丙氧基乙醇、四氫呋喃或乙腈之混合物。

在本發明另一個實施例中，步驟(a)中之溶劑為水與乙醇之混合物。

產生化學式(III)之化合物之純非對映異構性之鹽之解析步驟最初先於0℃至溶劑沸點之間之溫度下完全溶解成分或所形成之非對映異構性鹽。當此成分已經溶解時，調整溶液溫度至-50℃至+50℃之間，獲得化合物(III)之晶態鹽。此後，此鹽自類似或不同於以上使用之的溶劑中再結晶，以改良光學與化學純度。

在本發明另一個實施例中，應用化學式(III)之化合物之二苯甲醯-L-酒石酸鹽製備{1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]}-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]嘧啶-3-基)-5-(2-羥乙氧基)環戊烷-1,2-二醇。

術語"純非對映異構性之鹽"定義為純對映異構性之陽離子(在本發明中為胺III)與純對映異構性之陰離子(在本發明中為二苯甲醯-L-酒石酸單陰離子III)形成之鹽。

實例

【實施方式】

實例 1 製備 (2R,3R)-2,3- 雙 (苯 甲 醯 基 氧)-3- 羧 基 丙 酸 (3aS,4R,6S,6aR)-6-羥基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-銨(化合物(III)二苯甲醯-L-酒石酸鹽)。

經由分離化合物(III)之製程：

將化合物(I)(415 g, 1.36 mol)溶於1.8 L甲醇，所合成溶液與含於水(50 ml)中之Pd/C漿物(包含62%水w/w之25 g糊狀物)共同移入一個反應器中。溫度設置在50℃，以氮氣沖刷反應器。施加氫氣壓(3巴)。採用高效液相層析法監控反應。在3小時以後，反應完成。此甲醇懸浮液過濾，在減壓下濃縮，產生230 g(98%收率)米白色固體化合物(II)，其可直接用在下一個步驟中。此物質之氣相層析純度為>97%，滴定分析純度為95% w/w。

在26℃下，化合物(II)(227 g, 1.31 mol)溶於1641 g乙醇/水混合物(70/30之體積比)。添加二苯甲醯-L-酒石酸單水化物(493 g, 1.31 mol)，在添加期間，讓內部溫度達到32℃。在室溫下，持續結晶18小時。濾出並用2x300 ml乙醇/水混合物(70/30之體積比)洗滌獲得之結晶。在44℃下真空乾燥約5小時後，獲得272 g(39%收率或理論值收率之78%)白色結晶固體之化合物(III)之二苯甲醯-L-酒石酸鹽。以氣相層析法測定游離胺得到之光學純度為99% de(非對映異構性過量)。

實例 2 製備 (2R,3R)-2,3- 雙 (苯 甲 醯 基 氧)-3- 羧 基 丙 酸 (3aS,4R,6S,6aR)-6-羥基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-銨(化合物(III)二苯甲醯-L-酒石酸鹽)。

經由分離化合物(II)之製程：

在22℃下，化合物(II)(3.21 g，92%純度，17.0 mmole)溶於乙醇/水之混合物(21.6 g，70% v/v乙醇水溶液)。添加二苯甲醯-L-酒石酸(6.23 g，17.4 mmole)至澄清溶液中。最初，先形成澄清溶液，約10分鐘後形成結晶。所產生之漿物先靜置2小時後，才過濾分離並用乙醇/水混合物(70% v/v乙醇水溶液，2x5 ml)洗滌結晶。此結晶在40℃下真空乾燥，產生3.31 g(37%收率)純化合物(III)二苯甲醯-L-酒石酸鹽。由氣相層析法測定游離胺所得光學純度為97.6% de。

實例 3 製備 (2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯基氧)-3-羧基丙酸 (3aS,4R,6S,6aR)-6-羥基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-銨(化合物(III)二苯甲醯-L-酒石酸鹽)。

經由分離化合物(II)之製程：

在22℃下，化合物(II)(3.22 g，92%純度，17.1 mmole)溶於乙醇/水之混合物(21.6 g，70% v/v乙醇水溶液)。添加二苯甲醯-L-酒石酸(6.50 g，18.1 mmole)至澄清溶液中。產生之漿物加熱至70℃以溶解沉澱。溶液經過3小時冷卻至室溫後，再過濾分離所得結晶。此結晶用乙醇/水混合物(70% v/v乙醇水溶液，3 x 5 ml)洗滌。並在40℃下真空乾燥，產生3.19 g(35%收率)純化合物(III)二苯甲醯-L-酒石酸鹽。由氣相層析法測定游離胺所得之光學純度為98.4% de。

實例 4 製備 (2R,3R)-2,3-雙(苯甲醯基氧)-3-羧基丙酸

(3aS,4R,6S,6aR)-6-羥基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-銨(化合物(III)二苯甲鹽-L-酒石酸鹽)。

經由未分離化合物(II)之製程：

在室溫下，添加化合物(I)(500 g : 1.64 mol)和Pd/C(25 g, 60%含水糊狀物)至5 L有夾套之不銹鋼反應器中。此反應器使用氮氣(3巴)沖刷。添加乙醇和水(1750 g, 70/30之體積比)之混合物，反應器在攪動下再次使用氮氣(3巴)沖刷。施加氮氣(3巴)，並提高夾套溫度至50℃。在50℃下2小時後，不再檢測到初始物質，過濾反應混合物以除去Pd催化劑。此固體催化劑用乙醇/水混合物(300 g, 70/30之體積比)洗滌，洗液與其餘溶液結合。添加二苯甲鹽-L-酒石酸(588 g, 1.64 mol)至有夾套之玻璃容器中。在24℃下，添加以上化合物(II)之溶液，並緩慢攪拌。所合成混合物在22℃下靜置約16小時，然後過濾所得結晶。使用乙醇/水混合物(2x375ml, 70/30之體積比)洗滌濾餅兩次。在50℃真空烘箱中乾燥此結晶直到恒重為止。產生324 g (37%收率，理論最大值之74%)白色固體之化合物(III)二苯甲鹽-L-酒石酸鹽。由氣相層析法測定游離胺所得光學純度為99.6% de。

熔點150-151℃ (未校正)：¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.51 (app d, J= 8 Hz, 1 H), 7.50 (app d, J= 8 Hz, 1 H), 7.24 (app t, J= 8 Hz, 2H), 4.50 (app dd, J₁ = 6 Hz, J₁ = 8 Hz, 1 H), 3.02 (app dd, J₁ = 8 Hz, J₂ = 16 Hz, 1 H), 2.86 (app dd, J₁ = 6 Hz, J₂ = 16 Hz, 1 H), 1.36 (s, 9 H); ¹³C NMR

(100 MHz, MeOH- d_4) S 171.6, 167.4, 134.5, 131.1, 131.0, 129.6, 112.4, 86.8, 84.2, 76.7, 75.0, 58.1, 35.0, 26.4, 24.0. MS $[M]^+$ 173; $[\alpha]_D$ (c 1.0 在 甲 醇 中, 25°C) -76.60。

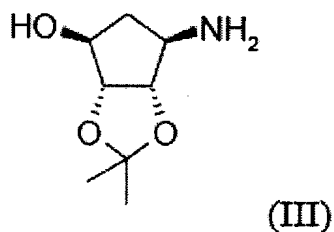
實 例 5 製 備 (2R,3R)-2,3- 雙 (苯 甲 醯 基 氧)-3- 羧 基 丙 酸 (3aS,4R,6S,6aR)-6-羥基-2,2-二甲基四氫-3aH-環戊并[d][1,3]二氧雜環戊烯-4-銨(化合物(III))之二苯甲醯-L-酒石酸鹽)。

經由未分離化合物(II)之製程：

在氫氣氛圍(8巴)及50°C下，用5% Pd/C (1.3 g)處理化合物(II)(50.0 g, 0.164 mol)、水(58 g)和乙醇(104 g)之溶液18小時。此反應混合物冷卻至30°C，過濾，使用水(10.5 g)和乙醇(19.5 g)之混合物洗滌濾器。添加二苯甲醯-L-酒石酸單水化物(61.6 g, 0.164 mol)。此混合物在28°C下攪拌2小時，冷卻至18°C，再攪拌2小時。過濾，用水(26.3 g)和乙醇(48.8 g)之混合物洗滌並乾燥，產生白色固體(31.7 g, 36%收率)之化合物(III)二苯甲醯-L-酒石酸鹽。

五、中文發明摘要：

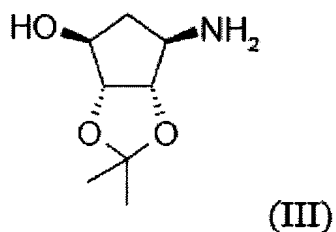
本發明係有關一種製備化學式 (III) 化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之方法，



以及此方法之產物。

六、英文發明摘要：

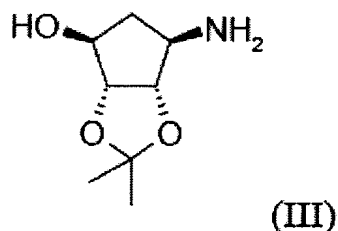
The present invention is directed to a process for the preparation of a diastereomerically pure dibenzoyl-L-tartrate salt of a compound of formula (III)



and to products of said process.

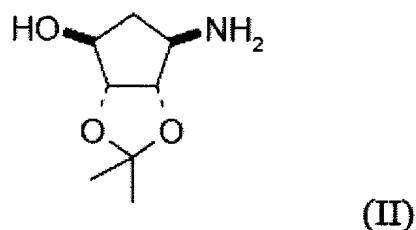
十、申請專利範圍：

1. 一種製備化學式(III)化合物之純非對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之方法，



其包括如下步驟：

- (a) 使用純對映異構性之二苯甲醯-L-酒石酸或其單水化物與化學式(II)之化合物混合，

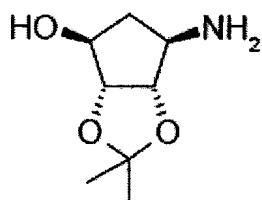


形成非對映異構性鹽；及

- (b) 由該鹽結晶。

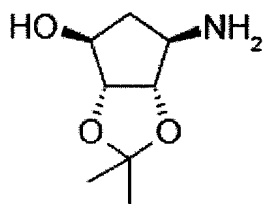
2. 如請求項1之方法，其中步驟(a)中之溶劑係選自脂族醇；腈；極性醚；脂族酯；極性非質子性溶劑；水和其混合物。
3. 如請求項2之方法，其中步驟(a)中之溶劑為水和脂族醇之混合物。
4. 如請求項3之方法，其中步驟(a)中之溶劑為水和甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇或第三丁醇之混合物。

5. 如請求項4之方法，其中步驟(a)中之溶劑為水和乙醇之混合物。
6. 一種化學式(III)之化合物之單-二苯甲醯-L-酒石酸鹽



(III)。

7. 一種化學式(III)之化合物之二苯甲醯-L-酒石酸鹽之用途，



(III)

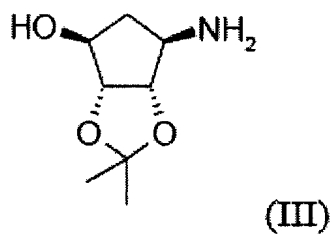
其用於製備 {1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]}-3-(7-{[2-(3,4-二氟苯基)環丙基]胺基}-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(2-羥乙氧基)環戊烷-1,2-二醇。

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：



(III)