



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103003231 A

(43) 申请公布日 2013.03.27

(21) 申请号 201180032262.0

代理人 李颖 林柏楠

(22) 申请日 2011.06.28

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

1841/CHE/2010 2010.06.30 IN

2043/CHE/2010 2010.07.19 IN

C07C 209/56 (2006.01)

C07C 209/62 (2006.01)

C07C 211/40 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.12.28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2011/002246 2011.06.28

(87) PCT申请的公布数据

W02012/001531 EN 2012.01.05

(71) 申请人 阿特维斯集团公司

地址 冰岛哈夫纳菲尔迪

(72) 发明人 A·S·希勒 V·奈尔 N·特里维迪

N·S·普拉汉

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

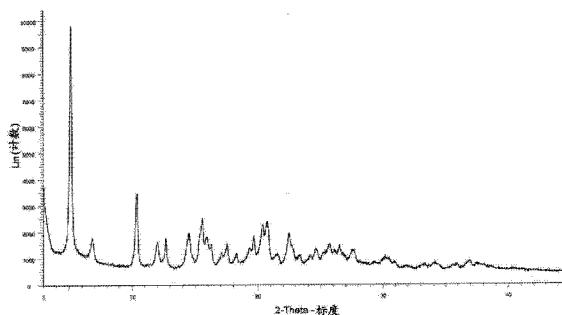
权利要求书 10 页 说明书 35 页 附图 8 页

(54) 发明名称

制备苯基环丙基胺衍生物的新方法及其用于制备替卡格雷的用途

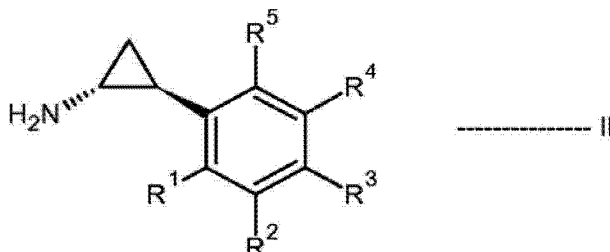
(57) 摘要

本发明提供了用于制备苯基环丙基胺衍生物的新方法,其在三唑并[4,5-d]嘧啶化合物的制备中是有用的中间体。本发明特别提供了新的,可商业化和工业上有利的用于制备基本上纯的替卡格雷中间体,反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺的方法。本发明还进一步提供了反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺的新型酸加成盐,以及用于制备它们的方法。该中间体和其酸加成盐对于以高收率和纯度制备替卡格雷,或其药学上可接受的盐而言是有用的。



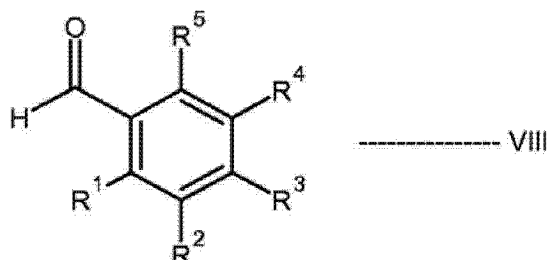
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐的粉末 X 射线衍射(XRD)图

1. 用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的方法:



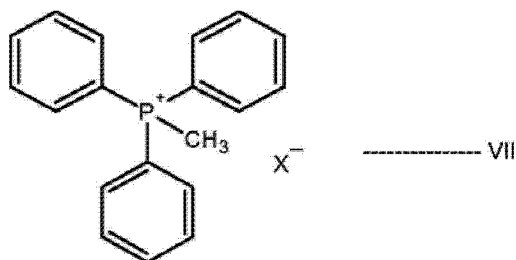
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是式 II 中的苯环被一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I;所述方法包括:

a) 在第一溶剂中,在第一碱的存在下,使式 VIII 的卤素取代的苯甲醛化合物:



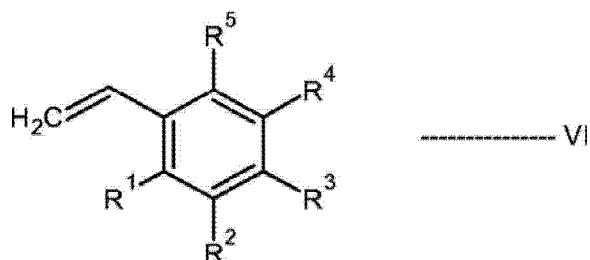
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义;

与式 VII 的甲基三苯基磷卤化物 (Wittig 试剂) 反应:



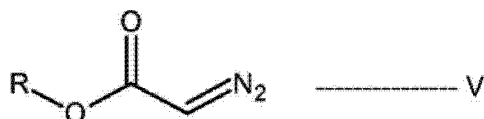
其中 'X' 是选自 Cl、Br 和 I 组成的组的卤素;

制得式 VI 的取代的苯乙烯化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 II 中所定义;

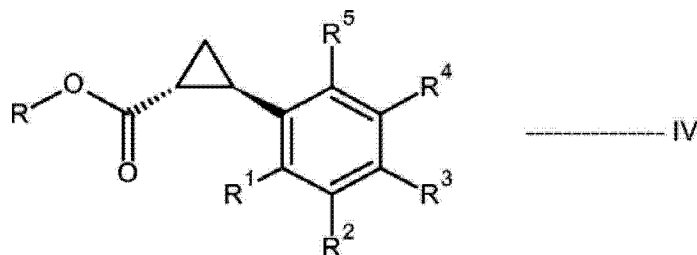
b) 在第二溶剂中,在金属催化剂和手性配体的存在下,使式 VI 的化合物与式 V 的重氮基酯化合物反应:



其中 'R' 是烷基、环烷基、芳基或芳烷基,

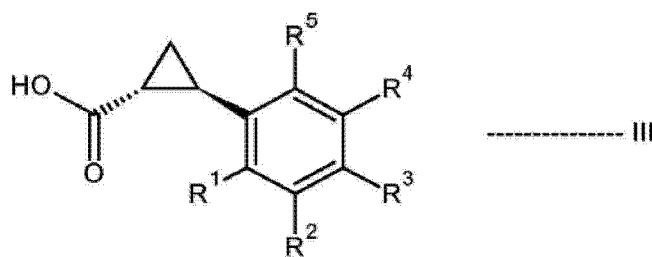
制得式 IV 的取代的环丙烷甲酸酯化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构

形式的混合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 II 中所定义；

c) 在第三溶剂中用酸或第二碱水解式 IV 的酯化合物，制得式 III 的取代的环丙烷甲酸化合物，或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物：



d) 任选地，通过在第四溶剂中用手性胺处理来纯化式 III 的环丙烷甲酸化合物，制得式 III 化合物的纯手性胺盐；

e) 任选地，用酸酸化式 III 化合物的手性胺盐，制得纯的式 III 环丙烷甲酸化合物；

f) 在第五溶剂中，在第三碱的存在下，使在步骤-(c)、(d) 或 (e) 中获得的式 III 的环丙烷甲酸化合物或其手性胺盐与叠氮化物化合物反应，条件是所述叠氮化物不包括叠氮化钠，制得异氰酸酯中间体，随后使其在第六溶剂中用酸酸性水解，然后用第四碱碱化，制得式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物，并任选地将获得的式 II 化合物转化为其酸加成盐。

2. 权利要求 1 的方法，其中在式 VII 化合物中的卤素原子‘X’是 Cl 或 Br；并且其中在式 II、III、IV、VI 和 VIII 的化合物中的卤素原子是 F。

3. 权利要求 1 的方法，其中在式 VII 化合物中的卤素原子‘X’是 Br；并且其中在式 II、III、IV、VI 和 VIII 的化合物中的 R^1 、 R^2 和 R^5 是 H，以及其中 R^3 和 R^4 是 F。

4. 权利要求 1 的方法，其中步骤 (a) 中所使用的第一溶剂选自酯、腈、烃、环醚、脂族醚、极性非质子溶剂，及其混合物；其中步骤 (b) 中所使用的第二溶剂选自酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚，及其混合物；其中步骤 (c) 中所使用的第三溶剂选自水、醇、酮、环醚、脂族醚、烃、氯化烃、腈、及其混合物；其中步骤 (d) 中所使用的第四溶剂选自水、醇、酮、环醚、脂族醚、烃、氯化烃、腈，及其混合物；其中步骤 (f) 中所使用的第五溶剂选自酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚，及其混合物；和其中步骤 (f) 中所使用的用于水解的第六溶剂选自水、酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚，及其混合物。

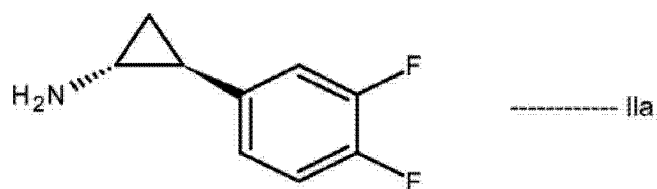
5. 权利要求 4 的方法，其中步骤 (a) 中所使用的第一溶剂是甲苯；其中步骤 (b) 中所使用的第二溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、及其混合物；其中步骤 (c) 中所使用的第三溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、及其混合物；其中步骤 (d) 中所使用的第四溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、及其混合物；其中步骤 (f) 中所使用的第五溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、及其混合物；和其中步骤 (f) 中所使用的第六

溶剂选自水、二噁烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、及其混合物。

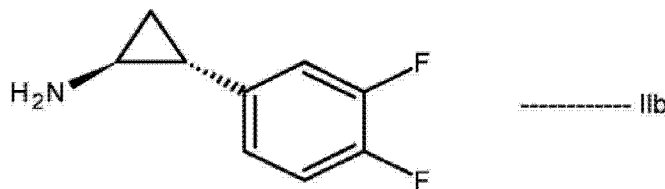
6. 权利要求 1 的方法,其中在步骤 (a) 中使用的 Wittig 试剂选自甲基三苯基磷氯化物、甲基三苯基磷溴化物和甲基三苯基磷碘化物;其中在步骤 (b) 中使用的式 V 的重氮基酯化合物是重氮基乙酸乙酯、重氮基乙酸异丙酯、重氮基乙酸叔丁酯、重氮基乙酸苄酯、重氮基乙酸 1 或 d-薄荷基酯、或丁基化甲苯重氮基乙酸酯;其中在步骤 (b) 中使用的金属催化剂选自金属的氯化物、溴化物、乙酸盐和氟代烷基乙酸盐;其中所述金属选自钴、铜、铬、铁、锰、铝、钪和铈;其中在步骤 (b) 中用于促进不对称环丙烷化反应的手性配体选自双噁唑啉化合物、取代的水杨基醛亚胺、salens、光学活性的席夫碱、联吡啶类、二氮杂二茂铁、二铈 (II) 羧酸酯和二铈 (II) 羧酰胺;其中在步骤 (c) 中使用的酸选自甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸、及其混合物;其中在步骤 (c) 中使用的第二碱选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化镁、四正丁基氢氧化铵,及其混合物;其中在步骤 (d) 中使用的手性胺是 (S)-(-)-甲基苄基胺;其中在步骤 (f) 中使用的叠氮化物选自二乙基磷酰基叠氮化物、二异丙基磷酰基叠氮化物、二叔丁基磷酰基叠氮化物、二丁基磷酰基叠氮化物、二苄基磷酰基叠氮化物、二-1 或 d-薄荷基磷酰基叠氮化物,和二苯基磷酰基叠氮化物;和其中在步骤 (f) 中用于促进异氰酸酯中间体的水解的酸选自甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、盐酸和硫酸。

7. 权利要求 6 的方法,其中在步骤 (a) 中所使用的 Wittig 试剂是甲基三苯基磷溴化物;其中在步骤 (b) 中使用的式 V 的重氮基酯化合物是重氮基乙酸乙酯;其中在步骤 (b) 中使用的金属催化剂是二氯(对甲基异丙基苯)钪 (II) 二聚物;和其中在步骤 (c) 中使用的第二碱是氢氧化钠。

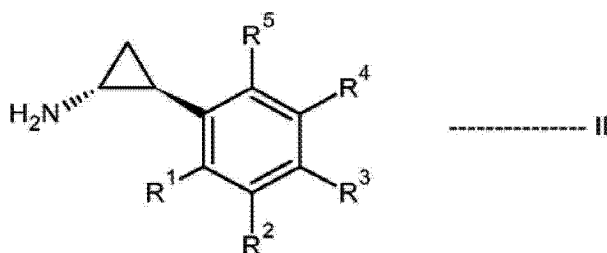
8. 权利要求 1 的方法,其中在步骤 (f) 中获得的式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物的立体化学异构形式是式 IIa 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(式 II, 其中 R¹、R² 和 R⁵ 是 H, 并且 R³ 和 R⁴ 是 F):



9. 权利要求 1 的方法,其中在步骤 (f) 中获得的式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物的立体化学异构形式是式 IIb 的反式-(1S, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(式 II, 其中 R¹、R² 和 R⁵ 是 H, 并且 R³ 和 R⁴ 是 F):

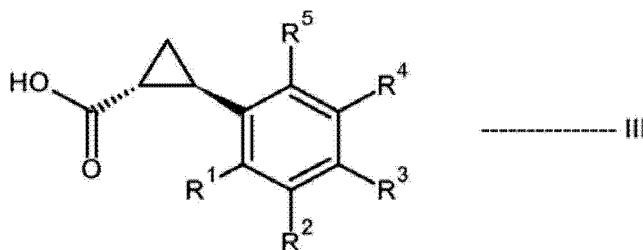


10. 用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的方法:



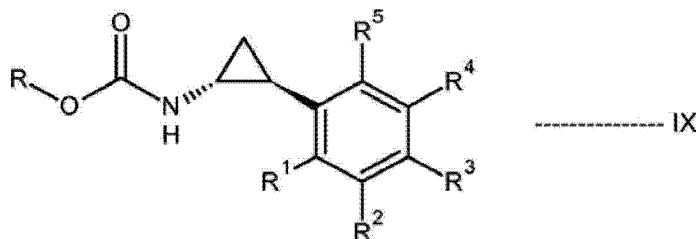
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是式 II 中的苯环被一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I;所述方法包括:

a) 在醇和碱的存在下,任选在第一溶剂存在下,使式 III 的取代的环丙烷甲酸化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义,

与叠氮化物化合物反应,条件是所述叠氮化物不包括叠氮化钠,制得式 IX 的取代的环丙烷氨基甲酸酯化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:



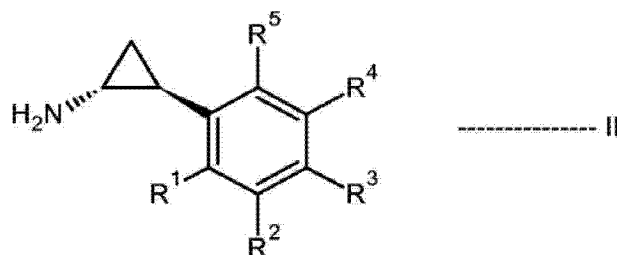
其中 'R' 是烷基、环烷基、芳基或芳烷基;并且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义;和

b) 在第二溶剂中用酸酸性水解式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物,制得式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,并任选地将式 II 化合物转化为其酸加成盐。

11. 权利要求 10 的方法,其中在步骤 (a) 中所使用的醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、环己醇、1 或 d-薄荷醇、苯甲醇,及其混合物;其中在步骤 (a) 中所使用的第一溶剂选自酯、腈、烃、环醚、脂族醚,及其混合物;其中在步骤 (a) 中所使用的叠氮化物选自二乙基磷酰基叠氮化物、二异丙基磷酰基叠氮化物、二叔丁基磷酰基叠氮化物、二丁基磷酰基叠氮化物、二苄基磷酰基叠氮化物、二-1 或 d-薄荷基磷酰基叠氮化物和二苄基磷酰基叠氮化物;其中在步骤 (b) 中所使用的酸选自甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸、氢溴酸,及其混合物;和其中在步骤 (b) 中所使用的第二溶剂选自水、醇、酯、环醚、脂族醚、烃,及其混合物。

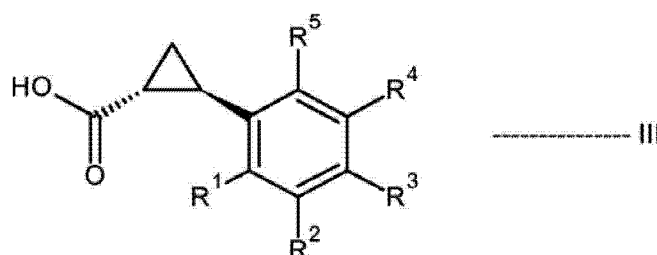
12. 权利要求 11 的方法,其中所述第一溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃,及其混合物;和其中在步骤 (b) 中使用的所述第二溶剂选自水、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷,及其混合物。

13. 用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的方法:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是式 II 中的苯环被一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I;所述方法包括:

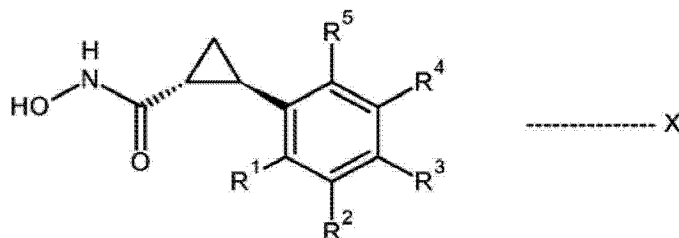
a) 在碱的存在下,任选在外消旋抑制剂的存在下,在第一溶剂中,使式 III 的取代的环丙烷甲酸化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其胺盐:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义;

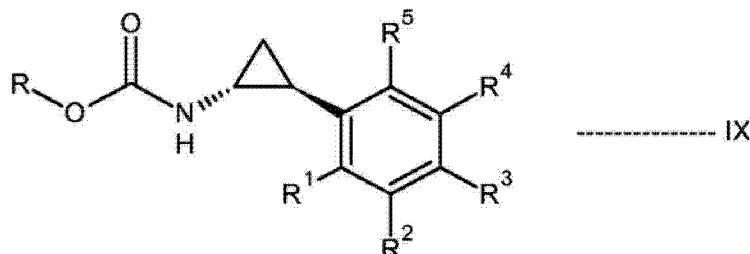
与活化剂反应,制得中间体化合物,

接着用羟基胺或其酸加成盐酰胺化,制得式 X 的环丙烷甲酰胺化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义;

b) 使式 X 的环丙烷甲酰胺化合物与活化剂反应,接着用醇处理,任选地在第二溶剂的存在下进行,制得式 IX 的取代的环丙烷氨基甲酸酯化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:



其中 'R' 是烷基、环烷基、芳基或芳烷基;并且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 II 中所定义;
和

c) 在第三溶剂中用酸使式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物酸性水解,制得式 II 的取代

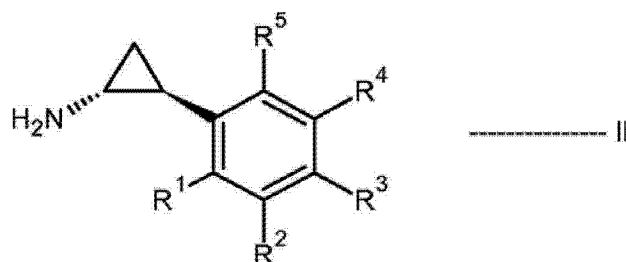
的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,并任选地将所获得的式 II 化合物转化为其酸加成盐。

14. 权利要求 13 的方法,其中在步骤 (a) 中使用的的第一溶剂选自水、酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚、腈、极性非质子溶剂,及其混合物;其中在步骤 (a) 中使用的外消旋抑制剂选自 1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-氮杂苯并三唑、1-羟基-1H-1,2,3-三唑甲酸乙酯、N-羟基四唑、1-羟基-取代的四唑、1-羟基取代的苯并三唑、芳基磷盐,及其混合物;其中在步骤 (b) 中使用的醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、环己醇、1 或 d-薄荷醇、苯甲醇,及其混合物;和其中在步骤 (b) 中使用的第二溶剂选自酯、腈、烃、环醚、脂族醚,及其混合物。

15. 权利要求 14 的方法,其中在步骤 (a) 中使用的的第一溶剂选自丙酮、二噁烷、乙酸乙酯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯的混合物、甲苯、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、甲基乙基酮、及其混合物;其中在步骤 (a) 中使用的外消旋抑制剂是 1-羟基苯并三唑;和其中在步骤 (b) 中使用的第二溶剂选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、及其混合物。

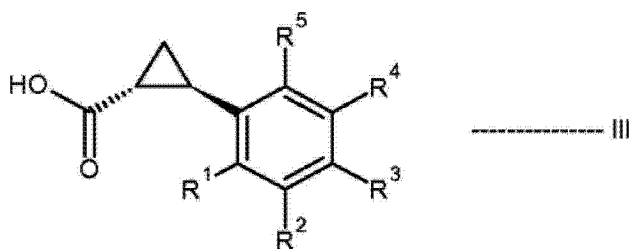
16. 权利要求 13 的方法,其中在步骤 (a) 中使用的活化剂选自 1,1-羰基二咪唑、1,1'-羰基-二(1,2,4-三唑)、光气衍生物、氯甲酸烷基酯、氯甲酸芳基酯、2-卤代-4,6-二烷氧基-1,3,5-三嗪、亚硫酸氯、亚磷酸三烷基酯、亚磷酸三芳基酯、N,N-二烷基碳二亚胺、N,N-二芳基碳二亚胺、二苯基磷酰基叠氮化物、1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯基胺、氯代-N,N,N',N'-双(四亚乙基)甲脒鎓四氟硼酸盐、硼酸衍生物、氟代-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒鎓六氟磷酸盐、草酸二咪唑、2-卤代-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物、2-卤代-1,3-二甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、苯并三唑-磷盐络合物、吡咯烷磷盐、3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三唑-4(3H)-酮、N/O-取代的苯并三唑盐/衍生物、O-(2-氧代-1(2H)吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐、O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (HOTU)、O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐 (TOTU) 和其它脒络合物、聚磷酸酐、硫脒试剂,及其混合物。

17. 用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的一锅法:



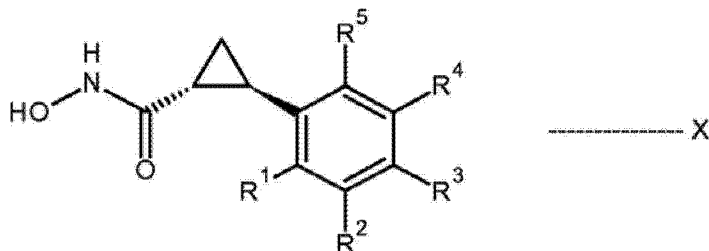
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是式 II 中的苯环被一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I;所述方法包括:

a) 使式 III 的取代的环丙烷甲酸化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其胺盐:



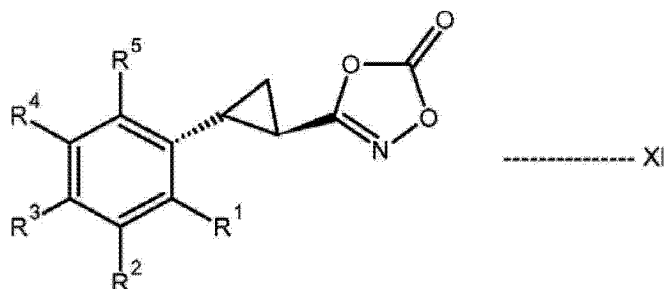
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 II 中所定义；

在溶剂中，在碱的存在下，与酸活化剂反应，制得中间体化合物，接着用羟基胺或其酸加成盐酰胺化，制得式 X 的环丙烷甲酰胺化合物，或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物：



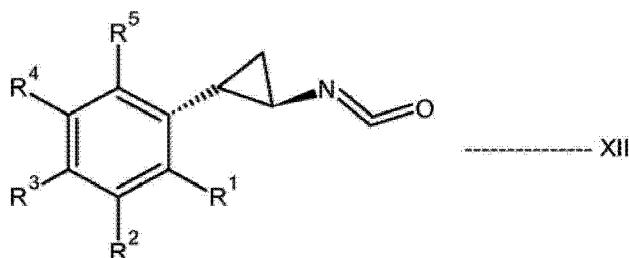
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义；

b) 使式 X 的环丙烷甲酰胺化合物与羰基源原位反应，制得式 XI 的环丙烷二噁唑化合物，或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物：



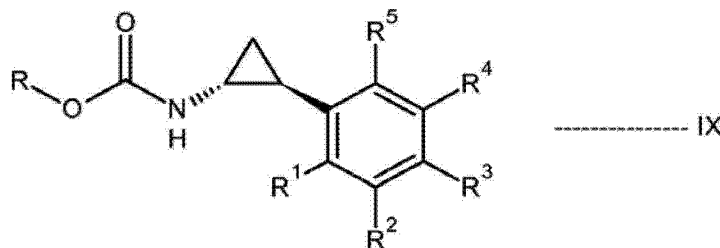
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义；

c) 使式 XI 的环丙烷二噁唑化合物在反应溶剂的沸腾温度下原位热重排，制得式 XII 的环丙烷异氰酸酯化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义；

d) 使式 XII 的环丙烷异氰酸酯化合物与醇在沸腾温度下原位反应，制得式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物：



其中‘R’是烷基、环烷基、芳基或芳烷基；并且其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如在式 II 中所定义；和

e) 用酸使式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物酸性水解，制得式 II 的取代的苯基环丙胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物，并任选地将所获得的式 II 化合物转化为其酸加成盐。

18. 权利要求 17 的方法，其中用于一锅法的溶剂选自水、酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚、腈、极性非质子溶剂，及其混合物。

19. 权利要求 18 的方法，其中所述溶剂选自丙酮、二噁烷、乙酸乙酯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯的混合物、甲苯、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、甲基乙基酮、及其混合物。

20. 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的酸加成盐的固态形式，其中所述酸加成盐是酒石酸盐、二-对甲苯酰-酒石酸盐、(S)-酮基蒎酸盐、(D)-苹果酸盐、(D)-樟脑磺酸盐、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐、富马酸盐、磷酸盐或硫酸盐。

21. 权利要求 20 的固态形式，具有以下特征，其中

1) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征：

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 1 一致；

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 5.14、6.81、10.32、11.96、12.63、14.45、15.34、15.54、15.90、16.24、17.50、19.67、20.37、20.73 和 22.46 \pm 0.2 度 2- θ 处具有峰；和

iii) DSC 差示热分析图基本上与图 2 一致；

2) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺二-对甲苯酰-酒石酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征：

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 3 一致；和

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 6.79、12.18、12.57、13.60、14.37、15.28、18.21、18.82、19.26 和 23.40 \pm 0.2 度 2- θ 处具有峰；

3) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺 (S)-酮基蒎酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征：

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 4 一致；

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 6.72、9.49、12.88、13.51、13.73、14.37、17.40、17.84、18.25、19.14、19.28、19.55、25.59、26.23 和 27.54 \pm 0.2 度 2- θ 处具有峰；和

iii) DSC 差示热分析图基本上与图 5 一致；

4) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺 (D)-苹果酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征：

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 6 一致；

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 5.34、10.73、12.79、15.11、16.15、17.86、18.78、20.07、

21. 61、22. 16、22. 30、24. 08、27. 12 和 27. 46±0. 2 度 2-θ 处具有峰 ;和

iii) DSC 差示热分析图基本上与图 7 一致 ;

5) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 8 一致 ;

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 6. 73、8. 57、13. 89、15. 34、16. 66、19. 06、19. 62、20. 94、24. 66 和 26. 70±0. 2 度 2-θ 处具有峰 ;和

iii) DSC 差示热分析图基本上与图 9 一致 ;

6) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(R)-(-)-α-甲氧基苯基乙酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 10 一致 ;和

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 4. 85、6. 63、7. 87、9. 59、11. 57、12. 43、12. 66、15. 84、16. 36、17. 53、17. 97、18. 25、18. 77、20. 11、20. 73、21. 22、22. 42、23. 09、23. 42、25. 47 和 26. 94±0. 2 度 2-θ 处具有峰 ;和

7) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 11 一致 ;

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 4. 68、9. 38、14. 09、16. 61、18. 39、18. 83、19. 82、21. 33、22. 77、23. 48、24. 30、25. 96、26. 49、27. 80 和 31. 65±0. 2 度 2-θ 处具有峰 ;和

iii) DSC 差示热分析图基本上与图 12 一致 ;

8) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 13 一致 ;

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 5. 19、10. 39、15. 61、21. 08 和 26. 17±0. 2 度 2-θ 处具有峰 ;和

iii) DSC 差示热分析图基本上与图 14 一致 ;

9) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 15 一致 ;

ii) 粉末 X 射线衍射图在约 4. 87、9. 78、14. 72、17. 85、18. 14、18. 61、19. 31、19. 73、21. 66、22. 61、23. 93、27. 86 和 34. 85±0. 2 度 2-θ 处具有峰 ;和

iii) DSC 差示热分析图基本上与图 16 一致。

22. 用于制备权利要求 20 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐的固态形式的方法,包括 :

a) 提供在醇溶剂中的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺游离碱的第一溶液或悬浮液 ;

b) 使所述第一溶液或悬浮液与酸结合,制得含反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐的第二溶液或悬浮液,其中所述酸选自酒石酸、二-对甲苯酰-酒石酸、(S)-酮基蒺酸、(D)-苹果酸、(D)-樟脑磺酸、(R)-(-)-α-甲氧基苯基乙酸、富马酸、磷酸

和硫酸 ;和

c) 任选地,从第二溶液或悬浮液中基本除去溶剂以获得残余物,接着在第二溶剂中溶解或悬浮该残余物,制得第三溶液或悬浮液 ;

d) 从在步骤 (b) 中获得的第二溶液或悬浮液中或从在步骤 (c) 中获得的第三溶液或悬浮液中分离和 / 或回收固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4- 二氟苯基) 环丙基胺酸加成盐。

23. 权利要求 22 的方法,其中在步骤 (a) 中使用的醇溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、正丁醇、叔丁醇、戊醇、异戊醇,及其混合物,和其中在步骤 (c) 中使用的第二溶剂选自水、醇、酮、氯化烃、烃、酯、腈、醚、极性非质子溶剂,及其混合物。

24. 权利要求 23 的方法,其中在步骤 (a) 中使用的醇溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇,及其混合物。

制备苯基环丙基胺衍生物的新方法及其用于制备替卡格雷的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2010 年 6 月 30 日提交的印度临时申请 No. 1841/CHE/2010 ;和 2010 年 7 月 19 日提交的印度临时申请 No. 2043/CHE/2010 的优先权益 ;它们通过引用整体并入本文。

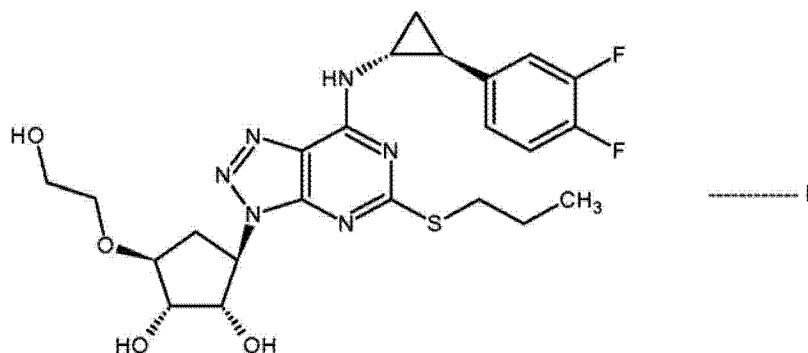
发明领域

[0003] 本公开涉及用于制备苯基环丙基胺衍生物的新方法,所述苯基环丙基胺衍生物是三唑并 [4,5-d] 嘧啶化合物制备中的有用中间体。本公开特别涉及新的、可商业化和工业上有利的制备基本上纯的替卡格雷(ticagrelor)中间体,反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺的方法。本公开还涉及反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺的新型酸加成盐,及其制备方法。所述中间体及其酸加成盐对以高收率和纯度制备替卡格雷,或其药学上可接受的盐是有用的。

背景技术

[0004] 美国专利 No. 6,251,910 和 6,525,060 公开了各种各样的三唑并 [4,5-d] 嘧啶衍生物,用于制备它们的方法,包括所述衍生物的药物组合物,及其使用方法。这些化合物起到 P_{2T} ($P_{2Y_{ADP}}$ 或 $P_{2T_{AC}}$) 受体拮抗剂的作用,并且它们被指出在治疗中用作血小板激活、聚集和脱粒的抑制剂,血小板解聚的促进剂,和抗血栓形成剂。在它们之中,替卡格雷, [1S-(1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β)]-3-[7-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]氨基]-5-(丙硫基)-3H-1,2,3-三唑并 [4,5-d] 嘧啶-3-基)-5-(2-羟基乙氧基)-环戊烷-1,2-二醇起到腺苷摄取抑制剂,血小板聚集抑制剂, $P_{2Y_{12}}$ 嘌呤受体拮抗剂,和凝固抑制剂的作用。其被指出用于血栓形成、绞痛、缺血性心脏病和冠状动脉疾病的治疗。替卡格雷由以下结构式 I 表示:

[0005]



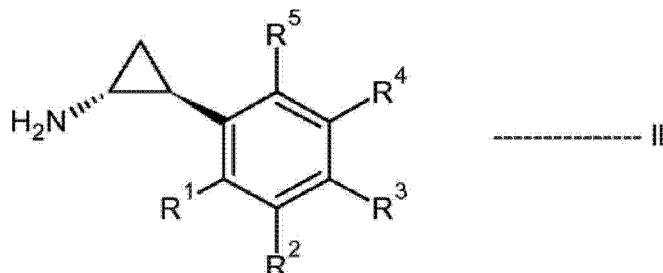
[0006] 替卡格雷是第一可逆结合口服腺苷二磷酸盐 (ADP) 的受体拮抗剂,并且在化学上区别于噻吩并吡啶化合物例如氯吡格雷。其选择性地抑制 $P_{2Y_{12}}$, ADP 的关键靶向受体。ADP 受体阻断抑制血液中血小板的活动,减少复发的血栓形成事件。与在包括心肌梗塞(心脏病发作),中风,和患有急性冠状动脉综合征 (ACS) 的病人的心血管死亡的心血管 (CV) 事件的

预防中广泛应用的氯吡格雷 (Plavix) 相比, 该药物已经显示出统计学上显著的主要疗效。

[0007] 在美国专利 No. 6, 251, 910 ;6, 525, 060 ;6, 974, 868 ;7, 067, 663 ;7, 122, 695 和 7, 250, 419 ;美国专利申请 No. 2007/0265282, 2008/0132719 和 2008/0214812 ;欧洲专利 No. EP0996621 和 EP1135391 ;以及 PCT 公开 No. W02008/018823 和 W02010/030224 中公开了用于制备药学活性的三唑并 [4, 5-d] 嘧啶环戊烷化合物, 优选替卡格雷, 它们的旋光对映体和它们药学上可接受的盐的各种各样的方法。

[0008] 在药学活性的三唑并 [4, 5-d] 嘧啶环戊烷化合物的合成中, 一种有用的中间体是式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物 :

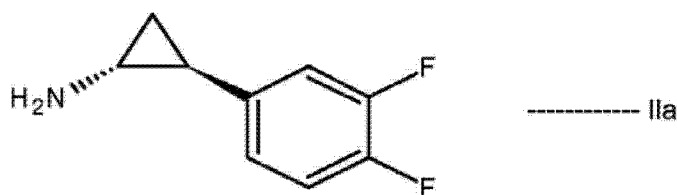
[0009]



[0010] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和卤素原子, 其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I ;优选地, 卤素原子是 F。

[0011] 在替卡格雷的制备中, 式 IIa 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺是关键中间体 :

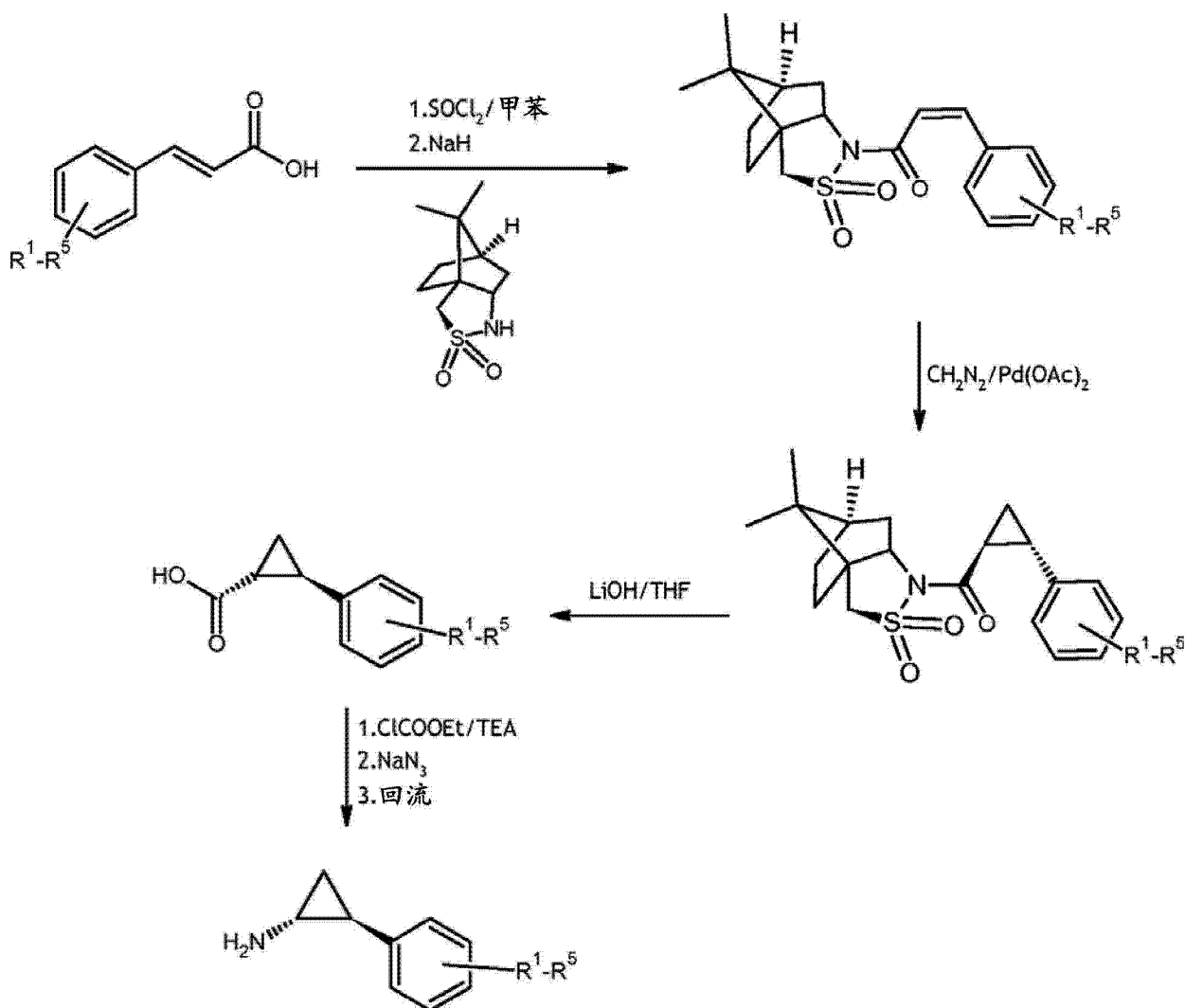
[0012]



[0013] 根据美国专利 No. 6, 251, 910 (下文中将其称为 '910 专利), 式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物通过方案 1 中所描述的方法制备 :

[0014] 方案 1

[0015]



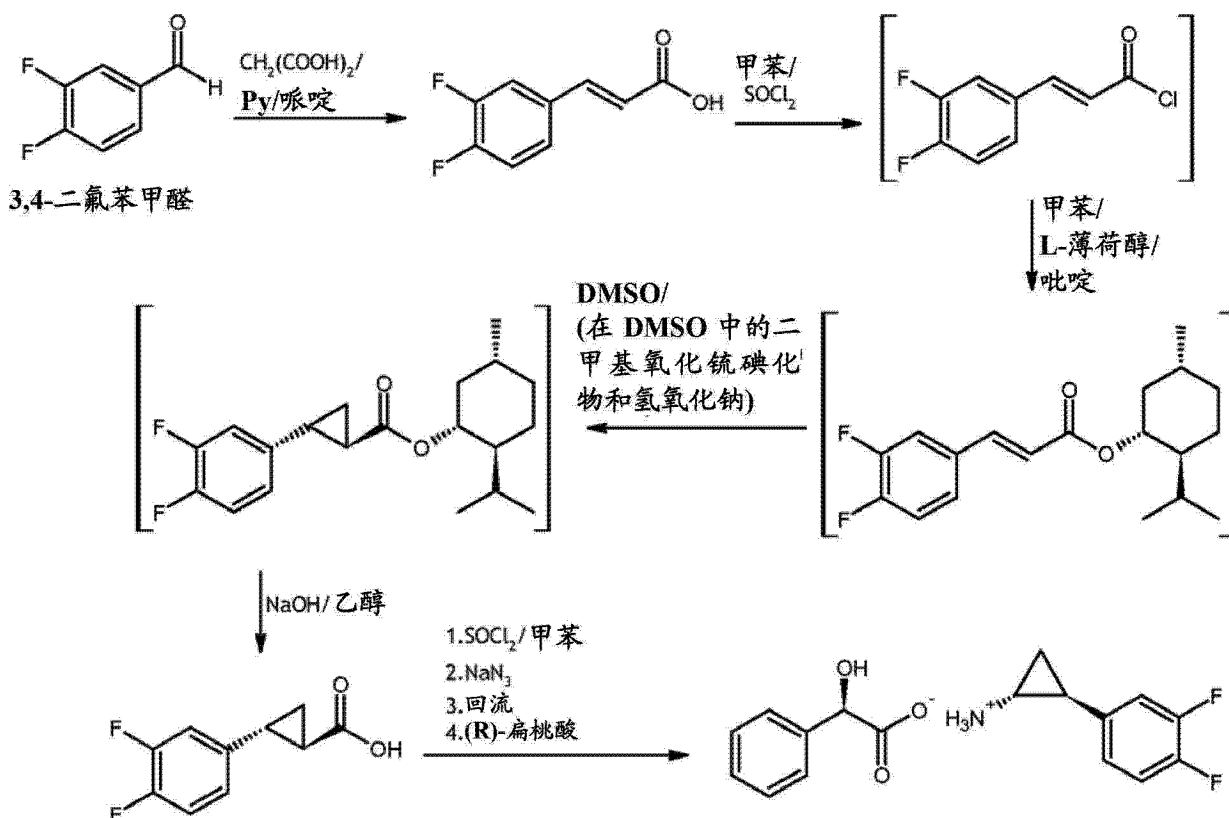
[0016] ‘910 专利中公开的用于制备取代的苯基环丙基胺衍生物的方法涉及使用危险和爆炸性的物质例如氢氧化钠、重氮甲烷和叠氮化钠。该方法还涉及使用非常昂贵的手性磺内酰胺辅助剂。此外，获得的取代的苯基环丙基胺衍生物收率为低至中等，并且该方法涉及柱色谱提纯。

[0017] 对于大规模实施而言，涉及柱色谱提纯的方法通常是不期望的，由此使得该方法在工业上难以实施。昂贵试剂例如氢氧化钠、重氮甲烷和叠氮化钠的使用是不可取的，因为对于规模放大的实施而言操作很困难。

[0018] 美国专利 No. 7, 122, 695 (下文中将其称为 ‘695 专利) 公开了用于制备取代的苯基环丙基胺衍生物，特别是反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺及其扁桃酸盐的方法。方案 2 中描述了该合成：

[0019] 方案 2

[0020]



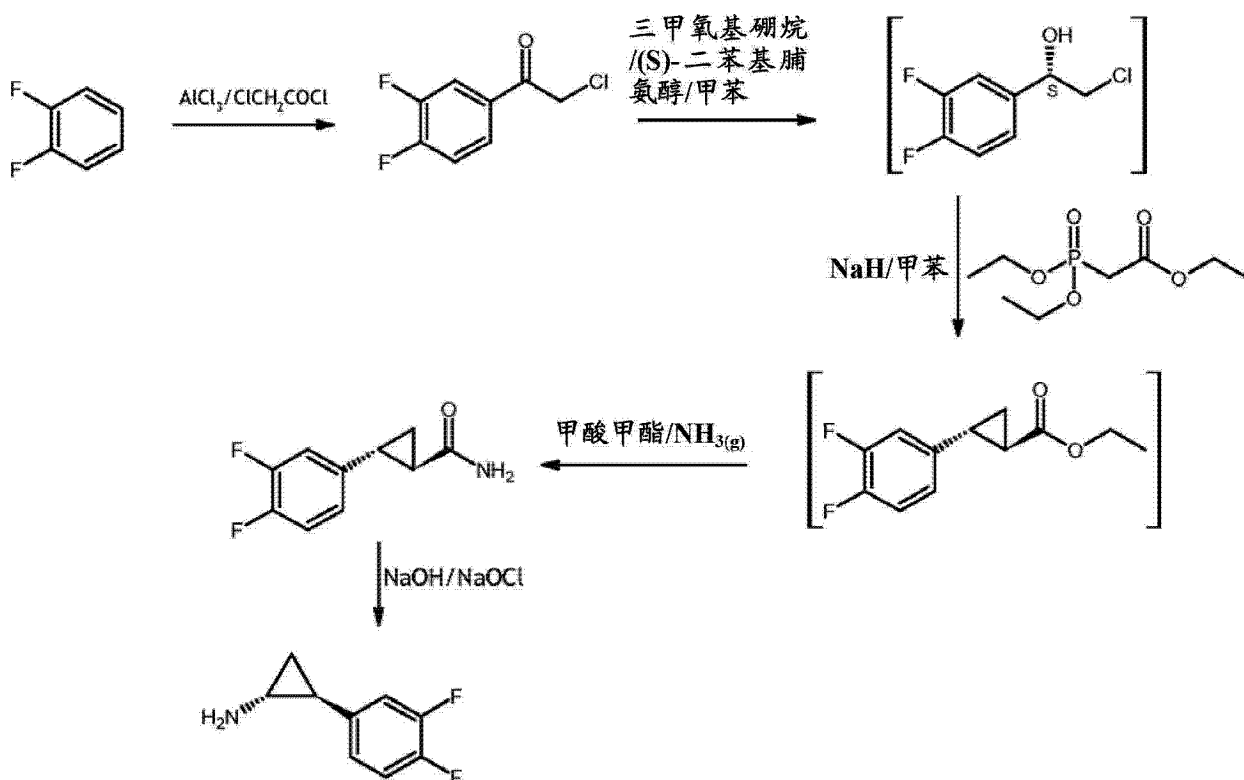
[0021] 根据‘695 专利, 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺通过以下方法制备: 在吡啶和哌啶的存在下使 3, 4-二氟苯甲醛与丙二酸反应, 制得 (E)-3-(3, 4-二氟苯基)-2-丙烯酸, 接着在吡啶甲苯溶液的存在下与亚硫酸氯反应, 制得 (E)-3-(3, 4-二氟苯基)-2-丙烯酰氯, 然后使其在吡啶甲苯溶液的存在下与 L-薄荷醇反应, 制得 (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基 (E)-3-(3, 4-二氟苯基)-2-丙烯酸酯。然后所述 (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基 (E)-3-(3, 4-二氟苯基)-2-丙烯酸酯与二甲基氧化硫甲基化物在氢氧化钠和碘化钠的二甲亚砜溶液的存在下反应, 制得含有反式-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷甲酸 (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基酯的溶液, 接着非对映体分离, 得到反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷甲酸 (1R, 2S, 5R)-2-异丙基-5-甲基环己基酯。在乙醇中用氢氧化钠水解该酯化合物, 接着用盐酸酸化, 制得反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷甲酸, 接着在吡啶甲苯溶液的存在下与亚硫酸氯反应, 制得反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷甲酰氯, 然后使其在四丁基溴化铵和碳酸钠的甲苯溶液的存在下与叠氮化钠反应, 制得含有反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷羰基叠氮化物的反应物料。然后将该叠氮化物化合物加入到甲苯中, 同时在 100°C 下搅拌, 随后用酸/碱处理, 制得反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺, 然后通过其在乙酸乙酯中与 R-(-)-扁桃酸反应将其转化为其扁桃酸盐。

[0022] ‘695 专利中公开的方法很长, 因此导致很差的产物收率。该方法还涉及使用危险物质如吡啶和叠氮化钠。

[0023] 美国专利申请 No. 2008/0132719 (下文中将其称为‘719 申请) 中描述了用于制备 (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷胺的方法, 方案 3 中描述了合成路线:

[0024] 方案 3

[0025]



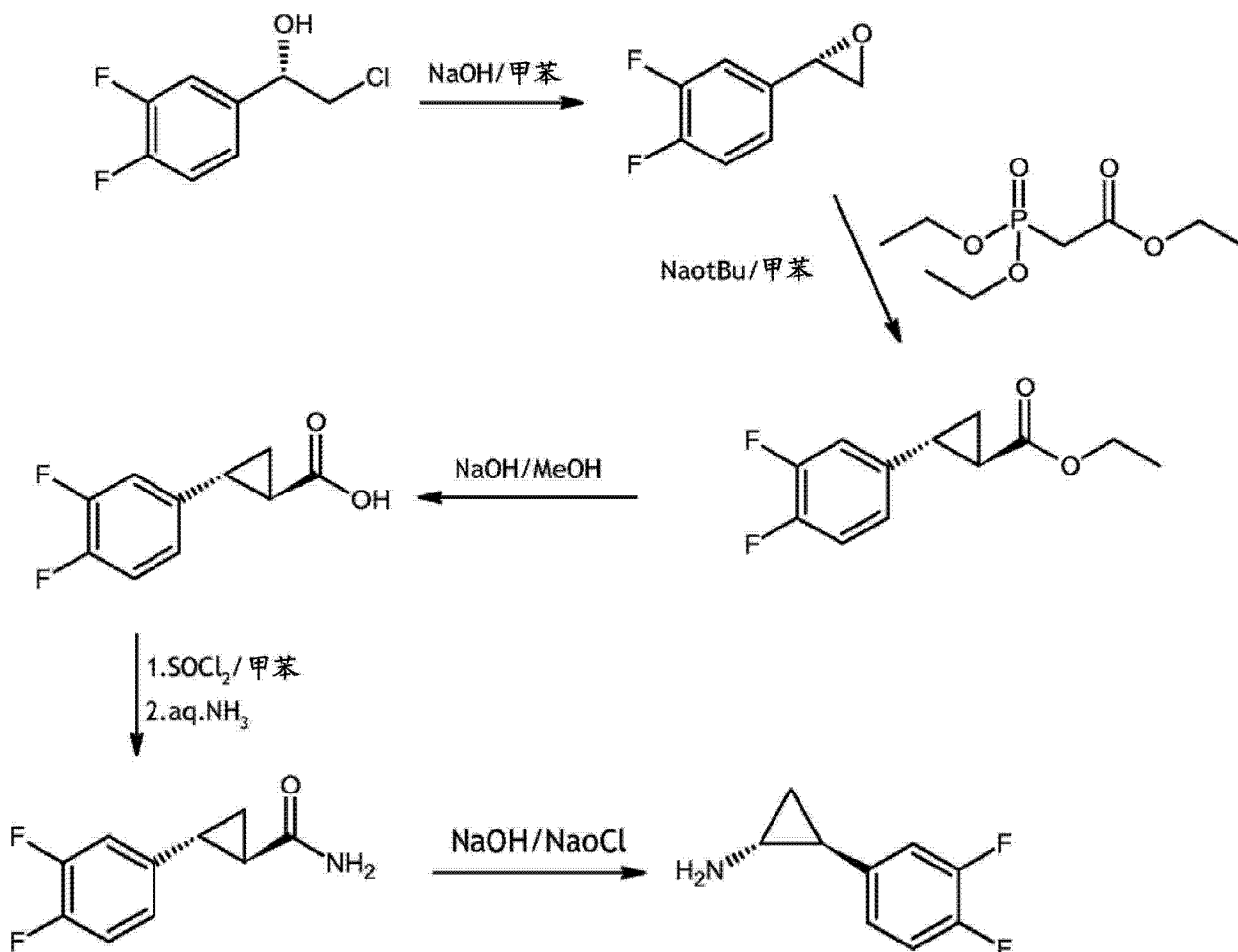
[0026] 根据‘719 申请，(1R, 2S)-2-(3, 4- 二氟苯基) 环丙烷胺通过以下方法制备：在三氯化铝的存在下使 1, 2-二氟代苯与氯代乙酰氯反应，制得 2- 氯-1-(3, 4-二氟苯基) 乙酮，接着在甲苯中与三甲氧基硼烷和 S-二苯基脯氨醇反应，制得 2- 氯-(1S)-(3, 4-二氟苯基) 乙醇，然后使其在氢化钠的甲苯溶液的存在下与三乙基磷酰乙酸酯反应，制得 (1R, 2R)- 反式-2-(3, 4-二氟苯基) 环丙基甲酸乙酯。然后在氨的存在下使该酯化合物与甲酸甲酯反应，制得 (1R, 2R)- 反式-2-(3, 4-二氟苯基) 环丙基甲酰胺，然后使其与氢氧化钠和次氯酸钠反应，制得 (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基) 环丙烷胺。

[0027] ‘719 申请中描述的方法遇到一些不利因素，因为其涉及使用爆炸性物质如氢化钠。

[0028] PCT 公开 No. W02008/018823 (下文中将其称为‘823 公开) 描述了用于制备 (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)-1- 环丙烷胺的方法。方案 4 中描述了合成路线：

[0029] 方案 4

[0030]



[0031] 根据‘823 公开, (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷胺通过以下方法制备:在甲苯中使 (1S)-2-氯-1-(3, 4-二氟苯基)-1-乙醇与氢氧化钠反应, 制得 (2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环氧乙烷, 随后在叔丁醇钠的甲苯溶液的存在下与三乙基磷酰乙酸酯反应, 制得 (1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸乙酯, 然后在甲醇中用氢氧化钠水解, 制得 (1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸。在甲苯中使得到的羧酸化合物与亚硫酰氯反应, 制得 (1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酰氯的溶液, 接着与氨水后续反应, 制得 (1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酰胺, 然后在次氯酸钠的存在下与氢氧化钠反应, 制得 (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷胺。

[0032] Bioorganic&Medicinal Chemistry, 第 17(6) 卷, 2388-2399 页 (2009), 公开了用于制备外消旋的反式-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺及其酸加成盐的方法。

[0033] J. Med. Chem., 第 20 卷, 第 7 期, 934-939 页 (1977), 公开了从 1-芳基-3-氯-1-丙酮制备 1-芳基-3-硝基-1-丙酮的方法。

[0034] J. Org. Chem, 57, 3757-3759 页 (1992), 公开了用碳亲核试剂进行的分子内 Mitsunobu 置换, 以从硝基烷醇制备硝基环丙烷。

[0035] 基于上述缺点, 已发现现有技术中的方法不适用于在实验室规模和工业规模操作中制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物。

[0036] 对以高收率和纯度制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物的改进的工业可行的方法仍有需求, 以解决现有技术中所述方法相关的问题, 并且该方法要适用于大规模制备。此外, 对反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的新型酸加成盐及其用于制备高纯度

替卡格雷或其药学上可接受的盐的用途仍有需求。期望的方法特征包括没有危险的条件,环境友好和易于操作的试剂,减少的反应时间,降低的成本,更加简单,增加的纯度,和增加的产品收率,由此能够以高纯度和高收率生产三唑并 [4, 5-d] 嘧啶环戊烷化合物,优选替卡格雷,和它们药学上可接受的酸加成盐。

[0037] 概述

[0038] 一方面,本发明提供了使用新型中间体以高收率和高化学和对映体纯度制备取代的苯基环丙基胺衍生物,优选反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺或其酸加成盐的新型、高效、工业上有利和环境友好的方法。此外,本发明中公开的方法涉及不危险并且易于操作的试剂,减少的反应时间,以及减少的合成步骤。该方法避免了现有技术中时间长且麻烦的步骤并且在工业规模上方便操作。

[0039] 另一方面,本公开还包括使用通过本文中公开的方法获得的纯反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺或其酸加成盐制备替卡格雷或其药学上可接受的盐。

[0040] 另一方面,本发明提供了反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的新型酸加成盐,其中所述酸加成盐是酒石酸盐、二-对甲苯酰-酒石酸盐、(S)-酮基蒎酸盐(ketopinate)、(D)-苹果酸盐、(D)-樟脑磺酸盐、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐、富马酸盐、磷酸盐,或硫酸盐。

[0041] 另一方面,提供了固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的酸加成盐。另一方面,提供了晶体形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的酸加成盐。在再另一方面,提供了无定形形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的酸加成盐。

[0042] 本文中公开的用于制备取代的苯基环丙基胺衍生物的方法具有优于现有技术中描述的方法的如下优点:

[0043] i) 整个方法包括数量减少的方法步骤和缩短的反应时间;

[0044] ii) 该方法避免使用危险或爆炸性化学品如氢氧化钠、重氮甲烷、吡啶和叠氮化钠;

[0045] iii) 该方法避免使用时间长和麻烦的步骤如柱色谱纯化和多重分离;

[0046] iv) 该方法避免使用昂贵的物质如手性磺内酰胺助剂;

[0047] v) 该方法包括容易操作的方法和简单的分离方法,并且化学废弃物有所减少;

[0048] vi) 产品的纯度提高而无需额外的纯化;和

[0049] vii) 产品的总体收率提高。

[0050] 附图简要说明

[0051] 图 1 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐的特征粉末 X 射线衍射 (XRD) 图。

[0052] 图 2 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐的特征差示扫描量热 (DSC) 差示热分析图。

[0053] 图 3 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺二-对甲苯酰-酒石酸盐的特征粉末 X 射线衍射 (XRD) 图。

[0054] 图 4 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺 (S)-酮基蒎酸盐的特征粉末 X 射线衍射 (XRD) 图。

[0055] 图 5 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(S)-酮基蒺酸盐的特征差示扫描量热(DSC)差示热分析图。

[0056] 图 6 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-苹果酸盐的特征粉末 X 射线衍射(XRD)图。

[0057] 图 7 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-苹果酸盐的特征差示扫描量热(DSC)差示热分析图。

[0058] 图 8 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐的特征粉末 X 射线衍射(XRD)图。

[0059] 图 9 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐的特征差示扫描量热(DSC)差示热分析图。

[0060] 图 10 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐的特征粉末 X 射线衍射(XRD)图。

[0061] 图 11 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐的特征粉末 X 射线衍射(XRD)图。

[0062] 图 12 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐的特征差示扫描量热(DSC)差示热分析图。

[0063] 图 13 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐的特征粉末 X 射线衍射(XRD)图。

[0064] 图 14 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐的特征差示扫描量热(DSC)差示热分析图。

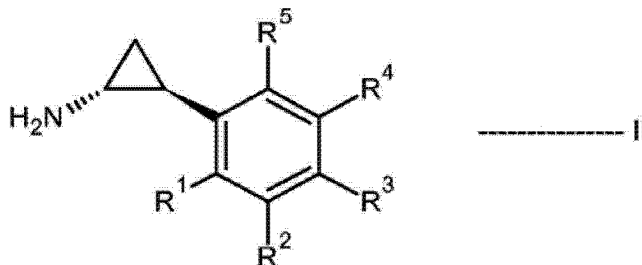
[0065] 图 15 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐的特征粉末 X 射线衍射(XRD)图。

[0066] 图 16 是结晶的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐的特征差示扫描量热(DSC)差示热分析图。

[0067] 发明详述

[0068] 根据一个方面,提供用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的方法:

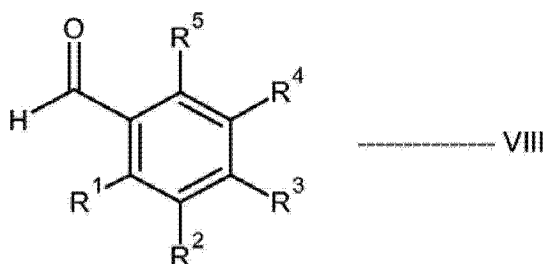
[0069]



[0070] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是苯环被至少一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I,优选地,所述卤素原子是 F;所述方法包括:

[0071] a) 在第一溶剂中,在第一碱的存在下,使式 VIII 的卤素取代的苯甲醛化合物:

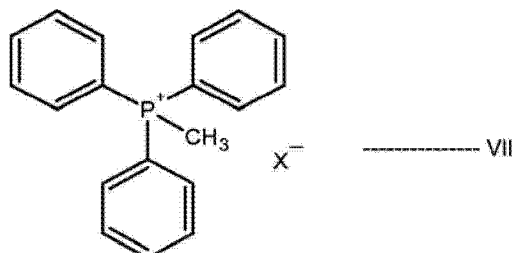
[0072]



[0073] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义；

[0074] 与式 VII 的甲基三苯基磷卤化物 (Wittig 试剂) 反应；

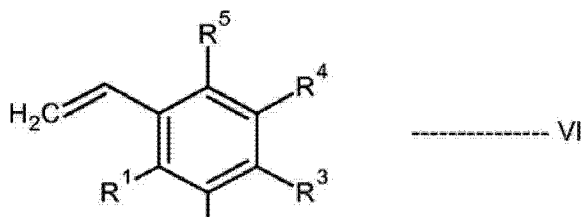
[0075]



[0076] 其中 'X' 是选自 Cl、Br 和 I 组成的组的卤素；

[0077] 制得式 VI 的取代的苯乙烯化合物；

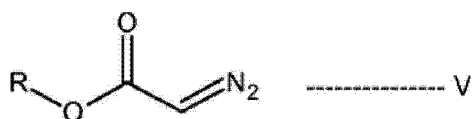
[0078]



[0079] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文中所定义；

[0080] b) 在第二溶剂中, 在金属催化剂和手性配体的存在下, 使式 VI 的化合物与式 V 的重氮基酯化合物反应；

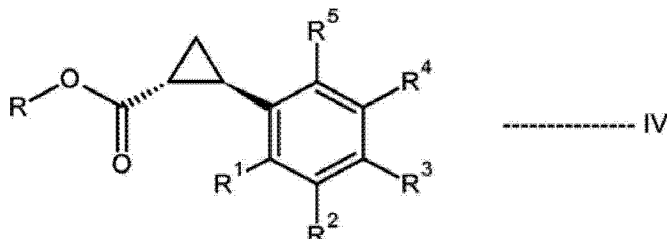
[0081]



[0082] 其中 'R' 是烷基、环烷基、芳基或芳烷基，

[0083] 制得式 IV 的取代的环丙烷甲酸酯化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物；

[0084]

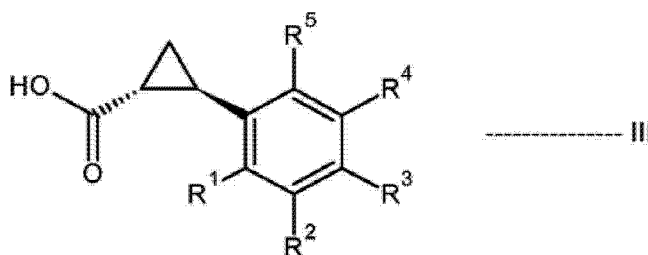


[0085] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上文中所定义；

[0086] c) 在第三溶剂中用酸或第二碱水解式 IV 的酯化合物, 制得式 III 的取代的环丙烷

甲酸化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

[0087]



[0088] d) 任选地,通过在第四溶剂中用手性胺进行处理来纯化式 III 的环丙烷甲酸化合物,制得纯的式 III 化合物的手性胺盐;

[0089] e) 任选地,用酸酸化式 III 化合物的手性胺盐,制得纯的式 III 环丙烷甲酸化合物。

[0090] f) 在第五溶剂中在第三碱的存在下,使在步骤-(c)、(d) 或 (e) 中获得的式 III 的环丙烷甲酸化合物或其手性胺盐与叠氮化物化合物反应,条件是所述叠氮化物不包括叠氮化钠,制得异氰酸酯中间体,随后使其在第六溶剂中用酸酸性水解,然后用第四碱碱化,制得式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,并任选地将获得的式 II 化合物转化为其酸加成盐。

[0091] 在一个实施方案中,式 VII 化合物中的卤素原子‘X’是 Cl 或 Br,并且更特别地,X 是 Br。

[0092] 在另一实施方案中,在式 II、III、IV、VI 和 VIII 的化合物中, R^1 、 R^2 和 R^5 是 H,并且其中 R^3 和 R^4 是 F。

[0093] 式 II、III 和 IV 的化合物可以以不同的异构形式存在,例如顺式/反式异构体、对映异构体或非对映异构体。本文中公开的方法包括所有这样的异构形式和以所有比例存在的其混合物。

[0094] 本文中所使用的术语“烷基”是指在链中具有 1-12 个碳原子的直链或支化的脂族烃基团。优选的烷基基团在链中具有 1-6 个碳原子。所述烷基可以被一个或多个“环烷基”取代。示例性的烷基基团包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、环戊基甲基。

[0095] 本文中所使用的术语“环烷基”是指 3-10 个碳原子,优选约 5 个至约 10 个碳原子的非芳香单或多环体系。示例性的单环环烷基基团包括环戊基、环己基、环庚基等等。

[0096] 本文中所使用的术语“芳烷基”是指芳基-烷基基团,其中所述芳基和烷基如本文中所述。优选的芳烷基含有低级烷基结构部分。示例性的芳烷基基团包括苄基、苯乙基和萘甲基。

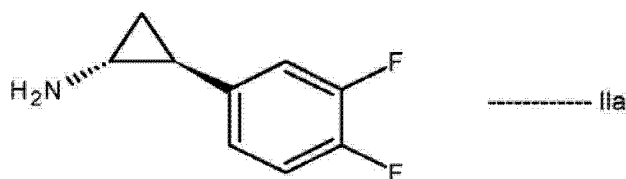
[0097] 本文中所使用的术语“芳基”是指 6-10 个碳原子的芳香单环或多环体系。所述芳基任选地被一个或多个“环体系取代基”取代,所述环体系取代基可以相同或不同,并且如本文中所定义。示例性的芳基基团包括苯基或萘基。

[0098] 特别地,式 IV 和 V 的化合物中的基团‘R’选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、苄基、1- 或 d-薄荷基,等等,并且更特别地,R 是乙基。

[0099] 在一个实施方案中,通过本文中所述方法制备的式 II 的特定取代的苯基环丙基胺衍生物是式 IIa 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(式 II, 其中 R^1 、 R^2 和 R^5

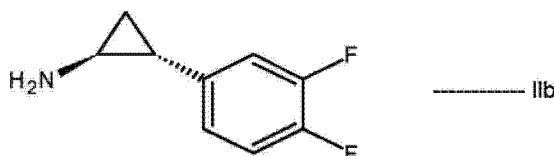
是 H, 并且 R^3 和 R^4 是 F):

[0100]



[0101] 在另一实施方案中, 通过本文中所述方法制备的式 II 的特定取代的苯基环丙基胺衍生物是式 IIb 的反式-(1S, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(式 II, 其中 R^1 、 R^2 和 R^5 是 H, 并且 R^3 和 R^4 是 F):

[0102]



[0103] 示例性的在步骤(a)中使用的第一溶剂包括, 但不限于酯、腈、烃、环醚、脂族醚、极性非质子溶剂, 和其混合物。术语溶剂还包括溶剂的混合物。

[0104] 特别地, 第一溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、乙腈、丙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1, 4-二噁烷、甲基叔丁基醚、乙醚、二异丙醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮和其混合物; 以及最特别的溶剂是甲苯。

[0105] 在一个实施方案中, 步骤(a)中使用的第一碱是有机或无机碱。示例性的有机碱包括, 但不限于, 烷基金属诸如甲基锂、丁基锂、己基锂、碱金属与胺的络合物诸如二异丙基氨基锂, 和式 $NR_1R_2R_3$ 的有机胺碱, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地是氢、 C_{1-6} 直链或支化链烷基、芳基烷基, 或任选取代的 C_{3-10} 单或稠环、烷基环烷基; 或 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地彼此结合以形成 C_{3-7} 元环烷基环或含有一个或多个杂原子的杂环体系。特别的有机碱是三甲胺、二甲胺、二乙胺、叔丁胺、三丁胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N-甲基吗啉、4-(N, N-二甲基氨基)吡啶、甲基锂、丁基锂、己基锂、二异丙基氨基锂、1, 8-二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯, 并且最特别地是丁基锂和 1, 8-二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯。

[0106] 示例性的无机碱包括, 但不限于, 碱金属或碱土金属的氢氧化物、醇盐、碳酸氢盐和碳酸盐, 以及氨。特别的无机碱是氨水、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸锂、叔丁醇钠、异丙醇钠和叔丁醇钾, 并且更特别地是叔丁醇钠、异丙醇钠和叔丁醇钾。

[0107] 步骤(a)中使用的特别的 Wittig 试剂是甲基三苯基磷氯化物、甲基三苯基磷溴化物、甲基三苯基磷碘化物, 并且更特别地是甲基三苯基磷溴化物。

[0108] 在一个实施方案中, 步骤(a)中的反应在约 -50°C 至约 150°C 的温度下实施至少 30 分钟, 特别地在约 0°C 至约 100°C 的温度下实施约 2 小时至约 10 小时, 并且更特别地, 在约 35°C 至约 80°C 的温度下实施约 3 小时至约 6 小时。

[0109] 对在步骤(a)中获得的含式 VI 的取代苯乙烯化合物的反应物料进行常规处理, 诸如洗涤、萃取、调节 pH、蒸发或其组合。可以在接下来的步骤中直接使用反应物料, 或可以

分离式 VI 的苯乙烯化合物,然后用于接下来的步骤中。

[0110] 在一个实施方案中,通过常规方法诸如冷却、放入品种、从溶液中部分除去溶剂,通过向溶液中加入反溶剂、蒸发、真空蒸馏或其组合从合适的溶剂中分离式 VI 的苯乙烯化合物。

[0111] 在另一方式方案中,将获得的含式 VI 的苯乙烯化合物的反应物料浓缩,然后用于接下来的步骤中。

[0112] 示例性的步骤 (b) 中使用的第二溶剂包括,但不限于酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚,及其混合物。术语溶剂还包括溶剂的混合物。

[0113] 在一个实施方案中,第二溶剂选自丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基乙酸酯、甲酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳,及其混合物;并且最特别地选自甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃及其混合物。

[0114] 步骤 (b) 中使用的式 V 的特别的重氨基酯化合物是重氨基乙酸乙酯、重氨基乙酸异丙酯、重氨基乙酸叔丁酯、重氨基乙酸苄酯、重氨基乙酸 1 或 d-薄荷基酯、丁基化甲苯重氨基乙酸酯,及其混合物;并且最特别的重氨基酯是重氨基乙酸乙酯。

[0115] 示例性的步骤 (b) 中使用的金属催化剂包括,但不限于,金属诸如钴、铜、铬、铁、锰、铝、钨和铈的氯化物、溴化物、乙酸盐和氟代烷基乙酸盐。最特定的金属催化剂是二氯(对甲基异丙基苯)钨(II)二聚物。

[0116] 步骤 (b) 中用于促进不对称环丙烷化反应的示例性手性配体包括,但不限于,双噁唑啉化合物、取代的水杨基醛亚胺(substituted salicylaldehydes)、salens、光学活性的席夫碱、联吡啶类、二氮杂二茂铁、二铈(II)羧酸酯、二铈(II)羧酰胺,及其混合物。

[0117] 示例性的光学活性的双噁唑啉化合物包括,但不限于,2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-异丙基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-叔丁基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苄基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R,5R)-4-甲基-5-苯基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R,5S)-4-苄基-5-苯基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R,5S)-4,5-二苯基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二甲基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二乙基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二-正丙基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二-异丙基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二环己基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二苯基-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二(2-甲基苯基)-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二(3-甲基苯基)-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二(4-甲基苯基)-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二(2-甲氧基苯基)-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二(3-甲氧基苯基)-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[(4R)-4-苯基-5,5-二(4-甲氧基苯基)-2-噁唑啉]、2,2'-亚甲基双[螺环[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉-5,1'-环丁烷]]、2,2'-亚甲基双[螺环[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉-5,1'-环戊烷]]、2,2'-亚甲基双[螺环[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉-5,1'-环己烷]]、2,2'-亚甲基双[螺环[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉-5,1'-环庚烷]]、2,2'-亚异丙基双[(4R)-4-苯基-2-噁唑啉]、

基)-2-氨基-1,1-二(2-正丁氧基-5-叔丁基苯基)-1-丙醇、(R)-N-(5-甲氧基羰基亚水杨基)-2-氨基-1,1-二苯基-1-丙醇、(R)-N-(2-羟基-1-亚萘基)-2-氨基-1,1-二苯基-1-丙醇、(R)-N-(1-羟基-2-亚萘基)-2-氨基-1,1-二苯基-1-丙醇等等,和以以上示例的化合物的(S)-构型代替(R)-构型的化合物。

[0119] 示例性的 salen 化合物包括,但不限于,1,2-环己烷二氨基-N,N'-双-3,5-二叔丁基亚水杨基的(1R,2R)或(1S,2S)异构体、1,2-环己烷二氨基-N,N'-双-3,5-二碘代亚水杨基的(1R,2R)或(1S,2S)异构体、1,2-亚苯基二氨基-N,N'-双-3,5-二叔丁基亚水杨基的(1R,2R)或(1S,2S)异构体、4,5-二氯-1,2-亚苯基二氨基-N,N'-双-3,5-二叔丁基亚水杨基的(1R,2R)或(1S,2S)异构体、1,2-亚苯基二氨基-N,N'-双-3,5-二甲氧基亚水杨基的(1R,2R)或(1S,2S)异构体、1,2-(1,3,5-三甲基亚苯基)二氨基-N,N'-双-3,5-二叔丁基亚水杨基的(1R,2R)或(1S,2S)异构体,及其混合物。

[0120] 示例性的席夫碱包括,但不限于,(1R,2S)-[1-[(3,5-二叔丁基-2-羟基苯亚甲基)氨基]茛满-2-醇]、(1R,2S)-[1-[(3-金刚烷基-2-羟基-5-甲基苯亚甲基)氨基]茛满-2-醇]、(1S,2R)-[1-[(3-金刚烷基-2-羟基-5-甲基苯亚甲基)氨基]茛满-2-醇]、和(1R,2S)-[1-[(3-金刚烷基-2-羟基-5-甲基苯亚甲基)氨基]-1,2-二苯基乙-2-醇]。

[0121] 在一个实施方案中,步骤(b)中的环丙烷化反应在约0°C至约100°C的温度下实施至少30分钟,特别地在约30°C至约70°C的温度下实施约1小时至约5小时,以及更特别地在约45°C至约55°C的温度下实施约2小时至约3小时。在另一实施方案中,需要较缓慢的加入式V和VI的化合物以获得具有较高水平对映体过量的式IV的化合物。这些化合物优选的添加时间在5小时至16小时之间,更优选在7小时至10小时之间。在另一实施方案中,在反应完成后,可将反应物料在水中骤冷。

[0122] 可以对在步骤(b)中获得的含式IV的取代的环丙烷甲酸酯化合物的反应物料进行常规处理,诸如洗涤、萃取、调节pH、蒸发或其组合。可以在接下来的步骤中直接使用该反应物料以制备式III的环丙烷甲酸化合物,或可以分离式IV的环丙烷甲酸酯化合物,然后在接下来的步骤中使用。

[0123] 在一个实施方案中,通过如上所述的方法从合适的溶剂中分离式IV的环丙烷甲酸酯化合物。

[0124] 在另一实施方案中,用于分离式IV的环丙烷甲酸酯化合物的溶剂选自水、脂族醚、烃溶剂、氯化烃及其混合物。特别地,所述溶剂选自水、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、乙醚、二异丙醚、正庚烷、正戊烷、正己烷、环己烷,及其混合物。

[0125] 在另一实施方案中,浓缩获得的含式IV的环丙烷甲酸酯化合物的反应物料,然后用于接下来的步骤。

[0126] 步骤(c)中使用的示例性酸包括,但不限于,甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸等等,及其混合物。

[0127] 步骤(c)中使用的示例性第二碱包括,但不限于,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化镁、四正丁基氢氧化铵,及其混合物。最特别的碱是氢氧化钠。

[0128] 步骤(c)中使用的示例性第三溶剂包括,但不限于,水、醇、酮、环醚、脂族醚、烃、氯化烃、腈及其混合物。术语溶剂还包括溶剂的混合物。

[0129] 在一个实施方案中,第三溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁

醇、叔丁醇、戊醇、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯,及其混合物;更特别地,第三溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇,及其混合物;并且最特别地是甲醇。

[0130] 在一个实施方案中,步骤(c)中的水解反应在约 0°C 至约 100°C 的温度下实施至少30分钟,特别地,在约 30°C 至约 80°C 的温度下实施约1小时至约6小时,并且更特别地,在约 45°C 至约 65°C 的温度下实施2小时至约4小时。

[0131] 通过如上所述的方法对在步骤(c)中获得的含式III的取代的环丙烷甲酸化合物的反应物料进行常规处理。可以在接下来的步骤中直接使用该反应物料以制得式II的取代的苯基环丙基胺化合物,或者可以分离和/或纯化式III的环丙烷甲酸化合物,然后在接下来的步骤中使用。

[0132] 在一个实施方案中,通过用合适的手性胺进行处理,将含式III的取代的环丙烷甲酸化合物的反应物料转化为其胺盐,接着用合适的酸进行酸化,以制得纯的式III化合物。

[0133] 步骤(d)中使用的示例性手性胺(和它们的异构体)包括,但不限于,(S)-(-)-甲基苄基胺、(+)-脱氢枞酸基胺、(-)- (α) -N-苄基苄基胺、(-)- (α) -甲基苄基胺、(-)-2-氨基丁醇、(-)-马钱子碱、(-)-辛可宁、(-)-脱氢枞酸基胺、(-)-奎宁、(-)-麻黄素、(-)-取代的苯基甘氨酸、(1S,2R)-(-)-顺式-1-氨基-2-茛满醇、(R)-(-)-氨基茛满、(-)-2-氨基-1-己醇、(-)- α -甲基苄基胺、(-)-3-甲基-2-苄基丁基胺、(1R,2S)-(-)-2-氨基-1,2-二苄基乙醇、D-(-)-苏-2-氨基-1-(4-硝基苯基)-1,3-丙二醇、D-(-)-精氨酸、(-)-顺式-2-苄基氨基环己烷甲醇、L-(+)-赖氨酸一盐酸盐、(s)- α -甲基-4-硝基苄基胺盐酸盐、(S)-(-)-1-(1-萘基)乙胺、L-苄基丙氨酸、(S)-1-苄基-2-(对甲苯基)乙胺、土的宁、(S)-(-)-1-(对甲苯基)乙胺、(-)- (α) -苄基乙磺酸、(R)-(-)-安非他命、N-烷基-D-还原葡萄糖胺,及其混合物。最特别的手性胺是(S)-(-)-甲基苄基胺。

[0134] 步骤(d)中使用的示例性第四溶剂包括,但不限于,水、醇、酮、环醚、脂族醚、烃、氯化烃、腈,及其混合物。

[0135] 在一个实施方案中,第四溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、戊醇、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯,及其混合物;更特别地,所述第四溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇,及其混合物;并且最特别地是异丙醇。

[0136] 可以在接下来的步骤中直接使用在步骤(d)中获得的式III的环丙烷甲酸化合物的胺盐,以制得式II的取代的苯基环丙基胺化合物,或者可以用酸酸化式III的环丙烷甲酸化合物,以制得游离酸并在接下来的步骤中使用。

[0137] 步骤(f)中使用的示例性第五溶剂包括,但不限于,酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚,及其混合物。术语溶剂也包括溶剂的混合物。

[0138] 在一个实施方案中,第五溶剂选自丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基

酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基乙酸酯、甲酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳,及其混合物;并且最特别地是甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃,及其混合物。

[0139] 在步骤(f)中适于促进重排反应的示例性第三碱包括,但不限于,如上所述的有机胺碱。特别的碱是三甲胺、二甲胺、二乙胺、叔丁基胺、三丁胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N-甲基吗啉、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯;并且最特别地是三乙胺、二异丙基乙基胺和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

[0140] 在步骤(f)中使用的示例性叠氮化物包括,但不限于,二乙基磷酰基叠氮化物、二异丙基磷酰基叠氮化物、二叔丁基磷酰基叠氮化物、二丁基磷酰基叠氮化物、二苄基磷酰基叠氮化物、二-l或d-薄荷基磷酰基叠氮化物、二苯基磷酰基叠氮化物、及其混合物。

[0141] 在一个实施方案中,在约80°C至约150°C的温度下实施步骤(f)中的重排反应至少20分钟,特别地,在约100°C至约130°C的温度下实施约30分钟至约5小时,以及更特别地,在约110°C至约120°C的温度下实施约1小时至约4小时。

[0142] 蒸发反应物料以获得粗的异氰酸酯,其可以直接用于通过酸性水解制备式II的取代的苯基环丙基胺衍生物。

[0143] 步骤(f)中用于促进异氰酸酯中间体水解的示例性酸包括,但不限于,甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸,及其混合物。

[0144] 步骤(f)中用于水解的示例性第六溶剂包括,但不限于,水、酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚、及其混合物。

[0145] 在一个实施方案中,第六溶剂选自水、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基乙酸酯、甲酸乙酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳,及其混合物;并且最特别地是水、二噁烷、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、及其混合物。

[0146] 在一个实施方案中,步骤(f)中的异氰酸酯水解在约20°C至约80°C的温度下实施至少30分钟,特别地,在约30°C至约70°C的温度下实施约1小时至约4小时,并且更特别地,在约40°C至约50°C的温度下实施约2小时至约3小时。

[0147] 可对在步骤(f)中获得的含式II的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物的反应物料进行常规处理,并随后通过如上所述的方法从合适的溶剂中分离和/或回收。

[0148] 在一个实施方案中,对在步骤(f)中获得的式II的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物进行常规处理,然后通过诸如过滤、真空过滤、倾析、离心或其组合的技术进行回收。在另一实施方案中,通过使用过滤介质进行过滤来回收式II化合物,过滤介质例如为硅胶或硅藻土。

[0149] 在另一实施方案中,可以用水不溶混性的溶剂洗涤在步骤(f)中获得的酸性反应混合物以将杂质和所需的胺化合物分离。用于洗涤的示例性水不溶混性的溶剂包括,但不限于,乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、环己烷、甲苯、二甲苯、及其混合物。

[0150] 在一个实施方案中,在用第四碱碱化后从水性介质中回收该产品,其中所述第四碱选自如上所述的有机和无机碱。

[0151] 特别的第四碱是氨水、氢氧化钠、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸锂、叔丁醇钠、异丙醇钠和叔丁醇钾,以及更特别地是氢氧化钠。

[0152] 廉价、非爆炸性、非危险性、容易获得和易于操作的试剂和溶剂的使用使得本发明中公开的方法适于在实验室规模上和工业规模操作中制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物。

[0153] 通过使用由本文中公开的方法获得的基本上纯的式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,通过已知的方法可以以高纯度制备式 II 化合物的酸加成盐。

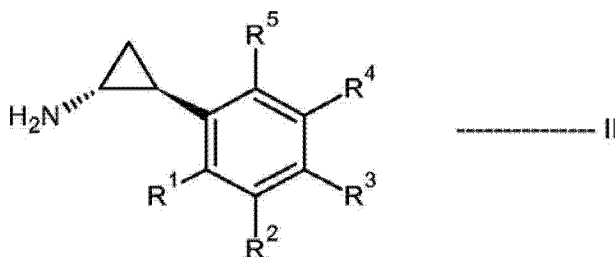
[0154] 式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物的酸加成盐衍生自在治疗上可接受的酸,所述酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、草酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、柠檬酸、戊二酸、柠康酸、戊烯二酸、酒石酸、二-对甲苯酰-L-酒石酸、二-对-茴香酰-L-酒石酸、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸、L-苹果酸、(1S)-(+)-10-樟脑磺酸、(R)或(S)- α -甲氧基- α -(三氟甲基)-苯基乙酸(Mosher's 酸)、(S)或(R)-(-)-(2-苯基氨基甲酰氧)丙酸[(S)-(-)-氨基甲酸乳酸]、(R)或(S)-对甲基扁桃酸、(R)或(S)-邻氯扁桃酸、(R)或(S)-2-羟基甲基己酸、(R)或(S)-2-羟基甲基丁酸,和(R)或(S)-2-羟基甲基丙酸。

[0155] 特别的式 II 化合物的酸加成盐是酒石酸盐、二-对甲苯酰-酒石酸盐、(S)-酮基蒎酸盐、(D)-苹果酸盐、(D)-樟脑磺酸盐、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐、富马酸盐、磷酸盐和硫酸盐。

[0156] 术语“基本上纯的取代的苯基环丙基胺衍生物”是指所述取代的苯基环丙基胺衍生物的总纯度,包括立体化学和化学纯度,大于约 95%,特别是大于约 98%,更特别地是大于约 99%,再更特别地是大于约 99.5%。所述纯度优选通过高效液相色谱法(HPLC)测定。例如,用 HPLC 测定,通过本发明中公开的方法获得的取代的苯基环丙基胺衍生物的纯度为约 95% 至约 99%,或约 98% 至约 99.5%。

[0157] 根据另一方面,提供用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的方法:

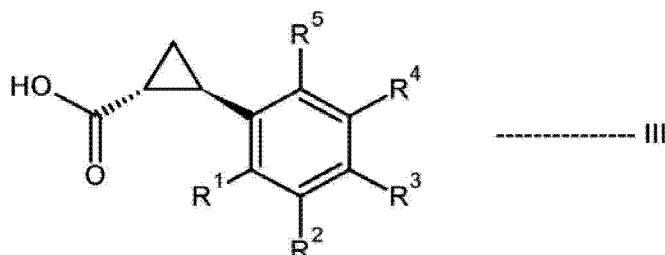
[0158]



[0159] 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是苯环被至少一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I,优选地,所述卤素原子是 F;所述方法包括:

[0160] a) 在醇和碱的存在下,任选在第一溶剂存在下,使式 III 的取代的环丙烷甲酸化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐:

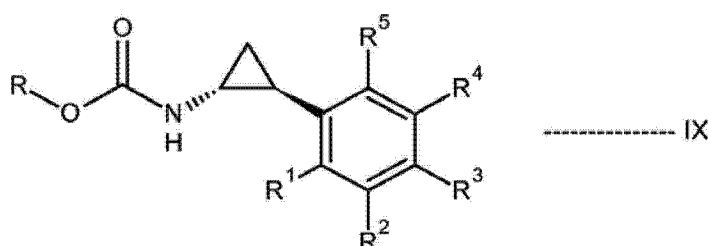
[0161]



[0162] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义,

[0163] 与叠氮化物化合物反应,条件是所述叠氮化物不包括叠氮化钠,制得式 IX 的取代的环丙烷氨基甲酸酯化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

[0164]



[0165] 其中 'R' 是烷基、环烷基、芳基或芳烷基;并且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义;和

[0166] b) 在第二溶剂中用酸酸性水解式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物,制得式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,并任选地将式 II 化合物转化为其酸加成盐。

[0167] 步骤 (a) 中使用的示例性醇包括,但不限于, C_{1-6} 直链或支化醇、环烷醇和芳族醇。在一个实施方案中,所述醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、环己醇、1 或 d-薄荷醇、苄醇,及其混合物。

[0168] 在一个实施方案中,步骤 (a) 中的醇以摩尔当量或过量使用或用作溶剂介质。如果以摩尔当量使用所述醇,则可以在反应惰性溶剂的存在下实施该反应。

[0169] 步骤 (a) 中使用的示例性第一溶剂包括,但不限于,酯、腈、烃醚、脂族醚、及其混合物。术语溶剂也包括溶剂的混合物。

[0170] 特别地,第一溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、乙腈、丙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲基叔丁基醚、乙醚、二异丙醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、及其混合物;并且最特别地是甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃,及其混合物。

[0171] 在步骤 (a) 中适用于促进重排反应的示例性碱包括,但不限于,如上所述的有机胺碱。特别的碱是三甲胺、二甲胺、二乙胺、叔丁基胺、三丁基胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N-甲基吗啉、4-(N,N-二甲基氨基)吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯;并且最特别地是三乙胺、二异丙基乙基胺和 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯。

[0172] 步骤 (a) 中使用的示例性叠氮化物包括,但不限于,二乙基磷酰基叠氮化物、二异丙基磷酰基叠氮化物、二叔丁基磷酰基叠氮化物、二丁基磷酰基叠氮化物、二苄基磷酰基叠

氮化物、二-l 或 d-薄荷基磷酰基叠氮化物、二苯基磷酰基叠氮化物,及其混合物。

[0173] 在一个实施方案中,步骤(a)中的重排反应在约 50° C 至所使用的溶剂沸腾温度的温度下实施至少 2 小时,特别地,在约 80° C 至所使用的溶剂沸腾温度的温度下实施约 5 小时至约 24 小时,并且更特别地,在溶剂的沸腾温度下实施约 14 小时至约 18 小时。

[0174] 可以在接下来的步骤中直接使用在步骤(a)中获得的含式 IX 的取代的环丙烷氨基甲酸酯化合物的反应物料,或可以通过惯用操作从反应介质中回收所述氨基甲酸酯化合物,然后在接下来的步骤中使用。

[0175] 步骤(b)中使用的用于氨基甲酸酯水解的示例性酸包括,但不限于,甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸、氢溴酸,及其混合物。

[0176] 步骤(b)中使用的示例性第二溶剂包括,但不限于,水、醇、酯、环醚、脂族醚、烃及其混合物。

[0177] 在一个实施方案中,第二溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、戊醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯,及其混合物;并且更特别地,第二溶剂选自水、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、二噁烷,及其混合物。

[0178] 在一个实施方案中,步骤(b)中的氨基甲酸酯水解在约 20° C 至约 80° C 的温度下实施至少 30 分钟,特别地,在约 30° C 至约 70° C 的温度下实施约 2 小时至约 10 小时,并且更特别地在约 40° C 至约 50° C 的温度下实施约 4 小时至约 8 小时。

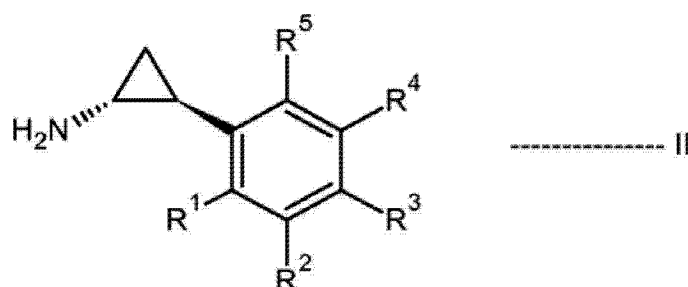
[0179] 可对在步骤(b)中获得的含式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物的反应物料进行常规处理,接着通过如上所述的方法从合适的溶剂中进行分离和/或回收。

[0180] 在一个实施方案中,用水不溶混性的溶剂洗涤在步骤(b)中获得的酸性反应混合物以将杂质与所需的胺化合物分离。用于洗涤的水不溶混性的溶剂包括,但不限于,乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、环己烷、甲苯、二甲苯,及其混合物。

[0181] 在另一实施方案中,在用合适的碱碱化后,从水性介质中回收式 II 的苯基环丙基胺衍生物,其中所述碱选自如上所述的有机和无机碱类。

[0182] 根据另一方面,提供用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的方法:

[0183]

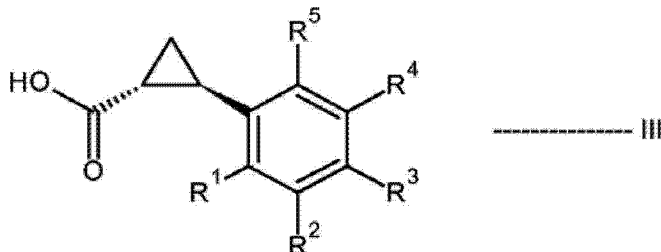


[0184] 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是苯环被至少一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I,优选地,所述卤素原子是 F;所述方

法包括：

[0185] a) 在碱的存在下, 任选在外消旋抑制剂的存在下, 在第一溶剂中, 使式 III 的取代的环丙烷甲酸化合物, 或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物, 或其铵盐:

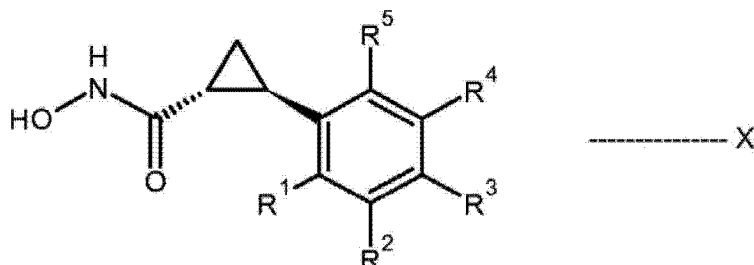
[0186]



[0187] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中所定义；

[0188] 与活化剂反应, 制得中间体化合物, 接着用羟基胺或其酸加成盐酰胺化, 制得式 X 的环丙烷甲酰胺化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

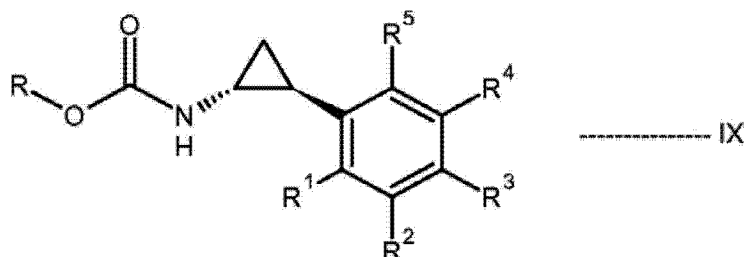
[0189]



[0190] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义；

[0191] b) 使式 X 的环丙烷甲酰胺化合物与活化剂反应, 接着用醇处理, 任选地在第二溶剂的存在下进行, 制得式 IX 的取代的环丙烷氨基甲酸酯化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

[0192]



[0193] 其中 'R' 是烷基、环烷基、芳基或芳烷基; 并且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 II 中所定义; 和

[0194] c) 在第三溶剂中用酸使式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物酸性水解, 制得式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物, 并任选地将所获得的式 II 化合物转化为其酸加成盐。

[0195] 步骤 (a) 中使用的示例性第一溶剂包括, 但不限于, 水、酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚、腈、极性非质子溶剂, 及其混合物。

[0196] 在一个实施方案中, 第一溶剂选自水、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、环戊酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基乙酸酯、甲酸乙酯、四氢呋喃、

2- 甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、乙腈、丙腈、4- 甲基吗啉、N, N- 二甲基乙酰胺、硝基甲烷、三乙胺、N- 甲基吡咯烷酮、及其混合物；并且更特别地，第一溶剂选自丙酮、二噁烷、乙酸乙酯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯的混合物、甲苯、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、甲基乙基酮，及其混合物。

[0197] 在一个实施方案中，步骤 (a) 中使用的碱是选自如上所述组的有机或无机碱。特别的碱是氨水、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三甲胺、二甲胺、二乙胺、叔丁基胺、三丁基胺、三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、N- 甲基吗啉、4-(N, N- 二甲基氨基) 吡啶、1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯。

[0198] 步骤 (a) 中使用的示例性活化剂包括，但不限于，1, 1- 羰基二咪唑、1, 1'- 羰基 - 二 (1, 2, 4- 三唑)、光气衍生物、氯甲酸烷基酯、氯甲酸芳基酯、2- 卤代 -4, 6- 二烷氧基 -1, 3, 5- 三嗪、亚硫酸氯、亚磷酸三烷基酯、亚磷酸三芳基酯、N, N- 二烷基碳二亚胺、N, N- 二芳基碳二亚胺、二苯基磷酰基叠氮化物、1- 氯 -N, N, 2- 三甲基 -1- 丙烯基胺、氯代 -N, N, N', N'- 双 (四亚乙基) 甲脒鎓四氟硼酸盐、硼酸衍生物、氟代 -N, N, N', N'- 双 (四亚甲基) 甲脒鎓六氟磷酸盐、草酸二咪唑、2- 卤代 -1, 3- 二甲基咪唑鎓氯化物、2- 卤代 -1, 3- 二甲基咪唑鎓六氟磷酸盐、苯并三唑 - 鎓盐络合物、吡咯烷鎓盐、3-(二乙氧基磷酰氧基) -1, 2, 3- 苯并三嗪 -4(3H)- 酮、N/O- 取代的苯并三唑盐 / 衍生物、0-(2- 氧代 -1(2H) 吡啶基) -N, N, N', N'- 四甲基脒四氟硼酸盐、0-[(乙氧基羰基) 氰基亚甲基氨基] -N, N, N', N'- 四甲基脒六氟磷酸盐 (HOTU)、0-[(乙氧基羰基) 氰基亚甲基氨基] -N, N, N', N'- 四甲基脒四氟硼酸盐 (TOTU) 和其它的脒络合物、聚磷酸酐、硫脒试剂，及其混合物。

[0199] 步骤 (a) 中使用的示例性外消旋抑制剂包括，但不限于，1- 羟基苯并三唑、1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑、1- 羟基 -1H-1, 2, 3- 三唑甲酸乙酯、N- 羟基四唑、1- 羟基 - 取代的四唑、1- 羟基取代的苯并三嗪、芳基鎓盐，及其混合物。特别的外消旋抑制剂是 1- 羟基苯并三唑。

[0200] 在一个实施方案中，步骤 (a) 中的酸活化反应在约 -50°C 至约 30°C 的温度下实施约 1 小时至约 20 小时，特别地，在约 -30°C 至约 20°C 的温度下实施约 2 小时至约 18 小时，并且更特别地，在约 0°C 至约 10°C 的温度下实施约 2 小时至约 5 小时。

[0201] 步骤 (a) 中的羟基胺可以以固体或溶液的形式，作为碱或作为羟基胺的盐使用。在一个实施方案中，使用合适的碱原位碱化羟基胺的盐。

[0202] 在一个实施方案中，酰胺化反应步骤 (a) 在约 -50°C 至约 50°C 的温度下实施约 1 小时至约 20 小时，特别地在约 -30°C 至约 40°C 的温度下实施约 2 小时至约 18 小时，并且更特别地，在约 0°C 至约 30°C 的温度下实施约 2 小时至约 5 小时。

[0203] 可以在接下来的步骤中直接使用步骤 (a) 中获得的含式 X 的取代的环丙烷甲酰胺化合物的反应物料，或者可以通过惯用操作从反应介质中回收该甲酰胺化合物，然后在接下来的步骤中使用。

[0204] 步骤 (b) 中使用的示例性醇包括，但不限于， C_{1-6} 直链或支化链醇、环烷醇和芳族醇。在一个实施方案中，所述醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、环己醇、1 或 d- 薄荷醇、苯甲醇，及其混合物。

[0205] 在一个实施方案中,步骤 (b) 所述醇以摩尔当量或过量使用或用作溶剂介质,或用作溶剂介质。如果所述醇以摩尔当量使用,则在反应惰性溶剂的存在下实施该反应。

[0206] 步骤 (b) 中使用的示例性第二溶剂包括,但不限于,酯、腈、烃、环醚、脂族醚、及其混合物。术语溶剂也包括溶剂的混合物。

[0207] 特别地,第二溶剂选自乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸叔丁酯、乙腈、丙腈、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲基叔丁基醚、乙醚、二异丙醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、及其混合物;并且最特别地是甲苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃,及其混合物。

[0208] 在一个实施方案中,步骤 (b) 中使用的活化剂选自以上所述的组。特别的活化剂是 1,1-羰基二咪唑。

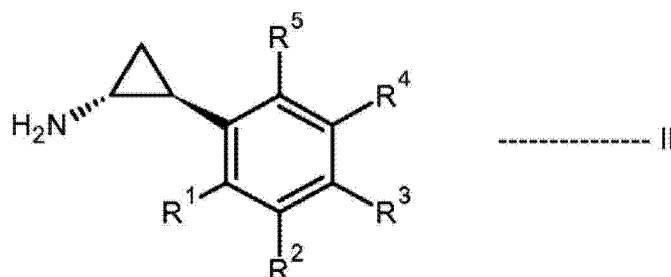
[0209] 在另一实施方案中,步骤 (a) 中的反应在所使用的溶剂的沸腾温度下实施。反应时间可以为约 5 小时至约 24 小时,特别地,从约 10 小时至约 20 小时,并且更特别地,从约 14 小时至约 18 小时。

[0210] 可以在接下来的步骤中直接使用在步骤 (b) 中获得的含式 IX 的取代的环丙烷氨基甲酸酯化合物的反应物料,或可以通过惯用操作从反应介质中回收该氨基甲酸酯化合物,然后在接下来的步骤中使用。

[0211] 在步骤 (c) 中通过上文中所述的方法实施式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物向式 II 的苯基环丙基胺衍生物的转化。

[0212] 根据另一方面,提供用于制备式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其酸加成盐的一锅法:

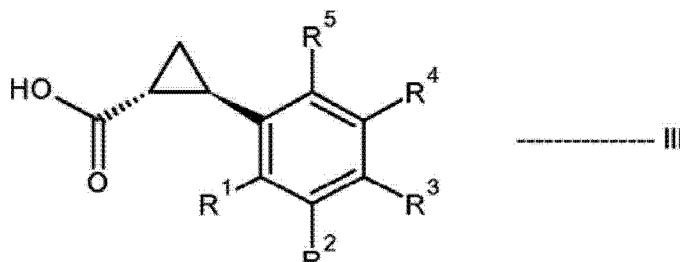
[0213]



[0214] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢和卤素原子,条件是苯环被至少一个或多个卤素原子取代,其中所述卤素原子是 F、Cl、Br 或 I,优选地,所述卤素原子是 F;所述方法包括:

[0215] a) 使式 III 的取代的环丙烷甲酸化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物,或其胺盐:

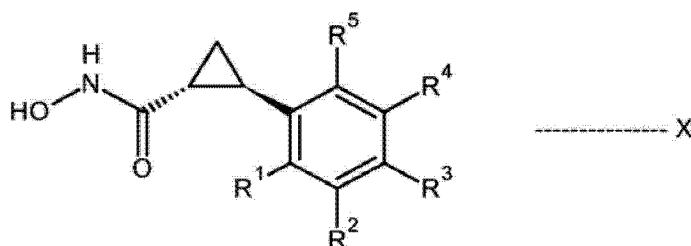
[0216]



[0217] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 II 中所定义,

[0218] 在溶剂中,在碱的存在下,与酸活化剂反应,制得中间体化合物,接着用羟基胺或其酸加成盐酰胺化,制得式 X 的环丙烷甲酰胺化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

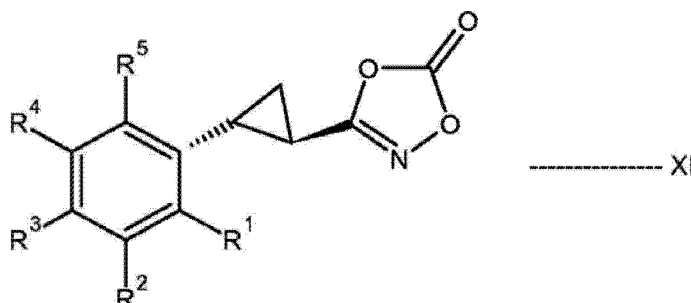
[0219]



[0220] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义;

[0221] b) 使式 X 的环丙烷甲酰胺化合物原位与羰基源反应,制得式 XI 的环丙烷二噁唑化合物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

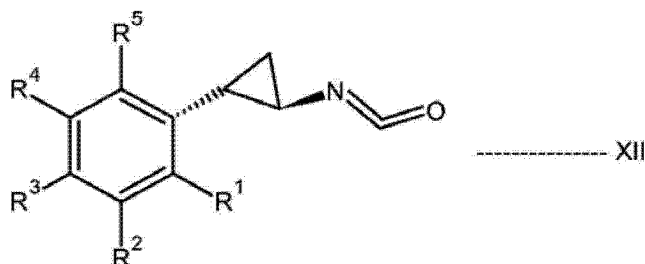
[0222]



[0223] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义;

[0224] c) 使式 XI 的环丙烷二噁唑化合物在反应溶剂的沸腾温度下原位热重排,制得式 XII 的环丙烷异氰酸酯化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

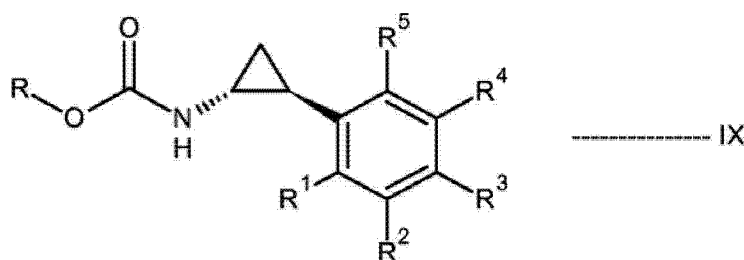
[0225]



[0226] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义;

[0227] d) 使式 XII 的环丙烷异氰酸酯化合物与醇在沸腾温度下原位反应,制得式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物,或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物:

[0228]



[0229] 其中 'R' 是烷基、环烷基、芳基或芳烷基;并且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如在式 II 中

所定义；和

[0230] e) 用酸使式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物酸性水解, 制得式 II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物, 并任选地将所获得的式 II 化合物转化为其酸加成盐。

[0231] 在以上一锅法中使用的示例性溶剂包括, 但不限于, 水、酮、酯、烃、氯化烃、环醚、脂族醚、腈、极性非质子溶剂, 及其混合物。

[0232] 在一个实施方案中, 所述溶剂选自水、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、环戊酮、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基乙酸酯、甲酸乙酯、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、乙腈、丙腈、4- 甲基吗啉、N, N- 二甲基乙酰胺、硝基甲烷、三乙胺、N- 甲基吡咯烷酮、及其混合物；以及更特别地, 所述溶剂选自丙酮、二噁烷、乙酸乙酯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯的混合物、甲苯、乙腈、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、甲基乙基酮, 及其混合物。

[0233] 在以上一锅法中使用的碱是选自如上所述的组的有机或无机碱。

[0234] 用于一锅法的活化剂可选自如上所述的组。

[0235] 步骤 (a) 中的羟基胺可以以固体或溶液的形式, 作为碱或羟基胺的盐使用。在一个实施方案中, 使用合适的碱原位碱化羟基胺的盐。

[0236] 步骤 (b) 中使用的示例性羰基源包括, 但不限于, 1, 1' - 羰基二咪唑、1, 1' - 羰基 - 二 (1, 2, 4- 三唑)、光气衍生物、氯甲酸烷基酯、氯甲酸芳基酯、及其混合物。特别的羰基源是 1, 1' - 羰基二咪唑。

[0237] 步骤 (d) 中使用的示例性醇包括, 但不限于, C₁₋₆ 直链或支化链醇、环烷醇和芳族醇。在一个实施方案中, 所述醇选自甲醇、乙醇、异丙醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇、环己醇、1 或 d- 薄荷醇、苯甲醇, 及其混合物。

[0238] 在一个实施方案中, 步骤 (d) 中的醇以摩尔当量或过量的量使用, 或用作溶剂介质。如果所述醇以摩尔当量使用, 则该反应可以在反应惰性溶剂的存在下实施。

[0239] 整个一锅法可以在约 -50° C 至约 150° C 的温度下实施, 特别地, 在约 -30° C 至约 140° C 的温度下实施, 并且更特别地, 在约 0° C 至约 100° C 的温度下实施。反应时间可以为约 1 小时至约 25 小时, 特别地, 约 5 小时至约 20 小时, 以及更特别地, 约 10 小时至约 15 小时。

[0240] 在步骤 (c) 中通过如上文中所述的方法实施式 IX 的环丙烷氨基甲酸酯化合物向式 II 的苯基环丙基胺衍生物的转变。

[0241] 适当地, 本发明的方法适于以高对映体和化学纯度制备三唑并 [4, 5-d] 嘧啶环戊烷化合物, 优选替卡格雷, 及其药学上可接受的酸加成盐。

[0242] 通过已知方法, 通过使用由本发明中公开的方法获得的基本上纯的式 IIa 的反式 - (1R, 2S) - 2- (3, 4- 二氟苯基) 环丙基胺或其酸加成盐可以高纯度制备替卡格雷和替卡格雷的其药学上可接受的酸加成盐。

[0243] 式 IX、X、XI 和 XII 的中间体化合物, 及它们的立体化学异构体是新的, 并构成本发明的其它方面。

[0244] 式 V、VI、IX、X、XI 和 XII 的中间体化合物, 以及它们的立体化学异构体在制备式

II 的取代的苯基环丙基胺衍生物或其立体化学异构形式或其立体化学异构形式的混合物中的用途是新的,并构成本发明的另外方面。

[0245] 固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐,除扁桃酸盐外,还未在文献中被报道,分离或表征。本发明的发明人令人惊奇地和出乎意料地发现,反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的酸加成盐中的一些,特别是酒石酸盐、二-对甲苯酰-酒石酸盐、(S)-酮基蒺酸盐、(D)-苹果酸盐、(D)-樟脑磺酸盐、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐、富马酸盐、磷酸盐和硫酸盐可以以固态形式分离。

[0246] 还已经发现,固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐在高纯度的替卡格雷或其药学上可接受的盐的制备中是有用的中间体。

[0247] 根据一个方面,本发明提供反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的新型酸加成盐,其中所述酸加成盐是酒石酸盐、二-对甲苯酰-酒石酸盐、(S)-酮基蒺酸盐、(D)-苹果酸盐、(D)-樟脑磺酸盐、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐、富马酸盐、磷酸盐或硫酸盐。

[0248] 在一个实施方案中,提供固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的酸加成盐。在另一个实施方案中,固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺盐以结晶形式存在。在另一个实施方案中,固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺盐以无定形形式存在。

[0249] 在一个实施方案中,固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐具有以下特征,其中:

[0250] 1) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征:

[0251] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 1 一致;

[0252] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 5.14、6.81、10.32、11.96、12.63、14.45、15.34、15.54、15.90、16.24、17.50、19.67、20.37、20.73 和 22.46 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰;和

[0253] iii) DSC 差示热分析图基本上与图 2 一致;

[0254] 2) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺二-对甲苯酰-酒石酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征:

[0255] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 3 一致;和

[0256] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 6.79、12.18、12.57、13.60、14.37、15.28、18.21、18.82、19.26 和 23.40 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰;

[0257] 3) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺 (S)-酮基蒺酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征:

[0258] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 4 一致;

[0259] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 6.72、9.49、12.88、13.51、13.73、14.37、17.40、17.84、18.25、19.14、19.28、19.55、25.59、26.23 和 27.54 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰;和

[0260] iii) DSC 差示热分析图基本上与图 5 一致;

[0261] 4) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺 (D)-苹果酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征:

[0262] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 6 一致;

[0263] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 5.34、10.73、12.79、15.11、16.15、17.86、18.78、20.07、21.61、22.16、22.30、24.08、27.12 和 27.46 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰 ; 和

[0264] iii) DSC 差示热分析图基本上与图 7 一致 ;

[0265] 5) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

[0266] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 8 一致 ;

[0267] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 6.73、8.57、13.89、15.34、16.66、19.06、19.62、20.94、24.66 和 26.70 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰 ; 和

[0268] iii) DSC 差示热分析图基本上与图 9 一致 ;

[0269] 6) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

[0270] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 10 一致 ; 和

[0271] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 4.85、6.63、7.87、9.59、11.57、12.43、12.66、15.84、16.36、17.53、17.97、18.25、18.77、20.11、20.73、21.22、22.42、23.09、23.42、25.47 和 26.94 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰 ; 和

[0272] 7) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

[0273] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 11 一致 ;

[0274] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 4.68、9.38、14.09、16.61、18.39、18.83、19.82、21.33、22.77、23.48、24.30、25.96、26.49、27.80 和 31.65 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰 ; 和

[0275] iii) DSC 差示热分析图基本上与图 12 一致 ;

[0276] 8) 反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐的固态形式通过一种或多种以下性质来表征 :

[0277] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 13 一致 ;

[0278] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 5.19、10.39、15.61、21.08 和 26.17 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰 ; 和

[0279] iii) DSC 差示热分析图基本上与图 14 一致 ;

[0280] 9) 固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐通过一种或多种以下性质来表征 :

[0281] i) 粉末 X 射线衍射图基本上与图 15 一致 ;

[0282] ii) 粉末 X 射线衍射图在约 4.87、9.78、14.72、17.85、18.14、18.61、19.31、19.73、21.66、22.61、23.93、27.86 和 34.85 ± 0.2 度 $2-\theta$ 处具有峰 ; 和

[0283] iii) DSC 差示热分析图基本上与图 16 一致。

[0284] 根据另一方面, 提供用于制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺的酸加成盐的方法, 其中所述酸加成盐是酒石酸盐、二-对甲苯酰-酒石酸盐、(S)-酮基蒺酸盐、(D)-苹果酸盐、(D)-樟脑磺酸盐、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐、富马酸盐、磷酸盐或硫酸盐, 所述方法包括 :

[0285] a) 提供反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺游离碱在醇溶剂中的第一溶液或悬浮液 ;

[0286] b) 使所述第一溶液或悬浮液与酸结合, 制得含反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐的第二溶液或悬浮液, 其中所述酸选自酒石酸、二-对甲苯酰-酒石酸、(S)-酮基蒺酸、(D)-苹果酸、(D)-樟脑磺酸、(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸、富马酸、磷酸和硫酸; 和

[0287] c) 任选地, 从第二溶液或悬浮液中基本除去溶剂以获得残余物, 接着在第二溶剂中溶解或悬浮该残余物, 制得第三溶液或悬浮液;

[0288] d) 从在步骤(b)中获得的第二溶液或悬浮液中或从在步骤(c)中获得的第三溶液或悬浮液中分离和/或回收固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐。

[0289] 通过本发明中公开的方法获得的固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐任选地进一步转化为高纯度的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺游离碱, 通过在合适的溶剂中用碱处理进行, 或者其可被直接用于制备替卡格雷或其药学上可接受的盐。

[0290] 该方法可以生产基本上纯的形式的固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐。

[0291] 术语“基本上纯的固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐”是指固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐具有大于约 98wt% 的纯度, 特别地, 大于约 99wt%, 更特别地, 大于约 99.5wt%, 和再更特别地, 大于约 99.9wt% 的纯度。所述纯度优选通过高效液相色谱法 (HPLC) 测定。例如, 通过 HPLC 测定, 通过本发明中公开的方法获得的固态形式的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐的纯度可为约 98% 至约 99.95%, 或约 99% 至约 99.99%。

[0292] 在一个实施方案中, 步骤(a)中所使用的醇溶剂选自甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、正丁醇、叔丁醇、戊醇、异戊醇、及其混合物。

[0293] 特别地, 所述醇溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、及其混合物; 并且更特别的醇溶剂是乙醇。

[0294] 提供反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺游离碱的第一溶液的步骤(a)包括将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺游离碱溶解在醇溶剂中, 或从在先处理步骤中获得已有溶液。

[0295] 在一个实施方案中, 在约 0°C 至所使用的溶剂的回流温度的温度下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺溶解在醇溶剂中, 特别地, 在约 10°C 至约 110°C 的温度下进行, 以及更特别地, 在约 20°C 至约 50°C 的温度下进行。

[0296] 本文中所使用的“回流温度”是指溶剂或溶剂体系在大气压下回流或沸腾的温度。

[0297] 在另一实施方案中, 提供反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺游离碱的悬浮液的步骤(a)包括, 在约 0°C 至所使用的溶剂的回流温度的温度下, 在搅拌的同时, 将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺游离碱悬浮在醇溶剂中。在一个实施方案中, 在约 10°C 至约 110°C 的温度下搅拌悬浮液至少 30 分钟, 和更特别地, 在约 20°C 至约 60°C 的温度下搅拌约 10 分钟至约 10 小时。

[0298] 任选将步骤(a)中获得的第一溶液或悬浮液在约 5°C 至所使用的溶剂的回流温度的温度下搅拌至少 15 分钟, 和特别地, 在约 20°C 至所使用的溶剂的回流温度的温度下

搅拌约 20 分钟至约 8 小时。

[0299] 步骤 (b) 中的酸可以直接使用或者以含有所述酸和合适溶剂的溶液形式使用。用于溶解所述酸的合适溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、正丁醇、叔丁醇、戊醇、异戊醇、己醇、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、乙腈、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基乙酸酯、甲酸乙酯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、二甲亚砜, 及其混合物。

[0300] 步骤 (b) 中第一溶液或悬浮液与酸的结合以合适的顺序进行, 例如, 将第一溶液或悬浮液加入酸中, 或可选地, 将酸加入到第一溶液或悬浮液中。该添加例如逐滴进行或以一份进行或以多于一份进行。特别地, 在约 0° C 至所使用的溶剂的回流温度的温度下实施该添加, 更特别地, 在约 10° C 至约 110° C 下实施该添加, 并且最特别地, 在搅拌下在约 20° C 至约 60° C 下实施该添加。完成添加步骤后, 在约 0° C 至所使用的溶剂的回流温度的温度下搅拌该所得溶液至少 10 分钟, 特别地在约 10° C 至约 110° C 下搅拌约 20 分钟至约 25 小时, 和更特别地在约 20° C 至约 60° C 的温度下搅拌约 30 分钟至约 8 小时, 制得第二溶液或悬浮液。

[0301] 任选地对步骤 (b) 中获得的第二溶液进行碳处理或硅胶处理。碳处理或硅胶处理通过本领域中已知的方法实施, 例如, 通过用精细粉末化的碳或硅胶在低于约 80° C 的温度下搅拌该溶液至少 15 分钟, 特别地在约 40° C 至约 70° C 的温度下搅拌至少 30 分钟; 然后将得到的混合物通过硅藻土 (hyflo) 过滤除去炭或硅胶以获得含反式-(1R, 2S)-2-(3, 4- 二氟苯基) 环丙基胺酸加成盐的滤液。特别地, 精细粉末化的碳是活性炭。硅胶的具体筛尺寸是 40-500 目, 以及更特别地是 60-120 目。

[0302] 术语“基本上除去”溶剂是指至少 50%, 特别是大于约 80%, 更特别地是大于约 90%, 再更特别地是大于约 99%, 并且最特别地是实质上完全 (100%) 从溶剂溶液中除去了溶剂。

[0303] 步骤 (c) 中的溶剂除去例如通过基本上完全蒸发溶剂, 浓缩溶液或在惰性气氛下蒸馏溶剂, 或其组合进行以基本上除去存在于反应物料中的全部溶剂。

[0304] 在一个实施方案中, 可以在大气压或减压下实施蒸馏。特别地在约 30° C 至约 110° C 的温度下, 更特别地在约 40° C 至约 90° C 下, 并且最特别地是在约 45° C 至约 80° C 下实施蒸馏。

[0305] 特别地, 在约 760mmHg 或更低的压力下, 更特别地在约 400mmHg 或更低的压力下, 更特别地在约 80mmHg 或更低的压力下, 并且最特别地是在约 30 至约 80mmHg 的压力下除去溶剂。

[0306] 将在步骤 (c) 中获得的含反式-(1R, 2S)-2-(3, 4- 二氟苯基) 环丙基胺酸加成盐的残余物在约 0° C 至所使用的溶剂的回流温度的温度下, 特别地在约 20° C 至约 110° C 下, 以及更特别地在约 25° C 至约 80° C 下, 溶解或悬浮在第二溶剂中。在一个实施方案中, 在约 20° C 至约 110° C 的温度下搅拌该溶液或悬浮液至少 10 分钟, 和更特别地在约 25° C 至约 80° C 的温度下搅拌约 20 分钟至约 10 小时。

[0307] 步骤 (c) 中使用的示例性第二溶剂包括, 但不限于, 水、醇、酮、氯化烃、烃、酯、腈、醚、极性非质子溶剂, 及其混合物。术语溶剂也包括溶剂的混合物。

[0308] 在一个实施方案中, 第二溶剂选自水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、正丁

醇、叔丁醇、戊醇、异戊醇、己醇、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、甲基叔丁基酮、乙腈、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、叔丁基甲基乙酸酯、甲酸乙酯、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、正戊烷、正己烷、正庚烷、环己烷、甲苯、二甲苯、四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、及其混合物。

[0309] 特别地,第二溶剂选自四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二异丙醚、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚,及其混合物;和更特别地是乙醚和二异丙醚。

[0310] 在步骤(d)中分离纯固态形式的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐,通过强制结晶、自发结晶,从溶液或悬浮液中基本上除去溶剂或其组合来实施。

[0311] 自发结晶是指结晶不借助于外部帮助,诸如放入晶种、冷却等,强制结晶是指借助于外部帮助的结晶。

[0312] 可以通过本领域中通常已知的方法引发强制结晶,诸如冷却、放入晶种、从溶液中部分除去溶剂、通过向溶液中加入反溶剂,或其组合。

[0313] 术语“反溶剂”是指当加入到物质的已有溶液中时降低该物质的溶解性的溶剂。

[0314] 在一个实施方案中,通过在低于 30° C 的温度下搅拌至少 10 分钟,特别地,在约 0° C 至约 30° C 下搅拌约 30 分钟至约 20 小时冷却该溶液来实施结晶。

[0315] 步骤(d)中的回收通过诸如过滤、真空过滤、倾析、离心或其组合的方法来实施。在一个实施方案中,通过使用过滤介质,例如,硅胶或硅藻土进行过滤来回收固态形式的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺盐。

[0316] 替卡格雷或其药学上可接受的盐可以通过本领域中已知的方法,通过使用本发明中公开的固态形式的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺酸加成盐以高纯度制得。

[0317] 仪器详述

[0318] X-射线粉末衍射(P-XRD):

[0319] X-射线粉末衍射通过装有 CuK α -射线(40kV, 40mA)的 X 射线粉末衍射仪在 BRUKER axs, D8ADVANCE 的广角 X 射线衍射仪中测定。使用以下仪器参数分析样品:测量范围=3-45° 2- θ ,步长=0.01579°;和每步测量时间=0.11 秒。

[0320] 差示扫描量热法(DSC):

[0321] DSC(差示扫描量热法)测量通过示差扫描量热计(Diamond DSC, Perkin-Elmer)以 10° C/分钟的扫描速率进行。氮气吹扫为 40ml/min。使用铟作为标准物校准仪器的温度和热流。将样品封装入没有孔的封闭铝盘中,随后将其折边以保证密封。使用 pyris 软件进行数据获取和分析。

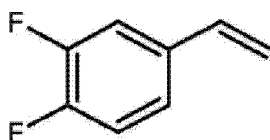
[0322] 出于解释说明本公开的目的给出以下实施例,不应认为这些实施例是对本公开范围或主旨的限制。

实施例

[0323] 实施例 1

[0324] 制备 3,4-二氟苯乙烯

[0325]

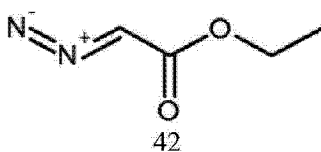


[0326] 将甲基三苯基磷溴化物 (71g, 0.2111mol), 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (35.37g, 0.2311mol) 和甲苯 (75ml) 放入干净和干燥的反应装置中。在 40-45° C 下加热得到的混合物, 接着搅拌 30 分钟。向以上热溶液中缓慢地加入 3,4-二氟苯甲醛 (15g, 0.1055mol), 并在回流温度下加热该反应混合物, 接着在回流下维持 6 小时。反应完成后, 将物质冷却至 25-30° C, 接着用水 (2x250ml) 洗涤。将得到的物质在减压下蒸馏, 同时保持温度在 50° C 以下以获得 3,4-二氟苯乙烯。

[0327] 实施例 2

[0328] 在甲苯中制备重氨基乙酸乙酯溶液

[0329]

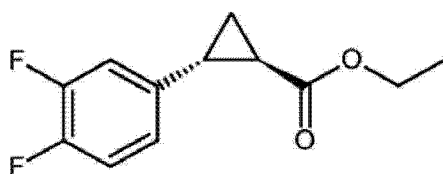


[0330] 25° C 下将亚硝酸钠 (13g, 0.188mol) 加入到搅拌的四硼酸钠十水合物 (2.48g, 0.0065mol) 的水 (50ml) 溶液中, 接着加入甘氨酸乙酯盐酸盐 (25g, 0.179mol)。完成溶解后, 向物料中加入甲苯 (60ml), 并将得到的双相混合物冷却至 0° C。接着在 30 分钟的时间内, 向得到的物质中加入 2% (w/w) 的磷酸水溶液, 同时维持温度在 20° C 以下, 直至 pH 被调节至 3.7 至 4.5 之间 (加入 90ml 得到 3.95 的 pH)。分离层, 然后用水 (25ml) 和 8% (w/w) 的碳酸氢钠水溶液 (2x50ml) 相继洗涤有机层。用 20wt% 的磷酸水溶液中和合并的水性洗涤液, 并丢弃。在用于下一步骤之前, 将有机层在 10° C 下保持过夜。

[0331] 实施例 3

[0332] 制备 (1R, 2R)-反式-2-(3,4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸乙酯

[0333]

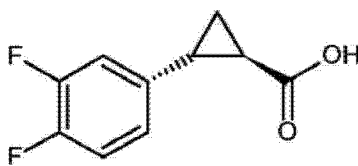


[0334] 将(在实施例 1 中获得的) 3,4-二氟苯乙烯的甲苯溶液放入清洁和干燥的反应装置中, 随后在搅拌下加入二氯(对甲基异丙基苯)钌(II)二聚物 (1g) 和 (S,S)-2,6-双(4-异丙基-2-噁唑啉-2-基)吡啶 (1g)。在 50-55° C 下加热得到的溶液, 接着在 8-10 小时的时间内加入(在实施例 2 中获得的) 重氨基乙酸乙酯的甲苯溶液, 同时保持温度在 50-55° C 之间。完成添加步骤之后, 反应物料进一步在 50-55° C 下搅拌 1 小时, 随后冷却至 25-30° C。向冷却的反应物料中加入水 (100ml), 随后搅拌 5 分钟。分离层, 并用甲苯 (100ml) 萃取水层。合并两个甲苯层, 接着用水 (100ml) 和在水 (100ml) 中的 50% 乙酸溶液 (100ml) 洗涤合并的甲苯层。在减压下蒸发甲苯层以获得粗的 (1R, 2R)-反式-2-(3,4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸乙酯 (19.5g), 油状, 其直接用于下一步骤中。

[0335] 实施例 4

[0336] 制备 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸

[0337]



[0338] 将 (19.5g, 在实施例 3 中获得的) (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸乙酯的甲醇 (130ml) 溶液和 30% 的氢氧化钠水溶液 (20.85g) 放入清洁的反应装置中。在 60-65° C 下加热混合物并在搅拌下维持同时 2 小时。在减压下浓缩得到的混合物, 随后加入甲苯 (100ml) 和水 (50ml)。用浓盐酸酸化该混合物以调节 pH 小于 1.5。分离有机层, 并用甲苯 (100ml) 萃取水层。合并两个甲苯层并用水 (100ml) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以获得 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸, 其通过在异丙醇中制备 (S)-(-)-甲基苄基胺盐而进一步纯化, 接着酸化以获得纯的 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸 (11g)。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.33 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.55 (1H, m), 6.82 (2H, m), 7.03 (1H, m), 10.0 (1H, 宽); 质量 $[M-H]$: 196.60。

[0340] 实施例 5

[0341] 制备 3, 4-二氟苯乙烯

[0342] 将甲基三苯基磷溴化物 (251.31g, 0.7037mol), 1, 8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (117.84g, 0.7741mol) 和甲苯 (250ml) 放入干净和干燥的反应装置中。在 40-45° C 下加热得到的混合物, 接着搅拌 30 分钟。向该热溶液中缓慢地加入 3, 4-二氟苯甲醛 (50g, 0.3518mol), 并在回流温度下加热该反应混合物, 接着在回流下维持 5 小时。反应完成后, 将物质冷却至 25-30° C, 接着用水 (2x250ml) 洗涤。将得到的物质在减压下蒸馏, 同时保持温度在 50° C 以下以获得 3, 4-二氟苯乙烯。

[0343] 实施例 6

[0344] 在甲苯中制备重氨基乙酸乙酯溶液

[0345] 25° C 下将亚硝酸钠 (25.82g, 0.3742mol) 加入到搅拌的四硼酸钠十水合物 (4.876g, 0.0127mol) 的水 (100ml) 溶液中, 接着加入甘氨酸乙酯盐酸盐 (50g, 0.3581mol)。完成溶解后, 向物料中加入甲苯 (116ml), 并将得到的双相混合物冷却至 0° C。接着在 30 分钟的时间内, 向得到的物质中加入 2%(w/w) 的磷酸水溶液, 同时维持温度在 20° C 以下, 直至 pH 被调节至 3.7 至 4.5 之间 (加入 140ml 得到 3.99 的 pH)。分离层, 然后用水 (50ml) 和 8%(w/w) 的碳酸氢钠水溶液 (2x100ml) 相继洗涤有机层。用 20wt% 的磷酸水溶液中和合并的水性洗涤液, 并丢弃。该有机层在接下来的步骤中用于环丙烷化。

[0346] 实施例 7

[0347] 制备 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸乙酯

[0348] 将 (在实施例 5 中获得的) 3, 4-二氟苯乙烯的甲苯溶液放入清洁和干燥的反应装置中, 接着在搅拌下加入二氯 (对甲基异丙基苯) 钨 (II) 二聚物 (2.5g) 和 (S, S)-2, 6-双 (4-异丙基-2-噁唑啉-2-基) 吡啶 (2.5g)。在 50-55° C 下加热得到的溶液, 接着在 8-10 小时的时间内加入 (在实施例 6 中获得的) 重氨基乙酸乙酯的甲苯溶液, 同时保持温度在 50-55° C 以下。完成添加后, 反应物料在 50-55° C 下进一步搅拌 10 小时, 随后冷

却至 25-30° C。向冷却的反应物料中加入水 (200ml), 接着搅拌 5 分钟。分离层, 并用甲苯 (200ml) 萃取水层。合并两个甲苯层, 随后用水 (300ml), 在水 (300ml) 中的 50% 乙酸溶液 (300ml) 相继洗涤。在减压下蒸发甲苯层以获得粗的 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸乙酯 (50g), 油状, 其直接用在下一步骤中。

[0349] 实施例 8

[0350] 制备 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸

[0351] 将 (40g, 在实施例 7 中获得的) (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸乙酯的甲醇 (267ml) 溶液和 30% 的氢氧化钠水溶液 (42.77g) 放入清洁的反应装置中。在 60-65° C 下加热混合物并在搅拌下维持 2 小时。在减压下浓缩得到的混合物, 随后加入甲苯 (200ml) 和水 (100ml)。用浓盐酸酸化该混合物以调节 pH 小于 1.5。分离有机层, 并用甲苯 (200ml) 萃取水层。合并两个甲苯层并用水 (200ml) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将获得的残余物溶解在异丙醇 (200ml) 中, 随后加入 (S)-(-)- α -甲基苄基胺 (10.5g)。将得到的浆液搅拌过夜, 随后过滤。在减压下干燥湿的胺盐, 将干燥的盐悬浮在水 (100ml) 中, 随后通过加入浓盐酸酸化以调节 pH 至 2 以下。用甲苯 (100ml) 萃取得到的酸性溶液, 接着用水 (100ml) 洗涤甲苯层。甲苯层用硫酸钠干燥然后在减压下浓缩, 制得纯的 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸 (10g)。

[0352] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.33 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.56 (1H, m), 6.83 (2H, m), 7.04 (1H, m); $[\text{R}]_D^{20} = -257.6^\circ$ (c1, CHCl_3)。

[0353] 实施例 9

[0354] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺

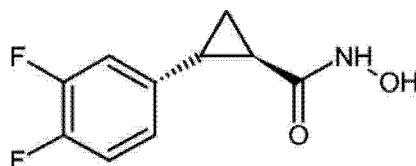
[0355] 将 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸 (5g, 0.0252mol, 在实施例 4 或 8 中获得) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (7.64g, 0.277mol) 溶解在甲苯 (50ml) 中, 向该溶液中加入三乙胺 (5.1g, 0.0505mol), 接着在油浴加热 (125° C) 下搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应混合物以获得异氰酸酯化合物。将该异氰酸酯化合物溶解在 1, 4-二噁烷 (44ml), 随后加入水 (22ml) 和浓盐酸 (22ml), 然后在油浴加热 (50° C) 下搅拌 2 小时。随后, 向反应混合物中加入水 (50ml), 并用甲苯 (2x50ml) 洗涤该混合物。用 30% 的氢氧化钠水溶液在冰冷却下将得到的水层的 pH 调节至 10-11, 接着用甲苯 (2x50ml) 萃取。用饱和的盐水 (50ml) 洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下浓缩滤液以获得 2.5g 的纯反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺, 其是浅绿黄色油。

[0356] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 0.88 (1H, m), 1.05 (1H, m), 1.70 (2H, bs), 1.83 (1H, m), 2.49 (1H, m), 6.72 (2H, m), 6.97 (1H, m); 和 $[\text{R}]_D^{20} = -91.6^\circ$ (c1, CHCl_3)。

[0357] 实施例 10

[0358] 制备反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)-N-羟基环丙烷甲酰胺

[0359]



[0360] 将 (1R, 2R)-反式-2-(3, 4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酸 (2g, 0.0101mol) 和四氢呋喃 (16ml) 的混合物冷却至 0-5° C, 接着加入三乙胺 (1.083g, 0.107mol)。向得到的混合物

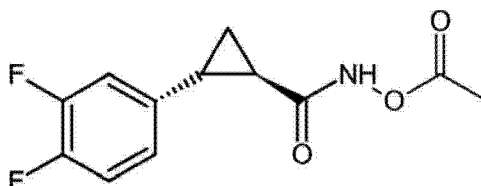
中缓慢加入氯甲酸异丁基酯 (1.448g, 0.106ml) 的四氢呋喃 (4ml) 溶液, 同时保持温度在约 0-5° C, 接着搅拌 1 小时。向该混合物中加入 50% 的羟基胺水溶液, 所述羟基胺水溶液通过用三乙胺 (20ml) 中和 50% 的含水羟基胺盐酸盐 (9.05g), 随后在 5-10° C 下搅拌 20 分钟来制备。接着, 向反应混合物中加入水 (10ml), 并用乙酸乙酯 (50ml 和 20ml) 萃取该混合物。有机层用饱和盐水 (20ml) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下浓缩滤液以获得 2.14g 的反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)-N-羟基环丙烷甲酰胺。

[0361] 质量 [M-H]: 212.0

[0362] 实施例 11

[0363] 制备反式-(1R, 2R)-N-(乙酰氧基)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷甲酰胺

[0364]



[0365] 将反式-(1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)-N-羟基环丙烷甲酰胺 (2.1g, 0.00985mol) 和四氢呋喃 (10ml) 的混合物与吡啶 (1.043g, 0.0132mol) 混合, 接着缓慢地加入乙酸酐 (1.066g, 0.0104mol), 同时维持温度在约 25-30° C, 然后在相同的温度下搅拌 20 分钟。完成反应后, 加入乙酸乙酯 (50ml) 和 1N 盐酸 (10ml), 随后进行层分离。用乙酸乙酯 (50ml) 萃取水层。用饱和盐水 (10ml)、碳酸氢钠水溶液 (10ml) 洗涤有机层, 接着用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下浓缩滤液以获得 2g 的反式-(1R, 2R)-N-(乙酰氧基)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷甲酰胺。

[0366] 质量 [M-H]: 254.1

[0367] 实施例 12

[0368] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺

[0369] 将反式-(1R, 2R)-N-(乙酰氧基)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙烷甲酰胺 (1.8g) 和四氢呋喃 (21ml) 的混合物加热至 40-45° C, 接着加入水 (1.91ml)。将反应物料的温度提高至 50-55° C, 接着加入 1, 8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳烷-7-烯 (DBU) (1.43g)。将得到的混合物加热至回流温度并维持 5 小时。完成反应后, 将反应物料冷却至 25-30° C, 接着加入乙酸异丙酯 (50ml) 和饱和的氯化铵溶液 (20ml)。分离得到的层, 随后用饱和的氯化铵溶液 (20ml), 水 (20ml) 洗涤有机层。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。在减压下浓缩滤液以获得 1.4g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺。

[0370] 实施例 13

[0371] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐

[0372] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺 (2g) 溶解在乙醇 (5ml) 中, 接着在 20-25° C 下缓慢加入 L-酒石酸 (1.78g) 的乙醇 (25ml) 溶液。在 20-25° C 下进一步搅拌浆液 30 分钟。通过过滤收集沉淀的产品, 用乙醇 (5ml) 洗涤, 然后干燥, 以获得 2.9g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐。

[0373] 实施例 14

[0374] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺二-对甲苯酰酒石酸盐

[0375] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(2g)溶解在乙醇(5ml)中,接着在 25-30° C 下缓慢加入二-对甲苯酰-L-酒石酸(4.5)的乙醇(25ml)溶液。在 25-30° C 下搅拌该浆液 1 小时。通过过滤收集沉淀的产品,用乙醇(5ml)洗涤,然后干燥,以获得 5.5g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺二-对甲苯酰酒石酸盐。

[0376] 实施例 15

[0377] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(S)-酮基蒺藜酸盐

[0378] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(0.88g)溶解在乙醇(3ml)中,随后在 25-30° C 下缓慢加入(S)-(+)-酮基蒺藜酸(0.95g)的乙醇(7ml)溶液。在 25-30° C 下搅拌该浆液 30 分钟。通过过滤收集沉淀的产品,然后干燥,以获得 0.5g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(S)-酮基蒺藜酸盐。

[0379] 实施例 16

[0380] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-苹果酸盐

[0381] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(2g)溶解在乙醇(5ml)中,接着在 25-30° C 下缓慢加入(D)-(+)-苹果酸(1.58g)的乙醇(15ml)溶液。在 25-30° C 下搅拌该浆液 30 分钟。通过过滤收集沉淀的产品,然后干燥,以获得 2.46g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-苹果酸盐。

[0382] 实施例 17

[0383] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐

[0384] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(2g)溶解在乙醇(5ml)中,接着在 25-30° C 下缓慢加入(D)-(+)-樟脑磺酸(3.0g)的乙醇(15ml)溶液。在 25-30° C 下搅拌该浆液 1 小时。在减压下蒸发溶剂以获得 4g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐。

[0385] 实施例 18

[0386] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐

[0387] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(1g)溶解在乙醇(10ml)中,接着在 25-30° C 下加入富马酸(0.7g)。在 25-30° C 下搅拌该浆液 30 分钟。通过过滤收集沉淀的产品,用乙醇(2x5ml)洗涤,然后干燥,以获得 0.9g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐。

[0388] 实施例 19

[0389] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐

[0390] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(1g)溶解在乙醇(10ml)中,接着在 25-30° C 下加入正磷酸(0.6g)。在 25-30° C 下搅拌该浆液 30 分钟。通过过滤收集沉淀的产品,用乙醇(2x5ml)洗涤,然后干燥,以获得 1.1g 的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐。

[0391] 实施例 20

[0392] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐

[0393] 在 25-30° C 下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(1g)溶解在乙醇(10ml)中,接着在 25-30° C 下加入硫酸(0.6g)。在 25-30° C 下搅拌该浆液 30

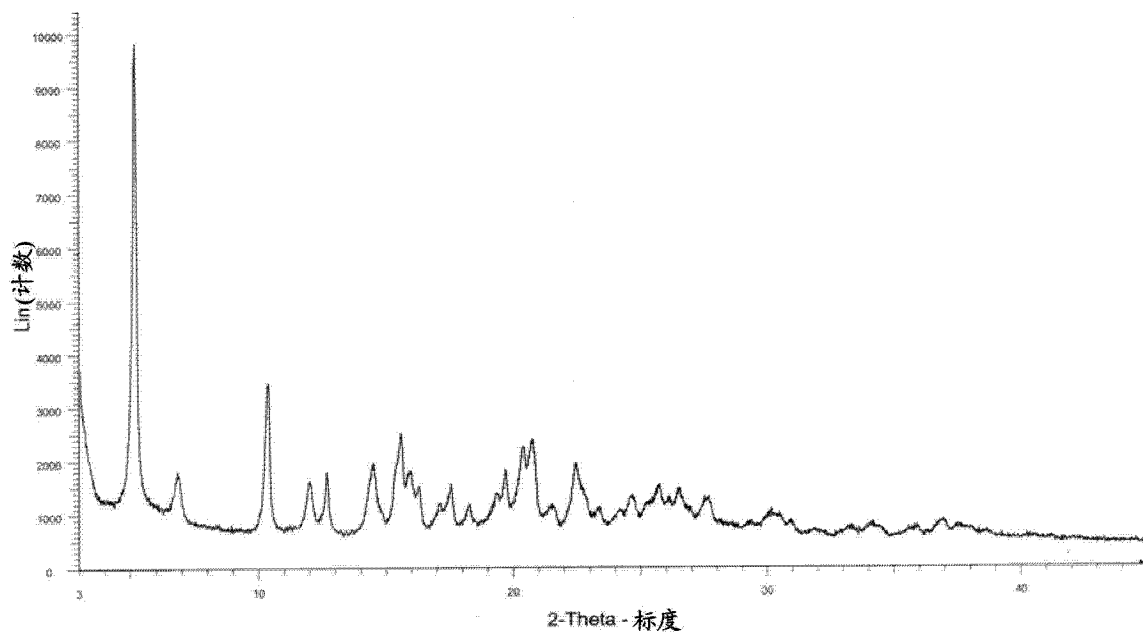
分钟。通过过滤收集沉淀的产品,用乙醇(2x5ml)洗涤,然后干燥,以获得0.9g的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐。

[0394] 实施例 21

[0395] 制备反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸盐

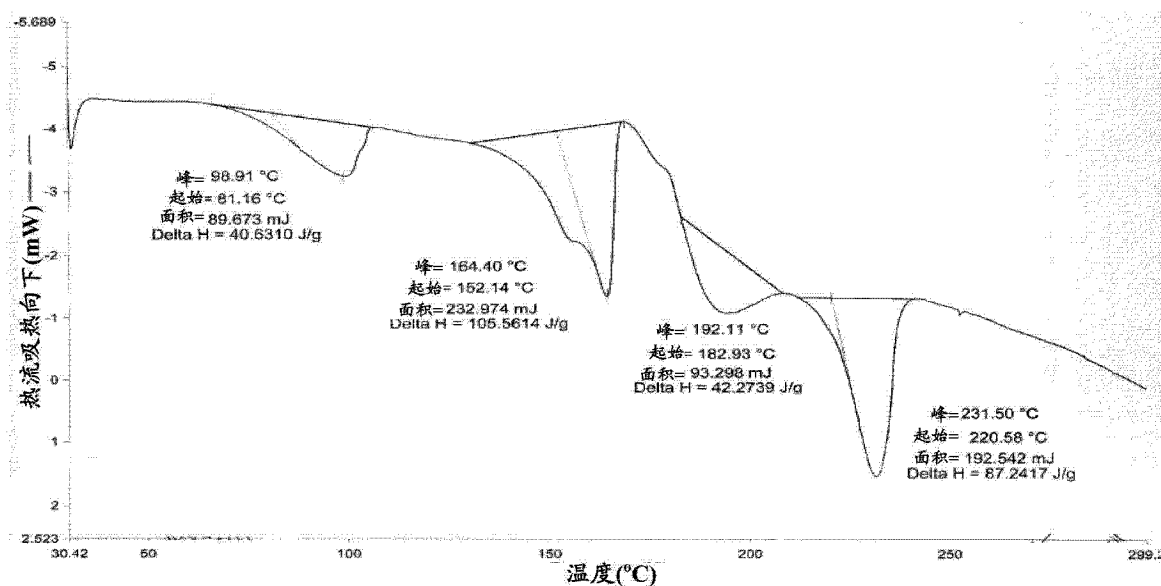
[0396] 在25-30°C下将反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(0.41g)溶解在甲醇(3ml)中,接着在20-25°C下缓慢地加入(R)-(-)- α -甲氧基苯基乙酸(0.403g)的甲醇(5ml)溶液。在20-25°C下进一步搅拌该浆液30分钟。通过过滤收集沉淀的产品,然后干燥,以获得0.22g的反式-(1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基胺(R)- α -甲氧基苯基乙酸盐。

[0397] 本发明中公开的所有范围是包括的和可组合的。虽然已经参照优选的实施方案对本发明进行描述,但本领域技术人员应当了解,可以进行各种变化和对其元素进行等同替代,而不脱离本发明范围。此外,可以进行很多修改使得特殊情况或物质适合本发明的教导而不脱离其实质范围。因此,这意味着本发明不被作为视为实施本发明最佳模式所公开的特订实施方案所限制,而是本发明将包括落入所附权利要求范围内的所有实施方案。



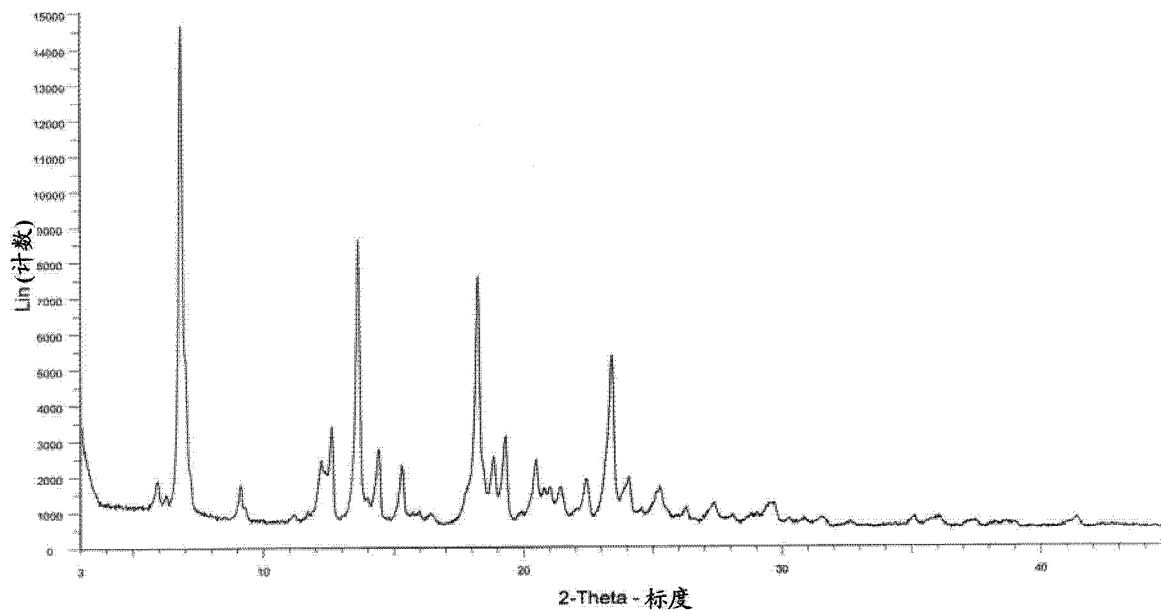
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐的
粉末 X 射线衍射(XRD)图

图 1



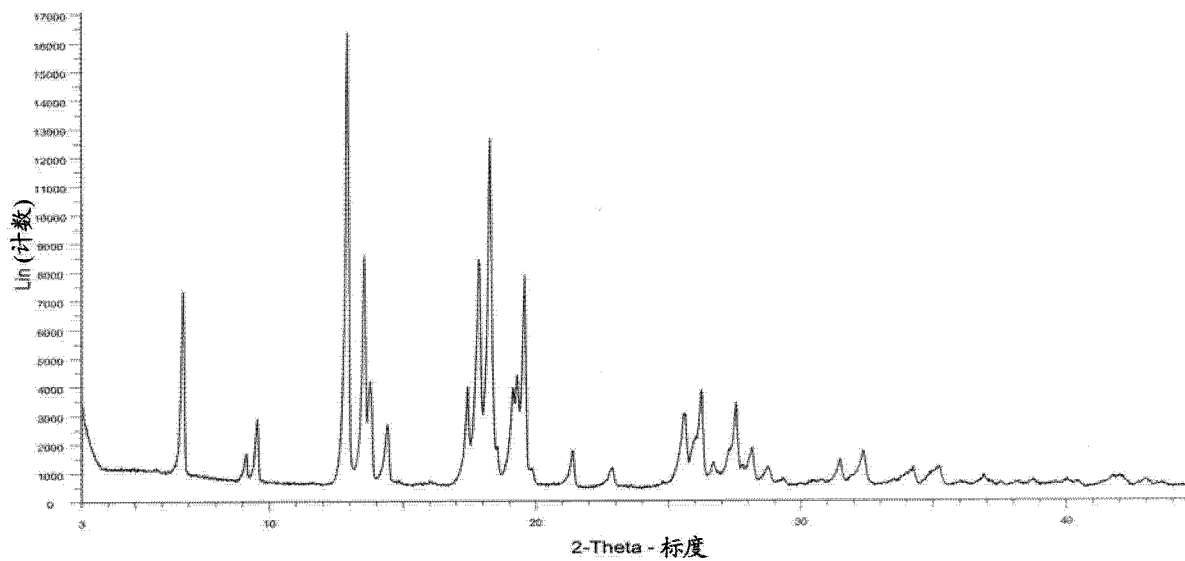
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺酒石酸盐的
差示扫描量热(DSC)差示热分析图

图 2



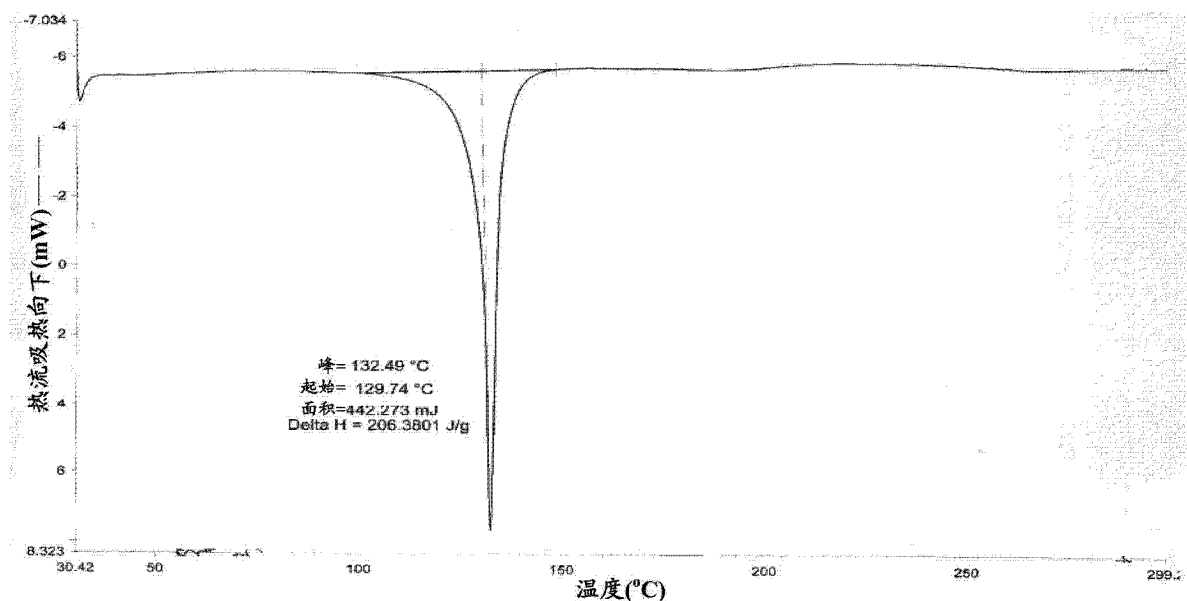
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺二-对甲苯酰-酒石酸盐的
X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 3



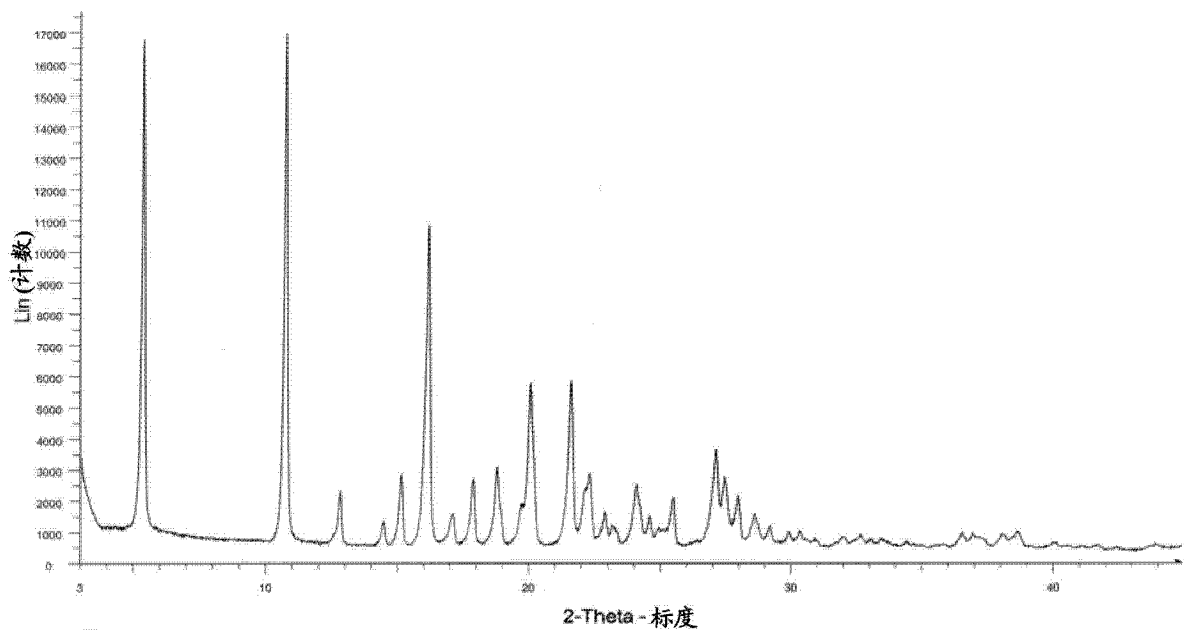
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺(S)-酮基蒺酸盐的
X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 4



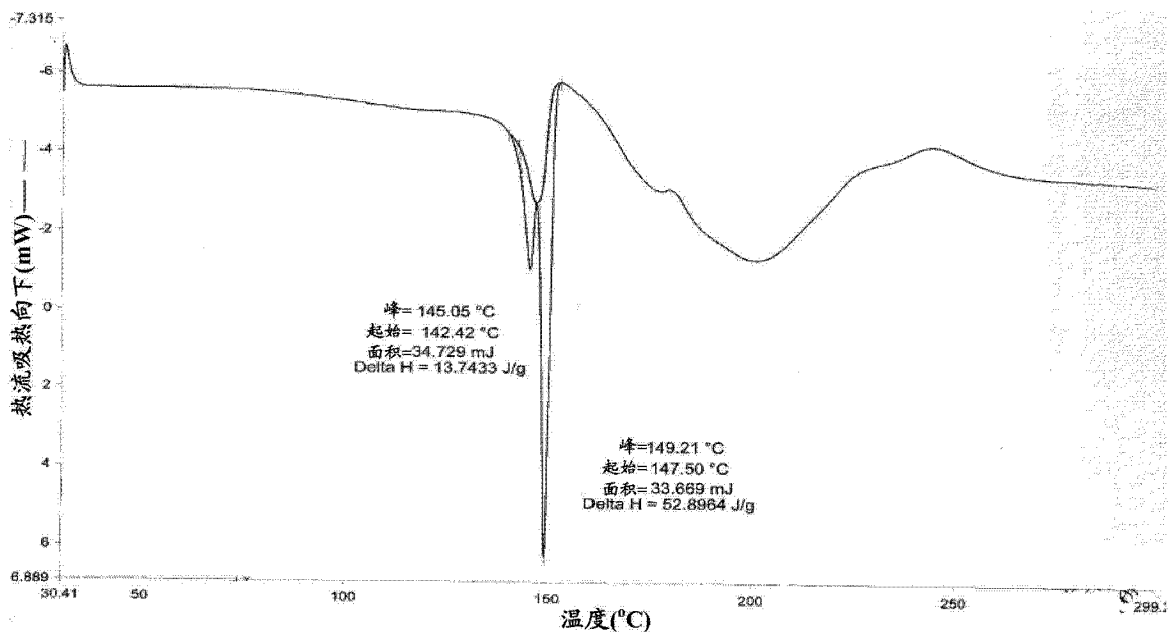
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺(S)-酮基蒯酸盐的
差示扫描量热(DSC)差示热分析图

图 5



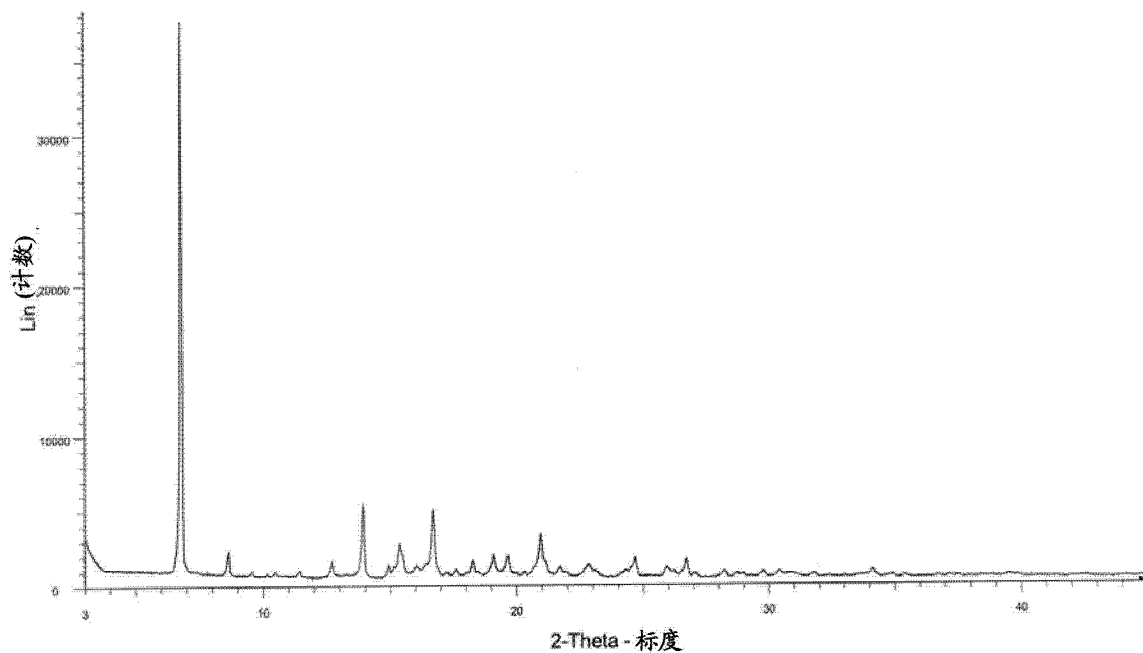
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺(D)-苹果酸盐的
X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 6



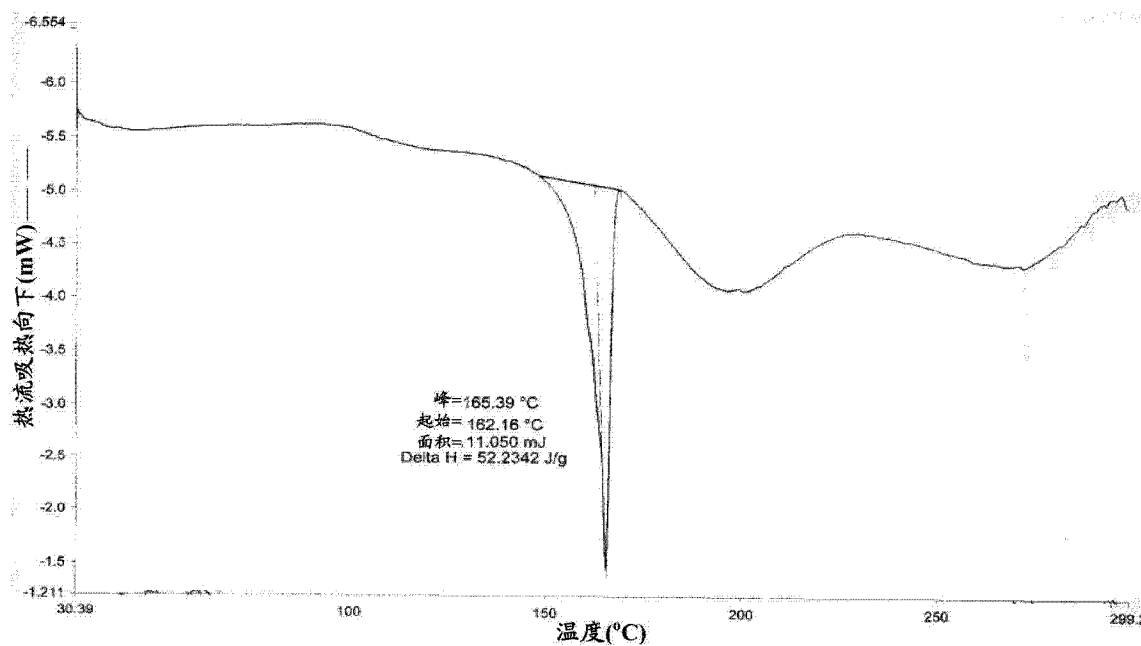
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺(D)-苹果酸盐的
差示扫描量热(DSC)差示热分析图

图 7



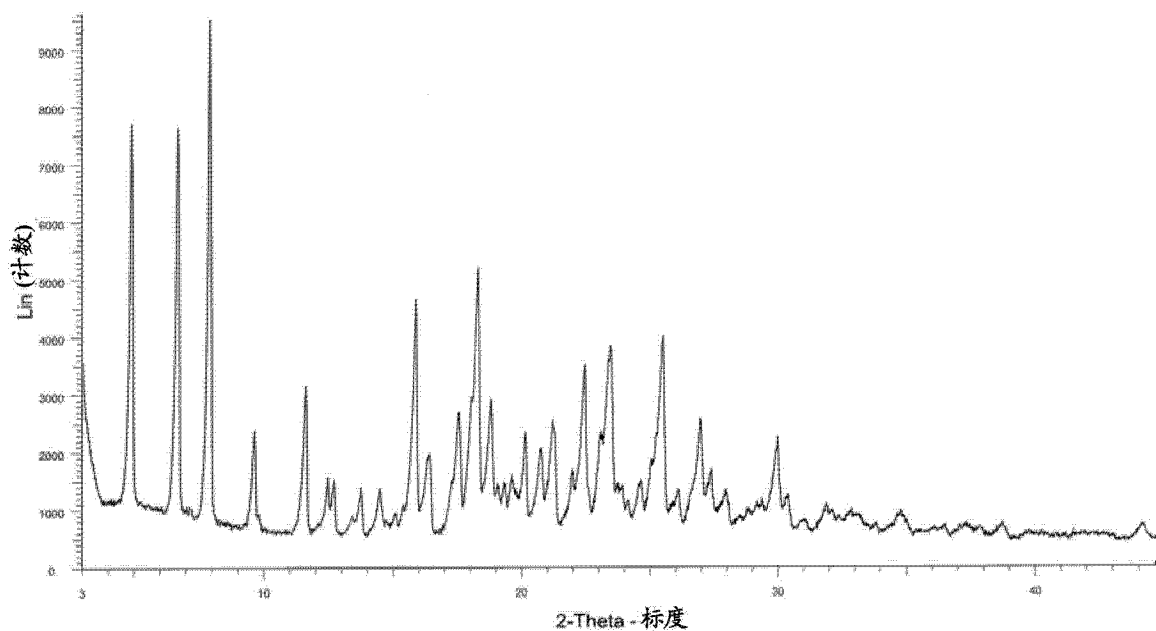
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐的
X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 8



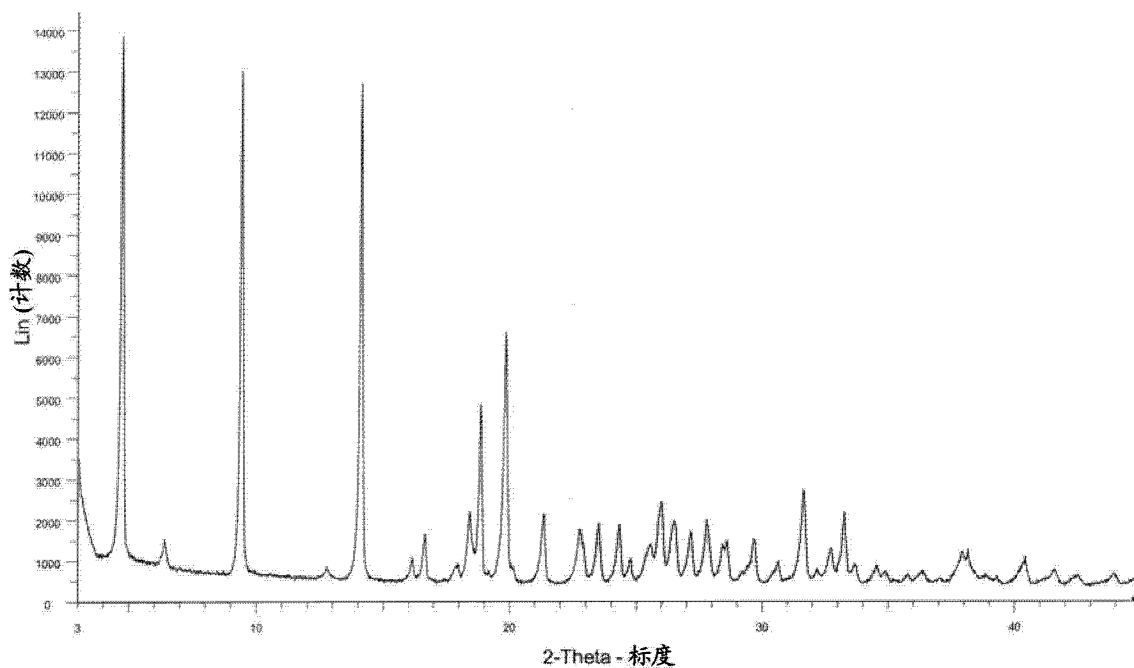
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺(D)-樟脑磺酸盐的
差示扫描量热(DSC)差示热分析图

图 9



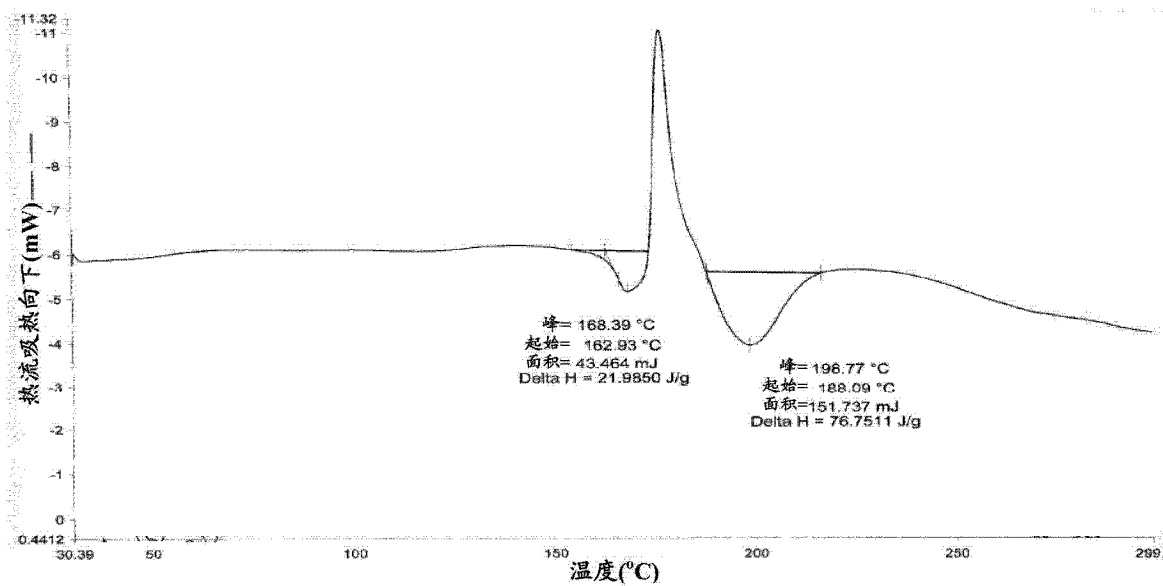
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺(R)-(-)- α -甲氧基-
苯基乙酸盐的 X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 10



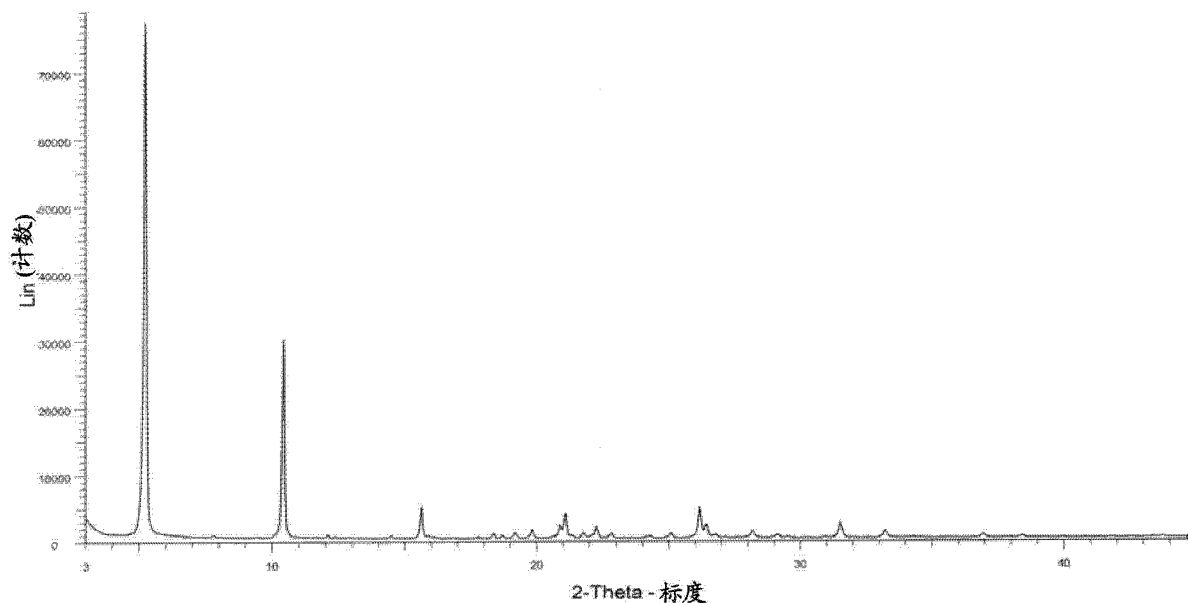
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐的
X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 11



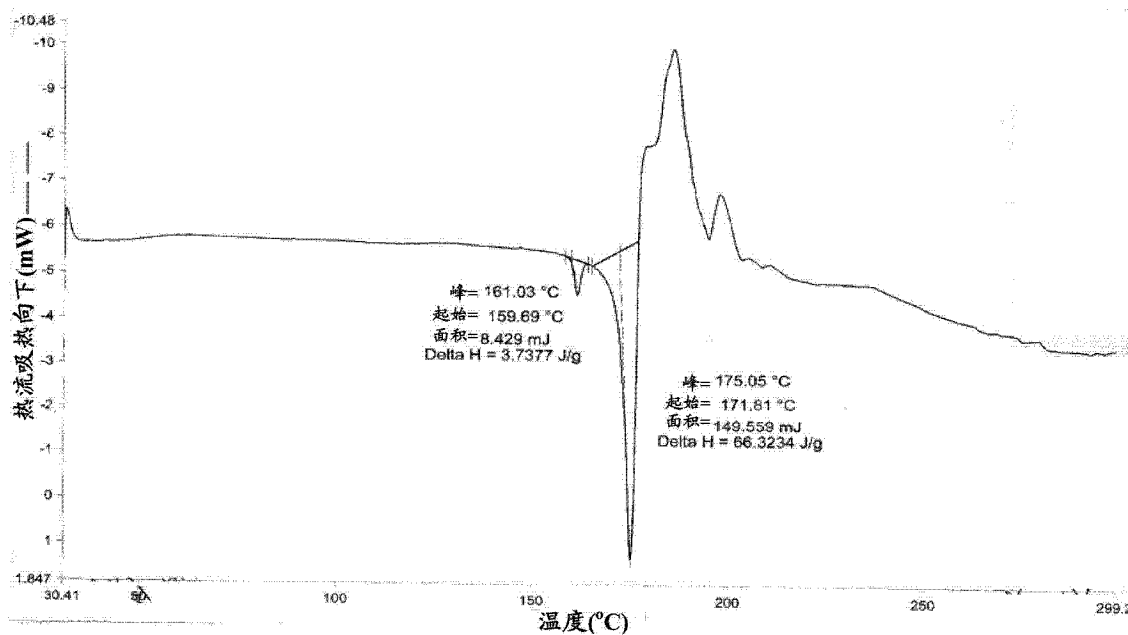
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺富马酸盐的
差示扫描量热(DSC)差示热分析图

图 12



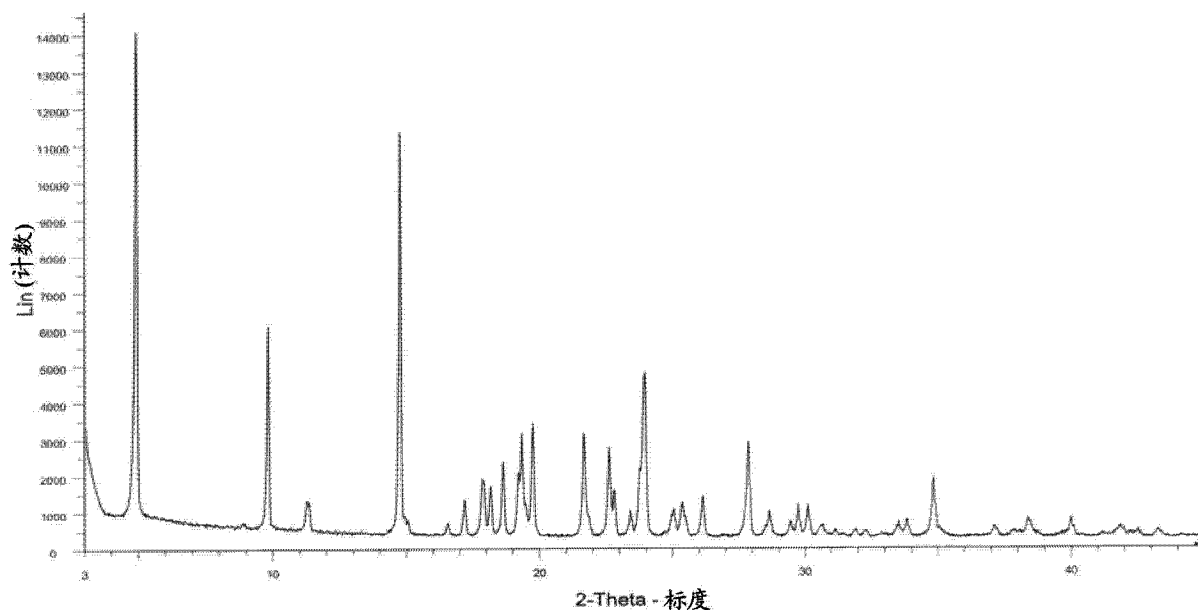
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐的
X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 13



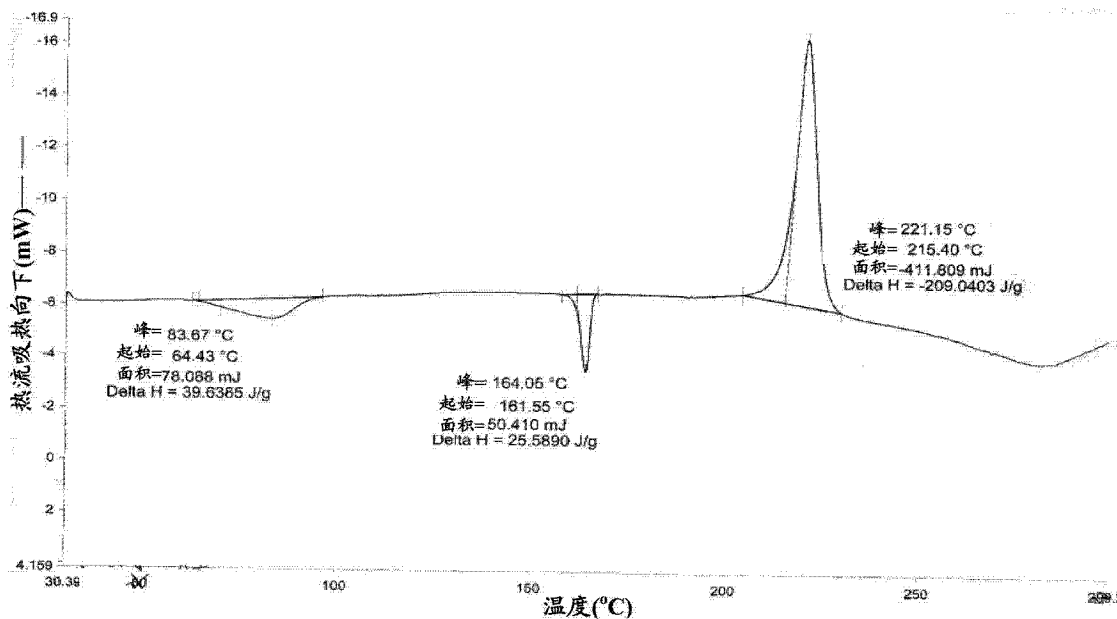
结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺磷酸盐的
差示扫描量热(DSC)差示热分析图

图 14



结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐的
X 射线粉末衍射(XRPD)图

图 15



结晶的反式-(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基胺硫酸盐的
差示扫描量热(DSC)差示热分析图

图 16