

[51] Int. Cl.

C07C 209/50 (2006.01)

C07C 233/58 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780032259.2

[43] 公开日 2009 年 8 月 19 日

[11] 公开号 CN 101511771A

[22] 申请日 2007.8.31

[21] 申请号 200780032259.2

[30] 优先权

[32] 2006. 9. 1 [33] US [31] 60/841,956

[86] 国际申请 PCT/SE2007/000762 2007.8.31

[87] 国际公布 WO2008/026986 英 2008.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2009.2.27

[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 拉斯·汉森 马丁·赫德伯格

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

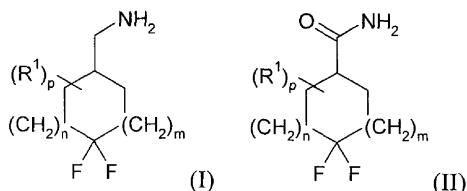
权利要求书 3 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

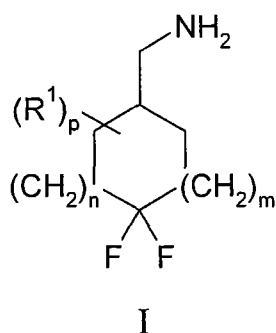
制备「(4,4-二氟环己基)甲基」胺的方法

[57] 摘要

本发明披露一种制备式 I 化合物的方法，式 I 化合物中，R¹为 H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、-OH 或氨基；以及 n、m 和 p 独立地选自 0、1 和 2；所述方法包括通过将式 II 化合物与还原剂在合适的溶剂中混合来形成反应混合物，从而使 II 化合物与还原剂反应。



1. 制备式 I 化合物的方法,

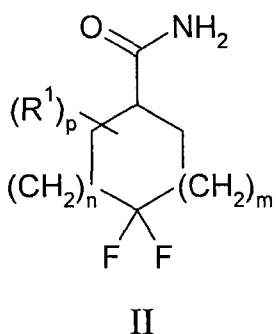


式 I 化合物中, R^1 选自: 氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、-OH 和氨基; 和

n 、 m 和 p 独立地选自 0、1 和 2;

所述方法包括通过使式 II 化合物与还原剂在合适的溶剂中混合来形成反应混合物, 从而使所述 II 化合物与所述还原剂反应,

式 II 化合物为:



式 II 化合物中, R^1 、 n 、 m 和 p 如对式 I 化合物所定义。

2. 权利要求 1 所述的方法, 其中 R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基。

3. 权利要求 1 所述的方法, 其中 n 、 m 和 p 各自分别为 1, 并且 R^1 为氢。

4. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述还原剂为氢化铝钠、氢化铝锂、乙硼烷、任选与碘组合的氢化硼钠、(二甲基氨基)氢化硼钠、任选与 THF 或二甲硫醚络合的硼烷、三乙基氢化硼锂、一种或多种氨基氢化硼锂、一种或多种三烷基胺氢化硼锂、三甲氧基氢化硼锂或双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠, 或以上物质的组合。

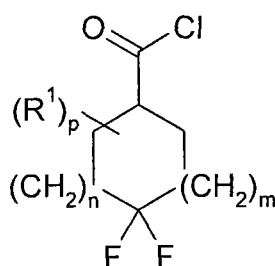
5. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述还原剂为氢化铝锂; 任选与 THF 或二甲硫醚络合的硼烷; 双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠; 或乙硼烷。

6. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 II 化合物和所述还原剂以 1:5 至 1:1.5 的摩尔比进行反应。

7. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 II 化合物和所述还原剂以摩尔比 1:3 至 1:2 进行反应。

8. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 II 化合物是通过将式 III 化合物与氨反应而制备的,

式 III 化合物为:



III

其中, R^1 、 n 、 m 和 p 如权利要求 1 所定义。

9. 权利要求 8 所述的方法, 其中 R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基。

10. 权利要求 8 所述的方法, 其中 n 、 m 和 p 各自分别为 1, 以及 R^1 为氢。

11. 权利要求 8 所述的方法, 其中所述氨提供在下述溶剂中, 所述溶剂选自:

水;

脂肪族醇, 例如甲醇;

卤代溶剂, 例如二氯甲烷;

极性非质子性溶剂, 例如 DMF 或 DMSO, 以及

醚, 例如四氢呋喃或 1,4-二氧杂环己烷,

或所述溶剂中的两种或多种的混合物。

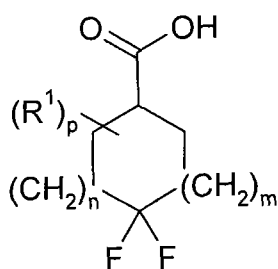
12. 权利要求 8 所述的方法, 其中所述方法是在 0°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 之间的温度进行的。

13. 权利要求 8 所述的方法, 其中式 III 化合物的溶液用至少 2.5 摩尔当量的过量氨水处理。

14. 权利要求 1 所述的方法, 其中所述式 II 化合物如下制备: 首先使式 IV 化合物与氯化剂反应, 得到式 III 化合物, 然后在没有分离式 III 化合

物的情况下,使式 III 化合物与氨反应,

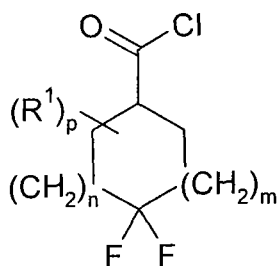
式 IV 化合物为:



IV

其中, R^1 、 n 、 m 和 p 如权利要求 1 所定义,

式 III 化合物为:



III

其中, R^1 、 n 、 m 和 p 如权利要求 1 所定义。

15. 权利要求 14 所述的方法, 其中 R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基。

16. 权利要求 14 所述的方法, 其中 n 、 m 和 p 各自分别为 1, 以及 R^1 为氢。

17. 4,4-二氟环己基甲酰胺。

18. 4,4-二氟环己基甲酰胺用于制备[(4,4-二氟环己基)甲基]胺的用途。

制备[(4,4-二氟环己基)甲基]胺的方法

技术领域

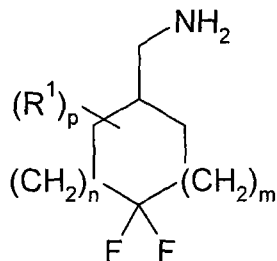
本发明涉及制备二氟化合物的方法，具体地涉及制备含有氨基的二氟化合物的方法。

背景技术

含有氨基的二氟化合物是合成具有治疗作用的化合物的有用中间体。WO2004/108688 公开了制备这些含有氨基的二氟化合物中的一种(即[(4,4-二氟环己基)甲基]胺)的方法。然而，仍然需要对制备这些化合物的方法进行改进。特别是希望所提供的改进方法包含更少的步骤并且产生更高的总产率(overall yield)。

发明内容

一方面，本发明提供一种制备式 I 化合物的方法，

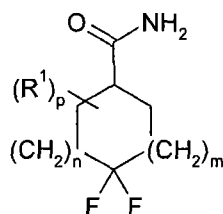


I

式 I 化合物中， R^1 选自：氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、-OH 和氨基；以及 n 、 m 和 p 独立地选自 0、1 和 2；

所述方法包括通过将式 II 化合物与还原剂在合适的溶剂中混合来形成反应混合物，从而使所述式 II 化合物与所述还原剂反应形成式 I 化合物，

式 II 化合物为：



II

其中, R^1 、 n 、 m 和 p 如对式 I 所定义。

在本专利申请的全文中, 应该理解的是, 适当的时候, 可按照有机合成领域的普通技术人员容易理解的方法引入合适的保护基团, 并随后从各种反应物和中间体中除去这些保护基团。使用这些保护基团的常规操作以及合适的保护基团的实例描述在, 例如“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)中。也应该理解, 通过化学操作可将一种基团或取代基转化为另一种基团或取代基, 这种转化可在最终产物的合成路径上的任何中间体或最终产物上进行, 其中可能的转化类型仅受限于: 在该阶段分子所携带的其它官能团对转化中所使用的条件或试剂的内在不相容性(inherent incompatibility)。这种内在不相容性以及通过以合适的顺序进行适当的转化和合成步骤以规避这些内在不相容性的方式, 这对本领域的技术人员而言是容易理解的。以下给出转化的实例, 并且应该理解的是, 所述的转化并非只限于示例为转化的通式基团(generic group)或取代基。其它合适转化的引用和说明参见“Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)。其它合适反应的引用和说明描述在有机合成教科书中, 例如“Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992)或“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994)。本领域的技术人员容易理解的是, 中间体和最终产物的纯化技术包括例如, 在柱或旋转板上的正相和反相色谱, 重结晶, 蒸馏和液-液或固-液萃取。除了定义不同之处, 这些取代基和基团的如对式 I 所定义。除非另有说明, 术语“室温”和“环境温度”表示 16 至 25°C 之间的温度。

本发明使用的术语“ C_{m-n} ”或“ C_{m-n} 基团”, 单独使用或作为前缀使用时, 是指具有 m 至 n 个碳原子的任何基团。

术语“烃”, 单独使用或作为前缀或后缀使用时, 是指仅含有碳和氢原子并且最多 14 个碳原子的任何结构

术语“烃基团”或“烃基”，单独使用或作为后缀或前缀使用时，是指从烃上除去一个或多个氢后得到的任何结构。

术语“烷基”，单独使用或作为单独使用或作为后缀或前缀使用时，是指含有 1 至约 12 个碳原子的饱和单价直链或支链烃基团。烷基的示例性例子包括但不限于： C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基，以及长链烷基，如庚基和辛基。烷基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代。

术语“烯基”，单独使用或作为后缀或前缀使用时，是指含有至少一个碳-碳双键并且包含至少 2 个至最多约 12 个碳原子的单价直链或直链烃基团。烯基的双键可以是未共轭的或者与另一不饱和基团共轭。合适的烯基包括但不限于 C_{2-6} 烯基，例如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可以是未取代的或被一个或两个合适的取代基取代。

术语“烷氧基”，单独使用或作为后缀或前缀使用时，是指通式-O-R 基团，其中 R 选自烃基团。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔-丁氧基、异丁氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基和炔丙基氧基。

术语“氨基”是指-NH₂。

“RT”或“rt”是指室温。

除非另有说明，本发明使用的术语“催化量”包括这样组分的量：所述组分通过使用亚化学计量量的(substoichiometric amount)组分能增加(直接或间接)产物的产率或增加得到所述产物的选择性。

在一个实施方案中，所述还原剂可选自：氢化铝钠、氢化铝锂、乙硼烷、(二甲基氨基)氢化硼钠、硼烷-二甲硫醚-络合物(borane-dimethylsulfide-complex)、三乙基氢化硼锂、氨基氢化硼锂；双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠；氢化硼钠与碘的组合，或氢化硼钠与其它试剂的组合，所述

其它试剂例如在“Advanced Organic Chemistry”, March, 第4版. McGraw Hill (1992)中描述的那些; 硼烷或硼烷与 THF 的络合物, 或它们的组合。

在具体的实施方案中, 所述还原剂选自氢化铝锂、硼烷-二甲硫醚-络合物、硼烷或硼烷与 THF 的络合物、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠和乙硼烷。

在一个实施方案中, 式 II 化合物及所述还原剂以 1:5 至 1:1.5 的摩尔比进行反应。在具体的实施方案中, 式 II 化合物与所述还原剂的摩尔比为 1:3 至 1:2。

在一个实施方案中, 所述有机溶剂选自芳族烃, 如甲苯; 脂肪族烃如正庚烷; 醚, 如乙醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷或二甘醇二甲醚, 或两种或多种所述溶剂的混合物。

在一个实施方案中, 所用溶剂的总量为每重量原料最多约 100 体积份, 即最多约 100 份(体积)/原料(重量)。

本发明方法的在一个实施方案中, 本发明方法在 -100°C 至 $+150^{\circ}\text{C}$ 之间的温度进行; 在具体的实施方案中, 本发明方法在室温至 $+130^{\circ}\text{C}$ 之间的温度进行。

在一些实施方案中, 所述还原剂为溶于 THF 和甲苯的混合物中的氢化铝锂。对于大规模生产, 合适的浓度可在约 4-20wt% 的范围内。在具体的实施方案中, 以溶液的总重量计, 所述 THF/甲苯溶液含有 15wt% 氢化铝锂。

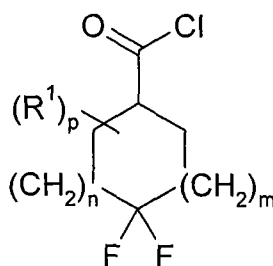
在另一个实施方案中, 所述还原剂为溶于乙醚中的氢化铝锂。

在一个实施方案中, R^1 选自氢和 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中, n 、 m 和 p 各自分别为 1, 以及 R^1 为氢。

根据本发明一个实施方案, 所述式 II 化合物是通过使式 III 化合物与氨反应制备的,

式 III 化合物为:



III

其中 R^1 、 n 、 m 和 p 如对式 I 所定义。

氨可以为气体形式和/或在合适的溶剂中。

在一个实施方案中，氨存在在选自下述的溶剂中：水；脂肪族醇，例如甲醇；卤代溶剂，例如二氯甲烷；极性非质子性溶剂，例如DMF或DMSO；以及醚，例如THF或1,4-二氧杂环己烷，或两种或多种所述溶剂的混合物。

在一个实施方案中，所用溶剂的总量为每重量原料最多 100 体积份，即最多约 100 份(体积)/原料(重量)。

在一个实施方案中，通过所述方法制备所述式 II 化合物，其中温度为 -100°C 至 $+130^{\circ}\text{C}$ ；在具体的实施方案中，所述温度为 -20°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ 。

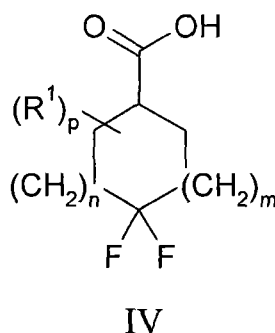
在本发明的一个实施方案中，式 III 化合物的溶液用至少 2.5 摩尔当量的过量氨水处理。

在一个实施方案中， R^1 选自氢和 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中， n 、 m 和 p 各自分别为 1，以及 R^1 为氢。

式 III 化合物可如下制备：使式 IV 化合物与氯化剂反应，

所述式 IV 化合物为：



其中 R^1 、 n 、 m 和 p 如对式 I 所定义。

所述氯化剂可以选自：亚硫酰氯、草酰氯、五氯化磷、三氯化磷、三氯氧化磷、三氯三嗪(trichlorotriazine)；三苯膦与四氯化碳和/或三氯乙腈的组合。

可以将所述氯化剂加到式 IV 化合物于合适溶剂中的悬浮液或溶液中，所述悬浮液或溶液含有催化量的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、*N*-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、三苯膦、一种或多种叔胺，例如三乙胺、四甲基脲、一种或多种季铵盐或 *N*-甲酰基吗啉。所述季铵盐可选自四烷基铵盐，例如 WO96/36590 中公开的那些。

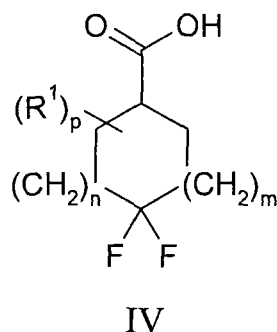
所述溶剂可以选自芳族烃，例如甲苯；脂肪族烃，例如正庚烷；醚，例如 THF、2-甲基四氢呋喃或二甘醇二甲醚；氯代烃，例如氯苯或二氯甲

烷；和一种或多种所述溶剂的混合物。

R^1 可以为氢或 C_{1-6} 烷基； n 、 m 和 p 可以是 1。

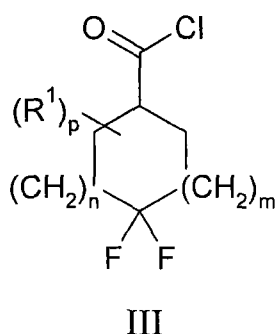
根据本发明的一个实施方案，所述式 II 化合物如下制备：首先使式 IV 化合物与氯化剂反应，得到式 III 化合物，然后在没有分离式 III 化合物的情况下，使式 III 化合物与氨反应，

式 IV 化合物为：



其中， R^1 、 n 、 m 和 p 如对式 I 所定义，

式 III 化合物为：



其中， R^1 、 n 、 m 和 p 如对式 I 所定义。

在本发明的一个实施方案中，将所述氯化剂加到式 IV 化合物于合适溶剂中的悬浮液或溶液中，所述悬浮液或溶液含有催化量的 DMF、NMP、三苯膦、三乙胺、一种或多种叔胺、四甲基脲、季铵盐或甲酰基吗啉。在具体的实施方案中，所述季铵盐选自 WO 96/36590 中公开的四烷基铵盐。

除去过量试剂、二氧化硫和氯化氢后，根据以上描述的操作用过量氨处理冷却的溶液。

在一个实施方案中，所述氯化剂选自亚硫酸氯、草酰氯、五氯化磷、三氯化磷、光气、三氯氧化磷、三氯三嗪、磺酰氯；和三苯膦；所述氯化剂任选地结合有四氯化碳或三氯乙腈。在具体实施方案中，所述氯化剂为亚硫酸氯。

在一个实施方案中, R^1 选自氢和 C_{1-6} 烷基。

在另一个实施方案中, n 、 m 和 p 各自分别为 1, 以及 R^1 为氢。

另一方面, 本发明涉及 4,4-二氟环己基甲酰胺(4,4-difluorocyclohexane carboxylic acid amide)。

本发明另一个方面涉及 4,4-二氟环己基甲酰胺在制备[(4,4-二氟环己基)甲基]胺中的用途。

具体实施方式

实施例

现在通过下述非限定实施例对本发明进行说明。

实施例 1

4,4-二氟环己基甲酰氯的制备

将 4,4-二氟环己基甲酸(4.45 kg, 27.1 mol)、DMF(10 g, 0.1 mol)和甲苯(10.5 l)加到玻璃衬里的反应器中, 该反应器事先用甲苯冲洗。

然后在 21°C 历时 22 分钟加入亚硫酰氯 (3.30 kg, 27.7 mol)。在 38°C 补充反应(post reaction)一个小时后, 将反应混合物加热到 70°C。1 个小时 45 分钟后提取样品, 将样品送气相色谱分析确定原料的转化。分析表明存在 2.8% 的 4,4-二氟环己基甲酸残余物, 检测为其甲基衍生物。

实施例 2

4,4-二氟环己基甲酰胺的制备

将实施例 1 的反应混合物在室温放置过夜。通过蒸馏出甲苯, 除去残余的氯化氢和二氧化硫。继续蒸馏, 直到液体温度达到 115°C。冷却后, 将酰氯溶液转移并储存在聚乙烯容器中。历时 67 分钟将所述酰氯溶液缓慢加到含 25wt%(以溶液总量计)氨(4.6 kg, 67.3 mol)的冷冻水溶液中, 同时保持温度低于 40°C。在补充反应 30 分钟后, 将产物过滤, 用丙酮洗涤。在真空吸滤过滤器(nutche filter)上将产物尽可能干燥。然后, 将产物用水沥滤, 重新过滤, 用丙酮洗涤。产率: 4.1 kg (92%)。 ^1H NMR (CD_3OD , TMS) δ 2.37-2.30 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.93-1.67 (m, 6H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 178.8, 122.5 (dd, $J_1 = 241$ Hz, $J_2 = 239$ Hz), 41.7, 32.6 (d, $J = 23.5$ Hz), 32.2 (d, $J =$

23.5 Hz), 25.6 (表观 d, $J = 10$ Hz)。

实施例 3

[(4,4-二氟环己基)甲基]胺的制备

将实施例 2 得到的湿 4,4-二氟环己基甲酰胺加到干净的容器中, 减压干燥 48 小时, 夹套温度为 100°C 。取样并分析, 结果表明, 其中含有少于 0.1% 的水。向含有干燥过的 4,4-二氟环己基甲酰胺 (4.1 kg, 25.1 mol) 的容器中加入 19.5 升 THF。出于安全原因, 从搅拌的悬浮液中取样并分析其水含量, 分析结果表明水含量为 0.1%。历时 100 分钟将 THF/甲苯(2.4:1 w/w)溶液加到所述悬浮液中, 所述 THF/甲苯溶液含有 15wt%(以溶液总量计)的氢化铝锂溶液(12.9 kg, 51.0 摩尔), 在添加期间, 液体温度在 41 至 58°C 之间。头三分之一加入期间有氢气逸出。加完后, 将容器密封, 然后将温度升到 69°C 。使反应再进行约 4 小时。然后将反应混合物冷却到 0°C 以下, 放置过夜。然后历时 3 小时, 通过连续加入水将反应混合物小心地淬灭, 并用氢氧化钠(0.3 kg, 7.3 mol)溶液稀释, 同时保持温度低于 30°C 。在 45 - 55°C 加入第二份水。为了在最后一次加入过程中保持该温度, 需要外部加热。在加入氢氧化钠溶液过程中, 温度升温至 50°C 。将淬灭的反应混合物搅拌 10 分钟, 然后过滤。用 THF 洗涤锂盐和铝盐。常压蒸发产物溶液中的溶剂, 直到温度达到 115°C 。然后将粗产物溶液分成两批次, 减压蒸馏得到[(4,4-二氟环己基)甲基]胺, 其为无色油状物。收率: 2.1 kg (56%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.51 (m, DMSO), 2.42 (d, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 2.03-1.93 (m, 2 H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 124.6 (dd, $J_1 = 241$ Hz, $J_2 = 239$ Hz), 46.7 (两个峰, 相互之间差 2Hz, 这是由于构象灵活性 (conformational flexibility) 导致的), 38.4, 32.8 (d, $J = 22\text{Hz}$), 32.5 (d, $J = 22\text{Hz}$), 26.3 (表观 d, $J = 9\text{Hz}$)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 150$ 。