

公告本

申請日期	83.12.21
案 號	8911410 / (由 89111982 分割)
類 別	C07D>15/18

A4
C4

448160

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	新穎二環己胺鹽及白三烯拮抗劑之製法
	英 文	"NOVEL DICYCLOHEXYLAMINE SALT AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF LEUKOTRIENE ANTAGONISTS"
二、發明 人	姓 名	1.馬哈迪凡·胡帕堤 2.詹姆士·M·麥奈馬拉 3.丹尼爾·R·塞勒 4.雷夫·P·瓦倫特
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1.美國紐澤西州艾迪生市卡奈兒路9號 2.美國紐澤西州雷威市6區威特路276號 3.美國賓夕法尼亞州曼斯菲市布烈李奇路120號 4.美國紐澤西州克蘭布利市史考茲達路7號
	姓 名 (名稱)	美國默克大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
	代 表 人 姓 名	約瑟·夫·迪普瑞瑪

448160

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	， ☐ 有 ☐ 無主張優先權
美		1993.12.28. 174,931	
美		1994.12.9. 350,428	

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

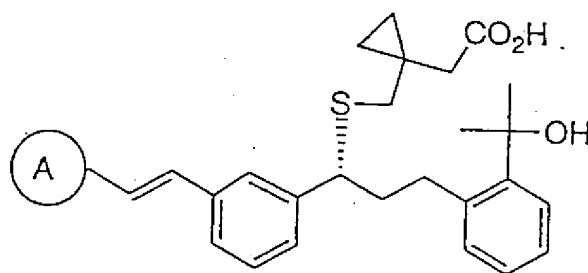
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明之背景

白三烯是構成局部反應荷爾蒙的要素，是由花生四烯酸在活體系統所產生的。主要的白三烯是白三烯B₄（縮寫為LTB₄），LTC₄，LTD₄及LTE₄。這些白三烯的生物合成是始於酵素5-lipoxygenase與花生四烯酸反應而產生所謂白三烯A₄(LTA₄)的環氧化物，而其在接下來的酵素反應步驟下再轉換成其它的白三烯。至於白三烯的代謝及生物合成之進一步細節可見1989年J.羅卡企(Rokach)，艾爾斯薇兒(Elsevier)，安史德丹(Amsterdam)合著之書籍白三烯及Lipoxygenase白三烯在活體系統的反應及其對各種疾病的貢獻也在羅卡企(Rokach)的書中討論過。

近來有許多具備式(1)的化合物被揭示為白三烯拮抗劑及白三烯生物合成的抑制者，其中A表示可視需要以雜環及其醫藥上可接受之鹽類取代之。



(1)

歐洲專利案號480,717揭示具備式(1)之化合物，其中A表示可視需要以噻啉取代；更特別的是揭示該化合物中之A代表7-氯-2-噻啉基。美國專利案號5,270,324揭示具備

五、發明說明(2)

式(1)的2種化合物，其中A代表6-氟-或6,7-二氟-2-噻啉基。在1992年12月22日歸檔之合併未決案U.S.S.N. 994,869(歐洲專利公報申請案號604,114)中，曾揭示該化合物之A是鹵素取代之噻吩並[2,3-b]吡啶，尤其是2,3-二氫噻吩並[2,3-b]吡啶-5-基。

已報告之具備式(1)的化合物之合成法是先經由相符之甲酯進行，並牽涉到甲基1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸與式(Ⅲ)化合物之甲磺醯化物偶合當場所產生的。式(I)之化合物的甲酯水解至游離酸，且後期直接轉換成相符之鈉鹽。此方法並不特別適於大規模的生產，因為甲酯中間物及/或最終產物需做冗長且沈悶的色層分離純化，且產率很低。更甚至於最終產物如鈉鹽，其通常是非結晶態的固體，且不適於藥品配方。

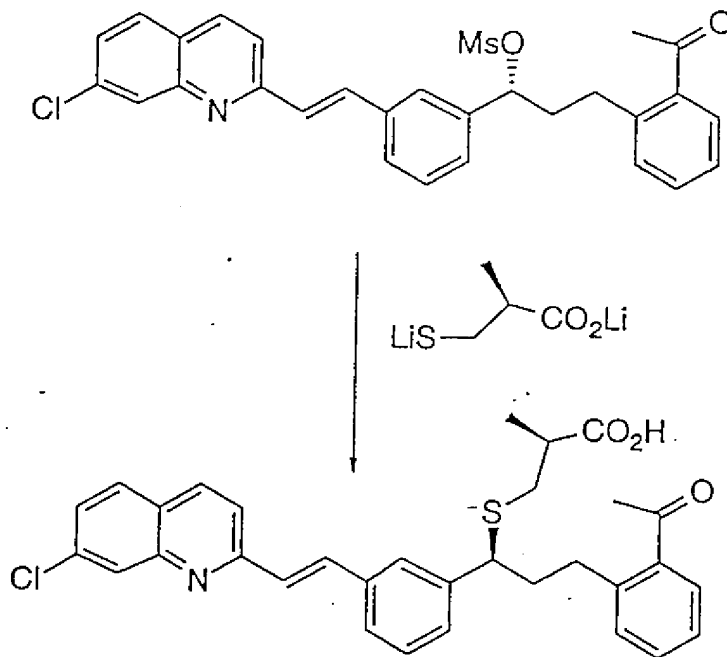
因此，必須有效的合成式(1)之化合物則易於依一定比例增加，而提供改良的總產率，及使產物鈉鹽以結晶態存在。

金(King)等人在1993年發表於有機化學期刊58期3731-3735頁之L-699,392合成步驟如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

本發明之摘要

本發明是關於製備式(I)之化合物鈉鹽的改良方法；及中間體化合物。

式(I)之化合物是白三烯拮抗劑，且對於治療氣喘很有效，如同其它以白三烯為治療物的情形，例如發炎及過敏。

圖例之主要描述

圖1敘述實例6之化合物的X-射線衍射圖案。

圖2敘述實例7之化合物的X-射線衍射圖案。

圖3敘述實例8之化合物的X-射線衍射圖案。

圖4敘述實例10之化合物的X-射線衍射圖案。

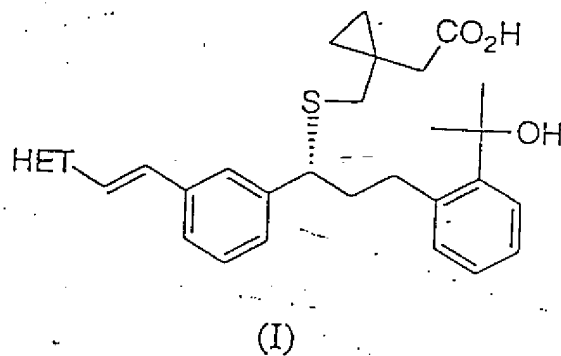
圖5敘述實例11之化合物的X-射線衍射圖案。

五、發明說明(4)

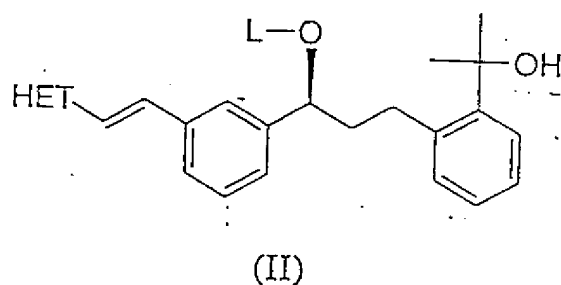
圖6敘述實例13之化合物的X-射線衍射圖案。

本發明之詳細描述

本發明提供一觀點，即一種製備下式(I)之化合物鈉鹽的方法



其中HET是7-氯喹啉-2-基或6,7-二氟喹啉-2-基，其包括產生1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸的二鋰二陰離子；將該二陰離子與下式(II)的化合物反應



其中HET如上所定義，而L是芳磺鹽基或烷磺鹽基，轉化式I所得化合物或對應之二環己胺鹽；

五、發明說明(5)

分離式 I 化合物之晶狀二環己胺鹽；

於有機溶劑與水之混合物中，用酸處理式 I 化合物之二環己胺鹽；

用鈉離子來源處理所得產物；且

以甲苯：乙腈結晶該所得鈉鹽。

在較佳具體實施例中，上述酸類為醋酸，而上述結晶作用則是使用甲苯／乙腈而產生的。

本發明提供的另一觀點，即式(I)之化合物的二環己胺鹽。該二環己胺鹽可以結晶態分離之，且可有利地做為式(I)之化合物的純化及製備式(I)之化合物的結晶鈉鹽的媒介。

因此，本發明的另一觀點提供了製備式(I)之化合物的結晶鈉鹽的方法，其包括：將式(I)之化合物二環己胺鹽與酸反應；再將所得之產物與鈉離子作用；並結晶式(I)之化合物的鈉鹽。

本發明也提供了化合物 1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸，及其鹽類，較佳的是二鋰鹽類。在本發明的另一觀點提供了製備 1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸的方法，其包括：提供一溶於有機溶劑之 1-(乙醯硫代甲基)環丙烷乙腈溶液；將上述溶液與鹼的水溶液作用形成雙相。在較佳具體實施例中，上述鹼為氫氧化鈉。

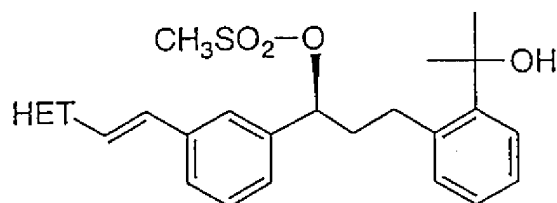
而本發明的另一觀點提供了式(III)之甲磺酸鹽之結晶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

結

五、發明說明(6)



(III)

其中 HET 如式 (I) 中所定義。

定義

AcS = 乙醯硫代

DCHA = 二環己胺

DMF = 二甲基甲醯胺

DSC = 微分熱量測定

HOAc = 醋酸

IPAc = 異醋酸丙酯

MsCl = 甲磺醯氯二甲磺醯氯

RT = 室溫

THF = 四氫呋喃

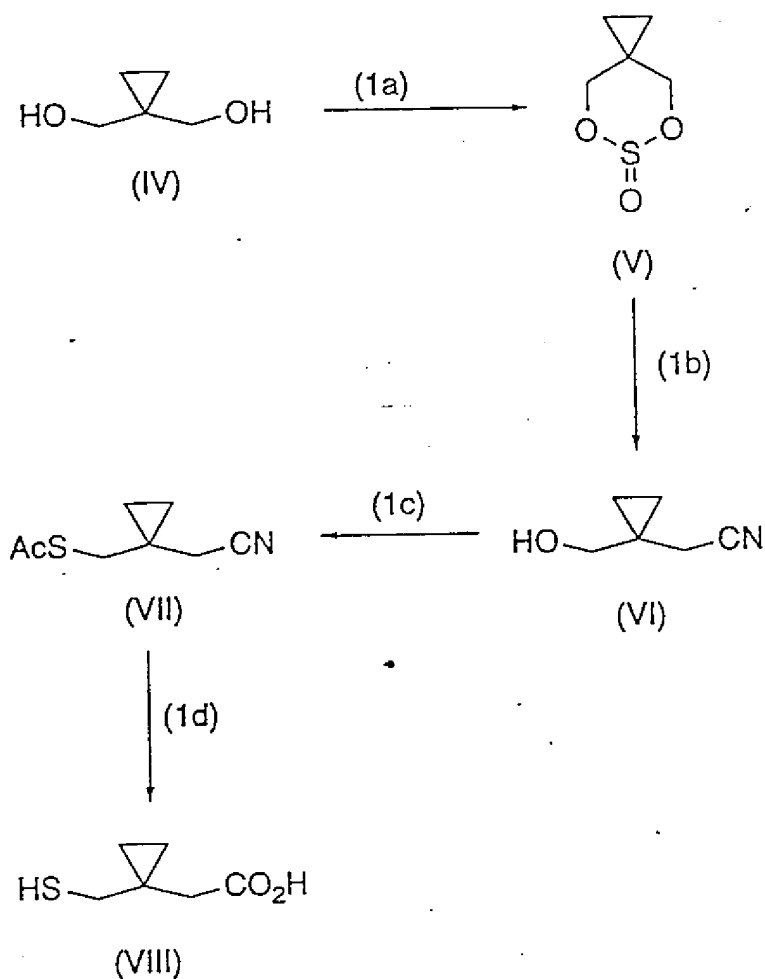
"芳基磺醯"代表任何苯磺醯類，其通常用來轉換羥基為游離基，並包括取代之苯磺醯類，如甲苯磺醯。

"烷基磺醯"代表具 1 到 4 個碳原子的低級鏈烷磺醯。

在描述本發明之細節前，形成式 (I) 之化合物的所有反應程序要優先討論。始於所熟知之物質的反應程序敘述於圖表 1-3。

五、發明說明(7)

圖表 1



圖表 1 敘述製備硫代甲基環丙烷醋酸支鏈先驅物的方法。在步驟 (1a) 中，1,1-環丙烷二甲醇 (IV) 以亞硫醯氯及鹼 (如二異丙基乙胺存在下轉換成相符的環亞硫酸鹽 (V)。該反應是在惰性有機溶劑中進行，例如鹵化碳氫化合物 (如二氯甲烷)，或芳香族碳氫化合物 (如甲苯)。該反應必須在亞硫醯氯添加完畢時完成。

五、發明說明(8)

在步驟(1b)中，環亞硫酸鹽(V)與可催化量的碘化鈉及氟化鈉作用以提供相符之羥基腈(VI)。該反應是在溫度約65~約90℃下於二甲基甲醯胺/甲苯或二甲基甲醯胺/異酞酸丙酯中進行的。該反應溫度最好是約70℃。

在步驟(1c)中，羥基腈(VI)以甲磺醯氯及特胺鹼(例如二異丙基乙胺，三乙胺等)存在下轉換成它的甲磺醯鹽類。然後該甲磺醯鹽類與硫代酞酸鉀作用而提供1-(乙醯硫代甲基)環丙烷乙腈(VII)。該甲磺醯鹽類也可在鹼類(例如三乙胺)存在下與硫代酞酸作用以提供(VII)。

在步驟(1d)中，1-(乙醯硫代甲基)環丙烷乙腈(VII)在雙相溶劑系統下轉換成1-(氫硫甲基)環丙烷酞酸(VIII)。此步驟會在稍後的規格中進一步詳細說明。

圖表1的反應程序也可依據以下步驟進行。

轉換成環亞硫酸鹽(V)可藉雙醇(IV)與二異亞硫酸二丙酯 $[(CH_3)_2CH]_2SO_3$ 反應而完成，而二異亞硫酸二丙酯是得自亞硫酸氯及異丙醇。雙醇與二異亞硫酸二丙酯的反應是在惰性有機溶劑(如二甲基甲醯胺/甲苯)及可催化量的鹼(例如特丁醇鈉)存在下進行的。該反應溶液最好在添加鹼之前先乾燥(至KF<100微克/毫升)。反應產生的異丙醇以蒸餾方式移去而促使反應形成產物。氟化鈉及可催化的碘化鈉添加入環亞硫酸鹽溶液中，且該反應在上升之溫度(例如約70℃)下進行以提供羥基腈(VI)化合物。氟化鈉及碘化鈉在使用前最好先乾燥。

羥基腈(VI)在甲苯/二甲基甲醯胺中如上所述轉換成相

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

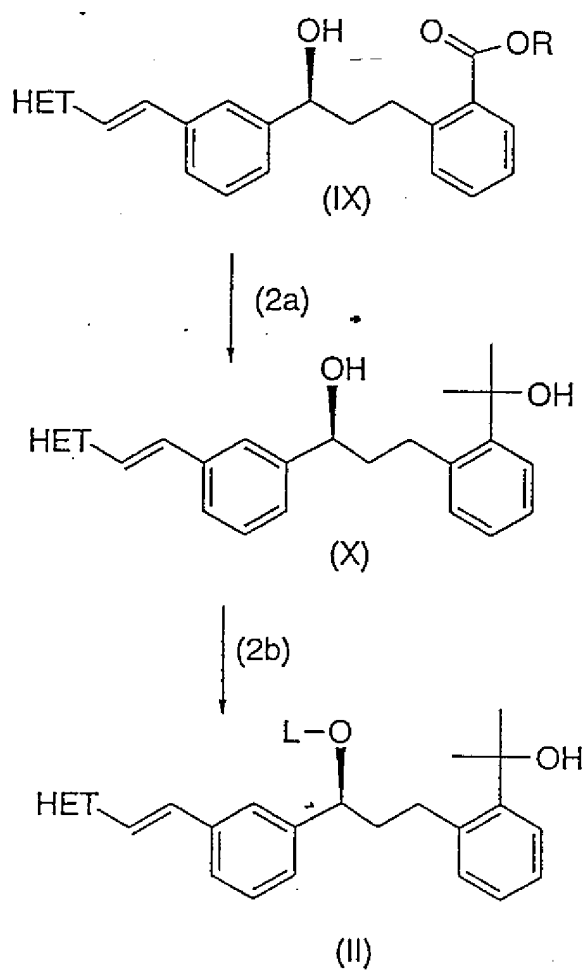
訂

總

五、發明說明(9)

符之甲磺醯鹽。該甲磺醯化的甲苯與二甲基甲醯胺之比例最好高於1.9:1；一般使用之比例約2.1-2.4:1。在鹼（例如三乙胺）存在下，以硫代醋酸取代甲磺醯基而提供化合物(VII)，然後其如後所述水解以提供硫代酸(VIII)。

圖表 2



圖表 2 敘述製備實例(I)之化合物"主幹"部份之方法。在

五、發明說明(10)

圖表2，R是低級烷基，例如甲基及乙基；L是芳基磺醯或烷基磺醯，例如甲苯磺醯或甲磺醯。較佳地，R是甲基，而L是甲磺醯。在步驟(2a)中，羥基酯(IX)是用格利雅試劑(如甲基鎂化氯)及氯化銻存在下轉換成雙醇(X)。氯化銻與甲基鎂化氯($\text{CeCl}_3:\text{CH}_3\text{MgCl}$)的莫耳比約1:1~約1:5，較佳為約1:4~約1:5；而羥基酯(IX)與氯化銻之莫耳比約1:0.25~約1:1，較佳為1:0.5~約1:1。該反應是在無水狀況下進行的，較佳地是用預先乾燥之氯化銻，羥基酯(IX)，及溶劑。該反應是在溫度約-5~約5℃下在惰性有機溶劑(例如四氫呋喃/甲苯)中進行的。含雙醇(X)之反應溶液可濃縮並用於下一步驟，或雙醇(X)可由芳香族溶劑(如甲苯)，及碳氫化合物溶劑(如己烷或庚烷)，比例約1:1~約1:3中結晶出。

在步驟(2b)中，甲磺醯氯用來轉換雙醇(X)至甲磺醯鹽(II)。該反應在稍後的規格中會詳細說明。

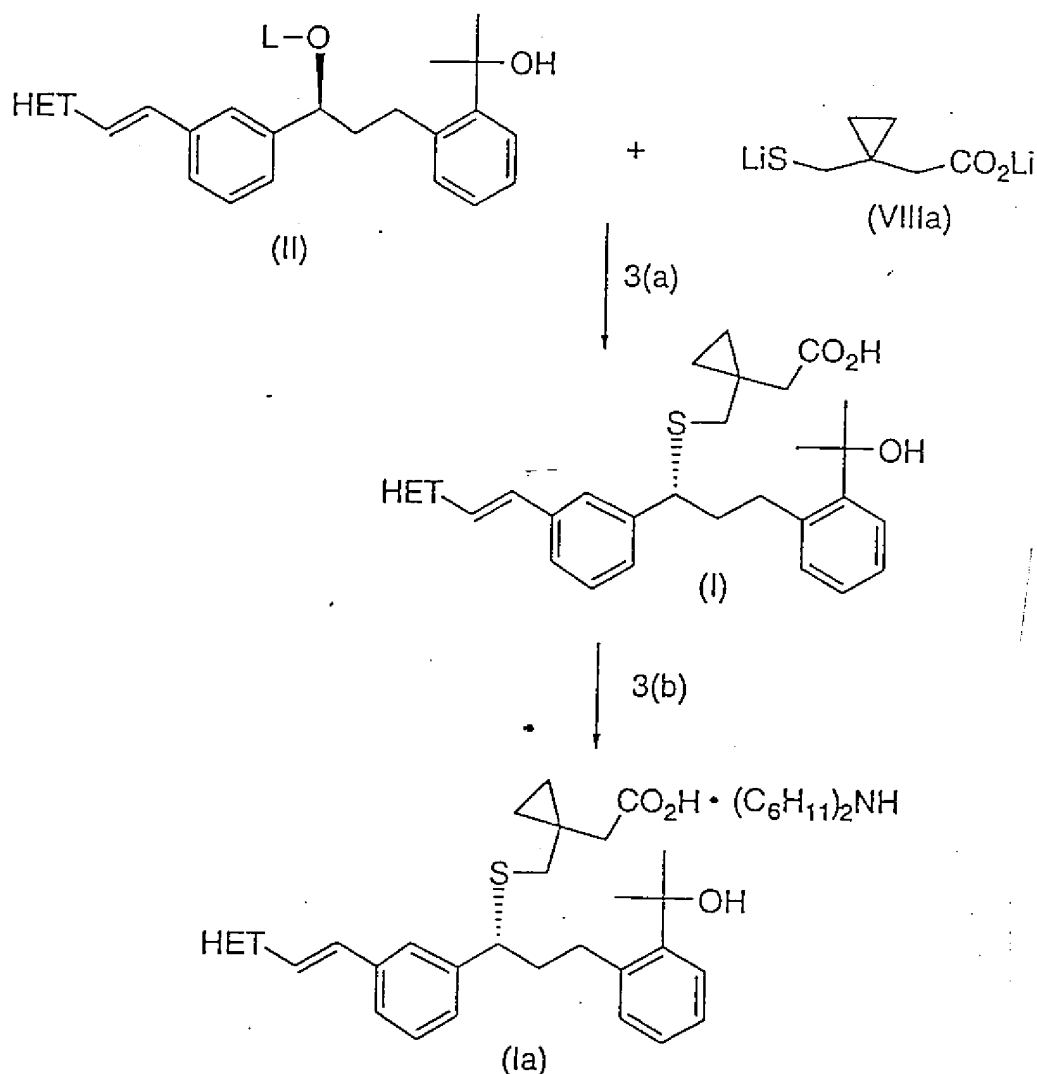
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(II)

圖表 3



圖表 3 敘述本發明之一觀點，即關於製備式 (I) 之化合物的改良方法。在步驟 3(a) 中，1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸 (VIII a) 之二鋰鹽與式 (II) 之磺酸鹽偶合。因此在前者接觸到鋰鹼 (例如正丁鋰存於己烷或庚烷等) 時，1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸 (VIII) 會首先轉換成二鋰二陰離子。該反應是在惰性有機溶劑 (如四氫呋喃，甲苯或其混合物) 中進行，

五、發明說明(12)

且溫度低於 0°C ，一般約 -5°C 或更低。

然後磷酸鹽(II)加入二鋰二陰離子溶液中。該磷酸鹽可以固體直接添加，或在惰性有機溶劑(如四氫呋喃或甲苯)中之溶液，較佳為四氫呋喃。因為磷酸鹽(II)在溶液中之安定性有所限制，所以磷酸鹽溶液最好是僅在添加於二陰離子溶液前製備，且不論任何情況下，最好在約30分鐘內使用。

該反應混合物維持在低於約 0°C ，通常是約 -5°C 直到反應完成，而一般反應會在約10小時內完成。然後含所需產物的反應溶液與水溶性羧酸(例如醋酸，草酸，酒石酸等)作用以產生式(I)之化合物的游離酸；較佳的羧酸是酒石酸。

在較佳的具體實施例中，由上所得之式(I)之化合物轉換成二環己胺鹽類。該二環己胺添加於在醋酸乙酯中的式(I)之化合物溶液，但之前先添加己烷以產生二環己胺鹽類結晶。醋酸乙酯與己烷之比例最好約1:1 ~ 約1:2。二環己胺鹽類的晶種最好添加於醋酸乙酯/己烷溶液中以加速結晶的形式。二環己胺鹽類結晶如針狀。

式(I)之化合物的二環己胺鹽類第2種結晶形可由甲苯/庚烷中結晶而得。因此，存於有機溶劑(如四氫呋喃)之式(I)之化合物的游離酸與二環己胺作用；然後加入甲苯，並濃縮該溶液以移去四氫呋喃。在以甲苯稀釋後，加入庚烷於甲苯溶液。甲苯與庚烷的比例約2:1 ~ 約3:1。該結晶作用可以添加先前得自甲苯/庚烷的二環己胺鹽類

五、發明說明(13)

晶種而加速。

式(I)之化合物的結晶二環己胺鹽類中HET是得自於甲苯/庚烷的7-氯化喹啉-2-基(形式B)，其不同於先前得自於醋酸乙酯/己烷的形式(形式A)。形式A及形式B顯示不同的x-射線衍射圖案，其各示圖2及6。形式B已被發現是更具安定熱力學的多晶型物，因其在室溫下各種溶劑中較形式A具有更高的熔點及較不易溶解性。在加熱速率 10° /分鐘下，形式B的微分熱量測定曲線顯示單一熔化-分解吸熱，其外插法之起始溫度約 139°C ，波峰 143°C ，相關之熱量約 71 J/克 。相同狀況下，形式A的微分熱量測定曲線顯示單一熔化-分解吸熱，其外插法之起始溫度約 117°C ，波峰溫度 124°C ，相關之熱量為 61 J/克 。在 25°C 下，形式A在甲苯之溶解度是 13.5 ± 0.6 毫克/毫升，在醋酸乙酯之溶解度是 7.5 ± 0.1 毫克/毫升；而形式B在甲苯之溶解度是 18.7 ± 0.2 毫克/毫升，在醋酸乙酯中則為 6.6 ± 0.1 毫克/毫升。

可分離之結晶二環己胺鹽類在這2種形式下都提供了式(I)之化合物的簡單及有效的純化方法，因此克服免除了沈悶的色層分析純化之需要，且產生更高的產率。

現回到本發明的其它各觀點。本發明的另一觀點提供了由相符之二環己胺鹽類製備式(I)之化合物的結晶鈉鹽的方法。所以，二環己胺鹽類(Ia)加入已充分攪拌之有機溶劑及水的混合物中。該有機溶劑可舉例為芳香族碳氫化合物，較佳為甲苯；酯類，例如醋酸乙酯；及醚類，如四氫

五、發明說明 (14)

呋喃；或其混合物，如甲苯 / 四氫呋喃。在室溫下，該懸浮液中加入水溶性有機酸，例如醋酸，草酸，酒石酸等；但最好用醋酸。然後含游離酸的有機層與鈉離子源作用，例如氫氧化鈉，其用量約相當於游離酸的莫耳數。

在有機溶劑中的鈉鹽溶液在真空下共沸乾燥並濃縮。乙腈在升高溫度下（約 35℃ ~ 約 45℃）添加，通常是約 40℃。為了加速結晶形成，該溶液以先前形成的鈉鹽結晶做晶種。一旦良好的晶床已建立（2 小時內，在 40℃ 時約 30-90 分鐘），加入更多的乙腈使乙腈與甲苯的最終比例約 2:1 ~ 約 9:1，較佳約 3:1。在 40℃ 下約 8-12 小時後將式 (I) 之化合物的結晶鈉鹽收集。

一種用於結晶式 (I) 之化合物的鈉鹽之半 - 連續方法也發展出，並描述於實例部份。

本發明的另一觀點是提供了新奇的化合物 1-（氫硫甲基）環丙烷醋酸（VII）及其鹽類，較佳為二鋰鹽類；及其製備方法。化合物（VII）是由 1-（乙醯硫代甲基）環丙烷乙腈（VI）在鹼 - 催化下水解而得。頃發現水解在水中進行會造成明顯量的不純物。反應混合物的雜質量在水解進行於含有機溶劑及水的雙相系統中大致減少。在雙相水解時，所需的中間體，1-（氫硫甲基）環丙烷乙腈之硫代鹽類含於水層，而中性雜質則留在有機層，所以易於移除。此外，粗製的（VI）也可用於雙相水解，因而免除了色層分析純化（VI）的需要。

所以化合物（VII）是溶於有機溶劑；適當之溶劑如芳香族

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

總

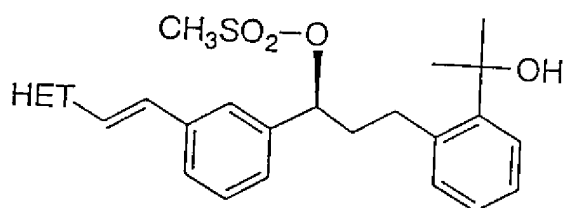
五、發明說明 (15)

碳氫化合物(例如甲苯,二甲苯等);較佳之溶劑為甲苯。存於有機溶劑之化合物(VII)溶液與鹼性溶液如(如氫氧化鈉)作用。該反應可在室溫至反應混合物之迴流點下進行。化合物(VII)的水解作用通常在室溫下數天內可完成,一般約6天;而迴流需數小時。

較佳地,雙相混合物最好在室溫下維持到起始物(VII)大致上轉換成中間體,1-(氫硫甲基)環丙烷乙腈之硫代鈉鹽,一般約6-18小時。含中間體的水溶液自含不需之雜質的有機層中分離。該水溶液維持在上升溫度至迴流點以完全轉換成(VIII),例如在80℃下約12-16小時。

然後該溶液酸化成形式(VIII)之游離酸,並以有機溶劑(如甲苯或庚烷)萃取,然後濃縮。於甲苯中的(VIII)濃縮溶液可安定數月,或化合物(VIII)可自碳氫化合物溶劑(如己烷,庚烷,丙烷等)中結晶以使某些雜質不能存在於起始物(VII)中。所以存於庚烷之化合物(VIII)之混合物加熱至34℃以使化合物完全溶解,並慢慢冷卻至約25℃。以化合物(VIII)之結晶做晶種添加於混合物中可加速結晶形成。該混合物結晶約在-5℃下超過約3小時完成。

本發明的另一觀點是提供式(III)的甲磺醯鹽類結晶



(III)

五、發明說明（16）

其中HET如式（I）中所述；HET較佳為7-氯-2-噻啉。

甲磺醯鹽（Ⅲ）是由相符之雙醇（X）所製備的。該反應是在惰性有機溶劑（如甲苯，或甲苯及乙腈或四氫呋喃）下進行。其它適當的溶劑如二甲基甲醯胺或二甲基甲醯胺／乙腈。該反應是在特胺鹼（如二異丙基乙胺）存在下進行，且溫度 $\leq 0^{\circ}\text{C}$ ，較佳地是約 -25°C ～約 -15°C 。該反應通常在約5小時內完成。選擇在第二羥基單甲磺醯化的較佳狀況是：甲苯與乙腈溶劑的較佳比例約1:2～約1:3；反應溫度約 -25°C ～約 -15°C ；且二異丙基乙胺為鹼。甲磺醯鹽（Ⅲ）在溶液中的安定性有限；因此最好以固態分離，而貯存溫度約 -15°C 及更低，則安定期限可為6個月或更長。甲磺醯鹽（Ⅲ）的結晶最好是在 5°C 或更低溫度下在甲苯：乙腈中進行，較佳比例約1:2～約1:3。當式（I）之化合物大量產製時，甲磺醯鹽（Ⅲ）之分離使其與硫酸（Ⅷa）偶合變得可行。

以下實例是用來更詳細說明本發明。這些實例並不限於定義於專利申請範圍之本發明的範疇的任何方式。

實例1

1,1-環丙烷二甲醇環狀亞硫酸鹽

方法A

在一配備有攪拌器，熱電偶，氮氣入口及注射幫浦之1公升圓底錐形瓶中放入二氯甲烷（645毫升）及1,1-環丙烷二甲醇（10.64克；97.93毫莫耳）。該混合物攪拌10分鐘以確保完全溶解。加入N,N-二異丙基乙胺（34.21毫升；

五、發明說明 (17)

195.86毫莫耳)，將該溶液冷卻至0-5℃。亞硫醯氯(7.01毫升；96.04毫莫耳)經注射幫浦之特氟隆針頭歷60分鐘由液面下加入。該反應溶液移到含冷的(0-5℃)磷酸鹽緩衝液(pH = 7.2, 650毫升)的分液漏斗。平衡之後，各層分離。溶於二氯甲烷的產物溶液以2% (重量計)氯化鈉溶液(650毫升)清洗，且產物溶液在大氣壓下，35-40℃共沸乾燥並濃縮至50毫升。標題化合物之驗定產率 = 13.07 克(90%)。

方法B

25毫升配備有磨口玻璃接頭的量瓶放入7.14毫升(97.9毫莫耳)的亞硫醯氯，然後以甲苯稀釋到體積21毫升。

在一配備有架空攪拌器，熱電偶，氮氣入口及注射幫浦的1公升圓底錐形瓶內放入甲苯(636毫升)，1,1-環丙烷二甲醇(10.00克；97.9毫莫耳)及N,N-二異丙基乙胺(32.41毫升；186.1毫莫耳)。這2相的混合物在22℃下強力攪拌。亞硫醯氯：甲苯溶液(21毫升；97.9毫莫耳)經注射幫浦之特氟隆針頭歷90分鐘，維持反應溫度≤40℃在液面下加入。在完成亞硫醯氯添加後，反應混合物再攪拌6-12小時以確保轉換成環亞硫酸鹽的量最大。該反應混合物移至含冷的磷酸鹽緩衝液(pH = 7.2, 650毫升)之分液漏斗。在平衡之後，各層分離，且溶於甲苯之產品溶液以2% (重量計)氯化鈉溶液(650毫升)清洗。然後該產品溶液共沸乾燥並在40-45℃ / 70 Torr下濃縮至70毫升。標題化合物之驗定產率 = 12.33克(85%)。

五、發明說明(18)

實例 2

1-(羥甲基)環丙烷乙腈

方法 A

250 毫升配備有架空攪拌器，熱電偶，蒸餾頭及接收錐形瓶的圓底錐形瓶放入存於二氫甲烷(61毫升；158.9毫克/毫升；9.69克)之實例 1 的環亞硫酸鹽溶液。該溶液在大氣壓下以蒸餾法濃縮至約 20 毫升。異醋酸丙酯(2 x 30 毫升)加入該批中，並繼續蒸餾至最終體積 13 毫升。二甲基甲醯胺(21 毫升)在 $>55^{\circ}\text{C}$ 下加入該溶液，並將該溶液冷卻到室溫。

一配備有架空攪拌器，熱電偶，迴流冷凝管及氮氣入口之 250 毫升圓底錐形瓶放入 40 毫升存於二甲基甲醯胺：異醋酸丙酯(4:1)之環亞硫酸鹽(9.28克；62.6毫莫耳)上述溶液。氟化鈉(4.61克；94毫莫耳)及碘化鈉(3.75克；25.0毫莫耳)在室溫下加入。該反應混合物加熱到 $70 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 並在該溫度下放置到反應完成。該反應混合物冷卻至室溫且以冷的($0-5^{\circ}\text{C}$)異醋酸丙酯(187毫升)稀釋。深黃色之泥狀物(218毫升)移至含冷的($0-5^{\circ}\text{C}$) 1.0 M 氫氧化鈉(107毫升)的分離漏斗中。平衡後，各層分離。有機層以鹽水(53毫升)清洗。水層再以冷的($0-5^{\circ}\text{C}$)異醋酸丙酯(107毫升)萃取，且有機層以鹽水(27毫升)清洗。這 2 個有機層混合而得 17.5 毫克/毫升的標題化合物溶液。標題化合物的驗定產率 = 5.03 克；72.2%。

方法 B

五、發明說明 (19)

一配備有架空攪拌器，熱電偶，蒸餾頭及3公升接收錐形瓶的12公升3頸圓底錐形瓶放入存於二氯甲烷(2.0公升；174.0克/公升；343.6克)的實例1之環亞硫酸鹽溶液。該溶液濃縮且存於二氯甲烷(2.0公升；155.9克/公升；311.8克)之環亞硫酸鹽第二部份加入並在大氣壓下以蒸餾法進一步濃縮到約2.3公升。甲苯(1.7公升)加入該批，並繼續蒸餾至最終體積約1.7公升。二甲基甲醯胺(1.81公升)加入溶液中並在真空(約105 Torr)下繼續濃縮。

一配備有架空攪拌器，熱電偶，蒸餾頭及氮氣入口之12公升3頸錐形瓶含室溫下存於二甲基甲醯胺：甲苯(97:3/體積比)的2.2公升環亞硫酸鹽(655.3克，4.40莫耳)上述溶液，再加入氰化鈉(218.9克；4.40莫耳)及碘化鈉(131.9克；0.88莫耳)。反應混合物在1小時內加熱至 $70 \pm 3^\circ\text{C}$ ，並維持該溫度直到反應完成。

反應混合物以6.6公升甲苯慢慢稀釋，並維持該批溫度約 70°C 。該混濁琥珀色溶液以80毫升水歷30分鐘作用。該反應混合物冷卻至 27°C ，且反應錐形瓶以含有2公升甲苯之2公升滴液漏斗配備之。當甲苯由滴液漏斗添加時，該反應混合物在真空下濃縮。該反應混合物隔夜冷卻，然後以中等孔洞之燒結玻板漏斗(3公升)過濾；然後濾餅以另外的2.2公升甲苯沖洗。標題化合物之產率為87.5%。

實例3

1-(乙醯硫代甲基)環丙烷乙腈

方法A

五、發明說明(20)

一配備有架空攪拌器，熱電偶，蒸餾頭及接收錐形瓶的500毫升圓底錐形瓶內放入放於異醋酸丙酯及二甲基甲醯胺(118毫升；91毫克/毫升；10.74克)之實例2的羥基腈溶液。該溶液在大氣壓力下蒸餾濃縮至約50毫升。異醋酸丙酯(200毫升)加入該批中，且繼續蒸餾至最終體積154毫升。

該蒸餾的設定由外加之漏斗所取代。該溶液冷卻到 $-3 \pm 2^\circ\text{C}$ 且加入三乙胺(7.4毫升)，歷時1分鐘。甲磺醯氯(8.93毫升)由外加的漏斗慢慢加入，並維持該批溫度在 0°C 以下。該添加需時30分鐘。反應混合物(約180毫升)移至含冷的($0-5^\circ\text{C}$)水(76毫升)之分離漏斗。平衡後，各層分離，有機層以鹽水(76毫升)清洗。

1-(甲磺醯氧甲基)環丙烷-乙腈溶液移至配備有架空攪拌器，熱電偶及氮氣入口的500毫升圓底錐形瓶中。固態之硫代醋酸鉀(14.28克)在 0°C 加入溶液中。該不均勻之混合物加熱到 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ，並置放16~18小時。水(76毫升)加入反應混合物中，且反應錐形瓶中內容物移至分離漏斗。各層分離且有機層以鹽水(76毫升)清洗。存於異醋酸丙酯的標題化合物溶液在真空(75 Torr, 50°C)下濃縮至體積約50毫升。加入甲苯(3×75 毫升)，且在真空(60 Torr, 50°C)繼續濃縮至剩下<1%異醋酸丙酯。標題化合物之驗定產率 = 13.12克(81%)。

方法B

存於甲苯：二甲基甲醯胺(1.9:1, 210毫升)之1-(羥甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明(21)

基)環丙烷乙腈(34.2克, 0.308莫耳)溶液及三乙胺(49.4毫升, 0.354莫耳)混合於配備有機械攪拌器及熱電偶的三頸1公升圓底錐形瓶中, 並以氮氣沖洗, 且冷卻至 -15°C 。甲磺醯氯(26毫升)在0.5小時內以滴下加入, 並維持溫度低於 5°C 。然後儘速加入乙醇(77毫升), 三乙胺(86毫升, 0.616莫耳)及硫代醋酸(26.4毫升)。該混合物自冷卻批中移出並加熱到 35°C 。這溫度維持到剩餘甲磺醯 $<1\%$, 約7小時。加入250毫升的水, 並搖晃該混合物。各相分離, 水相再度以甲苯(200毫升)萃取, 而有機相混合以提供標題化合物(48.3克在103毫克/毫升, 93%產率, 純度: 91面積百分比)。

實例4

1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸

一配備架空攪拌器, 熱電偶, 蒸餾頭及接收錐形瓶的1公升圓底錐形瓶放入存於甲苯的1-(乙醯硫代甲基)環丙烷乙腈溶液(248.2毫升; 16.93克; 100.0毫莫耳)。該溶液在真空(75 Torr, 50°C)下濃縮到體積約100毫升。蒸餾設定移除, 該溶液在氮氣下冷卻到 $20-25^{\circ}\text{C}$, 並加入5N氫氧化鈉溶液(100毫升; 500毫莫耳)。在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 下強力搖晃該雙相混合物16-18小時。

水層移到配備有架空攪拌器, 熱電偶, 氮氣入口及迴流冷凝管的250毫升錐形瓶中。該溶液迴流約2小時, 冷卻到 $0-5^{\circ}\text{C}$, 且加入8N氫氯酸(62.5毫升; 500毫莫耳)以調整水性介質之pH到2.0。甲苯(190毫升)加到水性泥狀物, 並

五、發明說明 (22)

攪拌。雙相混合物移到分液漏斗而分離各層。加入甲苯 (100毫升) 至水層以分離各層。這2個有機層混合並在真空 (60 Torr, 50℃) 下濃縮至82毫升，並將濃縮液過濾。標題化合物的驗定產率 = 11.99克 (82%)。存於甲苯的標題化合物溶液在氮氣下貯存。

一配備有架空攪拌器，熱電偶，蒸餾頭及接收錐形瓶的250毫升圓底錐形瓶裝入存於甲苯之標題化合物溶液 (100毫升；11.50克；78.66毫莫耳)。該溶液在真空 (45 Torr, $\leq 40^\circ\text{C}$) 下濃縮至體積約23毫升。在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下將己烷 (92毫升) 加到溶液中，且該溶液以10毫克標題化合物當晶種。該混合物在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 下置於約2小時以得良好的晶床。泥狀物樣品以參差極化顯微鏡檢視以確認固體結晶度。

該泥狀物冷卻到 $0 \sim -5^\circ\text{C}$ ，並置放約2小時，然後加熱至 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 並置放過夜以消化微細結晶。泥狀物冷卻至 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ ，歷3小時，並置放1小時。泥狀物樣品以參考極化顯微鏡檢視以確認固體結晶度。過濾泥狀物，並用冷的 ($-20 \pm 5^\circ\text{C}$) 己烷 (25毫升) 清洗殘餘物，然後在 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ，氮氣下空吸乾燥。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.8 (bs, 1H), 2.64 (d, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.36 (t, 1H), 0.64-0.52 (m, 4H)。微分熱量測定在波峰溫度 49°C 時熔化吸熱，且相關熱量為122焦耳/克。

X-射線衍射 * - 結晶度。

* 在此及接下下來的實例中的X-射線衍射圖案是在至溫下，氮氣中，由APD3720 (菲利浦 (Philips)) 儀器所測得。

五、發明說明(23)

實例 5

2-(2-(3(S)-3-(2-(7-氯-2-噁啉)-乙烯基)苯基)-3-羥基-丙基)苯基)-2-丙醇

步驟 1: 在配備有機械攪拌器及蒸餾頭之 5 公升錐形瓶中，存於甲苯(3250毫升)的甲基 2-(3(S)-3-(2-(7-氯-2-噁啉)-乙烯基)苯基)-3-羥丙基)苯酸鹽水合物懸浮液(歐洲專利 480,717，實例 146，步驟 2)(300克，0.63莫耳)加熱以迴流。所有固體溶解以提供黃橘色溶液。在大氣壓力(溫度 84-110℃，在約 200 毫升移去後 T=110℃)下以蒸餾法移去甲苯-水共沸混合物(250 毫升)。澄清溶液冷卻至 20℃。KF=76 微克/毫升。

步驟 2: 在配備有機械攪拌器及迴流冷凝管的 3 頸 12 公升錐形瓶中放入四氫呋喃(2 公升，不含水)及氯化鉀(160 克，0.65 莫耳，不含水)。灰色懸浮液加熱迴流 3-5 小時，然後象牙白懸浮液冷卻到 0℃。甲基鎂化氯溶液(3M 於四氫呋喃中，1100 毫升，3.30 莫耳)歷時 30 分鐘滴入氯化鉀懸浮液中，保持溫度 0±5℃。該溶液置放 0℃ 下 2 小時。得自步驟 1 之存於甲苯之羥基-酯溶液歷時 1.5 小時，保持 -1≤溫度≤5℃ 滴入。在滴入完成後，溶液靜置 0.5 小時。然後該反應藉小心加入到 2M 醋酸/甲苯(5 公升 ea)，維持溫度≤25℃ 而停止。淺黃色溶液在 20-25℃ 下攪拌 10 分鐘，然後各層分離。有機層以 1x 5 公升水洗，再以 1x 5 公升 10% 碳酸鈉清洗。有機層(33 毫克/毫升)的標題化合物)在真空(100 mbar，40℃)下以蒸餾法濃縮以提供標題化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (24)

物的黃色溶液(約180-190毫克/毫升)。

步驟3: 存於四氫呋喃/甲苯的標題化合物(雙醇)之粗製溶液在大氣壓力(溫度84-110℃)下以蒸餾法自23.5毫克雙醇/毫升溶液濃縮至253毫克雙醇/毫升。然後該溶液溫度降低並維持在50℃。在50℃下放入晶種,產生雙醇晶種溶液。滴加入己烷(50毫升),歷時1小時,然後反應再次加入晶種。晶種再次溶解。另一份己烷(25毫升)滴入,歷時15分鐘,在該點,白色固體開始以結晶態出現。該結晶在歷時30分鐘加入己烷(85毫升)後靜置10分鐘。結晶在添加入己烷(160毫升)後,在50℃下靜置30分鐘。30分鐘靜置後,反應混合物冷卻到25℃,歷時60分鐘,並過濾。分離標題化合物,產率為89%(99.0分析百分比,99.6重量百分比純度)。

實例6

2-(2-(3(S)-(3-(2-(7-氮-2-噁啉)-乙烯基)苯基)-3-甲烷-磺醯氧丙基)苯基)-2-丙醇

一配備有機械攪拌器,熱電偶,及外加漏斗的100公升圓底錐形瓶以氮氣清淨之。該錐形瓶裝入存於甲苯之雙醇溶液(實例5之產物,17.7公升,348.5克/公升),乙腈(45.4公升),及二異丙基乙胺(2720毫升)。該溶液在二氧化碳/甲醇浴中冷卻至溫度 $-25 \pm 3^\circ\text{C}$ 。甲磺醯氮(1140毫升)歷時2.5小時滴加入,維持溫度 $-25 \pm 2^\circ\text{C}$ 。在加入甲磺醯氮之後,反應混合物以標題化合物之粒狀晶種(5.0克)加入,並置放在 -25°C 下2小時以得稀的泥狀物(以顯微鏡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(25)

觀察為大的立方體結晶；上層清液驗定值：21克 / 公升甲磺醯鹽；接下來的實驗產生針狀結晶）。在1小時內溫度降到 -35°C ，然後靜置1小時（上層清液驗實值：14克 / 公升甲磺醯鹽）。該產物在充滿氮氣下藉過濾冷的懸浮液而分離。過濾之殘餘物以冷的己烷（16公升， 5°C ）清洗，再以冷的乙腈（14公升， -30°C ）清洗。在清洗之後，在 5°C 抽拉氮氣通過置於過濾器上之濾餅，歷時20小時而乾燥。該濾餅在 5°C 時以雙層聚丙烯袋包覆置於紙箱中，並貯存於 -18°C 以得淺黃色固體（5844克修正為重量百分比純度，81%產率）。 ^1H NMR（氫化鎘 δ 8.11 (m, 2H), 7.69 (m, 5H), 7.41 (m, 5H), 7.19 (m, 3H), 5.70 (dd, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.65 (s, 6H)。X-射線衍射圖案：示於圖1。且為針狀而非立方體。

實例7

1-(((1(R)-(3-(2-(7-氯-2-噁啉)乙烯基)-苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)-環丙烷醋酸二環己胺鹽

步驟1：在一配備有機械攪拌器，熱電偶，氮氣入口及外加的漏斗之100公升反應器中放入四氫呋喃（33公升）及1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸（1.317公斤，7.938莫耳）。該混合物攪拌10分鐘以確保完全溶解。結果產生澄清，淺黃色溶液。該溶液冷卻至 $-15 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，並歷時75分鐘加入正丁鋰（在己烷中1.56 M，10.5公升，16.38莫耳），維持反應混

五、發明說明(26)

合物的溫度 $<-5^{\circ}\text{C}$ 。該泥狀物在 $-5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下靜置30分鐘。

步驟2：在一配備有攪拌器，熱電偶及氮氣入口的50公升錐形瓶中放入四氫呋喃(20公升)。溶劑冷卻至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。實例6的甲磺醯鹽(4.501公斤，7.558莫耳)以電動漏斗加入，並用四氫呋喃(2.5公升)潤濕漏斗。該混合物攪拌15分鐘以確保完全溶解。結果得到澄清，淺黃色溶液。

步驟3：得自步驟2的甲磺醯鹽溶液在氮氣壓力下以0.25"直徑聚丙烯管子導入步驟1的二陰離子泥狀物中，溫度為 $-5\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，歷時75分鐘。反應溶液靜置 $-5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下8.5小時。該反應藉著將澄清，淺黃色反應溶液倒入醋酸乙酯(55公升)及10%氯化鈉溶液(55公升)之混合物中而停止。該混合物攪動約30分鐘，然後各層分離。因此得到2層澄清液。廢棄物水層倒掉。有機產物層以0.5 M 酒石酸(36公升)清洗，然後再用水洗2次(每次各36公升)。該產品溶液在真空下濃縮至約10公升。產物溶於醋酸乙酯(44公升)，並使溶液平衡至室溫($20\pm 2^{\circ}\text{C}$)。

步驟4：在一配備有機械攪拌器，熱電偶，氮氣入口及外加的漏斗之裝有存於醋酸乙酯之游離酸溶液(54公升)的2 x 100公升，3頸錐形瓶中加入二環己胺(1.8公升)。該澄清溶液中加入標題化合物之二環己胺鹽(14克)晶種。結果混合物靜置約1小時，期間會產生濃稠泥狀物。泥狀物的樣品以參差極化顯微鏡檢視以確認固體結晶度。己烷(108公升)歷時2小時慢慢加入，並使泥狀物持續攪動。該泥狀物在 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下過夜靜置。泥狀物之樣品以參差極

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明(27)

化顯微鏡檢視以確認固體結晶度。該泥狀物經抽吸過濾，且殘餘物以冷的($0 \pm 2^\circ\text{C}$) 1:2醋酸乙酯:己烷(32公升)清洗。該產物以氮氣淨化在真空下， $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 乾燥。分離率 = 4,745公斤(99 A%，96重量百分比； $>99.8\%$ ee；79%產率)。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.46-7.35 (m, 4H), 7.12-7.03 (m, 3H), 4.87 (s, active H), 4.03 (dd, 1H), 3.11-3.05 (m, 3H), 2.84-2.81 (m, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.38 (d, 1H), 2.29 (d, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.51 (2s, 6H), 1.37-1.41 (m, 10H), 0.53-0.32 (m, 4H)。X-射線衍射圖案：如圖2所示。

實例8

1-(((1(R)-(3-(2-(7-氮-2-噁啉)乙烯基)-苯基)-3-(2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)-環丙烷醋酸鈉

甲苯(1000毫升)及水(950毫升)放入一配備有架空攪拌器，熱電偶，氮氣入口及外加漏斗的12公升萃取器中。實例7的二環己胺鹽(64.3克，82.16毫莫耳)固體以電動漏斗加入並以260毫升甲苯清洗剩餘的固體，而與溶劑良好混合。在室溫下將醋酸(2M，62毫升，124毫莫耳)醋酸加入攪拌均勻的懸浮液中。約10分鐘後，停止攪拌。而產生

五、發明說明(28)

二澄清相(黃色有機層及無色水層)，丟棄廢棄物水層。
950 毫升的水加入萃取器中，各層與其充份混合約10分鐘。
。停止攪拌，並將廢棄物水層丟棄。

在氮氣中，室溫下，存於1%水性酒精(水溶性無酒精
(0.48 M, 169毫升, 82.13毫莫耳)之氫氧化鈉滴定溶液以
穩定流速在10分鐘內滴定到含游離酸的有機層(1270毫升
)中。靜置10分鐘，所需的鈉鹽澄清液經Solkaflow墊子過
濾，並用甲苯(100毫升)傳送及清洗濾餅。

該澄清濾液在氮氣下轉入一配備有架空攪拌器，熱電偶
，氮氣入口及蒸餾頭的3公升，3頸錐形瓶中。該溶液在
真空下濃縮至約400毫升(約40釐米汞柱， $\leq 40^{\circ}\text{C}$)。蒸餾
頭以迴流冷凝器取代，並外加漏斗。濃縮液維持在 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$
 $^{\circ}\text{C}$ ，乙腈(400毫升)歷時20分鐘加入。澄清液加入0.5克結
晶鈉鹽晶種，結果混和物在 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下維持1.5小時，期間
則形成良好的晶床。

乙腈(400 毫升)歷時20分鐘慢慢加入，維持該批溫度
 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。白色懸浮液在 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下攪拌1小時，乙腈
(400 毫升歷時20分鐘慢慢加入。該泥狀物在 $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下靜
置12小時。懸浮液的樣品以參差極化顯微鏡檢視以確認固
體的結晶度。該懸浮液冷卻至室溫並在室溫下靜置1小時
。該結晶鈉在氮氣中以多孔漏斗抽空過濾。濾餅以乙腈
(400 毫升)清洗。結晶之鈉鹽濾餅在氮氣袋中弄碎並在
 $40-45^{\circ}\text{C}$ 下以氮氣流在真空下乾燥。反應混合物及分離之
產物在任何時候都需避光。

五、發明說明(29)

鈉鹽的高效能液相層析驗定值： $>99.5\%$ 。對掌性純度： 99.8% ee。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.23 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (bs, 1H), 7.54 (dt, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.14-7.00 (m, 3H), 4.86 (s, active H), 4.03 (dd, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.40 (d, 1H), 2.30 (d, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.51 (2s, 6H), 0.52-0.32 (m, 4H)。波峰溫度 133°C 時，微分熱量測定融化吸熱及相關熱量為 25焦耳/克 。

X-射線衍射圖形：如圖3所示。

實例9

2-(2-3(S)-(3-(2-(6,7-二氟-2-噻啉)-乙烯基)苯基)-3-甲磺醯氧丙基)苯基)-2-丙醇

一般步驟如實例5及6所述，但除了使用甲基2-(2-(3(S)-(3-(2-(6,7-二氟-2-噻啉)-乙烯基)苯基)-3-羥基丙基)苯甲酸鹽以外，在實例5之步驟1中，約750毫升～約1公升的甲苯水共沸物移除，且在實例6中使用甲基甲醯胺：乙腈(3:1)做為溶劑以提供標題化合物。

實例10

1-(((1(R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-噻啉)乙烯基)-苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)-環丙烷醋酸二環己胺鹽

五、發明說明(30)

一般步驟如實例7所述，但除了使用實例9之化合物以提供標題化合物以外。在波峰溫度132℃，微分熱量測定融化吸熱。

X-射線衍射圖案：如圖4所示。

實例11

1-(((1(R)-3-(2-(6,7-二氟-2-噁啉)乙烯基)-苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)-環丙烷
 醋酸鈉

一般步驟如實例8所述，除了使用實例10之化合物以得標題化合物。在波峰溫度119℃時，微分熱量測定融化吸熱。X-射線衍射圖案：如圖5所示。

實例12

製備1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸的另一方法

步驟1：二異丙基亞硫酸鹽

甲苯(500毫升)及異丙醇(306毫升，4莫耳)在氮氣下混合於配備有滴液漏斗及熱電偶的2公升錐形瓶中。亞硫酸氫(73毫升，1莫耳)歷時30分鐘以滴液漏斗加入，並維持溫度15-25℃。當添加完成時，反應混合物置於真空下以移去氯化氫。強烈的氫氯酸釋出記量為150公釐。

壓力慢慢下降。當氣體釋出停止時，混合物濃縮以移除甲苯及過多的異丙醇。濃縮持續到剩下<1%的異丙醇。產率=159克，95%。加入三乙胺(1毫升)以安定產物，初期沈澱物過濾掉。該溶液留下使用。

步驟2：1-(羥基甲基)環丙烷乙腈

五、發明說明 (31)

二甲基甲醯胺 (225 毫升) 和 1,1-環丙烷二甲醇 (26.0 克 ; 95 重量百分比, 實際量 : 25.5 克, 250 毫莫耳) 置於配備有真空蒸餾儀器的 1 公升錐形瓶內。二甲基二醯胺 (25 毫升) 在 75°C / 50 Torr 下蒸餾, 且在剩餘的溶液中加入存於甲苯的二異丙基亞硫酸鹽溶液 (81.6 毫升, 49.9 克, 300 毫莫耳)。甲苯 (50 毫升) 在 52°C / 55 torr 下蒸餾, 產生溶液具 KF 98 微克 / 毫升。

特 - 丁氧鈉 (2M 存於四氫呋喃, 2.0 毫升) 加入, 且在 45°C / 50 torr 下開始蒸餾, 並收集 30 毫升蒸餾物。蒸餾繼續在 50-70°C / 50 torr 下收集 60 毫升。加入特 - 丁氧鈉 (1.0 毫升) 並繼續蒸餾, 在 60-75°C / 50 torr 下收集 60 毫升蒸餾物。在添加更多特 - 丁氧鈉 (0.5 毫升) 之後, 並在 70-75°C / 50 torr 下蒸餾 30 毫升, 停止蒸餾, 且混合物在 70°C 下維持 1 小時, 然後冷卻到室溫。1,1-環丙烷二甲醇環亞硫酸鹽的產率 = 33.0 克, 89%。

氟化鈉 (13.5 克, 275 毫莫耳) 及碘化鈉 (7.5 克, 50 毫莫耳) 加入由上所得之溶液中, 該不均勻的混合物經 1 小時慢慢加熱到 70°C, 並劇烈攪拌約 40 小時。甲苯 (400 毫升) 在 70°C 下慢慢加入, 然後將水 (6 毫升) 滴加入, 歷時 30 分鐘。然後該混合物真空蒸餾 100 毫升甲苯以乾燥之; 當混合物之 KF 為 200 微克 / 毫升時, 冷卻到 10°C 並過濾。沈澱物以甲苯 (100 毫升) 清洗, 且混合之濾液含 21.4 克標題化合物 (77% 得自 1,1-環丙烷二甲醇)。

步驟 3: 1-(乙醯基硫代甲基)環丙烷乙腈

五、發明說明（32）

步驟2之產物存於甲苯/二甲基甲醯胺(1.9:1) (210毫升，其中產物化合物34.2克)及三乙胺(49.4毫升，0.354莫耳)混合於配備有機械攪拌器及熱電偶的3頸1公升圓底錐形瓶中，並以氮氣沖洗，冷卻到-15℃。甲磺醯氮(26毫升，0.339毫莫耳)歷時0.5小時滴加入，維持溫度低於+5℃。

接著儘速加入三乙胺(86毫升，0.616毫莫耳)及硫代醋酸(26.4毫升，0.40莫耳)；該混合物自冷浴移出並加熱到35℃。這溫度維持到僅剩<1%甲磺醯鹽(約7小時)。加入水(250毫升)，搖晃混合物，則2相分離。水相以甲苯(200毫升)萃取，而有機相混合。混合之有機相(470毫升)含48.3克(93%)的所需產物。

步驟4：1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸

步驟3之產物溶液(447克中含48克產物化合物)以去離子水(2×150毫升)清洗。在配備有氮氣入口及機械攪拌器的1公升3頸錐形瓶中對有機層行去氧化。加入去氧化的5N氫氧化鈉(284毫升)。該混合物在室溫下強力攪拌6-10小時直到剩下2%起始物。水層分離並在80℃加熱12-16小時直到沒有中間物1-(氫硫甲基)環丙烷乙醯胺留下。

反應冷卻到25-30℃並加入930毫升去氧化庚烷。該混合物以5M硫酸氫鈉溶液經1小時攪拌，酸化到pH 3.5-4.0，再加熱到30℃。在30℃時各層分離，而水層再次以310毫升庚烷萃取。混合之有機層濃縮至180毫升。

混合物加熱到34℃以完全溶解產物，然後再在1小時內

五、發明說明 (33)

慢慢冷卻到 25℃。該混合物在 30℃ 接入晶種。在 25℃ 下攪拌 1 小時後以確保已形成良好晶床，該混合物歷 3 小時冷卻到 -5℃。在 -5℃ 下攪拌 30 分鐘後，該混合物過濾並以 20 毫升冷的庚烷清洗。所得之標題化合物為灰白色固體結晶 (34.3 克，83%)。

實例 13

1-(((1(R)-(3-(2-(7-氯-2-噁啉)乙烯基)-苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)環丙烷醋酸二環己胺鹽自甲苯 / 庚烷所結晶者

步驟 1:

在一配備有機械攪拌器，熱電偶，氮氣入口及外加漏斗的 2 公升反應器內放入四氫呋喃 (132 毫升) 及 1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸 (9.830 克，65.98 毫莫耳)。該混合物攪拌 10 分鐘以確保完全溶解。結果得到澄清，淺黃色溶液。

該溶液冷卻到 $-15 \pm 2^\circ\text{C}$ 。正丁鋰 (1.70M 於己烷中，79.6 毫升，135.26 毫莫耳) 歷時 30 分鐘加入，維持反應溫度 $< -5^\circ\text{C}$ 。該泥狀物在 $-5 \pm 2^\circ\text{C}$ 下靜置 30 分鐘。

步驟 2:

在一配備有攪拌器，熱電偶及氮氣入口的 250 毫升錐形瓶中放入實例 6 的甲磺醯鹽 (36.52 克，62.68 毫莫耳) 及四氫呋喃 (106 毫升)。該溶液冷卻到 $0-5^\circ\text{C}$ 。混合物攪拌 15 分鐘以確保完全溶解。結果得到澄清，淺黃色的溶液。

步驟 3:

步驟 2 的甲磺醯鹽溶液藉套管移到步驟 1 的二陰離子泥

五、發明說明 (34)

狀物中，溫度 $-5 \pm 2^\circ\text{C}$ ，歷時 5 分鐘。該反應溶液在 $0 \pm 2^\circ\text{C}$ 下靜置 15 小時。不均勻的，黃色反應溶液藉著將其加入 10% 鹽水 (200 毫升) 中而停止。該混合物攪拌約 10 分鐘且各層分離。有機產物層以 0.5 M 酒石酸 (280 毫升) 清洗，然後以水 (2×120 毫升) 清洗。

產物溶液移到 500 毫升單頸錐形瓶。在此溶液中加入 250 毫升甲苯及二環己胺 (14.44 毫升，72.60 毫莫耳)。這澄清溶液以 Darco G-60 (1.8 克) 處理，且該混合物在氮氣下攪拌 1 小時。該混合物以 Solkafloc 墊 (12 克) 過濾，並以甲苯 (20 毫升) 潤濕及轉移。濾液及洗液混合並在真空下濃縮至 ~ 200 毫升。然後另外再加入 200 毫升甲苯，且將體積再減至 200 毫升。

上述溶液以甲苯稀釋到 640 毫升，並移到配備有機械攪拌器，熱電偶，氮氣入口及外加漏斗的 2 公升三頸錐形瓶中。該澄清溶液加入預先結晶自甲苯 / 庚烷的標題化合物之二環己胺鹽晶種。結果混合物靜置約 3 小時，期間則產生濃稠的泥狀物。泥狀物的樣品以參差極化顯微鏡檢視以確認固體的結晶度。該泥狀物抽空過濾，且以 1:1 庚烷：甲苯 (200 毫升) 清洗濾餅。該產物以氮氣淨化在真空下， $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 乾燥。標題二環己胺鹽的分離產率 = 40.39 克 (純度：99.3 A%， $>99.8\%$ ee；80.6% 產率)。

假如產物純度低於約 99%，則該產物可能以甲苯 / 庚烷快速沖洗而進一步純化。例如二環己胺鹽 (98.6 A% 純度，10.03 克) 在室溫下以甲苯 / 庚烷 (1.5:1，300 毫升) 快速

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

總

五、發明說明 (35)

沖洗 5 小時。泥狀物過濾並儘早乾燥以得更純化之二環己胺鹽 (9.63 克, 99.4 A%)。

X-射線衍射圖案：如圖 6 所示。

實例 14

製備 1-(((1(R)-(3-(2-(7-氯-2-噁啉)乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)環丙烷醋酸鈉的另一方法

在一配備有架空攪拌器及氮氣噴嘴的 1 公升圓底，三頸錐形瓶內放入 285 毫升甲苯，85 毫升四氫呋喃及 215 毫升去離子水。在此加入 25.0 克固體的 1-(((1(R)-(3-(2-(7-氯-2-噁啉)乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)環丙烷醋酸的二環己胺鹽 (97.3 重量百分比純度)。結果產生的泥狀物再加入 23.3 毫升 2.04 M 的醋酸溶液。

錐形瓶以氮氣淨化 3 次並真空且充滿氮氣。2 相混合物攪拌 15 分鐘。停止攪拌將混合物移至 1000 毫升分液漏斗，該批設訂 15 分鐘，拿掉水層。

有機層以上述去離子水 (2 x 215 毫升) 清洗，而有機層再放回 1 公升圓底錐形瓶，並以氮氣 3 次淨化且保持真空。在乙醇溶液 (63.3 毫升) 中的 0.500 M 氫氧化鈉溶液加入有機層中。在添加結束時，會產生一澄清相。結果產生的溶液以 0.45 微米尼龍膜濾紙 (先以 2.5 克 Solka Floc 塗覆) 過濾到第 2 個 1 公升圓底錐形瓶中。該漏斗以 50 毫升甲苯潤濕並與最初的濾液混合。產生之溶液以真空蒸餾 (溫度 ≤

五、發明說明(36)

40℃)至體積~165毫升。加入甲苯(165毫升, 0.45微米濾紙過濾), 濃縮溶液至165毫升。甲苯稀釋/濃縮步驟重覆以得溶液最終體積165毫升。

在配備有架空攪拌器及氮氣噴嘴的1公升潤濕鍋中製備泥狀物晶床。在潤濕鍋中加入32毫升0.45微米濾紙過濾之甲苯, 64毫升0.45微米濾紙過濾之乙腈, 及3.86克標題鈉鹽晶種。

鈉鹽濃縮液(165毫升)及過篩乾燥, 0.45微米濾紙過濾之乙腈(330毫升, KF<100微克/毫升)以2個注射幫浦歷時8小時同時加入晶床中。在添加時, 晶床溫度維持在20℃, 且流速需配合以使結晶溶劑速率維持在~2:1 乙腈: 甲苯。泥狀物及上層清液濃縮液在顯微鏡下之外觀經由同時添加而追蹤。添加結束後, 產生之泥狀物在20℃下隔夜靜置(16小時)。

結晶泥狀物在充入氮氣下真空過濾, 而留下~100毫升泥狀物做為接下來結晶的晶床。過濾之濾餅以238毫升, 過篩乾燥, 0.45微米濾紙過濾之乙腈(KF<100微克/毫升)清洗。結果濾餅在真空烤箱中歷時48小時, 40-45℃下乾燥。而總共回收17.75克鈉鹽(99.3重量百分比)。

第二次鈉鹽的形成及結晶循環表現如上所述, 它是使用循環#1所留下的晶床。在循環#2的結晶完成後, 所有泥狀物皆過濾而不需留下做晶床。自循環#2所分離的所有產物為20.38克(99.7重量百分比)。這2次循環的所有物質平衡為95.2%, 產率92.1% (因為結晶中的損耗, 所以要修

五、發明說明(37)

正取樣機械流失率)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

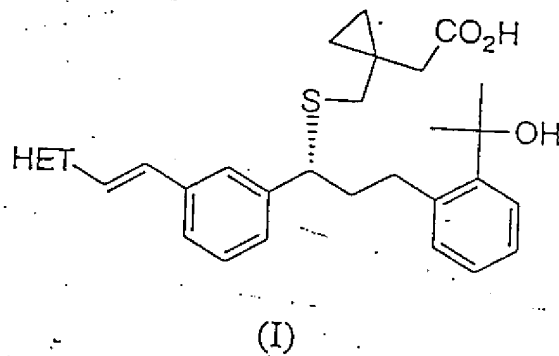
訂

總

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

新穎二環己胺鹽及白三烯拮抗劑之製法)

一種製備下式 (I) 之化合物或其鈉鹽的方法

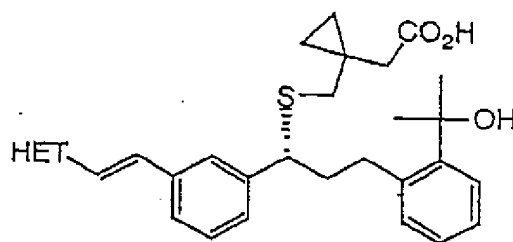


其中 HET 是 7-氯喹啉-2-基或 6,7-二氟喹啉-2-基，其包括產生 1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸的二鋰二陰離子；將該二陰離子與下式 (II) 的化合物反應

英文發明摘要 (發明之名稱：

"NOVEL DICYCLOHEXYLAMINE SALT AND PROCESS FOR THE PREPARATION OF LEUKOTRIENE ANTAGONISTS"

The present invention relates to a process for the preparation of the sodium salt of a compound of formula (I)

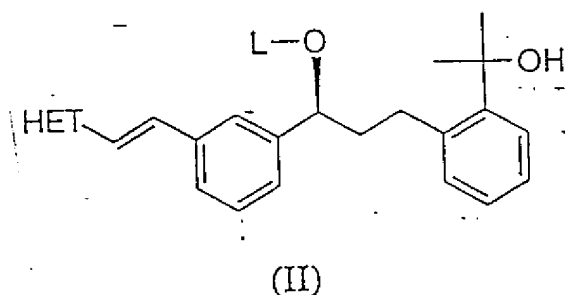


wherein HET is 7-chloroquinolin-2-yl or 6,7-difluoroquinolin-2-yl, which comprises:

generating the dilithium dianion of 1-(mercaptomethyl) cyclopropanecarboxylic acid;

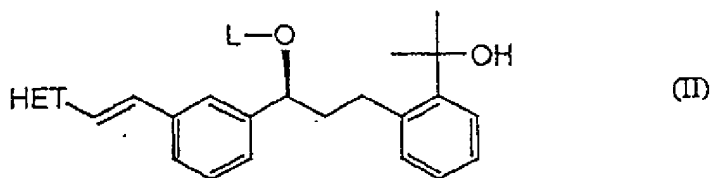
reacting said dianion with a compound of formula (II)

四、中文發明摘要(發明之名稱:)



其中 HET 如上所定義，而 L 是芳磺醯基或烷磺醯基，
轉化式 I 所得化合物或對應之二環己胺鹽；
分離式 I 化合物之晶狀二環己胺鹽；
於有機溶劑與水之混合物中，用酸處理式 I 化合物之二環己胺鹽；
用鈉離子來源處理所得產物；且
以甲苯：乙腈結晶該鈉鹽。

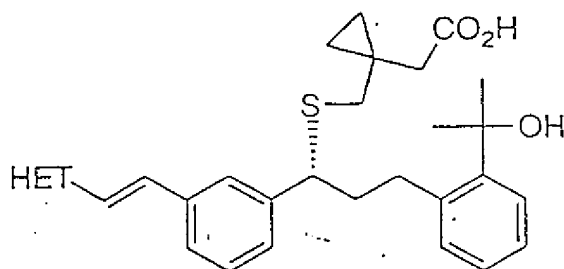
英文發明摘要(發明之名稱:)



wherein HET is as defined above and L is arylsulfonyl or alkylsulfonyl; and
converting the resultant compound of formula I into the
corresponding dicyclohexylamine salt;
isolating the crystalline dicyclohexylamine salt of the
compound of formula I;
treating the dicyclohexylamine salt of the compound of
formula I, in a mixture of organic solvent and water, with an acid;
treating the product thus obtained with a source of sodium ion;
and
crystallizing the resultant sodium salt from
toluene:acetonitrile.
The invention further provides the dicyclohexylamine salt of a
compound of formula (I).

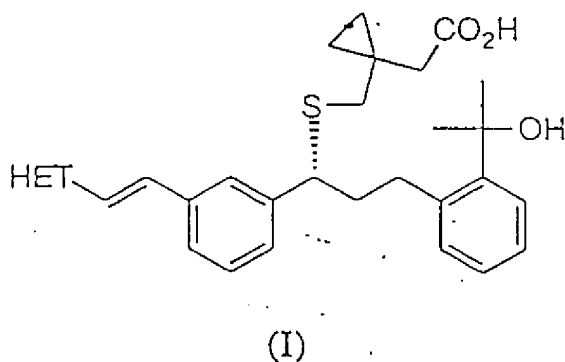
六、申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物的二環己胺鹽



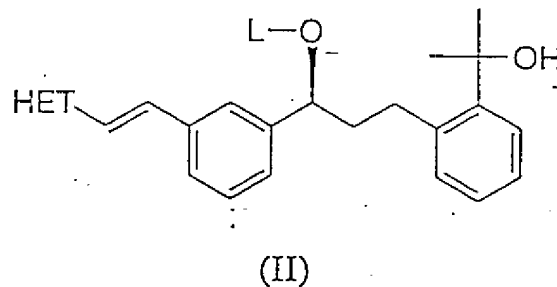
其中 HET 為 7-氯喹啉-2-基或 6, 7-二氯喹啉-2-基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 1-(((1(R)-3-(2-(7-氯-2-喹啉)乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)環丙烷醋酸的二環己胺鹽。
3. 根據申請專利範圍第 2 項的二環己胺鹽，其具有實質上相似於圖 2 的 X-射線粉末衍射圖案。
4. 根據申請專利範圍第 2 項的二環己胺鹽，其具有近似於圖 6 的 X-射線粉末衍射圖案。
5. 一種製備下式(I)之化合物鈉鹽的方法



六、申請專利範圍

其中 HET 是 7-氯喹啉-2-基或 6,7-二氟喹啉-2-基，其包括產生 1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸的二鋰二陰離子；將該二陰離子與下式 (II) 的化合物反應



其中 HET 如上所定義，而 L 是芳磺鹽基或烷磺鹽基，

轉化式 I 所得化合物或對應之二環己胺鹽；

分離式 I 化合物之晶狀二環己胺鹽；

於有機溶劑與水之混合物中，用酸處理式 I 化合物之二環己胺鹽；

用鈉離子來源處理所得產物；且

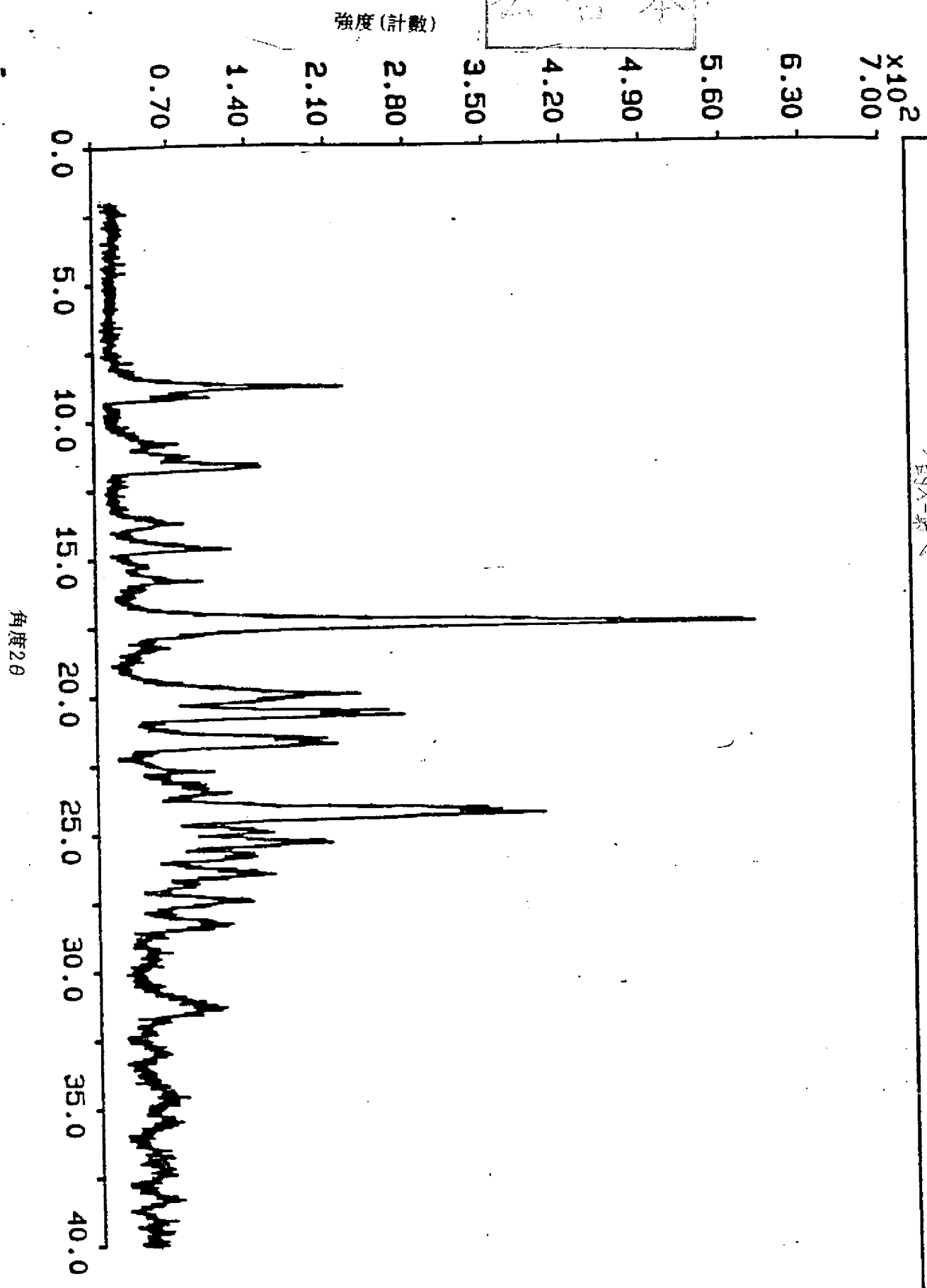
以甲苯：乙腈結晶該所得鈉鹽。

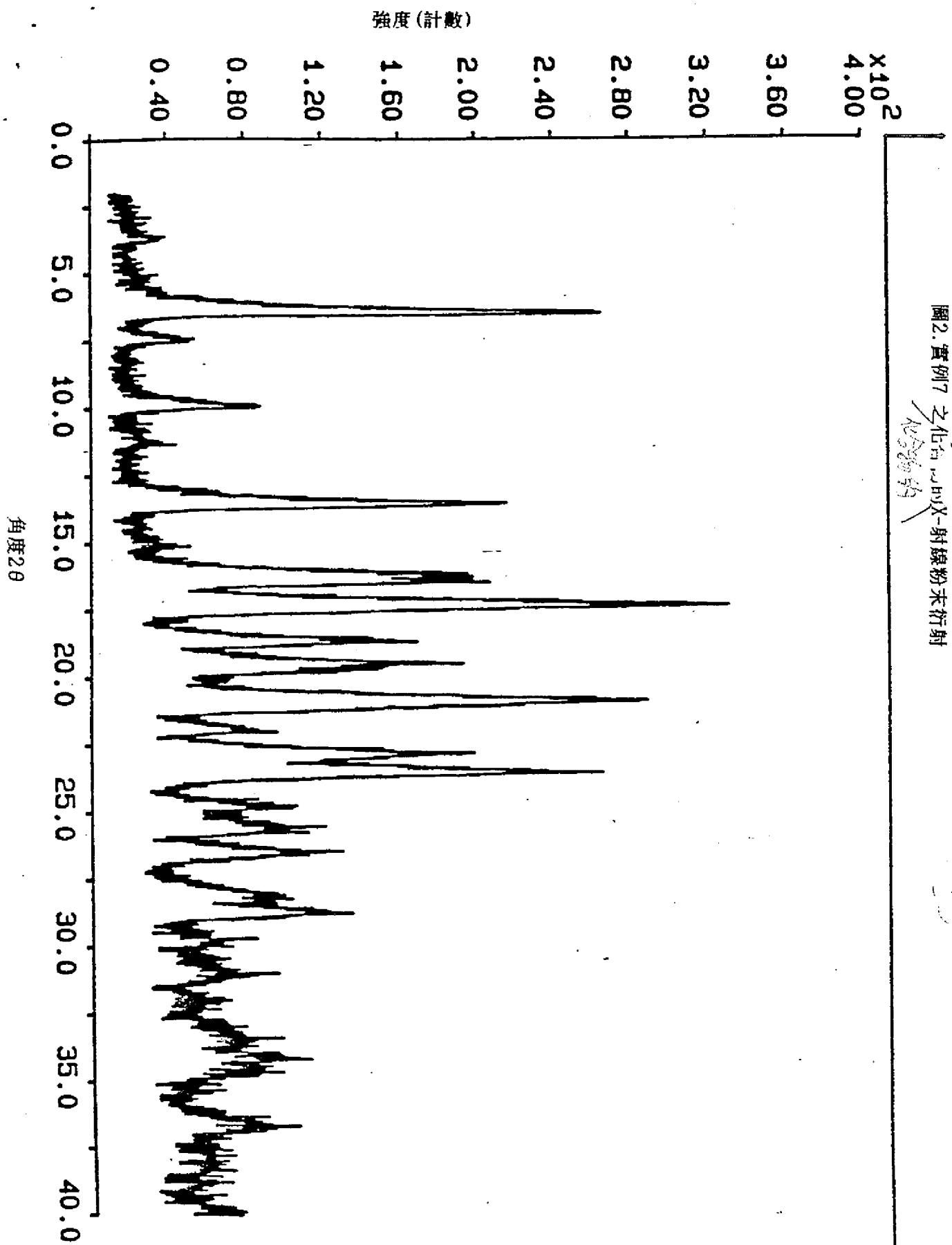
6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中 HET 是 7-氯-喹啉-2-基。

公告本

44816

圖1. 實例6 之化合物，對線粉末衍射





448160

強度(計數)

$\times 10^2$
3.00

2.70

2.40

2.10

1.80

1.50

1.20

0.90

0.60

0.30

0.0 5.0 10.0 15.0 20.0 25.0 30.0 35.0 40.0

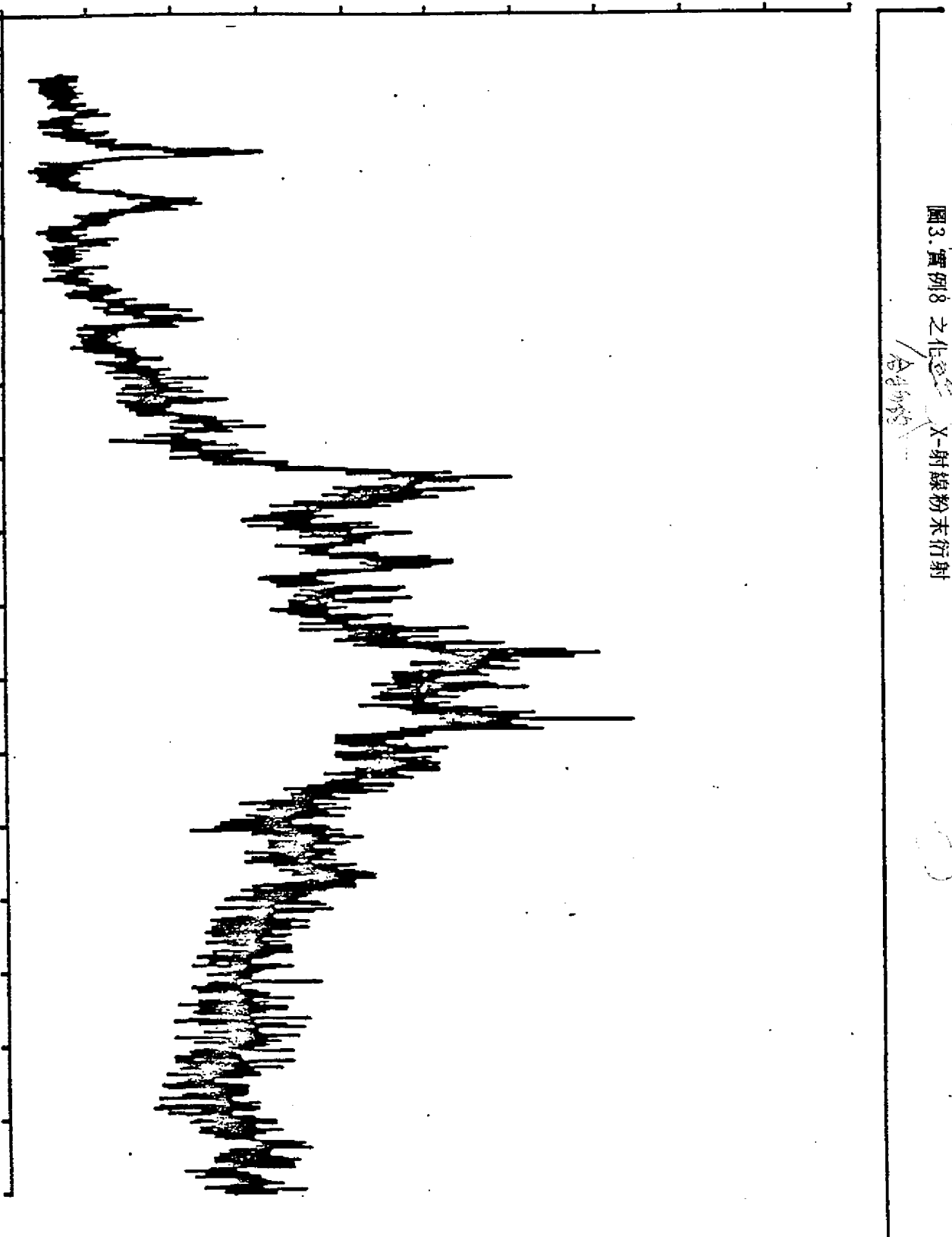
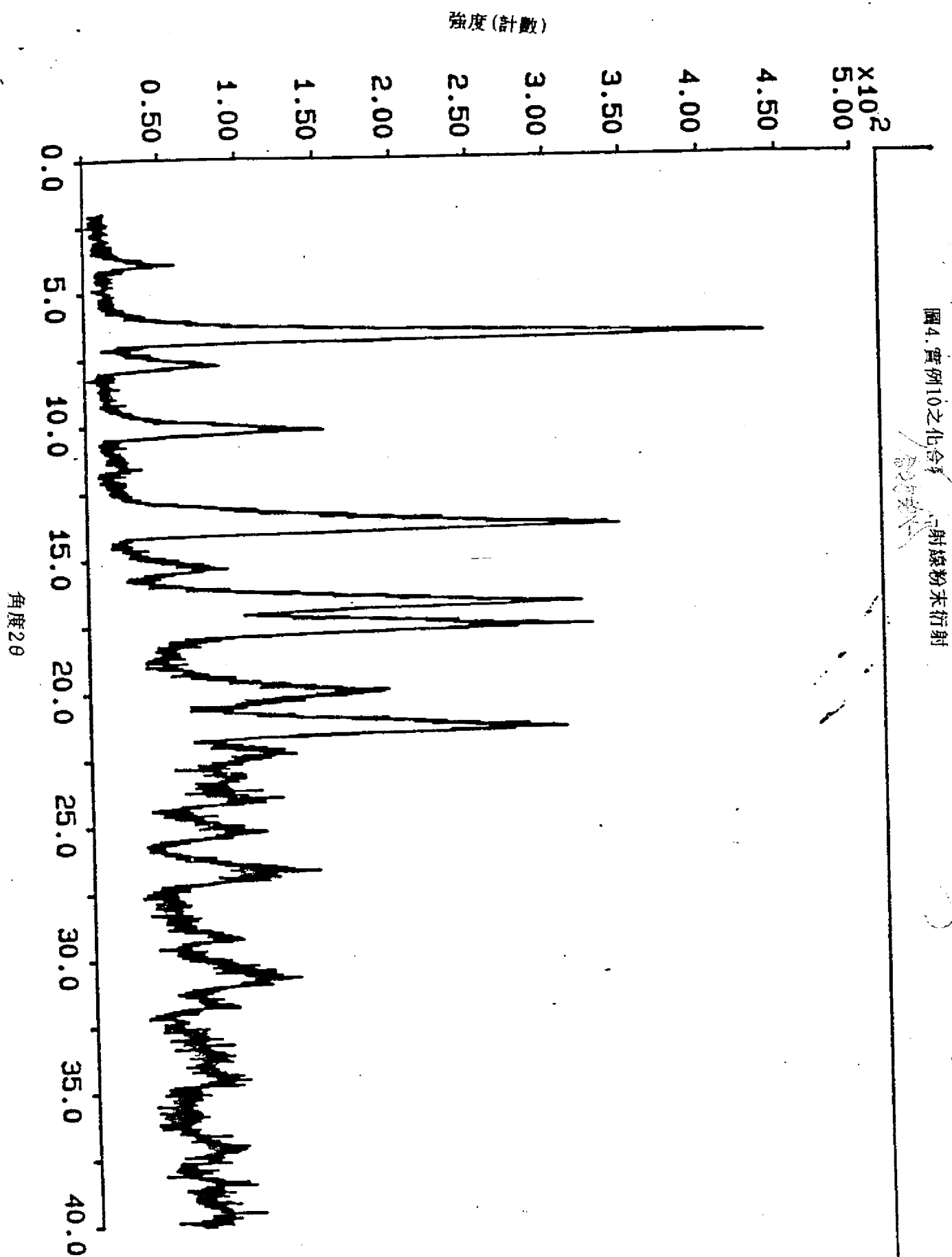


圖3. 實例8 之化驗 X-射線粉末衍射

合符

角度 2θ



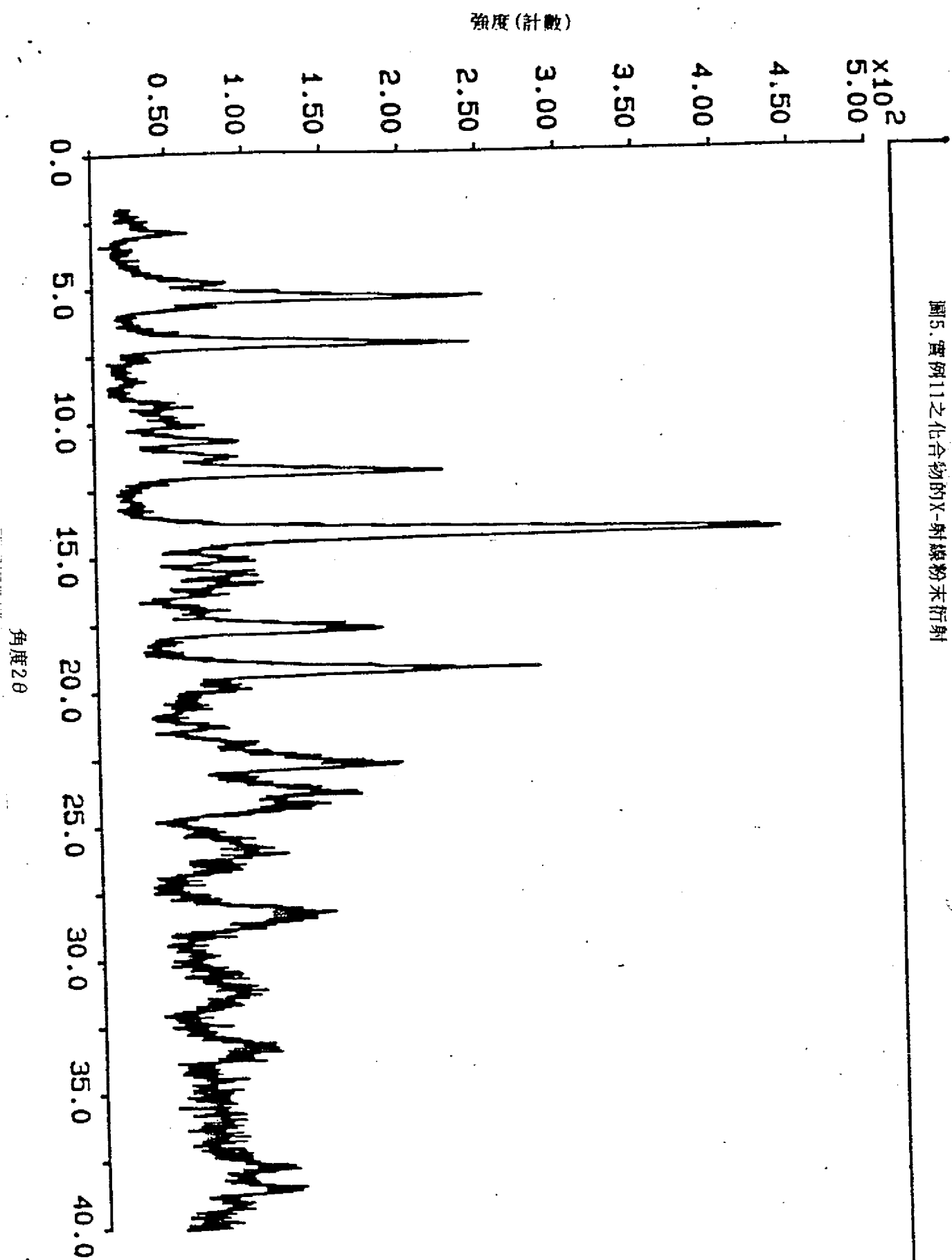
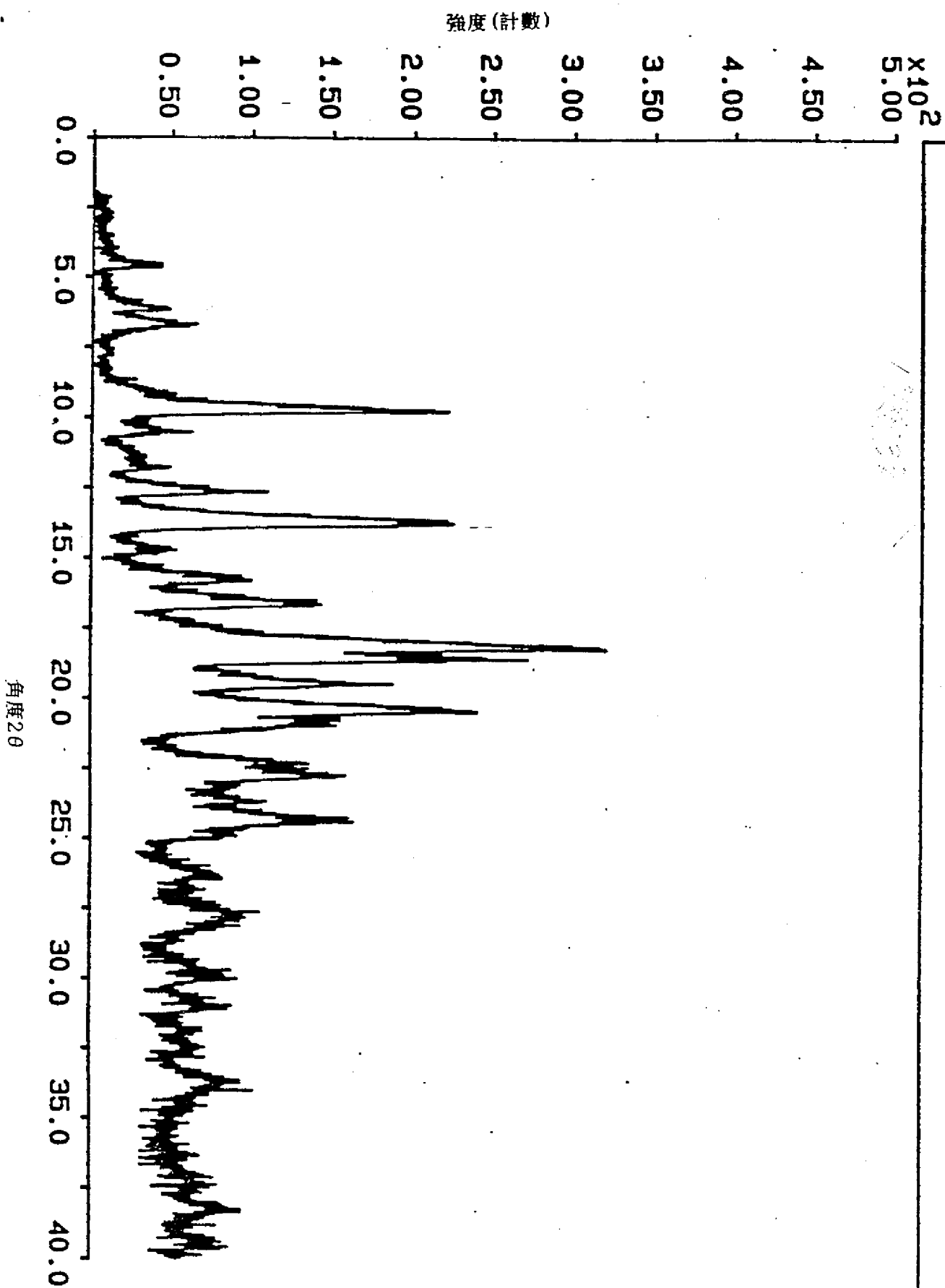


圖6. 實例化合物的X-射線粉末衍射



五、發明說明(2)

式(1)的2種化合物，其中A代表6-氟-或6,7-二氟-2-噻啉基。在1992年12月22日歸檔之合併未決案U.S.S.N 994,869(歐洲專利公報申請案號604,114)中，曾揭示該化合物之A是鹵素取代之噻吩並[2,3-b]吡啶，尤其是2,3-二氫噻吩並[2,3-b]吡啶-5-基。

已報告之具備式(1)的化合物之合成法是先經由相符之甲酯進行，並牽涉到甲基1-(氫硫甲基)環丙烷醋酸與式(Ⅲ)化合物之甲磺醯化物偶合當場所產生的。式(I)之化合物的甲酯水解至游離酸，且後期直接轉換成相符之鈉鹽。此方法並不特別適於大規模的生產，因為甲酯中間物及/或最終產物需做冗長且沈悶的色層分離純化，且產率很低。更甚至於最終產物如鈉鹽，其通常是非結晶態的固體，且不適於藥品配方。

因此，必須有效的合成式(1)之化合物則易於依一定比例增加，而提供改良的總產率，及使產物鈉鹽以結晶態存在。

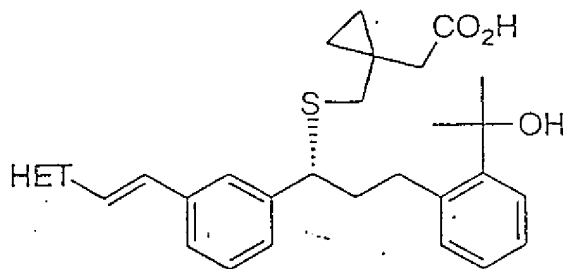
金(King)等人在1993年發表於有機化學期刊58期3731-3735頁之L-699,392合成步驟如下：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

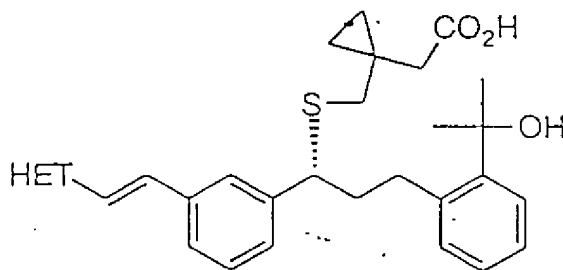
六、申請專利範圍

1. 一種式(I)之化合物的二環己胺鹽



其中 HET 為 7-氯喹啉-2-基或 6, 7-二氯喹啉-2-基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係 1-(((1(R)-3-(2-(7-氯-2-喹啉)乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫代)甲基)環丙烷醋酸的二環己胺鹽。
3. 根據申請專利範圍第 2 項的二環己胺鹽，其具有實質上相似於圖 2 的 X-射線粉末衍射圖案。
4. 根據申請專利範圍第 2 項的二環己胺鹽，其具有近似於圖 6 的 X-射線粉末衍射圖案。
5. 一種製備下式(I)之化合物鈉鹽的方法



(I)