公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：94108931

※ 申請日期：94.2.18

※IPC 分類：C07C51/353, 53/23, 59/56, 319/16, 319/16, 323/61, 315/02, 317/44

一、發明名稱：（中文/英文）

4,4-二經取代環己烷丙酸之立體選擇性合成方法
STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF A 4,4-DISUBSTITUTED CYCLOHEXANEPROPANOIC ACID

二、申 請 人：（共 2 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

1. 英商莫克夏普及朵米有限公司
   MERCK SHARP & DOHME LIMITED
2. 美國默克大藥廠
   MERCK & CO., INC.

代表人：（中文/英文）

1. 唐娜 L 瑪吉歐圖
   MARGIOTTO, DONNA L.
2. 唐娜 L 瑪吉歐圖
   MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

1. 英國哈茲佛夏爾省哈迪斯登市赫佛路
   HERTFORD ROAD, HODDESDON, HERTFORDSHIRE EN11 9BU, UNITED KINGDOM
2. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
   126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.

國 籍：（中文/英文）

1. 英國 UNITED KINGDOM
2. 美國 U.S.A.

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 卡瑞爾　瑪俐　約瑟夫　布藍迪
BRANDS, KAREL MARIE JOSEPH

2. 莎拉　伊莉沙白　布瑞爾
BREWER, SARAH ELIZABETH

3. 安東尼　約翰　戴維斯
DAVIES, ANTONY JOHN

4. 俄夫　H　都林
DOLLING, ULF H.

5. 迪波拉　C　翰默德
HAMMOND, DEBORAH C.

6. 大衛　洛斯　萊比曼
LIEBERMAN, DAVID ROSS

7. 傑瑞米　彼德　史考特
SCOTT, JEREMY PETER

國　籍：（中文/英文）

1. 4. 6.均美國 U.S.A.

2. 3. 5. 7.均英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2004年02月20日；60/546,343

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明屬於合成有機化學領域，尤其係關於一種特定4,4-二經取代環己烷丙酸類之新穎合成途徑，該等環己烷丙酸具有有用之治療特性且為合成具有治療特性之其它化合物的中間體。

【先前技術】

如WO 03/018453所揭示，已發現一種特定的環己烷衍生物類具有作為藉由γ-分泌酵素將類澱粉前驅蛋白質(APP)加工成β-類澱粉肽的抑制劑的活性。由於咸信β-類澱粉之分泌在阿茲海默氏症發作及發展中起主要作用，因此該等環己烷衍生物可用於治療及/或預防阿茲海默氏症。

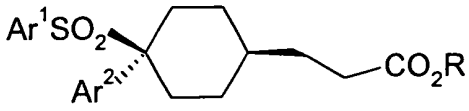
上述之環己烷衍生物類包括環己烷丙酸、及其鹽、酯及醯胺，其中在環己基環之4位上之碳原子與芳基或雜芳基鍵結且亦與芳基磺醯基或雜芳基磺醯基鍵結。該等環己烷丙酸以兩種立體異構形式存在，其中丙酸基及芳基或雜芳基磺醯基相對於該環己烷環呈順式或反式。僅順式異構體具有必需之生物活性。WO 03/018453及US 2003/0114496中所揭示之合成途徑涉及合適的4,4-二經取代環己酮與內鎓鹽(ylide)之縮合及所得烯烴之還原。所需順式異構體之單離需要使用非大規模化分離方法；或使用昂貴的不對稱還原試劑及能量集中的低溫條件，此使工廠規模的製備變得不經濟。

因此需要一種有效之適於在大規模內執行之環己烷丙酸

之立體選擇性合成方法。

【發明內容】

根據本發明，提供一種製備式I之化合物的方法：

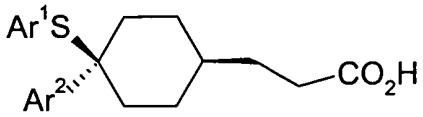


(1)

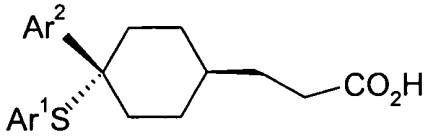
其中R表示H或鹼金屬，Ar^1表示4-氯苯基，Ar^2表示2,5-二氟苯基；

其包括下列步驟：

(a)在酸性介質中攪拌式(2)之順式硫化物與式(3)之反式硫化物之混合物及4-氯苯硫酚：



(2)



(3)

其中該等硫化物之該混合物係部分可溶，促使式(2)之順式硫化物優先結晶；

(b)收集式(2)之順式硫化物；

(c)將式(2)之順式硫化物氧化為相應的碸；及視情況

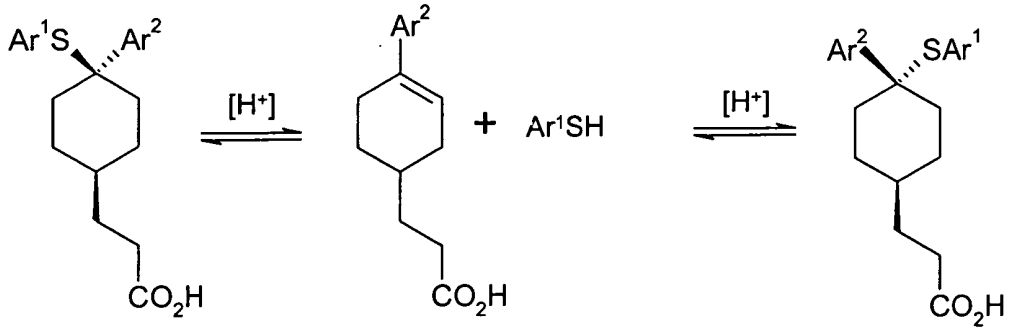
(d)用鹼中和步驟(c)之產物。

R之適合之特徵包括H、Na、K及Li，但R較佳為H或Na。

在上述方法中之關鍵步驟為式(2)之硫化物之單離，其中，硫化物基與丙酸基為必需之順式組態。隨後，可藉由

習知之方法將硫化物基氧化為所需的碸，且(必要時)藉由與合適的鹼中和將丙酸官能基轉化為相應的鹼金屬鹽如鈉鹽，或轉化為合適的酯或醯胺衍生物，如WO 03/018453中所揭示者。

吾人驚奇地發現在大多數溶劑內，式(2)之順式硫化物之可溶性顯著低於其反式異構體(3)，且因此可較佳係可自該等兩種異構體之混合物而結晶。另外，咸信該等異構體可在酸性條件下藉由式(4)之烯烴相互轉化：



(2) (4) (3)

因此，根據上述方法之步驟(a)，當硫化物(2)與(3)之混合物在過量Ar^1SH(意即4-氯苯硫酚)存在下於酸性介質中攪拌時，可達成(3)至(2)的大體上定量之轉化，而後者在高純度狀態下結晶。

酸性介質之性質與體積必須係使得可實現硫化物之該初始混合物的顯著溶解，否則該等異構體之間的相互轉化將變得不切實際地慢(或不發生)。一般而言，該硫化物混合物在酸性介質中增加之溶解度將得到更高的相互轉化率，但此可能係以結晶產物產量之減少為代價，而大量產物仍留在溶液中。吾人已發現用約0.1-1.0%w/v之初始溶解度可

提供一合適的折衷辦法，但在必要時可利用此範圍之外的值。

在該系統中添加過量4-氯苯硫酚將降低烯烴(4)之平衡濃度且因此增加硫化物(2)之產量。在至少一些溶劑中，有過量4-氯苯硫酚的存在亦增加了硫化物(2)與(3)之溶解度及/或硫化物(2)與(3)之間的溶解度差異。過量4-氯苯硫酚的量並非關鍵，但通常使用約2-3莫耳當量。

在一實施例中，該酸性介質包含溶劑與酸。原則上，可使用存在有利於反式硫化物(3)之溶解度差異之任何溶劑。實例包括正庚烷、甲基環己烷、三氟乙醇、六氟苯、三氟甲苯、六氟丙-2-醇、乙腈及其混合物。其它的可藉由簡單實驗鑑定。尤其較佳之溶劑包括與另一全氟化溶劑如全氟己烷或全氟化2-丁基四氫呋喃(FC-75)混合之六氟丙-2-醇，例如六氟丙-2-醇與FC-75之1：1v/v混合物。

通常，該酸為強有機酸，如磺酸或全氟化羧酸。較佳之酸包括三氟乙酸、苯磺酸、樟腦磺酸及C_{1-4}烷基磺酸，其中一或多個碳原子可視情況被全氟化。尤其較佳之酸包括三氟乙酸(TFA)、三氟甲磺酸(trifluoromethanesulfonic acid，又名triflic acid)及甲磺酸(MSA)。對於所存在之酸量，若使用三氟甲磺酸，則通常為約10莫耳%(以硫化物混合物計)；若使用MSA，則通常為約25莫耳%。若需要，可使用更多的量，但不會帶來任何特別的益處。

在第二實施例中，該酸性介質主要係由酸本身組成，必要時可用水稀釋以將硫化物之溶解度調節至合適程度。用

於本實施例中之較佳的酸為MSA，例如含水約5至約15%v/v，較佳含水約9至約11% v/v之MSA。

硫化物(2)與(3)之混合物較佳係在酸性介質中攪拌至少一個小時，更佳攪拌至少10個小時，例如整夜攪拌。該攪拌可在周圍溫度或高溫下進行。若使用與另一全氟化溶劑混合之六氟丙-2-醇作為酸性介質，則在周圍溫度下整夜攪拌較為適合。若使用含水MSA溶劑作為酸性介質，則在約35至45℃下整夜攪拌較為適合。

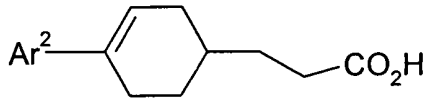
繼冷卻(必要時)之後，舉例而言，藉由過濾收集式(2)之順式硫化物。若需要，亦可收集及回收該濾出液。當酸性介質包含一或多種昂貴氟化溶劑時，此比較重要。藉由一與該酸性介質不混溶之溶劑進行萃取來收集該順式硫化物(2)代替過濾。例如，當該酸性介質為含水MSA時，可使用乙酸乙酯或乙酸異丙酯萃取之，隨後將萃取物蒸發至乾燥而單離出該硫化物。在收集順式硫化物前，可用硫化物之反溶劑來稀釋該混合物以促進其進一步結晶。例如，當使用含水5-15%v/v之MSA作為酸性介質時，最好在收集順式硫化物之前，以近似等體積的水來稀釋該介質。由此獲得之材料的純度通常高於90%。若需要，可藉由再結晶(例如，自乙腈或另一溶劑系統)來達成進一步純化以提供基本上不含反式異構體(3)之順式硫化物(2)。

根據本發明之方法的步驟(c)即，將順式硫化物(2)氧化為相應碸的步驟可藉由習知用於將硫化物轉化為碸之任何氧化劑如過氧化氫、過氧乙酸或間氯過氧苯甲酸(參見，

如Trost與Fleming，Comprehensive Organic Synthesis，**1993**，第7卷，766)來實現。一較佳之程序包含向硫化物之乙酸溶液中添加約3當量之過氧化氫，接著在約55-60℃下加熱約5小時，冷卻至周圍溫度以及用水稀釋以沉澱碸產物。

根據本發明之方法的可選步驟(d)即，中和羧酸基團可根據已公開之程序(例如US2003/0114496)進行。一合適之方法涉及向該酸之丙-2-醇溶液中添加2M含水氫氧化鈉，接著蒸餾該溶劑。

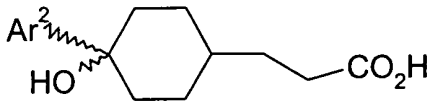
本發明之方法之步驟(a)中之所使用之順式與反式硫化物之混合物可藉由4-氯苯硫酚與式(4)之烯烴反應而生成：



(4)

其中Ar^2表示2,5-二氟苯基。該反應較佳係在隨後用於本發明之方法的步驟(a)中之酸性介質中進行，以就地生成順式與反式硫化物之混合物。

在本發明之另一實施例中，該混合物係藉由4-氯苯硫酚與式(5)之甲醇(carbinol)反應而生成：



(5)

其中Ar^2表示2,5-二氟苯基，該反應係在路易斯酸存在下進行，且在執行本發明之方法的步驟(a)前單離該硫化物混合物。原則上，可使用任何已知之路易斯酸(例如彼等揭示

於"Lewis Acids in Organic Synthesis"中者，Yamamoto編，Wiley出版，2000)。較佳之實例包括三氟甲磺酸鈧、三氟化硼合二乙醚、乙基二氯化鋁、碘化鋅、三氯化鋁、四氯化錫、氯化鈰(II)、氯化鈰(III)、四氯化鈦、甲基二氯化鋁及三氟甲磺酸鋅，其中三氟化硼合二乙醚尤其較佳。該反應可在諸如二氯甲烷或乙腈之非質子性溶劑中在低溫(例如約-10℃至-15℃)下進行。

熟習此項技術者不難發現，式(5)表示之甲醇以順式與反式異構體存在。結構式(5)包括該等兩種異構體，其為純化合物或為以任何比例之混合物。兩種異構體均同等地適用於本發明，且通常以順式與反式異構體約1:1混合物形式生成及使用甲醇(5)。

在本發明之一較佳實施例中，藉由使4-氯苯硫酚與式(5)之甲醇混合物在隨後用於本發明之方法的步驟(a)之酸性介質中反應而生成順式與反式硫化物之該混合物。

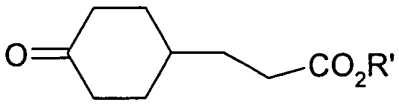
在根據本發明之一典型程序中，將4-氯苯硫酚饋入一合適反應容器中且當加熱至約40℃時添加足夠量之甲磺酸以溶解大部分硫醇(例如每莫耳硫醇約2.4升酸)。接著，緩慢添加水(相對於酸約8%至約20%v/v)，同時攪拌並冷卻以維持在約30-40℃的溫度下。此後，向混合物中添加甲醇(5)及/或烯烴(4)(相對於硫醇約0.8-0.9當量)。此導致甲醇快速消耗並形成包含烯烴(4)與順式硫化物(2)及其反式異構體之混合物。上述反應混合物之老化將產生所要順式異構體之選擇性積累，使得用水稀釋、過濾及洗滌將提供高產量

之包含>90%純順式硫化物(2)之粗產物。在老化步驟前添加少量純順式硫化物(2)作晶種以促進再生性。使用此方法，藉由粗產物之單一再結晶常常可獲得純度>99%之產物。接種材料的量並非決定性，相對於甲醇(5)及/或烯烴(4)約1重量%已足夠。老化進行至少1小時，較佳至少3小時且最佳至少10小時(例如整夜)。老化可在周圍溫度下進行，但較佳係藉由在適度高溫如在約35℃至約45℃之範圍內攪拌進行。

在老化期結束時，將該混合物冷卻至周圍溫度且單離粗產物，例如用水稀釋、過濾並進一步用水洗滌該粗固體產物。另外，可用與水不混溶之有機溶劑(例如乙酸乙酯或乙酸異丙酯)萃取經稀釋之含水混合物，隨後蒸發至乾燥以提供相同之粗產物。粗順式硫化物(2)較佳係藉由自諸如乙腈之合適溶劑再結晶而進一步得以純化。

在本發明之另一實施例中，式(5)之甲醇混合物係藉由下列步驟製備：

(a)將羧酸(6a)轉化為鎂鹽(6b)：



(6) (a) R' = H
(b) R' = MgX

(b)使(6b)與Ar^2-M'反應；及

(c)用酸處理所得產物；

其中，M'表示Li、MgX或CeX_2；X表示Cl、Br或I；而Ar^2表示2,5-二氟苯基。

X較佳表示Cl。M'較佳表示Li。

在與Ar^2-M'反應之前，使羧酸(6a)轉化為鎂鹽(6b)，例如用一當量之R^2MgX處理，其中R^2表示C_{1-6}烷基，較佳為C_{1-4}烷基，如甲基、乙基、正丙基或異丙基(尤其異丙基)；X表示Cl、Br或I，較佳為Cl。該方法可在氮氣或其它惰性氣體中，在諸如-60℃以下之低溫下在醚溶劑(較佳為THF)中進行。另外，可在諸如三乙胺之鹼的存在下(例如在THF中)用固體MgX_2處理(6a)。

Ar^2-M'試劑可由習知之方法製備而得。例如，在THF中，於-60℃以下在氮氣中用微過量之正丁基鋰在一當量的N,N,N,N-四甲基伸乙基二胺存在下處理Ar^2-H將產生適用於本方法之Ar^2-Li溶液(參見Ong等人，J. Med. Chem.**1981**，24，74及Bridges等人，J. Org. Chem.**1990**，*55*，773)。類似地，在THF中於-10℃以下在氮氣中用一當量R^2MgX處理Ar^2-Br將產生適用於本方法之Ar^2-MgX溶液，其中R^2與X具有如前之定義及較佳特徵(參見Abarbri等人，Tetrahedron Lett.**1990**，40，7449)。於約-10-0℃下將Ar^2-MgX之THF溶液添加至CeX_3於THF之漿料中將產生適用於本方法之Ar^2-CeX_2溶液。

(6b)與Ar^2- M'之反應通常係在THF中於約-60至-20℃下(當M'＝Li時)或在約-30至-20℃下(當M'＝MgX時)或在約0℃下(當M'＝CeX_2時)進行。習知之處理(例如在低溫下用乙酸終止反應，溫至周圍溫度，用稀鹽酸稀釋並用甲苯萃取)產生式(5)之粗甲醇混合物，其可藉由再結晶(例如自甲苯

與庚烷之混合物)進一步純化。

化合物(6a)在文獻(Adkins等人，J. Am. Chem. Soc.，**1938**，60，1467；及Adkins等人，J. Am. Chem. Soc.，**1940**，62，2422)中已知。其便於在約70℃下，藉由3-(4-羥苯基)丙酸或3-(4-羥苯基)丙烯酸在乙酸異丙酯中經Rh/Al_2O_3氫化，接著使所得環己醇在$RuCl_3$與乙酸存在下在乙酸異丙酯中經NaOCl氧化而製得。本發明方法之該等及所有其它步驟將於本文之實例部分加以詳述。

式(2)、式(4)及式(5)之化合物本身係新穎的，且個別地構成本發明之其它態樣。當式(5)之化合物與含水甲磺酸及Ar1-SH混合時，就地形成式(4)之化合物。然而，若需要，式(4)之化合物可在缺少Ar^1-SH之情況下，用酸(例如三氟乙酸)在諸如二氯甲烷之非質子性溶劑中處理甲醇(5)以純形態加以單離。

本文中所揭示之新穎方法的產物具有作為藉由γ分泌酵素處理APP之抑制劑的活性，且因此適於治療或預防涉及過度分泌及/或 -類澱粉沉積之病症，尤其係阿茲海默氏症。

藉由本發明之zhicheng形成的產物可用於製備包含一或多種該等產物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。該等組合物較佳呈單位劑型，如錠劑、丸劑、膠囊、粉劑、顆粒、無菌非經腸溶液或懸浮液、定量氣溶膠或液體噴霧、滴劑、安瓿、經皮貼片、自動注射裝置或栓劑；用於經口、非經腸、鼻腔內、舌下或

經直腸投藥，或藉由吸入或吹入法投藥。為製備諸如錠劑之固體組合物，使主要活性成份與諸如熟習此項技術者已知之習知制錠成份(例如，如WO 01/70677所描述者)之醫藥載劑混合，並形成單位劑型。典型之單位劑型包含1至100mg，例如1、2、5、10、25、50或100 mg之活性成份。該組合物之錠劑或丸劑可經塗佈或另外化合以提供具有延長作用之優勢的劑型，例如，如WO 01/70677所描述者。

可併入該組合物以用於經口或注射投藥之液體形式包括水溶液、合適芳香化之糖漿、水性或油性懸浮液及含食用油之芳香化乳液，如WO 01/70677所描述者。

為治療或預防阿茲海默氏症，該活性成份之合適劑量為每天約0.01至250 mg/kg，較佳為每天約0.05至100 mg/kg，且尤其較佳為每天為約0.1至50mg/kg體重。可以每天1至4次之投藥方案投予該化合物。然而，在某些情況下可使用該等限制之外的劑量。

測定相關化合物對 -分泌酵素之活性大小之分析法揭示於WO 01/70677及Biochemistry，**2000**，39(30)，8698-8704中。亦參見J. Neuroscience Methods，**2000**，102，61-68。

【實施方式】

實例

實例1

3-(4-氧代-環己基)丙酸

在70℃下，將3-(4-羥苯基)丙烯酸(3.33Kg)、5%Rh/Al_2O_3催化劑(248g)與乙酸異丙酯(IPAc)(30L)之混合物氫化(200 psi)12小時，接著冷卻並過濾。

向所得3-(4-羥基環己基)丙酸溶液中添加$RuCl_3$(42g)及乙酸(5.6Kg)。冷卻至5℃之後，緩緩添加含水NaOCl(10-13%，26 Kg)並攪拌，使溫度維持在5℃。在5℃攪拌另外3小時之後，添加3N HCl(20L)及IPAc(15L)，分層，並用IPAc(2x20L)萃取含水層。該組合之有機物經2M含水$NaHSO_3$(10L)洗滌、乾燥($MgSO_4$)、用木炭處理並過濾。濃縮所得溶液，並將溶劑轉化為2：1(20L)庚烷：IPAc。接種該溶液並將溶劑轉化為9：1庚烷：IPAc，所得產物為白色固體，收集該產物、用庚烷洗滌並在氮氣下乾燥。

實例2

順式及反式-3-[4-(2,5-二氟苯基)-4-羥基環己基]丙酸

(方法1)

用THF(70 mL)稀釋N,N,N,N-四甲基伸乙基二胺(8.8 ml，57.8 mmol)且在冷卻至-70℃前以N2(3x)淨化。接著，逐滴添加正丁基鋰(25.2mL，57.8 mmol)，使溫度維持在-60℃以下。在-65℃下老化10分鐘之後，逐滴添加1,4-二氟基苯(6 g，5.4 mL，52.6 mmol)，使溫度維持在-60℃以下，使所得溶液在-60℃下老化90分鐘。

在一獨立容器中，在使THF(80 mL)中之3-(4-氧代-環己基)丙酸(5.38 g，31.6 mmol)在冷卻至-65℃之前以N2(3x)淨化。逐滴添加異丙基氯化鎂(在THF中2M)(15.5 mL，

31.0 mmol)30分鐘，將溫度保持在-60℃以下。將所得溶液溫至-10℃，接著緩緩將其添加至上文已製備之芳基鋰溶液中，將溫度維持在-60℃以下。當完全添加後，溫度可緩慢溫至-20℃。在0℃以下逐滴添加乙酸(6 mL，104 mmol)使稠漿料終止反應，並允許該漿料溫至周圍溫度。將2M HCl(140 mL)饋入該反應混合物中，接著饋入甲苯(140 mL)。分割該等層，並用水(1x100 mL)洗滌該有機層。

真空蒸發至乾燥，產生~13g粗產物。在80℃下，在甲苯(45 mL)中使其再溶解，接著冷卻至45℃且接種，在該接種點形成苗床。在45℃下逐滴添加庚烷(45 mL)30分鐘，接著允許該漿料冷卻至周圍溫度。19小時後，過濾漿料並用2：1庚烷：甲苯(15 ml)接著用庚烷(15 ml)洗滌該漿料，且在50℃下在真空中加以乾燥。

方法2

用THF(500 mL)稀釋1-溴基-2,5-二氟基苯(157.3g，0.815 mol)，且在冷卻至-30℃之前用N_2(3x)淨化。接著，逐滴添加異丙基氯化鎂(2.0M THF溶液)(400 mL，0.80 mol)，將溫度維持在-10℃以下。所得之2,5-二氟苯基鎂格林納不透明溶液在-10℃下老化1.0小時。

在一獨立容器中，使3-(4-氧代-環己基)丙酸(85.1g，0.50 mol)之THF(1000 mL)溶液冷卻至-58℃之前以N2(3x)淨化。逐滴添加異丙基氯化鎂(2M THF溶液)(240 mL，0.48 mol)，將溫度維持在-55℃以下。在-55℃至-50℃下將

所得之溶液老化0.5小時，接著經15溫至-30℃且保持此溫度另外0.5小時。將該溶液緩慢添加至冷卻至-30℃之二氟苯基鎂格林納溶液中，以使溫度維持在-30至-20℃之範圍內。所得之稠漿料在-10℃以下老化0.75小時。在5℃以下用乙酸(86 mL，1.50 mol)使該混合物終止反應，溫至10℃，接著用1M HCl(750 mL)及甲苯(750 mL)處理，在25℃下老化10分鐘，且接著分割該等層。用H_2O(1x1250 mL)洗滌該有機層並接著用1M NaOH(1250 mL)萃取。在22℃下饋入2M HCl(700 mL)之前用甲苯(1500 mL)攪拌該NaOH層，並攪拌該混合物5分鐘。用H_2O(2x1000 mL)洗滌甲苯層，接著過濾且在真空中蒸發至乾燥。該粗產物之純化如方法一所述。

實例3

順式與反式-3-[4-(4-氯苯)硫基-4-(2,5-二氟苯基)環己基]丙酸

在氮氣下，冷卻4-氯苯硫酚(15.67g，108m mol)之二氯甲烷(46 mL)溶液至-15℃，且用三氟化硼合二乙醚(14.3g，101m mol)進行處理。緩慢添加實例2所得之甲醇混合物之二氯甲烷(245 mL)溶液(22g，77m mol)，將溫度保持在-9與-15℃之間的範圍內。攪拌另外兩小時後，蒸發溶劑，代之以乙腈，且亦蒸發該乙腈。向殘餘物添加乙腈(30 mL)與水(100 mL)，使之成漿料。過濾所得固體並用水洗滌，在40℃下真空乾燥，接著自庚烷再結晶。HPLC分析顯示，順式與反式異構體之混合比例為1：1。

實例4

順式-3-[4-(4-氯苯)硫基-4-(2,5-二氟苯基)環己基]丙酸

將實例2所得之產物(100mg)與4-氯苯硫酚(70mg)添加至六氟-2-丙醇(0.5 mL)與FC-75(0.5 mL)之混合物中，接著添加三氟甲磺酸(8μl)。在周圍溫度下整夜攪拌所得漿料，接著過濾。對該固體產物之HPLC分析顯示，已獲得具有98.5%順式異構體及1.5%反式異構體的混合物。

實例5

順式-3-[4-(4-氯苯)硫基-4-(2,5-二氟苯基)環己基]丙酸

在氮氣中，向經攪拌之4-氯苯硫酚(65.0g，0.449 mol)與甲磺酸(1.07L)之混合物中緩慢添加水(118 mL)，同時冷卻以維持在30-40℃的溫度。以單份添加實例2所得之甲醇(106.8g，0.374 mol)，10分鐘之後再添加1g純化之順式硫化物作為晶種。在36-42℃下整夜攪拌該混合物、冷卻、用水(1.07L)緩慢稀釋、同時繼續冷卻以使溫度維持在22-39℃。老化另外30分鐘後，藉由過濾收集白色固體，用水洗滌且在40℃下進行真空乾燥。用乙腈(每100g產物約300 mL)將該粗產物混成漿料，加熱以回流直至完全溶解，接著讓其冷卻。收集所得結晶材料，進一步用乙腈洗滌且在40℃下真空乾燥。經檢定最終純度為98.7重量%。

實例6

順式-3-[4-(4-氯苯)磺醯基-4-(2,5-二氟苯基)環己基]丙酸

實例5所得之產物(5.0g，12.17m mol)的乙酸(50 mL)溶液在50℃下用過氧化氫(27.5重量%，4.07 mL，36.5m mol)逐滴處理並將該混合物保持在55-60℃下4.75小時。冷卻至

周圍溫度之後，逐滴添加水(100 mL)且將所得漿料攪拌另外1小時。藉由過濾收集該產物，用水洗滌且在40℃下真空乾燥。

實例7

順式-3-[4-(4-氯苯)磺醯基-4-(2,5-二氟苯基)環己基]丙酸，鈉鹽

45℃下，以2M含水氫氧化鈉(112 mL)處理實例6所得之產物(100g，0.226 mol)的異丙醇(2L)溶液。在大氣壓下蒸餾所得溶液，移除1L餾出物。添加新鮮的異丙醇(1L)，且重複蒸餾。在又添加了另外新鮮的異丙醇(1L)及再次重複蒸餾之後，讓該混合物冷卻至周圍溫度並老化另外1小時。藉由過濾收集該產物，用異丙醇洗滌並在40℃下真空乾燥。

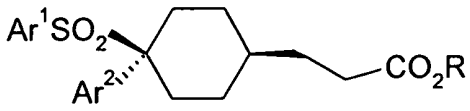
實例8

[4-(2,5-二氟苯基)環己烯-3-基]丙酸

將三氟乙酸(6.8 mL，87.9m mol)添加至實例2所得之產物(2.5g，8.79m mol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中。在周圍溫度下整夜攪拌所得混合物，接著在水(50 mL)與IPAc(150 mL)之間分溶。分層。該有機層經水(50 mL)及塩水(50 mL)洗滌、乾燥(Na_2SO4)並蒸發。該殘餘物自IPAc再結晶，且在40℃下真空乾燥。

五、中文發明摘要：

本發明係提供一種式(1)之化合物的立體選擇途徑：



(1)

其中R表示H或鹼金屬，Ar^1表示4-氯苯基，Ar^2表示2,5-二氟苯基。

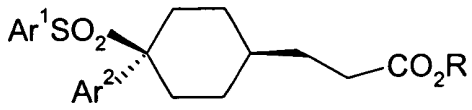
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

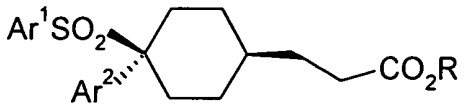
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



第094104921號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(100年6月)
(100年6月3日修正本
公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種製備式(1)化合物之方法：

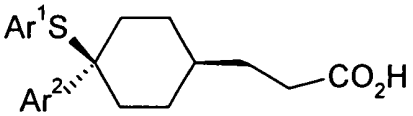


(1)

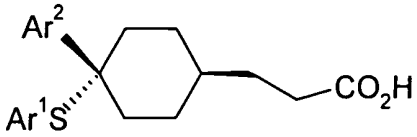
其中R表示H或鹼金屬，Ar^1表示4-氯苯基，且Ar^2表示2,5-二氟苯基；

其包含下列步驟：

(a)在酸性介質中攪拌式(2)之順式硫化物及式(3)之反式硫化物的混合物與4-氯苯硫酚：



(2)



(3)

其中該硫化物之混合物為部分可溶，促使式(2)硫化物優先結晶；

(b)收集該式(2)順式硫化物；

(c)將該式(2)順式硫化物氧化成相應的碸；且視情況

(d)用鹼中和步驟(c)之產物。

2. 如請求項1之方法，其中該酸性介質包含一選自三氟乙酸及C_{1-4}烷基磺酸之酸，其中一或多個碳原子可視情況被全氟化。

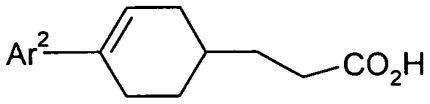
3. 如請求項2之方法，其中該酸為三氟乙酸、三氟甲磺酸

或甲磺酸。

4. 如請求項2之方法，其中該酸性介質還包含一選自正庚烷、甲基環己烷、三氟乙醇、六氟苯、三氟甲苯、六氟丙-2-醇、乙腈及其混合物之溶劑。

5. 如請求項1之方法，其中該酸性介質為以體積計含水約5至約15%之甲磺酸。

6. 如請求項1之方法，其中該式(2)順式硫化物與式(3)反式硫化物之混合物係藉由4-氯苯硫酚與式(4)之烯烴反應所產生：

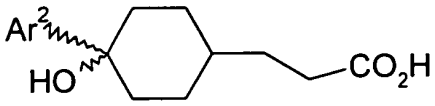


(4)

其中Ar^2表示2,5-二氟苯基，

該反應係在該方法之步驟(a)所用的酸性介質中進行。

7. 如請求項1之方法，其中該式(2)順式硫化物與式(3)反式硫化物之混合物係藉由4-氯苯硫酚與式(5)之甲醇反應所產生：



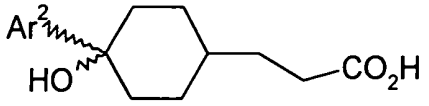
(5)

其中Ar^2表示2,5-二氟苯基，

該反應係在路易斯酸存在下進行，且在執行該方法之步驟(a)之前將該硫化物混合物單離出來。

8. 如請求項1之方法，其中該式(2)順式硫化物與式(3)反式硫化物之混合物係藉由4-氯苯硫酚與式(5)之甲醇反應所

產生：



(5)

其中Ar^2表示2,5-二氟苯基，

該反應係在該方法之步驟(a)所用的酸性介質中進行。

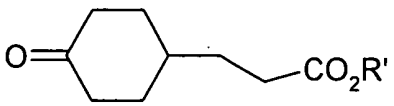
9. 如請求項6或8之方法，其中該酸性介質包含一酸與六氟丙-2-醇及一選自全氟己烷與全氟化2-丁基四氫呋喃之共溶劑。

10. 如請求項9之方法，其中該酸為三氟甲磺酸。

11. 如請求項6或8之方法，其中該酸性介質為以體積計含水約5至約15%之甲磺酸。

12. 如請求項7或8之方法，其中該式(5)之甲醇係藉由下列步驟製得：

(a)將羧酸(6a)轉化為鎂鹽(6b)：



(6) (a) R' = H
(b) R' = MgX

(b)(6b)與Ar^2-M'反應；及

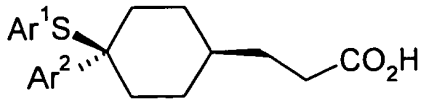
(c)用酸處理所得產物；

其中M'表示Li、MgX或CeX_2；

X表示Cl、Br或I；且

Ar^2表示2,5-二氟苯基。

13. 一種式(2)化合物：



(2)

其中Ar^1為4-氯苯基而Ar^2為2,5-二氟苯基。