



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104603098 B

(45) 授权公告日 2016.06.29

(21) 申请号 201380027677.8

(22) 申请日 2013.03.28

(30) 优先权数据

12162507.3 2012.03.30 EP

363/KOL/2012 2012.03.30 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/056703 2013.03.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/144295 EN 2013.10.03

(73) 专利权人 桑多斯股份公司

地址 瑞士巴塞尔

专利权人 力奇制药公司

(72) 发明人 B·祖潘契奇 P·K·洛瑟拉 R·坎

R·奈尔 T·达斯 S·古德卡尔

A·塞耶德

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 杨春刚 黄革生

(51) Int. Cl.

C07C 209/56(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1432017 A, 2003.07.23,

CN 1432017 A, 2003.07.23,

WO 2013/017678 A1, 2013.02.07,

Brian Springthorpe et al. From ATP to AZD6140: The discovery of an orally active reversible P2Y12 receptor antagonist for the prevention of thrombosis. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2007, 第17卷 6013 - 6018.

Brian Springthorpe et al. From ATP to AZD6140: The discovery of an orally active reversible P2Y12 receptor antagonist for the prevention of thrombosis. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2007, 第17卷 6013 - 6018.

审查员 冯姝雯

权利要求书4页 说明书20页 附图1页

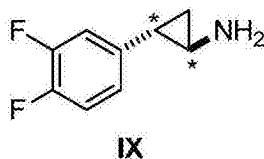
(54) 发明名称

2-(3,4-二氟苯基)环丙胺衍生物和盐的合成

(57) 摘要

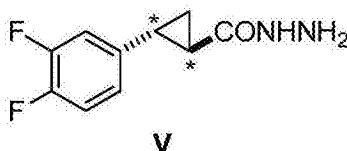
本发明涉及有机合成领域,并且描述了适于制备三唑并嘧啶化合物诸如替格瑞洛的特定中间体的合成。

## 1. 制备式IX化合物或其盐的方法



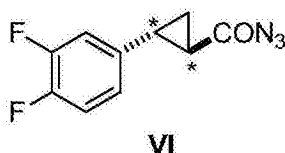
其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,  
包括以下步骤:

## (i) 提供式V化合物



其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,

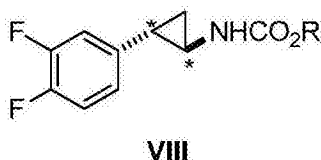
## (ii) 将式V的酰肼转化为式VI的叠氮化物



其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,和

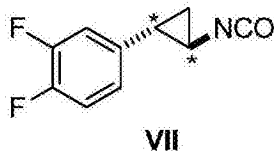
## (iii) 转化得到的式VI化合物以提供式IX化合物或其盐。

## 2. 根据权利要求1的方法,其中首先将步骤(ii)中获得的式VI化合物转化为式VIII化合物



其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,且其中R是直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,  
所述化合物VIII被转化为式IX化合物。

## 3. 根据权利要求2的方法,其中首先将式VI化合物转化为式VII化合物

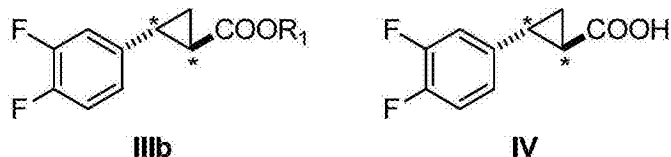


其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,  
所述化合物VII被转化为式VIII化合物。

## 4. 根据权利要求2或3的方法,其中所述方法以一锅法进行。

## 5. 根据权利要求1的方法,其中式V化合物通过包含以下步骤的方法制得:

## (i) 提供式IIIb或IV化合物

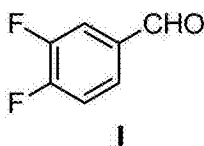


其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,且其中R<sub>1</sub>是直链或支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,以及  
(ii)将式IIIb或IV化合物转化为式V化合物。

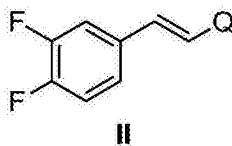
6. 根据权利要求5的方法,其中首先将式IV化合物转化为式IIIb化合物,然后将式IIIb化合物转化为式V化合物。

7. 根据权利要求5的方法,其中通过包含以下步骤的方法制备式IV化合物:

(i) 提供式I化合物

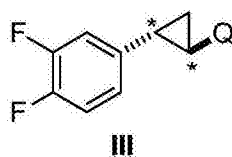


(ii) 转化式I化合物得到式II的烯烃



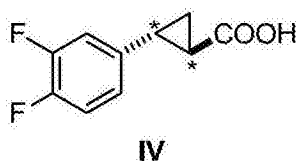
其中Q是可转化为羧基、酯基、胺或胺盐的基团,

(iii) 通过环丙烷化反应转化得到的式II烯烃,得到式III化合物



其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,并且其中Q如上定义,

(iv) 将得到的式III化合物转化为式IV化合物

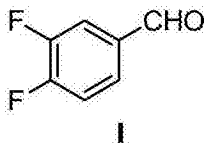


其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,以及

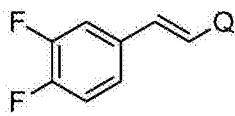
(v) 任选地分离得到的式IV化合物,得到对映异构纯的(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸。

8. 根据权利要求5的方法,其中式IV化合物是对映异构纯的(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸,该方法包括

(i) 提供式I化合物



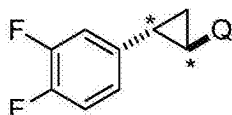
(ii) 转化式I化合物得到式II的烯烃



II

其中Q是可转化为羧基、酯基、胺或胺盐的基团，

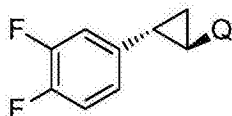
(iii)通过环丙烷化反应转化得到的式II烯烃，得到式III化合物



III

其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的，并且其中Q如上定义，

(iv)分离得到的式III化合物，得到对映异构纯的式III'化合物，以及

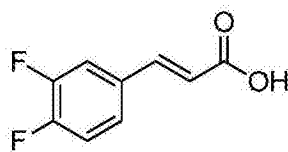


III'

(v)将得到的式III'化合物转化为(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸。

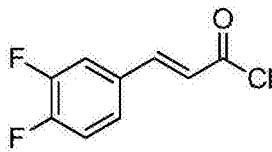
9. 根据权利要求1的方法，其中式V化合物通过包含以下步骤的方法制得：

(i)提供式IIb化合物



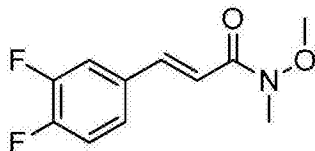
IIb

(ii)转化式IIb化合物，得到式IIc化合物



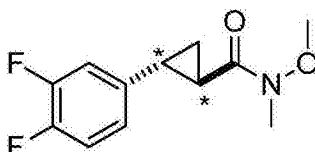
IIc

使得到的式IIc化合物与N,O-二甲基羟胺盐酸盐反应，得到式A化合物



A

(iii)通过环丙烷化反应转化式A化合物，得到式B化合物

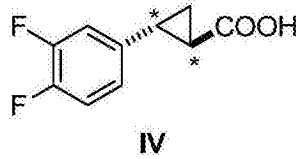


B

其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的，以及

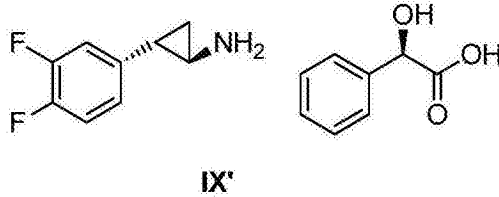
(iv)转化式B化合物,得到式V化合物。

10. 根据权利要求9的方法,其中首先将式B化合物转化为式IV化合物

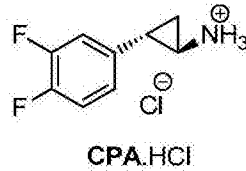


其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,或其甲酯,所述化合物IV被转化为式V化合物。

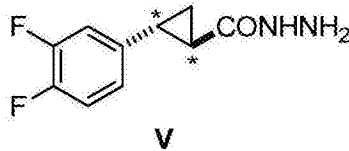
11. 根据权利要求1的方法,其中IX的盐是(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)-环丙胺R-扁桃酸盐(IX')



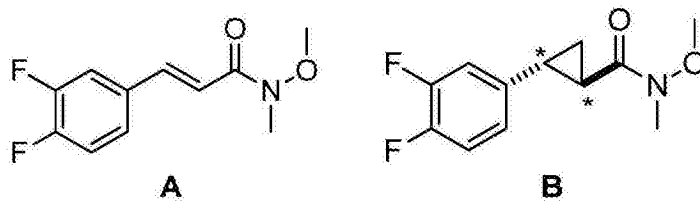
12. 根据权利要求1的方法,其中IX的盐是结晶的盐酸盐



13. 下面式V的化合物及其立体化学异构体形式:



14. 式A或B化合物及其立体化学异构体形式

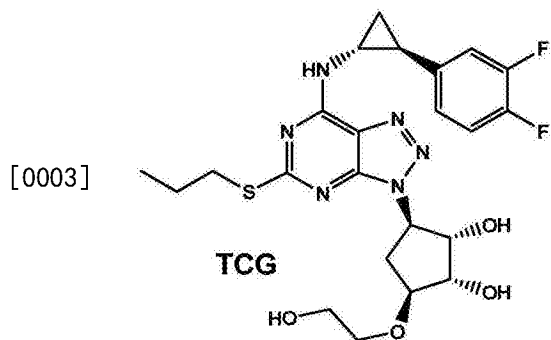


15. 权利要求13-14的化合物中的任何一个用于制备替格瑞洛的用途。

## 2-(3,4-二氟苯基)环丙胺衍生物和盐的合成

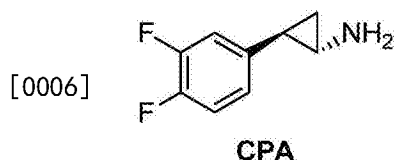
[0001] 本发明涉及有机合成领域,尤其涉及适于合成三唑并嘧啶化合物的特定中间体的合成。

[0002] 一种重要的三唑并嘧啶化合物是替格瑞洛(ticagrelor)(TCG; **Brilinta**<sup>®</sup>; 3-[7-[[[(1R,2S)-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)-(1S,2S,3R,5S)-1,2-环戊二醇),其具有以下结构式:



[0004] 替格瑞洛通过作为P2Y12受体拮抗剂而显示出药用活性,并且因此表明可用于治疗或预防血栓形成事件,例如中风、心脏病发作、急性冠脉综合征或ST抬高的心肌感染、其他冠状动脉疾病和动脉血栓形成,以及其他与血小板聚集相关的疾病(WO 00/34283)。

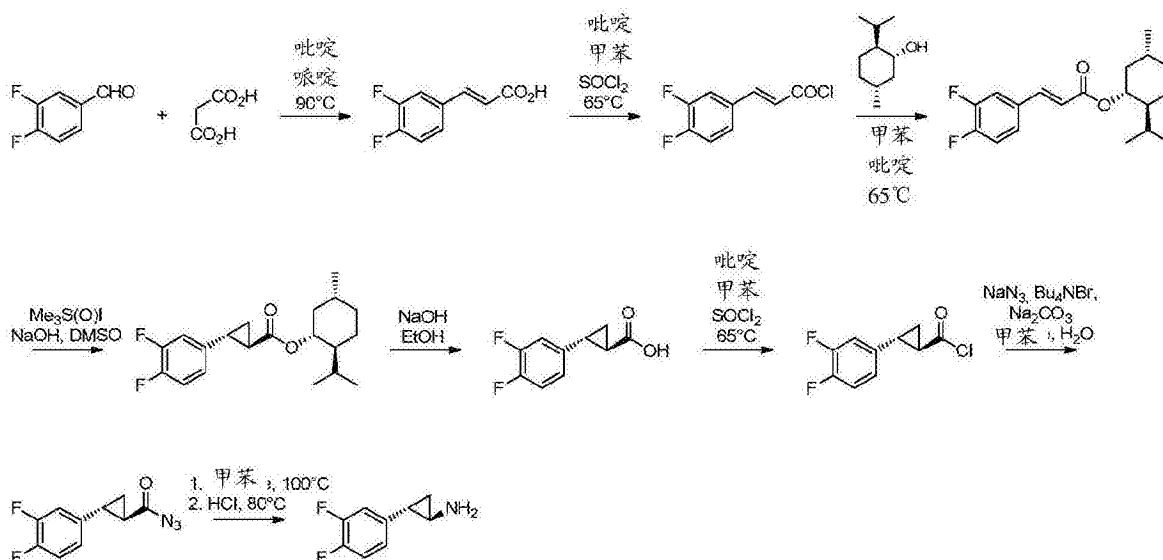
[0005] 所有上述的合成方法均利用下式的中间体CPA((1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺)作为关键中间体之一。



[0007] 在文献中存在多种已知的制备中间体CPA的合成途径。

[0008] 根据WO 01/92200和WO 01/92263,CPA如流程1所示那样制备。3,4-二氟苯甲醛与丙二酸在吡啶和哌啶的存在下反应,产生(E)-3-(3,4-二氟苯基)-2-丙烯酸,在甲苯和吡啶的存在下应用亚硫酰氯将其转化为(E)-3-(3,4-二氟苯基)-2-丙烯酰氯。在吡啶存在下向所得到的化合物中添加L-薄荷醇的甲苯溶液,产生(E)-3-(3,4-二氟苯基)-2-丙烯酸(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己酯,其与DMSO中的二甲氧化铈亚甲基叶立德(dimethylsulfoxonium methylide)、碘化钠和NaOH转化为反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己酯。后者随后被水解为(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸,其随后再用亚硫酰氯转化为(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙碳酰氯。在最后两个步骤中,首先通过添加叠氮化钠和溴化叔丁基铵使得到的碳酰氯转化为相应的叠氮化物,其最后被转化为CPA。

[0009]

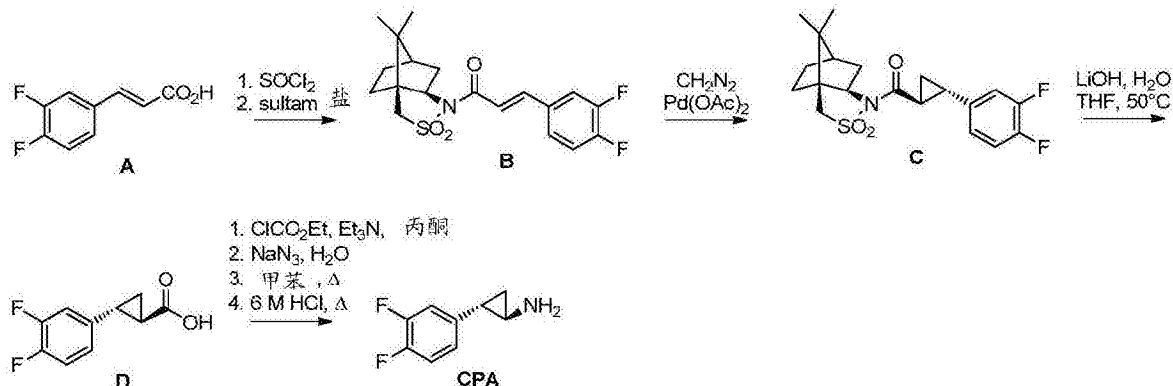


[0010] 流程1:WO 01/92200和WO 01/92263中描述的CPA的合成。

[0011] 流程1中描述的八步骤合成非常长,使用了有毒化合物如叠氮化钠和吡啶。此外,无机叠氮化物可能爆炸。此外,该反应的总产率很低。

[0012] 另一制备CPA的方法描述于Bioorg.Med.Chem.Lett.2007,17,6013-6018。(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺的合成开始于用Oppolzer's磺内酰胺(sultam)衍生化取代的肉桂酸A,得到B。重结晶后,非对映选择性环丙烷化提供了高手性纯度的环丙胺C,其很容易地被皂化为酸D。四步骤Curtius重排反应得到CPA。

[0013]

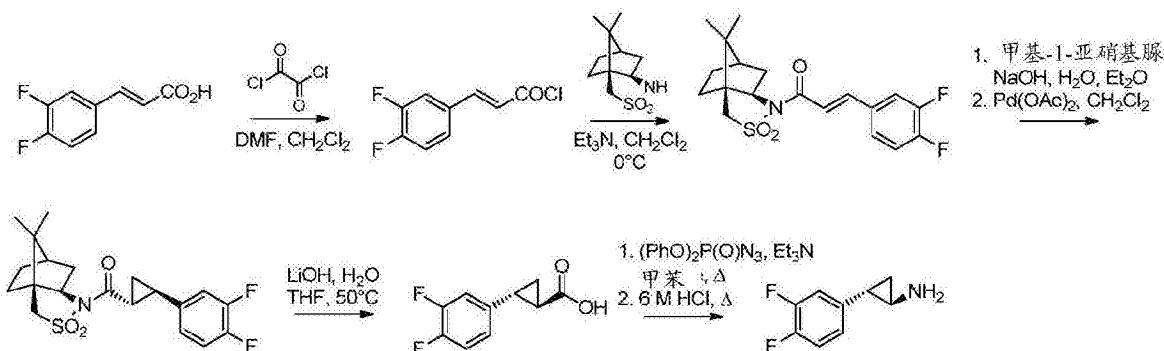


[0014] 流程2:Bioorg.Med.Chem.Lett.2007,17,6013-6018中描述的CPA合成。

[0015] 流程2中所示的这一8步长的合成法包括使用危险和爆炸性材料,如氢氧化钠、重氮甲烷和叠氮化钠。此外,还使用了昂贵的手性磺内酰胺(sultam)和乙酸钡。此外,这一长方法还包括柱色谱法纯化,从大规模工业应用的角度,这一般而言也是不适宜的。

[0016] WO 11/017108中描述的方法显示了上述流程2所述方法的改进。不再使用最危险的试剂,原位形成重氮甲烷和昂贵的二苯基磷酰基叠氮化物、(2R)-苄烷-10,2-磺内酰胺和乙酸钡,然而仍然不能满足安全及廉价工业方法的需求。该改进方法的总体流程显示于流程3。

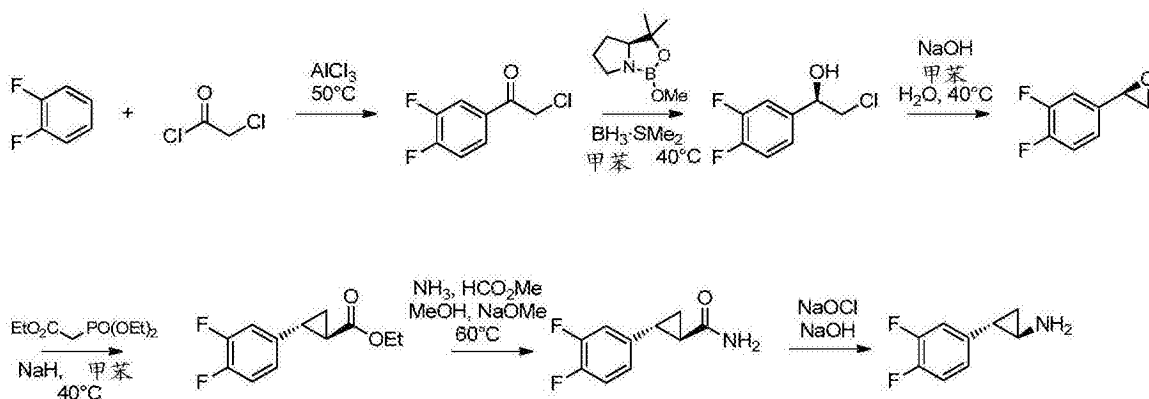
[0017]



[0018] 流程3:WO 11/017108中描述的CPA合成

[0019] 根据WO 08/018822和WO 08/018823,CPA如流程4所示那样制备。第一个步骤涉及在三氯化铝的存在下使1,2-二氟苯与氯乙酰氯反应,得到2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙酮。然后通过使用手性噁唑硼烷催化剂和硼烷二甲硫醚复合物还原后者的酮基,得到2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙醇,其然后在氢氧化钠的存在下在甲苯中与磷酸乙酸三乙酯反应,得到(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基甲酸酯。在最后两个步骤中,首先通过甲酸甲酯在氨的存在下使酯化合物转化为酰胺,然后使所述酰胺与氢氧化钠和次氯酸钠反应,得到CPA。

[0020]



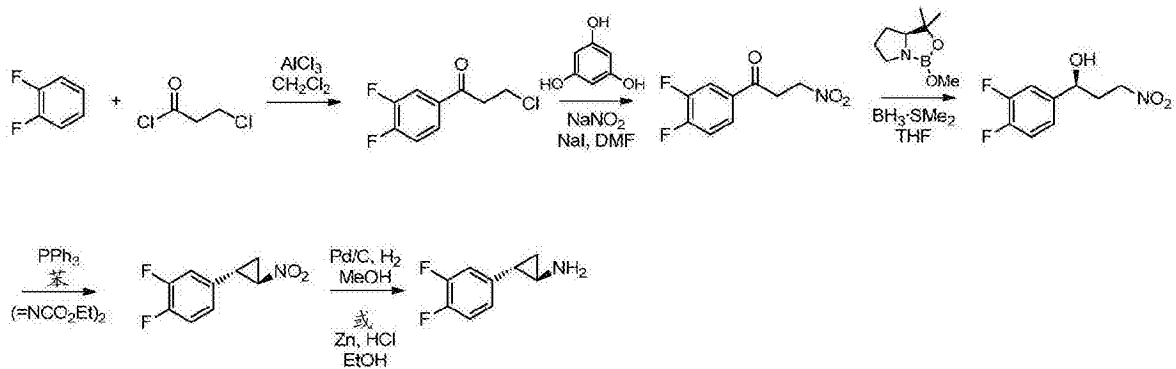
[0021] 流程4:WO 08/018822和WO 08/018823中描述的CPA的合成

[0022] WO 08/018822和WO 08/018823描述的方法的缺点是,使用了昂贵的手性噁唑硼烷催化剂和有机的硼烷二甲硫醚复合物,以及使用了爆炸性的材料如氢氧化钠。

[0023] 制备CPA的另一合成路径描述于WO 11/132083(流程5)中。1,2-二氟苯与3-氯丙酰氯反应,产生3-氯-1-(3',4'-二氟苯基)-丙-1-酮,通过在接下来的步骤中添加N,N-二甲基甲酰胺、间苯三酚和碘化钠,将其转化为1-(3',4'-二氟苯基)-3-硝基-丙-1-酮。在后续步骤中,通过在四氢呋喃的存在下使用手性噁唑硼烷和硼烷二甲基硫醚或硼烷-N,N-二乙基苯胺复合物,将前一中间体的酮基立体化学地还原为羟基。然后将得到的(1R)-1-(3',4'-二氟苯基)-3-硝基-丙-1-醇添加至三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯的苯混合物中,得到(1S,2R)-2-(3',4'-二氟苯基)-1-硝基环丙烷,其在最后一步中通过用钯催化剂和锌粉催化加氢还原硝基,从而被转化为CPA。

[0024]



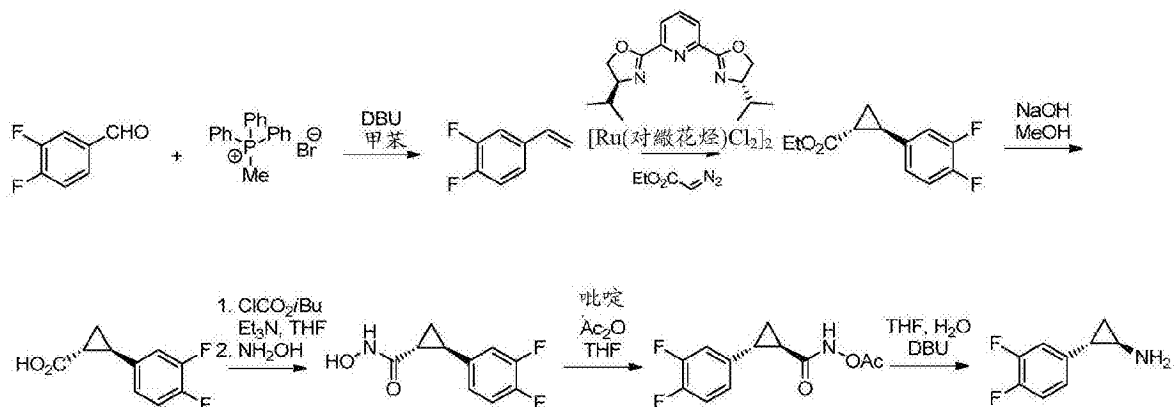


[0025] 流程5:W0 11/132083中描述的CPA合成

[0026] W0 11/132083中描述的方法的缺点是使用了昂贵的手性恶唑硼烷和钯催化剂、碘化钠、有毒的硼烷二甲基硫醚复合物、重金属和有危险的偶氮二甲酸二乙酯。

[0027] W0 12/001531描述了制备CPA的其他替代合成途径(流程6)。在这一情况下,使起始试剂3,4-二氟苯甲醛与甲基三苯基溴化磷、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)和甲苯的混合物反应,得到3,4-二氟苯乙烯。然后将得到中间体添加至二氯(对缬花烃)钌(II)二聚物和(S,S)-2,6-双(4-异丙基-2-恶唑啉-2-基)吡啶中,然后再添加重氮乙酸乙酯,得到(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)-1-环丙甲酸乙酯,其在氢氧化钠和甲醇的存在下通过水解被转化为(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)-1-环丙烷-甲酸。用羟胺水溶液将得到的羧酸进一步转化为(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酰胺,其与吡啶和乙酸酐混合产生(1R,2R)-N-(乙酰氧基)-2-(3,4-二氟苯基)-1-环丙烷甲酰胺。在四氢呋喃的存在下,向所得到的中间体中加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(DBU),然后再添加乙酸异丙酯和氯化铵,最终得到CPA。

[0028]



[0029] 流程6:W0 12/001531描述的CPA合成

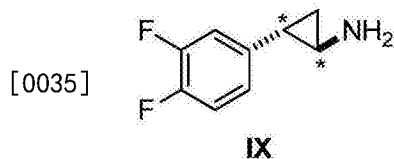
[0030] W0 12/001531中描述的方法的缺点是,使用了昂贵的手性配体二氯(对缬花烃)钌(II)二聚物,以及使用有毒的吡啶。

[0031] 迄今已知的用于制备CPA的合成流程的主要缺点是,合成很长和/或使用了昂贵或环境不友好的试剂,这使得现有技术方法不适于大规模制备CPA。因此仍然需要替代的但有商业价值的制备CPA的方法,其同时更无害且更环境友好。

[0032] 发明概述

[0033] 本发明的目的是提供工业上可应用的且经济的用于获得(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(CPA)方法,CPA为制备替格瑞洛(TCG)的重要中间体。

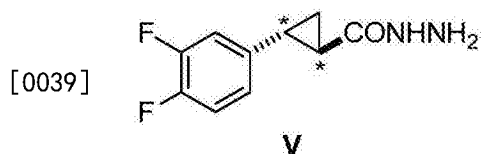
[0034] 本发明提供了制备式IX化合物或其盐的方法



[0036] 其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,

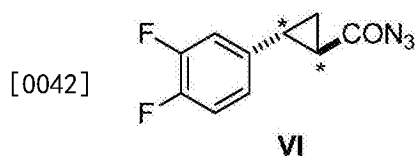
[0037] 包括以下步骤:

[0038] (i)提供式V化合物



[0040] 其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,

[0041] (ii)将式V的酰肼转化为式VI的叠氮化物



[0043] 其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的,和

[0044] (iii)转化得到的式VI化合物以提供式IX化合物或其盐。

[0045] 上述定义的方法使得能够以工业可应用且经济的方法制备或合成(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺,与此同时使用了环境友好型且非爆炸性试剂。优选实施方案将描述如下。

[0046] 此外,本发明还提供无需事先分离CPA碱而分离结晶(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(CPA.HCl)的方法。

[0047] 本发明还提供了新颖的化合物,其可用作制备替格瑞洛(TCG)的中间体。

[0048] 附图简述

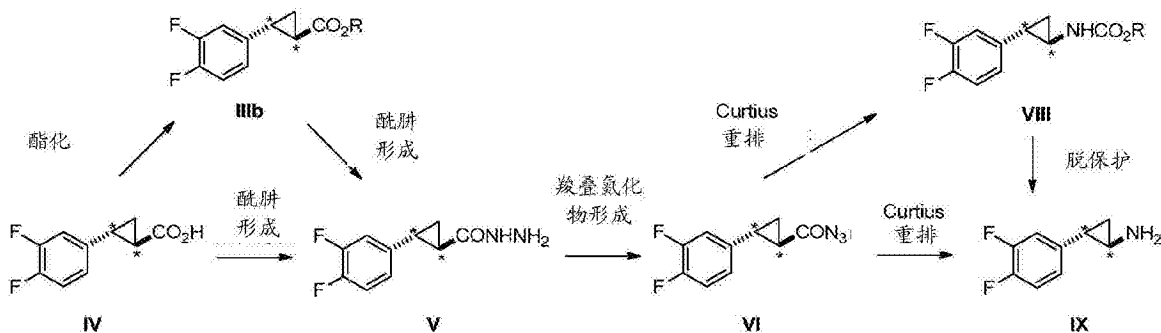
[0049] 图1显示了根据实施例18制备的结晶(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(CPA.HCl)的X-射线衍射图样。

[0050] 发明和优选实施方案详述

[0051] 本发明的各方面和优选实施方案将在以下更详细地描述,然而注意到这些方面以及实施方案和实施例被提供仅用于阐释的目的,并且不以任何方式限制本发明。

[0052] 根据一个实施方案,式VI的叠氮化物直接地或通过式VIII化合物被转化为式IX化合物,如流程7所示。

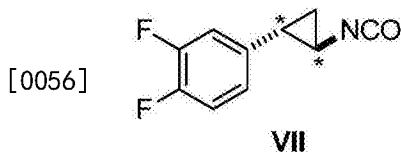
[0053]



手性中心\*是其(R)或(S)构型的

[0054] 流程7:本发明基本合成构思的一般图示。

[0055] 备选地,式VI化合物可以通过异氰酸酯VII被转化为式VIII化合物。

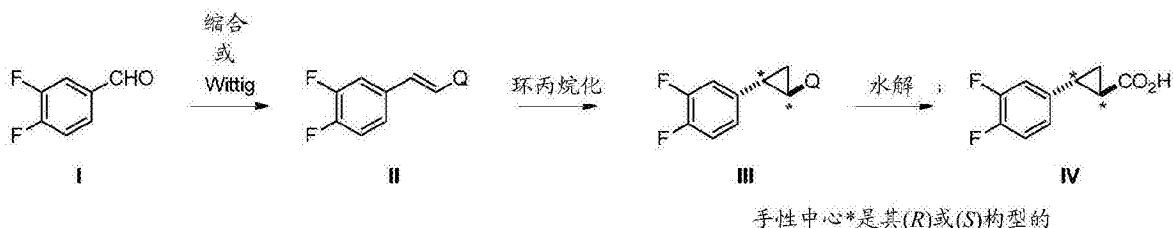


[0057] 其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的。

[0058] 如流程7所示,酰肼V直接或任选地通过酯化合物IIIb从反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸IV制备得到。

[0059] 根据本发明另一实施方案,反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸IV如流程8所示那样制备。

[0060]



手性中心\*是其(R)或(S)构型的

[0061] 流程8:本发明基本合成构思的一般图示。

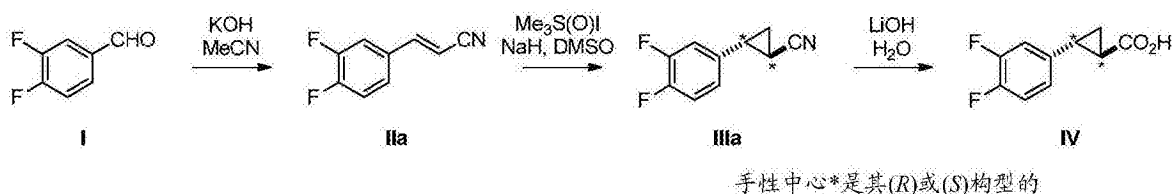
[0062] 该方法基于烯烃II的环丙烷化,该烯烃II可从3,4-二氟苯甲醛I通过醇醛缩合或维蒂希(Wittig)反应制备。该环丙烷化用合适的试剂进行,例如用三甲基碘化亚砷(trimethylsulfoxonium iodide)进行。式II和III化合物中的取代基Q能够是能够被转化为任一羧基且允许II环丙烷化的任何基团。优选地,Q选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羧酸酯、具有手性醇诸如L-薄荷醇的羧酸酯、N-取代或未取代的酰胺、氰基、羟甲基、甲酰基、醛、三卤代甲基、酰亚胺诸如邻苯二甲酰亚胺等。然后在酸性或碱性条件下水解环丙烷III或氧化环丙烷III,得到反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸IV。

[0063] 流程8的方法选择性地产生反式-取代的外消旋环丙烷。可在制备化合物IX的任何步骤中利用本领域的原理诸如色谱分离或通过引入手性部分制备非对映异构体或通过手性平衡离子制备非对映异构体盐后的结晶技术,从得到的外消旋混合物中分离对映异构体。例如,如果Q是COO(L-薄荷基),外消旋化合物III可通过如WO 01/092200中描述的结晶分离为对映异构体。在这一情况下,(1R,2S,5R)-2-异丙基-5-甲基环己基-2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸酯然后被水解为(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙羧酸(化合物IV的(1R,2R)

对映异构体)。

[0064] 在流程9所示的尤其优选的实施方案中,反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸IV的合成开始于使1,2-二氟苯甲醛和乙腈在碱(优选KOH或BuLi)的存在下反应,得到(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯腈IIa,其为白色固体。然后使用DMSO中的三甲基碘化亚砷和NaH或NaOH通过环丙烷化将IIa转化为IIIa。可应用文献中描述的非对称环丙烷化方法从IIa形成对映异构体富集的IIIa。在接下来的步骤中,应用碱性或酸性条件(优选碱,最优选LiOH)水解IIIa,得到反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸IV。

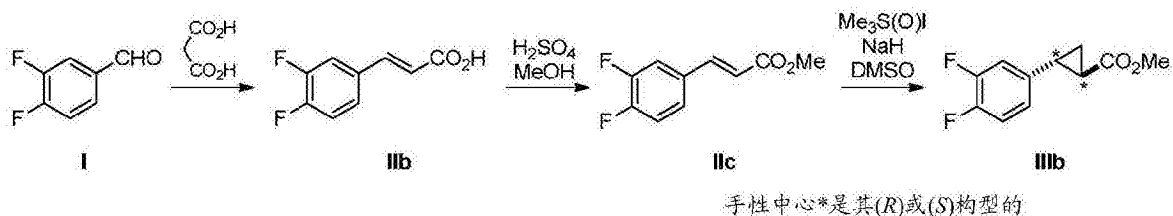
[0065]



[0066] 流程9:反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸的合成,其代表本发明尤其优选的实施方案

[0067] 在另一优选的实施方案中,反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸甲酯IIIb从1,2-二氟苯甲醛制得(流程10)。在第一步中,根据WO 01/92200和W001/92263中描述的方法制备(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸IIb。然后进行酯化,为此可使用在MeOH中的任何酸,优选H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,得到作为白色固体的IIc,然后应用DMSO中的三甲基碘化亚砷和NaH或NaOH将其环丙烷化。再次地,可应用文献中描述的非对称环丙烷化方法从IIc形成对映异构体富集的IIIb。

[0068]



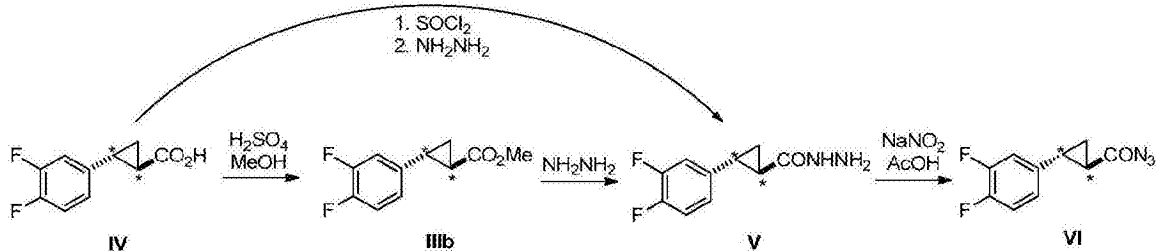
[0069] 流程10:反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸甲酯IIIb的合成,其代表本发明的实施方案。

[0070] 在接下来的步骤中,将羧酸IV转化为反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙羰基叠氮化物VI(流程11)。IV能够直接或通过酯IIIb转化为酰肼V,所述酯IIIb可通过上述的IIc的环丙烷化、或通过应用MeOH中的任何酸(优选H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)酯化IV而制备得到。

[0071] 酰肼V可通过以下方法从羧酸IV直接制备(为白色固体化合物):在任何非质子溶剂(优选甲苯)中将羧酸IV与SOCl<sub>2</sub>一起加热,然后与肼反应。或者,通过在任何溶剂(优选来自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>醇的溶剂,最优选甲醇)中在0-150°C的温度下(优选为70°C)搅拌酯IIIb和肼而制备酰肼V。

[0072] 酰肼V然后可与亚硝酸盐(优选NaNO<sub>2</sub>)在酸性介质(优选AcOH)中反应,形成反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙羰基叠氮化物VI。

[0073]



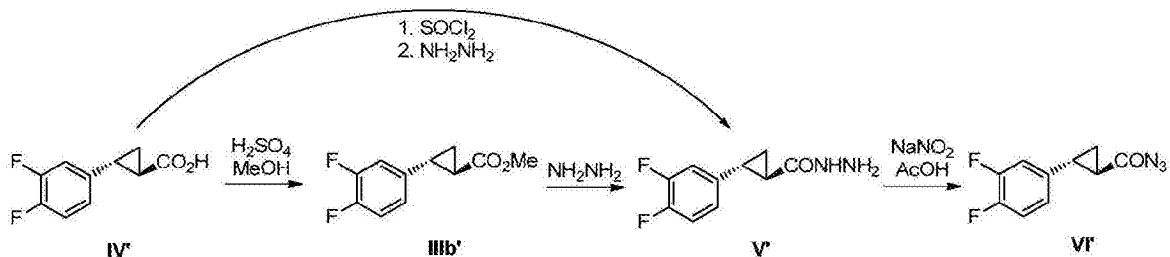
手性中心\*是其(R)或(S)构型的

[0074] 流程11:从反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸IV合成反式-2-(3,4-二氟苯基)-环丙羰基叠氮化物VI,其代表本发明的实施方案。

[0075] 流程11的方法未使用爆炸性无机或有机叠氮化物。此外,中间体式V的酰肼是固体,并且需要时可任选地通过结晶纯化。

[0076] 如上文讨论的那样,能够应用本领域熟知的原理在制备化合物IX的任何步骤中从外消旋混合物得到优选的对映异构体。在一优选的实施方案中,以对映异构纯形式(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸(IV')提供式IV的羧酸。根据流程12,应用对映异构纯羧酸IV'得到(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙羰基叠氮化物(化合物VI')。

[0077]

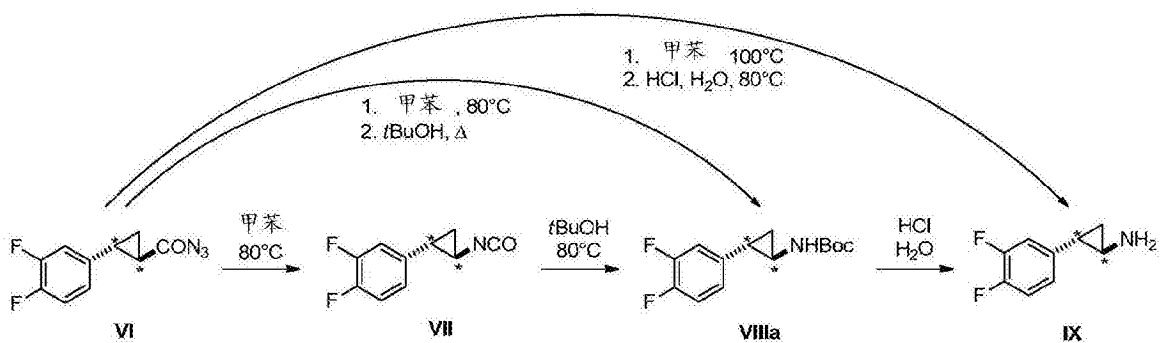


[0078] 流程12:从(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸IV'合成(1R,2R)-(3,4-二氟苯基)-环丙羰基叠氮化物VI',其代表本发明的实施方案。

[0079] 通过WO 01/92200和WO 01/92263中描述的一锅法反应,对映异构纯的(1R,2R)-(3,4-二氟苯基)-环丙羰基叠氮化物VI'或外消旋反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙羰基叠氮化物VI然后能够直接被分别转化为(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(CPA)或反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺IX。

[0080] 备选地,能够直接或通过异氰酸酯VII从VI制备氨基甲酸酯保护的胺VIII(流程13),所述异氰酸酯VII能够通过任何非质子溶剂(优选甲苯)中在25至150°C的温度下(优选温度为80°C)简单地加热化合物VI而制得。VII然后通过与tBuOH在25至150°C下(优选回流温度)反应,或通过任何非质子溶剂中在-50至100°C的温度下(优选0°C)与KOtBu反应而转化为VIIIa。

[0081]



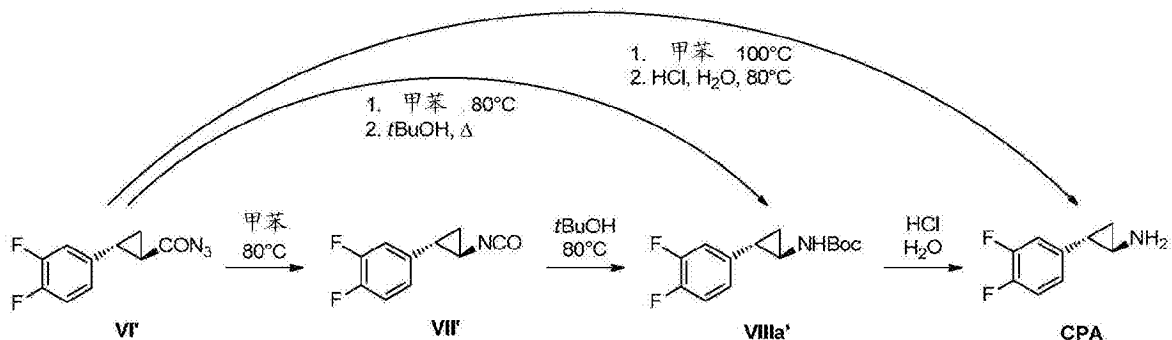
手性中心\*是其(R)或(S)构型的

[0082] 流程13:从反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙基叠氮化物VI合成反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(IX)及其Boc保护类似物VIIIa,其代表本发明的实施方案。

[0083] 类似地,在流程14所示的优选实施方案中,将对映异构纯的手性(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基叠氮化物(VI')转化为(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(CPA)。

[0084] VIIIa或VIIIa'也能够根据与上述相同的反应条件,分别从VI或VI'开始通过一锅法转化而制备。

[0085]



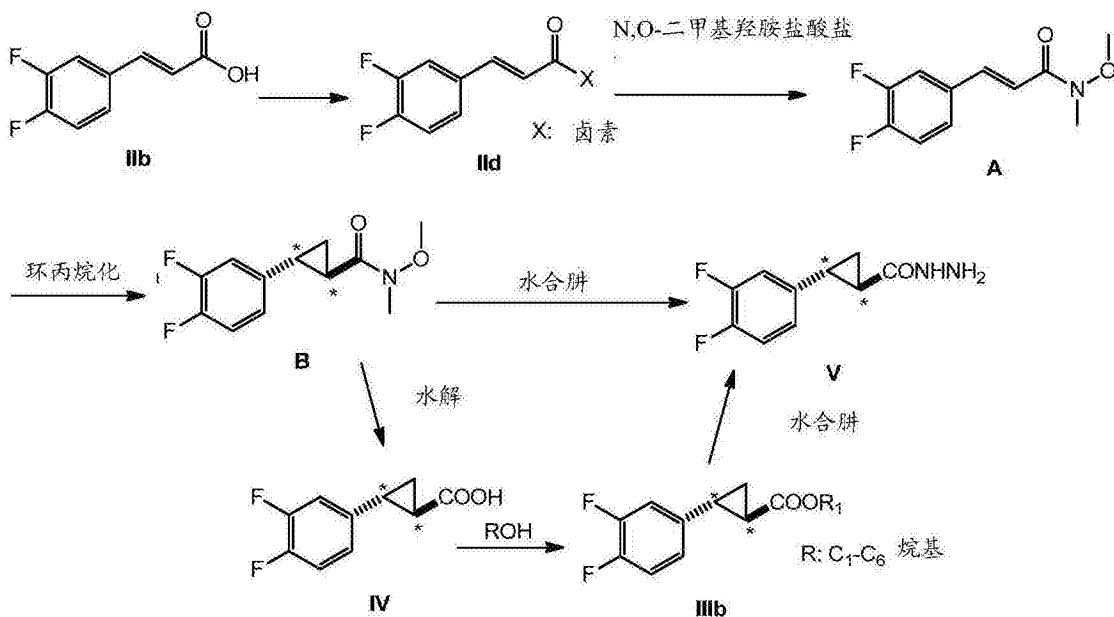
[0086] 流程14:从(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙基叠氮化物VI'合成(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(CPA)及其Boc保护类似物VIIIa',其代表本发明的实施方案。

[0087] 中间体VIIIa或VIIIa'在甲醇和水混合物中通过盐酸水解。这一混合物是优选的,因为盐酸盐在水中有意料不到的低溶解性。所述盐酸盐以结晶形式提供,并且从混合物中平滑地沉淀,以高产率得到产物。该方法比CN102249929中描述的现有技术更有优势,在CN102249929描述的方法中,水解发生在乙酸乙酯/水混合物中,并且在中和后,作为碱从有机相中最终分离产物。

[0088] 结晶的CPA盐酸盐还能够通过以下方法制得:在无水的条件下,将任选地溶解于有机溶剂(优选乙醚)中的气体氯化氢引入到包含在有机溶剂(诸如芳香烃或醚)中的CPA碱的溶液。

[0089] 根据本发明另一实施方案,式V化合物通过从式B化合物的环丙烷化反应而制得,如流程15所示。用于这一反应的合适试剂例如是三甲基碘化亚砷、三甲基溴化亚砷、三甲基碘化砷(trimethyl sulfonium iodide)和三甲基溴化砷。优选的试剂是三甲基碘化亚砷。

[0090]



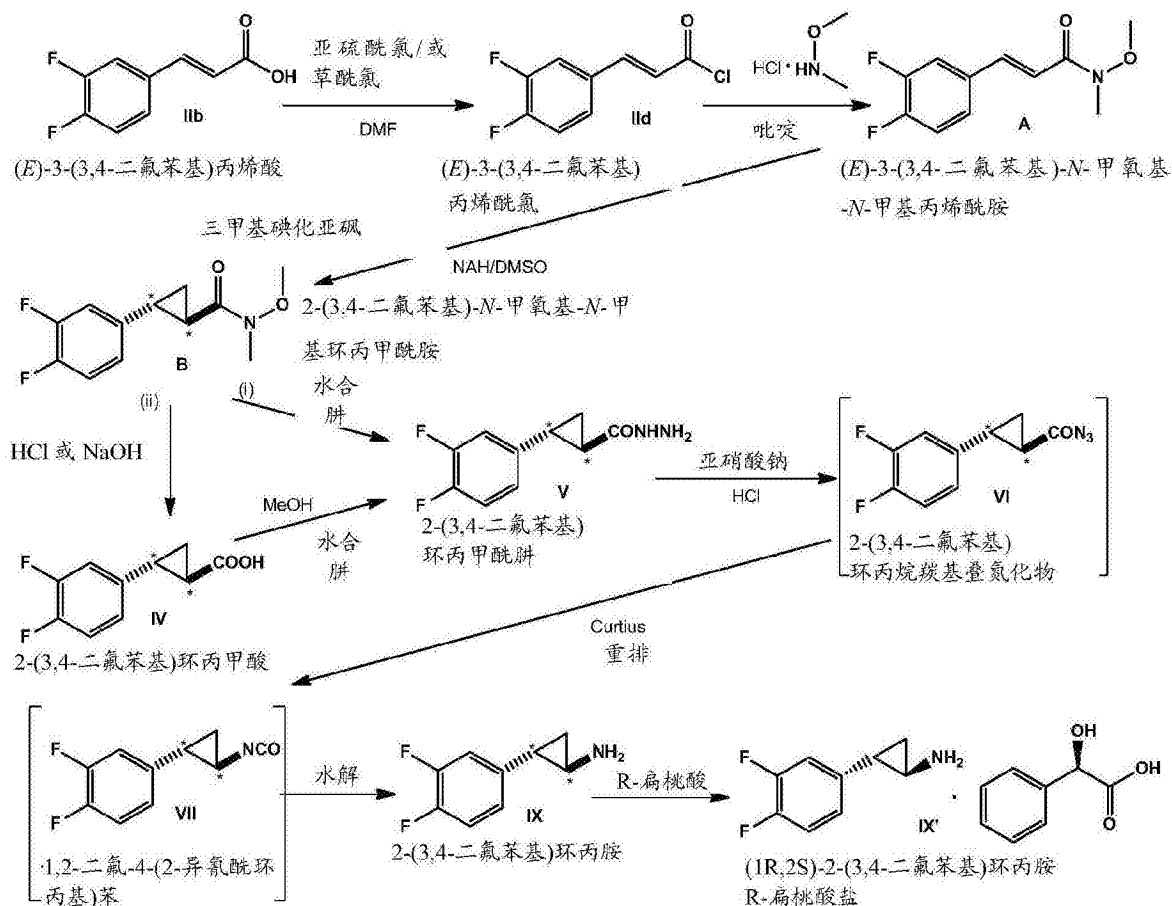
[0091] 流程15:显示本发明实施方案的合成步骤。

[0092] 式A化合物如流程15所显示的那样制备。将(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸(IIb)(例如如WO 01/92200和WO 01/92263所述那样制备)转化为其酰卤例如酰氯(IIId)。所述酰氯然后与N,O-二甲基羟胺盐酸盐反应,得到(E)-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基丙烯酰胺(A)。

[0093] 式B化合物进一步被转化为式V的酰肼化合物。这一过程能够通过使式V化合物与水合肼反应而直接进行。或者,能够将式B化合物水解为2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸(IV),其然后被转化为其酯(IIIb)。所述酯例如是与直链或支链烷基的酯,优选C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基酯,然后其与水合肼反应得到式V化合物。

[0094] 根据另一实施方案,式IX化合物可以进一步转化为盐形式的立体化学纯(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺,例如通过用光学活性酸手性拆分外消旋胺IX。优选的光学活性酸是R-扁桃酸。

[0095]



手性中心\*是其(R)或(S)构型的

[0096] 流程16显示了本发明的优选实施方案。

[0097] 流程16代表了本发明的一优选实施方案。(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸(IIb)通过在DMF中与亚硫酸氯或草酰氯反应,从而转化为其酰氯。得到的酰氯(IIId)与N,O-二甲基羟胺盐酸盐在吡啶的存在下反应,得到(E)-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基丙烯酰胺(A)。这一化合物然后与三甲基碘化亚砷在氢化钠和DMSO中环丙烷化,得到2-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基环丙甲酰胺(B)。或者,可使用氢氧化钠替代氢化钠进行这一步骤。中间体B然后通过以下任一方法转化为2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰胺(V):

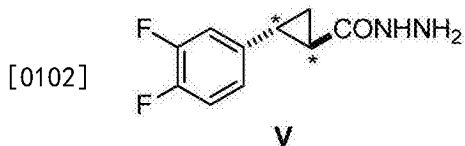
[0098] (i)使B与水合肼反应直接得到V,或

[0099] (ii)水解B至2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸(IV),然后将其转化为其甲酯,并进一步与水合肼反应,得到V。

[0100] 然后使2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰胺(V)与亚硝酸钠在HCl的存在下反应,得到相应的酰基叠氮化物(VI),其然后进行Curtius重排,得到VII。在下一步骤中,水解化合物VII,得到2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(IX)。从V至IX的反应途径在同一器皿中进行,无需分离中间体VI和VII。然后通过R-扁桃酸反应,以其盐(IX')的形式分离期望的异构体(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺。

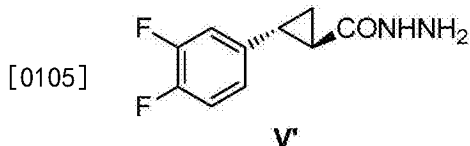
[0101] 本发明其他方面在于提供了有价值的中间体反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰胺(式V化合物),其可用于合成替格瑞洛(TCG):



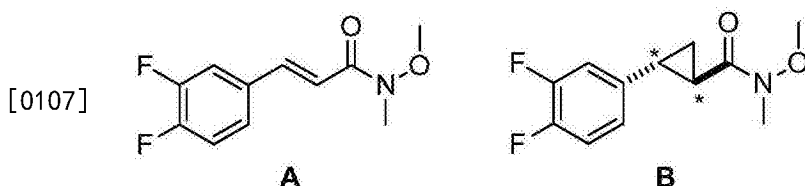


[0103] 其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的。

[0104] 在一优选的实施方案中,该中间体是对映异构纯的(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼(V')

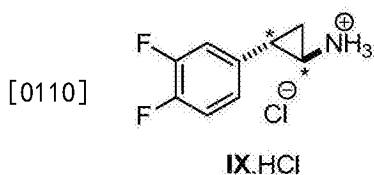


[0106] 本发明的其他方面在于提供了中间体式A和B化合物,其可用于合成替格瑞洛(TCG):

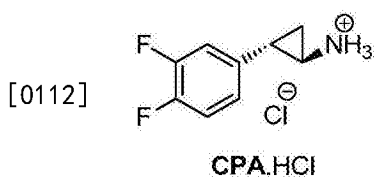


[0108] 其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的。

[0109] 本发明的再一其他方面在于提供结晶的反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(IX.HCl),其中手性中心\*是其(R)或(S)构型的。



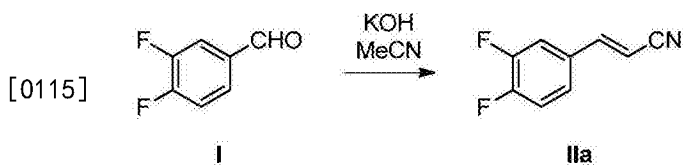
[0111] 本发明更尤其优选的方面在于提供了结晶的(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(CPA.HCl)。



[0113] 以下将通过阐释性、非限制性实施例更详细地描述本发明。

## 实施例

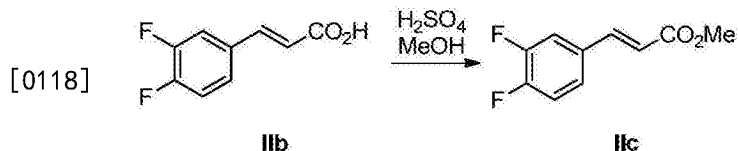
[0114] 实施例1:(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯腈(IIa)的制备



[0116] 将KOH(3.3g,50mmol,85%) and MeCN(40mL)的混合物加热至80°C,然后加入I(7.1g,50mmol)。在80°C搅拌得到的反应混合物1h,然后将其倒至冰(50g)上,然后加入水(100mL)。

用MeTHF(3x 50mL)萃取后,将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,然后浓缩,得到粗产品,然后将其从己烷中重结晶,得到标题化合物IIa,其为无色晶体(1.67g,20%产率)。DSC(初始):70℃;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):5.83(d,1H,J 16.7),7.19-7.26(m,2H),7.26-7.35(m,2H);<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>):-136.6(m,1F),-133.2(m,1F);MS(ESI)m/z:166[MH]<sup>+</sup>。

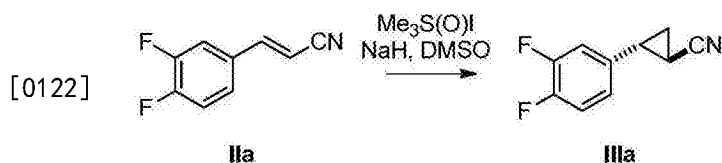
[0117] 实施例2:(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸甲酯(IIc)的制备



[0119] 根据(WO 2001/92200和WO 2001/92263)中描述的方法制备化合物IIb。

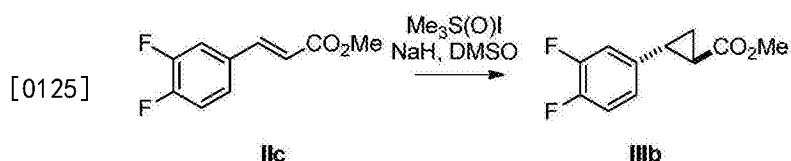
[0120] 在60℃搅拌IIb(20.0g,109mmol)和H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(96%,0.50g)在MeOH(150mL)中的混合物3天,然后蒸发一半的MeOH,加入20mL NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液,并加入水(50mL)。然后滤出白色沉淀,用水洗涤并干燥,得到标题化合物IIc,其为白色粉末(20.7g,90%产率)。DSC(初始):76℃;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):3.82(s,3H),6.36(d,1H,J 16.0),7.19(m,1H),7.26(m,1H),7.35(m,1H),7.60(d,1H,J 16.0);MS(ESI)m/z:199[MH]<sup>+</sup>。

[0121] 实施例3:反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙腈(IIIa)的制备



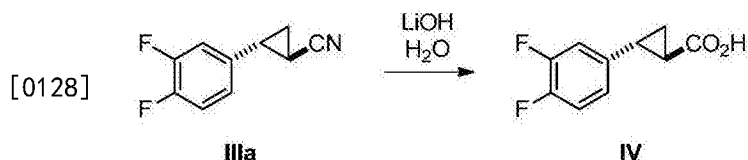
[0123] 25℃下往三甲基碘化亚砷(0.80g,3.64mmol)在干燥DMSO(10mL)中的溶液中加入NaH(60%,0.15g,3.64mmol)。25℃搅拌得到的反应混合物30分钟,然后在0℃加入IIa(0.50g,3.03mmol),并在25℃搅拌反应混合物16h。加入水(80mL),萃取产物至MeTHF(3x 20mL)。将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,并浓缩,得到粗产物,然后通过色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物IIIa,其为无色油状物(0.29g,53%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):1.41(m,1H),1.54(m,1H),1.65(m,1H),2.61(m,1H),6.87(m,1H),6.92(m,1H),7.11(m,1H);MS(ESI)m/z:213[MH]<sup>+</sup>。

[0124] 实施例4:反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸甲酯的制备(IIIb)



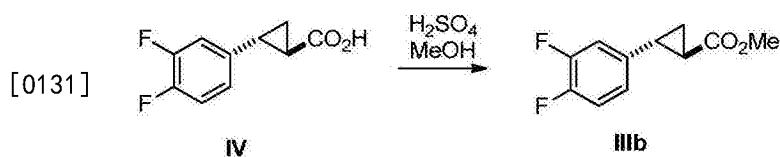
[0126] 在25℃,向三甲基碘化亚砷(5.55g,25.2mmol)在干燥DMSO(40mL)中的溶液中加入NaH(60%,1.0g,25.2mmol)。25℃搅拌得到的反应混合物30分钟,然后在0℃加入IIc(5.0g,25.2mmol),并在25℃搅拌反应混合物16h。加入水(200mL),萃取产物至MeTHF(3x 50mL)。将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,并浓缩,得到粗产物,然后通过色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷:EtOAc)纯化,得到标题化合物IIIb,其为无色油状物(4.0g,75%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>):1.26(m,1H),1.60(m,1H),1.85(m,1H),2.49(m,1H),3.72(s,3H),6.83(m,1H),6.89(m,1H),7.06(m,1H);<sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>):-137.8(m,1F),-140.8(m,1F);MS(ESI)m/z:213[MH]<sup>+</sup>。

[0127] 实施例5:反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸(IV)的制备



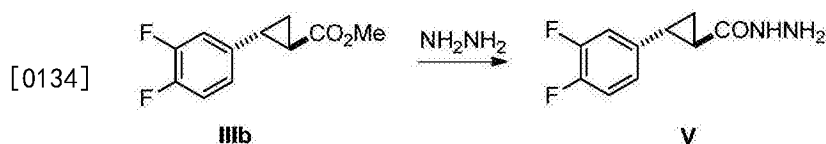
[0129] 在回流温度下搅拌IIIa(1.1g, 6.14mmol)和4M LiOH水溶液(35mL)在iPrOH(20mL)中的混合物3.5小时。缓慢加入10% HCl水溶液(70mL), 并将产物萃取至MeTHF(3x 20mL)。将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 然后浓缩, 得到标题化合物(IV), 其为白色固体(1.15g, 95%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.38(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.59(m, 1H), 6.87(m, 1H), 6.93(m, 1H), 7.11(m, 1H), 11.94(br s, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -137.5(m, 1F), -140.4(m, 1F); MS(ESI)m/z: 199[MH]<sup>+</sup>。

[0130] 实施例6: 反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸甲酯(IIIb)的制备



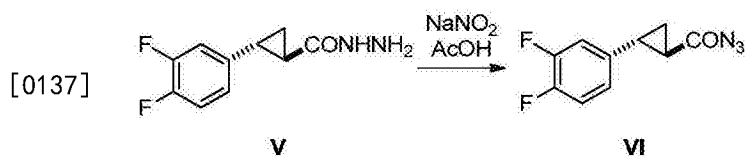
[0132] 0°C下向IV(2.0g, 10.1mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中加入H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.2g, 96%)。60°C下搅拌得到的反应混合物2h, 然后加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(5mL), 将产物萃取至THF(3x 20mL)中。将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 然后浓缩, 得到标题化合物(IIIb), 其为无色油状物(2.1g, 98%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.26(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.85(m, 1H), 2.49(m, 1H), 3.72(s, 3H), 6.83(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.06(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -137.8(m, 1F), -140.8(m, 1F); MS(ESI)m/z: 213[MH]<sup>+</sup>。

[0133] 实施例7: 反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼(V)的制备



[0135] 25°C下向IIIb(2.1g, 9.90mmol)在MeOH(15mL)的溶液中加入NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(1.74mL, 52%在水中)。70°C下搅拌得到的反应混合物16h, 然后加入1M NaOH(50mL), 滤出产物(V), 用水(50mL)洗涤, 并真空干燥。得到白色粉末(1.8g, 86%产率)。DSC(初始): 128.5°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.24(m, 1H), 1.34(m, 1H), 1.76(m, 1H), 2.27(m, 1H), 4.22(br s, 2H), 6.98(m, 1H), 7.20(m, 1H), 7.30(m, 1H), 9.18(br s, 1H); <sup>19</sup>F NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): -140.0(m, 1F), -143.6(m, 1F); MS(ESI)m/z: 213[MH]<sup>+</sup>。

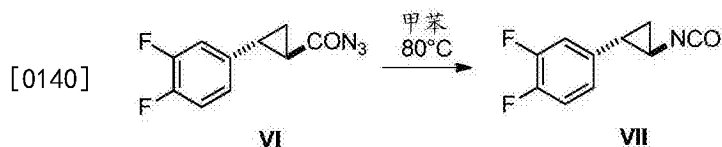
[0136] 实施例8: 反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙基叠氮化物(VI)的制备



[0138] 25°C搅拌下向V(1.0g, 4.71mmol)在AcOH(10mL)中的溶液中加入NaNO<sub>2</sub>(0.36g, 5.18mmol)。25°C搅拌得到的反应混合物30分钟, 然后加入水(100mL), 将产物萃取至EtOAc(3x 30mL)中, 将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 浓缩得到粗化合物, 然后通过色谱法(SiO<sub>2</sub>, 己烷: EtOAc)纯化, 得到标题化合物(VI), 其为无色油状物(0.65g, 62%产率)。<sup>1</sup>H NMR

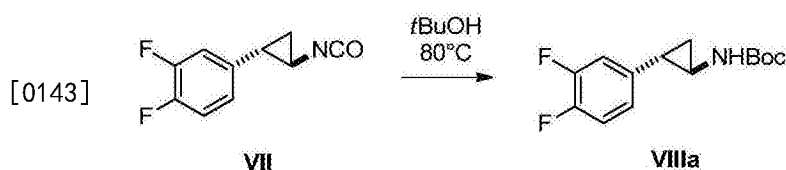
(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.86(m, 1H), 2.60(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.08(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -138.3(m, 1F), -141.1(m, 1F)。

[0139] 实施例9: 1,2-二氟-4-(反式-2-异氰酰环丙基)苯(VII)的制备



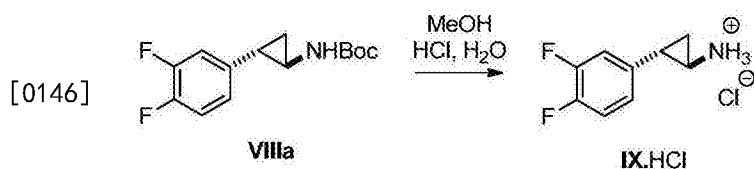
[0141] 80°C下搅拌VI(1.31g, 5.88mmol)在甲苯(10mL)中的溶液2h。蒸发溶剂,得到标题化合物VII,其为无色油状物(1.07g, 93%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.20(m, 1H), 1.33(m, 1H), 2.18(m, 1H), 2.90(m, 1H), 6.81(m, 1H), 6.86(m, 1H), 7.09(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -137.6(m, 1F), -140.8(m, 1F)。

[0142] 实施例10: 反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(VIIIa)的制备



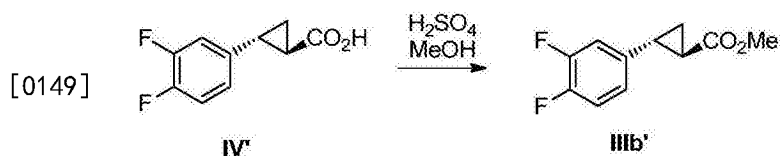
[0144] 80°C下搅拌VII(1.0g, 5.12mmol)在tBuOH(15mL)中的溶液24h。然后加入水(50mL),滤出白色固体材料,并干燥,得到标题化合物VIIIa,其为白色粉末(1.20g, 87%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.08-1.17(m, 2H), 1.45(s, 9H), 2.01(m, 1H), 2.64(m, 1H), 4.89(br s, 1H), 6.89(m, 1H), 6.96(m, 1H), 7.03(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -139.3(m, 1F), -142.8(m, 1F); MS(ESI)m/z: 270[MH]<sup>+</sup>。

[0145] 实施例11: 反式-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(IX.HCl)的制备



[0147] 向VIIIa(0.15g, 0.56mmol)在MeOH(3mL)中的溶液中加入2mL 37% HCl。在25°C搅拌得到的反应混合物2h,然后加入水(5mL),滤出白色沉淀,用水(2mL)洗涤,并干燥得到标题化合物IX,其为HCl盐。DSC(初始): 153°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20(m, 1H), 1.45(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.78(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.32(m, 1H), 8.76(br s, 3H); <sup>19</sup>F NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): -138.9(m, 1F), -142.1(m, 1F)。

[0148] 实施例12: (1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸甲酯(IIIb')的制备

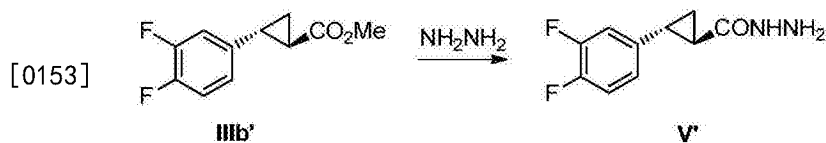


[0150] 根据WO 2001/92200和WO 2001/92263中描述的方法制备化合物IV'。

[0151] 0°C下向IV'(4.0g, 20.2mmol)在MeOH(60mL)中的溶液中加入H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.2g, 96%)。60°C下搅拌得到的反应混合物2h,然后加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(10mL),并将产物萃取至THF(3x 30mL)。将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,然后浓缩,得到标题化合物(IIIb'),其为无色油状

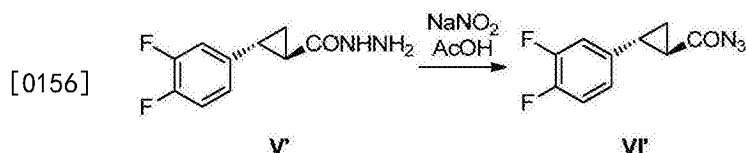
物(3.94g, 92%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.26(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.85(m, 1H), 2.49(m, 1H), 3.72(s, 3H), 6.83(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.06(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -137.8(m, 1F), -140.8(m, 1F); MS(ESI)m/z: 213[MH]<sup>+</sup>。

[0152] 实施例13: (1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙甲酰肼(V')的制备



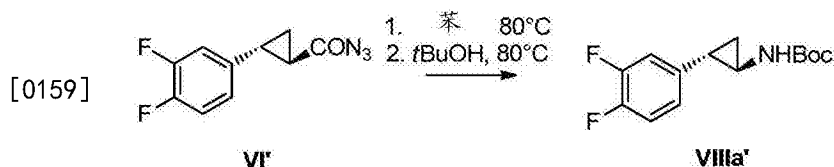
[0154] 25°C下向IIIb' (3.15g, 14.9mmol)在MeOH(25mL)的溶液中加入NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(2.61mL, 52%在水中)。70°C下搅拌得到的反应混合物16h, 然后加入1M NaOH(70mL), 滤出产物(V'), 用水(100mL)洗涤, 并真空干燥。得到白色粉末(2.7g, 86%产率)。熔点: 129°C; <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.24(m, 1H), 1.34(m, 1H), 1.76(m, 1H), 2.27(m, 1H), 4.22(br s, 2H), 6.98(m, 1H), 7.20(m, 1H), 7.30(m, 1H), 9.18(br s, 1H); <sup>19</sup>F NMR(470MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -140.0(m, 1F), -143.6(m, 1F); MS(ESI)m/z: 213[MH]<sup>+</sup>。

[0155] 实施例14: (1R, 2R)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙羰基叠氮化物(VI')的制备



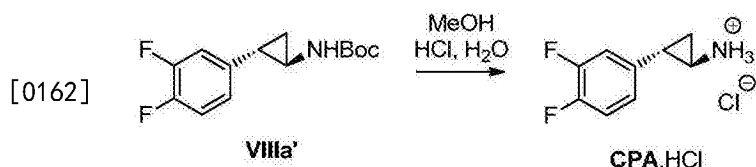
[0157] 25°C搅拌下向V' (1.7g, 8.0mmol)在AcOH(15mL)中的溶液中加入NaNO<sub>2</sub>(0.61g, 8.8mmol)。25°C搅拌得到的反应混合物30分钟, 然后加入水(200mL), 将产物萃取至MeTHF(3x 30mL), 将合并的有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥, 浓缩得到粗化合物, 然后通过色谱(SiO<sub>2</sub>, 己烷: EtOAc)纯化得到标题化合物(VI'), 其为无色油状物(1.32g, 74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.40(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.86(m, 1H), 2.60(m, 1H), 6.84(m, 1H), 6.89(m, 1H), 7.08(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -138.3(m, 1F), -141.1(m, 1F)。

[0158] 实施例15: (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙基氨基甲酸叔丁酯(VIIIa')的制备



[0160] 80°C下搅拌VI' (2.6g, 11.6mmol)在甲苯(20mL)中的溶液16h。然后蒸发挥发性成分, 并加入tBuOH(10mL)。80°C搅拌得到的反应混合物6天。然后加入水(50mL), 滤出白色固体材料, 并干燥得到标题化合物VIIIa', 其为白色粉末(1.72g, 55%产率)。DSC(初始): 110°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.08-1.17(m, 2H), 1.45(s, 9H), 2.01(m, 1H), 2.64(m, 1H), 4.89(br s, 1H), 6.89(m, 1H), 6.96(m, 1H), 7.03(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -139.3(m, 1F), -142.8(m, 1F); MS(ESI)m/z: 270[MH]<sup>+</sup>。

[0161] 实施例16: (1R, 2S)-2-(3, 4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(CPA.HCl)的制备



[0163] 向VIIIa' (0.30g, 1.12mmol) 在MeOH(10mL)的溶液中加入4mL 37% HCl。25°C搅拌得到反应混合物2h, 然后部分地蒸发MeOH, 加入水(10mL), 滤出白色沉淀, 用水(5mL)洗涤, 并干燥, 得到作为HCl的标题化合物CPA(0.18g, 76%产率)。DSC(初始): 200°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20(m, 1H), 1.45(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.78(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.32(m, 1H), 8.76(br s, 3H); <sup>19</sup>F NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): -138.9(m, 1F), -142.1(m, 1F)。

[0164] 实施例17: (1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(CPA)的制备

[0165] 25°C搅拌下向1M NaOH(20mL)中加入CPA.HCl(0.15g, 0.78mmol)。25°C搅拌得到的反应混合物15分钟, 然后将产物萃取至MeTHF(3x 5mL)。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 然后浓缩, 得到CPA, 其为淡黄色油状物(125mg, 95%产率)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.88(m, 1H), 1.02(m, 1H), 1.66(br s, 2H), 1.79(m, 1H), 2.46(m, 1H), 6.68-6.77(m, 2H), 6.98(m, 1H); <sup>19</sup>F NMR(CDCl<sub>3</sub>): -139.6(m, 1F), -143.8(m, 1F)。

[0166] 实施例18: (1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(CPA.HCl)的制备

[0167] CPA如上所述或通过WO 2001/92200和WO 2001/92263中描述的方法制备。

[0168] 向冰冷的37% HCl(30mL)中缓慢加入(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)-环丙胺(CPA, 5.0g, 29.6mmol)。0°C下搅拌得到的反应混合物15分钟, 然后滤出白色沉淀, 用水(10mL)洗涤并干燥。将滤出液浓缩至初始体积的~50%, 再次滤出沉淀并干燥。得到白色晶体(5.28g, 87%产率)。XPRD, 特征角(2θ, 以°为单位): 15.6±0.2, 18.4±0.2, 21.3±0.2, 23.1±0.2, 23.6±0.2, 28.4±0.2, 29.1±0.2, 31.3±0.2; DSC(初始): 200°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20(m, 1H), 1.45(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.78(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.32(m, 1H), 8.76(br s, 3H); <sup>19</sup>F NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): -138.9(m, 1F), -142.1(m, 1F)。

[0169] 实施例19: (1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺盐酸盐(CPA.HCl)的制备



[0171] 20°C下向经搅拌的(1R,2R)-2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼(V') (1.67g, 7.87mmol)、甲苯(30mL)、MeTHF(10mL)和2M HCl(aq., 30mL)的混合物中加入NaNO<sub>2</sub>(0.60g, 8.66mmol)。20°C下搅拌得到的反应混合物1h, 分离水层, 并在MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层。滤出盐, 并在100°C加热下搅拌滤出液1h。然后将反应混合物冷却至20°C, 并在60°C将其缓慢添加至经搅拌的37% HCl(水溶液, 30mL)和水(10mL)的混合物中。当所有溶液都加入后, 60°C下再搅拌反应混合物15分钟, 然后冷却至20°C, 并分离有机层。水层用MeTHF/甲苯混合物(2:1, 3x 30mL)洗涤, 并用Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和。然后将CPA萃取至甲苯(2x 20mL)中, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥合并的有机层, 滤出盐, 并向滤出液中加入HCl(在乙醚中的1M溶液, 7ml)。滤出白色沉淀, 用甲苯(2x 5mL)洗涤, 并干燥得到标题化合物(CPA.HCl)。其为白色粉末(0.71g, 44%产率)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.20(m, 1H), 1.45(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.78(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.25(m,

1H), 7.32(m, 1H), 8.76(br s, 3H); <sup>19</sup>F NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): -138.9(m, 1F), -142.1(m, 1F)。

[0172] 实施例20:(E)-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基丙烯酰胺(A)的制备

[0173] (E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酰氯的制备

[0174] 将100g(0.54摩尔)(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酸溶解于约25至30°C的250ml二氯甲烷中。在约15分钟内将276g草酰氯(2.17摩尔)在100ml二氯甲烷中的溶液缓慢添加至反应混合物中。然后约15分钟内,加入约25至30°C的20ml DMF在150ml二氯甲烷中的溶液。搅拌反应混合物约2h,40°C以下减压蒸馏溶剂,得到半固体形式的产物。

[0175] 将得到的半固体溶解于约100ml丙酮中并直接用于下一步骤。

[0176] 将(E)-3-(3,4-二氟苯基)丙烯酰氯转化为(2E)-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基丙烯酰胺

[0177] 在另一反应烧瓶中,制备59g(0.597摩尔)N,0-二甲基羟胺盐酸盐在丙酮中的溶液。将该溶液冷却至0至5°C。向该溶液中加入吡啶128g(1.62摩尔),并在25°C至30°C搅拌该反应混合物约10分钟。将之前制备的酰氯在丙酮中的溶液缓慢地加入到该反应混合物中,维持温度在0至5°C之间。反应完全后,在40°C以下真空中从反应混合物中蒸馏掉反应溶剂。向残留物中加入500ml二氯甲烷,然后加入盐酸(稀的)至水层的pH为约2至3。搅拌得到的两相混合物约15分钟,然后允许层静沉约10分钟。分离较低的有机层,并用500ml饱和碳酸氢盐溶液洗涤,然后用250ml水洗涤。在40°C以下在减压下蒸馏溶剂,得到114.5g产物。

[0178] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ3.30(3H, s), 3.76(3H, s), 6.91-6.95(1H, d), 7.12-7.19(1H, m), 7.26-7.28(1H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.59-7.63(1H, d)。

[0179] 实施例21:2-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基环丙甲酰胺(B)的制备

[0180] 25°C至30°C下向500ml二甲亚砜中加入242g(1.1摩尔)三甲基碘化亚砷。向得到的浆料中分份小心地加入17g(0.66摩尔)氢化钠,避免放热。然后在25°C至30°C下搅拌反应混合物约1小时。然后,向反应混合物中加入100g如上得到的(E)-3-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基丙烯酰胺溶解于100ml二甲亚砜中的溶液,在25°C至30°C下缓慢地加入。

[0181] 在25°C至30°C下搅拌反应混合物3h,并用约2.5L水稀释,并用甲苯萃取。该甲苯溶液用盐水、然后用水洗涤,并在真空下蒸馏得到106g环丙烷化产物,其为油状物状。这一油状物直接用于下一步骤。

[0182] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO d<sub>6</sub>)δ1.33-1.37(1H, m), 1.40-1.44(1H, m), 2.32-2.39(2H, m), 3.13(3H, s), 3.65(3H, s), 7.04-7.08(1H, m), 7.25-7.33(2H, m)

[0183] 实施例22:2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼(V)的制备

[0184] 向前述实施例中得到的油状物中加入250ml甲醇和140.25(2.8摩尔)g水合肼。将得到的反应混合物加热至约60°C至65°C,反应12小时。反应完全后,减压下从反应混合物中蒸馏溶剂。反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用盐水洗涤。

[0185] 减压下完全蒸馏掉乙酸乙酯,得到62g(产率=70%)为固体形式的产物。

[0186] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO d<sub>6</sub>)δ1.27-1.37(2H, m), 1.74-1.78(1H, m), 2.25-2.28(1H, m), 4.22(2H, s), 7.00(1H, m), 7.19-7.34(2H, m), 9.10(1H, s)

[0187] 实施例23:2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(IX)的制备

[0188] 将20g(94.3毫摩尔)2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼添加至50ml水中,将该浆料冷却至0-5°C。缓慢地加入100ml(6N)盐酸,并搅拌以溶解固体。在30分钟内在0-5°C下向得到

的澄清溶液中缓慢地加入亚硝酸钠溶液(6.5g溶解于100ml),然后加入200ml甲苯。搅拌该反应混合物15分钟,停止搅拌以分离层。收集含有叠氮化物中间体的甲苯层,并在110°C将其在一小时内缓慢添加至50ml的甲苯中。在110°C回流该反应混合物1h,并将该热甲苯溶液转移至搅拌下的100°C的200ml(6N)盐酸中,并继续回流2小时。将反应混合物冷却至25°C,并允许层分离。收集水层,并调节pH至10。加入200ml二氯甲烷,搅拌15分钟。分离二氯甲烷层,40°C以下真空浓缩,得到10g为油状物的2-(3,4-二氟苯基)-环丙胺。

[0189] 实施例24:(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺R-扁桃酸盐(IX')的制备

[0190] 历经30分钟,在45°C向9g R-扁桃酸在300ml甲醇的溶液中缓慢地加入10g 2-(3,4-二氟苯基)环丙胺在300ml甲醇中的溶液。缓慢冷却该反应混合物至25°C,搅拌1h,然后进一步缓慢冷却至18°C并再保持1h。滤出结晶的产物,并用20ml冷却的甲醇洗涤。真空下干燥产物,得到7.56g产物,其为白色晶体固体。

[0191]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO  $d_6$ ) $\delta$ 1.13-1.16(2H,m), 1.25-1.28(2H,m), 2.20-2.23(1H,m), 2.65-2.67(1H,m), 4.64(1H,s), 6.94-6.96(1H,m), 7.11-7.36(8H,m)

[0192] 实施例25:从2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸(IV)制备2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼(V)

[0193] 2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸的制备

[0194] 在25-30°C下向120ml甲醇中的9g(0.420摩尔)2-(3,4-二氟苯基)-N-甲氧基-N-甲基环丙甲酰胺中加入180ml HCl在二氯甲烷中的溶液(0.720摩尔)。25-30°C下搅拌得到的澄清溶液16h,然后真空下浓缩。将得到的油状物溶解于1.5N氢氧化钾水溶液(160ml)中,并加入至50°C反应3h。冷却至25-30°C后,用水500ml稀释该混合物,并加入10%HCl水溶液至pH3至4。过滤分离出来的固体,并在真空中干燥,得到7.35g(90%)产物。

[0195] 将2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酸转化为2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酰肼

[0196] 环境温度下向200ml二氯甲烷中加入20g(100毫摩尔)2-(3,4-二氟苯基)-环丙甲酸、1.0ml DMF,并在30分钟内在搅拌下向该溶液中缓慢加入10ml(116毫摩尔)草酰氯。反应完全后,历经30-45分钟缓慢加入200ml甲醇。然后60-65°C下真空蒸馏该反应混合物直至得到黄色油状物。

[0197] 搅拌下向该油状物中缓慢地加入100ml甲醇,然后在20-25°C剧烈搅拌下加入40ml水合肼。加入完全后,在65°C回流反应混合物3h。60-65°C蒸馏该反应混合物,以完全移除溶剂。得到浓缩的反应物料。向该残余物中加入200ml水,然后加入200ml二氯甲烷,并搅拌以溶解固体。分离有机层,并用200ml水洗涤。然后在35-40°C真空中浓缩该有机层,得到20g 2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼(87%理论值)。

[0198]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO  $d_6$ ) $\delta$ 1.27-1.37(2H,m), 1.74-1.78(1H,m), 2.25-2.28(1H,m), 4.22(2H,s), 7.00(1H,m), 7.19-7.34(2H,m), 9.10(1H,s)

[0199] 实施例26:2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(IX)的制备

[0200] 向50ml水中加入(94.3毫摩尔)2-(3,4-二氟苯基)环丙甲酰肼,冷却该浆料至0-5°C。向上述浆料中缓慢地加入100ml(6N)盐酸,并搅拌以溶解固体。然后在30分钟内在0-5°C下向得到的澄清溶液中缓慢地加入亚硝酸钠溶液(6.5g溶解于100ml),然后加入200ml甲苯。搅拌该反应混合物15分钟,分离层。然后将含有叠氮化物中间体的有机层在一小时内缓慢添加至50ml 110°C的热甲苯中。在110°C回流该反应混合物1h,然后转移至搅拌下的110



°C的200ml(6N)盐酸中。继续回流2小时。反应完全后,将反应混合物冷却至25°C,分离层。向水层中加入氢氧化钠溶液调节pH至10。加入200ml二氯甲烷,搅拌15分钟。分离层,40°C以下真空蒸馏有机层,得到10g为油状物的2-(3,4-二氟苯基)环丙胺(产率=63%,理论值)。

[0201] 实施例27:(1R,2S)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺R-扁桃酸盐(IX')的制备

[0202] 历经30分钟,向45°C的4.5g R-扁桃酸在150ml甲醇的溶液中缓慢地加入5g 2-(3,4-二氟苯基)环丙胺在150ml甲醇中的溶液。缓慢冷却该反应混合物至25°C,搅拌1h,然后进一步缓慢冷却至18°C并再保持1h。滤出结晶的产物,并用20ml冷却的甲醇洗涤。真空下干燥产物,得到3.8g产物,其为白色结晶固体。

[0203]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 1.13-1.16(2H,m), 1.25-1.28(2H,m), 2.20-2.23(1H,m), 2.65-2.67(1H,m), 4.64(1H,s), 6.94-6.96(1H,m), 7.11-7.36(8H,m)

[0204] 实施例中的分析数据用以下硬件获得:

[0205] X-射线粉末衍射方法:

[0206] 用于获得粉末X-射线衍射(XRD)图样的条件:粉末X-射线衍射图样通过本领域已知的方法,应用配有X'Celerator检测器、使用CuK $\alpha$ 辐射(在45kV和40mA下管运行)的Philips X'Pert PRO衍射仪,以Bragg-Brentano(反射)几何学来获得。数据是2至40° 2 $\theta$ ,以0.033° 2 $\theta$ 的步幅记录的,每步的测量时间为50秒。应用可变发散和防散射狭缝以维持12mm受辐射的样品长度。

[0207] 差示扫描量热法:

[0208] 获得DSC热分析图的条件:热分析图是用Mettler Toledo DSC822e差示扫描量热计获得的。将样品(1-10mg)置于有洞的未密封铝锅中,并且以10°C/分钟加热,温度范围为30°C至250°C。

[0209] NMR分析:

[0210] 所有NMR光谱均用Bruker Avance III 500MHz分光光度计获得。在25°C、在CDCl $_3$ ( $^1\text{H}$ 谱中7.24ppm)或DMSO- $d_6$ (在 $^1\text{H}$ 谱中2.50ppm)中,在500MHz获得 $^1\text{H}$  NMR谱,在470MHz获得 $^{19}\text{F}$  NMR谱。化学位移以从内标TMS移向低场或相对于残余溶剂信号的ppm来表示。偶联常数(J)以赫兹(Hz)给出。

[0211] HPLC-MS分析:

[0212] MS谱用LC-MS系统记录,其包括Waters Alliance HPLC和Micromass Quattro微型质谱仪,装备有电喷射电离源。

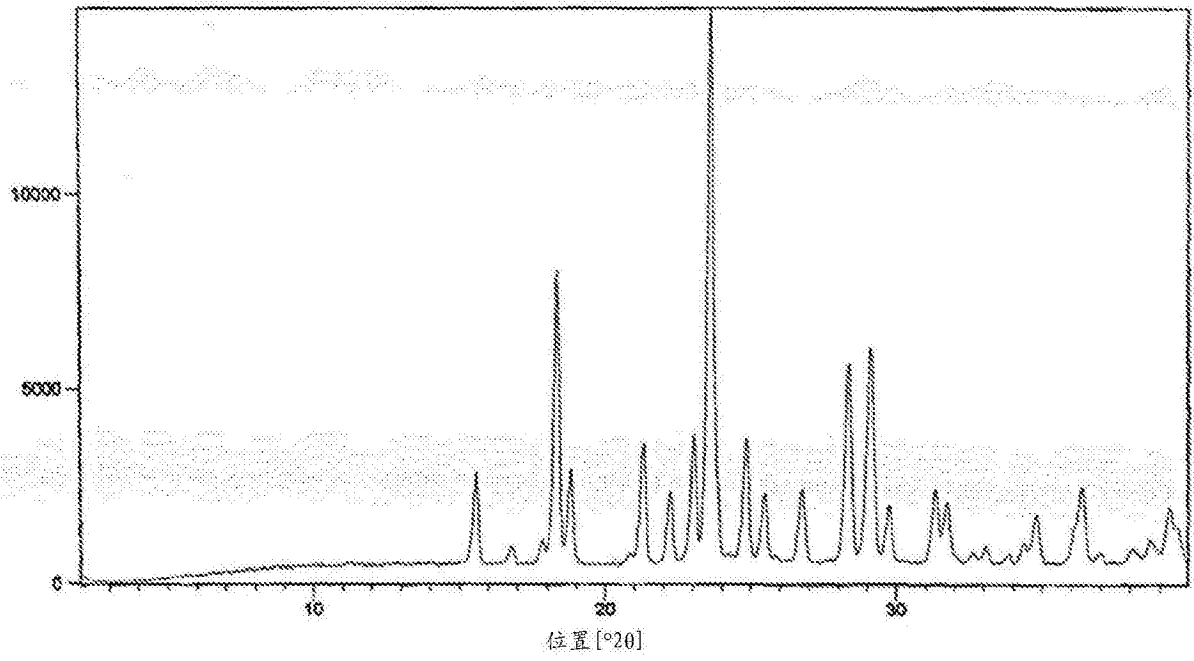


图1