

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D265/18

C07C271/28

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98802445.4

[45]授权公告日 2001年10月31日

[11]授权公告号 CN 1073992C

[22]申请日 1998.2.9

[21]申请号 98802445.4

[30]优先权

[32]1997.2.12 [33]US [31]60/037059

[32]1997.3.24 [33]GB [31]9706082.6

[86]国际申请 PCT/US98/02495 1998.2.9

[87]国际公布 WO98/34928 英 1998.8.13

[85]进入国家阶段日期 1999.8.11

[73]专利权人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 L·F·弗雷 R·D·蒂耶尔

E·J·J·格拉波夫斯基

[56]参考文献

WO-A-9637457 1996.11.28 C07C213/00

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 吴玉和 周慧敏

权利要求书6页 说明书24页 附图页数0页

[54]发明名称 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的有效合成方法

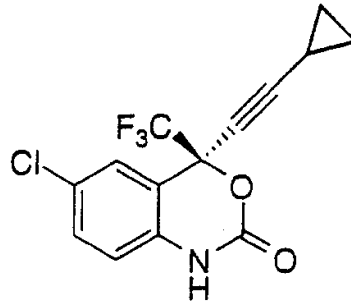
[57]摘要

本发明公开了采用氨基醇中间体和烷基或芳基氟甲酸酯和碱的环化反应得到化合物(-)-6-氟-4-环丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮,也称为DMP-266,一种逆转录酶抑制剂的有效制备方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

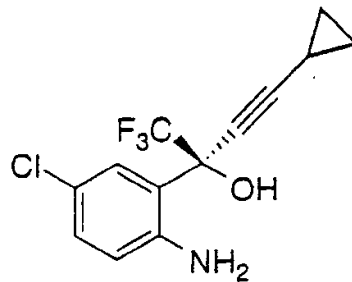
## 权 利 要 求 书

1. 一种制备下式 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法:

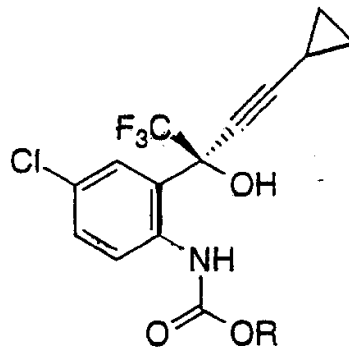


其包括如下步骤:

- 5 1) 在约 0°C-约 25°C 的温度和在惰性气氛下将芳基氯甲酸酯加入下式的氨基醇在有机溶剂和碱中的搅拌混合物中:



得到下式的氨基甲酸酯中间体:



10 其中 R 表示氯甲酸酯的芳基侧链, 其定义为苯基或萘基, 它任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $CF_3$ 、 $CO_2C_1-C_6$ -烷基和  $NO_2$  的取代基取代;

2) 在约 20°C-约 25°C 下搅拌反应混合物约 1-约 6 小时以完成氨基

甲酸酯中间体的形成;

3) 用水或含水碱中止反应以得到在有机溶剂相中含有 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的两相溶液;

4) 在约 20℃-约 50℃ 搅拌两相混合物约 1-约 6 小时以完成环化反应, 生成 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮; 和

5) 由有机相中分离 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮。

2. 权利要求 1 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢锂或它们的混合物的固体或溶液。

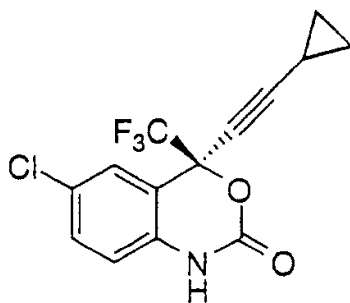
3. 权利要求 2 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯、四氢呋喃、乙腈、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或所述溶剂的混合物。

4. 权利要求 3 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为苯基氯甲酸酯, 其中苯基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $\text{CF}_3$  和  $\text{NO}_2$  的取代基取代。

5. 权利要求 4 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠或所述碱的混合物的固体或溶液。

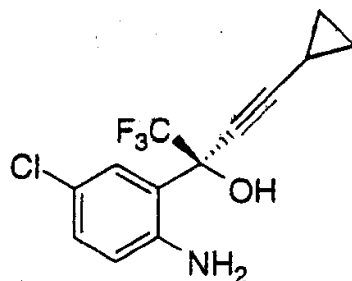
6. 权利要求 5 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为 4-硝基苯基氯甲酸酯。

7. 一种制备下式 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法:

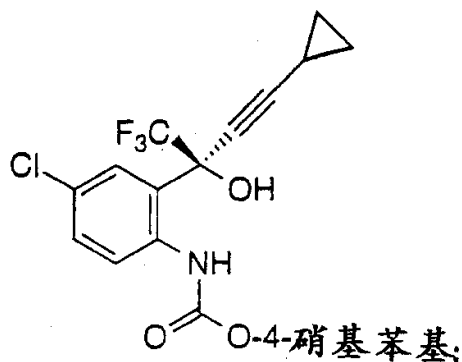


其包括如下步骤:

1) 在约 25℃ 的温度和在氮气气氛下并保持 pH 约 8.5-4 之间下将 4-硝基苯基氯甲酸酯分批加入下式的氨基醇在甲基叔丁基醚和碳酸氢钾水溶液中的搅拌混合物中:



5 得到下式的氨基甲酸酯中间体;



2) 在约 20℃-约 25℃ 下搅拌反应混合物约 2 小时以完成氨基甲酸酯中间体的形成;

3) 用含水 KOH 调节 pH 至约 11 中止反应并加入水得到在有机溶剂相中含有 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的两相溶液;

10 4) 由有机相中分离 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其中在步骤 3) 中, 反应用含水碱中止。

15 9. 权利要求 8 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢锂或它们的混合物的固体或溶液。

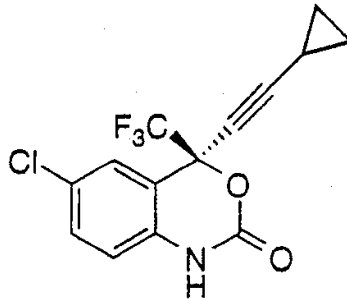
10. 权利要求 9 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯或所述溶剂的混合物。

11. 权利要求 10 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为苯基氯甲酸酯, 其中苯基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $\text{CF}_3$  和  $\text{NO}_2$  的取代基取代。

5 12. 权利要求 11 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠或所述碱的混合物的固体或溶液。

13. 权利要求 12 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为 4-硝基苯基氯甲酸酯。

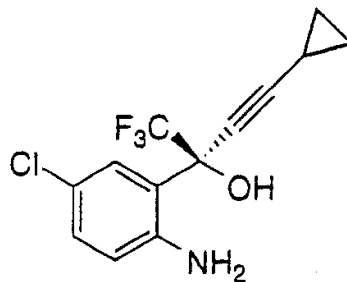
14. 一种制备下式 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法:



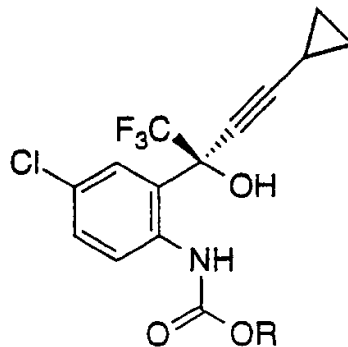
10

其包括如下步骤:

1) 在约  $0^\circ\text{C}$  - 约  $25^\circ\text{C}$  的温度和在惰性气氛下将烷基氯甲酸酯加入下式的氨基醇在第一种有机溶剂和第一种碱中的搅拌混合物中:



得到下式的氨基甲酸酯中间体:



其中 R 表示氯甲酸酯的烷基侧链，其定义为  $C_1-C_{10}$ -烷基，它任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $CF_3$ 、 $C_3-C_7$ -环烷基、 $CO_2C_1-C_6$ -烷基和  $NO_2$  的取代基取代；

2) 在约  $20^\circ C$ -约  $25^\circ C$  下搅拌反应混合物约 1-约 30 小时以完成氨基甲酸酯中间体的形成；

3) 分离含有烷基氨基甲酸酯的有机相；

4) 真空蒸馏出约 90%-约 95% 的第一种有机溶剂并加入反萃溶剂以分离固体烷基氨基甲酸酯；

5) 在固体烷基氨基甲酸酯中加入第二种有机溶剂以形成烷基氨基甲酸酯溶液；

6) 在约  $20^\circ C$ -约  $25^\circ C$  的温度下使烷基氨基甲酸酯溶液与第二种碱反应约 2 小时至约 30 小时，产生 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮；

7) 用酸中止反应混合物以得到在有机溶剂相中含有 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的两相溶液；

8) 由有机相中分离 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮。

15. 权利要求 14 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中第一种碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢锂或它们的混合物的固体或溶液。

16. 权利要求 15 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中第一种有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯、四氢呋喃、乙腈或所述溶剂的混合物。

17. 权利要求 16 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中反萃溶剂是庚烷。

18. 权利要求 17 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪的-2-酮方法，其中第二种有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯、四氢呋喃、 $C_1-C_6$  链烷醇或所述溶剂的混合物。

19. 权利要求 18 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中第二种碱定义为  $KOC_1-C_6$ -烷基、 $NaOC_1-C_6$ -烷基、 $LiOC_1-C_6$ -烷基、 $KC_1-C_6$ -烷基、 $NaC_1-C_6$ -烷基、 $LiC_1-C_6$ -烷基、KHMDS、

NaHMDS、LiHMDS、LDA 或所述碱的混合物的固体或溶液。

20. 权利要求 19 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中酸选自盐酸、硝酸、硫酸和乙酸。

5 21. 权利要求 20 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其包括附加步骤：由甲苯-庚烷或甲基叔丁基醚-庚烷中结晶在步骤 4 中产生的烷基氨基甲酸酯，以得到烷基氨基甲酸酯结晶。

22. 权利要求 21 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中烷基氨基甲酸酯定义为甲基或乙基氨基甲酸酯。

10 23. 权利要求 22 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中有机溶剂或溶剂混合物选自甲基叔丁基醚、甲基叔丁基醚和四氢呋喃、和甲基叔丁基醚和乙醇。

15 24. 权利要求 23 的制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法，其中碱定义为碳酸氢钾和氢氧化钾、碳酸氢钾和碳酸钾、或碳酸氢钾和 LiOtBu 的固体或溶液。

# 说明书

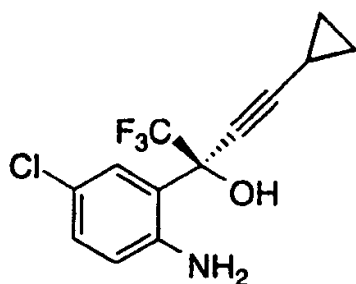
## 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的有效合成方法

### 发明背景

5 逆转录酶抑制剂, (-)-6-氯-4-环丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮, 也称为 DMP-266 的合成的关键步骤是使用光气进行氨基醇的环化。

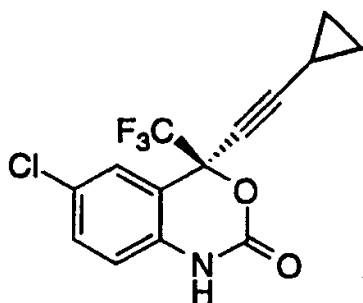
DMP-266 和结构类似的逆转录酶的合成在 US5519021 和相应的 1995 年 8 月 3 公开的 PCT 国际专利申请 W095/20389 中公开。此外, 10 Thompson 等的 Tetrahedron Letters 1995, 36, 8937-8940 以及 1996 年 11 月 28 日公开的 PCT 公开 W096/37457 中描述了通过高对映选择性的乙炔化物加成和环化方法进行对映体苯并咪嗪的不对称合成。

本发明公开了使用氯甲酸酯和碱在溶剂中环化下式氨基醇:



15

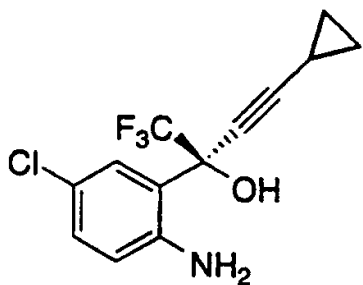
以得到下式的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的有效方法。



20 环化方法使用芳基或烷基氯甲酸酯, 避免使用光气, 一种需要特殊操作的有毒和十分有害的气体。

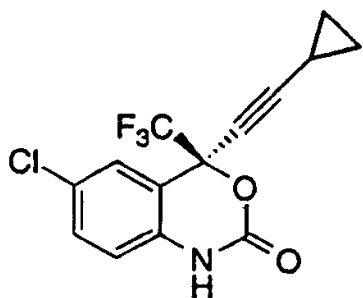
### 发明概述

本发明涉及使用氯甲酸酯和碱在溶剂中环化下式氨基醇:



以得到下式的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的有效方法。

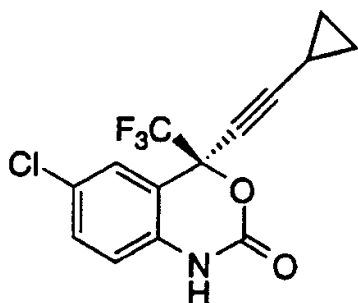
5



### 发明详述

本发明公开了制备下式 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的有效方法:

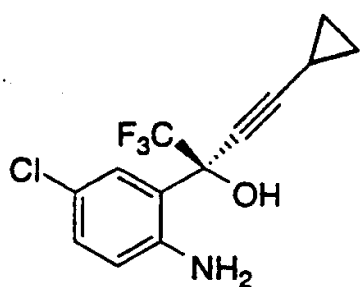
10



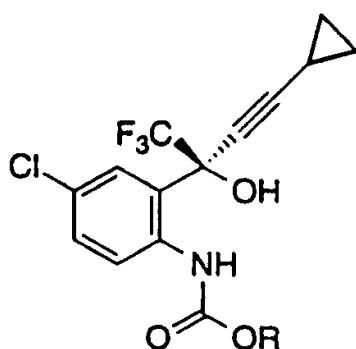
其包括如下步骤:

1) 在约 0°C-约 25°C 的温度和在惰性气氛下在下式的氨基醇在有机溶剂和碱中的搅拌混合物中加入芳基氯甲酸酯:

15



得到下式的氨基甲酸酯中间体:



5

其中 R 表示氯甲酸酯的芳基侧链;

2) 在约 20℃-约 25℃ 下搅拌反应混合物约 1-约 6 小时以完成氨基甲酸酯中间体的形成;

3) 用水或含水碱中止反应以得到在有机溶剂相中含有 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的两相溶液;

4) 在约 20℃-约 25℃ 下搅拌两相混合物约 1-约 6 小时以完成环化反应, 生成 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮; 和

5) 由有机相中分离 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮。

用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为苯基或萘基, 它任选地被一个、两个或三个选自卤素 (F、Cl、Br、I)、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基和 NO<sub>2</sub> 的取代基取代。

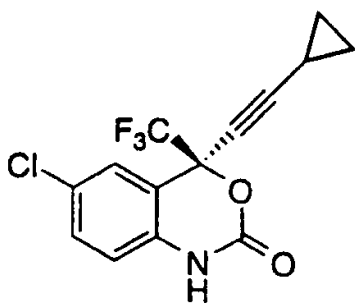
用于本发明的芳基氯甲酸酯的实例定义为苯基氯甲酸酯, 其中苯基任选地被一个、两个或三个选自卤素 (F、Cl、Br、I)、CF<sub>3</sub> 和 NO<sub>2</sub> 的取代基取代。用于本发明方法的优选芳基氯甲酸酯是 4-硝基苯基氯甲酸酯。

20

用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪唑-2-酮的方法, 其中碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢锂和它们的混合物的固体或溶液。用于制备上述 1,2-二氢-2H-3,1-苯并咪唑, 其中优选的碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠或所述碱的混合物的固体或溶液。

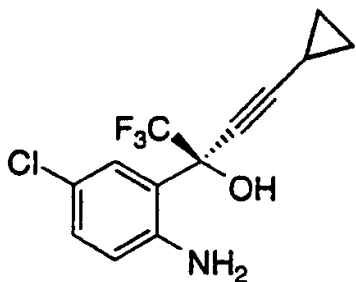
用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪唑的-2-酮方法, 其中有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯、四氢呋喃、乙腈、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或所述溶剂的混合物。

10 本发明的优选实施方案是制备下式 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪唑-2-酮的方法:

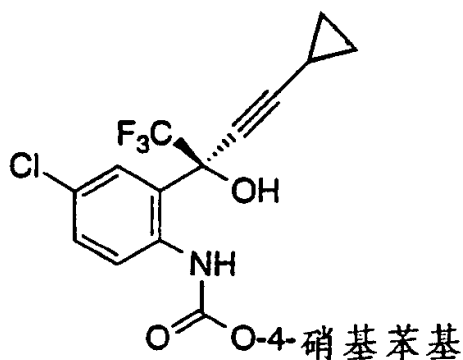


其包括如下步骤:

15 1) 在约 25°C 的温度和在氮气气氛下并保持 pH 约 8.5-4 之间下将 4-硝基苯基氯甲酸酯分批加入下式的氨基醇在甲基叔丁基醚和碳酸氢钾水溶液中的搅拌混合物中:



20 得到下式的氨基甲酸酯中间体;

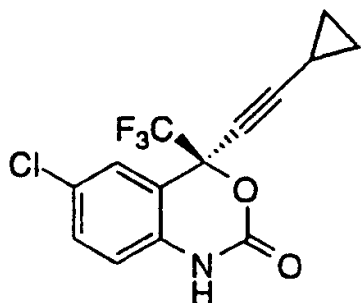


2) 在约 20℃-约 25℃ 下搅拌反应混合物约 2 小时以完成氨基甲酸酯中间体的形成;

5 3) 用含水 KOH 调节 pH 至约 11 中止反应并加入水得到在有机溶剂相中含有 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的两相溶液;

4) 由有机相中分离 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮。

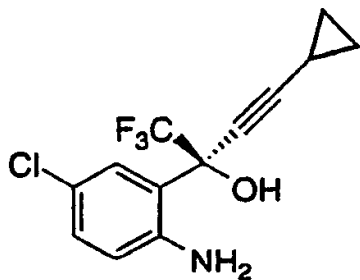
本发明制备下式 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法:



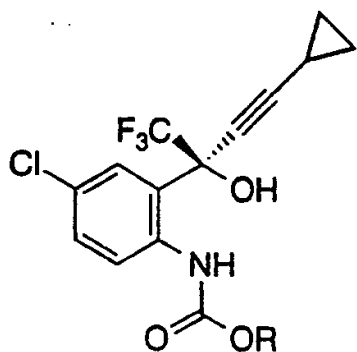
10

其包括如下步骤:

1) 在约 0℃-约 25℃ 的温度和在惰性气氛下将芳基氯甲酸酯加入下式的氨基醇在有机溶剂中的搅拌混合物中:



得到下式的氨基甲酸酯中间体:



其中 R 表示氯甲酸酯的芳基侧链;

- 5 2) 在约 20℃-约 25℃ 下搅拌反应混合物约 1-约 6 小时以完成氨基甲酸酯中间体的形成;
- 3) 用含水碱中止反应以得到在有机溶剂相中含有 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的两相溶液;
- 4) 在约 20℃-约 50℃ 搅拌两相混合物约 1-约 6 小时以完成环化反应生成 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮; 和
- 10 5) 由有机相中分离 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮。

用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为苯基或萘基, 它任选地被一个、两个或三个选自卤素 (F、Cl、Br、I)、CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基和 NO<sub>2</sub> 的取代基取代。

- 15 用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢锂和它们的混合物的固体或溶液。

用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪的-2-酮方法, 其中有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯或所述溶剂的混合物。

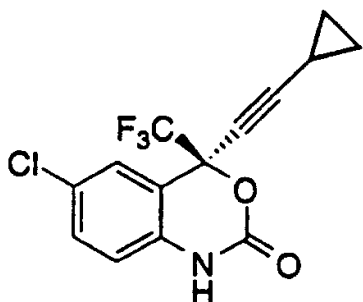
- 20 用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为苯基氯甲酸酯, 其中苯基任选地被一个、两个或三个选自卤素 (F、Cl、Br、I)、CF<sub>3</sub> 和 NO<sub>2</sub> 的取代基取代。

- 25 用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠或所述碱的混合物的固体或液体。

用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪唑的-2-酮方法，其中芳基氯甲酸酯的芳基定义为 4-硝基苯基氯甲酸酯。

本发明的另一方面是制备下式 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪唑-2-酮的方法：

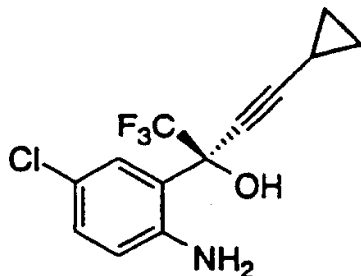
5



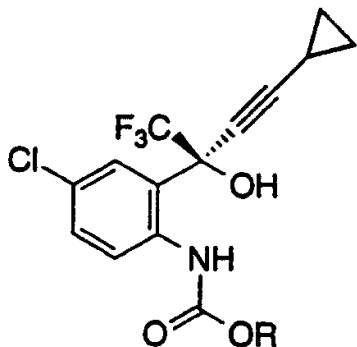
其包括如下步骤：

1) 在约 0℃-约 25℃ 的温度和在惰性气氛下将烷基氯甲酸酯加入下式的氨基醇在第一种有机溶剂和第一种碱中的搅拌混合物中：

10



得到下式的氨基甲酸酯中间体：



15 其中 R 表示氯甲酸酯的烷基侧链；

- 2) 在约 20℃-约 25℃ 下搅拌反应混合物约 1-约 30 小时以完成氨基甲酸酯中间体的形成;
- 3) 分离含有烷基氨基甲酸酯的有机相;
- 4) 真空蒸馏出约 90%-约 95% 的第一种有机溶剂并加入反萃溶剂以分
- 5 离固体烷基氨基甲酸酯;
- 5) 在固体烷基氨基甲酸酯中加入第二种有机溶剂, 形成烷基氨基甲酸酯溶液;
- 6) 在约 20℃-约 25℃ 的温度下使烷基氨基甲酸酯溶液与第二种碱反应约 2 小时至约 30 小时, 产生 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮;
- 10 7) 用酸中止反应混合物以得到在有机溶剂相中含有 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的两相溶液;
- 8) 由有机相中分离 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮。

用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中烷基氨基甲酸酯的烷基定义为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基, 它任选地被一个、两个或三个选自卤素(F、Cl、Br、I)、CF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基、CO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基和 NO<sub>2</sub> 的取代基取代。用于制备 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法的烷基氨基甲酸酯的实例是甲基或乙基氨基甲酸酯。

用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中第一种碱定义为氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢锂和它们的混合物的固体或溶液。

用于制备上述 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中第二种碱定义为 KOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、NaOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、LiOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、KC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、NaC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、LiC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、KHMDS、NaHMDS、LiHMDS、LDA 或所述碱的混合物的固体或溶液。

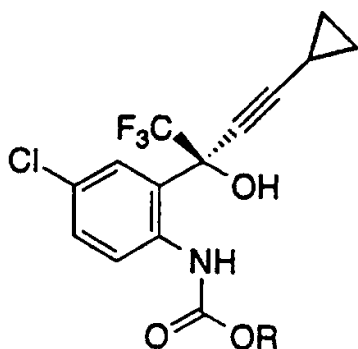
用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中第一种有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯、四氢呋喃、乙腈或所述溶剂的混合物。用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪的-2-酮方法, 其中反萃溶剂是庚烷。用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪的-2-酮方法, 其中第二种有机溶剂选自甲基叔丁基醚、甲苯、四氢呋喃、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基醇或所述溶剂的混合物。

用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的方法, 其中酸选自盐酸、硝酸、硫酸和乙酸。

用于制备如上所述的 1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮的方法, 其包括附加步骤: 由甲苯-庚烷或甲基叔丁基醚-庚烷中结晶在步骤 4 中产生的烷基氨基甲酸酯, 以得到晶体烷基氨基甲酸酯。

本发明的另一方面是下式的烷基氨基甲酸酯:

5



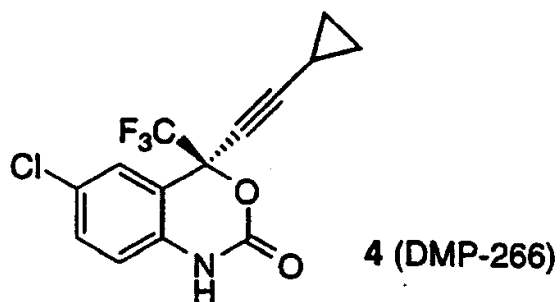
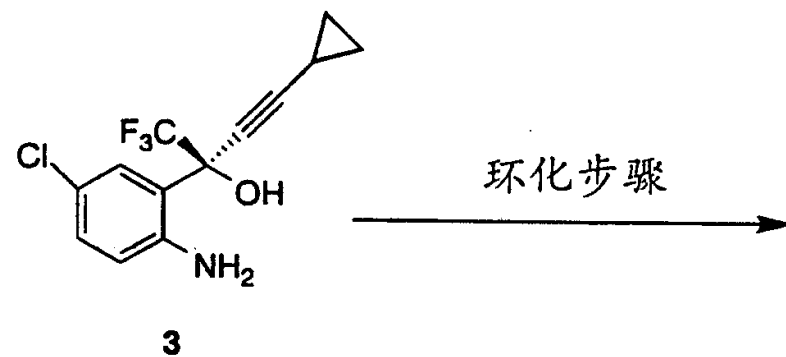
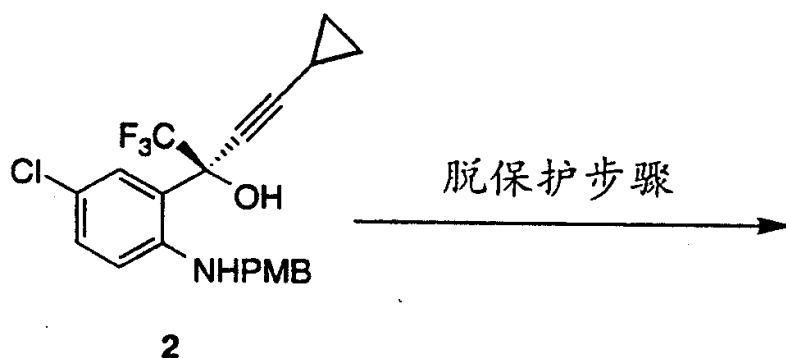
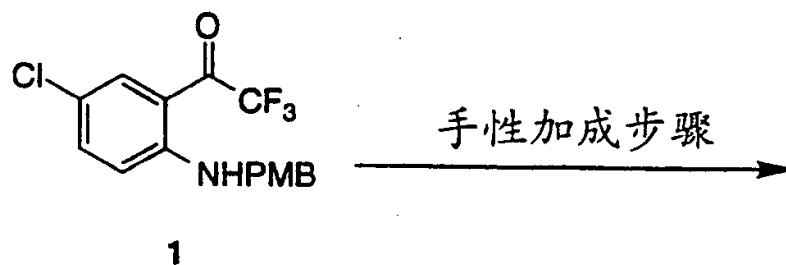
其中 R 表示  $C_1$ - $C_{10}$ -烷基, 它任选地被一个、两个或三个选自卤素 (F, Cl, Br, I)、 $CF_3$ 、 $C_3$ - $C_7$ -环烷基、 $CO_2C_1$ - $C_6$ -烷基和  $NO_2$  的取代基取代。

用于本文的术语“烷基”包括规定原子数目的直链、支链或环构型的烷基, 它任选地被选自卤素 (F, Cl, Br, I)、 $CF_3$ 、 $CO_2C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_3$ - $C_7$ -环烷基和  $NO_2$  的取代基取代。“烷基”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲和叔丁基、戊基、己基、庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基等。术语“芳基”定义为苯基或萘基环, 它在任何可利用的碳原子上被一个、两个或三个选自卤素 (F, Cl, Br, I)、 $CF_3$ 、 $CO_2C_1$ - $C_6$ -烷基和  $NO_2$  的取代基取代。

术语惰性气氛理解为氩气或氮气, 优选氮气气氛。

方案 1 说明了合成 (-)-6-氯-4-环丙基乙炔基-4-三氟甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮 (DMP-266) 的关键步骤。手性加成步骤在化合物 1 的三氟甲基酮上对映选择性地加成环丙基乙炔化物。生成的 PMB 保护的氨基醇 2 随后脱保护得到氨基醇 3。该氨基醇随后用氯甲酸酯和碱环化得到 DMP-266。

方案1



环化氨基醇 3 以生成 1,4-二氢-2H-3,1-苯并咪嗪-2-酮的过程在方案 2 中说明。反应可作为一步方法进行或依据所使用的氯甲酸酯的可能的中间体氨基甲酸酯分离的两步方法。已表明在一步方法中芳基氯甲酸酯形成不太稳定的氨基甲酸酯，使得当它们用含水碱处理时它们环化成产物。此外，烷基氯甲酸酯得到烷基氨基甲酸酯，一种在进行环化步骤之前能够分离和纯化的关键中间体。根据烷基氨基甲酸酯的稳定性，已开发了可行的制备 DMP-266 的两步方法，其包括形成烷基氨基甲酸酯中间体 5，随后环化氨基甲酸酯得到所需的产物 4。

## 方案2

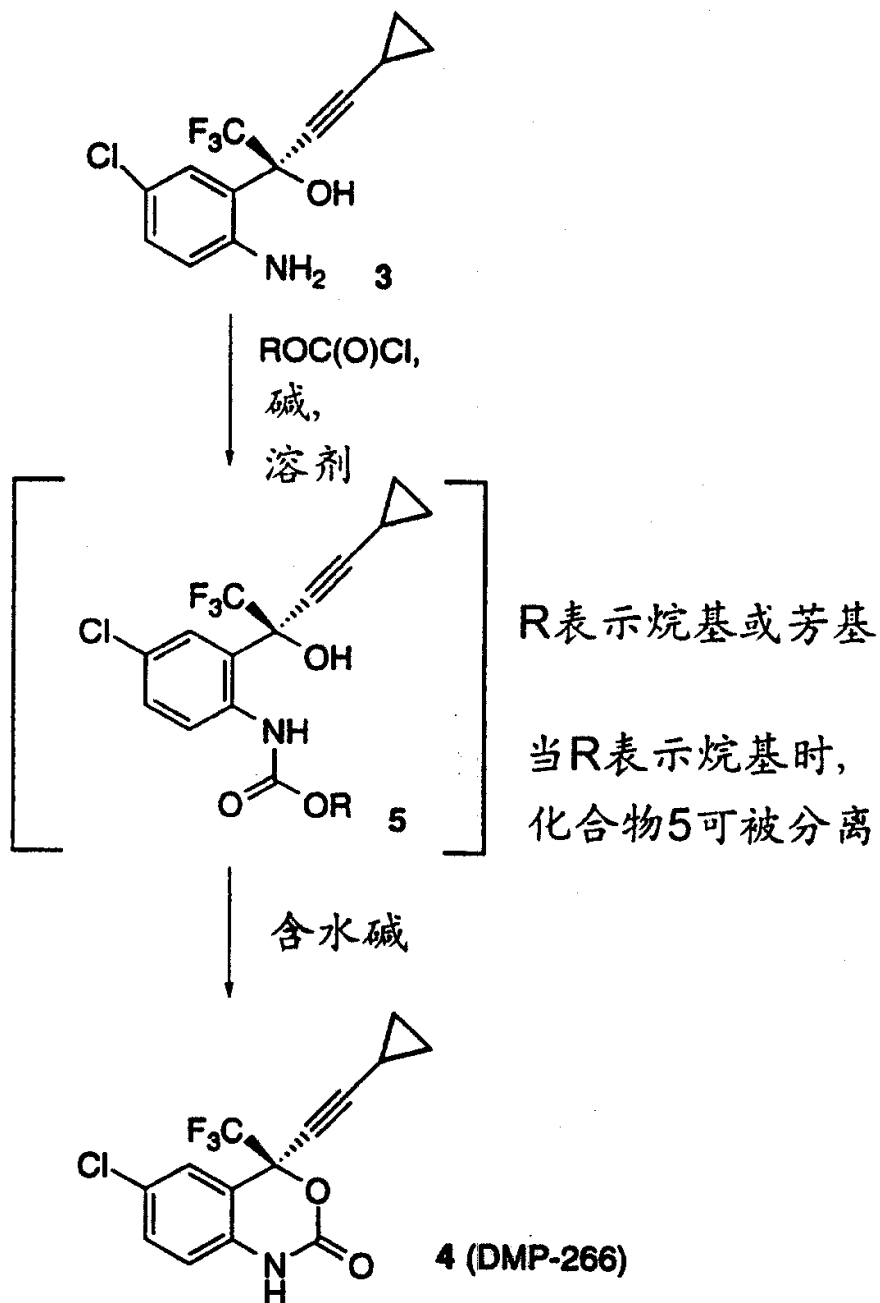


表 1 列出了当进行采用芳基氯甲酸酯的一步方法时可以使用的溶剂和碱。此外，可结合如下列出的碱，例如使用碳酸氢盐和氢氧化物或碳酸氢盐和碳酸盐。反应可在单相或两相反应混合物中进行。碱可以在开始加入氯甲酸酯时加入，或在芳基氯甲酸酯加完后加入。碱优选在开始加入氯甲酸酯时加入，以中和产生的盐酸。

表 1: 一步方法	
溶剂	碱
ACN	碳酸盐 (s)
	碳酸氢盐 (s)
	氢氧化物 (s)
DMAC	碳酸盐 (s)
	碳酸氢盐 (s)
	氢氧化物 (s)
MTBE	碳酸盐 (aq)
	碳酸氢盐 (aq)
	氢氧化物 (aq)
NMP	碳酸盐 (s)
	碳酸氢盐 (s)
	氢氧化物 (s)
THF	碳酸盐 (s)
	碳酸氢盐 (s)
	氢氧化物 (s)
TOL	碳酸盐 (aq)
	碳酸氢盐 (aq)
	氢氧化物 (aq)

表 2 列出了当进行采用烷基氯甲酸酯的两步方法时可以使用的溶剂和碱。两步骤方法的步骤 1, 烷基氨基甲酸酯的形成可在单相或两相反应混合物中进行。两步方法的步骤 2, 烷基氨基甲酸酯的环闭合可在标注的溶剂和碱中进行。

表 2: 两步法			
步骤 1: 氨基甲酸酯的形成		步骤 2: 环闭合	
第一种溶剂	第一种碱	第二种溶剂	第二种碱
ACN +	碳酸盐 (s)	醇	醇盐
	碳酸氢盐 (s)	THF	醇盐
	氢氧化物 (s)		烷基碱金属
THF	碳酸盐 (s)		碱金属 HMDS
	碳酸氢盐 (s)		LDA
	氢氧化物 (s)	MTBE	醇盐
MTBE*	碳酸盐 (aq)		烷基碱金属
	碳酸氢盐 (aq)		碱金属 HMDS
	氢氧化物 (aq)		LDA
TOL*	碳酸盐 (aq)	TOL	醇盐
	碳酸氢盐 (aq)		烷基碱金属
	氢氧化物 (aq)		碱金属 HMDS
			LDA

+ 使用乙腈作为第一种碱可能需要另一种分离方法, 例如蒸馏乙腈并冷却以进行氨基甲酸酯的结晶, 这不同于蒸馏大多数第一种有机溶剂, 并随后加入反萃溶剂以结晶氨基甲酸酯。

5 \*两相反应混合物

s 是指固体, 当在无水反应混合物中使用固体碱时, 则随后用水中止反应。

aq 是指碱的含水溶液。

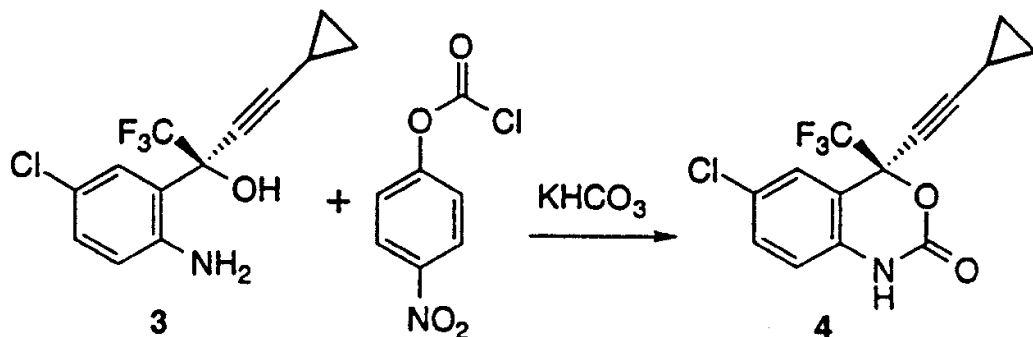
10 用于溶剂的缩写: 乙腈 (ACN)、C1-C6-醇 (醇)、二甲基乙酰胺 (DMAC)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、四氢呋喃 (THF) 和甲苯 (TOL)。此外可以使用上述溶剂的混合物以使反应最佳化。

用于碱的缩写: 氢氧化锂、钠和钾; 碳酸锂、钠和钾; 碳酸氢锂、钠和钾; 烷基锂、钠和钾 (例如正丁基锂); 六甲基二硅氮化锂、钠和钾 (例如 LiHMDS) 和二异丙基氮化锂 (LDA)。

15 如下实施例用于说明本发明, 这些实施例用于举例说明本发明,

而不构成对发明范围的限制。

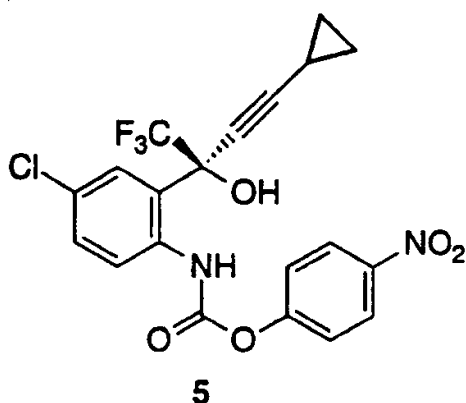
### 实施例 1



	FW	g	mL	mmol	当量
氨基醇 12	289	7.0		24.2	1
4-硝基苯基氯甲酸酯	201.6	5.9		29.3	1.2
碳酸氢钾	100	7.26		72.6	3
碳酸钾	138	10		72.5	3
水			250		
THF			100		
MTBE			100		
乙醇			45		

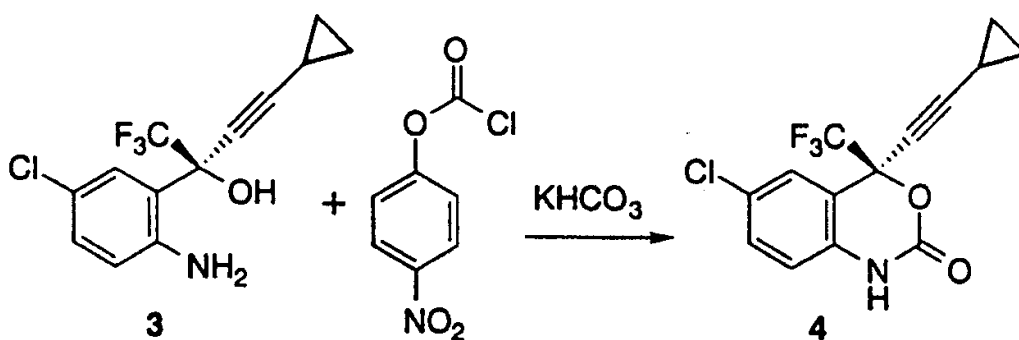
5 向装备有机械搅拌器、氮气管线和热电偶的三颈圆底烧瓶中加入固体氨基醇 3、THF(100ml)和固体碳酸氢钾。将得到的混合物冷却至 5℃，然后一次加入固体 4-硝基苯基氯甲酸酯。反应是放热的。随着该硝基苯基氯甲酸酯的溶解/反应，温度上升了 4℃(最终为 9℃)。混合物在 20-25℃ 搅拌 2 小时。分批取样，用 ACN 和 5% 碳酸氢钠稀释，得到黄色均匀溶液。在 220nm 的 HPLC 分析显示硝基苯酚(43%)、化合物 4(49%)、硝基苯基碳酸酯(7%)和若干低含量(<0.3%)杂质。以这种方式分批取样和稀释对于可重复的数据是重要的。如果分批的取样用 ACN 稀释和用 HPLC 分析，主要的峰是硝基苯基氨基甲酸酯 5。在加入含水碱后转化为化合物 4。

15



通过加入含水碳酸钾(在 150ml 水中的 10g)中上反应, 得到的两相混合物在 25℃ 剧烈搅拌 2 小时。加入 MTBE(100ml), 分层, 有机层用 5% 含水碳酸钾(2x50ml)和水(2x50ml)洗涤。溶剂转换为乙醇或异丙醇(IPA), 由乙醇或 IPA 和水中结晶产物。参见实施例 10 和 11。

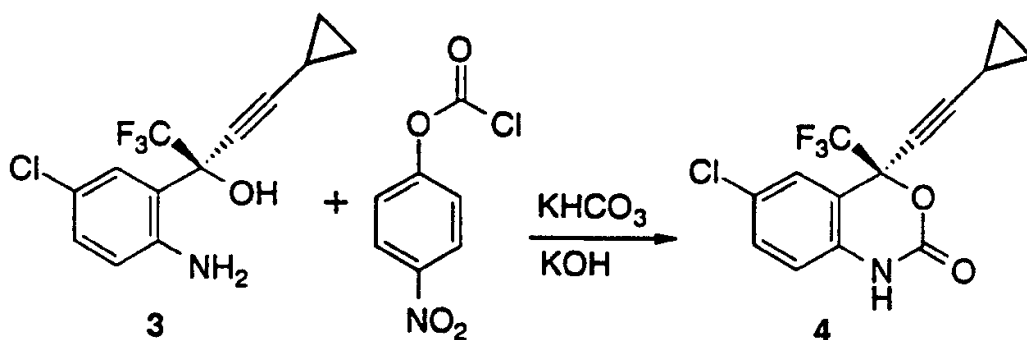
### 实施例 2



	FW	g	mL	mmol	当量
氨基醇 12	289	7.0		24.2	1
4-硝基苯基氯甲酸酯	201.6	5.9		29.3	1.2
碳酸钾	138	20		145.2	6
水			370		
MTBE			100		
乙醇		45			

10 向装备有机械搅拌器、氮气管线和热电偶的三颈圆底烧瓶中加入固体氨基醇 12、MTBE(100ml)和含水碳酸钾(在 120ml 水中的 10g, 3 当量), 在 25℃ 一次加入固体 4-硝基苯基氯甲酸酯。混合物在 20-25



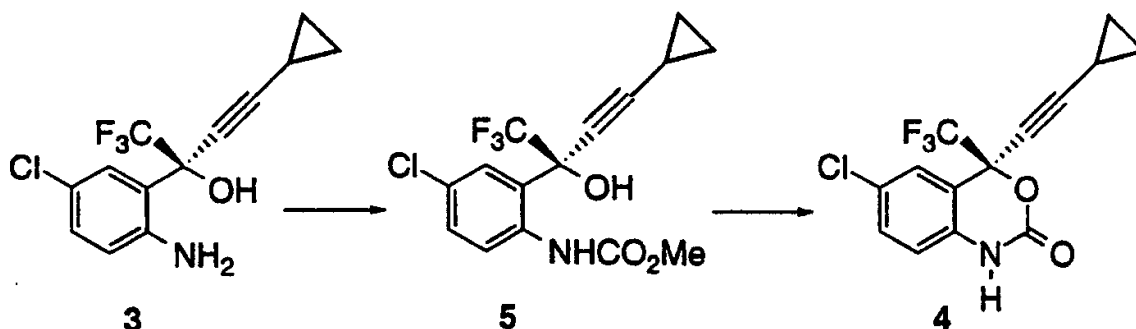


	FW	g	mL	mmol	当量
氨基醇 3	289	100		346	1
4-硝基苯基氯甲酸酯	201.6	73.2		363	1.05
碳酸氢钾	100	45		450	1.3
2N KOH	56		346	692	2.0
水			654		
MTBE			500		

向装备有机械搅拌器、氮气管线和热电偶的三颈圆底烧瓶中加入固体氨基醇 3、MTBE(500ml)和含水碳酸氢钾(在 654ml 水中的 45g), 在 25℃分 4 次加入固体 4-硝基苯基氯甲酸酯。在加入过程中监测溶液 pH, 在反应过程中 pH 维持在 8.5-4, 最终为 8.0。混合物在 20-25℃搅拌 2 小时, 在 20 分钟内加入含水 KOH(2N), 直至水层的 pH 达到 11.0。

分层, 在 MTBE 层中加入 500mL 盐水。加入 0.1N 乙酸直至 pH 为 6-7。分层, 有机层用盐水(500ml)洗涤。此时将混合物的溶剂转换为乙醇/IPA, 并如实施例 10 和 11 中所述结晶。

#### 实施例 5



### 步骤 A: 氨基甲酸酯 5 的制备

	MW	密度	mmol	数量	当量
12	289.7		35.38	10.25g	
碳酸氢钾	100.12		70.76	7.08g	2
ClCO <sub>2</sub> Me	94.50	1.223	70.76	5.46ml	2
MTBE				100ml	
水				100ml	
盐水				100ml	
庚烷				300ml	

在 500ml 3 颈烧瓶中装备顶部搅拌器、温度探针和氮气管线，加入氨基醇 3 (35.38mmol, 10.25ml) 和 MTBE (100ml)，形成浅色浆状物，加入水 (100ml)，然后加入碳酸氢钾 (2 当量, 7.08g)。经注射管加入

5 甲基氯甲酸酯 (2 当量, 5.46ml)，在 20-25℃ 下剧烈搅拌两相混合物。用 HPLC 分析样品直至残留 < 0.5% 氨基醇 3 (约 8.5 小时)，分层，有机层用盐水 (100ml) 洗涤，用硫酸镁干燥。在过滤后，溶剂转换 (50-60℃, 真空) 为总体积为 102ml (10ml/g 起始物料) 的 MTBE-庚烷混合物 (用 <sup>1</sup>H NMR 测量约 5% MTBE (体积))。在溶剂转换过程容易地结晶出甲基

10 氨基甲酸酯 5。浆状物在 20-25℃ 陈化约 30 分钟后，过滤物质。固体用母液洗涤，随后用 1 滤饼体积的庚烷洗涤。以 92% 的收率分离出无水甲基氨基甲酸酯 5 (11.32g)，1-2% 损失在母液中。

### 步骤 B: 环闭合化合物 4 的制备

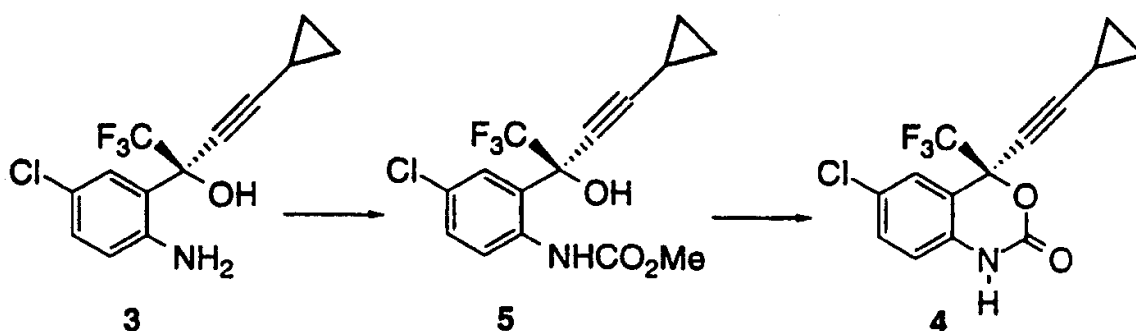
	MW	密度	mmol	数量	当量
5	347.72		32.55	11.32g	
1M LiOtBu			32.55	32.6ml	1
MTBE				170ml	
0.5N HCl				150ml	
盐水				150ml	

在 500ml 3 颈圆底烧瓶中装备顶部搅拌器、温度探针和氮气管线，

15 将甲基氨基甲酸酯 5 (32.55mmol, 11.32g) 溶解在 MTBE (170ml) 中，加入 LiOtBu (1 当量, 32.6ml) 反应混合物立即变成浆状物，浆状物随着时间变稀，在 30 分钟内为透明黄色溶液。反应混合物在 20-25℃ 陈化，

用 HPLC 跟踪反应。在 8 小时后，残留 < 1% 的甲基氯甲酸酯 5。在约 16 小时后，残留少于 0.3% 的甲基氨基甲酸酯。用 0.5N 盐酸 (150ml) 中止反应，分层，有机层用盐水 (150ml) 洗涤，用硫酸镁干燥并过滤。HPLC 分析化合物 4 的收率为 96.0%，该物质在乙醇-水结晶的制备中溶剂转换为乙醇，参见实施例 10 和 11。

### 实施例 6



#### 步骤 A: 氨基甲酸酯 5 的制备

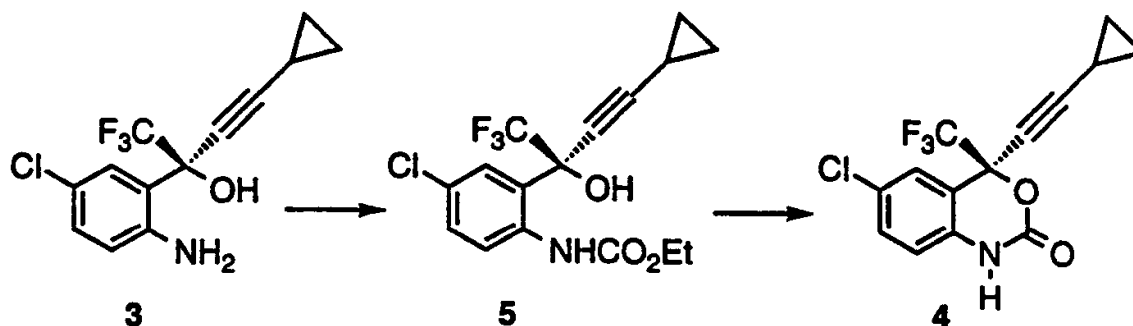
10 根据上述实施例 5 步骤 A 的方法，只是使用甲苯作为溶剂，由甲苯-庚烷混合物中分离氨基甲酸酯。

#### 步骤 B: 环闭合化合物 4 的制备

根据上述实施例 5 步骤 B 的方法，只是使用甲苯作为溶剂，通过由甲苯-庚烷混合物中结晶分离产物 4。

15

### 实施例 7



#### 步骤 A: 氨基甲酸酯 5 的制备

	MW	密度	mmol	数量	当量
3	289.7		35.38	10.25g	
碳酸氢钾	100.12		70.76	7.08g	2
ClCO <sub>2</sub> Et	108.52	1.135	70.76	6.76ml	2
MTBE				100ml	
水				100ml	
盐水				100ml	
庚烷				300ml	

在 500ml 3 颈烧瓶中装备顶部搅拌器、温度探针和氮气管线，加入氨基醇 3 (35.38mmol, 10.25ml) 和 MTBE (100ml)，形成浅色浆状物，加入水 (100ml)，然后加入碳酸氢钾 (2 当量, 7.08g)。经注射管加入乙基氨基甲酸酯 (2 当量, 6.76ml)，在 20-25℃ 下剧烈搅拌两相混合物。用 HPLC 分析样品直至残留 < 2% 氨基醇 3 (约 30 小时)，分层，有机层用盐水 (100ml) 洗涤，用硫酸镁干燥。在过滤后，溶剂转换 (50-60℃，真空) 为总体积为 102ml (10ml/g 起始物料) 的 MTBE-庚烷混合物 (用 <sup>1</sup>H NMR 测量约 5% MTBE (体积))。在溶剂转换过程容易地结晶出甲基氨基甲酸酯 5。浆状物在 20-25℃ 陈化约 30 分钟后，过滤物质。固体用母液洗涤，随后用 1 滤饼体积的庚烷洗涤。以 92% 的收率分离出无水乙基氨基甲酸酯 5 (11.77g)，1-2% 损失在母液中。

#### 步骤 B: 环闭合化合物 4 的制备

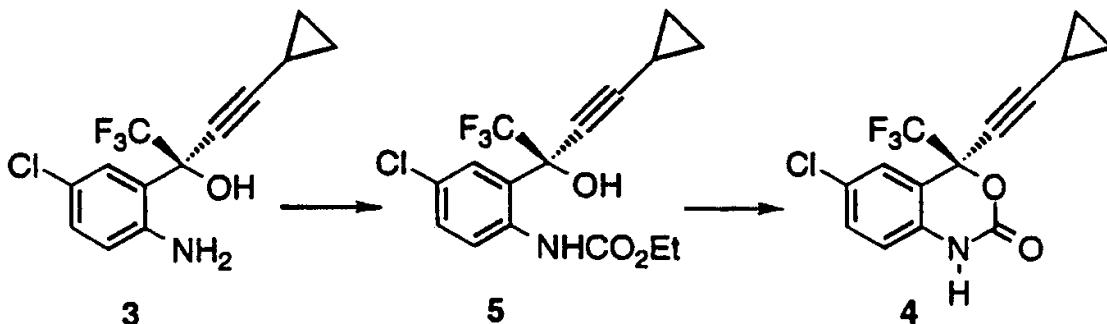
	MW	密度	mmol	数量	当量
5	361.75		32.55	11.77g	
1M LiOtBu			32.55	32.6ml	1
MTBE				170ml	
0.5N HCl				150ml	
盐水				150ml	

在 500ml 3 颈圆底烧瓶中装备顶部搅拌器、温度探针和氮气管线，将乙基氨基甲酸酯 5 (32.55mmol, 11.32g) 溶解在 MTBE (170ml) 中，加入 LiOtBu (1 当量, 32.6ml) 反应混合物立即变成浆状物，浆状物随着时间变稀，在 30 分钟内为透明黄色溶液。反应混合物在 20-25℃ 陈化，

用 HPLC 跟踪反应。在 26 小时后，残留 <1% 的乙基氯甲酸酯 5。用 0.5 盐酸 (150ml) 中止反应，分层，有机层用盐水 (150ml) 洗涤，用硫酸镁干燥并过滤。HPLC 分析化合物 4 的收率为 96.0%，该物质在乙醇-水结晶的制备中溶剂转换为乙醇，参见实施例 10 和 11。

5

### 实施例 8



#### 步骤 A: 氨基甲酸酯 5 的制备

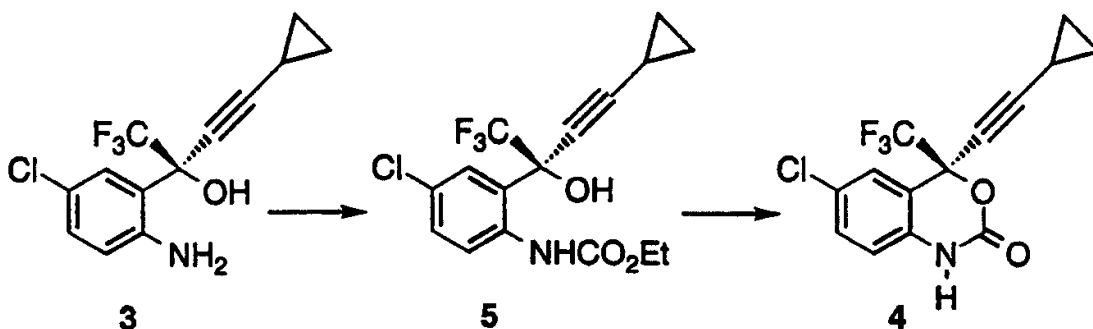
根据上述实施例 7 步骤 A 的方法，只是使用甲苯作为溶剂，由甲苯-庚烷混合物中分离氨基甲酸酯。

#### 步骤 B: 环闭合化合物 4 的制备

根据上述实施例 7 步骤 B 的方法，只是使用甲苯作为溶剂，通过由甲苯-庚烷混合物中结晶分离产物 4。

### 实施例 9

15



#### 步骤 A: 氨基甲酸酯 5 的制备

根据上述实施例 7 步骤 A 的方法。

#### 步骤 B: 环闭合化合物 4 的制备

20

	MW	密度	mmol	数量	当量
15	361.75		32.55	11.77g	
2.5M nBuLi			32.55	13.0ml	1
MTBE				170ml	
pH7 缓冲溶液				150ml	
盐水				150ml	

在 500ml 3 颈圆底烧瓶中装备顶部搅拌器、温度探针和氮气管线，将乙基氨基甲酸酯 5 (32.55mmol, 11.32g) 溶解在 MTBE (170ml) 中，加入 nBuLi (1 当量, 13.0ml)，反应混合物在 20-25℃ 陈化，用 HPLC 跟踪反应。在 30 小时后，残留 <1% 的乙基氨基甲酸酯 5。用 pH7 的缓冲溶液 (150ml) 中止反应，分层，有机层用盐水 (150ml) 洗涤，用硫酸镁干燥并过滤。HPLC 分析化合物 4 的收率为 96.0%，该物质在乙醇-水结晶的制备中溶剂转换为乙醇，参见实施例 10 和 11。

#### 实施例 10

##### 控制的反溶剂添加结晶方法

10 将 400g DMP-266 粗物料溶解在 2.400L 乙醇中，过滤溶液以除了外来的物质。在 30-60 分钟内在溶液中加入 2.088L 去离子 (DI) 水。在溶液中加入 20g DMP-266 晶种，晶种层陈化 1 小时，优选使用 Intermig 搅拌器混合浆状物。如果需要 (存在太长结晶或稠浆状物)，湿磨浆状物 15-约 60 秒。在 4-6 小时内加入 1.512L DI 水，如果需要  
15 (存在太长结晶或稠浆状物)，在加入过程中湿磨浆状物 15-约 60 秒。将浆状物陈化 1-3 小时，然后冷却至 10℃ 3 小时。将浆状物陈化 2-16 小时直至在上清液中产物的浓度保持恒定。过滤浆状物以分离结晶湿滤饼。湿滤饼用 1-2 床层体积的在水中的 40% 乙醇洗涤，然后用 2L DI 水洗涤两次，在 50℃ 的真空下干燥湿滤饼。

20

#### 实施例 11

##### 半连续尾料结晶过程

将 400g DMP-266 粗物料溶解在 2.400L 乙醇中，通过将 20g 在 0.3L 的 40% (v/v) 乙醇水产生尾料浆状物。在 6 小时内将溶解的料和 3.6L DI 水同时加入尾料浆状物中以保持在结晶器中恒定的溶剂组成。在结晶过程中优选使用 Intermig 搅拌器，在添加过程中如果结晶长度变得  
25 过长或浆状物变得太稠，则湿磨浆状物。将浆状物陈化 1-3 小时，然

后冷却至 10℃ 3 小时。将浆状物陈化 2-16 小时直至在上清液中产物的浓度保持恒定。过滤浆状物以分离结晶湿滤饼。湿滤饼用 1-2 床层体积的 40% 乙醇水洗涤，然后用 2L DI 水洗涤两次，在 50℃ 的真空下干燥湿滤饼。

5