



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043618 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099106345

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 04 日

(51)Int. Cl. :

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/10

美國

61/158,798

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司(法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：古矢力三 FURUYA, RIKIZOU (JP)；小澤宏樹 OZAWA, HIROKI (JP)；豐福英次 TOYOFUKU, EIJI (JP)；日下真一 KUSAKA, SHINICHI (JP)；岩村寬 IWAMURA, HIROSHI (JP)；酒井大貴 SAKAI, DAIKI (JP)；中山和樹 NAKAYAMA, KAZUKI (JP)；渡邊和俊 WATANABE, KAZUTOSHI (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 33 頁

(54)名稱

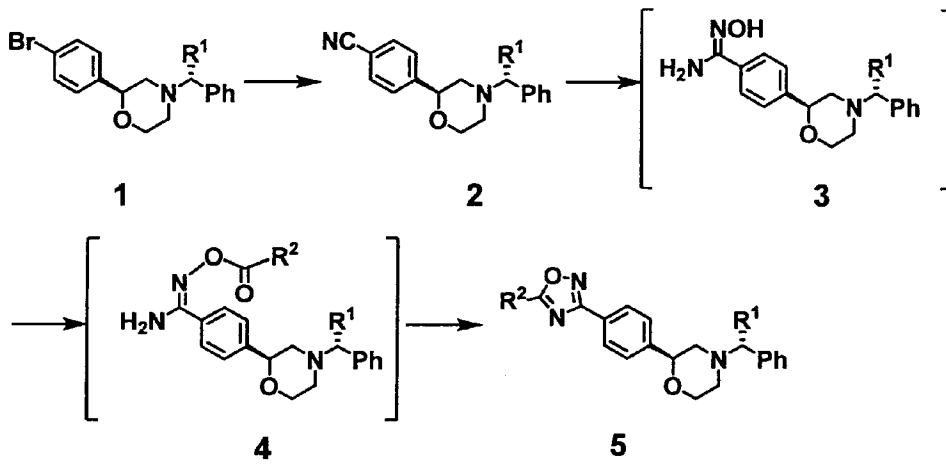
用於合成藥劑的中間化合物及彼之製法

INTERMEDIATE COMPOUND FOR SYNTHESIZING PHARMACEUTICAL AGENT AND PRODUCTION METHOD THEREOF

(57)摘要

本發明提出一種可作為合成藥劑之中間物的光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉之製法，且該方法包括下列步驟 1)至 4)：1)於 110°C 至 140°C 之溫度在反應混合物中令溴苯基嗎啉與六氟鐵(II)酸鹽或其水合物反應，以產生氟基苯嗎啉，其中該反應混合物包含 Na₂CO₃、有機磷化合物，及在單一極性非質子性溶劑或極性非質子性溶劑與其他極性非質子性溶劑或烴溶劑之組合物中的鈀觸媒；2)於 10°C 至 40°C 之溫度在非質子性極性溶劑中令該氟基苯嗎啉與羥胺或羥胺鹽酸鹽反應，以產生羥胺衍生物；3)令該羥胺衍生物與選自脂族醯鹵、芳族醯鹵、脂族酸酐及芳族酸酐所組成群組之醯化試劑反應；及 4)將步驟 3)之後所獲得之混合物保持在 60°C 至 140°C 之溫度，以產生 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉。

式 1~5





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201043618 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：099106345

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 04 日

(51)Int. Cl. :

C07D413/04 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/10

美國

61/158,798

(71)申請人：賽諾菲 安萬特公司(法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：古矢力三 FURUYA, RIKIZOU (JP)；小澤宏樹 OZAWA, HIROKI (JP)；豐福英次 TOYOFUKU, EIJI (JP)；日下真一 KUSAKA, SHINICHI (JP)；岩村寬 IWAMURA, HIROSHI (JP)；酒井大貴 SAKAI, DAIKI (JP)；中山和樹 NAKAYAMA, KAZUKI (JP)；渡邊和俊 WATANABE, KAZUTOSHI (JP)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 33 頁

(54)名稱

用於合成藥劑的中間化合物及彼之製法

INTERMEDIATE COMPOUND FOR SYNTHESIZING PHARMACEUTICAL AGENT AND PRODUCTION METHOD THEREOF

(57)摘要

本發明提出一種可作為合成藥劑之中間物的光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉之製法，且該方法包括下列步驟 1)至 4)：1)於 110°C 至 140°C 之溫度在反應混合物中令溴苯基嗎啉與六氟鐵(II)酸鹽或其水合物反應，以產生氟基苯嗎啉，其中該反應混合物包含 Na₂CO₃、有機磷化合物，及在單一極性非質子性溶劑或極性非質子性溶劑與其他極性非質子性溶劑或烴溶劑之組合物中的鈀觸媒；2)於 10°C 至 40°C 之溫度在非質子性極性溶劑中令該氟基苯嗎啉與羥胺或羥胺鹽酸鹽反應，以產生羥胺衍生物；3)令該羥胺衍生物與選自脂族醯鹵、芳族醯鹵、脂族酸酐及芳族酸酐所組成群組之醯化試劑反應；及 4)將步驟 3)之後所獲得之混合物保持在 60°C 至 140°C 之溫度，以產生 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉。

六、發明說明：

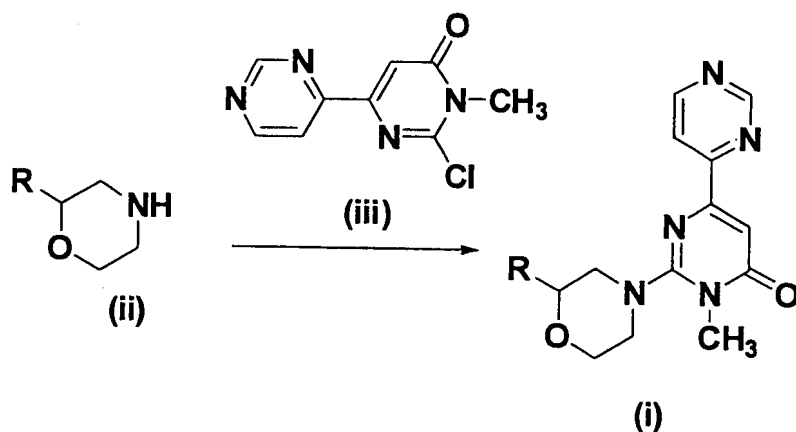
【發明所屬之技術領域】

本發明有關光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉之製造方法以及由該製造方法所獲得之新穎化合物。根據本發明製造之化合物可作為合成藥劑之中間物。

【先前技術】

諸如下式 (i) 所表示之 2-(2-芳基嗎啉-4-基)-1-甲基-1H-[4,4']聯嘧啶-6-酮之化合物具有 τ 蛋白激酶 1 抑制作用，且可用作阿滋海默氏症等之治療藥物，如 WO2009/035162 所揭示。該專利文件亦揭示式 (i) 所表示之化合物係從式 (iii) 所表示之化合物與式 (ii) 所表示之嗎啉化合物作為起始物而製造。

流程圖 1



(流程圖 1 中，R 表示可被取代之苯環。)

因此，式 (ii) 所表示之嗎啉化合物可用作合成藥劑的中間物。

式 (ii) 所表示化合物其中之一—2-(4-(5-甲基噁二唑基)苯基)嗎啉—的製造方法係揭示於 WO2009/035162 與 WO2008/078837。該方法包括反應 2-(4-溴苯基)嗎啉以製造 2-(4-甲醯苯基)嗎啉，及反應 2-(4-甲醯苯基)嗎啉以製造 2-(4-氰苯基)嗎啉。然而，由於該等文件中所述之經由甲醯苯基嗎啉合成氰苯基嗎啉的反應係在超低溫下進行，故該反應被視為不適於工業規模製造。

WO99/02525 揭示噁二唑基苯基-噁唑啉酮之製造方法，其中噁二唑基苯基化合物可藉由氰苯基化合物與有機酸酐之環形成反應而獲得。在上述反應之前，將胺苯基-噁唑啉酮經由重氮苯基-噁唑啉酮轉化成氰苯基化合物。然而，包括形成重氮化合物之上述方法被視為不適於作為工業製造。此外，WO99/02525 中並未描述具有經氰基取代的芳基作為取代基之光學活性嗎啉的製造方法。

Chem. Commun., 2004, 1388-1389 與 US2006/0106223 揭示使用六氰鐵(II)酸鉀製造經取代的苯甲腈之製造方法。然而，無一參考資料揭示有關反應成結構中含有嗎啉單元之化合物的結果。

引文列表

專利文獻

WO2009/035162

WO2008/078837

WO99/02525

US2006/0106223

非專利文獻

Chem. Commun., 2004, 1388-1389。

【發明內容】

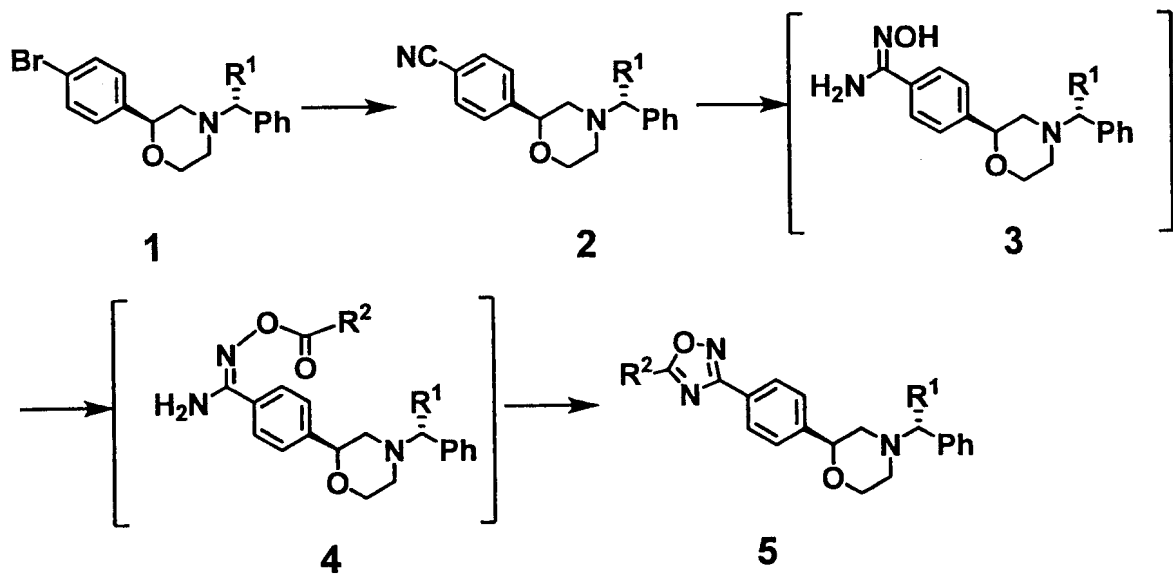
技術問題

因此，本發明目的係提出新穎且有效率之光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉的製造方法，及藉此獲得之新穎化合物。

解決方案

本發明之發明人已進行徹底研究試圖解決上述問題，且發現經由光學活性 2-(4-溴苯基)嗎啉製造光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉之有效率的製造方法，因此完成本發明。

因此，本發明提出一種以式 5 表示之光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉的製法，其包括下列步驟 1) 至 4)：



其中 R^1 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基， R^2 表示 C_1-C_6 烷基、經取代的 C_1-C_6 烷基、或芳基，

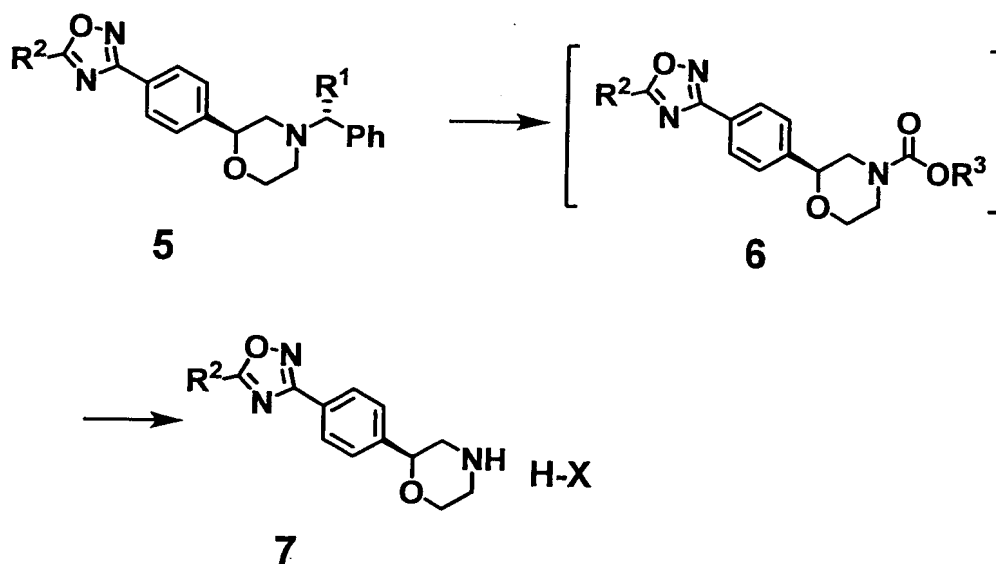
1) 於 110°C 至 140°C 之溫度在反應混合物中令式 1 所表示之化合物與六氰鐵(II)酸鹼金屬鹽或其水合物(諸如 $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) 反應，以產生式 2 所表示之化合物，其中該反應混合物包含 Na_2CO_3 、有機磷化合物(選自由 2-二環己磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯、1,1'-雙(二苯磷基)二茂鐵、三(鄰甲苯基)磷、及 1,3-雙(二苯磷基)丙烷所組成之群組)及鈀觸媒(例如， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) 在極性非質子性溶劑(選自 N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N,N-二甲基甲醯胺、及四氫呋喃所組成之群組)或極性非質子性溶劑與其他極性非質子性溶劑或烴溶劑之組合(例如 N,N-二甲基乙醯胺-甲苯)中，

2) 於 10°C 至 40°C 之溫度在非質子性極性溶劑中令式 2 所表示之化合物與羥胺或羥胺鹽酸鹽反應，以產生式 3 所表示之化合物，

3) 令該式 3 所表示之化合物與選自脂族醯鹵、芳族醯鹵、脂族酸酐及芳族酸酐所組成群組之醯化試劑反應，較佳係形成式 4 所表示之化合物，以及

4) 將於步驟 3) 後獲得之混合物保持在 60°C 至 140°C 之溫度，較佳係在 60°C 至 140°C 之溫度反應式 4 所表示之化合物，以形成式 5 所表示之化合物。

本發明進一步提出一種以式 7 表示之光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉的製法，其包括下列步驟 5) 與 6)：



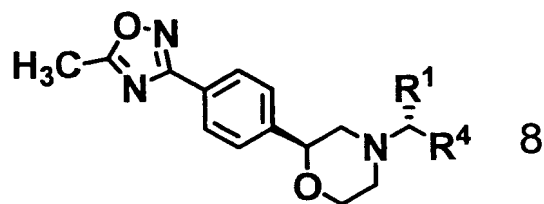
其中 R^1 表示氫原子或 C_1 - C_6 烷基； R^2 表示 C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、或 5 員或 6 員雜芳基； R^3 表示苯基、苯甲基，或苄甲基； H-X 表示有機酸，

5) 在溶劑中令式 5 所表示之化合物與選自氯甲酸苯酯、氯甲酸苯甲酯、及苄甲氧基羰基氯所組成群組的氯甲酸酯反應，以產生式 6 所表示之化合物，以及

6) 對式 6 所表示之化合物進行水解或胺解，且在極

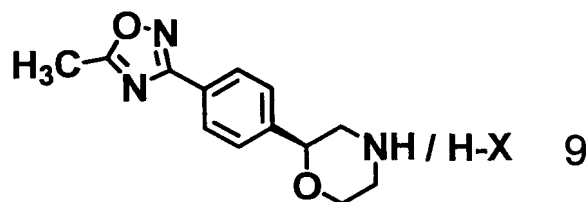
性溶劑中令所形成之未受保護的 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉與有機酸反應，以產生式 7 所表示之化合物。

本發明另外提出一種式 8 所表示之光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉：



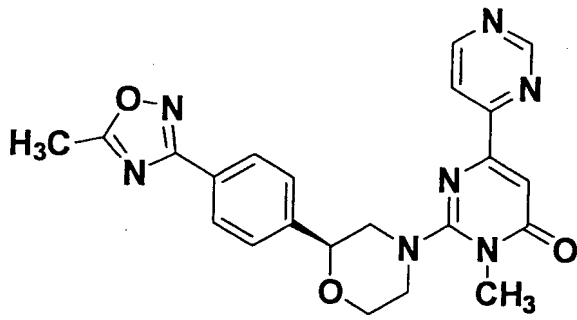
其中 R^1 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基； R^4 表示隨意地具有取代基之 C_1-C_6 烷基或芳基。

本發明亦提出一種式 9 所表示之光學活性化合物：



其中 H-X 表示 C_1-C_5 烷基羧酸、 C_1-C_5 烷基磺酸、芳基羧酸、或芳基磺酸。

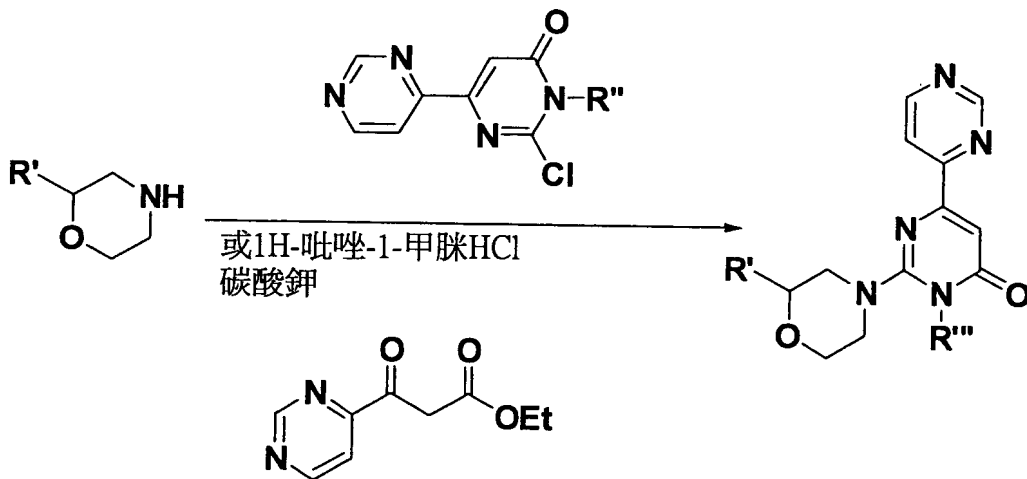
本發明另外提出一種光學活性化合物 (I) 之製造方法，該方法包括根據上述方法任一者製造中間物的步驟，較佳係依序包括上述步驟 1) 至 6) 之製造中間物的步驟。



化合物 (1)

發明之有利效果

藉由本發明方法獲得之光學活性嗎啉化合物可用作合成 2-(2-芳基嗎啉-4-基)-1-(R'')-1H-[4,4']聯嘧啶-6-酮的起始材料，該 2-(2-芳基嗎啉-4-基)-1-(R'')-1H-[4,4']聯嘧啶-6-酮可用作阿滋海默氏症等之治療藥物，其如以下化學式所示。此外，本發明方法提供良好之產物產率，且具有工業優點。



(在上述流程圖中，R'表示 4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基，R''表示 C₁-C₁₂ 烷基，R'''表示氫原子、或 C₁-C₁₂ 烷基。)

具體實例之說明

下文將詳細解釋本發明。

本說明書中，鹵素原子可為氯、溴、碘、或氟原子。

本說明書中， C_1-C_6 烷基可為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。 C_1-C_6 烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等。

本說明書中，該經取代的 C_1-C_6 烷基可為具有 1 至 3 個取代基之 C_1-C_6 烷基，該等取代基選自鹵素（氯、溴、碘、氟）原子、羥基、硝基、胺基、氰基、 C_1-C_6 烷基、及 C_1-C_6 烷氧基。該經取代的 C_1-C_6 烷基之實例包括氯甲基、甲氧基甲基等。

本說明書中，芳基可為具有 6 至 10 個碳原子之芳基。芳基之實例包括苯基、萘基等。

本說明書中，六氰鐵（II）酸鹼金屬鹽較佳為以 $M_n[Fe(CN)_6]$ 表示之六氰鐵（II）酸鈉鹽或鉀鹽，其中 M 表示 Na 或 K，且 n 表示 3 或 4。該六氰鐵（II）酸鹽之實例包括 $K_4[Fe(CN)_6]$ 、 $Na_4[Fe(CN)_6]$ 及 $K_3[Fe(CN)_6]$ 。亦可使用六氰鐵（II）酸鹽之水合物，諸如 $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ 或 $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 10H_2O$ 。

本說明書中，有機磷化合物可為含有碳-磷鍵之化合物。有機磷化合物之實例包括 2-二環己膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵、三（鄰甲苯基）膦、及 1,3-雙（二苯膦基）丙烷。

本說明書中，鈮觸媒可為鈮鹽。鈮觸媒之實例包括二

乙酸鈮、二氯化鈮、三（二亞苯甲基酮）二鈮等。

本說明書中，極性溶劑可為溶劑分子中具有電偏壓之溶劑。當可局部察覺溶劑之極矩時，可將總偶極矩（溶劑中分子之偶極矩總和）為零的溶劑包括在極性溶劑定義中。此種溶劑之實例包括水與乙醇。

本說明書中，極性非質子性溶劑係與極性溶劑分擔離子溶解力但缺乏酸性氫之溶劑。極性非質子性溶劑通常具有高介電常數與高極性。極性非質子性溶劑之實例包括二甲亞砷、二甲基甲醯胺、二噁烷、六甲基磷酸三醯胺、四氫呋喃、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮等。

本說明書中，烴溶劑係由室溫下為液態之烴組成的溶劑。烴溶劑之實例包括苯、煤油、二甲苯、及其他石油衍生物。

本說明書中，醚含有通式醚基（連接至兩個烷基或芳基之氧原子）。醚之實例包括二乙醚、環戊基甲醚、四氫呋喃、及第三丁基甲醚。

本說明書中，羥胺或其無機鹽可為諸如於水中之羥胺自由鹼、羥胺鹽酸鹽、羥胺硫的鹽之化合物。

本說明書中，醯化試劑可為兩種常見醯化劑—醯鹵酸與酞—其中之一，此等醯化劑各以通式 RCO-X 表示，其中 X 在醯鹵中表示鹵素原子，而在酸酞中表示 OCOR 。醯化試劑之實例包括乙醯氯或乙醯溴、丙醯氯或丙醯溴、苯甲醯氯或苯甲醯溴、己二醯氯或己二醯溴、丙烯醯氯或丙烯醯溴、2-溴異丁醯氯或 2-溴異丁醯溴、乙酸酞、苯甲酸酞

等。

醯鹵係含有鹵羰基之有機物質的一大類其中之一，其係以通式 RCO-X 表示，其中 X 表示鹵素原子（氟、氯、溴、及碘）且 R 表示選自脂族基、脂環基、芳族基、氫原子等所組成之群組的基團。醯鹵與芳醯鹵等辭分別指脂族或芳族衍生物。醯鹵可藉由在 PCl_5 、 PCl_3 或 SOCl_2 之存在下加熱而以氯原子置換羧酸的 $-\text{OH}$ 基所製備。當羧酸（ $\text{X}=\text{OH}$ ）係藉由強酸觸媒觸媒質子化，如在醇之直接酯化時，其本身可作為醯化劑。由於醯氯較容易製備、較安定且較便宜，故其為最重要的醯鹵。

酸酐為具有兩個鍵結於同一氧原子之醯基的有機化合物。最常見情況為醯基係從同一個羧酸衍生，此酸酐之通式為 $(\text{RCO})_2\text{O}$ 。已習知混合（或不對稱）酸酐，諸如乙酸甲酸酐。酸酐之一或二個醯基亦可從磺酸或磷酸衍生。

本說明書中，氯甲酸酯可為氯甲酸之芳酯或烷酯。氯甲酸酯之實例包括氯甲酸苯酯、氯甲酸苯甲酯、苄甲氧基羰基氯等。

本說明書中，有機酸為具有酸性之有機化合物。最常見之有機酸類為羧酸、及含有 $-\text{SO}_3\text{H}$ 基之磺酸。

本說明書中，磺酸通常係指具有通式 $\text{R-SO}_3\text{H}$ 的有機酸類，其中 R 通常表示烴基或芳基。磺酸之實例包括甲磺酸、對甲苯磺酸等。

此外，上述芳基的環上隨意地具有 1 至 3 個取代基，該等取代基係選自鹵素（氯、溴、碘、氟）原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$

烷基（例如，具有 1 至 6 個碳原子之烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二丁基、第三丁基等）、 C_1-C_6 烷氧基（例如，具有 1 至 6 個碳原子之烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基等）、羥基、硝基、胺基、氰基、及胺基烷氧基（經一級、二級、或環狀胺基取代之烷氧基）、及 5 員或 6 員雜芳基。

在步驟 1 中之式 1 所表示之化合物與六氰鐵（II）酸鹼金屬鹽或其水合物的反應中，反應溫度可為 110°C 至 140°C ，較佳為 120°C 至 130°C ，更佳為約 125°C 。令溴苯基嗎啉化合物與六氰鐵（II）酸鹼金屬鹽或其水合物在包含 Na_2CO_3 、有機磷化合物與鈀觸媒之反應混合物中反應，可在對工業製造而言較佳之溫度下製造氰苯基嗎啉。該反應可進行 1-48 小時，較佳為 3-16 小時。

在步驟 2 中之式 2 所表示之化合物與羥胺或羥胺鹽酸鹽的反應中，反應溫度可為 10°C 至 40°C ，較佳為 20°C 至 30°C ，更佳為室溫。該反應可進行 1-48 小時，較佳為 12-36 小時，更佳為約一天。該反應可在適當溶劑（諸如醇、醚或其混合物）中進行，以攪拌進行為佳。

步驟 3 中之式 3 所表示之化合物與醯化試劑的反應中，反應溫度無特定限制，且可為約室溫。該反應可進行 0.5 小時至 5 天，較佳為 1 小時至 4 天。該反應可在適當溶劑（諸如醯胺、醚、烴或其混合物）中進行，以攪拌進行為佳。

在步驟 4 中之式 4 所表示之化合物的反應中，反應溫度可為 60℃ 至 140℃，較佳為 80℃ 至 120℃，更佳為 90℃ 至 115℃。可將步驟 3 之反應後的未經任何純化與處理之反應混合物保持在上述溫度。該反應可進行 1-15 小時，較佳為 3-10 小時。

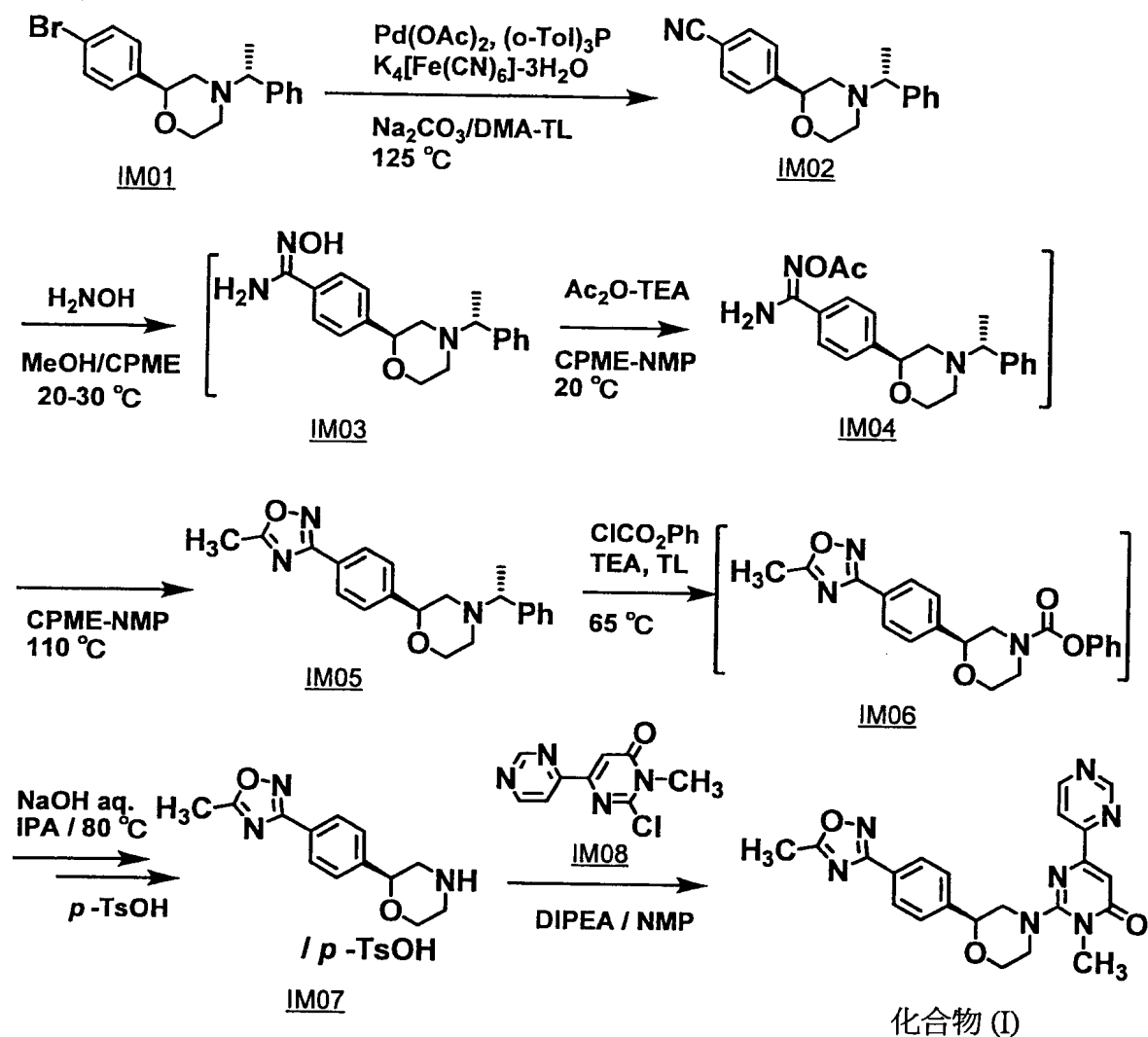
【實施方式】

實施例

茲參考實施例更具體解釋本發明。然而，本發明範圍不侷限於下列實施例。

化合物 I 可從下示之流程圖 2 途徑製造。

流程圖 2



縮寫：

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ：乙酸鈣(II)； $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ ：三(鄰甲苯甲醯基)膦；

$p\text{-TsOH}$ ：對甲苯磺酸； DMA ：N,N-二甲基甲醯胺；
 TL ：甲苯； CPME ：環戊基甲醚； NMP ：N-甲基吡咯啉酮；
 TEA ：三乙胺； IPA ：異丙醇； DIPEA ：二異丙基乙胺

參考實例 1：2-氯-1-甲基-1H-[4,4']聯嘧啶-6-酮(

IM08)

將 2-巯基-1-甲基-1H-[4,4']聯嘧啶-6-酮 (8.8 g, 40 mmol) 於二甲基甲醯胺 (30 ml) 與 1,2-二氯乙烷 (30 ml) 中之懸浮液加入磷醯氯 (11.2 ml, 120 mmol) , 且在 65°C 攪拌該混合物 50 分鐘。將該溶液倒入冰冷之二氯甲烷 (300 ml) , 且於混合物中添加水, 並劇烈攪拌 5 分鐘。將碳酸鈉水溶液 (25.4 g, 240 mmol, 於水 (100 ml) 中) 加入該混合物, 且使用飽和碳酸氫鈉水溶液將 pH 調整至 8。然後將次氯酸鈉水溶液 (5% 水溶液, 120 ml) 加入該混合物中。以矽藻土過濾該混合物之後, 分離有機層, 且以二氯甲烷萃取水層兩次。混合該等有機層、以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗, 且在硫酸鈉上予以乾燥。在減壓下移除溶劑, 藉由矽膠柱層析術純化殘留物 (洗提液: 乙酸乙酯/己烷 = 1/1) 且以二乙醚清洗之, 形成淺黃色固體之 2-氯-1-甲基-1H-[4,4']聯嘧啶-6-酮 (2.2 g, 62%, 純度 98.7%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.74 (3H, s), 7.58 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 8.92 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 9.31 (1H, d, $J=1.1$ Hz)

光學活性 2- (4-溴苯基) 嗎啉 (IM01) 可經由光學活性 2-乙醇胺化合物製備, 如 WO2007/011065 所述。 (S) -2- (4-溴苯基) -4- (R) -1-苯乙基) 嗎啉 (IM01) 之合成亦可藉由以下製程製備。

實施例 1：(S) - ((R) -1-苯乙基胺基) -1-(4-溴苯基) 乙醇之合成

(1) 於 0-10°C，將 400 g 之 (+) -B-氯二異松莖烯硼烷 ((+) -B-chlorodiisopinocampheylborane ; DIP-chloride, 1.25 mol) 於 THF (400 mL) 中之溶液加入 4-溴苯甲醯溴 (278 g, 1 mol) 於 THF (2000 mL) 之溶液中。攪拌 2 小時之後，使該溶液加溫至室溫，且濃縮該混合物，並在 5-10°C 添加 TBME (1 L) 與 160 g 之二乙醇胺。攪拌 1 小時之後，過濾該反應混合物且以正庚烷 (1 L) 與 TBME (1 L) 萃取該濾液。於合併的混合物中添加水 (200 mL) 與 8N-NaOH (200 mL)，且攪拌該形成之混合物 2 小時，添加 8N-NaOH (50 mL)，且攪拌 4 小時。收集有機層，以水 (400 mL) 清洗之並予以濃縮。將 (R) -1-苯乙胺 (180 ml, 1.41 mol) 加入混合物，且將形成之混合物加溫至 130°C 並攪拌 3 小時。將混合物冷卻至 50°C，且添加正庚烷 (500 mL)。將該混合物保持 12 小時，且添加正庚烷 (500 mL)。將該混合物加溫至 80°C，然後冷卻至 5°C。藉由過濾作用收集沉澱物，以正庚烷 (150 mL) 清洗並予以乾燥，形成白色固體之 (S) - ((R) -1-苯乙基胺基) -1-(4-溴苯基) 乙醇 (195.5 g) (3 個步驟之產率為 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, m), 2.50 (1H, m), 2.78 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.68 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.43 (1H

, m)。

(2) 藉由 WO2008/078837 中描述之製程合成 (S) - 2- (4-溴苯基) -4- (R) -1-苯乙基) 嗎啉。

實施例 2: 4- ((S) -4- ((R) -1-苯乙基) 嗎啉 -2-基) 苯甲腈 (IM02) 之合成

於室溫下，將 1.30 g 之 Pd(OAc)₂ (5.78 mmol) 與 1.76 g 之 P(o-tolyl)₃ (5.78 mmol) 於 DMA (200 mL) 中之溶液加入 100 g 之 (S) -2- (4-溴苯基) -4- (R) -1-苯乙基) 嗎啉 (IM01, 288.8 mmol)、48.8 g 之六氰鐵(II) 酸鉀 (115.52 mmol)、30.6 g 之 Na₂CO₃ (288.8 mmol) 於甲苯 (200 mL) 與 DMA (200 mL) 中之懸浮液中。將該懸浮液加溫至 125°C 且攪拌 4 小時。混合物冷卻之後，過濾該反應混合物且以甲苯清洗之 (200 mL × 2)。以 400 mL 水清洗該濾液，以 200 mL 之甲苯萃取水層，且以 200 mL 之水清洗合併的有機層。將有機層蒸發並添加 600 mL 之異丙醇，且將形成之混合物濃縮至 300 mL。添加 900 mL 之異丙醇後，於 60°C 在混合物中添加 10 g 之活性炭且以矽藻土過濾之。以 200 mL 之異丙醇清洗該濾液，蒸發至約 500 mL，且添加 500 mL 之 H₂O。將形成之漿體過濾且以 200 mL 之異丙醇/H₂O (1/1) 清洗之，於 60°C 予以乾燥，形成白色固體之 4- ((S) -4- ((R) -1-苯乙基) 嗎啉 -2-基) 苯甲腈 (IM02, 73.20 g) (產率 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, m), 2.02 (1H, m), 2.14 (1H, m), 2.65 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.65 (1H, m), 7.15-7.40 (5H, m), 7.47 (2H, m), 7.56 (2H, m)。

實施例 3: (S)-2-(4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-4-((R)-1-苯乙基)嗎啉 (IM05) 之合成

在室溫下，將脛胺 (5.65 g, 50%水溶液, 85.5 mmol) 加入 10 g 之 4-((S)-4-((R)-1-苯乙基)嗎啉-2-基)苯甲脒 (34.2 mmol) 於環戊基甲醚 (30 mL) 與甲醇 (50 mL) 中之溶液中，且將形成之混合物攪拌 1 天。在該混合物中添加環戊基甲醚 (70 mL) 與 10% NaCl 溶液 (於水中)。於形成之有機層中添加 N-甲基吡咯啉酮 (20 mL)。將溶劑蒸發，獲得 180 mL 之殘留溶液。在該溶液中添加環戊基甲醚 (50 mL) 且蒸發至 130 mL，形成 N'-脛基-4-((S)-4-((R)-1-苯乙基)嗎啉-2-基)苯甲脒 (IM03)。將該化合物一部分分離出且描述其特徵。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.01 (1H, br), 7.61 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.35-7.16 (5H, m), 4.86 (2H, br), 4.64 (1H, dd, $J=10.0, 2.4$ Hz), 3.93 (1H, ddd, $J=11.4, 1.5, 1.5$ Hz), 3.75 (1H, ddd, $J=11.5, 11.4, 2.4$ Hz), 3.37 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.12 (1H, m), 2.61 (1H, m)

) , 2.14 (1H , ddd , J=11.5 , 11.0 , 1.5 Hz) , 2.07 (1H , ddd , J=11.0 , 2.4 , 1.5 Hz) , 1.37 (3H , d , J=6.6 Hz) 。

在室溫下，將三乙胺 (4.16 g , 41.04 mmol) 與 Ac₂O (3.84 g , 37.62 mmol) 加入上述溶液。攪拌 3 天之後，獲得 IM04，且將該混合物加溫至 100°C 並攪拌 7 小時。將 KHCO₃ 水溶液 (10% , 80 mL) 加入該混合物，並萃取有機層。以 50 mL 之水清洗混合物，並將有機層蒸發至約一半體積。添加正庚烷 (80 mL)，且將該混合物冷卻至 3°C。過濾該沉澱物，以正庚烷清洗且予以乾燥，形成白色固體之 2- (4- (5-甲基 -1,2,4-噁二唑 -3-基) 苯基) -4- ((R) -1-苯乙基) 嗎啉 (IM05 , 10.50 g , 87.9%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H , m) , 2.12 (2H , m) , 2.62 (1H , m) , 2.63 (3H , s) , 3.08 (1H , m) , 3.14 (1H , m) , 3.37 (1H , m) , 3.77 (1H , m) , 3.93 (1H , m) , 4.66 (1H , m) , 7.28 (4H , m) , 7.49 (2H , m) , 8.04 (2H , m) 。

實施例 4 : (S) -2- (4- (5-甲基 -1,2,4-噁二唑 -3-基) 苯基) 嗎啉對甲苯磺酸鹽之合成

於 68-69°C，將氫甲酸苯酯 (8.96 g , 57.236 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液加入 (S) -2- (4- (5-甲基 -1,2,4-噁二唑 -3-基) 苯基) -4- ((R) -1-苯乙基) 嗎啉 (IM05 , 10.0 g , 28.618 mmol) 於 THF (50 mL) 中之溶液

。攪拌該混合物 3.5 小時，且將於 THF (10 mL) 中之三乙胺 (0.80 ml, 5.724 mmol) 加入該混合物。攪拌 1 小時之後，將該混合物冷卻與濃縮。將異丙醇 (100 mL) 加入該混合物，並藉由蒸發作用將體積調整至 30 mL，形成於異丙醇中之 IM06。將該化合物一部分分離出且描述其特徵。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.08 (2H, d, $J=8.2$ Hz) , 7.53 (2H, d, $J=7.6$ Hz) , 7.38 (2H, dd, $J=8.2$, 7.6 Hz) , 7.22 (1H, dd, 7.6 Hz) , 7.14 (2H, d, $J=7.6$ Hz) , 4.61 (1H, dd, $J=10.7$, 2.7 Hz) , 4.32 (1H, br) , 4.20 (1H, m) , 4.15 (1H, dd, $J=11.7$, 2.2 Hz) , 3.83 (1H, ddd, $J=12.0$, 11.7, 2.7 Hz) , 3.35-2.94 (2H, m) , 2.66 (3H, s) 。

將 25% NaOH 水溶液 (28.5 mL) 與水 (28.5 mL) 加入 IM06 溶液，且將混合物加溫至 80°C 並攪拌 3 小時。將形成之有機層分離，並以乙酸異丙酯 (50 mL) 萃取之。將合併的有機層蒸發，且將乙酸異丙酯 (70 mL) 加入殘留物。以於水 (10 mL) 中之 8N-NaOH 與水 (40 mL) 的混合溶液清洗該溶液，以乙酸異丙酯 (50 mL) 萃取水層。將合併的有機層蒸發，且將乙酸異丙酯 (70 mL) 加入殘留物。添加於 THF (25 mL) 中之對甲苯磺酸 (5.44 g, 28.62 mmol)，將混合物加溫至 45°C，使該混合物熟化 1 小時，將之冷卻至室溫且予以過濾。以乙酸異丙酯 (30 mL) 清洗該濾液並予以乾燥，形成白色固體之 (S) -2- (

4- (5-甲基 -1,2,4-噁二唑 -3-基) 苯基) 嗎啉對甲苯磺酸鹽
(IM07, 11.41 g, 95.6 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s) , 2.65 (3H, s) , 3.08 (1H, m) , 2.63 (3H, s) , 3.08 (4H, m) , 3.37 (4H, m) , 3.50 (1H, m) , 4.00 (1H, m) , 4.25 (1H, m) , 7.23 (1H, m) , 7.55 (1H, m) , 7.71 (1H, m) , 8.06 (1H, m) 。

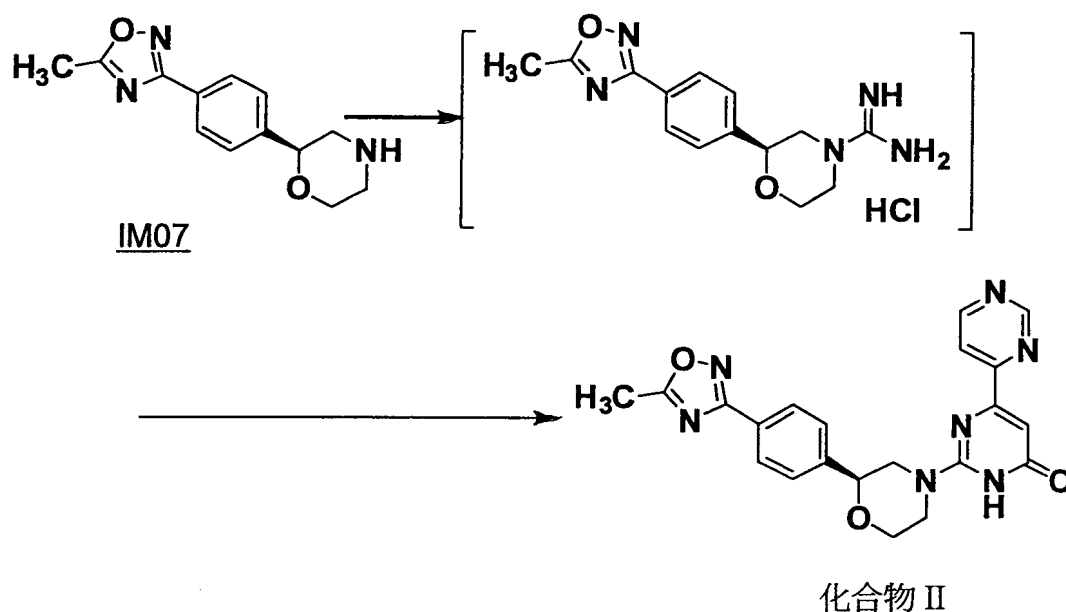
實施例 5 : 2- { (2S) -2-[4- (5-甲基 -[1,2,4]噁二唑 -3-基) 苯基]嗎啉 -4-基 } -1-甲基 -1H-[4,4']聯嘧啶 -6-酮 (化合物 I)

在 55°C , 於 60 分鐘期間 , 將 N,N'-二異丙基乙胺 (2.23 g , 17.25 mmol) 加入於 NMP (15 mL) 之對甲苯磺酸 (S) -2- (4- (5-甲基 -1,2,4-噁二唑 -3-基) 苯基) 嗎啉對甲苯磺酸鹽 (IM07 , 3.00 g , 7.19 mmol) 與 2-氯 -1-甲基 -1H-[4,4']聯嘧啶 -6-酮 (IM08 , 1.568 g , 7.04 mmol) 的混合物中。於混合物中添加水 (22.5 mL) 且將之冷卻 , 過濾該沉澱物且以水 (15 mL) 清洗之 , 並予以乾燥 , 形成淺棕色固體之 2- { (2S) -2-[4- (5-甲基 -[1,2,4]噁二唑 -3-基) 苯基]嗎啉 -4-基 } -1-甲基 -1H-[4,4']聯嘧啶 -6-酮 (化合物 I , 2.95 g , 97.1 %) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.09 (dd , $J=12.9$, 10.8Hz , 1H) , 3.29 (m , 1H) , 3.52-3.64 (m , 2H) , 3.59 (s , 3H) , 4.00 (m , 1H) , 4.21 (m , 1H) , 4.72 (

dd, $J=10.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 8.13 (dd, $J=5.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.88 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 9.28 (s, 1H)。

流程圖 3



實施例 6：2-{(2S)-2-[4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)苯基]嗎啉-4-基}-1H-[4,4']聯嘧啶-6-酮 (化合物 II)

在室溫下，於 (2S)-2-(4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)嗎啉鹽酸鹽 (IM07: 4.00 g, 14.2 mmol) 與 1H-吡啶-1-甲脒鹽酸鹽 (2.19g, 14.9 mmol) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (14ml) 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺 (4.05 g, 31.3 mmol)，且攪拌該溶液 4 小時。以醚然後以 3-酮基-3-嘧啶-4-基丙酸乙酯 (3.59 g, 18.5 mmol) 傾析該溶液，在形成之溶液中添加碳酸鉀 (4.92 g, 35.6 mmol) 與乙醇 (30ml)。回流 18 小時之後，在減壓下濃縮該溶液。以水及乙醇與 1 N 氫氨酸 (1/1, v/v) 之熱混合物清洗形成之殘留物，且在減壓下乾燥，提供 2-{(2S)-2-

[4- (5-甲基 -[1,2,4]噁二唑 -3-基) -苯基]-嗎啉 -4-基 }-1H-[4,4']聯嘧啶 -6-酮 (化合物 II , 1.94 g , 33 %) 。

工業應用性

由於根據本發明方法獲得之化合物可為合成作為阿滋海默氏症等之治療藥物的 2- (2- (4-噁二唑基苯基) 嗎啉 -4-基) -1-甲基 -1H-[4,4']聯嘧啶 -6-酮之重要起始物，故本發明有助於提出有用之藥劑。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99106345

C07D 413/04 (2006.01)

※申請日：99年03月04日

※IPC分類：

C07D 413/14 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於合成藥劑的中間化合物及彼之製法

Intermediate compound for synthesizing pharmaceutical agent and production method thereof

二、中文發明摘要：

本發明提出一種可作為合成藥劑之中間物的光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉之製法，且該方法包括下列步驟 1)至 4)：

1)於 110°C 至 140°C 之溫度在反應混合物中令溴苯基嗎啉與六氰鐵(II)酸鹽或其水合物反應，以產生氰基苯嗎啉，其中該反應混合物包含 Na_2CO_3 、有機磷化合物，及在單一極性非質子性溶劑或極性非質子性溶劑與其他極性非質子性溶劑或烴溶劑之組合物中的鈀觸媒；2)於 10°C 至 40°C 之溫度在非質子性極性溶劑中令該氰基苯嗎啉與羥胺或羥胺鹽酸鹽反應，以產生羥胺衍生物；3)令該羥胺衍生物與選自脂族醯鹵、芳族醯鹵、脂族酸酐及芳族酸酐所組成群組之醯化試劑反應；及 4)將步驟 3)之後所獲得之混合物保持在 60°C 至 140°C 之溫度，以產生 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉。

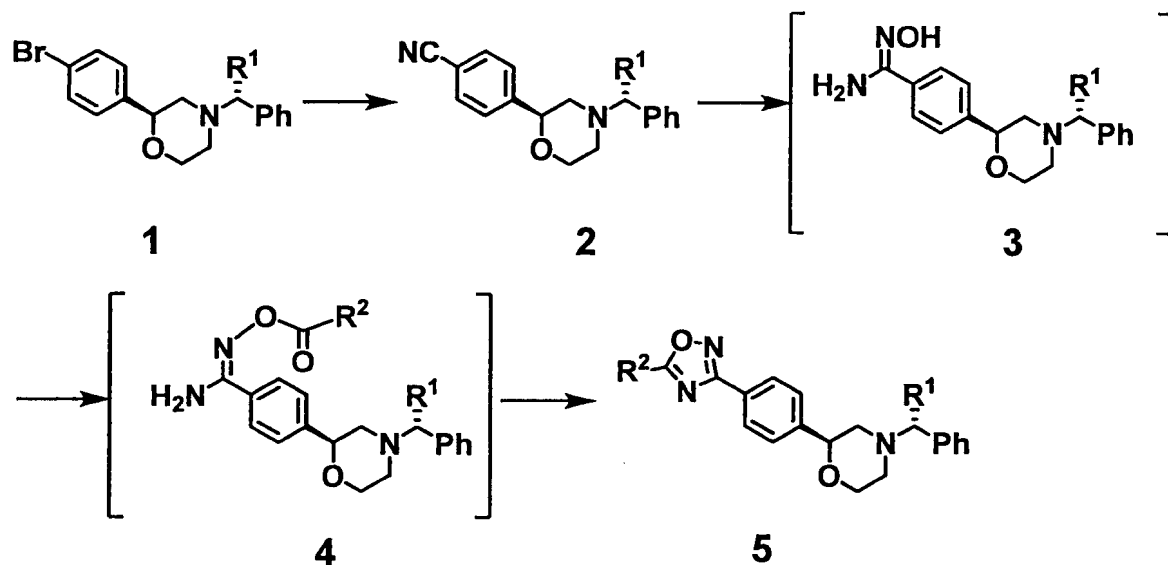
三、英文發明摘要：

A production method of an optically active 2-[4-(5-substituted-oxadiazolyl) phenyl]morpholine which is useful as an intermediate for synthesizing a pharmaceutical agent is provided and the method comprises the following steps 1) to 4):

1) reacting a bromophenylmorpholine with a hexacyanoferrate(II) or a hydrate thereof at a temperature of from 110°C to 140°C in a reaction mixture comprising a Na_2CO_3 , an organophosphorus compound, and a palladium catalyst in a polar aprotic solvent alone or combination of a polar aprotic solvent and other polar aprotic solvent or hydrocarbon solvent to give a cyanophenylmorpholine; 2) reacting the cyanophenylmorpholine with hydroxylamine or hydroxylamine hydrochloride at a temperature of from 10°C to 40°C in an aprotic polar solvent to give a hydroxylamine derivative; 3) reacting the hydroxylamine derivative with an acylation reagent selected from the group consisting of aliphatic acyl halides, aromatic acyl halides, aliphatic acyl anhydrides and aromatic acyl anhydrides; and 4) keeping the mixture obtained after step 3) at a temperature of from 60°C to 140°C to give a 2-[4-(5-substituted-oxadiazolyl) phenyl]morpholine.

七、申請專利範圍：

1. 一種以式 5 表示之光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉的製法，其包括下列步驟 1) 至 4)：



其中 R¹ 表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基，R² 表示 C₁-C₆ 烷基、經取代的 C₁-C₆ 烷基、或芳基，

1) 於 110°C 至 140°C 之溫度在反應混合物中令式 1 所表示之化合物與六氰鐵(II)酸鹼金屬鹽或其水合物反應，以產生式 2 所表示之化合物，其中該反應混合物包含在單一極性非質子性溶劑或極性非質子性溶劑與其他極性非質子性溶劑或烴溶劑之組合中的 Na₂CO₃、有機磷化合物、及鈀觸媒，

2) 於 10°C 至 40°C 之溫度在非質子性極性溶劑中令式 2 所表示之化合物與脛胺或脛胺鹽酸鹽反應，以產生式 3 所表示之化合物，

3) 令式 3 所表示之化合物與選自脂族醯鹵、芳族醯鹵、脂族酸酐及芳族酸酐所組成群組之醯化試劑反應，以

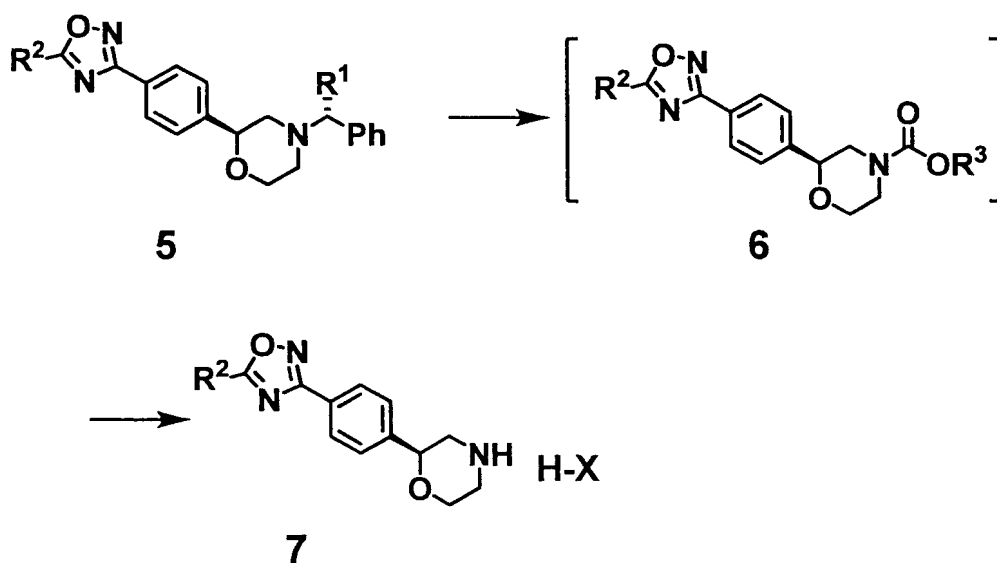
及

4) 將步驟 3) 之後所獲得的混合物保持在 60°C 至 140°C 之溫度，以產生式 5 所表示之化合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中該有機磷化合物為 2-二環己磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯、1,1'-雙(二苯磷基)二茂鐵、三(鄰甲苯基)磷、或 1,3-雙(二苯磷基)丙烷；該極性非質子性溶劑為 N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃；且該極性非質子性溶劑與其他極性非質子性溶劑或烴溶劑之組合為 N,N-二甲基乙醯胺-甲苯。

3. 如申請專利範圍第 1 項之製法，其中 R¹ 為甲基；R² 為具有 1 至 3 個選自鹵素原子、C₁-C₆ 烷基、及 C₁-C₆ 烷氧基所組成群組之取代基的苯基。

4. 一種以式 7 表示之光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基)苯基]嗎啉的製法，其包括下列步驟 5) 與 6)：



其中 R¹ 表示氫原子或 C₁-C₆ 烷基；R² 表示 C₁-C₆ 烷

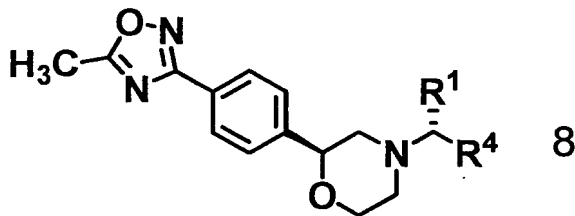
基、 C_6-C_{10} 芳基、或 5 員或 6 員雜芳基； R^3 表示苯基、苯甲基，或苄甲基； $H-X$ 表示有機酸，

5) 在溶劑中令式 5 所表示之化合物與選自氯甲酸苯酯、氯甲酸苯甲酯、及苄甲氧基羰基氯所組成群組的氯甲酸酯反應，以產生式 6 所表示之化合物，以及

6) 對式 6 所表示之化合物進行水解或胺解，且在極性溶劑中令所形成之未受保護的 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基) 苯基]嗎啉與有機酸反應，以產生式 7 所表示之化合物。

5. 如申請專利範圍第 4 項之製法，其中 R^2 為甲基； R^3 為苯基。

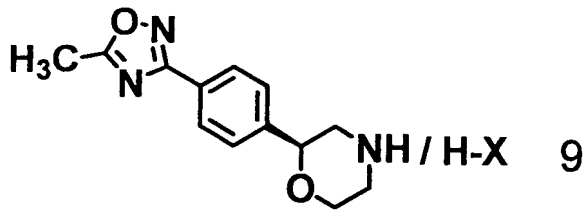
6. 一種式 8 所表示之光學活性 2-[4-(5-經取代的-噁二唑基) 苯基]嗎啉：



其中 R^1 表示氫原子或 C_1-C_6 烷基； R^4 表示隨意地具有取代基之 C_1-C_6 烷基或芳基。

7. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R^1 為甲基； R^4 為具有 1 至 3 個選自鹵素原子、 C_1-C_6 烷基、經取代的 C_1-C_6 烷基、及 C_1-C_6 烷氧基所組成群組之取代基的苯基。

8. 一種以式 9 所表示之光學活性化合物：

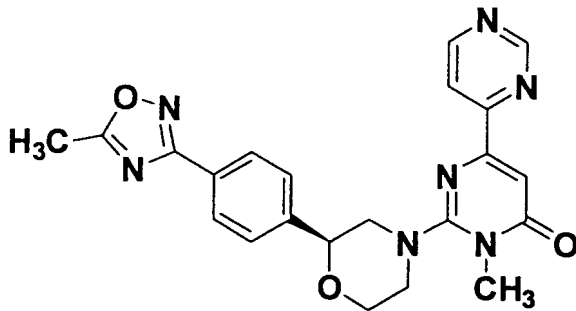


其中 H-X 表示 C₁-C₅ 烷基羧酸、C₁-C₅ 烷基磺酸、芳基羧酸、或芳基磺酸，

其中該芳基隨意地具有 1 至 3 個選自鹵素原子、C₁-C₆ 烷基、經取代的 C₁-C₆ 烷基、及 C₁-C₆ 烷氧基所組成群組之取代基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 H-X 為對甲苯磺酸。

10. 一種光學活性化合物 (I) 之製法，其包括申請專利範圍第 1、2、3、4 和 5 項中任一項之方法



化合物 (1)

四、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：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 1~5

