

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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

C07D413/06

C07D249/02



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99807466.7

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1131864C

[22] 申请日 1999.6.10 [21] 申请号 99807466.7

[30] 优先权

[32] 1998.6.16 [33] GB [31] 9813025.5

[86] 国际申请 PCT/GB99/01842 1999.6.10

[87] 国际公布 WO99/65900 英 1999.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.15

[71] 专利权人 默克·夏普-道姆公司

地址 英国英格兰赫特福德郡

[72] 发明人 I·F·科特雷尔 U·H·多林

D·汉德斯 R·D·威尔逊

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

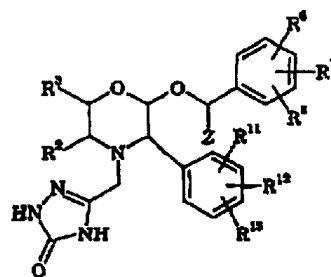
代理人 张元忠 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 吗啉衍生物的化学合成方法

[57] 摘要

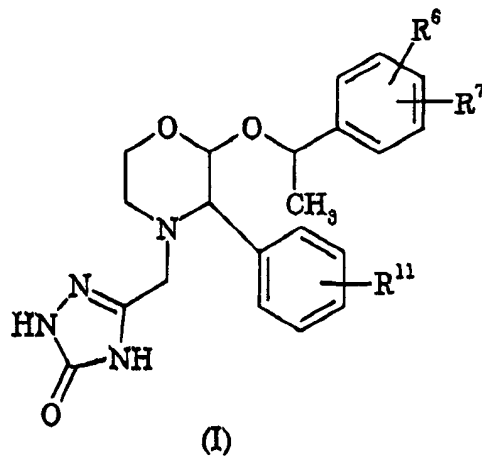
本发明涉及用作治疗剂的通式(I)的吗啉衍生物的制备方法。



(I)

ISSN 1008-4274

## 1. 通式 (I) 化合物的制备方法



5

其中

 $R^6$  和  $R^7$  独立选自:

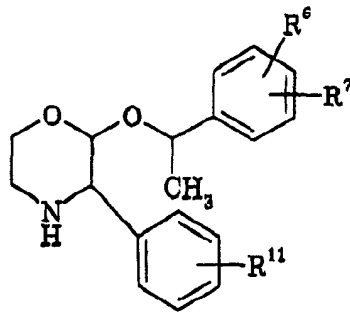
- (1) 氟, 和
- (2)  $-CF_3$ ;

10  $R^{11}$  选自:

- (1) 氢, 和
- (2) 氟,

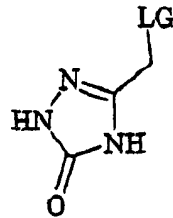
该方法包括:

- (i) 在 1) 二甲基甲酰胺中和在选自氢氧化钠和碳酸钾的碱的存在下, 或者 2) 在乙腈中和在选自二异丙基胺和三乙胺的碱的存在下式 (II) 化合物或其盐



(II)

其中  $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^{11}$  的定义如上，与通式 (III) 化合物反应；

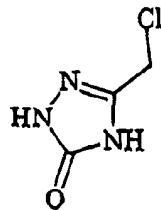


(III)

5 其中  $LG$  是选自溴、氯和碘或甲磺酰基或甲苯磺酰基的离去基团；和  
(ii) 收集得到的通式 (I) 晶体化合物。

2. 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉的制备方法，该方法包括：

10 (i) 在二甲基甲酰胺中和在碳酸钾的存在下，2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉或其盐与通式 (III) 化合物反应；和



(III)

(ii) 收集得到的 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉结晶。

3. 权利要求 1 的方法, 其中离去基团 LG 是氯。

5 4. 权利要求 1 的方法, 其中步骤 (i) 是在碳酸钾的存在下, 在二甲基甲酰胺中完成的。

5. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中反应在室温下进行。

6. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中在步骤 (i) 中使用的 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉是其游离碱形式或其 (R)-樟脑磺酸盐或其对甲苯磺酸盐形式。

10 7. 3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮的制备方法, 该方法包括:

(i) 在氢氧化钠水溶液和四氢吡喃存在下于-10℃和+10℃间以苄氧基乙酰氯处理氨基脲盐酸盐, 得到苄氧基乙酰基氨基脲;

(ii) 在氢氧化钠存在下回流, 将步骤 (i) 的产物环化, 得到 15 3-苄氧基甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮;

(iii) 在钨/炭催化剂存在下, 催化氢化在甲醇中的步骤 (ii) 的产物, 氢给体选自次磷酸钠、甲酸三乙胺、甲酸钾、甲酸铵和环己烯, 温度为 50℃至 70℃, 得到 3-羟甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮; 和

(iv) 以选自  $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{PCl}_5$ 、 $\text{PCl}_3$  和  $\text{POCl}_3$  的氯化剂处理步骤 (iii) 20 的产物, 得到 3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮。

8. 权利要求 7 的方法, 其中氢给体是在水中的甲酸铵。

9. 权利要求 7 的方法, 其中在步骤 (iv) 中, 氯化剂是  $\text{SOCl}_2$ 。

10. 权利要求 7 的方法, 其中在步骤 (iv) 中, 反应在乙腈中进行。

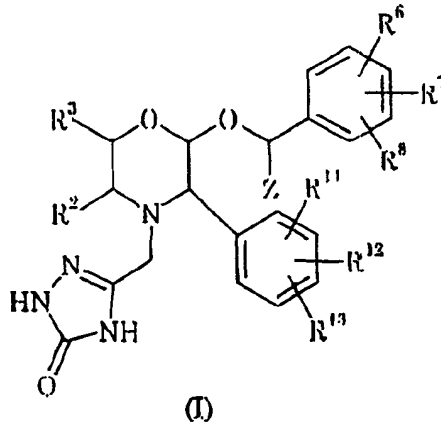
## 吗啉衍生物的化学合成方法

## 技术领域

- 5 本发明涉及用作治疗剂的吗啉衍生物特别是 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉的制备方法。

## 背景技术

- 10 在国际专利说明书 WO 95/16679 (1995 年 6 月 22 日公开)中描述的通式 (I) 化合物, 是潜在的和选择性的 P 物质 (或神经激肽-1) 受体拮抗剂。



其中

$R^2$  和  $R^3$  独立选自:

- 15 (1) 氢,  
 (2)  $C_{1-6}$  烷基,  
 (3)  $C_{2-6}$  链烯基, 和  
 (4) 苯基;

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立选自:

- 20 (1) 氢,  
 (2)  $C_{1-6}$  烷基,  
 (3) 氟,  
 (4) 氯,  
 (5) 溴,  
 25 (6) 碘, 和

(7)  $-\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  和  $\text{R}^{13}$  独立选自:

(8) 氢,

(9)  $\text{C}_{1-6}$  烷基,

5 (10) 氟,

(11) 氯,

(12) 溴,

(13) 碘, 和

(14)  $-\text{CF}_3^-$ ; 和

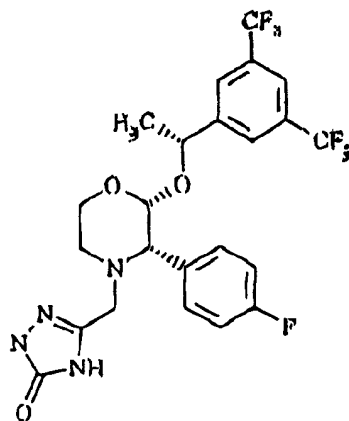
10 Z 是  $\text{C}_{1-4}$  烷基.

特别是 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉显示出潜在的治疗呕吐、抑郁和焦虑的作用。物质 P 拮抗剂也被用于其它神经精神病的研究, 包括两极神经细胞疾病和精神分裂症, 和带状疱疹后神经痛和疼痛。

15

国际专利说明书 WO 95/16679 描述了结构如下的 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉的制备方法(下文称为化合物 A),

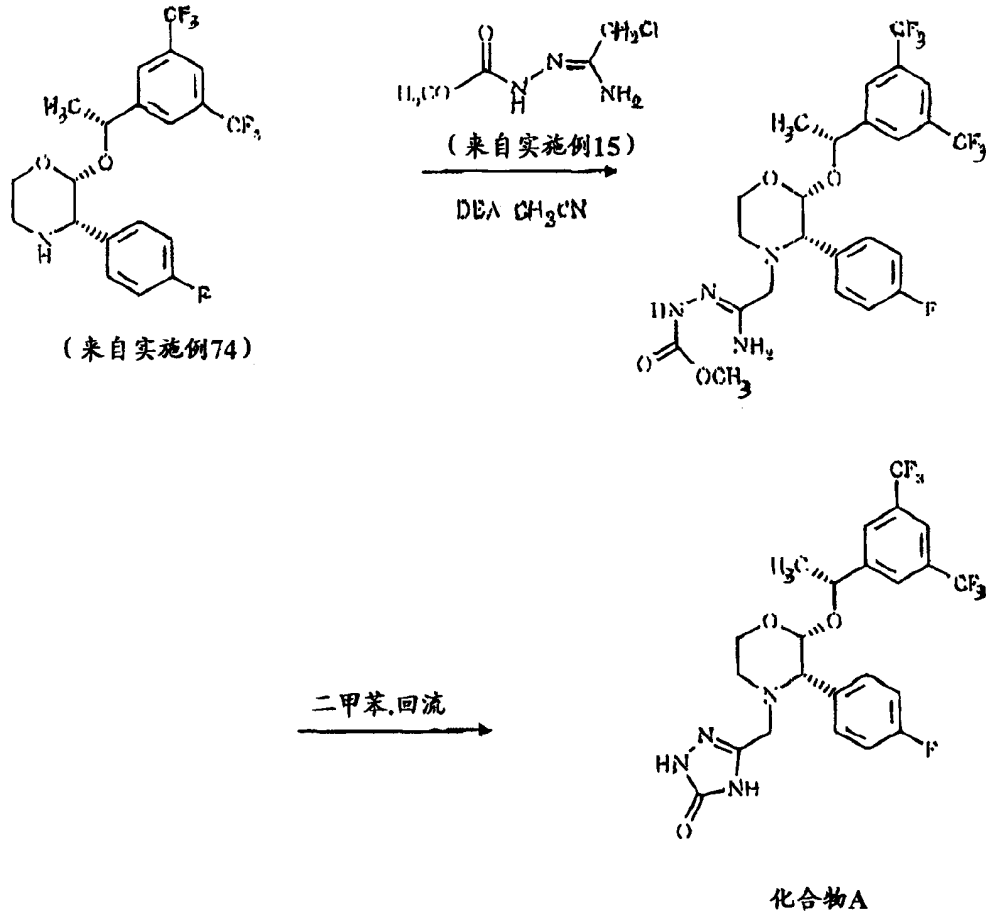
20



化合物 A

通过两步法以 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-

(S)-(4-氟苯基)吗啉为起始物制备。参照 WO 95/16679 中的实施例 70 和 75 的方法，按以下流程制备化合物 A:

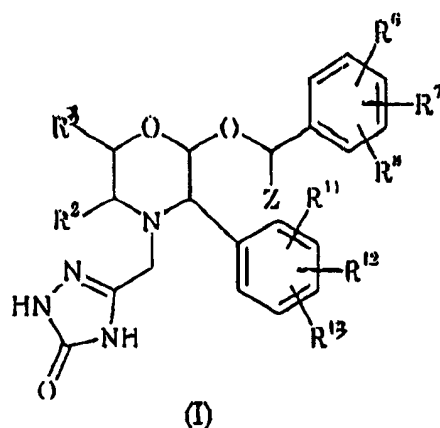


5 该先有技术方法和特别是其需要高温环化步骤，存在很多困难，由于操作不方便所以只能相对小规模生产。因此，需要发展一种容易按比例扩大从而能够适于工业化生产的方法。

#### 发明内容

10 本发明提供一种方便、有效的方法，该方法以 3-氯甲基-1, 2, 4-三唑啉-5-酮在室温下一步烷基化，制得通式 (I) 化合物，特别是化合物 A，此方法比先有技术的两步合成法有更高的产率和避免了高温环化反应。本发明的新方法不仅能有效节省能量（因为不需要加热），还可以在大规模生产中缩短反应周期和提高操作浓度。本发明的方法能在一个反应容器中进行，其中的产物结晶在室温下从反应混合物得到所需的产物结晶，这明显优于先有技术合成法。

15 因此，本发明的首要方面是提供通式 (I) 化合物的制备方法



其中

$R^2$  和  $R^3$  独立选自:

- 5           (1) 氢,  
              (2)  $C_{1-6}$  烷基,  
              (3)  $C_{2-6}$  链烯基, 和  
              (4) 苯基;

$R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  独立选自:

- 10           (1) 氢,  
              (2)  $C_{1-6}$  烷基,  
              (3) 氟,  
              (4) 氯,  
              (5) 溴,  
15           (6) 碘, 和  
              (7)  $-CF_3$ ;

$R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自:

- 20           (1) 氢,  
              (2)  $C_{1-6}$  烷基,  
              (3) 氟,  
              (4) 氯,  
              (5) 溴,  
              (6) 碘, 和

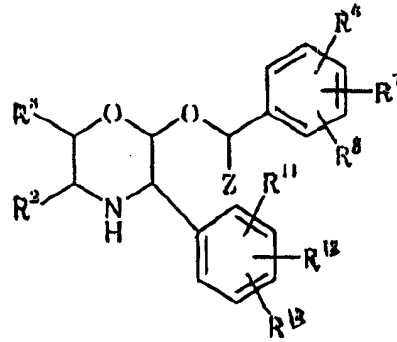
(7)  $-\text{CF}_3$ ; 和

Z 是  $\text{C}_{1-4}$  烷基。

该方法包括:

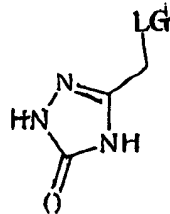
(i) 在有机溶剂中和在碱的存在下, 式 (II) 化合物或其盐

5



(II)

其中  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$  和 Z 的定义如上, 与通式 (III) 化合物反应;



(III)

10

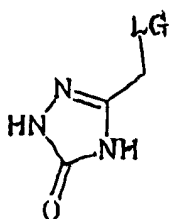
其中 LG 是选自卤素 (例如溴、氯或碘) 的离去基团或烷基或芳基磺酰基 (例如甲磺酰基或甲苯磺酰基); 和

(ii) 收集得到的通式 (I) 晶体化合物。

15 本发明特别优选的方面, 提供了制备 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉的方法, 该方法包括:

(i) 在有机溶剂中和在碱的存在下, 按如上描述将 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉或其盐与通式 (III) 化合物反应;

和



(III)

- 5 (ii) 收集得到的 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉结晶。

在通式 (I) 和 (II) 的化合物中, 优选  $R^2$  和  $R^3$  独立选自氢。

在通式 (I) 和 (II) 的化合物中, 优选  $R^6$  和  $R^7$  独立选自氟和  $-CF_3$ 。

特别是  $R^6$  和  $R^7$  独立选自  $-CF_3$ 。

- 10 在通式 (I) 和 (II) 的化合物中, 优选  $R^8$  是氢。  
 在通式 (I) 和 (II) 的化合物中, 优选  $R^{11}$  是氢或氟。  
 在通式 (I) 和 (II) 的化合物中, 优选  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢。  
 在通式 (I) 和 (II) 的化合物中, 优选 Z 是  $-CH_3$ 。  
 在通式 (III) 的化合物中, 优选离去基团 LG 是氟。

- 15 在上述反应中使用的适合的碱包括有机碱或更优选无机碱。适合的有机碱包括二异丙基乙胺或三乙胺。适合的无机碱包括氢氧化钠或碳酸钾。

上述反应中使用的适合的有机溶剂包括二甲基甲酰胺 (特别是在无机碱中使用) 和乙腈 (特别是在有机碱中使用)。

- 20 最优选上述反应在碳酸钾的存在下, 在二甲基甲酰胺中进行。  
 方便地, 上述反应在室温下进行。

- 方便地, 通式 (II) 化合物, 特别是 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉, 在上述反应的步骤 (i) 中以游离碱的形式使用。优选通式 (II) 化合物, 特别是 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉, 在上述反应的步骤 (i) 中以其 (R)-樟脑磺酸盐的形式使用。
- 25

更优选通式 (II) 化合物, 特别是 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉, 在上述反应的步骤 (i) 中以其对甲苯磺酸盐的形式使用。

5 本发明的另一方面是提供 3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮的制备方法, 该方法包括:

- (i) 在 Schotten-Baumann 条件下以苄氧基乙酰氯处理氨基脲盐酸盐, 得到苄氧基乙酰基氨基脲;
- (ii) 在碱性条件下, 将步骤 (i) 的产物环化, 得到 3-苄氧基甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮;
- 10 (iii) 氢化步骤 (ii) 的产物, 得到 3-羟甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮; 和
- (iv) 以氯化剂处理步骤 (iii) 的产物, 得到 3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮。

15 本发明的另一方面是提供 3-羟甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮的制备方法, 该方法包括上述步骤 (i) 至 (iii)。

在上述步骤 (i) 中, 在 Schotten-Baumann 条件下优选使用在适合溶剂例如醚 (如四氢呋喃) 中的碱水溶液, 在低温下例如 -10 至 +10 °C, 优选 0 °C 下进行。特别适合的碱水溶液是氢氧化钠水溶液。

20 在上述步骤 (ii) 中, 优选在碱例如碱金属氢氧化物 (如氢氧化钠) 存在下, 在升温下, 方便地在回流下进行环化反应。

在上述步骤 (iii) 中, 可以使用在适合的有机溶剂例如醇 (如甲醇) 中, 在载体例如碳上的贵金属催化剂例如钨或铂或它们的氧化物存在下以氢进行催化氢化, 和方便地在室温和加压下进行反应。更优选氢化反应在适合的有机溶剂例如醇 (如甲醇) 中, 使用的氢化催化剂特别是钨/碳, 在氢给体例如次磷酸钠、甲酸三乙胺、甲酸钾、甲酸铵或环己烯的存在下进行转移氢化。甲酸铵优选在水中。转移氢化在升温下例如 50-70 °C, 优选 55-60 °C 下进行。

30 在上述步骤 (iv) 中, 氯化剂是例如无机酸酐氯如  $\text{SOCl}_2$ 、 $\text{PCl}_5$ 、 $\text{PCl}_3$  和  $\text{POCl}_3$ 。特别优选亚硫酸酐氯 ( $\text{SOCl}_2$ )。该反应优选在有机溶剂例如乙腈中反应。反应方便地在室温和加压下进行。

#### 具体实施方式

以下非限制性实施例解释了本发明的方法。

### 实施例 1

2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1H,4H-1,2,4-三唑基)甲基)吗啉的制备

在 22℃ 下, 将 3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮 (3.18g) DMF (30ml) 溶液在 1 小时中加到在 DMF (100ml) 中的 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉 (R)-樟脑磺酸盐 (15g) 和碳酸钾 (7.71g) 的浆液中. 将反应混合物在 22℃ 下放置 20 分钟, 然后在 30 分钟内加入水 (400ml). 将结晶混合物在冰浴中冷却, 放置 30 分钟和过滤收集产物. 以水 (400ml) 洗涤固体标题化合物, 空气干燥和在 45-50℃ 真空干燥. 产率=11.4g; 98.1% HPLC w/w 分析: 93.2% 分析产率: (97.1A% HPLC 图谱).

### 实施例 2

步骤 (i) 和 (ii) 3-苄氧基甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮的制备

在氮气气氛下, 将氢氧化钠小丸 (10.83g) 加到冷却的 (0℃), 激烈搅拌的氨基脲盐酸盐 (15.1g) 的水 (10ml) / THF (50ml) 溶液中. 在 5 分钟内, 加入苄氧基乙酰氯 (25g) 的 THF (100ml) 溶液, 并将此混合物在 0℃ 放置 2 小时 (HPLC 监测反应完成).

减压除去 THF, 加入 2M 氢氧化钠 (60ml) 并将此溶液在回流温度下加热 5 小时. 将反应混合物冷却至室温并放置 18 小时. 以 6M 盐酸中和溶液和将此浆液在冰浴中冷却 1 小时. 过滤收集产物, 以冷水 (10ml) 洗涤和真空干燥. 以 60% 产率获得 3-苄氧基甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮 (16.7g). 为白色结晶固体, 熔点: 190-192℃;

<sup>1</sup>H NMR in d<sub>6</sub> DMSO

δ=4.20 (2H, s, PhCH<sub>2</sub>), 4.42 (2H, s, OCH<sub>2</sub>=N), 7.25 (5H, s, Ph), 11.34 (1H,

s, NH) and 11.50 (1H, s, NH) ppm 和 <sup>13</sup>C NMR in d<sub>6</sub> DMSO, δ=64.1

(OCH<sub>2</sub>C=N), 72.4 (PhCH<sub>2</sub>O), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 129.1 (Ph), 138.5 (Ph),

145.4 (C=N) 和 157.1 (NHCONH) ppm; 质谱 M+H = 206,

M+NH<sub>4</sub> = 223.

步骤 (iii) 3-羟甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮的制备

在氮气气氛下, 将 3-苄氧基甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮 (31g) 和 10% 钨/碳 (3.1g) 在甲醇 (200ml) 中形成浆液. 加入甲酸铵 (47.7g) 的水

(20ml) 溶液, 并将此混合物激烈搅拌和加热至 55-60°C. 2 小时后加入 10% 钨/碳 (3.1g) 和在第 3 小时时, 加入在水 (4ml) 中的催化剂 (1.55g) 和甲酸铵 (9.5g). 4 小时后将反应混合物冷却至室温和放置过夜. 在减压下蒸发甲醇溶液减小体积和连续加入甲醇 (3 升) 冲洗, 在 50-55°C 下除去过量的甲酸铵. 通过 solka floc (15g) 过滤此热的混合物, 将此滤液浓缩减小体积和将溶剂转换成乙腈 (2 × 400ml). 将此浆液浓缩至约 100ml, 过滤收集产物, 然后真空干燥. 得到 3-羟甲基-1, 2, 4-三唑啉-5-酮 (17.1g), 产率 98.3%. 熔点 187-189°C

10

(Lit = 187°C);  $^1\text{H}$  NMR in  $d_6$  DMSO  $\delta$  = 4.34 (2H, s, HOCH<sub>2</sub>) 和 11.42 (2H, bs NH) ppm 和  $^{13}\text{C}$  NMR in  $d_6$  DMSO  $\delta$  = 56.3 (HOCH<sub>2</sub>), 148.5 (CH<sub>2</sub>C=N) 和 157.1 (NHCONH) ppm; 质谱  $M+H=116$ ,  $M+NH=133$ .

### 实施例 3

#### 3-氯甲基-1, 2, 4-三唑啉-5-酮的制备

在氮气气氛下, 在 20°C 下, 在 5 分钟内, 向 3-羟甲基-1, 2, 4-三唑啉-5-酮 (17g) 的乙腈 (170ml) 浆液中加入亚硫酸氯 (19.9g). 将此反应混合物在 20°C 放置 18 小时 [注: 30 分钟后所有起始物溶解. 1 小时产物开始结晶]. TLC 分析 (二氧化硅; 乙酸乙酯/甲醇 (9/1); 碘) 显示反应完成. 一次加入己烷 (510ml), 将反应混合物在冰浴中冷却 1 小时和过滤收集产物. 以己烷 (100ml) 洗涤固体和真空干燥. 得到 3-氯甲基-1, 2, 4-三唑啉-5-酮 (17.2g), 为白色固体, 产率 87.4%. 熔点 197-199°C;

$^1\text{H}$  NMR in  $d_6$  DMSO  $\delta$  = 4.43 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 11.48 (1H, s, NH) 和 11.64 (1H, s, NH) ppm 和  $^{13}\text{C}$  NMR in  $d_6$  DMSO,  $\delta$  = 37.0 (ClCH<sub>2</sub>), 144.4 (CH<sub>2</sub>C=N) 和 156.8 (NHCONH) ppm.

### 实施例 4

25 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氯甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氯苯基)-4-(3-(5-氧代-1H, 4H-1, 2, 4-三唑基)甲基)吗啉的另一制备

## 方法

### (1) 使用 N,N-二异丙基乙基胺/DMF 的方法

在 21℃ 下, 将 3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮 (2.56g) 的 DMF (20ml) 溶液在 1 小时内加到在 DMF (40ml) 中的 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉对甲苯磺酸盐 (12g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (5.15g) 的浆液中。将反应物在 21-23℃ 放置 30 分钟, 然后在 20 分钟内加入水 (120ml)。在冰浴中冷却结晶混合物, 放置 30 分钟和过滤收集产物。以水 (96ml) 洗涤此固体标题化合物, 空气干燥和 50℃ 下真空干燥。产率=9.65g; 99.7% 分离产率。

### 10 (2) 使用碳酸钾/DMF 的方法

在 19℃ 下, 将 3-氯甲基-1,2,4-三唑啉-5-酮 (1.40g) 的 DMF (13.5ml) 溶液在 1 小时内加到在 DMF (27ml) 中的 2-(R)-(1-(R)-(3,5-双(三氟甲基)苯基)乙氧基)-3-(S)-(4-氟苯基)吗啉对甲苯磺酸盐 (6.77g) 和碳酸钾 (1.55g) 的浆液中。将反应物在 19-21℃ 放置 30 分钟, 然后在 20 分钟内加入水 (81ml)。在冰浴中冷却结晶混合物, 放置 30 分钟和过滤收集产物。以水 (54ml) 洗涤此固体标题化合物, 空气干燥和 50℃ 下真空干燥。产率=5.37g; 98.0% HPLC 分析 w/w; 96.4% 分析产率。