

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2013年10月17日 (17.10.2013)



(10) 国际公布号
WO 2013/152741 A1

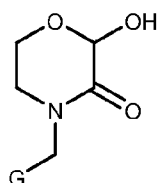
- (51) 国际专利分类号:
C07D 265/32 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2013/074202
- (22) 国际申请日: 2013年4月15日 (15.04.2013)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201210112140.9 2012年4月13日 (13.04.2012) CN
- (71) 申请人: 浙江海正药业股份有限公司 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。上海医药工业研究院 (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY) [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路1320号, Shanghai 200040 (CN)。
- (72) 发明人: 张福利 (ZHANG, Fuli); 中国上海市静安区北京西路1320号, Shanghai 200040 (CN)。刘崇皓 (LIU, Chonghao); 中国上海市静安区北京西路1320号, Shanghai 200040 (CN)。裘鹏程 (QIU, Pengcheng); 中国上海市静安区北京西路1320号, Shanghai 200040 (CN)。柴健 (CHAI, Jian); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。蔡青峰 (CAI, Qingfeng); 中国浙江省台州市椒江区外沙路46号, Zhejiang 318000 (CN)。
- (74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街22号赛特广场7层, Beijing 100004 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: 4-SUBSTITUENT-2-HYDROXYLMORPHOLINE-3-ONE AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮及其制备方法



(I)

(57) Abstract: A molecule with neuro activities, especially 4-substituent-2-hydroxymorpholine-3-one, as a new intermediate of neurokinin-1 receptor antagonist Aprepitant, and preparation method thereof.

(57) 摘要: 一类具有神经活性作用的分子, 尤其是神经激肽-1受体拮抗剂阿瑞吡坦的新中间体4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮及其制备方法。

WO 2013/152741 A1

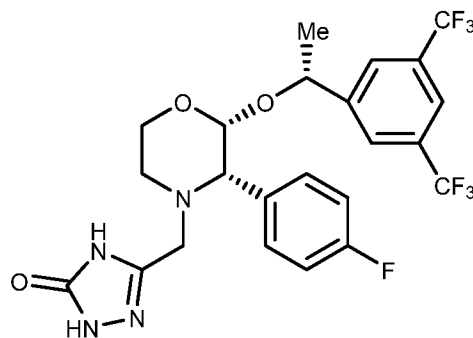
4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮及其制备方法

技术领域

- 5 本发明涉及药物化学领域，具体涉及阿瑞吡坦的中间体式 I 化合物 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮及其制备方法。

背景技术

- 阿瑞吡坦(Aprepitant)，化学名为 5-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(*R*)-1-[3,5-双(三
10 氟甲基苯基)乙氧基]-3-(4-氟苯基)-4-吗啉基]甲基]-1,2-二氢
-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮，其结构式如下式 V 所示：

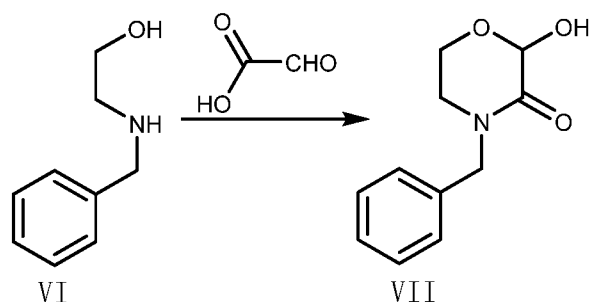


V

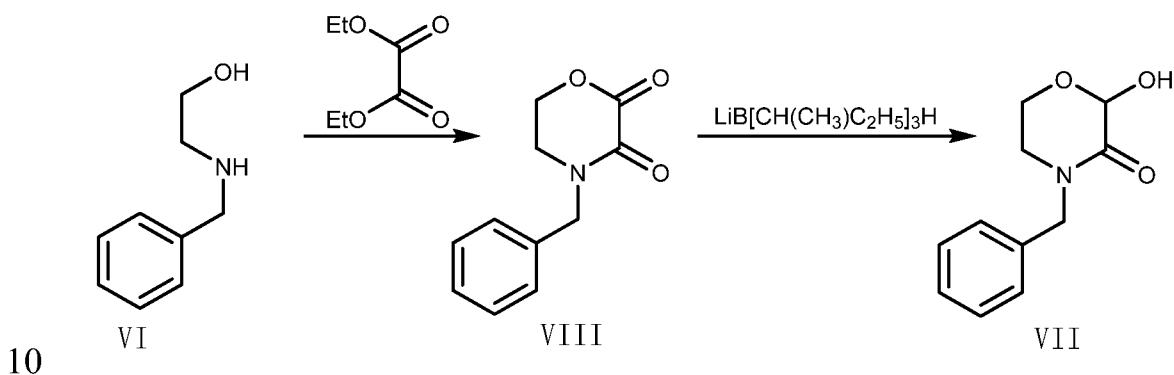
- 15 阿瑞吡坦是美国默克公司研发的第一个神经激肽-1(NK-1)受体拮抗剂。该药物可通过血脑屏障，高选择性地拮抗 NK-1 受体，达到阻断 P 物质的作用，且与 NK-2 和 NK-3 受体的亲和力较低。该药品临床用于预防化疗恶心、呕吐症状和术后恶心、呕吐症状。阿瑞吡坦于 2003 年在美国上市，商品名 Emend。

- 20 Karel M. J. Brands 等人在 J. AM. CHEM. SOC. 2003, 125,

2129-2135 中报道的合成路线中, 式 VII 化合物是其重要中间体, 其合成方法为以式 VI 化合物为原料, 和乙醛酸水溶液经缩合反应制得, 反应方程式如下:



- 5 另外 Todd D. Nelson 在 *Tetrahedron Letters* 45 (2004) 8917-8920 中也报道了式 VII 化合物的制备方法, 该方法通过式 VI 化合物和草酸二乙酯反应得式 VIII 化合物, 式 VIII 化合物经三仲丁基硼氢化锂还原得式 VII 化合物。该方法收率低, 且需要用到易燃、具有腐蚀性和价格昂贵的还原试剂三仲丁基硼氢化锂, 不利于工业生产。



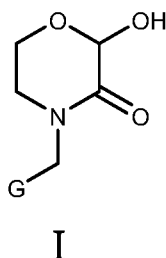
本发明以式 IV 化合物为原料, 和乙醛酸水溶液经缩合反应制得 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮。尤其是当苯环上连有吸电子取代基时, 可以明显提高 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮的反应收率。

15 发明内容

本发明提供了一类具有神经活性的分子, 尤其是神经激肽-1 受

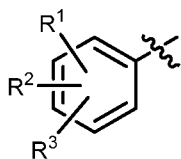
体拮抗剂阿瑞吡坦的中间体 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮 (I) 及其制备方法。当芳基上连有吸电子取代基时, 与 J. AM. CHEM. SOC. 2003, 125, 2129-2135 中报道的相比, 可以明显提高 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮的收率并且缩短反应时间。

5 一类 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮新化合物, 其结构如下式 I 所示:



其中, G 选自:

(i) 式 II 表示的基团



II

其中,

R^1 、 R^2 、 R^3 独立的选自: 氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、
取代或未取代的 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、取代或未取代的苯基、
15 卤代、 $-CN$ 、 $-CX_3$ (X 选自 Cl, Br, F)、 $-NO_2$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4CO_2R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-COR^4$ 、
 $-CO_2R^4$ 、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 烷基和 C_2 - C_6 链烯基上的取代
基可独立的选自: 羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷氧基、苯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、
卤代、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4CO_2R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-COR^4$ 、 $-CO_2R^4$;
20 苯基上的取代基可选自: 羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 链

烯基、卤代、-CN、-NO₂、-CF₃、-(CH₂)_m-NR⁴R⁵、-NR⁴COR⁵、
-NR⁴CO₂R⁵、-CONR⁴R⁵、-COR⁴、-CO₂R⁴；且 R¹、R²、R³ 不能同时为氢；

5 优选 R¹、R²、R³ 独立的选自：氢、未取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、-NO₂、-CN、-CX₃ (X 选自 Cl, Br, F)；且 R¹、R²、R³ 不能同时为氢；

进一步优选 R¹、R²、R³ 独立的选自：氢、-NO₂、-Cl、-CF₃；
且

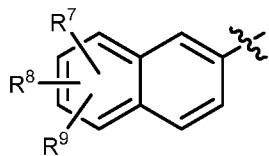
R¹、R²、R³ 不能同时为氢；

10 R⁴ 和 R⁵ 独立地选自：氢、C₁-C₆ 烷基、单羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、苯基；

R⁶ 为氢或 C₁-C₆ 烷基；

m 选自 1, 2, 3, 4；

(ii) 式 III 表示的基团



15

III

其中，

R⁷、R⁸、R⁹ 独立的选自：氢、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、
取代或未取代的 C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、取代或未取代的苯基、
20 卤代、-CN、-CX₃ (X 选自 Cl, Br, F)；、-NO₂、-SR¹²、-SOR¹²、-SO₂R¹²、
-(CH₂)_m-NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰COR¹¹、-NR¹⁰CO₂R¹¹、-CONR¹⁰R¹¹、-COR¹⁰、
-CO₂R¹⁰、羟基、C₁-C₆ 烷氧基；C₁-C₆ 烷基和 C₂-C₆ 链烯基上的取代

基各自独立的选自：羟基、氧代、 C_{1-6} 烷基氧基、苯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、
 卤代、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-COR^{10}$ 、
 $-CO_2R^{10}$ ；苯基上的取代基可选自：羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、
 C_2-C_6 链烯基、卤代、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、
 5 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ ；

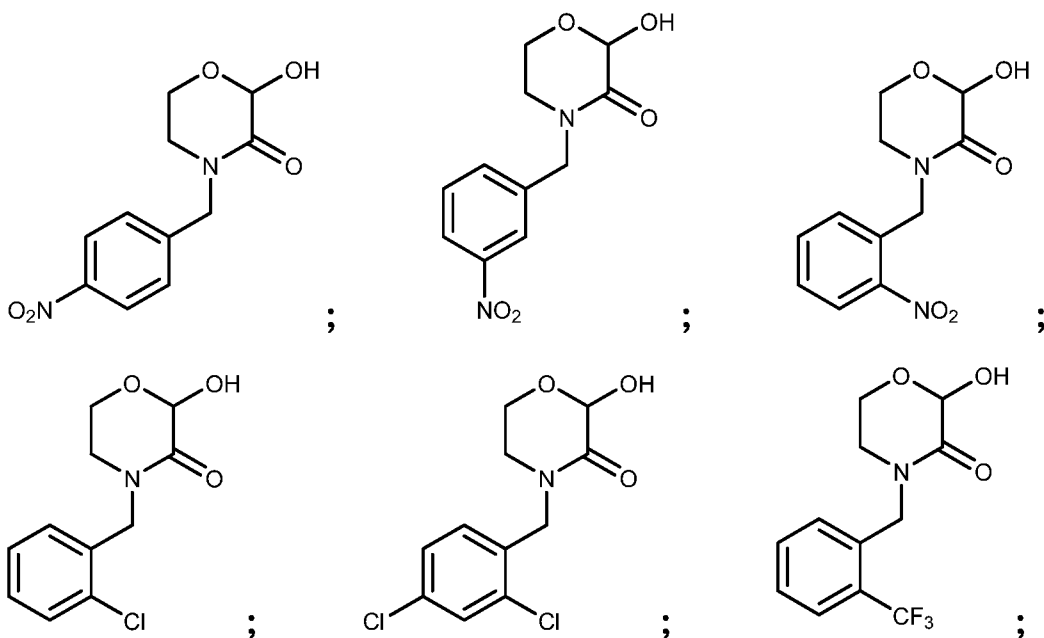
优选 R^7 、 R^8 、 R^9 独立的选自：氢、未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CX_3$ (X 选自 Cl , Br , F)；进一步优选 R^7 、 R^8 、 R^9 都为氢。

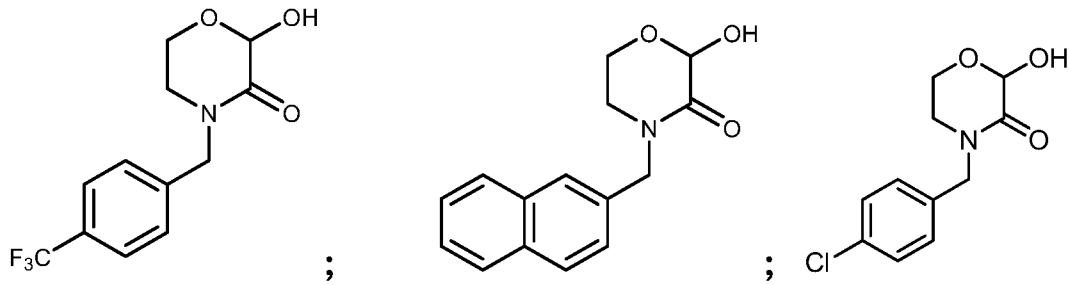
R^{10} 和 R^{11} 独立地选自：氢、 C_{1-6} 烷基、单羟基取代 C_{1-6} 烷基、
 10 苯基；

R^{12} 为氢或 C_{1-6} 烷基；

m 选自 1,2,3,4。

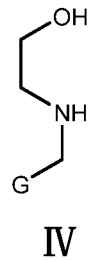
上述式 I 化合物具体优选自下列化合物：





本发明还包括了式 I 化合物 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮的制备方法，该方法以如下式 IV 化合物为原料，和乙醛酸水溶液反应，制得相应的式 I 化合物 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮；

5

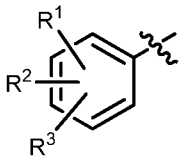


其中，

G 选自：

(i) 式 II 表示的基团

10



II

其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 独立的选自：氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、取代或未取代的苯基、卤代、 $-CN$ 、 $-CX_3$ (X 选自 Cl, Br, F)、 $-NO_2$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_m-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4CO_2R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-COR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基； C_1 - C_6 烷基和 C_2 - C_6 链烯基上的取代

15

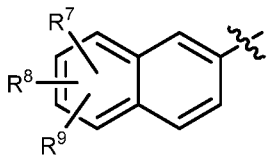
基可独立的选自：羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷氧基、苯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 卤代、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{COR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ；
 苯基上的取代基可选自：羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 链
 烯基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{COR}^5$ 、
 5 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ；且 R^1 、 R^2 、 R^3 不能同
 时为氢；

R^4 和 R^5 独立地选自：氢、 C_1 - C_6 烷基、单羟基取代的 C_1 - C_6 烷基、
 苯基；

R^6 为氢或 C_1 - C_6 烷基；

10 m 选自 1, 2, 3 或 4；

(ii) 式III表示的基团



III

15 其中，

R^7 、 R^8 、 R^9 独立的选自：氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取
 代或未取代的 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、取代或未取代的苯基、卤
 代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CX}_3$ (X 选自 Cl , Br , F)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{SOR}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、
 20 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基； C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 链烯基上的取代
 基各自独立的选自：羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷氧基、苯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 卤代、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、

$-\text{CO}_2\text{R}^{10}$; 苯基上的取代基可选自: 羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} 和 R^{11} 独立地选自: 氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、单羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、
5 苯基;

R^{12} 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

m 选自 1, 2, 3 或 4。

在该方法中, 所示式 II 基团上的 R^1 、 R^2 、 R^3 吸电子效应越强,
4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮的反应收率越高。

10 该反应的溶剂选自: 乙酸乙酯、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 的烷烃、苯、甲苯、对二甲苯、氯苯、邻二氯苯丙酮、二氯甲烷、氯仿、硝基甲烷、 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、2-丁酮、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲基乙醚、水以及它们的混合物。

15 该反应的溶剂优选自可以和水混溶的溶剂, 包括丙酮、2-丁酮、 N,N -二甲基甲酰胺、二甲亚砜、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 醇、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲基乙醚以及它们的混合物。

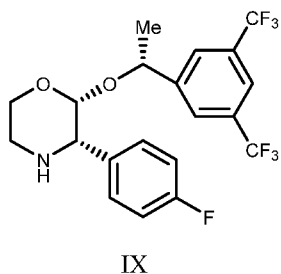
该反应的溶剂优选自四氢呋喃、乙腈以及它们的混合物。

该反应的溶剂特别优选自四氢呋喃。

该反应的温度选自 $30\sim 100^\circ\text{C}$, 优选 $60\sim 70^\circ\text{C}$ 。

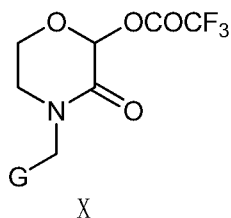
20 该反应的乙醛酸水溶液选自乙醛酸一水合物水溶液, 质量比为 1~99% 的乙醛酸水溶液, 其中优选质量比为 50% 的乙醛酸水溶液。

本发明还提供了一种制备具有如下结构的阿瑞匹坦关键中间体式 IX 化合物的方法, 其特征在于, 以式 I 化合物为原料, 可制得到如下式 IX 化合物:

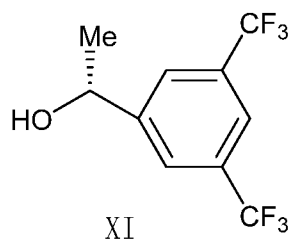


具体反应步骤如下:

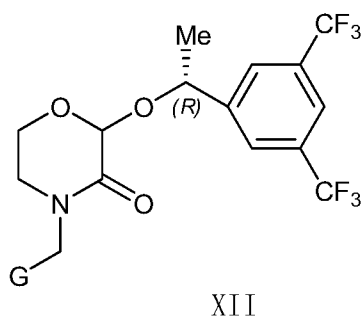
i) 使式 I 化合物与三氟醋酐反应制得如下式 X 化合物:



5 ii) 使式 X 化合物与如下式 XI 化合物,

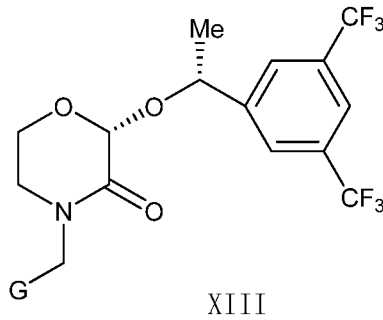


在三氟化硼的催化下反应得如下式 XII 化合物:



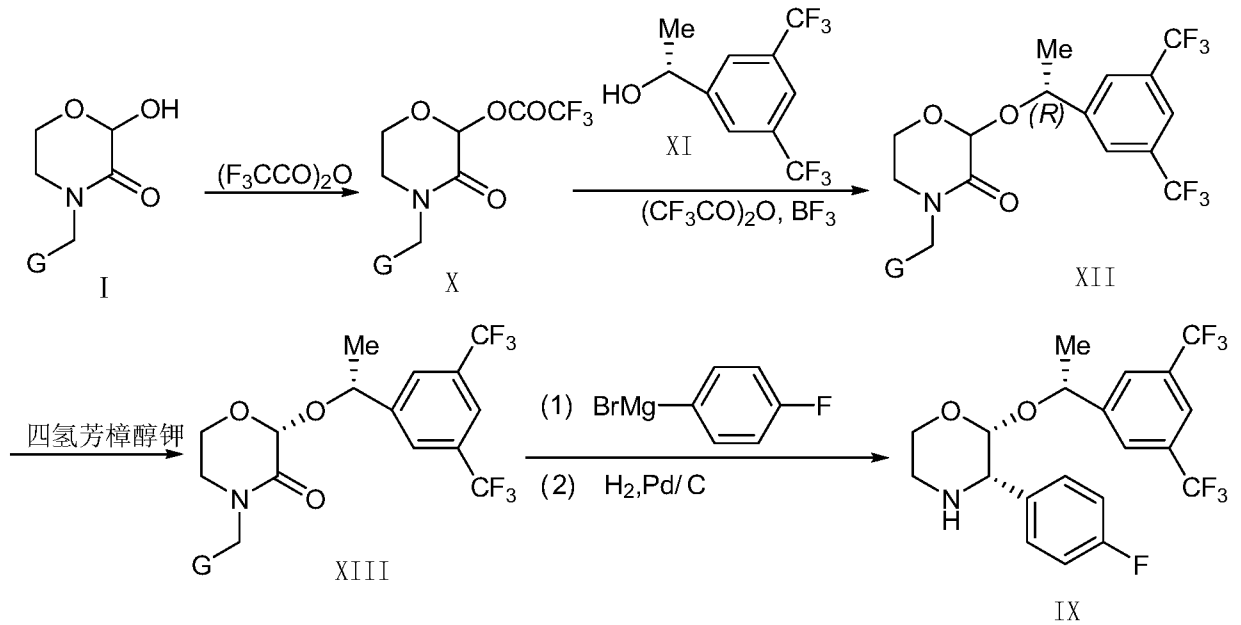
iii) 使式 XII 化合物在四氢芳樟醇钾的作用下经手性转化得式 XIII

10 化合物:



iv) 使式 XIII 化合物与对氟苯基溴化镁反应后，再用钯/碳催化氢化得式 IX 化合物。

由式 I 化合物制备式 IX 化合物的反应方程如下所示：



5

本发明还包括了所述式 I 化合物在制备阿瑞吡坦中的应用。

本发明采用当芳基上连有吸电子取代基时，与 J. AM. CHEM. SOC. 2003, 125, 2129-2135 中报道的相比，在制备 N-取代-2-羟基吗啉-3-酮中，可以极大的提高反应收率，缩短反应时间。在制备阿瑞吡坦的应用中，可以明显的降低生产成本。

具体实施方式

实施例 1: 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(46.4ml, 0.408mol), (50wt% 表示乙醛酸的质量比为 50%, 下同), 四氢呋喃(31ml), 升温至回流, 5 缓慢滴加 2-(4-硝基苄基氨基)乙醇(40g, 0.204mol)的四氢呋喃溶液(71ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水(102ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温至溶解, 降温结晶, 得淡黄色固体 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮 (47.2g, 91.7%);

TOF-MS (m/z): 253.1 [M+1];

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (d, $J=8.8$, 2H), 7.52 (d, $J=8.8$, 2H), 7.11 (d, $J=6.4$, 1H), 5.06 (d, $J=6.4$, 1H), 4.65 (dd, $J=43.6$, 15.6, 2H), 4.15 (ddd, $J=11.6$, 11.2, 3.6, 1H), 3.73 (ddd, $J=12.0$, 4.4, 2.0, 1H), 3.43 (ddd, $J=14.8$, 12.0, 4.8, 1H), 3.19 (ddd, $J=10.8$, 3.6, 1.6, 1H)。

实施例 2: 2-羟基-4-(3-硝基苄基)吗啉-3-酮的制备

15 反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(46.4ml, 0.408mol), 四氢呋喃(31ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(3-硝基苄基氨基)乙醇(40g, 0.204mol)的四氢呋喃溶液(71ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水(102ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温至溶解, 降温结晶, 得淡黄色固体 2-羟基-4-(3-硝基苄基)吗啉-3-酮 (46.5g, 90.3%);

20 TOF-MS (m/z): 253.1 [M+1];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, m, 2H), 7.75 (d, m, 2H), 7.18 (d, $J=6.4$, 1H), 5.10 (d, $J=6.4$, 1H), 4.55 (dd, $J=65.6$, 15.6, 2H), 4.21 (ddd, $J=12.0$, 11.0, 3.6, 1H), 3.79 (ddd, $J=12.0$, 4.6, 2.0, 1H), 3.46 (ddd, $J=16.0$, 12.0, 4.8, 1H), 3.22 (ddd, $J=11.2$, 3.6, 1.6, 1H)。

实施例 3: 2-羟基-4-(2-硝基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(46.4ml, 0.408mol), 四氢呋喃(31ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(2-硝基苄基氨基)乙醇(40g,0.204mol)的四氢呋喃溶液(71ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入
5 水 (102ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温至溶解, 降温结晶, 得淡黄色固体 2-羟基-4-(2-硝基苄基)吗啉-3-酮 (46.1g,89.5%);

TOF-MS (m/z): 253.1 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (dd, *J*=8.0, 1.2, 1H), 7.76 (ddd, *J*=8.0, 7.2, 0.8, 1H), 7.56 (ddd, *J*=8.4, 7.2, 0.4, 1H), 7.38 (d, *J*=8.0, 1H),
10 7.15 (d, *J*=6.4, 1H), 5.08 (d, *J*=6.0, 1H), 4.82 (dd, *J*=71.2, 15.6, 2H), 4.20 (ddd, *J*=15.2, 7.6, 4.0, 1H), 3.76 (ddd, *J*=9.6, 7.2, 2.4, 1H), 3.47 (ddd, *J*=12.0, 10.8, 4.8, 1H), 3.21 (ddd, *J*=12.4, 3.6, 2.4, 1H)。

实施例 4: 2-羟基-4-(2-氯苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(49.1ml, 0.431mol), 四氢呋喃
15 喃(32ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(2-氯苄基氨基)乙醇(40g, 0.215mol)的四氢呋喃溶液(76ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水 (108ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(2-氯苄基)吗啉-3-酮 (41.2g, 78.9%);

TOF-MS (m/z): 242.2 [M+1];

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (dd, *J*=7.6, 1.6, 1H), 7.35 (ddd, 14.4, 7.6, 5.6, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=6.4, 1H), 5.07 (d, *J*=6.4, 1H), 4.60 (dd, *J*=42.8, 16.0, 2H), 4.18 (ddd, *J*=14.8, 11.2, 3.6, 1H), 3.74 (ddd, *J*=12.0, 4.8, 2.0, 1H), 3.42 (ddd, *J*=15.2, 10.4, 4.4, 1H), 3.17 (ddd, *J*=12.4, 4.0, 2.4, 1H)。

实施例 5: 2-羟基-4-(3-氯苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(49.1ml, 0.431mol), 四氢呋喃(32ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(3-氯苄基氨基)乙醇(40g,0.215mol) 的四氢呋喃溶液(75ml), 滴毕, 继续回流 12 小时。加入水 (108ml),
5 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(3-氯苄基)吗啉-3-酮 (40.2g, 76.9%);

TOF-MS (m/z): 242.2 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.51 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.12 (d, J=6.2, 1H), 5.08 (d, J=6.2, 1H), 4.54 (dd, J=44.0, 12.2, 2H), 4.14 (ddd, J=16.0, 11.6, 4.0, 1H), 3.69 (ddd, J=12.4, 4.8, 2.4, 1H), 3.38 (ddd, J=12.8, 11.0, 4.8, 1H), 3.20 (ddd, J=12.4, 3.6, 2.4, 1H) ;

实施例 6: 2-羟基-4-(4-氯苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(49.1ml, 0.431mol), 四氢呋喃(32ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-氯苄基氨基)乙醇(40g,0.215mol) 的四氢呋喃溶液(75ml), 滴毕, 继续回流 12 小时。加入水 (108ml),
15 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(4-氯苄基)吗啉-3-酮 (40.8g,78.1%);

TOF-MS (m/z): 242.2 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.34 (dd, J=60.8, 8.0, 4H), 7.06 (d, J=6.0, 1H), 5.04 (d, J=6.0, 1H), 4.50 (dd, J=52.0, 15.2, 2H), 4.11 (ddd, J=15.6, 11.2, 4.0, 1H), 3.69 (ddd, J=12.0, 4.8, 2.0, 1H), 3.36 (ddd, J=12.4, 10.8, 4.8, 1H), 3.17 (ddd, J=12.8, 3.6, 2.4, 1H)。

实施例 7: 2-羟基-4-(2,4-二氯苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(41.3ml, 0.363mol), 四氢呋喃

喃(27ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(2,4-二氯苄基氨基)乙醇(40g, 0.182mol)的四氢呋喃溶液(64ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水 (91ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(2,4-二氯苄基)吗啉-3-酮 (41.4g, 82.4%);

5 TOF-MS (m/z): 276.2 [M+1];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (d, $J=2.4$, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4$, 2.0, 1H), 7.27 (d, $J=8.4$, 1H), 7.11 (d, $J=6.4$, 1H), 5.06 (d, $J=5.6$, 1H), 4.57 (dd, $J=47.2$, 15.6, 2H), 4.17 (ddd, $J=15.6$, 10.8, 3.6, 1H), 3.73 (ddd, $J=12.0$, 4.8, 2.0, 1H), 3.42 (ddd, $J=15.6$ 10.8, 4.8, 1H), 3.18 (ddd, $J=12.4$, 4.0, 2.4, 1H)。

实施例 8: 2-羟基-4-(4-三氟甲基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(41.5ml, 0.364mol), 四氢呋喃(27ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-三氟甲基苄基氨基)乙醇(40g, 0.182mol)的四氢呋喃溶液(64ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。反应结束后, 加入水 (91ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(4-三氟甲基苄基)吗啉-3-酮 (47.8g, 75.2%);

TOF-MS (m/z): 276.0 [M+1];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (d, $J=8.8$, 1H), 7.47 (d, $J=8.0$, 1H), 7.07 (d, $J=6.4$, 1H), 5.06 (d, $J=6.4$, 1H), 4.60 (dd, $J=41.6$, 15.2, 2H), 4.14 (ddd, $J=15.6$, 10.8, 3.6, 1H), 3.71 (ddd, $J=12.0$, 4.8, 2.4, 1H), 3.40 (ddd, $J=15.6$ 10.8, 4.8, 1H), 3.26 (ddd, $J=12.8$, 4.0, 2.4, 1H)。

实施例 9: 2-羟基-4-(3-三氟甲基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(41.5ml, 0.364mol), 四氢呋喃(27ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(3-三氟甲基苄基氨基)乙醇(40g,

0.182mol)的四氢呋喃溶液(64ml),滴毕,继续回流8小时。反应结束后,加入水(91ml),减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解,降温结晶,得白色固体2-羟基-4-(3-三氟甲基苄基)吗啉-3-酮(48.6g,76.8%);

TOF-MS (m/z): 276.0 [M+1];

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.80 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.10 (d, $J=6.4$, 1H), 5.12 (d, $J=6.4$, 1H), 4.62 (dd, $J=54.6$, 15.2, 2H), 4.16 (ddd, $J=15.8$, 11.2, 3.6, 1H), 3.74 (ddd, $J=12.2$, 4.8, 2.4, 1H), 3.44 (ddd, $J=15.8$, 11.0, 4.8, 1H), 3.28 (ddd, $J=12.8$, 4.4, 2.4, 1H)。

实施例10: 2-羟基-4-(2-三氟甲基苄基)吗啉-3-酮的制备

10 反应瓶中加入50wt%乙醛酸水溶液(41.5ml, 0.364mol),四氢呋喃(27ml),升温至回流,缓慢滴加2-(2-三氟甲基苄基氨基)乙醇(40g, 0.182mol)的四氢呋喃溶液(64ml),滴毕,继续回流8小时。反应结束后,加入水(91ml),减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解,降温结晶,得白色固体2-羟基-4-(2-三氟甲基苄基)吗啉-3-酮(52.3g,82.9%);

15 TOF-MS (m/z): 276.0 [M+1];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.96 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.21 (d, $J=6.4$, 1H), 5.34 (d, $J=6.4$, 1H), 4.62 (dd, $J=64.2$, 14.4, 2H), 4.16 (ddd, $J=16.2$, 11.0, 4.4, 1H), 3.74 (ddd, $J=12.4$, 4.6, 2.4, 1H), 3.44 (ddd, $J=15.8$, 11.0, 4.8, 1H), 3.28 (ddd, $J=12.6$, 4.6, 2.4, 1H)。

20 实施例11: 2-羟基-4-(4-萘-2-基甲基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入50wt%乙醛酸水溶液(45.3ml, 0.398mol),四氢呋喃(30ml),升温至回流,缓慢滴加2-(萘-2-基甲基氨基)乙醇(40g,0.199mol)的四氢呋喃溶液(70ml),滴毕,继续回流24小时。加入水(100ml),减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解,降温结晶,

得白色固体 2-羟基-4-(4-萘-2-基甲基)吗啉-3-酮 (40.3g,78.8%);

TOF-MS (m/z): 258.1 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, *J*=8.4, 1.6, 1H), 7.07 (d, *J*=6.0, 1H), 5.06 (d, *J*=5.6, 1H),
5 4.69 (dd, *J*=31.6, 14.8, 2H), 4.13 (ddd, *J*=13.5, 9.3, 3.6, 1H), 3.70 (ddd, *J*=12.0, 4.8, 2.0, 1H), 3.39 (ddd, *J*=15.6 10.4, 4.8, 1H), 3.26 (ddd, *J*=12.0, 3.6, 2.4, 1H)。

实施例 12: 2-羟基-4-(3-氰基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(51.7ml, 0.454mol), 四氢呋喃(34ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(3-氰基苄基氨基)乙醇(40g, 0.227mol)的四氢呋喃溶液(79ml), 滴毕, 继续回流 12 小时。加入水 (113ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色
10 固体 2-羟基-4-(3-氰基苄基)吗啉-3-酮 (37.6g, 71.4%);

TOF-MS (m/z): 233.1 [M+1];

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=8.4, 1H), 5.12 (d, *J*=6.4, 1H), 4.62 (dd, *J*=68.8, 15.2, 2H), 4.24 (ddd, *J*=12.0, 11.2, 4.0, 1H), 3.78 (ddd, *J*=12.4, 4.8, 2.0, 1H), 3.51 (ddd, *J*=12.6, 10.6, 4.8, 1H), 3.22 (ddd, *J*=12.8, 3.6, 2.4, 1H) 。

实施例 13: 2-羟基-4-(2-氰基苄基)吗啉-3-酮的制备

20 反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(51.7ml, 0.454mol), 四氢呋喃(34ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(2-氰基苄基氨基)乙醇(40g, 0.227mol)的四氢呋喃溶液(79ml), 滴毕, 继续回流 12 小时。加入水 (113ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色
固体 2-羟基-4-(2-氰基苄基)吗啉-3-酮 (39.9g, 75.8%);

TOF-MS (m/z): 233.1 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.02 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.6, 1H), 5.22 (d, J=6.8, 1H), 4.74 (dd, J=72.6, 15.8, 2H), 4.36 (ddd, J=12.4, 11.4, 4.0, 1H), 3.94 (ddd, J=12.0, 4.6, 2.0, 1H), 3.69 (ddd, J=12.4, 10.6, 4.2, 1H), 3.31 (ddd, J=12.6, 3.4, 2.4, 1H) 。

实施例 14: 2-羟基-4-(4-甲基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(55.1ml, 0.484mol), 四氢呋喃(36ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-甲基苄基氨基)乙醇(40g,0.242mol)的四氢呋喃溶液(85ml), 滴毕, 继续回流 18 小时。加入水 (121ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(4-甲基苄基)吗啉-3-酮(31.2g,58.3%);

TOF-MS (m/z): 222.1 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.13 (dd, J=19.6, 8.4, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.47 (dd, J=44.0, 14.4, 2H), 4.08 (ddd, J=12.0, 11.6, 4.0, 1H), 3.68 (ddd, J=9.6, 4.8, 2.4, 1H), 3.30 (ddd, J=12.4, 10.8, 5.2, 1H), 3.08 (ddd, J=10.4, 3.6, 2.0, 1H)。

实施例 15: 2-羟基-4-(4-甲氧基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(50.3ml, 0.442mol), 四氢呋喃(33ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-甲氧基苄基氨基)乙醇(40g,0.221mol)的四氢呋喃溶液(78ml), 滴毕, 继续回流 18 小时。加入水 (100ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(4-甲氧基苄基)吗啉-3-酮(23.4g,44.7%);

TOF-MS (m/z): 238.1 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.18 (d, J=8.8, 2H), 7.06 (d, J=1.6,

1H), 6.90 (d, $J=8.8$, 2H), 5.01 (d, $J=6.4$, 1H), 4.43 (dd, $J=22.8$, 14.4, 2H), 4.06 (ddd, $J=11.6$, 11.2, 4.0, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (ddd, $J=12.0$, 4.8, 2.0, 1H), 3.30 (ddd, $J=12.4$, 11.2, 4.8, 1H), 3.08 (ddd, $J=12.4$, 3.6, 2.0, 1H)。

5 实施例 16: 2-羟基-4-(2-甲氧基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(50.3ml, 0.442mol), 四氢呋喃(33ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(2-甲氧基苄基氨基)乙醇(40g,0.221mol)的四氢呋喃溶液(78ml), 滴毕, 继续回流 18 小时。加入水(100ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶,

10 得白色固体 2-羟基-4-(2-甲氧基苄基)吗啉-3-酮(14.3g,27.2%);

TOF-MS (m/z): 238.1 [M+1];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (m, 1H), 7.07 (d, $J=7.6$, 1H), 6.99 (d, $J=8.0$, 1H), 6.91 (t, $J=7.6$, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.43 (dd, $J=38.8$, 15.2, 2H), 4.10 (ddd, $J=11.6$, 11.2, 4.0, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (ddd, $J=12.0$, 3.6, 2.0, 1H), 3.36 (ddd, $J=12.8$, 10.4, 5.2, 1H), 3.12 (ddd, $J=10.0$, 6.0 2.4, 1H)。

实施例 17: 2-羟基-4-(3-甲基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(55.1ml, 0.484mol), 四氢呋喃(36ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(3-甲基苄基氨基)乙醇(40g,0.242mol)的四氢呋喃溶液(85ml), 滴毕, 继续回流 24 小时。加入水(121ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(3-甲基苄基)吗啉-3-酮(10.3g,19.3%);

TOF-MS (m/z): 222.1 [M+1];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 5.33 (s,

1H), 4.57 (dd, $J=80.4, 14.8, 2H$), 4.23 (ddd, $J=14.0, 10.4, 4.0, 1H$), 4.12 (s, 1H), 3.67 (ddd, $J=11.6, 4.4, 3.2, 1H$), 3.42 (ddd, $J=12.4, 10.4, 4.4, 1H$), 3.27 (s, 1H), 3.08 (ddd, $J=10.8, 4.8, 3.6, 1H$).

实施例 18: 2-羟基-4-(2,4-二甲氧基苄基)吗啉-3-酮的制备

5 反应瓶中加入 50wt% 乙醛酸水溶液(43.1ml, 0.379mol), 四氢呋喃(28ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(2,4-二甲氧基苄基氨基)乙醇(40g,0.189mol)的四氢呋喃溶液(67ml), 滴毕, 继续回流 24 小时。加入水 (95ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温溶解, 降温结晶, 得白色固体 2-羟基-4-(2,4-二甲氧基苄基)吗啉-3-酮(9.75g, 19.3%) ;

10 TOF-MS (m/z): 268.1 [M+1];

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7.19 (d, $J=8.8, 1H$), 6.46 (m, 2H), 5.25 (d, $J=2.8, 1H$), 4.57 (dd, $J=30.8, 14.0, 2H$), 4.18 (ddd, $J=14.0, 10.0, 4.0, 1H$), 3.80 (s, 6H), 3.67 (ddd, $J=10.8, 6.2, 4.0, 1H$), 3.42 (ddd, $J=12.8, 9.6, 4.4, 1H$), 3.19 (ddd, $J=10.0, 6.0, 4.0, 1H$).

15 实例 19: 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 10wt% 乙醛酸水溶液(232.0ml, 0.408mol), 四氢呋喃(31ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-硝基苄基氨基)乙醇(40g, 0.204mol)的四氢呋喃溶液(71ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水 (102ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温至溶解, 降温结晶, 得淡黄色固体 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮 (40.3g, 78.3%)。

20 TOF-MS (m/z): 253.1 [M+1];

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 8.22 (d, $J=8.8, 2H$), 7.51 (d, $J=8.8, 2H$), 7.11 (d, $J=6.4, 1H$), 5.08 (d, $J=6.4, 1H$), 4.65 (dd, $J=43.6, 15.6, 2H$), 4.15 (ddd, $J=11.6, 11.2, 3.6, 1H$), 3.72 (ddd, $J=12.0, 4.4, 2.0, 1H$),

3.42 (ddd, $J=14.8, 12.0, 4.8, 1\text{H}$), 3.19 (ddd, $J=10.8, 3.6, 1.6, 1\text{H}$).

实例 20: 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 30wt% 乙醛酸水溶液(77.3ml, 0.408mol), 四氢呋喃(31ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-硝基苄基氨基)乙醇(40g, 0.204mol)的四氢呋喃溶液(71ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水 (102ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温至溶解, 降温结晶, 得淡黄色固体 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮 (43.0g, 83.6%)。

TOF-MS (m/z): 253.1 [$M+1$];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (d, $J=8.8, 2\text{H}$), 7.51 (d, $J=8.8, 2\text{H}$), 7.11 (d, $J=6.4, 1\text{H}$), 5.08 (d, $J=6.4, 1\text{H}$), 4.66 (dd, $J=43.6, 15.6, 2\text{H}$), 4.15 (ddd, $J=11.6, 11.2, 3.6, 1\text{H}$), 3.70 (ddd, $J=12.0, 4.4, 2.0, 1\text{H}$), 3.40 (ddd, $J=14.8, 12.0, 4.8, 1\text{H}$), 3.20 (ddd, $J=10.8, 3.6, 1.6, 1\text{H}$).

实例 21: 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮的制备

反应瓶中加入 70wt% 乙醛酸水溶液(33.1ml, 0.408mol), 四氢呋喃(31ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-硝基苄基氨基)乙醇(40g, 0.204mol)的四氢呋喃溶液(71ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水 (102ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温至溶解, 降温结晶, 得淡黄色固体 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮 (41.5g, 80.7%)。

TOF-MS (m/z): 253.1 [$M+1$];

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (d, $J=8.8, 2\text{H}$), 7.52 (d, $J=8.8, 2\text{H}$), 7.13 (d, $J=6.4, 1\text{H}$), 5.08 (d, $J=6.4, 1\text{H}$), 4.65 (dd, $J=43.8, 15.6, 2\text{H}$), 4.17 (ddd, $J=11.6, 11.2, 3.6, 1\text{H}$), 3.72 (ddd, $J=12.0, 4.4, 2.0, 1\text{H}$), 3.42 (ddd, $J=14.6, 12.0, 4.8, 1\text{H}$), 3.17 (ddd, $J=10.8, 3.6, 1.6, 1\text{H}$).

实例 22: 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮的制备

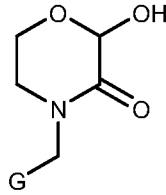
反应瓶中加入 90wt% 乙醛酸水溶液(25.8ml, 0.408mol), 四氢呋喃(31ml), 升温至回流, 缓慢滴加 2-(4-硝基苄基氨基)乙醇(40g, 0.204mol)的四氢呋喃溶液(71ml), 滴毕, 继续回流 8 小时。加入水 (102ml), 减压蒸除四氢呋喃。残留物升温至溶解, 降温结晶, 得
5 淡黄色固体 2-羟基-4-(4-硝基苄基)吗啉-3-酮 (37.8g, 73.4%)。

TOF-MS (m/z): 253.1 [M+1];

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (d, *J*=8.6, 2H), 7.51 (d, *J*=8.8, 2H),
7.14 (d, *J*=6.4, 1H), 5.08 (d, *J*=6.4, 1H), 4.66 (dd, *J*=43.6, 15.6, 2H),
4.14 (ddd, *J*=11.6, 11.2, 3.6, 1H), 3.72 (ddd, *J*=12.0, 4.4, 2.0, 1H), 3.42
10 (ddd, *J*=14.8, 12.0, 4.8, 1H), 3.19 (ddd, *J*=10.8, 3.6, 1.6, 1H)。

权 利 要 求

1、如式 I 所示的 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮新化合物:



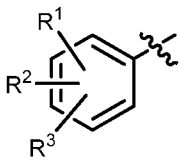
5

I

其中,

G 选自:

(i) 式 II 表示的基团



10

II

其中,

R^1 、 R^2 、 R^3 独立的选自: 氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、取代或未取代的苯基、卤代、 $-CN$ 、 $-CX_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_m-NR^4R^5$ 、
 15 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4CO_2R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-COR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 烷基和 C_2 - C_6 链烯基上的取代基可独立的选自: 羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷氧基、苯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤代、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4CO_2R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-COR^4$ 、 $-CO_2R^4$; 苯基上的取代基可选自:
 20 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_m-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4CO_2R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-COR^4$ 、

$-\text{CO}_2\text{R}^4$; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 不能同时为氢;

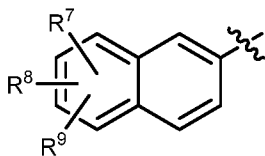
R^4 和 R^5 独立地选自: 氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、单羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、苯基;

R^6 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

5 X 选自 Cl, Br, F;

m 选自 1, 2, 3 或 4;

(ii) 式 III 表示的基团



III

10 其中,

R^7 、 R^8 、 R^9 独立的选自: 氢、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、取代或未取代的苯基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{SOR}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、羟基、

15 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基; $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基上的取代基各自独立的选自: 羟基、氧代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、苯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤代、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$; 苯基

20 上的取代基可选自: 羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} 和 R^{11} 独立地选自: 氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、单羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、苯基;

R^{12} 为氢或 C_1-C_6 烷基;

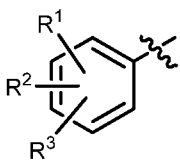
X 选自 Cl, Br, F;

m 选自 1, 2, 3 或 4.

2、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于,

5 G 选自

(i) 式 II 表示的基团

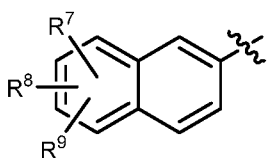


II

其中,

10 R^1 、 R^2 、 R^3 独立的选自: 氢、未取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CX_3$, 其中, X 选自 Cl, Br, F; 且 R^1 、 R^2 、 R^3 不能同时为氢;

(ii) 式 III 表示的基团



III

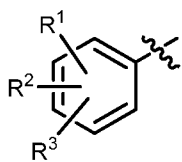
15

R^7 、 R^8 、 R^9 独立的选自: 氢、未取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CX_3$ 其中, X 选自 Cl, Br, F.

3、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于,

G 选自

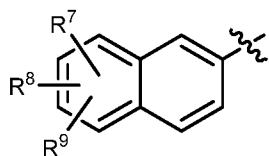
20 (i) 式 II 表示的基团



II

其中， R^1 、 R^2 、 R^3 独立的选自：氢、 $-NO_2$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ ；且 R^1 、 R^2 、 R^3 不能同时为氢；

5 (ii) 式III表示的基团

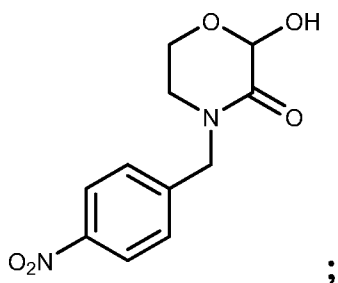


III

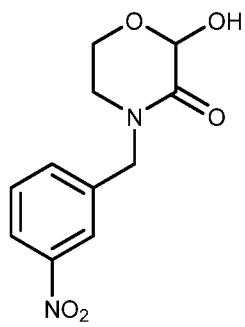
R^7 、 R^8 、 R^9 选自：氢。

4、根据权利要求1所述的式I化合物，选自下列化合物：

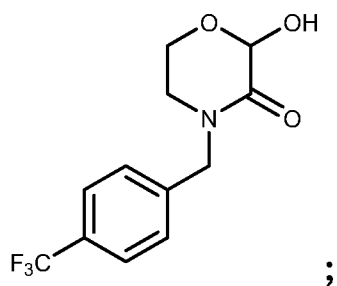
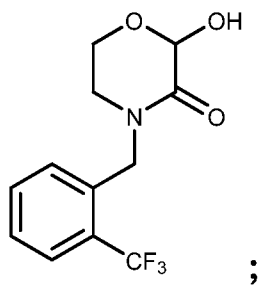
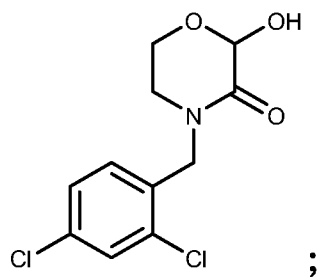
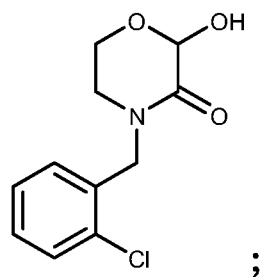
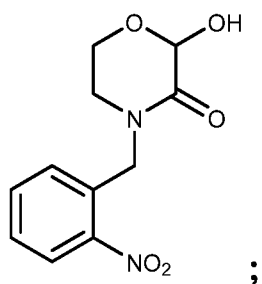
10



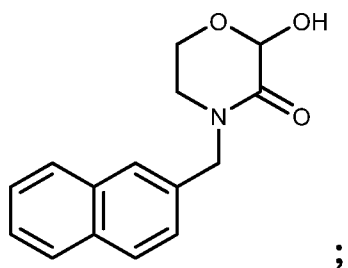
;

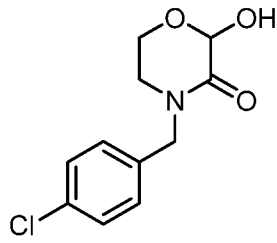


;



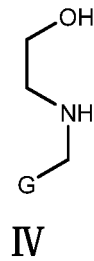
5





5、一种制备权利要求 1 所述化合物的方法，该方法以如下结构所示的式IV化合物为原料，和乙醛酸水溶液反应，制得相应的式 I 化合物 4-取代基-2-羟基吗啉-3-酮，

5

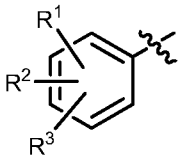


其中，

G 选自：

(i) 式 II 表示的基团

10



II

其中，

15 R^1 、 R^2 、 R^3 独立的选自：氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、取代或未取代的苯基、卤代、 $-CN$ 、 $-CX_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^6$ 、 $-SOR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-(CH_2)_m-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、 $-NR^4CO_2R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-COR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基； C_1 - C_6 烷基和 C_2 - C_6 链烯基上的取代基可独立的选自：羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷氧基、苯基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤代、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^4COR^5$ 、

$-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^4$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ；苯基上的取代基可选自：
羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、
 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{COR}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^4$ 、
 $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ；且 R^1 、 R^2 、 R^3 不能同时为氢；

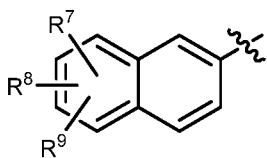
5 R^4 和 R^5 独立地选自：氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、单羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、
苯基；

R^6 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

X 选自 Cl, Br, F；

m 选自 1, 2, 3 或 4；

10 (ii) 式 III 表示的基团



III

其中，

R^7 、 R^8 、 R^9 独立的选自：氢、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取
15 代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、取代或未取代的苯基、卤
代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CX}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{SOR}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、羟基、
 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基； $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 链烯基上的取代基各自独立的选
自：羟基、氧代、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、苯基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、卤代、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、
20 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ ；苯基
上的取代基可选自：羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 链烯基、
卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、

$-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^{10} 和 R^{11} 独立地选自：氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、单羟基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、苯基；

R^{12} 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

5 X 选自 Cl, Br, F;

m 选自 1, 2,3 或 4。

6、根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于，该反应方法中的溶剂选自：乙酸乙酯、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 的烷烃、苯、甲苯、对二甲苯、氯苯、邻二氯苯丙酮、二氯甲烷、氯仿、硝基甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、2-丁酮、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲基乙醚、水以及它们的混合物；优选自可与水互溶的溶剂，包括 N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、2-丁酮、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇、1,3-二氧六环、1,4-二氧六环、四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲基乙醚以及它们的混合物；更优选为四氢呋喃、乙腈及其混合物；最优选为四氢呋喃。

15 7、根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于，该方法的反应温度选自 $30\sim 100^\circ\text{C}$ ；优选 $60\sim 70^\circ\text{C}$ 。

8、根据权利要求 5 所述的方法，其特征在于，该方法的乙醛酸水溶液可选自乙醛酸一水合物水溶液，质量比为 1~99% 的乙醛酸水溶液；优选质量比为 50% 的乙醛酸水溶液。

20 9、使用权利要求 1 所述的化合物制备阿瑞吡坦的方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/074202

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 265/-; C07D 413/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNABS, CNTXT, VEN, CA: ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.; hydroxyl morpholine, hydroxy, benzyl, morpholin+, oxazin+, aprepitant

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 102675240 A (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.), 13 April 2012 (13.04.2012), see claims 1-9	1-9
A	CN 102153522 A (QR PHARMACEUTICALS LIMITED et al.), 17 August 2011 (17.08.2011), see description, paragraph 52	1-9
A	WO 01/96319 A1 (MERCK & CO., INC.), 20 December 2001 (20.12.2001), see description, embodiment 1	1-9
A	WO 01/94322 A1 (MERCK & CO., INC.), 13 December 2001 (13.12.2001), see description, embodiment 1	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search

02 May 2013 (02.05.2013)

Date of mailing of the international search report

25 July 2013 (25.07.2013)

Name and mailing address of the ISA/CN:
 State Intellectual Property Office of the P. R. China
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
 Haidian District, Beijing 100088, China
 Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

WU, Hongxia

Telephone No.: (86-10) **82246671**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/074202

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102675240 A	13.04.2012	None	
CN 102153522 A	17.08.2011	None	
WO 01/9631 A1	20.12.2001	US 2002022725 A1	21.02.2002
		AU 6974901 A	24.12.2001
		US 6395898 B1	28.05.2002
WO 01/94322 A1	13.12.2001	AU 6668901 A	17.12.2001
		US 2002042510 A1	11.04.2002
		EP 1292582 A1	19.03.2003
		US 6538134 B2	25.03.2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/074202

CONTINUATION: A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 265/32 (2006.01) i

C07D 413/06 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2013/074202

A. 主题的分类

见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D 265/-; C07D 413/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNABS, CNTXT, VEN, CA: 浙江海正药业股份有限公司, 吗啉, 羟基吗啉, 苄基, 阿瑞吡坦, hydroxy, benzyl, morpholin+, oxazin+, aprepitant

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 102675240 A (浙江海正药业股份有限公司 等) 13.4 月 2012 (13.04.2012) 参见权利要求 1-9	1-9
A	CN 102153522 A (武汉启瑞药业有限公司 等) 17.8 月 2011 (17.08.2011) 参见说明书第 52 段	1-9
A	WO 01/96319 A1 (MERCK & CO., INC.) 20.12 月 2001 (20.12.2001) 参见说明书实施例 1	1-9
A	WO 01/94322 A1 (MERCK & CO., INC.) 13.12 月 2001 (13.12.2001) 参见说明书实施例 1	1-9

其余文件在 C 栏的续页中列出。

见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
02.5 月 2013 (02.05.2013)

国际检索报告邮寄日期
25.7 月 2013 (25.07.2013)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:
中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

受权官员
吴宏霞
电话号码: (86-10) 82246671

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2013/074202

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN 102675240 A	13.04.2012	无	
CN 102153522 A	17.08.2011	无	CN 102153522 A
WO 01/9631 A1	20.12.2001	US 2002022725 A1	21.02.2002
		AU 6974901 A	24.12.2001
		US 6395898 B1	28.05.2002
WO 01/94322 A1	13.12.2001	AU 6668901 A	17.12.2001
		US 2002042510 A1	11.04.2002
		EP 1292582 A1	19.03.2003
		US 6538134 B2	25.03.2003

续：A. 主题的分类

C07D 265/32 (2006.01) i

C07D 413/06 (2006.01) i