



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108699009 A

(43)申请公布日 2018.10.23

(21)申请号 201780012573.8

(22)申请日 2017.02.20

(30)优先权数据

16156707.8 2016.02.22 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.08.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2017/053770 2017.02.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/144404 EN 2017.08.31

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·王 S·希尔德布兰德

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

G07D 241/04(2006.01)

G07D 295/12(2006.01)

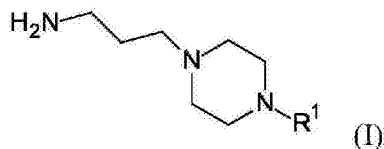
权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

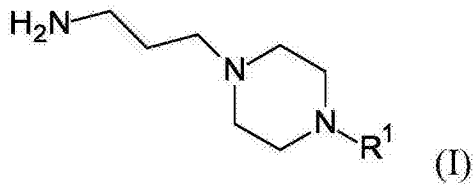
制备3-哌嗪-1-基-丙基胺衍生物的方法

(57)摘要

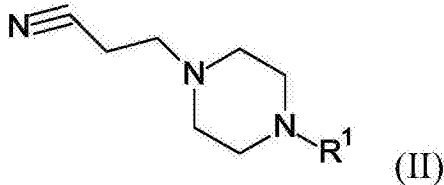
本发明涉及式(I)化合物的制备,其中R¹如说明书和权利要求书中所定义。



1. 一种制备式 (I) 化合物的方法

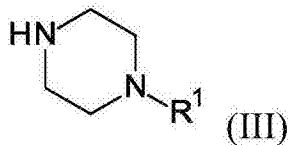


包括使式 (II) 化合物



在氢气和选自兰尼镍及兰尼钴的催化剂存在下反应；
其中R¹是烷基。

2. 权利要求1的方法，其中式 (II) 化合物通过使式 (III) 化合物在丙烯腈存在下的反应获得



其中R¹如权利要求1中所定义。

3. 权利要求2的方法，其中不分离式 (II) 化合物并直接转化为式 (I) 化合物。

4. 权利要求1-3中任一项的方法，其中所述催化剂是兰尼镍。

5. 权利要求1-4中任一项的方法，其中所述式 (II) 化合物在氢气和催化剂存在下的反应在甲醇、四氢呋喃、乙醇、异丙醇、甲苯、戊烷-辛烷、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、水或二噁烷中进行。

6. 权利要求1-5中任一项的方法，其中所述式 (II) 化合物在氢气和催化剂存在下的反应在甲醇或四氢呋喃中进行。

7. 权利要求1-6中任一项的方法，其中所述式 (II) 化合物在氢气和催化剂存在下的反应在碱存在下进行。

8. 权利要求1-7中任一项的方法，其中所述式 (II) 化合物在氢气和催化剂存在下的反应在15至100℃的温度进行。

9. 权利要求1-8中任一项的方法，其中所述式 (II) 化合物在氢气和催化剂存在下的反应在0.1至200巴的压力进行。

10. 权利要求2-9中任一项的方法，其中所述式 (III) 化合物在丙烯腈存在下的反应在甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或丁醇中进行。

11. 权利要求2-10中任一项的方法，其中所述式 (III) 化合物在丙烯腈存在下的反应在15至66℃的温度进行。

12. 权利要求1-11中任一项的方法，其中R¹是甲基。

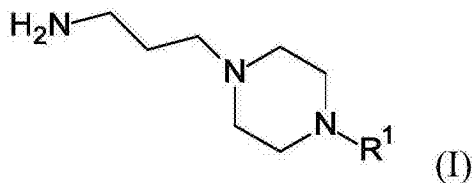
13. 如本申请所述的发明。

制备3-哌嗪-1-基-丙基胺衍生物的方法

[0001] 本发明涉及制备3-哌嗪-1-基-丙基胺衍生物的方法。

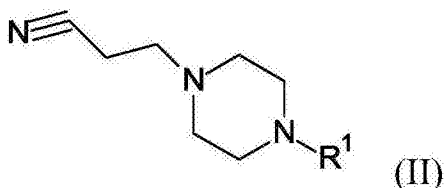
[0002] 本发明具体涉及制备式(I)化合物的方法

[0003]



[0004] 包括使式(II)化合物

[0005]



[0006] 在氢气和选自兰尼镍及兰尼钴的催化剂存在下反应；

[0007] 其中R¹是烷基。

[0008] 制备式(I)化合物的几种方法是本领域已知的(WO 2014/104272;Ma,Lichao et al.,Synthesis 2013,45(1)45-52;Ovat,Asli et al.Journal of Medicinal Chemistry 2010,53(17),6326-6336;WO 2009/099416;Quia,Jin et al.Journal of Medicinal Chemistry 2008,51(17),5264-5270;Hamilton,Chris J.et al.,Bioorganic&Medicinal Chemistry 2003,11(17),3683-3693;Protiva,M.et al.,Collection of Czechoslovak Chemical Communications 1977,42(12),3628-42)。

[0009] 然而,已知的方法有许多缺点并且不能在工业上使用。它们具有特别低的产率,使用昂贵的金属,需要繁琐的后处理以除去残留的试剂或副产物,或采用不能大规模使用的条件。

[0010] 式(I)化合物是用于合成几种生物活性化合物的构造块(building block)。

[0011] 因此,需要一种以大的工业规模获得式(I)化合物的方便且有效的方法。

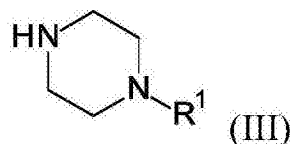
[0012] 该问题已通过本发明的方法解决。

[0013] 在本说明书中,单独或组合的术语“烷基”表示具有1-8个碳原子的直链或支链烷基,具体是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基,更具体是具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。直链和支链C₁-C₈烷基的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、异构戊基、异构己基、异构庚基和异构辛基,具体是甲基、乙基、丙基、丁基和戊基,更具体是甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、叔丁基和异戊基。烷基的具体实例是甲基。

[0014] 本发明具体涉及:

[0015] 本发明的方法,其中式(II)化合物通过式(III)化合物在丙烯腈存在下的反应获得

[0016]



[0017] 其中R¹如上所定义；

[0018] 本发明的方法,其中不分离式(II)化合物并直接转化为式(I)化合物；

[0019] 本发明的方法,其中所述催化剂是兰尼镍；

[0020] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在甲醇、四氢呋喃、乙醇、异丙醇、甲苯、戊烷-辛烷(pentan-octane)、甲基四氢呋喃、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、水或二噁烷中进行；

[0021] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在甲醇或四氢呋喃,具体是甲醇中进行；

[0022] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在碱存在下进行；

[0023] 本发明的方法,其中所述碱是氨、乙酸钠或碱金属氢氧化物；

[0024] 本发明的方法,其中所述碱金属氢氧化物是NaOH；

[0025] 本发明的方法,其中所述催化剂是兰尼钴,并且所述碱是NaOH；

[0026] 本发明的方法,其中所述催化剂是兰尼镍,并且所述碱是氨；

[0027] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在15至100℃,具体是25至65℃,更具体是30至50℃,更具体是在约40℃的温度进行；

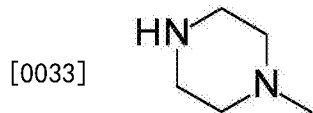
[0028] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在0.1至200巴,更具体是5至20巴,更具体是约10巴的压力进行；

[0029] 本发明的方法,其中使用约0.01至约0.5当量的兰尼镍或兰尼钴；

[0030] 本发明的方法,其中式(III)化合物在丙烯腈存在下的反应在甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或丁醇中进行；

[0031] 本发明的方法,其中式(III)化合物在丙烯腈存在下的反应在15至66℃的温度进行；和

[0032] 本发明的方法,其中R¹是甲基,即其中式(III)化合物是



[0034] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在约40℃的温度进行是特别有利的。

[0035] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在约10巴的压力进行是特别有利的。

[0036] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在约40℃的温度和约10巴的压力进行是特别有利的。

[0037] 式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应有利地在约2-6小时内进行。

[0038] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在约4至5小时内进行是特别有利的。

[0039] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在约40℃的温度和约10巴的压力进行约4至5小时是特别有利的。

[0040] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢气和催化剂存在下的反应在约40℃的温

度,约10巴的压力,约4至5小时,在甲醇中进行是特别有利的。

[0041] 本发明的方法,其中式(II)化合物在氢和兰尼镍存在下的反应在约40°C的温度,约10巴的压力,约4至5小时,在甲醇和氨中进行是特别有利的。

[0042] 本发明的方法,其中式(III)化合物在丙烯腈存在下的反应在甲醇中进行是特别有利的。

[0043] 本发明的方法,其中式(III)化合物在丙烯腈存在下的反应在约2至6小时,更具体是在约3至5小时进行,更具体是在约3小时进行是有利的。

[0044] 本发明的方法,其中式(III)化合物在丙烯腈存在下的反应在约25°C进行是特别有利的。

[0045] 本发明的方法,其中式(III)化合物在丙烯腈存在下的反应在甲醇中在约3小时在约25°C进行是特别有利的。

[0046] 当不分离或不纯化式(II)化合物并直接转化为式(I)化合物时,具体获得非常高产率和纯度的式(I)化合物。

[0047] 当不分离或不纯化式(II)化合物时,含有式(II)化合物的反应混合物可有利地浓缩,例如通过蒸馏,然后将式(II)化合物转化为式(I)化合物。

[0048] 含有式(II)化合物的反应混合物可有利地浓缩,直到不再蒸馏出溶剂,然后将式(II)化合物转化为式(I)化合物。

[0049] 当催化剂是兰尼钴时,优选不使用碱。

[0050] 当催化剂是兰尼钴并且如果使用碱时,所述碱有利地是NaOH。

[0051] 当催化剂是兰尼镍时,添加碱,具体是氨,是有利的。

[0052] 作为兰尼镍和兰尼钴的替代方案,当然可以使用Spongy镍/钴或Skeletal镍/钴。因此,本发明还涉及如上定义的方法,其中所述催化剂是Skeletal镍催化剂、Skeletal钴催化剂、Spongy镍催化剂或Spongy钴催化剂。

[0053] 在氢化反应中式(II)化合物的浓度有利地为10%至20% (w/溶剂体积),更具体是约10% (w/溶剂体积)。

[0054] 所述碱有利地以0.1至10当量使用。

[0055] 现在通过以下实施例说明本发明,这些实施例没有限制性质。

实施例

[0056] 缩写:MeOH:甲醇;THF:四氢呋喃;EtOAc:乙酸乙酯;GC:气相色谱;hrs:小时;eq.:当量;Ra-Ni:兰尼镍;Ra-Co:兰尼钴;Pd/C:钯/碳;Pt/C:铂/碳;Rh/Al₂O₃:铑/氧化铝;P:压力;T:温度;t:时间。

[0057] 实施例1

[0058] 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的合成

[0059] 以下反应在各种条件下进行。



[0061] 已经在短时间范围内测试了不同的反应条件,但并不总是使反应完成。这样做只

是为了有效地检查反应是否运转 (working)。因此,转化率低但相对产率高指示阳性结果。

[0062] 实施例1.1

[0063] 将200mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(1.3mmol)和2ml MeOH(Sigma-Aldrich)与20mg兰尼钴(0.147mmol,Johnson Matthey A-8B46 Sponge Cobalt)一起转移至35ml不锈钢高压釜中,将其密封并用10巴H₂加压3次并释放至常压,然后加入10巴氢气。将高压釜在程序控制下加热至40℃并摇动2小时。此后,将高压釜冷却至室温,释放压力并过滤反应混合物。用GC分析滤液,显示转化率为88%,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的选择产率为85%。

[0064] 实施例1.2

[0065] 该实施例以与实施例1.1类似的方式进行,但使用64mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(0.41mmol)和2ml 7N NH₃/MeOH(Sigma-Aldrich)和15mg兰尼镍(0.119mmol,EVONIK B113Z)在23℃在10巴进行5小时。GC分析显示转化率为87%,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为85%。

[0066] 实施例1.3

[0067] 该实施例以与实施例1.2类似的方式进行,但使用100g 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(652mmol)和1L 7N NH₃/MeOH(Sigma-Aldrich)及10g兰尼镍(79.6mmol,EVONIK B113Z)在1.5L高压釜中,在40℃在10巴搅拌5小时。GC分析显示转化率为100%,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为98.9%。

[0068] 实施例1.4

[0069] 该实施例以与实施例1.2类似的方式进行,但使用200mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(1.3mmol)和2ml MeOH(Sigma-Aldrich)及20mg兰尼镍(0.159mmol,EVONIK B113Z)在40℃在10巴保持1小时。GC分析显示转化率为97.6%,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为62.8%。

[0070] 实施例1.5

[0071] 该实施例以与实施例1.2类似的方式进行,但使用400mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(2.6mmol)和2ml NH₃饱和的THF(自制)及20mg兰尼镍(0.159mmol,EVONIK B113Z)在40℃在10巴保持2小时。GC分析显示转化率为31.7%,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为28.6%。

[0072] 实施例1.6

[0073] 该实施例以与实施例1.2类似的方式进行,但使用200mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(1.3mmol)和2ml THF及20mg兰尼钴(0.147mmol,Johnson Matthey A-8B46Sponge Cobalt)在23℃在10巴保持2小时。GC分析显示转化率为13.1%,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为12.8%。

[0074] 比较实施例1.7

[0075] 该实施例以与实施例1.1类似的方式进行,但使用200mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(1.3mmol)和2ml MeOH及20mg 10%Pd/C(0.019mmol,EVONIK E 101N/D)在40℃在10巴保持2小时。GC分析显示转化率为100%,3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为1.8%。

[0076] 比较实施例1.8

[0077] 该实施例以与实施例1.7类似的方式进行,但使用200mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙

腈(1.3mmol)和2ml MeOH及38.6mg 5%Rh/Al₂O₃(0.019mmol, EVONIK G 213XKR/D)在40℃在10巴保持2小时。GC分析显示转化率为100%, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为13.6%。

[0078] 比较实施例1.9

[0079] 该实施例以与实施例1.7类似的方式进行,但使用200mg 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(1.3mmol)和2ml MeOH及73.3mg 5%Pt/C(0.019mmol, EVONIK F 101R/D)在40℃在10巴保持2小时。GC分析显示转化率为19.2%, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为0.54%。

[0080] 实施例1.10

[0081] 该实施例以与实施例1.1类似的方式进行,但使用100g 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙腈(652mmol)和1L MeOH及10mg兰尼钴(73.6mmol, Johnson Matthey A-8B46Sponge Cobalt)在1.5L高压釜中在40℃在10巴搅拌4小时。GC分析显示转化率为100%, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的产率为93.7%。

[0082] 以上结果以及其他实验总结在下表1中。

[0083]

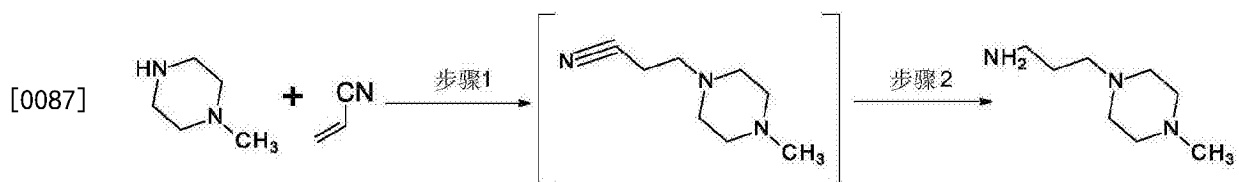
实验	实施例	起始物质	溶剂	催化剂	T [°C]	P [巴]	t [小时]	转化 [%]	产率 [%]
1	1.2	64 mg	2 ml 7 N NH ₃ /MeOH	15 mg, 0.29 eq. Ra-Ni	23	10	5	87	85
2		88 mg	2 ml 7 N NH ₃ /MeOH	22 mg, 0.305 eq. Ra-Ni	40	10	5	100	97.4
3		100 g	1 L 7 N NH ₃ /MeOH	25 g, 0.305 eq. Ra-Ni	40	10	2	100	99

[0084]

4		100 mg	2 ml 7 N NH ₃ /MeOH	25 mg, 0.305 eq. Ra-Ni	40	10	0.5	93.1	91.4
5	1.3	100 g	1 L 7 N NH ₃ /MeOH	10 g, 0.122 eq, Ra-Ni	40	10	5	100	98.9
6	1.4	200 mg	2 ml MeOH	20 mg, 0.122 eq. Ra-Ni	40	10	1	97.6	62.8
7	1.5	400 mg	2 ml 饱和 NH ₃ /THF	20 mg, 0.061 eq. Ra-Ni, No. 313	40	10	2	31.7	28.6
8		400 mg	2 ml MeOH	20 mg, 0.061 eq. Ra-Ni	23	5	2	43.9	34.4
9		200 mg	2 ml 饱和 NH ₃ /THF	20 mg, 0.122 eq. Ra-Ni	23	5	1	21.7	18.6
10		400 mg	2 ml THF	20 mg, 0.060 eq. Ra-Co	40	5	1	2.4	1.8
11	1.6	200 mg	2 ml THF	20 mg, 0.113 eq. Ra-Co	23	10	2	13.1	12.8
12	1.7	200 mg	2 ml MeOH	20 mg 0.0144 eq. 10% Pd/C	40	10	2	100	1.8
13	1.8	200 mg	2 ml MeOH	38.6 mg, 0.0144 eq. 5% Rh/Alox	40	10	2	100	13.6
14	1.9	200 mg	2 ml MeOH	73.3 mg, 0.0144 eq. 5% Pt/C	40	10	2	28.8	0.67
15	1.1	200 mg	2 ml MeOH	20 mg, 0.113 eq. Ra-Co	40	10	2	88	85
16	1.1	100 g	1 l MeOH	10 g, 0.113 eq. Ra-Co	40	10	4	100	93.7
17		200 mg	1 eq NaOH/2 ml MeOH	20 mg, 0.113 eq. Ra-Co	40	10	2	100	96.6
18		200 mg	12.2 mg, 0.113 eq. NaOAc/2 ml EtOAc	20 mg, 0.113 eq. Ra-Co	40	10	2	13.4	13

[0085] 实施例2

[0086] 制备3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺的套叠方法(telescoped process)



[0088] 步骤1

[0089] 在25℃在1小时内将丙烯腈(35.56g, 1.05eq.)添加至N-甲基-哌嗪(63.90g, 1.00eq.)于MeOH(240mL)中的溶液中,并将所得混合物在25℃搅拌3小时。将混合物在35℃/250毫巴浓缩,直至不再蒸馏出溶剂,将残余物(100g)直接用于下一步骤。

[0090] 步骤2

[0091] 将上述残余物(100g)溶解于含氨的甲醇(7N, 总计1000mL)中,并在10g兰尼镍(40℃和10巴, 5小时)存在下进行氢化。滤除催化剂,将滤液在32-37℃/400毫巴浓缩至干。通过分级蒸馏纯化残余物(104.9g),得到88.30g(两步产率88%)的3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺,纯度为99.97%(通过GC测量)。