

## N取代吗啉类有机化合物的制备工艺

### 技术领域

本发明涉及N取代吗啉类有机化合物的制备工艺。

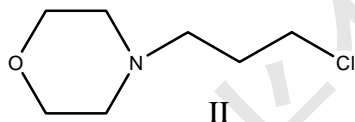
### 背景技术

N取代吗啉类有机化合物可以由下列2条路线制备：

路线1：如图1所示，即氨或取代的氨基化合物、如3-氨基丙醇等，与二氯二乙醚合成吗啉环。如要制备N-溴丙基、氯丙基或烯丙基等取代化合物，则需在醇羟基再进行取代反应（如图2所示）。故此方法一步反应只能制备N-烷基、羟丙基取代吗啉等少数化合物，不具备通用性。目标产物如需引入卤素原子则需2步反应，且所需氨类原料特殊不易得，反应收率低。最终产物为氢卤酸盐形式，后处理析晶过程不稳定。

路线2：如图3所示，即吗啉和卤代烃反应制备。此路线仅有一步反应，N上可方便地引入多种取代基团，通用性强，卤代烃原料易得价廉。

2003年，M.S.R.Murty等人报道在四氢呋喃/锌粉体系中，吗啉跟1-氯-3-溴丙烷在常温下反应可以得到化合物II：



产率达到95%（M.S.R.Murty, B.Jyothirmai, Palakodety Radha Krishna, J.S. Yadav. *Synth. Commun.* 2003, 33 (14), 2493-2486.）。但此方法锌粉需要先用盐酸活化，操作繁琐；同时收率很不稳定，很难重复得到文献报道的结果。且四氢呋喃、锌粉价格较高，工业化成本高。

2004年，Gilday等人报道吗啉和1, 3-溴氯丙烷在甲苯体系中加热，得到化合物II，产率仅为38%。（*PCT Int. Appl.* 2004024703, 25 Mar 2004.）且此方法甲苯作溶剂价格高，且甲苯闪点低、危险性大，不适宜放大。

### 发明内容

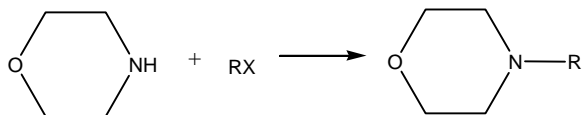
本发明的目的是提供一种稳定、简便的方法合成N取代吗啉类化合物，提高收率，降低



成本，使之更适应于大生产。

本发明公开了一种N取代吗啉类有机化合物的制备工艺，包括下列步骤：在有机溶剂中加入等摩尔量的吗啉、卤代烃和碱化试剂，以及摩尔量为吗啉摩尔量1%—10%的碱金属卤化物获得反应溶液，反应产生N取代吗啉类有机化合物，纯化N取代吗啉类有机化合物，得到N取代吗啉类有机化合物纯品。

上述工艺的反应式：



(吗啉 + 卤代烃  $\longrightarrow$  N取代吗啉类有机化合物)

其中，RX为卤代烃，X为卤素，选自氟、氯、溴或碘，R为烃基或卤代烃基。

上述工艺中，有机溶剂选自甲基叔丁基醚、1,4-二氧六环、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、乙腈、正己烷、环己烷等有机溶剂中的一种或多种。

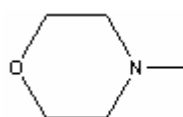
上述工艺中，碱化试剂选自氢化钠、氢化钙、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾或碳酸钙中的一种或多种。

上述工艺中，碱金属卤化物选自溴化钾，溴化钠，碘化钾，碘化钠中的一种或多种。

上述工艺中，反应温度可为0℃至有机溶剂回流温度。反应时间可控制在0.5-48小时。

本发明中，卤代烃即为烃分子中的氢原子被卤素（氟、氯、溴、碘）取代后生成的化合物。可选自一卤代烃或二卤代烃，包括一卤代的烷烃，如溴乙烷， $\alpha$ 位一卤代烯烃，如烯丙基氯、烯丙基溴，以及 $\alpha$ 位一卤代芳烃，如4-甲基氯苄、溴苄、4-甲氧基溴苄，二卤代烷烃，如1-氯-3-溴丙烷等。在本发明的实施例中列举了溴乙烷、1-氯-3-溴丙烷、烯丙基溴、4-甲氧基溴苄及4-甲基氯苄，卤代烃中的卤素选自氟、氯、溴、碘，根据本发明公开的方法及原理，所述技术领域的人员完全可以实现利用本发明的反应体系，采用其它适于现有一步法反应的卤代烃来替代实施例中列举的卤代烃来反应获得相应的N取代吗啉类有机化合物。

本发明中，N取代吗啉类有机化合物即为上述卤代烃中，一个卤素被吗啉基（分子式：



)取代的产物。

较佳的，以反应溶液的总浓度为基准计，吗啉、卤代烃和碱化试剂的摩尔浓度均为0.2



—4摩尔/升。

反应产生N取代吗啉类有机化合物后，过滤除去碱化试剂及无机盐固体，收集滤液。滤液减压浓缩蒸除溶剂后，加入二氯甲烷稀释。有机相以饱和碳酸氢钠溶液或饱和碳酸钠等弱碱性溶液洗涤，以除去可能残余的少许卤代试剂及氢卤酸。有机相再以饱和食盐水洗涤，除去上次洗涤时有机相中混入的少许水溶液，使有机相完全分层。分离有机相，将所得有机相减压浓缩蒸除二氯甲烷获得初步纯化的N取代吗啉类有机化合物。改进的，还可对上述初步纯化的N取代吗啉类有机化合物进一步纯化，此时初步纯化的N取代吗啉类有机化合物在室温下若为液体，则经减压蒸馏收集与N取代吗啉类有机化合物沸点对应的馏分获得N取代吗啉类有机化合物纯品。若此时，经初步纯化的N取代吗啉类有机化合物在室温下为固体，则经重结晶获得N取代吗啉类有机化合物纯品，重结晶时可使用二氯甲烷/正己烷混合溶剂。

本发明的工艺有利于药物中间体的工业化，特别是适用于抗肿瘤药物吉非替尼关键中间体的工业化。

与现有的一步反应相比，相同之处在于，本发明仍然采用吗啉和卤代烃反应制备N取代吗啉类有机化合物。不同点在于本发明提供的制备工艺条件发生了变化，加入了等当量的碱化试剂，并加入摩尔量为吗啉摩尔量1%—10%的碱金属卤化物，以除四氢呋喃和甲苯以外的其它有机溶剂替代了四氢呋喃和甲苯，即使在室温下也可反应获得产物，相比现有技术，本发明提供的方法反应条件温和，操作简便，安全性高，易于工业化，收率稳定在60%以上，且试剂价格低廉、简单易得，具有明显的成本及技术优势。

## 附图说明

图 1: N 取代吗啉类化合物制备路线 1

图 2: N-3-卤丙基吗啉制备路线

图 3: N 取代吗啉类化合物制备路线 2

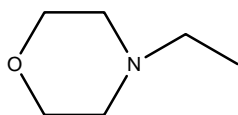
## 具体实施方式

下面结合实施例进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明，而非限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法及未说明配方的试剂均为按照常规条件或者制造商建议的条件进行或配置。



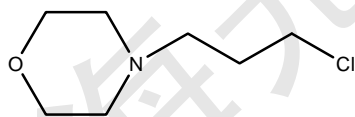
实施例 1

在一 250ml 三口烧瓶中加入吗啉 (10.5g, 0.12mol)、氢氧化钠 (4.80g, 0.12mol)、溴乙烷 (13.8g, 0.12mol)、碘化钾 (1.0g, 6mmol)、丙酮 (30ml) 和搅拌子, 56°C 加热回流下搅拌反应 5 小时。停止反应, 过滤。滤饼体用丙酮洗涤, 合并滤液, 蒸除丙酮。加入 60ml 二氯甲烷, 用 20ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤 1 次, 20ml 饱和食盐水洗 1 次。蒸除二氯甲烷, 得到 14g 淡黄色液体。减压蒸馏, 收集 68°C 馏分, 得到无色液体 (8.4g, 收率 60.5%)。<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.41 (m, 2H), 1.09 (t, 3H)。产物分子式:



实施例 2

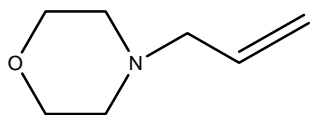
在一 250ml 三口烧瓶中加入吗啉 (10.5g, 0.12mol)、氢化钠 (2.88g, 0.12mol)、1-氯-3-溴丙烷 (18.9g, 0.12mol)、溴化钠 (0.12g, 1.2mmol)、氯仿 (60ml) 和搅拌子, 61°C 加热回流下搅拌反应 12 小时。停止反应, 过滤。滤饼体用氯仿洗涤, 合并滤液, 蒸除氯仿。加入 60ml 二氯甲烷, 用 20ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤 1 次, 20ml 饱和食盐水洗 1 次。蒸除二氯甲烷, 得到 22g 黄色液体。减压蒸馏, 收集 80°C 馏分, 得到淡黄色液体 (12.3g, 收率 63.0%)。<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.61 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (m, 6H), 1.95 (m, 2H)。产物分子式:



实施例 3

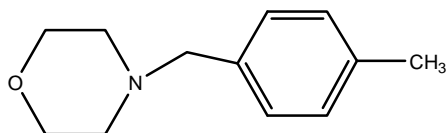
在一 250ml 三口烧瓶中加入吗啉 (10.5g, 0.12mol)、碳酸钾 (16.6g, 0.12mmol)、烯丙基溴 (14.5g, 0.12mol)、溴化钾 (0.29g, 2.4mmol)、甲基叔丁基醚 (150ml) 和搅拌子, 0°C 下搅拌反应 8 小时。停止反应, 过滤, 固体用甲基叔丁基醚洗涤, 合并滤液蒸除甲基叔丁基醚, 加入 60ml 二氯甲烷, 用 20ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤 1 次, 20ml 饱和食盐水洗 1 次。蒸除二氯甲烷, 得到 17.7g 淡黄色液体。减压蒸馏, 收集 72°C 馏分, 得到淡黄色液体 (11.3g, 收率 73.9%)。<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.83 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.72 (t, 4H), 2.99 (d, 2H), 2.45 (t, 4H) 产物分子式:





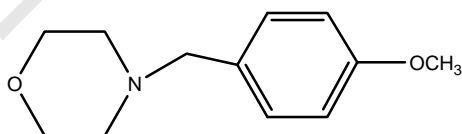
实施例 4

在一 250ml 三口烧瓶中加入吗啉 (10.5g, 0.12mol)、氯化钙 (4.92g, 0.12mmol)、4-甲基氯苄 (14.5g, 0.12mol)、碘化钾 (1g, 6mmol)、乙腈 (180ml) 和搅拌子, 室温 25°C 下搅拌反应 6 小时。停止反应, 过滤, 固体用乙腈洗涤, 合并滤液蒸除乙腈, 加入 60ml 二氯甲烷, 用 20ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤 1 次, 20ml 饱和食盐水洗 1 次。蒸除二氯甲烷, 得到 25.1g 粗品。向粗品中加入 40ml 二氯甲烷, 加热至回流, 完全溶解后加入 100ml 正己烷, 再次加热至回流后, 自然冷却至室温, 析出晶体。过滤, 滤饼室温真空干燥 4 小时, 即得精品 (19g, 收率 84.6%)。<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (m, J = 6.8 Hz, 2H), 6.80 (m, 2H), 3.90 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.50 (m, 4H) 产物分子式:



实施例 5

在一 250ml 三口烧瓶中加入吗啉 (10.5g, 0.12mol)、碳酸钠 (12.7g, 0.12mol)、4-甲氧基溴苄 (24.1g, 0.12mol)、碘化钠 (0.18g, 1.2mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (120ml) 和搅拌子, 保温 40°C 下搅拌反应 0.5 小时。停止反应, 过滤。滤饼体用 N,N-二甲基甲酰胺洗涤, 合并滤液, 蒸除 N,N-二甲基甲酰胺。加入 60ml 二氯甲烷, 用 20ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤 1 次, 20ml 饱和食盐水洗 1 次。蒸除二氯甲烷, 得到 28.9g 粗品。向粗品中加入 45ml 二氯甲烷, 加热至回流, 完全溶解后加入 150ml 正己烷, 再次加热至回流后, 自然冷却至室温, 析出晶体。过滤, 滤饼室温真空干燥 4 小时, 即得精品 (17.4g, 收率 70.0%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (m, J = 6.8 Hz, 2H), 6.70 (m, 2H), 3.83 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 2.43 (m, 4H)。产物分子式:



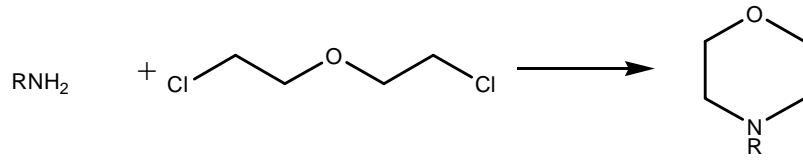


图 1

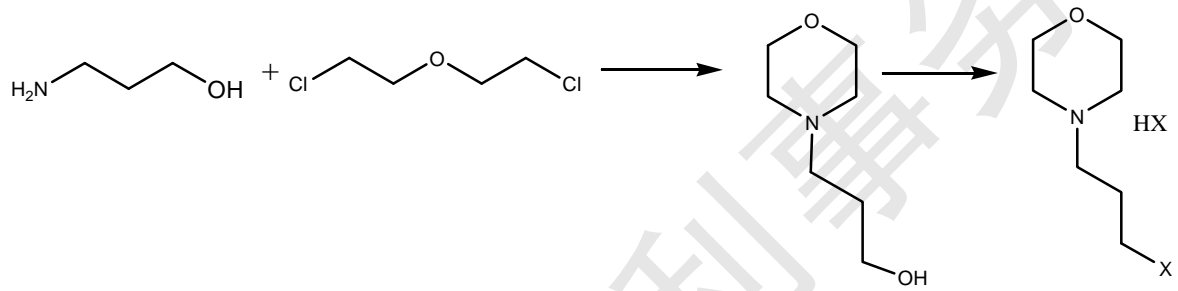


图 2

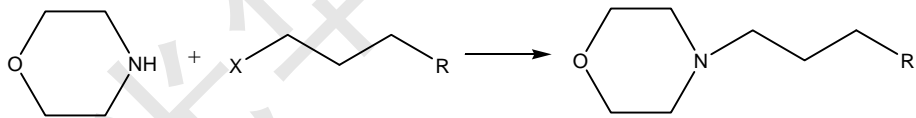


图 3



## 一、化工领域技术资料准备的说明

**(一) 以产品为主：**技术/产品创新主要是基于化学产品，则申请时应考虑提供：

- 1、本专利的应用领域（即本专利直接所属或直接应用的具体技术领域）；
- 2、本专利的任务是什么，或要解决的技术问题是什么？
- 3、已有技术/产品的不足：即说明与本专利的内容最相似的技术/产品，需要说明已有技术/产品的结构式/分子量/配方等，以及已知功能及应用，尤其指出该已有技术/产品存在的缺点或不足之处。如有引用文献，需要说明出处。
- 4、本专利的内容：应说明本专利达到目的或解决问题的技术手段。如果应当描述产品的结构/配方，制备方法，应用，原理。说明技术优化的思路。
- 5、本专利的效果：即新化学产品的用途。
- 6、附图与说明：与发明有关的试验结果，方法流程图等等图解，附图中如涉及多个产品同时检验的情况，请用中文说明各个条带表示什么内容。
- 7、本专利的具体实施例：对照附图，说明本专利的具体试验例子，必须有相应的技术参数、数据，及具体实验条件，如是产品，则需要产品的制备、鉴定、应用实施例，要说明有益效果，可以提供对比数据为好。

**(二) 以方法或工艺为主：**技术/产品创新主要是基于方法或工艺，则申请时应考虑提供：

- 1、本专利的应用领域（即本专利直接所属或直接应用的具体技术领域）；
- 2、本专利的任务是什么，或要解决的技术问题是什么？
- 3、已有技术/产品的不足：即说明与本专利的内容最相似的方法/工艺。对于方法，需要说明已有方法的主要思路、步骤、效果，尤其指出该方法在解决本专利目的上的缺点或不足之处。对于工艺，需要说明已有工艺的主要原理及工艺步骤、工艺条件、原料，尤其指出该工艺存在的缺点或不足之处。如有引用文献，需要说明出处；如有参照产品，指出其规格、厂家。
- 4、本专利的内容：应说明本专利达到目的或解决问题的技术手段。对于方法，应当说明本方法的主要思路、步骤。对于工艺，应当说明工艺步骤、工艺条件、使用原料，如可能需说明工艺原理。说明技术优化的思路。

5、本专利的效果：有益效果可以由运算效率提高、降低能耗、产率提高、精度提高、工序简化、控制方便，以及有用性能的出现等方面反映出来。

6、附图与说明：如有必要可以给出工艺流程图。

7、本专利的具体实施例：说明本专利的具体试验例子，必须有相应的技术参数、数据。数据说明可以采用图表形式。说明有益效果，以提供对比数据为好。

**（三）以装置或设备为主：**技术/产品创新主要是基于装置或设备，则申请时应提供：

- 1、本专利的应用领域（即本专利直接所属或直接应用的具体技术领域）：
- 2、本专利的任务是什么，或要解决的技术问题是什么？
- 3、已有技术/产品的不足：即说明与本专利的内容最相似的技术/产品，需要说明已有技术/产品的主要结构及原理，尤其指出该已有技术/产品存在的缺点或不足之处。如有引用文献，需要说明出处；如有参考产品，指出其型号、厂家。
- 4、本专利的内容：应说明本专利达到目的或解决问题的技术手段。如果涉及装置或设备，应当描述装置或设备的机械构成，尤其说明各组成部分之间的相互关系，例如形状、位置、连接关系、相互作用原理，创新点对于装置或设备的作用。说明技术优化的思路。
- 5、本专利的效果：有益效果可以由产率、质量、精度和效率的提高，能耗、原材料、工序的节省，加工、操作、控制、使用的简便，环境污染的治理或者根治，以及有用性能的出现等方面反映出来。
- 6、附图与说明：装置或设备的图解，图应以机械制图的标准绘制，实用新型申请必须带附图。
- 7、本专利的具体实施例：对照附图，说明本专利的具体试验例子，必须有相应的技术参数、数据，如需要说明有益效果，可以提供对比数据为好。

## 二、生物医药领域技术资料准备的提纲

**（一）专利申请以药物产品和用途为主：**产品创新主要是基于药物的活性成分或配方，则申请时应考虑提供：

- 1、本专利的应用领域（即本专利直接所属或直接应用的具体技术领域）：



- 2、本专利的任务是什么，或要解决的技术问题是什么？
- 3、已有技术/产品的不足：即说明与本专利的内容最相似的产品，需要说明已有药物产品的结构式/分子量/序列等，以及已知的功能及应用，尤其指出该已有药物产品存在的缺点或不足之处。对于药物配方，需要说明已有配方的组成成份、比例、成份性能、用途，尤其指出该配方在用途方面的缺点或不足之处。如有引用文献，需要说明出处；如有参照产品，指出其规格、厂家。
- 4、本专利的内容：应说明本专利达到目的或解决问题的技术手段。对于药物活性成分：应当描述该活性成分的名称及结构式/序列（包括各种官能基团、分子立体构型等），制备方法，应用，原理；并应当记载与发明要解决的技术问题相关的化学、物理性能参数（如各种定性或者定量数据和图谱等）。对于配方：应当说明配方组份、各组分可选择的范围、各组分的含量范围、各组份的性质，配方用途，如可能需说明配方制作工艺。说明技术优化的思路。  
对于新的药物化合物或者药物组合物，应当记载其具体的医药用途或者药理作用，同时还应当记载其有效量及使用方法。如果本领域技术人员无法根据现有技术预测发明能够实现所述医药用途、药理作用，则应当记载对于本领域技术人员来说，足以证明发明的技术方案可以解决预期要解决的技术问题或者达到预期的技术效果的实验室试验（包括动物实验）或者临床试验的定性或者定量数据。
- 5、本专利的效果：即新药物产品的用途，如用作制备治疗某类疾病的药或者诊断某类疾病等等。
- 6、附图与说明：与发明有关的试验结果，方法流程图等等图解，附图中如涉及多个产品同时检验的情况，请用中文说明各个条带表示什么内容。
- 7、本专利的具体实施例：对照附图，说明本专利的具体试验例子，必须有相应的技术参数、数据，及具体实验条件。如是药物化合物，则需要化合物的制备、鉴定、应用实施例，要说明有益效果，可以提供对比数据为好。

**（二）以方法或工艺为主：**技术/产品创新主要是基于药物产品的制备方法或工艺，则申请时应考虑提供：

- 1、本专利的应用领域（即本专利直接所属或直接应用的具体技术领域）：
- 2 本专利的任务是什么，或要解决的技术问题是什么？

- 3、已有技术/产品的不足：即说明与本专利的内容最相似的方法/工艺。对于方法，需要说明已有方法的主要思路、步骤、效果，尤其指出该方法在解决本专利目的上的缺点或不足之处。对于工艺，需要说明已有工艺的主要原理及工艺步骤、工艺条件、原料，尤其指出该工艺存在的缺点或不足之处。如有引用文献，需要说明出处；如有参照产品，指出其规格、厂家。
- 4、本专利的内容：应说明本专利达到目的或解决问题的技术手段。对于方法，应当说明本方法的主要思路、步骤。对于工艺，应当说明工艺步骤、工艺条件、使用原料，如可能需说明工艺原理。说明技术优化的思路。
- 5、本专利的效果：有益效果可以由运算效率提高、降低能耗、产率提高、精度提高、工序简化、控制方便，以及有用性能的出现等方面反映出来。
- 6、附图与说明：如有必要可以给出工艺流程图。
- 7、本专利的具体实施例：说明本专利的具体试验例子，必须有相应的技术参数、数据。数据说明可以采用图表形式。说明有益效果，以提供对比数据为好。

**(三) 以医疗器具为主：**技术/产品创新主要是基于医疗器具，则申请时应提供：

- 1、本专利的应用领域（即本专利直接所属或直接应用的具体技术领域）：
- 2、本专利的任务是什么，或要解决的技术问题是什么？
- 3、已有技术/产品的不足：即说明与本专利的内容最相似的产品，需要说明已有产品的主要结构及原理，尤其指出该已有产品存在的缺点或不足之处。如有引用文献，需要说明出处；如有参考产品，指出其型号、厂家。
- 4、本专利的内容：应说明本专利达到目的或解决问题的技术手段。如果涉及器械或设备，应当描述器械或设备的机械构成，尤其说明各组成部分之间的相互关系，例如形状、位置、连接关系、相互作用原理，创新点对于装置或设备的作用。说明技术优化的思路。
- 5、本专利的效果：有益效果可以由质量、精度和效率的提高，原材料、工序的节省，加工、操作、控制、使用的简便，以及有用性能的出现等方面反映出来。
- 6、附图与说明：器械或设备的图解，图应以机械制图的标准绘制，实用新型申请必须带附图。

7、本专利的具体实施例：对照附图，说明本专利的具体试验例子，必须有相应的技术参数、数据，如需要说明有益效果，可以提供对比数据为好。

更详细的信息，您可以咨询上海光华专利事务所化工医药部经理，许律师，  
021-51096606\*829; email:xyl@iprtop.com。

关于我们的情况，您可以浏览网页：<http://www.iprtop.com>