



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01101343.5

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1171868C

[22] 申请日 1996.1.3 [21] 申请号 01101343.5
分案原申请号 96191334.7

[30] 优先权

[32] 1995.1.3 [33] KR [31] 1995/2017

[71] 专利权人 SK 株式会社

地址 韩国汉城

[72] 发明人 崔溶文 翰东日 金亨哲

审查员 彭晓琦

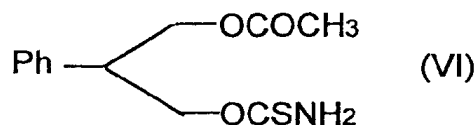
[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 刘立平

权利要求书 2 页 说明书 9 页

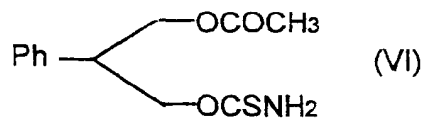
[54] 发明名称 含有氨基硫羰基的新颖的氨基甲酸酯化合物及其制备方法

[57] 摘要

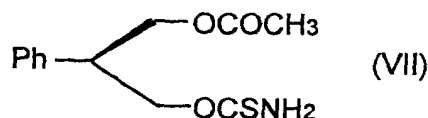
本发明揭示了由结构式(VI)所代表的 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯,及其(S)-光学异构体和中间体,它们可有效地用于如癫痫及中风等各种中枢神经系统(CNS)紊乱的预防和治疗。由结构式 VI 所代表的 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯的外消旋体及其(S)-光学异构体分别可从 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇的外消旋体和(S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇制得。



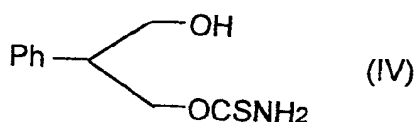
1. 一种由结构式 VI 代表的 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯。



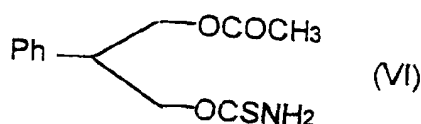
2. 一种由结构式 VII 代表的 (S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯。



3. 一种由结构式 IV 所代表的 2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯的制备方法，

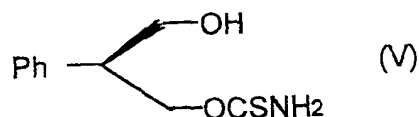


所述方法包括，在氢氧化钠水溶液和乙醇的混合溶液中，水解结构式 VI 所代表的 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯，



以制得 2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯。

4. 一种由结构式 V 所代表的 (S)-2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯的制备方法，



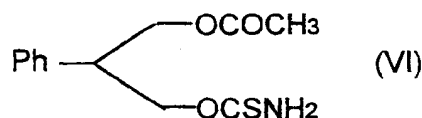
所述方法包括，在有酶存在时，在磷酸盐的缓冲溶液中，水解 (S)-3-乙酰

氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯，以制得(S)-2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯，所述酶选自从猪胰腺提取的脂肪酶，念珠菌脂肪酶，曲霉属脂肪酶，假单胞菌属脂肪酶，及提取自猪肝的酯酶。

5. 如权利要求4所述的制备方法，其特征在于，所述的水解反应在0至30℃的温度下进行。

6. 如权利要求4所述的制备方法，其特征在于，所述缓冲液的pH为7。

7. 一种由结构式VI所代表的3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯的制备方法，

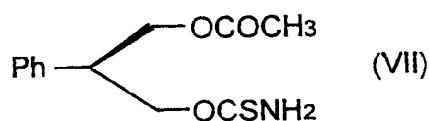


所述方法包括，在有胺碱存在时，先以溶于芳香烃和卤代烃的混合溶剂中的硫代碳酰氯，再以氨处理3-乙酰氧基-2-苯基丙醇，以制得3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯。

8. 如权利要求7所述的制备方法，其特征在于，所述用硫代碳酰氯的处理是在-10至10℃的温度下进行。

9. 如权利要求7所述的制备方法，其特征在于，所述用氨的处理是在-10至10℃的温度下进行。

10. 一种由结构式VII所代表的(S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯的制备方法，



所述方法包括，在有胺碱存在时，先以溶于芳香烃和卤代烃的混合溶剂中的硫代碳酰氯，再以氨处理(R)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇，以制得(S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯。

11. 如权利要求10所述的制备方法，其特征在于，所述用硫代碳酰氯的处理是在-10至10℃的温度下进行。

12. 如权利要求10所述的制备方法，其特征在于，所述用氨的处理是在-10至10℃的温度下进行。

含有氨基硫羰基的新颖的氨基甲酸酯化合物及其制备方法

本发明是就申请号“96191334.7”，申请日1996年1月3日，发明名称“含有氨基硫羰基的新颖的氨基甲酸酯化合物及其制造方法”一案的分案申请。

发明领域

本发明涉及一种衍生自2-苯基-1,3-丙二醇的新颖的氨基甲酸酯化合物。更具体地，本发明涉及一种可用于治疗中枢神经系统疾病的、包括其外消旋体结构和对映体结构的3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯。同样，本发明也涉及上述化合物的制备方法。

背景技术

已有许多文献报导了有机氨基甲酸酯可有效地用于控制各种中枢神经系统（CNS）紊乱，特别是可用于抗癫痫药及中心活性的肌肉松弛药的用途。

2-甲基-2-丙基-1,3-丙二醇的氨基甲酸酯首次报导于 *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5779 (1951)，该化合物的药理学活性在 *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 104, 229 (1952) 上得到证实。

另外，在第2,884,444号美国专利及第2,937,119号美国专利上分别公开了2-苯基-1,3-丙二醇的氨基甲酸酯和异丙基氨基甲酸酯（isopropylmeprobamate）。这些化合物被发现作为控制CNS疾病的治疗药物，例如，分别作为抗癫痫药及中心活性肌肉松弛药是非常有效的。

为将氨基甲酸酯应用于CNS紊乱的治疗，人们不断地进行着积极的研究和发展的努力。

经对2-苯基-1,3-丙二醇衍生物的刻意和充分研究的结果，本发明者发现：含有氨基硫羰基的新颖的氨基甲酸酯可有效地用于CNS紊乱、例如，癫痫及中风的药物预防和治疗。

一个化合物的光学异构体在体内可能显示出比其它光学异构体更均匀、优异的药理学效果，也有人报导了许多显示这些光学效果的例子。这样，将一个化合物的外消旋体分离为相应的光学异构体，并将它们应用于药理学就特别重要。

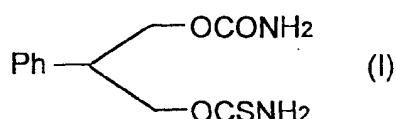
因此，本发明的一个基本目的是，提供一种可有效地用于预防和治疗中枢神经系统（CNS）紊乱的、含氨基硫羰基的新颖的化合物及其药理学上可接受的盐。

本发明另一目的是，提供一种可用于合成上述含氨基硫羰基化合物的中间体。

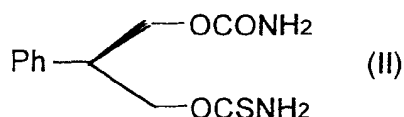
本发明的另一目的是，提供一种制备上述新颖的含氨基硫羰基化合物的方法。

本发明的再一目的是，提供可用于合成上述含氨基硫羰基化合物的中间体的制备方法。

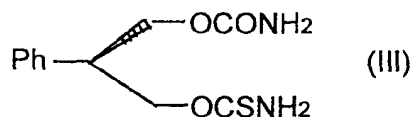
- 5 根据本发明的一个方面，提供了一种新颖的、具有优异的预防和治疗中枢神经系统(CNS)紊乱药效的新颖的氨基甲酸酯衍生物：即，由结构式 I 所代表的 3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯的外消旋体；



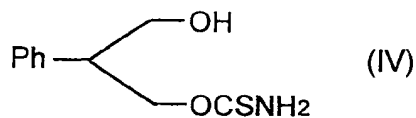
由结构式 II 代表的(S)-3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯；



- 15 及由结构式 III 代表的(R)-3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯；

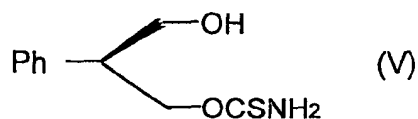


- 20 根据本发明的另一个方面，提供了一种可用于合成结构式 I、II、III 化合物的中间体：即，由结构式 IV 所代表的 2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯

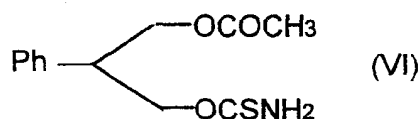


由结构式 V 代表的(S)-2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯；

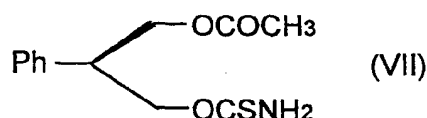
25



及由结构式 VI 代表的 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯；



及由结构式 VII 代表的(S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯；



根据本发明的另一个方面，提供了一种制备分别由结构式 I、II、III 所代表的 3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯的外消旋体及其 (S) 及 (R) 异构体的制备方法，上述方法可在较短的时间内，高收率地制得高纯度的光学异构体。

根据本发明的再一个方面，提供了一种制备分别由结构式 IV、V、VI 及 VII 所代表的含氨基硫羰基化合物的中间体，2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯、

(S)-2-苯基-1,3-丙二醇一硫代氨基甲酸酯、3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯、及 (S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯的制备方法，上述方法可在较短的时间内，以高收率制得高纯度的光学异构体。

发明内容

由于结构式 I 的新颖化合物具有一个手性中心，所以，如上所述的二个光学异构体是可能的。

根据本发明，结构式 I 及 II 的化合物可从它们各自相应的中间体，结构式 IV 及结构式 V 的化合物制得。这个制备方法可存在有胺碱（碱性胺）时，用 1.0 至 2.0 摩尔当量的溶于芳香烃和卤代烃的混合溶剂中的碳酰氯处理 0.1 至 0.2 摩尔结构式 IV 及结构式 V 的化合物，然后，用 1—1000 摩尔当量的氨反应而完成。

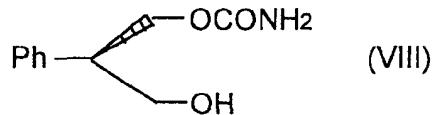
所用的芳香烃可举例包括苯、甲苯、二甲苯等等。至于上述可与芳香烃混合使用的卤代烃，则可使用氯仿、二氯甲烷、及二氯乙烷。可用于本发明中的胺碱包括安替比林、二异丙基乙胺和吡啶，优选的是安替比林，一种空间位阻的碱。

当与结构式 IV 及结构式 V 的化合物反应一开始，即可使用纯净的或是溶于甲苯中的碳酰氯。或者，也可使用纯净的或者是溶于水或低级醇、如甲醇或乙醇

中的氨。

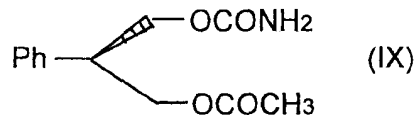
光气的反应和氨的反应都在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行。

根据本发明，结构式 III 的化合物可在胺碱的存在下，在芳香烃和卤代烃的混合溶剂中，用 1.0 至 2.0 摩尔当量的处理 0.1 至 2 摩尔结构式 VIII 的化合物，(S)-2-苯基-1,3-丙二醇一氨基甲酸酯，然后与 1-1000 摩尔当量纯净的或者是溶于水或低级醇，如甲醇或乙醇中的氨反应而制备。



10 在上述反应中，所述的芳香烃、卤代芳香烃及胺碱如同前述。

至于中间体，结构式 IV、V 及 VIII 的化合物，可从结构式 VI、和 VII，及下式 IX 结构式的化合物分别合成制得：



15

更具体地，由结构式 IV 代表的化合物可由在 $0-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下，在 1N 氢氧化钠水溶液和乙醇(1: 1)的混合溶液中，水解 0.1 至 2.0 摩尔结构式 VI 的化合物而制得。结构式 V 及 VIII 的化合物可在有溶于磷酸盐缓冲液中的酶的存在下，分别水解结构式 VII 和 IX 的化合物而得到。优选的是，上述磷酸盐缓冲液稀释至 0.01 至 0.1M，pH7，以改善反应的选择性。可用于该水解反应的酶有，从猪胰腺提取的脂肪酶(PPL)，念珠菌脂肪酶(CCL)，曲霉属脂肪酶(ANL)，假单胞菌属脂肪酶(PSL)，及提取自猪肝的酯酶(PLE)，优选的是酯酶(PLE)。水解反应在 0 至 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行。

25 根据本发明，结构式 VI、和 VII 的化合物可从其相应的中间体，3-乙酰氧基-2-苯基丙醇的外消旋体和(R)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇制得。在胺碱存在下，用 1.0 至 2.0 摩尔当量的硫光气处理 0.1 至 2.0 摩尔各个中间体，然后用 1-1000 摩尔当量的纯净、或者是溶于水或低级醇，如甲醇或乙醇中的氨处理而得到。如在本发明的其它反应中的一样，硫光气和氨的反应皆在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行。

30 关于结构式 IX 的化合物，根据本发明是使用了类似的方法。即，在胺碱存在下，用 1.0 至 2.0 摩尔当量的光气，在芳香烃和卤代烃的混合溶剂中，处

理 0.1 至 2.0 摩尔的 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇,然后用 1—1000 摩尔当量的氨与之反应。如上所述,光气和氨可以是纯净的,也可以是溶液,例如,光气溶于甲苯的溶液,或者是氨溶于水或低级醇、如甲醇或乙醇中的氨溶液。同样,用于该水解反应的芳香烃、卤代烃及胺碱如同在本发明的上述反应中所使用的一样。

具体实施方式

参照以下说明的实施例,可以更好地理解本发明,但这些实施例不应被理解为本发明的限制。

实施例 1

3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯外消旋体(结构式 VI)的制备方法

将 4.7g (0.025 摩尔) 安替比林、1.94g (0.01 摩尔) 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇、80ml 甲苯、及 20ml 氯仿放入备有磁搅拌棒的 250ml 烧瓶中,0°C 下搅拌。在 0°C 下,边搅拌该溶液,边加入 1.38g (0.012 摩尔) 的硫光气。反应过程可由沉淀物的析出得以监测。在添加完所述硫光气后 5 分钟,结束反应,随之过滤。

保持 0°C 温度,将氨气注入滤液。然后,继续搅拌 30 分钟,过滤溶液,以除去生成的沉淀物。

过滤后的溶液在真空下蒸馏,蒸去溶剂,残余物以柱色谱法(醋酸乙酯:正己烷=2:3)提纯,得到 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯;收率 83%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}), \text{ppm} (\delta):$

2.00(s, 3H), 3.38-3.45(m, 1H), 4.29-4.33(d, 2H),

4.64-4.67(d, 2H), 6.18(b, 1H), 6.69(b, 1H),

7.25-7.28(m, 5H)

实施例 2

(S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯(结构式 VII)的制备方法

除了使用(R)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇作为原料,以替代 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇外消旋体之外,其它重复实施例 1 的过程。用装有分离光学异构体的柱的高压液相色谱法(HPLC)测试所得的标题化合物的光学纯度。

m.p. = 62-63 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}), \text{ ppm } (\delta):$

2.00(s,3H), 3.38-3.45(m,1H), 4.29-4.33(d,2H),
5 4.64-4.67(d,2H), 6.18(b,1H), 6.69(b,1H),
7.25-7.28(m,5H)

实施例 3

2-苯基-1,3-丙二醇—硫代氨基甲酸酯外消旋体(结构式 IV)的制备方法

10 将 2.53g(0.01 摩尔)在实施例 1 中所得到的 3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯与 25ml 碳酸盐缓冲液(pH10, 0.05M)、25ml 乙醇及 10ml 1N 氢氧化钠水溶液一起, 在室温搅拌下装入配有磁搅拌器的 100ml 烧瓶中。由 HPLC 监测反应物的转化。当转化结束后, 终止反应。然后, 在真空下蒸馏完全除去乙醇。用乙酸乙酯三次萃取生成的残余物。转移后, 真空下蒸馏有机层, 馏出溶
15 剂, 再用柱色谱法(乙酸乙酯: 正己烷 = 1 : 1)提纯, 得到 2-苯基-1,3-丙二醇—硫代氨基甲酸酯; 收率 90 %。

m.p. = 64-65 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}), \text{ ppm } (\delta):$

20 2.50(b,1H), 3.15-3.39(m,1H), 3.80(d,2H),
4.70(d,2H), 6.35(b,1H), 6.80(b,1H),
7.19-7.35(m,5H)

25 实施例 4

(S)-2-苯基-1,3-丙二醇—硫代氨基甲酸酯(结构式 V)的制备方法

将 2.53g(0.01 摩尔)在实施例 2 中所得到的(S)-3-乙酰氧基-2-苯基丙醇硫代氨基甲酸酯与 200ml 磷酸盐缓冲液(pH7, 0.014M)、1.2g PLE 一起, 在室温搅拌下装入配有磁搅拌器的 500ml 烧瓶中。

30 由 HPLC 监测反应物的转化。当转化完成至约 80 %, 终止反应。然后过滤。用乙酸乙酯三次萃取生成的残余物。

转移后, 真空下蒸馏有机层, 馏出溶剂, 用柱色谱法(乙酸乙酯: 正己烷 = 1 : 1)提纯, 得到(S)-2-苯基-1,3-丙二醇—硫代氨基甲酸酯; 用装有分离光学异构体的柱的高压液相色谱法(HPLC)测试所得的标题化合物的光学纯度, 收率

92 %.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}), \text{ ppm } (\delta):$

2.50(b,1H), 3.15-3.39(m,1H), 3.80(d,2H),
 4.70(d,2H), 6.35(b,1H), 6.80(b,1H),
 7.19-7.35(m,5H)

10 实施例 5

3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯外消旋体(结构式 I)的制备方法

将 4.7g(0.025 摩尔)安替比林、2.11g(0.01 摩尔)在实施例 3 中所得的 2-苯基-1,3-丙二醇-硫代氨基甲酸酯外消旋体、80ml 甲苯、及 20ml 氯仿放入配有磁搅拌器的 250ml 烧瓶中,在 0 °C 下搅拌。

在 0 °C 下,边搅拌该溶液,边加入 14ml 的 0.6M 光气溶液。反应过程可由沉淀物的析出得以监测。加完后 5 小时,结束反应,然后,过滤反应液。

在保持 0 °C 温度下,用氨气处理滤液 30 分钟。然后,再继续搅拌 30 分钟,过滤溶液,以除去生成的沉淀物。

20 过滤后的溶液在真空下蒸馏,蒸去溶剂,残余物以柱色谱法(乙酸乙酯:正己烷 = 1 : 1)提纯,分离出 3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯外消旋体;收率 83 %。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}), \text{ ppm } (\delta):$

25 3.35-3.50(m,1H), 4.35(d,2H), 4.67(d,2H),
 4.67(d,2H), 4.78(b,2H), 6.21(b,1H), 6.62(b,1H),
 7.21-7.37(m,5H)

30

实施例 6

(S)-3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯(结构式 II)的制备方法
 使用实施例 4 中所制得的(S)-2-苯基-1,3-丙二醇-硫代氨基甲酸酯作为原料,以替代 2-苯基-1,3-丙二醇-硫代氨基甲酸酯外消旋体。如此获得的标题化

合物用装备有用于分离光学异构体的柱的高压液相色谱仪测其光学纯度。

m.p. = 108.5-109.0 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}), \text{ ppm } (\delta):$

5 3.35-3.50(m, 1H), 4.35(d, 2H), 4.67(d, 2H),
 4.67(d, 2H), 4.78(b, 2H), 6.21(b, 1H), 6.62(b, 1H),
 7.21-7.37(m, 5H)

10

实施例 7

(R)-3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯(结构式 III)的制备方法

15 将 4.7g(0.025 摩尔)安替比林、1.95g(0.01 摩尔)的(S)-2-苯基-1,3-丙二醇一
 氨基甲酸酯、80ml 甲苯、及 20ml 氯仿放入配有磁搅拌器的 250ml 烧瓶中, 在
 0 °C 下搅拌。

 对此溶液加入 1.38g(0.012 摩尔)的硫光气, 在 0 °C 下, 继续搅拌该溶液。
 反应过程可由沉淀物的析出得以监测。加完后 5 小时, 结束反应, 然后, 过滤
 反应液。

20 在保持 0 °C 温度下, 用氨气处理滤液 30 分钟。然后, 再继续搅拌 30 分钟,
 过滤溶液, 以除去生成的沉淀物。

 过滤后的溶液在真空下蒸馏, 蒸去溶剂, 残余物以柱色谱法(乙酸乙酯: 正
 己烷 = 1 : 1)提纯, 分离出(R)-3-氨基硫羰基-2-苯基-1,3-丙二醇氨基甲酸酯;
 收率 83 %。

25 如此获得的标题化合物用装备有用于分离光学异构体的柱的高压液相色谱
 谱仪测其光学纯度。

m.p. = 113.5-114.0 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200 \text{ MHz}), \text{ ppm } (\delta):$

30 3.35-3.50(m, 1H), 4.35(d, 2H), 4.67(d, 2H),
 4.67(d, 2H), 4.78(d, 2H), 6.21(b, 1H), 6.62(b, 1H),
 7.21-7.37(m, 5H)

 对一个本领域的技术人员来说, 在阅读了上述公开的内容之后, 本发明所

揭示的其它特征、优点及实施方案将是显见的。因此，当本发明的具体实施例得以详尽的描述时，则这些实施例可以有许多变化和修改，而不背离前述本发明内容及权利要求书所要求保护的精神及范围。