



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115286637 B

(45) 授权公告日 2024.03.22

(21) 申请号 202210962703.7

(22) 申请日 2022.08.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115286637 A

(43) 申请公布日 2022.11.04

(73) 专利权人 成都金博汇康医药科技有限公司  
地址 610000 四川省成都市高新区科园南路88号12栋8层812号

(72) 发明人 钟振宇 王朝阳 钟三保

(74) 专利代理机构 成都中弘信知识产权代理有限公司 51309  
专利代理师 张芳

(51) Int. Cl.

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 245/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101238131 A, 2008.08.06

CN 109402639 A, 2019.03.01

US 4241059 A, 1980.12.23

Laszlo Revesz等. Bridged Piperazines and Piperidines as CCR1 Antagonists with Oral Activity in Models of Arthritis and Multiple Sclerosis.《Letters in Drug Design & Discovery》.2006,第3卷689-694.

审查员 刘健颖


权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

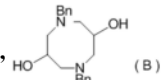
三氮杂桥环化合物及其中间体化合物、制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及三氮杂桥环化合物及其中间体化合物、制备方法和应用,属于有机化学技术领域,本发明所述三氮杂桥环化合物的名称为3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷,结构

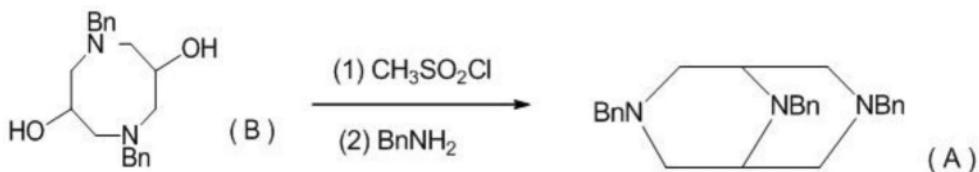
式如式(A)所示,  (A) 其中间

体名称为1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷,结

构式如式(B)所示,  (B) 本发

明所公开的三氮杂桥环化合物及其中间体化合物的合成工艺路新颖、原料廉价易得、后处理方便、反应条件温和、化学收率高、产品纯度高,易于广泛推广使用。

1. 一种三氮杂桥环化合物的制备方法,其特征在于:包括如下步骤:将如式(B)所示1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷中间体化合物与甲磺酰氯反应,再加入苯甲胺进行加热回流反应,反应液经后处理,制得到三氮杂桥环化合物,所述化合物的化学名称为3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷,其结构式如式(A)所示;



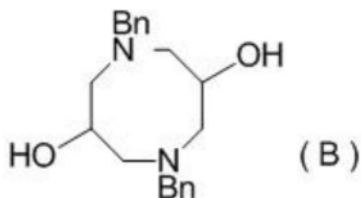
其中,式(A)和式(B)中,Bn代表苄基。

2. 根据权利要求1所述的一种三氮杂桥环化合物的制备方法,其特征在于:包括如下步骤:

向溶于二氯甲烷的1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷中加入有机碱拌均匀,然后再向其中滴加溶于二氯甲烷的甲磺酰氯,室温下搅拌反应5-6h后,再加入适量甲醇溶液或乙醇溶液搅拌以终止反应;减压蒸干溶剂后加入苯甲胺和二氯甲烷,在50℃的外温下加热回流反应过夜,停止反应冷至室温后,水洗两次弃水层,有机层减压蒸干溶剂后用硅胶柱层析分离纯化,得如式(A)所示的3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷,即三氮杂桥环化合物,所述有机碱为吡啶、4-二甲氨基吡啶或三乙胺中的任意一种。

3. 根据权利要求2所述的一种三氮杂桥环化合物的制备方法,其特征在于:所述有机碱为三乙胺,1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷、三乙胺、甲磺酰氯、苯甲胺的摩尔比为:1:3:2.2:1。

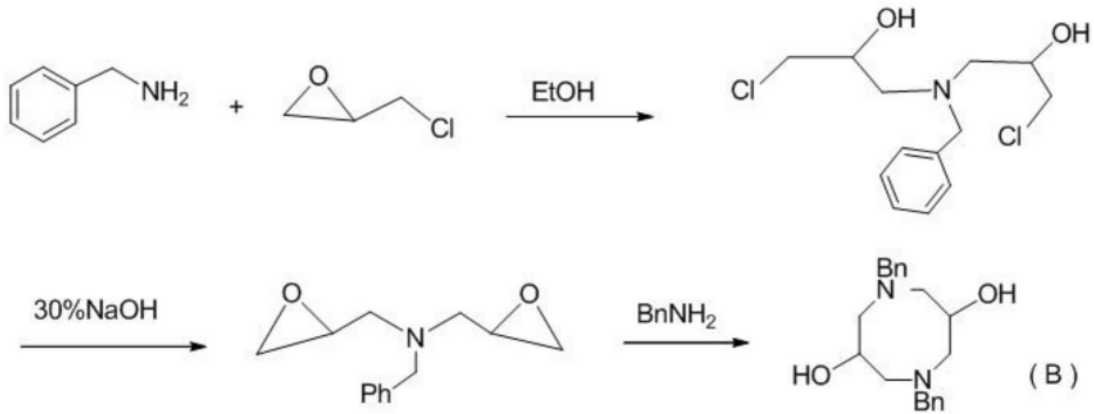
4. 三氮杂桥环化合物的中间体化合物,其特征在于:所述化合物的化学名称为1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷,其结构式如式(B)所示:



其中,式(B)中,Bn代表苄基。

5. 一种制备如权利要求4所述的三氮杂桥环化合物的中间体化合物的方法,其特征在于:包括如下步骤:

以苯甲胺和环氧氯丙烷为起始原料在乙醇溶液中室温下发生环氧化物开环反应,制备得到3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇),然后加入30%氢氧化钠溶液进行分子内取代关环反应,制得双环氧丙烷基苯甲胺;再与苯甲胺进行加热回流反应制得如式(B)所示的1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷,即三氮杂桥环化合物的中间体化合物;



其中,式(B)中,Bn代表苄基。

6. 根据权利要求5所述的三氮杂桥环化合物的中间体化合物的制备方法,其特征在于:包括如下步骤:

1) 制备3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇):

室温下,向苯甲胺和乙醇的混合溶液中滴加环氧氯丙烷和乙醇的混合溶液,滴加完后室温搅拌反应过夜,减压旋转蒸干乙醇和未反应的环氧氯丙烷,得到粘稠状淡黄色胶状液体,即3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇);苯甲胺和环氧氯丙烷的摩尔比为:1:2.3;

2) 制备双环氧丙烷基苯甲胺:

将上述步骤1)制备得到的3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇)溶解于乙醇溶液中,搅拌均匀后并滴加30%氢氧化钠溶液,继续搅拌反应3-5h,停止反应加入适量水和乙酸乙酯,搅拌10-15min,分出有机层,水相用乙酸乙酯萃取两次,合并有机层,再水洗两次,弃水层,有机层用无水硫酸钠干燥后过滤弃滤渣,减压蒸干溶剂得到淡黄色油状物,即双环氧丙烷基苯甲胺;其中:30%氢氧化钠溶液与乙醇溶液的体积用量比为2:1;

3) 制备1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷:

将上述步骤2)制备得到的双环氧丙烷基苯甲胺和苯甲胺与乙醇溶液混合,在80-81℃的外温下加热搅拌回流反应过夜,旋转蒸干乙醇得胶状物,再用硅胶柱层析分离纯化,得如式(B)所示的1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷;其中,所述双环氧丙烷基苯甲胺、苯甲胺的摩尔比为:1:1。

## 三氮杂桥环化合物及其中间体化合物、制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机化学技术领域,特别涉及三氮杂桥环化合物及其中间体化合物、制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 三氮杂双环类化合物是一类结构比较特殊的杂环有机分子,其分子结构独特,分子结构上为双环结构,同时分子结构内含有三个活性N杂原子,可方便地将关键的药效团单元有效连接整合到其刚性结构中,形成具有特殊空间构型/构象的分子,从而匹配生物体内不同生物大分子的空间结构,产生相应的生物活性或药理效用。三氮杂双环类化合物不但是是一种有用的合成中间体,同时因其独特的化学结构,在生物、医药、农药等领域具有广阔的应用价值。

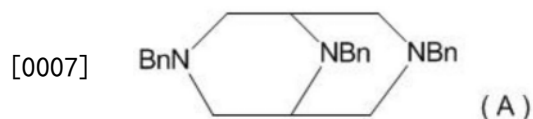
[0003] 现有文献报道了含有三氮杂双环的化合物:3-叔丁氧羰基-3,7,9-三氮杂双环[3,3,1]壬烷(CAS:868407-41-4),该叔丁氧羰基(Boc)保护的三氮杂桥环化合物可作为核心结构用于制备作为细胞表面趋化因子受体1(CCR-1)和巨噬细胞炎症因子(MIP1 $\alpha$ )的拮抗剂药物前体,以及应用于消炎和神经成像造影领域的同位素标记物。因此可见三氮杂双环类化合物在生物医药领域有着重要的研究价值以及十分广泛的应用前景。3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷是3-叔丁氧羰基-3,7,9-三氮杂双环[3,3,1]壬烷的类似物,目前,国内外没有3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷及其合成方法的相关研究及报道,因此,对该种全新的三氮杂桥环化合物(3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷)以及有效制备该化合物的工艺方法的研究与开发具有重要意义。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种新的三氮杂桥环化合物及其中间体化合物、制备方法和应用,填补相关研究的空白。

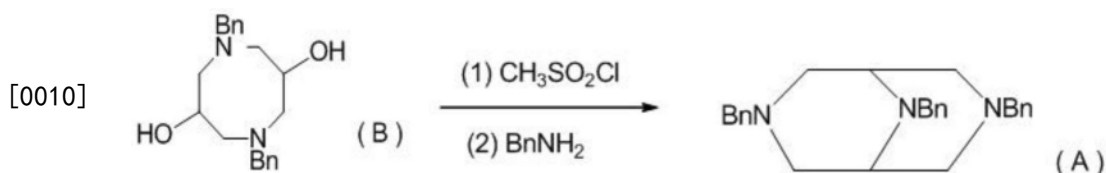
[0005] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0006] 第一方面,本发明提供了一种三氮杂桥环化合物,该化合物的化学名称为:3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷,其结构式如式(A)所示为:



[0008] 其中,式(A)中,Bn代表苄基。

[0009] 第二方面,本发明提供了一种上述三氮杂桥环化合物的制备方法,包括如下步骤:将如式(B)所示1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷中间体化合物与甲磺酰氯反应,再加入苯甲胺进行加热回流反应,反应液经后处理,制得到如式(A)所示的3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷;



[0011] 其中,式(A)和式(B)中,Bn代表苄基。

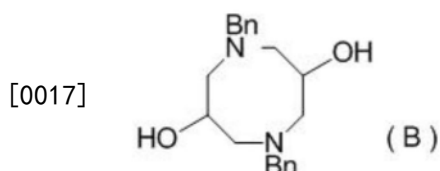
[0012] 进一步的,三氮杂桥环化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0013] 向溶于二氯甲烷的1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷中加入有机碱搅拌均匀,然后再向其中滴加溶于二氯甲烷的甲磺酰氯,室温下搅拌反应5-6h后,再加入适量甲醇溶液搅拌以终止反应;减压蒸干溶剂后加入苯甲胺和二氯甲烷,加热回流反应过夜,停止反应冷至室温后,水洗两次弃水层,有机层减压蒸干溶剂后用硅胶柱层析分离纯化,得如式(A)所示的3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷,即三氮杂桥环化合物。

[0014] 进一步的,1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷、三乙胺、甲磺酰氯、苯甲胺的摩尔比为:1:3:2.2:1。

[0015] 进一步的,所述有机碱为吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺中的任意一种。

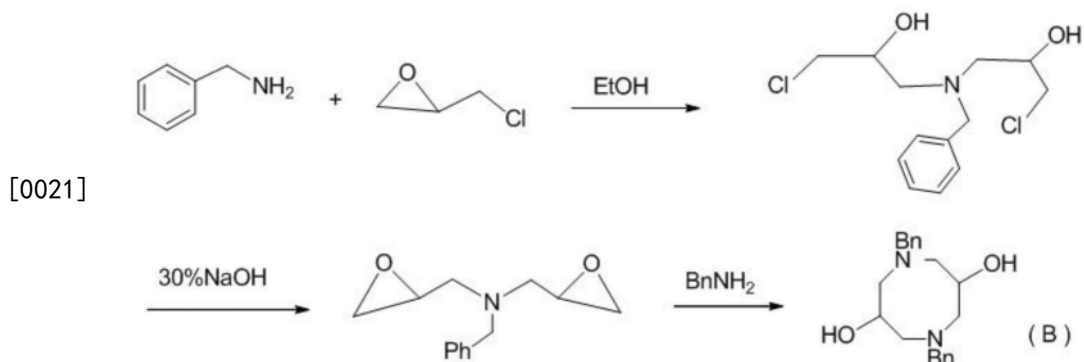
[0016] 第三方面,本发明提供了一种上述三氮杂桥环化合物的中间体化合物,该化合物的化学名称为:1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷,其结构式如式(B)所示为:



[0018] 其中,式(B)中,Bn代表苄基。

[0019] 第四方面,本发明了一种上述三氮杂桥环化合物的中间体化合物的制备方法,其包括如下步骤:

[0020] 以苯甲胺和环氧氯丙烷为起始原料在乙醇溶液中室温下发生环氧化物开环反应,制备得到3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇),然后加入30%氢氧化钠溶液进行分子内取代关环反应,制得双环氧丙烷基苯甲胺;再与苯甲胺进行加热回流反应制得如式(B)所示的1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷,即三氮杂桥环化合物的中间体化合物。



[0022] 其中,式(B)中,Bn代表苄基。

[0023] 进一步的,三氮杂桥环化合物的中间体化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0024] 1) 制备3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇):

[0025] 室温下,向苯甲胺和乙醇的混合溶液中滴加环氧氯丙烷和乙醇的混合溶液,滴加

完后室温搅拌反应过夜,减压旋转蒸干乙醇和未反应的环氧氯丙烷,得到粘稠状淡黄色胶状液体,即3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇);其中,苯甲胺和环氧氯丙烷的摩尔比为:1:2.3;

[0026] 2) 制备双环氧丙烷基苯甲胺:

[0027] 将上述步骤1) 制备得到的3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇)溶解于乙醇溶液中,搅拌均匀后并滴加30%的氢氧化钠溶液,继续搅拌反应3-5h,停止反应加入适量水和乙酸乙酯,搅拌10-15min,分出有机层,水相用乙酸乙酯萃取两次,合并有机层,再水洗两次,弃水层,有机层用无水硫酸钠干燥后过滤弃滤渣,减压蒸干溶剂得到淡黄色油状物,即双环氧丙烷基苯甲胺;其中:30%氢氧化钠溶液与乙醇溶液的体积用量比为2:1;

[0028] 3) 制备1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷:

[0029] 将上述步骤2) 制备得到的双环氧丙烷基苯甲胺和苯甲胺与乙醇溶液混合,加热搅拌回流反应过夜,旋转蒸干乙醇得胶状物,再用硅胶柱层析分离纯化,得如式(B)所示的1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷;其中,所述双环氧丙烷基苯甲胺、苯甲胺的摩尔比为:1:1。

[0030] 第五方面,本发明提供了上述三氮杂桥环化合物的应用。

[0031] 进一步的,所述三氮杂桥环化合物可作为原料或中间体合成制备其它化学产品、药物中间体或药物原料。

[0032] 再进一步的,所述三氮杂桥环化合物可作为中间体制备3-叔丁氧羰基-3,7,9-三氮杂双环[3,3,1]壬烷。

[0033] 第六方面,本发明提供了上述三氮杂桥环化合物的中间体化合物的应用。

[0034] 进一步的,所述三氮杂桥环化合物的中间体化合物可作为原料或中间体合成制备其它化学产品、药物中间体或药物原料。

[0035] 再进一步的,所述三氮杂桥环化合物的中间体化合物可作为中间体制备3-叔丁氧羰基-3,7,9-三氮杂双环[3,3,1]壬烷。

[0036] 本发明中的室温为20-25℃。

[0037] 本发明与现有技术相比,其有益效果为:

[0038] 1. 本发明利用采用苯甲胺,环氧氯丙烷等廉价易得的原料,通过全新的合成路线得到结构新颖的3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷以及该化合物的中间体化合物1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷,该化合物以及该化合物的中间产物在生物医药领域的具有很高的应用价值;

[0039] 2. 本发明的合成工艺路线新颖、原料廉价易得、后处理方便、反应条件温和、化学收率高、产品纯度高,易于广泛推广使用。

## 具体实施方式

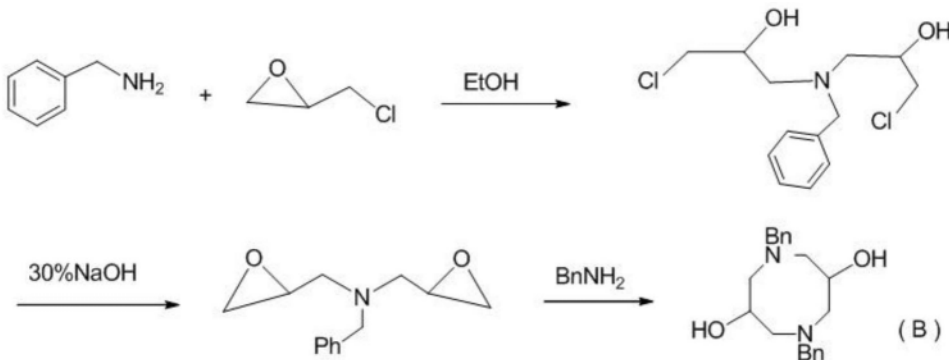
[0040] 下面结合实施例对本发明作进一步的详细描述,有必要在此指出的是以下实施例只用于对本发明进行进一步说明,不能理解为对本发明保护范围的限制,该领域的技术人员可以根据上述本发明内容对本发明作出一些非本质的改进和调整。下述实施例中,实施例中未注明具体技术或条件者,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂、仪器等未注明生产厂商者,均为可以通过购买获得的常规产品,除非

另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明中。

[0041] 实施例1

[0042] 三氮杂桥环化合物的中间体化合物的制备:

[0043] 具体合成路线如下:



[0045] 1) 制备3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇):

[0046] 在一圆底烧瓶中称量加入27g苯甲胺,再加入100ml乙醇溶液搅拌均匀,室温下用恒压漏斗向烧瓶中滴加环氧氯丙烷50mL和50mL乙醇溶液的混合溶液,滴加完后室温搅拌反应过夜,减压旋转蒸干乙醇和未反应的环氧氯丙烷,得到粘稠状淡黄色胶状液体77g,即3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇)的收率为105%,TLC点板显示基本为一个点,获得的产品纯度高;

[0047] 2) 制备双环氧丙烷基苯甲胺:

[0048] 将上述步骤1)制备得到的77g 3,3'-(苄基氮二基)双(1-氯丙烷-2-醇)溶解于30ml乙醇溶液中,搅拌均匀后并滴加30%的氢氧化钠溶液,继续搅拌反应4h,停止反应加入适量水和乙酸乙酯60ml,搅拌10min,分出有机层,水相用乙酸乙酯萃取两次,合并有机层,再水洗两次,弃水层,有机层用无水硫酸钠干燥后过滤弃滤渣,减压蒸干溶剂得到淡黄色油状物56g,即双环氧丙烷基苯甲胺的收率为98%。

[0049] 3) 制备1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷:

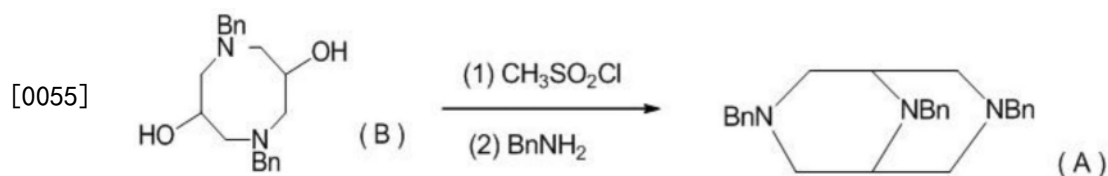
[0050] 将上述步骤2)制备得到的59g双环氧丙烷基苯甲胺和24g苯甲胺与120ml乙醇溶液混合,加热搅拌回流反应过夜,旋转蒸干乙醇得胶状物,用乙酸乙酯和石油醚(1:1)作洗脱剂对胶状物快速进行硅胶柱层析分离纯化,得到白色软状固体共约25.1g,即为1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷,收率为34.5%。

[0051] 质谱分析(ES/API): $m/z = 327 (M+1)$ ;核磁共振氢谱( $^1\text{H NMR}$ , $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$  (ppm): 7.33 (m, 10H), 3.78 (s, 4H), 3.54 (m, 2H), 2.96-3.00 (dd, 4H), 2.80-2.86 (dd, 4H), 2.11 (br, 2\*OH);核磁共振碳谱( $^{13}\text{C NMR}$ , $\text{CDCl}_3$ ), $\delta$  (ppm): 139.92, 128.94, 128.51, 127.31, 70.15, 64.76, 61.73。

[0052] 实施例2

[0053] 三氮杂桥环化合物的制备:

[0054] 具体合成路线如下:



[0056] 取4ml的甲磺酰氯溶于20ml的二氯甲烷中,取6.6g 1,5-二苄基-3,7-二羟基-1,5-二氮杂辛烷加入100ml中二氯甲烷溶解,再加入9ml三乙胺搅拌均匀,然后再向其中滴加溶于二氯甲烷的甲磺酰氯,室温下搅拌反应5-6h,期间TLC点板检测反应直至底物八元环二醇二胺点消失,再加入2-3mL甲醇溶液搅拌以终止反应;旋转蒸发仪减压蒸干溶剂后加入2.1g 苯甲胺和120ml二氯甲烷,加热回流反应过夜,停止反应冷至室温后,水洗两次弃水层,有机层减压蒸干溶剂后用硅胶柱层析分离纯化,得到黄白色固体约2.3克,收率约29%。该白色固体经结构鉴定为目标产物3,7,9-三苄基-3,7,9-三氮杂双环[3.3.1]壬烷。

[0057] 综上所述需要说明的是,以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干简单推演、替换、或者对其中部分技术特征进行等同替换,凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均包含在本发明的保护范围之内。