

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97146808

C07D 209/34 (2006.01)

※ 申請日期： 97.12.2

※IPC 分類： C07D 403/06 (2006.01)

A61k 31/404 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

吲哚啉酮衍生物及其製備方法

INDOLINONE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR
MANUFACTURE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙
HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特
KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 喬恩 墨坦
MERTEN, JOERN
2. 卡斯登 雷契爾
REICHEL, CARSTEN
3. 史凡賈 雷那
RENNER, SVENJA

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年12月03日；07122123.8

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

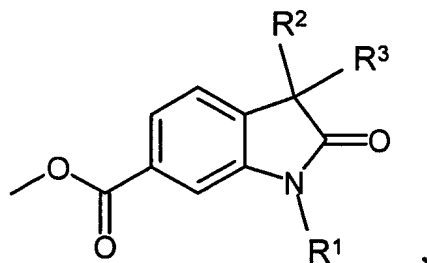
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

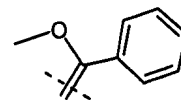
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於特定吲哚啉酮衍生物，亦即下式化合物

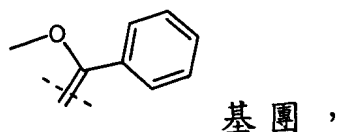


其中 R^1 表示氫原子或 $Cl-CH_2-CO-$ 基團，

且 R^2 及 R^3 各自表示氫原子或 R^2 與 R^3 一起表示基團，



其限制條件為當 R^1 表示氫原子時， R^2 與 R^3 一起表示



及其製備方法。

【先前技術】

上文所提及之吲哚啉酮衍生物為適用於合成藥物物質之中間物，此等藥物物質為諸如(例如)以下專利申請案中所揭示之彼等藥物物質：WO 01/027081、WO 04/013099、WO 04/017948、WO 04/096224及WO 06/067165。此等專利申請案揭示藥物物質及於醫藥組合物中之此等藥物物質或其醫藥學上可接受之鹽單獨或與其他治療劑組合經由抑制靶細胞增殖治療腫瘤或非腫瘤疾病之用途。發生靶細胞增殖之作用機制基本上為抑制若干酪胺酸激酶受體及尤其

抑制血管內皮生長因子受體(VEGFR)之機制。

【發明內容】

儘管上文所提及之專利申請案已描述製備藥物物質之方法，但本發明之一目的為製備適用於合成該等藥物物質之中間物的新穎及改良方法。因此，本發明之方法在與先前技術中已描述之方法相比時尤其呈現以下顯著優勢。

第一優勢為可經由該新穎及改良方法獲得之較高總產量。此較高總產量表示該方法之總效率改良。此亦意味經濟優勢。

第二優勢在於本發明之新穎及改良方法比已獲知於先前技術之方法對環境更友好。此優勢係基於方法步驟在較高濃度下進行。

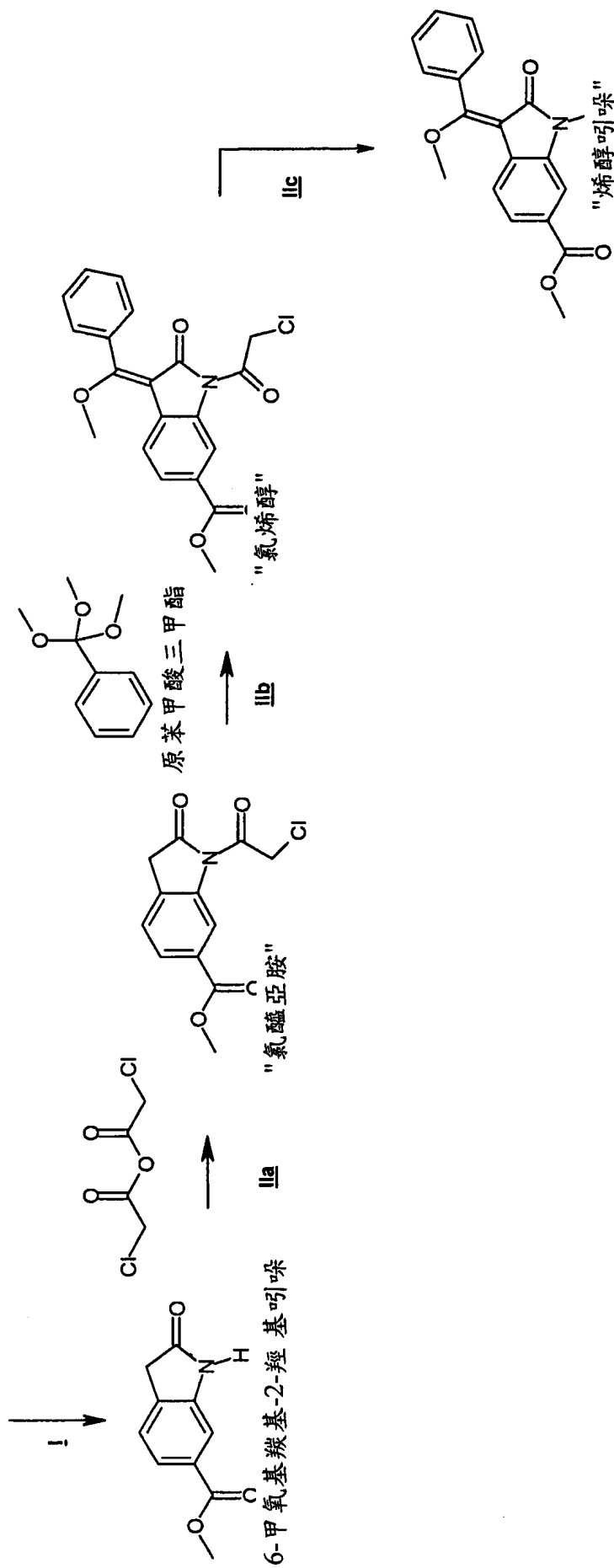
可指出之第三優勢為本發明之新穎及改良方法之大規模生產適當性。此適當性之特徵在於存在穩固反應步驟，亦即，對輸入物較不敏感之反應步驟。

此等優勢確保活性醫藥活性成份之所需高純度。

本發明之方法展示於以下一般合成流程1中。

一般合成流程 I

合成6-甲氧基羰基-2-羟基吲哚



以下命名貫穿本發明使用。

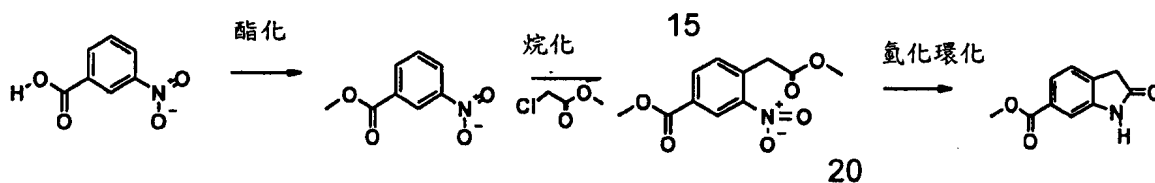
本專利申請案中所使用之俗稱	相應IUPAC名稱
"氯鹽亞胺"	1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯
"氯烯醇" (E或Z異構體)	1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯
"烯醇吡啶" (E或Z異構體)	3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯

因此，根據本發明，該方法包含以下步驟。

I. 合成 6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶

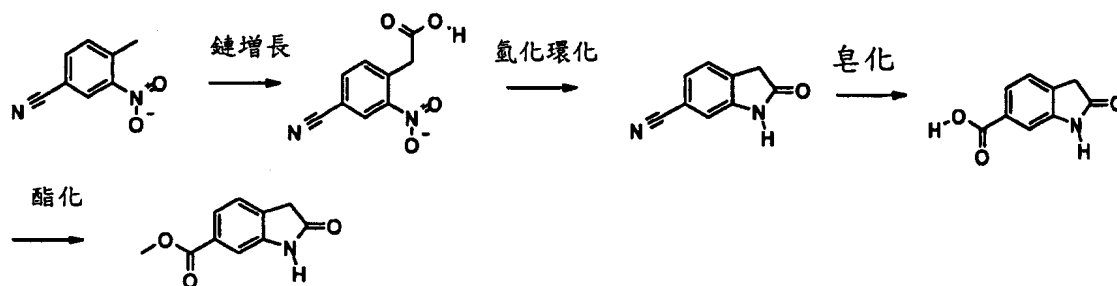
6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶可根據以下合成流程 A 或 B 中所示之方法合成。此等方法已描述於先前技術中。

合成流程 A



因此，6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶可藉由由以下步驟組成之三步程序獲得：酯化 3-硝基-苯甲酸，繼之以使用氯乙酸甲酯親電子取代得到 4-甲氧基羰基甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯，及最後氫化-分子內醯胺化順序。

合成流程 B



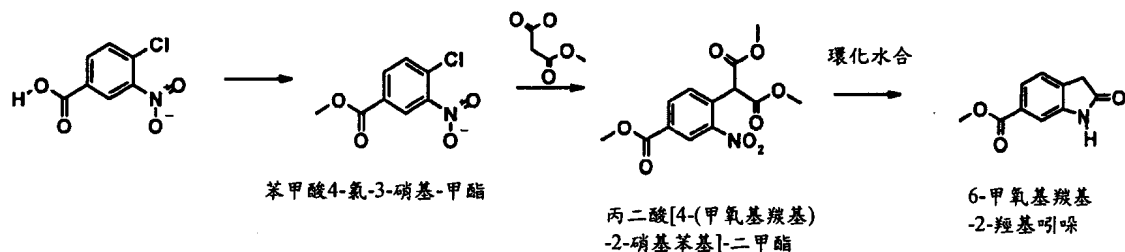
6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶亦可藉由上述四步程序獲得。

以4-甲基-3-硝基-苯甲腈之鏈增長及所得(4-氰基-2-硝基-苯基)乙酸還原環化成羥基吡啶骨架起始，合成以腈基皂化及隨後酯化羧酸官能基結束。

或者，6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶亦可根據美國專利6,469,181中所述之合成2-羥基吡啶之方法來合成。

或者，6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶可根據以下合成流程C中所示之方法合成。

合成流程C



亦為本發明之一目的之此合成流程C之步驟將在以下實驗實例1中進一步描述，該實驗實例1不應視為限制本發明。

IIa.6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶與氯乙酸酐反應以獲得"氯醯亞胺"(1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶啉-6-甲酸甲酯)

6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶與氯乙酸酐或另一經適當活化之氯乙酸衍生物(例如氯乙醯氯)之反應較佳在例如甲苯、二甲苯或乙酸丁酯之高沸點及非質子性溶劑中，在約80°C至約130°C之溫度下進行。

結晶係藉由在約80°C至約100°C之溫度下添加例如環己烷或甲基環己烷之非極性溶劑引發，且在約-5°C至室溫之

溫度下完成。將固體收集，較佳用諸如醇、最佳甲醇之極性溶劑洗滌，且乾燥以產生"氯醯亞胺"化合物。

諸如氯乙醯氯或氯乙酸酐之烷化劑可購自不同來源。大量氯乙酸酐之供應商為(例如)SF-Chem(Switzerland)。

上述反應步驟 IIa 及反應產物，亦即"氯醯亞胺"(1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯)，亦為本發明之一目的。

IIb."氯醯亞胺"與原苯甲酸三甲酯反應以獲得"氯烯醇"(1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯)

1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯與原苯甲酸三甲酯之反應係於諸如乙酸丁酯、*N,N*-二甲基甲醯胺、二甲苯或較佳甲苯之高沸點及非質子性溶劑中，在約 100°C 至約 140°C 之溫度下進行。該反應係由諸如乙酸酐之甲醇淨化劑介導。在反應過程中，可在有或無所移除部分經反應溶劑置換之情況下蒸餾去揮發性部分。結晶在周圍溫度至約 -10°C 下完成。將固體收集且較佳用諸如甲苯、二甲苯及/或乙酸乙酯之溶劑洗滌。乾燥後，獲得"氯烯醇"化合物。

乙酸酐可購自不同來源。原苯甲酸三甲酯可購自 AMI Drugs & Speciality Chemicals India Inc.。

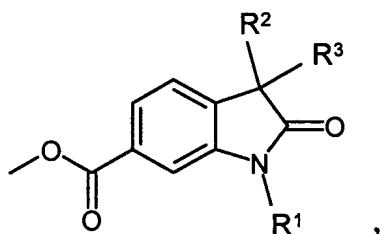
上述反應步驟 IIb 及反應產物，亦即"氯烯醇"(1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯)，亦為本發明之一目的。

IIc. "烯醇醇"與鹼反應以獲得"烯醇吡啶"(3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯)

1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯之鹼催化脫氯乙醯化係於諸如醇(例如異丙醇或較佳甲醇)之質子性溶劑中，在約70°C至周圍溫度之溫度下進行。諸如鹼金屬氫氧化物之無機鹼或諸如甲氧化鈉之有機鹼可用作催化劑。結晶在周圍溫度至約-10°C下完成。將固體收集且較佳用醇、最佳用甲醇洗滌。乾燥後，獲得"烯醇吡啶"化合物。

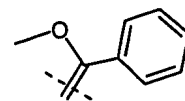
上述反應步驟**IIc.**及反應產物，亦即"烯醇吡啶"(3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯)，亦為本發明之一目的。

本發明之第一目的由此為下式化合物

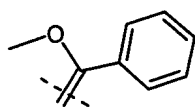


其中R¹表示氫原子或Cl-CH₂-CO-基團，

且R²及R³各自表示氫原子或R²與R³一起表示基團，

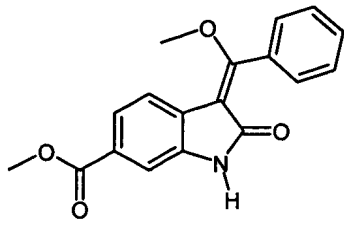


其限制條件為當R¹表示氫原子時，R²與R³一起表示

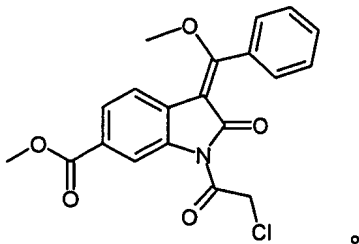


基團。

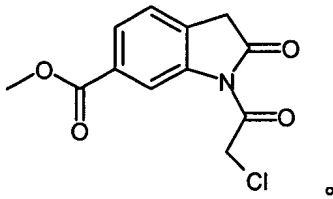
本發明之又一目的為下式化合物



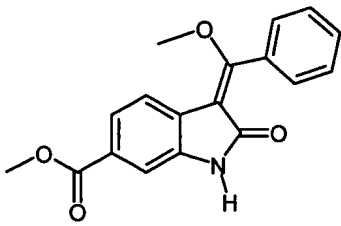
本發明之又一目的為下式化合物



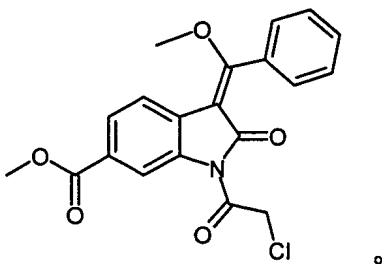
本發明之又一目的為下式化合物



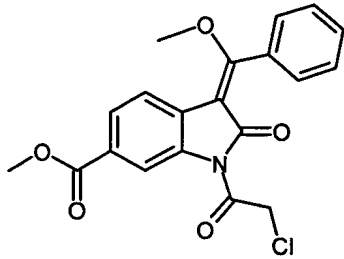
本發明之又一目的為製備下式化合物之以下方法D



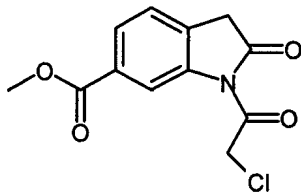
其包含下式化合物之鹼催化脫氯乙醯化之步驟



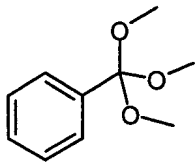
本發明之又一目的為以下方法D1，其基於上述方法D且其中下式化合物



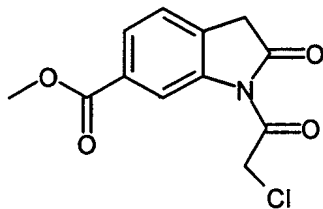
係藉由使下式化合物



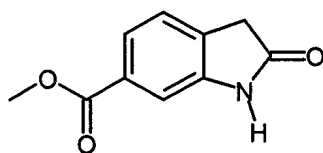
與下式化合物反應而獲得



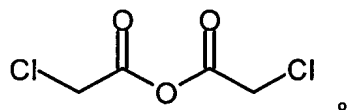
本發明之又一目的為以下方法D2，其基於上述方法D1且其中下式化合物



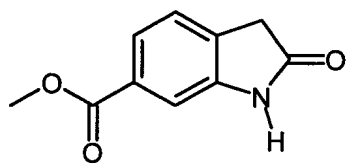
係藉由使下式化合物



與下式化合物反應而獲得

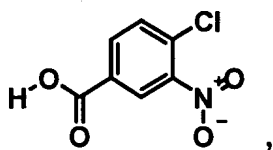


本發明之又一目的為以下方法D3，其基於上述方法D2
且其中下式化合物

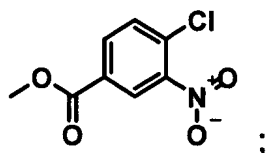


係由以下步驟獲得：

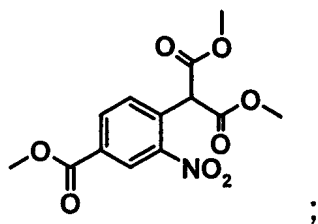
(i) 酯化下式化合物



以獲得下式化合物

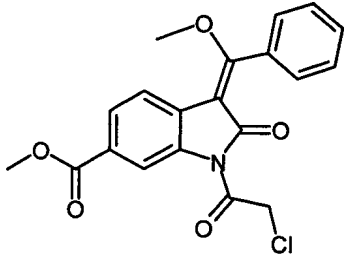


(ii) 使反應(i)之產物與丙二酸二甲酯反應，以獲得下
式化合物

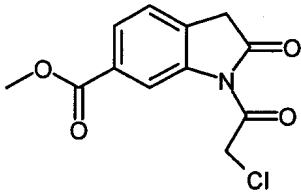


(iii) 藉由氫化反應進行反應(ii)之產物的環化。

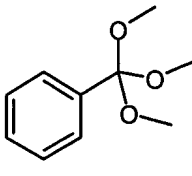
本發明之又一目的為製備下式化合物之方法



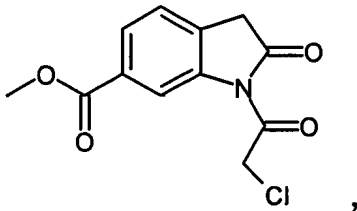
其包含以下步驟：使下式化合物



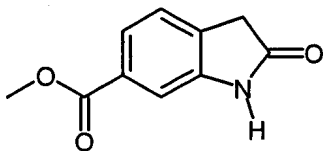
與下式化合物反應



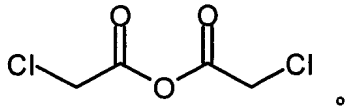
本發明之又一目的為製備下式化合物之方法



其包含以下步驟：使下式化合物



與下式化合物反應

**【實施方式】**

本發明將於下文經由實例更詳細地描述，該等實例說明其他實施例且不應視為限制本發明。

在以下實例中，描述 WO 01/027081、WO 04/013099、WO 04/017948、WO 04/096224 及 WO 06/067165 中所揭示之藥物物質 3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧基羰基-2-吡啶酮的合成。

此合成係根據以下一般合成流程 2 進行。

在上述一般合成流程2中及以下實例中，使用以下命名。

本專利申請案中所使用之俗稱	本專利申請案中所使用之相應化學名稱	相應IUPAC名稱
"氯醯亞胺"		1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯
"氯烯醇" (E或Z異構體)		1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯
"氯乙醯基"	氯乙醯基-N-甲基-4-硝基苯胺	N-(4-硝基苯胺基)-N-甲基-2-氯-乙醯胺
"硝基苯胺"		N-(4-硝基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺
"苯胺"		N-(4-胺基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺
"烯醇吡啶" (E或Z異構體)		3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯
"苯胺基"	3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧基羰基-2-吡啶酮	(3Z)-3-[[[4-{甲基[(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯基]胺基}苯基)胺基](苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯

實例1：根據合成流程C中所示之方法合成6-甲氧基羰基-2-脛基吡啶

合成苯甲酸4-氯-3-硝基-甲酯

使20 kg 4-氯-3-硝基-苯甲酸(99.22 mol)懸浮於76 L甲醇中。在15分鐘內添加5.9 kg亞硫醯氯(49.62 mol)且使其回流約3小時。冷卻至約5°C後，將產物藉由離心分離且在45°C下乾燥。

產量：19.0 kg(理論量之88.8%)

純度(HPLC)：99.8%

合成丙二酸[4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基]-二甲酯

將12.87 kg丙二酸二甲酯(97.41 mol)添加至10.73 kg第

三戊醇鈉(97.41 mol)於35 L 1-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)中之熱溶液(75°C)中。在75°C下添加10 kg 苯甲酸4-氯-3-硝基-甲酯(46.38 mol)於25 L 1-甲基-2-吡咯啉酮中之溶液。在約75°C下攪拌1.5小時且冷卻至20°C後，將混合物用100 L稀鹽酸酸化至pH 1。在約5°C下攪拌1.5小時後，將產物藉由離心分離且在40°C下乾燥。

產量：13.78 kg(理論量之95.4%)

純度(HPLC)：99.9%

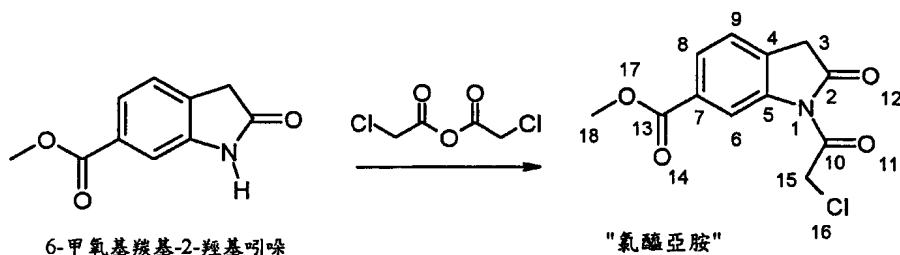
合成6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶

於45°C下且在40-50 psi下在1.3 kg Pd/C 10%存在下使13 kg 丙二酸[4-(甲氧基羰基)-2-硝基苯基]-二甲酯(41.77 mol)於88 L 乙酸中之溶液氫化。氫化停止後，將反應物加熱至115°C歷時2小時。濾除催化劑且在約50°C下添加180 L水。將產物在冷卻至5°C後離心分離且在50°C下乾燥。

產量：6.96 kg(理論量之87.2%)

純度(HPLC)：99.8%

實例2：合成"氯醯亞胺" (1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯)



方法1

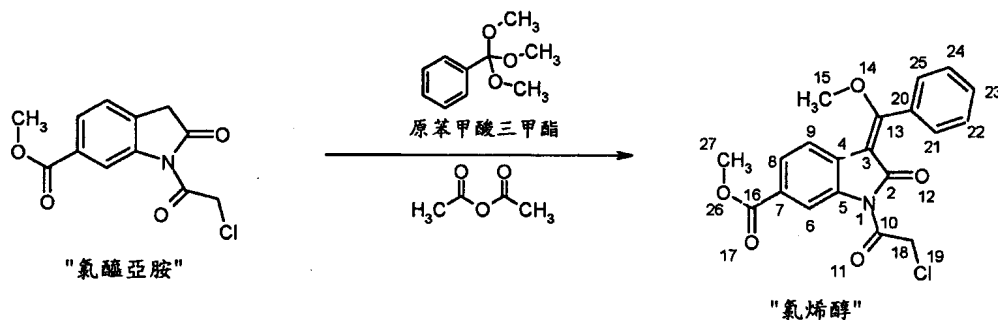
在室溫下使6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶(400 g, 2.071 mol)懸浮於甲苯(1200 ml)中。將氯乙酸酐(540 g, 3.095 mol)添加至此懸浮液中。將混合物加熱至回流歷時3小時, 接著冷卻至80°C且在30分鐘內添加甲基環己烷(600 ml)。在60分鐘內將所得懸浮液進一步冷卻至室溫。分離母液且用冰冷甲醇(400 ml)洗滌固體。乾燥晶體以得到515.5 g(93.5%)呈白色固體狀之"氯醯亞胺"化合物。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.66 (s, 1 H, 6-H); 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1 H, 8-H); 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1 H, 9-H); 4.98 (s, 2 H, 15-H₂); 3.95 (s, 3 H, 18-H₃); 3.88 (s, 2 H, 3-H₂)。 ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.7 (C-2); 36.0 (C-3); 131.0 (C-4); 140.8 (C-5); 115.7 (C-6); 128.9 (C-7); 126.1 (C-8); 124.6 (C-9); 166.6 (C-10); 165.8 (C-13); 46.1 (C-15); 52.3 (C-18)。 MS: m/z 268 (M+H)⁺。 C₁₂H₁₀ClNO₄分析計算值: C, 53.85; H, 3.77; Cl, 13.25; N, 5.23。 實驗值: C, 52.18; H, 3.64; Cl, 12.89; N, 5.00。

方法2

在室溫下使6-甲氧基羰基-2-羥基吡啶(10 g, 0.052 mol)懸浮於乙酸正丁酯(25 ml)中。在3分鐘內將氯乙酸酐(12.8 g, 0.037 mol)於乙酸正丁酯(25 ml)中之溶液添加至此懸浮液中。將混合物加熱至回流歷時2小時, 接著冷卻至85°C且添加甲基環己烷(20 ml)。將所得懸浮液進一步冷卻至室溫且再攪拌2小時。分離母液且在周圍溫度下用甲醇(400

ml)洗滌固體。乾燥晶體以得到 12.7 g(91.5%)呈微黃色固體狀之"氯醯亞胺"化合物。

實例 3：合成"氯烯醇"(1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶啉-6-甲酸甲酯)



方法 1

在周圍溫度下使 1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶啉-6-甲酸甲酯 (12.0 g, 0.045 mol) 懸浮於甲苯 (60 ml) 中。將乙酸酐 (16.2 g, 0.157 mol) 添加至此懸浮液中。將混合物加熱至不低於 104°C 且在 60 分鐘內添加原苯甲酸三甲酯 (20.0 g, 0.108 mol)。添加時段及隨後在相同溫度下攪拌 3 小時期間，蒸餾去反應混合物之揮發性部分。藉由用甲苯 (40 ml) 置換經蒸餾部分使反應混合物之濃度保持恆定。將混合物冷卻至 5°C，再攪拌 1 小時且過濾。隨後用甲苯 (14 ml) 且用甲苯 (8 ml) 與乙酸乙酯 (8 ml) 之混合物洗滌固體。乾燥後，分離 16.3 g (91.7%) 呈微黃色晶體狀之"氯烯醇"化合物。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.73 (d, J=1.5 Hz, 1 H, 6-H); 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1 H, 9-H); 7.90 (dd, J=8.1; 1.5 Hz, 1 H, 8-H); 7.61 - 7.48 (m, 5 H, 21-H, 22-H, 23-H, 24-H, 25-H); 4.85 (s, 2 H, 18-H₂); 3.89 (s, 3 H, 27-H₃); 3.78 (s, 3 H, 15-

H₃)。 ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 165.9 (C-2+C16); 103.9 (C-3); 127.4; 128.6; 130.0; 135.4 (C-4+C-5+C-7+C-20); 115.1 (C-6); 126.1 (C-8); 122.5 (C-9); 166.7 (C-10); 173.4 (C-13); 58.4 (C-15); 46.4 (C-18); 128.6 (C-21+C-22+C-24+C-25); 130.5 (C-23); 52.2 (C-27)。 MS: m/z 386 (M+H)⁺。 C₂₀H₁₆ClNO₅分析計算值: C, 62.27; H, 4.18; Cl, 9.19; N, 3.63。 實驗值: C, 62.21; H, 4.03; Cl, 8.99; N, 3.52。

方法2

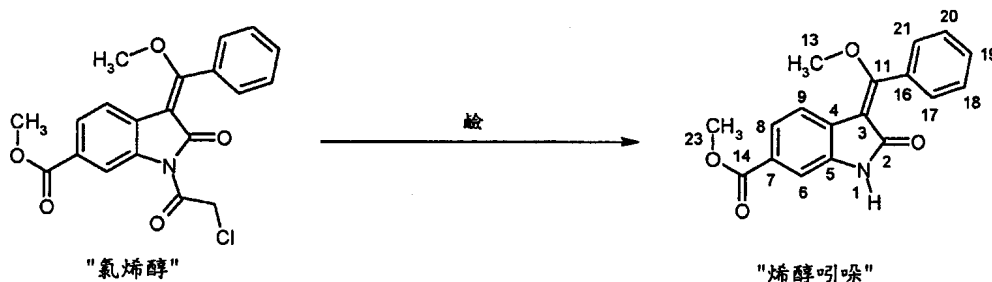
在周圍溫度下使1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯(12.0 g, 0.045 mol)懸浮於二甲苯(60 ml)中。將乙酸酐(16.2 g, 0.157 mol)添加至此懸浮液中。將混合物加熱至回流, 在40分鐘內添加原苯甲酸三甲酯(20.0 g, 0.108 mol)且再維持加熱4小時。將混合物冷卻至0°C且分離母液。隨後用二甲苯(14 ml)及二甲苯(8 ml)與乙酸乙酯(8 ml)之混合物洗滌固體。乾燥後, 分離14.3 g(81.0%)呈黃色晶體狀之"氯烯醇"化合物。

方法3

在周圍溫度下使1-(氯乙醯基)-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯(12.0 g, 0.045 mol)懸浮於甲苯(60 ml)中。將乙酸酐(16.2 g, 0.157 mol)添加至此懸浮液中。將混合物加熱至回流, 在40分鐘內添加原苯甲酸三甲酯(20.0 g, 0.108 mol)且再維持加熱3小時。將混合物冷卻至0°C且分離母液。隨後用甲苯(14 ml)及甲苯(8 ml)與乙酸乙酯(8 ml)之混

合物洗滌固體。乾燥後，分離15.3 g(87.3%)呈淡黃褐色晶體狀之"氯烯醇"化合物。

實例4：合成"烯醇吡啶"(3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶啉-6-甲酸甲酯)



方法1

在63°C下將氫氧化鉀(0.41 g, 0.006 mol)於甲醇(4 ml)中之溶液添加至1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶啉-6-甲酸甲酯(8.0 g, 0.020 mol)於甲醇(32 ml)中之懸浮液中。接著將混合物攪拌30分鐘，冷卻至0°C且維持攪拌2小時。過濾後，將固體用甲醇(24 ml)洗滌且乾燥以得到6.0 g(94.6%)呈黃色晶體狀之"烯醇吡啶"化合物。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (s, 1 H, 1-H); 7.88 (d, J=7.8 Hz, 1 H, 9-H); 7.75 (m, 1 H, 8-H); 7.52 - 7.56 (m, 3 H, 18-H, 19-H, 20-H); 7.40 - 7.45 (m, 3 H, 6-H, 17-H, 21-H); 3.92 (s, 3 H, 23-H₃); 3.74 (s, 3 H, 13-H₃)。¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 168.8 (C-2); 107.4 (C-3); 130.8 (C-4); 138.2 (C-5); 109.4 (C-6); 128.2及128.3 (C-7, C-16); 123.5 (C-8); 123.1 (C-9); 170.1 (C-11); 57.6 (C-13); 167.2 (C-14); 128.7及128.9 (C-17, C-18, C-20, C-21); 130.5 (C-19);

52.1 (C-23)。MS (m/z): 310 (M+H)⁺。C₁₈H₁₅NO₄分析計算值：C, 69.89; H, 4.89; N, 4.53。實驗值：C, 69.34; H, 4.92; N, 4.56。

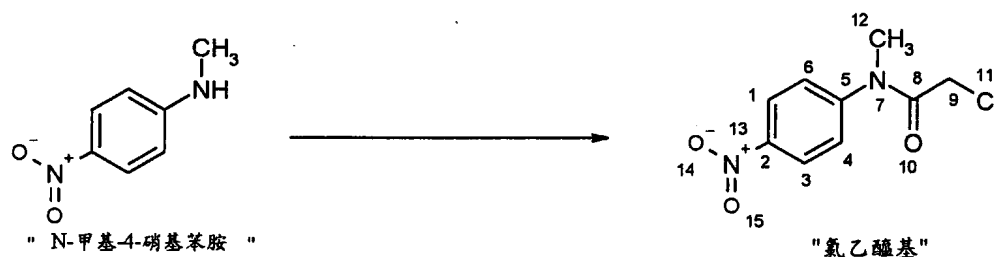
方法2

將1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯(7.0 g, 0.018 mol)於甲醇(28 ml)中之懸浮液加熱至回流。在3分鐘內，將甲氧化鈉於甲醇中之溶液(0.24 g, 30%(重量/重量), 0.001 mol)添加至此懸浮液中。接著將混合物攪拌30分鐘，冷卻至5°C且維持攪拌2小時。過濾後，將固體用甲醇(9 ml)洗滌且乾燥以得到5.4 g(89.7%)呈黃色晶體狀之"烯醇吡啶"化合物。

方法3

將1-(氯乙醯基)-3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯(8.0 g, 0.021 mol)於甲醇(32 ml)中之懸浮液加熱至回流。將甲氧化鈉於甲醇中之溶液(0.74 g, 30%(重量/重量), 0.004 mol)進一步用甲醇(4 ml)稀釋，將其逐滴添加至此懸浮液中。接著將混合物攪拌90分鐘，冷卻至0°C且維持攪拌2小時。過濾後，將固體用甲醇(24 ml)洗滌且乾燥以得到5.9 g(91.2%)呈黃色晶體狀之"烯醇吡啶"化合物。

實例5：合成"氯乙醯基" (N-(4-硝基苯胺基)-N-甲基-2-氯-乙醯胺)



方法 1

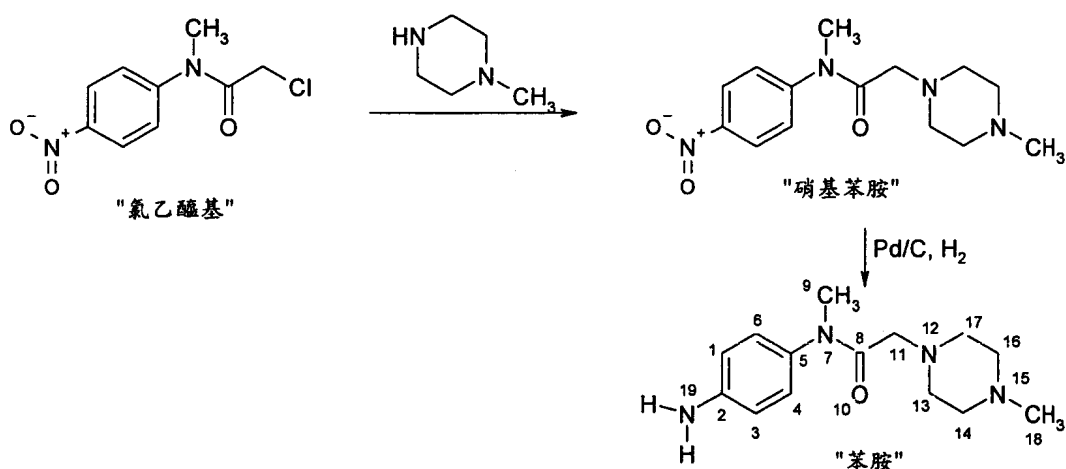
將 N-甲基-4-硝基苯胺 (140 g, 0.920 mol) 於乙酸乙酯 (400 ml) 中之懸浮液加熱至 70°C。在 90 分鐘內，將氯乙醯氯 (114 g, 1.009 mol) 添加至此懸浮液中。接著將所得溶液回流 1 小時，冷卻至 60°C 且添加甲基環己烷 (245 ml)。將懸浮液進一步冷卻至 0°C 且再攪拌 1 小時。將反應混合物過濾，用甲基環己烷 (285 ml) 洗滌且乾燥沈澱物以得到 210.4 g (92.7%) 呈白色晶體狀之 "氯乙醯基" 化合物。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.29 (d, J=8.5 Hz, 2 H, 1-H+3-H); 7.69 (d, J=8.5 Hz, 2 H, 4-H+6-H); 4.35 (s, 2 H, 9-H₂); 3.33 (s, 3 H, 12-H₃)。¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 124.6 (C-1+C-3); 145.6 (C-2); 127.4 (C-4+C-6); 148.6 (C-5); 165.6 (C-8); 42.7 (C-9); 37.2 (C-12)。MS (m/z): 229 (M+H)⁺。C₉H₉ClN₂O₃ 分析計算值: C, 47.28; H, 3.97; N, 12.25。實驗值: C, 47.26; H, 3.99; Cl, 15.73; N, 12.29。

方法 2

將 N-甲基-4-硝基苯胺 (20.0 g, 0.131 mol) 於乙酸乙酯 (20 ml) 中之懸浮液加熱至 60°C。在 15 分鐘內，將氯乙酸酐 (26.0 g, 0.151 mol) 於乙酸乙酯 (60 ml) 中之溶液添加至此懸浮液中。接著將所得溶液回流 1 小時，冷卻至 75°C 且添加甲基環己烷 (80 ml)。在 60°C 下接種後，將懸浮液進一步

冷卻至 0°C 且再攪拌 1 小時。將反應混合物過濾，用甲基環己烷 (40 ml) 洗滌且乾燥沈澱物以得到 25.9 g (83.3%) 呈灰色晶體狀之 "氯乙醯基" 化合物。

實例 6：合成 "硝基苯胺" (N-(4-硝基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺) 及 "苯胺" (N-(4-胺基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺)



方法 1

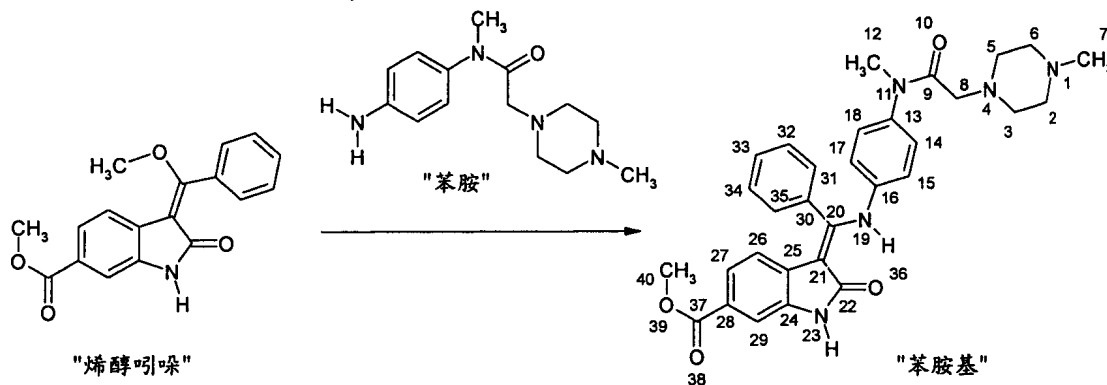
將 N-(4-硝基苯胺基)-N-甲基-2-氯-乙醯胺 (20.0 g, 0.087 mol) 於甲苯 (110 ml) 中之懸浮液加熱至 40°C。在 30 分鐘內，逐滴添加 1-甲基哌嗪 (21.9 g, 0.216 mol)。用甲苯 (5 ml) 淨化滴液漏斗後，將反應混合物在 55°C 下攪拌 2 小時，冷卻至周圍溫度且用水 (15 ml) 洗滌。用異丙醇 (100 ml) 稀釋有機層且添加 Pd/C (10%，1.0 g)。隨後在 20°C 下氫化 (H₂, 4 巴) 後，移除催化劑。在 50°C 下蒸發約 4/5 體積之所得溶液。將剩餘殘餘物溶解於加熱至 80°C 之乙酸乙酯 (20 ml) 及甲苯 (147 ml) 中，接著冷卻至 55°C 且接種。將反應混合物進一步冷卻至 0°C 且在相同溫度下攪拌 3 小時。過濾

後，將固體用冰冷甲苯(40 ml)洗滌且乾燥以得到20.2 g(88.0%)呈白色晶體狀之"苯胺"化合物。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.90 (d, J=8.5 Hz, 2 H, 4-H+6-H); 6.65 (d, J=8.5 Hz, 2 H, 1-H+3-H); 5.22 (2 H, 19-H₂); 3.04 (s, 3 H, 9-H₃); 2.79 (s, 2 H, 11-H₂); 2.32 (m, 4 H, 13-H₂+17-H₂); 2.23 (m, 4 H, 14-H₂+16-H₂); 2.10 (s, 3 H, 18-H₃)。 ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ: 114.0 (C-1+C-3); 148.0 (C-2); 127.6 (C-4+C-6); 131.5 (C-5); 168.9 (C-8); 36.9 (C-9); 58.5 (C-11); 52.4 (C-13+C-17); 54.6 (C-14+C-16); 45.7 (C-18)。 MS (m/z): 263 (M+H)⁺。 C₁₄H₂₂N₄O分析計算值: C, 64.09; H, 8.45; N, 21.36。 實驗值: C, 64.05; H, 8.43; N, 21.39。

方法2

將N-(4-硝基苯胺基)-N-甲基-2-氯-乙醯胺(14.5 g, 0.063 mol)於乙酸乙酯(65 ml)中之懸浮液加熱至40°C。在30分鐘內，逐滴添加1-甲基哌嗪(15.8 g, 0.156 mol)。用乙酸乙酯(7 ml)淨化滴液漏斗後，將反應混合物在50°C下攪拌90分鐘，冷卻至周圍溫度且用水(7 ml)洗滌。將有機層用異丙醇(75 ml)稀釋且經硫酸鈉乾燥。分離固體後，添加Pd/C(10%，2.0 g)且無需冷卻在周圍溫度下使溶液氫化(H₂, 5巴)。隨後藉由過濾移除催化劑且在60°C下蒸發溶劑。將剩餘殘餘物溶解於乙酸乙酯(250 ml)中且再結晶。過濾及乾燥後，分離10.4 g(60.4%)呈白色晶體狀之"苯胺"化合物。

實例 7：合成 "苯胺基" (3-Z-[1-(4-(N-((4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基羰基)-N-甲基-胺基)-苯胺基)-1-苯基-亞甲基]-6-甲氧基羰基-2-吡啶啉酮)



方法 1

將 3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶啉-6-甲酸甲酯 (10.0 g, 0.032 mol) 及 N-(4-胺基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺 (8.6 g, 0.032 mol) 於甲醇 (72 ml) 與 N,N-二甲基甲醯胺 (18 ml) 之混合物中之懸浮液加熱至回流。回流 7 小時後，將懸浮液冷卻至 0°C 且再維持攪拌 2 小時。將固體過濾，用甲醇 (40 ml) 洗滌且乾燥以得到 15.4 g (88.1%) 呈黃色晶體狀之 "苯胺基" 化合物。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.00 (s, 1 H, 23-H); 12.23 (s, 19-H); 7.61 (t, J=7.1 Hz, 1 H, 33-H); 7.57 (t, J=7.5 Hz, 2 H, 32-H+34-H); 7.50 (d, J=7.7 Hz, 2 H, 31-H+35-H); 7.43 (d, J=1.6 Hz, 1 H, 29-H); 7.20 (dd, J=8.3; 1,6 Hz, 1 H, 27-H); 7.13 (d, J=8.3 Hz, 2 H, 14-H+18-H); 6.89 (d, 8.3 Hz, 2 H, 15-H+17-H); 5.84 (d, J=8.3 Hz, 1 H, 26-H); 3.77 (s, 3 H, 40-H₃); 3.06 (m, 3 H, 12-H₃); 2.70 (m, 2 H, 8-H₂); 2.19 (m, 8 H, 2-H₂, 3-H₂, 5-H₂, 6-H₂); 2.11 (s, 3 H, 7-H₃)。 ¹³C-NMR (126 MHz,

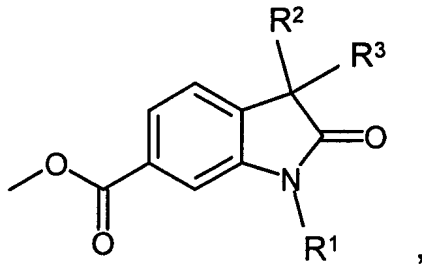
DMSO-d₆) δ: 54.5 (C-2+C-6); 52.2 (C-3+C-5); 45.6 (C-7); 59.1 (C-8); 168.5 (C-9); 36.6 (C-12); 140.1 (C-13); 127.6 (C-14+C-18); 123.8 (C-17+C-15); 137.0 (C-16); 158.3 (C-20); 97.5 (C-21); 170.1 (C-22); 136.2 (C-24); 128.9 (C-25); 117.2 (C-26); 121.4 (C-27); 124.0 (C-28); 109.4 (C-29); 131.9 (C-30); 128.4 (C-31+C-35); 129.4 (C-32+C-34); 130.4 (C-33); 166.3 (C-37); 51.7 (C-40)。MS (m/z): 540 (M+H)⁺。C₃₁H₃₃N₅O₄分析計算值: C, 69.00; H, 6.16; N, 12.98。實驗值: C, 68.05; H, 6.21; N, 12.81。

方法2

將3-[甲氧基(苯基)亞甲基]-2-側氧基吡啶-6-甲酸甲酯(20.0 g, 0.064 mol)及N-(4-胺基苯基)-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醯胺(17.1 g, 0.065 mol)於甲醇(180 ml)中之懸浮液加熱至回流歷時7.5小時。在1小時內將所得懸浮液冷卻至10°C且再維持攪拌1小時。過濾後, 將固體用冰冷甲醇(80 ml)洗滌且乾燥以得到31.0 g(89.0%)呈黃色晶體狀之"苯胺基"化合物。

五、中文發明摘要：

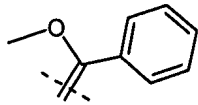
本發明係關於特定吲哚啉酮衍生物，亦即下式化合物



其中 R^1 表示氫原子或 $Cl-CH_2-CO-$ 基團，

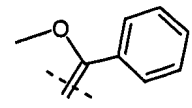
且 R^2 及 R^3 各自表示氫原子或 R^2 與 R^3 一起表示基團，

其限制條件為當 R^1 表示氫原子時， R^2 與 R^3 一起表示



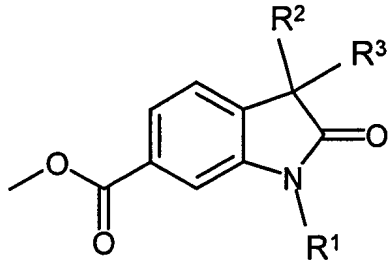
基團，

及其製備方法。

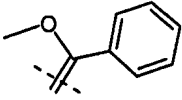


六、英文發明摘要：

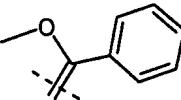
The present invention relates to specific indolinone derivatives, namely the compounds of formula



in which R^1 represents an hydrogen atom or a $Cl-CH_2-CO$ -group,
and R^2 and R^3 each represent an hydrogen atom or R^2 and R^3 taken

together represent a  group,

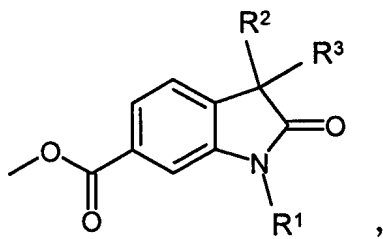
with the proviso that when R^1 represents an hydrogen atom R^2 and R^3

taken together represent a  group,

and to a process for their manufacture.

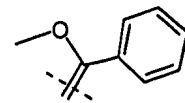
十、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物

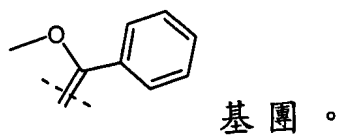


其中 R^1 表示氫原子或 $Cl-CH_2-CO-$ 基團，

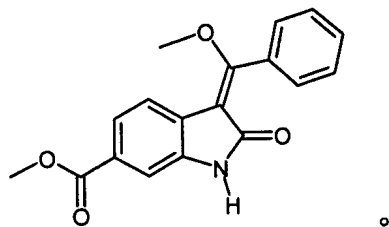
且 R^2 及 R^3 各自表示氫原子或 R^2 與 R^3 一起表示基團，



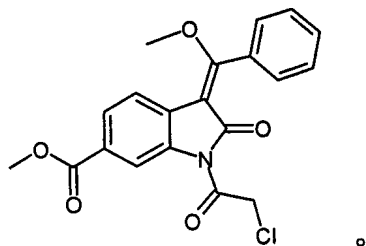
其限制條件為當 R^1 表示氫原子時， R^2 與 R^3 一起表示



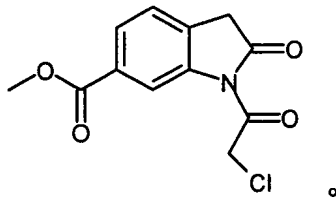
2. 一種下式化合物



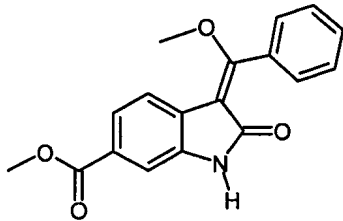
3. 一種下式化合物



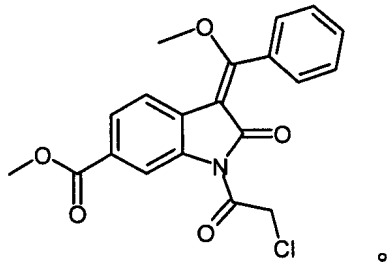
4. 一種下式化合物



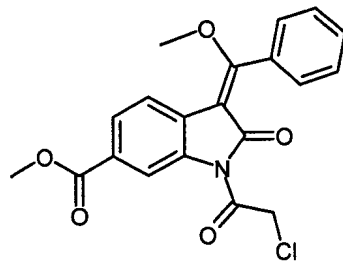
5. 一種製備下式化合物之方法，



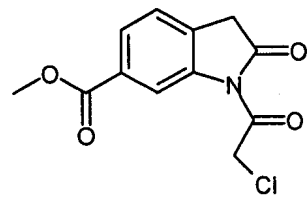
其包含下式化合物之鹼催化脫氯乙醯化之步驟



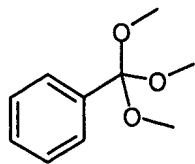
6. 如請求項5之方法，其中該下式化合物



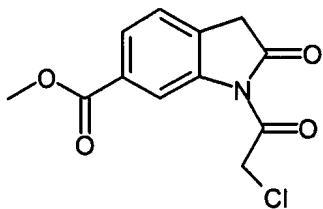
係藉由使下式化合物



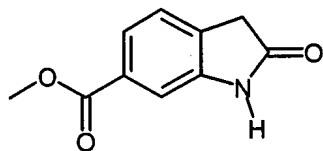
與下式化合物反應而獲得



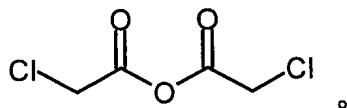
7. 如請求項6之方法，其中該下式化合物



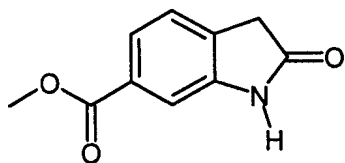
係藉由使下式化合物



與下式化合物反應而獲得

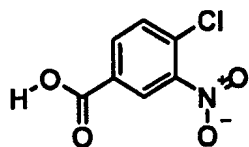


8. 如請求項7之方法，其中該下式化合物

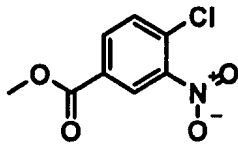


係藉由以下步驟獲得：

(i) 酯化下式化合物

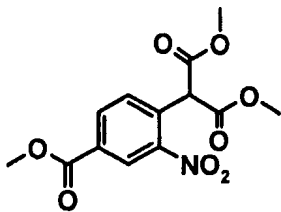


以獲得下式化合物



;

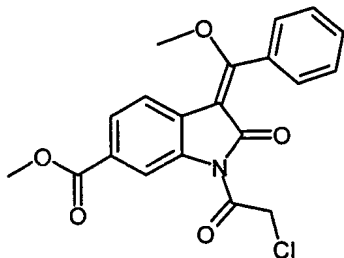
(ii)使該反應(i)之產物與丙二酸二甲酯反應，以獲得下式化合物



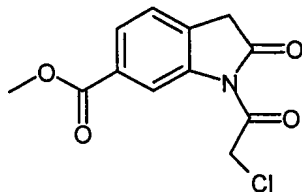
;

(iii)藉由氫化反應進行該反應(ii)之產物的環化。

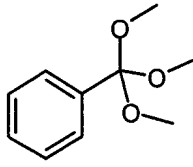
9. 一種製備下式化合物之方法，



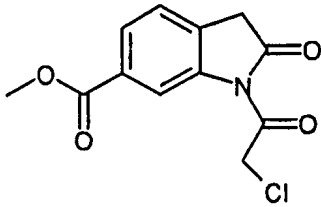
其包含以下步驟：使下式化合物



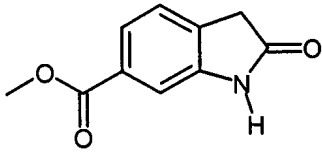
與下式化合物反應



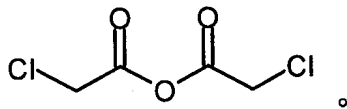
10. 一種製備下式化合物之方法，



其包含以下步驟：使下式化合物



與下式化合物反應



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

