[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07D207/404
C07D403/04

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92112704.9

[45]授权公告日 1998 年 12 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 1041308C

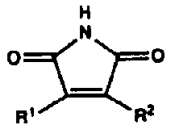
[22]申请日 92.11.3 [24]颁证日 98.10.3
[21]申请号 92112704.9
[30]优先权
[32]91.11.4 [33]GB[31]9123396.5
[73]专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72]发明人 C·H·希尔
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李 瑛
审查员 43 13

权利要求书 3 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的马来酰亚胺的制备方法

[57]摘要

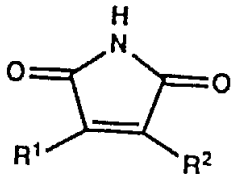
本发明提供了一种制备式 I 所示的取代的马来酰亚胺的方法，式中 R^1 和 R^2 的定义详见说明书。该化合物具有药理学活性，例如可作为蛋白激酶 C 抑制剂用于治疗和预防炎性、免疫学、支气管肺和心血管病症，或作为抗增殖剂用于治疗免疫病和变应性病。



(I)

权 利 要 求 书

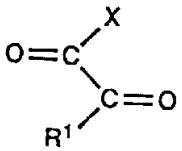
1.一种制备通式（ I ）所示的取代的琥珀酰亚胺的方法



(I)

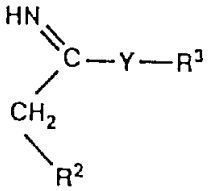
其中 R^1 代表直链或支链 C_{1-16} 烷基、任意取代的 C_{3-8} 环烷基、或选择性取代的单环、双环或多环芳环，其中一个或多个碳原子可被一个或多个氮、氧和/或硫原子取代，R^2 代表氢、直链或支链 C_{1-16} 烷基、任意取代的 C_{3-8} 环烷基、C_{1-8} 烷氧羰基或任意取代的单环、双环或多环芳环，其中一个或多个碳原子可被一个或多个氮、氧和/或硫原子取代，

该方法包括在碱存在下使通式（ II ）的活化乙醛酸与通式（ III ）的亚胺酸酯反应，



(II)

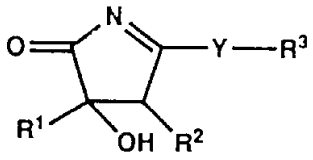
其中 R^1 的定义如前，X 代表离去基团，



(III)

其中 R^2 的定义如前， R^3 代表 C_{1-8} 烷基、芳基或三烷基甲硅烷基， Y 代表氧或硫，

在用强碱处理所得的其中 R^2 代表氢或 C_{1-8} 烷基的反应产物之后，通过用无机酸或有机酸处理，或通过在碱存在下用酰化试剂处理水解所得的通式（ IV ）的羟基吡咯啉酮并使之脱水

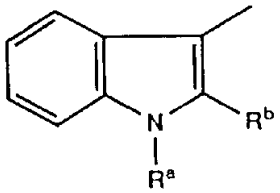


(IV)

其中 R^1、 R^2、 R^3 和 Y 的定义如前。

2.根据权利要求 1 的方法，其中使用通式 II 的活化乙醛酸，式中 R^1 代表任意取代的苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基或吲哚基。

3.根据权利要求 2 的方法，其中 R^1 代表通式（ a ）的 3 － 吲哚基



(a)

式中 R^a 代表 C_{1-8} 烷基或 C_{2-9} 烷酰基， R^b 代表氢或 C_{1-8} 烷基或者 R^a 和 R^b 一起代表被 C_{1-8} 酰氧基 C_{1-8} 烷基任意取代的四亚甲基。

4.根据权利要求 3 的方法，其中 R^a 代表甲基或乙酰基， R^b 代表氢或甲基或者 R^a 和 R^b 一起代表被乙酰氧基甲基任意取代的四亚甲基。

5.根据权利要求 1 的方法，其中使用式 II 的活化乙醛酸，式

中 X 代表氯原子.

6.根据权利要求 1 的方法，其中使用式 III 的亚胺酸酯，式中 R^2 代表任意取代的吲哚基.

7.根据权利要求 1 的方法，其中使用式 III 的亚胺酸酯，式中 R^3 代表异丙基.

8.根据权利要求 1 的方法，其中式 II 的活化乙醛酸与式 III 的亚胺酸酯的反应是在叔胺或吡啶存在下进行的。

9.根据权利要求 1 的方法，其中用碱金属醇盐处理所得的其中 R^2 代表氢或 C_{1-8} 烷基的反应产物并且进行式 IV 的羟基吡咯啉酮的水解和脱水。

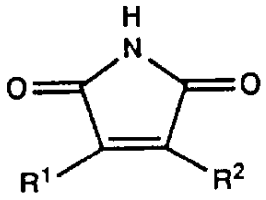
10.根据权利要求 1 的方法，其中所述方法是采用一罐法进行的.

说　明　书

取代的马来酰亚胺的制备方法

本发明涉及一种取代的马来酰亚胺的制备方法。

更具体地说，本发明是关于一种通式(I)所示的2—取代和2,3—二取代的马来酰亚胺的制备方法，



(I)

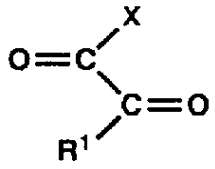
其中 R^1 代表烷基、芳基或杂芳基，R^2 代表氢、烷基、烷氧羰基、环烷基、芳基或杂芳基。

上述的式 I 所示的取代的马来酰亚胺具有有价值的药理学特性。例如，它们是蛋白激酶 C(PKC)抑制剂(如 US5057614，EPA0384349 和 EPA0470490 所述)或抗增殖剂(如 DE4005970 所述)。

在本文中所用的术语"烷基"是指最好含有至多 8 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁

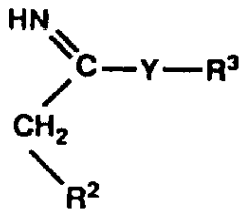
基、戊基、己基、庚基等。术语"烷氧羰基"是指在烷氧基中最好含有至多 8 个碳原子的直链或支链烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、异丙氧羰基等。术语"环烷基"是指最好含有 3—8 个碳原子且能被任意取代的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。术语"芳基"是指任意取代的单环、双环或多环芳环，例如苯基、萘基、蒽基、菲基等。术语"杂芳基"是指 1 个或多个碳原子已被 1 个或多个氮、氧和/或硫原子所取代的任意取代的单环、双环或多环芳环，例如吡啶、噻吩基、吲哚基、苯并噻吩基等。

按照本发明，上述的式 *I* 所示的取代的马来酰亚胺如下制备：在碱存在下，使通式(*II*)的活化乙醛酸



(II)

其中 R^1 的定义如前，*X* 代表离去原子或基团，与通式(*III*)的 亚胺酸酯反应，

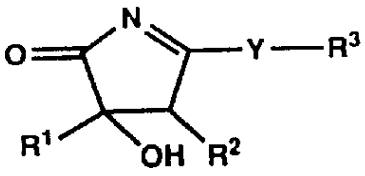


(III)

其中 R^2 的定义如前，R^3 代表烷基、芳基或三烷基甲硅烷基；*Y* 代表

氧或硫，

用强碱处理得到的反应产物（其中 R^2 代表氢或烷基）之后，水解所得的通式（*IV*）所示的羟基吡咯啉酮，



(IV)

其中 R^1、R^2、R^3 和 Y 的定义如前，并使之脱水。

在式 *II* 的活化乙醛酸 中用 X 表示的离去原子或基团可以是，例如卤原子如氯、烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、异丙氧羰基等、五氯苯氧基、或类似的原子或基团。在一个优选的实施方案中，X 代表卤原子，特别是氯。

式 *II* 的活化乙醛酸 与式 *III* 的 亚胺酸酯的反应便于在有机溶剂中进行，该有机溶剂在反应条件下呈惰性。适宜的碱的实例有叔胺，例如三乙胺、二异丙基乙胺、4—二甲氨基吡啶、*N*—乙基吗啉、1，4—二氮杂双环〔2，2，2〕辛烷等，吡啶及其类似物 。适宜的溶剂的实例有卤化脂族烃 ，例如二氯甲烷、氯仿等，任意卤化的芳香烃，例如苯、甲苯、氯苯等，开链和环状醚，例如二甲氧乙烷、叔丁基甲基醚、四氢呋喃等，甲酰胺，例如二甲基甲酰胺等，酯，例如乙酸乙酯等，和腈，例如乙腈等。反应宜在约 0℃—约 40℃下，特别是在大约室温下进行。

当使用其中 R^2 代表氢或烷基的式 *II* 的取代的乙醛酸 时，必须用强碱处理所得的反应产物。特别适宜的强碱是碱金属醇盐，特别是叔丁醇钾。

式 *IV* 的羟基吡咯啉酮经水解和脱水生成式 *I* 的取代的马来酰亚胺可通过用无机酸，例如盐酸、硫酸等，或有机酸，例如甲磺酸、对甲苯磺酸等进行处理，或者通过用酰化试剂，例如三氟乙酸酐，和适宜的碱，例如吡啶进行处理，最好在大约室温下方便地进行。式 *IV* 的羟基吡咯啉酮最好就地水解并脱水；也就是说，该方法最好作为所谓的"一罐"法(*"one—pot" process*)进行。

式 *II* 的活化乙醛酸 原料是已知化合物或可按与制备已知化合物的方法类似的方法或如下列实施例所述的方法或与之类似的方法制备的已知化合物的类似物。

式 *III* 的 亚胺酸酯原料，在它们不是已知化合物或已知化合物的类似物的限度内，可通过使通式(*V*)的腈与通式(*VI*)的化合物反应来制备，

$$R^2—CH_2—CN \qquad (V)$$

其中 R^2 的定义如前，

$$H—Y—R^3 \qquad (VI)$$

其中 R^3 的定义如前。该反应按已知方法，例如在氯化氢存在下进行。

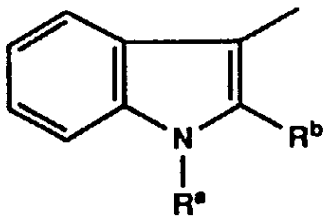
另外，其中 R^3 代表三烷基甲硅烷基且 *Y* 代表氧的式 *III* 所示

的 亚胺酸酯原料可通过在三乙胺存在下，使通式(*VII*)的酰胺与卤代三烷基硅烷，例如氯代三甲基硅烷反应来制备，

$$R^2—CH_2—CONH_2 \qquad (VII)$$

其中 R^2 的定义如前。该反应按已知方法，例如在溶剂中和在大约室温下进行，所说的溶剂在反应条件下呈惰性，例如卤化烃如二氯甲烷。

优选的式 *II* 所示的活化乙醛酸 原料为其中 R^1 代表任意取代的苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基或吲哚基，特别是通式(*a*)所示的 3—吲哚基的式 *II* 所示的活化乙醛酸原料，



(a)

其中 R^a 代表烷基，特别是甲基，或烷酰基，特别是乙酰基，R^b 代表氢或烷基，特别是甲基，或 R^a 和 R^b 一起代表被酰氧烷基，特别是乙酰氧甲基任意取代的四亚甲基。

优选的式 *III* 所示的 亚胺酸酯原料是其中 R^2 代表任意取代的吲哚基，特别是 3—吲哚基或 1—烷基—3—吲哚基，最好是 1—甲基—3—吲哚基，且 R^3 代表仲烷基，特别是异丙基的式 *III* 所示的

亚胺酸酯原料。

如前所述，式 *I* 所示的取代的马来酰亚胺为，例如，蛋白激酶 *C* 抑制剂，它们可用于治疗和预防炎性、免疫学、支气管肺和心血管病症，或抗增殖剂，它们可用于治疗免疫病和变应性病。本发明使得这些取代的马来酰亚胺能从易于得到的原料开始以良好的产率和纯度制备出来。

下列实施例可说明本发明。

实施例 1

将 235*mg*(1*mmol*)1,2—二甲基吲哚—3—乙醛酰氯于 20*ml* 干二氯甲烷中的溶液滴加到 266*mg*(1*mmol*)1—甲基—3—吲哚乙 亚胺酸异丙酯盐酸盐和 404*mg*(4*mmol*)三乙胺于 20*ml* 含有 4Å 分子筛的干二氯甲烷中的溶液中。加完后，在室温、氮气下搅拌混合物 18 小时。然后加入 950*mg*(5*mmol*)对甲苯磺酸并继续搅拌 1 小时。过滤混合物，将滤液蒸发至干并用二氯甲烷/乙酸乙酯(8：1)作为洗脱剂经快速硅胶色谱纯化残余物，得到 257*mg*(70%)红色固体状的 3—(1,2—二甲基—3—吲哚基)—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮，其熔点为＞290℃。

用作原料的 1—甲基—3—吲哚乙 亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

在室温下，将氯化氢吹入 7.5*g*(44*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙腈于 100*ml* 干异丙醇中的搅拌溶液。4 小时后，减压除去溶剂并用乙

醚研制残余物以得到5.17g(44%)白色固体状的1—甲基—3—吲哚乙 亚胺酸异丙酯盐酸盐，其熔点为133℃。

实施例2

在0℃下，用4.3ml(49mmol)草酰氯逐滴处理10g(41mmol)(S)—8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—a〕吲哚于100ml二氯甲烷中的搅拌溶液。5分钟后，通过减压蒸发除去溶剂，将残余物悬浮于150ml甲苯中并用9.5g(41mmol)1—甲基—3—吲哚乙 亚胺酸异丙酯盐酸盐(按实施例1所述的方法制得)进行处理。将搅拌的悬浮液冷却至0℃并用23ml(166mmol)三乙胺逐滴进行处理。在室温、氮气下搅拌18小时后，使浓稠的悬浮液在二氯甲烷、甲苯和0.5M盐酸之间进行分配。用硫酸钠干燥有机提取物，过滤后，用15.6g(82mmol)对甲苯磺酸于100ml甲苯中的悬浮液进行处理。将混合物在室温下搅拌2.5小时，用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并蒸发以得到棕色固体。用乙醚研制，得到13.73g(72%)(S)—3—〔8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—a〕吲哚—10—基〕—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮。用二氯甲烷/甲醇使样品结晶，得到一种熔点为238—241℃的橙色固体。

用作原料的(S)—8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—a〕吲哚如下制备：

用0.25g(2.05mmol)4—二甲氨基吡啶处理4.47g(20.

8*mmol*)6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚—8—羧酸和 3.9*g* (25*mmol*)1—甲醇于 100*ml* 二氯甲烷中的混合物并在冰中进行冷却。在 10 分钟内滴加 6.08*g*(22.9*mmol*)二环己基碳化二亚胺于 20*ml* 二氯甲烷中的溶液。0.5 小时后,通过一个硅藻土垫过滤悬浮液并使滤液蒸发。通过快速色谱(乙醚/己烷,1：5)得到 6.09*g* (83%)混合的非对映异构体油状物。通过用乙醚/己烷(1：9)作洗脱剂的快速硅胶色谱或通过用异丙醇分级结晶分离该异构体。6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚—8(*S*)—羧酸甲酯的熔点为 117—118℃,旋光度$[\alpha]_{589}^{20}=-76.2°$(*C*=在氯仿中的%)。相应的(*R*)异构体的熔点为 87—89℃,旋光度$[\alpha]_{589}^{20}=-22.8°$(*C*=在氯仿中的%)。

在氮气氛下,用 2*ml*(2*mmol*)1*M* 氢化铝锂逐滴处理 0.8*g* (2.27*mmol*)6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚—8(*S*)—羧酸 1—甲酯于 15*ml* 干四氢呋喃中的溶液。10 分钟后,在冰中冷却混合物,相继用 5*ml* 乙酸乙酯和 30*ml* 水进行处理并用 1*M* 盐酸进行酯化。用乙醚提取混合物三次,用硫酸钠干燥合并的提取物并蒸发。通过用乙酸乙酯/己烷(1：1)作洗脱剂的快速硅胶色谱得到(*S*)—8—(羟甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚白色固体,将该固体溶于 5*ml* 二氯甲烷中,加入 0.43*g* (4.21*mmol*)乙酸酐和 0.9*ml*(6.5*mmol*)三乙胺并使溶液静置 17 小时。使溶剂蒸发并使残余物在 5%碳酸氢钠水溶液和乙醚之间进行分配。用硫酸钠干燥有机相并蒸发,用含水乙醇使残余物结晶,得到 0.518*g*(94%)(*S*)—8—(乙酰氧

甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—a〕吲哚白色固体，其熔点为 63—64℃；$[\alpha]_{589}^{20}=-43.7°$(C=在氯仿中的%)。

实施例 3

按照与实施例 1 所述类似的方法，由 222mg(1mmol)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和 213mg(1mmol)苯乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐，得到 185mg(61%)熔点为 230—232℃的橙色固体状 3—(1—甲基—3—吲哚基)—4—苯基—1H—吡咯—2,5—二酮。

实施例 4

按照与实施例 1 所述类似的方法，由 222mg(1mmol)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和 263mg(1mmol)2—萘乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐，得到 174mg(49%)熔点为 269—271℃的橙色固体状 3—(1—甲基—3—吲哚基)—4—(2—萘基)—1H—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的 2—萘乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐是按照与实施例 1 所述类似的方法由 2—萘基乙腈制得的。产物为 180—184℃熔点的白色固体。

实施例 5

按照与实施例 1 所述类似的方法，由 222mg(1mmol)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和 269mg(1mmol)3—苯并噻吩乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐，得到 196mg(55%)3—(1—苯并噻吩—3—基)—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮橙色固体，其熔点为 238—241℃。

用作原料的3—苯并噻吩乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

按照与实施例1所述类似的方法，从苯并噻吩—3—乙腈得到3—苯并噻吩乙酰亚氨酸异丙酯盐酸盐奶油色固体，其熔点为93—95℃。

实施例6

按照与实施例1所述类似的方法，由222*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和294*mg*(1*mmol*)1—乙酰—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐，得到184*mg*(48%)熔点为252—253℃的红色固体状3—(1—乙酰—3—吲哚基)—4—(1—甲基—3-吲哚基)-1*H*—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的1—乙酰—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

按照与实施例1所述类似的方法，从1—乙酰吲哚—3—乙腈得到熔点为122—125℃的白色固体状1—乙酰—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐。

实施例7

按照与实施例1所述类似的方法，由222*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和225*mg*(1*mmol*)3—噻吩乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐，得到105*mg*(58%)熔点为225—227℃的橙色固体状3—(1—甲基—3—吲哚基)—4—(3—噻吩基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的3—噻吩乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

按照与实施例1所述类似的方法，从3—噻吩乙腈得到熔点为118— 119℃ 的米色固体状3—噻吩乙　亚胺酸异丙酸盐酸盐。

实施例8

按照与实施例1所述类似的方法，由222*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和225*mg* (1*mmol*)3—亚氨基—3—异丙氧丙酸异丙酯盐酸盐，得到71*mg*(23%)熔点为199—202℃的橙色固体状3—(异丙氧羰基)—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的3—亚氨基—3—异丙氧丙酸异丙酯盐酸盐如下制备：

按照与实施例1所述类似的方法，从2—氰基乙酸异丙酯得到熔点为73—75℃的米色固体状3—亚氨基—3—异丙氧丙酸异丙酯盐酸盐。

实施例9

在0℃下，将165*mg* (1. 38*mmol*) 草酰氯加到300*mg* (1. 24*mmol*)8—乙酰氧甲基—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚于50*ml* 二氯甲烷中的搅拌溶液中。将所得溶液搅拌15分钟并蒸发除去溶剂。将残余物溶于30*ml* 甲苯中并滴加到496*mg*(4. 96*mmol*)三乙胺和331*mg*(1. 31*mmol*)3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐 于20*ml* 甲苯中的搅拌溶液中 。18小时后，加入1. 16*g*(6. 2*mmol*)对甲苯磺酸并继续搅拌1小时。然后使混合物在二氯甲烷和水之间进行

分配。用硫酸钠干燥有机相并蒸发至干。通过用乙酸乙酯/石油醚(1：1)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到170mg(38%)熔点为264—265℃的橙色固体状3—〔8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—a〕吲哚—10—基〕—4—(3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

按照与实施例1所述类似的方法，从吲哚—3—乙腈得到熔点为132—134℃的米色固体状3—吲哚—乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐。

实施例10

用202mg(2mmol)三乙胺和273mg(2mmol)氯甲酸异丁酯处理406mg(2mmol)1—甲基—3—吲哚基乙醛酸于20ml二氯甲烷中的搅拌溶液。0.5小时后，将该溶液滴加到533mg(2mmol)1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯和808mg(8mmol)三乙胺于50ml二氯甲烷中的搅拌溶液中。在氮气下将所得溶液加热回流18小时，冷却后，用1.9g(10mmol)对甲苯磺酸进行处理。1小时后，减压除去溶剂并通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(8：1)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到107mg(30%)熔点为＞310℃的橙色固体状3,4—双—(1—甲基—3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮。

实施例11

在0℃、氮气氛下，用1.81g(8.4mmol)草酰溴处理1.0g(7.6mmol)1—甲基吲哚于25ml乙醚中的搅拌溶液。1小时后，滤出棕

红色固体并使之干燥，得到 1.2g1—甲基吲哚—3—乙醛酰溴。将 266mg(1mmol)该溴化物于 25ml 二氯甲烷中的溶液滴加到 266mg (1mmol)1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐和 404mg (4mmol)三乙胺于 25ml 干二氯甲烷中的搅拌溶液中。18 小时后，加入 950mg(5mmol)对甲苯磺酸并搅拌混合物 1 小时。减压除去溶剂并通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(8：1)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到 136mg(38%)熔点为＞310℃的红色固体状 3,4—双—(1—甲基—3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮。

实施例 12

按照与实施例 1 所述类似的方法，由 222mg(1mmol) 1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和 283mg(1mmol)1—甲基— 3— 吲 哚硫代乙亚胺酸异丙酯盐酸盐 ，得到 246mg(69%)熔点为＞300℃的红色固体状 3,4—双—(1—甲基—3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的 1—甲基—3—吲哚硫代乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

将氯化氢吹入 3g(17.6mmol)1—甲基吲哚—3—乙腈和 6.7g (88mmol)2—丙硫醇于 70ml 干乙醚中的搅拌溶液 2 小时。使混合物静置 3 天，然后用乙醚进行稀释。滗去乙醚，剩下的胶质用乙醚进行研制 ，得到 3.76g(87%)熔点为 150℃的灰色固体状 1—甲基—3—吲哚硫代乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐。

实施例 13

按照与实施例 1 所述类似的方法，由 222mg(1mmol) 1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和 301mg(1mmol)1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸苯酯盐酸盐，得到 35mg(10%)熔点为＞300℃的红色固体状 3,4—双—(1—甲基—3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的 1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸苯酯盐酸盐如下制备：

将氯化氢吹入 3g(176mmol)1—甲基吲哚—3—乙腈和 8.28g(88mmol)苯酚于 70ml 干乙醚中的溶液 2 小时并使所得溶液静置 4 天。减压除去溶剂，剩下的胶质用乙醚进行研制，得到 1.4g(30%)熔点为 119℃的紫红色固体状 1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸苯酯盐酸盐。

实施例 14

在氮气氛下，将 222mg(1mmol)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯于 25ml 二氯甲烷中的溶液滴加到 138mg(1mmol)乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐和 404mg(4mmol)三乙胺于 25ml 干二氯甲烷中的搅拌溶液中。18 小时后，将混合物用水洗两次，用硫酸钠干燥并减压蒸发。在氮气气氛下将残余物溶于 25ml 干甲苯中并用 112mg(1mmol)叔丁醇钾处理所得溶液。在室温下搅拌 1 小时后，加入 380mg(2mmol)对甲苯磺酸并继续搅拌 1 小时。然后将混合物倒入水中并用二氯甲烷提取三次。用硫酸钠干燥合并的有机提取物并蒸发至干。通过用二

氯甲烷/乙酸乙酯(9：1)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到102*mg*(45%)熔点为 229—231℃的黄色固体状 3—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

实施例 15

按照与实施例 14 所述类似的方法，由 222*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和 361*mg*(1*mmol*)硬脂 亚胺酸异丙酯盐酸盐，得到 289*mg*(64%)熔点为 112—114℃的黄色固体状 3—(1—十六烷基)—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的硬脂 亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

按照与实施例 1 所述类似的方法，从硬脂腈得到硬脂 亚胺酸异丙酯盐酸盐，其为白色固体，熔点为 54—55℃。

实施例 16

将 369*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙醛酸五氟苯酯于 20*ml* 二氯甲烷中的溶液加到 266*mg*(1*mmol*)1—甲基—3—吲哚乙 亚胺酸异丙酯盐酸盐和 404*mg* (4*mmol*)三乙胺于 25*ml* 二氯甲烷中的搅拌溶液中。将所得溶液在氮气下加热回流 18 小时，冷却后，用 950*mg*(5*mmol*)对甲苯磺酸进行处理。1 小时后减压除去溶剂并通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(8：1)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到 159*mg*(45%)熔点为＞310℃的橙色固体状 3,4—双—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的 1—甲基吲哚—3—乙醛酸五氟苯酯如下制备：

将 1.13g(5.5*mmol*)二环己基碳化二亚胺加到 1g (5*mmol*) 1—甲基吲哚—3—乙醛酸和 1.01g(5*mmol*)五氟苯酚于 50*ml* 干四氢呋喃中的用冰冷却的溶液中。在氮气气氛下于 0℃搅拌 4 小时后，使混合物温热至室温，然后使之静置 60 小时。然后加入 3*ml* 冰乙酸，过滤所得混合物。减压浓缩滤液并通过用二氯甲烷作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到 404*mg*(22%)熔点为 168—169℃的淡黄色固体状 1—甲基吲哚—3—乙醛酸五氟苯酯。

实施例 17

按照与实施例 14 所述类似的方法，由 222*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯和 220*mg*(1*mmol*)环己基乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐，得到 109*mg* (37℃)熔点为 224—225℃的黄色固体状 3—环己基—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的环己基乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐如下制备：

按照与实施例 1 所述类似的方法，从环己基乙腈得到熔点为 108— 110℃ 的淡粉色固体状环己基乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐。

实施例 18

将 109*mg*(1*mmol*)氯代三甲基硅烷加到 188*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙酰胺和 110*mg*(1.1*mmol*)三乙胺于 25*ml* 干二氯甲烷中的搅拌溶液中。在室温下 0.5 小时后，再加入 202*mg*(2*mmol*)三乙胺，然后加入 222*mg*(1*mmol*)1—甲基吲哚—3—乙醛酰氯于 25*ml* 干二氯甲烷中的溶液。加完后，在室温下搅拌所得混合物 18 小时。然

后加入 950*mg*(5*mmol*)对甲苯磺酸并继续搅拌 1 小时。减压蒸发溶剂并通过用二氯甲烷/乙酸乙酯(8：1)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到 49*mg*(14%)熔点为 304—307℃的红色固体状 3，4—双—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

实施例 19

将 802*mg* 丙酮酸五氟苯酯于 20*ml* 二氯甲烷中的溶液滴加到 266*mg*(1*mmol*)1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐和 808*mg*(8*mmol*)三乙胺于 20*ml* 二氯甲烷中的溶液中。加完后，在室温下搅拌混合物 18 小时。然后加入 1.9*g*(10*mmol*)对甲苯磺酸并继续搅拌 1 小时。减压除去溶剂并通过用乙酸乙酯/二氯甲烷(1：8)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到 24*mg*(10%)熔点为 181℃的黄色固体状 3—甲基—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。

用作原料的丙酮酸五氟苯酯如下制备：

在 0℃、氮气下，将 736*mg*(4*mmol*)五氟苯酚和 825*mg* (4*mmol*)二环己基碳化二亚胺加到 352*mg*(4*mmol*)丙酮酸于 10*ml* 二氯甲烷中的搅拌溶液中 。用 40*ml* 二氯甲烷稀释所得混合物并在室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂并用 5*ml* 冷乙酸乙酯处理残余物。过滤混合物并使滤液蒸发至干。通过用乙酸乙酯/二氯甲烷(1：8)作洗脱剂的快速硅胶色谱纯化残余物，得到 802*mg* 丙酮酸五氟苯酯。

实施例 20

按照与实施例1所述类似的方法，在不同的溶剂中和在各种不同的温度下用266*mg*(1*mmol*)1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐处理333*mg*(1*mmol*)〔8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚—10—基〕乙醛酰氯，得到3—〔8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚—10—基〕—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。所得结果汇编于表*I*中：

表 I

溶 剂	温 度	产 率
二氯甲烷	0 ℃	228 mg (49%)
二氯甲烷	25 ℃	256 mg (55%)
二氯甲烷	40 ℃	269 mg (58%)
二甲基甲酰胺	25 ℃	195 mg (42%)
乙酸乙酯	25 ℃	312 mg (67%)
二甲氧乙烷	25 ℃	199 mg (43%)
四氢呋喃	25 ℃	219 mg (47%)
乙 腈	25 ℃	162 mg (35%)
二噁烷	25 ℃	10 mg (2%)
甲 苯	25 ℃	310 mg (67%)
叔丁基甲基醚	25 ℃	157 mg (34%)

实施例 21

按照与实施例 1 所述类似的方法，用甲苯作为溶剂并使用不同的碱，使 333*mg*(1*mmol*)〔8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚—10—基〕乙醛酰氯与 266*mg*(1*mmol*)1—甲基—3—吲哚乙 亚胺酸异丙酯盐酸盐反应，得到 3—〔8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—*a*〕吲哚—10—基〕—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1*H*—吡咯—2,5—二酮。结果汇编于表 *II* 中。

表 II

碱	产 率
二甲氨基吡啶	130mg(28%)
二异丙基乙胺	177mg(38%)
吡 啶	87mg(19%)
N－乙基吗啉	130mg(28%)
DABCO*	149mg(32%)

*DABCO＝1,4－二氮基双环〔2,2,2〕辛烷。

实施例 22

在 0℃下，用 1.27g(10mmol)草酰氯在 5ml 二氯甲烷中的溶液处理 2.43g (10mmol)(S)—8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—a〕吲哚（按实施例 2 所述方法制得）于 15ml 二氯甲烷中的搅拌溶液。将溶液搅拌 15 分钟，然后先用 2.67g(10mmol)1—甲基—3—吲哚乙　亚胺酸异丙酯盐酸盐(按实施例 1 所述的方法制得)，再用 10ml 二氯甲烷进行处理。用 5.05g(10mmol)三乙胺处理所得混合物，使之温热至室温并搅拌 2 小时。然后用水洗涤混合物，用亚硫酸镁干燥有机层并使之蒸发至干。将残余物溶于 30ml 吡啶中，用冰冷却并用 2.10g(10mmol)三氟乙酸酐逐滴进行处理 2—3 分钟。15 分钟后，真空蒸发溶剂并使残余物在二氯甲烷和 2M 盐酸之间进行分配。用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层，用亚硫酸镁干燥并使之蒸发。用 30ml 甲醇研制残余物并过滤除去固体。用甲醇洗涤产物并使之干燥，得到 2.45g(52%)熔点为 238—241℃的红色固体状 (S)—3—〔8—(乙酰氧甲基)—6,7,8,9—四氢吡啶并〔1,2—a〕吲哚—10—基〕—4—(1—甲基—3—吲哚基)—1H—吡咯—2,5—二酮。