

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D209/08

C07D209/44

A61K 31/405



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01116877.3

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1197848C

[22] 申请日 2001.2.23 [21] 申请号 01116877.3

[30] 优先权

[32] 2000. 2. 25 [33] FR [31] 0002383

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J - C · 索维 C · 福吉尔

J - P · 莱科夫

审查员 欧 存

[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 刘金辉

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 制备异二氢吲哚的方法

[57] 摘要

通过邻苯二甲腈的催化氢化反应工业合成异二氢吲哚的方法。在合成 2 - (S) - 苄基 - 4 - 氧代 - 4 - (顺式 - 全氢化异氮茛 - 2 - 基) 丁酸, 及其药物可接受的盐和其水合物中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、一种合成异二氢吲哚的方法,其特征在于邻苯二甲腈在溶剂选自四氢呋喃、四氢呋喃/水混合物,或二甲氧基乙烷中的溶液,在100~180巴的氢气压力、30~100℃温度和5%Pt/C存在下进行反应。

2、权利要求1的方法,其特征在于溶剂是四氢呋喃。

3、权利要求1的方法,其特征在于溶剂是四氢呋喃/水混合物,其中水的含量不超过10%。

4、权利要求3的方法,其特征在于溶剂是四氢呋喃/水混合物,其中水的含量不超过5%。

5、权利要求1的方法,其特征在于溶剂是二甲氧基乙烷。

6、权利要求1到5任何一个的方法,其特征在于氢气压力为150~180巴。

7、权利要求1的方法,其特征在于温度为50~70℃。

8、权利要求1的方法,其特征在于Pt/C的用量为所用邻苯二甲腈重量的10~25%。

9、权利要求8的方法,其特征在于Pt/C的用量为所用邻苯二甲腈重量的20%。

10、权利要求1的方法,其特征在于所得异二氢吲哚中2-甲基苄基胺的量不超过1.5%。

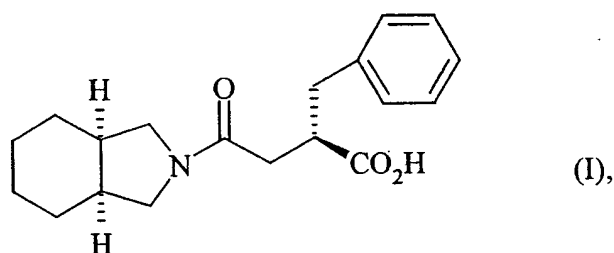
11、权利要求10的方法,其特征在于所得异二氢吲哚中2-甲基苄基胺的量不超过0.2%。

制备异二氢吡啶的方法

本发明涉及一种制备异二氢吡啶的新方法。

异二氢吡啶是一种广泛应用的，尤其是用于制备药物活性成分的合成中间体。

具体而言，异二氢吡啶是合成通式 (I) 的 2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺式-全氢化异氮茛-2-基)丁酸:



及其药物可接受的盐和其水合物的重要中间体。

通式 (I) 的化合物，及其加成盐和水合物，具有特别有价值的药理学性能。它们是很强有力的胰岛素分泌体，使其在治疗非胰岛素依赖型糖尿病中很有用。通式 (I) 的化合物、其制备方法及其治疗应用在专利文献 EP0507534 中已有描述。其工业制备方法描述在专利文献 WO99/01430 中。鉴于这种化合物的药价值，能够用高性能的工业合成方法得到中间体异二氢吡啶是重要的。

制备异二氢吡啶的许多方法已经公知。

然而，文献中没有描述这样的方法，该方法能获得具有满意的纯度和产率的异二氢吡啶，同时又容易转移到工业规模，并且从经济效益角度看是有益的。

通过苯邻二甲酰亚胺的电解还原或化学还原制备异二氢吡啶的方法描述在杂志 “Bull.Soc.Chim.France” 1956, 第 906 - 910 页、“J.Pharm.Sci.” 1964, 53(8), 第 981 页和 “J.Org.Chem.” 1988, 53(22), 第 5381 - 5383 页中。

然而，这些方法不能得到产率大于 50% 的异二氢吡啶。

通过 α, α' -二溴-二甲苯在对-甲苯磺酰胺存在下环化，随后将所得 N-(对-甲苯磺酰)-异二氢吡啶去保护来制备异二氢吡啶的方法描述在 “J.Org.Chem” 1957, 22, 1255 - 1256 页和 “Org.Synth.Collect.” 第 V 卷,

406-408 页和 1064-1066 页中。

该方法除产率低以外（小于 50%），还有使用高催泪性(lacrimogenic)起始原料的缺点。

专利文献 FR1577845 和 FR1578582 描述了通过 α, α' -二氯苯与六亚甲基四胺反应，随后将所得铵盐在 HCl 或 SO_2 介质中处理，然后将所得邻-氯甲基-苄胺化合物在碱性介质中环化来制备异二氢吲哚的方法。

该方法制备过程特别长，且不能得到满意产率的异二氢吲哚。

杂志 “Izvestia Eng. Ed.” 1959, 1778-1780 页描述了邻苯二甲腈在二噁烷/氨混合物中，在镍或钴存在时，和 100-120atm、100℃ 下，进行氢化反应合成异二氢吲哚的方法。

该方法有许多缺点。不可能重现所述的产率（91~98%）。过滤除去催化剂和蒸馏除去溶剂后，在 20 毫巴真空中加热介质到 120℃ 也不可能蒸馏出任何化合物。而且，在工业规模加工中，反应混合物中氨的存在要求特殊的装置以保护环境。

鉴于异二氢吲哚作为在合成药物活性成分，尤其是 2-(S)-苄基-4-氧代-4-(顺式-全氢化异氮茛-2-基)丁酸中的中间体的价值，以及缺少一种能得到高产率和满意纯度的异二氢吲哚的制备方法，从采用廉价的起始原料但避免采用氨开始，本申请人进行了深入的研究，从而发展了一种制备异二氢吲哚的新方法。

该方法能在单一步骤中，通过商品邻苯二甲腈的简单催化氢化反应，而不添加氨来获得异二氢吲哚，产率大于 75%，且纯度非常高。

为得到该结果，必须使用以下操作条件：

▲ 所用催化剂是 5% 的 Pt/C。事实上，惊奇的是，在所有常用催化剂中，只有采用 Pt/C 能在合理的反应时间内得到异二氢吲哚（表 1）。

Pt/C 的用量为邻苯二甲腈重量的 10~25%，优选 20%。

表 1

催化剂	氢化时间	%异二氢吲哚
Pd/C	20h	1
阮内镍	20h	0
Rh/C	20h	0
Ru/C	20h	0
Pt/C	6h	89.9

反应条件: 四氢呋喃, 20% (重量) 催化剂, 60℃, 180 巴的氢

▲ 所用溶剂为四氢呋喃、四氢呋喃/水混合物, 其中水的含量小于 10%, 优选小于 5%, 或二甲氧基乙烷。事实上, 惊奇的是, 只有四氢呋喃 (单独使用或存在有限量的水) 和二甲氧基乙烷能得到满意的转化率 (表 2)。

表 2

溶剂	氢化时间	%异二氢吲哚
四氢呋喃	6h	89.9
四氢呋喃/水 98/2	6h	89.3
二甲氧基乙烷	9h	86.2
二噁烷	20h	40
乙醇	20h	49
二甲基甲酰胺	20h	0

反应条件: 催化剂 Pt/C (20% 重量), 60℃, 180 巴氢

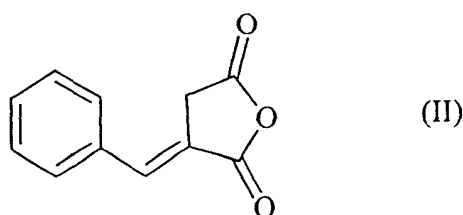
▲ 反应器中氢的压力为 100~180 巴, 优选 150~180 巴。

▲ 反应混合物的温度为 30~100℃, 优选 50~70℃。

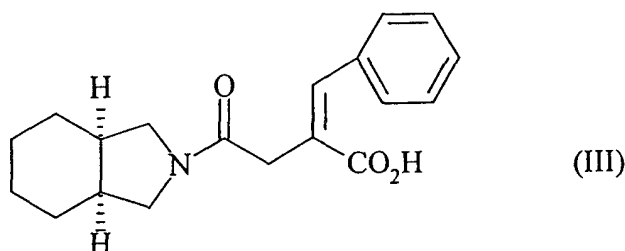
在这些条件下得到的异二氢吲哚随后很容易通过蒸馏从反应介质中分离, 然后通过以氢氯化物形式从溶剂, 例如乙醇或乙酸乙酯中沉淀以纯化。

这样得到的异二氢吲哚氢氯化物具有非常高纯度, 并含有例如小于 1.5%, 优选小于 0.2% 的 2-甲基苄基胺, 使其在合成活性成分, 如通式 (I) 的化合物中尤其有益。

通过示例, 通过本发明方法得到的异二氢吲哚的催化氢化反应的对映选择还原, 能得到高度满意的纯度和产率的顺式全氢化异吲哚。该化合物, 当与通式 (II) 的酐反应时:



产生通式(III)的化合物:



在不对称催化剂存在下的催化氢化反应产生通式(I)的化合物。

以下实施例描述了本发明但不在任何方面限制本发明。

化合物的纯度用气相色谱仪通过 OPTIMA-5 胺柱(Macherey-Nagel), 在 280 °C 下用 FID 检测(火焰电离)来确定。

实施例 1: 异二氢吲哚

反应在高压釜中进行。将 20g 在碳上的 5% 铂加入 100g 溶解在四氢呋喃中的邻苯二甲腈中。用氮气清洗后, 将混合物加热到 60°C, 施加 180 巴的氢压 5~6 小时。减压后用氮气清洗, 过滤去除催化剂。常压下将四氢呋喃从滤液中蒸馏掉, 然后在 23 毫巴真空和 100°C 温度下, 再将异二氢吲哚从残液中蒸馏出来。

这样得到的异二氢吲哚的产率为 75%, 纯度为 89%。

实施例 2: 异二氢吲哚氢氯化物

将在乙酸乙酯中的 2.5N 盐酸溶液加到 69g 实施例 1 得到的溶解在 458ml 乙酸乙酯中的异二氢吲哚中。得到的固体通过过滤回收, 用乙酸乙酯清洗, 然后在烘箱中干燥。

这样得到产率 82%、纯度 98.5%, 带有低于 1.5% 的 2-甲基苄基胺的异二氢吲哚氢氯化物。