

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D209/96

C07D405/04 C07D209/34



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810315.1

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1149194C

[22] 申请日 2000.7.13 [21] 申请号 00810315.1

[30] 优先权

[32] 1999.7.15 [33] HU [31] P9902374

[86] 国际申请 PCT/HU2000/000081 2000.7.13

[87] 国际公布 WO01/005760 英 2001.1.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.14

[71] 专利权人 萨诺费合成实验室

地址 法国巴黎

[72] 发明人 C·冈克兹 E·克希考斯

I·赫梅克兹 G·海加 A·伊拉

L·纳吉 A·桑塔尼科苏托

A·西蒙 K·西蒙

A·斯迈尔科尼埃塞克 T·斯佐默

G·斯兹沃伯达

审查员 旭 昀

[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 唐晓峰

权利要求书 3 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 制备螺 [(4-环己酮)-[3H] 吡
啶-2' [1'H] -酮衍生物的方法

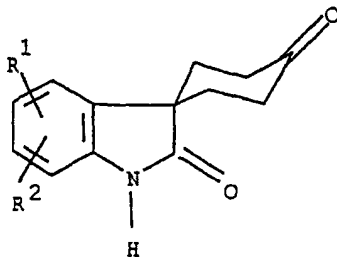
[57] 摘要

本发明涉及一种制备通式 I 的螺 [(4-环己酮)-[3H] 吡啶-2' [1'H] -酮衍生物的方法, 其中, R¹ 和 R² 独立地表示氢、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 全氟烷基、C₁₋₄ 全氟烷氧基、C₃₋₇ 环烷氧基、C₃₋₇ 环烷硫基、苯氧基、苄氧基或硝基, 所述方法的特征在于, 将通式 II 的二氢吡啶-2-酮衍生物, 其中, R¹ 和 R² 定义同上, 与能引入保护基的化合物反应, 将得到的通式 III 化合物, 其中, R¹ 和 R² 定义同上且 A 表示保护基, 与丙烯酸 C₁₋₄ 酯偶合, 将得到的通式 IV 化合物环化, 其中, R¹ 和 R² 定义同上, R³ 表示 C₁₋₄ 烷基且 A 表示保护基, 消去通式 V 表示的酮酸酯的 -COOR³ 和 A 保护基, 其中, R¹ 和 R² 定义同上, R³ 表示 C₁₋₄ 烷基且 A 表示保护基, 任选不分离通式 IV 和/或 V 和/或 VI 的化合物。

知识产权出版社出版

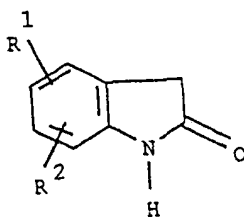
ISSN 1008-4274

1. 一种制备通式 I 的螺[(4-环己酮)-[3H]吲哚]-2' [1'H]-酮衍生物的方法,

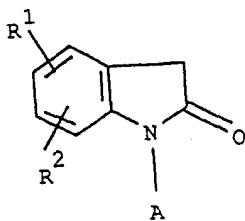


其中, R^1 和 R^2 独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 全氟烷基、 C_{1-4} 全氟烷氧基,

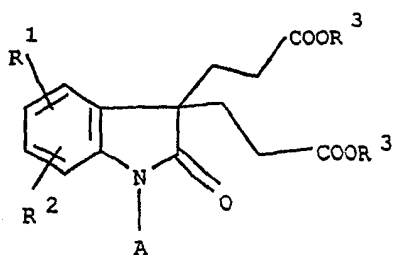
其特征在于, 将通式 II 的二氢吲哚-2-酮衍生物,



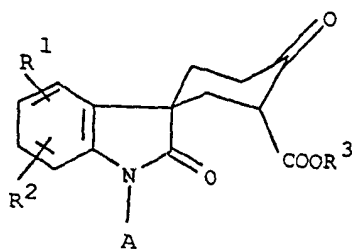
其中, R^1 和 R^2 定义同上, 与能引入保护基的化合物反应, 所述保护基选自 2-四氢吡喃基、1-二乙氧基亚甲基或 C_{1-4} 烷氧基羰基乙基, 将得到的通式 III 化合物与丙烯酸 C_{1-4} 酯偶合,



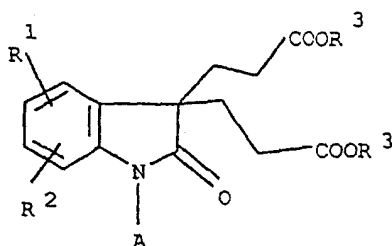
式 III 中, R^1 和 R^2 定义同上, A 表示选自 2-四氢吡喃基、1-二乙氧基亚甲基或 C_{1-4} 烷氧基羰基乙基的保护基, 将得到的通式 IV 化合物环化,



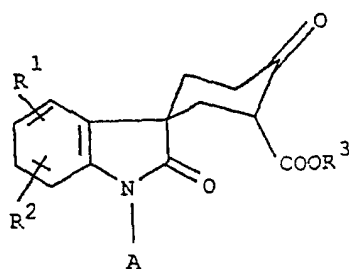
其中， R^1 、 R^2 和A定义同上， R^3 表示 C_{1-4} 烷基，消去通式 V 所示的酮酸酯的 $-COOR^3$ 和 A 保护基，



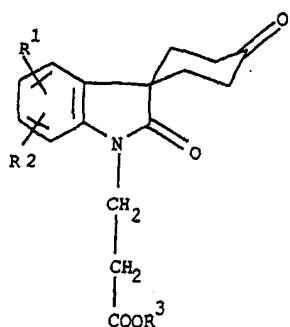
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 和A定义同上，分离或不分离通式 IV 化合物



和/或通式 V 化合物

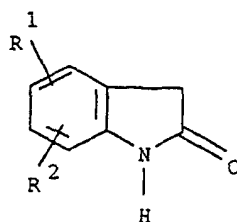


和/或通式 VI 化合物。



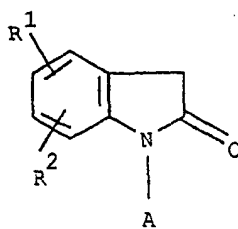
2. 权利要求 1 的方法, 其特征在于, 用 2,3-二氢吡喃、原甲酸三乙酯或丙烯酸 C_{1-4} 酯作为能引入 A 保护基的化合物。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其特征在于, 在催化剂对甲苯磺酸或碱金属醇盐存在下进行通式 II 化合物,



其中, R^1 和 R^2 定义同权利要求 1, 与能引入 A 保护基的化合物的反应, 其中, A 的定义同权利要求 1。

4. 权利要求 1 的方法, 其特征在于, 在催化剂碱金属醇盐存在下进行通式 III 化合物,



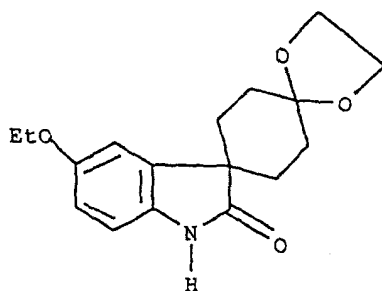
其中, R^1 、 R^2 和 A 的定义同权利要求 1, 与丙烯酸 C_{1-4} 酯的反应。

5. 权利要求 3 的方法, 其特征在于, 用对甲苯磺酸作为催化剂, 或叔丁醇钾作为催化剂。

6. 权利要求 4 的方法, 其特征在于, 使用乙醇钠或叔丁醇钾作为催化剂。

制备螺[(4-环己酮)-[3H]吲哚-2'[1'H]- -酮衍生物的方法

螺[(4-环己酮)-[3H]吲哚-2'[1'H]-酮和二螺[(1,3-二氧戊环)-2,4'-环己烷-[3H]吲哚]-2''[1''H]-酮衍生物是后叶加压素 V₂拮抗化合物 SR121463 的重要中间体。例如，如 WO 9715556 所述，将 4-乙氧基苯肼与 4-(1,3-二氧戊环)环己烷羧酸钠盐反应，然后将得到的 1-(4'-乙氧基苯基)-2-(4''-/1,3-二氧戊环/-环己烷-羧基)-肼环化，可制得二螺[(1,3-二氧戊环)-2,4'-环己烷-1,3''-(5''-乙氧基)-[3H]吲哚]-2''[1''H]-酮(式 VII 化合物)。



根据其它合成路线(EP636608)，通过将螺[(4-羟基-环己烷)-1,3'-(5'-乙氧基)-[3H]吲哚-2'[1'H]-酮氧化成适当的环己酮衍生物，然后与乙二醇反应，制得式 VII 化合物缩酮。

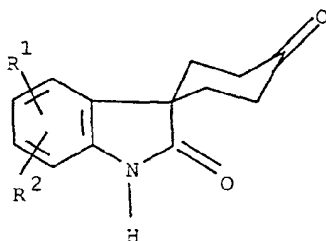
上述合成方法的缺点在于反应原料有毒、合成步骤多、一些合成步骤的收率低、试剂昂贵而且某些反应的反应条件激烈。

令人吃惊的是，我们发现，与文献(Annalen 1941, 548, 117-146; J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5301-5305; J. Chem. Soc. C, 1970, 796-800, J. Med. Chem. 1993, 36, 2459-2469)公开的类似反应大不相同，将丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯与 5-乙氧基-吲哚满酮加成，然后进行迪克曼缩合、水解和脱羧反应，不会形成均一产物。这就是为什么上述文献描述的方法不适合于工业合成的原因。我们发现，如

果希望后续反应按预定方向进行,则 5-乙氧基吡啶满酮 1-位上的氢原子必须被合适的保护基取代。

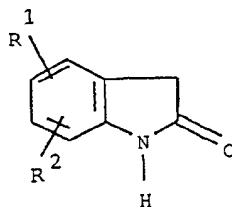
当 1-位上的取代基是如 US 3395156 中描述的苯基时,副反应的发生是不可避免的。在迪克曼缩合反应前,必须将得到的 1-苯基吡啶满酮-3,3-二丙酸酯水解和再酯化,得到纯原料。

本发明的目的是提供一种制备通式 I 所示的螺[(4-环己酮)-[3H]吡啶-2' [1'H]-酮衍生物的方法,

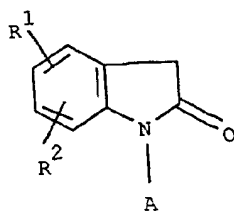


其中, R^1 和 R^2 独立地表示氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 全氟烷基、 C_{1-4} 全氟烷氧基、 C_{3-7} 环烷氧基、 C_{3-7} 环烷硫基、苯氧基、苄氧基或硝基,

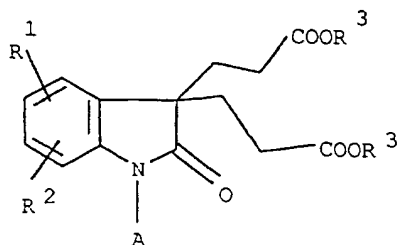
所述方法的特征在于,将通式 II 的二氢吡啶-2-酮衍生物,



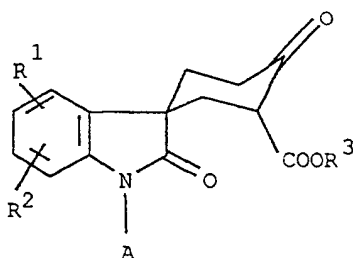
其中, R^1 和 R^2 定义同上,与能引入保护基的化合物反应,所述保护基选自 2-四氢吡喃基、1-二乙氧基亚甲基或 C_{1-4} 烷氧基羰基乙基,将得到的通式 III 化合物与丙烯酸 C_{1-4} 酯偶合,



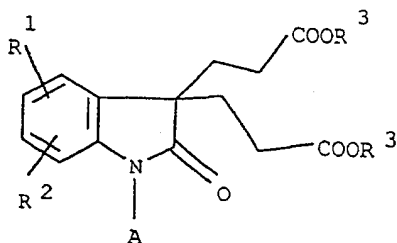
式 III 中, R^1 和 R^2 定义同上, A 表示选自 2-四氢吡喃基、1-二乙氧基亚甲基或 C_{1-4} 烷氧基羰基乙基的保护基, 将得到的通式 IV 化合物环化,



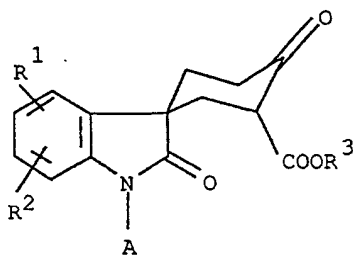
其中, R^1 、 R^2 和 A 定义同上, R^3 表示 C_{1-4} 烷基, 消去通式 V 的酮酸酯的 $-COOR^3$ 和 A 保护基,



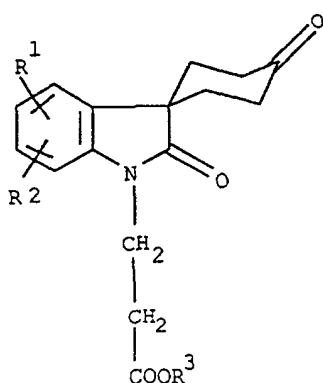
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 定义同上, 任选不分离通式 IV 化合物



和/或通式 V 化合物

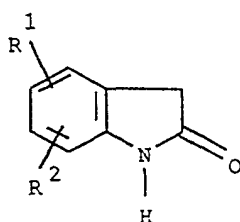


和/或通式 VI 化合物。



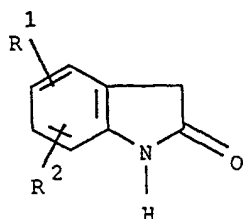
至于能引入 A 保护基的化合物, 可使用 2, 3-二氢吡喃、原甲酸三乙酯或丙烯酸 C_{1-4} 酯。

通式 II 化合物与能引入 A 保护基的化合物之间的反应优选在催化剂存在下, 更优选在对甲苯磺酸存在下进行,

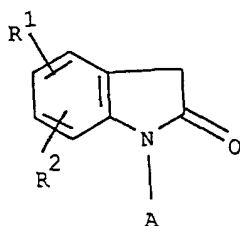


其中, R^1 和 R^2 定义同上。至于溶剂, 可使用卤代烃, 优选使用二氯甲烷。

通式 II 化合物

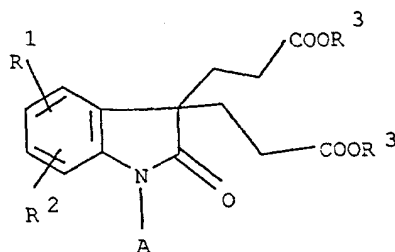


或通式 III 化合物,



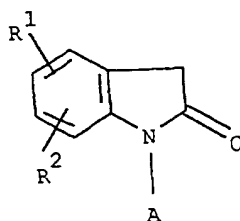
其中, R^1 、 R^2 和 A 定义同上, 与丙烯酸 C_{1-4} 酯之间的反应在催化剂存在下, 优选在碱金属醇盐存在下, 更优选在醇钠存在下进行。

在碱金属醇盐存在下, 优选在乙醇钠、叔丁醇钾存在下进行通式 IV 化合物的环化反应。

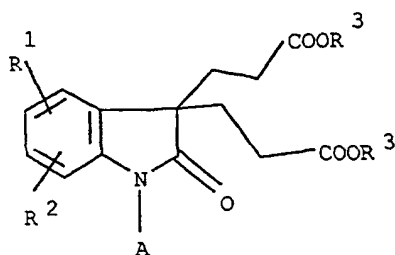


在碱存在下, 在极性溶剂中, 使用丙烯酸 C_{1-4} 酯引入保护基, 上述方法能有利地按“一锅”法进行。

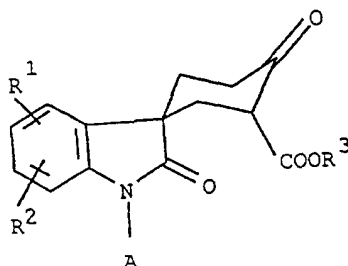
通式 III 化合物、



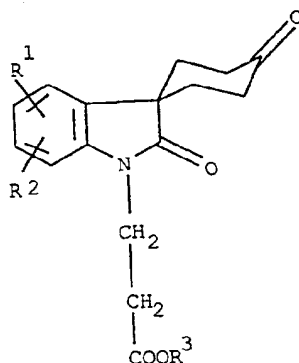
通式 IV 化合物、



通式 V 化合物



和通式 VI 化合物



是新化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 定义同上，其条件是，在化合物 IV 中，如果 R^1 和 R^2 表示氢，则 A 不是甲氧基羰基乙基。

通过下述实施例进一步详细说明本发明，但所述实施例不限制本发明权利要求。

实施例

1. 将 2.12g 对甲苯磺酸和 880ml 二氯甲烷加入到 38.33g 5-乙氧基-茚满-2-酮中，然后搅拌加入 59ml 二氢吡喃。搅拌反应混合物直至完全溶解(约 2 小时)，然后静置 36 小时。用 8% 碳酸氢钠水溶液洗涤所得的棕色溶液，用硫酸钠干燥，并蒸发。将残余物缓慢倾入 500ml 石油醚中。滤出沉淀，用少量石油醚洗涤。得到 42.4g 1-(2-四氢吡喃基)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮，熔点：108-110℃。收率：75%。

将 1.2g 乙醇钠和 440ml 甲苯加入到 41.8g 1-(2-四氢吡喃基)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮中。在 25℃，在搅拌下，用 4 小时向所得溶液中缓慢加入 34ml 丙烯酸乙酯。再搅拌反应混合物 2 小时，然后用 8% 碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，用活性炭澄清，过滤并真空浓缩。

将残余物缓慢倾入到 250ml 石油醚中，滤出固体物质，用石油醚洗涤。得到 58g 1-(2-四氢吡喃基)-3-(二-/乙氧基羰基乙基/)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮，熔点：84-86℃。收率：78%。

在 55℃，将 178g 1-(2-四氢吡喃基)-3-(二-/乙氧基羰基乙基/)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮的 1300ml 甲苯溶液与 60.4g 乙醇钠和 6g

溴化四丁基铵一起搅拌 3.5 小时。冷却后,依次用 300ml 冰冷水、300ml 1N 盐酸和 150ml 水萃取反应混合物,用活性炭和漂白土澄清并过滤。真空蒸发滤液,在 790ml 50% 乙醇和 315ml 浓盐酸的混合物中搅拌加热回流残余物 3.5 小时。然后将混合物倾入 3000ml 水中,水相用 2 × 600ml 和 3 × 300ml 甲苯萃取,用硫酸钠干燥并真空蒸发。在异丙醚中结晶残余物。滤出所得物料,用异丙醚洗涤。得到 60.1g 螺[(4-环己酮)-1,3'(5'-乙氧基)-[3H]吲哚-2'[1'H]-酮,熔点: 171-172℃。收率: 60%。

2. 将 112.7g 5-乙氧基-茚满-2-酮加入到 318ml 二甲亚砜中,然后搅拌加入 3.82g 叔丁醇钾。搅拌所得悬浮液 10 分钟后,在 40-45℃,用 70 分钟滴加 172.1g 丙烯酸甲酯。在上述温度下再搅拌混合物 65 分钟,然后,保持温度低于 60℃,用 30 分钟加入 161g 叔丁醇钾。蒸馏出叔丁醇,将粘稠残余物倾入 1780ml 水中,用活性炭澄清溶液并过滤。在 85℃ 浴中搅拌滤液。当其温度为 68℃ 时(约 25 分钟),加入晶种,然后在最高 81℃ 的温度下,再连续搅拌 3 小时。冷却混合物至室温,滤出沉淀,并用水充分洗涤。得到 110.7g 螺[(4-环己酮)-1,3'(5'-乙氧基)-[3H]吲哚-2'[1'H]-酮,熔点: 184-186℃,所得产物适合用于下一步反应。收率: 67%。

3. 在 135-140℃,将 11.2g 5-乙氧基-茚满-2-酮和 220ml 原甲酸三乙酯搅拌 20 小时,然后真空蒸发反应混合物。得到 17.2g 油状 1-(二乙氧基-亚甲基)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮。其结构已被 NMR 证实。收率: 92%。

在 20-30℃,用 1 小时,向 17.2g 1-(二乙氧基-亚甲基)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮、1.5g 叔丁醇钾和 170ml 甲苯的混合物中滴加 12.6ml 丙烯酸乙酯。再搅拌 90 分钟后,向反应混合物中加入 50ml 水,进行相分离,用水洗涤有机相,用硫酸钠干燥,真空蒸发。得到 22.2g 黄棕色结晶油状 1-(二乙氧基-亚甲基)-3-(二-/乙氧基羰基乙基/)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮,将其从 110ml 正己烷中结晶,得到 15.1g 结晶产物。熔点: 82-83℃。收率: 62%。

将 15g 1-(二乙氧基-亚甲基)-3-(二-/乙氧基羰基乙基/)-5-乙氧基-二氢吲哚-2-酮溶解于 150ml 甲苯中, 搅拌, 用 10 分钟向溶液加入 7.2g 叔丁醇钾。室温搅拌反应混合物 2 小时, 然后加入水, 进行相分离。用水洗涤有机相, 用硫酸钠干燥, 真空蒸发。得到 10.2g 棕色油状螺[(3-乙氧基羰基-4-环己酮)-1, 3'(1'-二乙氧基-亚甲基-5'-乙氧基)-[3H]吲哚]-2'-酮。其结构已被 NMR 证实。收率: 76%。

在室温下, 在 20ml 96% 乙醇和 0.5ml 2N 盐酸混合物中搅拌 4.05g 螺[(3-乙氧基羰基-4-环己酮)-1, 3'(1'-二乙氧基-亚甲基-5'-乙氧基)-[3H]吲哚]-2'-酮 2 小时, 用冰水冷却反应混合物至 5℃。过滤出沉淀的螺[(3-乙氧基羰基-4-环己酮)-1, 3'(1'-甲酰基-5'-乙氧基)-[3H]吲哚]-2'-酮。熔点: 133 - 136℃。收率: 52%。

将 5g 螺[(3-乙氧基羰基-4-环己酮)-1, 3'(1'-甲酰基-5'-乙氧基)-[3H]吲哚]-2'-酮溶解于 100ml 乙酸中, 向其中加入 25ml 5N 硫酸。搅拌回流反应混合物, 然后真空蒸发。向残余物中加入水, 用氢氧化钠溶液调节 pH 至 7。得到 3.1g 固化的油状沉淀, 其与用另一合成途径得到的螺[(4-环己酮)-1, 3'(5'-乙氧基)-[3H]吲哚]-2'[1'H]-酮相同。熔点: 139 - 140℃。收率: 86%。