



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00810299.6

[45] 授权公告日 2004 年 7 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1156447C

[22] 申请日 2000.7.13 [21] 申请号 00810299.6

[30] 优先权

[32] 1999.7.15 [33] HU [31] P9902377

[86] 国际申请 PCT/HU2000/000079 2000.7.13

[87] 国际公布 WO2001/005759 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 G·海加 E·克希考司

C·冈克兹 J·哈拉斯兹

F·哈杜 I·赫梅克兹 L·奇斯

L·纳吉 A·桑塔尼科苏托

K·西蒙 T·斯佐默

G·斯兹沃伯达

审查员 刘元霞

[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

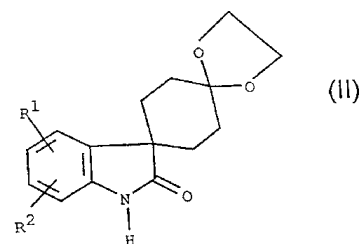
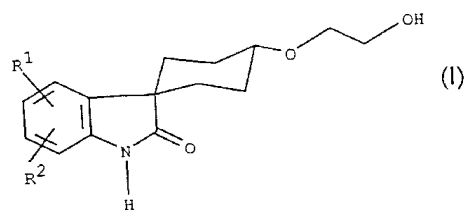
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 4 页 附图 1 页

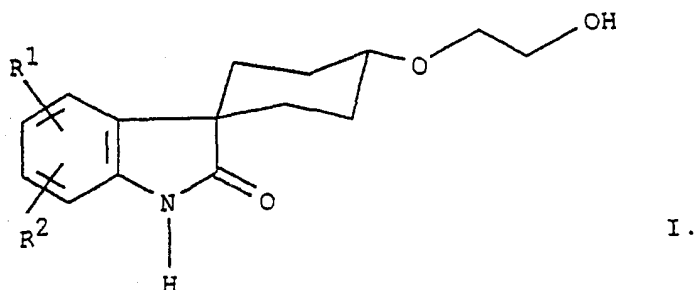
[54] 发明名称 制备螺 [顺 - 4 - (β - 羟乙基氧基) 环己烷 - [3H] 吡啶] - 2' [1' H] - 酮衍生物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种制备式 (I) 的螺 [顺 - 4 - (β - 羟乙基氧基) 环己烷 - [3H] 吡啶] - 2' [1' H] - 酮衍生物的方法, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地代表氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 多氟烷基、 C_{1-4} 多氟烷氧基、 C_{3-7} 环烷基氧基、 C_{3-7} 环烷基硫基、苯氧基、苄氧基或硝基。该方法包括 a] 在一种路易斯酸存在下用氰基硼氢化钠, 或 b] 在一种强酸存在下用硼氢化钠还原通式 (II) 的双螺 [(1, 3 - 二氧戊环) - 2, 4' - 环己烷 - 1' , 3'' - [3H] 吡啶] - 2'' [1'' H] - 酮衍生物, 其中 R^1 和 R^2 如上所定义。



1. 制备式 I 的螺[顺-4-(β -羟乙基氧基)环己烷-[3H]吲哚]-2'[1'H]-酮衍生物的方法,



- 其中

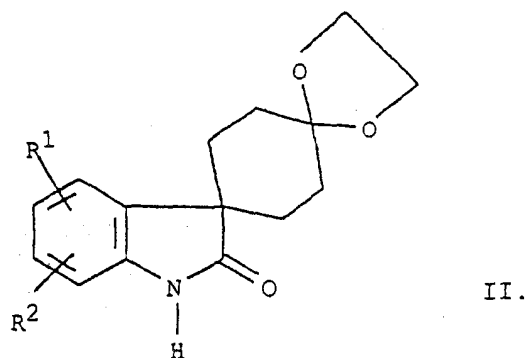
R^1 和 R^2 各自独立地代表氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 多氟烷基、 C_{1-4} 多氟烷氧基或硝基,

该方法包括:

a) 在一种路易斯酸存在下用氰基硼氢化钠, 或

b) 在一种强有机酸存在下用硼氢化钠

还原通式 II 双螺[(1,3-二氧戊环)-2,4'-环己烷-1',3''-[3H]吲哚]-2''[1''H]-酮衍生物,



其中 R^1 和 R^2 如上所定义。

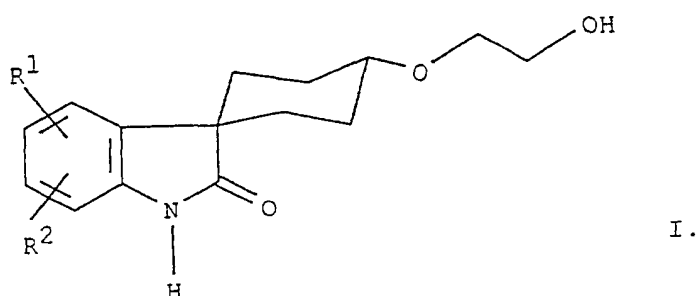
2. 权利要求 1 所述的方法, 其包括使用氯化铝、氯化锌、氯化铁(III)或三氟化硼乙醚化物作为路易斯酸。

3. 权利要求 2 所述的方法, 其中的路易斯酸为三氟化硼乙醚化物。

-
4. 权利要求 1 所述的方法,其包括使用三氯乙酸、二氯乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸或三氯乙酸作为强有机酸。
 5. 权利要求 4 所述的方法, 其中的强有机酸为三氯乙酸。
 6. 权利要求 1 所述的方法,其包括使用卤代烃作为溶剂。
 7. 权利要求 6 所述的方法, 其中的卤代烃为二氯甲烷。

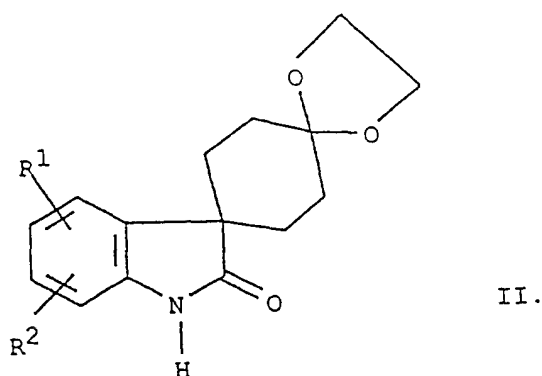
制备螺[顺-4-(β -羟乙基氧基)环己烷-
[3H]吲哚]-2'[1'H]-酮衍生物的方法

本发明的主题是一种制备通式 I 的螺[顺-4-(β -羟乙基氧基)环己烷-
[3H]吲哚]-2'[1'H]-酮衍生物的方法。



螺[顺-4-(β -羟乙基氧基)环己烷-1,3'-(5'-乙氧基)-[3H]吲哚]-2'[1'H]-酮是血管加压素 V_2 拮抗剂 SR 121463 的一种重要的中间体。在专利申请 WO 9715556 中描述了后一种化合物及其式 I 中间体的制备。

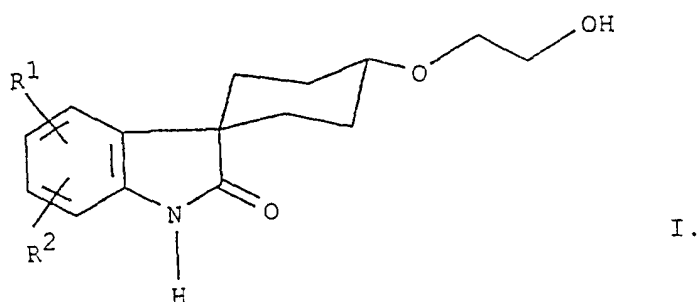
根据上述专利申请中描述的方法,通式 I 化合物是在三甲基氯硅烷存在下,在二氯甲烷和乙醚的混合物中,采用硼氢化锌还原剂,从通式 II 化合物制得的。



使用该方法可以以 50-54% 的产率制得所要的顺式异构体。反应时间很长, 大约为 20 小时, 硼氢化锌试剂必须就地制备(这也需要大约 20 小时), 而且不能用其它溶剂代替乙醚。

出人意料地, 我们发现反应可以在更简单的条件下完成。

本发明的主题是一种制备式(I)的螺[顺-4-(β -羟乙基氧基)环己烷-[3H]吲哚]-2'[1'H]-酮衍生物的方法,



- 其中

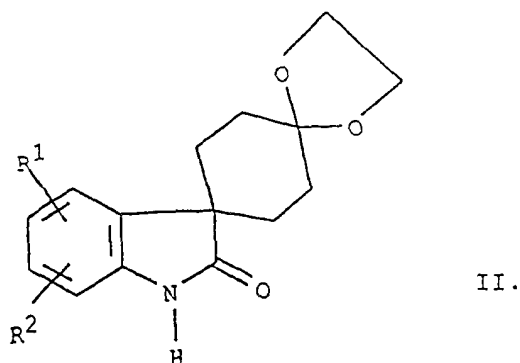
R^1 和 R^2 各自独立地代表氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 多氟烷基、 C_{1-4} 多氟烷氧基、 C_{3-7} 环烷基氧基、 C_{3-7} 环烷基硫基、苯氧基、苄氧基或硝基 -

该方法包括:

a) 在一种路易斯酸存在下用氰基硼氢化钠, 或

b) 在一种强酸存在下用硼氢化钠

还原具通式 II 的双螺[(1,3-二氧戊环)-2,4'-环己烷-1',3''-[3H]吲哚]-2''[1''H]-酮衍生物,



其中 R^1 和 R^2 如上所定义。

还原剂氰基硼氢化钠和硼氢化钠可以从市场上购得。

在本发明的方法中,作为路易斯酸,可以使用氯化铝、氯化锌、氯化铁(III),优选三氟化硼的乙醚化物;作为强有机酸,可以使用三氟乙酸、二氯乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、优选三氯乙酸。

本发明方法的另一个优点是可以取消使用乙醚作为溶剂,可以使用卤代烃优选二氯甲烷作为溶剂。

使用本发明方法,可以以 67-75% 的产率制得顺式异构体的纯品。

通过下列实施例进一步详细说明本发明,权利要求不受实施例限定。

实施例

1.) 在惰性气氛下,向 121.3g 双螺[(1,3-二氧戊环)-2,4'-环己烷-1',3''-(5''-乙氧基)-[3H]吡啶]-2''[1''H]-酮在 1000ml 二氯甲烷中的溶液中加入 37.2g 氰基硼氢化钠,然后在 -5℃ 下滴加 170.3g 三氟化硼乙醚化物,然后把反应混合物温热到室温(大约 45 分钟),在室温下搅拌 1.5 小时。向该稀悬浮液中滴加 500ml 10% 氢氧化钠溶液,搅拌 30 分钟后,蒸除二氯甲烷。重新冷却到室温后,向水性混合物中缓慢加入 500ml 乙醇,然后使混合物在回流温度下搅拌加热 1 小时。在真空下蒸除乙醇,残留物用 300ml 水稀释,用 4x100ml 二氯甲烷萃取,用 2x250ml 水洗涤,硫酸钠干燥,蒸发。在回流下,把残留的棕色油状物溶于 350ml 甲苯中,用活性炭澄清,过滤。过滤沉淀出来的结晶,所得的 100.6g (82%) 产品用 300ml 甲苯重结晶。

得到 91g 具有合适纯度的产物,产率为 74.5%。

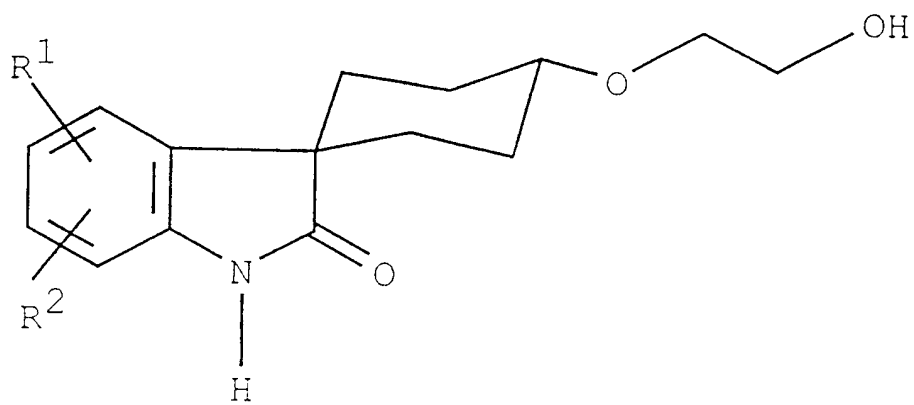
异构体的比例(HPLC): 顺式:95.5%; 反式: 1.8%。

2.) 把 9.1g 双螺[(1,3-二氧戊环)-2,4'-环己烷-1',3''-(5''-乙氧基)-[3H]吡啶]-2''[1''H]-酮溶于 100ml 二氯甲烷中,向溶液中加入 3.4g 硼氢化钠和 0.6g 苄基三乙基氯化铵。在室温下用 1 小时的时间,向混合物中加入 29.4g 三氯乙酸在 50ml 二氯甲烷中的溶液,将混合物再搅拌 1 小时,然后加入 130ml 1N 氢氧化钠溶液。搅拌 30 分钟后,在

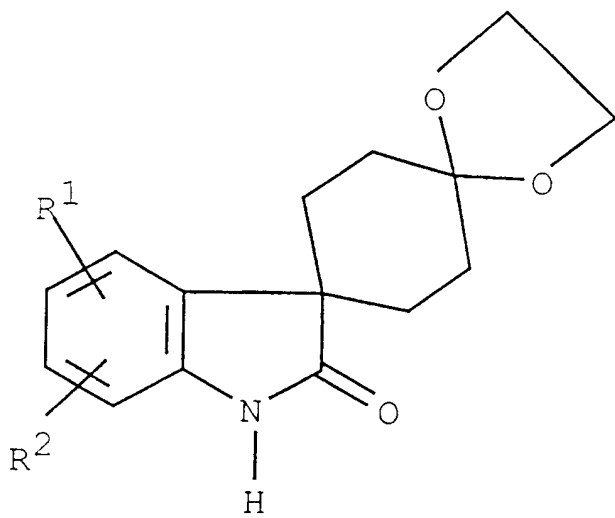
真空下蒸除乙醇,用 100ml 水稀释残留物,用二氯甲烷萃取。蒸发有机相,残留的油状物在 50ml 甲苯中结晶,得到 6.25g 产品。熔点: 123-124 °C; 产率: 68%。

异构体的比例(HPLC): 顺式:98.7%; 反式: 1%。

图 1



I.



II.