



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102070637 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 26

(21) 申请号 201010593451. 2

(56) 对比文件

(22) 申请日 2005. 11. 29

US 2004176380 A1, 2004. 09. 09, 全文.

(30) 优先权数据

审查员 王信

102004058337. 4 2004. 12. 02 DE

(62) 分案原申请数据

200580040654. 6 2005. 11. 29

(73) 专利权人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司
司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 阿迪尔·杜兰 冈特·林茨

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

C07D 475/00 (2006. 01)

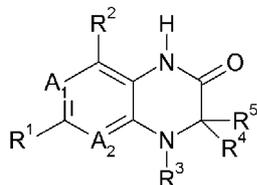
权利要求书 4 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

稠合的哌嗪-2-酮衍生物的制备方法

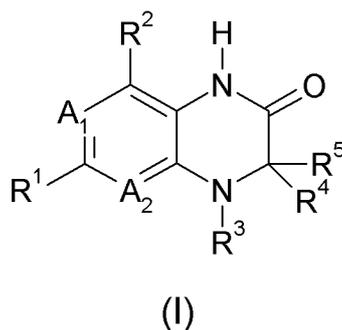
(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 的稠合的哌嗪-2-酮衍生物的制法。其中基团 R¹到 R⁵, A₁和 A₂具有如权利要求和说明中所提供的定义, 本发明尤其有关 7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮衍生物的制法。



(I)

1. 一种制备通式 I 化合物的方法



其中

R¹ 代表氯,

R² 代表氢,

R³ 代表环戊基,

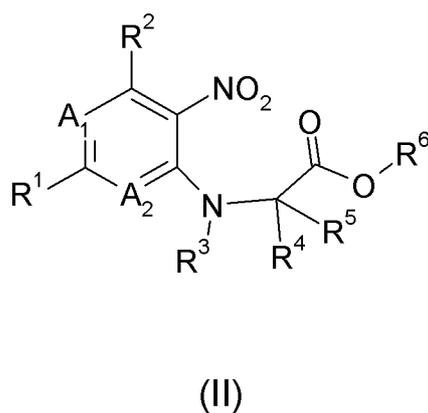
R⁴ 代表乙基,

R⁵ 代表氢,

以及

A₁ 和 A₂ 代表 -N =,

特征在于式 II 化合物



其中

R¹ 到 R⁵, A₁ 和 A₂ 具有如权利要求 1 所述的定义并且

R⁶ 代表 C₁-C₄-烷基,

a) 在氢化催化剂存在下使用氢进行氢化, 以及

b) 添加铜, 铁或钒的化合物,

其中步骤 a) 和 b) 可同时或相继进行。

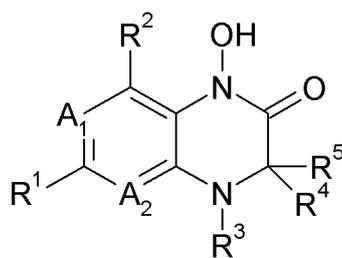
2. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于在步骤 b) 中添加铜化合物。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于在步骤 b) 中添加铁化合物。

4. 如权利要求 1 所述的方法, 其特征在于在步骤 b) 中添加钒化合物。

5. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法, 其特征在于步骤 a) 和 b) 依次进行。

6. 如权利要求 5 所述的方法, 其特征在于第一步 a) 之后首先获得式 III 的中间产物, 其任选进行分离,



(III)

并且在之后的步骤 b) 之后获得式 I 化合物。

7. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于步骤 a) 和 b) 是同时进行的。
8. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于氢化催化剂选自铈、钕、铟、铂、钯和镍。
9. 如权利要求 5 所述的方法,其特征在于氢化催化剂选自铈、钕、铟、铂、钯和镍。
10. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于氢化催化剂选自铈、钕、铟、铂、钯和镍。
11. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于所用的氢化催化剂的量介于 0.1 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
12. 如权利要求 5 所述的方法,其特征在于所用的氢化催化剂的量介于 0.1 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
13. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于所用的氢化催化剂的量介于 0.1 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
14. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于所用的氢化催化剂的量介于 0.1 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
15. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于所用的铜,铁或钒化合物的量介于 0.01 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
16. 如权利要求 5 所述的方法,其特征在于所用的铜,铁或钒化合物的量介于 0.01 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
17. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于所用的铜,铁或钒化合物的量介于 0.01 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
18. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于所用的铜,铁或钒化合物的量介于 0.01 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
19. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于所用的铜,铁或钒化合物的量介于 0.01 和 10 重量%间,基于式 (II) 化合物的用量。
20. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于该反应是在选自极性、非质子性的溶剂、非极性的溶剂中的溶剂或溶剂的混合物中进行。
21. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于该反应是在选自醇、醚、酯、羧酸、乙腈、二氯甲烷和水中的溶剂或溶剂的混合物中进行。
22. 如权利要求 5 所述的方法,其特征在于该反应是在选自极性、非质子性的溶剂、非极性的溶剂中的溶剂或溶剂的混合物中进行。
23. 如权利要求 5 所述的方法,其特征在于该反应是在选自醇、醚、酯、羧酸、乙腈、二氯甲烷和水中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

24. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于该反应是在选自极性、非质子性的溶剂、非极性的溶剂中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

25. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于该反应是在选自醇、醚、酯、羧酸、乙腈、二氯甲烷和水中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

26. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于该反应是在选自极性、非质子性的溶剂、非极性的溶剂中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

27. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于该反应是在选自醇、醚、酯、羧酸、乙腈、二氯甲烷和水中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

28. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于该反应是在选自极性、非质子性的溶剂、非极性的溶剂中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

29. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于该反应是在选自醇、醚、酯、羧酸、乙腈、二氯甲烷和水中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

30. 如权利要求 15 所述的方法,其特征在于该反应是在选自极性、非质子性的溶剂、非极性的溶剂中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

31. 如权利要求 15 所述的方法,其特征在于该反应是在选自醇、醚、酯、羧酸、乙腈、二氯甲烷和水中的溶剂或溶剂的混合物中进行。

32. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

33. 如权利要求 5 所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

34. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

35. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

36. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

37. 如权利要求 15 所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

38. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

39. 如权利要求 21 所述的方法,其特征在于该反应温度介于 0°C 和 150°C 间。

40. 如权利要求 1 到 4 中任一项所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

41. 如权利要求 5 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

42. 如权利要求 7 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

43. 如权利要求 8 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

44. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

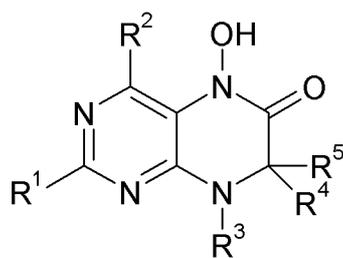
45. 如权利要求 15 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

46. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

47. 如权利要求 21 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

48. 如权利要求 32 所述的方法,其特征在于氢的压力为 1 巴到 100 巴。

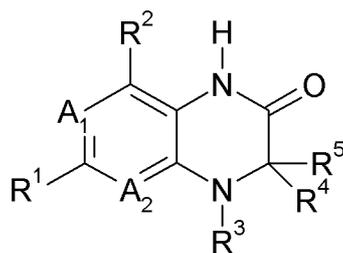
49. 式 (III) 化合物,



(III)

其中 R^1 到 R^5 具有如权利要求 1 所述的定义。

50. 一种制备通式 I 化合物的方法，

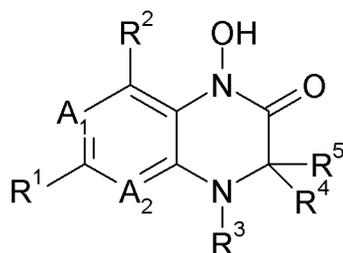


(I)

其中

R^1 到 R^5 , A_1 和 A_2 具有如权利要求 1 所述的定义，

其特征在于式 III 化合物在氢化催化剂与铜、铁或钒化合物存在下使用氢进行氢化反应



(III)

其中

R^1 到 R^5 和 A_1 和 A_2 具有如权利要求 1 所述的定义。

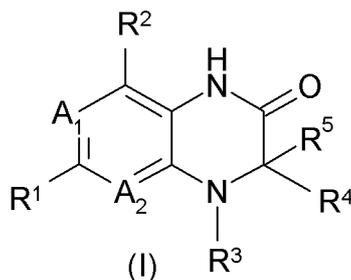
稠合的哌嗪-2-酮衍生物的制备方法

[0001] 本申请是中国发明申请（发明名称：稠合的哌嗪-2-酮衍生物的制备方法及其所述方法的中间体；申请日：2005年11月29日；申请号：200580040654.6）的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明有关通式 (I) 的稠合的哌嗪-2-酮衍生物的制法

[0003]



[0004] 其中基团 R^1 到 R^5 的定义如权利要求和说明书所提供，本发明尤其有关制备 7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮衍生物的方法。

[0005] 发明背景

[0006] 由现有技术已知蝶啶酮的衍生物是具有抗增生活性的活性物质。W003/020722 描述了二氢蝶啶酮衍生物在治疗肿瘤疾病中的用途和其制备方法。

[0007] 式 (I) 的 7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮衍生物是合成这些活性物质的重要中间体。至今，其制备都是通过还原如下的式 (II) 硝基化合物的方法而进行的，此种方法产生极深色调的混合物产物，因而需要进行费力的后处理和纯化步骤。

[0008] W0 96/36597 描述了通过添加钒化合物，使用贵金属催化剂进行硝基化合物的催化氢化反应，同时公开了终产物为游离胺，或不包含任何的内酰胺。

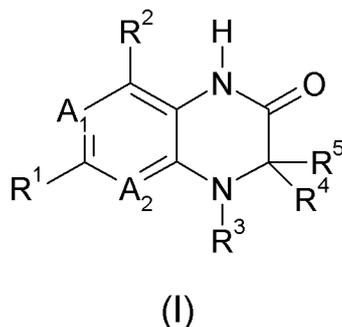
[0009] 本发明的目的为提供制备式 (I) 化合物，特别是 7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮衍生物的改良方法。

[0010] 发明详述

[0011] 本发明通过合成下式 (I) 化合物的方法而解决上述的问题。

[0012] 本发明因而涉及一种制备通式 I 化合物的方法

[0013]



[0014] 其中

[0015] R^1 代表选自氯、氟、溴、甲烷磺酰基、乙烷磺酰基、三氟甲烷磺酰基、对-甲苯磺酰基、 $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})-$ 和苯基 $\text{S}(=\text{O})-$ 中的基团

[0016] R^2 代表氢或 C_1-C_3- 烷基,

[0017] R^3 代表氢或选自任选被取代的 $\text{C}_1-\text{C}_{12}-$ 烷基、 $\text{C}_2-\text{C}_{12}-$ 烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_{12}-$ 炔基和 $\text{C}_6-\text{C}_{14}-$ 芳基中的基团、或选自任选被取代和 / 或桥接的 $\text{C}_3-\text{C}_{12}-$ 环烷基、 $\text{C}_3-\text{C}_{12}-$ 环烯基、 $\text{C}_7-\text{C}_{12}-$ 多环烷基、 $\text{C}_7-\text{C}_{12}-$ 多环烯基、 $\text{C}_5-\text{C}_{12}-$ 螺环烷基和饱和与不饱和的 $\text{C}_3-\text{C}_{12}-$ 杂环烷基 (其含有 1 到 2 个杂原子) 中的基团,

[0018] R^4, R^5 可相同或不同, 代表氢或任选被取代的 C_1-C_6- 烷基, 或

[0019] R^4 和 R^5 一起代表可含有 1 到 2 个杂原子的 2- 到 5- 元的烷基桥, 或是

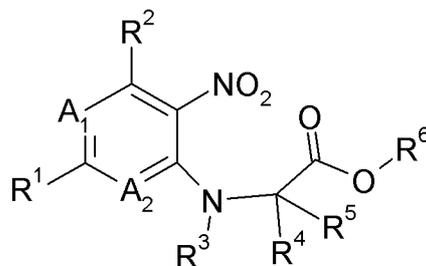
[0020] R^4 和 R^3 或 R^5 和 R^3 一起代表饱和或不饱和的 C_3-C_4- 烷基桥, 其任选含有 1 个杂原子,

[0021] 以及

[0022] A_1 和 A_2 可相同或不同, 代表 $-\text{CH}=\text{}$ 或 $-\text{N}=\text{}$, 优选 $-\text{N}=\text{}$,

[0023] 其中式 II 化合物

[0024]



(II)

[0025] 其中

[0026] R^1-R^5 和 A_1, A_2 具有所述的定义并且

[0027] R^6 代表 C_1-C_4- 烷基,

[0028] a) 在氢化催化剂存在下使用氢进行氢化, 以及

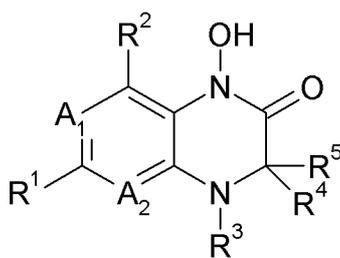
[0029] b) 添加铜、铁或钒的化合物,

[0030] 其中步骤 a) 和 b) 可同时或相继进行。

[0031] 在优选的方法中, 式 II 化合物的氢化反应是直接在有氢化催化剂与铜、铁或钒化合物的存在下进行而形成式 I 化合物。

[0032] 在特别优选的方法中, 在第一氢化步骤 a) 之后首先获得式 III 的中间产物, 其任选进行分离,

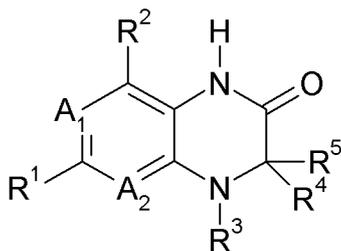
[0033]



(III)

[0034] 随后在氢化催化剂及铜、铁或钒化合物存在下进一步还原,形成式 I 化合物

[0035]



(I)

[0036] 其中氢化催化剂选自铑、钌、铱、铂、钯和镍优选为铂、钯和铱内镍中的方法也是优选的。特别优选铂。铂可于载体上以金属形式或氧化物(如氧化铂)的形式使用,载体例如活性炭、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、硫酸钡、二氧化钛、氧化镁、氧化铁、氧化铅、硫酸铅或碳酸铅,并且任选另外掺杂硫或铅。优选的载体物质为活性炭、二氧化硅或氧化铝。

[0037] 优选的铜化合物为其中铜为氧化态 I 或 II 的化合物,例如铜的卤化物,诸如 CuCl、CuCl₂、CuBr、CuBr₂、CuI 或 CuSO₄。优选的铁化合物为其中铁为氧化态 II 或 III 的化合物,诸如铁的卤化物、譬如 FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeF₂ 或其它的铁化合物、诸如 FeSO₄、FePO₄ 或 Fe(acac)₂。优选的钒化合物为其中钒为氧化态 0、II、III、IV 或 V 的化合物,例如无机或有机化合物或络合物,诸如 V₂O₃、V₂O₅、V₂O₄、Na₄VO₄、NaVO₃、NH₄VO₃、VOCl₂、VOCl₃、VOSO₄、VCl₂、VCl₃、双(1-苯基-1,3-丁烷二酮)氧化钒、三异丙醇氧化钒(vanadium oxotriisopropoxide)、乙酰丙酮合钒(III) [V(acac)₃] 或是乙酰基丙酮合氧化钒(IV) [VO(acac)₂]。乙酰基丙酮合氧化钒(IV) [VO(acac)₂] 尤佳。

[0038] 铜、铁或钒化合物可直接地在氢化反应开始时直接使用,或在式(III)中间物形成后使用。

[0039] 其中氢化催化剂的使用量按式(II)化合物的所用量为介于 0.1 和 10 重量%间的方法也是合适的。

[0040] 同样合适的方法为其中铜、铁或钒化合物的用量按式(II)化合物所用量为介于 0.01 和 10 重量%间。

[0041] 优选的方法也包括其中反应是在选自下列溶剂之一中进行,此溶剂选自极性、非质子性溶剂,例如二甲基甲酰胺,二甲基乙酰胺,N-甲基吡咯烷酮,二甲亚砜或环丁砜;醇,例如甲醇,乙醇,1-丙醇,2-丙醇,丁烷和戊烷的各种的异构醇;醚,例如乙醚,甲基叔丁基醚,四氢呋喃,2-甲基四氢呋喃,二噁烷或二甲氧基乙烷;酯,例如乙酸乙酯,乙酸 2-丙酯

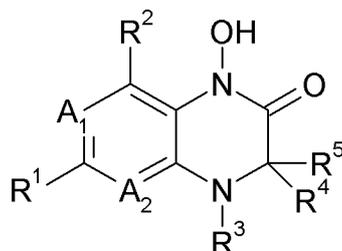
或乙酸 1-丁酯；酮，例如丙酮，甲乙酮或甲基异丁酮；羧酸，例如乙酸；非极性溶剂，例如甲苯，二甲苯，环己烷或甲基环己烷，以及乙腈，二氯甲烷和水。也可使用溶剂的混合物。

[0042] 优选的方法也包括为其中反应温度介于 0°C 和 150°C 间，尤佳为介于 20°C 和 100°C 之间。

[0043] 优选的方法也包括为其中氢的压力为 1 巴到 100 巴。

[0044] 本发明进一步有关式 (III) 化合物

[0045]



(III)

[0046] 其中 R¹ 到 R⁵ 具有所述的定义。

[0047] 优选的式 (III) 化合物为其中 A₁ 和 A₂ 是相同且代表 -N = 的那些化合物。

[0048] 该反应利用常规的方法进行后处理，例如通过萃取纯化的步骤或沉淀及结晶方法。

[0049] 根据本发明的化合物可是以各个旋光异构体，各个对映异构体的混合物，非对映异构体或外消旋物的形式，以互变异构体的形式以及游离碱或相应的酸加成盐（例如利用氢卤酸，如氢氯酸或氢溴酸，或有机酸，如草酸，富马酸，二甘醇酸或甲烷磺酸形成的酸加成盐）的形式存在。

[0050] 烷基的实例（包括那些是其他基团组成的烷基）有含 1 到 12 个碳原子，优选为 1-6 个碳原子，尤佳为 1-4 个碳原子的支链和非支链型的烷基，例如是：甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基和十二烷基。除非另有说明，上述的命名丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基和十二烷基包括所有可能的异构形式。例如，丙基包括两种异构基团正-丙基和异-丙基，丁基包括正-丁基，异-丁基，仲丁基和叔丁基，戊基包括异戊基，新戊基等。

[0051] 上述烷基中，一个或多个氢原子任选被其它的基团取代。例如这些烷基可被氟取代。烷基的所有氢原子也任选可被全部取代。

[0052] 烷基桥接的实例除非另有说明，为含 2 到 5 个碳原子的支链和非支链的烷基，例如亚乙基，亚丙基，异亚丙基，亚正-丁基，异-丁基，仲丁基和叔丁基等的桥接基。尤其优选的为亚乙基，亚丙基和亚丁基的桥接。上述的烷基桥接中，有 1 到 2 个 C 原子任选被一个或多个选自氧、氮或硫的杂原子替代。

[0053] 烯基的实例（包括那些是其他基团组成的烯基）有包含 2 到 12 个碳原子，优选 2-6 个碳原子，尤其为 2-3 个碳原子的支链和非支链的烯基，前提为其具有至少一个双键。例如乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基等。除非另有说明，上述的命名丙烯基，丁烯基等包括所有可能的异构体。例如，丁烯基包括 1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-甲基-1-丙烯基，1-甲基-2-丙烯基，2-甲基-1-丙烯基，2-甲基-2-丙烯基和 1-乙基-1-乙烯基。

[0054] 上述烯基中,除非另有说明,一个或多个氢原子任选被其它基团取代。例如这些烯基可被卤原子氟取代。必要时烯基的所有氢原子可全部被取代。

[0055] 炔基的实例(包括那些是其他基团组成的炔基)有含 2 到 12 个碳原子的支链和非支链的炔基,前提为其具有至少一个叁键,例如乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基,己炔基等,优选为乙炔基或丙炔基。

[0056] 上述炔基中,除非另有说明,一个或多个氢原子任选被其它的基团取代。例如这些炔基可为氟取代。炔基的所有氢原子也可全部被取代。

[0057] 术语芳基-代表含 6 到 14 个碳原子(优选 6 或 10 个碳原子)的芳香环系统,优选是苯基,除非另有说明,可带有一个或多个例如以下的取代基:OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃, 卤素(优选为氟或氯), C₁-C₁₀-烷基优选为 C₁-C₅-烷基,尤其是 C₁-C₃-烷基,特别是甲基或乙基, -O-C₁-C₃-烷基(优选为 -O-甲基或 -O-乙基), -COOH, -COO-C₁-C₄-烷基,优选 -COO-甲基或 -COO-乙基, -CONH₂。

[0058] 环烷基的实例为含 3-12 个碳原子的环烷基,例如环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基或环辛基,优选为环丙基,环戊基或环己基,同时每个上述的环烷基也任选带有一个或多个取代基,例如:OH, NO₂, CN, OMe, -OCHF₂, -OCF₃ 或卤素(优选氟或氯), C₁-C₁₀-烷基(优选 C₁-C₅-烷基,优选 C₁-C₃-烷基,尤其甲基或乙基), -O-C₁-C₃-烷基(优选 -O-甲基或 -O-乙基), -COOH, -COO-C₁-C₄-烷基(优选 -COO-甲基或 -COO-乙基)或 -CONH₂。环烷基最优选的取代基为 = O, OH, 甲基或 F。

[0059] 环烯基的实例为具有至少一个双键的含 3-12 个碳原子的环烯基,例如环丙烯基,环丁烯基,环戊烯基,环己烯基或环庚烯基,优选为环丙烯基,环戊烯基或环己烯基,同时每个上述的环烯基任选可带有一个或多个以上的取代基。

[0060] “= O”代表通过双键连接的氧原子。

[0061] 杂环烷基的实例,除非定义中另有说明,为 3- 到 12- 员(优选为 5-, 6- 或 7- 员)的饱和或不饱和的杂环,其可含氮、氧或硫作为杂原子,例如四氢呋喃,四氢呋喃酮, γ -丁内酯, α -吡喃, γ -吡喃,二氧戊环,四氢吡喃,二氧杂环己烷,二氢噻吩,四氢噻吩(Thiolan),二(四氢噻吩),吡咯啉,吡咯烷,吡唑啉,吡唑烷,咪唑啉,咪唑烷,四唑,哌啶,哒嗪,嘧啶,吡嗪,哌嗪,三嗪,四嗪,吗啉,硫代吗啉,二氮杂庚烷(diazepam), 噁嗪,四氢-噁嗪基,异噻唑和吡唑烷,优选为吗啉,吡咯烷,哌啶或哌嗪,同时该杂环任选带有例如 C₁-C₄-烷基的取代基,优选为甲基,乙基或丙基。

[0062] 多环烷基的实例为任选被取代的双-, 三-, 四- 或五环环烷基,例如蒎烷, 2,2,2-辛烷, 2,2,1-庚烷或金刚烷。多环烯基的实例为任选经桥接和/或被取代的 8 员的双-, 三-, 四- 或五环环烯基,优选为双环烯基或三环烯基,如果其包含至少一个双键,则例如为降冰片烯。

[0063] 螺烷基的实例为任选被取代的螺环 C₅-C₁₂-烷基。

[0064] 卤素通常代表氟,氯,溴或碘,优选为氟,氯或溴,特别优选为氯。

[0065] 取代基 R¹ 可代表选自氯,氟,溴,甲烷磺酰基,乙烷磺酰基,三氟甲烷磺酰基和对-甲苯磺酰基中的基团,优选氯。

[0066] 取代基 R² 可代表氢或 C₁-C₃-烷基,优选为氢。

[0067] 取代基 R³ 可代表氢,或选自任选被取代的 C₁-C₁₂-烷基, C₂-C₁₂-烯基, C₂-C₁₂-炔基,

和 C_6-C_{14} -芳基中的基团, 优选为苯基, 或选自任选被取代和 / 或桥接的 C_3-C_{12} -环烷基 (优选为环戊基), C_3-C_{12} -环烯基, C_7-C_{12} -多环烷基, C_7-C_{12} -多环烯基, C_5-C_{12} -螺环烷基和饱和或不饱和的 C_3-C_{12} -杂环烷基 (其包含 1 到 2 个杂原子) 中的基团。

[0068] 取代基 R^4 , R^5 可以是相同或不同的基团并且可代表氢, 或任选被取代的 C_1-C_6 -烷基,

[0069] 或 R^4 和 R^5 一起代表可含 1 到 2 个杂原子的 2- 到 5- 员的烷基桥接,

[0070] 或是 R^4 和 R^3 或 R^5 和 R^3 一起代表饱和或不饱和的 C_3-C_4 -烷基桥接, 其任选包含 1 个杂原子。

[0071] A_1 和 A_2 可以相同或不同, 代表 $-CH =$ 或 $-N =$, 优选为 $-N =$ 。

[0072] R^6 可代表 C_1-C_4 -烷基, 优选为甲基或乙基。

[0073] 式 (III) 化合物可根据文献已知的方法制备, 例如类似 WO 03/020722 中所述的合成法。

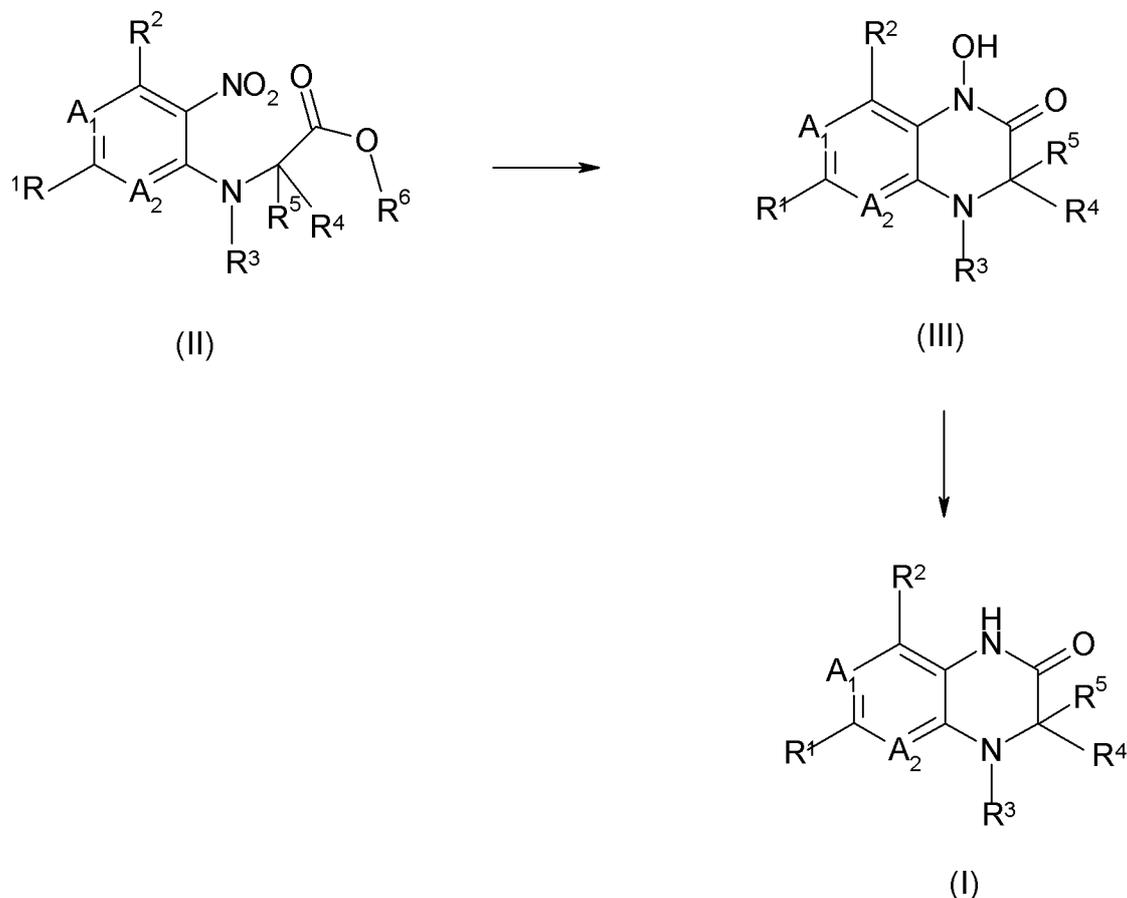
[0074] 通式 (I) 的化合物尤其可依据类似于以下的合成实施例合成。然而, 这些实施例只是作为用来说明本发明流程的实施例, 而非将本发明范围限于这些实施例。

[0075] 一般的合成方式以流程 (1) 表示。

[0076]

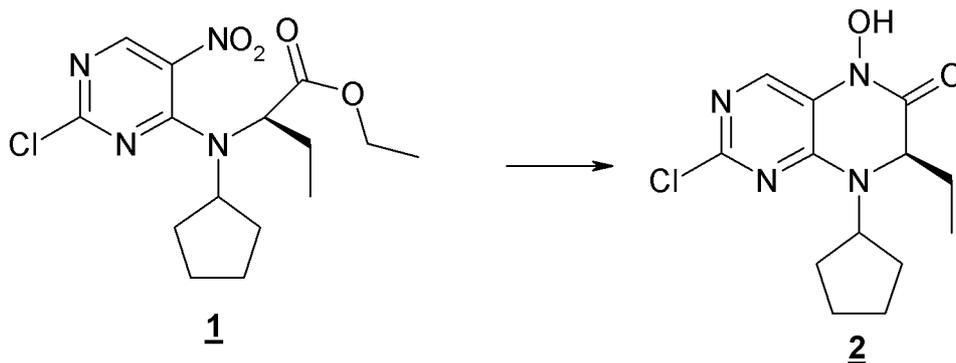
流程 1

Scheme 1



[0077] (7R)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-5-羟基-7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮的合成法

[0078]

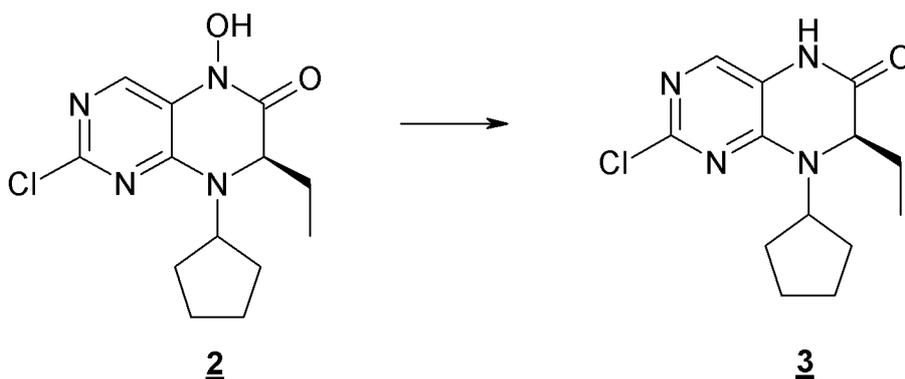


[0079] 将 30 克 (84.2 毫摩尔) 的 **1** 溶解于 300 毫升四氢呋喃中并添加 3 克的 Pt/C(5%)。在 35°C 及 4 巴的氢压下氢化反应混合物 5 小时。过滤出催化剂并用约 30 毫升的四氢呋喃清洗。减压下蒸发浓缩滤液。获得 25.6 克黄色固体的产物 **2**。

[0080] $^1\text{H-NMR}$ (400MHZ) (DMSO_{d_6}) : δ 11.05(bs 1H) ; 7.85(s 1H) ; 4.47-4.45(dd 1H) ; 4.16-4.08(t 1H) ; 1.95-1.67(m 10H) ; 0.80-0.73(t 3H)

[0081] (7R)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮的合成法

[0082]



[0083] 将 5.22 克 (17.6 毫摩尔) 的 **2** 溶解于 55 毫升四氢呋喃中。添加 520 毫克的 Pt/C(5%) 和 250 毫克的乙酰丙酮合氧化钒(IV)。20°C 及 4 巴的氢压下氢化该反应混合物 6 小时。过滤出催化剂并用约 15 毫升的四氢呋喃清洗。减压下蒸发浓缩滤液。获得 5.0 克为黄色粉末的产物 **3**。

[0084] $^1\text{H-NMR}$ (400MHZ) (DMSO_{d_6}) : δ 11.82(bs 1H) ; 7.57(s 1H) ; 4.24-4.21(dd 1H) ; 4.17-4.08(m 1H) ; 1.97-1.48(m 10H) ; 0.80-0.77(t 3H)

[0085] (7R)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮的合成法

[0086] 将 70 克的 Pt/C(5%) 加入 700 克 (1.96 摩尔) **1** 溶解于 700 毫升四氢呋喃的溶液中。35°C 及 4 巴的氢压下氢化该反应混合物 2.5 小时直到氢的吸收停止为止。打开高压釜并添加 35 克的乙酰丙酮合氧化钒(IV)。混合物于 35°C 及 4 巴的氢压下再氢化 2.5 小时。过滤并用四氢呋喃清洗残余物。减压下蒸发浓缩滤液。将残余物溶解于 2.75 升的丙酮中, 并通过添加等量的去离子水沉淀出残余物。吸滤所得固体并用丙酮/水(1:1)的混合物清洗, 然后用叔丁基甲基醚清洗。干燥后获得 551 克的产物 **3**。

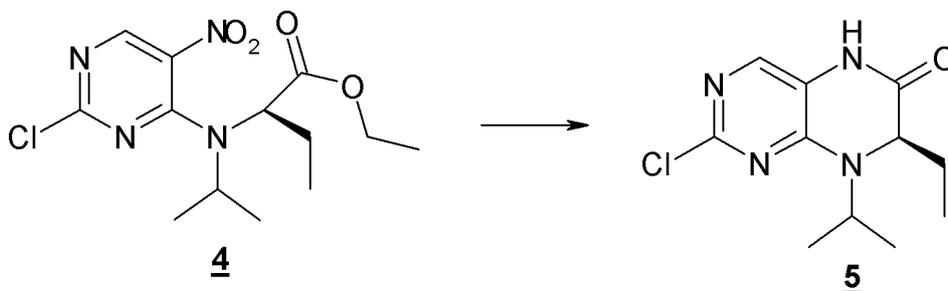
[0087] (7R)-2-氯-8-环戊基-7-乙基-7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮的合成法

[0088] 将 30 克 (84 毫摩尔) 的 **1** 溶解于 300 毫升的四氢呋喃中。添加 3 克的 Pt/C(5%)

和 1.5 克的乙酰丙酮合氧化钒 (IV)。35°C 及 4 巴的氢压下氢化该反应混合物 24 小时直到反应完全为止。过滤溶液,用四氢呋喃清洗残余物,并于减压下蒸发浓缩滤液。将残余物溶解于 118 毫升的丙酮中,并通过添加等量的去离子水沉淀出残余物。吸滤所得固体并用丙酮/水 (1 : 1) 的混合物清洗,然后用叔丁基甲基醚清洗。干燥后获得 18 克的产物 3。

[0089] (7R)-2-氯-7-乙基-8-异丙基-7,8-二氢-5H-蝶啶-6-酮的合成法

[0090]



[0091] 将 10 克 (316 毫摩尔) 的 4 溶解于 800 毫升的四氢呋喃和 200 毫升的异丙醇中。添加 10 克的 Pt/C(5%) 和 5 克的乙酰丙酮合氧化钒 (IV)。35°C 及 4 巴的氢压下氢化该反应混合物 24 小时直到反应完全为止。过滤溶液,并蒸发浓缩滤液直到开始结晶为止。添加 150 毫升的异丙醇,并将悬浮液在 70-80°C 加热直到完全溶解为止。添加 600 毫升的去离子水后,产物开始结晶。吸滤并用去离子水清洗。干燥后获得 68 克的产物 5。

[0092] $^1\text{H-NMR}$ (400MHZ) (DMSO_{d_6}) : δ 10.81 (bs 1H) ;7.56 (s 1H) ;4.37-4.24 (m 2H) ; 1.89-1.65 (m 2H) ;1.34-1.31 (m 6H) ;0.80-0.73 (t 3H) 。