

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 221/22 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480002289.5

[45] 授权公告日 2008 年 1 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100363350C

[22] 申请日 2004.1.8

[21] 申请号 200480002289.5

[30] 优先权

[32] 2003.1.15 [33] US [31] 60/440,266

[86] 国际申请 PCT/IB2004/000152 2004.1.8

[87] 国际公布 WO2004/063164 英 2004.7.29

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.15

[73] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 R·E·小汉菲尔德

T·J·N·沃森

审查员 胡 振

[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 2 页 说明书 11 页

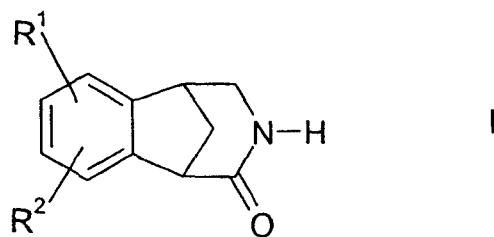
[54] 发明名称

芳基稠合多环内酰胺的制备方法

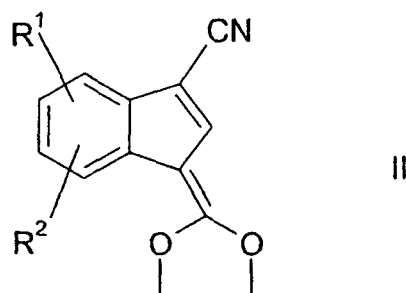
[57] 摘要

用于制备式 I 的芳基稠合多环内酰胺的方法，
所述芳基稠合多环内酰胺是在芳基稠合氮杂多环化
合物的合成中的有用的中间体，所述化合物作为用
于治疗神经病学障碍和心理学障碍的药物。

1、一种制备式 I 化合物的方法，



包括用氢气和具有式 R^3OH 的醇在氢化催化剂和酸的存在下氢化式 II 化合物，其中所述酸为硫酸；



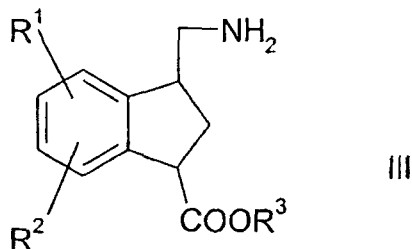
其中 R^1 和 R^2 都是氢；

并且 R^3 是 C_1 的烷基；和

- a. 所述氢化催化剂包含 5%Pd/C 催化剂；
- b. 所述氢化催化剂与式 II 化合物的重量比为 10:90；
- c. 所述氢化催化剂包含 50 重量%的水；
- d. 所述腈基基团被还原成相应的氨基基团；和
- e. 所述酸与氨基基团的等当比例为 1:1。

2、根据权利要求 1 的方法，其中

- a. 式 II 化合物的氢化反应导致式 III 的中间体化合物的形成，



其中 R^3 为 C_1 烷基；且

- b. 用包含式 R^3OH 醇的碱溶液将式 III 的中间体化合物转化成式 I

的化合物，其中 R^3 为 C_1 烷基，其中所述的碱是第一族金属醇盐。

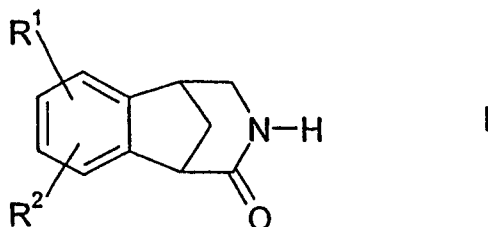
3、根据权利要求 2 的方法，其中式 III 的中间体化合物转化成式 I 化合物之前不需分离。

4、根据权利要求 2 的方法，其中所述的碱是叔丁醇钠。

芳基稠合多环内酰胺的制备方法

发明背景

本发明涉及式 I 的芳基稠合多环内酰胺的制备方法



其中 R^1 和 R^2 的定义如下。

式 I 化合物在制备某些芳基稠合氮杂多环化合物时作为有用的中间体，所述的芳基稠合氮杂多环化合物是治疗神经病学障碍和心理学障碍的活性剂。

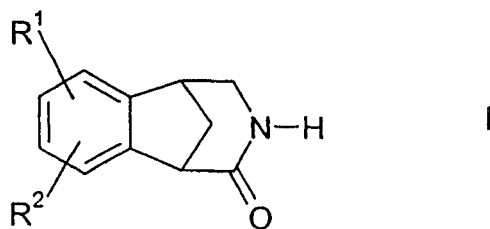
2000 年 2 月 25 日提交的美国专利申请 09/514002 公开了 3-氨基甲基-(2,3-二氢茚)-1-羧酸甲基酯的制备及该化合物作为合成某些芳基稠合氮杂多环化合物中间体的用途。

2002 年 4 月 4 日申请的美国专利申请 10/124,135 公开了由具有式 I 结构的中间体制备芳基稠合氮杂多环化合物的方法。

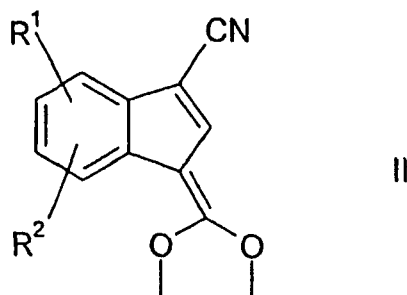
美国专利 6,410,550 公开了用于治疗精神病和心理障碍的某些芳基稠合氮杂多环化合物的合成、药物组合物及其使用方法。上述专利申请和专利全部合并引入本文。

发明概述

本发明涉及式 I 化合物的制备方法



通过在氢化催化剂和酸的存在下用氢气和式 R^3OH 的醇氢化式 II 的化合物得到。



R^1 和 R^2 独立的选自氢、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、三氟甲基、卤素、磺酰基烷基、烷基氨基、酰胺、酯、芳基烷基、杂烷基和芳基烷氧基；
或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成单环或双环；
并且 R^3 是 C_1-C_6 烷基。

催化剂为约 5% 至约 10% 的 Pd/C 催化剂 (palladium on carbon)。优选的催化剂为约 5% 的 Pd/C 催化剂。在一个优选的实施方案中， R^3 是 C_1-C_2 的烷基。

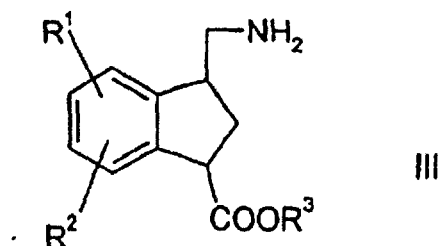
式 II 的化合物中的腈基在氢化反应中被还原成相应的氨基。

本发明提供的催化剂与式 II 化合物的重量比为约 1:99 至约 10:90。优选的比例是约 10:90。

Pd/C 催化剂以水和催化剂混合物的形式安全地保存。混合物通常包含约 30% 至约 60% 重量的水。在本发明一个优选的技术方案中，催化剂包含约 50% 重量的水。

酸以与氨基基团等值的比例存在，即酸和氨基基团的比例为约 1:1。合适的酸包括硫酸、盐酸、磷酸、三氟乙酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸、乙酸、甲酸、苯甲酸和水杨酸。优选的酸是硫酸。

用含有式 R^3OH 醇的碱溶液处理式 III 的中间体化合物，将其环化成式 I 化合物。优选的碱是第 I 族金属的醇盐，最优选的碱是叔丁醇钠。



将式 III 化合物环化成式 I 化合物的反应在含有式 R^3OH 醇的溶剂中进行, 其中 R^3 是 C_1 - C_6 烷基, 优选 R^3 是 C_1 或 C_2 烷基。

在本发明的一个优选实施方案中, 在式 III 的中间体化合物环化成式 I 化合物之前不需预先分离中间体 III。

在另一个技术方案中, 式 III 的中间体化合物在转化成式 I 化合物之前被分离。当 R^3 是 C_3 - C_8 的烷基且该氨基结合成酸加成盐的形式时, 式 III 化合物可被分离。实例包括但不限于对-甲苯磺酸盐、苯乙醇酸盐、水杨酸盐和酒石酸盐。

在一个优选的实施方案中, 式 I 化合物选自如下的组:

10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2,4,6-三烯-9-酮;

3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2(7),3,5-三烯-9-酮;

(+)-3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2(7),3,5-三烯-9-酮;

(-)-3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2(7),3,5-三烯-9-酮;

3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2(7),3,5-三烯-9-酮;

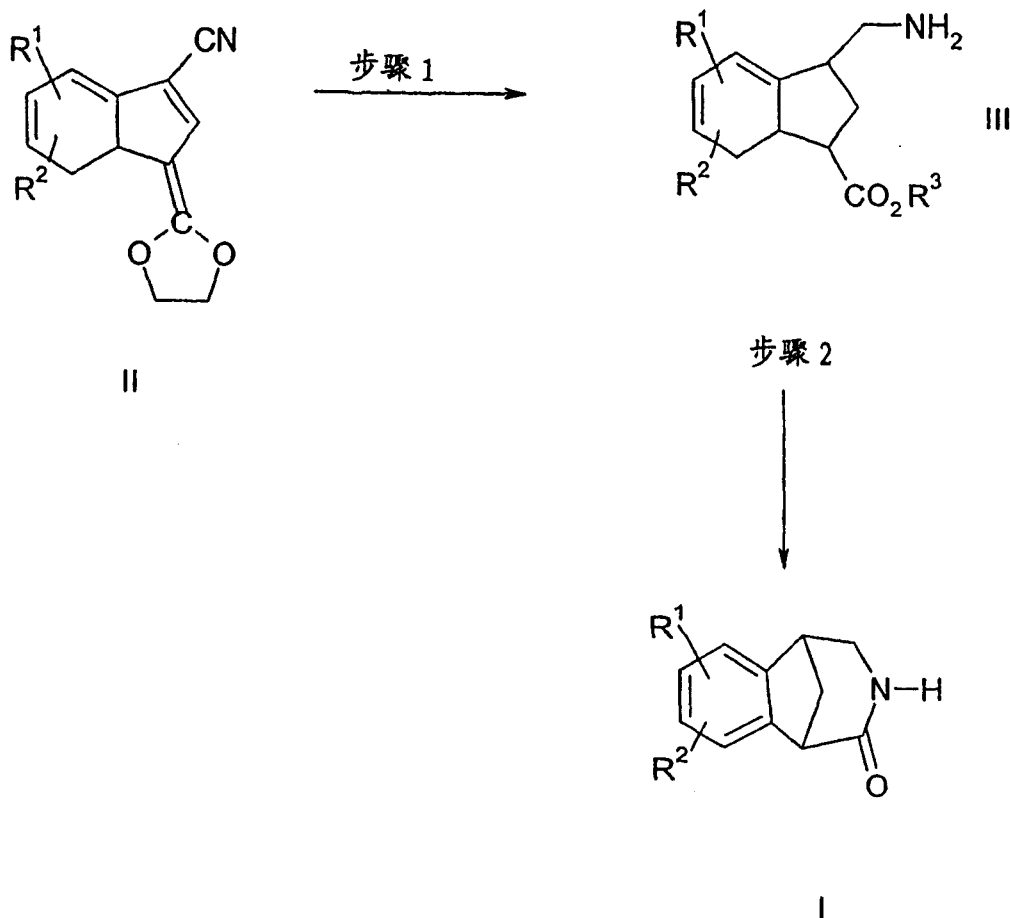
(+)-3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2(7),3,5-三烯-9-酮; 和

(-)-3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2(7),3,5-三烯-9-酮。

发明详述

本发明提供了由流程图 1 所示的一系列反应制备式 I 化合物的方法。

流程图 1



在步骤 1 中，式 II 化合物在氢化催化剂、式 R^3OH 的醇和酸的存在下氢化成中间体化合物 III。反应包括将腈基基团还原成相应的胺，使茛环饱和以及将乙烯酮缩醛转化成式 $-CO_2R^3$ 的相应酯基。

R^1 和 R^2 独立地选自氢、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基、三氟甲基、卤素、磺酰基烷基、烷基氨基、酰胺、酯、芳基烷基、环烷基和芳基烷氧基；或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成单环或双环；并且 R^3 是 C_1-C_6 烷基。

出于安全的目的，适用于步骤 1 的氢化催化剂通常以催化剂和水的混合物的形式贮藏。通常，氢化催化剂包含约 30% 至约 60% 重量的水以安全的存储和处理。

由于式 II 和式 III 化合物在水存在下固有的不稳定性，本发明的目标之一是选择一种催化剂和氢化条件，在引入水的时候能够利用这种缺陷。所述催化剂为约 5% 至约 10% 的 Pd/C 催化剂，优选约 5% 的 Pd/C

催化剂，催化剂与式 II 化合物的重量比为约 1:99 至约 10:90。优选该比例为约 10:90。

通常情况下，流程图 1 中步骤 1 所示类型的氢化反应在过量的酸的存在下进行。此处所用的术语“过量的酸”是指那些没有与式 III 中氨基结合成盐的酸。

当式 II 化合物的氢化反应在酸与氨基的当量比例为约 2:1 条件下进行时，产品的收率很低。在上述结果的基础上，确信式 II 化合物和式 III 化合物在过量酸的存在下是不稳定的。

本发明中酸与氨基化合物的当量比例为 1:1，因此所有的酸都与式 III 中的氨基结合成盐。

氢化反应在酸的存在下进行，如硫酸、乙酸、甲酸、苯甲酸或水杨酸，优选硫酸、甲酸、乙酸或对-甲苯磺酸，最优选硫酸。适宜的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、四氢呋喃、甲苯或这些溶剂的混合物，优选甲醇或乙醇。反应在高至 7 个大气压的氢气条件下进行(大约 100psi)，优选 3 至 4 个大气压(大约 50psi)，反应周期为 1-48 小时，优选 12 小时。这提供可以是非对映异构体的混合物的式 II 化合物。

上述如流程图 1 中步骤 1 在反应中引入水或酸时能够利用这种缺陷的反应条件提供了化学稳定的环境从而提高了中间体 III 的收率。

此处使用的术语“不稳定的”是指在水或过量酸的存在下式 II 或式 III 化合物发生不期望的化学副反应的可能性。当式 II 和/或式 III 化合物发生不期望的副反应时，化合物 I 的收率显著降低。术语“化学稳定的环境”是指式 II 或式 III 化合物与水或酸发生不期望的副反应的可能性相对低。

流程图 1 中步骤 2 为形成式 I 的内酰胺。式(III)的氨基酸酯用碱，如叔丁醇钠、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾、甲醇钾、乙醇钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠、三乙胺、甲基咪唑、lutidine、吡啶、甲基吗啉、乙基吗啉或 dissdopropylethylamine 处理。优选的碱是第 I 族金属的醇盐。最优选的碱是叔丁醇钠。醇盐碱优选含有非常低的

氢氧化钠。

适宜的溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙腈、甲苯或上述任何溶剂的混合物，优选甲醇或甲醇和乙酸乙酯的混合物。反应在 0℃ 至 120℃ 的温度下进行，优选在室温条件下进行。为获得式 (I) 化合物，反应持续进行 0.5 小时至 72 小时，优选 6 小时。

根据前述式 II 和式 III 化合物的副反应，步骤 2 中的溶剂含有最低量的水。

在一个优选的实施方案中，式 III 的中间体化合物在步骤 2 的环化反应之前不需分离。所述碱直接加入中间体 III 的滤液中，接下来环化成内酰胺 I 的反应。

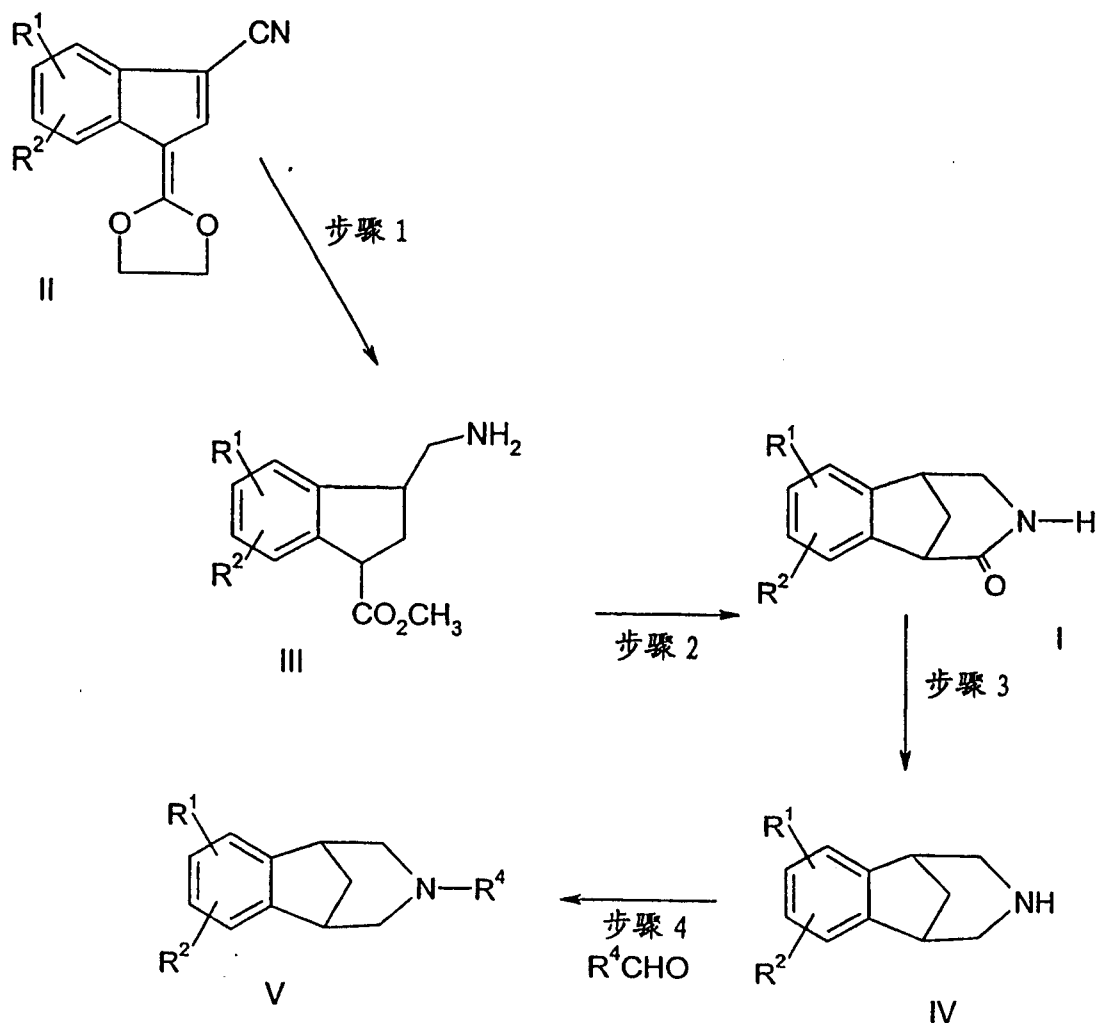
在另一个实施方案中，中间体化合物 III 可以分离，其中 R³ 是 C₃-C₈ 烷基并且所述氨基结合成酸加成的盐。实例包括但不限于对-甲苯磺酸盐、苯乙醇酸盐、水杨酸盐和酒石酸盐。

根据上述环化条件，无论是以分离化合物形式还是预先没有分离的溶液形式的中间体 III 都可以转化成内酰胺 I。

式 I 化合物在合成芳基稠合氮杂多环化合物时用作中间体，芳基稠合氮杂多环化合物在治疗神经病学障碍和心理学障碍方面显示活性。

流程图 2 阐明了由式 II 化合物转化成式 IV 的芳基稠合氮杂多环化合物。

流程图 2



其中 R^4 为氢、 C_1-C_6 烷基、非共轭的 C_3-C_6 链烯基、苄基或 C_1-C_6 烷氧基。

在步骤 1 中，式 II 化合物氢化产生中间体 III，中间体 III 在步骤 2 中与甲醇中的叔丁醇钠环化形成式 I 的内酰胺。在步骤 3 中，羰基官能团在氢硼化钠-三氟化硼作用下被还原得到式 IV 的芳基稠合氮杂多环化合物。

特别的式 IV 化合物的实例是下面的化合物：

4-乙炔基-5-氯-10-氮杂-三环[6.3.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯；

3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯；

4, 5-二三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯；

4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-氨基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-硝基-10-氮杂-三环[6.3.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-甲基-10-氮杂-三环[6.3.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-氟-10-氮杂-三环[6.3.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯; 和

4, 5-二氟-10-氮杂-三环[6.3.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4, 5-二硝基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4, 5-二氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

(+)-3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

(-)-3-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

(+)-3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

(-)-3-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

(+)-4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

(-)-4-乙炔基-5-氟-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯;

(+)-4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3, 5-三烯; 和

(-)-4-氟-5-三氟甲基-10-氮杂-三环[6.3.1.0^{2,7}]十二-2, (7), 3,5-三烯; 及其药学上可接受的盐。

在流程图 2 的步骤 4 中, 通过用式 R⁴CHO 的醛缩合式 IV 中的仲胺制备式 IV 化合物的衍生物。

式 V 化合物与神经元的烟碱性乙酰胆碱特异受体部位结合并用于修饰胆碱能功能。这类化合物用于治疗炎症性肠病(包括但不限于溃疡性结肠炎、坏疽性脓皮病和节段性回肠炎)、过敏性肠综合征、痉挛性肌张力障碍、慢性疼痛、急性疼痛、腹腔口炎性腹泻、囊炎、血管收缩、焦虑、恐慌症、抑郁症、双极性疾病、孤独症、睡眠障碍、喷射延迟(jet lag)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、识别功能障碍、高血压、贪食症、厌食症、肥胖、心律失常、胃酸过多症、溃疡、嗜铬细胞瘤、渐进性肌上麻痹、化学试剂依赖性和成瘾性(例如对尼古丁(和/或烟草产品)、酒精、苯并二氮杂革、巴比妥酸盐、类阿片或可卡因有依赖性 or 成瘾)、头痛、偏头痛、中风、外伤性脑损伤(TBI)、强迫观念和行为的病症(OCD)、精神病、亨廷顿舞蹈病、迟发性运动障碍、运动机能亢进、诵读困难、精神分裂症、多次梗死性痴呆、与年龄有关的识别衰退、癫痫症、包括小发作失神癫痫、阿耳茨海默型老年痴呆(AD)、帕金森病(PD)、注意力缺乏性功能亢进疾病(ADHD)和图雷特综合征。

式 V 的化合物及其药学上可接受的盐(下文称为“活性化合物”)可通过口服、经皮(例如通过使用膏药)、鼻内、舌下、直肠、肠道外或局部途径给药。经皮和口服给药是优选的。尽管可根据要治疗的个体的体重和病情和所选择的给药途径作必要的改变, 最理想的是, 这些化合物的给药剂量按一次剂量或均分剂量计约为 0.01 高至约 1500 毫克/天, 优选约 0.1-约 300 毫克/天。但是, 所用剂量为约 0.001-约 10 毫克/千克体重/天是最理想的。尽管如此, 可根据要治疗的人的体重和病情和他们对所述药物的个体反应以及进行这类给药的所选择的药物剂型和给药时间和间隔进行改变。一些情况下, 剂量低于上述范围的下限可能就已足够, 而另一些情况下, 仍然可使用更大剂量而

不会产生任何有害的副作用，只要在一天内首先将这种大剂量分成几个小剂量给药即可。

活性化合物可以按照上述几种途径单独给药或者与药用载体或稀释剂组合起来给药。更具体地说，活性化合物可以各种不同的剂型给药，例如可将它们与各种可药用惰性载体混合成片剂、胶囊、透皮乳膏、锭剂、糖锭、硬糖果、粉剂、喷雾剂、乳膏、油膏、栓剂、胶状物、凝胶、糊剂、洗剂、软膏、含水悬浮液、注射液、酏剂、糖浆等形式。这类载体包括固体稀释剂或填充剂、消毒水性介质和各种无毒的有机溶剂。另外，可适当地使口服药物组合物具有甜味和/或香味。通常情况下，这类剂型中活性化合物的浓度一般为约 5.0% 至约 70% 重量。

对于口服给药途径，片剂可包含各种赋形剂、崩解剂、润滑剂和填充剂。

口服给药的含水悬浮液可与香味剂、着色剂和稀释剂一起使用。

对于肠道外给药途径，可使用经蔬菜油或丙二醇适当地缓冲或稀释的活性化合物溶液。

以下实施例进一步说明本发明的目的，而不是对本发明范围进行限制。

实施例 1

3-氨基甲基-(2,3-二氢茚)-1-羧酸甲基酯

在第一反应釜中加入 3-[1,3]二氧戊环-2-亚基-3H-茚-1-腈 (47.3Kg 223.9 摩尔) 和 5%Pd/C 催化剂 (50%水; 4.7Kg)。在第二反应釜中加入甲醇 (126Kg) 并冷却到 0℃ 至 5℃。在 0℃ 至 5℃ 温度下向第二反应釜的甲醇中加入硫酸 (22.3Kg)。在 0℃ 至 5℃ 温度下保持此酸溶液直至需要。在 0℃ 至 5℃ 温度下向第一反应釜中加入甲醇 (136.5Kg)。两个反应釜均独立地被净化以将乙烯酮缩醛暴露在催化剂的酸和水中的时间减小到最短。在 0℃ 至 5℃ 的温度下将第二反应釜中的甲醇/硫酸溶液加入到第一反应釜中，并且立即引入氢气开始氢化反应。第一反应釜中的物质在 50psig, 0℃ 下开始氢化反应，缓慢升

温至 50℃至 55℃直至停止通入氢气。抽样确定反应结束，一旦反应结束用氮气净化第一反应釜并冷却至 20℃至 25℃。然后第一反应釜中的物质经过滤去除余下的催化剂，结块的催化剂用甲醇（165Kg）清洗。第一反应釜中的滤液和甲醇清洗液不需分离，保存以备下一步中使用。

实施例 2

10-氮杂-三环[6.3.1.0.2.7]十二-2,4,6-三烯-9-酮

由实施例 1 得到的甲醇溶液（539L，46Kg 理论上）在第一反应釜中浓缩至 114L。在 15℃至 25℃温度下向第二反应釜中加入甲醇（460L）和 25%甲醇钠/甲醇溶液（124L）。在 15℃至 25℃下将第一反应釜中的物质减慢加入到第二反应釜中。在 15℃至 25℃温度下用甲醇（19L）清洗第一反应釜并将清洗液转移至第二反应釜中。在 15℃至 25℃温度下搅拌第二反应釜中的物质 15 小时。对反应进行抽样，一旦确认反应结束，在 15℃至 25℃温度下加入一小部分 85%的磷酸（20L）使 PH 值达到 4.5-5。在 15℃至 25℃温度下将第二反应釜中的物质浓缩至 148L，然后加入水（322L）。在 15℃至 25℃温度下将第二反应釜中的物质浓缩至 367L 并加入二氯甲烷。在 15℃至 25℃温度下搅拌第二反应釜中的物质 30 分钟，而后静置 45 分钟。分层后水层返回用二氯甲烷（45L）萃取。富含二氯甲烷的产品层用水（91L）洗。然后将二氯甲烷层重新加入到干净的第二反应釜中浓缩至 64L。向第二反应釜中缓慢加入乙酸乙酯（185L），而后将第二反应釜中的物质浓缩至 64L。在将第二反应釜中的被还原乙酸乙酯产品浆冷却至 15℃至 25℃之前重复加入乙酸乙酯并浓缩一次或多次。将第二反应釜中的物质造粒 2.5 小时后过滤。过滤的块状物用乙酸乙酯（34L）清洗并将产品在 40℃温度下干燥。熔点为 168℃至 169℃。