

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D513/04

/(C07D513/04, 209 : 00,
285 : 00)



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 02105790.7

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1169811C

[22] 申请日 2002.4.18 [21] 申请号 02105790.7

[30] 优先权

[32] 2001. 4. 18 [33] FR [31] 0105226

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国塞纳河畔

[72] 发明人 E·福切尔 G·托米诺特

J·P·勒库夫 J·A·兰斯登

C·J·考布里

审查员 谢 蓉

[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

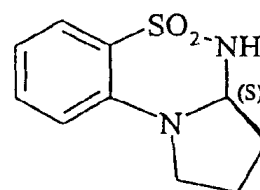
权利要求书 2 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 合成(3aS)-5,5-二氧化-2,3,3a,
4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c]

[1,2,4] 苯并噻二嗪的新方法

[57] 摘要

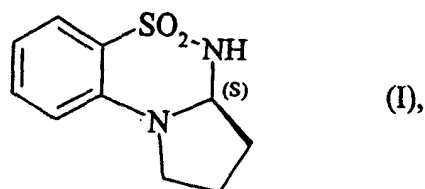
本发明涉及通过 5,5-二氧化-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪的对映选择性催化氢化工业合成式(I) (3aS)-5,5-二氧化-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪的方法。



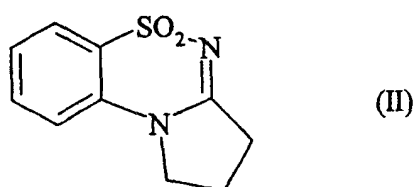
(I)

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

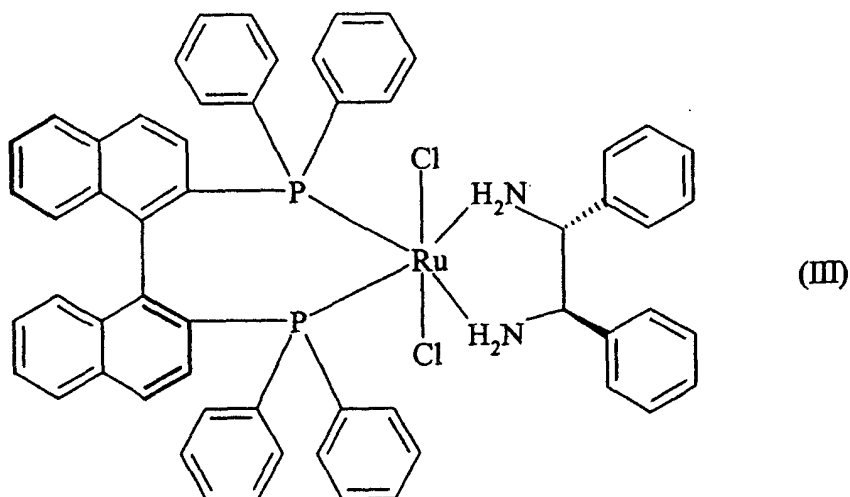
1.工业合成式(I)的(3aS)-5,5-二氧代-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪的方法,



其特征在于在以下反应条件下,使式(II)的5,5-二氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪氢化,



在有式(III)催化剂(R)-BINAP RuCl₂(R,R)-DPEN存在的条件下,



催化剂用量为 0.4-2 毫摩尔/摩尔式(II)化合物,

- 在甲苯和异丙醇的混合物中,其中甲苯的比例为 10-90% 体积比,

-在氢气压力为 4×10^5 - 2.5×10^6 帕斯卡下，
-在温度 $40 - 90^\circ\text{C}$ 下，
-在有溶解在醇溶剂中的碱存在的条件下，碱的用量为 0.8-1.5 摩尔/摩尔式(II)化合物，
经分离及随后的重结晶后直接得到对映体过量高于 80 % 的式(I)化合物。

2.权利要求 1 所述的方法，其特征在于甲苯/异丙醇混合物中甲苯的比例为 70 - 80 % 体积比。

3.权利要求 1 或 2 所述的方法，其特征在于氢气压力为 1×10^6 - 1.5×10^6 帕斯卡。

4.权利要求 1 所述的方法，其特征在于氢化温度为 $65 - 75^\circ\text{C}$ 。

5.权利要求 1 所述的方法，其特征在于所用碱的量为 1 - 1.2 摩尔/摩尔式 (II) 化合物。

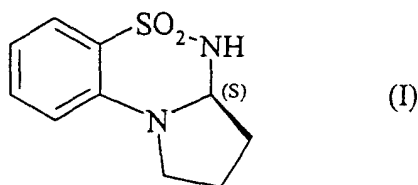
6.权利要求 1 所述的方法，其中的碱是叔丁醇钾或叔丁醇钠。

7.权利要求 1 所述的方法，其中的醇溶剂是叔丁醇或异丙醇。

合成 (3aS) -5, 5-二氧代-2, 3, 3a, 4-四氢-1H-吡咯并 [2, 1-c][1, 2, 4] 苯并噻二嗪的新方法

技术领域

本发明涉及工业合成式 (I) (3aS) -5, 5-二氧代-2, 3, 3a, 4-四氢-1H-吡咯并[2, 1-c][1, 2, 4] 苯并噻二嗪及其与药学上可接受的酸形成的加成盐的新方法。



式 (I) 化合物及其盐具有强的活性, 有助于谷氨酸在 AMPA 受体水平引起的活化, 使其能用于治疗 and 预防与谷氨酸能 (glutamatergic) 神经传递功能障碍有关的病理状况, 例如与老化及与焦虑和抑郁综合征有关的记忆障碍和认知障碍、进行性神经变性疾病中的记忆缺乏以及急性神经变性疾病的后遗症。

背景技术

EP 0 692 484 专利说明书记载了式 (I) 化合物、其在学习中的用途和它的制备方法。

考虑到对此化合物药理学方面的兴趣和只有 (S) 异构体对 AMPA 的产出 (flux) 具有促进活性这一事实, 能用有效的合成方法以好的产率和优良的纯度选择性地得到 (S) 异构体并能将其容易地用于工业规模制备得到此化合物具有首要的重要性。

已知两种制备式 (I) 化合物的方法。然而, 这些方法不能用于工业规模。

- EP 0 692 484 专利说明书记载了使用硼氢化钠, 通过 5, 5-二氧代

-2, 3-二氢-1H-吡咯并[2, 1-c][1, 2, 4]苯并噻二嗪的非对映选择性还原及随后用制备 HPLC 色谱在手性固定相上分离所得的外消旋混合物制备式 (I) 化合物的方法。

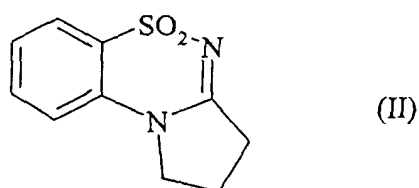
然而, 由于此分离方法的生产率非常低, 用于工业化规模不可行。
- 公开文献 Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 3003 记载了通过使用氢化铝锂手性络合物还原 5,5-二氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪制备式(I)化合物的方法。

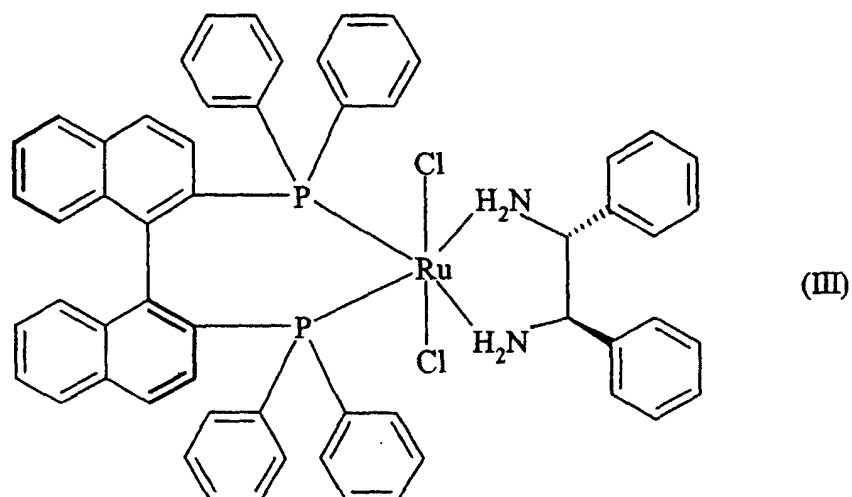
然而，还原反应的低对映选择性需要费力地进行富集，以得到光学纯形式的式(I)化合物。

发明内容

本申请人现发展了一种通过 5,5-二氧化-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪的对映选择性催化氢化工业化合成式(I)化合物的方法,其能直接以优良的产率及极好的化学和对映体纯度得到(S)异构体。

更具体地，本发明涉及工业合成式(I)化合物的方法，此方法的特征在于在以下反应条件下，使式(II)的 5,5-二氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪氢化，





催化剂用量为 0.4-2 毫摩尔/摩尔式(II)化合物。

- 在甲苯和异丙醇的混合物中，甲苯的比例为 10 - 90 % 体积比，优选 70 - 80 % 体积比，

- 在氢气压力为 4×10^5 - 2.5×10^6 帕斯卡、优选 1×10^6 - 1.5×10^6 帕斯卡下，

- 于温度 40 - 90 °C、优选 65 - 75 °C 下，

- 在有碱、例如溶解在醇溶剂如叔丁醇或异丙醇中的叔丁醇钾或叔丁醇钠的存在下，碱的用量为 0.8-1.5 摩尔/摩尔式(II)化合物，优选 1-1.2 摩尔/摩尔式(II)化合物，

经分离及随后的重结晶后直接得到对映体过量高于 80 % 的式(I)化合物。

具体实施方式

下列实施例将说明本发明但不以任何方式限制本发明。

用 HPLC 色谱测定式(I)化合物的化学纯度，使用 HYPERSIL BDS C18 柱，水/乙腈=25/75 的混合物为洗脱剂。

(检测器：210nm；炉温(oven)：30 °C；流速 1ml/min。)

用 HPLC 色谱测定式(I)化合物的对映体纯度，使用 CHIRALPACK AS(Daicel)柱，乙醇/庚烷=70/30 的混合物为洗脱剂。

(检测器：212nm；炉温：25 °C；流速 1ml/min。)

缩写:

BINAP: 2,2'-(双(二苯基膦基))-1,1'-联萘

DPEN: 二苯基乙二胺

实施例: (3aS)-5,5-二氧代-2,3,3a,4-四氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪

在高压反应釜中进行反应。

将 40g 5,5-二氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,1-c][1,2,4]苯并噻二嗪溶解在 450ml 预先用氮气脱气的甲苯中, 向其中加入 90.5mg 式(III)催化剂(R)-BINAP RuCl₂(R,R)-DPEN, 然后加入预先加热到 50℃ 的叔丁醇钾(20.2g)的异丙醇(150ml)溶液。

用氮气吹扫后, 搅拌条件下将混合物加热到 70℃, 然后加 1.5×10^6 帕斯卡的氢气压力 20 小时, 同时进行搅拌。

降压和用氮气吹扫后, 将反应混合物干燥, 用丙酮将所得残余物重结晶。

以定量的产率直接得到式(I)化合物, 其化学纯度高于 90%, 对映体过量为 83%。