



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810314.3

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174969C

[22] 申请日 2000.7.13 [21] 申请号 00810314.3

[30] 优先权

[32] 1999.7.15 [33] HU [31] P9902376

[86] 国际申请 PCT/HU2000/000078 2000.7.13

[87] 国际公布 WO2001/005791 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·克希考斯

T·埃罗斯尼塔卡科斯 C·冈克兹

J·哈拉斯兹 I·赫梅克兹

C·玛拉斯 L·纳吉

A·桑塔尼科苏托 P·萨洛斯

K·西蒙 T·斯佐默

G·斯兹沃伯达

审查员 汪送来

[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 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

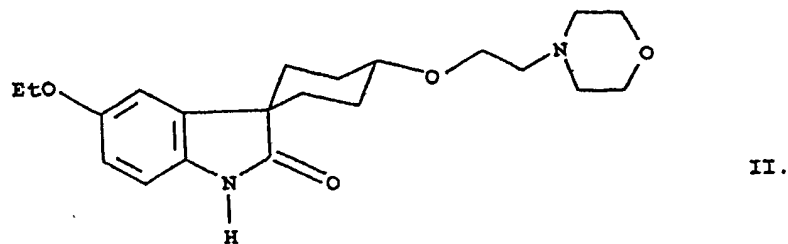
[54] 发明名称 N - (1,1 - 二甲基乙基) - 4 -
[[5' - 乙氧基 - 4 - 顺 - [2 -
(4 - 吗啉代) 乙氧基] - 2' - 氧代
螺 [环己烷 - 1, 3' - [3H] 吡啶
- 1' (2'H) 基] - 磺酰基] - 3
- 甲氧基苯甲酰胺及其盐的新制
备方法

[57] 摘要

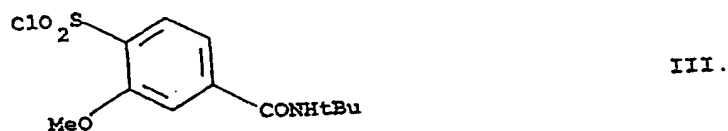
本发明涉及一种通过式 II 化合物与式 III 化合物反应制备式 I 化合物及其盐的方法, 所述方法包括在二甲亚砜中, 在 10 - 40°C, 优选在室温下进行反应, 并且, 如果需要的话, 用本身已知的方法将所得的式 I 碱转化成其盐。

ISSN 1008-4274

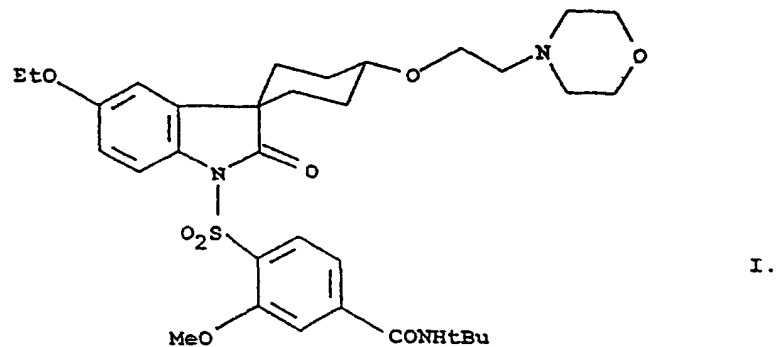
1. 一种通过下式 II 化合物



与下式 III 化合物反应,



制备式 I 化合物及其盐的方法,

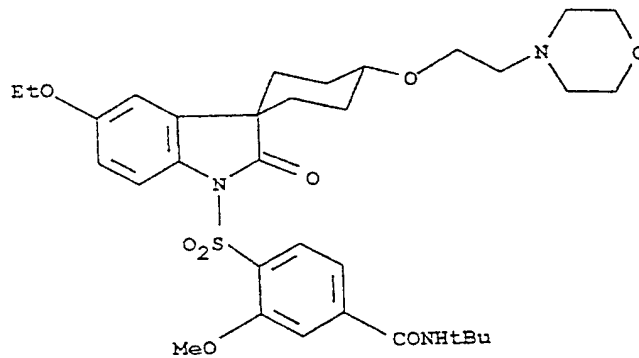


所述方法包括在二甲亚砜中, 在 10-40℃, 进行反应, 并且, 任选用本身已知的方法将所得的式 I 碱转化成其盐。

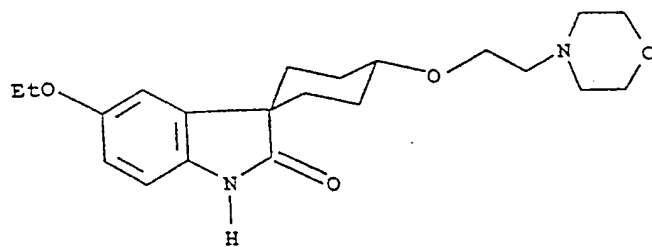
2. 按照权利要求 1 的方法, 其中所述反应在室温下进行。

N-(1,1-二甲基乙基)-4-[[5'-乙氧基-4-顺-[2-(4-吗啉代)乙氧基]-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-[3H]吲哚]-1'(2'H)基]-磺酰基]-3-甲氧基苯甲酰胺
及其盐的新制备方法

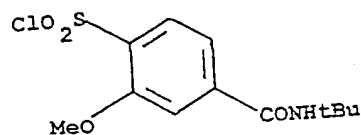
本发明涉及下式 I 所示的具有后叶加压素 V₂ 拮抗效应的 N-(1,1-二甲基乙基)-4-[[5'-乙氧基-4-顺-[2-(4-吗啉代)乙氧基]-2'-氧代螺[环己烷-1,3'-[3H]吲哚]-1'(2'H)基]-磺酰基]-3-甲氧基苯甲酰胺 (SR121463) 及其盐的制备方法。



根据 W09715556, 使用叔丁醇钾, 通过下式 II 的螺/顺-4-(β-吗啉代-乙氧基)环己烷-1,3'-(5'-乙氧基)-[3H]吲哚-2'[1'H]酮



与下式 III 的 2-甲氧基-4-(N-叔丁基氨基羰基)苯磺酰氯在四氢呋喃中反应,

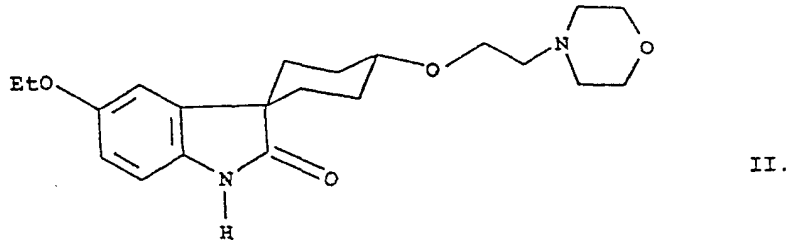


可制得式 I 化合物。

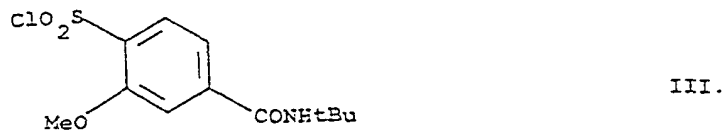
考虑到所使用的溶剂(四氢呋喃)和反应温度(-60 - 40℃),上述方法在工业条件下不易进行,收率低,产物被污染,提纯产物需反复结晶。

令人吃惊的是,我们发现,如果在室温下在二甲亚砜中进行搅拌,则上述反应能以极高的收率(85 - 92%)进行。收集产物的操作简单,在已有方法中是通过萃取得到产物,在本发明方法中,通过用水稀释反应混合物沉淀出碱,并将其滤出。所得碱的纯度为 93 - 96%,由所得碱形成的盐也相当纯。

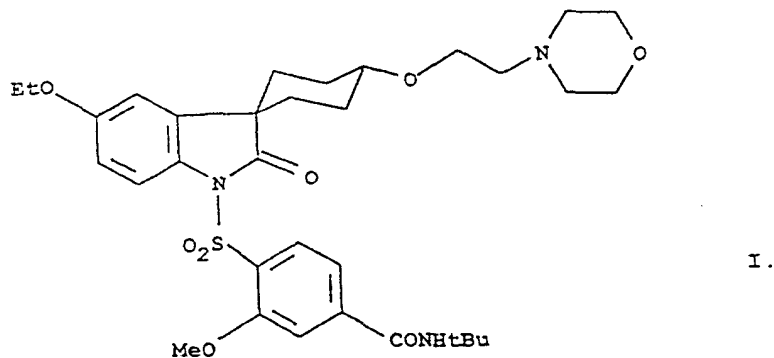
如上所述,本发明的目的是提供一种通过下式 II 化合物



与下式 III 化合物反应,



制备式 I 化合物及其盐的方法,



所述方法包括在二甲亚砜中，在 10-40℃，优选在室温下进行反应，并用本身已知的方法将所得的式 I 碱转化成其盐。

通过下述实施例详细说明本发明方法。

实施例 1

将 26.7g 叔丁醇钾溶解在 180ml 二甲亚砜中。搅拌 10 分钟后，在 20-25℃，将 74.9g 式 II 化合物加入到混合物中，搅拌混合物，直至完全溶解。然后，保持温度低于 25℃，将式 III 化合物快速加入到混合物中。在 25℃ 搅拌所得浅褐色悬浮液 1.5 小时，然后用 700ml 冰水分解。搅拌 1 小时后，滤出沉淀，并用 2 × 500ml 水进行悬浮和洗涤，充分抽吸，并用 2 × 100ml 96% 乙醇洗涤。得到 117g 式 I 化合物，分析 (HPLC)：95.2%。收率：90.8%。

实施例 2

将 1 摩尔式 I 化合物碱悬浮在 3-5 倍量的乙醇中，向混合物中加入 0.5-1 摩尔酸。溶解后，用活性炭澄清溶液并过滤。冷却沉淀出盐，滤出盐，用少量冷乙醇洗涤并干燥。收率为 87-95%。

一水合磷酸二氢盐：熔点：164.5℃；

马来酸氢盐：熔点：184-185℃；

富马酸氢盐：熔点：182-183℃。

图 1

