



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102942558 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201210156791. 8

(22) 申请日 2012. 05. 18

(73) 专利权人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 刘登科 牛端 刘颖 穆帅

解晓帅 王平保

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 88102422 A, 1988. 12. 07,

CN 1382125 A, 2002. 11. 27,

US 5559230 A, 1996. 09. 24,

审查员 李帅

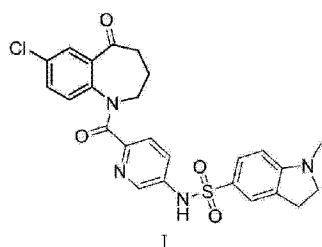
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

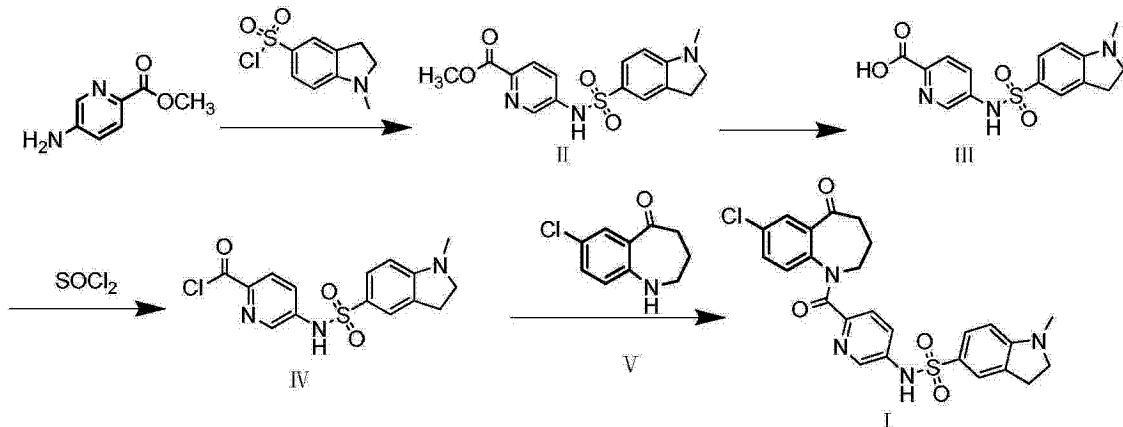
一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种具有式 I 结构的新型精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂苯并氮杂卓类衍生物的制备方法。此制备方法以 5- 氨基 -2- 吡啶甲酯和 1- 甲基吲哚啉 -5- 磺酰氯为起始原料，经过酰化反应、水解反应、卤代反应、缩合反应制得目标化合物。该方法的收率高、产物纯度也大大提高，降低了生产成本。



1. 一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 按以下步骤进行:



(1) 5-氨基-2-吡啶甲酯与 1-甲基吲哚啉-5-磺酰氯溶于非质子溶剂中, 在缚酸剂作用下, 生成化合物 II;

(2) 化合物 II 溶于甲醇或乙醇中, 加入氢氧化钠溶液充分搅拌, 调节 pH 值至 2-4, 生成化合物 III;

(3) 化合物 III 溶于氯化亚砜中, 回流 30min ~ 10h, 蒸除剩余的氯化亚砜, 得到化合物 IV;

(4) 化合物 IV 与化合物 V 溶于非质子溶剂中, 在催化剂与缚酸剂的作用下, 生成苯并氮杂卓类化合物 I。

2. 如权利要求 1 所述的一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 所述的非质子溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、吡啶、甲苯、四氢呋喃或二氧六环; 所述的缚酸剂为三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

3. 如权利要求 1 所述的一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(1)的 1-甲基吲哚啉-5-磺酰氯与 5-氨基-2-吡啶甲酯的摩尔比为 1: (0.9 ~ 2)。

4. 如权利要求 3 所述的一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(1)的 1-甲基吲哚啉-5-磺酰氯与 5-氨基-2-吡啶甲酯的摩尔比为 1: (1.1 ~ 1.5)。

5. 如权利要求 1 所述的一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(1)的反应温度为 -5 ~ 60℃, 反应时间为 10min ~ 24h。

6. 如权利要求 1 所述的一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(4)的化合物 V 与化合物 IV 的摩尔比为 1: (0.9 ~ 2)。

7. 如权利要求 6 所述的一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(4)的化合物 V 与化合物 IV 的摩尔比为 1: (1.1 ~ 1.5)。

8. 如权利要求 1 所述的苯并氮杂卓衍生物的制备方法, 其特征在于, 所述步骤(4)的反应温度为 -5 ~ 60℃, 反应时间为 1h ~ 24h。

一种苯并氮杂卓衍生物的制备方法

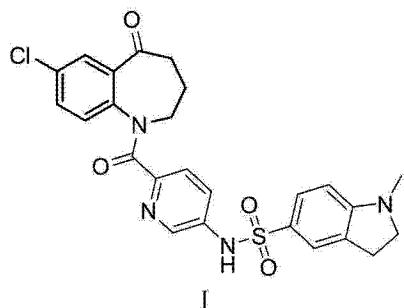
技术领域

[0001] 本发明属于化学制药技术领域，尤其涉及一种新型的精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂苯并氮杂卓类衍生物的制备方法。

背景技术

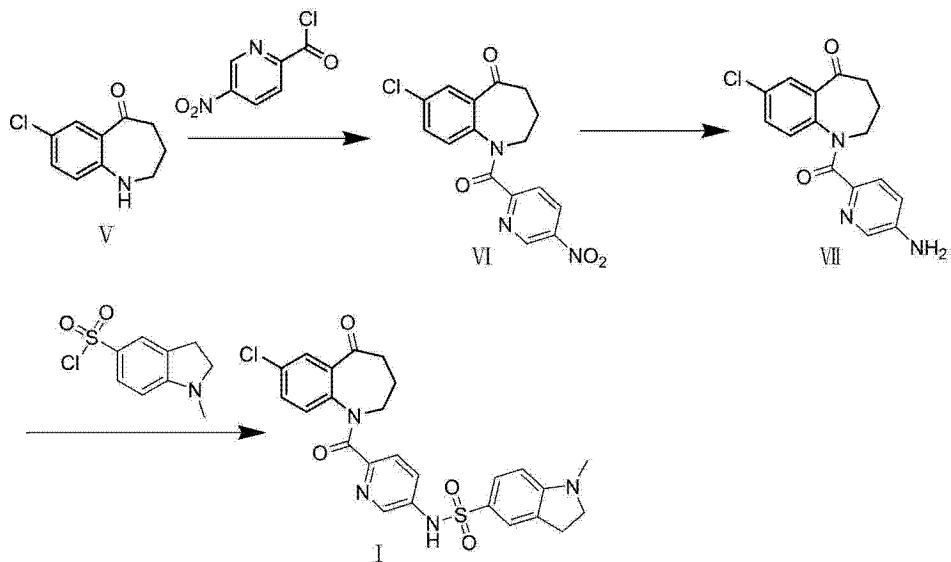
[0002] 由如下式 I 所代表的化合物是已知化合物，该化合物为精氨酸加压素 V2 受体拮抗剂，能够降低体液负荷而不影响电解质平衡和肾功能，是一种有效的利尿剂，适用于低钠血症等疾病的治疗。

[0003]



[0004] 该化合物的制备方法：

[0005]

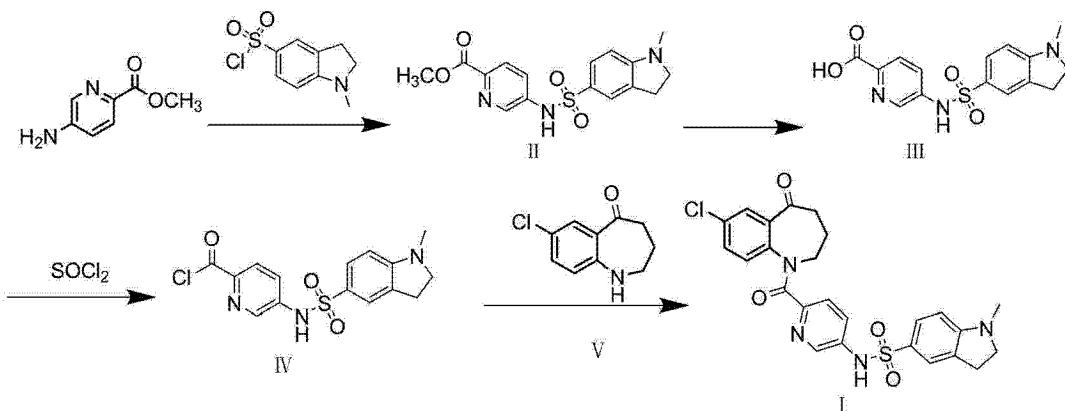


[0006] 化合物 V 与 5- 硝基 -2- 吡啶酰氯在催化剂作用下, 0~5℃ 反应制得中间体 VI ; 中间体 VI 与氯化亚锡反应得到中间体 VII ; 中间体 VII 与 1- 甲基吲哚啉 -5- 磺酰氯在催化剂作用下, 反应制得化合物 I 。用该方法制得化合物 I 的三步反应总收率为 38.0% , 总收率有很大的提高空间, 另外制得的化合物 I 为淡黄色粉末, HPLC 检测含量为 96.1% , 产品质量也不能令人满意。

发明内容

[0007] 本发明提供了一种制备苯并氮杂卓衍生物的新方法，制备路线如下：

[0008]



[0009] 本发明提供的技术方案如下：

[0010] 1、将 5-氨基 -2- 吡啶甲酯溶解于非质子溶剂中，加入 1.5~2 倍当量浓度的缚酸剂，滴加 1- 甲基吲哚啉 -5- 磺酰氯对应有机溶媒的溶液。1- 甲基吲哚啉 -5- 磺酰氯与 5- 氨基 -2- 吡啶甲酯的摩尔比为 1: (0.9~2)，其中优选 1: (1.1~1.5)。反应温度一般控制在 -5~60℃，充分搅拌 30min~24h，得到化合物 II。

[0011] 2、将化合物 II 溶于甲醇或乙醇中，加入氢氧化钠溶液充分搅拌，再用盐酸调节 pH 至 2~4 待白色固体不再析出，过滤，干燥，得到化合物 III。

[0012] 3、将化合物 III 溶于氯化亚砜溶液中，搅拌回流 30min~10h，待反应结束后，常压蒸除或减压蒸除剩余的氯化亚砜，得到化合物 IV。

[0013] 4、将化合物 V 溶解于非质子溶剂中，加入 1.5~2 倍当量浓度的缚酸剂，滴加化合物 IV 对应有机溶媒的溶液。化合物 V 与化合物 IV 的摩尔比为 1: (0.9~2)，其中优选 1: (1.1~1.5)。反应温度一般控制在 -5~60℃，充分搅拌 1h~24h，得到目标化合物 I。

[0014] 以上所述的非质子溶剂为二氯甲烷、三氯甲烷、吡啶、甲苯、四氢呋喃或二氧六环，缚酸剂为三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾。

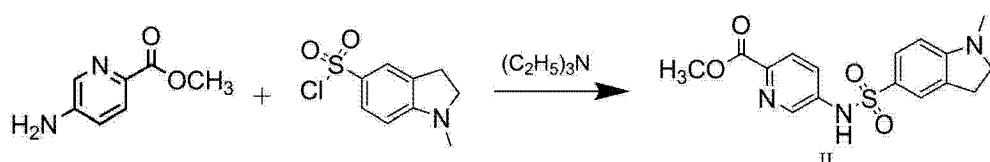
[0015] 按照上述制备方法制得的目标化合物 I 收率为 69%，收率大大提高，最终可降低生产成本，增加企业收益。另外，制得的目标化合物 I 纯度为 99.8%，产品质量大大提高。

具体实施方式

[0016] 下面结合具体实施方式对本发明进行说明，但不限于这些实施例。

[0017] 实施例 1

[0018]

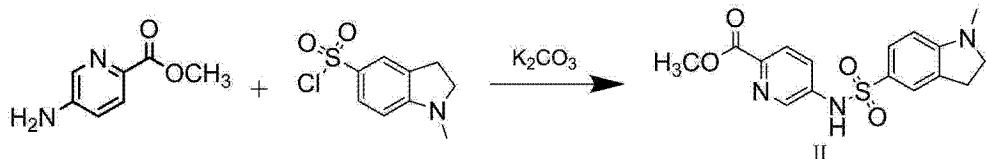


[0019] 将 5- 氨基 -2- 吡啶甲酯 (10g, 65.7mmol) 和三乙胺 (10g, 98.8mmol) 加至 250ml 反

应瓶中,加入100ml二氯甲烷搅拌溶解,将1-甲基吲哚啉-5-磺酰氯(16.7g,72.1mmol)的二氯甲烷溶液(50ml)缓缓滴加至反应液中。滴加完毕,在20℃下反应5h。TLC〔展开剂:乙酸乙酯-石油醚(1:3),下同〕检测反应完全后,将反应液倾入100ml冰水中,充分震荡分层,分取有几层,如此连续水洗三次。将有机层加入无水硫酸钠干燥,放置过夜。过滤,减压蒸干,得到浅黄色固体(20.4g,89.2%),纯度97.6% (HPLC,归一化法)。

[0020] 实施例2

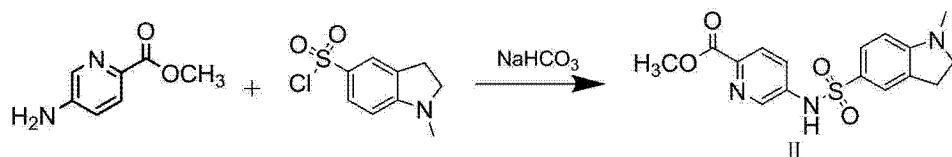
[0021]



[0022] 将5-氨基-2-吡啶甲酯(10g,65.7mmol)和碳酸钾(18.1g,131.4mmol)加至250ml反应瓶中,加入100ml三氯甲烷搅拌溶解,将1-甲基吲哚啉-5-磺酰氯(13.7g,59.1mmol)的三氯甲烷溶液(50ml)缓缓滴加至反应液中。滴加完毕,在40℃下反应2h。TLC检测反应完全后,将反应液倾入100ml冰水中,充分震荡分层,分取有几层,如此连续水洗三次。将有机层加入无水硫酸钠干燥,放置过夜。过滤,减压蒸干,得到浅黄色固体(19.6g,85.7%),纯度97.0% (HPLC,归一化法)。

[0023] 实施例3

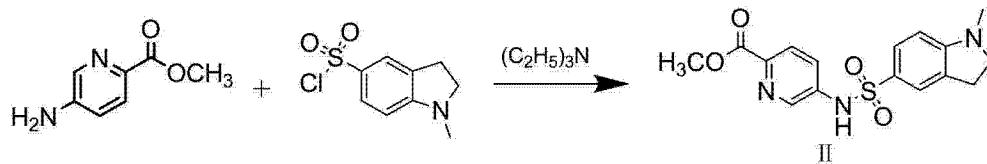
[0024]



[0025] 将5-氨基-2-吡啶甲酯(10g,65.7mmol)和碳酸氢钠(9.9g,118.3mmol)加至250ml反应瓶中,加入100ml四氢呋喃搅拌溶解,将1-甲基吲哚啉-5-磺酰氯(22.8g,98.5mmol)的四氢呋喃溶液(50ml)缓缓滴加至反应液中。滴加完毕,在5℃下反应20h。TLC检测反应完全后,将反应液倾入500ml冰水中,有固体析出,充分搅拌后,过滤,干燥,得到浅黄色固体(20.6g,90.1%),纯度98.7% (HPLC,归一化法)。

[0026] 实施例4

[0027]

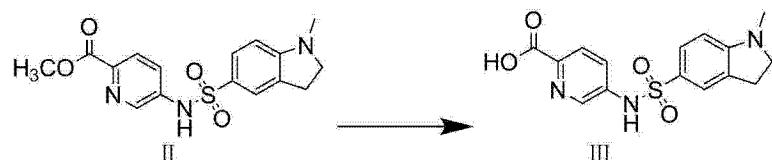


[0028] 将5-氨基-2-吡啶甲酯(10g,65.7mmol)和三乙胺(10g,98.8mmol)加至250ml反应瓶中,加入100ml二氯甲烷搅拌溶解,将1-甲基吲哚啉-5-磺酰氯(30.4g,131.4mmol)的二氯甲烷溶液(50ml)缓缓滴加至反应液中。滴加完毕,在20℃下反应4h。TLC〔展开剂:乙酸乙酯-石油醚(1:3),下同〕检测反应完全后,将反应液倾入100ml冰水中,充分震荡

分层，分取有几层，如此连续水洗三次。将有机层加入无水硫酸钠干燥，放置过夜。过滤，减压蒸干，得到浅黄色固体(20.3g, 88.9%)，纯度 97.4% (HPLC, 归一化法)。

[0029] 实施例 5

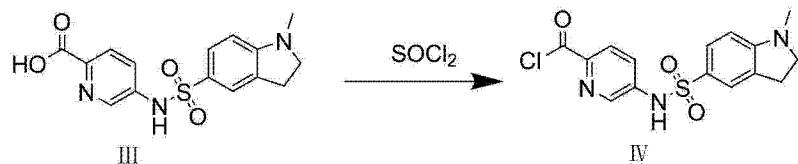
[0030]



[0031] 将化合物 II (50g, 143.9mmol) 溶于甲醇中，加入 20% 的氢氧化钠溶液 50ml 充分搅拌，再用稀盐酸调节 pH 至 2-4，待白色固体不再析出，过滤，干燥，得到白色固体 (45.9g, 95.7%)，纯度 98.9%。

[0032] 实施例 6

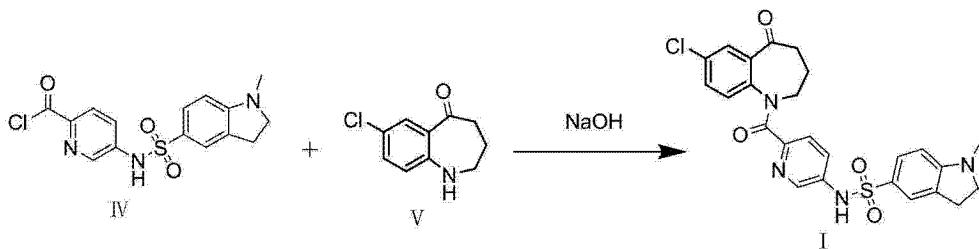
[0033]



[0034] 将化合物 III (45g, 135.0mmol) 置于 250ml 反应瓶中，加入氯化亚砜 80ml，加热至 77℃ 回流 6h，用湿润 pH 试纸在瓶口检测，试纸不变红后，常压蒸除剩余的氯化亚砜，用 5ml 甲苯带蒸两次，得到类白色固体 (45.6 g, 96.1%)，纯度 99.5% (HPLC, 归一化法)。

[0035] 实施例 7

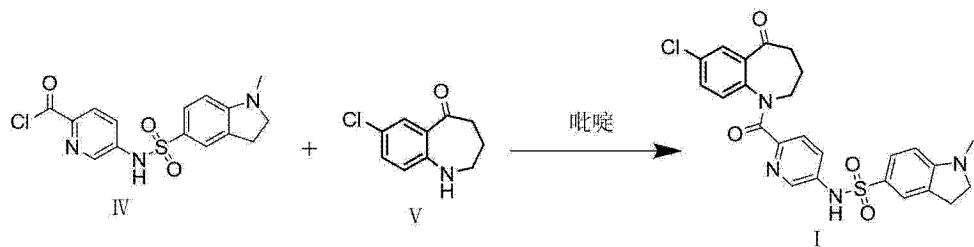
[0036]



[0037] 将化合物 V (10g, 51.1mmol) 和氢氧化钠 (3.1g, 42.6mmol) 加至 250ml 反应瓶中，加入 100ml 甲苯搅拌溶解，将化合物 IV (19.8g, 56.2mmol) 的甲苯溶液 (50ml) 缓缓滴加至反应液中。滴加完毕，在 60℃ 下反应 5h。TLC 检测反应完全后，将反应液倾入 100ml 冰水中，充分震荡分层，分取有几层，如此连续水洗三次。将有机层加入无水硫酸钠干燥，放置过夜。过滤，减压蒸干，得到白色固体 (22.4g, 85.8%)，纯度 99.7% (HPLC, 归一化法)，MS (ESI): m/z=511.1 ($M+H$)⁺。

[0038] 实施例 8

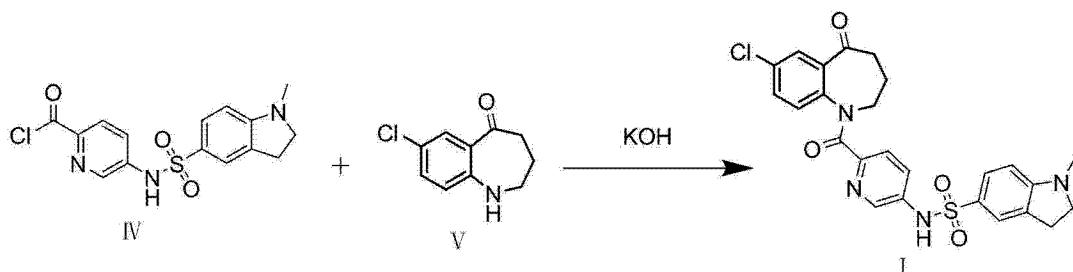
[0039]



[0040] 将化合物V(10g, 51.1mmol)加至250ml反应瓶中,加入50ml吡啶搅拌溶解,将化合物IV(26.9g, 76.6mmol)的吡啶溶液(100ml)缓缓滴加至反应液中。滴加完毕,在-5℃下反应15h。TLC检测反应完全后,将反应液倾入500ml冰水中,有固体析出,充分搅拌后,过滤,干燥,得到白色固体(22.8g, 87.4%),纯度99.8% (HPLC, 归一化法), MS (ESI): $m/z=511.1$ ($M+H$)⁺。

[0041] 实施例9

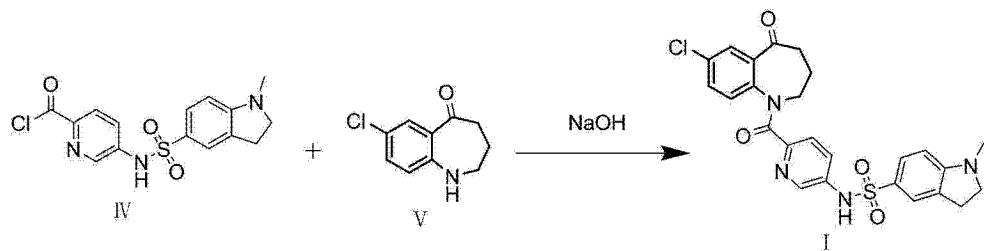
[0042]



[0043] 将化合物V(10g, 51.1mmol)和氢氧化钾(3.7g, 66.4mmol)加至250ml反应瓶中,加入100ml二氧六环搅拌溶解,将化合物IV(18.0g, 51.1mmol)的二氧六环溶液(50ml)缓缓滴加至反应液中。滴加完毕,在60℃下反应5h。TLC检测反应完全后,将反应液倾入500ml冰水中,有固体析出,充分搅拌后,过滤,干燥,得到白色固体(22.7g, 87.0%),纯度99.8% (HPLC, 归一化法), MS (ESI): $m/z=511.1$ ($M+H$)⁺。

[0044] 实施例10

[0045]



[0046] 将化合物V(10g, 51.1mmol)和氢氧化钠(3.1g, 42.6mmol)加至250ml反应瓶中,加入80ml甲苯搅拌溶解,将化合物IV(36.0g, 102.2mmol)的甲苯溶液(70ml)缓缓滴加至反应液中。滴加完毕,在60℃下反应5h。TLC检测反应完全后,将反应液倾入100ml冰水中,充分震荡分层,分取有几层,如此连续水洗三次。将有机层加入无水硫酸钠干燥,放置过夜。过滤,减压蒸干,得到白色固体(21.9g, 84.2%),纯度99.1% (HPLC, 归一化法), MS (ESI): $m/z=511.1$ ($M+H$)⁺。