



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108271369 A

(43)申请公布日 2018.07.10

(21)申请号 201680061481.4

A-A·瓦罗沃格力

(22)申请日 2016.10.19

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

(30)优先权数据

PCT/EP2015/002105 2015.10.23 EP

代理人 王永伟 赵蓉民

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.20

(51)Int.Cl.

C07D 209/16(2006.01)

C07D 209/34(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/025121 2016.10.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/067670 EN 2017.04.27

(71)申请人 法尔玛赞公司

地址 希腊,阿提卡

(72)发明人 V·T·科夫蒂斯

E·尼尔科斯米蒂斯 C·瑞普迪斯

S·塔尔科赛斯 T·安德烈乌

权利要求书2页 说明书15页

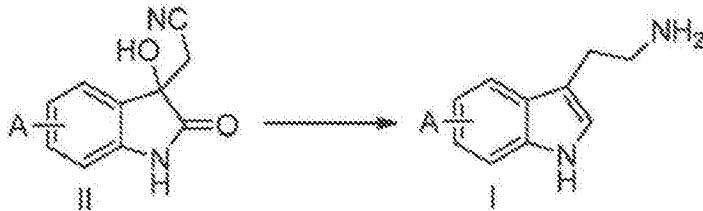
(54)发明名称

用于制备色胺及其衍生物的新工艺

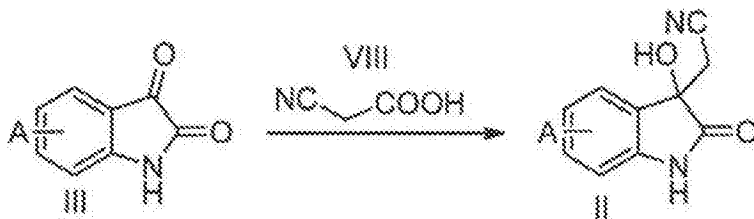
(57)摘要

本发明涉及用于制备色胺、其取代的衍生物和用于制备它们的中间体的新工艺。

1. 用于制备式I化合物或其盐的工艺,其中芳族环可任选地取代有一个或多个选自以下的取代基:烷基、取代有烷氧基或羟基的烷基、环烷基、芳基、取代有羟基的芳基、烷基、烷氧基、卤素、羧基、烷氧羰基、酰氨基、N-烷基酰氨基、磺酰氨基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、杂芳基、杂环基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、芳氧基、烷氧羰基、芳氧羰基、巯基、烷基硫醚、芳基硫醚、烷基硫代酸酯、芳基硫代酸酯、醛基团、芳基羰基、烷基羰基、羧基、用烷基或芳基酯化的羧基、酰胺、胺、腈、烷基磺酰基、芳基磺酰基和酰氨基磺酰基,所述工艺包括在还原剂的存在下将式II化合物转化为式I化合物,其中芳族环可任选地取代有如上限定的一个或多个取代基。

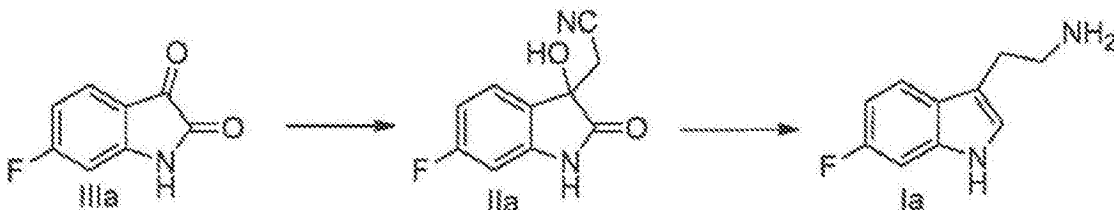


2. 根据权利要求1所述的用于制备式I化合物或其盐的工艺,其进一步包括式III化合物与氰基乙酸VIII反应以形成式II化合物的步骤,其中芳族环可任选地取代有如在权利要求1中限定的一个或多个取代基。



3. 根据权利要求1所述的工艺,其中式I化合物为Ia,以及式II化合物为IIa。

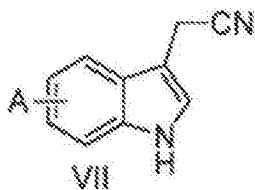
4. 根据权利要求2所述的工艺,其中式I化合物为Ia、式II化合物为IIa以及式III化合物为IIIa。



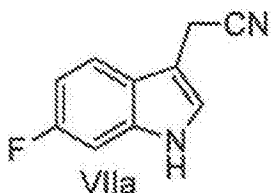
5. 如在权利要求1中所限定的式II化合物。

6. 式IIa化合物。

7. 用于制备式VII化合物的工艺,其包括在还原剂的存在下将式II化合物转化为式VII化合物,其中腈部分保持完整。



8. 根据权利要求7所述的工艺,其中式VII化合物为式VIIa化合物,以及式II化合物为式IIa化合物。



9. 用于制备式Ia化合物或其盐的工艺,其包括在还原剂的存在下将式IIa化合物转化为式Ia化合物,其特征在于式IIa化合物首先转化为式VIIa化合物,并随后式VIIa化合物转化为式Ia化合物,其中式VIIa化合物被任选地分离。

10. 用于制备有机化合物的工艺,其包括将式II化合物转化为如在权利要求1中所限定的式I化合物和将式I化合物转化为有机化合物的步骤。

11. 用于制备Idalopirdine的工艺,其包括将式IIa化合物转化为式Ia化合物和将式Ia化合物转化为Idalopirdine的步骤。

12. 如在权利要求1中所限定的式II化合物作为中间体在有机化合物的合成中的应用。

13. 式IIa化合物作为中间体在Idalopirdine的合成中的应用。

14. 如在权利要求1中所限定的式II化合物在制备式I或VII化合物中的应用。

15. 根据权利要求14所述的应用,其中式II化合物为式IIa化合物,以及式I和VII化合物分别为式Ia或VIIa化合物。

用于制备色胺及其衍生物的新工艺

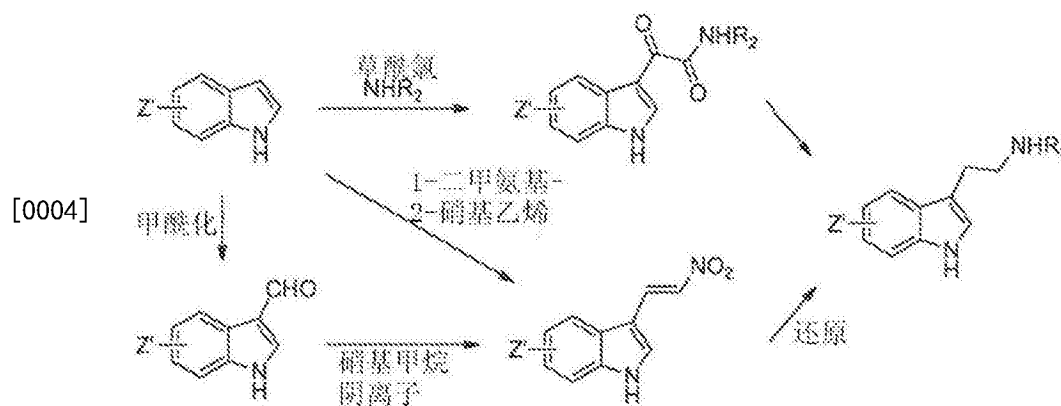
技术领域

[0001] 本发明涉及用于制备色胺及其取代的衍生物的新工艺。此类化合物作为合成更复杂的有机化合物中的中间体特别有用。

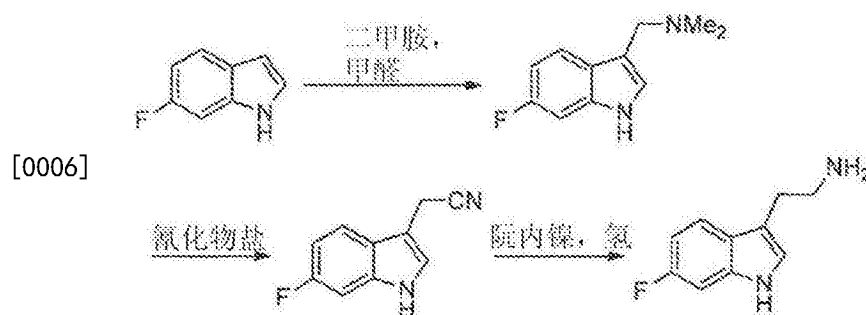
背景技术

[0002] 色胺和它们的衍生物是现有技术中熟知的多功能合成中间体。

[0003] 根据下面的方案,在W02002078693中公开了对于合成此类化合物的一般方法。此合成方法采用相应的吲哚作为起始材料;因此关于起始材料的可获得性,存在一定程度的与那些过程相关的限制。



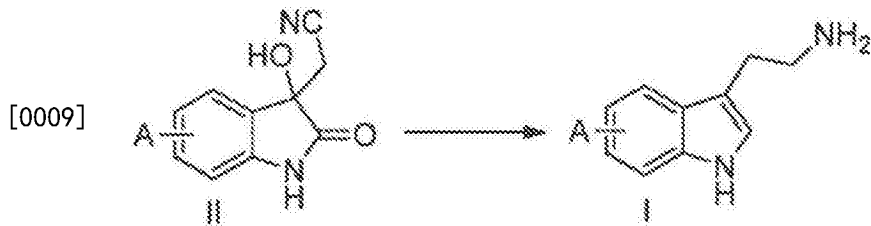
[0005] 专利申请W02011076212A2公开了定向于6-氟色胺——用于合成Lu-AE-58054 (Idalopirdine, 所述申请中的式I化合物)的关键片段——的合成路线,所述6-氟色胺是有效的和选择性的5-HT₆受体拮抗剂。整个合成方案在下面示出。此合成的主要缺点显然是使用用于形成中间体氰甲基-6-氟吲哚的氰化物盐。此外,此合成方法还需要供给6-氟吲哚作为关键起始材料。



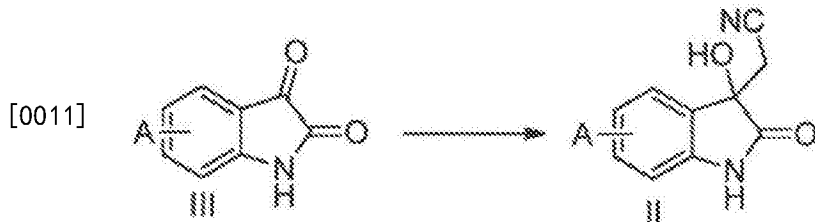
[0007] 因此,存在改进制备色胺衍生物的工艺的需求,从更简单的和可得到的材料开始并使用安全的化学试剂。

发明内容

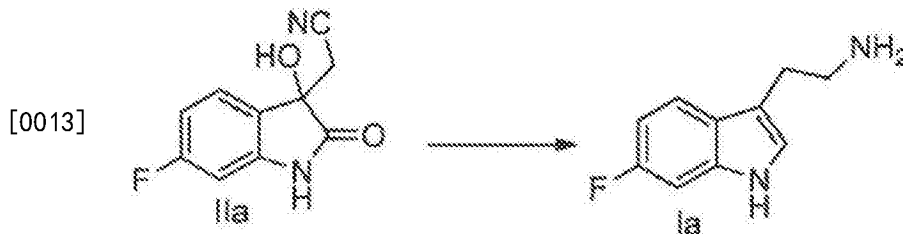
[0008] 本发明的目的是提供用于从式II化合物制备式I化合物或其盐的工艺。



[0010] 本发明的进一步目的是提供用于制备如上所述的式I化合物或其盐的工艺,所述工艺进一步包括将式III化合物转化为式II化合物。



[0012] 本发明的另一个目的是提供用于从式IIa化合物制备式Ia化合物的工艺。



[0014] 本发明的又一个目的是利用式II化合物以制备有机化合物。

[0015] 定义

[0016] 术语“烷基”意为为式 C_mH_{2m+1} 的单价直链或支链基团或式 C_mH_{2m-1} 的环状基团,其中m是碳原子的数目。优选的烷基基团为 C_{1-20} 烷基基团,更优选为 C_{1-10} 烷基基团,更优选为 C_{1-8} 烷基基团。特别优选的烷基基团包括,例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基。

[0017] 术语“卤代烷基”指代在烷基链的一个或多个位置中取代有一个或多个卤素原子的烷基基团。

[0018] 术语“烯基”意为含有一个或多个碳-碳双键和至少2个碳原子的单价直链或支链部分。这些部分符合式 $C_mH_{(2m-1)}$,其中m是存在的碳原子的数目。优选的烯基基团为 C_{2-20} 烯基基团,还更优选为 C_{2-10} 烯基基团,还更优选为 C_{2-10} ,还更优选为 C_{2-8} 烯基基团。

[0019] 术语“炔基”意为含有一个或多个碳-碳三键和至少2个碳原子的单价直链或支链部分。这些部分符合式 $C_mH_{(2m-3)}$,其中m是存在的碳原子的数目。优选的炔基基团为 C_{2-20} 炔基基团,还更优选为 C_{2-10} 炔基基团,还更优选为 C_{2-10} 炔基,还更优选为 C_{2-8} 炔基基团。

[0020] 术语“芳基”指代由一个或多个环形成的 C_6-18 环状芳族基团,其可以任选地取代有一个或多个取代基。优选地,芳族环为 C_6-10 环体系。典型的实例包括苯基、萘基和蒽基。

[0021] 术语“杂芳基”指代如上限定的环状芳族基团,其中一个或多个碳原子已被一个或多个选自氮、硫或氧的杂原子替代,所述杂原子可以任选地取代有一个或多个取代基。优选地,芳族杂环为吡啶、吡咯、咪唑、呋喃、噻吩、苯并[b]噻吩、吡嗪、吡啶、嘧啶、哒嗪。

[0022] 术语“取代基”指代:

[0023] 烷基,其任选地取代有烷氧基或羟基;

- [0024] 环烷基；
- [0025] 芳基，其任选地取代有羟基、烷基、烷氧基、卤素、苄氧基、羧基、烷氧羰基、酰氨基、N-烷基酰氨基、磺酰氨基(sulfonylamido)、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基；
- [0026] 杂芳基；
- [0027] 杂环基；
- [0028] 烯基；
- [0029] 炔基；
- [0030] 卤原子；
- [0031] 羟基基团；
- [0032] 烷氧基或芳氧基基团；
- [0033] 烷氧基或芳氧基羰基基团；
- [0034] 巯基基团；
- [0035] 硫醚基团；
- [0036] 硫代酸酯基团；
- [0037] 醛基团；
- [0038] 芳基或烷基羰基基团；
- [0039] 羧基基团；
- [0040] 用烷基或芳基基团酯化的羧基基团；
- [0041] 酰胺基团；
- [0042] 胺基团；
- [0043] 腈基团；
- [0044] 烷基或芳基磺酰基；
- [0045] 酰氨基磺酰基(amidosulphonyl)；
- [0046] 优选的取代基为
- [0047] 烷基，其任选地取代有烷氧基、羟基；
- [0048] 环烷基；
- [0049] 芳基；
- [0050] 杂芳基；
- [0051] 烷基芳基或烷基杂芳基；
- [0052] 卤原子；
- [0053] 羟基基团；
- [0054] 烷氧基或芳氧基基团；
- [0055] 烷氧基或芳氧基羰基基团；
- [0056] 芳基或烷基羰基基团；
- [0057] 羧基基团；
- [0058] 用烷基或芳基基团酯化的羧基基团；
- [0059] 酰胺基团；
- [0060] 胺基团；
- [0061] 术语“还原剂”意为能够在化合物中引起还原的试剂。在有机化合物的情况中，还

原可以定义为其中碳原子的氧化状态被还原,或换句话说,导致碳原子净得电子的反应。在还原反应的过程中,可以还原多于一个碳原子或官能团。在一个步骤中可以使用多于一种还原剂。

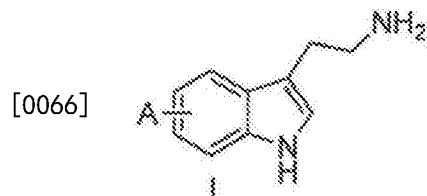
[0062] 本文制备化合物的可接受的盐包括其合适的酸加成盐。合适的药用盐的综述可以在Berge et al., J.Pharm.Sci., 66, 1, 19 (1977) 中找到。盐是由,例如,下列酸形成的:强酸如无机酸,例如硫酸、磷酸或氢卤酸;强有机羧酸,如未取代或取代的(例如,被卤素取代) 1至4个碳原子的烷羧酸,如乙酸和三氟乙酸;饱和或不饱和的二羧酸,例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苯二甲酸或对苯二甲酸(tetraphthalic);羟基羧酸,例如抗坏血酸、乙醇酸(glycolic)、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸;氨基酸,例如天冬氨酸或谷氨酸;苯甲酸;或有机磺酸,如被取代或未被取代(例如,被卤素取代)的(C1-4)-烷基-或芳基-磺酸如甲烷-或对甲苯磺酸。

[0063] 在描述本发明的上下文中使用的术语“一个(a)”和“一种(an)”以及“该(所述, the)”和类似的指示物应被解释为涵盖单数和复数两者,除非本文另有指示或与上下文明显矛盾。例如,除非另有说明,短语“该化合物”被理解为指代本发明的各种化合物或特别描述的方面。除非另有说明,本文提供的所有精确值代表相应的近似值(例如,关于特别因素或测量提供的所有精确的示例性值可以认为也提供了相应的近似的测量,在适当的情况下通过“约”修饰)。本发明使用关于一个或多个要素的术语如“包含”、“具有”、“包括”或“含有”的任何方面或方面的本文描述旨在为“由该具体一个或多个要素组成”、“基本上由该具体一个或多个要素组成”或“大体上包含”该具体一个或多个要素的本发明的类似的方面或方面提供支持,除非另有规定或与上下文明显矛盾(例如,本文描述为包含具体要素的组合物应理解为也描述了由该要素组成的组合物,除非另有规定或与上下文明显矛盾)。

具体实施方式

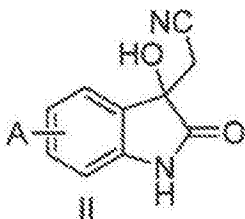
[0064] 本发明提供用于制备式I化合物或其盐的改进工艺。本发明的工艺提供使用更简单的起始材料(即取代的苯衍生物)的优点。式I化合物是在从起始材料的四个步骤内可得到的。反应采用简单的且安全(最重要)的试剂,具体地避免使用具有不言自明的缺点的氰化物化合物。

[0065] 因此,本发明的目的是提供用于制备式I化合物或其盐的工艺,其中苯环可以被一个或多个取代基取代,



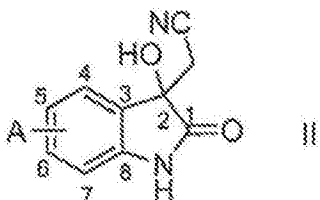
[0067] 所述工艺包含在还原剂的存在下将式II化合物转化为式I化合物或其盐,其中苯环可以被一个或多个取代基取代。

[0068]



[0069] 将式II化合物转化为式I化合物包括还原多于一个官能团。通过破坏与氧原子的双键并生成与另一个碳原子的双键来还原碳-1。通过破坏与氧原子的单键并生成与另一个碳原子的双键还原碳-2。将腈基还原为相应的亚甲基胺基团。

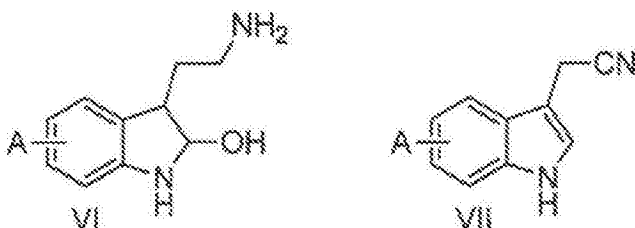
[0070]



[0071] 由于多个官能团需要被还原以生成式I化合物,因此可以使用各种还原剂。还可以期望的是,组合两种或更多种试剂以原位生成还原剂,或组合它们的性质。另外,可以选择各种反应条件,如反应时间、溶剂、温度、当量、设备、起始纯度和原料以及有无空气。技术人员熟知的所有那些因素允许控制还原,这可以导致形成如以上概述的各种氧化状态的中间体或形成式I化合物。那些中间体被本发明的工艺包括并且形成其范围的一部分。那些中间体的分离是任选的。

[0072] 式VI和式VII化合物是如上所述的中间体并且将进一步详细讨论。

[0073]



[0074] 用于若干类型的还原反应的还原剂在本领域熟知的教科书中公开,如March's Advanced Organic Chemistry, M.B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, ISBN 13:978-0-471-72091-1。化合物还原领域中的较新的发现涉及科学文献中描述的受阻路易斯酸碱对 (FLP, frustrated Lewis pair) 还原。代表性实例为:a) Curr. Chem. 2013, 332, D.W. Stephan, G. Erker; b) Org. Proc. Res. Dev. 2014, 18, 385, L. J. Hounjet, D.W. Stephan; c) J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 10018, D.W. Stephan和其中引用的参考文献。代表性FLP试剂为 $p\text{-}(\text{Mes}_2\text{P})\text{C}_6\text{F}_4[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]$ 、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 、 $\text{Mes}_2\text{PC}_2\text{H}_4\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 、 $\text{C}_{10}\text{H}_6(\text{PPh}_2)_2/\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 。

[0075] 优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼 (boran halides) 的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、金属阳离子、金属汞齐、胂、硅烷、硅氧烷、亚硫酸氢盐、连二亚硫酸盐、磺酸盐、膦化物、亚磷酸盐、次磷酸盐 (hypophosphites)、亚磷酸、碳、一氧化碳、草酸、甲酸、抗坏血酸、FLP试剂、氢以及其混合物。

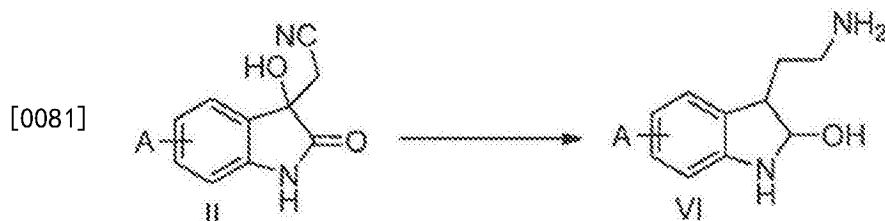
[0076] 更优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、FLP试剂、氢以及其混合物。

[0077] 将式II化合物转化为式I化合物可以在有机溶剂或其混合物中进行。优选的有机溶剂为无质子极性有机溶剂。

[0078] 反应的温度可以为从0℃至溶剂的沸点。优选的温度为从0℃至160℃。

[0079] 本发明的进一步目的是提供以上工艺的中间体化合物。

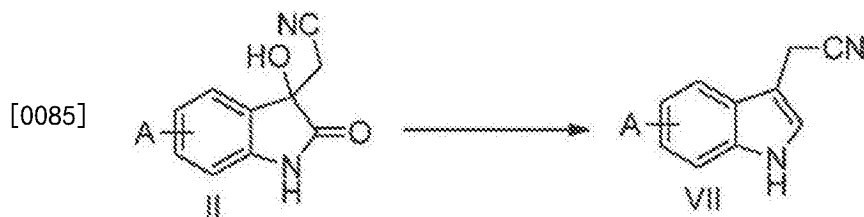
[0080] 本发明的进一步目的是提供用于制备式VI化合物的工艺,所述工艺包括在还原剂的存在下将式II化合物转化为式VI化合物。关于上述的三个官能团,所述还原剂应该能够部分还原式II化合物。相应地,腈碳被还原为各自的胺,碳-2通过消除羟基基团还原以及碳-1部分地从羰基还原为醇。



[0082] 如上已经公开的,多于一种还原剂可用于引起此转化。另外,如上公开的反应条件的作用以相同的方式控制此还原。

[0083] 优选的还原剂为硼烷、硼氢化物、金属氢化物以及其混合物。

[0084] 本发明的另一个目的是提供用于制备式VII化合物的工艺,所述工艺包括在还原剂的存在下将式II化合物转化为式VII化合物。所述还原剂应该能够仅还原如上所述的式II化合物的三个官能团中的两个。相应地,通过破坏与氧原子的双键并且与碳-2生成双键来还原碳-1,所述碳-2同时通过消除羟基基团进行还原。腈部分保持完整。



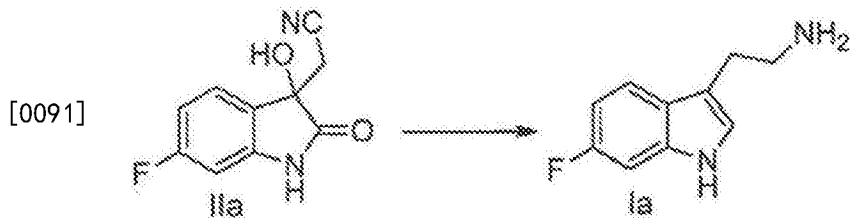
[0086] 如上已经公开的,多于一种还原剂可以用于引起此转化。另外,以上公开的反应条件的作用以相同的方式控制此还原。

[0087] 优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、金属阳离子、金属汞齐、胂、硅烷、硅氧烷、亚硫酸氢盐、连二亚硫酸盐、磺酸盐、膦化物、亚磷酸盐、次磷酸盐、亚磷酸、碳、一氧化碳、草酸、甲酸、抗坏血酸、FLP试剂、氢以及其混合物。

[0088] 更优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、FLP试剂、氢以及其混合物。

[0089] 本发明的另一个目的是利用式II化合物以制备化合物I、VI和VII。在优选实施方式中,取代基A为在二环核心6位的氟原子,以及式I、VI和VII化合物分别为式Ia、VIa和VIIa化合物。

[0090] 在本发明的优选实施方式中,提供了用于制备式Ia化合物或其盐的工艺,所述工艺包括在还原剂的存在下将式IIa化合物转化为式Ia化合物。用于此转化的还原剂应该能够还原如上陈述的所有官能团,即碳-1、碳-2和腈基团。这可能需要多于一种还原剂和如上讨论的各种条件。



[0092] 优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、金属阳离子、金属汞齐、胂、硅烷、硅氧烷、亚硫酸氢盐、连二亚硫酸盐、磺酸盐、膦化物、亚磷酸盐、次磷酸盐、亚磷酸、碳、一氧化碳、草酸、甲酸、抗坏血酸、FLP试剂、氢及其混合物。

[0093] 更优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、FLP试剂、氢及其混合物。

[0094] 将式IIa化合物转化为式Ia化合物可以在有机溶剂或其混合物中进行。优选的有机溶剂为无质子极性有机溶剂。

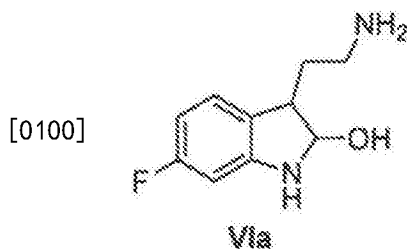
[0095] 反应的温度可以为从0℃至溶剂的沸点。优选的温度为从0℃至160℃。

[0096] 将式IIa化合物转化为式Ia化合物可以涉及如上所述的多种中间体。

[0097] 本发明的进一步目的是提供所述中间体化合物和其制备工艺。

[0098] 本发明的进一步目的是提供用于制备式VIa化合物的工艺，所述工艺包括在如上所述的还原剂的存在下将式IIa化合物转化为式VIa化合物。

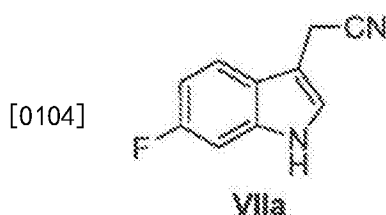
[0099] 优选的还原剂为硼烷、硼氢化物、金属氢化物及其混合物。更优选的还原剂为金属氢化物。甚至更优选的还原剂为双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠。



[0101] 本发明的另一个目的是提供用于制备式VIIa化合物的工艺，所述工艺包括在如上所述的还原剂的存在下将式IIa化合物转化为式VIIa化合物。

[0102] 优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、金属阳离子、金属汞齐、胂、硅烷、硅氧烷、亚硫酸氢盐、连二亚硫酸盐、磺酸盐、膦化物、亚磷酸盐、次磷酸盐、亚磷酸、碳、一氧化碳、草酸、甲酸、抗坏血酸、FLP试剂、氢及其混合物。

[0103] 更优选的还原剂为硼烷、硼氢化物和卤化硼的混合物、硼氢化物、金属氢化物、金属催化剂、FLP试剂、氢和其混合物。



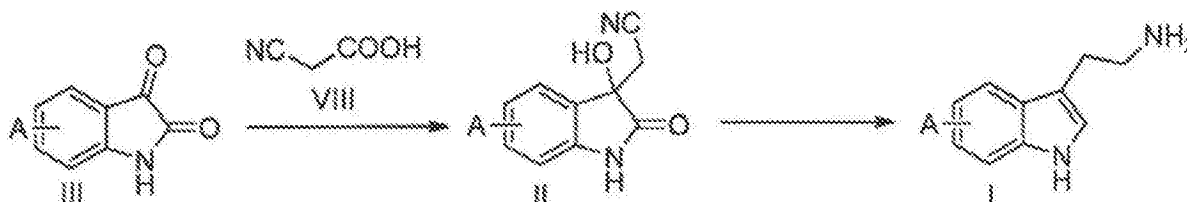
[0105] 在本发明的优选实施方式中，提供用于制备式Ia化合物或其盐的工艺，所述工艺

包括在还原剂的存在下将式IIa化合物转化为式Ia化合物,其特征在于首先将式IIa化合物转化为式VIIa化合物,并且然后将式VIIa化合物转化为式Ia化合物。式VIIa的中间体化合物可以任选地分离。

[0106] 在本发明的优选实施方式中,上述工艺在不分离式VIIa化合物的情况下进行。

[0107] 本发明的进一步目的是提供用于制备如上限定的式I化合物或其盐的工艺,所述工艺进一步包括式III化合物与氰基乙酸(VIII)的反应,以提供如上限定的式II化合物,其中苯环可以被一个或多个取代基取代。

[0108]

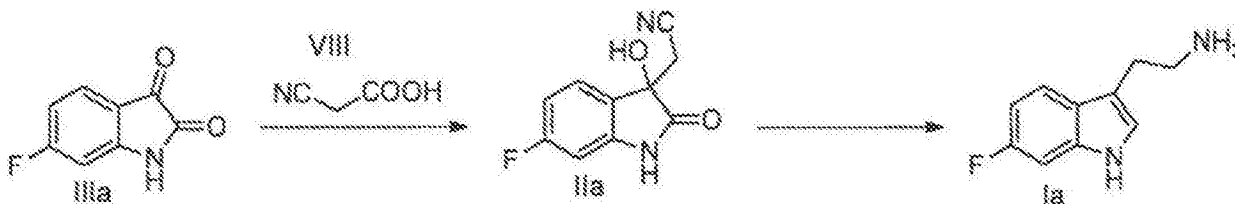


[0109] 式III化合物与氰基乙酸的反应可以在有机溶剂或其混合物中进行。优选的有机溶剂为极性有机溶剂。更优选的有机溶剂为无质子极性有机溶剂。

[0110] 反应的温度可以为从20℃至溶剂的沸点。优选的温度为从20℃至160℃。

[0111] 在本发明的优选实施方式中,式I化合物为式Ia化合物,式II化合物为式IIa化合物,以及式III化合物为式IIIa化合物。

[0112]



[0113] 本发明的进一步目的是提供用于从如上所述的式II化合物制备式VI化合物的工艺,所述工艺进一步包括如上限定的式III化合物与氰基乙酸(VIII)的反应,以提供如上所述的式II化合物。

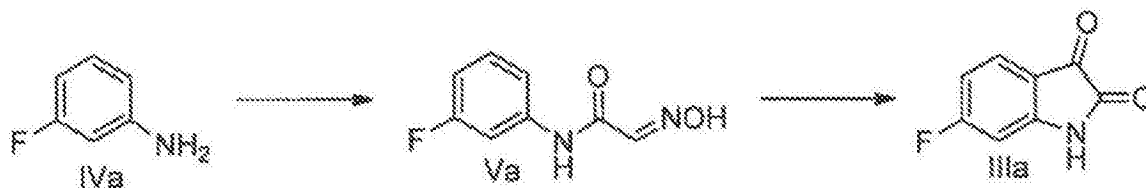
[0114] 在本发明的优选实施方式中,式III化合物为式IIIa化合物,式II化合物为式IIa化合物,以及式VI化合物为式VIa化合物。

[0115] 本发明的进一步目的是提供用于从如上所述的式II化合物制备式VII化合物的工艺,所述工艺进一步包括如上限定的式III化合物与氰基乙酸(VIII)的反应,以提供如上所述的式II化合物。

[0116] 在本发明的优选实施方式中,式III化合物为式IIIa化合物,式II化合物为式IIa化合物,以及式VII化合物为式VIIa化合物。

[0117] 本发明的另一个目的是提供用于制备如上限定的式Ia化合物或其盐的工艺,所述工艺进一步包括通过与水合氯醛和羟胺反应将式IVa化合物转化为式Va化合物,以及通过在酸存在下使式Va化合物环化将式Va转化为式IIIa化合物。

[0118]



[0119] 将式IVa化合物转化为式Va化合物可以在极性溶剂或水中进行。

[0120] 将式Va化合物转化为式IIIa化合物可以在涉及Brønsted-Lowry酸的酸性条件下进行。非限制性实例为氢卤酸、硫酸、乙酸或类似酸。该步骤还可以在路易斯酸的情况下进行。优选为Brønsted-Lowry酸。

[0121] 本发明的又一个目的是提供式II化合物。

[0122] 在本发明的优选实施方式中,式II化合物为式IIa化合物。

[0123] 根据现有技术,如上限定的式I化合物(色胺)和其盐可用于制备有机化合物。优选的有机化合物为药用有机化合物。更优选的有机化合物为含有吲哚的化合物。

[0124] 含有吲哚的化合物和其性质在N.K.Kaushik,N,Kaushik,P.Attri,N,Kumar,C.H.Kim,A.K.Verma和E,H.Choi的综述“吲哚的生物学重要性(Biomedical importance of indoles)”,Molecules,2013,18,6620中讨论。

[0125] 式I化合物(色胺)在制备含有吲哚的化合物中的应用包括制备多环化合物,该多环化合物包含与另一个环耦合的吲哚的二环核心,所述多环化合物可以是单环或多环的。来自本领域的实例可以在以下找到:

[0126] -“通过色胺的直接氨基环化合成裸氨基-吡咯并二氢吲哚(Synthesis of naked amino-pyrroloindoline via direct aminocyclization of tryptamine)”,Org.Biom.Chem.2015,13,5381,Z.Shen,Z.Xia,H,Zhao,J.Hu,X.Wan,Y.Lai,C,Zhu,W,Xie;

[0127] -“通过吲哚衍生物与碳正离子的级联脱芳构化合成吡咯并二氢吲哚和呋喃并二氢吲哚(Synthesis of pyrroloindolines and furoindolines via cascade dearomatization of indole derivatives with carbenium ion)”,Chem.Comm.2015,51,5971,C,Liu,Q.Yin,L.-X.Dai,S.-L.You;

[0128] -“通过Michael/Friedel-Crafts型级联的不对称脱芳构化以构建多环螺二氢吲哚(Asymmetric Dearomatization of Indoles through a Michael/Friedel-Crafts-Type Cascade To Construct Polycyclic Spiroindolines)”Angew.Chem.Int.Ed.2015,54,4032,X.Zhao,X.Liu,H.Mei,J.Guo,L.Lin,X.Feng;

[0129] -“使用流电化学作为使能技术的Nazlinine和吲哚生物碱小文库的方便制备(Expedient Preparation of Nazlinine and a Small Library of Indole Alkaloids Using Flow Electrochemistry as an Enabling Technology)”,Organic Letters 2014,16(17),4618,M.A.Kabeshov,B.Musio,P.R.D.Murray,D.L.Browne,S.V.Ley;

[0130] -“铑(I)催化的氮连接的吲哚和亚烷基环丙烷的环异构化:方便地获得多环吲哚衍生物(Rhodium(I)-Catalyzed Cycloisomerization of Nitrogen-Tethered Indoles and Alkylidenecyclopropanes: Convenient Access to Polycyclic Indole Derivatives)”Chem.Eur.J.2013,19,13668,D.-H.Zhang,X.-Y.Tang,Y.Wei,M.Shi;

[0131] -“金(I)催化的级联方法用于合成作为 $\alpha 1$ -肾上腺素受体拮抗剂的色胺基多环特

异性支架 (Gold(I)-Catalyzed Cascade Approach for the Synthesis of Tryptamine-Based Polycyclic Privileged Scaffolds as α 1-Adrenergic Receptor Antagonists)”, *Journal of Organic Chemistry*, 2013, 78, 10802, Z. Li, J. Li, N. Yang, Y. Chen, Y. Zhou, X. Ji, L. Zhang, J. Wang, X. Xie, H. Liu;

[0132] - “金和BINOL-磷催化的对映选择性氢胺化/N-磺酰基亚胺离子环化级联 (Gold and BINOL-Phosphoric Catalyzed Enantioselective Hydroamination/N-Sulfonyliminium Cyclization Cascade)” *Organic Letters*, 2013, 15, 4330, A. W. Gregory, P. Jakubec, P. Turner, D. J. Dixon;

[0133] - “色氨衍生的尿素的对映选择性 Michael 加成/亚胺离子环化级联 (Enantioselective Michael Addition/Iminium Ion Cyclization Cascades of Tryptamine-Derived Ureas)” *Organic Letters*, 2013, 15, 2946, I. Aillaud, D. M. Barber, A. L. Thompson, D. J. Dixon;

[0134] - “通过金催化启动的级联工艺获得富含电子的芳烃稠合的六氢喹啉酮 (Access to Electron-Rich Arene-Fused Hexahydroquinolizinones through a Gold-Catalysis-Initiated Cascade Process)” *Angewandte Chemie International Edition* 2012, 51 (29), 7301, L. Liu, L. Zhang;

[0135] - “在无溶剂和无催化剂的微波辅助的 Pictet-Spengler 缩合下外消旋和非对映选择性构建吲哚生物碱 (Racemic and diastereoselective construction of indole alkaloids under solvent- and catalyst-free microwave-assisted Pictet-Spengler condensation)” *Green Chemistry* 2012, 14, 909, M. Jida, O.-M. Soueidan, B. Deprez, G. Laconde, R. Deprez-Poulain;

[0136] - “对映选择性 Brønsted 酸催化的 N-酰基亚胺环化级联 (Enantioselective Brønsted Acid-Catalyzed N-Acyliminium Cyclization Cascades)” *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 10796, M. E. Muratore, C. A. Holloway, A. W. Pilling, R. I. Storer, G. Trevitt, D. J. Dixon;

[0137] - “羟基内酰胺的对映选择性 Pictet-Spengler 型环化: 通过阳离子结合的氢键供体催化 (Enantioselective Pictet-Spengler-Type Cyclizations of Hydroxy-lactams: H-Bond Donor Catalysis by Anion Binding)” *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 13404, I. T. Raheem, P. S. Thiara, E. A. Peterson, E. N. Jacobsen;

[0138] - “螺环环己烷衍生物 (Spirocyclic cyclohexane derivatives)”, W02004043967;

[0139] - “作为药剂的氮杂卓并吲哚衍生物 (Azepinoindole derivatives as pharmaceutical agents)”, W02005056554;

[0140] - “苯乙酰胺衍生物及其杂环类似物 (Phenethylamide derivatives and their heterocyclic analogues)”, W02010044054;

[0141] - “抗肿瘤类似物 (Antitumoral analogs)”, W02003014127;

[0142] - “具有 ikb 激酶抑制活性的取代的 β -咔啉 (Substituted beta-carbolines with ikb-kinase inhibiting activity)”, W02001068648;

[0143] - “用以治疗炎症疾病的 β -咔啉 (Beta-carbolines useful for treating

inflammatory disease)”,W02004092167,W02005111037,

[0144] 式I化合物(色胺)在制备含有吲哚的化合物中的进一步应用包括利用色胺本身作为结构单元或对其核心进行小的改性。

[0145] 例如,根据W02002078693,利用式Ia化合物以合成Lu-AE-58054——其为有效的和选择性的5-HT₆受体拮抗剂。来自现有技术为进一步实例为:

[0146] -“一种新系列的GluN2C-选择性增效剂的设计、合成和构效关系(Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationship of a Novel Series of GluN2C-Selective Potentiators)”,J. Med. Chem. 2014, 57, 2334, S. S. Zimmerman, A. hatri, E. C. Gamier-Amblard, P. Mullasseril, N, L, Kurtkaya, S. Gyoneva, K. B. Hansen, S. F. Traynelis, D. C. Liotta;

[0147] -“新的褪黑激素-N,N-二苄基(N-甲基)胺杂合体:具有抗氧化、胆碱能和神经保护性质的有效神经发生剂——作为用于阿尔茨海默病的创新的药物(New Melatonin-N,N-Dibenzyl(N-methyl)amine Hybrids: Potent Neurogenic Agents with Antioxidant, Cholinergic, and Neuroprotective Properties as Innovative Drugs for Alzheimer's Disease)”J. Med. Chem. 2014, 57, 3773, B. Lopez-Iglesias, C. Perez, J. A. Morales-Garcia, S. Alonso-Gil, A. Perez-Castillo, A. Romero, M. G. Lopez, M. Villarroya, S. Conde, M, I. Rodriguez-Franco;

[0148] -“用于治疗神经变性的疾病的吲哚酰胺衍生物和相关化合物(Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases)”,W02010142081;

[0149] -“作为5-HT₆拮抗剂的色胺磺酰胺(Tryptamine sulfonamides as 5-HT₆ antagonists)”,W02009073118;

[0150] -“作为ALK-5抑制剂的嘧啶衍生物(Pyrimidine derivatives as ALK-5 inhibitors)”,W02008006583;

[0151] -“含哌啶的化合物及其应用(Piperidine-containing compounds and use thereof)”,W02010080864;

[0152] -“吡嗪酮凝血酶抑制剂(Pyrazinone thrombin inhibitors)”,W09740024;

[0153] -“新的取代的色胺、苄烷基胺及相关化合物(Novel substituted tryptamines, phenalkylamines and related compounds)”,W09526723。

[0154] 因此,本发明的另一个目的是,利用如上限定的式I和式II化合物(根据本发明进行制备)以制备有机化合物。

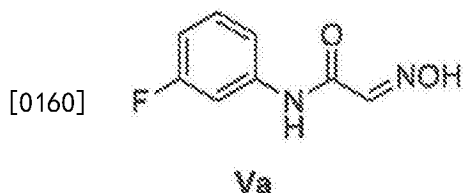
[0155] 本发明的又一个目的是,利用如上限定的式II化合物作为有机化合物合成中的中间体。其有用性源于提供获得式I化合物或其盐的性质。式II化合物优选为式IIa化合物。有机化合物可以优选为药用有机化合物。甚至更优选地,有机化合物可以为含有吲哚的化合物。还更优选地,含有吲哚的化合物为Idalopirdine。

[0156] 本发明的进一步目的是用于制备有机化合物的工艺,所述工艺包括在还原剂的存在下将式II化合物转化为式I化合物,并进一步将式I化合物转化为有机化合物的步骤。式II化合物优选为式IIa化合物。有机化合物可以优选为药用有机化合物。甚至更优选地,有机化合物可以为含有吲哚的化合物。还更优选地,含有吲哚的化合物为Idalopirdine。

[0157] 实施例

[0158] 除非另有注明,用于实施例的材料可从容易可商购来源获得,或者通过本领域技术人员熟知的标准方法合成。

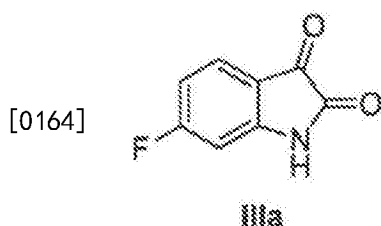
[0159] 实施例1:式Va化合物的制备



[0161] 在RB瓶中,在25-30℃下,将6.0克的3-氟苯胺(IVa)(0.054摩尔)装入375ml的软化水(D.M.water)。向上述溶液添加10.74克水合氯醛(0.065摩尔)、13.68克盐酸羟胺(0.197摩尔)和61.38克硫酸钠(0.432摩尔)。将反应物料加温到50℃并搅拌约5个小时。使反应物料缓慢冷却(25-30℃)。在环境温度下继续搅拌过夜。在25-30℃下,在搅拌下,向反应混合物添加18.6ml氯化氢(2N),并搅拌约30分钟。通过布氏漏斗滤出沉淀的固体并用24ml冷的软化水喷洗滤饼。取下湿饼并在38-40℃的真空下旋转干燥60分钟,以提供8.628克的粗制式Va化合物。

[0162] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 12.2(s,1H),10.4(s,1H),7.7(m,1H),7.6(s,1H),7.5(m,1H),7.4(dd, $J_1=15.1\text{Hz}$, $J_2=8.1\text{Hz}$,1H),6.9(td, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$,1H)。 ^{13}C NMR(75MHz,DMSO-d₆) 162.0,160.6,143.9,140.2,130.4,115.6,110.3,106.6。

[0163] 实施例2:式IIIa化合物的制备

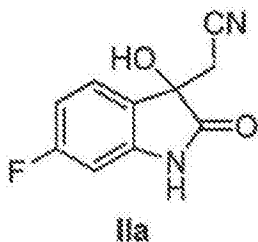


[0165] 在RB瓶中,在搅拌下装载30ml硫酸并加温至70℃。一份一份地加入式Va化合物的粗制湿饼(8.628克)并在80-90℃下继续搅拌。当反应完成时,使反应物料冷却至25-30℃。在RB瓶中,装载282ml软化水和冰以及180ml乙酸乙酯并剧烈搅拌。将反应混合物加入RB瓶。使反应混合物加温至25-30℃并进一步搅拌约10分钟。收集有机层。用180ml乙酸乙酯(每次)提取水层两次。结合有机层,经硫酸钠干燥,滤出并蒸发溶剂直到完全干燥,以提供6.914克的粗制式IIIa化合物。

[0166] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d₆) 11.2(br,1H) 7.6(dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=5.8\text{Hz}$,1H),6.9(ddd, $J_1=10.4\text{Hz}$, $J_2=8.5\text{Hz}$, $J_3=2.2\text{Hz}$,1H),6.7(dd, $J_1=9.2\text{Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$,1H)。 ^{13}C NMR(75MHz,DMSO-d₆) 182.3,168.0,159.7,153.3,127.8,114.7,109.6,100.2。

[0167] 实施例3:式IIa化合物的制备

[0168]

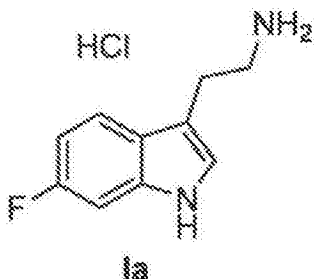


[0169] 在RB瓶中,在25-30℃下,搅拌地装载3.36克粗制式IIIa化合物(0.0203摩尔)并溶解于33.6mL四氢呋喃中。向澄清溶液添加1.902克氰基乙酸(0.0224摩尔)和2.7mL三乙胺(0.0194摩尔)。加温反应物料以回流并继续搅拌过夜。当反应完成时,使反应物料冷却(25-30℃)。浓缩溶剂直到完全干燥。向油性残余物添加168mL软化水并用336mL乙酸乙酯(每次)提取三次。结合有机层,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发溶剂直到完全干燥,以提供4.116克的粗制式IIa化合物。

[0170] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 7.47 (dd, $J_1=8.2\text{Hz}$, $J_2=5.6\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.7 (dd, $J_1=9.2\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.09-2.94 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (75MHz, DMSO-d₆) 177.4, 163.6, 143.9, 143.8, 126.2, 117.4, 108.5, 98.7, 72.0, 26.4。

[0171] 实施例4:作为盐酸盐的式Ia化合物的制备

[0172]



[0173] 在RB瓶中,在氩气氛围下装载0.2克的式IIa化合物(0.00097摩尔)并在25-30℃下用5ml干燥四氢呋喃稀释。向澄清溶液添加1.2ml硼烷二甲基硫醚(2M, THF中)(0.0024摩尔)并在环境温度(25-30℃)下继续搅拌。当起始材料消耗时,在25-30℃下向反应物料添加0.085克硼氢化钠(0.0023摩尔)。当中间体化合物消耗时,向反应物料添加10ml氢氧化钠(10%)并剧烈搅拌。收集有机层并浓缩至干燥。用5ml二氯甲烷稀释并添加5ml氯化氢(6N)。提取并收集水层。在减压下蒸馏出溶剂直到完全干燥,以提供0.067克作为盐酸盐的式Ia化合物的浅黄色固体。

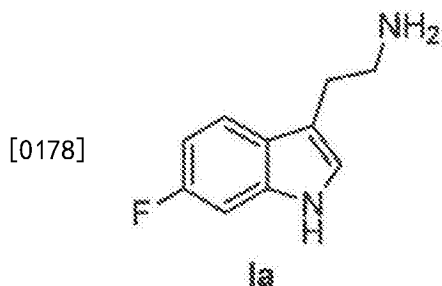
[0174] ^1H NMR (300MHz, CD₃OD) 7.56 (dd, $J_1=8.6\text{Hz}$, $J_2=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (dd, $J_1=10.0\text{Hz}$, $J_2=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (td, $J_1=9.7\text{Hz}$, $J_2=2.3\text{Hz}$, 1H), 3.3 (s, 2H), 3.25 (tr, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.15 (tr, $J=7.3\text{Hz}$, 2H)。 ^{13}C NMR (75MHz, CD₃OD) 159.0, 136.9, 123.5, 123.4, 118.5, 109.2, 107.1, 97.0, 39.9, 23.0。

[0175] 实施例5:作为盐酸盐的式Ia化合物的制备

[0176] 在RB瓶中,在氩气氛围下装载0.5克的式IIa化合物(0.00243摩尔)并在25-30℃下用15ml干燥四氢呋喃稀释。向澄清溶液添加4.2ml硼烷二甲基硫醚(2M, THF中)(0.0084摩尔)并在环境温度(25-30℃)下继续搅拌。当起始材料消耗时,在25-30℃下向反应物料添加0.23克的硼氢化钠(0.0061摩尔)。当中间体化合物消耗时,冷却反应物料(0-5℃)并添加42ml氢氧化钠(10%)并剧烈搅拌。收集有机层并使用1.2ml氯化氢(2M, 乙醚中)(0.0243摩尔)酸化。在减压下蒸馏出溶剂直到完全干燥。向残余物添加20ml二氯甲烷。通过布氏漏斗

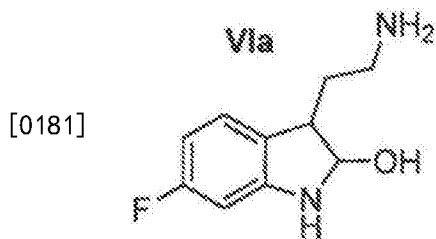
过滤。分离0.5克的作为盐酸盐的式Ia化合物的泛黄 (off-yellow) 固体。

[0177] 实施例6:式Ia化合物的制备



[0179] 在RB瓶中,装载20ml 1,2-二甲氧基乙烷,并且然后添加0.64克硼氢化钠(0.0169摩尔)。冷却悬浮物料至(0-5°C)并添加1.0克的式IIa化合物和4.4ml三氟化硼乙醚(0.0347摩尔)。使反应物料加温至室温并继续搅拌直到反应完成。冷却反应混合物(0-5°C)并用50ml甲醇淬灭。使加温并浓缩溶剂直到完全干燥。向悬浮物料添加50ml乙酸乙酯和25ml饱和碳酸氢钠。用50ml乙酸乙酯再次提取水层。结合有机层,经硫酸钠干燥并浓缩直到干燥,以提供1.3克的作为游离碱的粗制式Ia化合物。

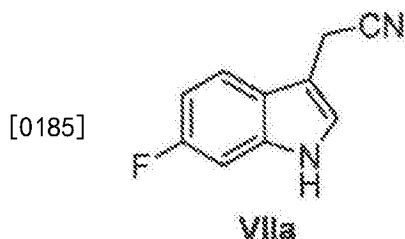
[0180] 实施例7:式VIa化合物的制备



[0182] 在RB瓶中,装载0.1克的化合物IIa(0.485毫摩尔)并用2ml四氢呋喃稀释(25-30°C)。向澄清溶液添加0.42ml双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(红铝)(0.00145摩尔)。当反应完成时,向反应混合物添加5ml软化水和10ml乙酸乙酯。收集有机层。用10ml乙酸乙酯提取水层。结合有机层并用5ml软化水提取。收集有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩直到干燥,以提供0.124克的粗制红色油状物。使用柱层析纯化上述油状物以分离0.054克的浅黄色油状物(式VIa化合物)。

[0183] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 7.03 (dd, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=6.2\text{Hz}$, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.7 (s, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.94 (m, 3H)。

[0184] 实施例8:式VIIa化合物的制备



[0186] 在RB瓶中,在25-30°C下,搅拌地装载0.1克的粗制式IIa化合物(0.485毫摩尔)并溶解在2ml四氢呋喃中。向澄清溶液添加0.55ml硼烷二甲基硫醚(2M, THF中)(0.0023摩尔)。当反应完成时,添加5ml乙酸乙酯和5ml氯化氢(1N)并搅拌。收集有机层,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发溶剂直到完全干燥,以提供0.1克的粗制式VIIa化合物。用柱层析纯化,提供0.74

克的所述化合物。

[0187] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 8.17 (br, 1H), 7.50 (dd, $J_1=8.6\text{Hz}$, $J_2=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (tr, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 2H)。

[0188] 实施例9: 式VIIa化合物的制备

[0189] 在RB瓶中, 在氩气氛围下, 在25-30°C下, 装载0.1克的式IIa化合物(0.485毫摩尔)并溶解在2ml干燥四氢呋喃中。向澄清溶液添加0.055克硼氢化钠(1.455毫摩尔)并继续搅拌。向反应物料滴加0.3ml三氟化硼乙醚(1.11毫摩尔)并在环境温度下继续搅拌。薄层层析分析显示起始材料的消耗和式VIIa化合物的形成。

[0190] 实施例10: 式VIIa化合物的制备

[0191] 在RB瓶中, 在氩气氛围下, 在25-30°C下, 装载1.4克的粗制式IIa化合物并溶解在20ml干燥四氢呋喃中。向澄清溶液滴加6.1ml硼烷二甲基硫醚(2M, THF中)(12.12毫摩尔)并在环境温度下继续搅拌。向反应物料添加0.46克的硼氢化钠(12.12毫摩尔)并继续搅拌。薄层层析分析显示起始材料的消耗和式VIIa化合物的形成。