



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101838232 A

(43) 申请公布日 2010.09.22

(21) 申请号 200910032032.9

(22) 申请日 2009.07.07

(71) 申请人 爱斯医药科技(南京)有限公司

地址 210009 江苏省南京市新模范马路5号
科技创新大楼24层2405

申请人 南京友杰医药科技有限公司

(72) 发明人 葛敏 胡春晨 付明伟

(51) Int. Cl.

C07D 209/24 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

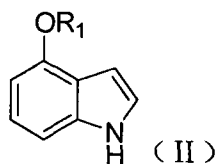
维诺帕地 (varespladib) 的制备方法

(57) 摘要

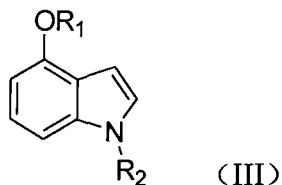
本发明公开了一种维诺帕地 (varespladib) 的制备方法, 它是以 4-羟基吡啶为起始原料, 羟基保护后, 用苯磺酰基保护 N 原子, 从而在吡啶的 2 位上引入乙酰基, 经还原脱保护后得到 2-乙酰-4-羟基吡啶, 在羟基上引入乙酸叔丁酯, N 用苄基保护后吡啶 3 位上经草酰氯酰化后氨解, 最后水解叔丁酯得到维诺帕地 (varespladib)。本发明具有起始原料价廉易得, 反应条件温和, 操作工艺简便, 成本低, 产率高的优点。

1. 维诺帕地 (varespladib) 的制备方法,其特征包括下列步骤:

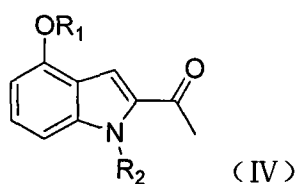
(1) 以 4-羟基吲哚为原料保护羟基得到 (II);



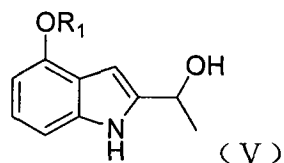
(2) 由 (II) 保护氮原子得到 (III);



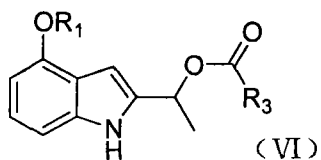
(3) 由 (III) 进行酰化得到 (IV);



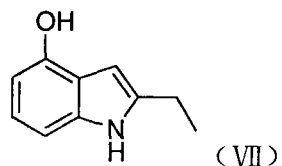
(4) 由 (IV) 经还原剂还原得到 (V);



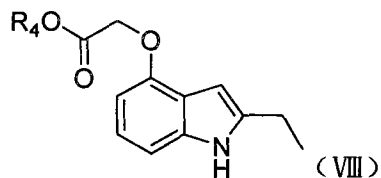
(5) 由 (V) 与某种酸酐反应得到 (VI);



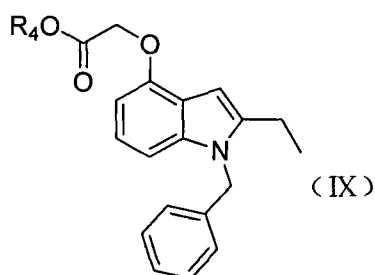
(6) 由 (VI) 经 Pd/C 氢化得到 (VII);



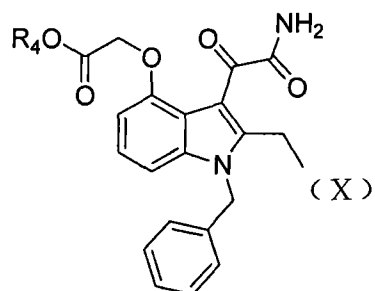
(7) 由 (VII) 反应得到 (VIII);



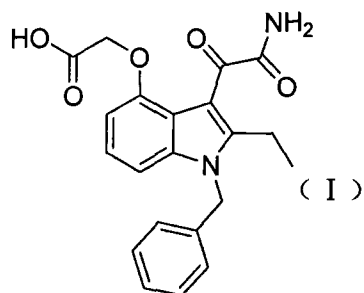
(8) 由 (VIII) 保护氮原子得到 (IX);



(9) 由 (IX) 于草酰氯反应后氨解得到 (X) ;



(10) 由 (X) 经三氟乙酸水解得到 (I)。



(11) R_1 为苄基或取代苄基 ; R_2 为苄基或取代苄基或苯磺酰基 ; R_3 为 $C_1 \sim C_{10}$ 的脂肪烃或芳香基 ; R_4 为 $C_1 \sim C_{10}$ 的脂肪烃。

2. 根据权利要求 1 所述的维诺帕地 (varespladib) 的制备方法, 其特征在于步骤 (1) 中所用溶剂为丙酮, 碱为碳酸钾。

3. 根据权利要求 1 所述的维诺帕地 (varespladib) 的制备方法, 其特征在于步骤 (2) 中所用溶剂为 N, N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃 ; 所用保护基 R_2 以苯磺酰基最优。

4. 根据权利要求 1 所述的维诺帕地 (varespladib) 的制备方法, 其特征在于步骤 (3) 中化合物 (III) 与丁基锂的摩尔比为 1 : 1.0 ~ 1 : 10 ; 温度为 $-78^\circ\text{C} \sim -20^\circ\text{C}$ 。

5. 根据权利要求 1 所述的维诺帕地 (varespladib) 的制备方法, 其特征在于步骤 (4) 中所用还原剂为四氢铝锂或硼氢化钠或硼烷, 以四氢铝锂最优 ; 所用溶剂为四氢呋喃 ; 化合物 (IV) 与还原剂摩尔比为 1 : 3 ~ 1 : 7 ; 反应时间为 2 ~ 10 小时, 反应温度为 $30 \sim 80^\circ\text{C}$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的维诺帕地 (varespladib) 的制备方法, 其特征在于步骤 (5) 中某种酸酐为 $C_1 \sim C_{10}$ 的脂肪酸酐或芳香酸酐。

7. 根据权利要求 1 所述的维诺帕地 (varespladib) 的制备方法, 其特征在于步骤 (6) 中所用溶剂为甲醇或乙醇或四氢呋喃, 所用 Pd/C 和化合物 (VI) 的质量比为 0.2 : 1 ~ 2 : 1。

维诺帕地 (varespladib) 的制备方法

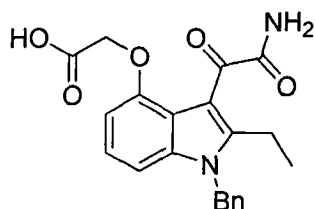
(一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物制备方法,尤其涉及维诺帕地 (varespladib) 的制备方法。

(二) 背景技术

[0002] 维诺帕地 (varespladib) 是一个吲哚类衍生物,其化学名为 (3- 氨乙二酰基 -1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧) - 乙酸。最新研究表明,维诺帕地 (varespladib) 为分泌型磷酸酯酶 2 选择性抑制剂,能显著降低分泌型磷酸酯酶 2 及 LDL-C 的水平。尤为重要的是,维诺帕地 (varespladib) 能显著减少小而密 LDL-C, 并降低 LDL-C 被氧化的程度。其化学结构式如下:

[0003]

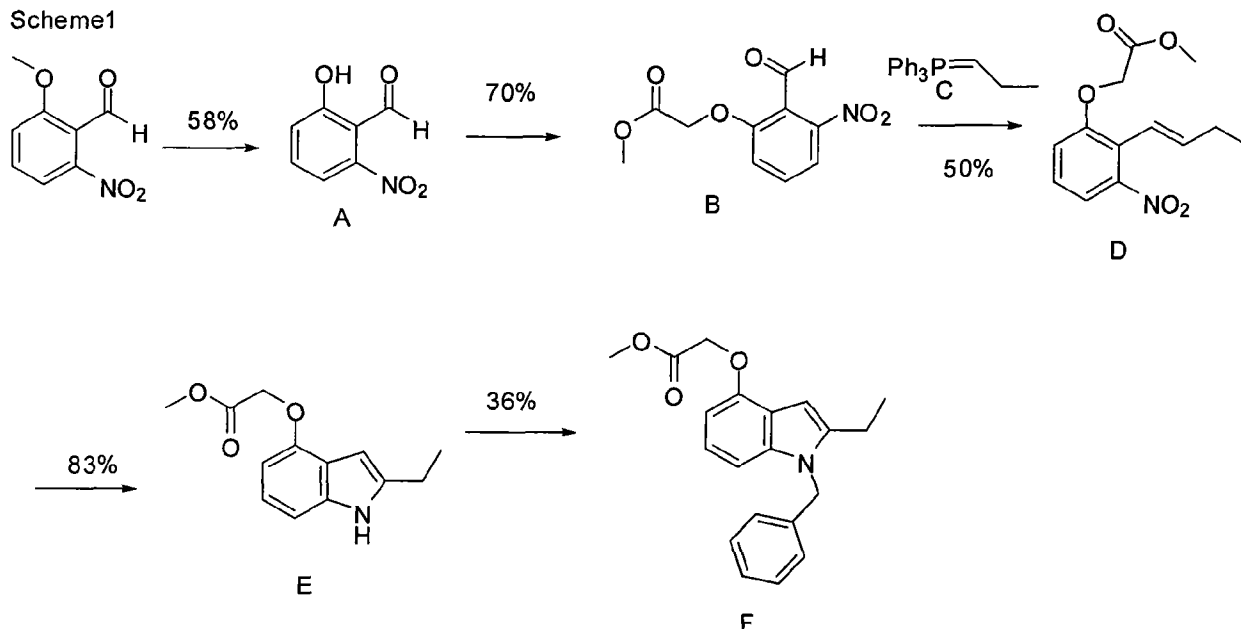


[0004] W001/44185, EP0675110 和 JMC 2006,49(10),2858 等分别公开了维诺帕地 (varespladib) 的制备方法。

[0005] W001/44185 中采用如下方法 (scheme1) 合成维诺帕地 (varespladib)。

[0006]

Scheme1

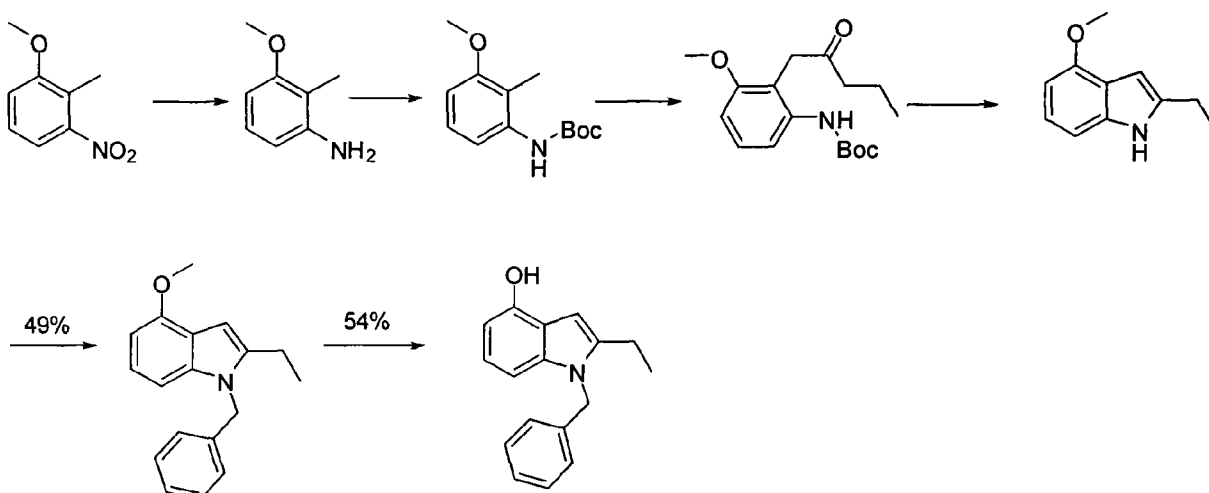


[0007] 从化合物 B 到 D 中使用了较昂贵的烯丙基三苯基溴化磷,且 B 到 F 的总产率低,只有 14%,投料量也较小,不适合大量制备。从 D 到 E 的制备条件需要用到高压设备,操作不便,增加了反应的危险性,不利于大量制备。

[0008] EP0675110 中采用如下方法 (scheme2) 合成了维诺帕地 (varespladib)。

[0009]

Scheme2

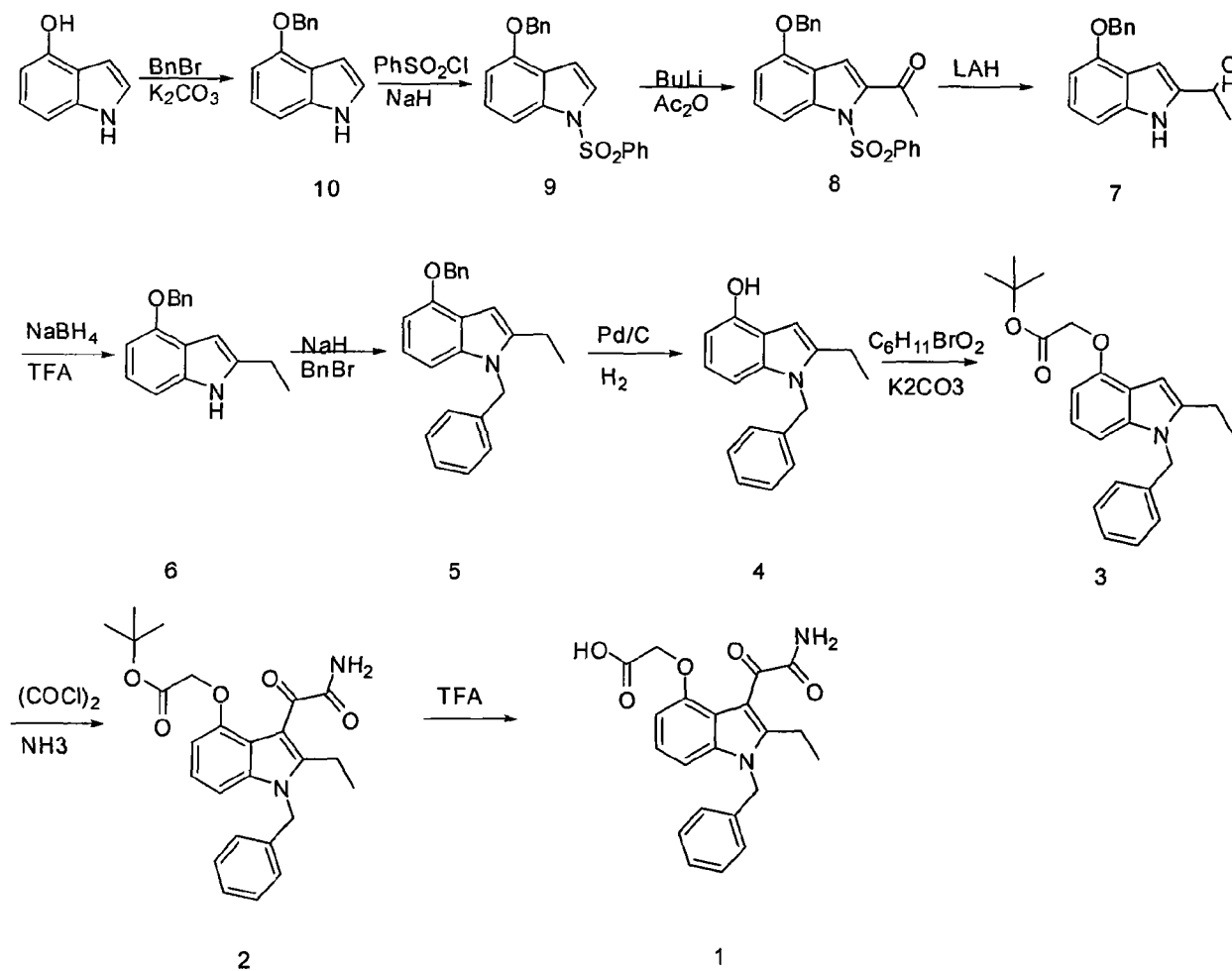


[0010] 在吲哚环的合成过程中连续多步尤其是最后几步产率低,操作比较复杂,路线长,制备成本高,不适合工业生产。

[0011] JMC 2006,49(10),2858 采用如下方法 (scheme3) 合成了维倍帕地 (varespladib)。

[0012]

Scheme3



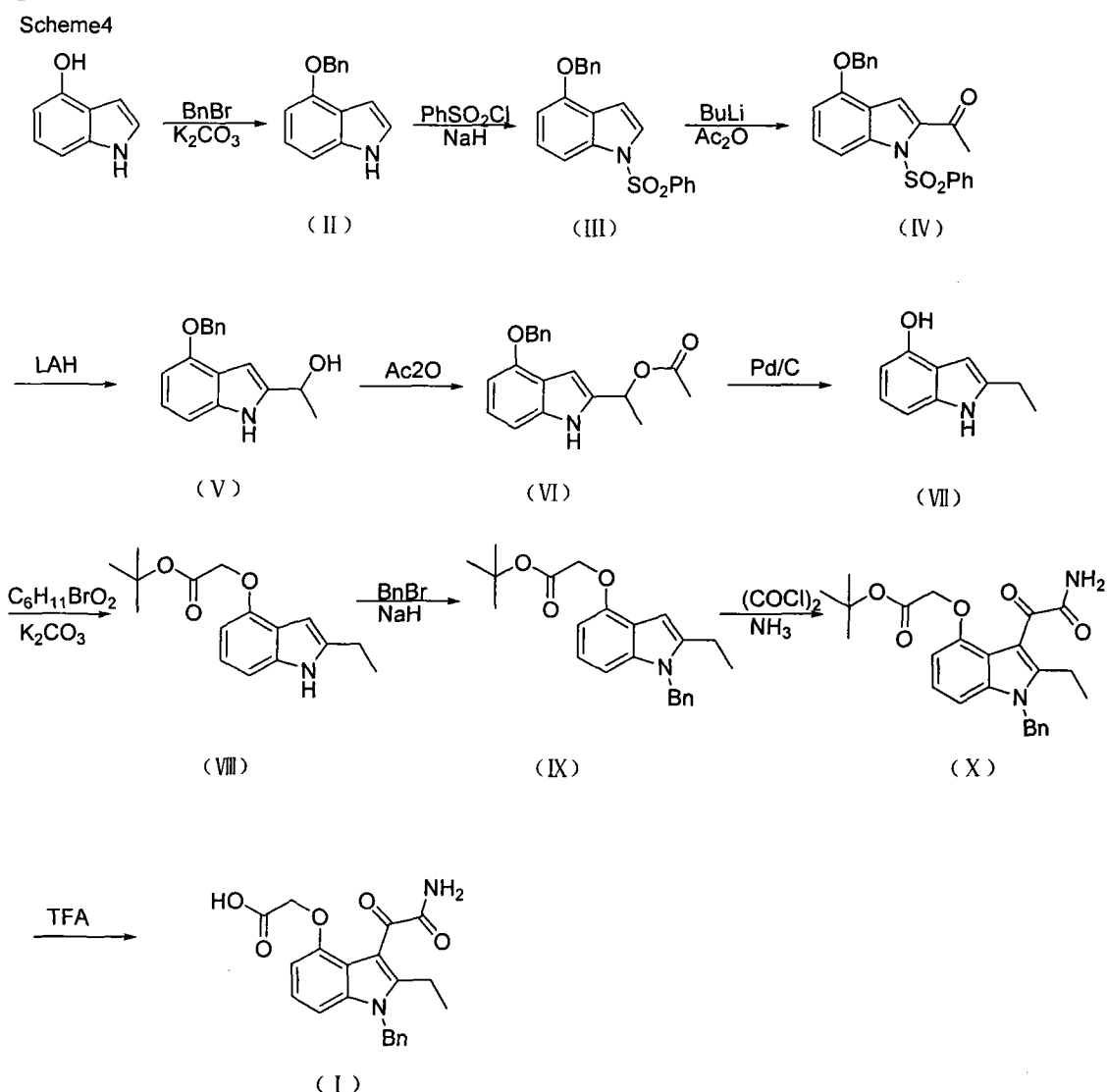
[0013] 在从化合物 5 到 6 的合成中,产率低,只有 30%左右。在从化合物 5 到 4 的合成中,选择性的脱苄基,产率低,只有 40%左右。制备成本高,不适合工业生产。

(三) 发明内容

[0014] 本发明的目的在于提供了一种维诺帕地 (varespladib) 的新合成方法,具有总产率高,操作简便,合成成本低的优点。

[0015] 为了达到上述要求,维诺帕地 (varespladib) 制备技术方案是:以廉价的 4-羟基吲哚为起始原料,羟基保护后,用苯磺酰基保护 N 原子,从而在吲哚的 2 位上上乙酰基,经还原脱保护后得到 2-乙基-4-羟基吲哚,在羟基上引入乙酸叔丁酯,N 用苄基保护后吲哚 3 位上经草酰氯酰化后氨解,最后水解叔丁酯得到维诺帕地 (varespladib)。其合成路线 (scheme4) 如下:

[0016]



[0017] 本合成方法的各步骤具体描述如下:

[0018] 步骤 1:以碳酸钾做碱,4-羟基吲哚与溴化苄在丙酮中,与回流温度下反应,反应结束后,过滤,经柱层析得到 4-苄氧基-1H-吲哚 (II)。

[0019] 步骤 2:化合物 (II) 在 N,N-二甲基甲酰胺中经氢化钠做碱和苯磺酰氯反应,反应

结束后,水洗除去 N, N- 二甲基甲酰胺,减压除去溶剂,石油醚搅洗得到 1- 苄磺酰基 -4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (III)。

[0020] 步骤 3:以四氢呋喃做溶剂,化合物 (III) 在 -78°C 下和正丁基锂反应生成负离子,再和乙酸酐反应得到化合物 (IV),反应结束后,倒入饱和碳酸氢钠溶液中淬灭反应,萃取得到粗品经柱层析得到 2- 乙酰基 -1- 苄磺酰基 -4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (IV)。

[0021] 步骤 4:化合物 (IV) 在四氢呋喃中,经四氢铝锂还原得到化合物 (V)。反应结束后加入水,碱,淬灭四氢铝锂,浓缩得到粗品后经柱层析得到 1-(4- 苄氧基 -1H- 吲哚 -2- 基)- 乙醇 (V)。

[0022] 步骤 5:化合物 (V) 在吡啶中和乙酸酐反应得到 1-(4- 苄氧基 -1H- 吲哚 -2- 基)- 乙酯 (VI)。

[0023] 步骤 6:化合物 (VI) 在甲醇中以 Pd/C 为催化剂氢化,反应结束后经柱层析纯化得到 2- 乙基 -4- 羟基吲哚 (VII)。

[0024] 步骤 7:化合物 (VII) 和溴乙酸叔丁酯以碳酸钾做碱在丙酮中反应,反应结束后经柱层析纯化得到 (2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧)- 乙酸叔丁酯 (VIII)。

[0025] 步骤 8:化合物 (VIII) 在 N, N- 二甲基甲酰胺中经氢化钠做碱和溴化苄反应,反应结束后,水洗除去 N, N- 二甲基甲酰胺,粗品经柱层析纯化得到 1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧)- 乙酸叔丁酯 (IX)。

[0026] 步骤 9:化合物 (IX) 在二氯甲烷中和草酰氯反应,然后通氨气,反应结束后经柱层析纯化得到 (3- 氨乙二酰基 -1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧)- 乙酸叔丁酯 (X)。

[0027] 步骤 10:化合物 (X) 在二氯甲烷中由三氟乙酸水解,经乙醇搅洗得到 (3- 氨乙二酰基 -1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧)- 乙酸 (I),即维诺帕地 (varespladib)。

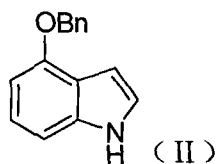
(四) 具体实施方式

[0028] 下面通过具体实施例对该发明作进一步的描述。

[0029] 实施例 1:

[0030] 4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (II) 的制备

[0031]

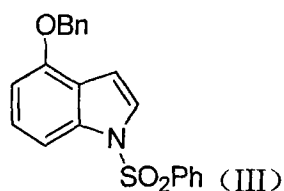


[0032] 在 500ml 三口瓶中加入 4- 羟基吲哚 (10.0g, 0.0752mol), 用 300ml 丙酮溶解, 再加入碳酸钾粉末 (31.1g, 0.226mol), 机械搅拌下加入溴化苄 (15.3g, 0.0902mol), 升温回流, TLC 监测反应完成后停止反应。冷却, 过滤, 蒸干滤液, 20% 乙酸乙酯 / 石油醚柱层析, 得纯品 13.0g, 产率 77.5%。

[0033] 实施例 2:

[0034] 1- 苄磺酰基 -4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (III) 的制备

[0035]

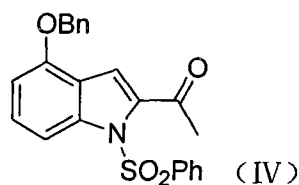


[0036] 在 250ml 单口瓶中加入 4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (II) (10.0g, 0.0448mol), 用 100ml N, N- 二甲基甲酰胺溶解, 磁力搅拌, 冰水浴下加入氢化钠 (60%, 2.15g, 0.0537mol), 加入苯磺酰氯 (9.47g, 0.0537mol), 撤去冰浴后于 25℃ 下搅拌, TLC 监测反应完成后停止反应。反应液倒入 300ml 冰水中, 加入 200ml 乙酸乙酯, 静置, 分出有机层, 有机层用 300ml 水洗两遍, 200ml 饱和食盐水洗一遍, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到一油状液体, 搅拌下加入 300ml 石油醚, 有大量固体析出, 过滤, 滤饼用 100ml 石油醚洗, 真空干燥后, 得到淡黄色固体 12.0g, 产率 80.0%。

[0037] 实施例 3:

[0038] 2- 乙酰基 -1- 苯磺酰基 -4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (IV) 的制备

[0039]

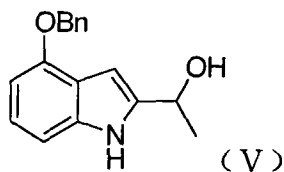


[0040] 在 250ml 单口瓶中加入 1- 苯磺酰基 -4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (III) (10.0g, 0.0275mol), 用四氢呋喃 (100ml) 溶解, 在 -78℃ 下加入 2.5M 的丁基锂正己烷溶液 (13.2ml, 0.0331mol), 搅拌 30 分钟, 再加入乙酸酐 (3.65g, 0.0358mol), TLC 监测反应完成后停止反应。反应液倒入 200ml 饱和碳酸氢钠溶液中, 加入 200ml 乙酸乙酯, 静置, 分出有机层, 有机层用 50ml 水洗两遍, 50ml 饱和食盐水洗一遍, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到一油状液体。20% 乙酸乙酯 / 石油醚柱层析, 得白色固体。(R_f = 0.3, 乙酸乙酯 / 石油醚)

[0041] 实施例 4:

[0042] 1-(4- 苄氧基 -1H- 吲哚 -2- 基) - 乙醇 (V) 的制备

[0043]

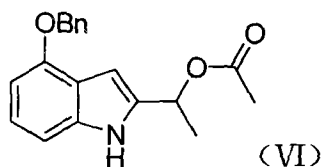


[0044] 在 250ml 三口瓶中加入四氢铝锂 (1.93g, 0.0506mol), 冰水浴下加入四氢呋喃 (25ml), 加入 2- 乙酰基 -1- 苯磺酰基 -4- 苄氧基 -1H- 吲哚 (IV) (4.10g, 0.0101mol) 的四氢呋喃溶液 (100ml) 后加热回流, TLC 监测反应完成后停止反应。冷却到 0℃, 搅拌下依次加入 2ml 水, 4ml 1M 的氢氧化钠水溶液, 10.0g 无水硫酸镁, 过滤, 滤液浓缩, 得到一油状液体, 30% 乙酸乙酯 / 石油醚柱层析, 得到纯品 2.25g, 产率 83.3%。

[0045] 实施例 5:

[0046] 乙酸 1-(4- 苄氧基 -1H- 吲哚 -2- 基) - 乙酯 (VI) 的制备

[0047]

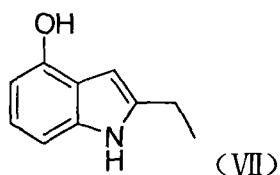


[0048] 在 250ml 单口瓶中加入 1-(4-苄氧基-1H-吲哚-2-基)-乙醇 (V) (5.00g, 0.0187mol), 用 100ml 吡啶溶解, 加入乙酸酐 (2.29g, 0.0225mol), 室温搅拌, TLC 监测反应完成后停止反应。将反应液倒入 200ml 乙酸乙酯中, 用 0.5N 盐酸洗至酸性后, 用 100ml 饱和食盐水洗一遍, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到一油状液体 5.70g, 产率 98.6%。

[0049] 实施例 6:

[0050] 2-乙基-4-羟基吲哚 (VII) 的制备

[0051]

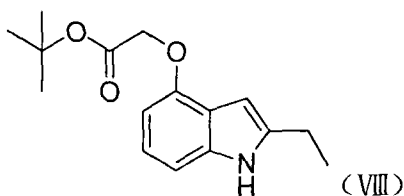


[0052] 在 100ml 单口瓶中加入乙酸 1-(4-苄氧基-1H-吲哚-2-基)-乙酯 (VI) (2.55g, 0.00824mol), 用 40ml 甲醇溶解, 加入 Pd/C (2.55g, 含水量 70%) 通氢气, TLC 监测反应完成后停止反应。垫硅藻土, 过滤, 滤液浓缩, 得到一油状液体, 20% 乙酸乙酯 / 石油醚柱层析, 得到纯品 1.20g, 产率 92.3%。

[0053] 实施例 7:

[0054] (2-乙基-1H-吲哚-4-氧)-乙酸叔丁酯 (VIII) 的制备

[0055]

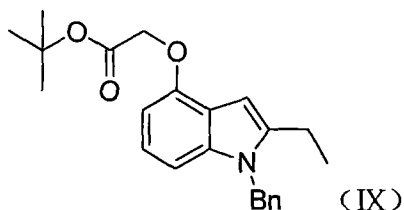


[0056] 在 100ml 三口瓶中加入 2-乙基-4-羟基吲哚 (VII) (2.00g, 0.0124mol), 用 60ml 丙酮溶解, 再加入碳酸钾粉末 (5.13g, 0.0372mol), 机械搅拌下加入溴乙酸叔丁酯 (2.89g, 0.0149mol), 升温回流, TLC 监测反应完成后停止反应。冷却, 过滤, 蒸干滤液, 10% 乙酸乙酯 / 石油醚柱层析, 得纯品 2.90g, 产率 85.3%。

[0057] 实施例 8:

[0058] (1-苄基-2-乙基-1H-吲哚-4-氧)-乙酸叔丁酯 (IX) 的制备

[0059]

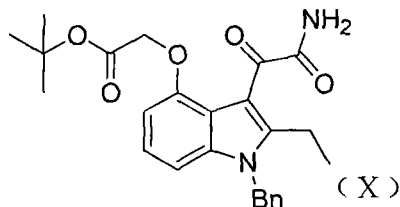


[0060] 在 50ml 单口瓶中加入 (2-乙基-1H-吲哚-4-氧)-乙酸叔丁酯 (VIII) (1.20g, 0.0363mol), 用 18mlN, N-二甲基甲酰胺溶解, 磁力搅拌下慢慢加入氢化钠 (60%, 0.170g,

0.0436mol), 再加入溴化苄 (0.740g, 0.0436mol), 撤去冰浴后于 25℃ 下搅拌, TLC 监测反应完成后停止反应。反应液倒入 50ml 冰水中, 加入 50ml 乙酸乙酯, 静置, 分出有机层, 有机层用 50ml 水洗两遍, 20ml 饱和食盐水洗一遍, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到一油状液体, 5% 乙酸乙酯 / 石油醚柱层析, 得纯品 1.40g, 产率 93.3%。

[0061] 实施例 9:

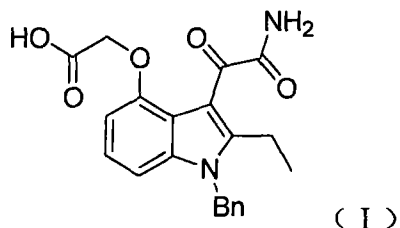
[0062] (3- 氨乙二酰基 -1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧) - 乙酸叔丁酯 (X) 的制备
[0063]



[0064] 在 50ml 三口瓶中加入 (1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧) - 乙酸叔丁酯 (IX) (0.960g, 0.00263mol), 用 15ml 二氯甲烷溶解, 冰水浴下加入草酰氯 (0.460g, 0.00368mol) 的二氯甲烷溶液 (5ml)。TLC 监测原料消失后, 向反应液中通氨气, TLC 监测反应完成后撤去氨气, 反应液倒入 50ml 水中, 分出有机相, 水相用 50ml 二氯甲烷萃取两遍, 合并有机相, 有机相用 20ml 饱和食盐水洗一遍, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到黄色固体, 乙酸乙酯柱层析, 得纯品 1.07g, 产率 97.3%。

[0065] 实施例 10:

[0066] (3- 氨乙二酰基 -1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧) - 乙酸的制备
[0067]



[0068] 在 50ml 单口瓶中加入 (3- 氨乙二酰基 -1- 苄基 -2- 乙基 -1H- 吲哚 -4- 氧) - 乙酸叔丁酯 (X) (1.00g, 0.00229mol), 用 10ml 二氯甲烷溶解后, 冰水浴下加入三氟乙酸 1.00ml, 撤去冰水浴, 室温搅拌, TLC 监测反应完成后停止反应。将反应液浓缩至干, 加入 20ml 水, 用 1N 盐酸调节 pH 至 1~2, 二氯甲烷萃取至水相无产物, 合并有机相, 有机相用 50ml 饱和食盐水洗一遍, 经无水硫酸钠干燥后浓缩, 得到黄色固体, 经 10ml 乙醇搅洗后得到纯品 0.828g, 产率 95.0%。