



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101723883 B

(45) 授权公告日 2013.06.05

(21) 申请号 200810201706.9

(56) 对比文件

(22) 申请日 2008.10.24

US 5310562 A, 1994.05.10, 权利要求 1-18.

CN 1386737 A, 2002.12.25, 权利要求 1-7.

(73) 专利权人 上海睿星基因技术有限公司

地址 201203 上海市浦东张江松涛路 647 弄  
1 幢 5-6 号

马臻等. 吡非尼酮的合成. 《中国医药工业  
杂志》. 2006, 第 37 卷 (第 6 期), 372-373.

审查员 张瑶

(72) 发明人 吴骏 罗楹 田彦伟 金锐

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公  
司 31100

代理人 徐迅 张睿

(51) Int. Cl.

C07D 213/64 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 13 页

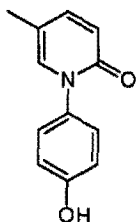
(54) 发明名称

一种羟尼酮的制备方法

(57) 摘要

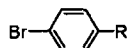
本发明公开了一种式 I 化合物的制

备方法,

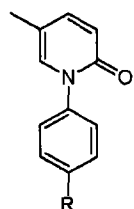


I 所述的方法

包括步骤:(1)将 5-甲基吡啶酮和如式 II 的化合物混合得到如式 III 的化合物 ; 和



II

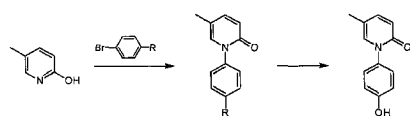


III

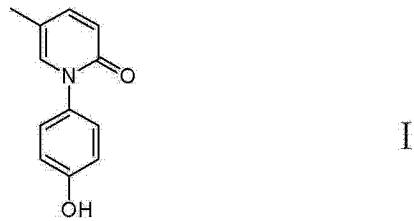
(2) 将

CN 101723883 B

如式 III 的化合物和脱羟基保护试剂反应得到如式 I 的化合物;其中 R 是醚基。

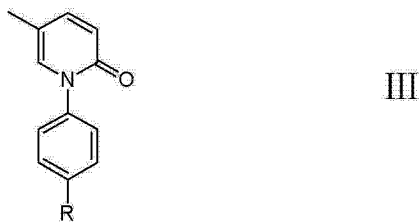


1. 一种式 I 化合物的制备方法，

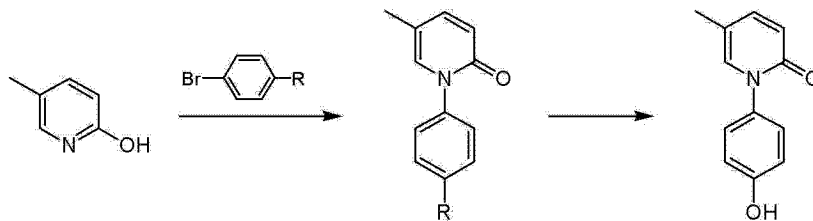


其特征在于，所述的方法包括步骤：

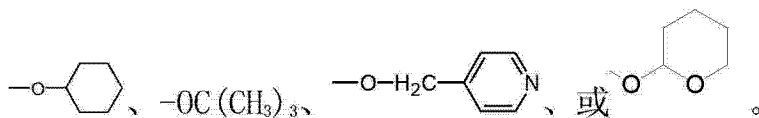
(1) 将 5- 甲基吡啶酮和如式 II 的化合物混合得到如式 III 的化合物；和



(2) 将如式 III 的化合物和脱羟基保护试剂反应得到如式 I 的化合物；  
其中 R 是醚基；



2. 如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的 R 选自  $-OCH_2C_6H_5$ 、



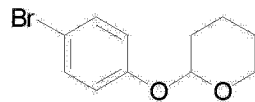
3. 如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的脱羟基保护试剂选自下组的一种或多种： $Pd-C/H_2$ 、氟化氢、无水三氟乙酸、硫酸、对甲苯磺酸、草酸。

4. 如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，在步骤(1) 前还包括步骤：

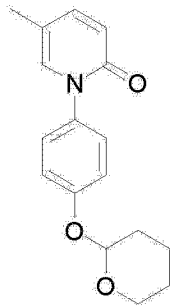
(1') 将对溴苯酚和羟基保护剂混合得到如式 II 的化合物；所述的羟基保护剂选自下组：溴苄、环己烯、异丁烯、4- 氯甲基吡啶、或 2,3- 二氢吡喃。

5. 如权利要求 1 所述的制备方法，其特征在于，所述的方法包括步骤：

(a) 将 5- 甲基吡啶酮和化合物 2 混合、反应得到化合物 5；和

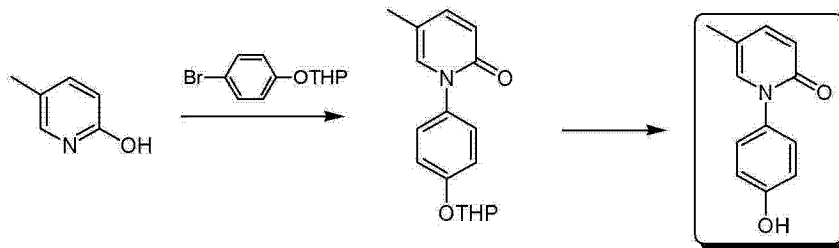


化合物 2

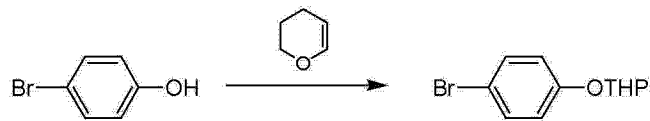


化合物 5

(b) 将化合物 5 和脱羟基保护试剂反应得到如式 I 的化合物；  
所述的脱羟基保护试剂选自对甲苯磺酸或草酸；



6. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,在步骤(a) 前还包括步骤:  
(a') 将对溴苯酚和 2,3- 二氢吡喃混合得到化合物 2



7. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,步骤(a) 在二甲基甲酰胺、无水碳酸钾和碘化亚铜的存在下进行。

8. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,步骤(b)中所述的脱羟基保护试剂是对甲苯磺酸,在 20-30℃ 反应 0.5-3 小时。

9. 如权利要求 5 所述的制备方法,其特征在于,步骤(b)中所述的脱羟基保护试剂是草酸水溶液,在 40-95℃ 反应 0.5-3 小时。

10. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,将对溴苯酚和 2,3- 二氢吡喃在含有二氯甲烷和对甲苯磺酸的溶液中混合得到化合物 2。

## 一种羟尼酮的制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及制药领域,尤其涉及一种羟尼酮的制备方法。

### 背景技术

[0002] 肝纤维化是慢性肝病进展中的共同病理基础,各种慢性损伤引起肝细胞变性、坏死,纤维结缔组织异常增生并过度沉积,包裹再生的肝细胞,形成“假小叶”破坏肝脏原有的组织结构,最终使肝脏形成结节状、变硬,肝脏功能随之受损,乃至完全消失,形成肝硬化。全世界每年死于肝硬化者达近百万,且仍成上升趋势,在欧美、日本、中国,肝硬化均为主要死亡原因之一,仅次于脑血管意外、心血管疾病、恶性肿瘤之后。

[0003] 多种慢性疾病均可引起肝纤维化,如慢性病毒性肝炎、慢性酒精中毒、胆汁淤积、先天性酶缺陷的代谢障碍性疾病、长期接触毒物和药物等。其中,慢性病毒性肝炎是最常见的原因,中国是乙型肝炎的高发区,约有76%的肝硬化肝组织可检出HBV抗原。根据科学调查发现,全世界有5亿多乙型肝炎病毒携带者,我国有60%的人群受过HBV感染,1.2亿人为HBsAg携带者,患慢性乙型肝炎的病人超过3000万,其中20-30%以上经过5-10年将发展成为肝硬化,而肝硬化中约20%将转为原发性肝癌。鉴于乙肝病毒、肝硬化、肝癌之间的连锁关系,每年我国因乙肝后肝硬化、肝癌死亡者约40万人。肝纤维化、肝硬化是影响肝病患者的生活质量、医疗费用支出的主要原因之一。保肝护肝用药的市场需求量逐年增加。目前可用于肝纤维化治疗的药物较少,病人和医生对安全有效的药物需求较大。预计在中国肝纤维化药物市场份额约有24亿美元,在日本约有19亿美元。迄今国际上还没有以肝纤维化为适应症的化学药品,早期对羟尼酮(以下简称为式I化合物,其分子式如式I所示)的研究表明其具有良好的药理学和毒理学特性,是治疗和预防肝纤维化和肝硬化的理想口服药物。中国专利(CN2003000968)公开了式I化合物的一种合成方法,以2-氨基-5-甲基吡啶为起始原料,该方法用Me作为酚羟基保护基,其脱保护所用的试剂价格昂贵,反应过程中容易形成剧毒气体,且污水废物处理繁琐,操作繁琐,产率低(40%)

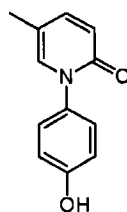
[0004] 因此,本领域迫切需要提供一种羟尼酮的制备方法,它简便、易于操作,反应条件温和,反应时间短,产率高,更安全且适用于大生产。

### 发明内容

[0005] 本发明旨在提供一种羟尼酮的制备方法。

[0006] 本发明提供了一种式I化合物的制备方法,

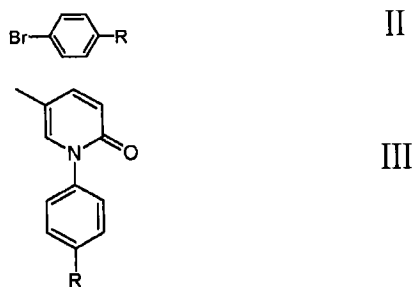
[0007]



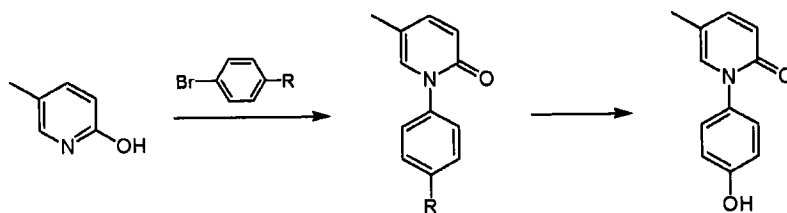
I

[0008] 所述的方法包括步骤:

[0009] (1) 将 5—甲基吡啶酮和如式 II 的化合物混合得到如式 III 的化合物 ; 和  
[0010]



[0011] (2) 将如式 III 的化合物和脱羟基保护试剂反应得到如式 I 的化合物 ;  
[0012] 其中 R 是醚基 ;  
[0013]



[0014] 在另一优选例中,所述的 R 选自苄基醚、环己基醚、叔丁基醚、4—吡啶甲基醚、或四氢吡喃醚。

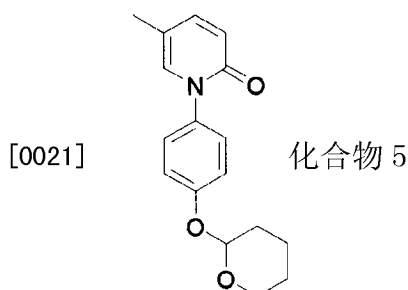
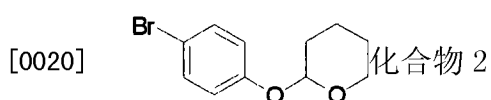
[0015] 在另一优选例中,所述的脱羟基保护试剂选自下组的一种或多种 :Pd-C/H<sub>2</sub>、氟化氢、无水三氟乙酸、硫酸、对甲苯磺酸、草酸。

[0016] 在另一优选例中,在步骤 (1) 前还包括步骤 :

[0017] (1') 将对溴苯酚和羟基保护剂混合得到如式 II 的化合物 ;所述的羟基保护剂选自下组 :溴苄、环己烯、异丁烯、4—氯甲基吡啶、或 2,3—二氢吡喃。

[0018] 在另一优选例中,所述的方法包括步骤 :

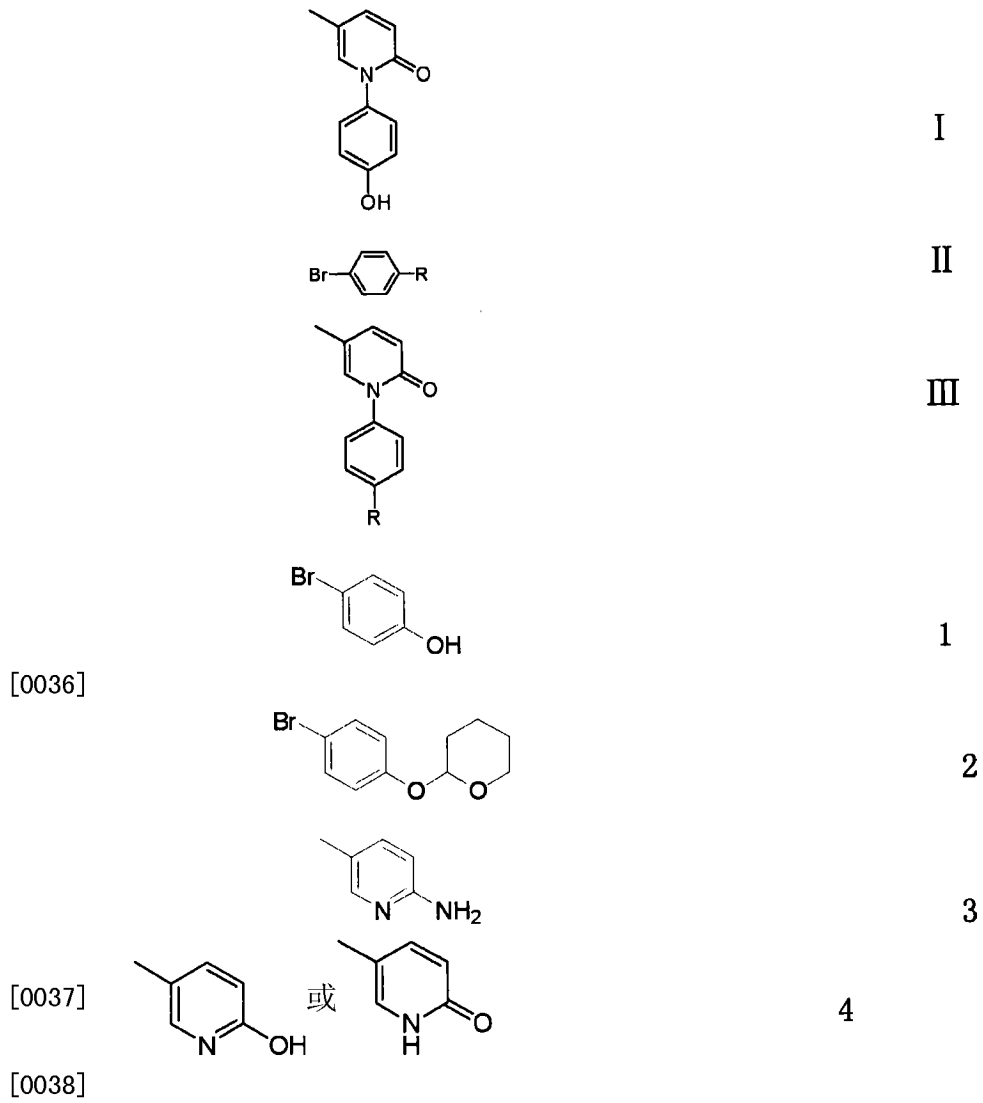
[0019] (a) 将 5—甲基吡啶酮和化合物 2 混合、反应得到化合物 5 ; 和

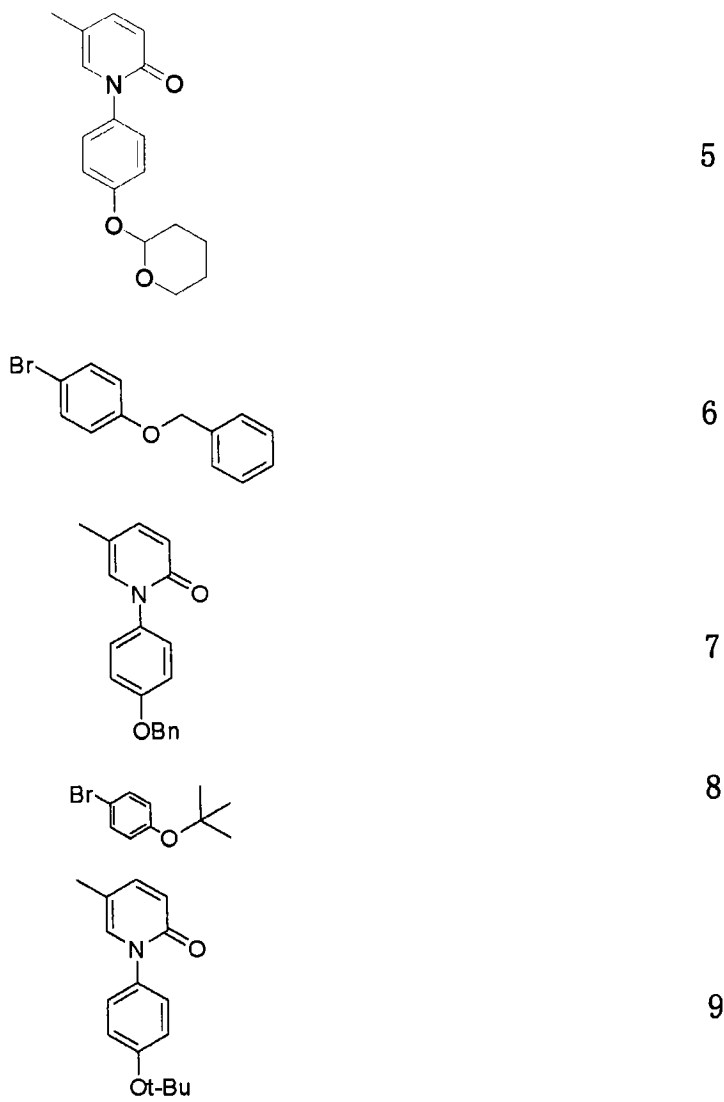


[0022] (b) 将化合物 5 和脱羟基保护试剂反应得到如式 I 的化合物 ;所述的脱羟基保护试剂选自对甲苯磺酸或草酸 ;

[0023]

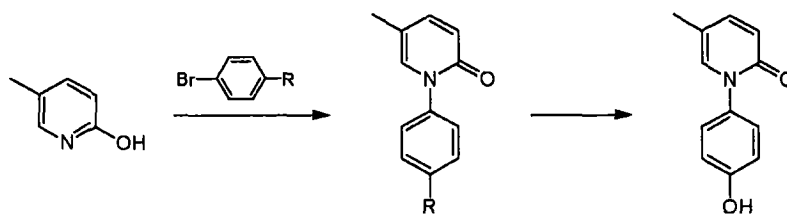


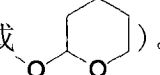




[0039] 本发明提供的式 I 化合物的制备方法,是将 5—甲基吡啶酮 (式 4 化合物,或称化合物 4) 和式 II 化合物混合得到式 III 化合物后,经与脱羟基保护试剂反应得到式 I 化合物:

[0040]

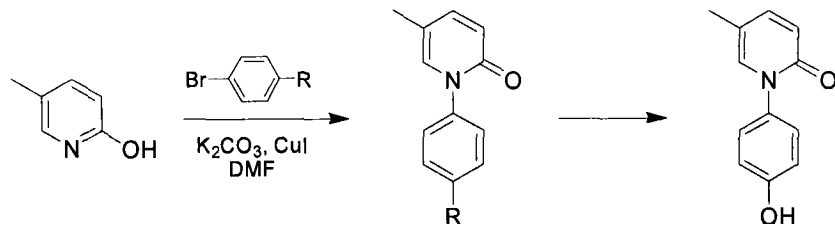


[0041] 其中式 II 化合物的 R 是醚基,选自苄基醚 (-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)、环己基醚 (-O-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)、叔丁基醚 (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、4—吡啶甲基醚 (-O-H<sub>2</sub>C-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)、或四氢吡喃醚 (-OTHP 或  )。

[0042] 将 5—甲基吡啶酮和式 II 化合物反应得到式 III 化合物,可以在本领域常规的条件下进行,在本发明的一个优选例中是在二甲基甲酰胺 (DMF)、无水碳酸钾和碘化亚铜的存在下进行的:

[0043]





[0044] 本发明根据式 III 化合物中 R 的不同,在与脱羟基保护试剂反应得到式 I 化合物的步骤中,所使用的脱羟基保护试剂不同,其反应条件也不同:

[0045] 在本发明的一个优选例中, R 是苄基醚,使用的脱羟基保护试剂是 Pd-C, H<sub>2</sub>, 在 20—30℃ (优选 25℃) 反应 2—10 小时 (优选 5 小时)。

[0046] 在本发明的一个优选例中, R 是环己基醚,使用的脱羟基保护试剂是 HF, 在 0—5℃ (优选 0℃) 反应 15—60 分钟 (优选 30 分钟)。

[0047] 在本发明的一个优选例中, R 是叔丁基醚,使用的脱羟基保护试剂是无水 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, 在 20—30℃ (优选 25℃) 反应 8—30 小时 (优选 16 小时)。

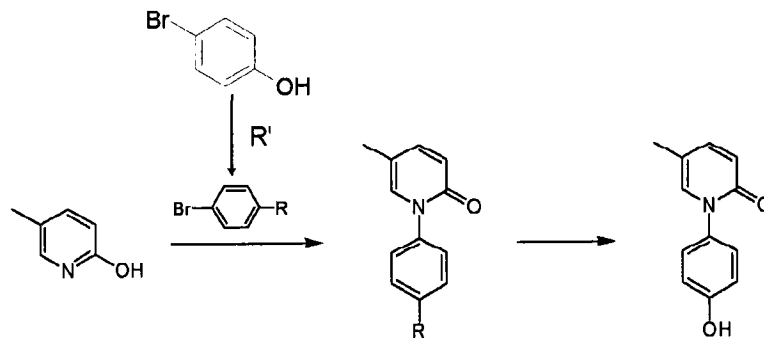
[0048] 在本发明的一个优选例中, R 是 4-吡啶甲基醚,使用的脱羟基保护试剂是 0.2—1.0N 的 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (优选 0.5N), 进行电解。

[0049] 在本发明的一个优选例中, R 是四氢吡喃醚,使用的脱羟基保护试剂是 TsOH (对甲苯磺酸)/MeOH, 在 20—30℃ (优选 25℃) 反应 0.5—3 小时 (优选 1—2 小时)。

[0050] 在本发明的一个优选例中, R 是四氢吡喃醚,使用的脱羟基保护试剂是草酸水溶液/MeOH, 在 40—95℃ (优选 50—90℃) 反应 0.5—3 小时 (优选 1—2 小时)。

[0051] 在本发明的另一优选例中,式 I 化合物的制备方法是先将对溴苯酚 (式 1 化合物, 或称化合物 1) 和羟基保护剂 (R') 混合得到式 II 化合物,式 II 化合物再同 5-甲基吡啶酮混合得到式 III 化合物后,经与脱羟基保护试剂反应得到式 I 化合物:

[0052]



[0053] 其中 R' 选自溴苄、环己烯、异丁烯、4-氯甲基吡啶、或 2,3-二氢吡喃。

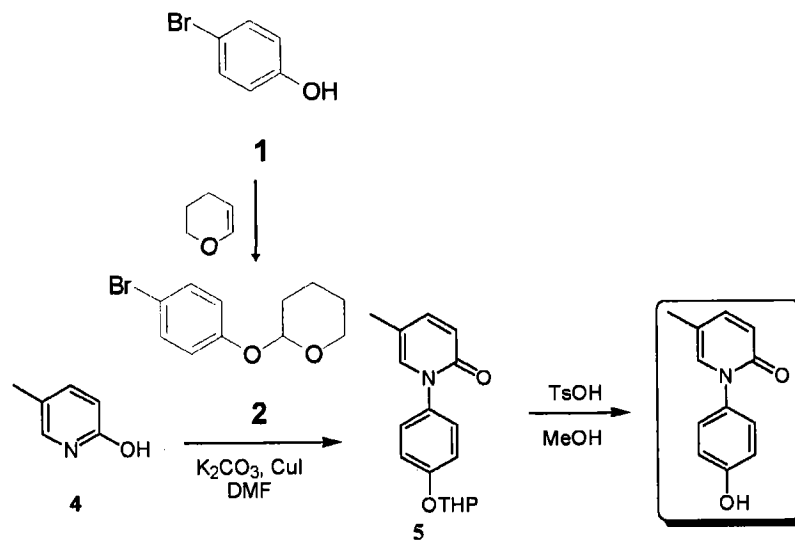
[0054] 在本发明的一个最佳例中,式 I 化合物的制备方法包括以下步骤:

[0055] (a) 将对溴苯酚和 2,3-二氢吡喃混合得到式 2 化合物 (或称化合物 2);

[0056] (b) 将式 2 化合物和 5-甲基吡啶酮混合得到式 5 化合物 (或称化合物 5);

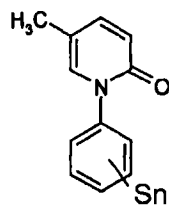
[0057] (c) 将式 5 化合物和脱羟基保护试剂混合得到式 I 化合物;所述的脱羟基保护试剂选自对甲苯磺酸 (TsOH) 或草酸:

[0058]



[0059] 本发明提供的制备方法所得到的羟尼酮,可以通过本领域常规的方法得到一系列具有抗纤维化作用的化合物,例如但不限于如式 IV 所示的化合物:

[0060]



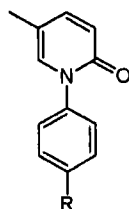
IV

[0061] 当  $n = 1$  时, S 表示氟、氯、溴、碘、硝基、烷基、氧代烷基、卤代烷基;




[0062] 当  $n = 2$  时, S 表示氟、氯、溴、碘、烷基、氧代烷基、卤代烷基。

[0063] 用本发明提供的方法制备式 I 化合物,在产物中可能会存在少量的式 III 化合物:

[0064]



III

[0065] 其中 R 是醚基,选自苄基醚 ( $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )、环己基醚 ( $-\text{O}$ -)、叔丁基醚 ( $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ )、4-吡啶甲基醚 ( $-\text{O}-\text{H}_2\text{C}$ -)、或四氢吡喃醚 ( $-\text{OTHP}$  或 )。

[0066] 本发明提到的上述特征,或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用,说明书中所揭示的各个特征,可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明,所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

[0067] 本发明的主要优点在于:

[0068] 本发明提供了一种简捷而更经济的羟尼酮的有机合成制备及纯化方法,其合成路线科学、合理、易于操作,成本低廉,适合工业化生产,并具有极大实用价值,能产生较大的社会效益和经济效益。

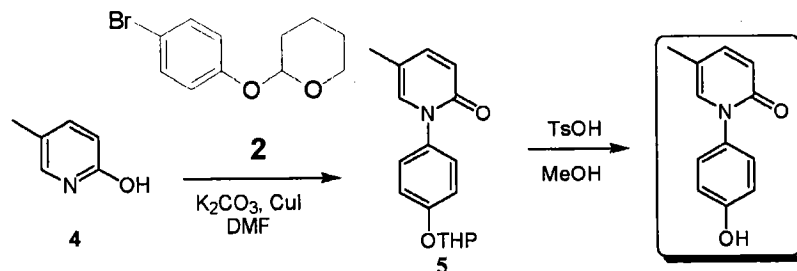
[0069] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则所有的百分比和份数按重量计。

[0070] 除非另行定义,文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0071] 实施例 1

[0072] 式 I 化合物制备例 1

[0073]



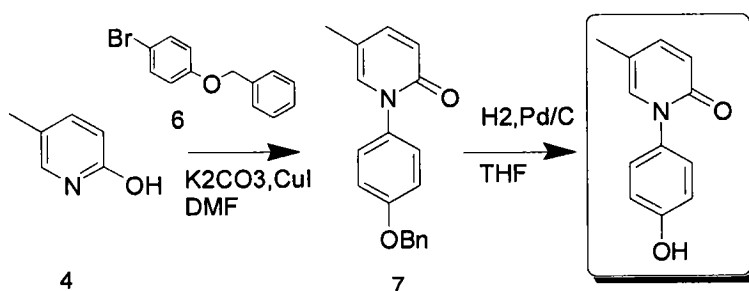
[0074] 在 15mL 的 DMF 中,加入 5g 的 5-甲基吡啶酮(化合物 4),17.7g 对溴苯四氢吡喃醚(化合物 2,购自 Sigma),7.6g 无水  $K_2CO_3$ ,1.06g  $CuI$ ,将该混合物加热到 140 度,搅拌反应 5 小时。TCL 监测反应完毕,冷至室温,过滤。滤渣用 DMF 洗,合并滤液,固体弃掉。减压蒸除 DMF,残余物用乙酸乙酯溶解,水洗,然后用饱和食盐水洗,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,干燥得类白色到浅灰色固体,即化合物 5(9.7g,收率 74%)。

[0075] 将 5g 化合物 5 溶于 30mL 的乙醇中,加入 0.05g 对甲苯磺酸。室温搅拌约 1 小时。TLC 显示反应毕,反应液浓缩至 15ml,加入活性炭,回流 30 分钟,趁热过滤。滤液冷却析出固体,过滤得式 I 化合物(2.9g,80%)。

[0076] 实施例 2

[0077] 式 I 化合物制备例 2

[0078]



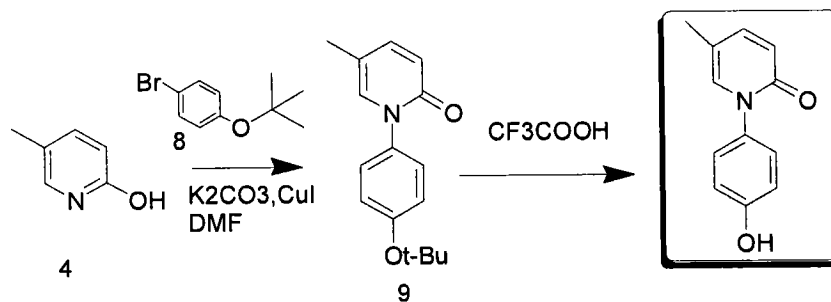
[0079] 采用同实施例 1 基本相同的方法制备得到化合物 7(收率 69%),只是将对溴苯四氢吡喃醚(化合物 2)替换为溴苯苄基醚(化合物 6)。

[0080] 将 5g 化合物 7 溶于 30mL 的四氢呋喃中,通入氢气,加入 0.5g 的 10% Pd/C。室温搅拌约 5 小时。TLC 显示反应毕,过滤,浓缩滤液。向残余物中加入 15ml 乙醇,重结晶,过滤得式 I 化合物(2.7g,78%)。

[0081] 实施例 3

[0082] 式 I 化合物制备例 3

[0083]



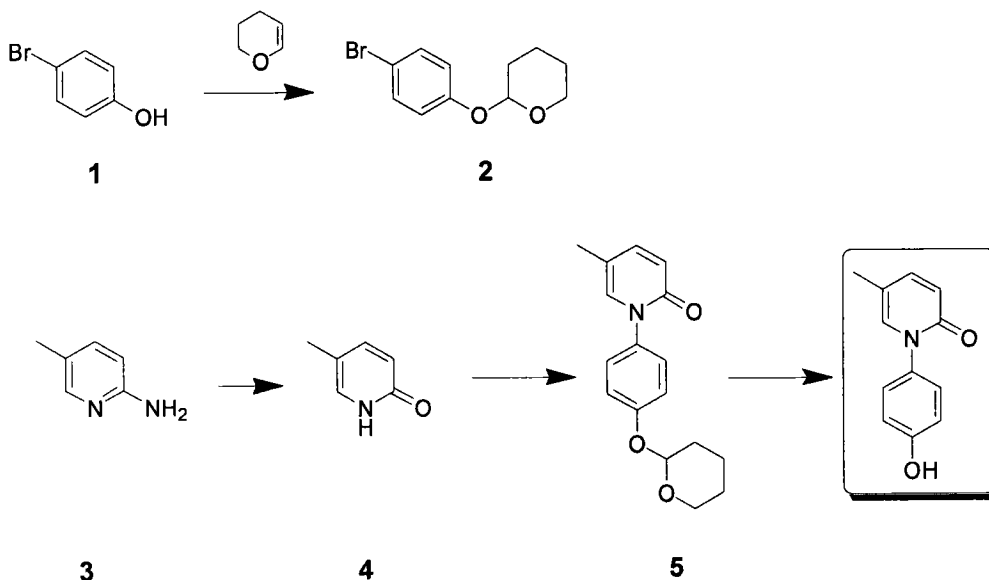
[0084] 采用同实施例 1 基本相同的方法制备得到化合物 9 (收率 64%), 只是将对溴苯四氢吡喃醚 (化合物 2) 替换为对溴苯叔丁醚 (化合物 8)。

[0085] 将 5g 化合物 9 溶于 100mL 的干燥二氯甲烷中, 加入 20mL 无水三氟乙酸, 室温搅拌约 16 小时。TLC 显示反应毕, 浓缩溶剂。向残余物中加入 15ml 乙醇, 重结晶, 过滤得式 I 化合物 (2.78g, 71%)。

[0086] 实施例 4

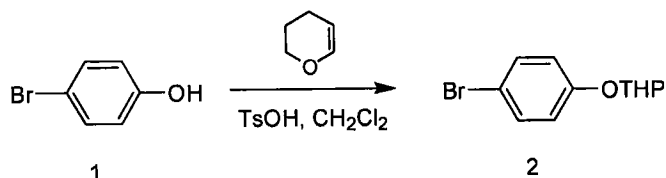
[0087] 式 I 化合物制备例 4

[0088]



[0089] 1. 化合物 2 的合成

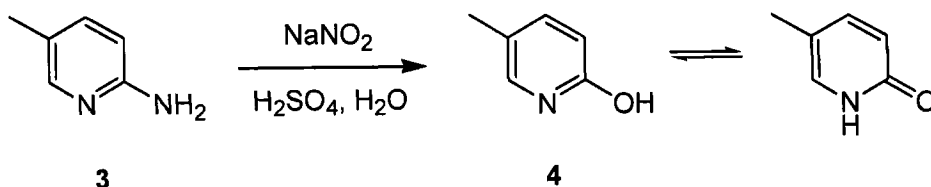
[0090]



[0091] 向 20g 的对溴苯酚, 0.2g 对甲苯磺酸, 150mL 二氯甲烷的溶液中, 滴加 32ml 的 2, 3-二氢吡喃, 室温搅拌 1 小时。TLC 显示反应完全。反应液用 5% 的氢氧化钠溶液洗, 然后用饱和食盐水洗。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得到白色固体化合物 2 (27.4g, 收率 92%), 不用进一步纯化即可用于下一步反应。

[0092] 2. 化合物 4 的合成

[0093]

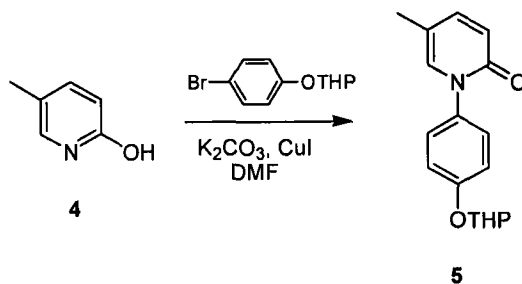


[0094]

将 11.4g 的浓硫酸加入 36ml 水中，将配好的稀硫酸溶液滴加到 11.4g 的 2-氨基-5-甲基吡啶中，控制温度在 5~10℃ 之间。将 8.9g 的 NaNO<sub>2</sub> 溶液溶于 30ml 水中，缓慢滴加到溶液中，保持温度在 10℃ 以下。滴毕，升温回流 2 小时，TLC 显示完毕。然后冷至室温，用 NaOH 溶液调中和。混悬液用乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩得淡黄色固体化合物 4 (6.5g, 收率 56%)。

### 3. 化合物 5 的合成

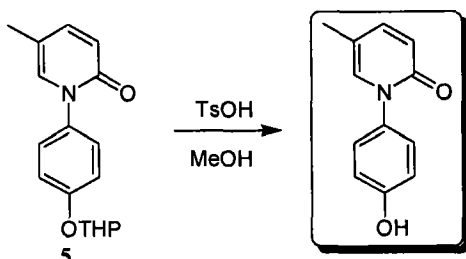
[0095]



[0096] 在 15mL 的 DMF 中，加入 5g 的 5-甲基吡啶酮，17.7g 对溴苯四氢吡喃醚，7.6g 无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，1.06g CuI，将该混合物加热到 140 度，搅拌反应 5 小时。TCL 监测反应完毕，冷至室温，过滤。滤渣用 DMF 洗，合并滤液，固体弃掉。减压蒸除 DMF，残余物用乙酸乙酯溶解，水洗，然后用饱和食盐水，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。干燥得到的固体即化合物 5 (9.7g, 收率 74%)。

[0097] 4. 式 I 化合物的合成

[0098]

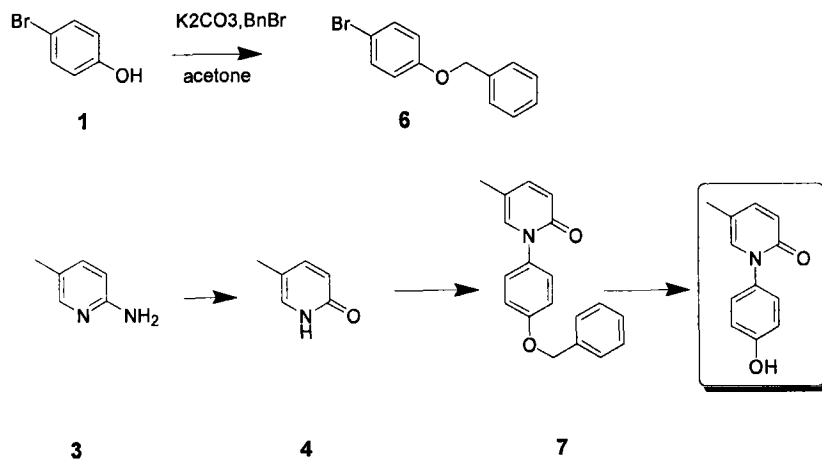


[0099] 将 5g 化合物 5 溶于 30ml 的乙醇中，加入 0.05g 对甲苯磺酸。室温搅拌约 1 小时。TLC 显示反应毕，反应液浓缩至 15ml，加入活性炭，回流 30 分钟，趁热过滤。滤液冷却析出固体，过滤得式 I 化合物 (2.9g, 80%)。

[0100] 实施例 5

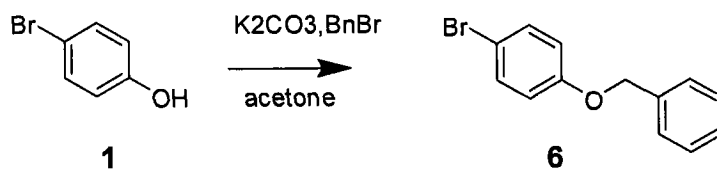
[0101] 式 I 化合物制备例 5

[0102]



[0103] 1. 化合物 6 的合成

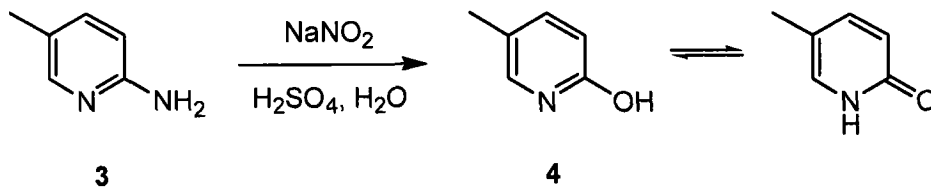
[0104]



[0105] 将 20g 的对溴苯酚, 20.8g 碳酸钾, 19.8g 溴苄加入 200mL 丙酮的溶液中, 升温回流 4 小时。TLC 显示反应完全。将反应液冷至室温, 过滤, 浓缩滤液, 得到固体化合物 6 (24.3g, 收率 80%), 不用进一步纯化即可用于下一步反应。

[0106] 2. 化合物 4 的合成

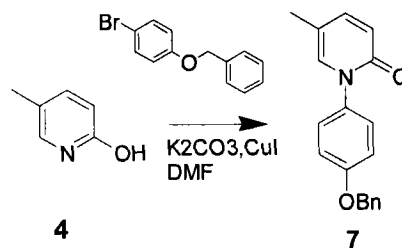
[0107]



[0108] 同实施例 4 中的方法得到化合物 4。

[0109] 3. 化合物 7 的合成

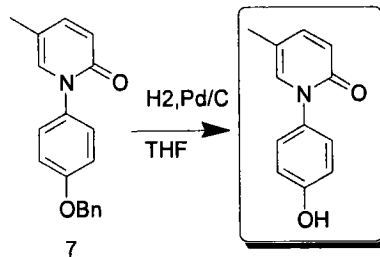
[0110]



[0111] 采用同实施例 1 基本相同的方法制备得到化合物 7 (收率 69%), 只是将对溴苯四氢吡喃醚 (化合物 2) 替换为溴苄苄基醚 (化合物 6)。

[0112] 4. 式 I 化合物的合成

[0113]

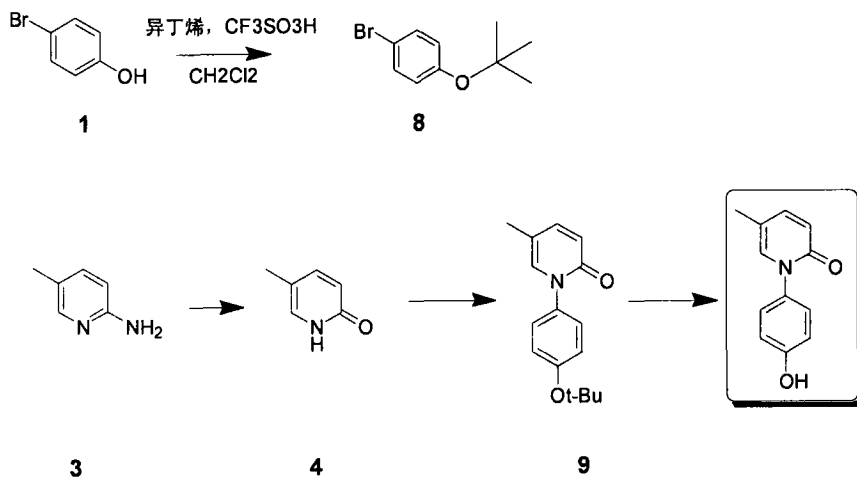


[0114] 将 5g 化合物 7 溶于 30mL 的四氢呋喃中, 通入氢气, 加入 0.5g 的 10% Pd/C。室温搅拌约 5 小时。TLC 显示反应毕, 过滤, 浓缩滤液。向残余物中加入 15ml 乙醇, 重结晶, 过滤得式 I 化合物 (2.7g, 78%)。

[0115] 实施例 6

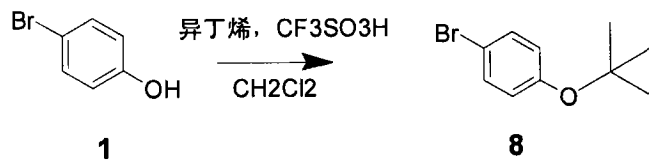
[0116] 式 I 化合物制备例 6

[0117]



[0118] 1. 化合物 8 的合成

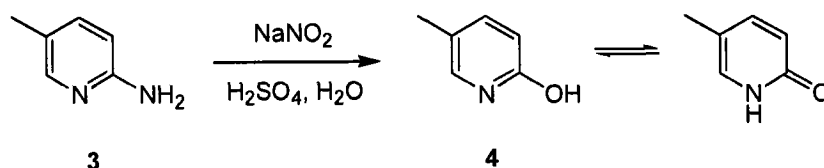
[0119]



[0120] 将 20g 对溴苯酚溶于 150mL 干燥二氯甲烷的溶液中, 控制温度在  $-78^{\circ}\text{C}$ , 氮气保护下, 加入 93ml 异丁烯, 1ml 三氟甲磺酸, 加毕, 保持温度  $-78^{\circ}\text{C}$ , 搅拌反应混合物 4 小时。TCL 监测反应完毕, 加入 1.3g 三乙胺, 升温至室温。浓缩反应液, 残余物用硅胶柱纯化, 得到化合物 8 (19.6g, 收率 74%)。

[0121] 2. 化合物 4 的合成

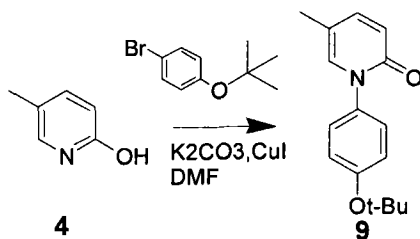
[0122]



[0123] 同实施例 4 中的方法得到化合物 4。

[0124] 3. 化合物 9 的合成

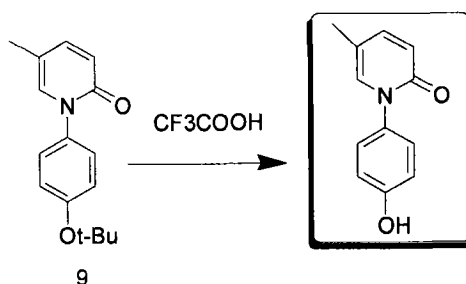
[0125]



[0126] 采用同实施例 1 基本相同的方法制备得到化合物 9 (收率 70%), 只是将对溴苯四氢吡喃酮 (化合物 2) 替换为对溴苯叔丁醚 (化合物 8)。

[0127] 4. 式 I 化合物的合成

[0128]



[0129] 将 5g 化合物 9 溶于 100mL 的干燥二氯甲烷中, 加入 20mL 无水三氟乙酸, 室温搅拌约 16 小时。TLC 显示反应毕, 浓缩溶剂。向残余物中加入 15ml 乙醇, 重结晶, 过滤得式 I 化合物 (2.78g, 71%)。

[0130] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已, 并非用以限定本发明的实质技术内容范围, 本发明的实质技术内容是广义地定义于申请的权利要求范围中, 任何他人完成的技术实体或方法, 若是与申请的权利要求范围所定义的完全相同, 也或是一种等效的变更, 均将被视为涵盖于该权利要求范围之内。