

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013107600/04, 20.07.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
21.07.2010 FR 1055951

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2014 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.02.2013(86) Заявка РСТ:
FR 2011/051751 (20.07.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/010802 (26.01.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

САНОФИ (FR)

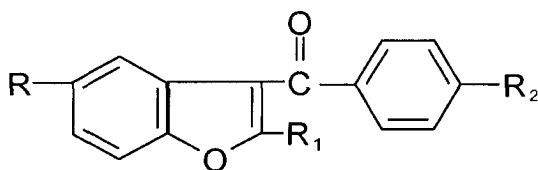
(72) Автор(ы):

**БАЙИ Фредерик (FR),
БОН Ксавье (FR),
ВАЙРОН Филипп (FR)**

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРАНА, ЗАМЕЩЕННЫХ В 5 ПОЛОЖЕНИИ

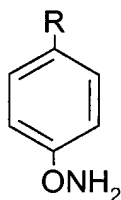
(57) Формула изобретения

1. Способ получения производных бензофурана, замещенных в 5 положении, общей формулы:



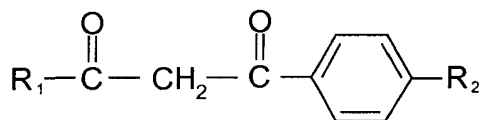
I

в которой R обозначает нитрогруппу или сложноэфирную группу -COOR', где R' обозначает алкил, R₁ обозначает водород или алкил и R₂ обозначает водород, галоген, гидроксил, галогеналкил, алкил, алкокси, диалкиламиноалкокси или диалкиламиноалкил, отличающийся тем, что осуществляют реакцию сочетания в присутствии кислоты, гидроксиламина формулы:



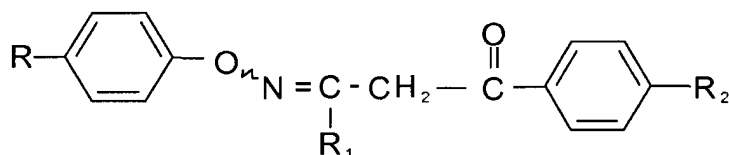
II

с дикетоном общей формулы:



III

в которой R_1 и R_2 имеют вышеуказанное значение, с получением оксима общей формулы:



IV

в форме смеси изомеров Е или Z, в которой R_1 и R_2 имеют вышеуказанное значение, причем оксим циклизуют при нагревании с получением целевого продукта.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что R обозначает сложноэфирную группу $-COOR'$, где R' обозначает алкил, R_1 обозначает алкил, и R_2 обозначает водород, гидроксил, галогеналкил, диалкиламиноалкокси или диалкиламиноалкил.

3. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что кислотой является слабая кислота, необязательно, в сочетании с сильной кислотой.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что слабой кислотой является уксусная кислота.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что оксим циклизуют в среде его получения.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что:

- R_1 обозначает C_1 - C_8 алкил, линейный или разветвленный,

- R_2 обозначает C_1 - C_8 алкил, линейный или разветвленный, C_1 - C_8 алкокси, линейный или разветвленный, или диалкиламиноалкокси, в котором каждый алкил представляет собой C_1 - C_8 алкил, а группа алкокси, линейная или разветвленная, представляет собой C_1 - C_8 алкокси.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что:

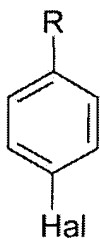
- R_1 обозначает C_1 - C_4 алкил, линейный или разветвленный,

- R_2 обозначает C_1 - C_4 алкил, линейный или разветвленный, C_1 - C_4 алкокси, линейный или разветвленный, или диалкиламиноалкокси, в котором каждый алкил, линейный или разветвленный, представляет собой C_1 - C_4 алкил, а группа алкокси, линейная или разветвленная, представляет собой C_1 - C_4 алкокси.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что R_1 обозначает н-бутил и R_2 обозначает 3-(ди-н-бутиламино)пропокси.

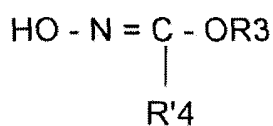
9. Способ по п.6, отличающийся тем, что R₁ обозначает н-бутил и R₂ обозначает 3-(ди-н-бутиламино)пропокс.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы II получено путем взаимодействия галогенбензола общей формулы:



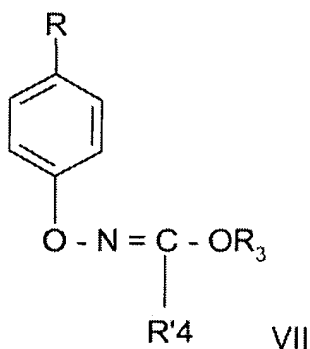
V

в которой Hal обозначает галоген, с имидатом общей формулы:



VI

в которой R₃ и R₄ обозначают, каждый из них, C₁-C₄ алкил, линейный или разветвленный, при этом реакцию осуществляют при комнатной температуре в полярном растворителе, с образованием оксима общей формулы:

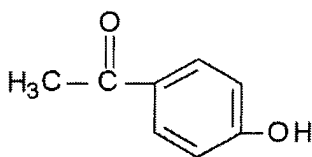


VII

в которой R₃ и R₄ имеют вышеуказанное значение, причем оксим обрабатывают сильной кислотой для получения целевого соединения формулы II в форме кислотно-аддитивной соли, которую затем подвергают действию сильного основания для получения соединения формулы II в форме свободного основания.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что дикетоны формулы III, в которой R₁ обозначает водород или алкил, и R₂ обозначает группу алкокси или диалкиламиноалкокси, могут быть получены:

а) взаимодействием 4-гидроксиацетофенона формулы:



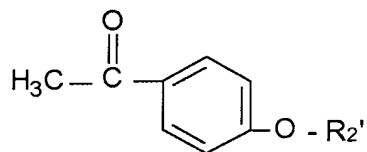
VIII

с галогенидом общей формулы:



IX

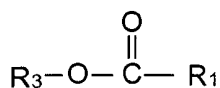
в которой R_2' обозначает алкил или диалкиламиноалкил, и X обозначает галоген или сульфонатную группу, в присутствии щелочного агента, при нагревании в полярном растворителе, с получением производных ацетофенона общей формулы:



X

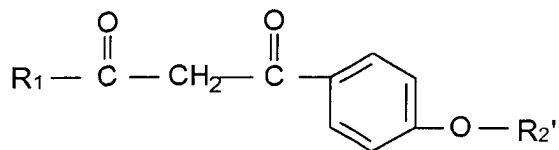
в которой R_2' имеет вышеуказанные значения,

b) реакцией сочетания соединения формулы X со сложным эфиром общей формулы:



XI

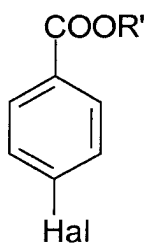
в которой R_1 имеет вышеуказанное значение, и R_3 обозначает C_1 - C_4 алкил, линейный или разветвленный, причем сочетание проводят в присутствии сильного основания и в полярном растворителе для получения дикетона общей формулы:



XII

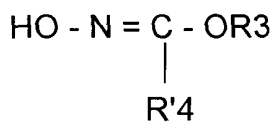
в которой R_1 и R_2' имеют вышеуказанное значение, затем полученный дикетон выделяют непосредственно из среды его получения или после обработки сильной кислотой с получением кислотно-аддитивной соли.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы II'', т.е. соединение формулы II, в которой получают путем взаимодействия галогенбензола общей формулы:



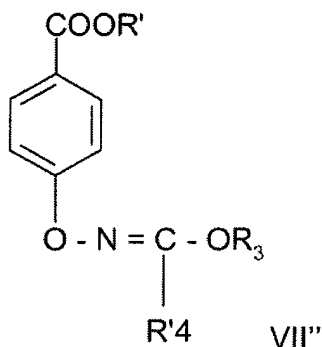
V''

в которой Hal обозначает галоген, с имидатом общей формулы;



VI

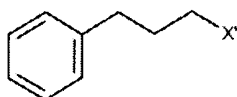
в которой каждый R_3 и R_4 обозначает C_1 - C_4 алкил, линейный или разветвленный, при этом реакцию проводят при комнатной температуре в полярном растворителе с образованием оксима общей формулы:



в которой R_3 и R_4 имеют вышеуказанное значение, причем оксим обрабатывают сильной кислотой для получения целевого соединения формулы II'' в форме кислотно-аддитивной соли, которую затем подвергают действию сильного основания для получения соединения формулы II в форме свободного основания.

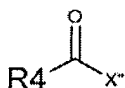
13. Способ по п.1, отличающийся тем, что дикетоны формулы III'', в которой R_1 обозначает водород или алкил, и R_2 обозначает группу алкокси или диалкиламиноалкокси, могут быть получены следующим образом:

а) соединение формулы XIII



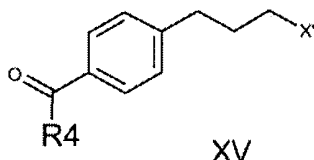
XIII

вводят в реакцию с соединением формулы XIV



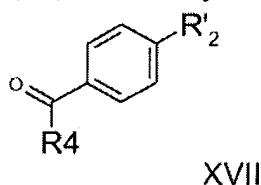
XIV

для получения соединения формулы XV



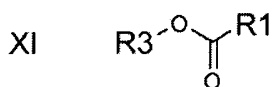
XV

б) вышеуказанное соединение XV вводят в реакцию с соединением формулы XIV HN $(\text{R}_5)_2$ для получения соединения формулы XVII



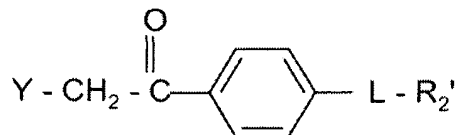
XVII

с) вышеуказанное соединение формулы XVII вводят в реакцию с соединением формулы XI



для получения соединения формулы III'.

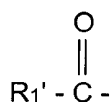
14. Бензоилоксипроизводные общей формулы:



XVIII

а также из кислотно-аддитивные соли, в которой L обозначает связь или атом кислорода, R₂' обозначает C₁-C₄ алкил, линейный или разветвленный, или диалкиламиноалкил, в котором каждый алкил, линейный или разветвленный, является C₁-C₄ алкилом, и Y обозначает:

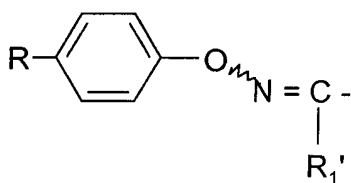
а) группу общей формулы:



XIX

в которой R₁' обозначает C₁-C₄ алкил, или

б) группу общей формулы:



XX

в которой R₁' имеет вышеуказанное значение, причем эти производные, в случае, когда Y обозначает группу XX, находятся в форме изомера E, изомера Z или в виде смеси этих изомеров.

15. Бензоилоксипроизводные по п.14, в которых Y обозначает группу формулы XIX или группу формулы XX, в которых R₁' обозначает н-бутил.

16. Бензоилоксипроизводные по п.14, в которых R₂' обозначает 3-(ди-н-бутиламино)пропил.

17. Бензоилоксипроизводное по п.14, в котором R₂' обозначает 3-(ди-н-бутиламино)пропил, L обозначает атом кислорода, и Y обозначает группу формулы XIX, в которой R₁' обозначает н-бутил.

18. Бензоилоксипроизводное по п.14, в котором R₂' обозначает 3-(ди-н-бутиламино)пропил, L обозначает атом кислорода, и Y обозначает группу формулы XX, в которой R₁' обозначает н-бутил, причем это соединение находится в форме изомера E, изомера Z или в виде смеси этих изомеров.

19. Бензоилоксипроизводное по п.14, в котором R_2' обозначает 3-(ди-н-бутиламино) пропил, L обозначает связь, и Y обозначает группу формулы XIX, в которой R_1' обозначает н-бутил.

20. Бензоилоксипроизводное по п.14, в котором R_2' обозначает 3-(ди-н-бутиламино) пропил, L обозначает связь, и Y обозначает группу формулы XX, в которой R_1' обозначает н-бутил, причем это соединение находится в форме изомера E, изомера Z или в виде смеси этих изомеров.

RU 2013107600 A

RU 2013107600 A