[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D307/87

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99815000.2

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1149208C

[22] 申请日 1999.12.22 [21] 申请号 99815000.2
[30] 优先权
[32] 1998.12.23 [33] DK [31] PA199801718
[86] 国际申请 PCT/DK1999/000728 1999.12.22
[87] 国际公布 WO00/039112 英 2000.7.6
[85] 进入国家阶段日期 2001.6.22
[71] 专利权人 H. 隆德贝克有限公司
地址 丹麦哥本哈根
[72] 发明人 H·彼得森 P·达尔贝里尼尔森
审查员 戴年珍

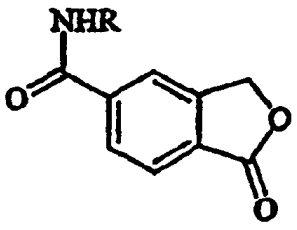
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 罗才希

权利要求书 3 页 说明书 7 页

[54] 发明名称 制备 5 - 氰基 2 - 苯并 [c] 呋喃酮的方法

[57] 摘要

制备 5 - 氰基 2 - 苯并 [c] 呋喃酮的方法，该方法是将 5 - 羧基 2 - 苯并 [c] 呋喃酮转化为式 IV 相应的酰胺，其中 R 是 H 或 C_{1-6}烷基，然后和脱水剂反应，由此得到 5 - 氰基 2 - 苯并 [c] 呋喃酮。5 - 羧基 2 - 苯并 [c] 呋喃酮转化为式 IV 相应的酰胺可以通过相应的 C_{1-6}烷基或苯基酯或酰氯完成，再用氨或 C_{1-6}烷基胺酰氨化，转化为式 IV 的酰胺，通过上述方法，制备抗抑郁药西酞普兰使用的重要中间体，5 - 氰基 2 - 苯并 [c] 呋喃酮，可以通过方便方法的及合适的价格以高产率得到。

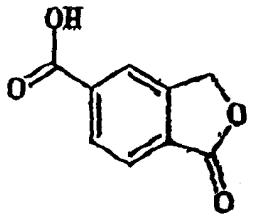


(IV)

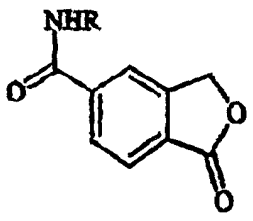
ISSN1008-4274

1. 制备 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮的方法，包括：

a) 将 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮转化为式 IV 的酰胺：



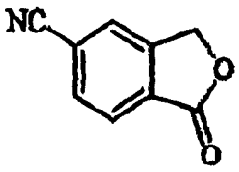
式 III



式 IV

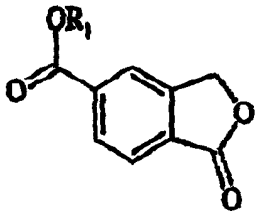
其中 R 是氢或 C_{1-6}烷基，和

b) 接着使式 IV 的酰胺和脱水剂反应，由此得到 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮(V)



式 V

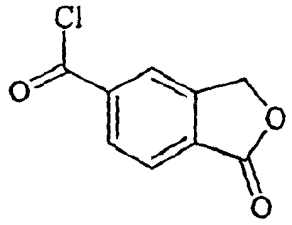
2. 按照权利要求 1 的方法，其中 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮转化为式 IV 的酰胺可以通过式 VI 的酯完成：



式 VI

其中 R_1是 C_{1-6}烷基或苯基，该方法是在酸存在下用醇 R_1OH 处理 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮，随后再用氨或 C_{1-6}的烷基胺酰氨化式 VI 的酯。

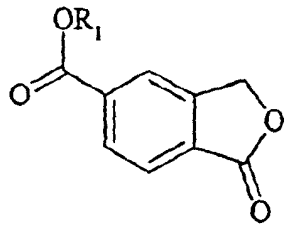
3. 按照权利要求 1 的方法，其中 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮转化为式 IV 的酰胺可以通过式 VII 的酰氯完成：



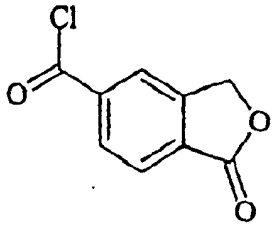
式 VII

该方法是用 $POCl_3$, PCl_5, 或 $SOCl_2$ 处理 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮，随后再用氨或 C_{1-6} 的烷基胺酰氨化式 VII 的酰氯。

4. 按照权利要求 1 的方法，其中的 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮转化为式 IV 的酰胺通过式 VII 的酰氯和式 VI 的酯完成：



式 VI



式 VII

其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基或苯基，该方法是用 $POCl_3$, PCl_5, 或 $SOCl_2$ 处理 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮，用醇 R_1OH 和这样形成的式 VII 酰氯反应，随后再用氨或 C_{1-6} 的烷基胺酰氨化式 VI 的酯。

5. 按照权利要求 2 的方法，其中的酸是无机酸或路易斯酸。

6. 按照权利要求 5 的方法，其中无机酸或路易斯酸是盐酸，硫酸，$POCl_3$，PCl_5 或 $SOCl_2$。

7. 按照权利要求 2, 4, 5 或 6 的方法，其中 R_1 是甲基或乙基。

8. 按照权利要求 1-6 中的任何一项的方法，其中步骤 b) 使用的脱水剂是 $SOCl_2$, $POCl_3$ 或 PCl_5。

9. 按照权利要求 8 的方法，其中脱水剂是 $SOCl_2$。

10. 按照权利要求 1-6 中的任何一项的方法，其中步骤 b) 不使用溶剂或在合适的溶剂中进行。

11. 按照权利要求 10 的方法，其中溶剂是甲苯，环丁砜或乙腈。

12. 按照权利要求 11 的方法，其中溶剂是甲苯。

13. 按照权利要求 10 的方法，其中步骤 b) 使用的脱水剂是 $SOCl_2$,

反应在含有催化量的N,N-二甲基甲酰胺的甲苯中进行。

14. 按照权利要求1-6中的任何一项的方法,其中的R是H或叔丁基。

15. 按照权利要求2的方法,其中5-羧基2-苯并[c]呋喃酮式III和醇R_1OH在$POCl_3$存在下反应,得到式VI的酯,然后再和氨反应,由此得到5-氨基甲酰基2-苯并[c]呋喃酮,再和$SOCl_2$反应得到5-氰基2-苯并[c]呋喃酮。

16. 按照权利要求15的方法,其中R_1OH是乙醇或甲醇。

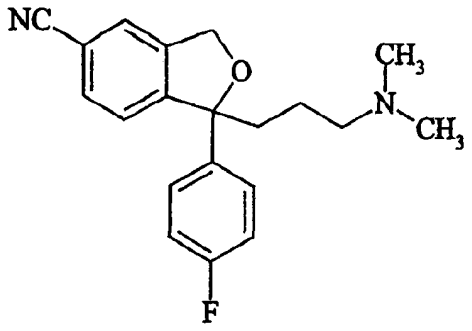
17. 按照权利要求15的方法,其中5-羧基2-苯并[c]呋喃酮式III和乙醇在$POCl_3$存在下反应,得到式VI的乙酯,然后再和氨在甲醇中反应,由此得到5-氨基甲酰基2-苯并[c]呋喃酮,再和$SOCl_2$反应得到5-氰基2-苯并[c]呋喃酮。

制备 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮的方法

本发明涉及制备 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮的新方法，5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮是制备公知的抗抑郁药西酞普兰，1-[3-(二甲基氨基)丙基]-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃腈，使用的中间体。

发明的背景

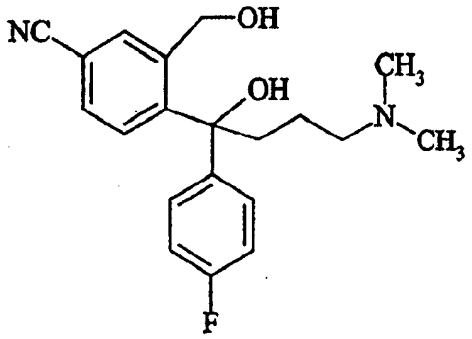
西酞普兰是目前市售数年的公知的抗抑郁药，有以下结构式(I)：



式 I

它是选择性的中枢活性血清素(5-羟色胺；5-HT)再摄入抑制剂，因此具有抗抑郁活性。该化合物的抗抑郁活性报道于某些公开出版物，例如 J.Hyttel,Prog.Neuro-Psychopharmcol. & Biol.Psychiat., 1982,6,277-295 和 A.Gravem,Acta Psychiatr.Scand., 1987,75, 478-486.

西酞普兰按照 USP№4,650,884 公开的方法制备，其中 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮进行两步连续的格氏反应，即分别和 4-氟苯基镁卤化物及 N,N-二甲基氨基丙基镁卤化物反应，再将得到的下式(II)化合物：



式 II

用浓硫酸脱水进行关环反应。

西酞普兰的对映异构体可以通过 USP№4,943,590 公开的方法制备，即分离式(II)中间体的对映体，然后进行对映体选择性关环，得到所需的对映体。

因此 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮是制备西酞普兰的重要的中间体，通过方便的及价格合适的方式以足够好的质量生产该物质是重要的。

制备 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮的方法已经公开在 Bull. Soc. Sci., 26, 1951, 35 (Bretagne) 和 J. Chem. Soc., 1931, 867 (Levy 和 Stephen)，根据上述方法 5-氨基 2-苯并[c]呋喃酮通过重氮化，随后和 CuCN 反应被转化为相应的 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮，5-氨基 2-苯并[c]呋喃酮通过两步还原反应从 4-氨基邻苯二甲酰亚胺得到。

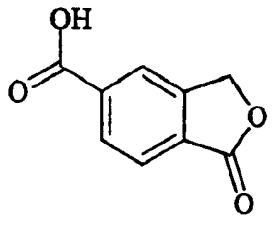
从酰氯合成某些烷基或苯基腈记载于 Tetrahedron Letters, 1982, 23, 14, 1505-1508 和 Tetrahedron, 1998, 54, 9281 中。

虽然许多其它方法失败了，但是发现 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮可以从 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮通过方便的及价格合适的方法以高产率制备。

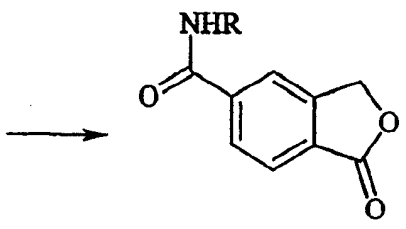
发明的公开

因此，本发明提供从 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮制备 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮的新方法，包括：

a) 将 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮转化为式 IV 的酰胺：



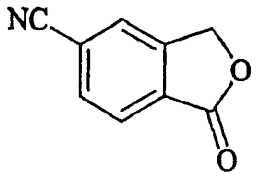
式 III



式 IV

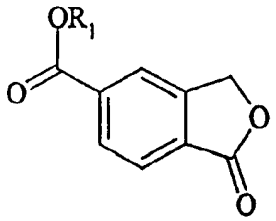
其中 R 是氢或 C_{1-6}烷基，和

b)接着使式 IV 的酰胺和脱水剂反应，得到 5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮(V)；

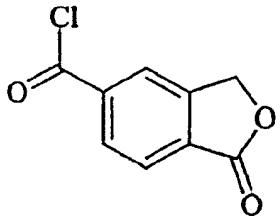


式 V

5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮转化为式 IV 的酰胺可以通过式 VI 的酯或式 VII 的酰氯，或者通过下式的酯和酰氯完成：



式 VI



式 VII

其中 R_1是 C_{1-6}烷基或苯基，酰氯通常是用 $POCl_3$，PCl_5，或 $SOCl_2$处理 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮得到，不使用溶剂或在如甲苯或含有催化量的 N,N-二甲基甲酰胺的甲苯的合适溶剂中进行；用醇 R_1OH 处理 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮可以得到酯，其中 R_1 定义同上，反应在酸，尤其是无机酸或路易斯酸如盐酸，硫酸，$POCl_3$，PCl_5，或 $SOCl_2$存在下进行。另外酯可以通过酰氯和醇反应得到，然后式 VI 的酯和式 VII 的酰氯可以通过使用氨或 C_{1-6} 的烷基胺酰氨化，尤其是用叔丁基胺酰氨化转化为式 IV 的酰胺。

在说明书和权利要求书中，C_{1-6}的烷基是指有 1-6 个（包括 1 和 6）碳原子的直链或支链烷基，如甲基，乙基，1-丙基，2-丙基，1-丁基，2-丁基，2-甲基-2-丙基，2，2-二甲基-1-乙基和 2-甲基-1-丙基。

b)步骤中使用的脱水剂可以是任何合适的脱水剂，优选的试剂很容易被本领域的技术人员确定，合适的脱水剂例如是 $SOCl_2$，$POCl_3$ 和 PCl_5，优选 $SOCl_2$。

b)步骤反应中不使用溶剂或使用合适的溶剂如甲苯，环丁砜（sulfolan）或容易得到的乙腈。当反应在溶剂中进行时，每当量的式 V 酰胺使用 1.0-1.5 当量，优选 1.0-1.2 当量的脱水剂，而且当使用溶剂时，可以加入催化量的 N,N-二甲基甲酰胺，特别是脱水剂是 $SOCl_2$ 时。假如必须存在催化量的 N,N-二甲基甲酰胺存在下，优选使用甲苯作为溶剂。

b)步骤反应在升高的温度下进行，优选在溶剂回流温度下进行。

反应时间不重要，很容易由本领域技术人员确定。

5-氯基 2-苯并[c]呋喃酮以方便的方法被分离，例如加入水，过滤，然后洗涤结晶，如果需要可以进行重结晶进一步提纯。

在本发明方法的优选实施方案中，式 IV 的 R 是 H 或叔丁基。当反应步骤 a)是通过酯完成时，R_1 优选甲基或乙基。

在本发明方法的优选实施方案中，式 III 的 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮在 $POCl_3$ 存在下和醇 R_1OH 反应，优选乙醇，得到相应的式 VI 的酯，再和氨反应由此得到 5-氨基甲酰基 2-苯并[c]呋喃酮，再于含有催化量的 N,N-二甲基甲酰胺的甲苯中和 $SOCl_2$ 反应。

惊奇地发现在内酯环上基本上没有反应发生，因此通过本发明的方法 5-氯基 2-苯并[c]呋喃酮能够以高产率得到，该方法比公知的方法方便得多，可以使用更方便和便宜的试剂和合适的条件。

作为原料使用的 5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮可以按照 USP№ 3,607,884 或德国专利№2630927 公开的方法得到，即在液体 SO_3 中使对苯二甲酸的浓溶液和甲醛反应或者通过偏苯三酸的电化学氢化反应制备。

实施例

本发明进一步用以下实施例说明。

实施例 1

5-氯基 2-苯并[c]呋喃酮的制备

5-氯羰基 2-苯并[c]呋喃酮

5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮(53g,0.3mol)悬浮于甲苯(200ml)中,加入亚硫酰氯(44g,0.6mol)和 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1ml),混合物在回流温度下加热 3 小时,冷却到室温,加入正庚烷(200ml),收集形成的结晶,用庚烷(100ml)洗涤,产量 52g,88%. DSC 起始温度 131℃;

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 5.47 (2H, s), 8.06 (1H, d , J =7.5 Hz), 8.28 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.3 (1H, s). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): 69.4, 125.1, 126.1, 131.1, 131.6, 137.8, 146.6, 167.4, 169.0.

5-叔丁基氨基甲酰基 2-苯并[c]呋喃酮

方法 A)

5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮(36g,0.2mol)悬浮于亚硫酰氯(100ml)中,加入 DMF (1.5ml),混合物回流 1 小时,加入甲苯(200ml),真空下蒸发溶剂,残留物溶解在四氢呋喃(THF)(200ml)中,于 5℃加入到 THF(200ml)中的叔丁基胺(31g,0.42mol)溶液中,将混合物温热到室温,搅拌过夜,将反应物倒入冰水(400ml)中,过滤沉淀出的结晶,用水(100ml)洗涤结晶,产量 41g,87%,DSC 起始温度 189.5℃.

方法 B)

5-氯羰基 2-苯并[c]呋喃酮(39g,0.2mol)在 THF(200ml)中的溶液于室温加入到叔丁基胺(19g,0.25mol)和三乙胺(26g,0.25mol)在 THF(200ml)中的溶液中, 将混合物搅拌 1 小时,然后反应混合物倒入冰水(500ml)中,收集形成的结晶,用水(100ml)洗涤,产量 42.5g,91%,DSC 起始温度:192℃;纯度 99.5%(HPLC,峰面积);

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz): 1.4 (9H, s), 5.46 (2H, s), 7.88 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.95 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.04 (1H, s). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 125 MHz): 28.5, 51.2, 70.0, 122.0, 124.6, 126.6, 128.2, 141.3, 147.2, 165.5, 170.1.

5-乙氧羰基 2-苯并[c]呋喃酮

方法 A)

5-羧基 2-苯并[c]呋喃酮(37g, 0.2mol)悬浮于乙醇(400ml)中，滴加 $POCl_3$(10g, 0.07mol)，反应混合物加热到回流温度 5 小时，冷却到室温，标题化合物结晶出来，过滤结晶，用乙醇(50ml)洗涤，产量 35g, 87%, DSC 起始温度：151℃.

^1H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): 1.36 (3H, t, J=7 Hz), 4.38 (2H, q, J=7 Hz), 5.48 (2H, s), 7.95 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.5 Hz), . ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 62.5 MHz): 14.5, 61.5, 70.1, 124.0, 125.2, 128.8, 129.6, 134.8, 147.6, 164.9, 169.8.

方法 B)

5-氯羰基 2-苯并[c]呋喃酮(39g, 0.2mol)悬浮于乙醇(200ml)中，混合物加热到回流 15 分钟，冷却后过滤形成的结晶，用乙醇(50ml)洗涤，产量 36g, 88%, DSC 起始温度：151℃；

5-氨基甲酰基 2-苯并[c]呋喃酮

方法 A)

在压力器中将 5-乙氧羰基 2-苯并[c]呋喃酮(41g, 0.2mol)悬浮于氨 (10M, 甲醇中的溶液, 200ml)中，反应混合物在 80℃保持 20 小时，冷却后反应混合物被倒入冰(250g)中，用浓盐酸调节到 pH=1，搅拌混合物 2 小时，过滤形成的结晶，用水(4×100ml)洗涤，真空干燥，产量 33g, 93%, DSC 起始温度：237℃；

^1H NMR (DMSO-d_6, 250 MHz): 5.47 (2H, s), 7.65 (1H, s (NH)), 7.92 (1H, d , J =7.5 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.14 (1H, s), 8.22 (1H, s (NH)). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 62.5 MHz): 70.0, 122.2, 124.9, 127.2, 128.2, 139.7, 147.4, 167.1, 170.1.

方法 B)

5-氯羰基 2-苯并[c]呋喃酮(20g, 0.1mol)溶解于 THF(100ml)中，加入到于冰水(300ml)中的氢氧化铵(50ml)中，搅拌混合物 30 分钟，过滤沉淀出的结晶，用水(100ml)洗涤，真空干燥，产量 17.1g, 97%, DSC 起始温度 237℃.

5-氰基 2-苯并[c]呋喃酮

方法 A)

干燥的 5-氨基甲酰基 2-苯并[c]呋喃酮(36g,0.2mol)悬浮于甲苯(600ml)中,加入亚硫酰氯(36g,0.3mol),再加入 DMF(2ml),反应混合物加热到 75℃6 小时,蒸馏除去甲苯(100ml),残留的溶液冷却到室温,过滤形成的结晶,用甲苯(150ml)和水(100ml)洗涤,产品从甲苯中重结晶,产量 22g,80%,DSC 起始温度 203℃.

方法 B)

叔丁基氨基甲酰基 2-苯并[c]呋喃酮(23.3g,0.1mol)悬浮于亚硫酰氯(100ml)中,混合物加热到回流 30 分钟,加入甲苯(100ml),真空除去溶剂,标题产品从乙酸或甲苯中重结晶,产量 15.5g,93%(从甲苯中重结晶),DSC 起始温度 203℃,纯度 98%(HPLC,峰面积).