



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103781773 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 07

(21) 申请号 201280042641. 2

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(22) 申请日 2012. 09. 03

代理人 侯莉

(30) 优先权数据

2011-198541 2011. 09. 12 JP

(51) Int. Cl.

C07D 307/93 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 02. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2012/072307 2012. 09. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/038931 JA 2013. 03. 21

(71) 申请人 寿制药株式会社

地址 日本长野县

(72) 发明人 富山刚 富山泰 横田昌幸

本间将博 安并正文

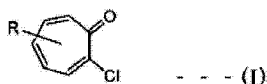
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

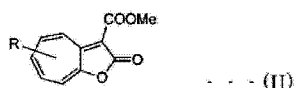
2- 氧代 -2H- 环庚并 [b] 呋喃类似物的制造
方法

(57) 摘要

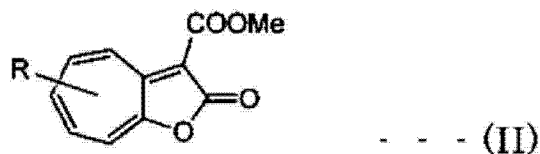
以高收率、低成本及高纯度容易地获得可用作医药中间体的 2- 氧代 -2H- 环庚并 [b] 呋喃类似物的方法, 其中, 使以通式 (I) 表示的 2- 氯环庚三烯酮类似物与丙二酸二甲酯在醇溶剂中于碱金属氢氧化物的存在下反应, 制造以通式 (II) 表示的 2- 氧代 -2H- 环庚并 [b] 呋喃类似物; 式 (I) 和式 (II) 中, R 为氢原子或者可具有支链



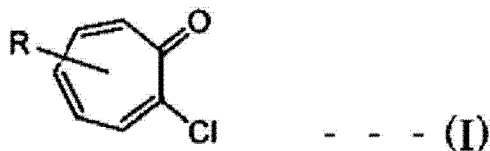
的碳数 1-5 的低级烷基。



1. 以通式 (II) :



表示的 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的制造方法,其特征在于,使以通式 (I) :



表示的 2-氯环庚三烯酮类似物与丙二酸二甲酯在醇溶剂中于碱金属氢氧化物的存在下反应;

式 (I) 和式 (II) 中, R 表示氢原子或者可具有支链的碳数 1-5 的低级烷基。

2. 如权利要求 1 所述的 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的制造方法,其特征在于,碱金属氢氧化物为氢氧化钠或氢氧化钾。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的制造方法,其特征在于,醇溶剂为甲醇。

4. 如权利要求 1 ~ 3 中的任一项所述的 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的制造方法,其特征在于,相对于 1 摩尔 2-氯环庚三烯酮类似物 (I),分别使用 0.5 ~ 3.0 摩尔丙二酸二甲酯和碱金属氢氧化物。

2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的制造方法

技术领域

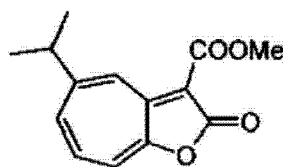
[0001] 本发明涉及可用作医药合成的中间体的 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的制造方法。

背景技术

[0002] 一直以来, 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物被用作医药合成的中间体。例如, 以下式 (III) 表示的 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃-3-甲酸甲酯可用作抗溃疡剂乙哌仑钠 (注册商标名 Azroksa) 的制造中间体。

[0003] [化 1]

[0004]



(III)

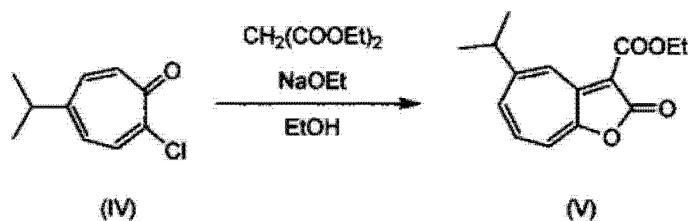
- - - (III)

[0005] 由 2-氯环庚三烯酮类似物制造 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的方法目前为止提出有若干种。例如, 如合成路径 1 所示, 在乙醇溶剂中, 使 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮 (IV) 与丙二酸二乙酯在乙醇钠的存在下反应来制造 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃-3-甲酸乙酯 (V) (非专利文献 1)。该反应中使用对水分敏感的乙醇钠, 因此操作困难。

[0006] [化 2]

[0007]

[合成路径 1]



(IV)

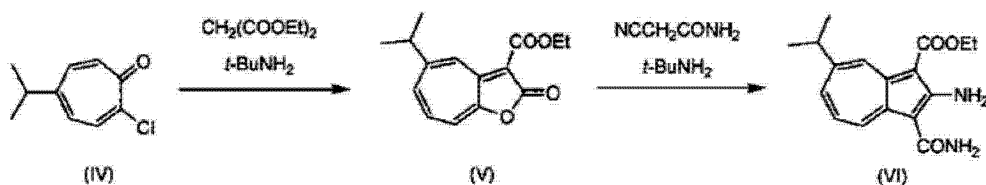
(V)

[0008] 此外, 如合成路径 2 所示, 使 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮 (IV) 与丙二酸二乙酯在叔丁胺和钠醇盐的存在下反应来合成 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃-3-甲酸甲酯 (V), 制造萘衍生物 (VI) (非专利文献 2, 专利文献 1)。该反应中使用如叔丁胺等高价化合物。

[0009] [化 3]

[0010]

〔合成路径 2〕



[0011] 因此,希望发现用于使 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮与丙二酸二乙酯反应而低成本且高效地获得 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的代替叔丁胺或钠醇盐的化合物。

[0012] 现有技术文献

[0013] 专利文献

[0014] 专利文献 1: 日本专利特开平 3-193743 号公报

[0015] 非专利文献

[0016] 非专利文献 1: Chemical Abstracts, 54 卷, 10509a, 1960 年

[0017] 非专利文献 2: Tetrahedron, 27 卷, 3359 页, 1971 年

[0018] 发明的概要

[0019] 发明所要解决的技术问题

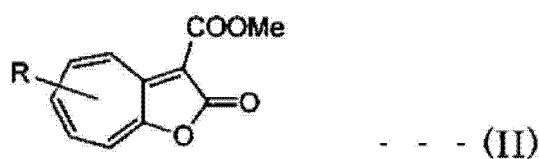
[0020] 本发明的目的在于,使 2-氯环庚三烯酮类似物与丙二酸二甲酯反应来制造 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物时,不使用叔丁胺和钠醇盐,能够低价、操作容易且高收率地制造 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物。

[0021] 解决技术问题所采用的技术方案

[0022] 本发明人为了解决上述课题而进行了认真研究,结果发现通过使 2-氯环庚三烯酮类似物与丙二酸二甲酯的反应在醇溶剂中于碱金属氢氧化物、特别是氢氧化钠或氢氧化钾的存在下进行,反应可在温和的条件下顺利进行,以高收率及高纯度制造 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物(II),从而完成了本发明。

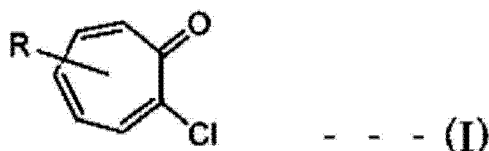
[0023] 即,本发明为以通式(II):

[0024]



[0025] 表示的 2-氧代-2H-环庚并[b]呋喃类似物的制造方法,其特征在于,使以通式(I):

[0026]



[0027] 表示的 2-氯环庚三烯酮类似物与丙二酸二甲酯在醇溶剂中于碱金属氢氧化物的存在下反应;

[0028] 式(I)和式(II)中,R表示氢原子或者可具有支链的碳数 1-5 的低级烷基。

[0029] 上述的碱金属氢氧化物较好是氢氧化钠或氢氧化钾。此外,上述的醇溶剂较好是

甲醇。此外,较好是在上述的反应中,相对于 1 摩尔 2-氯环庚三烯酮类似物 (I),分别使用 0.5 ~ 3.0 摩尔丙二酸二甲酯和碱金属氢氧化物。

[0030] 发明的效果

[0031] 本发明中,使 2-氯环庚三烯酮类似物与丙二酸二甲酯反应来制造 2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃类似物时,使用碱金属氢氧化物,所以能够以高收率及高纯度制造。此外,碱金属氢氧化物的价格便宜,容易处理,因此能够以低成本容易地制造 2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃类似物。即,通过本发明,能够以高收率、低成本及高纯度容易地获得可用作医药中间体的 2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃类似物。

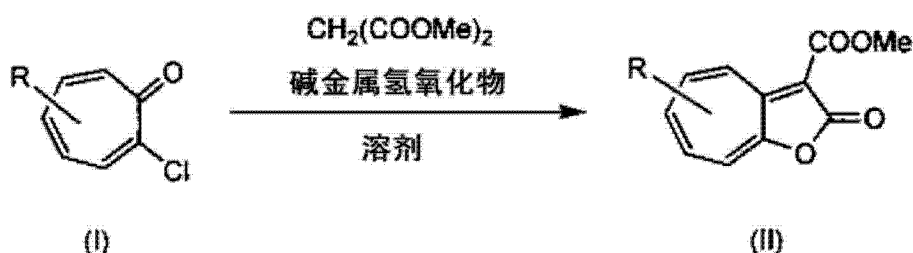
[0032] 实施发明的方式

[0033] 所述的以通式 (I) 和通式 (II) 表示的化合物中,R 为氢原子或者可具有支链的碳数 1-5 的低级烷基。在此,可具有支链的低级烷基例如为甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、戊基、环戊基等。作为起始原料的以通式 (I) 表示的 2-氯环庚三烯酮类似物可通过已知的方法制造 (例如,Journal of American Chemical society, 74 卷, 5683 页, 1952 年, Journal of Organic Chemistry, 43 卷, 3621 页, 1978 年, 专利文献 1)。

[0034] 本发明中的由以通式 (I) 表示的 2-氯环庚三烯酮类似物制造以通式 (II) 表示的 2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃的方法示于合成路径 3。

[0035]

[合成路径 3]



[0036] 式中, R 与上述同义。

[0037] 该反应中,较好是相对于 1 摩尔 2-氯环庚三烯酮类似物 (I),分别在 0.5 ~ 3.0 摩尔的范围内使用丙二酸二甲酯和碱金属氢氧化物,更好是在 1.8 ~ 2.2 摩尔的范围内。作为碱金属氢氧化物,可例举氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯,较好是氢氧化钠、氢氧化钾。反应溶剂使用甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇等醇,较好是甲醇。反应在 -78℃ ~ 溶剂回流温度下进行,优选的反应温度在 -30℃ ~ 10℃ 的范围内。

实施例

[0038] 通过实施例对本发明进行说明。实施例为使 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮 (IV) 与丙二酸二酯反应来制造 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃-3-甲酸甲酯 (III) 的例子。

[0039] 此外,作为比较例 1、2 例举使用一直以来采用的叔丁胺、甲醇钠的例子。质子核磁共振谱 ($^1\text{H-NMR}$) 数据的记载中采用以下的缩写。即, s 为单峰, d 为双峰, t 为三重峰, q 为四重峰, m 为多重峰, b 为宽峰。此外, HPLC 纯度的测定以柱: Inertsil ODS-2 (GL 科学公司 (GL Sciences Inc.))、流动相: 乙腈 / 水 = 1/1 (v/v)、测定波长: 210nm 的条件进行。

[0040] 实施例 1

[0041] 向 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮 (1.494g) 和丙二酸二甲酯 (1.9mL) 的甲醇 (5.0mL) 溶液中,在 -19 ~ -6℃ 滴加氢氧化钠 (0.656g) 的甲醇 (7.0mL) 溶液后,搅拌 1 小时。将反应液注入水中,在室温下搅拌。滤取固体后,水洗,干燥,作为黄色固体获得 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃-3-甲酸甲酯 (1.726g)。上述的 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮、丙二酸二甲酯、氢氧化钠的摩尔比为 1:2:2。收率为 85.6%。此外,HPLC 纯度为 99.3%。

[0042] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.36 (d, J=7Hz, 6H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 8.90 (d, J=2Hz, 1H)。

[0043] 实施例 2

[0044] 向 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮 (0.300g) 和丙二酸二甲酯 (0.37mL) 的甲醇 (1.6mL) 溶液中,在冰冷下滴加氢氧化钾 (0.184g) 的甲醇 (2.0mL) 溶液后,搅拌 2 小时。将反应液注入水中,在室温下搅拌。滤取固体后,水洗,干燥,作为黄色固体获得 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃-3-甲酸甲酯 (0.353g)。上述的 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮、丙二酸二甲酯、氢氧化钾的摩尔比为 1:2:2。收率为 87.4%。此外,HPLC 纯度为 98.5%。

[0045] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.36 (d, J=7Hz, 6H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 8.90 (d, J=2Hz, 1H)。

[0046] 比较例 1

[0047] 向 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮 (3.009g) 和丙二酸二甲酯 (3.7mL) 的甲醇 (24.0mL) 溶液中,在 -14 ~ -5℃ 滴加叔丁胺 (3.4mL)。在 -16 ~ -9℃ 搅拌 1 小时后,在 -7 ~ 29℃ 搅拌 1 小时。将反应液注入水中。滤取固体后,水洗,干燥,作为黄色固体获得 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃-3-甲酸甲酯 (3.234g)。上述的 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮、丙二酸二甲酯、叔丁胺的摩尔比为 1:2:2。收率为 79.6%。此外,HPLC 纯度为 93.9%。

[0048] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.36 (d, J=7Hz, 6H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 8.90 (d, J=2Hz, 1H)。

[0049] 比较例 2

[0050] 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃-3-甲酸甲酯的制造方法

[0051] 向 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮 (0.300g) 和丙二酸二甲酯 (0.37mL) 的甲醇 (3.6mL) 溶液中,在冰冷下滴加甲醇钠的甲醇溶液 (由 0.075g 钠和 2.0mL 甲醇制备) 后,搅拌 2 小时。将反应液注入水中。滤取固体后,水洗,干燥,作为黄色固体获得 5-异丙基-2-氧代-2H-环庚并 [b] 呋喃-3-甲酸甲酯 (0.343g)。上述的 2-氯-5-异丙基环庚三烯酮、丙二酸二甲酯、甲醇钠的摩尔比为 1:2:2。收率为 84.9%。此外,HPLC 纯度为 98.2%。

[0052] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ = 1.36 (d, J=7Hz, 6H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 8.90 (d, J=2Hz, 1H)。

[0053] 实施例和比较例中得到的目标化合物的收率和纯度汇总示于表 1。

[0054] [表 1]

[0055]

	目标化合物的收率 (%)	目标化合物的 HPLc 纯度 (%)	纯收率 (%)
实施例 1	85.6	99.3	85.0
实施例 2	87.4	98.5	86.1
比较例 1	79.6	93.9	74.7
比较例 2	84.9	98.2	83.4

[0056] 由表 1 可知,本发明的实施例 1 的使用氢氧化钠的例子、实施例 2 的使用氢氧化钾的例子与比较例 1 的使用叔丁胺的例子、比较例 2 的使用甲醇钠的例子相比,目标化合物的纯收率 (收率 $\times$ HPLC 纯度) 更好。而且,氢氧化钠、氢氧化钾的价格便宜,且易于操作,因此具有合成作业容易的优点。