



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1918150 B

(45) 授权公告日 2010.05.05

(21) 申请号 200580004726.1

(22) 申请日 2005.02.07

(30) 优先权数据

10-2004-0009280 2004.02.12 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.08.11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2005/000365 2005.02.07

(87) PCT申请的公布数据

W02005/077942 EN 2005.08.25

(73) 专利权人 SK 化学株式会社

地址 韩国京畿道

(72) 发明人 李男奎 李周永 金载善 郑载润

严基安 吴龙镐 申昊喆 张宇济

林光津 金兑坤

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07D 405/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 3839339, 1974.10.01, 全文.

US 5675036 A, 1997.10.07, 第1栏第25行至第2栏第53行.

ELLIS et al., Benzopyrones. 7. Synthesis and antiallergic activity of some 2-

(5-tetrazolyl) chromones. J. Med. Chem. 15
8. 1972, 865-867.

审查员 王少华

权利要求书 2 页 说明书 7 页

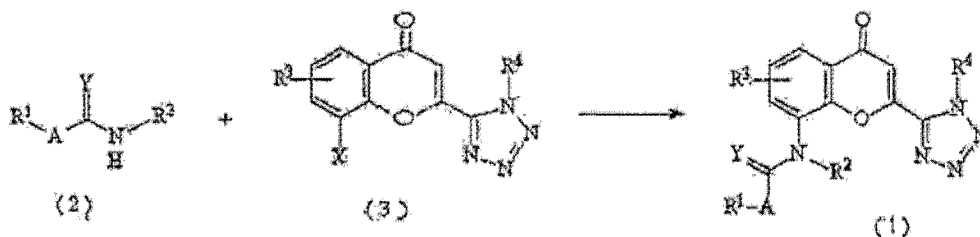
(54) 发明名称

取代的苯并吡喃化合物的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及合成取代的苯并吡喃化合物的新型方法, 它们的新型中间体和所述中间体的制备方法。

1. 下式 (1) 化合物或其盐的制备方法, 包括: 使下式 (2) 化合物与下式 (3) 化合物反应



其中 R^1 选自以下基团: 苯基, 萘基或茚满基, 其中这些基团未被取代或独立地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-20} 烷基, 其中这些取代基中至多 5 个碳原子未被取代或被下列任选取代: O, 苯环, 噻吩环或萘环,

R^2 和 R^4 独立是 H 或 C_{1-6} 烷基;

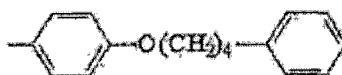
R^3 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

A 是单键;

X 是卤原子; 以及

Y 是 O 或 S。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述 R^1 是



R^2 , R^3 和 R^4 独立是 H, A 是单键, X 是 I、Br 或 Cl; Y 是 O。

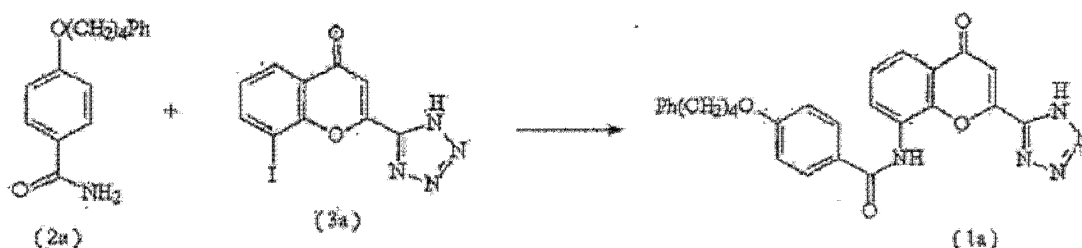
3. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述反应在作为催化剂的包含钯或铜的化合物、作为配体的二胺和碱的存在下进行。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中所述反应在选自 CuI、CuCl 和 Cu_2O 的催化剂、选自 N, N' - 二甲基乙二胺、反式 -N, N' - 1,2- 环己二胺或反式 -N, N' - 二甲基 -1,2- 环己二胺的配体以及选自碳酸铯或磷酸钾的碱的存在下进行。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中所述反应在作为催化剂的 CuI、作为配体的 N, N' - 二甲基乙二胺和作为碱的磷酸钾的存在下进行。

6. 根据权利要求 3-5 任一项的方法, 其中所述反应使用 N, N' - 二甲基甲酰胺作为溶剂进行。

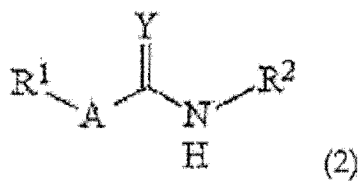
7. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 (1a) 化合物或其盐通过式 (2a) 化合物与下式 (3a) 化合物或其盐反应而制备



8. 根据权利要求 7 的方法, 其中在作为溶剂的 N, N' - 二甲基甲酰胺、作为催化剂的 CuI、作为配体的 N, N' - 二甲基乙二胺和作为碱的磷酸钾的存在下于 70-100°C 进行所述反

应。

9. 下式 (2) 表示的中间体化合物或其盐



其中 R^1 为苯基, 其未被取代或独立地被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-20} 烷基, 其中所述取代基中至多 5 个碳原子未被取代或被下列基团任选取代: O 或苯环,

R^2 是 C_{1-6} 烷基,

A 是单键; 和

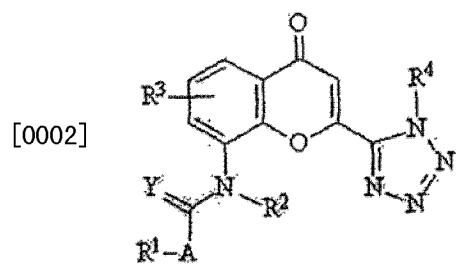
Y 是 O。

10. 中间体化合物 4-(4- 苯基丁氧基) 苯甲酰胺。

取代的苯并吡喃化合物的制备方法

发明领域

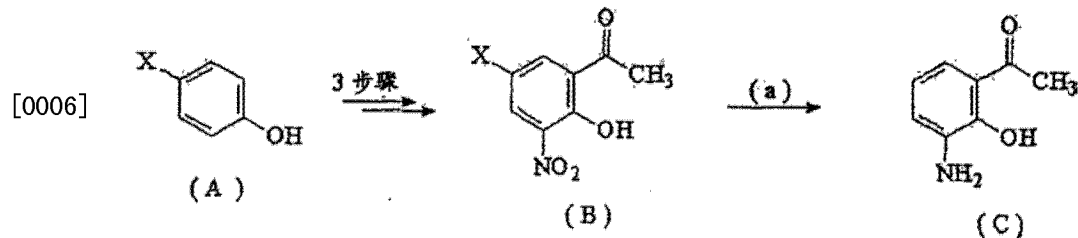
[0001] 本发明涉及一种制备下式 1 的取代的苯并吡喃化合物的新型方法, 它们的相应新型中间体以及所述中间体的制备方法。



[0003] 在上式 1 中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A 和 Y 与发明详述中的定义相同。

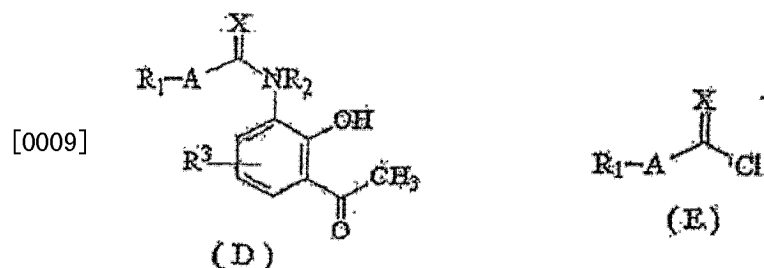
发明背景

[0005] 如 EP0173516 和其他文献中已公开的, 苯并吡喃化合物是一种白三烯受体拮抗剂, 还已知它是一种治疗由白三烯和 5- α -还原酶诱导的疾病的药物。例如, JP Hei 3-95144 公开了一种由下式 (A) 的苯酚化合物经过四个步骤制备 3-氨基-2-对羟基苯乙酮的方法。然而, 该方法由于步骤较长而认为效益不高, 并且由于在引进氨基团的还原步骤 (a) 中使用 Pd/C 进行氢化反应, 存在爆炸的危险, 因此缺乏工业实用性。



[0007] 在以上反应中, X 代表卤原子。

[0008] 同时, 在 USP5, 675, 036, 5, 597, 929 以及 W094/124923 中, 从安全和环境方面考虑, 它们的合成方法是不合适的, 不仅因为它们应用了合成相当困难的苯乙酮化合物 (D) 作为中间体, 而且因为它们使用了极易爆炸和高度腐蚀性的反应物 SOCl_2 来制备酰氯 (E), 这是由胺部分引进酰胺基所需的。进一步地, 由此得到的酰基氯通常不是非常稳定, 在商业生产中非常难以调整。

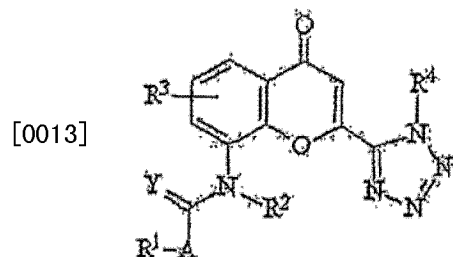


发明内容

[0010] 本发明涉及一种合成在 EP0173516 中公开的一些新型苯并吡喃化合物的方法。本发明的方法在工业上更加适用, 因为与常规方法相比, 其具有更少的工艺步骤且更加安全有效。特别地, 本发明的方法遵循了会聚性途径, 比常规的线性方法更为有效。进一步的, 本发明的方法没有采用危险工艺例如氢化反应, 反应过程中生成的中间体物质足够稳定以至于它们的分离纯化相当容易。

[0011] 发明详述

[0012] 本发明涉及一种制备具有下式 1 化学结构的取代的苯并吡喃化合物的方法, 用于该方法的新型中间体化合物, 制备该中间体化合物的方法。



[0014] 在上式 1 中,

[0015] R^1 选自以下基团: C_{1-20} 烷基, C_{2-20} 链烯基, C_{2-20} 链炔基, 苯基, 萘基和茚满基, 其中这些基团可独立地被 1 或 2 个取代基取代, 这些取代基选自 C_{1-20} 烷基, C_{2-20} 链烯基, C_{2-20} 链炔基, 其中这些取代基中至多 5 个碳原子可选择性被下列取代: O, S, N, 卤原子, 苯环, 噻吩环, 萘环, C_{4-7} 碳环, 羰基, 羰基氧基, 羟基, 羧基, 叠氮基或硝基,

[0016] R^2 和 R^4 独立是 H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, 被 1-3 个芳基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基, 被芳基取代的 C_{1-6} 烷氧羰基, 芳氧羰基, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基, C_{3-9} 三烷基锡基, 三芳锡基, 或 C_{3-9} 三烷基甲硅烷基, 其中芳基或所述的芳基是被 1-3 个取代基取代的苯基, 这些取代基选自以下基团: 苯基, 卤原子, C_{1-6} 烷基以及 C_{1-6} 烷氧基;

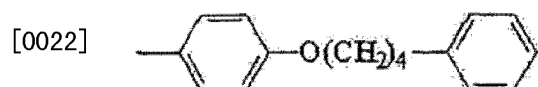
[0017] R^3 是 H, 卤原子, 羟基, 硝基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷硫基或 $-COOR^5$ (其中 R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基);

[0018] A 是单键; 或 C_{1-10} 亚烷基, C_{2-10} 亚烯基, 或 C_{2-10} 亚炔基, 被 1-3 个选自 C_{1-10} 烷基和苯基的取代基取代或未取代;

[0019] X 是卤原子; 以及

[0020] Y 是 O 或 S。

[0021] 在制备上式 1 的取代的苯并吡喃化合物中, R^1 是苯基或取代苯基, 其中上述的取代苯基可被 1 或 2 个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-20} 烷基, C_{2-20} 链烯基, C_{2-20} 链炔基, 其中取代基中至多 5 个碳原子可以选择性被下列取代: O, S, N, 卤原子, 苯环, 噻吩环, 萘环, C_{4-7} 碳环, 羰基, 羰基氧基, 羟基, 羧基, 叠氮基, 或硝基。优选地, R^1 是在对位被上面例示的取代基取代的苯基, 且更优选



[0023] 在制备上式 1 的取代的苯并吡喃化合物中, R^2 和 R^4 独立是 H, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, 被 1-3 个芳基取代的 C_{1-6} 烷基, 或 C_{1-6} 烷氧基羰基。更优选地, R^2 和 R^4 独立地是 H。

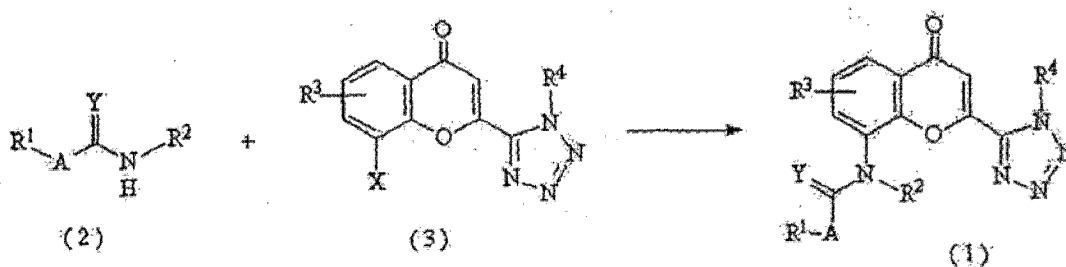
[0024] 在制备上式 1 的取代的苯并吡喃化合物中, R^3 是 H。

[0025] 在制备上式 1 的取代的苯并吡喃化合物中, A 是单键;或亚甲基, 乙烯基, 三亚甲基, 四亚甲基, 1,2-亚乙烯基, 1,3-亚丙烯基, 亚丁烯基, 亚丁二烯基 (butadienylene) 或亚乙炔基, 被 1-3 个选自 C_{1-10} 烷基和苯基的取代基取代或未取代的。更优选地, A 是单键。

[0026] 如下面的反应流程 1 所示, 可通过下式 2 的化合物与下式 3 的化合物反应而制备本发明的上式 1 的取代的苯并吡喃化合物。

[0027] [反应流程 1]

[0028]



[0029] 在以上的反应流程 1 中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, X 和 Y 与上式 1 中定义的相同。

[0030] 在回流温度下, 使用有机溶剂, 在 Pd 或 Cu 催化剂、配体和碱的存在下, 进行上述反应流程 1 的制备方法。

[0031] 以上反应中使用的溶剂可以选自具有高极性的溶剂, 例如 N,N'-二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 吡啶, 1,4-二氧杂环己烷, C_{1-6} 烷基醇 (甲醇, 乙醇, 正丁醇) 或它们的混合物, 优选 N,N'-二甲基甲酰胺。

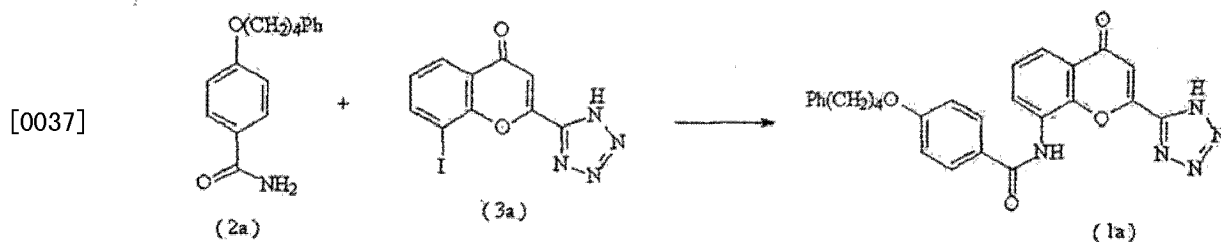
[0032] 以上反应中使用的催化剂是包含 Pd 或 Cu 的化合物, 其用量为基于反应物量的约 0.1-100mol%。优选地, 催化剂选自 CuI, CuCl 和 Cu_2O , 更优选 CuI。

[0033] 以上反应中使用的配体用量为基于所用催化剂的量的 0.5-3 当量。使用的配体为二胺或磷, 优选 N,N'-二甲基乙二胺, 反式-N,N'-1,2-环己二胺和反式-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺之一, 更优选 N,N'-二甲基乙二胺。

[0034] 在上述反应中, 碱的用量为基于底物的约 1-10 当量。碱可选自碱金属烷氧化物, 例如叔丁醇钾, 甲醇钾和甲醇钠; 氢化物例如氢化钠和氢化钾; 碱金属碳酸盐例如碳酸钾、碳酸铯和碳酸钠; 或碱金属磷酸盐例如磷酸钾和磷酸钠; 并优选碱金属磷酸盐。

[0035] 在根据反应流程 1 的制备方法的一个优选实施方案中, 如下面的反应流程 1a 所示, 下式 1a 的取代的苯并吡喃化合物、其盐或其溶剂化物 (如水化物) 通过下式 2a 化合物与下式 3a 化合物、其盐或或其溶剂化物 (如水化物) 反应合成。

[0036] [反应流程 1a]



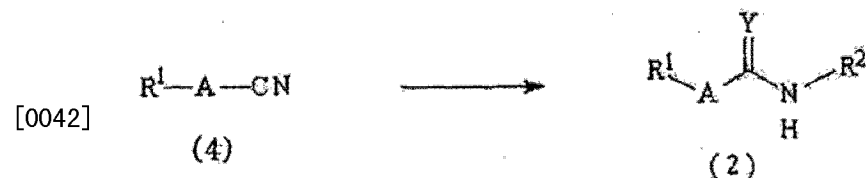
[0038] 在上述反应流程 1a 中, 如下进行该反应: 在作为催化剂的 CuI、作为配体的 N,N'-二甲基乙二胺和作为碱的磷酸钾存在下, 使用 N,N'-二甲基甲酰胺作为溶剂于约

70- 约 100℃ 搅拌超过一天。

[0039] 其间,在进行上述反应流程 1 的合成中,反应物,即上式 2 的化合物(尤其是上式 2a 的化合物)和上式 3 的化合物(尤其是上式 3a 的化合物),是用于合成上式 1 的化合物的新型中间体化合物。因此,上式 2 和 3 的化合物也属于本发明的范围。

[0040] 上式 2 的化合物,其为本发明的新型中间体化合物,可通过水解下式 4 的化合物合成,如下面反应流程 2 中所示。

[0041] [反应流程 2]

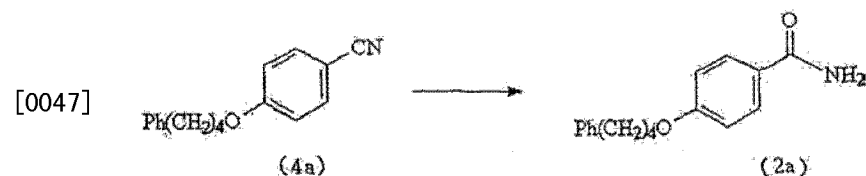


[0043] 在上述反应流程 2 中, R^1 、 R^2 、A 和 Y 如同上式 1 定义。

[0044] 在上述反应流程 2 中,在水、有机溶剂或其混合物的存在下使用碱经水解而引入酰胺基。本领域技术人员显然会理解用于上述水解的碱/溶剂条件。例如,使用单一的 C_{1-6} 烷醇溶剂例如甲醇、乙醇、叔丁醇或它们的混合物作为溶剂,同时使用碱金属氢氧化物例如氢氧化钠或氢氧化钾作为碱进行该反应。

[0045] 在反应流程 2 经由水解的制备方法的优选实施方案中,如下面的反应流程 2a 所示,下式 2a 化合物、其盐或其溶剂化物(如水化物)通过在 NaOH/叔丁醇存在下反应下式 4a 的化合物而合成。

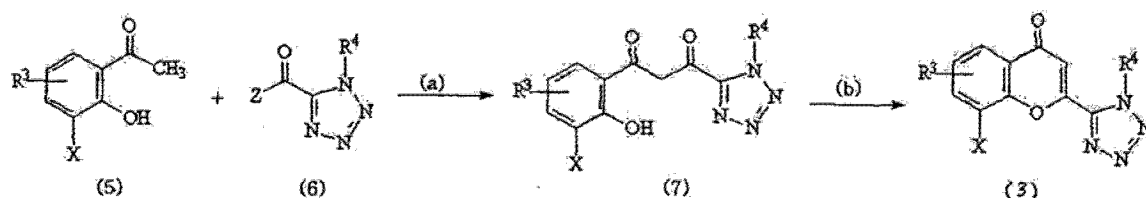
[0046] [反应流程 2a]



[0048] 此外,下式 3 的化合物,其为本发明的新型中间体化合物,可如下制备:(a) 通过下式 5 的化合物与下式 6 的化合物反应合成下式 7 的化合物,然后 (b) 对由此得到的下式 7 的化合物进行环化反应,如下面的反应流程 3 所示。

[0049] [反应流程 3]

[0050]



[0051] 在上述反应流程 2 中, R^3 、 R^4 和 X 如同上式 1 定义且 Z 表示活化的离去基团。

[0052] 上述反应流程 3 的活化的离去基团 (Z) 的例子例如是卤原子,由 $-\text{N}(\text{R}^6)$ (OR^6) (其中 R^6 是 C_{1-6} 烷基) 表示的活化的酰胺基, $\text{R}^7\text{O}-$, $\text{R}^7\text{S}-$ 或 $\text{R}^7\text{SO}_2\text{O}-$ (其中 R^7 是 C_{1-6} 烷基,任意取代的苯基或任意取代的苯基 C_{1-6} 烷基),或



[0054] (其中 R^8 是 C_{1-6} 烷基, 任意取代的苯基或任意取代的苯基 C_{1-6} 烷基, Y' 独立地是 O 或 S)。

[0055] 优选地, 活化的离去基团是 R^7O- , 其中 R^7 是 C_{1-6} 烷基, 任意取代的苯基或任意取代的苯基 C_{1-6} 烷基, 更优选地, R^7 是 C_{1-6} 烷基, 例如甲基, 乙基, 异丁基或叔丁基, 最优选 R^7 是乙基。

[0056] 根据上述反应流程 3 的合成的步骤 (a) 是在存在 N, N' - 二甲基甲酰胺, 醚溶剂例如四氢呋喃; 有机溶剂例如甲苯, 苯, 己烷或 C_{1-6} 烷醇 (如, 甲醇, 乙醇叔丁醇); 和碱, 其中碱选自碱金属烷氧化物例如叔丁醇钾、甲醇钾和甲醇钠; 氢化物例如氢化钠; 和酰胺例如酰胺钾和酰胺钠的条件下进行的。

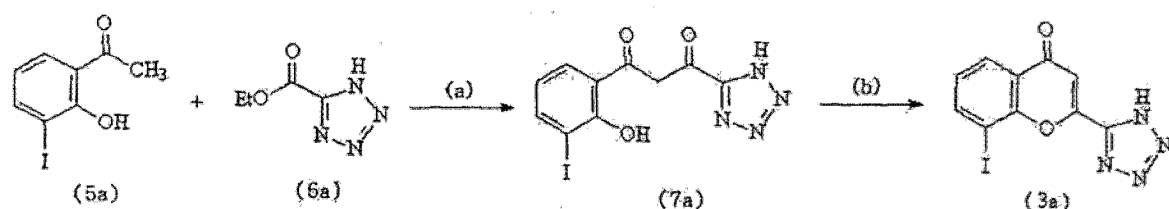
[0057] 在存在酸的条件下进行上述反应流程 3 合成法的步骤 (b) 的环化。例如, 可在硫酸存在下使用溶剂例如 C_{1-6} 烷醇或乙酸进行环化。此外, 可在氢氯酸存在下在 C_{1-6} 烷醇 / 四氢呋喃混合溶剂中进行环化。

[0058] 本领域技术人员显然会理解可供选择的酸 / 溶剂条件。可在适宜的溶剂例如水或 C_{1-6} 烷醇、不饱和碳环烃例如苯或甲苯中, 使用酸例如氢溴酸、氢碘酸、过氯酸或对甲苯磺酸; 和路易斯酸例如三氯化铝或四氯化钛来进行该反应。优选地, 于甲醇溶剂中在硫酸存在下进行上述反应。

[0059] 在反应流程 3 的制备方法的优选实施方案中, 如下面的反应流程 3a 所示, 下式 3a 的化合物、其盐或其溶剂化物 (如水化物) 如下制备: (a) 通过使下式 5a 的化合物与下式 6a 的化合物、其盐或其溶剂化物 (如水化物) 反应合成下式 7a 的化合物、其盐或其溶剂化物 (如水化物), 然后 (b) 进行下式 7a 的化合物、其盐或其溶剂化物的环化反应。

[0060] [反应流程 3a]

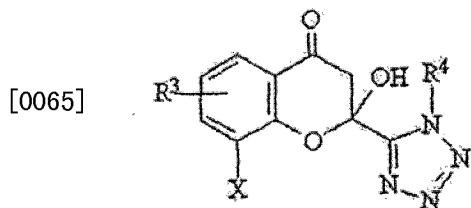
[0061]



[0062] 同时, 在进行上述反应流程 3 的合成中, 上式 7 的化合物 (尤其是上式 7a 的化合物) 是反应过程所合成的新型中间体。因此, 上式 7 的化合物也属于本发明的范围。

[0063] 为了方便, 在本发明中将上式 7 的化合物称为二酮型化合物, 其也可以以酮-烯醇和环状的羟基苯并呋喃 4-酮形式存在。由此, 上式 7 所有的互变异构形式均属于本发明范围。

[0064] 环状的羟基苯并呋喃 4-酮



具体实施方案

[0066] 实施例

[0067] 根据下面的实施例可更好地理解本发明,这些实施例是为了解释说明目的,并非意在限制本发明。

[0068] 实施例 1 :4-(4- 苯基丁氧基) 苯甲酰胺的制备

[0069] 向 4-(4- 苯基丁氧基) 苯基氰 (1.9g,7.5mmol) 和叔丁醇 (37mL) 的混合物中加入 NaOH(2.1g,38mmol) 并回流 4 小时。将该混合物冷至室温后加入水和甲醇的混合溶液 (4 : 1,100mL)。过滤所得沉淀,经水洗涤,真空干燥生成目标化合物,为白色固体 (1.9g,94%)。

[0070] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 7.81-7.83(m, 3H), 7.15-7.30(m, 6H), 6.95(d, J = 9.0Hz, 2H), 4.04(t, J = 5.9Hz, 2H), 2.65(t, J = 6.9Hz, 2H), 1.73(t, J = 3.2Hz, 4H)

[0071] 实施例 2 :2- 碘 -6-[1,3- 二氧代 -3-(四唑 -5- 基) 丙基] 苯酚

[0072] 氮气氛围中,将无水二甲基甲酰胺 (30mL) 加入到 2- 羟基 -3- 碘苯乙酮 (1.5g, 5.7mmol)、1H- 四唑 -5- 羧酸乙酯 (1.1g,7.5mmol) 和叔丁醇钾 (3.2g,28.7mmol) 的混合物中,然后于 50℃ 搅拌 3 小时。将该混合物冷至室温然后缓慢加到冷的 1N HCl(120mL) 中。过滤所得桔黄色沉淀,经水洗涤,真空干燥以获得目标化合物。通过加热,加入己烷,然后在 0℃ 放置 2 小时来溶解所得目标化合物。过滤所得产品,用己烷洗涤,然后真空干燥得到纯净产品,为黄色固体 (1.7g,83%)。

[0073] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.99(br s, 1H), 8.10(dd, J = 7.7, 1.8Hz, 1H), 7.80(dd, J = 8.0, 1.7Hz, 1H), 6.95(t, J = 7.8Hz, 1H), 3.57(d, J = 16.5Hz, 1H), 3.20(d, J = 16.5Hz, 1H)

[0074] 实施例 3 :8- 碘 -4- 氧代 -2- 四唑 -5- 基 -1H-1- 苯并吡喃的制备

[0075] 将实施例 2 所得的纯净产品 (1.5g,4.2mmol) 在甲醇 (20mL) 中混合并搅拌以形成淤浆。然后向该淤浆中加入浓硫酸 (265 μ L, 5.0mmol) 并回流 7 小时。将混合物冷至室温然后维持 0℃ 一小时。过滤所得产品,经冷甲醇、水和冷甲醇洗涤。所得产品经真空干燥得到标题化合物,为浅黄色固体 (1.3g,93%)。

[0076] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 8.35(dd, J = 7.7, 1.7Hz, 1H), 8.07(dd J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.33(t, J = 8.0, 1H), 7.11(s, 1H)

[0077] 实施例 4 :4- 氧代 -8-[4-(4- 苯基丁氧基) 苯甲酰胺]-2- 四唑 -5- 基 -4H-1- 苯并吡喃的制备

[0078] 氮气氛围中,将实施例 1 所得的纯净产品 (108mg,0.40mmol)、实施例 3 所得的纯净产品 (68mg,0.20mmol)、CuI(11.4mg,0.04mmol)、磷酸钾 (255mg,0.80mmol) 和 N,N'- 二甲基乙二胺 (13 μ L,0.08mmol) 一起混合。然后向该混合物中加入无水二甲基甲酰胺 (1mL) 并于 100℃ 搅拌两天。将反应溶液冷至室温并加入水 (15mL)。加入饱和 HCl 溶液酸化所得溶液至 pH 1-2。过滤沉淀的固体并在甲醇 (10mL) 中悬浮所得固体,然后过滤除去残留的实施例 1 中所得的纯净产品。加入乙酸钠 (32mg,0.40mmol) 使所得固体溶解于甲醇 (7mL) 中然后过滤。向滤液中加入饱和 HCl 溶液。过滤沉淀的固体,经冷甲醇洗涤然后真空干燥以得到目标化合物,为浅黄色固体 (77mg,81%)。

[0079] 工业实用性

[0080] 如上所述,本发明涉及适于工业应用的生产方法,其提供了显著改善且更为高效的方法,并且较常规方法更加安全。特别地,上式 2、3 和 7 所代表的化合物是在合成式 1 的取代的苯并吡喃化合物过程中产生的新型中间体化合物,由于它们高度稳定,因此也很适于工业应用。

[0081] 本发明参考其优选的实施方案进行了详细描述。但是,应理解的是,本领域技术人员,根据本文,可在本发明的范围和精神之内进行修改和改进。