

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C 49/255
C07C 45/48
C07D319/02



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 200310119667.5

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1226265C

[22] 申请日 2000.5.18
[21] 申请号 200310119667.5
分案原申请号 00108576.X
[30] 优先权
[32] 1999.5.24 [33] US [31] 60/135,578
[71] 专利权人 辉瑞产品公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 赵国锋
审查员 王加松

[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
代理人 李华英

权利要求书 1 页 说明书 10 页

[54] 发明名称 用于制备顺式 - 1 - { 2 - [4 - (6 - 甲氧基 - 2 - 苯基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢化萘 - 1 - 基) 苯氧基] 乙基 } 吡咯烷的中间体

[57] 摘要

本发明提供了一种用于顺式 - 1 - { 2 - [4 - (6 - 甲氧基 - 2 - 苯基 - 1, 2, 3, 4, - 四氢化萘 - 1 - 基) 苯氧基] 乙基 } 吡咯烷的改进的制备方法, 该化合物是制备用于治疗骨质疏松症的 (-) 顺式 - 6 - 苯基 - 5 - [4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙氧基) - 苯基] - 5, 6, 7, 8 - 四氢化萘 - 2 - 酚的中间体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种化合物，它是：3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-苯基-丙-1-酮。

2. 一种化合物，它是：2-[2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环。

3. 一种制备权利要求1所述的化合物的方法，该方法包括下列步骤：

1)使 2-溴-5-甲氧基-甲苯溴化而产生 1-溴-2-溴甲基-4-甲氧基苯；

2)将步骤1的产物用于使苯甲酰乙酸乙酯烷基化，随后脱羧而产生 3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1-苯基-丙-1-酮。

4. 一种制备权利要求2的化合物的方法，该方法包括使 3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1-苯基-丙-1-酮与乙二醇反应而产生 2-[2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环。

用于制备顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的中间体

本发明是申请号为 00108576.X、申请日为 2000 年 5 月 18 日、发明名称为“顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的制备方法”的中国专利申请的分案申请。

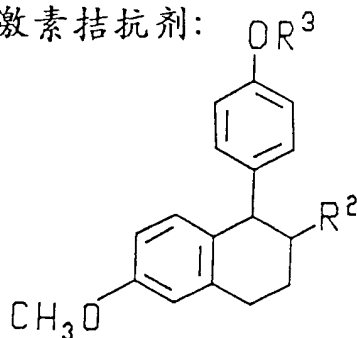
技术领域

本发明提供了一种用于顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的改进的制备方法，所制备的该化合物是用于制备治疗骨质疏松症的(-)顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢化萘-2-酚的中间体。

背景技术

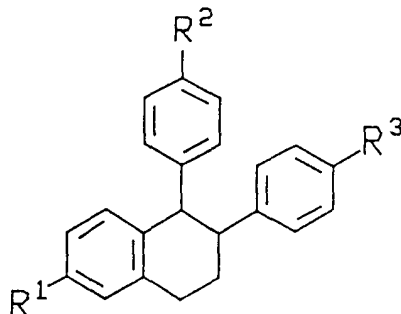
美国专利 5,552,241 中描述了(-)顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢化萘-2-酚的制备方法，将该文献引入本文作为参考。这种化合物是雌激素激动剂且用于治疗由雌激素缺乏所导致的疾病。美国专利 5,552,241 中还描述了通过使萘氧啶氢化而合成顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的方法。

Lednicer 等在《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)12, 881(1969)中描述了下列结构的雌激素拮抗剂：



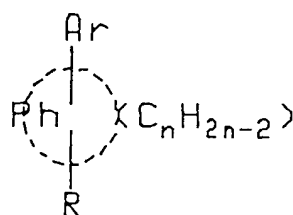
其中 R² 是苯基或环戊基且 R³ 是 H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ (cyclobutyl) 或 $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ 。

Benze 等(《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 10, 138(1967))制备了一系列四氢化萘类化合物以用来实现对雌激素的、抗生育和血胆固醇过少的活性的区分。这些结构是下列通式的:



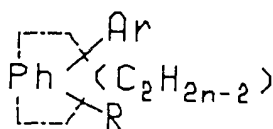
其中 R^1 是 H 或 OCH_3 ; R^2 是 H, OH, OCH_3 , $OP(OC_2H_5)_2$, $OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$, OCH_2COOH 或 $OCH(CH_3)COOH$ 。

美国专利 3,234,090 涉及了具有雌激素的和抗真菌特性的下列通式的化合物、其盐、其 N-氧化物、其 N-氧化物的盐或其季铵化合物以及这类化合物的制备方法:



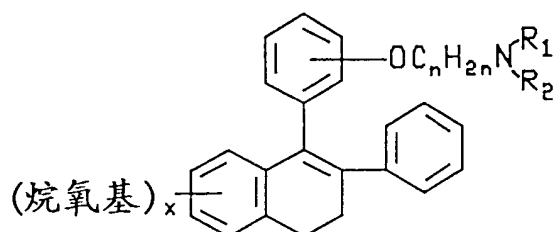
其中 Ph 是 1,2-亚苯基; Ar 是被叔氨基-低级烷基-氧基所取代的单环的碳环芳基, 其中叔氨基通过至少两个碳原子与氧隔开; R 是氢、脂族基、碳环芳基、碳环芳基脂族基、杂环芳基或杂环芳基脂族基; 通式 $-(C_nH_{2n-2})-$ 代表具有三个至五个碳原子并携带基团 Ar 和 R 的非支链的亚烷基。

美国专利 3,277,106 涉及了具有雌激素的、血胆固醇过少和抗生育作用的碱性醚类, 它们是下列通式的化合物、其盐、其 N-氧化物、其 N-氧化物的盐或其季铵化合物:



其中 Ph 是 1,2-亚苯基; Ar 是被至少一个氨基-低级烷基-氧基所取代的单环芳基, 其中氮原子通过至少两个碳原子与氧原子隔开; R 是芳基; 且 $-(C_nH_{2n-2})-$ 部分代表与 Ph 一起形成六或七节环的低级亚烷基, 其环碳原子中的两个携带基团 Ar 和 R。

Lednicer 等在《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) 10, 78(1967) 和美国专利 3,274,213 中涉及了下列通式的化合物:



其中 R_1 和 R_2 选自由低级烷基和可彼此连接形成 5-7 节饱和杂环基的低级烷基组成的组。

参考文献:

1. Kanapure, S. P.; Das, K. G.; Bhawal, B. M., 《合成通讯》(Synth. Comm.)1984, 14, 1205-1211.
2. Lexa, D.; Saveant, J. M.; Zickler, J., 《美国化学协会杂志》(J. Amer. Chem. Soc.)1977, 99, 2786-2790.
3. Chan, T. H.; Brook, M. A.; Chaly, T., 《合成》(Synthesis)1983, 203-205.
4. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. 《四面体通讯》(Tet. Lett.)1986, 27, 279-282.
5. McMurphy, J. E.; Kees, K. L., 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.)1977, 42, 2655-2656.

发明内容

本发明提供了用于制备(-)顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢化萘-2-酚的中间体化合物。这些化合物包括: 3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-苯基-丙-1-酮; 2-[2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环; 3-[2-(4-苄氧基-苯甲酰基)-5-甲氧基-苯基]-1-苯基-丙-1-酮; 和 4-(4-苄氧基-苯基)-7-甲氧基-3-苯基-1,2-二氢化萘; 以及 (4-苄氧基-苯基)-{4-甲氧基-2-[2-(2-苯基-[1,3]二氧戊环-2-基)-乙基]-苯基}-甲酮。

本发明还提供了制备顺式-1-{4-[6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的方法, 该方法包括下列步骤:

1) 使 2-溴-5-甲氧基-甲苯溴化而产生 1-溴-2-溴甲基-4-甲氧基苯;

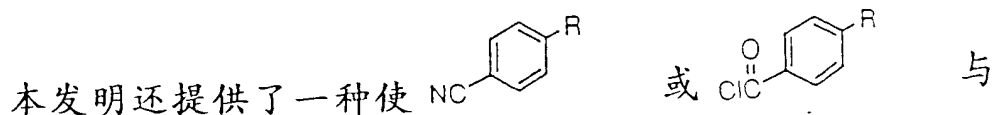
2) 将步骤 1 的产物用于使苯甲酰乙酸乙酯烷基化, 随后脱羧而产生 3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-1-苯基-丙-1-酮;

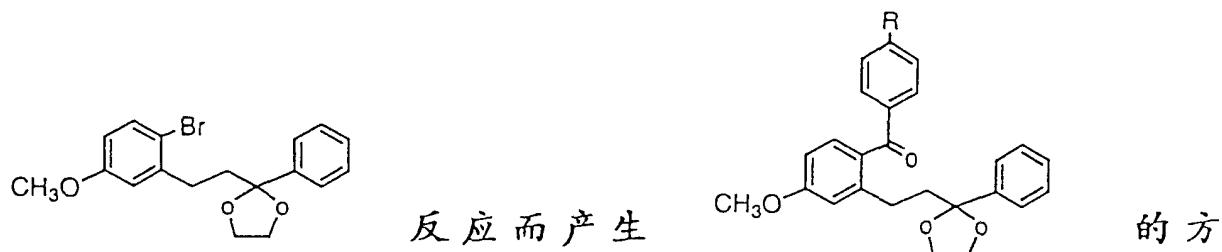
3) 使步骤 2 的产物与乙二醇反应而产生 2-[2-(2-溴-5-甲氧基苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环;

4) 将步骤 3 的产物用正丁基锂进行金属-卤素互变并与 4-苄氧基苄腈反应而产生 2-[2-(2-(4-苄氧基苯甲酰基)-5-甲氧基苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环, 将它进行 1,3-二氧戊环的酸水解以产生 3-[2-(4-苄氧基-苯甲酰基)-5-甲氧基苯基]-1-苯基-丙-1-酮;

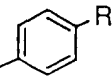
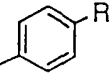
5) 将步骤 4 的产物用氯化钛(III)与锌铜偶处理而产生 4-(4-苄氧基苯基)-7-甲氧基-3-苯基-1,2-二氢化萘;

6) 将步骤 5 的产物氢化并用三苯膦、DEAD 和 1-(2-羟乙基)吡咯烷处理以产生 1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-乙基]-吡咯烷}。





法，其中 R 是被保护的苯酚或 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ , 该方法包括使 2-[2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环与丁基锂反

应、随后与 $\text{NC}-$  或 $\text{ClC}(=\text{O})-$  反应的步骤。

发明详述

本发明提供了如下所示的顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的新型合成方法。

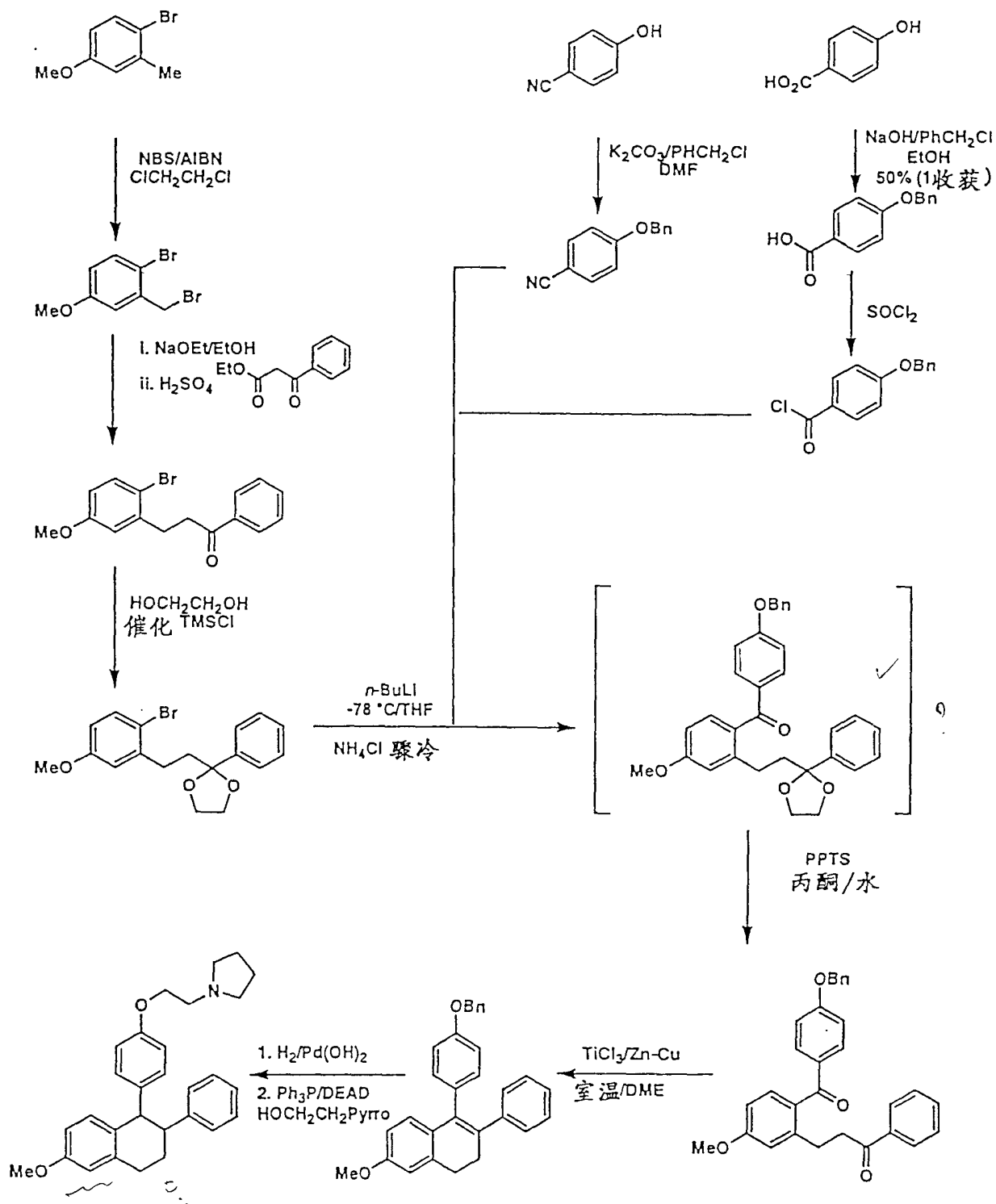
本说明书中所用的缩略语如下所定义：

NBS	N-溴琥珀酰亚胺
AIBN	2,2'-偶氮二异丁腈
TMSCl	三甲基氯硅烷
THF	四氢呋喃
PPTS	吡啶对甲苯磺酸盐
DEAD	偶氮二羧酸二乙酯
DME	二甲氧基乙烷

术语“被保护苯酚”包括被烷氧基、硝基或卤素以及其它可接受

的醇保护基所取代的任选的苄氧基。

顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的合成



合成步骤由溴化¹2-溴-5-甲氧基-甲苯而产生苄基溴1-溴-2-溴甲基-4-甲氧基-苯开始。通过用所述的苄基溴使苯甲酰基乙酸乙酯²烷基化、随后脱羧而产生酮 3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-苯基-丙-1-酮, 它作为酮缩醇 2-[2-溴-5-甲氧基-苯基)-2-苯基-[1,3]二氧戊环而被保护³。通过使酮缩醇 2-[2-溴-5-甲氧基-苯基)-2-苯基-[1,3]二氧戊环进行金属-卤素互变而产生芳基锂类物质, 将其方便地加入 4-苄氧基苯甲酸酯或 4-苯甲酸苄腈⁴并基于酸性起用供给二酮 3-[2-(4-苄氧基-苯甲酰基)-5-甲氧基-苯基]-1-苯基-丙-1-酮。使所述的二酮进行钛介导的 McMurry 型偶合⁵以产生烯烃 4-(4-苄氧基-苯基)-7-甲氧基-3-苯基-1,2-二氢化萘, 它具有顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的碳构架, 全部官能基都在适当的位置上。在一种反应罐中通过钨催化氢化实现将烯属双键还原并使二苄醚脱保护。在 Mitsunobu 条件下引入 N-乙基-吡咯烷基并侧链而得到 1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]-乙基}-吡咯烷, 它是顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷的关键前体。如美国专利 5,552,241 中所述用 HBr 将这种化合物转化成顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢化萘-2-酚。

具体实施方式

实施例 1

1-溴-2-溴甲基-4-甲氧基-苯

参考文献:《合成通讯》1984, 1205-1211

向 2-溴-5-甲氧基甲苯(50g, 0.25 mol)溶于二氯乙烷(375 ml)所得到的溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺(48.8g, 0.275 mol)和 AIBN(1.36g)并将反应体系回流 4 小时。过滤冷却的溶液并蒸发溶剂而得到 44.8g 重的粗产物 1-溴-2-溴甲基-4-甲氧基-苯(产率为 64%)。

不经过进一步的纯化而将该化合物用于下一步骤。

实施例 2

3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-苯基-丙-1-酮

参考文献: JACS, 1977, 2786

向溶于 50 ml 无水乙醇的乙醇钠 (5.72g, 84 mmol) 中加入 14.8g (77 mmol) 的苯甲酰基乙酸乙酯, 同时进行搅拌。然后将反应混合物进行缓慢回流并在 20 分钟内加入溶于 20 ml 乙醇的 19.6g (70 mmol) 1-溴-2-溴甲基-4-甲氧基-苯。将反应混合物回流 2 小时。将所述的反应混合物冷却、过滤并浓缩。使浓缩的混合物进行酸水解并通过在含有 40ml 冰醋酸、5ml 浓硫酸和 10ml 水的溶液中回流过夜而脱羧。接着将所述的反应混合物用 10% 的 NaOH 中和并用二氯甲烷萃取。浓缩所述的萃取物而得到 19.43g 重的粗产物 3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-苯基-丙-1-酮 (产率: 87%)。不经过进一步的纯化而将该化合物用于下一步骤。

实施例 3

2-[2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环

参考文献: 《合成》, 1983, 203

在 N₂ 气中向粗产物 3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-1-苯基-丙-1-酮 (19.43g, 61 mmol) 溶于无水乙二醇 (300 ml) 所得到的溶液中加入氯代三甲基硅烷 (31 ml, 0.25 mol)。在室温下将该反应体系搅拌 1 小时。加入 5% 的 NaHCO₃ 水溶液 (300 ml)。用二异丙醚萃取所述的混合物并用盐水洗涤所述的萃取物。将合并的醚萃取物用 Na₂SO₄ 干燥并在减压条件下除去溶剂而得到 21.52g 重的粗产物 2-[2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环 (产率: 97%)。

实施例 4

4-苄氧基-苄腈

参考文献: 《四面体通讯》, 1986, 279-282

向 4-氟基苯酚(25g, 0.21 mol)和 K_2CO_3 (138g, 1 mol)溶于 DMF (300 ml)所得到的溶液中一次加入苄基氯(27.9g, 0.22 mol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将悬浮液过滤并将滤液倾入冰水。收集所产生的固体而得到 43.5g 重的产物(产率: 99%)。

实施例 5

3-[2-(4-苄氧基-苯甲酰基)-5-甲氧基-苯基]-1-苯基-丙-1-酮

将 2-[2-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-乙基]-2-苯基-[1,3]二氧戊环(0.9g, 2.5 mmol)溶于 10 ml 无水 THF 中所得到的溶液冷却至 $-78^\circ C$ 并逐滴加入正丁基锂(2.5 M 己烷溶液, 1 ml)。在 $-78^\circ C$ 下将该溶液搅拌 2 小时并加入 4-苄氧基-苄腈(0.575g, 2.75 mmol)溶于 2 ml THF 所得到的溶液。将所述的混合物温至室温并回流过夜。然后用饱和 NH_4Cl 使该溶液骤冷并蒸发溶剂。将残余物溶于 20 ml 湿丙酮、含有 PPTS(188mg, 0.75 mmol)的 5 ml H_2O 中所得到的溶液回流过夜。通过常规处理和柱纯化而得到非最佳重量的 0.8g 3-[2-(4-苄氧基-苯甲酰基)-5-甲氧基-苯基]-1-苯基-丙-1-酮。

实施例 6

4-(4-苄氧基-苯基)-7-甲氧基-3-苯基-1,2-二氢化萘

参考文献: JOC, 1977, 2656

在 N_2 中将 $TiCl_3$ (2.062g, 13 mmol)和 Zn-Cu 偶(2.02g, 30.8 mmol)放入 200 ml 圆底烧瓶中。加入无水二甲氧基乙烷(40 ml)并将该混合物回流 1 小时。

注意: 通过将锌粉(9.8g, 150 mmol)加入 40 ml 脱氧合水、用 N_2 气将所得的淤浆清洗 15 分钟且然后加入 $CuSO_4$ (0.75g, 4.7 mmol)来制备 Zn-Cu 偶。在 N_2 中过滤黑色淤浆, 将其用脱氧合 H_2O 、丙酮、乙醚洗涤并在 N_2 中保存。

将溶于 80 ml DME 的 3-[2-(4-苄氧基-苯甲酰基)-5-甲氧基-苯基]-1-苯基-丙-1-酮(540mg, 1.2 mmol)加入上述回流淤浆中并将所得的

混合物回流 15 分钟。过滤悬浮液并蒸发溶剂而得到 0.45g 重的 4-(4-苄氧基-苯基)-7-甲氧基-3-苯基-1,2-二氢化萘(产率: 90%, 通过 X 射线证实结构)。

实施例 7

1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-乙基]-吡咯烷

在 Paar 瓶中将 4-(4-苄氧基-苯基)-7-甲氧基-3-苯基-1,2-二氢化萘(0.45g, 1.08 mmol)溶于一种 EtOH(15 ml)的混合物中。加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.3g)的 2ml 水溶液并在室温下和 N_2 (50 psi)中振摇该混合物。将所述溶液过滤并用等当量的三苯膦、DEAD 和 1-(2-羟乙基)吡咯烷处理。经一般处理后得到 1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-乙基]-吡咯烷。