



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103370310 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 23

(21) 申请号 201280008243. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 02. 08

C07D 311/80 (2006. 01)

(30) 优先权数据

2011-026188 2011. 02. 09 JP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 08. 08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2012/052824 2012. 02. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02012/108455 JA 2012. 08. 16

(71) 申请人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 工藤一弘 山本悟功 伴正和

大野敦嗣

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军

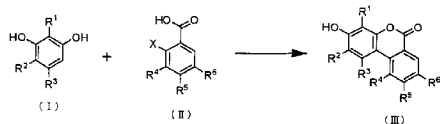
权利要求书5页 说明书25页

(54) 发明名称

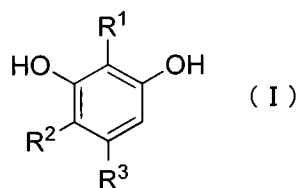
3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物及其制备方法

(57) 摘要

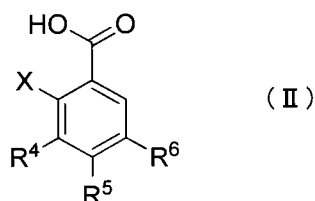
本发明提供一种下述式 (III) 表示的化合物或其盐的制备方法, 其特征在于, 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使下述式 (I) 表示的化合物或其盐与下述式 (II) 表示的化合物或其盐反应。



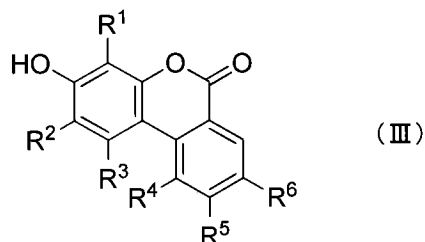
1. 一种下述式 (III) 表示的化合物或其盐的制备方法, 是使下述式 (I) 表示的化合物或其盐与下述式 (II) 表示的化合物或其盐反应, 制备下述式 (III) 表示的化合物或其盐的方法, 其特征在于, 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使所述式 (I) 表示的化合物或其盐与所述式 (II) 表示的化合物或其盐反应,



所述式 (I) 中, R^1 、 R^2 或 R^3 表示氢原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基,

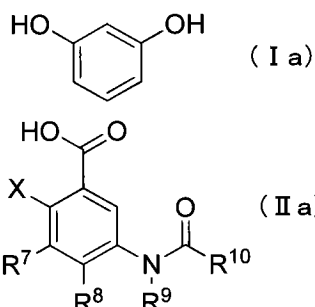


所述式 (II) 中, R^4 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^5 表示氢原子或低级烷基; R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基、羧基、硝基或 $-NR^aR^b$; R^a 及 R^b 相同或不同, 表示氢原子、甲酰基、低级烷基羰基、低级链烯基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级链烯基氧基羰基、低级环烷基氧基羰基、芳基氧基羰基或芳基烷基氧基羰基; X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基,



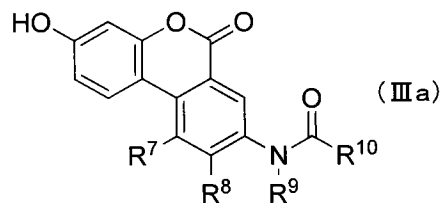
所述式 (III) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同。

2. 一种下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐的制备方法, 是使下述式 (Ia) 表示的化合物或其盐与下述式 (IIa) 表示的化合物或其盐反应, 制备下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐的方法, 其特征在于, 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下反应,



所述式 (IIa) 中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^8 表示氢原子或低级烷基; R^9 表示氢原子或低级烷基; R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基;

X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基，



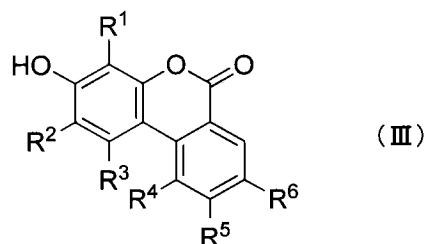
所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同。

3. 如权利要求 2 所述的制备方法, 所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基氧基。

4. 如权利要求 2 所述的制备方法, 所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示甲基、苯基、叔丁氧基或苄基氧基。

5. 如权利要求 2 所述的制备方法, 所述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐是选自下述物质中的化合物或其盐:

- 8- 乙酰胺 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
 - 8- 苄基氧基羰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
 - 8- 苯甲酰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮及
 - 8- (叔丁氧基羰基氨基) -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。
6. 一种下述式 (III) 表示的化合物或其盐的制备方法,

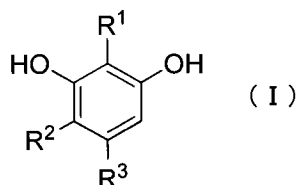


所述式 (III) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同, 其特征在于,

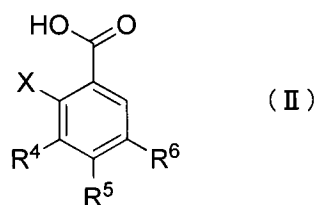
在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使下述式 (I) 表示的化合物或其盐与下述式 (II) 表示的化合物或其盐反应, 制备下述式 (III) 表示的化合物或其盐,

使所述式 (III) 表示的化合物或其盐与氢氧化物盐反应, 转化为下述式 (IV) 表示的化合物或其盐,

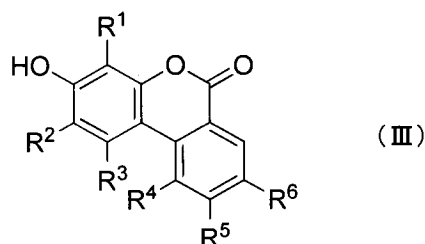
接着使所述式 (IV) 表示的化合物或其盐与酸反应,



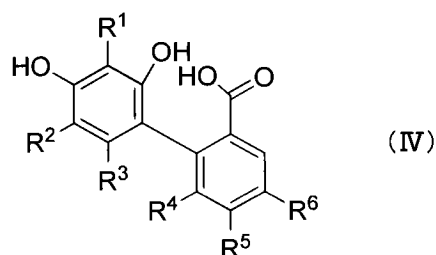
所述式 (I) 中, R^1 、 R^2 或 R^3 表示氢原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基,



所述式 (II) 中, R^4 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^5 表示氢原子或低级烷基; R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基、羧基、硝基或 $-NR^aR^b$; R^a 及 R^b 相同或不同, 表示氢原子、甲酰基、低级烷基羰基、低级链烯基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级链烯基氧基羰基、低级环烷基氧基羰基、芳基氧基羰基或芳基烷基氧基羰基; X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基,

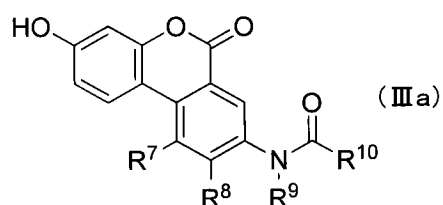


所述式 (III) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同,



所述式 (IV) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同。

7. 一种下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐的制备方法,



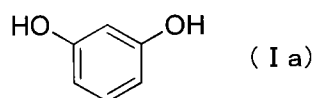
所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同,

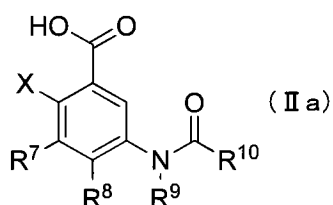
其特征在于,

在碳酸盐及铜盐的存在下,或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下,使下述式 (Ia) 表示的化合物或其盐与下述式 (IIa) 表示的化合物或其盐反应,制备下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐,

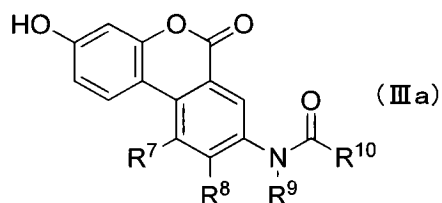
使所述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐与氢氧化物盐反应,转化为下述式 (IVa) 表示的化合物或其盐,

接着使所述式 (IVa) 表示的化合物或其盐与酸反应,

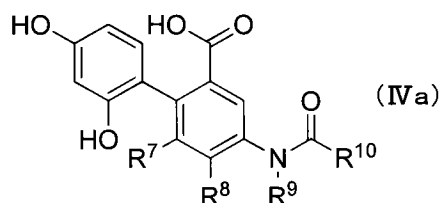




所述式 (IIa) 中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^8 表示氢原子或低级烷基; R^9 表示氢原子或低级烷基; R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基; X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基,



所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同,



所述式 (IVa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同。

8. 如权利要求 7 所述的制备方法,所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基氧基。

9. 如权利要求 7 所述的制备方法,所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示甲基、苯基、叔丁氧基或苄基氧基。

10. 如权利要求 7 所述的制备方法,所述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐为选自下述物质中的化合物或其盐:

- 8- 乙酰胺 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 8- 苄基氧基羰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 8- 苯甲酰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮及
- 8- (叔丁氧基羰基氨基) -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

11. 如权利要求 1 ~ 10 中任一项所述的制备方法,碳酸盐为选自碳酸钠、碳酸铵、碳酸钾、碳酸钙、碳酸钡、碳酸镁、碳酸锂、碳酸铯、碳酸铜、碳酸铁及碳酸银中的至少一种。

12. 如权利要求 1 ~ 10 中任一项所述的制备方法,铜盐为选自氯化铜、溴化铜、碘化铜、碳酸铜、乙酸铜、三氟乙酸铜、硝酸铜、硫酸铜、氢氧化铜及氧化铜中的至少一种。

13. 如权利要求 1 ~ 10 中任一项所述的制备方法,碳酸盐为碳酸钠,铜盐为碘化铜。

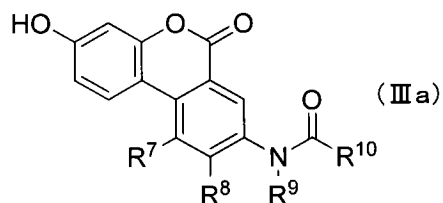
14. 如权利要求 1 ~ 10 中任一项所述的制备方法,氢氧化物盐为选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、氢氧化钙、氢氧化钡及氢氧化镁中的至少一种。

15. 如权利要求 1 ~ 10 中任一项所述的制备方法,氢氧化物盐为氢氧化钠,碳酸盐为碳酸钠,铜盐为碘化铜。

16. 如权利要求 6 ~ 10 中任一项所述的制备方法,酸为选自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、

苯磺酸、对甲苯磺酸、乙酸及三氟乙酸中的至少一种。

17. 一种下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐,



所述式 (IIIa) 中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^8 表示氢原子或低级烷基; R^9 表示氢原子或低级烷基; R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基。

18. 如权利要求 17 所述的化合物或其盐, 所述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 为低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基氧基。

19. 选自下述物质中的化合物或其盐:

- 8- 乙酰胺 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 8- 苄基氧基羰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 8- 苯甲酰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 8- (叔丁氧基羰基氨基) -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 3- 羟基 -10- 硝基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 3- 羟基 -9- 甲基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 8- 羧基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、
- 8- 碘 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮及
- 8- 溴 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及作为具有糖皮质激素受体结合活性的1,2-二氢喹啉衍生物的制备中间体有用的、另外作为选择性雌激素 β 受体激动剂也有用的3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物及其制备方法。

背景技术

[0002] 6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物已知作为具有糖皮质激素受体结合活性的1,2-二氢喹啉衍生物的制备中间体(例如参见国际公开第2007/032556号说明书(专利文献1))。另外,该衍生物还已知作为选择性雌激素 β 受体激动剂(参见例如Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,16,2006,1468-1472(非专利文献1))。非专利文献1中记载了下述方法:在2当量的氢氧化钠及催化剂量的硫酸铜存在下,使2当量的间苯二酚与溴苯甲酸衍生物在水中于100℃下反应,由此得到3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物。

[0003] 但是,本发明人等尝试采用非专利文献1中记载的方法来制备3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物,结果生成较多副产物,无法以能够满意的收率制备该衍生物,从工业制备的观点考虑需要提高收率。例如,作为溴苯甲酸衍生物,使用3位或5位经作为吸电子基团的硝基取代的2-溴苯甲酸时,由水或间苯二酚的羟基引起的与溴基的芳香族取代反应进行,仅能够以10%左右以下的收率制备目标化合物。

[0004] 专利文献1:国际公开第2007/032556号说明书

[0005] 非专利文献1:Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,16,2006,1468-1472

发明内容

[0006] 发现在温和的条件下以能够满意的收率制备3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物的方法及新型的3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物,是极富兴趣的课题。

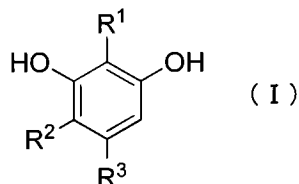
[0007] 本发明人等为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现了通过使用碳酸盐及铜盐、或者使用氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐,与现有已知的制备方法相比,在更温和的条件下以更能够满意的收率制备3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物的方法。另外,还发现在使用了氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的情况下,能够抑制反应时二氧化碳的发泡。

[0008] 另外,本发明人等还发现了下述方法:使该3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物与氢氧化物盐反应,转化为作为开环体的5-乙酰胺-2-(2,4-二羟基苯基)-苯甲酸或其盐,通过过滤操作除去作为不溶物的铜盐等杂质后,接着使其与酸反应,由此制备该3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物。该制备方法由于能够通过过滤操作容易地除去作为不溶物的铜盐等杂质,因此在实施工业制备方面有用。

[0009] 另外,本发明方法中可以应用碳酸钠、碘化铜等廉价的试剂,在实施工业制备方面是经济的。并且,发现新型的3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物,完成了本发明。即,本发明如下所述。

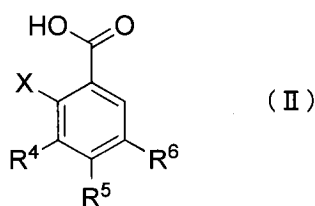
[0010] 本发明是使下述式 (I) 表示的化合物或其盐与下述式 (II) 表示的化合物或其盐反应, 制备下述式 (III) 表示的化合物或其盐的方法, 其特征在于, 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使上述式 (I) 表示的化合物或其盐与上述式 (II) 表示的化合物或其盐反应 (以下, 将该方法称为“本发明方法”),

[0011]



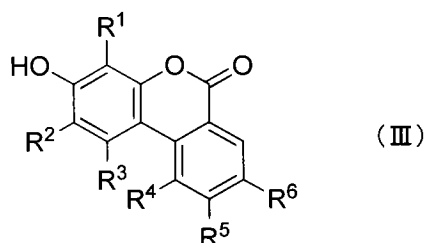
[0012] [上述式 (I) 中, R^1 、 R^2 或 R^3 表示氢原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基。]

[0013]



[0014] [上述式 (II) 中, R^4 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^5 表示氢原子或低级烷基; R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基、羧基、硝基或 $-NR^aR^b$; R^a 及 R^b 相同或不同, 表示氢原子、甲酰基、低级烷基羰基、低级链烯基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级链烯基氧基羰基、低级环烷基氧基羰基、芳基氧基羰基或芳基烷基氧基羰基; X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。]

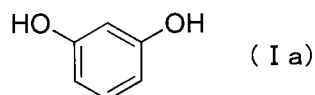
[0015]



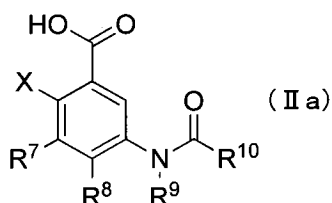
[0016] [上述式 (III) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同]。

[0017] 另外本发明还提供下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐的制备方法 (以下, 将该方法称为“本发明方法 a”), 是使下述式 (Ia) 表示的化合物或其盐与下述式 (IIa) 表示的化合物或其盐反应, 制备下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐的方法, 其特征在于, 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 进行反应,

[0018]

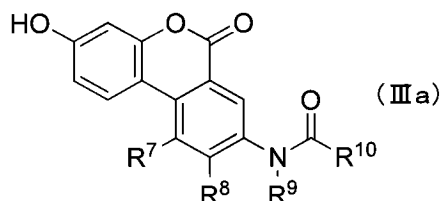


[0019]



[0020] [上述式 (IIa) 中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^8 表示氢原子或低级烷基; R^9 表示氢原子或低级烷基; R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基; X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。]

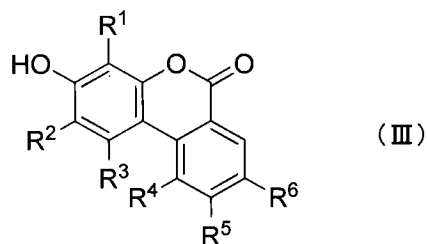
[0021]



[0022] [上述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同]。

[0023] 另外本发明还提供下述式 (III) 表示的化合物或其盐的制备方法 (以下, 将该方法称为“本发明方法 b”),

[0024]



[0025] [上述式 (III) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同],

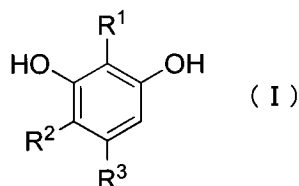
[0026] 其特征在于,

[0027] 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使下述式 (I) 表示的化合物或其盐与下述式 (II) 表示的化合物或其盐反应, 制备下述式 (III) 表示的化合物或其盐,

[0028] 使上述式 (III) 表示的化合物或其盐与氢氧化物盐反应, 转化为下述式 (IV) 表示的化合物或其盐,

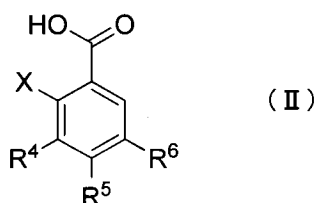
[0029] 接着使上述式 (IV) 表示的化合物或其盐与酸反应,

[0030]



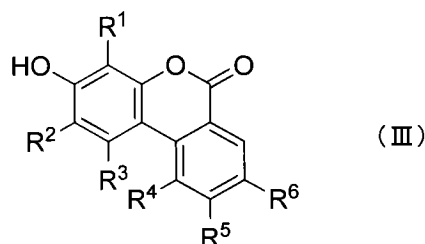
[0031] [上述式 (I) 中, R^1 、 R^2 或 R^3 表示氢原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基。]

[0032]



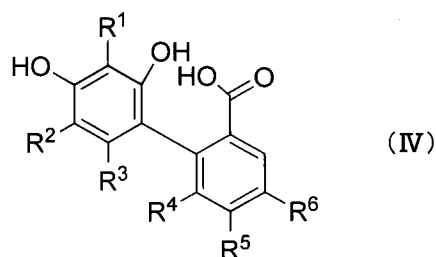
[0033] [上述式 (II) 中, R^4 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^5 表示氢原子或低级烷基; R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基、羧基、硝基或 $-NR^aR^b$; R^a 及 R^b 相同或不同, 表示氢原子、甲酰基、低级烷基羰基、低级链烯基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级链烯基氧基羰基、低级环烷基氧基羰基、芳基氧基羰基或芳基烷基氧基羰基; X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。]

[0034]



[0035] [上述式 (III) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同],

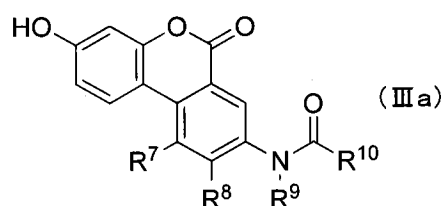
[0036]



[0037] [上述式 (IV) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与式 (I) 及式 (II) 中的各定义相同]。

[0038] 另外本发明还提供下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐的制备方法 (以下, 将该方法称作“本发明方法 c”),

[0039]



[0040] [上述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同],

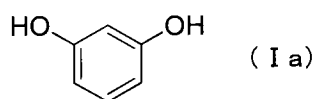
[0041] 其特征在于,

[0042] 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使下述式 (Ia) 表示的化合物或其盐与下述式 (IIa) 表示的化合物或其盐进行反应, 制备下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐,

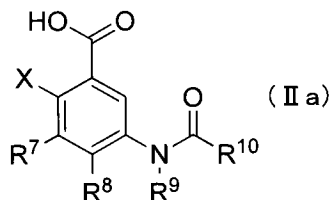
[0043] 使上述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐与氢氧化物盐反应, 转化为下述式 (IVa) 表示的化合物或其盐,

[0044] 接着使上述式 (IVa) 表示的化合物或其盐与酸反应,

[0045]

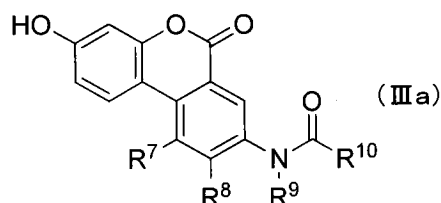


[0046]



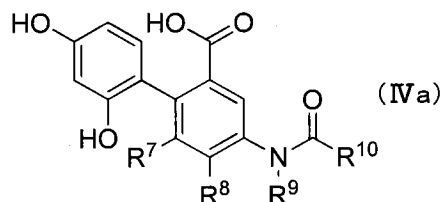
[0047] [上述式 (IIa) 中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^8 表示氢原子或低级烷基; R^9 表示氢原子或低级烷基; R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基; X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。]

[0048]



[0049] [上述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同]

[0050]



[0051] [上述式 (IVa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与式 (IIa) 中的定义相同]。

[0052] 在本发明方法 a 及本发明方法 c 中, 上述式 (IIIa) 中, 优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基氧基。

[0053] 另外在本发明方法 a 及本发明方法 c 中, 上述式 (IIIa) 中, 优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示甲基、苯基、叔丁氧基或苄基氧基。

[0054] 在本发明方法 a 及本发明方法 c 中, 上述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐优选为选自下述物质中的化合物或其盐:

[0055] 8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮、

[0056] 8-苄基氧基羰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮、

[0057] 8-苯甲酰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮及

[0058] 8-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮。

[0059] 本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中的碳酸盐优选为选自碳酸钠、碳酸铵、碳酸钾、碳酸钙、碳酸钡、碳酸镁、碳酸锂、碳酸铯、碳酸铜、碳酸铁及碳酸银中的至少一种。

[0060] 本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中的铜盐优选为选自氯化铜、溴化铜、碘化铜、碳酸铜、乙酸铜、三氟乙酸铜、硝酸铜、硫酸铜、氢氧化铜及氧化铜中的至少一种。

[0061] 另外在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中, 优选碳酸盐为碳酸钠, 铜盐为碘化铜。

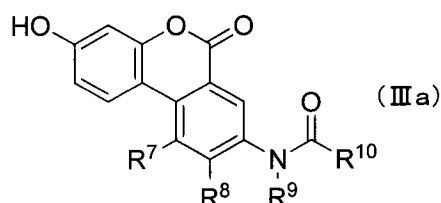
[0062] 另外在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中, 优选氢氧化物盐为选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铷、氢氧化钙、氢氧化钡及氢氧化镁中的至少一种。

[0063] 另外在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中, 优选氢氧化物盐为氢氧化钠, 碳酸盐为碳酸钠, 铜盐为碘化铜。

[0064] 另外在本发明方法 b 及本发明方法 c 中, 优选酸为选自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙酸及三氟乙酸中的至少一种。

[0065] 本发明另外还提供下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐,

[0066]



[0067] [上述式 (IIIa) 中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基; R^8 表示氢原子或低级烷基; R^9 表示氢原子或低级烷基; R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基。]。

[0068] 在本发明的化合物或其盐中, 上述式 (IIIa) 中, 优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 为低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基氧基。

[0069] 本发明的化合物或其盐优选选自下述物质:

[0070] 8- 乙酰胺 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、

[0071] 8- 苄基氧基羰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、

[0072] 8- 苯甲酰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、

[0073] 8- (叔丁氧基羰基氨基) -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、

[0074] 3- 羟基 -10- 硝基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、

[0075] 3- 羟基 -9- 甲基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、

[0076] 8- 羧基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮、

[0077] 8- 碘 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮及

[0078] 8- 溴 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0079] 本发明提供下述方法: 通过使用碳酸盐及铜盐、或者使用氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐, 在温和的条件下, 以能够满意的收率制备 3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮衍生物。另外, 特别是在使用了氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的情况下, 能够抑制反应时二氧化碳的发泡。并且本发明提供下述方法: 使该 3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮衍生物与氢氧化物盐反应而转化为作为开环体的 5- 乙酰胺 -2- (2, 4- 二羟基苯基) - 苯甲酸或其盐, 通过过

滤操作除去作为不溶物的铜盐等杂质后,接着使其与酸反应,由此制备该 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物。该制备方法由于能够通过过滤操作容易地除去作为不溶物的铜盐等杂质,因此在实施工业制备方面有用。另外,所述本发明的制备方法中可以应用碳酸钠、碘化铜等廉价的试剂,在实施工业制备方面是经济的。并且,本发明提供新型的 3-羟基苯并[c]色烯-6-酮衍生物。

具体实施方式

[0080] 以下对本说明书中使用的术语(原子、基团、环等)的定义进行详细说明。另外,以下的术语的定义适用于其他术语的定义时,也可以适用于各定义的优选范围及特别优选范围。

[0081] 所谓“卤原子”,表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0082] 所谓“低级烷基”,表示碳原子数为 1~8 个、优选 1~6 个的直链或支链烷基。作为具体例,可以举出甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基或异戊基等。

[0083] 所谓“低级链烯基”,表示碳原子数为 2~8 个、优选 2~6 个的直链或支链的链烯基。作为具体例,可以举出乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基或 2-甲基-2-丁烯基等。

[0084] 所谓“低级环烷基”,表示碳原子数为 3~8 个、优选 3~6 个的环烷基。作为具体例,可以举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基等。

[0085] 所谓“芳基”,表示从碳原子数为 6~14 个的单环式芳香族烃或 2 环式或 3 环式的稠合多环式芳香族烃除去 1 原子氢得到的残基。作为具体例,可以举出苯基、萘基、蒽基或菲基等。

[0086] 所谓“芳基烷基”,表示低级烷基的氢原子被芳基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苄基、苯乙基或二苯基甲基等。

[0087] 所谓“烷氧基”,表示羟基的氢原子被低级烷基取代所得的基团。作为具体例,可以举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基、异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基或异戊氧基等。

[0088] 所谓“低级链烯基氧基”,表示羟基的氢原子被低级链烯基取代所得的基团。作为具体例,可以举出乙烯基氧基、丙烯基氧基、丁烯基氧基、戊烯基氧基、己烯基氧基、乙基丙烯基氧基或甲基丁烯基氧基等。

[0089] 所谓“低级环烷基氧基”,表示羟基的氢原子被低级环烷基取代所得的基团。作为具体例,可以举出环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、环庚基氧基或环辛基氧基等。

[0090] 所谓“芳基氧基”,表示羟基的氢原子被芳基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苯氧基、萘氧基、蒽氧基或菲氧基等。

[0091] 所谓“芳基烷基氧基”,表示羟基的氢原子被芳基烷基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苄基氧基、苯基乙基氧基、1-萘基甲基氧基、1-萘基乙基氧基、2-萘基甲基氧基或 2-萘基乙基氧基等。

[0092] 所谓“低级烷基羰基”,表示甲酰基的氢原子被低级烷基取代所得的基团。作为具

体例,可以举出甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、正丁基羰基、正戊基羰基、正己基羰基、异丙基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基或异戊基羰基等。

[0093] 所谓“低级链烯基羰基”,表示甲酰基的氢原子被低级链烯基取代所得的基团。作为具体例,可以举出乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基、戊烯基羰基、己烯基羰基、庚烯基羰基、辛烯基羰基、异丙烯基羰基、2-甲基-1-丙烯基羰基或2-甲基-2-丁烯基羰基等。

[0094] 所谓“低级环烷基羰基”,表示甲酰基的氢原子被低级环烷基取代所得的基团。作为具体例,可以举出环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基、环庚基羰基或环辛基羰基等。

[0095] 所谓“芳基羰基”,表示甲酰基的氢原子被芳基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苯基羰基、萘基羰基、蒽基羰基或菲基羰基等。

[0096] 所谓“低级烷氧基羰基”,表示甲酰基的氢原子被低级烷氧基取代所得的基团。作为具体例,可以举出甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、正丁氧基羰基、正戊氧基羰基、正己氧基羰基、正庚氧基羰基、正辛氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基或异戊氧基羰基等。

[0097] 所谓“低级链烯基氧基羰基”,表示甲酰基的氢原子被低级链烯基氧基取代所得的基团。作为具体例,可以举出乙烯基氧基羰基、丙烯基氧基羰基、丁烯基氧基羰基、戊烯基氧基羰基、己烯基氧基羰基、庚烯基氧基羰基、辛烯基氧基羰基、异丙烯基氧基羰基、2-甲基-1-丙烯基氧基羰基或2-甲基-2-丁烯基氧基羰基等。

[0098] 所谓“低级环烷基氧基羰基”,表示甲酰基的氢原子被低级环烷基氧基取代所得的基团。作为具体例,可以举出环丙基氧基羰基、环丁基氧基羰基、环戊基氧基羰基、环己基氧基羰基、环庚基氧基羰基或环辛基氧基羰基等。

[0099] 所谓“芳基氧基羰基”,表示甲酰基的氢原子被芳基氧基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苯氧基羰基、萘氧基羰基、蒽氧基羰基或菲氧基羰基等。

[0100] 所谓“芳基烷基氧基羰基”,表示甲酰基的氢原子被芳基烷基氧基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苄基氧基羰基或二苯基甲氧基羰基等。

[0101] 所谓“低级烷基磺酰基”,表示磺基的羟基被低级烷基取代所得的基团。作为具体例,可以举出甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、正丁基磺酰基、正戊基磺酰基、正己基磺酰基、异丙基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基或异戊基磺酰基等。

[0102] 所谓“芳基磺酰基”,表示磺基的羟基被芳基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苯磺酰基、对甲苯磺酰基或萘磺酰基等。

[0103] 所谓“低级烷基磺酰基氧基”,表示羟基的氢原子被低级烷基磺酰基取代所得的基团。作为具体例,可以举出甲基磺酰基氧基、三氟甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、正丙基磺酰基氧基、正丁基磺酰基氧基、正戊基磺酰基氧基、正己基磺酰基氧基、异丙基磺酰基氧基、异丁基磺酰基氧基、仲丁基磺酰基氧基、叔丁基磺酰基氧基或异戊基磺酰基氧基等。

[0104] 所谓“芳基磺酰基氧基”,表示羟基的氢原子被芳基磺酰基取代所得的基团。作为具体例,可以举出苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基或萘磺酰基氧基等。

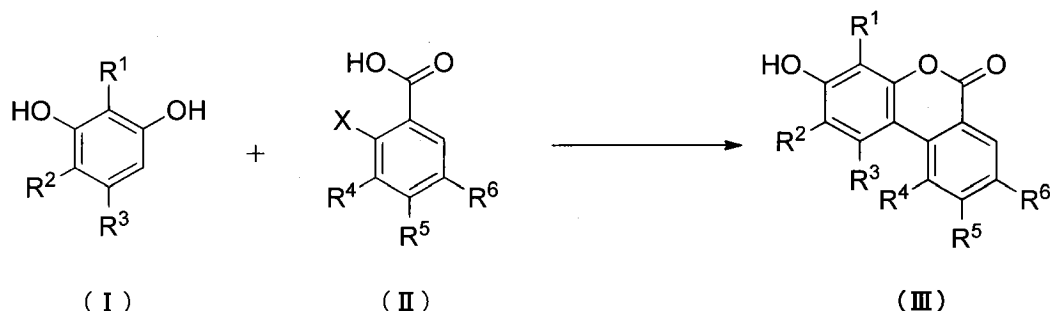
[0105] <3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物的制备方法>

[0106] 本发明提供下述式(III)表示的化合物或其盐(3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮

衍生物)的制备方法(本发明方法),其特征在于,如以下的反应图解(合成路径 1-1)所示,在碳酸盐及铜盐的存在下,或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下,使下述式(I)表示的化合物或其盐(1,3-二羟基苯衍生物)与下述式(II)表示的化合物或其盐进行反应。根据所述本发明方法,可以在温和的条件下、以能够满足的收率制备 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物。

[0107] (合成路径 1-1)

[0108]



[0109] 在上述式(I)中, R^1 、 R^2 或 R^3 表示氢原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基。

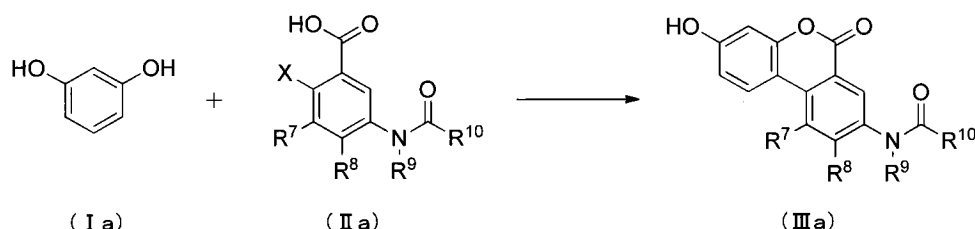
[0110] 另外在上述式(II)中, R^4 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基, R^5 表示氢原子或低级烷基, R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基、羧基、硝基或 $-NR^aR^b$, R^a 及 R^b 相同或不同,表示氢原子、甲酰基、低级烷基羰基、低级链烯基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级链烯基氧基羰基、低级环烷基氧基羰基、芳基氧基羰基或芳基烷基氧基羰基,X表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。

[0111] 在上述式(III)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与上述式(I)及上述式(II)中的各定义相同。

[0112] 本发明方法中,优选下述方法:如以下的反应图解(合成路径 1-2)所示,在碳酸盐及铜盐的存在下、或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下,使下述式(Ia)表示的化合物(间苯二酚)或其盐与下述式(IIa)表示的化合物或其盐进行反应,由此制备下述式(IIIa)表示的化合物或其盐(3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物)的方法(上述的本发明方法a)。

[0113] (合成路径 1-2)

[0114]



[0115] 在上述式(IIa)中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基, R^8 表示氢原子或低级烷基, R^9 表示氢原子或低级烷基, R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基,X表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。

[0116] 另外在上述式(IIIa)中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与上述式(IIa)中的定义相同。在上述式(IIIa)中,优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基

氧基。另外,在上述式 (IIIa) 中,较优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示甲基、苯基、叔丁氧基或苄基氧基。特别优选上述 (IIIa) 表示的化合物或其盐为选自下述物质中的化合物或其盐:

[0117] • 8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮、

[0118] • 8-苄基氧基羰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮、

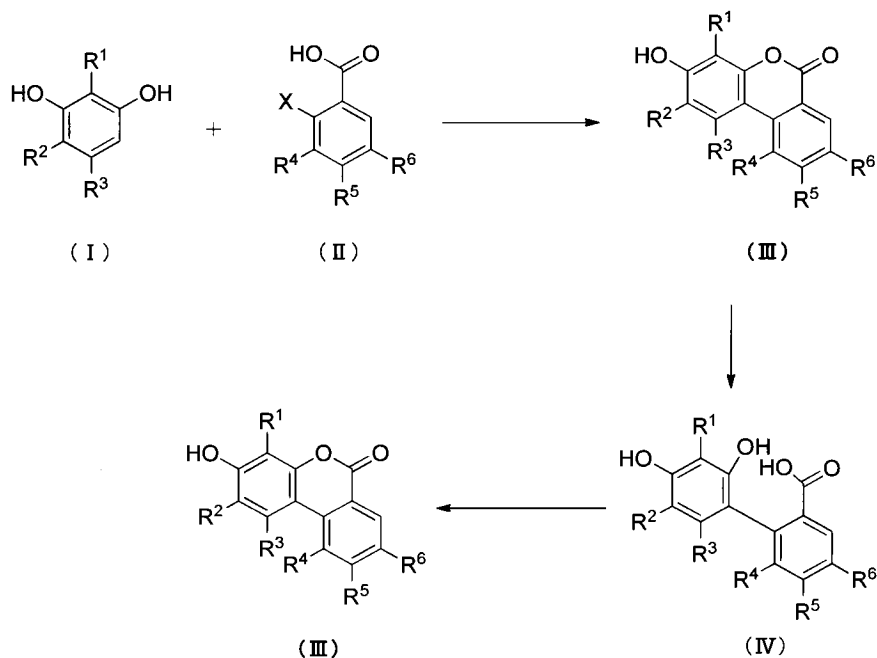
[0119] • 8-苯甲酰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮及

[0120] • 8-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮。

[0121] 本发明提供下述式 (III) 表示的化合物或其盐 (3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物) 的制备方法 (本发明方法 b), 其特征在于, 如以下的反应图解 (合成路径 1-3) 所示, 在碳酸盐及铜盐的存在下、或在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使下述式 (I) 表示的化合物或其盐 (1,3-二羟基苯衍生物) 与下述式 (II) 表示的化合物或其盐进行反应, 制备下述式 (III) 表示的化合物或其盐, 使下述式 (III) 表示的化合物或其盐与氢氧化物盐反应, 转化为下述式 (IV) 表示的化合物或其盐, 接着使下述式 (IV) 表示的化合物或其盐与酸反应。根据所述本发明方法, 能够在温和的条件下, 以能够满足的收率制备 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物。在与下述式 (II) 表示的化合物或其盐的反应中, 通过使用上述氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐, 能够抑制反应时的二氧化碳的发泡。另外, 通过使该 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物与氢氧化物盐反应而转化为作为开环体的 5-乙酰胺-2-(2,4-二羟基苯基)-苯甲酸或其盐, 能够通过过滤操作容易地除去作为不溶物的铜盐等杂质, 接着通过与酸进行反应, 能够制备该 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物。

[0122] (合成路径 1-3)

[0123]



[0124] 在上述式 (I) 中, R^1 、 R^2 或 R^3 表示氢原子、低级烷基、羟基或低级烷氧基。

[0125] 另外在上述式 (II) 中, R^4 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基, R^5 表示氢原子或低级烷基, R^6 表示氢原子、卤原子、低级烷基、羧基、硝基或 $-NR^aR^b$, R^a 及 R^b 相同或不同, 表示氢原子、甲酰基、低级烷基羰基、低级链烯基羰基、低级环烷基羰基、芳基羰基、

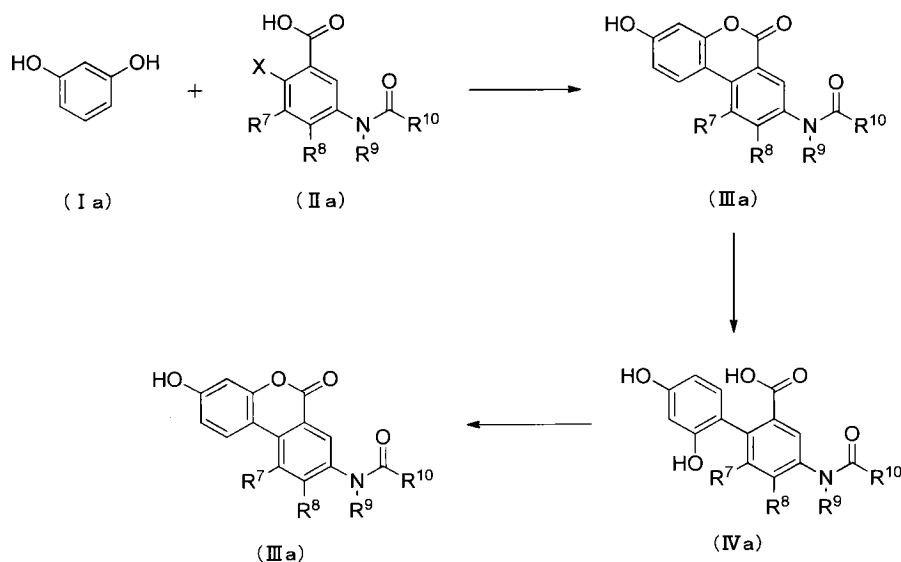
羧基、低级烷氧基羰基、低级链烯基氧基羰基、低级环烷基氧基羰基、芳基氧基羰基或芳基烷基氧基羰基, X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。

[0126] 在上述式 (III) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 或 R^6 与上述式 (I) 及上述式 (II) 中的各定义相同。

[0127] 甚至在本发明方法 b 中, 也优选下述制备下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐 (3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物) 的方法 (上述本发明方法 c), 所述制备方法的特征在于, 如以下反应图解 (合成路径 1-4) 所示, 在碳酸盐及铜盐的存在下, 或在氢氧化化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下, 使下述式 (Ia) 表示的化合物 (间苯二酚) 或其盐与下述式 (IIa) 表示的化合物或其盐进行反应, 制备下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐, 使下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐与氢氧化化物盐反应, 转化为下述式 (IVa) 表示的化合物或其盐, 接着使下述式 (IVa) 表示的化合物或其盐与酸反应。

[0128] (合成路径 1-4)

[0129]



[0130] 在上述式 (IIa) 中, R^7 表示氢原子、低级烷基、硝基、氨基或低级烷基氨基, R^8 表示氢原子或低级烷基, R^9 表示氢原子或低级烷基, R^{10} 表示氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级环烷基、芳基、羟基、低级烷氧基、低级链烯基氧基、低级环烷基氧基、芳基氧基或芳基烷基氧基, X 表示卤原子、低级烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基。

[0131] 另外在上述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与上述式 (IIa) 中的定义相同。在上述式 (IIIa) 中, 优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基氧基。另外, 在上述式 (IIIa) 中, 较优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示甲基、苯基、叔丁氧基或苄基氧基。特别优选上述 (IIIa) 表示的化合物或其盐为选自下述物质中的化合物或其盐:

[0132] • 8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮、

[0133] • 8-苄基氧基羰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮、

[0134] • 8-苯甲酰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮及

[0135] • 8-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮。

[0136] 在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中, 所谓“在碳酸盐及

铜盐的存在下”，是指只要碳酸盐及其解离后的离子的至少一种与铜盐及其解离后的离子的至少一种存在于反应体系中即可。原料为碳酸盐或铜盐的情况下，可以使用碳酸盐及铜盐这两者作为试剂，也可以使用碳酸盐或铜盐中的任一种作为试剂。另外，使作为试剂的碳酸盐及铜盐存在于反应体系中的情况下，并不将碳酸盐及铜盐的添加时机只限定为同时。即，可以在反应体系中添加碳酸盐后添加铜盐，也可以在反应体系中添加铜盐后添加碳酸盐，或者也可以同时添加碳酸盐和铜盐。

[0137] 在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中，所谓“在氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的存在下”，是指只要氢氧化物盐及其解离后的离子的至少一种、和碳酸盐及其解离后的离子的至少一种、和铜盐及其解离后的离子的至少一种存在于反应体系中即可。在原料为氢氧化物盐、碳酸盐或铜盐的情况下，可以使用氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐作为试剂，也可以使用氢氧化物盐、碳酸盐或铜盐中的至少任一种作为试剂。另外，使作为试剂的氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐存在于反应体系中时，并不将氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的添加时机只限定为同时，另外，也不限定试剂的添加顺序。

[0138] 作为在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的“碳酸盐”，可以举出碳酸钠、碳酸铵、碳酸钾、碳酸钙、碳酸钡、碳酸镁、碳酸锂、碳酸铯、碳酸铜、碳酸铁或碳酸银等。需要说明的是，碳酸盐可以仅使用 1 种，也可以使用 2 种或 3 种。另外，碳酸盐的金属元素的价数，没有特别限定，为 1 ~ 3 价，优选为 1 或 2 价。

[0139] 作为在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的“铜盐”，可以举出氯化铜、溴化铜、碘化铜等卤化铜；碳酸铜、乙酸铜、三氟乙酸铜等有机酸铜；硝酸铜、硫酸铜等无机酸铜；氢氧化铜或氧化铜等。需要说明的是，铜盐可以仅使用一种，也可以使用 2 种或 3 种。另外，铜盐的铜的价数，没有特别限定，为 1 ~ 3 价，优选为 1 或 2 价。

[0140] 作为在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中的碳酸盐及铜盐的特别优选的组合，可以举出碳酸盐为碳酸钠、铜盐为碘化铜的情况。

[0141] 作为在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的“氢氧化物盐”，可以举出氢氧化钠、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化镁、氢氧化锂等。需要说明的是，氢氧化物盐可以仅使用 1 种，也可以使用 2 种或 3 种。另外，氢氧化物盐的金属元素的价数，没有特别限定，为 1 ~ 3 价，优选为 1 或 2 价。

[0142] 作为在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中的氢氧化物盐、碳酸盐及铜盐的特别优选的组合，可以举出氢氧化物盐为氢氧化钠、碳酸盐为碳酸钠、铜盐为碘化铜的情况。

[0143] 作为在本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的“酸”，可以举出盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸等。需要说明的是，酸可以仅使用 1 种，也可以使用 2 种或 3 种。另外，酸的价数，没有特别限定，为 1 ~ 3 价，优选为 1 或 2 价。

[0144] 在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中的碳酸盐的使用摩尔比，相对于上述式 (II) 或式 (IIa) 表示的化合物或其盐 1 摩尔，为 1.00 ~ 10.0 摩尔，优选为 2.0 ~ 5.0 摩尔，较优选为 3.0 ~ 3.5 摩尔。

[0145] 另外在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中的铜盐的使用摩尔比，相对于上述式 (II) 或式 (IIa) 表示的化合物或其盐 1 摩尔，为 0.01 ~ 5.0 摩尔，优选为 0.1 ~ 1.0 摩尔，较优选为 0.2 ~ 0.5 摩尔。

[0146] 在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中的氢氧化物盐的使用摩尔比,相对于上述式 (II) 或式 (IIa) 表示的化合物或其盐 1 摩尔,为 0.30 ~ 5.00 摩尔,优选为 0.5 ~ 2.0 摩尔,较优选为 0.8 ~ 1.2 摩尔。

[0147] 在本发明方法 b 及本发明方法 c 中的酸的使用摩尔比,相对于上述式 (II) 或式 (IIa) 表示的化合物或其盐 1 摩尔,为 0.80 ~ 20.0 摩尔,优选为 3.0 ~ 15.0 摩尔,较优选为 8.0 ~ 12.0 摩尔。

[0148] 作为在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的反应溶剂,可以举出水及有机溶剂中的至少一种。作为有机溶剂,可以举出甲醇、乙醇、叔丁醇等醇类溶剂;四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2- 二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N, N- 二甲基乙酰胺、N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮等酰胺类溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类溶剂;二甲基亚砷等。另外,所述溶剂也可以以混合溶剂的形式使用。作为优选的反应溶剂,可以举出水、醇溶剂或水与醇溶剂的混合溶剂,作为较优选的反应溶剂,可以举出水、甲醇或水与甲醇的混合溶剂。

[0149] 本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 的反应时间,为 30 分钟至 12 小时即可,优选为 1 小时至 8 小时。

[0150] 本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 的反应温度,在 -78℃ 至溶剂的沸点的范围,优选在室温至 100℃ 的范围,较优选在 25℃ 至 70℃ 的范围。

[0151] 另外,在本发明方法 a 中,优选转化为上述通式 (IV) 表示的化合物或其盐后,过滤不溶物,接着使上述通式 (IV) 表示的化合物或其盐与酸反应。

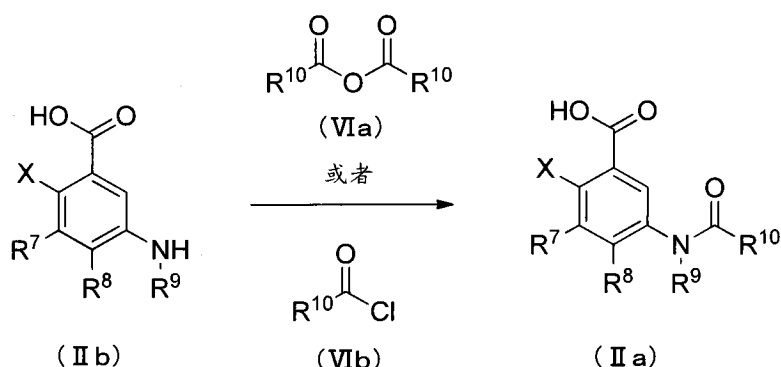
[0152] 另外,在本发明方法 c 中,优选转化为上述通式 (IVa) 表示的化合物或其盐后,过滤不溶物,接着使上述通式 (IVa) 表示的化合物或其盐与酸反应。

[0153] 需要说明的是,在本发明方法 a 及本发明方法 c 中用作原料的上述式 (IIa) 表示的化合物,例如可以根据以下所述的反应图解所示的合成路径 (合成路径 2) 进行制备。

[0154] 需要说明的是,在本发明方法 a 及本发明方法 c 中用作原料的上述式 (IIa) 表示的化合物,例如可以根据以下所述的反应图解所示的合成路径 (合成路径 2) 进行制备。

[0155] (合成路径 2)

[0156]



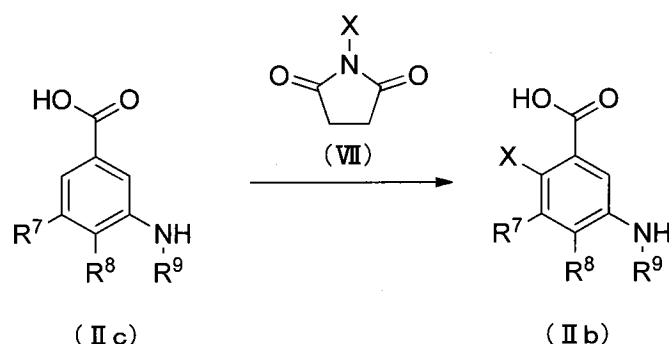
[0157] 即,使上述式 (IIb) 表示的化合物与上述式 (VIa) 表示的化合物或上述式 (VIb) 表示的化合物在氢氧化钠或碳酸氢钠等碱存在下,于室温下反应 2 小时至 12 小时,由此能够得到上述式 (IIa) 表示的化合物。需要说明的是,上述反应图解中所示的 R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ 及 X 的定义与上述式 (IIa) 的定义相同。

[0158] 作为上述合成路径 2 中使用的反应溶剂,可以举出水及有机溶剂中的至少一种。作为有机溶剂,可以举出甲醇、乙醇、叔丁醇等醇类溶剂;四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2- 二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N,N- 二甲基乙酰胺、N,N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基-2- 吡咯烷酮等酰胺类溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类溶剂;二甲基亚砷等。另外,所述溶剂也可以以混合溶剂的形式使用。作为特别优选的反应溶剂,可以举出水、四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2- 二甲氧基乙烷等醚类溶剂。

[0159] 另外,在上述合成路径 2 中用作原料的上述式 (IIb) 表示的化合物,例如可以根据以下所述的反应图解中所示的合成路径(合成路径 3) 制备。

[0160] (合成路径 3)

[0161]



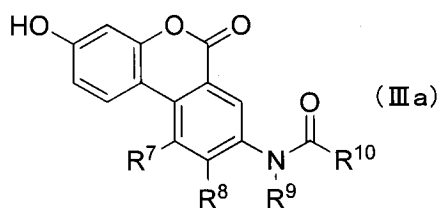
[0162] 即,使上述式 (IIc) 表示的化合物与卤化剂(上述式 (VII) 中,X 为 Cl、Br 或 I) 在 0℃至 50℃下反应 1 小时至 5 小时,由此能够得到上述式 (IIb) 表示的化合物。需要说明的是,上述反应图解中所示的 R⁷、R⁸ 及 R⁹ 的定义与上述式 (IIa) 的定义相同。

[0163] 作为上述合成路径 3 中使用的反应溶剂,可以举出水及有机溶剂中的至少一种。作为有机溶剂,可以举出甲醇、乙醇、叔丁醇等醇类溶剂;四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2- 二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N,N- 二甲基乙酰胺、N,N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基-2- 吡咯烷酮等酰胺类溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类溶剂;二甲基亚砷等。另外,所述溶剂也可以以混合溶剂的形式使用。作为特别优选的反应溶剂,可以举出四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2- 二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N,N- 二甲基乙酰胺、N,N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基-2- 吡咯烷酮等酰胺类溶剂。

[0164] <3- 羟基-6H- 苯并 [c] 色烯-6- 酮衍生物>

[0165] 本发明另外还提供下述式 (IIIa) 表示的化合物或其盐(3- 羟基-6H- 苯并 [c] 色烯-6- 酮衍生物)。所述本发明的 3- 羟基-6H- 苯并 [c] 色烯-6- 酮衍生物,是新型的物质,作为具有糖皮质激素受体结合活性的 1,2- 二氢喹啉衍生物的制备中间体有用。另外,本发明的 3- 羟基-6H- 苯并 [c] 色烯-6- 酮衍生物作为选择性雌激素 β 受体激动剂也有用。

[0166]



[0167] 在上述式 (IIIa) 中, R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 与上述相同。在上述式 (IIIa) 中, 优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示低级烷基、芳基、低级烷氧基或芳基烷基氧基。另外, 在上述式 (IIIa) 中, 较优选 R^7 、 R^8 及 R^9 表示氢原子, R^{10} 表示甲基、苯基、叔丁氧基或苄基氧基。

[0168] 作为本发明的 3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮衍生物的特别优选的例子, 可以举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0169] • 8- 乙酰胺 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0170] • 8- 苄基氧基羰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0171] • 8- 苯甲酰基氨基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0172] • 8- (叔丁氧基羰基氨基) -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0173] • 3- 羟基 -10- 硝基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0174] • 3- 羟基 -9- 甲基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0175] • 8- 羧基 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0176] • 8- 碘 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0177] • 8- 溴 -3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮。

[0178] 上述式 (IIIa) 表示的化合物、以及上述在本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的原料、试剂可以与酸或碱形成“盐”。作为具体例, 可以举出与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等无机酸形成的盐; 与碳酸、乙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、葡糖酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、对苯二甲酸、甲磺酸、乳酸、马尿酸、1,2- 乙二磺酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、油酸、亚甲基双羟萘酸 (pamoic acid)、多聚半乳糖醛酸、硬脂酸、鞣酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸二甲酯、萘磺酸、磺基水杨酸等有机酸形成的盐; 溴代甲烷、碘代甲烷等季铵盐; 与溴离子、氯离子、碘离子等卤素离子形成的盐; 与锂、钠、钾等碱金属形成的盐; 与钙、镁等碱土金属形成的盐; 与铜、铁、锌等形成的金属盐; 与氨形成的盐; 与三亚乙基二胺、2- 氨基乙醇、2,2- 亚氨基双 (乙醇)、1- 脱氧 -1- (甲基氨基) -2-D- 山梨醇、2- 氨基 -2- (羟基甲基) -1,3- 丙二醇、普鲁卡因或 N, N- 二 (苯基甲基) -1,2- 乙二胺等有机胺形成的盐等。

[0179] 另外, 上述式 (IIIa) 表示的化合物、以及上述本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的原料、试剂, 可以采取水合物或溶剂合物的形态。

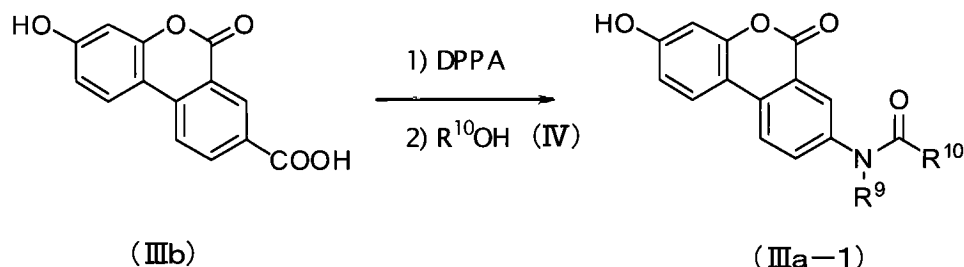
[0180] 上述式 (IIIa) 表示的化合物、以及上述的本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的原料、试剂中存在几何异构体或光学异构体的情况下, 其异构体也包含在本发明的范围内。

[0181] 上述式 (IIIa) 表示的化合物、以及上述本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的原料、试剂中存在质子互变异构性的情况下, 其互变异构体也包含在本发明中。

[0182] 另外, 上述式 (IIIa) 表示的化合物、以及上述本发明方法、本发明方法 a、本发明方法 b 及本发明方法 c 中使用的原料、试剂、它们的水合物或溶剂合物也可以为结晶, 该结晶中存在多晶型及多晶型组 (多晶型体系) 的情况下, 所述多晶型体及多晶型组 (多晶型体系) 也包含在本发明中。此处, 所谓多晶型组 (多晶型体系), 是指根据所述结晶的制备、结晶、保存等的条件及状态 (需要说明的是, 本状态中也包括经制剂化的状态), 晶型发生各种变化时各阶段的晶型及其整个过程。

[0183] 对于本发明的 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物,关于其制备方法没有特别限定,可以通过上述本发明方法 a 或本发明方法 c 适当地制备。对于本发明的 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物,一般认为也可以通过作为合成路径 1-2 示出的本发明方法 a 及作为合成路径 1-4 示出的本发明方法 c 以外的方法进行制备,作为所述制备方法,可以举出例如以下的反应图解(合成路径 1-3)中所示的方法。

[0184]



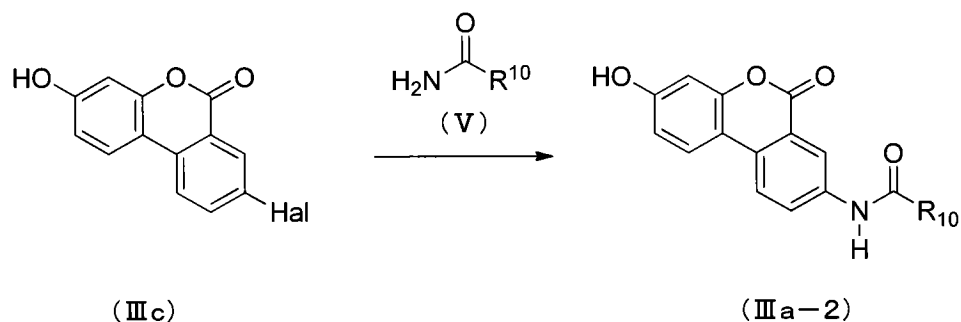
[0185] 即,使式(IIIb)表示的化合物(上述式(III)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 为H、 R^6 为COOH的化合物)与叠氮磷酸二苯酯(DPPA)等试剂反应,进而与叔丁醇等式(IV)表示的醇反应,由此能够得到式(IIIa-1)表示的化合物(上述式(IIIa)中, R^7 及 R^8 为H的化合物)。需要说明的是,上述合成路径 1-3 中的 R^9 及 R^{10} 与上述式(IIa)的定义相同。

[0186] 作为合成路径 1-3 中使用的反应溶剂,可以举出水及有机溶剂中的至少一种。作为有机溶剂,可以举出甲醇、乙醇、叔丁醇等醇类溶剂;四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2-二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类溶剂;二甲基亚砷等。另外,所述溶剂也可以以混合溶剂的形式使用。作为特别优选的反应溶剂,可以举出四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2-二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮等酰胺类溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类溶剂。

[0187] 另外,作为制备本发明的 3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮衍生物的方法,还可以举出例如以下的反应图解(合成路径 1-4)所示的方法。

[0188] (合成路径 1-4)

[0189]



[0190] 即,使式(IIIc)表示的化合物(上述式(III)中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 为H、 R^6 为Hal(表示卤原子)的化合物)与乙酰胺等式(V)表示的酰胺衍生物在碘化铜、甘氨酸及磷酸钾存在下进行酰胺偶联反应,由此能够得到式(IIIa-2)表示的化合物(上述式(IIIa-1)中 R^9 为H的化合物)。需要说明的是,上述合成路径 1-4 中的 R^{10} 与上述式(IIa)的定义相同。

[0191] 作为合成路径 1-4 中使用的反应溶剂,可以举出水及有机溶剂中的至少一种。作为有机溶剂,可以举出甲醇、乙醇、叔丁醇等醇类溶剂;四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2- 二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N,N- 二甲基乙酰胺、N,N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮等酰胺类溶剂;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类溶剂;二甲基亚砷等。另外,所述溶剂也可以以混合溶剂的形式使用。作为特别优选的反应溶剂,可以举出四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、乙醚、二异丙基醚、1,2- 二甲氧基乙烷等醚类溶剂;N,N- 二甲基乙酰胺、N,N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮等酰胺类溶剂。

[0192] 需要说明的是,上述式 (IIIa-2) 表示的化合物还可以按照 Tetrahedron Letters, 45, 2004, 2311-2315 中公开的方法合成。

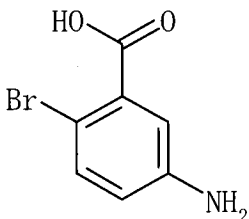
[0193] 以下,给出本发明的制备例。需要说明的是,所述示例用于更好地理解本发明,并不限定本发明的范围。

[0194] [制备例]

[0195] <参考例 1:5- 氨基 -2- 溴苯甲酸 (参考化合物 1)>

[0196] 在 5℃ 以下,在 3- 氨基苯甲酸 (3.00g、21.9mmol) 的 N,N- 二甲基甲酰胺 (18.0mL) 溶液中滴入 N,N- 二甲基甲酰胺 (9.00mL) 和 N- 溴代丁二酰亚胺 (4.09g、23.0mmol) 的混合溶液。在 5℃ 以下搅拌 1 小时,加入水 (60.0mL),在 5℃ 以下搅拌 12 小时,过滤。将滤取物进一步用水 (5.00mL) 清洗后干燥,得到下述表 1 所示的标题参考化合物 1 (3.68g、收率 78%)。

[0197] [表 1]

[0198] 5- 氨基 -2- 溴苯甲酸 (参考化合物 1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 5.49 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 13.04 (s, 1H). 收率 78%
--	---

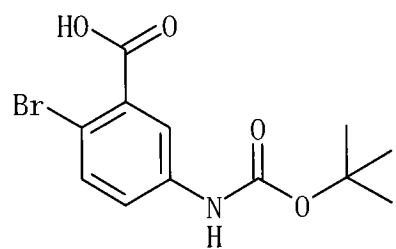
[0199] <参考例 2-1:5-(叔丁氧基羰基氨基)-2- 溴苯甲酸 (参考化合物 2-1)>

[0200] 在 5- 氨基 -2- 溴苯甲酸 (参考化合物 1、25.8g、0.119mol) 和水 (78.0mL) 的混合物中加入 4M 氢氧化钠水溶液 (30.0mL、0.120mol)、二碳酸二叔丁基酯 (36.0mL、0.157mol), 在室温下搅拌 40 小时。将反应液进行冰冷,加入 1M 盐酸 (0.120L、0.120mol) 中和,加入乙酸乙酯 (0.400L)、水 (0.250L) 提取。将有机层用饱和氯化钠水溶液 (0.200L) 清洗后,浓缩,将得到的固体用乙酸乙酯和己烷的混合溶剂 (乙酸乙酯:己烷=100:1、0.200L) 清洗后,干燥,得到下述表 2 所示的标题参考化合物 2-1 (34.5g、收率 92%)。

[0201] [表 2]

[0202]

5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-溴苯甲酸 (参考化合物 2-1)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 1.47 (s, 9H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 13.36 (s, 1H).

MS m/z (API-ES) 314 ($[\text{M-H}]^-$), 316 ($[\text{M}+2-\text{H}]^-$)

收率 92%

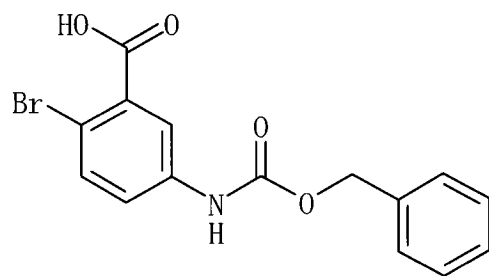
[0203] < 参考例 2-2: 5-苄基氧基羰基氨基-2-溴苯甲酸 (参考化合物 2-2) >

[0204] 在 5-氨基-2-溴苯甲酸 (参考化合物 1, 3.00g, 13.9mmol) 和水 (35.0mL) 的混合物中加入 4M 氢氧化钠水溶液 (3.65mL, 14.6mmol)、氯甲酸苄基酯 (3.95mL, 27.8mmol), 于室温下搅拌 18 小时。将反应液进行冰冷, 加入 6M 盐酸 (2.50mL, 15.0mmol) 中和, 过滤。将滤取物用水 (10.0mL)、甲苯 (5.00mL) 清洗后, 干燥, 得到下述表 3 所示的标题参考化合物 2-2 (4.29g、收率 88%)。

[0205] [表 3]

[0206]

5-苄基氧基羰基氨基-2-溴苯甲酸 (参考化合物 2-2)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 5.16 (s, 2H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 13.37 (s, 1H).

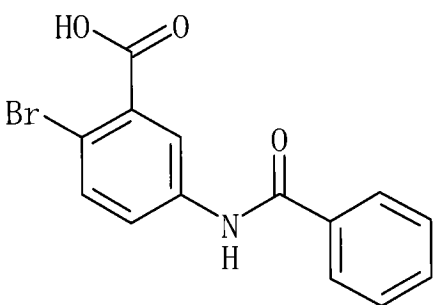
MS m/z (API-ES) 348 ($[\text{M-H}]^-$), 350 ($[\text{M}+2-\text{H}]^-$)

收率 88%

[0207] < 参考例 2-3: 5-苯甲酰基氨基-2-溴苯甲酸 (参考化合物 2-3) >

[0208] 在 5-氨基-2-溴苯甲酸 (3.00g, 13.9mmol) 和水 (35.0mL) 的混合物中加入 4M 氢氧化钠水溶液 (3.65mL, 14.6mmol)、苯甲酸酐 (4.73g, 20.9mmol), 于室温下搅拌 18 小时。将反应液进行冰冷, 加入 6M 盐酸 (2.50mL, 15.0mmol) 进行中和, 过滤。将滤取物用水 (10.0mL)、甲苯 (5.00mL) 清洗后, 干燥, 得到下述表 4 所示的标题参考化合物 2-3 (3.80g、收率 85%)。

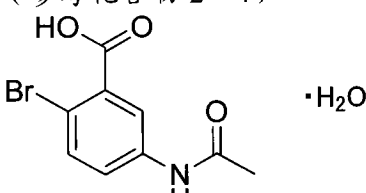
[0209] [表 4]

[0210]	5-苯甲酰基氨基-2-溴苯甲酸 (参考化合物 2-3) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 7.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62 (tt, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 13.41 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 320 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 322 ($[\text{M}+2+\text{H}]^+$) 收率 85%
--------	--	--

[0211] < 参考例 2-4 : 5-乙酰胺-2-溴苯甲酸·一水合物 (参考化合物 2-4) >

[0212] 在冰冷下, 在 5-氨基-2-溴苯甲酸 (参考化合物 1、30.5g、0.141mol) 和水 (0.360L) 的混合物中加入 4M 氢氧化钠水溶液 (37.1mL、0.148mol)、乙酸酐 (20.5mL、0.217mol), 在室温下搅拌 4 小时。将反应液再次进行冰冷, 加入 6M 盐酸 (26.0mL、0.156mol) 进行中和, 过滤。将滤取物进一步用水 (20mL) 清洗后, 干燥, 得到下述表 5 所示的标题参考化合物 2-4 (38.1g、收率 98%)。

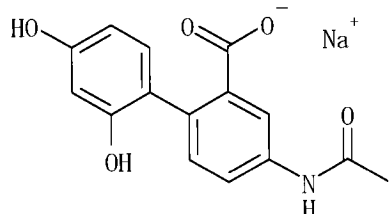
[0213] [表 5]

[0214]	5-乙酰胺-2-溴苯甲酸·一水合物 (参考化合物 2-4) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 2.05 (s, 3H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 13.39 (s, 1H). 收率 98%
--------	--	---

[0215] < 参考例 3 : 5-乙酰胺-2-(2,4-二羟基苯基)-苯甲酸钠 (参考化合物 3) >

[0216] 在 8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-1、0.128g、0.475mmol) 中加入水 (5.00mL)、4M 氢氧化钠水溶液 (0.119mL、0.476mmol)。在 60℃ 下加热搅拌 3 小时后, 将反应液过滤, 将滤液进行干燥, 得到下述表 6 所示的标题参考化合物 3 (0.081g、收率 55%)。

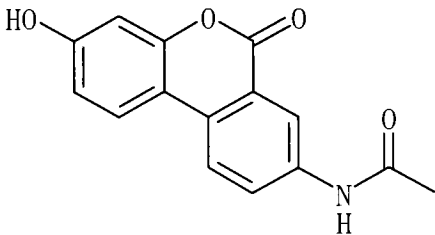
[0217] [表 6]

[0218]	5-乙酰胺-2-(2,4-二羟基苯基)-苯甲酸钠 (参考化合物 3) 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ: 2.19 (s, 3H), 6.16-6.18 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H). 收率 55%
--------	---	---

[0219] < 实施例 1 : 8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-1) >

[0220] 在5-乙酰胺-2-溴苯甲酸·一水合物(参考化合物2-4、30.0g、0.109mol)、间苯二酚(38.4g、0.349mol)、碳酸钠(40.7g、0.384mol)的混合物中加入水(300mL),在50℃下加热搅拌。在50℃下加入碘化铜(6.64g、0.035mol),加热搅拌5小时。将反应液放冷后,过滤,将滤取物进一步用水(300mL)清洗后,干燥,得到下述表7所示的标题化合物1-1(23.5g、收率80%)。

[0221] [表7]

[0222]	8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮(化合物1-1) 	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 2.10 (s, 3H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.32 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 270 ([M+H]⁺) 收率 80%
--------	--	---

[0223] <实施例2:8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮(化合物1-1)>

[0224] 在5-乙酰胺-2-溴苯甲酸(参考化合物2-4、1.00g、3.88mmol)、间苯二酚(1.28g、11.6mmol)、水(10.0mL)的混合物中加入4M氢氧化钠水溶液(0.969mL、3.88mmol),确认溶解后,加入碳酸钠(0.945g、8.92mmol),在50℃下加热搅拌。接着在50℃下加入碘化铜(0.221g、1.16mmol),加热搅拌8小时后,将反应液过滤,将滤取物进一步用水(10.0mL)清洗后,干燥,得到上述表7所示的标题化合物1-1(0.856g、收率82%)。

[0225] <实施例3:8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮(化合物1-1)>

[0226] 在水(1.50L)、间苯二酚(192g、1.74mol)、5-乙酰胺-2-溴苯甲酸(参考化合物2-4、150g、0.581mol)的混合物中加入4M氢氧化钠水溶液(145mL、0.580mol),确认溶解后,加入碳酸钠(142g、1.34mol),在50℃下加热搅拌。接着在50℃下加入碘化铜(33.2g、0.174mol),加热搅拌15小时,在反应液中加入4M氢氧化钠水溶液(750mL)、水(3.00L),在50℃下加热搅拌3小时后,过滤,除去不溶物。在冰冷下,在滤液中加入乙腈(450mL)、12M盐酸(519mL)搅拌1小时后,将析出固体进行过滤,将滤取物进一步用水(750mL)清洗后,干燥,得到上述表7所示的标题化合物1-1(117g、收率75%)。

[0227] <实施例4:8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮(化合物1-1)>

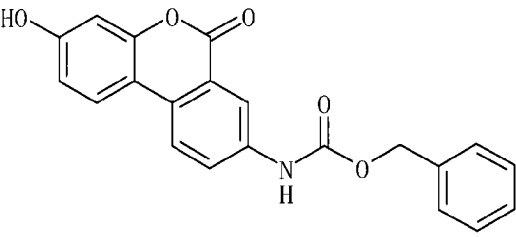
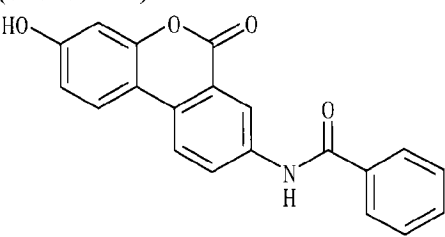
[0228] 在5-乙酰胺-2-(2,4-二羟基苯基)-苯甲酸钠(参考化合物3、0.435g、1.41mmol)中加入水(15mL)、6M盐酸(0.704mL、4.22mmol)。在室温下搅拌1小时30分钟后将反应液过滤,将滤取物进一步用水(7.50mL)清洗后,干燥,得到上述表7所示的标题化合物1-1(0.319g、收率84%)。

[0229] 以下,使用参考化合物2-2、2-3、2-溴-5-氟苯甲酸(市售化合物)、2-1、2-溴-3-硝基苯甲酸(市售化合物)、2-溴-4-甲基苯甲酸(市售化合物)、2-溴苯甲酸(市售化合物)、4-溴代间苯二甲酸(市售化合物)、2-溴-5-碘苯甲酸(市售化合物)、2,5-二溴苯甲酸(市售化合物)或2-溴-5-硝基苯甲酸(市售化合物),基于化合物1-1

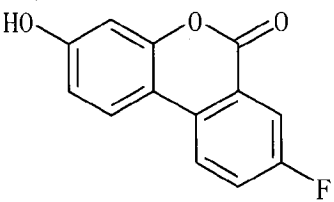
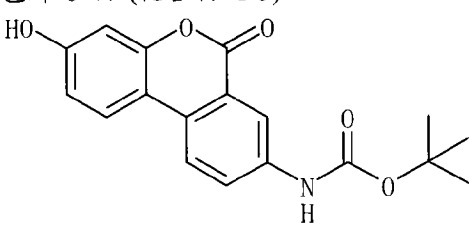
的制备方法（实施例 1 中记载的方法）得到化合物 1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-11 及 1-12。

[0230] [表 8]

[0231]

8-苄基氧基羰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-2) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 5.20 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.91 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.24 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 360 ($[\text{M-H}]^-$) 收率 75%
8-苯甲酰基氨基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-3) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.77 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.62 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 332 ($[\text{M+H}]^+$) 收率 59%

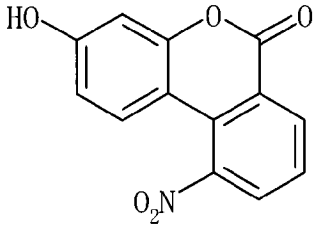
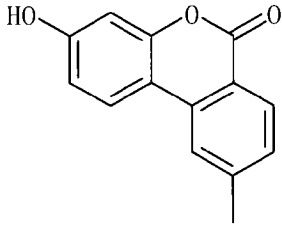
[表 9]

8-氟-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-4) 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.77 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 1H), 10.36 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 229 ($[\text{M-H}]^-$) 收率 91%
8-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-5) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 1.51 (s, 9H), 6.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 10.22 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 328 ($[\text{M+H}]^+$) 收率 73%

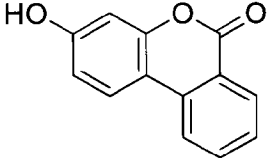
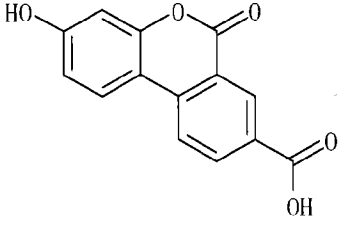
[0232]

[表 10]

[0233]

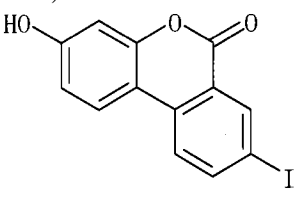
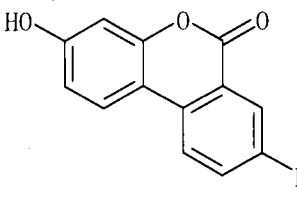
3-羟基-10-硝基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-6) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 10.74 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 256 ($[\text{M-H}]^-$) 收率 63%
3-羟基-9-甲基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-7) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 3.33 (s, 3H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 10.32 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 227 ($[\text{M+H}]^+$) 收率 100%

[表 11]

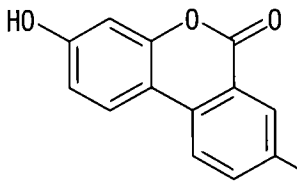
3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-8) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.76 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.35 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 213 ($[\text{M+H}]^+$) 收率 100%
8-羧基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-9) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.56 (s, 1H), 13.25 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 255 ($[\text{M-H}]^-$) 收率 39%

[0234] [表 12]

[0235]

8-碘-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-10) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 10.43 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 收率 74%
8-溴-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-11) 	$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.45 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 291 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 293 ($[\text{M}+2+\text{H}]^+$) 收率 87%

[表 13]

8-硝基-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-12) 	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ: 6.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 10.76 (s, 1H). MS m/z (API-ES) 256 ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 收率 65%
--	--

[0236] <比较例 1: 8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-1)>

[0237] 采用非专利文献 1 中记载的方法制备上述表 7 所示的化合物 1-1 (比较例 1)。在 5-乙酰胺-2-溴苯甲酸·一水合物 (参考化合物 2-4, 0.221g, 0.801mmol)、间苯二酚 (0.179g, 1.63mmol)、氢氧化钠 (0.075g, 1.88mmol) 中加入水 (1.00mL), 在 100℃ 下加热搅拌。进而加入 5% 硫酸铜水溶液 (0.337mL, 0.106mmol), 加热搅拌 1 小时。将反应液放冷后, 冷却, 用乙酸 (0.112mL, 1.96mmol) 中和, 过滤。将滤取物进一步用水 (3.00mL) 清洗后, 干燥, 得到标题化合物 1-1 (0.084g, 收率 39%)。

[0238] <比较例 2: 8-乙酰胺-3-羟基-6H-苯并[c]色烯-6-酮 (化合物 1-1)>

[0239] 采用非专利文献 1 中记载的方法, 在以反应温度为 50℃ 的条件下, 制备上述表 7 所示的化合物 1-1 (比较例 2)。在 5-乙酰胺-2-溴苯甲酸·一水合物 (参考化合物 2-4, 0.200g, 0.724mmol)、间苯二酚 (0.160g, 1.45mmol) 中加入 4M 氢氧化钠水溶液 (0.398mL, 1.59mmol)、水 (0.600mL), 在 50℃ 下加热搅拌。进一步加入 10% 硫酸铜水溶液 (0.116mL,

0.073mmol), 加热搅拌 5 小时。将反应液放冷后, 冷却, 用 6M 盐酸 (0.267mL、1.60mmol) 中和, 过滤。将滤取物进一步用水 (5.00mL)、乙醇 (5.00mL) 清洗后, 干燥, 得到标题化合物 1-1 (0.067g、收率 34%)。

[0240] 使用参考化合物 2-4、2-2、2-3、2-1、2- 溴 -3- 硝基苯甲酸 (市售化合物) 或 2- 溴 -5- 硝基苯甲酸 (市售化合物), 基于比较例 1 的制备方法, 得到化合物 1-2、1-3、1-5、1-6 及 1-12。

[0241] 将化合物 1-1、1-2、1-3、1-5、1-6 及 1-12 的使用本发明的制备方法 (实施例 1 中记载的方法) 时的收率 (%) 和使用非专利文献 1 中记载的制备方法 (比较例 1 中记载的方法) 时的收率 (%) 示于表 14。

[0242] [表 14]

[0243]	化合物	使用本发明的制备方法时的各化合物的收率(%)	使用非专利文献 1 记载的制备方法时的各化合物的收率(%)
	1-1	80	39
	1-2	75	36
	1-3	59	24
	1-5	73	33
	1-6	63	9
	1-12	65	痕量

[0244] 产业上的可利用性

[0245] 根据本发明, 与现有已知的制备方法相比, 能够在更温和的条件下、以更能够满意的收率制备作为具有糖皮质激素受体结合活性的 1,2- 二氢喹啉衍生物的制备中间体或作为选择性雌激素 β 受体激动剂有用的 3- 羟基 -6H- 苯并 [c] 色烯 -6- 酮衍生物, 在工业上是有用的。另外, 本发明方法中可以应用碳酸钠、碘化铜等廉价的试剂, 在实施工业制备方面是经济的。