



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110698451 A

(43)申请公布日 2020.01.17

(21)申请号 201911039869.6

(22)申请日 2019.10.29

(71)申请人 山东诚汇双达药业有限公司

地址 253100 山东省德州市平原经济开发
区北二环路西首路北

(72)发明人 胡俊峰 王延斌 王庭见 杨彦军
张文丽 朱永强

(51)Int.Cl.

C07D 313/12(2006.01)

C07D 337/12(2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

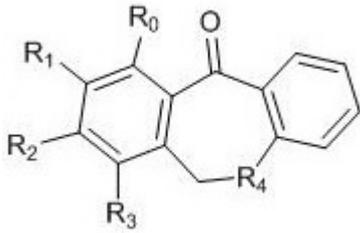
(54)发明名称

取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-
酮类化合物及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及药物化学领域,具体取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物及其制备方法。其制备方法包括如下步骤:以五氧化二磷为环合催化剂,催化取代[(苯硫(氧)基)甲基]苯甲酸制备取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物。本发明的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,安全可靠,溶剂可以回收重复利用,成本低,重现性好,废酸、废水量少、所得产物收率和纯度高。

1. 通式 (I) 所示取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物,



式 (I)

其中, R₀ 为氢原子或氟原子;

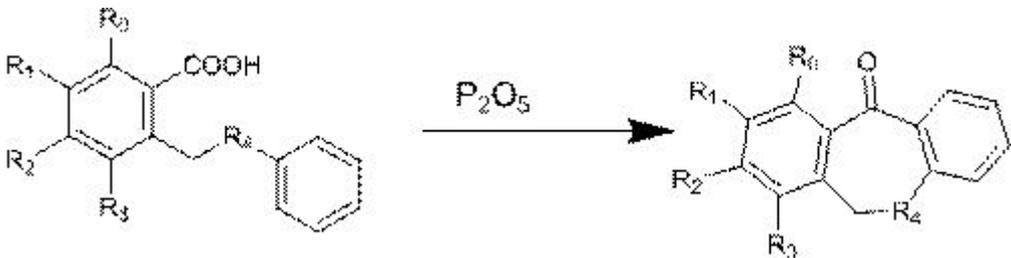
R₁ 为氢原子或氟原子;

R₂ 为氢原子或氟原子;

R₃ 为氢原子或氟原子;

R₄ 为硫原子或氧原子。

2. 权利要求 1 所述的取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 反应路线如下:



其中, R₀ 为氢原子或氟原子;

R₁ 为氢原子或氟原子;

R₂ 为氢原子或氟原子;

R₃ 为氢原子或氟原子;

R₄ 为硫原子或氧原子。

3. 如权利要求 2 所述的取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 包括如下步骤:

以五氧化二磷为环合催化剂, 催化取代 [(苯硫 (氧) 基) 甲基] 苯甲酸制备取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物。

4. 如权利要求 3 所述的取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述五氧化二磷的用量与取代 [(苯硫 (氧) 基) 甲基] 苯甲酸摩尔比为 1: 1-5.0。

5. 如权利要求 3 所述的取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述催化反应的溶剂为甲苯类或氯代苯类溶剂。

6. 如权利要求 3 所述的取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 所述溶剂为甲苯、二甲苯、一氯苯、二氯苯中的一种或多种。

7. 如权利要求 3 所述的取代二苯并 [b, e] 硫 (氧) 杂七环-11 (6H)-酮类化合物的制备方法, 其特征在于, 反应中需将取代 [(苯硫 (氧) 基) 甲基] 苯甲酸与溶剂一起置于反应器中。

8. 如权利要求3所述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述反应温度为80℃至回流温度。

9. 如权利要求8述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,其特征在于,所述反应温度为100~200℃。

10. 如权利要求3所述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,其特征在于,详细步骤如下:

将取代[(苯硫(氧)基)甲基]苯甲酸原料和溶剂加入反应釜内中,搅拌加入五氧化二磷,加热至回流反应3-5小时,液相监控原料转化完全,减压浓缩回收溶剂至尽,降温至30℃,打入冰水,搅拌加入乙酸乙酯,分液,取有机相,加入元明粉干燥,过滤,滤液浓缩得到取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物。

取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物及其制备方法。

背景技术

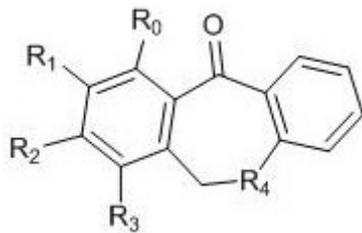
[0002] 取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物是吡喃酮及吡啶酮衍生物重要中间体,如7,8-二氟二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮是抗流感新药巴洛沙韦的重要中间体。其已知的环合方法为采用多聚磷酸(PPA)、五氧化二磷加磷酸或伊顿试剂催化。JP20180481提到以多聚磷酸催化关环;J. Org. Chem., 1973, 38, 4071文献中提到以伊顿试剂进行环合。这些文献中提到的方法中,多聚磷酸较粘稠,低温下需要预热改善流动性才能使用,用量较大不可回收,因此会产生大量的磷酸废液,是采用五氧化二磷废酸量的50倍以上;伊顿试剂成本高昂,废酸量是五氧化二磷的20倍以上,环境污染大。

发明内容

[0003] 本发明的目的在于克服现有技术存在的不足,提供一种安全可靠,成本低,重现性好,三废少、高收率的、高纯度的、简便的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的简易制备方法。本发明开创性的以五氧化二磷为催化剂,替代PPA或伊顿试剂为环合剂,废酸量大为降低,成本低,经济效益更好。

[0004] 为解决本发明的技术问题,本发明提供如下技术方案:

通式(I)所示取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物,



式(I)

其中,R₀为氢原子或氟原子;

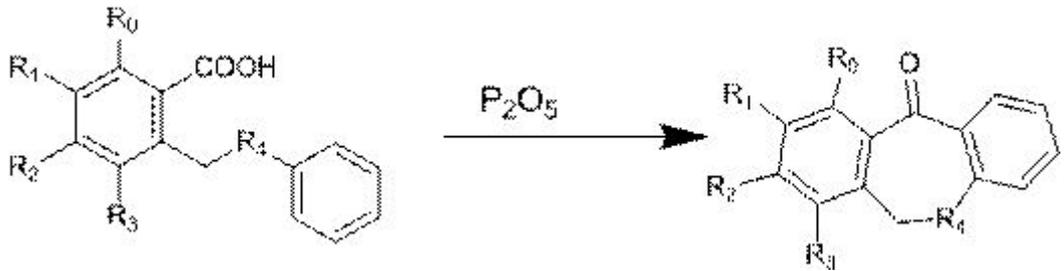
R₁为氢原子或氟原子;

R₂为氢原子或氟原子;

R₃为氢原子或氟原子;

R₄为硫原子或氧原子。

[0005] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,反应路线如下:



其中, R_0 为氢原子或氟原子;

R_1 为氢原子或氟原子;

R_2 为氢原子或氟原子;

R_3 为氢原子或氟原子;

R_4 为硫原子或氧原子。

[0006] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,包括如下步骤:

以五氧化二磷为环合催化剂,催化取代[(苯硫(氧)基)甲基]苯甲酸制备取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物。

[0007] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法中,所述五氧化二磷的用量与取代[(苯硫(氧)基)甲基]苯甲酸摩尔比为1:1-5.0。

[0008] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法中,所述催化反应的溶剂为甲苯类或氯代苯类溶剂。优选的,所述溶剂为甲苯、二甲苯、一氯苯、二氯苯中的一种或多种。

[0009] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法中,反应中需将取代[(苯硫(氧)基)甲基]苯甲酸与溶剂一起置于反应器中。

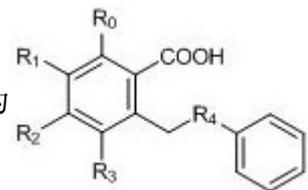
[0010] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法中,所述反应温度为80℃至回流温度。

[0011] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法中,所述反应温度为100~200℃。

[0012] 上述的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,详细步骤如下:

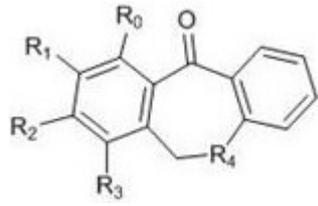
将取代[(苯硫(氧)基)甲基]苯甲酸原料和溶剂加入反应釜内,搅拌下加入五氧化二磷,加热至回流后反应3-5小时,液相监控原料转化完全,减压浓缩回收溶剂,溶剂回流至尽,降温至30℃打入冰水,搅拌加入乙酸乙酯萃取,分液,取有机相加入元明粉干燥,过滤、滤液浓缩得到取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物。

[0013] 本发明中,所述取代[(苯硫(氧)基)甲基]苯甲酸结构式为



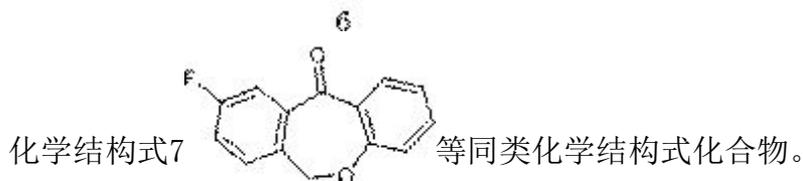
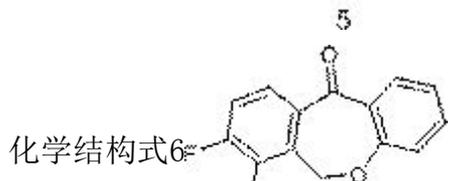
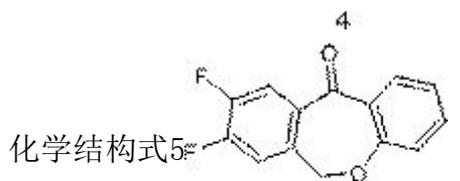
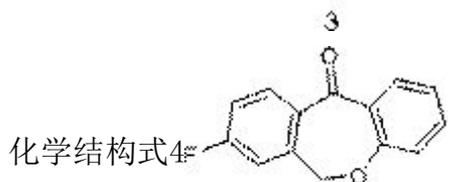
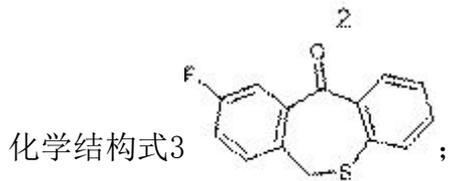
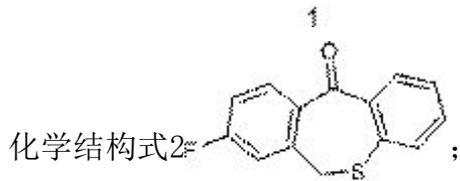
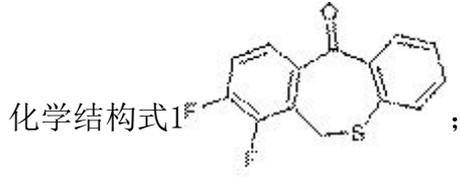
,其中, R_0 为氢原子或氟原子; R_1 为氢原子或氟原子; R_2 为氢原子或氟原子; R_3 为氢原子或氟原子; R_4 为硫原子或氧原子。

[0014] 所述取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物结构式为



其中, R₀为氢原子或氟原子; R₁为氢原子或氟原子; R₂为氢原子或氟

原子; R₃为氢原子或氟原子; R₄为硫原子或氧原子。具体可以是如下化合物:



[0015] 本发明的有益技术效果:

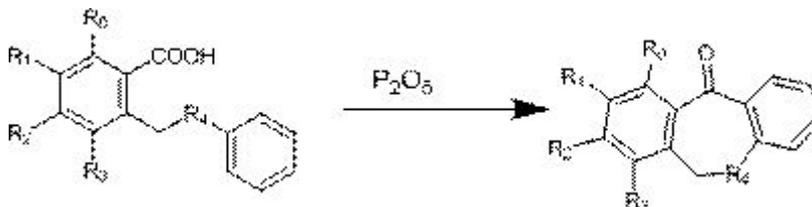
(1) 本发明的取代二苯并[b,e]硫(氧)杂七环-11(6H)-酮类化合物的制备方法,安全可靠,溶剂可以回收重复利用,成本低,重现性好,纯度高,废酸、废水量少、所得产物收率和纯度高。

[0016] (2) 本发明开创性的以五氧化二磷为催化剂,替代PPA或伊顿试剂为环合剂,而采用新方法,废酸量大为降低,成本低,经济效益更好。

具体实施方式

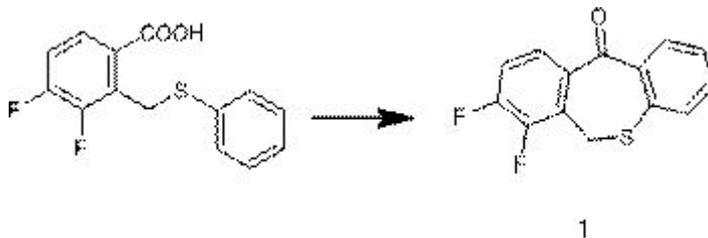
[0017] 下面结合具体实施方式来对本发明作更进一步的说明,以便本领域的技术人员更了解本发明,但并不以此限制本发明。

[0018] 本发明通式(I)所示的化合物的制备方法:



其中, R_0 为氢原子或氟原子; R_1 为氢原子或氟原子; R_2 为氢原子或氟原子; R_3 为氢原子或氟原子; R_4 为硫原子或氧原子。

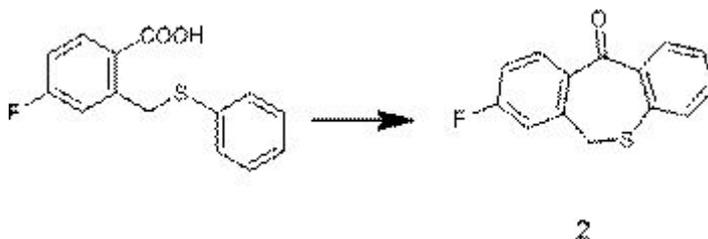
[0019] 实施例1 化学结构式1的制备



将10摩尔3,4-二氟-2-[(苯硫基)甲基]苯甲酸和10kg甲苯加入20L反应釜内中,开动搅拌,分批缓慢加入五氧化二磷5摩尔,加热至回流,搅拌反应5小时。液相监控原料转化完全。减压浓缩回收甲苯。甲苯回流至尽降温至30℃,打入冰水10kg搅拌30分钟,然后加入乙酸乙酯搅拌30分钟,分液,取有机相加入元明粉干燥,过滤,滤液浓缩得灰白色固体7,8-二氟二苯并[b,e]硫杂七环-11(6H)-酮,收率95%,HPLC:99.2%。

[0020] 产物NMR或LC/MS: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.14 (d, $j=1.0\text{Hz}$, 2H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 8.19 (dd, $j=8.5\text{Hz}$, 1.4Hz, 1H)。

[0021] 实施例2 化学结构式2的制备

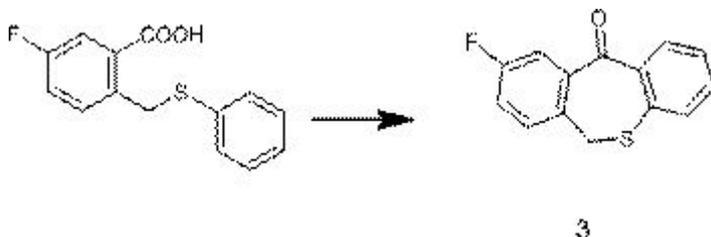


将10摩尔4-氟-2-[(苯硫基)甲基]苯甲酸,10kg二甲苯加入20L反应釜内中,开动搅拌,分批缓慢加入五氧化二磷10摩尔,加热至110℃,搅拌反应4小时。液相监控原料转化完

全。减压浓缩回收二甲苯。二甲苯回流至尽降温至30℃，打入冰水10kg搅拌30分钟，再加入乙酸乙酯搅拌30分钟，分液，取有机相加入元明粉干燥，过滤，滤液浓缩得灰白色固体8-二氟二苯并[b,e]硫杂七环-11(6H)-酮，收率98%，HPLC:99.5%。

[0022] 产物NMR或LC/MS：¹H-NMR (CDC1₃) δ:4.03 (s,2H) ,6.92-7.06 (m,2H) ,7.26-7.40 (m,4H) ,8.25 (d,j=8.0Hz,1H) 。

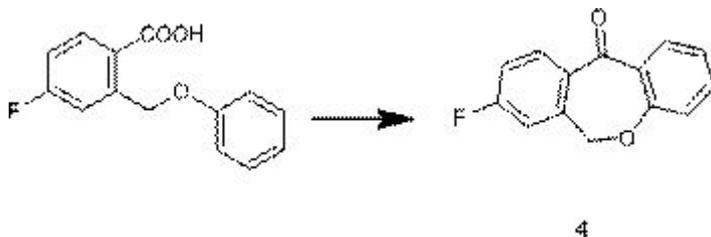
[0023] 实施例3 化学结构式3的制备



将10摩尔5-氟-2-[(苯硫基)甲基]苯甲酸和10kg二氯苯加入20L反应釜内中，开动搅拌，分批缓慢加入五氧化二磷10摩尔，加热至120℃，搅拌反应3小时。液相监控原料转化完全。减压浓缩回收二氯苯。二氯苯回流至尽降温至30℃，打入冰水10kg搅拌30分钟，加入乙酸乙酯搅拌30分钟，分液，取有机相加入元明粉干燥，过滤，滤液浓缩得灰白色固体9-二氟二苯并[b,e]硫杂七环-11(6H)-酮，收率97%，HPLC:99%。

[0024] 产物NMR或LC/MS：¹H-NMR (CDC1₃) δ:8.15 (m,1Hz,1-H) ,7.00-7.40 (m,6H) ,3.97 (s,2H) 。

[0025] 实施例4 化学结构式4的制备



将10摩尔4-氟-2-[(苯氧基)甲基]苯甲酸和10kg二氯苯加入20L反应釜内中，开动搅拌，分批缓慢加入五氧化二磷10摩尔，加热至120℃，搅拌反应3小时。液相监控原料转化完全。减压浓缩回收二氯苯。二氯苯回流至尽降温至30℃，打入冰水10kg搅拌30分钟，加入乙酸乙酯搅拌30分钟，分液，取有机相加入元明粉干燥，过滤，滤液浓缩得白色固体8-二氟二苯并[b,e]氧杂七环-11(6H)-酮，收率98.5%，HPLC:99%。

[0026] 产物NMR或LC/MS：¹H-NMR (CDC1₃) δ : 8.28 (dd,1 H1 J1=1.10 Hz,J2=7.90 Hz, aryl H) ,7.90 (dd,1 H1 J1=3.00 Hz1 J2=4.60 Hz1 aryl H) 1 7.62 - 7.44 (m,2 H, aryl H) ,7.37 (dd,1 H,J1=2.95 Hz,J2=4.15 Hz,aryl H) ,6.90 - 6.71 (m,2 H,aryl H) 1 5.21 (s,2 H1 -CH2-O-) 。