

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D207/277

C07D209/42 C07D209/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03159472.7

[43] 公开日 2004 年 6 月 30 日

[11] 公开号 CN 1508129A

[22] 申请日 1998.10.21 [21] 申请号 03159472.7
分案原申请号 98811119.5
[30] 优先权
[32] 1997.11.13 [33] US [31] 60/065,422
[32] 1998.2.10 [33] US [31] 60/074,266
[71] 申请人 辉瑞产品公司
地址 美国康涅狄格州
[72] 发明人 J·A·拉甘 T·W·马柯夫斯基
D·J·艾穆恩德
P·J·克利福德 G·R·扬
A·K·康拉德 S·A·艾森贝斯
G·J·卡林克 D·J·M·阿兰

[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 唐伟杰

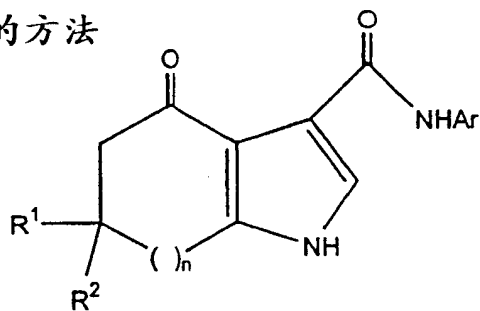
权利要求书 2 页 说明书 24 页

[54] 发明名称 吡咯酰胺的合成方法
[57] 摘要

本发明公开了一种对 GABA_A 受体具有选择性结合作用的吡咯甲酰胺的制备方法；该方法包括使 1,3-环烷二酮与乙酸溴乙酯反应，再将形成的产物与酰卤反应，再与芳族胺反应，最后在升高温度下与铵源反应。

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

1、一种制备下式化合物的方法



其中, R^1 和 R^2 彼此独立地选自: 氢和 C_1-C_6 烷基; Ar 为苯基或杂环基; 或被至多三个取代基取代的苯基或杂环基, 所述取代基选自: C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_1-C_6 全氟烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 全氟烷氧基、F、Cl、Br、 $-O-(CH_2)_k-O-$ 或 $(CH_2)_mNR^1R^2$; 或 Ar 为 4-(N-甲基-N-叔丁基羧基-氨基甲基)-苯基, 其中

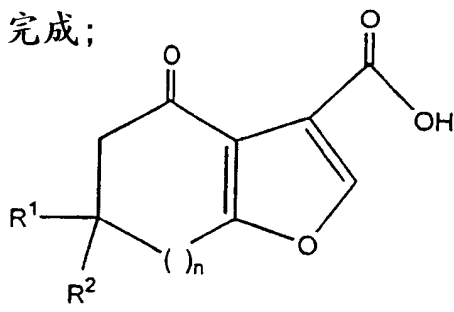
n 为选自 0-2 的整数;

m 为选自 0-6 的整数; 和

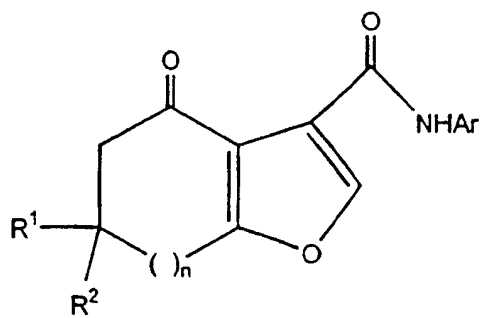
k 为选自 1 或 2 的整数;

该方法包括:

1) 在包含过量酸受体的反应惰性溶剂中, 使下式的化合物与过量的酰氯或酸酐反应直至反应完成;



2) 向步骤 1 的溶液中加入等当量的 NH_2-Ar 并保持直至反应完成, 得到以下式 I 化合物;



3) 在反应惰性溶剂中, 在升高的温度下, 使式 I 的化合物与过量的铵源反应, 直至反应完成。

2、根据权利要求 1 的方法, 其中, Ar 选自:

2-氟-4-甲氧基苯基,

4-(N-甲基-N-叔丁基羧基-氨基甲基)-苯基,

4-乙氧基苯基或 4-甲氧基苯基,

4-氟苯基,

4-吡啶基或 3-吡啶基,

6-(2-羟基乙氧基)-3-吡啶基, 和

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基。

3、根据权利要求 1 的方法, 其中 Ar 为 4-(N-甲基-N-叔丁基羧基-氨基甲基)-苯基, 其还包括将权利要求 1 方法的产品在酸存在下与水反应。

吡咯酰胺的合成方法

本申请是申请日为1998年10月21日，发明名称为“吡咯酰胺的合成方法”的中国发明专利申请No. 98811119.5的分案申请。

发明领域

本发明涉及一种可选择性地与 GABA_A 受体结合的新型稠合吡咯甲酰胺的合成方法。本发明也涉及用于合成此类化合物的中间体化合物。与 GABA_A 受体结合的化合物可用于治疗焦虑症、睡眠障碍和癫痫发作，以及苯并二氮革型药物过量和增强警觉性。

背景技术

γ -氨基丁酸(GABA)被认为是一种哺乳动物大脑中主要的抑制性氨基酸递质。30 前，人们已发现在大脑中存在 GABA (Roberts & Frankel, J. Biol. Chem 187: 55-63, 1950; Udenfriend, J. Biol. Chem. 187: 65-69, 1950)。从那时起，人们投入了大量努力证明 GABA 参与癫痫发作、睡眠、焦虑和认知障碍的病因学 (Tallman 和 Gallager, Ann. Rev. Neuroscience 8: 21-44, 1985)。虽然 GABA 在哺乳动物的大脑中分布并不平均但很广泛，据认为其在约 30% 的大脑突触中作为递质。在大脑的多数区域中，GABA 与局部抑制性神经元有联系，而仅在两个区域中与较远投射有关。GABA 通过位于细胞体和神经末梢的蛋白质复合物介导许多作用；这些被称为 GABA_A 受体。对 GABA 的突触后反应是通过氯化物电导率的改变来介导的，这种改变一般（虽不总是）会导致细胞的超极化。近年来的研究表明，与突触后 GABA 反应有关的蛋白复合物对于能够改变对 GABA 突触后反应的许多结构不相关化合物来说是一个主要作用位点。根据相互作用的方式，这些化合物能够产生一系列活性（镇静、抗焦虑、抗惊厥或失眠、癫痫发作和焦虑）。

1,4-苯并二氮革化合物一直是目前世界上广泛使用的药物。主要

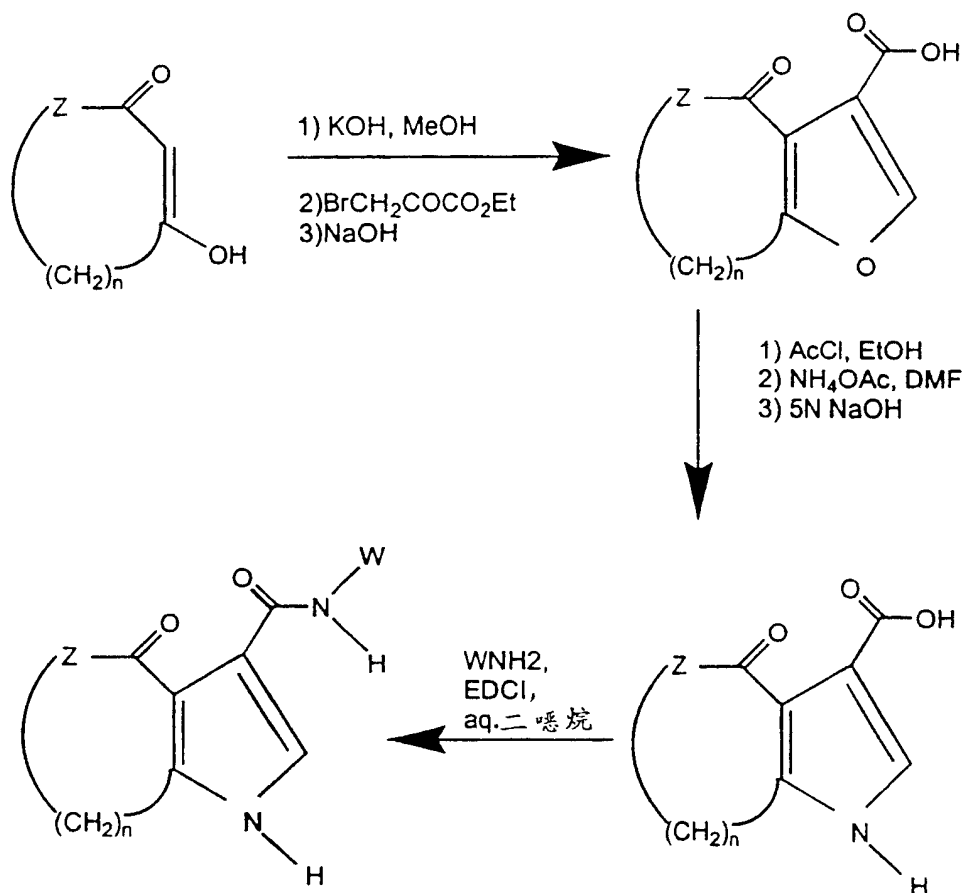
市场化的苯并二氮革是氯氮革、地西洋、氟西洋和三唑仑。这些化合物广泛用作抗焦虑剂、镇静-安眠剂、肌肉松弛剂和抗惊厥剂。这些化合物许多是极有效的药物；这种效能提示对个体受体具有高亲和力和特异性的作用部位。早期的电生理学研究表明，苯并二氮革的主要作用是增强 GABA 的抑制作用。苯并二氮革能够增强单突触的腹侧根反射作用的突触前抑制，一种 GABA 介导的事件 (schmidt 等, 1967, Arch. Exp. Path. Pharmacol. 258: 69-82)。所有以后的电生理学研究均证实了这一发现 (Tallman 等的综述, 1980, Science 207: 274-81, Haefley 等, 1981, Handb. Exptl. Pharmacol. 33: 95-102)，并且，到七十年代中期，电生理学家们均认可了苯并二氮革能够增强 GABA 的作用。

随着发现了“苯并二氮革”的受体以及随后对 GABA 与苯并二氮革间相互作用性质的定义，已表明苯并二氮革与不同神经递质系统间的行为上重要的相互作用很大程度上归于 GABA 自身改变这些系统的能力。每一个改变的系統又与行为的表达有关。

对这些相互作用的机理性质的研究取决于对高亲和性苯并二氮革结合位点(受体)的证实。这样一种受体存在于比 boney 鱼种系发生更新的所有脊椎动物的 CNS 中 (Squires & Braestrup 1977, Nature 166: 732-34, Mohler & Okada, 1977, Science 198: 854-51, Mohler & Okada, 1977, Br. J. Psychiatry 133: 261-68)。通过使用含氟的地西洋和各种其它化合物，业已表明，这些苯并二氮革结合位点满足许多药理学受体的标准；在体外与这些位点的结合是迅速的、可逆的、立体有择的并可饱和的。更重要的是，在苯并二氮革从其结合位点替代地西洋的能力与在大多数预测苯并二氮革效力的动物行为试验中活性间显示出很重要的关联性 (Braestrup & Squires 1978, Br. J. Psychiatry 133: 261-68)。这些药物对人体的平均治疗剂量也与受体效力有关 (Tallman 等, 1980, Science 207: 274-281)。

US 5,484,944 公开了可用作 GABA 大脑受体配体的某些稠合吡咯甲酰胺，该文献引入本文作为参考。这些化合物可采用如下给出的方

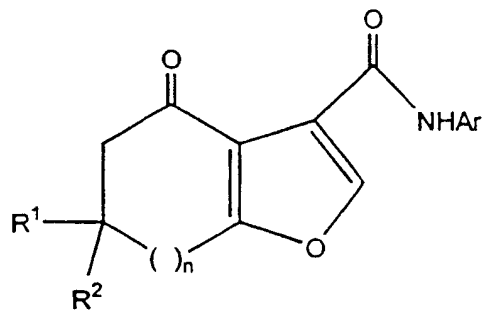
法制备。



其中, z 为 N-R 或被 R 基团取代的碳原子; W 为取代或未取代的芳环。

发明概述

本发明提供了一种制备下式化合物的方法



其中, R¹ 和 R² 彼此独立地选自: 氢和 C₁-C₆ 烷基; Ar 为苯基或杂环基; 或被至多三个取代基取代的苯基或杂环基, 所述取代基选自: C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₁-C₆ 全氟烷基、C₁-C₆ 烷氧基、

C_1-C_6 全氟烷氧基、F、Cl、Br、 $-O-(CH_2)_k-O-$ 或 $(CH_2)_mNR^1R^2$ ；其中

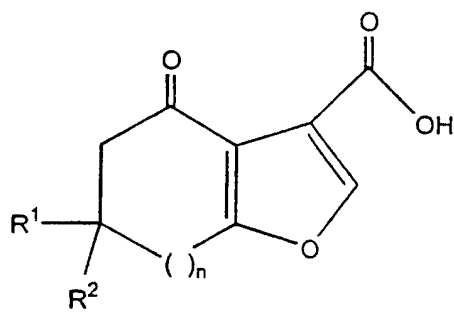
n 为选自 0-2 的整数；

m 为选自 0-6 的整数；和

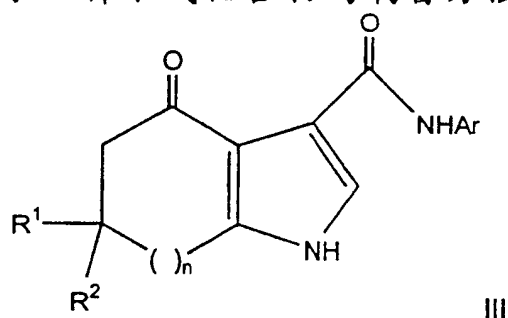
k 为选自 1 或 2 的整数；

该方法包括：

1) 在包含过量酸受体的反应惰性溶剂中，使下式的化合物与过量的酰氯或酸酐反应直至反应完成；



2) 向步骤 1 的溶液中加入等当量的 NH_2-Ar 并保持直至反应完成。
本发明也提供了一种下式化合物的制备方法



该方法包括：

在反应惰性溶剂中，在升高的温度下，使式 II 的化合物与过量的胺源反应，直至反应完成。

本发明也提供了一种如下式 III 化合物的制备方法，其中，Ar 为 2-氟-4-甲氧基苯基、(4-甲基-N-叔丁基氨基甲酸酯)-氨基甲基苯基、4-乙氧基苯基或 4-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-吡啶基或 3-吡啶基、6-(2-羟基乙氧基)-3-吡啶基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基。

本发明也提供了如下式 I 化合物的制备方法，其中， n 为 2， R^1 和 R^2 为氢； n 为 1， R^1 和 R^2 为甲基； n 为 1， R^1 和 R^2 为氢； n 为 0， R^1 和 R^2 为氢； n 为 1， R^1 为甲基和 R^2 为氢。

另一方面, 本发明提供了以下式 1 的化合物, 其为:

4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸,

4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基-苯基)-酰胺,

6, 6-二甲基-4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基苯基)-酰胺,

4-[(4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-苯并呋喃-3-羧基)-氨基]-苄基甲基-氨基甲酸叔丁酯,

4-[(4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶-3-羧基)-氨基]-苄基-甲基-氨基甲酸叔丁酯,

4-氧代-5, 6-二氢-4H-环戊二烯并[b]呋喃-3-甲酸(4-乙氧基-苯基)-酰胺,

4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸苯并[1, 3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺,

4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺,

6-甲基-4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸(4-氟苯基)-酰胺,

6-甲基-4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸吡啶-4-基酰胺,

6-甲基-4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸吡啶-3-基酰胺,

6-甲基-4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸[6-(2-羟基乙氧基)-吡啶-3-基]-酰胺, 和

4-氧代-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸(4-甲基氨基甲基苯基)-酰胺。

本发明也提供了下述中间体化合物:

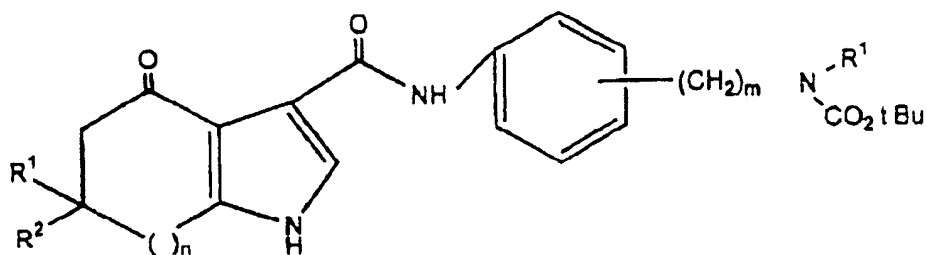
(4-硝基苄基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯, 和

(4-氨基苄基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯。

本发明也提供了如下式 III 化合物的制备方法, 其中:

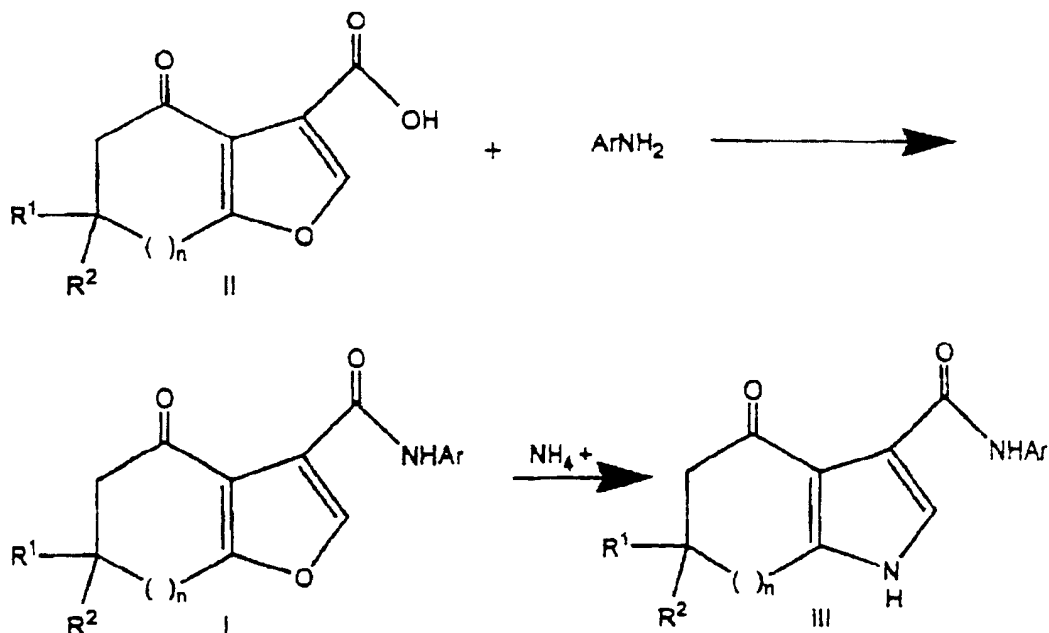
Ar 被 $-(CH_2)_m NH R^1$ 取代, 该方法包括:

在酸存在下，使下式的化合物与水反应



发明详述

通过如下所示的反应路线说明本发明的方法。



其中，Ar、R¹、R²和n如前定义。

式 II 化合物易于通过使适宜的 1,3-二酮与卤代丙酮酸酯反应制得，优选采用 U.S. 5,484,944 所述的溴代丙酮酸乙酯和本发明实施例 1 的一般步骤 A。

化合物 I 由化合物 II 制备，是通过将化合物 I 的羧酸基团转化成混合酸酐，再使酸酐与选择的苯胺在碱存在下反应转化成酰基苯胺。优选该反应在反应惰性溶剂中及在低温下进行，无需分离中间体酸酐。

酰氯或酸酐可用于形成混合酸酐，氯代甲酸乙酯为优选的试剂。

上述反应在下述实施例 1 中的一般步骤 B 中说明。

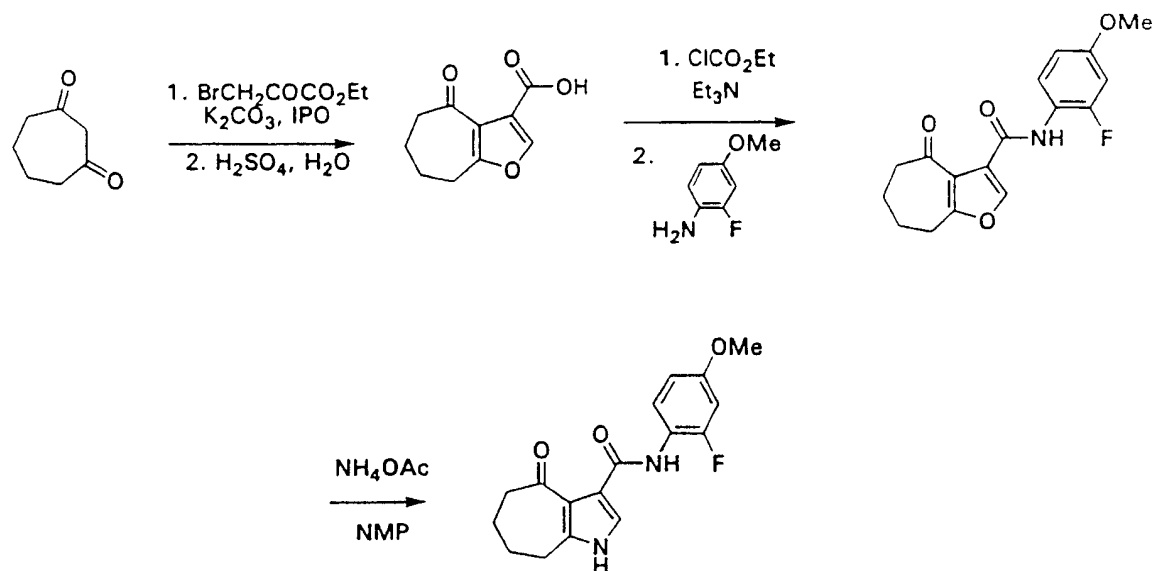
化合物 I 向终产物(化合物 III)的转化可通过使化合物 I 与铵盐在反应惰性溶剂中在升高的温度下反应适当的反应时间来完成。任一种极性反应惰性溶剂均是适宜的；优选 N-甲基吡咯烷酮。乙酸铵为铵离子的方便来源。

该步骤在下述实施例 1 中的一般步骤 C 中说明。

本领域的技术人员可以理解，如下述实施例所述，可以改变原料和采用额外步骤来生产本发明的化合物。在某些情形下，可能有必要保护某些反应性官能团以实现上述转变。一般而言，有机合成领域的技术人员均很清楚此类保护基团以及连接和除去此类基团的条件。

通过下述实施例进一步说明本发明，但它们并非对本发明保护范围的限制。

实施例 1



4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸

一般步骤 A(二酮至呋喃甲酸):

将环庚烷-1,3-二酮(22.1 g, 174 mmol)溶解于 176mL 的异丙醇中，并冷却至 0℃。加入溴代丙酮酯乙酯(21.9mL, 174 mmol)，再加

入碳酸钾(24.2 g, 175 mmol)。然后, 将溶液升温至室温并搅拌 16 小时。加入 220mL 水, 溶液用四份 110mL 的二氯甲烷萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 浓缩, 得到一种橙棕色油。然后, 加入 220mL 的 1 N 硫酸, 将溶液在 85℃ 的油浴中加热 16 小时。在冷却至室温后, 溶液用两份 220mL 的二氯甲烷萃取。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 浓缩得到 37.2 g 的黄褐色固体。将这种粗产物用 170mL 的甲基叔丁基醚造粒, 加热至近回流 30 分钟, 在室温下再搅拌 16 小时。过滤, 得到灰白色固体, 14.6 g (75 mmol, 由二酮的收率为 43%)。

^1H nmr(CDCl_3): 8.07(s, 1H), 3.14-3.10(m, 2H), 2.89-2.86(m, 2H), 2.05-1.93(m, 4H)。

MS(CI): 195(M+1, 100)

4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基-苯基)-酰胺

一般步骤 B(呋喃甲酸至呋喃甲酰胺):

将来自步骤 A 的呋喃酸(7.65 g, 39.4 mmol)溶解于 80mL 二氯甲烷中, 并冷却至 0℃。加入三乙胺(7.1mL, 51 mmol), 再加入氯代甲酸乙酯(4.5mL, 47 mmol)。20 分钟后, 分多次加入 2-氟-4 甲氧基苯胺(5.56 g, 39.4 mmol)。将溶液升温至室温, 再搅拌 5 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩, 得到 15.0 g 的灰白色固体, 将其用 100mL 的甲基叔丁基醚造粒 16 小时。过滤, 得到 11.71 g 的产物(36.9 mmol, 收率 94%), 为黄褐色-白色固体:

m. p. 168-172 °C

^1H nmr(CDCl_3): 8.28-8.24(m, 1H), 8.10(s, 1H), 6.72-6.66(m,

2H), 3.78(s, 3H), 3.11-3.06(m, 2H), 2.86-2.83(m, 2H), 2.01-1.93(m, 4H)

MS(CI): 318(M+1, 100)

4-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并[b]吡咯-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基-苯基)-酰胺

一般步骤 C(呋喃甲酰胺至吡咯甲酰胺):

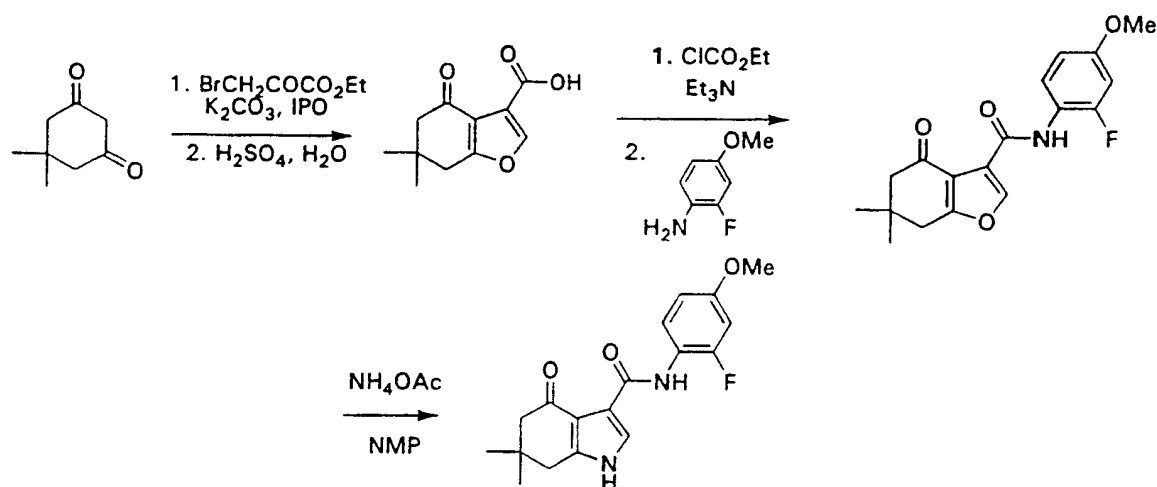
在 500mL 的烧瓶中加入来自步骤 B 的 4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基-苯基)-酰胺(10.0g, 31.5mmol)、乙酸铵(12.1g, 158mmol)和 20mL 的 N-甲基吡咯烷酮。将形成的浆液在 100℃ 的油浴中于氮气氛下加热 20 小时。在冷却至室温后,将反应溶液用 180mL 的水处理,在 30 分钟内滴加。将形成的固体造粒 6 小时,然后经过滤收集。在 30℃ 下真空炉中 16 小时后,分离出产物,为一种黄褐色-棕色固体(9.12g, 28.8mmol, 收率 91%);

m. p. 158-159 °C

¹H nmr(CDCl₃): 12.62(s, 1H), 11.25(br s, 1H), 8.11-8.06(m, 1H), 7.53(br s, 1H), 6.70-6.63(m, 2H), 3.76(s, 3H), 2.86-2.81(m, 2H), 2.76-2.72(m, 2H), 1.99-1.75(m, 4H)。

¹³C nmr(d₆-DMSO): (观察到的 17 条线中的 14 条) 201.1, 161.3, 147.3, 126.2, 120.9, 118.2, 115.3, 114.8, 107.9, 56.7, 41.5, 25.8, 23.5, 21.1。

实施例 2



6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基-苯基)-酰胺

采用(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸)为原料,后者由二甲基环己二酮和2-氟-4-甲氧基苯胺按步骤A制得,一般步骤B给出了标题化合物,为白色固体:

m. p. 174-176 °C

^1H nmr (CDCl_3): 8.23 (t, $J = 9$, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.64 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.15 (s, 6H)。

MS (CI): 332 ($\text{M}+1$, 100)

6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吲哚-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基-苯基)-酰胺

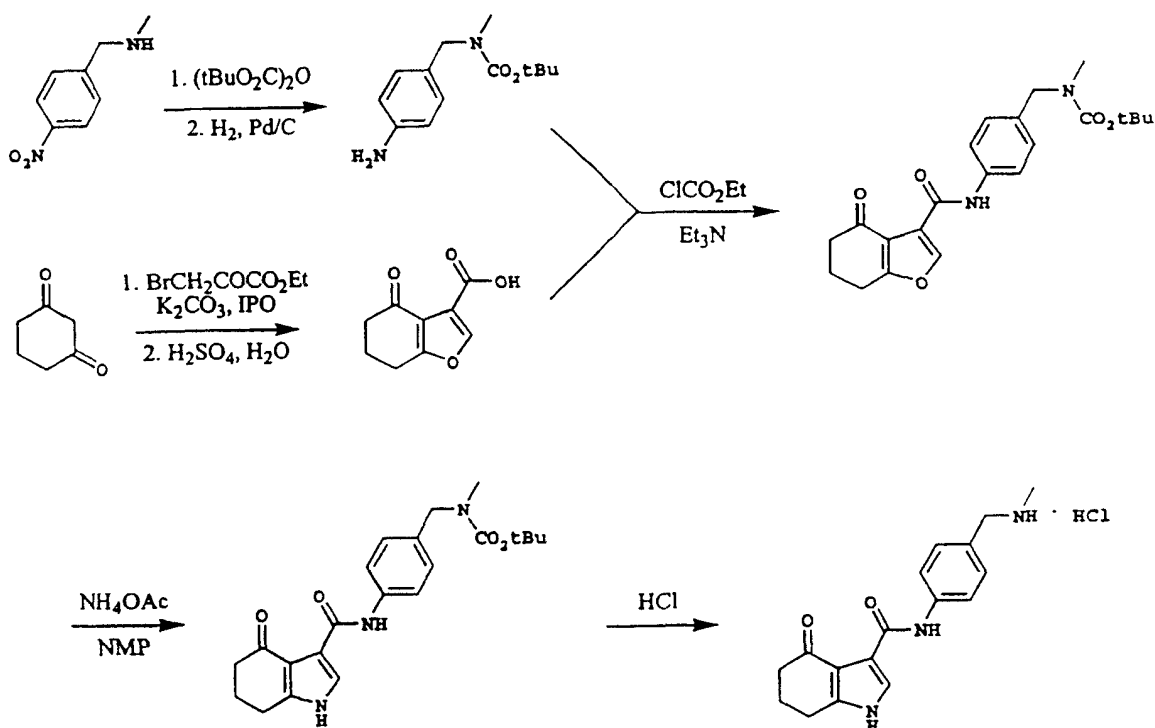
采用(6,6-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸(2-氟-4-甲氧基-苯基)-酰胺)为原料,由一般步骤C给出了标题化合物,为白色固体:

m. p. 203-205 °C

^1H nmr (CDCl_3): 12.40 (s, 1H), 11.45 (br s, 1H), 8.08 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.72–6.64 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.04 (s, 6H)。

^{13}C nmr (d_6 -DMSO): (观察到的 18 条线中的 17 条) 196.0, 161.3, 156.4, 154.0, 146.9, 127.4, 124.2, 120.3, 118.5, 114.1, 110.0, 102.1, 56.0, 52.0, 36.9, 35.5, 28.2。

实施例 3



(4-硝基苄基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯

向 $(t\text{BuO}_2\text{C})_2\text{O}$ (24.9g, 114mmol) 的 100mL 乙酸乙酯溶液中滴加 (4-硝基苄基)-甲基胺 (19.0g, 114mmol) (J. Chem. Soc. 1925, 127, p. 1814) 的 19mL 乙酸乙酯溶液。将形成的溶液在室温下搅拌 60 分钟，然后，将其倒入 100mL 水中。分离出有机相，用硫酸镁干燥，过滤，浓缩，得到标题化合物，为浅黄色油 (30.0g, 113mmol, 收率 99%)：

^1H nmr(CDCl_3): (两个酰胺键旋转异构体) 8.17–8.15(m, 2H), 7.35–7.33(m, 2H), 4.48(br s, 2H), 2.86–2.80(重叠的宽单峰, 3H), 1.46–1.40(重叠的宽单峰, 9H)。

(4-氨基苄基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯

在 Par 瓶中加入 (4-硝基苄基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (30.0g, 113mmol)、150mL 乙酸乙酯和 10% Pd/C (3.0g, 10 wt%), 在 40psi 氢压下振摇 90 分钟。当氢气吸收停止后, 将反应容器用氮气吹扫, 用硅藻土过滤, 浓缩, 得到一种黄褐色固体, 将其用 300mL 异丙醚造粒, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (17.7g, 分两次获得, 75mmol, 收率 66%):

5

^1H nmr(CDCl_3): (两个酰胺键旋转异构体) 6.99(m, 2H), 6.67–6.59(m, 2H), 4.26(br s, 2H), 3.68(br s, 2H), 2.75–2.71(重叠的宽单峰, 3 H), 1.45–1.41(重叠的宽单峰, 9H)。

4-[(4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-羧基)-氨基]-苄基-甲基-氨基甲酸叔丁酯

采用 (4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸) 和 (4-氨基苄基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯为原料, 由一般步骤 B 给出了标题化合物, 为白色固体:

m. p. 150 °C

^1H nmr(CDCl_3): 8.06(s, 1H), 7.71(d, $J = 8$, 2H), 7.17(d, $J = 8$, 2H), 4.35(fr s, 2H), 2.92(t, $J = 6$, 2H), 2.78(br s, 3H), 2.62(t, $J = 6$, 2H), 2.20(m, 2H), 1.44(s, 9H)。

^{13}C nmr(CDCl_3) (观察到的 18 条线中的 16 条): 197.5, 170.2, 159.1, 148.9, 137.7, 133.6, 127.8, 121.9, 119.9, 116.8, 79.0,

37.8, 33.7, 28.4, 23.5, 22.1.

4-[(4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧基)-氨基]-苄基-甲基-氨基甲酸叔丁酯

按照一般步骤 C, 用(4-[(4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-羧基)-氨基]-苄基-甲基-氨基甲酸叔丁酯), 得到标题化合物, 为浅黄色油:

^1H nmr (CDCl_3): 7.76 (d, $J = 8$, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8$, 2H), 4.36 (br s, 2H), 2.77 (t, $J = 6$, 2H), 2.76 (br s, 3H), 2.55 (t, $J = 6$, 2H), 2.08 (t, $J = 6$, 2H), 1.44 (br s, 9H).

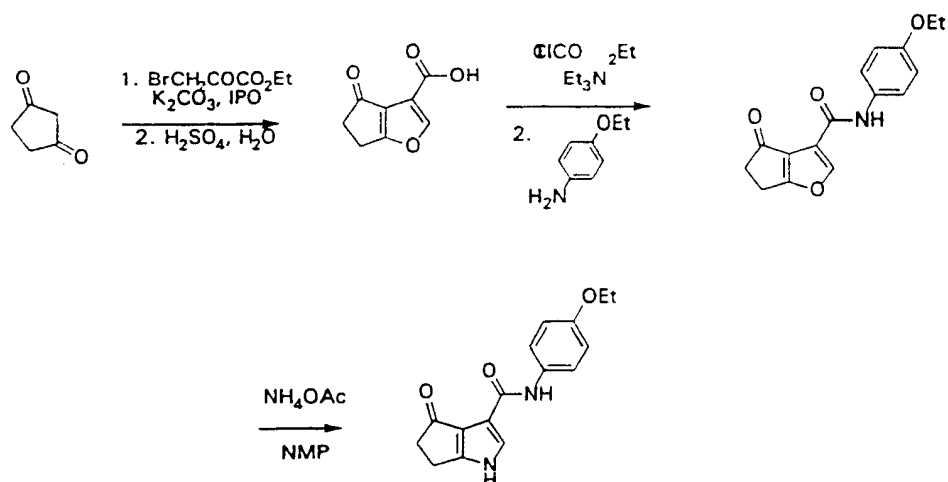
^{13}C nmr (CDCl_3) (观察到的 18 条线中的 17 条): 196.9, 162.5, 148.0, 138.2, 133.3, 128.2, 127.9, 126.2, 120.3, 119.6, 115.6, 79.8, 38.2, 33.8, 28.4, 23.4, 22.8.

MS (CI): 396 (M-1, 100)

4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸(4-甲基氨基甲基苄基)-酰胺

将 4-[(4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-羧基)-氨基]苄基-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (5.0g, 13mmol) 的 50mL 95% 乙醇溶液用 15mL 的浓盐酸处理。在 24 小时后, 将浆液冷却至 0 °C, 过滤收集固体, 获得标题化合物的盐酸盐 3.21g (9.6 mmol, 收率 74%), 为白色固体:

^1H nmr (CD_3OD): 12.88 (br s, 1 H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66-2.61 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H).

实施例 44-氧代-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]呋喃-3-甲酸(4-乙氧基-苯基)酰胺

采用 4-氧代-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]呋喃-3-甲酸和 4-乙氧基苯胺, 由一般步骤 B 给出标题化合物:

^1H nmr (CDCl_3): 9.68 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (d, 2H); 6.88 (d, 2H), 4.02 (q, 2H), 3.14 (m, 4H), 1.4 (t, 3H)。

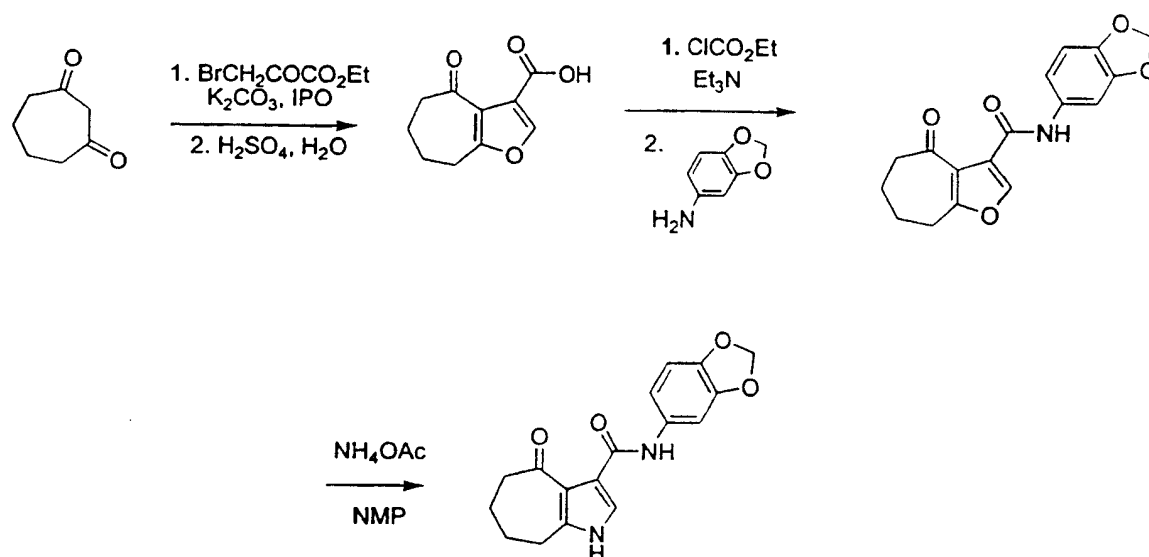
4-氧代-1,4,5,6-四氢-环戊二烯并[b]吡咯-3-甲酸(4-乙氧基苯基)-酰胺

采用 4-氧代-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]呋喃-3-甲酸(4-乙氧基-苯基)-酰胺, 由一般步骤 C 给出标题化合物:

m. p. 273-275 °C

^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$): 12.14 (s, 1 H), 10.37 (s, 1H), 7.58 (s, 1 H), 7.54 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 3.95 (q, 2H), 2.95 (s, 4H), 1.29 (t, 3H)。

实施例 5



4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺

采用 4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸和苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基胺，由一般步骤 B 给出标题化合物：

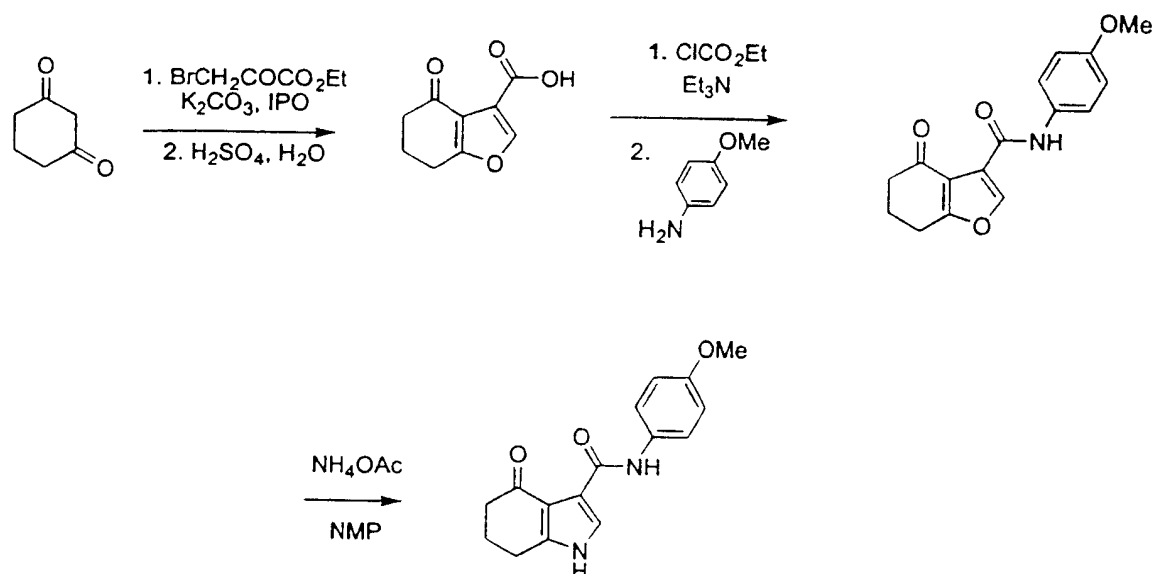
^1H nmr (CDCl_3): 11.79 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.06 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.98 (br s, 4H)。

4-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并[b]吡咯-3-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-酰胺：

采用 4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺，由一般步骤 C 给出标题化合物：

m. p. 210-212 °C

^1H nmr ($\text{DMSO}-d_6$): 12.51 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.98 (s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.74 (br s, 2H), 1.78 (br s, 4H)。

实施例 64-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸-(4-甲氧基苯基)-酰胺

采用 4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸和 4-甲氧基苯胺为原料, 由一般步骤 B 给出标题化合物:

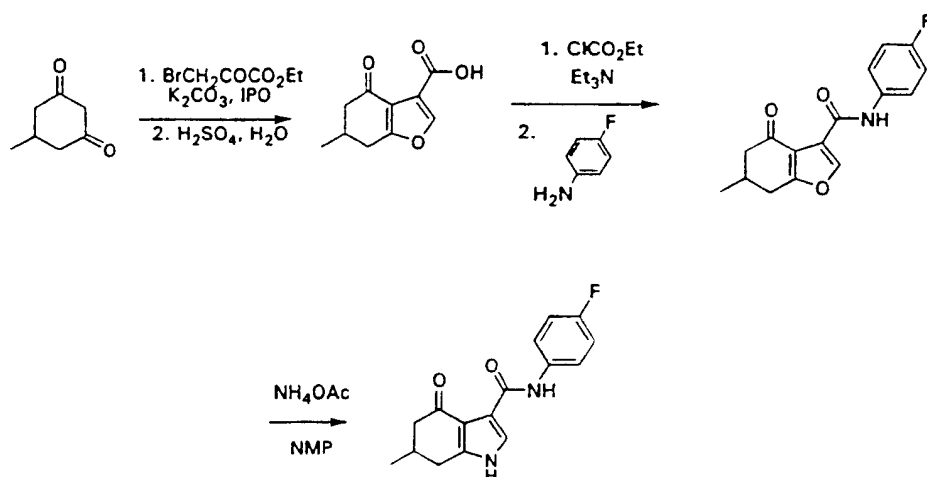
^1H nmr(CDCl_3): 11.75(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.67(d, 2H), 6.86(d, 2H), 3.80(s, 3H), 3.08(t, 2H), 2.82(t, 2H), 1.98(br s, 4H)。

4-氧代-1,4,5,6,7,8-六氢-环庚三烯并[b]吡咯-3-甲酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺

采用 4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并[b]呋喃-3-甲酸-(4-甲氧基-苯基)-酰胺为原料, 由一般步骤 C 给出标题化合物:

m. p. 183-185°C

^1H nmr (DMSO- d_6): 12.42 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.95 (br s, 2H), 2.73 (br s, 2H), 1.78 (br s, 4H)。



6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸

采用 5-甲基环己烷-1,3-二酮为原料，由一般步骤 A 给出标题化合物：

MS (CI): 193 (M-1, 100)

^1H nmr (CDCl_3): 13.17 (宽单峰, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.04 (ddd, $J = 0.8, 4.4, 17.2$, 1H), 2.71-2.59 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 1H), 2.39 (ddd, $J = 0.8, 11.2, 16.8$, 1H), 1.20 (d, $J = 6.4$, 3H)。

6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸(4-氟-苯基)-酰胺

采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸和 4-氟苯胺为原料，由一般步骤 B 给出标题化合物：

^1H nmr (CDCl_3): 11.71 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (dd, 2H),

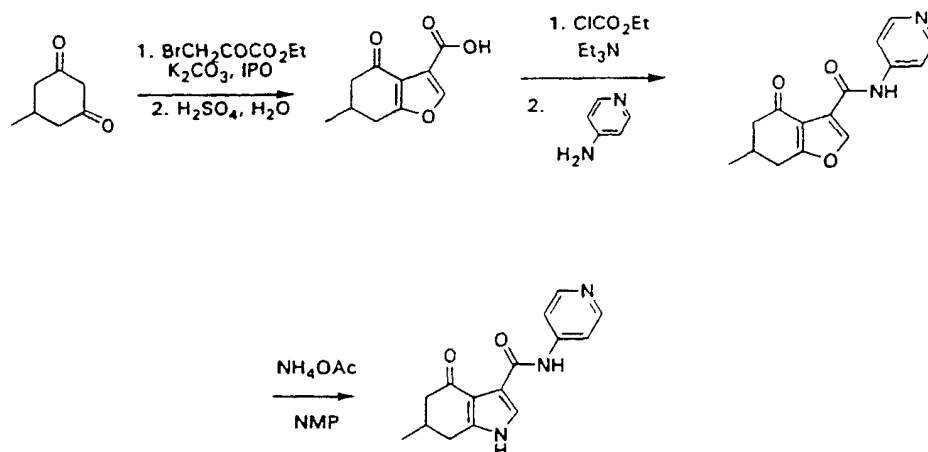
7.01 (t, 2H), 3.03 (dd, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.21 (d, 3H)。

6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸(4-氟-苯基)酰胺

采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸(4-氟-苯基)-酰胺为原料, 由一般步骤 C 给出标题化合物:

m. p. 262-264 °C

¹H nmr (DMSO-d₆): 12.53 (s, 1H), 12.12 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (t, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.05 (d, 3H)。



6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸吡啶-4-基酰胺

采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸和 4-氨基吡啶为原料, 由一般步骤 B 给出标题化合物:

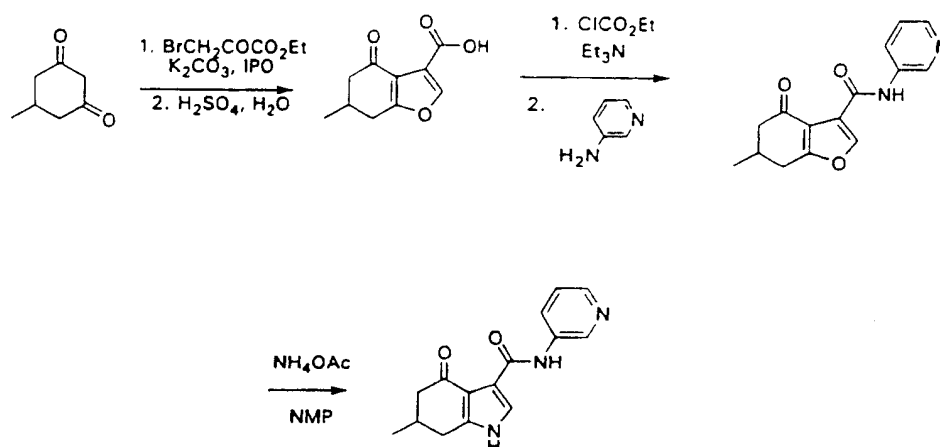
¹H nmr (CDCl₃): 12.14 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)。

6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸吡啶-4-基酰胺

采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸吡啶-4-基酰胺为原料, 由一般步骤 C 给出标题化合物:

m. p. 280-290 °C(分解)

^1H nmr (DMSO- d_6): 12.81 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 2.92 (dd, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.07 (d, 3H).



6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸吡啶-3-基酰胺

采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸和 3-氨基吡啶为原料, 由一般步骤 B 给出标题化合物:

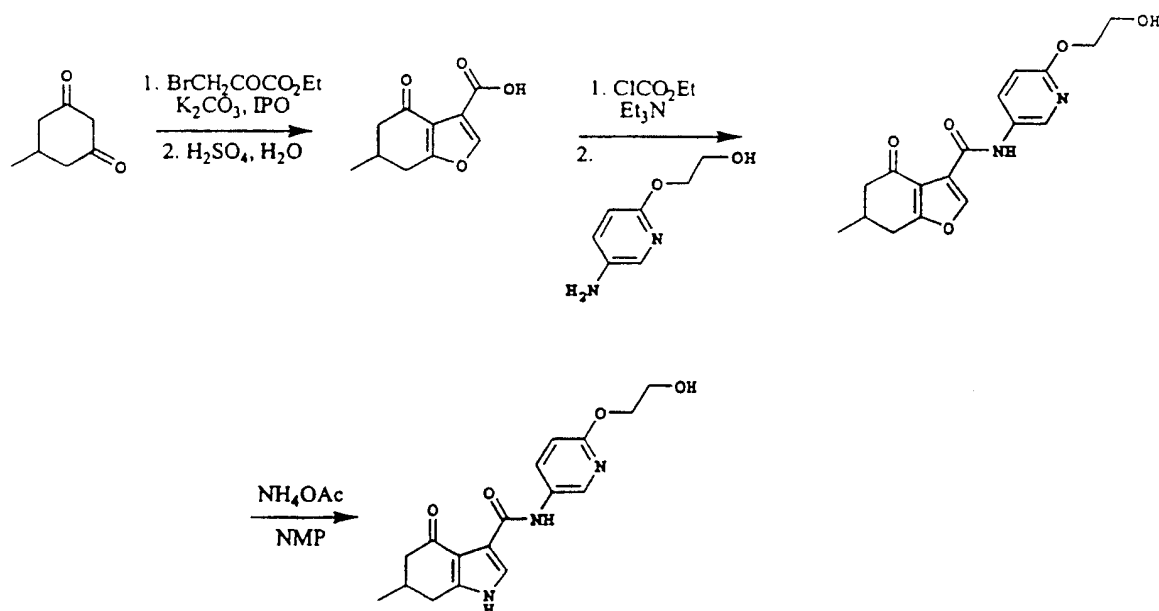
^1H nmr (CDCl_3): 11.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.22 (d, 3H).

6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸吡啶-3-基酰胺

采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸吡啶-3-基酰胺为原料, 由一般步骤 C 给出标题化合物:

m. p. 225-227 °C

^1H nmr (DMSO- d_6): 12.67 (s, 1H), 12.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.05 (d, 3H)。



6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸[6-(2-羟基乙氧基)-吡啶-3-基]-酰胺

采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸和 3-氨基-6-(2-羟基乙氧基)-吡啶为原料, 由一般步骤 B 给出标题化合物:

^1H nmr (CDCl_3): 11.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.62 (br s, 1H), 3.06 (dd, 1H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.05 (d, 3H)。

6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸[6-(2-羟基乙氧基)-吡啶-3-基]-酰胺

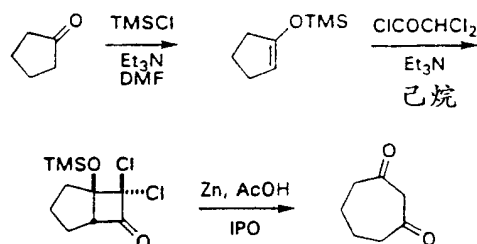
采用 6-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并呋喃-3-甲酸[6-(2-羟基乙氧基)-吡啶-3-基]-酰胺为原料,由一般步骤 C 给出标题化合物:

m. p. 183-185 °C

^1H nmr (DMSO- d_6): 12.42 (s, 1H), 12.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.90 (dd, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.05 (d, 3H).

制备例 I

制备环庚烷-1,3-二酮:



1-(三甲基甲硅烷氧基)-环戊烯: 向 1L 的圆底烧瓶中加入环戊酮 (50.7g, 0.603 mol) 和 DMF (250mL)。加入三乙胺 (200mL, 1.45mol), 再在 5 分钟内滴加入 TMSCl (91mL, 0.72mol)。然后, 将溶液加热, 回流 (90°C) 26 小时。在冷却至室温后, 将混合物转移至分液漏斗中, 用 500mL 的己烷漂洗。然后, 溶液用水 (3 × 100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 浓缩, 得到 110g 的暗橙色油。 ^1H nmr 分析显示为所需产物, 加上 10-15% 的三乙胺。该物料不经纯化即可用于下一步的反应中。

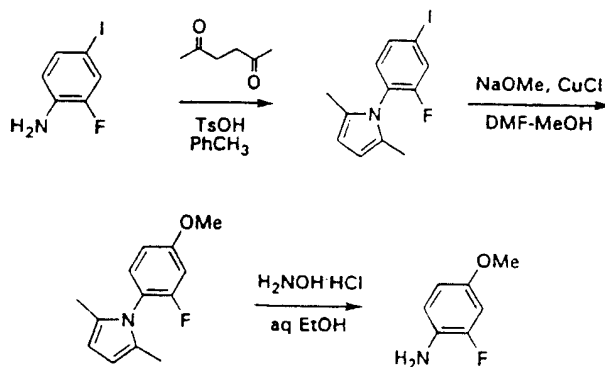
7,7-二氯-1-(三甲基甲硅烷氧基)-二环[3.2.0]庚-6-酮: 在 2L 的圆底烧瓶中, 将粗 TMS 烯醇醚 (2) (0.60 mol) 溶解于 950mL 的己烷中。加入三乙胺 (100mL, 0.72 mol), 再于 2 小时内滴加入二氯乙酰基氯 (58mL, 0.60mol) 的己烷 (450mL) 溶液。然后, 将溶液在室温下搅拌过夜。将反

应混合物用烧结玻璃进行过滤,用数份 50mL 的己烷漂洗。将澄清的溶液真空浓缩,得到 128g (80% , 2 步的收率)的产物,为暗棕色油。将这种物质通过 GC/MS 和 ^1H nmr 分析是均一的,保留了痕量的 Et_3N 和 DMF,其可直接用于下一步反应中。

环庚烷-1,3-二酮(1): 在带悬式搅拌杆的 2L 的 3 颈圆底烧瓶中,将二氯环丁酮 3 (128g, 0.48 mol) 溶解于 520mL 的 1:1 异丙醇-水中。一次性加入锌颗粒 (126g, 1.9 mol, -30+100 目)。在室温下 60 分钟后,经加料漏斗滴加 130mL 的乙酸和 260mL 的水 (开始加入约 4mL, 再放置 10 分钟以控制放热; 然后再加入 20mL, 再放置 10 分钟; 在放热减弱后,将其它的酸溶液滴加进去; 整个加入过程持续 1.5-2 小时)。16 小时后,将混合物转移至分液漏斗中,滤去大多数锌 (用少量异丙醇分几次进行漂洗)。然后,异丙醇-乙酸-水混合物用 5 份甲苯萃取 (各 250mL),将萃取液合并,浓缩,得到 51.7g 的产物,为一种暗橙-棕色油 (85% 粗质量平衡,由 ^1H nmr 测量纯度约 85%)。这种物质适用于以后的反应,或者可通过蒸馏进行纯化,得到 29.4g (0.23 mol, 收率 49%) 的产物,为一种澄清的无色油 (b. p. 65-75 $^{\circ}\text{C}$, 在 1.2mm 时)。其光谱性质 (^1H nmr, GC/MS) 由 Chandrasekaran 的羟汞化方法制备的试样 (Synthetic Communications 1984, 14, 339-345) 相同。

制备例 II

制备 2-氟-4-甲氧基苯胺:



1-(2-氟-4-碘-苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯: 在 500mL 圆底烧瓶中加

入 2-氟-4-碘苯胺 (53.3g, 220mmol)、甲苯 (250mL)、TsOH·H₂O (0.43g, 2.3mmol, 1 mol%) 和丙酮基丙酮 (30.8g, 270mmol, 1.2 eq)。将溶液加热至回流, 在 Dean-Stark 条件下进行 1 小时, 此时, GC/MS 和 TLC 分析表明完全转化成吡咯。将溶液冷却至室温, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 得到一种暗棕色油, 其放置时结晶 (粗收率=72.8g, 为理论值的 103%)。这种物质通过由 HPLC 和 ¹H nmr 测定为均一的, 适用于在下一反应中使用。溶解于 210mL 的热己烷中制备分析用样品, 冷却, 浓缩至原体积的 50%。在快速搅拌下于冰浴上冷却, 得到 35.5g (回收 49%) 的棕色颗粒状固体 (m. p. 68-70 °C)。¹H nmr (CDCl₃): d 7.43 (t, J = 27 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 20 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 2.02 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) d 158.3 (d, J = 254 Hz), 131.6, 128.9, 127.8 (d, J = 3 Hz), 122.0, 120.3 (d, J = 23 Hz), 106.4, 12.4; MS (EI): m/z 268 (100)。

1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯: 将来自前述反应的粗产物 (1-(2-氟-4-碘-苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯 (70.0g, 222mmol) 溶解于 230mL 的甲醇和 70mL 的 DMF 中。向该溶液中加入 NaOMe (35.9g, 666mmol, 3.0 eq) 和 CuCl (3.3g, 31mmol, 15 mol%)。将形成的混合物加热至回流 4 小时。在冷却至室温后, 加入异丙基醚 (IPE) (500mL)、5% 氯化铵水溶液 (220mL) 和水 (350mL), 将混合物搅拌过夜。然后, 用硅藻土过滤混合物, 将两层分开, 水层用 350 mL 的 IPE 萃取。合并后的有机萃取液用 10% 氢氧化铵水溶液 (200mL) 洗涤, 使其通过硅胶垫 (100g)。浓缩得到一种棕色油, 其放置时结晶 (45.2g, 收率 93%)。用 135mL 热己烷进行重结晶, 得到 30.1g (收率 62%) 的产物, 为棕色固体, m. p. 67-69 °C。¹H nmr (CDCl₃): d 7.12 (t, J = 8Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.97 (s, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) (观察到的 10 条线中的 9 条) d 159.1 (d, J = 260 Hz), 130.7, 129.5, 109.9 (d, J = 3 Hz), 106.0, 105.6, 102.3 (d, J = 25Hz), 55.7, 12.4; MS (EI): m/z 219 (100)。

2-氟-4-甲氧基苯胺:在 2L 的圆底烧瓶中加入 1-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯 (60.0g, 271mmol)、 $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ (188g, 2.71 mol, 10 eq)、乙醇 (600mL)、水 (300mL) 和 Et_3N (76mL, 0.54 mol), 然后将其加热并回流 16 小时。在冷却至室温后, 将反应混合物缓慢地倒入 1.7 L 的冰冷却下的 1N 盐酸中, 分别用 500mL 的 IPE 洗涤两次。然后, 水相通过小心地加入 6N 氢氧化钠使 pH 至 10, 再分别用 500mL 的 IPE 萃取两次。将有机萃取液浓缩, 得到一种油性固体, 对其过滤, 再用 IPE 漂洗 (经 ^1H nmr 分析该固体与苯胺产物不相关, 大概是与脱保护副产物相关的丙酮基丙酮)。进一步对 IPE 溶液进行浓缩得到一种棕色油 (36g, 收率 98%), 其用 200mL 的热 IPE 进行重结晶, 得到 26.8g (收率 70%) 的 2-氟-4 甲氧基苯胺 **1**, 为棕色固体, m. p. 46-47°C (lit. 47-48°C)。光谱数据 (^1H nmr, 质谱) 与下述文献制备的样品相同 (Aust. J. Chem. 1972, 25, 2621-2629)。