



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94194312.7

[51]Int.Cl⁶

C07D311 / 58

[43]公开日 1996 年 11 月 27 日

[22]申请日 94.10.26

[30]优先权

[32]93.10.28[33]US[31]144671

[86]国际申请 PCT / SE94 / 01010 94.10.26

[87]国际公布 WO95 / 11891 英 95.5.4

[85]进入国家阶段日期 96.5.28

[71]申请人 阿斯特拉公司

地址 瑞典南泰利耶

[72]发明人 J·L·埃文邓 E·M·哈马伯格

H·S·汉森 S·E·海尔伯格

L·G·约翰松

J·R·M·隆德-克维斯特

S·B·罗斯 D·D·佐恩

S·O·图尔伯格

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 户新华 谭明胜

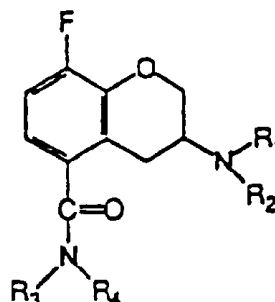
A61K 31 / 35

权利要求书 4 页 说明书 47 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新型(R)-5-氨甲酰基-8-氟-3-N,N-二取代氨基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

[57]摘要

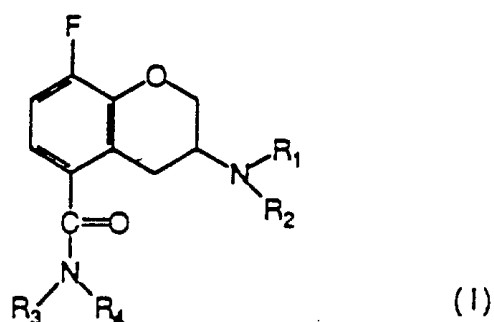
本发明涉及具有通式 (I) 的化合物。式中 R₁ 是正丙基或环丁基; R₂ 是异丙基、叔丁基、环丁基、环戊基或环己基; R₃ 是氢; R₄ 是氢或甲基; 作为 (R-异构体及其处于游离碱或者医药上可接受的盐的形式, 它们的制备方法, 药物组合物, 在 CNS 紊乱治疗中的用途和方法。



(I)

权利要求书

1. 一种具有如下通式的化合物：



式中

R_1 是正丙基或环丁基；

R_2 是异丙基、叔丁基、环丁基、环戊基或环己基；

R_3 是氢；

R_4 是氢或甲基；

其(R)对映异构体以游离碱或医药上可接受的盐的形式存在。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R_4 是氢。

3. 一种化合物：(R)-3-(N-叔丁基-N-正丙基氨基)-5-氨甲酰基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃，其存在形式为游离碱或医药上可接受的盐。

4. 根据权利要求3所述的化合物，其存在形式为游离碱。

5. 一种化合物：(R)-5-氨甲酰基-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃，其存在形式为游离碱或医药上可接受的盐。

6. 根据权利要求4所述的化合物，其存在形式为游离碱。

7. 一种化合物：(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃，其存在形式为游离碱或医药上可接受的盐。

8. 根据权利要求7所述的化合物，其存在形式为游离碱。

9. 一种化合物：(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃，其存在形式为游离碱或医药上可接受的盐。

10. 根据权利要求9所述的化合物，其存在形式为游离碱。

11. 一种化合物：(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃，其存在形式为游离碱或医药上可接受的盐。

12. 根据权利要求11所述的化合物，其存在形式为游离碱。

13. 一种化合物：(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环戊基-N-环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃，其存在形式为游离碱或医药上可接受的盐。

14. 根据权利要求13所述的化合物，其存在形式为游离碱。

15. 一种医药组合物，含有权利要求1-14中任何一项权利要求所述的化合物为活性成份，以及一种稀释剂、成形剂或惰性载体。

16. 权利要求1-14中任一项所述化合物用于治疗。

17. 权利要求1-14中任一项所述化合物用作5-HT_{1A}拮抗剂。

18. 权利要求1-14中任一项所述化合物，用于治疗中枢神经系统疾病，尤其是以5-羟色胺为中介的疾病。

19. 权利要求18所述的化合物，用于治疗抑郁症、焦虑症、厌食症、贪食症、老年性痴呆症、偏头痛症、强迫性神经症、中风、

Alzheimer 症、高血压症、胃肠疾病、体温调节和性行为紊乱、心血管系统疼痛或紊乱等疾病。

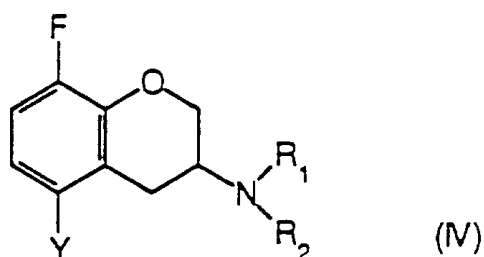
20. 权利要求 1 - 14 中任一项所述化合物在制备用于治疗中枢神经系统疾病尤其是以 5-羟色胺为中介的疾病的药物方面的应用。

21. 根据权利要求 20 所述的应用，用于制备治疗如下疾病的药物：抑郁症、焦虑症、厌食症、贪食症、老年性痴呆症、偏头痛症、强迫性神经症、中风、Alzheimer 症、高血压症、胃肠疾病、体温调节和性行为紊乱、心血管系统疼痛或紊乱。

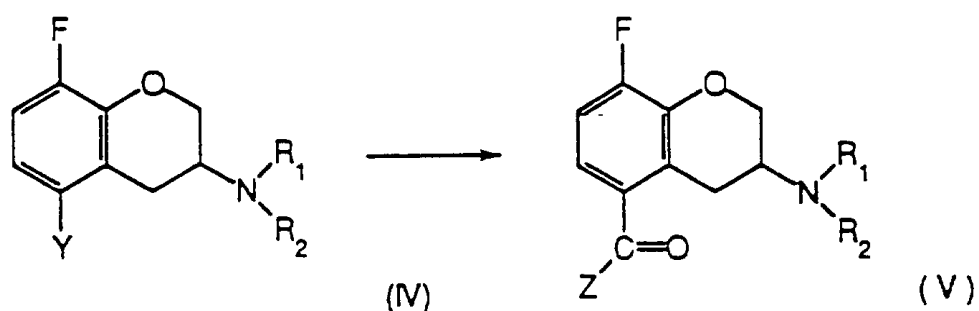
22. 一种用于治疗中枢神经系统疾病，尤其是 5-羟色胺为中介的疾病的方法：给哺乳动物和人给用权利要求 1 - 14 中任一项权利要求所述的化合物。

23. 根据权利要求 22 所述的方法，用于治疗如下疾病：抑郁症、焦虑症、厌食症、贪食症、老年性痴呆症、偏头痛症、强迫性神经症、中风、Alzheimer 症、高血压症、胃肠疾病、体温调节和性行为紊乱、心血管系统疼痛或紊乱。

24. 一种用于制备权利要求 1 - 14 所述化合物的方法，包括
i, 直接转化具有通式 IV 的化合物



式中 Y 是一个离去基团如 OSO_2CF_3 、卤素，方法是通过使用零价过渡金属如 Pd 或 Ni 进行催化循环，并用一氧化碳处理，接着氨化，
ii, 将具有通式 IV 的化合物转化为化合物 V



式中 Z 是 Cl、Br、OH 或 OR_p ，其中 R_p 是 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ 的烷基，方法是通过使用零价过渡金属如 Pd 或 Ni 进行催化循环，并用一氧化碳处理，接着氨化具有通式 V 的化合物，

制得具有通式 I 的化合物，如有需要将其转化为盐。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，其中氨化是通过使用氨、甲胺、乙胺或异丙胺实现的。

说明书

新型 (R) - 5 - 氨甲酰基 - 8 - 氟 - 3 - N, N - 二取代
氨基 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃

发明领域

本发明涉及一类新型化合物, 即以游离碱或医药上可接受的盐的形式存在的 (R) - 5 - 氨甲酰基 - 8 - 氟 - 3 - N, N - 二取代氨基 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃, 它们的制备方法, 包含此具有医疗活性的化合物的药物组合物, 以及此活性化合物在治疗中的应用。

本发明的目的之一在于提供用于医疗的化合物, 尤其是对 5 - 羟色胺受体的亚族, 即存在于包括人在内的哺乳动物的中枢神经系统 (CNS) 中的所谓 5 HT_{1A} - 受体有高度选择亲和力的化合物和同时表现出拮抗活性的化合物。

本发明的另一目的是提供在口服给药后仍具有治疗效果的化合物。

现有技术

国际专利申请 W0 91 / 09853 中已公开了试图用于中枢神经系统治疗, 并特别具有 5 - HT_{1A} 受体亲和力的卤代 5 - 取代 / 未取代氨甲酰基 - 3 - (N, N - 二取代氨基) - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃类化合物。

发明背景

多种神经系统疾病如抑郁、焦虑等显得与神经传递质去甲肾上腺素 (NA) 和 5 - 羟色胺 (5 - HT) 的失常有关, 后者又叫血清素。治

疗抑郁症的最常用药物被认为是通过提高这两种生理激动剂之一或全部的神经传递而起作用。提高 5-HT 的神经传递似乎能初步地影响抑郁情绪和焦虑，而提高去甲肾上腺素的神经传递影响到抑郁病人表现出的迟滞症状。本发明涉及影响 5-HT 神经传递的化合物。

血清素，或 5-HT 的活性，被认为与许多不同种类的精神疾病有关，如人们认为，5-HT 活性增高与焦虑有关，而 5-HT 释放减少则与抑郁有关。5-羟色胺同时被认为与如下不同情形相关联：摄食紊乱、胃肠疾病、心血管调节和性行为。

5-HT 受体

5-羟色胺能神经元刺激几种激素的分泌，如氢化可的松、催乳激素、 β -内啡肽、 β -endorphin、抗利尿激素及其它，这一事实可能同 5-羟色胺的各种效果有关。这些其它种类中的每一种激素的分泌，似乎都是由几种不同亚型的 5-羟色胺受体调控在一定水平上。利用分子生物学技术，现今这些受体已被分为 5-HT₁，5-HT₂，5-HT₃，5-HT₄，5-HT₅，5-HT₆ 和 5-HT₇，其中 5-HT₁ 受体又进一步细分为 5-HT_{1A}，5-HT_{1B}，5-HT_{1D}，5-HT_{1E} 和 5-HT_{1F} 等小类。每一小类受体都与不同的 5-羟色胺功能相联系，并且具有不同的性质。

5-HT_{1A} 亚型受体

考虑 5-HT_{1A} 亚型的受体。依它们在神经元中的不同位置以及因此而具有的不同作用方式和生理功能，这些受体进一步分化。如 5-HT_{1A} 抑制性自身受体位于 5-HT 神经元细胞体的突触前部。当 5-HT 或 5-HT_{1A} 激动剂激活了这种抑制性自身受体时，5-HT 神经元的放电频率受抑制。既然神经元不再放电，释入突触的 5-HT 也就减少了。此时，5-HT_{1A} 激动剂起人造传递物质的作用。具有

类似 5-HT 的效果，使中枢神经系统神经元的 5-HT 释放量降低。抑制性自身受体的 5-HT_{1A} 激动剂因之而用作抗忧虑或抗焦虑药物。

对自身受体使用 5-HT 阻断剂，将使神经元释放增多，结果突触末梢的 5-HT 释放量增多。5-HT_{1A} 拮抗剂会因之而提高 5-HT 神经传递，产生抗抑郁的效果，可用于治疗抑郁症。

位于其它部位的 5-HT_{1A} 亚型受体也存在。5-HT_{1A} 突触后受体位于突触中的其它神经元上。与抑制性自身受体相对照，激活 5-HT_{1A} 突触后受体会对动物引起特征的行为症候群，即 5-HT 症候群。激活剂、部份激活剂和拮抗剂在 5-HT_{1A} 突触后受体上的分布不能根据其在 5-HT_{1A} 抑制性自身受体上的活性分布预测。故而任何给定的 5-HT_{1A} 选择性化合物在每种此类受体上的活性分布会各不相同。例如，D₂ 拮抗剂 Buspirone 对 5-HT_{1A} 自身受体也起激活剂作用，对 5-HT_{1A} 突触后受体是弱的部份激活剂或拮抗剂。其它化合物，例如取代的氨基-1, 2, 3, 4-四氢化萘中的 2-二丙基氨基-8-羟基-1, 2, 3, 4-四氢化萘（“8-OH-DPAT”），它被考虑为 5-HT_{1A} 激活剂活性的标准，对抑制性自身受体和突触后受体两者同时为完全的激活剂。

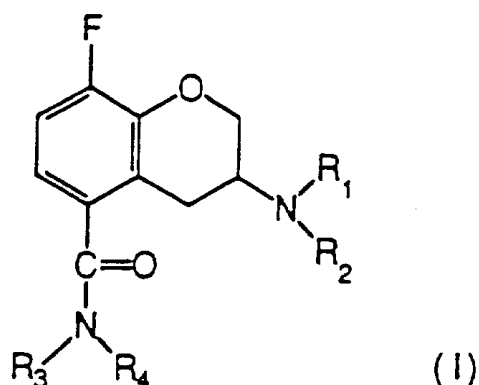
所以，即使在特定的受体亚型如 5-HT_{1A} 内部，受体活性分布也不可预测，因而导致不同的药理分布型。

本发明的目的在于提供用于医疗的化合物，尤其是用于治疗 5-羟色胺为中介的中枢神经系统疾病，如抑郁症、焦虑、强迫性神经症（OCD）、厌食症、饥饿症、老年性痴呆症、周期性偏头痛、中风、Alzheimer 症、识别缺陷症、高血压症、胃肠疾病、体温调节和性行为紊乱、心血管系统疼痛及紊乱。

发明内容

本发明的目的在于提供对 5-HT_{1A} 受体具有选择性亲和力、同时是拮抗剂并具备良好的生物利用率的化合物。

令人惊奇的是，已发现具有通式 (I) 的化合物的 (R) 对映异构体。



式中

R₁ 是正丙基或环丁基；

R₂ 是异丙基、叔丁基、环丁基、环戊基或环己基；

R₃ 是氢；

R₄ 是氢或甲基；

以游离碱或医药上可接受的盐的形式存在时，具有对CNS 中的 5-HT_{1A} 亚型受体的高度亲和力，对该 5-HT_{1A} 受体是拮抗剂，并且在口服给药后仍具有足够的生物利用率。

本发明的化合物是在未被取代的或者由一个甲基单取代的氮甲酰基上具有氮原子的那些。8-氟取代基与未被取代或带有一个小基团如甲基的氮甲酰基的结合，对此类化合物作为部份激活剂或拮抗剂非常重要。

再则，本发明的化合物是在 3-氨基基团的碳基团中，具有至少

一个含 3 到 6 个碳原子的支链烷基或环烷基的化合物，故而取代基中仅有一个可以是正丙基。氨基上烷基的支链或环化特征似乎对于此类化合物具备足够的生物利用率是基本的。

而且，已发现同时对 CNS 中的 5-HT_{1A} 受体具有高度亲和力并具有拮抗剂活性的，是对本发明的化合物中的 (R)-对映异构体具有严格的立体异构选择性的。

本发明的化合物举例如下：

(R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-氨基甲酰基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-异丙基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-氨基甲酰基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-5-氨基甲酰基-3-(N-叔丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-5-氨基甲酰基-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-5-氨基甲酰基-3-(N-环丁基-N-丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-5-氨基甲酰基-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

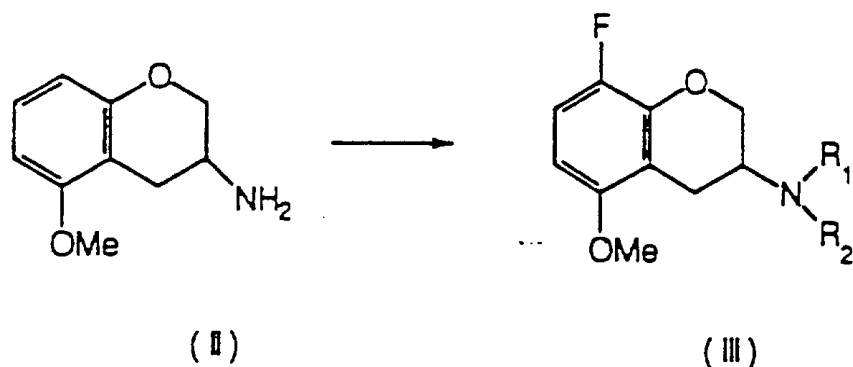
(R)-5-氨基甲酰基-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-5-氨基甲酰基-3-(N-环己基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-5-氨基甲酰基-3-(N-环戊基-N-环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

本发明的化合物是以 (R) 对映异构体, 并以游离碱或医药上可接受的盐的形式存在。有机酸或无机酸均可采用, 以形成无毒医药上可接受的本发明的化合物的酸加成盐。可采用的酸例如: 硫酸、硝酸、磷酸、草酸、盐酸、甲酸、氢溴酸、柠檬酸、乙酸、乳酸、酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、pamoic 酸、乙烷二磺酸、氨基磺酸、琥珀酸、丙酸、羟基乙酸、苹果酸、葡萄糖酸、丙酮酸、苯基乙酸、4-氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、4-羟基苯甲酸、3,4-二羟基苯甲酸、3,5-二羟基苯甲酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、萘磺酸、抗坏血酸、环己基氨基磺酸、延胡索酸、马来酸、苯甲酸等。它们的盐可以按已知的方法很容易制得。

制备方法

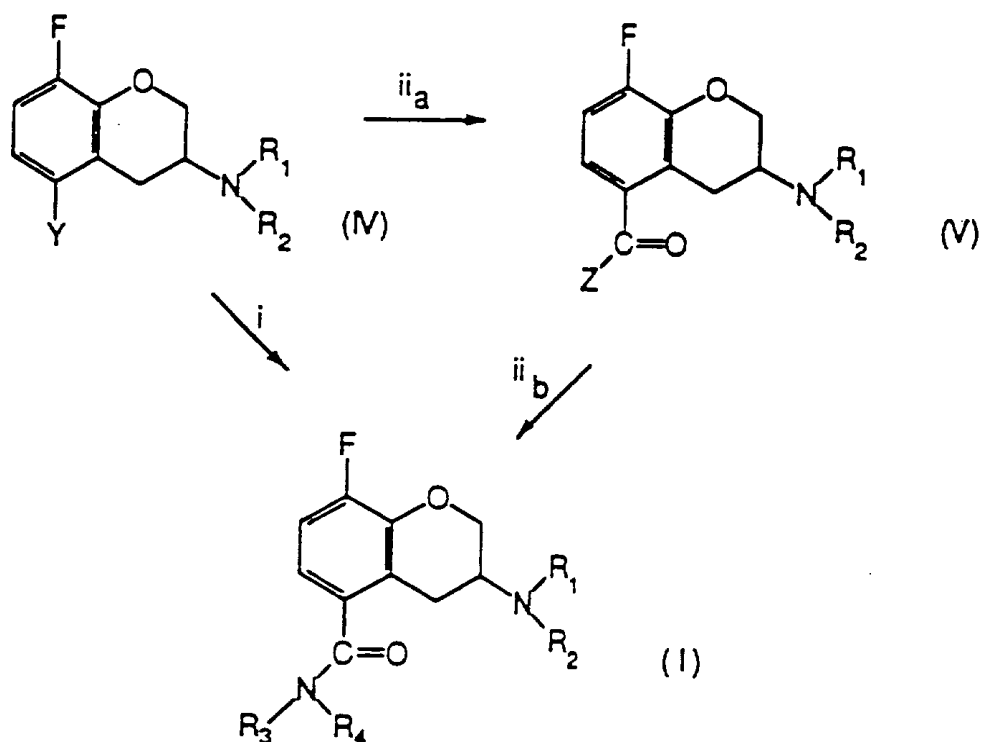


WO 93/07135 中描述了 (R)-3-氨基-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (化合物 II) 的制备。引入氟的优选方法是在 8 号碳原子上对芳环进行选择性溴化。溴化可在使用催化剂或不使用催化剂条件下用溴实现。其它溴化剂, 如 HOBBr 和 N-溴代酰胺 (尤其是 N-溴代丁二酰胺) 亦可采用。溴化反应的合适溶剂是乙酸,

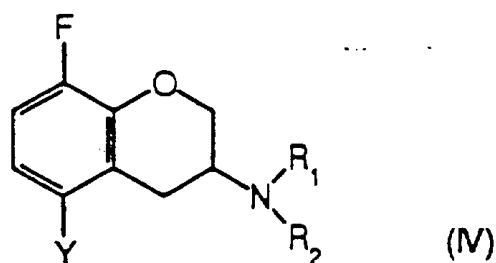
二氧六环和氯代溶剂如二氯甲烷等。氟化反应前，伯胺须以已被如前文所述的 R_1 、 R_2 基团完全烷基化或者被合适的在后续反应中可去掉的基团如二苯甲基所保护。在氮原子上引入烷基可以通过合适的醛或酮的还原胺化实现，如采用合适的还原剂如 $NaCNBH_3$ 或者在适当的溶剂如四氢呋喃（THF）、二氧杂环己烷、甲醇、乙醇中，在含钨、铂或镍的适当催化剂存在下催化氢化。烷基的引入也可通过与适当的卤代烷如氯、溴、碘代烷进行烷基化反应，或者通过在合适的溶剂如二甲基甲酰胺（DMF）、丙酮、乙腈等中，在有合适的碱如 K_2CO_3 存在下，与活化的醇如烷基甲磺酸酯或烷基甲苯磺酸酯反应而实现。氟化可由溴代化合物与烷基锂试剂如正丁基锂反应而锂化后，接着与合适的氟化剂反应实现。优选的氟化剂是 N -氟- N -烷基/芳基胺磺酰，如氟苯胺磺酰。此反应的溶剂可以是无水烷基醚如四氢呋喃（THF）或乙醚，或者非质子活性的溶剂如己烷或苯。温度范围为 -100°C 至室温之间，最好在 -78°C 至 -20°C 之间。

本发明的化合物可以从化合物（R）-3-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃（如上所述）制备，接着按照已知方法，如还原胺化、 N -烷基化、脱甲基和转化为离去基团 Y 即可获得化合物 IV。

本发明中具有通式（I）的化合物可按如下方法制备：



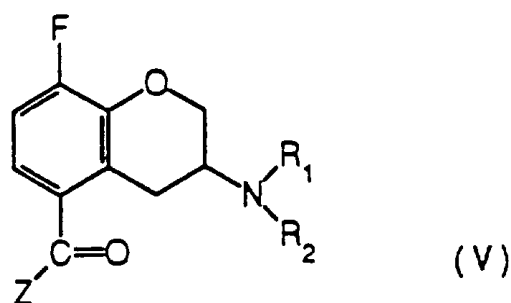
i, 直接转化具有通式IV的化合物



式中Y是一离去基团如三氟甲基磺酸酯 (OSO_2CF_3)、卤素如Cl、Br、I等。转化反应采用催化循环，循环中使用零价过渡金属(M)如Pd或Ni，它们可由原位产生，并使芳基-Y键经过氧化加成反应。

用一氧化碳处理后，再用合适的胺(氨或甲胺)氨化，即可获得具有通式(I)的化合物。如果需要可进一步转化为盐。

ii, 另一种方法, 使具有通式IV的化合物转化为具有通式V的化合物:



式中Z是Cl、Br、OH 或OR_p, R_p 是C₁ - C₆ 的烷基, 转化过程中的催化循环使用零价过渡金属, 能对芳基-Y键如芳基-OSO₂CF₃ 键进行氧化加成。用一氧化碳(CO)处理, 形成芳基-CO-金属-Y络合物。

其它的试剂是: 一种醇如甲醇, 乙醇, 一种三级胺如三烷基胺中的三乙胺, 它们溶于惰性有机溶剂中, 优选的溶剂是极性质子惰性溶剂如二甲基甲酰胺(DMF), 二甲亚砜(DMSO), 二噁烷, 四氢呋喃(THF), 丙酮, 乙腈等。通常反应在+40 至120℃、压力100 至500kpa 下进行(ii)。接着可任选地进行水解反应和与亚硫酰卤如亚硫酰氯反应, 以获得相应的酰卤衍生物。

具有通式V的化合物与合适的胺(氨或甲胺)在溶剂如甲苯、二氯甲烷、苯、水在回流温度或0~100℃间氨化, 生成具有通式I的化合物。

药物制备

根据本发明, 发明的化合物的通常给药方式为口服给药、直肠给药或注射给药。药剂采用药学上可接受的药剂形式, 其中的活性成份以自由碱或药物上可接受的无毒酸加成盐形式存在, 如盐酸盐、氢溴

酸盐、乳酸盐、醋酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氨基硫酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐及其它类似物。药剂可为固体、半固体或液体。通常药剂中的活性物质的重量百分数在0.1%到99%之间，更具体地在用于注射的药剂中为0.5%至20%之间，在适合于口服的药剂中为0.2%至50%。

制备用于口服的含本发明的化合物的剂量单位时，被选择的化合物可与如下物质混合：一种固体成形剂，如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉、纤维素衍生物；一种添加剂，如明胶或聚乙烯基吡咯烷酮；一种润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡，及其类似物，然后压成药片。如果需要制成糖衣片，药核仍按上述方法制备，然后用浓缩糖溶液外涂，该糖溶液可含阿拉伯树胶、明胶、滑石、二氧化钛，及其类似物。另外，药片可以用本行业的熟练技术人员熟知的聚合物包裹，聚合物溶于易挥发的有机溶剂或混和有机溶剂中。包裹物中可加入着色剂，以便于区分含不同活性物或活性物含量不同的药片。

制备软胶囊药剂时，活性物质可与植物油或聚乙二醇等混和。硬胶囊中可含活性物小颗粒，使用上述用于制备药片的任何一种成形剂，如乳糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉（如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉）、纤维素衍生物或明胶。液体或半固体药物也可加入到硬胶囊中。

用于直肠给药的剂量单位可为溶液或悬浊液，或者制成活性物质混合于中性脂肪基中的栓剂，或者为直肠胶囊，其中的活性物质混和于植物油或石蜡油中。用于口服的液体制剂可以为糖浆或悬浊液，如这里所述的活性物质占总重量约0.2%至约20%的溶液，其余是糖和乙醇、水、甘油及丙二醇的混和物。任选地，这些液体制剂中可含着色

剂、调味剂、糖精、用作粘稠剂的羧甲基纤维素以及其它为本行业人员所知的其它赋形剂。

通过注射、在胃肠外使用的溶液可为水溶液，其中活性化合物为可溶于水的医药上可接受的盐，溶液重量百分比浓度优选约0.5%至约10%。这些溶液中也含稳定剂和/或缓冲剂，可方便地制成不同剂量的安瓿剂。

用于人体治疗时，本发明的化合物的每日合适剂量为：口服0.01-100mg/kg 体重，胃肠外给药0.001-100mg/kg 体重。

如下实例说明了本发明。

起始物料的制备

制备 1

(R)-3-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-3-氨基-8-溴-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-氨基-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (25g, 0.14mol) 和无水醋酸钠 (34g, 0.42mol) 溶于乙酸 (500ml)。溶于乙酸 (500ml) 的溴 (23.4g, 0.15mol) 在室温下逐滴加入。加溴过程持续约 7 天。在真空中脱除溶剂，剩余物溶于氢氧化钠 (25%) / 乙醚 (放热反应，混和物用冰浴冷却)。各层分离后，碱性的水相用乙醚萃取 3 次。各次的乙醚层混合后干燥 (Na_2SO_4)，溶剂在真空中脱去后得到 35.5g 油状剩余物。将此油状物溶于乙醚，溶液用冰浴 (0°C) 冷却。逐滴加入溶于乙醚的 HCl 至悬浮液变为酸性 (pH 试纸监控)。结晶过滤后再在甲醇中重结晶，得到 70% 产率的标题化合物 (28.5g)。熔点：281-282°C。其盐酸盐分配于乙醚和

2 M NH_3 (aq) 中, 用乙醚萃取碱性的水相可获游离碱。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = +40^\circ$ ($C=0.1$, 盐酸盐在甲醇中)。GC-MS (70eV) $M+1 = 259$ (53%)。

(b) (R)-8-溴-3-(N,N-二苯甲基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-氨基-8-溴-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (11.5g, 44mmol) 溶于400ml 无水乙腈, 再加入溴化苄 (13ml, 110mmol), 无水碳酸钾 (研细的) (16g, 116mmol) 和催化量的KI 使反应, 然后加热至85℃共48 h。在真空中脱去溶剂, 残留物加入 NH_3 的2 M 溶液, 然后用醚萃取二次。各次萃取的醚部分合并后用盐水处理, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 滤液中的溶剂在真空中脱去即获粗的剩余物。硅胶色谱分离 (洗脱剂: CH_2Cl_2) 得到15 g (78%产率) 标题化合物, 为透明油状物。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -15.5^\circ$ ($C=0.1$, CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M = 437$ (15%)。

(c) (R)-3-(N,N-二苯甲基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-溴-3-(N,N-二苯甲基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (4.35g, 9.9mmol) 溶于45ml 无水THF, 冷却至-78℃。向其中逐滴加入1.6M 正丁基锂溶液 (6.8ml, 10.9mmol), 在-78℃下搅拌1小时。N-氟苯胺磺酰 (3.8g, 11.9mmol) 溶于30ml 无水THF 后, 在45分钟内逐滴加入, 并于-78℃搅拌1小时。为终止反应, 加入3ml 饱和 NH_4Cl 溶液, 接着加入9ml 另一溶液, 其成份是100ml 水中含2g $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 和8g Na_2CO_3 , 然后让反应液升温至室温。加入2 M 的 NH_3 溶液后, 反应液用醚萃取二次, 用盐水处理, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中

挥发可得到粗产品。

从 8-羟基化合物 (15%) 提纯以获得 8-氟化合物 (目标产物), 分离。使用粗色谱分离方法 (洗脱剂: 25% CH_2Cl_2 / 己烷), 可获得 1.78g 产物。此粗产物在硅胶上再色谱分离 (洗脱剂: 3% 丙酮 / 己烷) 可获 1.50g (40% 产率) 的标题化合物, 其为透明油。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -112.1^\circ$ ($C=0.1$, CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M = 377$ (37%)。

(d) (R)-3-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N,N-二苯甲基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (13.0g, 34.4mmol) 溶于 265ml 甲醇和 115ml THF。向其中加入 10% Pd/C (4g) 和甲酸铵 (51.5g, 0.817mol)。反应体系加热至 50°C , 保持 2.5 小时。反应体系过滤, 在真空中脱去溶剂, 剩余物加入 2M NaOH 溶液, 再用醚萃取二次。醚部分合并后用盐水处理, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 真空脱溶剂得 6.2g (91% 产率) 标题化合物, 其为透明油。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -15.3^\circ$ ($C=1$, CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M = 197$ (51%)。

制备 2

(R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-三氟甲基硫酰氧-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-8-溴-3-(N-异丙基氨基)-5-苯甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-异丙基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (4.02g, 18.2mmol) 和无水醋酸钠溶于乙酸 (80ml)。搅拌, 向混和物中逐滴加入溴 (0.93ml, 18.2mmol) 的

乙酸 (40ml) 溶液, 1.5 小时内加完。

真空中脱去溶剂后, 加入 2 M NaOH 溶液中, 再用乙醚萃取二次。各次萃取的乙醚部分合并后用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 真空中脱去溶剂可获粗品剩余物。为制得盐酸盐, 将纯的碱溶于乙醚, 再加入过量的 HCl 醚溶液, 可得白色固体。在乙醇/乙醚中将此盐重结晶两次, 获产品 3.8g (62% 产率)。熔点: $257-8^\circ\text{C}$ 。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -97.7$ ($C=0.1$, CHCl_3)。可从盐酸盐制得游离碱, 其为一油状物。GC-MS (70eV) $M=301$ (100%)。

(b) (R)-8-溴-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-溴-3-(N-异丙基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (3.8g, 11.3mmol) 溶于无水甲醇 (80ml), 向其中加入丙醛 (8.1ml, 0.113mol)。反应液冷却 (冷浴), 然后加入氰基硼氢化钠 (1.3g, 20.3mmol), pH 值调至 5, 反应体系于室温下搅拌过夜。

真空中脱去溶剂, 剩余物加入 1 M Na_2CO_3 溶液后, 用乙醚萃取二次。各次萃取的醚层合并后用盐水处理, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 真空中脱去溶剂即得粗品剩余物。硅胶色谱分离 (洗脱剂: 7% 乙酸乙酯/己烷) 得 3.75g (97% 产率) 标题中的化合物, 为透明油状物。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -82.5^\circ$ ($C=0.1$, CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M=343$ (29%)。将碱溶于乙醚, 滴入过量的 HCl 醚溶液, 可制得盐酸盐。盐在乙醇/乙醚中重结晶可获一白色固体。熔点: $177-9^\circ\text{C}$ 。

(c) (R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-溴-3-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-甲氧

基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (2.3g, 6.72mmol) 溶于无水THF (25ml), 冷却至 -78°C 。向其中逐滴加入1.6M正丁基锂溶液 (4.83ml, 7.73mmol), 于 -78°C 下搅拌1小时。溶于无水THF (15ml) 的N-氟苯胺磺酰 (2.55g, 8.06mmol) 于20-30分钟内逐滴加入, 在 -78°C 搅拌4小时。为终止反应, 加入1ml饱和 NH_4Cl 水溶液, 再加入3ml另一溶液, 其组成为100ml水中含2g $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 和8g Na_2CO_3 , 使反应体系升温至室温。加入2M NH_3 溶液, 然后用乙醚萃取反应液二次, 用盐水处理, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在真空中挥发去溶剂可获粗产品。硅胶色谱分离 (洗脱剂: 氯仿) 得1.0g (53%产率) 的标题化合物, 为一透明油状物。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -89.2^{\circ}$ ($C=0.1$, CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M = 281$ (32%)。

纯碱溶于乙醚后滴入过量HCl的醚溶液, 可制得盐酸盐, 其为白色固体 (80°C 烧结)。

(d) (R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-羟基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-甲氧基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃盐酸盐 (1.03g, 3.24mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 (30ml), 冷却至 -40°C , 逐滴加入 BBr_3 (0.77ml, 8.1mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (5ml) 中的溶液。冷却浴撤走, 室温下3小时后反应完全。反应液倾入冰/2M NH_3 溶液, 混和液用乙醚萃取二次, 各次萃取的醚部份用盐水处理, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 真空中脱去溶剂, 可获粗品剩余物, 硅胶色谱分离 (洗脱剂: 20%乙酸乙酯/己烷) 可得0.84g (97%产率) 标题中的化合物, 为一透明油状物。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -94.2^{\circ}$ ($C=0.1$, CHCl_3)。GC-MS (70eV)

M = 267 (26%)。将纯碱溶于乙醚，然后滴入过量HCl 的醚溶液，可获盐酸盐，盐在氯仿/乙醚/乙酸乙酯中重结晶，得一白色固体，熔点：220-2℃。

(e) (R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-三氟甲基硫酰氧-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-丙基氨基)-5-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (0.71g, 2.66mmol) 和可力丁 (0.49ml, 3.72mmol) 溶于无水CH₂Cl₂ (25ml)，冷却至-40℃，逐滴加入三氟甲基磺酸酐 (0.54ml, 3.2mmol)，让反应体系升温至环境温度。达0℃以后反应完成。反应液用CH₂Cl₂ 稀释后，用饱和NaHCO₃ 水溶液洗涤，干燥 (MgSO₄)，过滤，真空中挥发去溶剂，得粗品剩余物。硅胶色谱分离 (洗脱剂：CH₂Cl₂) 得0.82g (77% 产率) 标题化合物，为一透明油。[α]²¹_D = -85.5° (C=0.1, CHCl₃)。GC-MS (70eV) M = 399 (6%)。

实施例 1

(R)-3-(N-环戊基-N-正丙氨基)-8-氟-5-N-甲基氨甲酰基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-3-N-环戊基氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (1.5g, 7.6mmol)，乙酸 (0.45g, 7.6mmol)，和环戊酮 (2.5g, 3mmol) 溶于30ml 甲醇。搅拌下，氟基硼氢化钠 (0.8g, 13mmol) 分批加入，几分钟加完。继续搅拌2小时。GC 试样表明100%为一新产物。挥发去溶剂后，加入水，2M NH₃ 和EtOAc。有机层分离出后用水洗涤，Na₂SO₄ 干燥之，挥发去溶剂得1.3g (64% 产

率) 无色油。其GC/MS 的分子峰为265, 证明为标题化合物。

(b) (R) - 3 - (N-环戊基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - N-环戊基氨基 - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃 (1.3g, 5 mmol), 乙酸 (0.3g, 5 mmol) 和丙醛 (1.5g, 25mmol) 溶于30ml 甲醇。搅拌下, 氰基硼氢化钠 (0.8g, 13mmol) 分批加入, 几分钟加完, 持续搅拌。3小时后GC 试样表明100%生成新产物。挥发去溶剂后, 加入水、2 M NH₃ 和 EtOAc。有机层分离出后用水洗至中性, Na₂ SO₄ 干燥, 挥发去溶剂得 1 g (65%产率) 的无色油。其GC/MS 分子峰为307, 证明为标题化合物。

(c) (R) - 3 - (N-环戊基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环戊基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃 (1 g, 5 mmol) 溶于25ml CH₂ Cl₂。加入过量HCl 醚溶液以形成盐酸盐。搅拌下逐滴加入BBr₃ (4 g, 15mmol) 在10ml CH₂ Cl₂ 中的溶液, 10分钟内加完(冰浴)。反应混合物继续搅拌6小时, 使达到室温, 然后倾入冰水, 加入氨使之变为碱性。有机层分离后用Na₂ SO₄ 干燥, 挥发去溶剂得深棕色油。色谱分离(SiO₂, 二异丙基醚和己烷1 + 1) 得1.1g 无色油状物。从碱和HCl 醚溶液可制得盐酸盐, 盐在乙腈中重结晶得 0.85g (52%产率)。熔点: 220-221°C。

(d) (R) - 3 - (N-环戊基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 三氟甲基硫酰氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环戊基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羟

基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃(0.7g, 3 mmol)溶于25ml CH_2Cl_2 , 加入三乙胺(0.3g, 3 mmol)。逐滴加入三氟甲基磺酸酐(1g, 4 mmol)于5ml CH_2Cl_2 中的溶液, 10分钟内加完(-20°C)。继续搅拌1小时。反应混和物倾入冰水后, 加入 NH_3 调整pH至8, 然后用醚萃取。有机层分离出后用 Na_2SO_4 干燥, 挥发去溶剂得一棕色油。色谱分离(SiO_2 , CH_2Cl_2 + 己烷, 1 + 3)得0.5g(44%产率)无色油。其GC/MS的分子峰为425, 证明是标题化合物。

(e) (R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-N-甲基氨甲酰基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-三氟甲基硫酰氧基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃(0.5g, 1 mmol)溶于15ml 1, 4-二氧六环。二醋酸钨(10mg), 1, 3-二(二苯基膦基)丙烷(20mg)和甲胺(0.15g, 5 mmol)加入上述混和物。在一氧化碳气氛中于 70°C 搅拌过夜。挥发去溶剂后, 色谱分离(SiO_2 , 乙醚 + 己烷 1 + 3)得无色油状终产物。盐酸盐制得0.24g(65%产率), 为白色晶体。熔点 108°C 。

实施例 2

(R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-正丙基氨基)-5-氨甲酰基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-正丙基氨基)-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯

(R)-8-氟-3-(N-异丙基-N-正丙基氨基)-5-三氟甲基硫酰氧基-3, 4-二氢-2H-1-苯并吡喃(2.4g, 6.0 mmol), 三乙胺(1.3g, 12.9 mmol), 1, 3-二(二苯基膦基)-丙

烷 (95mg, 催化量), 醋酸钨 (II) (48mg, 催化量) 和 DMF/甲醇 (30ml, 3 : 1) 混合于 50ml 三颈圆底烧瓶。烧瓶抽空后, 导入 CO (重复二次)。反应混和物于 70°C 搅拌 7.5 小时。真空中脱去溶剂, 剩余物溶于乙醚/饱和 NaHCO₃。各层分离开, 水相用醚萃取一次。醚层合并后干燥 (MgSO₄), 真空中脱去溶剂得到粗品, 闪色谱分离 (SiO₂, 己烷/EtOAc, 9 : 1) 得 1.3g 标题化合物 (71% 产率)。

(b) (R) - 8 - 氟 - 3 - (N - 异丙基 - N - 正丙基氨基) - 5 - 氨甲酰基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(R) - 8 - 氟 - 3 - (N - 异丙基 - N - 正丙基氨基) - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 羧酸甲酯 (1.3g, 4.2mmol) 和 KOH (0.52g, 8.4mmol) 混和于甲醇 (6ml), 回流 2.5 小时。真空中脱除溶剂。剩余物溶于水, 加入 2M HCl 调至酸性。溶剂在真空中脱除。剩余物溶于 CH₂Cl₂, 再在真空中脱去溶剂 (重复三次以除去多余 SOCl₂)。剩余物再溶于乙醚 (50ml)。溶液冷却至 -30°C, 直至 NH₃ (g) 从中呈气泡逸出。加入水, 将各层分离开, 水相用醚萃取。醚层合并后干燥 (K₂CO₃), 真空中脱去溶剂后得粗品, 经闪色谱分离 (SiO₂, EtOAc/己烷, 1 : 1) 得 1.0g (80% 产率) 标题化合物。EtOAc/己烷中重结晶得结晶, 熔点: 139-140°C。

实施例 3

(R) - 3 - (N - 叔丁基 - N - 正丙基氨基) - 5 - 氨甲酰基 - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(a) (R) - 8 - 氟 - 3 - [N - (4 - 甲氧基苯亚甲基)氨基] - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - 氨基 - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 (7.85g, 39.8mmol), 4 - 甲氧基苯甲醛 (5.42g, 39.8

mmol)，无水碳酸钾（10.1g）和绝对乙醇（200ml）在回流温度下搅拌过夜。真空中脱去溶剂再加入醚（500ml）。搅拌15分钟后，滤掉盐，真空中浓缩溶液，得灰白色固体（12.4g）。二异丙基醚/己烷中重结晶得10.8g（86%产率）标题化合物，为无色针状。熔点 $96.8-97.3^{\circ}\text{C}$ 。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = +20.1^{\circ}$ （ $C=1$ ， CHCl_3 ）。GC-MS（70eV） $M=315$ （58%）。

(b) (R)-8-氟-3-羟氨基-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

3-氯过苯甲酸（85%；7.6g，37.6mmol）分批加入到搅动的冷却的（ $+4^{\circ}\text{C}$ ）(R)-8-氟-5-甲氧基-3-[N-（4-甲氧基苯亚甲基）氨基]-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃（10.8g，34mmol）的二氯甲烷（65ml）溶液中。混和物在室温下搅拌过夜。滤掉3-氯苯甲酸沉淀，透明的黄色滤液在真空中浓缩。向油状剩余物中加入盐酸羟胺（2.83g，40.8mmol）的无水甲醇（60ml）溶液，所得到的溶液于室温搅拌2小时。溶剂挥发后得到粘稠的橙色油状物。向此油状物中加入水，用饱和 Na_2CO_3 水溶液调节pH至8-9。混和液用醚洗涤（ $3 \times 150\text{ml}$ ）。有机相合并，盐水处理，干燥（ Na_2SO_4 ），过滤，真空中浓缩。粗产品经硅胶色谱分离，以EtOAc（15%至50%）和己烷为洗脱剂。得到的不纯产品经再次硅胶闪色谱分离，用EtOH- CHCl_3 （1:99）为洗脱剂，得到6.45g（89%产率）标题化合物，为无色结晶。熔点 $111-113^{\circ}\text{C}$ 。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = +66.4^{\circ}$ （ $C=1.3$ ； CHCl_3 ）。GC-MS（70eV） $M=213$ （56%）。

(c) (R)-3-（叔丁基氨基）-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-氟-3-羟氨基-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-

1-苯并吡喃(6.30g, 29.6mmol), 无水 Na_2SO_4 (20g) 和丙酮 (500ml) 在氮气中回流 4 天, 至TLC 表明已反应完全。滤掉盐, 向滤液中加入醚 (300ml)。溶液中仍含有细小的悬浮盐粒, 用烧结玻璃漏斗 (4 号) 过滤。透明的滤液在真空中浓缩后, 向其中加入干燥过 (3 Å 分子筛) 的苯 (50ml), 得到的溶液再在真空中浓缩 (最后连在泵上)。所得玻璃状剩余物在氮气氛下再溶于干燥 (3 Å 分子筛) 苯 (150ml), 所得溶液在冰浴 (+4 °C) 中冷却。搅拌下, 向上述溶液中加入MeMgBr 的 Et_2O 溶液 (3.0M; 32.0ml, 96mmol), 加入速度以保持内部温度低于 +5 °C 为准 (反应放热)。加完后, 溶液在 +4 °C 搅拌 0.5 小时。撤走冷却浴 15 分钟后, 将溶液倾入饱和 NaHCO_3 和冰 (共 300ml)。多次用醚 (3 × 150ml) 洗涤混和物。有机相合并, 盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 真空浓缩, 硅胶闪色谱分离 [洗脱剂: EtOAc (2% 和 10%) 在 CHCl_3 中] 得 2.9g 该叔丁基羟氨衍生物。后者在氮气氛中溶于 CS_2 (100ml), 所得溶液在室温下搅拌 4.5 小时。真空中挥发去溶剂, 得一橙色油状物。加入丙酮 (约 50ml), 所得溶液室温下搅拌 (以沉淀元素硫) 一会 (15 分钟)。然后过滤, 浓缩成一油状物。硅胶闪色谱分离 [洗脱剂: EtOAc (10% 至 25%) 在己烷中] 之得 2.34g (31% 总产率) 标题中的化合物, 为一黄色油状物。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -82.8^\circ$ ($C=1$; CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M=253$ (53%)。

(d) (R) - 3 - (N-叔丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - 叔丁基氨基 - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 1 - 苯并吡喃 (2.20g, 8.7mmol), 烯丙基溴 (7.5ml, 87mmol), 研细的无水碳酸钾 (6.0g, 43mmol) 和干燥DMF (6.0ml) 在氮气氛中

于65℃下搅拌。70 小时后，GC 分析表明起始物料已部份转化（67% 产物与30%起始物料）。此时中止反应。将盐吸出，用少量DMF 分次洗涤，透明滤液浓缩。这样获得油状物，令其在饱和Na₂ CO₃ 水溶液和乙醚（4 × 70ml）间分配。有机相合并，盐水洗涤之，干燥

（Na₂ SO₄ ），过滤，真空浓缩。硅胶闪色谱分离〔洗脱剂：丙酮（2 %和15%）在己烷中〕得0.80g 起始物料和1.47g（87%产率，基于回收的起始物料计算）烯丙基化的产物，为无色油状物。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -77.6^{\circ}$ （C=0.8, CHCl₃ ）。GC-MS（70eV）M = 293（40%）。

烯丙基化的产物（1.30g）与DMF（50ml）和含铈（50%）的氧化铝（0.090g）混和，在环境温度（21℃）和压力下氢化。5 小时后，TLC 和GC 显示反应完全。用硅藻土过滤催化剂，滤板分次用少量DMF 洗涤，滤液在真空中浓缩。硅胶闪色谱分离〔洗脱剂：EtOAc（0 和3 %）在CH₂ Cl₂ 中〕粗产品，得1.27g（产率97%）的饱和化合物。

GC-MS（70eV）M = 295（28%）。 $[\alpha]^{21}_{\text{D}}$ （碱）= -83.4°（C=0.9；CHCl₃ ）。

碱溶于无水乙醚，在冰浴上冷却此溶液，搅拌下向其中加入过量HCl 醚溶液。将盐滤出，以无水乙醚洗涤之，50℃真空干燥，得1.39g（产率98%）标题中的化合物，为白色晶体。熔点175-176℃。

（e）（R）- 3 -（N-叔丁基-N-正丙基氨基）- 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃

（R）- 3 -（N-叔丁基-N-正丙基氨基- 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃的盐酸盐（1.3g, 3.9mmol）于氮气氛中溶于无水二氯甲烷（40ml），用干冰-乙醇浴冷却至-50℃。搅拌下，向此溶液中滴入（1分钟内）三溴化硼（0.75ml, 7.8mmol），

加完三溴化硼后过 5 分钟，将干冰浴换为冰浴（+ 4℃）。在同一温度下搅拌 4 小时后将溶液倾入冰（100g），加入固体 NaHCO₃ 以调节 pH 至 8 - 9。冰融化后，用醚（4 × 75ml）萃取混和物。醚萃取液合并，用盐水洗涤之，干燥（Na₂ SO₄），过滤，在真空中浓缩，得 1.1g（产率 96%）标题化合物，为一浅黄色油状物。

$[\alpha]^{21}_D = -91.7^\circ$ （C=1.0；CHCl₃）。GC-MS（70eV）M = 281（6%）。

(f) (R) - 3 - (N-叔丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 三氟甲基硫酸氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N-叔丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃（1.0g, 3.6mmol）和 2, 4, 6 - 可力丁（0.52ml, 3.9mmol）溶于无水二氯甲烷（40ml），冷却至 -30℃。向其中逐滴加入三氟甲基磺酸酐（0.66ml, 3.9mmol）溶于无水二氯甲烷（10ml）的溶液，于 20 分钟内加完。令溶液升温至环境温度，当温度升至 0℃时反应已完成。反应液用二氯甲烷稀释后，用饱和 NaHCO₃ 水溶液（50ml）洗涤。水相用醚（2 × 40ml）萃取两次。有机相合并后，干燥（MgSO₄），过滤、真空中浓缩，得到粗的剩余物。硅胶闪色谱分离 [洗脱剂：EtOAc - 己烷（3 : 97）] 之，得 1.40g（产率 95%）标题中的化合物，无色油状。 $[\alpha]^{21}_D = -73.7^\circ$ （C=1.1, CHCl₃）。GC-MS（70eV）M = 413（1%）。

(g) (R) - 3 - (N-叔丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃 - 5 - 羧酸甲酯

(R) - 3 - (N-叔丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 三氟甲基硫酸氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃（1.4g, 3.3mmol）和三乙胺（1.0ml, 7.4mmol）溶于 DMF / MeOH（6 : 2 ; 30ml）溶液。

脱气和导入一氧化碳 (4 ×)。在轻微的一氧化碳正压力下, 加入醋酸铯 (II) (0.030g) 和 1, 3-二(二苯基膦基) 丙烷 (0.060g), 反应混和物再脱气和导入一氧化碳。反应混和物在一氧化碳气氛下加热至 70℃ (油浴温度), 强烈搅拌 1 2 小时。GC 表明未反应完全 (68% 产物和 21% 起始物料), 将溶液冷却, 用硅藻土过滤。再向反应液中加入醋酸铯 (II) (0.030g) 和 1, 3-二(二苯基膦基) 丙烷 (0.060g), 按上述步骤恢复反应。又 3 小时后, GC 表明产率有少量提高 (77% 与 12%), 让反应体系冷却。第二天在真空中脱去溶剂。剩余的红棕色油状物加入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 然后用 EtOAc (3 × 50ml) 萃取。有机层合并后用盐水洗涤、干燥 (MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到粗品酯。硅胶闪色谱分离 [洗脱剂: EtOAc (15% 和 30%) 在己烷中] 得 0.178g 起始物料和 0.842g (产率 89%, 基于回收的起始物料量计算) 标题化合物, 无色油状。[α]²¹_D = -121.1° (C = 0.9, CHCl₃)。GC-MS (70eV) M = 323 (14%)。

(h) (R) - 3 - (N-叔丁基-N-正丙基氨基) - 5 - 氨基甲酰基 - 8 - 氟 - 3, 4-二氢 - 2H-1-苯并吡喃

(R) - 3 - (N-叔丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 3, 4-二氢 - 2H-1-苯并吡喃 - 5 - 羧酸甲酯 (0.84g, 2.6mmol), 甲醇 (10ml) 和 1.7M NaOH (3.0ml, 5.2mmol) 水溶液混和, 回流 3 小时。将得到的透明溶液冷却, 除去甲醇, 剩余的水溶液用醚-己烷 (1 : 1) 洗涤二次, 然后用 2 M HCl 酸化 (pH ≤ 2)。真空中脱去水, 得到的盐于 50℃ 真空干燥 2 小时。加入无水二氯甲烷 (20ml) 和亚硫酰氯 (3.0ml, 41mmol), 所得混和液在氮气中回流 1 1 小时。使易挥发溶剂挥发, 再加入干燥二氯甲烷, 又让其挥发, 然后再重复一次, 得到的酰氯粗品溶于 (悬浮于) 无水二氯甲烷 (50ml), 然后

逐滴加入到在冰浴上冷却的浓氨水（40ml）中。让混和液升温到环境温度，将有机相分离出，水相用二氯甲烷（100ml）和醚（50ml）洗涤。有机部份合并、干燥（ MgSO_4 ），过滤并浓缩，得酰胺粗品。硅胶闪色谱分离〔洗脱剂：EtOAc-己烷（4：5）〕得0.73g（产率91%）（R）-5-氨甲酰基-3-（N-丙基-N-三级丁基）-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃固体。熔点：70-75℃。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -132.4^\circ$ （ $C=1.0$ ； CHCl_3 ）。GC-MS（70eV） $M = 308$ （3%）。

将碱溶于无水醚，所得溶液在干冰浴（-20℃）上冷却，搅拌下向其中加入过量HCl 醚溶液。生成的盐滤出，用无水醚洗涤，50℃真空干燥，得0.78g（96%产率）盐酸盐，为白色晶体。

熔点：120℃烧结。

实施例 4

（R）-5-氨甲酰基-3-（N，N-二环丁基氨基）-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

（a）（R）-3-（N-环丁基氨基）-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃和

（R）-3-（N，N-二环丁基氨基）-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

（R）-3-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃（1.67g，8.47mmol）溶于无水甲醇（20ml），再向其中加入环丁酮（5.0g，71.3mmol）。将反应体系冷却（冰浴），然后向其中加入氟基硼氢化钠（0.96g，15.3mmol），在室温下搅拌过夜。24小时后，用乙酸将体系的pH调到4-5，再搅拌一天。真空中脱去溶剂，剩余物加到2M的 NH_3 溶液中，然后用乙醚萃取三次。有

机部份合并，干燥（ Na_2SO_4 ），过滤，真空中脱去溶剂，得粗的剩余物。硅胶色谱分离（洗脱剂：15%乙酸乙酯/己烷用于双烷基取代产品，然后乙酸乙酯用于单烷基取代产品）得1.01g 无色油状（产率48%）标题中的单烷基取代化合物，以及0.71g（产率27%）无色油状标题的双烷基取代化合物。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -101.0^\circ$ （ $C=0.1$ ； CHCl_3 ）。GC-MS（70eV） $M = 305$ （3%）。

(b) (R)-8-氟-3-(N,N-二环丁基氨基)-5-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-氟-3-(N,N-二环丁基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃盐酸盐（0.77g, 2.26mmol）溶于无水 CH_2Cl_2 （20ml），然后冷却至 -40°C 。向其中逐滴加入 BBr_3 （0.54ml, 5.7mmol）在无水 CH_2Cl_2 （3ml）中的溶液。撤去冷却浴，室温下2小时后反应完全。反应混和物倾到冰/2M NH_3 溶液中，将所得混和物用乙醚萃取2次。醚部分合并之后干燥（ MgSO_4 ），过滤，真空中脱去溶剂即获得粗品。

硅胶色谱分离（洗脱剂：50%乙酸乙酯/己烷）得0.58g（产率89%）标题中的化合物，为白色固体。熔点： $170-2^\circ\text{C}$ 。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -114.4^\circ$ （ $C=0.1$ ； CHCl_3 ）。GC-MS（70eV） $M = 291$ （2%）。

(c) (R)-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-5-三氟甲基硫酰氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-5-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃（0.59g, 2.02mmol）和可力丁（0.37ml, 2.8mmol）溶于无水 CH_2Cl_2 （40ml），然后冷却到

-40℃。向其中逐滴加入三氟甲基磺酸酐(0.14ml, 2.4mmol), 再让溶液温度上升至环境温度。当温度上升至0℃时反应完成。反应混合物用CH₂Cl₂稀释, 然后用饱和NaHCO₃溶液洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中脱去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离(洗脱剂: CH₂Cl₂)得0.84g(产率99%)标题化合物, 为无色油状。

$[\alpha]^{21}_D = -90.9^\circ$ (C=0.1; CHCl₃)。GC-MS(70eV) M = 423(3%)。

(d) (R)-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯

(R)-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-5-氟甲基硫酰氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃(0.82g, 1.94mmol)溶于DMF/甲醇(6:2, 15ml)溶液, 然后脱气。再引入一氧化碳(×3)。在小量的一氧化碳正压力下, 加入醋酸钨(II)(14mg), 1,3-二(二苯基膦基)丙烷(25mg)及三乙胺(0.60ml, 4.3mmol), 再进行脱气和通一氧化碳处理。混和溶液在一氧化碳气氛中加热至70℃, 强烈搅拌5.5小时。令反应体系冷却, 真空中脱去溶剂。剩余物加入到2M NH₃溶液中, 用乙醚萃取二次。醚层合并后干燥(MgSO₄), 过滤, 真空中脱去溶剂, 得粗的剩余物。硅胶色谱分离(洗脱剂: 12.5%乙酸乙酯/己烷)得501mg(产率78%)标题中的化合物, 为无色油状。

$[\alpha]^{21}_D = -138.2^\circ$ (C=0.1; CHCl₃)。GC-MS(70eV) M = 333(4%)。

(e) (R)-5-氨甲酰基-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N,N-二环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-

2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯(490mg, 1.47mmol)与6M HCl(20ml)共回流3.5小时。所得溶液冷却,真空中浓缩至干,向其中加入无水甲苯后再在真空中脱去溶剂($\times 4$)。向所得到的白色固体中加入亚硫酸氯(15ml),室温下搅拌过夜。真空中脱去过量的亚硫酸氯,再向其中加入无水甲苯,重新在真空中脱去溶剂。

所得酰氯溶于 CH_2Cl_2 (20ml)后逐滴加入到冷却的(冰浴)的浓氨水(20ml)中。反应体系在室温下搅拌30分钟。分离出 CH_2Cl_2 相,水相用 CH_2Cl_2 ($\times 3$)多次萃取。 CH_2Cl_2 层合并后干燥(MgSO_4),过滤,真空中挥发去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离[洗脱剂:乙酸乙酯]得430mg(产率92%)白色固体。熔点:141.2-142.2 $^{\circ}\text{C}$ 。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -151.5^{\circ}$ ($C=0.1$; CHCl_3)。GC-MS(70eV) $M = 318$ (3%)。

将纯净碱溶于乙醚,滴入过量HCl乙醚溶液可得盐酸盐。盐用乙醚洗涤,得白色固体。熔点:120 $^{\circ}\text{C}$ 烧结。

实施例 5

(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-3-(N-环丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环丁基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃(1.01g, 4.02mmol)溶于无水甲醇(20ml),向其中加入正丙醛(3.0ml, 40.2mmol)。1小时以后将反应体系冷却(冰浴),然后向其中加入氰基硼氢化钠(0.46g, 7.24mmol),用乙酸将pH值调至4-5,室温下搅拌过周末。真空

中脱去溶剂，剩余物加入到 2 M NH_3 溶液中，然后用乙醚萃取三次。醚层合并以后干燥 (MgSO_4)，过滤，真空中脱去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离 (洗脱剂：11% 乙酸乙酯 / 己烷) 得 0.95g (80% 产率) 标题中的化合物，为无色油状。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -95.4^\circ$ ($C=0.1$; CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M = 293$ (1%)。

(b) (R) - 3 - (N-环丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 (1.0g, 3.03mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 (25ml)，冷却至 -40°C 。向此溶液中逐滴加入 BBr_3 (0.72ml, 7.6mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (4 ml) 中的溶液。撤出冷却浴，室温下 2 小时后反应完全。反应体系倾至冰 / 2 M NH_3 溶液中，分离去 CH_2Cl_2 部份，水层用 CH_2Cl_2 萃取两次。 CH_2Cl_2 层合并以后干燥 (MgSO_4)，过滤，真空中脱去溶剂得粗的剩余物。

硅胶色谱分离 (洗脱剂：先 25% 乙酸乙酯 / 己烷，后 50% 乙酸乙酯 / 己烷) 得 0.83g (98% 产率) 胶状标题中的化合物。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -80.5^\circ$ ($C=0.1$; CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M = 279$ (0.2%)。

(c) (R) - (N-环丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 三氟甲基硫酸氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环丁基-N-正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 (0.80g, 2.86mmol) 和可力丁 (0.53ml, 4.0mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 (30ml)，冷却至 -40°C 。向其中滴入三氟甲基磺酸酐 (0.60ml, 3.6mmol)，令其温度升至环

境温度，达 0℃以后反应完成。反应体系用CH₂Cl₂ 稀释，再用饱和NaHCO₃ 水溶液洗涤，水层用CH₂Cl₂ 萃取两次。CH₂Cl₂ 层合并以后干燥（MgSO₄），过滤，真空中脱去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离（洗脱剂：CH₂Cl₂）得1.01g（产率86%）标题化合物，为无色油状。

$[\alpha]^{21}_D = -78.6^\circ$ （C=0.1；CHCl₃）。GC-MS（70eV）M = 411（1%）。

(d) (R)-3-(N-环丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯

(R)-3-(N-环丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-三氟甲基硫酰氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃（1.00g，2.43 mmol）溶于DMF/甲醇（6：2，20ml）溶液，然后脱气再导入一氧化碳（×3）。在小量一氧化碳正压力下，醋酸钨（II）、1,3-二（二苯基膦基）丙烷（25mg）和三乙胺（0.75ml，5.3mmol）加入其中。反应混和物再次脱气和导入一氧化碳，一氧化碳气氛下加热至70℃，强烈搅拌6小时。

反应体系冷却，真空中脱去溶剂。剩余物加入到2M NH₃ 溶液中，然后用乙醚萃取二次。醚层合并后干燥（MgSO₄），过滤，真空中脱去溶剂，得粗的剩余物。硅胶色谱分离（洗脱剂：15%乙酸乙酯/己烷）得0.73mg（产率94%）标题化合物，为无色油状。

$[\alpha]^{21}_D = -130.1^\circ$ （C=0.1；CHCl₃）。GC-MS（70eV）M = 321（2%）。

(e) (R)-5-氨甲酰基-3-(N-环丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环丁基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-

二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲基酯(0.71mg, 2.21mmol)和6M的HCl溶液(30ml)共回流3.5小时。溶液冷却,真空中浓缩至干,向其中加入无水甲苯后真空中脱去溶剂($\times 4$)。

向所得到的固体中加入亚硫酸氯(20ml),所得溶液在室温下搅拌过夜。真空中脱除过量的亚硫酸氯,再向其中加入无水甲苯后又真空中脱去溶剂。所得到的酰氯溶于 CH_2Cl_2 (30ml),然后滴入到冷却的(冰浴)浓氨水溶液(30ml)中。让反应体系在室温下搅拌40分钟。分离出 CH_2Cl_2 相,水部份用 CH_2Cl_2 ($\times 3$)多次萃取。 CH_2Cl_2 部份合并后干燥(MgSO_4),过滤,真空中挥发去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离(洗脱剂:乙酸乙酯)得622mg(产率92%)白色半结晶固体。取一部份在乙酸乙酯/己烷中重结晶,得白色羽毛状固体。熔点:107-9℃。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -133.0^\circ$ ($C=0.1$; CHCl_3)。GC-MS(70eV) $M = 306$ (0.5%)。

实施例 6

(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-8-氟-3-(N-异丙基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-氨基-5-甲氧基-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃(1.62g, 8.21mmol)溶于无水甲醇(20ml),向其中加入丙酮(6.0ml, 82.1mmol)。反应体系冷却(冰浴),然后向其中加入氰基硼氢化钠(0.92g, 14.8mmol),用乙酸将pH值调到4-5。反应体系室温下搅拌过夜。真空中脱去溶剂,剩余物加入到2M NH_3 溶液中。然后用乙醚萃取三次。醚部份合并之后干燥(MgSO_4),过

滤，真空中脱去溶剂，得粗的剩余物，直接用于下一反应。GC-MS (70eV) $M = 239$ (81%)。

(b) (R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-8-氟-3-(N-异丙基氨基)-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (1.96g, 8.19mmol) 溶于无水甲醇 (20ml)，向其中加入环丁酮 (6.1ml, 81.9mmol)。反应体系冷却 (冰浴)，然后向其中加入氰基硼氢化钠 (2.0g, 16.4mmol)，用乙酸调节pH 值到4-5。向反应体系中加入3 Å 分子筛，室温下搅拌过夜。24小时后pH 再次调到4-5，令反应体系再搅拌3天。反应体系过滤，真空中脱去溶剂，剩余物加入到2M NH_3 溶液中，用乙醚萃取三次。醚层合并以后干燥 (MgSO_4)，过滤，真空中脱去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离 (洗脱剂：10%乙酸乙酯/己烷) 得1.60g (产率77%) 无色油状标题化合物。

$[\alpha]^{21}_{\text{D}} = -95.1^\circ$ ($C = 0.1$; CHCl_3)。GC-MS (70eV) $M = 293$ (3%)。

(c) (R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-5-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (1.76g, 5.34mmol) 溶于无水 CH_2Cl_2 (45ml)，冷却到 -40°C 。向此溶液中逐滴加入 BBr_3 (1.3ml, 13.4mmol) 在 CH_2Cl_2 (7ml) 中的溶液。撤去冷却浴，室温下2小时后反应完全。反应体系倾至冰/2M NH_3 溶液中， CH_2Cl_2 部份分离开后，水层用 CH_2Cl_2 萃取2次。 CH_2Cl_2 部份合并以后干燥 (MgSO_4)、过滤，真空中脱去溶剂，得粗的剩余物。

硅胶色谱分离（洗脱剂：30%乙酸乙酯/己烷）得1.64g（产率98%）胶状的标题化合物。 $[\alpha]^{21}_D = -95.7^\circ$ （ $C=0.1$ ； CHCl_3 ）。GC-MS（70eV） $M=279$ （0.7%）。

纯净碱溶于醚，然后滴入过量的HCl 醚溶液可制得盐酸盐。所得盐用乙醚洗涤得一白色固体。熔点：120℃烧结。

(d) (R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-5-三氟甲基硫酰氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-5-羧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃（1.36g, 4.87mmol）和可力丁（0.90ml, 6.8mmol）溶于无水 CH_2Cl_2 （50ml），然后冷却至-40℃。向其中滴入三氟甲基磺酸酐（1.05ml, 6.1mmol），令其升温至环境温度。当温度上升至0℃时反应即已完成。用 CH_2Cl_2 稀释反应混和物，然后用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤之。水相用 CH_2Cl_2 萃取二次。 CH_2Cl_2 层合并后干燥（ MgSO_4 ），过滤，真空中挥发去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离（洗脱剂：70%己烷/ CH_2Cl_2 ）得1.67g（产率83%）微黄色油状的标题化合物。

$[\alpha]^{21}_D = -86.8^\circ$ （ $C=0.1$ ； CHCl_3 ）。GC-MS（70eV） $M=411$ （0.3%）。

(e) (R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯

(R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-5-三氟甲基硫酰氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃（1.65g, 4.01mmol）溶于DMF/甲醇溶液（6：2，30ml），脱气后引入一氧化碳（ $\times 3$ ）。在小量一氧化碳正压力下，向其中加入醋酸钯（II）（30ml）、1,3-二（二苯基膦基）丙烷（55mg）和三乙胺（1.25ml，

8.8mmol)。反应混和物再脱气和通入一氧化碳。反应体系加热至70℃，一氧化碳气氛下强烈搅拌6小时。令反应体系冷却，真空中脱除溶剂。剩余物加入到2M NH₃溶液中，用乙醚萃取两次。醚层合并后干燥(MgSO₄)，过滤，真空中脱去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离(洗脱剂：8%乙酸乙酯/己烷)得1.18mg(产率92%)无色油状标题化合物。

$[\alpha]^{21}_D = -139.1^\circ$ (C=0.1; CHCl₃)。GC-MS(70eV) M = 321(3%)。

(f) (R)-5-氨甲酰基-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环丁基-N-异丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯(1.16mg, 3.61mmol)与6M HCl(30ml)共回流3.5小时。反应液冷却，真空中浓缩至干，再加入无水甲苯后又在真空中脱去溶剂(×4)。向得到的白色胶状物中加入亚硫酸氯(35ml)，所得溶液在室温下搅拌过夜。真空中脱除过量的亚硫酸氯，向其中加入甲苯再在真空中脱去溶剂。

所生成的酰氯溶于CH₂Cl₂(50ml)，然后滴入到冷却的(冷浴)浓氨水(50ml)中。反应混和物在室温下搅拌40分钟。CH₂Cl₂相分离后，水溶液部份用CH₂Cl₂(×3)多次萃取。CH₂Cl₂层合并后干燥(MgSO₄)、过滤，真空中挥发去溶剂得粗的剩余物。硅胶色谱分离(洗脱剂：乙酸乙酯)得1.06g(产率95%)白色泡沫。用CH₂Cl₂/己烷对泡沫重结晶得白色固体。熔点：127.8-128.4℃。

$[\alpha]^{21}_D = -143.0^\circ$ (C=0.1; CHCl₃)。GC-MS(70eV) M = 306(0.3%)。

将纯净碱溶于醚，向其中滴入过量HCl醚溶液可制得盐酸盐。盐

用乙醚洗涤得白色固体。熔点：120℃ 烧结。

实施例 7

(R) - 5 - 氨甲酰基 - 3 - (N - 环戊基 - N - 正丙基氨基) - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(a) (R) - 3 - (N - 环戊基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

室温下向 (R) - 3 - 氨基 - 5 - 甲氧基 - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃 (2.5g, 12mmol)、环戊酮 (3.3g, 36mmol) 和乙酸 (0.7g, 12mmol) 在甲醇 (25ml) 的溶液中分批加入 NaCNBH₃ (2.5g, 40mmol)。所得溶液在室温下搅拌过夜，定量地生成了标题化合物。GC/MS (70eV) M = 265 (30%)。

(b) (R) - 3 - (N - 环戊基 - N - 正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

向 (R) - 3 - (N - 环戊基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃在甲醇 (25ml) 的溶液中加入丙醛 (2g, 36mmol) 和 NaCNBH₃ (2g, 40mmol)，所得溶液搅拌过夜得所需化合物，GC 表明其产率为 97%。真空中脱去溶剂，经萃取处理得 3.7g 无色油状标题化合物。

GC/MS (70eV) M = 307 (40%)。

(c) (R) - 3 - (N - 环戊基 - N - 正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N - 环戊基 - N - 正丙基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2H - 1 - 苯并吡喃盐酸盐通过向碱的醚溶液中加入过量的 HCl 醚溶液而制得。真空中挥发去溶剂，剩余物溶于 48% HBr 水溶液 (50ml)。溶液在 120℃ 搅拌 1.5 小时。小心地向溶液中

加入浓氨水以中和之。萃取处理得一棕色油，经硅胶柱过滤（乙酸乙酯为洗脱剂）。分离出浅黄色油状标题化合物（3.7g）。

GC/MS (70eV) $M = 293$ (40%)。

(d) (R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-三氟甲基硫酰氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-羧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃溶于乙醚(100ml)。向其中加入三乙胺(3g, 30mmol)，混和液冷却到 -20°C 。向其中滴入三氟甲基磺酸酐(4.2g, 15mmol)在乙醚(20ml)中的溶液。搅拌30分钟后，生成的深棕色混和物倾入水。分离出有机层。闪色谱分离（乙酸乙酯为洗脱剂）得3.7g 黄色油状标题化合物，产率69%。GC/MS (70eV) $M = 425$ (10%)。

(e) (R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯

(R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-三氟甲基硫酰氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃(3.7g, 8.7 mmol)、DMF(50ml)、三乙胺(2.5g, 25mmol)、甲醇(4g, 130 mmol)、醋酸钯(II)(100mg, 0.45mmol)和1,3-二(二苯基膦)丙烷(200mg, 0.48mmol)置于圆底烧瓶中。在一氧化碳气氛下，溶液于 75°C 搅拌4小时。真空中脱去溶剂后，粗产品进行闪色谱分离，得到2.5g(产率86%)无色油状标题化合物。GC/MS (70eV) $M = 335$ (20%)。

(f) (R)-5-氨甲酰基-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环戊基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯(1.4g, 4 mmol)水解(6 M HCl, 回流 2 小时)后真空中脱去溶剂。生成的粗品酸用SOCl₂(室温下 5 分钟)以形成酰氯。真空中除去过量SOCl₂后, 酰氯加入到浓氨水中生成酰氨。粗产品用闪色谱分离和纯化。向纯净碱的醚溶液中加入过量HCl 醚溶液可制得盐酸盐, 从而得到白色结晶状的标题中的化合物。MP: 85°C 分解。

$[\alpha]^{20}_D(\text{碱}) = -91^\circ$ (C=0.2; CH₂Cl₂)。GC-MS (70eV) M = 320 (25%)。

实施例 8

(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环己基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-3-(N-环己基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

室温下向(R)-3-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃(0.45g, 2.2mmol)、环己酮(0.7g, 7.2mmol)和HOAc(0.14g, 2.3mmol)在甲醇(25ml)中的溶液里分批加入NaCNBH₃(0.5g, 8 mmol)。溶液在室温下搅拌过夜, 定量地生成标题中的化合物。

GC/MS (70eV) M = 279 (30%)。

(b) (R)-3-(N-环己基-N-正丙基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

向(R)-3-(N-环己基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃的甲醇(25ml)溶液中加入丙醛(1.3g, 23mmol)和NaCNBH₃(0.15g, 2.3mmol)。所得溶液搅拌过夜, 生成

所需化合物。GC 表明其产率为97%。真空中脱去溶剂，萃取处理剩余物，得0.7g 无色油状标题化合物。

GC/MS (70eV) M = 321 (40%)。

(c) (R) - (N-环己基-N-正丙基氨基) - 8-氟-5-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环己基-N-正丙基氨基) - 8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃盐酸盐通过向碱的醚溶液中加入过量HCl 醚溶液而制得。真空中脱去溶剂，剩余物溶于48% HBr 水溶液 (20ml)。所得溶液在120℃搅拌1.5 小时。小心地向溶液中加入浓氨水以中和之。萃取处理得棕色油，经硅胶柱过滤 (乙酸乙酯为洗脱剂)。分离出浅黄色油状标题化合物 (0.6g)。

GC/MS (70eV) M = 307 (40%)。

(d) (R) - 3 - (N-环己基-N-正丙基氨基) - 8-氟-5-三氟甲基硫酸氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环己基-N-正丙基氨基) - 8-氟-5-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃溶于乙醚 (30ml)，向其中加入三乙胺 (0.8g, 8 mmol)。混和液冷却至-20℃，向其中滴入 (5 分钟) 三氟甲基磺酸酐 (0.8g, 2.8mmol) 在乙醚中的溶液 (10ml)。搅拌 30 分钟后，生成深棕色油状物倾入水中。有机层分离出。闪色谱分离 (EtOAc/己烷 1 + 1 为洗脱剂) 得0.8g 黄色油状标题化合物。

(e) (R) - 3 - (N-环己基-N-正丙基氨基) - 8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯

(R) - 3 - (N-环己基-N-正丙基氨基) - 8-氟-5-三氟甲基硫酸氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃 (0.8g, 1.8mmol) (4)，DMF (30ml)，三乙胺 (0.5g, 5 mmol)，甲醇 (0.8g, 13

mmol), 醋酸钨(II)(30mg, 0.14mmol)和1,3-二(二苯基膦基)丙烷(60mg, 0.14mmol)置于一圆底烧瓶。在一氧化碳气氛下, 溶液搅拌4小时。真空中挥发去溶剂后, 粗产品进行闪色谱分离, 得0.6g(产率76%)无色油状标题化合物。GC/MS(70eV)M=349(30%)。

(f) (R)-5-氨甲酰基-3-(N-环己基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(R)-3-(N-环己基-N-正丙基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-5-羧酸甲酯(5)(0.6g, 1.7mmol)进行碱性水解(2% KOH 的乙醇溶液, 回流2小时)。真空中脱除溶剂, 生成的粗品酸用SOCl₂处理(室温下5分钟)以形成酰氯。真空中脱除过量SOCl₂后, 将酰氯加入到浓氨水中, 生成酰氨。粗产品用闪色谱分离和纯化。向纯碱的醚溶液中加入过量HCl 醚溶液可制得盐酸盐, 获得标题化合物(86mg, 产率14%), 为白色结晶。熔点: 75°C分解。[α]²⁰_D = -73° (C=0.2, CH₂Cl₂)。GC-MS(70eV)M=334(35%)。

实施例 9

(R)-5-氨甲酰基-3-(N-环戊基-N-环丁基氨基)-8-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

(a) (R)-3-(N-环戊基氨基)-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃

室温下向(R)-3-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃(0.7g, 3.4mmol)、环戊酮(0.7g, 8.3mmol)和HOAc(0.2g, 3.5mmol)在甲醇(25ml)中的溶液里, 分批加入NaCNBH₃(0.7g, 10mmol)。所得溶液室温下搅拌过夜。甲醇挥发掉。剩余物溶于EtOAc, 并用水洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥, 挥发去溶

剂, 得0.9g (产率100%) 无色油状的标题化合物。GC 表明其纯度为99.6。GC/MS (70eV) M = 265 (30%)。

(b) (R) - 3 - (N-环戊基-N-环丁基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃

室温下向(R) - 3 - (N-环戊基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃 (0.9g, 3.4mmol)、HOAc (0.22g, 3.6mmol) 和环丁酮 (2g, 30mmol) 在甲醇中的溶液里, 分批加入NaCNBH₃ (1g, 16mmol)。搅拌4天后GC 显示其中37%为产物。pH 调至5 (HOAc), 再加入环丁酮 (1g, 15mmol)。再搅拌6天后, GC 表明转化率为64%。挥发去溶剂, 剩余物萃取处理。闪色谱分离 (EtOAc/P-醚, 1 + 1)。得0.53g (产率53%) 无色油状标题化合物。GC/MS (70eV) M = 319 (3%)。

(c) (R) - 3 - (N-环戊基-N-环丁基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环戊基-N-环丁基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 甲氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃 (0.53g, 1.6mmol) 溶于47% HBr (15ml), 于120℃搅拌1.5 小时。加冰以冷却溶液, 并加入14M 氨水碱化之。萃取处理得0.5g 浅棕色油状标题化合物。IR 谱中于3654cm⁻¹ 处含一典型OH 带。

(d) (R) - 3 - (N-环戊基-N-环丁基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 三氟甲基硫酰氧基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N-环戊基-N-环丁基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 羟基 - 3, 4-二氢 - 2H-1 - 苯并吡喃溶于乙醚、二氯甲烷 (90+10, 20ml) 溶液, 向其中加入三乙胺 (0.7g, 7 mmol)。混和物冷却至-20℃。

向上述溶液中滴入 (5 min) 三氟甲基磺酸酐 (0.85g, 3 mmol) 在乙醚 (10ml) 中的溶液。搅拌 30 分钟后, 所得深棕色混和物倾入水。溶剂挥发掉。剩余物溶于己烷, 并用活性炭处理。用硅藻土过滤, 挥发去溶剂, 得 0.67g 无色油状标题化合物。GC/MS (70eV) M = 437 (1 %)。

(e) (R) - 3 - (N - 环戊基 - N - 环丁基氨基) - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 羧酸甲酯

(R) - 3 - (N - 环戊基 - N - 环丁基氨基) - 8 - 氟 - 5 - 三氟甲基硫酰氧基 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃 (0.67g, 1.5 mmol) (4), DMF (20ml), 三乙胺 (0.6g, 6 mmol), 甲醇 (0.8g, 12.7mmol), 醋酸钨 (II) (22mg, 0.1mmol) 和 1, 3 - 二 (二苯基膦基) 丙烷 (44mg, 0.1mmol) 置于一圆底烧瓶。一氧化碳气氛下, 溶液于 75℃ 搅拌 4 小时。真空中脱除溶剂, 剩余物溶于乙醚, 并用活性炭处理。挥发去溶剂得 380mg 无色油状标题化合物。

GC/MS (70eV) M = 347 (3 %)。

(f) (R) - 5 - 氨甲酰基 - 3 - (N - 环戊基 - N - 环丁基氨基) - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃

(R) - 3 - (N - 环戊基 - N - 环丁基氨基) - 8 - 氟 - 3, 4 - 二氢 - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 羧酸甲酯 (1.4g, 4 mmol) 水解 (6 M HCl, 回流 2 小时), 真空中脱除溶剂。室温下空气中干燥过夜后, 所得粗品氨基酸盐酸复合物用 SOCl_2 (室温下 5 分钟) 处理以形成酰氯。真空中脱除过量 SOCl_2 后, 将其溶于 CH_2Cl_2 , 再加入浓氨水中以形成酰氨。粗产品用闪色谱分离和纯化, 得 220mg 无色油。此物在储藏过程中结晶。在己烷和乙醚混和物中重结晶, 得白色结晶状标题化合物。

产量：110mg。熔点：138-140℃。

$[\alpha]^{20}_D = -146^\circ$ (C=0.2, CH₂Cl₂)。

药理

人抑郁症的药理学治疗

证据表明，抑郁症患者神经中枢（CNS）的神经传递可能失常。这些失常与神经递质去甲肾上腺素和5-羟色胺（5-HT）有关。治疗抑郁症的最常用药物被认为是通过提高这两种生理激动剂之一或全部的神经传递而起作用。已有数据表明，提高5-HT神经传递将初步改善抑郁情绪和焦虑，而提高去甲肾上腺素神经传递则改善抑郁患者表现出的迟滞症状。近年来，人们已作出很多努力，以求发展对提高CNS中5-HT神经传递具备高度选择性的新药。

现今治疗抑郁症一般使用的药物的主要作用机理是通过阻断CNS神经末梢释放的内源性神经递质（NA和/或5-HT）的重新摄取，从而提高突触间隙中这些神经递质的浓度，以恢复足够的神经传递。

一种本质上不同的促进中枢5-HT神经元的神经传递的方法是直接使用5-HT受体拮抗剂。为将副作用减小到最低程度，要求对这类受体最好具有高度选择性。

即使在某一特定受体亚型如5-HT_{1A}内部，受体活性分布型也是不可预测的，因而可能导致不同的药理分布型。比如，两种看起来化学结构密切相关的化合物可能对5-HT_{1A}自身受体为激动剂，但是对5-HT_{1A}突触后受体而言，其中之一可为激动剂。而另一种则为拮抗剂。按照定义，同时对突触前受体和突触后受体起拮抗作用的化合物是拮抗剂。这些化合物中的任一种可能都有不同的药理分布型，适用于治疗不同疾病。各试验化合物的不同受体活性分布型以及相应的药理分布型可通过分析下述数据得出。

(i) 5-HT_{1A} 受体结合测定

为确定对 5-HT_{1A} 受体的亲和力, 使用了下述使用鼠脑的测定方法, 测定的K_i 值见表 1。

组织制备:

解剖Sprague-Dawley 鼠, 取其大脑皮层和海马, 置于pH 7.5, 含4.0mM CaCl₂ 和5.7mM 抗坏血酸的冰冷的50mM Tris-HCl 缓冲液(“缓冲液A”)中, 用Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Staufen, FRG) 使之匀化 10 秒钟。以17,000rpm 的转速 (39,800 ×g 于一台Beckman 离心机, 带一冷却的JA-17 转子 (Beckman, Palo Alto, CA, USA)) 离心12.5 分钟后, 再令这些小片悬浮在缓冲液A中, 重复匀化和离心操作。将每一小片再悬浮在 5 ml 冰冷的 0.32M 蔗糖溶液中匀化 5 秒钟。已匀化的样品在-70℃下冰冻。使用时, 用缓冲液A将其稀释至 8 mg 组织/ml 并再匀化 10 秒钟。均匀组织在37℃保温 10 分钟后, 向其中加入10 μm 优降宁, 再保温 10 分钟。

结合测定按Peroutka, J. Neurochem. 47, 529-540, (1986) 所述的方法进行, 其复印件附后, 作为证明文件 2。此试验方法主要是测定了某一给定竞争分子对 ³H-8-OH-DPAT 与 5-HT_{1A} 受体结合的抑制能力。混和培养液 (2 ml) 中含有 ³H-8-OH-DPAT (0.25 至 8 nM)、所需浓度的试验 (竞争) 化合物和存在于50mM Tris-HCl 缓冲液中 5 mg/ml 的均匀组织。缓冲液pH 值为7.5, 含 4.0mM CaCl₂ 和5.7mM 抗坏血酸。分析了六种不同浓度的 ³H-8-OH-DPAT。向其中加入均匀组织然后在37℃下保温 10 分钟, 即开始结合实验。保温混和物用Whatman GF/B 玻璃漏斗过滤, 使用一只 Brandel Cell Harvester (Gaithersburg, MD, USA)。漏斗用 5 ml

冰冷的pH 7.5 的50mM Tris-HCl 缓冲液洗涤两次，并在一台 Beckman LS 3801 闪烁计数器内用 5 ml Ultima Gold™ (Packard) 计数。通过向反应混和物中加入10 μ M 5-HT 测量非特异性结合。结合数据进行计算机非线性最小二乘分析处理 (Munson 和 Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239 (1980))。

提供出的数据是 K_i 值 (nM)，它从 IC_{50} 值计算而来，并根据配体浓度及其亲和常数 K_D 作了修正。所谓 IC_{50} 值，是足够结合并阻断一半受体分子的竞争性/抑制性分子的浓度。给定试验化合物的每一 K_i 值均通过 10 种不同浓度条件下进行相同的结合测定获得。

表 1

实施例	K_i 值 (nM)
1	1.76
2	5.45
3	1.07
4	<0.3
5	1.17
6	1.75
7	1.5
8	2.53
9	1.52

表 1 表明：要求保护的示范化合物对 5-HT_{1A}-受体具有高结合亲和力。

(ii) 5-HT 合成的阻断

5-羟色胺 (5-HT, 血清素) 和多巴胺/去甲肾上腺素 (DA/NA) 的合成率是通过用 m-羟基苯甲基联氨·2 HCl (100mg/kg

i. p.) 抑制了芳香 L - 氨基酸脱羧酶后, 在 30 分钟内分别测定 5 - 羟基色氨酸 (5 - HTP) 和 (DOPA) 3, 4 - 二羟基苯基丙氨酸的累积量、(5 - HTP) 的量而得到。m - 羟基苯甲基联氨 · 2 HCl 购自 Sigma。在加入 m - 羟基苯甲基联氨 · 2 HCl 30 分钟之前给药, 药即试验物质。受检的脑区迅速解剖, 在干冰上冰冻, 保存于 - 78℃ 直至用于试验。

DOPA, 5 - HTP 及其代谢物用高氯酸从脑组织中分离出, 包含内标物 (异丙基肾上腺素)。脑组织匀浆的上清液注射到包括一个前置柱和一个分析柱的液相色谱系统。儿茶酚胺和吲哚胺用库仑氧化法分析之。

突触前 5 - HT_{1A} 受体拮抗剂

阻断 8 - OH - DPAT 引起的 5 - HT 合成率降低的最小有效剂量 (MED) (大鼠皮下 (SC) / 口服 (PO) 给药)。

表 2

实施例	SC / PO (mg / kg)
1	3 / -
2	3 / -
3	1 / 3
4	1 / 10
5	1 / 10
6	1 / 10
7	3 / -
8	-
9	1 / 10

表 2 表明了为获得显著效果所需的皮下给药和口服给药时的最小有效剂量的相互关系。其比值说明例举的要求专利保护的化合物在口服后对突触前 5-HT_{1A} 受体仍为有效的拮抗剂。

(iii) 阻断 8-OH-DPAT 致体温变化 (拮抗剂)

每次试验使用 30 只鼠, 重约 250g, 共 6 笼, 每笼 5 只。让鼠自由饮水和进食。实验开始之前, 对它们编号, 让其保持不受干扰至少 1 小时。用化合物给药之前, 用一台 YSI 2100 远距离温度计测量每只鼠的体温。温度计探头插入直肠 10 厘米深后, 保持 30 秒钟。然后皮下或口服给药。每次实验中均测试了载体和 4 剂药。每笼中的一只鼠接受一种试验。试验顺序轮流, 因为对笼子的惊扰增加了鼠的活动从而提高了它们的体温。进药 30 分钟后, 再测一遍各鼠的体温。给药 60、90 和 120 分钟后重复上述步骤。获得的体温数据进行方差分析。有显著的时间相互作用的一组看作是药效的表现。为获得最小有效剂量, 在各个时间点上, 各药物处理组的平均体温与载体处理组的相比, 使用 Dunnett 的 *t*-试验方法, 其中显著水平 $p < 0.02$ 。通过计算口服或皮下给药的最小有效剂量的比值, 可获知生物利用率的情况。

突触后 5-HT_{1A} 受体拮抗剂

阻断 8-OH-DPAT 致体温降低的最低有效剂量 (鼠皮下 (SC) / 口服 (PO) 给药)。

表 3

实施例	SC / PO (mg / kg)
1	3 / 1
2	1 / 10
3	0,01 / 1
4	0,03 / 1
5	—
6	0,03 / 1
7	0,1 / 1
8	—
9	—

表 3 表明了为获得显著效果所需的皮下给药和口服给药时的最小有效剂量的相互关系。其比值说明例举的要求专利保护的化合物在口服后对突触后 5-HT_{1A} 受体仍为有效的拮抗剂。

从上述各表得出的结论表明：要求专利保护的化合物是 5-HT_{1A} 受体拮抗剂，因为它们对 5-HT_{1A} 受体具有亲和力，并对突触前和突触后 5-HT_{1A} 受体起拮抗作用。而且，皮下和口服给药获得了所期望的结果，表现出很好的生物利用率。