

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D307/87

A61K 31/34

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97182501.7

[43] 公开日 2001 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1286688A

[22] 申请日 1996.11.10 [21] 申请号 97182501.7

[86] 国际申请 PCT/DK97/00511 1996.11.10

[87] 国际公布 WO98/19511 英 1998.5.14

[85] 进入国家阶段日期 2000.7.7

[71] 申请人 H. 隆德贝克有限公司

地址 丹麦哥本哈根

[72] 发明人 H·彼得森 K·P·波格索

M·贝克索默

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

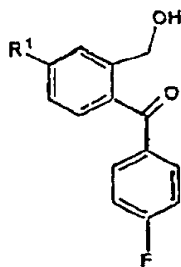
代理人 马崇德 谭明胜

权利要求书 5 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 西酞普兰的制备方法

[57] 摘要

一种制备西酞普兰的方法,包括对式(IV)化合物的氧基进行还原反应,其中 R¹是 CN, C₁₋₆ 烷氧羰基或 C₁₋₆ 烷基氨基羰基,产生的羟基化合物闭环后得到相应的 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃,然后,如果 R¹是氰基,可以直接将其用于下步反应;如果 R¹是 C₁₋₆ 烷氧羰基或 C₁₋₆ 烷基氨基羰基,则该化合物被转化成 R¹是氰基的对应的化合物,最后,所得 5-氰基化合物与 3-二甲基-氨基丙基卤化物在碱性条件下进行烷基化反应,得到西酞普兰。



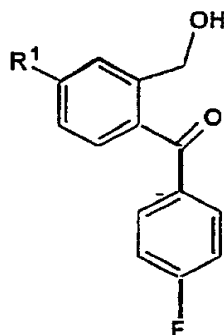
(IV)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种制备西酞普兰的方法，包括以下步骤：

a) 还原式 IV 化合物，

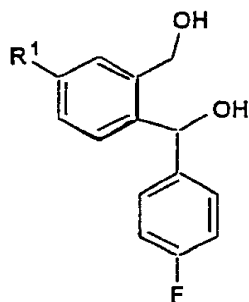


5

式 IV

其中 R¹ 是 CN, C₁₋₆ 烷氧羰基或 C₁₋₆ 烷基氨基羰基，

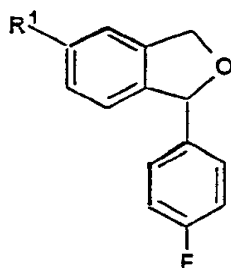
b) 将所得式 V 化合物进行闭环反应，



10

式 V

其中 R¹ 定义如上，由此得到式 VI 化合物，

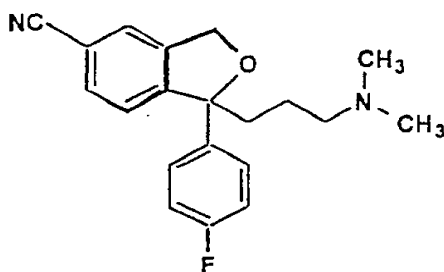


式 VI

其中 R¹ 定义如上,

- 5 c) 然后, 如果 R¹ 是氰基, 则在下一步骤直接使用式 VI 化合物;
如果 R¹ 是 C₁₋₆ 烷氧羰基或 C₁₋₆ 烷基氨基羰基, 则将式 VI 化合物转化为
其中 R¹ 是氰基的相应化合物; 及
- d) 在碱性条件下用 3-二甲氨基丙基卤化物烷基化所得式 VI 5
- 氰基化合物 (R¹ = CN), 由此得到西酞普兰,

10



式 I

将其分离成碱或其可药用盐形式。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R¹ 是 CN。
- 15 3. 权利要求 1 的方法, 其中 R¹ 是 C₁₋₆ 烷氧羰基。
4. 权利要求 1 的方法, 其中 R¹ 是 C₁₋₆ 烷基氨基羰基。
5. 权利要求 3 或 4 的方法, 其中 C₁₋₆ 烷基是乙基, 丙基或丁基,
优选乙基, 2-丙基或叔丁基, 最优选叔丁基。
6. 权利要求 1-5 之一的方法, 其中式 IV 化合物的还原反应是
20 采用 NaBH₄, 在醇如乙醇或甲醇中, 在碱性条件下进行的。
7. 权利要求 1-6 之一的方法, 其中式 V 化合物的闭环反应采

用的是酸性闭环反应，例如，用无机酸如硫酸或磷酸，或有机酸如甲磺酸，对甲苯磺酸或三氟乙酸。

8. 权利要求 1-6 之一的方法，其中式 V 化合物的闭环反应采用的是通过不稳定酯的碱性闭环反应，优选同时进行酯化反应并加入碱。

9. 权利要求 8 的方法，其中不稳定酯是甲磺酰，对甲苯磺酰，10-樟脑磺酰，三氟乙酰或三氟甲磺酰酯，而碱是三乙胺，二甲基苯胺或吡啶。

10. 权利要求 3 的方法，其中 C_{1-6} 烷氧羰基向氰基的转化是经过相应的酰胺进行的。

11. 权利要求 10 的方法，其中 C_{1-6} 烷氧羰基到酰胺的反应是先用水解，然后将其转变成酰氯并通过与氨或烷基胺，优选叔丁胺反应，酰胺化。

12. 权利要求 11 的方法，其中水解反应是用适当的酸如 HBr, HCl, HBr/乙酸进行。

13. 权利要求 11 的方法，其中水解反应是用适当的碱，优选 K_2CO_3 , NaOH 或 KOH 进行。

14. 权利要求 8 的方法，其中 C_{1-6} 烷氧羰基到酰胺的反应是通过该酯与氨或烷基胺在加压和加热条件下进行的。

15. 权利要求 4 或 9-14 之一的方法，其中酰胺通过与脱水剂，优选亚硫酸氯和五氯化磷反应被转化成氰基。

16. 权利要求 1-15 之一的方法，其中用在步骤 d) 的烷基化剂 3-二甲氨基丙基卤化物是氯化物，溴化物或碘化物，优选氯化物。

17. 权利要求 1-16 之一的方法，其中步骤 d) 的烷基化反应在醚，优选 1,2-二甲氧基乙烷，THF，二甘醇二甲醚或乙醚中进行。

18. 权利要求 1-17 之一的方法，其中步骤 d) 的烷基化反应在碱，优选二异丙基氨基锂存在下进行。

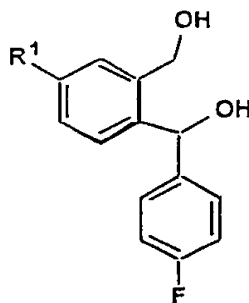
19. 权利要求 1-18 之一的方法，其中起始原料式 IV 是通过相应的 1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮化合物与 Grignard 试剂 4-卤-氟苯基，优选 4-氟苯基镁卤化物，最优选溴化镁反应制成的。

20. 权利要求 1 的方法，其中 R^1 是氰基，起始原料式 IV 是通过相应的 1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮化合物与 4-氟苯基镁卤化物反应

制成的，还原反应 a) 用 NaBH_4 在醇中进行，闭环反应 b) 用无机酸实施，及烷基化反应 d) 采用二甲氨基丙基氯化物在醚中在二异丙基氨基锂存在下进行。

21. 式 V 化合物，

5

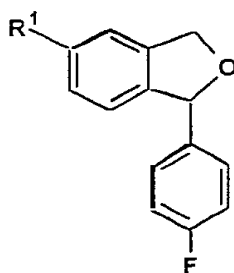


式 V

其中 R^1 是 CN, C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基氨基羰基。

22. 式 VI 化合物，

10

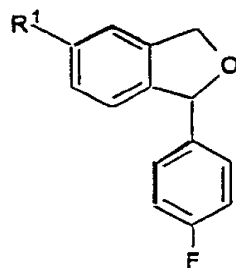


式 VI

其中 R^1 是 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基氨基羰基。

23. 一种抗抑郁药物组合物，其中含有用权利要求 1-20 之一方法制备的西酞普兰。

24. 一种制备西酞普兰的方法，包括烷基化式 VI 化合物，



式 VI

其中 R¹ 是，与 3-二甲氧基丙基卤化物在碱性条件下反应，该反应在醚，
 5 优选 1,2-二甲氧基乙烷，THF，二甘醇二甲醚或乙醚中，在二异丙基氨基锂存在下进行。

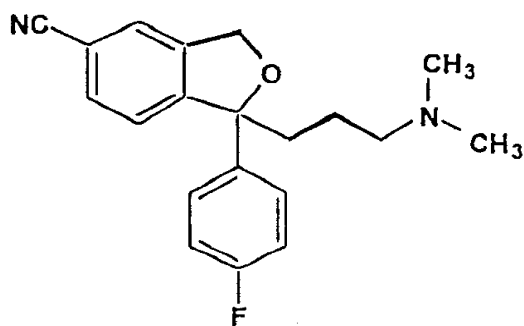
说明书

西酞普兰的制备方法

本发明涉及已知的抗抑郁药西酞普兰，即 1-[3-(二甲氨基)丙基]-1-(4-氰苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈的制备方法。

发明背景

西酞普兰是在市场上已销售多年的已知的抗抑郁药，其具有以下结构：



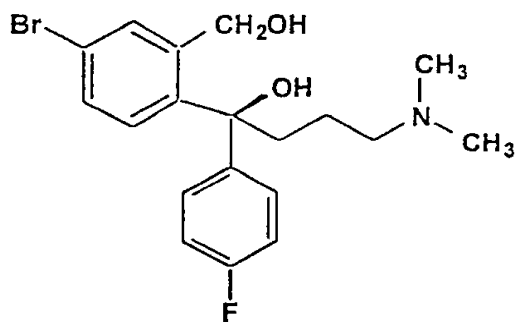
式 I

它是选择性、中心活性 5-羟色胺 (5-羟基色胺; 5-HT) 再摄取抑制剂，因此具有抗抑郁活性。该化合物的抗抑郁活性已经在几种出版物上报道，例如 J. Hyttel, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 6: 277-295 (1982) 和 A. Gravem, Acta Psychiatr. Scand., 75: 478-486 (1987)。在 EP-A-474580 中还进一步公开了该化合物在治疗痴呆和脑血管疾病中所显示的效果。

西酞普兰首次公开在 DE 2,657,271 (相应于 US 4,136,193) 中。该专利公开描述了一种制备西酞普兰的方法，并且概述了可以用于制备西酞普兰的其它方法。

根据所述方法，相应的 1-(4-氰苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈与 3-(N,N-二甲氨基)丙基-氯化物在作为缩合剂的甲基亚磺酰基甲基化物存在下反应。起始原料从相应的 5-溴衍生物通过与氰化亚铜反应制备。

根据其中仅一般性概述的方法，西酞普兰可以通过下式化合物

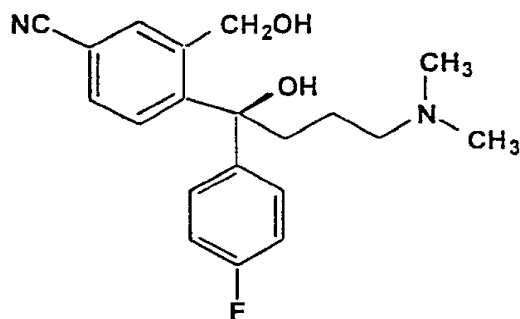


式 II

在脱水剂存在下经过闭环，然后进行 5-溴基团与氰化亚铜的交换获得。
 5 起始原料式 II 从 5-溴-1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮通过两个连续 Grignard 反应，即分别与 4-氟苯基氯化镁和 N,N-二甲氨基丙基氯化镁反应得到。

在美国专利 US 4,650,884 中描述了新的令人惊奇的制备西酞普兰的方法和中间体，根据该专利，下式中间体

10



式 III

通过用强硫酸脱水进行闭环反应获得西酞普兰。中间体式 III 从 5-氰基-1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮通过两个连续 Grignard 反应，即分
 15 别与 4-氟苯基氯化镁和 N,N-二甲氨基丙基氯化镁反应得到。

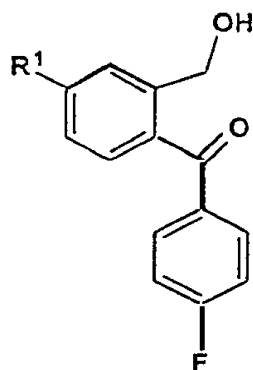
最后，在 US 专利 4,943,590 中描述了制备西酞普兰单一对映体的方法，由此可见，式 III 中间体的闭环可以经过不稳定酯与碱的反应进行。

到目前为止，我们已经惊喜地发现，西酞普兰可以用方便的起始原
 20 料通过新的良好及安全的方法生产。

发明概述

因此，本发明涉及制备西酞普兰的新方法，包括以下步骤：

a) 还原式 IV 化合物，

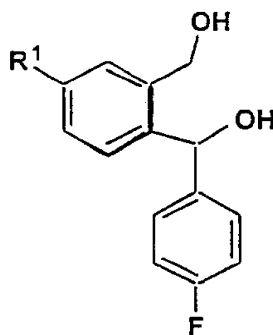


5

式 IV

其中 R¹ 是 CN, C₁₋₆ 烷氧羰基或 C₁₋₆ 烷基氨基羰基，

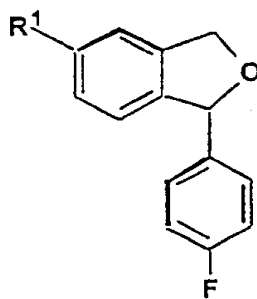
b) 将所得式 V 化合物进行闭环反应，



10

式 V

其中 R¹ 定义如上，由此得到式 VI 化合物，



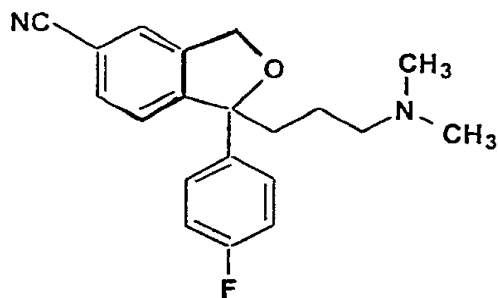
式 VI

其中 R^1 定义如上,

- 5 c) 然后, 如果 R^1 是氰基, 则在下一步骤直接使用式 VI 化合物;
如果 R^1 是 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6} 烷基氨基羰基, 则将式 VI 化合物转化为
其中 R^1 是氰基的相应化合物; 及

- d) 在碱性条件下用 3-二甲氨基丙基卤化物烷基化所得式 VI 5
- 氰基化合物 ($R^1 = CN$), 由此得到西酞普兰,

10



式 I

将其分离成碱或其可药用盐形式。

另一方面, 本发明提供新中间体式 V。

- 15 本发明再一方面涉及制备西酞普兰的其中 R^1 是 C_{1-6} 烷氧羰基或 C_{1-6}
烷基氨基羰基的新中间体式 VI。

另一方面, 本发明涉及含有用本发明方法生产的西酞普兰的抗抑郁
药物组合物。

- 20 整个说明书和权利要求书中, C_{1-6} 烷基指具有 1-6 个碳原子的支
链或非支链烷基, 包括如甲基, 乙基, 1-丙基, 2-丙基, 1-丁基, 2

- 丁基, 2- 甲基- 2- 丙基, 2, 2- 二甲基- 1- 乙基和 2- 甲基- 1- 丙基。

所用 3- 二甲氨基丙基卤化物可以是氯化物, 溴化物或碘化物, 优选氯化物。

5 式 IV 化合物的还原反应可以用任何常规还原剂, 优选 NaBH_4 , 在醇如乙醇或甲醇中, 在碱性条件下或用锌的乙酸水溶液进行。

式 V 化合物的闭环反应可以通过酸或者经过不稳定酯与碱反应进行。酸性闭环反应通过无机酸如硫酸或磷酸, 或有机酸如甲基磺酸, 对- 甲苯磺酸或三氟乙酸进行。碱性闭环反应可以通过不稳定酯如甲磺酰, 对- 甲苯磺酰, 10- 樟脑磺酰, 三氟乙酰或三氟甲磺酰酯与碱如三乙胺, 二甲基苯胺, 吡啶等反应进行。该反应在惰性溶剂中, 优选冷却, 特别是在约 0°C 进行, 并且优选一釜法, 即酯化和添加碱同时进行。

当 R^1 是烷基氨基羰基时, 向氰基的转化可以通过常规的腈合成反应进行。因此, 优选通过与脱水剂, 最优选亚硫酸氯或五氯化磷反应, 将其中 R^1 是烷基氨基羰基的式 V 的酰胺转化为氰基化合物, 即西酞普兰。

当 R^1 是烷氧羰基时, 向氰基的转化反应优选通过相应的酰胺进行, 然后以其中 R^1 是烷基氨基羰基的式 VI 化合物的相同方法将酰胺转化为氰基。

烷氧羰基至酰胺的反应如下进行: 用酸或碱水解, 随后转化为酰氯, 并且通过与氨或烷基胺, 优选叔丁基胺反应进行酰胺化反应。酸水解可以通过使用任何适当的酸, 如 HBr , HCl , $\text{HBr}/\text{乙酸}$ 进行。碱性水解可以用适当的碱, 如 K_2CO_3 , NaOH , KOH 等进行。向酰胺的转化还可以通过该酯 (R^1 是烷氧羰基) 与氨或烷基胺在加压和加热条件下反应获得。然后, 如上述将所得酰胺转化成氰基。

25 或者, 将其中 R^1 是烷氧羰基的酯式 VI 化合物水解, 然后与氯磺酰基异氰酸酯反应以形成腈。

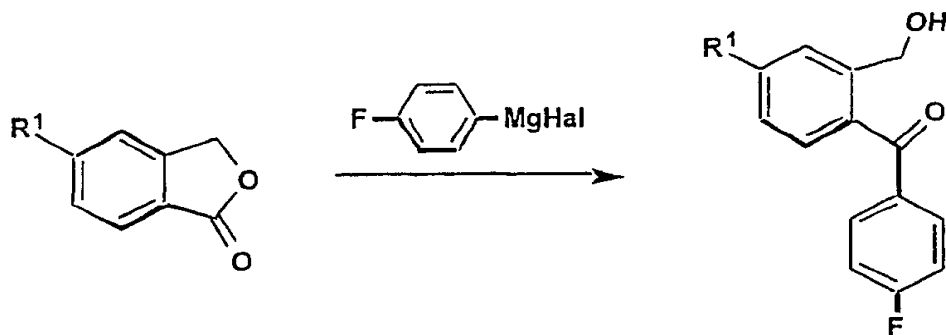
步骤 d) 的烷基化反应是通过将 3- 二甲氨基丙基卤化物加到式 VI 化合物 ($\text{R}^1 = \text{CN}$) 中, 在适当的溶剂中, 如醚, 优选 1, 2- 二甲氧基乙烷 (DME), THF, 二甘醇二甲醚或乙醚, 在碱, 优选二异丙基胺基锂 (LDA) 存在下进行的。

本发明方法可以在分离或不分离中间体的情况下进行。

其它反应条件、溶剂等是用于这种反应的常规条件, 而且本领域技

术人员容易确定。

起始原料式 IV 可以从相应的 1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮开始通过与在下列反应流程中作为镁卤化物的实例的 Grignard 试剂 4-卤-氟苯基反应制备,



式 VII

式 IV

其中 R¹ 如上定义。

当 R¹ 是氟基时, 式 VII 起始原料可以按 Tirouflet, J., Bull. Soc. Sci. Bretagne, 26: 35 (1959), 所述方法制备。

其它式 IV 起始原料可以通过 5-羧基 1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮与亚硫酸氯, 然后与 C₁₋₆ 链烷醇或 C₁₋₆ 烷基胺反应制成。5-羧基 1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮是商品, 也可以用已知方法制成 (Tirouflet, J., Bull. Soc. Sci. Bretagne, 26: 35 (1959))。

在本发明优选实例中 R¹ 是氟基。

在本发明另一实例中 R¹ 是 C₁₋₆ 烷氧羰基, 其中的 C₁₋₆ 烷基优选乙基, 丙基或丁基, 更优选乙基, 2-丙基或叔丁基。

在本发明还一个实例中 R¹ 是 C₁₋₆ 烷基氨基羰基, 其中的 C₁₋₆ 烷基优选乙基, 丙基或丁基, 更优选乙基, 2-丙基或叔丁基, 最优选叔丁基。

通式 I 化合物可以游离碱或可药用酸加成盐形式使用。作为酸加成盐, 可以使用与有机酸或无机酸形成的盐。有机酸的实例包括马来酸, 富马酸, 苯甲酸, 抗坏血酸, 琥珀酸, 草酸, 双亚甲基水杨酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 乙酸, 丙酸, 酒石酸, 水杨酸, 柠檬酸, 葡萄糖酸, 乳酸, 苹果酸, 扁桃酸, 肉桂酸, 柠康酸, 天冬氨酸, 硬脂酸, 棕榈酸, 衣康酸, 乙醇酸, 对氨基苯甲酸, 谷氨酸, 苯磺酸和茶碱乙酸, 以及 8-卤代茶

碱如 8- 溴茶碱。无机酸的实例有盐酸，氢溴酸，硫酸，氨基磺酸，磷酸和硝酸。

5 化合物的酸加成盐可以用本领域已知方法制备。碱既可以与化学计量的酸在水可混溶的溶剂如丙酮或乙醇中反应，然后通过浓缩和冷却分离出盐，也可以与过量的酸在水不可混溶的溶剂如乙醚，乙酸乙酯或二氯甲烷中反应，同时分离出盐。

本发明药物组合物可以任何适当的方式和任何适当的形式给药，例如，可以片剂，胶囊剂，粉剂或糖浆形式进行口服给药，也可以常规无菌溶液形式通过注射进行非肠道给药。

10 本发明药物制剂可以用本领域常规方法制备，例如，将活性成分与普通助剂和/或稀释剂混合，然后在常规压片机中压制成片剂。助剂或稀释剂的实例包括玉米淀粉，马铃薯淀粉，滑石粉，硬脂酸镁，明胶，乳糖，树胶等。其它助剂或调色剂，芳香剂，防腐剂等也可以使用，条件是这些添加剂与活性成分是配伍的。

15 注射溶液可以通过将活性成分和可能的添加剂溶解在一部分溶剂中，优选用无菌水将溶液调整到所需的体积。将溶液灭菌后装到适当的安瓿或小瓶中。任何常用于本领域的适当添加剂都可以使用，如张力调节剂，防腐剂，抗氧化剂等。

实施例

20 通过下列实施例进一步说明本发明。

实施例 1

(4- 氟基 - 2- 羟基甲基苯基)(4- 氟苯基) 甲醇

25 将从 4- 氟溴苯(605g, 3.45mol)和镁屑(107g, 4.4mol)的无水 THF (1200ml)制成的 4- 氟苯基溴化镁溶液滴加到 5- 氟基 1,3- 二氢苯并[c] 呋喃 - 2- 酮(500g, 3.14mol)的无水 THF (3000ml)悬浮液中。将温度保持在 5℃ 以下。添加完后将反应混合物在室温搅拌过夜。

30 将乙醇(4500ml)加到反应混合物中，再将 NaBH₄ (238g, 6.30mol) 50g 一批地加到混合物中，然后在室温搅拌过夜。抽真空除去约 2/3 溶剂，然后在反应混合物中加水(4000ml)。所得溶液用 EtOAc (2 × 500ml) 萃取。蒸发除去溶剂，得到粗标题化合物(780g)为油，其纯度足以用于下步反应。

经硅胶柱色谱纯化，用 EtOAc/正庚烷(1/1)洗脱，得到纯的样品。

将洗脱液蒸发后得到标题化合物，为晶体。

开始 DSC: 116.5℃。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 4.42 (1H, dd J=13 Hz, J=5 Hz), 4.53 (1H, dd J=13 Hz, J=5 Hz), 5.45 (1H, t J=5 Hz), 5.98 (1H, d J=3 Hz), 6.14 (1H, d J=3 Hz), 7.15 (2H, t J=10 Hz), 7.35 (2H, m), 7.74 (1H, d J=8.5 Hz), 7.77 (1H, d J=8.5 Hz), 7.83 (1H, s).

5 C₁₅H₁₂NFO₂ 元素分析

计算值: C, 70.02; H, 4.71; N, 5.45;

实测值: C, 70.01; H, 4.71; N, 5.51.

1 - (4 - 氟苯基) - 1,3 - 二氢异苯并呋喃 - 5 - 甲腈

10 将粗 (4 - 氟基 - 2 - 羟基甲基苯基) (4 - 氟苯基) 甲醇 (700g) 溶解于 H₃PO₄ (60%, 3000ml), 并将溶液在 80℃ 加热 3 小时。加入甲苯 (1000ml), 分离各相。水相用甲苯 (1000ml) 进一步萃取。合并甲苯相, 抽真空除去溶剂。剩下的晶体从 EtOH (99%) 重结晶, 得到 219g (29%) 标题化合物。

开始 DSC: 97℃。

15

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 5.15 (1H, d J=12.5 Hz), 5.32 (1H, d J=12.5 Hz), 6.27 (1H, s), 7.21 (2H, t J=10 Hz), 7.25 (1H, d J=8.5 Hz), 7.40 (2H, m), 7.71 (1H, d J=8.5 Hz), 7.90 (1H, s).

C₁₅H₁₀NFO 元素分析

计算值: C, 75.30; H, 4.22; N, 5.86;

实测值: C, 75.01; H, 4.22; N, 5.83.

20 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 1 - (4 - 氟苯基) - 1,3 - 二氢异苯并呋喃 - 5 - 甲腈

25 在 -50℃ 氮气中将 n-BuLi (1.6N 于己烷, 320ml) 加到溶解于 DME (150ml) 的二异丙胺 (55g, 0.5mol) 中。滴加溶解于 DME (500ml) 的 1 - (4 - 氟苯基) - 1,3 - 二氢异苯并呋喃 - 5 - 甲腈 (62g, 0.26mol), 同时保持温度在 -40℃ 以下。添加完后 (45 分钟) 将深红色溶液再搅拌 20 分钟。在 -50℃ 一次加入 3 - 二甲基丙基氯 (100g, 0.82mol)。除去冷却装置, 60 分钟后用 120 分钟将溶液升至 50℃。将反应混合物倒入冰水 (1

L), 然后用甲苯 (2 × 500ml) 萃取。有机相用 HCl (4N, 500ml) 萃取。所得酸溶液用 NaOH (10N) 碱化 (pH 10), 甲苯 (500ml) 萃取, 水 (3 × 200ml) 洗涤。甲苯相用无水 Na₂SO₄ (50g) 干燥, 活性炭处理, 抽真空除去溶剂, 得到标题化合物 (64 - 71g, 76 - 84%) 为油。

5

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1.20 (1H, m), 1.30 (1 H, m), 2.00 (6H, s), 2.10-2.20 (4H, m), 5.12 (1H, d, J=13.5 Hz), 5.20 (1H, d, J=13.5 Hz), 7.13 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.58 (2H, dt, J=1.2 Hz J=8.5 Hz), 7.70-7.78 (3H, m).

从丙酮结晶, 得到草酸盐。

开始 DSC: 156℃。

C₂₂H₂₃N₂FO₅ 元素分析

10 计算值: C, 63.75; H, 5.60; N, 6.76;

实测值: C, 61.60; H, 5.62; N, 6.63.

实施例 2

(4-乙氧羰基-2-羟基甲基苯基)(4-氟苯基)甲醇

15 将从 4-氟溴苯 (21g, 0.12mol) 和镁屑 (3.4g, 0.14mol) 的无水 THF (150ml) 制成的 4-氟苯基溴化镁溶液滴加到 5-乙氧羰基 1,3-二氢苯并[c]呋喃-2-酮 (20.6g, 0.1mol) 的无水 THF (150ml) 悬浮液中。将温度保持在 5℃ 以下。添加完后将反应混合物在室温搅拌过夜。

20 将乙醇 (300ml) 加到反应混合物中, 再将 NaBH₄ (7.6g, 0.2mol) 约 1g 一批地加到混合物中, 然后在室温搅拌 4 小时。抽真空除去溶剂, 在剩下的油中加入氯化铵 (300ml 饱和水溶液)。用 4N HCl 水溶液将所得溶液的 pH 调至 7.2, 然后用 EtOAc (2 × 100ml) 萃取。蒸发除去溶剂, 得到粗标题化合物 (30g) 为油, 其纯度足以用于下步反应。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1.3 (3H, t J=7 Hz), 4.3 (2H, d J=7Hz), 4.35-4.5 (2H, m), 4.55-4.65 (2H, m) 5.35 (1H, t J=3Hz) 5.95 (1H, d J=3 Hz), 6.05 (1H, d J=3 Hz), 7.13 (2H, t J=10Hz), 7.33 (2H, m), 7.64 (1H, d J=8.5 Hz),), 7.90 (1H, d J=8.5 Hz), 8.10 (1H, s).

25 1-(4-氟苯基)-1,3-二氢异苯并呋喃-5-羧酸乙酯

将粗 (4-乙氧羰基-2-羟基甲基苯基)(4-氟苯基)甲醇 (30g) 溶解于 H₃PO₄ (60%, 250ml), 并将溶液在 80℃ 加热 1.5 小时。加水 (300ml)

和 EtOAc (100ml), 分离各相。水相进一步用 EtOAc (100ml) 萃取。合并有机相, 抽真空除去溶剂。得到的剩余部分是 30g 不太纯的油。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): 1.3 (3H, t J=7 Hz), 4.3 (2H, d J=7Hz), 5.17 (1H, d J=13 Hz), 5.35 (1H, d J=13 Hz), 6.25 (1H, s) 7.20 (3H, d+t J=8.5Hz J=10 Hz), 7.41 (2H, m), 7.86 (1H, d J=8.5 Hz), 7.97 (1H, s).

5 1 - (4 - 氟苯基) - 1,3 - 二氢异苯并呋喃 - 5 - 羧酸

将粗 1 - (4 - 氟苯基) - 1,3 - 二氢异苯并呋喃 - 5 - 羧酸乙酯 (30g) 溶解于 EtOH (96%, 150ml) 和 2N NaOH (150ml)。将溶液回流 1 小时。抽真空除去 1/2 体积。用 EtOAc (2 × 100ml) 萃取水相。将水相酸化 (pH=1, 浓盐酸)。冷却到 5℃ 后滤出白色晶体, 得到 16g 标题化合物, 从 5 - 乙
10 氧羰基 1,3 - 二氢苯并[c]呋喃 - 2 - 酮算起总产率为 66%。m. p. 187 - 190℃。

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) 5.15 (1H, d J=13 Hz), 5.33 (1H, d J=13 Hz), 6.23 (1H, s) 7.18 (3H, d+t J=8.5Hz J=10 Hz), 7.40 (2H, m), 7.84 (1H, d J=8.5 Hz), 7.94 (1H, s) 12.95 (1H, bs).

然后将所得化合物转化成相应的氰基化合物, 再用实施例 1 所述方
15 法烷基化。