

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D405/04

A61K 31/4525 A61P 3/04

A61P 25/24



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00810816.1

[43] 公开日 2003 年 4 月 2 日

[11] 公开号 CN 1407982A

[22] 申请日 2000.7.21 [21] 申请号 00810816.1

[30] 优先权

[32] 1999.7.29 [33] US [31] 60/146,181

[32] 1999.12.20 [33] US [31] 60/172,601

[86] 国际申请 PCT/US00/19544 2000.7.21

[87] 国际公布 WO01/09122 英 2001.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.24

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 K·布里纳 J·P·博克哈特

T·P·博克霍德

B·E·昆宁哈姆 M·J·菲舍

W·H·格里顿 C·D·杰苏达森

S·C·米勒 J·T·穆拉尼

M·R·雷恩哈德

R·R·罗斯哈尔

F·C·斯蒂芬斯

小 L·L·温尼罗斯基 徐彦平

徐耀昌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

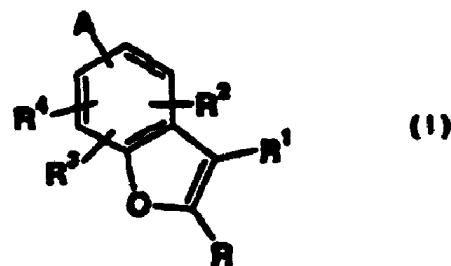
代理人 张元忠 刘 玥

权利要求书 7 页 说明书 89 页

[54] 发明名称 血清素能苯并呋喃

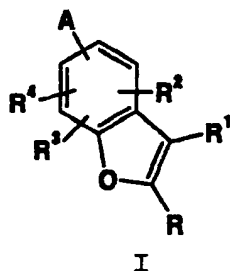
[57] 摘要

本发明提供了式(I)血清素能苯并呋喃,其中 A、R、R¹、R²、R³和 R⁴如说明书中所定义。



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

1. 式 I 化合物或其可药用酸加成盐:



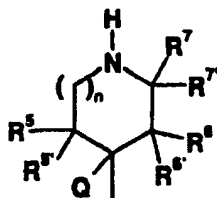
5 其中:

R 是氢、卤素、三氟甲基或 C_1-C_6 烷基; R^1 是氢、卤素、三氟甲基、苯基、或 C_1-C_6 烷基;

R^2 、 R^3 、和 R^4 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷基、被选自 C_1-C_4 烷氧基和羟基的基团取代的 C_1-C_6 烷基、或 $-C(O)NHR^9$;

R^9 是 C_1-C_8 烷基, 其中该烷基链可任选被选自苯基和吡啶基的取代基取代;

A 连接在苯并呋喃核的 4-位或 7-位, 并且是下式所示胺:



(1)

其中

n 是 0、1、或 2;

 R^5 、 R^6 、和 R^7 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基;

Q 是氢;

$R^{5'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^5 不是氢时 $R^{5'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{5'}$

和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

$R^{6'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^6 不是氢时 $R^{6'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{6'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

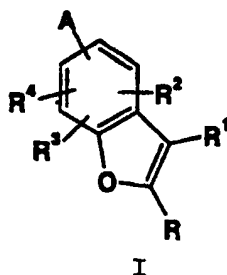
$R^{7'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^7 不是氢时 $R^{7'}$ 仅可以为甲基;

5 条件是:

a) 当 n 是 1 或 2 时, R^5 、 R^6 、和 R^7 当中必须至少有一个不是氢;
和

b) R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 和 $R^{7'}$ 当中不超过两个可以不是氢。

2. 药物制剂, 其中包含式 I 化合物或其可药用酸加成盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂:



其中:

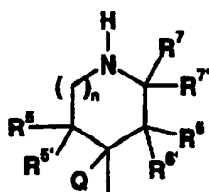
R 是氢、卤素、三氟甲基或 C_1 - C_6 烷基;

15 R^1 是氢、卤素、三氟甲基、苯基、或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 、 R^3 、和 R^4 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基、被选自 C_1 - C_4 烷氧基和羟基的基团取代的 C_1 - C_6 烷基、或 $-C(O)NHR^9$;

R^9 是 C_1 - C_8 烷基, 其中该烷基链可任选被选自苯基和吡啶基的取代基取代;

A 连接在苯并呋喃核的 4-位或 7-位, 并且是下式所示胺:



(1)

其中

n 是 0、1、或 2;

5 R^5 、 R^6 、和 R^7 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基;

Q 是氢;

$R^{5'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^5 不是氢时 $R^{5'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{5'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

10 $R^{6'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^6 不是氢时 $R^{6'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{6'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

$R^{7'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^7 不是氢时 $R^{7'}$ 仅可以为甲基;

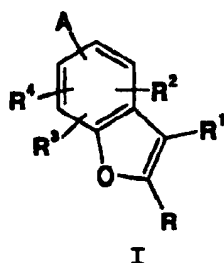
条件是:

a) 当 n 是 1 或 2 时, R^5 、 R^6 、和 R^7 当中必须至少有一个不是氢;

和

15 b) R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 和 $R^{7'}$ 当中不超过两个可以不是氢。

3. 在哺乳动物中提高 5-HT_{2c} 受体激活的方法, 包括给需要这种激活的哺乳动物施用药物有效量的式 I 化合物或其可药用酸加成盐:



20

其中:

R 是氢、卤素、三氟甲基或 C₁-C₆ 烷基;

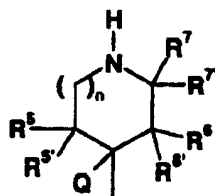
R¹ 是氢、卤素、三氟甲基、苯基、或 C₁-C₆ 烷基;

R²、R³、和 R⁴ 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基、
5 C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷基、被选自 C₁-C₄ 烷氧基和羟基的基团取代
的 C₁-C₆ 烷基、或 -C(O)NHR⁹;

R⁹ 是 C₁-C₈ 烷基, 其中该烷基链可任选被选自苯基和吡啶基的取代基取代;

A 连接在苯并咪唑核的 4-位或 7-位, 并且是下式所示胺:

10



(i)

其中

n 是 0、1、或 2;

R⁵、R⁶、和 R⁷ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基;

15 Q 是氢;

R^{5'} 是氢或甲基, 条件是当 R⁵ 不是氢时 R^{5'} 仅可以为甲基, 或者 R^{5'}
和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

R^{6'} 是氢或甲基, 条件是当 R⁶ 不是氢时 R^{6'} 仅可以为甲基, 或者 R^{6'}
和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

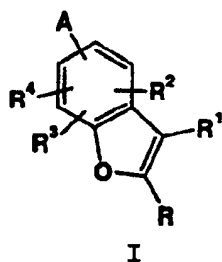
20 R^{7'} 是氢或甲基, 条件是当 R⁷ 不是氢时 R^{7'} 仅可以为甲基;

条件是:

a) 当 n 是 1 或 2 时, R⁵、R⁶、和 R⁷ 当中必须至少有一个不是氢;
和

b) R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁷ 和 R^{7'} 当中不超过两个可以不是氢。

25 4. 在哺乳动物中治疗肥胖症的方法, 包括给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 化合物或其可药用酸加成盐:



其中:

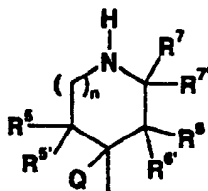
R 是氢、卤素、三氟甲基或 C_1-C_6 烷基;

5 R^1 是氢、卤素、三氟甲基、苯基、或 C_1-C_6 烷基;

R^2 、 R^3 、和 R^4 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷基、被选自 C_1-C_4 烷氧基和羟基的基团取代的 C_1-C_6 烷基、或 $-C(O)NHR^9$;

10 R^9 是 C_1-C_8 烷基, 其中该烷基链可任选被选自苯基和吡啶基的取代基取代;

A 连接在苯并呋喃核的 4-位或 7-位, 并且是下式所示胺:



其中

15 n 是 0、1、或 2;

R^5 、 R^6 、和 R^7 独立地为氢或 C_1-C_4 烷基;

Q 是氢;

$R^{5'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^5 不是氢时 $R^{5'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{5'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

20 $R^{6'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^6 不是氢时 $R^{6'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{6'}$

和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

$R^{7'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^7 不是氢时 $R^{7'}$ 仅可以为甲基;

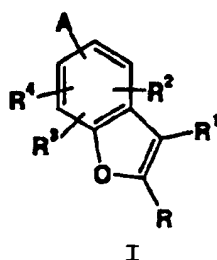
条件是:

a) 当 n 是 1 或 2 时, R^5 、 R^6 、和 R^7 当中必须至少有一个不是氢;

5 和

b) R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 和 $R^{7'}$ 当中不超过两个可以不是氢。

5. 在哺乳动物中治疗抑郁症的方法, 包括给需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 I 化合物或其可药用酸加成盐:



10

其中:

R 是氢、卤素、三氟甲基或 C_1-C_6 烷基;

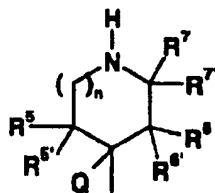
R^1 是氢、卤素、三氟甲基、苯基、或 C_1-C_6 烷基;

15 R^2 、 R^3 、和 R^4 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷基、被选自 C_1-C_4 烷氧基和羟基的基团取代的 C_1-C_6 烷基、或 $-C(O)NHR^9$;

R^9 是 C_1-C_8 烷基, 其中该烷基链可任选被选自苯基和吡啶基的取代基取代;

A 连接在苯并呋喃核的 4-位或 7-位, 并且是下式所示胺:

20



其中

n 是 0、1、或 2;

R^5 、 R^6 、和 R^7 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基;

Q 是氢;

- 5 $R^{5'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^5 不是氢时 $R^{5'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{5'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

$R^{6'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^6 不是氢时 $R^{6'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{6'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

$R^{7'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^7 不是氢时 $R^{7'}$ 仅可以为甲基;

- 10 条件是:

a) 当 n 是 1 或 2 时, R^5 、 R^6 、和 R^7 当中必须至少有一个不是氢;

和

b) R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 和 $R^{7'}$ 当中不超过两个可以不是氢。

6. 权利要求 3、4 或 5 的任一方法, 其中所述哺乳动物是人。

障碍、边缘个性障碍、强迫观念与行为障碍、慢性疲劳综合征、早泄、勃起困难、厌食、睡眠障碍、孤独症、焦虑、癫痫发作病症和缄默症。任一这些方法都采用式 I 化合物。

5 本发明还提供了式 I 化合物在制备用于治疗肥胖症的药物中的应用。此外，本发明提供了用于治疗肥胖症的含有式 I 化合物的药物制剂。此外，本发明包括治疗肥胖症的方法，包括施用有效量的式 I 化合物。

在上式中使用的一般术语具有其通常含义。例如，术语“烷基”包括诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等这样的基团。术语“烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基等。术语“酰基”包括诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-甲基丙酰基等这样的基团。术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

15 术语“被选自 C_1 - C_4 烷氧基和羟基的基团取代的 C_1 - C_6 烷基”是指在碳链中被 1 个或 2 个独立地选自羟基或 C_1 - C_4 烷氧基的取代基取代的直链或支链烷基。

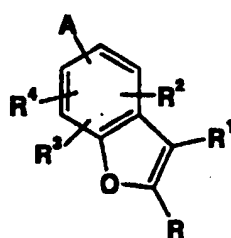
术语“可任选被选自苯基和吡啶基的取代基取代的 C_1 - C_8 烷基”是指可在碳链中被苯基或吡啶基环取代的直链或支链烷基。

20 因为本发明化合物是胺，所以它们本质上具有碱性，因此可以与任意数目的无机酸或有机酸反应以形成可药用酸加成盐。因为某些游离胺形式的本发明化合物在室温一般是油状物，所以优选将游离胺转化成其可药用酸加成盐，以便于处理和施用，这是由于酸加成盐在室温通常是固体。常用于形成这样的盐的酸有无机酸，例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸等，和有机酸，例如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸等。因此
25 这样的可药用盐的实例有硫酸盐、焦硫酸盐、酸式硫酸盐、亚硫酸盐、酸式亚硫酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸
30

血清素能苯并呋喃

神经递质血清素(5-羟基色胺, 5-HT)具有来自至少7类受体的不同群体的广泛药理作用。血清素 5-HT₂ 又进一步细分为至少 3 个亚型, 称为 5-HT_{2a}、5-HT_{2b}、和 5-HT_{2c}。已分离出了 5-HT_{2c} 受体并确定了其特征(Julius, 等人, U.S. 专利 4,985,352), 并且据报道缺乏 5-HT_{2c} 受体的转基因小鼠表现出癫痫发作和导致食物摄取量增加的饮食障碍(Julius, 等人, U.S. 专利 5,698,766)。对 5-HT_{2c} 受体有选择性的化合物能给癫痫发作和饮食障碍提供有用的治疗, 同时没有常规治疗所带来的副作用。本发明提供了用作 5-HT_{2c} 受体激动剂的新的苯并呋喃。

本发明提供了式 I 苯并呋喃或其可药用酸加成盐:



I

其中:

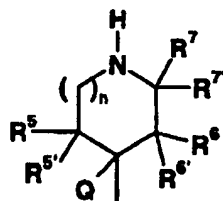
R 是氢、卤素、三氟甲基或 C₁-C₆ 烷基;

R¹ 是氢、卤素、三氟甲基、苯基、或 C₁-C₆ 烷基;

R²、R³、和 R⁴ 独立地为氢、卤素、三氟甲基、氰基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基、C₁-C₆ 烷基、被选自 C₁-C₄ 烷氧基和羟基的基团取代的 C₁-C₆ 烷基、或 -C(O)NHR⁹;

R⁹ 是 C₁-C₈ 烷基, 其中该烷基链可任选被选自苯基和吡啶基的取代基取代;

A 连接在苯并呋喃核的 4-位或 7-位, 并且是下式所示胺:



(i)

其中

n 是 0、1、或 2;

5 R^5 、 R^6 、和 R^7 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基;

Q 是氢;

$R^{5'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^5 不是氢时 $R^{5'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{5'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

10 $R^{6'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^6 不是氢时 $R^{6'}$ 仅可以为甲基, 或者 $R^{6'}$ 和 Q 与它们所连接的碳原子一起形成双键;

$R^{7'}$ 是氢或甲基, 条件是当 R^7 不是氢时 $R^{7'}$ 仅可以为甲基;

条件是:

a) 当 n 是 1 或 2 时, R^5 、 R^6 、和 R^7 当中必须至少有一个不是氢;
和

15 b) R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 和 $R^{7'}$ 当中不超过两个可以不是氢。

本发明还提供了药物制剂, 其中包含式 I 化合物和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

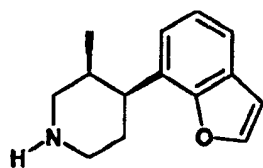
本发明提供了在哺乳动物中提高 5-HT_{2c} 受体激活的方法, 包括给需要这样的激活的哺乳动物施用药物有效量的式 I 化合物。

20 本发明还提供了治疗哺乳动物肥胖症的方法, 包括给需要这种治疗的哺乳动物施用药物有效量的式 I 化合物。

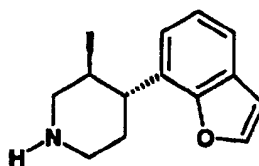
本发明的另一实施方案是在哺乳动物中提高 5-HT_{2c} 受体激活以治疗与血清素神经传递下降有关的病症的方法。这些疾病包括抑郁症、肥胖症、食欲过盛、月经前综合征或后黄体期综合征、酒精中毒、烟草滥用、恐慌病症、焦虑、创伤后综合征、记忆损失、老年性痴呆、
25 社交恐怖症、注意力不足活动过强障碍、破坏性行为障碍、冲动控制

盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 β -羟基丁酸盐、羟乙酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐等。优选的可药用盐是与盐酸和富马酸形成的盐。

- 5 本领域技术人员应当理解，在一些本发明化合物的部分“A”上的取代基可使得化合物呈顺式和反式异构体。这种异构关系的实例可通过下述苯并呋喃基哌啶来举例说明：



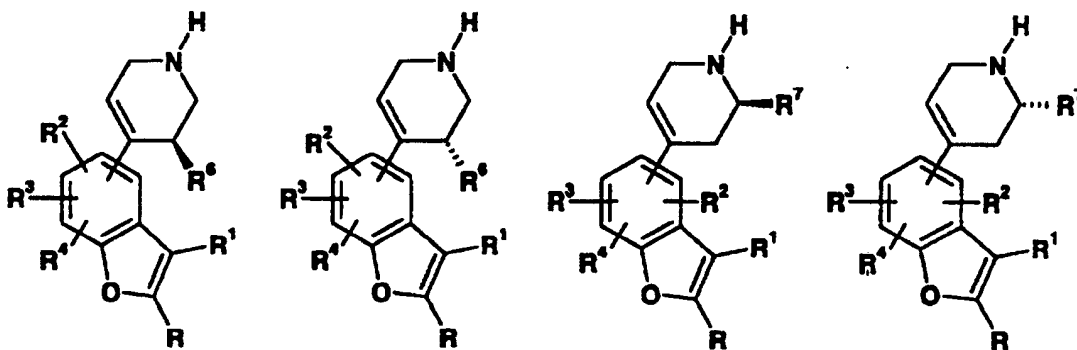
顺式异构体



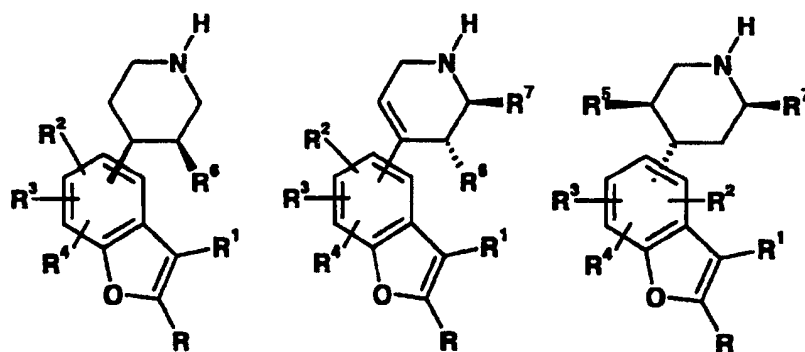
反式异构体

- 10 本发明化合物可作为顺式和反式异构体的混合物或者作为单一异构体存在。本发明化合物优选作为单一异构体存在。呈顺式构型的化合物是特别优选的。

- 15 本领域技术人员还应当理解，本发明化合物具有至少一个手性碳，因此可以作为外消旋体、单一对映异构体或非对映异构体、或单一对映异构体或非对映异构体的混合物存在。本发明化合物的单一对映异构体可通过其中 R^6 或 R^7 不是氢的下述结构来举例说明：



单一非对映异构体可通过下述结构来举例说明：



上述举例说明的对映异构体和非对映异构体是由本发明化合物上的一些非氢取代基的其它组合所产生的其它对映异构体和非对映异构体的代表，并且不是为了以任何方式限制本发明的范围。此外，
5 本领域技术人员应当理解，本发明化合物的苯并呋喃基环上的一些取代基在分子中引入了另外的不对称中心，产生了如上所述的另外的旋光异构体。

虽然将本发明化合物作为单一对映异构体或非对映异构体来配
10 制和使用是优选的实施方案，但是本发明还包括呈外消旋形式和作为单一对映异构体和非对映异构体混合物的本发明化合物。本发明方法和制剂还包括使用和配制呈外消旋形式和作为单一对映异构体和非对映异构体混合物的本发明化合物。

单一对映异构体和非对映异构体可这样制得：将富含外消旋体或
15 对映异构体或非对映异构体的游离胺进行手性色谱处理，或者将由富含外消旋体或对映异构体或非对映异构体的游离胺和手性酸制得的盐分步结晶。或者，可将游离胺与手性助剂反应，通过色谱法分离出对映异构体或非对映异构体，然后除去手性助剂以再生出游离胺。此外，对映异构体或非对映异构体的分离可在本发明化合物的合成中的
20 任何适宜点进行。还可以使用手性合成来制备本发明化合物。分离对映异构体或非对映异构体的特别有用的方法是“Dutch 拆分”，描述在 EP 0 838 448 A1 中(还参见：T. Vries, 等人, Angew. Chem. Int. Ed., 37, 2349-2354 (1998); 和 B. Broxterman, 等人, Chim. Oggi., 16, 34-37 (1998))。尤其适用于拆分的盐包括 3-溴樟脑-8-磺酸、
25 扁桃酸、二苯甲酰基酒石酸、二(对甲基苯甲酰基)酒石酸、和二(对甲氧基苯甲酰基)酒石酸。

虽然所有式 I 化合物都是有用的 5-HT_{2c} 激动剂,但是一些类别的化合物是优选的。下面描述优选的化合物类别:

- aa) A 连接在苯并呋喃环的 7-位;
- ab) n 是 0 或 1;
- 5 ac) n 是 1;
- ad) Q 是氢;
- ae) Q 和 R^{5'}与它们所连接的碳原子一起形成双键;
- af) Q 和 R^{6'}与它们所连接的碳原子一起形成双键;
- ag) R 是氢;
- 10 ah) R 是卤素;
- ai) R 是 C₁-C₆ 烷基;
- aj) R¹ 是氢;
- ak) R¹ 是卤素;
- al) R¹ 是三氟甲基;
- 15 am) R¹ 是 C₁-C₆ 烷基;
- an) R² 是氢;
- ao) R² 是卤素;
- ap) R² 是氟;
- aq) R² 是三氟甲基;
- 20 ar) R³ 是氢;
- as) R³ 是卤素;
- at) R³ 是氟;
- au) R³ 是三氟甲基;
- av) R⁴ 是氢;
- 25 aw) R⁴ 是卤素;
- ax) R⁴ 是氟;
- ay) R⁴ 是三氟甲基;
- az) R⁵ 是氢;
- ba) R⁵ 是 C₁-C₄ 烷基;
- 30 bb) R⁵ 是甲基;
- bc) R^{5'} 是氢;
- bd) R^{5'} 是甲基;

- be) R^6 是氢;
bf) R^6 是 C_1-C_4 烷基;
bg) R^6 是甲基;
bh) $R^{6'}$ 是氢;
5 bi) $R^{6'}$ 是甲基;
bj) R^7 是氢;
bk) R^7 是 C_1-C_4 烷基;
bl) R^7 是甲基;
bm) $R^{7'}$ 是氢;
10 bn) $R^{7'}$ 是甲基;
bo) 化合物是游离碱;
bp) 化合物是盐;
bq) 化合物是盐酸盐;
br) 化合物是富马酸盐;
15 bs) 化合物是外消旋体;
bt) 化合物是单一对映异构体;
bu) 化合物是单一非对映异构体;
bv) A 连接在苯并呋喃基的 7-位上, 并且 R^2 、 R^3 、或 R^4 当中仅有一个是氢;
20 bw) A 连接在苯并呋喃基的 7-位上, 并且 R^2 、 R^3 、或 R^4 当中任意两个是氢;
bx) A 连接在苯并呋喃基的 7-位上, 并且所有三个 R^2 、 R^3 、和 R^4 都是氢;
by) R^5 、 R^6 、和 R^7 当中有一个不是氢;
25 bz) R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 、和 $R^{7'}$ 当中有两个不是氢;
ca) n 是 1, 且 A 在 3-位被单取代;
cd) n 是 1, 且 A 在 2-位和 3-位被取代。

应当理解, 可将上述化合物类别组合以形成另外优选的类别。

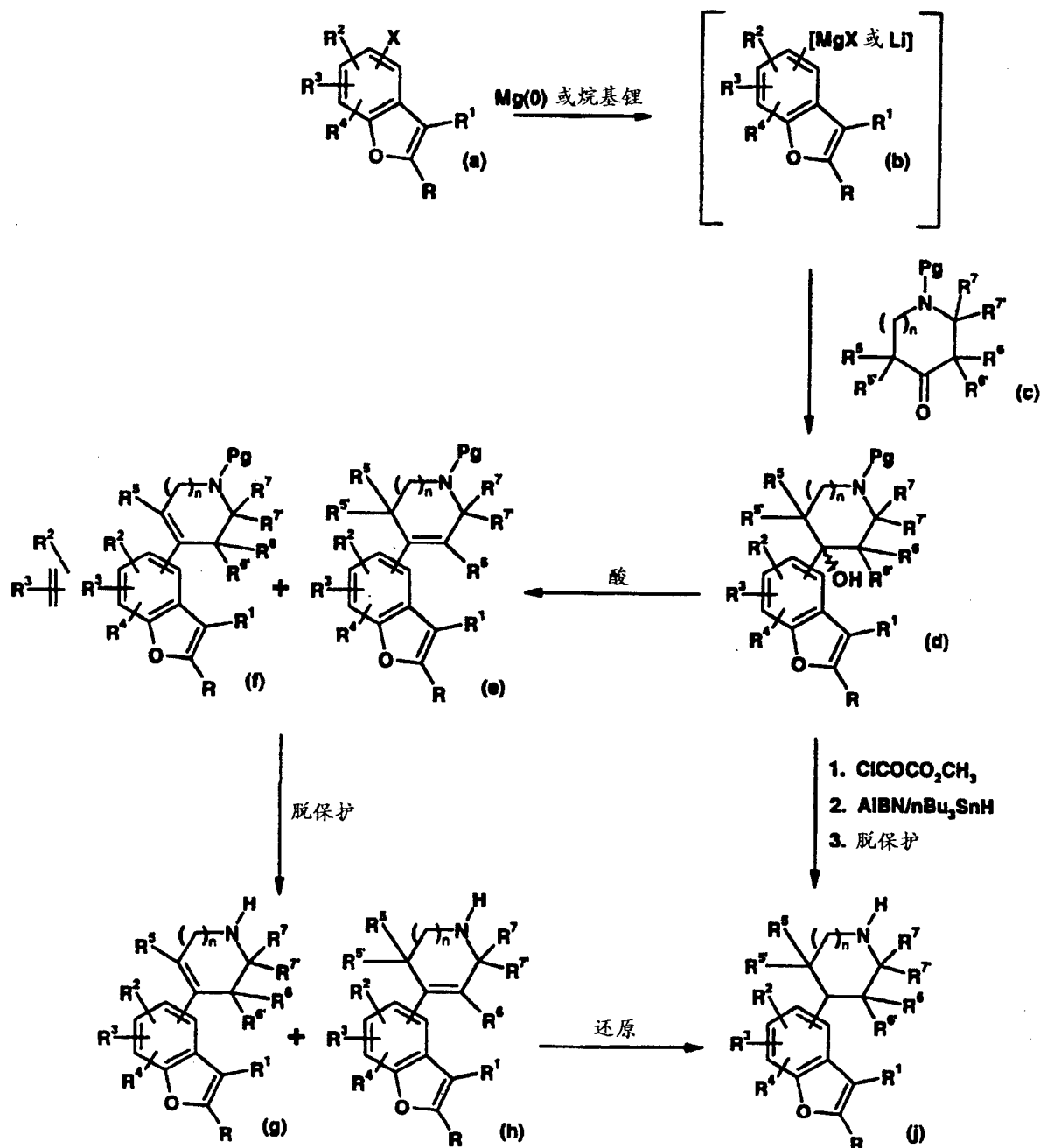
- 30 本发明提供了在哺乳动物中提高 5-HT_{2c} 受体激活的方法, 包括给需要这样的激活的哺乳动物施用药物有效量的式 I 化合物。优选的哺乳动物是人。

本发明化合物可按下述合成方案制备, 如合成方案 1 阐明的, 从

适当取代的苯并呋喃与合适的酮开始，其中 X 是溴或碘，Pg 是氮保护基；且变量 n、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'}、R⁷、和 R^{7'} 如上所定义：

合成方案 I

5



在适当溶剂，一般是四氢呋喃或乙醚中，将适当取代的溴苯并呋喃或碘苯并呋喃 (a) 与镁金属反应以制得相应的格氏试剂 (b)。或者，将在合适溶剂、一般是乙醚或四氢呋喃中的溴苯并呋喃或碘苯并呋喃

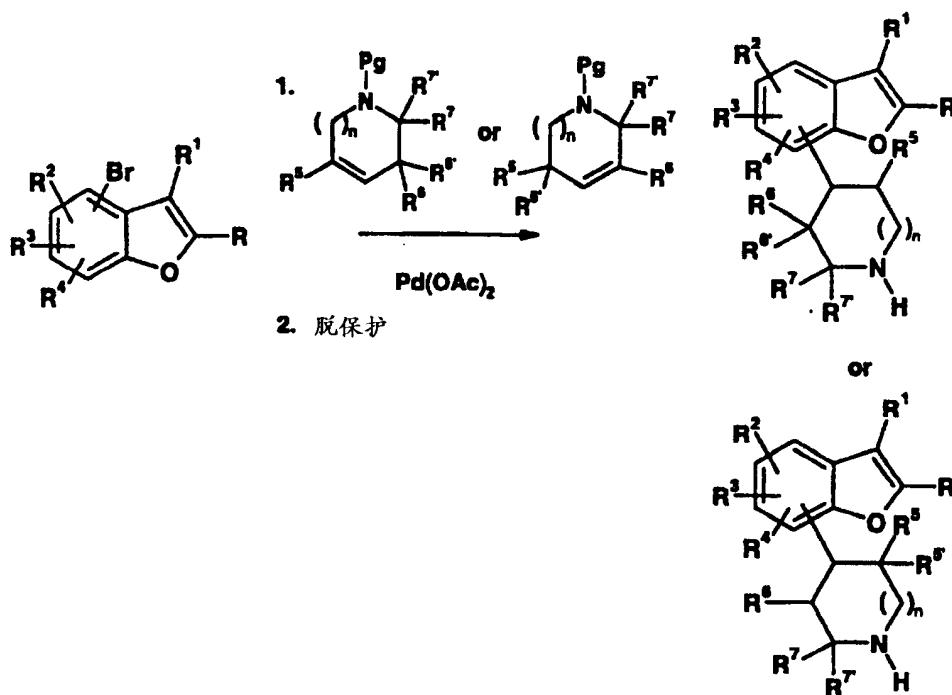
溶液与烷基锂、一般是叔丁基锂反应，以制得相应的有机锂试剂(b)。然后将任一这两种试剂与适当取代的氮保护的吡咯烷酮(n=0)、哌啶酮(n=1)、高哌啶酮(n=2) (c)反应，以制得苯甲醇(d)。适用于该反应的氮保护基是本领域技术人员所周知的。关于这类基团的概述可参见 Greene 的《有机合成中的保护基》，第二版，Wiley Interscience。特别适用的保护基包括苄基和叔丁氧基羰基。

通过用酸，典型地是对甲苯磺酸、甲磺酸、盐酸或氢溴酸处理来将苯甲醇(d)脱水，以生成烯烃混合物。当 Pg 是对酸性脱水条件稳定的基团时（例如其中 Pg 是苄基的化合物），制得的是式(e)和(f)烯烃。当 Pg 在酸性条件下不稳定时（例如其中 Pg 是叔丁氧基羰基的化合物），直接制得了式(g)和(h)化合物。可通过色谱法或分步结晶将任一这两种烯烃混合物分离成其单一异构体。然后，如果需要的话，将化合物的氮脱保护，以生成本发明化合物。

或者，苯甲醇(d)的酸性脱水是锡介导的脱氧。该脱氧是这样实现的：首先通过用氯草酸甲酯在标准酰化条件下处理将苯甲醇转化成相应的草酸酯。在 2,2'-偶氮二异丁腈存在下用氢化三(正丁基)锡处理所得衍生物，以生成式(j)化合物。然后将化合物的氮脱保护，以生成本发明化合物。

或者，如上所述的基于阴离子的偶联是在下述合成方案中描述的钯催化的偶联，其中各变量如上所述。

合成方案 II



将适当取代的溴苯并呋喃和必需的 N-保护的二氢吡咯 ($n=0$)、四
 5 氢吡啶 ($n=1$) 或二去氢高哌啶 ($n=2$) 在适当的溶剂、一般是二甲基甲酰胺中与钯源例如乙酸钯、适当的膦例如三(呋喃-2-基)膦、适当的胺例如二异丙基乙胺、和氯化锂一起加热。然后将该偶联反应产物的氮脱保护，以获得本发明化合物。

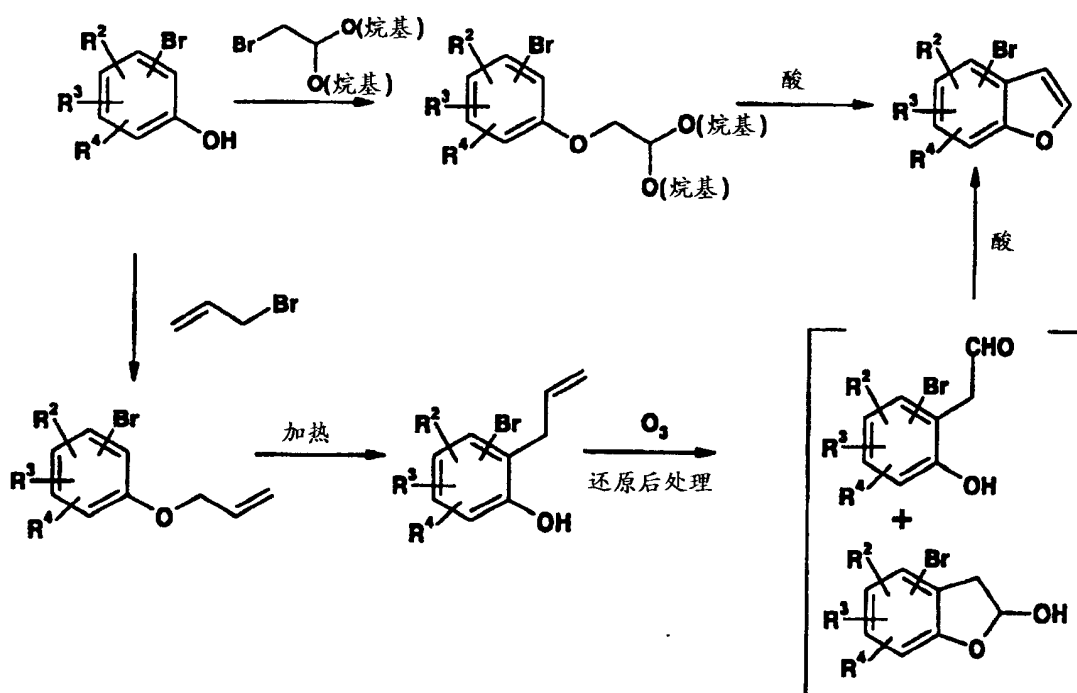
或者，钯介导的偶联可用适当取代的苯并呋喃基硼酸衍生物和相
 10 应吡咯烷酮、哌啶酮、或高哌啶酮的适当烯醇三氟甲磺酸盐来进行。这些偶联反应物可通过本领域众所周知的方法分别由相应的溴苯并呋喃和酮来制得。这类钯偶联反应是本领域众所周知的(参见: N. Miyaura 等人, Journal of Organic Chemistry, 51, 5467-5471 (1986); Y. Hoshino, 等人, Bull. Chim. Soc. Jap., 61, 3008-3010
 15 (1988); N. Miyaura 等人, Journal of the American Chemical Society, 111, 314-321 (1989); W. J. Thompson, 等人, Journal of Organic Chemistry, 53, 2052-2055 (1988); 和 T. I. Wallow 和 B. M. Novack, Journal of Organic Chemistry, 59, 5034-5037 (1994))。

20 本领域技术人员应当理解, 上述任一氮脱保护步骤的条件取决于

氮保护基的性质。例如，苄基可通过用氯甲酸氯乙酯处理或通过催化氢化来除去。叔丁氧基羰基可通过用酸例如三氟乙酸或盐酸处理来除去。

- 必需 5 的苯并呋喃中间体可商购获得，或者可通过本领域众所周知的方法，例如在下述合成方案中描述的方法由适当取代的苯酚制得，其中变量 R^2 、 R^3 、和 R^4 如上所定义：

合成方案 III



- 10 用碱处理在合适的溶剂、一般是二甲基甲酰胺中适当取代的苯酚的溶液，以生成相应的酚盐。适用于该反应的碱包括氢化物源例如氢化钠或氢化钾，或碳酸盐例如碳酸钠或碳酸钾。然后将该酚盐与用环状或二烷基醛缩醇保护的氯-或溴乙醛反应。溴乙醛二乙缩醛特别适用于该反应。将通过该方法制得的苯氧基乙醛缩醇与酸源在合适的溶
- 15 剂中反应以获得所需苯并呋喃。合适的溶剂包括芳族溶剂例如甲苯、二甲苯、苯、和卤代苯例如氯苯。合适的酸包括浓硫酸、多磷酸、和酸性树脂例如 Amberlyst 15TM。

- 或者，用烯丙基溴或烯丙基氯处理该酚盐溶液，在标准分离和纯化后获得相应的烯丙基醚。将该纯化的醚在足以进行邻-克莱森重排的温度下加热以获得相应的邻烯丙基苯酚。在该重排反应中使用的烯
- 20

丙基醚基本上不含残余的二甲基甲酰胺是非常关键的。本领域技术人员应当理解, 根据 R^2 和 R^3 取代基的位置和性质, 该重排可获得两种异构产物的混合物。出于方便或按照需要, 可在该阶段或者在合成的以后阶段分离这些异构体。可通过色谱法、蒸馏或结晶来进行分离。

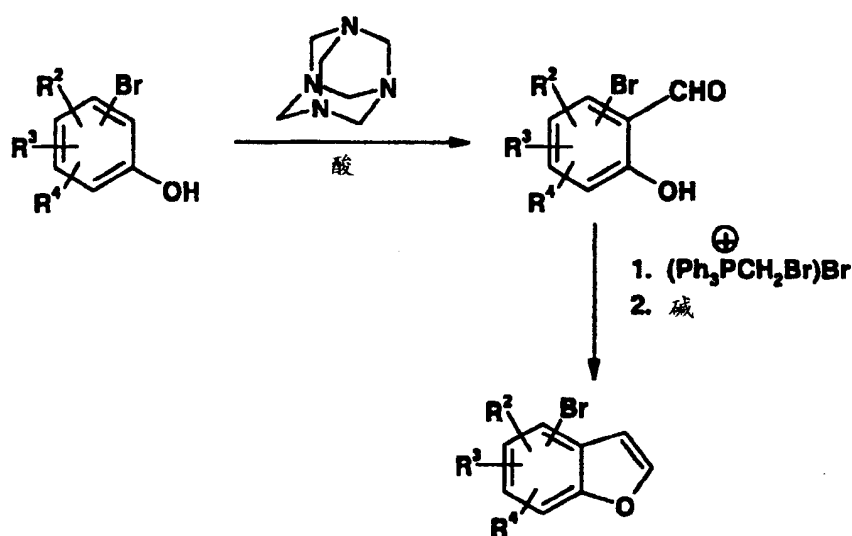
- 5 然后将该邻烯丙基苯酚在适当溶剂中用过量臭氧处理, 二氯甲烷和甲醇是该步骤的适用溶剂。然后用臭氧吹扫该反应混合物, 并在还原条件下处理该臭氧化物, 一般是用三苯基膦或二甲基硫醚处理, 以获得相应的苯基乙醛。本领域技术人员应当理解, 醛相对于酚羟基的定向导致形成环半缩醛, 该环半缩醛在与游离羟基醛的某些平衡混合物中
- 10 存在。用催化量的适当酸例如硫酸处理该平衡混合物在适当溶剂例如甲苯中的溶液, 以获得所需的苯并呋喃。

- 本领域技术人员应当理解, 在 2-位和/或 3-位被取代的苯并呋喃可通过将在合成方案 III 中描述的化学作些改变来制得。例如, 可用合适的卤代酮将苯酚烷基化, 然后环化以获得取代的苯并呋喃。或者, 可在本发明化合物的合成中的任意适宜点通过本领域技术人员已知的方法将苯并呋喃部分在 2-位或 3-位取代。
- 15

所需的苯并呋喃还可以通过在下述合成方案中描述的方法由适当取代的苯酚制得, 其中变量 R^2 、 R^3 、和 R^4 如上所定义:

合成方案 IV

20

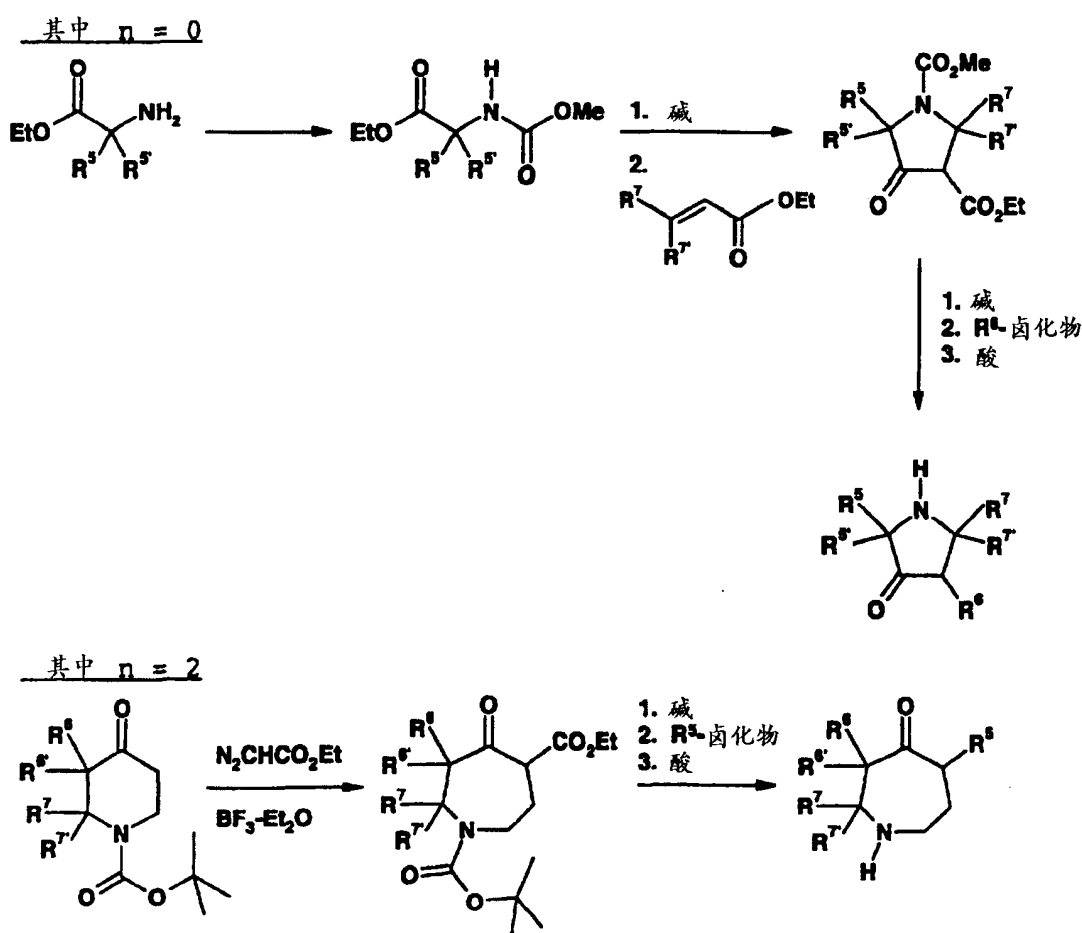


用适当酸例如三氟乙酸处理适当苯酚与六亚甲基四胺的混合物, 经过水处理后获得相应的邻甲酰基苯酚。依次用溴化(溴甲基)

三苯基磷和适当的碱例如叔丁醇钾处理该邻甲酰基苯酚, 以获得所需的苯并呋喃。

必需的吡咯烷酮 ($n=0$) 和哌啶酮 ($n=1$) 可商购获得, 或者可通过本领域众所周知的方法制得。必需的高哌啶酮 ($n=2$) 可由适当取代的哌啶酮制得。一种这样的方法是 Roglans, 等人在 *Synthetic Communications*, 22(9), 1249-1258 (1992) 中描述的合成的改进。下述合成方案描述了制备吡咯烷酮和高哌啶酮的方法, 其中各变量如上所述。

合成方案 V



氟化硼经由标准扩环反应由相应的吡啶制得。用碱和合适的烷化剂例如烷基卤处理所得 α -酮基酯，然后在含水酸存在下脱羧和脱保护，以获得所需化合物。本领域技术人员应当理解，如果必需或需要的话，可进行随后的转化，以制备更高取代的化合物。

- 5 本领域技术人员应当理解，并不是所有的取代基都与制备本发明化合物所采用的反应条件相容。与这些条件不相容的取代基可在合成中更适宜的点引入，或者通过本领域技术人员众所周知的官能团转化来制得。此外，许多本发明化合物虽然本身是有用的 5-HT_{2c} 激动剂，但是也是制备其它本发明化合物的有用中间体。例如，可将携带酯官能团的本发明化合物在标准条件下水解，以获得相应的羧酸。然后可将这些酸与胺在标准肽偶联条件下反应，以获得相应的酰胺。或者，
- 10 可将酯还原以获得相应的醇。此外，可将烷氧基裂解以获得相应的苯酚，可将伯胺重氮化并取代，以获得相应的卤代化合物。

- 15 下述制备和实施例是为了举例说明适用于合成本发明化合物的方法。

制备 I

5-氟-7-溴苯并咪唑

2-(2-溴-4-氟苯氧基)乙醛二乙缩醛

- 向 20 g (105 mmol) 2-溴-4 氟苯酚在 211 mL 二甲基甲酰胺内的溶液中加入 15.8 mL (105 mmol) 溴乙醛二乙缩醛，然后加入 14.5 g (105 mmol) 无水碳酸钾。然后将该混合物在氮气氛下加热回流 18 小时。将该反应混合物减压浓缩，并将所得残余物在 200 mL 乙酸乙酯与 200 1N 氢氧化钠之间分配。分离各相，并将乙酸乙酯相用 200 mL 水洗涤，获得了乳液。向该乳液中加入 100 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水。
- 25 取出分离的乙酸乙酯相和乳液并保存。将乙酸乙酯相再用 200 mL 水洗涤。将该新乳液与最初的乳液以及水相合并。将该混合物在 700 mL 乙酸乙酯与 780 mL 水之间分配。取出乳液和水层(1600 mL)。将有机相用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了 26.4 g (82%) 所需产物，为琥珀色油状物。将保留的乳液和水相用 1L 甲苯洗涤。分离各相，
- 30 用硫酸镁将有机相干燥，并减压浓缩，又获得了 4.67 g 所需化合物，为琥珀色油状物。所需产物的总产量为 31.1 g (96.7%)。

环化

将 109.4 g Amberlyst-15 在 707 mL 氯苯中的混合物加热回流以通过共沸蒸馏除去水。除去馏出物直至罐中剩余的体积为约 500 mL。然后用 2 小时向该混合物中滴加 109.4 g (356 mmol) 2-(2-溴-4-氟苯氧基) 乙醛二乙缩醛在 4060 mL 氯苯中的溶液。将该混合物在回流条件下搅拌, 同时恒定地除去水。当在共沸馏出液中观察不到任何水时, 将该反应混合物冷却至室温。将滤饼用 400 mL 二氯甲烷洗涤, 并把合并的滤液减压浓缩, 获得了 102 g 无色油状物。将该油状物用 500 mL 己烷稀释, 并进行硅胶色谱纯化, 用己烷洗脱。合并含有所需产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 39.6 g (52%) 本标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 8.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J_{\text{H,H}} = 2.5$ Hz, $J_{\text{H,F}} = 8.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

制备 II

4-甲氧基-7-溴苯并呋喃

2-溴-5-甲氧基苯酚和 4-溴-5-甲氧基苯酚

将 40.0 g (322.2 mmol) 3-甲氧基苯酚在 1L 乙腈中的溶液在氮气气氛下冷却至 0°C。向该冷却的溶液中以将反应混合物的温度维持在 0°C 的速度(大约 2 小时)滴加 57.35 g (322.2 mmol) N-溴琥珀酰亚胺在 500 mL 乙腈中的溶液。加入完成后, 将该反应混合物在 0°C 搅拌约 1 小时, 然后减压浓缩。将残余物用四氯化碳处理, 并通过过滤除去所形成的固体。将滤液减压浓缩, 获得了溴化异构体的混合物, 为红色油状物。

将该油状物进行硅胶色谱纯化, 用含有 0-30% 乙酸乙酯的己烷系统进行梯度洗脱。将含有最快洗脱下来的化合物的馏分合并, 并减压浓缩, 获得了 18.1 g (28%) 2-溴-5-甲氧基苯酚, 为澄清的液体。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.31 (d, 1H), 6.6 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.77 (s, 3H).

将含有后来洗脱下来的组分的馏分合并, 并减压浓缩。将该残余

物进行硅胶色谱纯化，用二氯甲烷洗脱。将含有基本上纯的 4-溴-5-甲氧基苯酚的馏分合并，并减压浓缩，获得了 24.1 g (37%) 白色固体结晶 (m. p. = 68-69°C)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.34 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H),
5 4.9 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H).

2-(2-溴-5-甲氧基苯氧基)乙醛二乙缩醛

将 16.0 g (78.8 mMol) 2-溴-5-甲氧基苯酚、10.9 g (78.8 mMol) 碳酸钾、和 15.5 g (78.8 mMol) 溴乙醛二乙缩醛在 300 mL 二甲基甲酰胺中的混合物在 142°C 加热 16 小时。然后将该反应混合物冷却至
10 室温，并依次用 100 mL 2N 氢氧化钠和 500 mL 乙酸乙酯稀释。将该混合物用 1L 水洗涤 2 次。将合并的水洗涤液用每份 300 mL 的乙酸乙酯萃取 2 次。合并所有有机相，用 1L 水洗涤，用 1L 饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了所需化合物，为深琥珀色油状物。

15 环化

将 17 g 多磷酸在 500 mL 氯苯中的混合物在 80°C、搅拌下加热。用 30 分钟向该混合物中滴加 16 g (50.13 mMol) 2-(2-溴-5-甲氧基苯氧基)乙醛二乙缩醛在 100 mL 氯苯中的溶液。将所得混合物在 80°C 搅拌 5 小时，在 120°C 搅拌 2 小时。将该反应混合物冷却至室温，
20 将氯苯溶液倾泻出来以与多磷酸相分开。将剩余残余物用五份、每份 200 mL 的乙醚洗涤。将所有有机相合并，并减压浓缩，获得了深琥珀色油状物。将油状物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-5% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 11.3 g (99%) 本标题化合物，为白色固体结晶 (m. p. = 60-62°C)。

25 EA: C₉H₇BrO₂ 的计算值: C, 47.61; H, 3.11.

实测值: C, 47.40; H, 3.37.

制备 III

5-溴-6-甲氧基苯并呋喃

用 23 g (113.3 mMol) 4-溴-5-甲氧基苯酚开始，基本上通过制备 II 中描述的方法制得了 16.2 g 本标题化合物，为白色固体结晶。
30

制备 IV

4-溴苯并呋喃和 6-溴苯并呋喃

2-(3-溴苯氧基)乙醛二乙缩醛

将 10 g (57.8 mMol) 3-溴苯酚在 25 mL 二甲基甲酰胺中的溶液滴加到 2.8 g (70 mMol) 氯化钠 (60% 矿物油悬浮液) 在 30 mL 二甲基甲酰胺内的混合物中。加入完成后, 将该反应混合物搅拌 1 小时。然后向该反应混合物中加入 9.7 mL (64.5 mMol) 溴乙醛二乙缩醛, 并将所得混合物在 153℃ 搅拌 2 小时。然后将该反应混合物冷却至室温, 并用 300 mL 乙醚稀释。将该混合物用两份、每份 150 mL 的水洗涤, 用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩, 获得了约 17 g 所需产物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.15-7.05 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 4.8 (t, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.8-3.55 (m, 4H), 1.25 (t, 6H).

环化

将 17 g (57.8 mMol) 2-(3-溴苯氧基)乙醛二乙缩醛与 17.5 g 多磷酸在 400 mL 氯苯中的混合物在 80℃ 加热 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 将氯苯从多磷酸中倾泻出来。将多磷酸用两份、每份 150 mL 的乙醚洗涤。将所有有机相合并, 并减压浓缩。将残余物溶于乙醚中, 将有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水、和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余油状物进行硅胶色谱纯化, 用己烷洗脱。

将含有较快洗脱下来的异构体的馏分合并, 并减压浓缩, 获得了 1.7 g (15%) 4-溴苯并呋喃。

EA: $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}$: 计算值: C, 48.77; H, 2.56.

实测值: C, 48.89; H, 2.72.

将含有较慢洗脱下来的异构体的馏分合并, 并减压浓缩, 获得了 2.5 g (22%) 6-溴苯并呋喃。

EA: $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}$: 计算值: C, 48.77; H, 2.56.

实测值: C, 48.89; H, 2.67.

制备 V

固体。

高分辨率 MS: $C_9H_7BrO_2$: 计算值: 225.9629. 实测值: 225.9626.

制备 IX

4-氟-7-溴苯并呋喃

5 用 5 g (26 mMol) 2-溴-5-氟苯酚和 6.5 g (39 mMol) 溴乙醛二乙缩醛开始, 基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 3.3 g (59%) 本标题化合物。

EA: C_8H_4BrFO : 计算值: C, 44.69; H, 1.88.

实测值: C, 44.44; H, 1.91.

10

制备 X

5-溴-7-氟苯并呋喃

用 20.5 g (108 mMol) 2-氟-4-溴苯酚开始, 基本上通过制备 I 中描述的方法制得了 3.0 g (13%) 本标题化合物。

$^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 7.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J_H=1.5$ Hz, $J_F=8.3$ Hz, 1H), 6.76 (m, 1H).

15

制备 XI

6-氟-7-溴苯并呋喃

用 7.5 g (39.3 mMol) 2-溴-3-氟苯酚开始, 基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 10.83 g (90%) 2-(2-溴-3-氟苯氧基)乙醛二乙缩醛。

20

用 5.0 g (16.3 mMol) 2-(2-溴-3-氟苯氧基)乙醛二乙缩醛开始, 基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 2.2 g (63%) 本标题化合物。

制备 XII

5-氯-7-溴苯并呋喃

用 25 g (120.5 mMol) 2-溴-4-氯苯酚开始, 基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 41.16 g 2-(2-溴-4-氯苯氧基)乙醛二乙缩醛粗产物。将一部分该粗产物样品进行硅胶色谱纯化, 获得了分析样品。

EA: $C_{12}H_6BrClO_3$: 计算值: C, 44.54; H, 4.98.

25

实测值: C, 44.75; H, 4.97.

30

5-溴苯并呋喃

用 10 g (57.8 mMol) 4-溴苯酚开始,基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 4.2 g (38%)本标题化合物。

EA: C_8H_5BrO : 计算值: C, 48.77; H, 2.56.

5 实测值: C, 48.51; H, 2.46.

制备 VI

7-溴苯并呋喃

用 10 g (57.8 mMol) 2-溴苯酚开始,基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 5 g (45%)本标题化合物。

10 EA: C_8H_5BrO : 计算值: C, 48.77; H, 2.56.

实测值: C, 49.02; H, 2.82.

制备 VII

5-甲氧基-7-溴苯并呋喃

2-溴-4-甲氧基苯酚

15 在 0℃, 用 30 分钟将 2.6 mL (100 mMol) 溴在 10 mL 二硫化碳中的溶液滴加到 12.4 g (100 mMol) 4-甲氧基苯酚在 20 mL 二硫化碳内的溶液中。30 分钟后, 滴加在 10 mL 二硫化碳中的 1 mL 溴。然后将该反应混合物减压浓缩, 并将残余物溶于乙醚中。将该溶液依次用 100 mL 水和 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压
20 浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 用含有 0-20% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 11.6 g (57%)所需化合物, 为固体结晶。

$^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 7.0 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.8 (dd, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.75 (s, 3H).

25 用 11.5 g (56.9 mMol) 2-溴-4-甲氧基苯酚开始,基本上通过制备 IV 中描述的方法, 制得了 4.5 g (35%)本标题化合物。

EA: $C_9H_7BrO_2$: 计算值: C, 47.61; H, 3.11.

实测值: C, 47.79; H, 3.13.

制备 VIII

6-甲氧基-7-溴苯并呋喃

30

用 20 g (61.8 mMol) 2-(2-溴-4-氯苯氧基)乙醛二乙缩醛开始,基本上通过制备 I 中描述的方法制得了 4.48 g (31%) 本标题化合物。

EA: C_8H_4BrClO : 计算值: C, 41.51; H, 1.74.

5 实测值: C, 41.67; H, 1.78.

制备 XIII

4,5-二氟-7-溴苯并呋喃

10 用 5 g (23.9 mMol) 2-溴-4,5-二氟苯酚开始,基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 7.05 g (91%) 2-(2-溴-4,5-二氟苯氧基)乙醛二乙缩醛。

EA: $C_{12}H_{15}BrF_2O_3$: 计算值: C, 44.33; H, 4.65.

实测值: C, 44.34; H, 4.41.

15 用 6.60 g (20.3 mMol) 2-(2-溴-4,5-二氟苯氧基)乙醛二乙缩醛开始,基本上通过制备 I 中描述的方法制得了 0.42 g (9%) 本标题化合物。

EA: $C_8H_3BrF_2O$: 计算值: C, 41.24; H, 1.30.

实测值: C, 41.20; H, 1.51.

制备 XIV

3-甲基-5-氟-7-溴苯并呋喃

20 1-(2-溴-4-氟苯氧基)-2-丙酮

25 将 1.9 g (10 mMol) 2-溴-4-氟苯酚、0.92 g (10 mMol) 氯丙酮、0.1 g 碘化钾、和 1.4 g (10 mMol) 碳酸钾在 100 mL 四氢呋喃中的混合物加热回流 4 小时。将该混合物减压浓缩,并把残余物在二氯甲烷与 1 N 氢氧化钠之间分配。分离各相,并将水相用二氯甲烷充分萃取。合并有机相,用 1 N 氢氧化钠洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化,用含有 20% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分,并减压浓缩,获得了 2.7 g (100%) 所需化合物,为白色固体。

环化

30 用 2.7 g (10 mMol) 1-(2-溴-4-氟苯氧基)-2-丙酮和 15 g 多磷酸开始,基本上通过制备 II 中描述的方法制得了 2.03 g (81%) 本标题化合物,为黄色固体结晶。

2-溴-3-甲氧基苯酚

将 22 g (177.4 mMol) 3-甲氧基苯酚在 30 mL 二氢吡喃中的溶液滴加到 100 mg (0.525 mMol) 对甲苯磺酸一水合物在 10 mL 二氢吡喃内的溶液中，同时在冰/水浴中冷却。搅拌 1 小时后，将该反应混合物用 300 mL 乙醚稀释，然后依次用 100 mL 0.1 N 氢氧化钠和 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。将剩余有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩。将所得油状物蒸馏。收集在 110–130℃ 的馏分，然后在 5 N 氢氧化钠和乙醚之间分配。分离出有机相，依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩，获得了 27.1 g (73%) 四氢吡喃-2-基 3-甲氧基苯基醚。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.18 (t, 1H), 6.65–6.60 (m, 2H), 6.50 (dd, 1H), 5.4 (t, 1H), 3.95–3.90 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62–3.55 (m, 1H), 2.0–1.6 (m, 6H).

用 15 分钟将 33 mL (52.8 mMol) 正丁基锂 (1.6 M 己烷溶液) 滴加到 10 g (48.1 mMol) 四氢吡喃-2-基 3-甲氧基苯基醚在 100 mL 四氢吡喃内的溶液中。在室温搅拌 2.5 小时后，将该反应混合物冷却至 0℃，然后滴加 4.6 mL (53.2 mMol) 1,2-二溴乙烷。将该反应混合物在室温搅拌约 14 小时。然后将该反应混合物用 50 mL 1 N 盐酸稀释，并搅拌 1 小时。将水相用三份、每份 100 mL 的乙醚萃取。合并有机相，并用 5 N 氢氧化钠充分萃取。将这些碱性水萃取液合并，并在冰/水浴中冷却。用 5N 盐酸将该水溶液的 pH 调节至约 1，然后用三份、每份 100 mL 的乙醚萃取。合并这些乙醚萃取液，并用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。将所得残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0–10% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有所需化合物的馏分，并减压浓缩，获得了 2.91 g (30%) 残余物，静置后会结晶。

EA: $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrO}_2$: 计算值: C, 41.41; H, 3.48.

实测值: C, 41.81; H, 3.46.

用 6.9 g (34 mMol) 2-溴-3-甲氧基苯酚开始，基本上通过制备 IV 中描述的方法制得了 3.2 g (41%) 本标题化合物，为蓬松的白色

制备 XV

2-甲基-5-氟-7-溴苯并呋喃

2-(2-溴-4-氟苯氧基)丙酸乙酯

将 15 g (78.5 mMol) 2-溴-4-氟苯酚、11.2 mL (86.4 mMol) 2-
5 溴丙酸乙酯、和 13 g (94.2 mMol) 碳酸钾的混合物加热回流 3 小时。
在该时间点加入 0.1 g 碘化钾，并继续回流 2 小时。将该反应混合物
在水与乙酸乙酯之间分配。分离各相，用乙酸乙酯萃取水相。合并有
机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。将残
余物进行硅胶色谱纯化，用含有 5% 乙酸乙酯的己烷洗脱，合并含有
10 产物的馏分，并减压浓缩，获得了 19.8 g (87%) 所需化合物，为澄
清的油状物。

2-(2-溴-4-氟苯氧基)丙醛

将 19.4 g (66.7 mMol) 2-(2-溴-4-氟苯氧基)丙酸乙酯在 400 mL
甲苯中的溶液冷却至 -78℃，用 35 分钟滴加 100 mL (100 mMol) 氢化
15 二异丁基铝 (1 M 甲苯溶液)。加入完成后，将该反应混合物在 -78℃
再搅拌 20 分钟，然后通过加入甲醇来中止反应。将该反应混合物温
热至室温，然后用饱和碳酸钠钾水溶液处理。将该混合物搅拌 30 分
钟，然后用乙酸乙酯充分萃取。合并有机相，用硫酸钠干燥，并减压
浓缩，获得了 16.9 g 所需化合物的粗产物。

20 环化

用 16.5 g 该粗产物醛开始，基本上通过制备 II 中描述的方法制
得了 5.2 g (对于还原和环化产率是 34%) 本标题化合物。

制备 XVI

5-硝基-7-溴苯并呋喃

25 5-硝基-7-溴苯并呋喃-2-甲酸钾

将 11.0 g (44.7 mMol) 2-羟基-3-溴-5-硝基苯甲醛、5.56 g
(40.24 mMol) 碳酸钾、和 8.0 mL (46.95 mMol) 溴丙二酸二乙酯在
55 mL 2-丁酮中的混合物加热回流 5 小时。将该反应混合物冷却至室
温，并减压浓缩。将残余物在 450 mL 乙醚和 250 mL 水之间分配，并
30 通过加入稀硫酸将 pH 调节至约 1。分离各相，用两份、每份 150 mL
乙醚萃取水相。合并有机相，用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫
酸镁干燥并减压浓缩。将残余物溶于 200 mL 乙醇中，向其中加入 4.8

g (85.5 mmol) 氢氧化钾。在所得悬浮液在蒸汽浴上温热 1 小时。然后将该悬浮液冷却至室温。约 18 小时后, 将该混合物过滤, 并减压干燥, 获得了 14.1 g (98%) 所需化合物, 为橙色固体。

$^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 160.3, 159.8, 154.0, 143.9, 129.7,
122.2, 117.7, 108.0, 103.8.

5

5-硝基-7-溴苯并呋喃-2-甲酸

将 11.5 g (35.5 mmol) 5-硝基-7-溴苯并呋喃-2-甲酸钾与 36 g Dowex 50WX8-200 树脂在 1.6 L 甲醇中的混合物在室温搅拌 1 小时。将该混合物过滤, 并将滤液减压浓缩。将残余物用约 80 mL 甲醇稀释,
10 并在蒸汽浴上加热搅拌。将该混合物冷却至室温, 并过滤。将残余固体真空干燥, 获得了 6.7 g (66%) 所需化合物, 为金色固体。

m. p. = 257°C (分解)

MS (FD): m/e = 285, 287 (M^+)

EA: $\text{C}_9\text{H}_4\text{NO}_5\text{Br}$: 计算值: C, 37.79; H, 1.41; N, 4.90.

15 实测值: C, 37.81; H, 1.55; N, 4.77.

脱羧

将 0.42 g (1.47 mmol) 5-硝基-7-溴苯并呋喃-2-甲酸与 0.085 g 铜粉在 10 mL 新蒸馏的喹啉中的超声混合物在氮气氛下于 185°C 加热 7 分钟。将该反应混合物冷却至室温, 并过滤。将回收的固体用两份、
20 每份 20 mL 的二氯甲烷洗涤, 并将这些洗涤液与滤液合并。然后将滤液用 70 mL 二氯甲烷稀释, 依次用两份、每份 100 mL 的 1 N 盐酸、和 50 mL 4:1 饱和氯化钠水溶液:5 N 氢氧化钠洗涤。将剩余有机相用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 用含有 10 % 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩。用己烷
25 将残余固体结晶, 获得了 0.15 g (42%) 本标题化合物, 为细小的浅橙色针状物。

m. p. = 90-92°C

MS (FD): m/e = 241, 243 (M^+)

EA: $\text{C}_8\text{H}_4\text{NO}_3\text{Br}$: 计算值: C, 39.70; H, 1.67; N, 5.79.

30 实测值: C, 40.05; H, 2.03; N, 5.67.

制备 XVII

3-三氟甲基-5-氟-7-溴苯并呋喃

将 2.10 g (16.7 mMol) 1-三氟甲基丙-1-烯-3-醇、3.19 g (16.7 mMol) 2-溴-4-氟苯酚、和 4.81 g (18.4 mMol) 三苯基膦在 25 mL 二氯甲烷中的溶液冷却至 0℃, 然后加入 2.9 mL (18.4 mMol) 偶氮二甲酸二乙酯。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后将该反应混合物直接进行快速硅胶色谱纯化, 用 20:1 己烷:乙酸乙酯洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 6 g 1-(1-三氟甲基丙-1-烯-3-基氧基)-2-溴-4-氟苯粗产物。

10 将 1.0 g (3.34 mMol) 1-(1-三氟甲基丙-1-烯-3-基氧基)-2-溴-4-氟苯在 250℃ 加热 3 小时。将主要含有 2-(3-三氟甲基丙-1-烯-3-基)-4-氟-6-溴苯酚的该反应混合物用二氯甲烷稀释, 并将该溶液冷却至 -78℃。然后将该溶液用过量臭氧处理, 并在 -78℃ 搅拌直至 2-(3-三氟甲基丙-1-烯-3-基)-4-氟-6-溴苯酚消耗完 (通过薄层色谱测定)。通过用氧气吹扫将臭氧从该反应中除去, 然后加入 0.88 g (3.34 mMol) 三苯基膦。将该混合物在 -20℃ 贮存约 64 小时。然后将该反应混合物减压浓缩, 并将该残余物进行快速硅胶色谱纯化, 用含有 10% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有所需化合物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 2-羟基-3-三氟甲基-5-氟-7-溴-2,3-二氢苯并呋喃。

15 将该二氢苯并呋喃在 10 mL 甲苯中的溶液用 4 滴硫酸处理, 并在回流条件下搅拌 10 分钟。将该反应混合物冷却至室温, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离出有机相, 并减压浓缩。将残余物进行快速硅胶色谱纯化, 用己烷洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了本标题化合物。

25

制备 XVIII

5-甲氧基羰基-7-溴苯并呋喃

用 3-溴-4-烯丙基氧基苯甲酸甲酯开始, 基本上按照制备 XVII 中描述的方法制得了本标题化合物。

制备 XIX

30

3-乙基-5-氟-7-溴苯并呋喃

用戊-2-烯-1-基 2-溴-4-氟苯基醚开始, 基本上按照制备 XVII 中描述的方法, 只是使用在回流甲苯中的 Amberlyst 15™ 树脂代替硫

酸，并通过用迪安斯榻克分水器共沸蒸馏来除去水，制得了本标题化合物。

制备 XX

3-异丙基-5-氟-7-溴苯并呋喃

- 5 用 4-甲基戊-2-烯-1-基 2-溴-4 氟苯基醚开始，基本上按照制备 XIX 中描述的方法制得了本标题化合物。

制备 XXI

3,4-二甲基-5-氟-7-溴苯并呋喃

- 10 用丁-2-烯-1-基 2-溴-4-氟-5 甲基苯基醚开始，基本上按照制备 XVII 中描述的方法制得了本标题化合物。

制备 XXII

4-氯-5-氟-7-溴苯并呋喃

溴化

- 15 将 5 g (34.1 mMol) 3-氯-4-氟苯酚和 1.76 mL (34.1 mMol) 溴在 20 mL 二硫化碳中的混合物在室温搅拌 18 小时。将该反应混合物减压浓缩，并将残余物溶于二氯甲烷中，用水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩，获得了 2-溴-4-氟-5-氯苯酚和 2-溴-3-氯-4-氟苯酚的混合物。

醚形成

- 20 将该溴化异构体的混合物与 12 g 烯丙基溴与 13.6 g 碳酸钾在 90 mL 二甲基甲酰胺中合并。在室温搅拌 2.5 小时，将该混合物在二氯甲烷与水之间分配。合并有机相，用硫酸钠干燥并减压浓缩，获得了 9.7 g 烯丙基醚异构体的混合物。

重排/臭氧分解/脱水

- 25 如制备 XVII 中所述将烯丙基醚混合物反应，获得了 0.49 g 本标题化合物，为白色固体结晶。

m. p. = 84-85°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 6-三氟甲基-7-溴苯并呋喃

基本上如制备 XXII 中所述将 4-三氟甲基苯酚溴化, 获得了 2-溴-5-三氟甲基苯酚:2-溴-3-三氟甲基苯酚:4-溴-3-三氟甲基苯酚的 58:12:30 混合物。通过硅胶色谱法将 4-溴-3-三氟甲基苯酚与其它两种异构体分离开。然后将剩余异构体混合物烷基化, 获得了 2-溴-5-三氟苯基烯丙基醚与 2-溴-3-三氟甲基苯基烯丙基醚的混合物, 然后通过色谱法纯化。

基本上按照制备 XXII 中描述的方法将 2-溴-5-三氟甲基苯基烯丙基醚转化成 4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); 7.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); 7.03 (m, 1H).

基本上按照制备 XXII 中描述的方法将 2-溴-3-三氟甲基苯基烯丙基醚转化成 6-三氟甲基-7-溴苯并呋喃。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H); 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H); 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H).

制备 XXIV

5-三氟甲基-7-溴苯并呋喃

用 5-三氟甲基苯酚开始, 基本上按照制备 XXII 中描述的方法制得了本标题化合物。

制备 XXV

4, 5, 6-三氟-7-溴苯并呋喃

用 3, 4, 5-三氟苯酚开始, 基本上按照制备 XXII 中描述的方法制得了本标题化合物。

制备 XXVI

4, 6-二甲基-5-氯-7-溴苯并呋喃

用 3, 5-二甲基-4-氯苯酚开始, 基本上按照制备 XXII 中描述的方法制得了本标题化合物。

制备 XXVII

合成 4,5-二氟-7-溴苯并呋喃的另一方法

2-溴-4,5-二氟苯基烯丙基醚

将 79.4 g (0.38 mol) 2-溴-4,5-二氟苯酚与 79 g (0.57 mol) 碳酸钾在 200 mL 二甲基甲酰胺中的混合物在室温搅拌 30 分钟。加入 33 mL (0.38 mmol) 烯丙基溴，并将所得混合物在室温搅拌 18 小时。然后将该反应混合物用乙醚稀释，并依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。将剩余有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩，获得了 90 g (96%) 所需化合物。

10 2-烯丙基-3,4-二氟-6-溴苯酚

将 15 g (60.5 mmol) 2-溴-4,5-二氟苯基烯丙基醚在 200℃ 于氮气氛围下加热 2 小时。将该反应混合物冷却至室温，并经由硅藻土垫过滤。用 500 mL 己烷洗涤硅藻土垫，将滤液减压浓缩。将残余物进行快速硅胶色谱纯化，用己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 9.7 g (65%) 所需化合物。

(2-羟基-3-溴-5,6-二氟苯基)乙醛

将 7.8 g (31.45 mmol) 2-烯丙基-3,4-二氟-6-溴苯酚在 100 mL 二氯甲烷和 20 mL 甲醇中的溶液冷却至 -78℃，然后用臭氧饱和。20 分钟后，用氮气将该反应混合物吹扫 10 分钟，然后用 5 mL 二甲基硫醚处理。将该反应混合物逐渐温热至室温。15 小时后，将该反应混合物减压浓缩，获得了本标题化合物。

环化

将 7.5 g Amberlyst 15™ 树脂在 150 mL 氯苯中的混合物在 160℃ 加热，将溶剂蒸馏以除去水。将该反应混合物冷却至 120℃，然后滴加 31.45 mmol (2-羟基-3-溴-5,6-二氟苯基)乙醛在氯苯中的溶液。再将温度提高至 160℃，并将溶剂蒸馏。1.5 小时后，将该反应混合物过滤，并将滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 3.9 g (53%) 本标题化合物，为白色固体。

30 m. p. = 46.5-48℃

制备 XXVIII

5-羟基甲基-7-溴苯并呋喃

将 0.63 g (2.46 mMol) 5-甲氧基羰基-7-溴苯并呋喃在 10 mL 甲苯中的溶液冷却至-78℃。当有沉淀形成时, 加入 5 mL 二氯甲烷以保持溶液状。然后向该溶液中缓慢地加入 1.5 mL (8.6 mMol) 氢化二异丁基铝, 并将该反应混合物逐渐温热至室温。10 分钟后, 通过加入 5 加入甲醇, 然后加入 1.5 g 氯化钠和 50 mL 水, 之后加入罗谢尔盐来中止反应。将该混合物用二氯甲烷稀释, 并剧烈搅拌约 1 小时。分离各相, 用乙酸乙酯充分萃取水相。合并有机相, 并减压浓缩。用己烷和二氯甲烷将残余物结晶, 获得了 0.46 g (82%) 本标题化合物, 为白色固体结晶。

10

制备 XXIX

5-甲氧基甲基-7-溴苯并呋喃

将 0.372 g (0.40 mMol) 5-羟基甲基-7-溴苯并呋喃在四氢呋喃中的溶液加到 1.80 mMol 氢化钠 (60% 矿物油悬浮液) 在 2 mL 四氢呋喃内的混合物中。在室温搅拌 1 小时后, 加入 204 μ L 碘甲烷, 并继续搅拌 2.5 小时。通过加入水使反应混合物骤冷, 并将所得混合物用 15 乙酸乙酯充分萃取。将有机相减压浓缩, 以接近 100% 的产率获得了本标题化合物。

制备 XXX

5-羧基-7-溴苯并呋喃

20 将 0.52 g (2.03 mMol) 5-甲氧基羰基-7-溴苯并呋喃和 0.41 g (10.13 mMol) 氢氧化钠在 4 mL 乙醇中的溶液在室温搅拌直至所有原料都消耗完毕。将该反应混合物减压浓缩, 并将残余物溶于水中。然后通过加入 1N 氢氧化钠将该溶液碱化, 并用乙酸乙酯充分萃取。通过用硫酸氢钾处理将剩余水相酸化 (pH 约 2), 并通过过滤除去所形成的 25 的固体。将水相用乙酸乙酯充分萃取, 合并有机相, 并减压浓缩, 获得了 0.40 g (82%) 5-羧基-7-溴苯并呋喃, 为灰白色固体。

MS (FD): $m/e = 240$ (M-1)

制备 XXXI

4-溴-5-氟-, 和 5-氟-6-溴苯并呋喃

30 0-乙酰基 3-溴-4-氟苯酚

将 1.09 g (5 mMol) 3-溴-4-氟苯乙酮和 3.45 g (20 mMol) 间氯过苯甲酸 (70%) 在 15 mL 二氯甲烷中的溶液加热回流 18 小时。再

- 加入 3.45 g 间氯过苯甲酸, 并继续回流约 12 小时。再加入 1.4 g 间氯过苯甲酸, 并继续回流 18 小时。将该反应混合物冷却至室温, 然后用 50 mL 乙醚稀释。将所得混合物冷却至 0℃, 然后用 15 mL 20 % 硫代硫酸钠水溶液处理。将所得浆状液搅拌约 1 小时, 然后分离各相。将有机相依次用 3 × 20 mL 20 % 硫代硫酸钠水溶液和 3 × 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。然后将有机相用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 用 10:1 己烷:乙醚洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 68 % 所需化合物。

3-溴-4-氟苯酚

- 10 将 0.80 g (3.43 mMol) 0-乙酰基 3-溴-4 氟苯酚在 10 mL 6 % 二异丙基乙基胺的甲醇溶液中的溶液在室温搅拌 8 小时。将该反应混合物在 0℃ 减压浓缩, 获得了所需化合物。

3-溴-4-氟苯基烯丙基醚

- 15 将 0.65 g (3.43 mMol) 3-溴-4-氟苯酚、0.60 mL (6.86 mMol) 烯丙基溴、和 0.71 g (5.15 mMol) 碳酸钾在 6 mL 丙酮中的混合物在回流条件下搅拌 13 小时。将该反应混合物减压浓缩, 并将残余物进行硅胶色谱纯化, 用己烷洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 61 % 所需化合物。

克莱森重排

- 20 将 3-溴-4-氟苯基烯丙基醚置于密封的试管中, 并通过向液体中通入氮气来脱氧。将该试管密封, 并在 230℃ 加热 3 小时。冷却至室温后, 将该混合物进行硅胶色谱纯化, 用 8:1 己烷:乙醚洗脱。较快洗脱下来的产物异构体是 2-烯丙基-4-氟-5-溴苯酚。较慢洗脱下来的异构体是 2-烯丙基-3-溴-4-氟苯酚。分别以 3:2 的比例分离出异构体。

4-溴-5-氟苯并呋喃

用 3 g (13 mMol) 2-烯丙基-3-溴-4-氟苯酚开始, 基本上采用制备 XXVII 中描述的方法, 只是环化/脱水步骤是用硫酸在甲苯中进行, 以 98 % 的产率制得了本标题化合物。

5-氟-6-溴苯并呋喃

30 用 3.5 g (15 mMol) 2-烯丙基-4-氟-5 溴苯酚开始, 基本上采用制备 XXXI 中描述的方法, 只是环化/脱水步骤是用硫酸在甲苯中进行

行，以 90 % 的产率制得了本标题化合物。

制备 XXXII

合成 4-氯-5-氟-7-溴苯并呋喃的另一方法

将 90.4 g (0.40 mol) 2-溴-4-氟-5 氯苯酚(含有 10 % 2-溴-3-氯-4-氟苯酚)和 64 g (0.45 mol) 六亚甲基四胺的混合物在冰浴中冷却。向该冷却的混合物中加入 306 mL 三氟乙酸。在约 0℃ 搅拌 15 分钟后，将该反应混合物加热回流 1.5 小时。然后将该反应混合物在冰浴中冷却，并依次用 439 mL 水和 220 mL 50 % 硫酸处理。将该反应混合物在不冷却的条件下搅拌 2 小时。然后将该反应混合物用 500 mL 水稀释，并通过过滤收集所得固体。用水洗涤该固体直至洗涤液呈中性(pH 约 7)。将该固体减压干燥，然后进行硅胶色谱纯化，用含有 0 - 2 % 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有所需化合物的馏分，并减压浓缩，获得了 57 g (62 %) 2-羟基-3-溴-5-氟-6-氯苯甲醛。

将 49.2 g (0.19 mol) 2-羟基-3-溴-5-氟-6-氯苯甲醛和 127 g (0.29 mol) 溴化(溴甲基)三苯基磷在 230 mL 四氢呋喃中的悬浮液在氮气氛下冷却至 0℃。用 3 小时向该悬浮液中滴加 330 mL (0.33 mol) 叔丁醇钾(1M 四氢呋喃溶液)。然后再加入 90 mL (0.09 mol) 叔丁醇钾(1M 四氢呋喃溶液)以反应掉剩余原料。用 700 mL 己烷将该反应混合物稀释，并通过过滤除去所形成的沉淀。将回收的固体在 300 mL 己烷中浆化，并过滤 4 次。将合并的滤液用 2 × 500 mL 水洗涤，然后用 500 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸钠将剩余有机相干燥，并减压浓缩，获得了残余固体。将该固体用 4 × 300 mL 乙醚浆化并过滤以除去氧化三苯基磷。将滤液浓缩，并将残余物进行硅胶色谱纯化，用己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 40 g (83 %) 本标题化合物，为白色固体。

制备 XXXIII

1-苄基-3-乙基-4-氧代哌啶

1-叔丁氧基羰基-4-氧代-3-哌啶甲酸甲酯

将 20 g (103.3 mmol) 4-氧代-3-哌啶甲酸甲酯盐酸盐和 75 mL 饱和碳酸氢钠水溶液在 150 mL 二氯甲烷中的混合物在室温剧烈搅拌。然后用 3 小时滴加 24.8 g (113.6 mmol) 二碳酸二叔丁酯在 100 mL 二氯甲烷中的溶液。在室温搅拌约 16 小时，再加入 3.0 g 二碳酸

二叔丁酯，并继续搅拌 2 小时。将该反应混合物用水稀释，并用 2 × 250 mL 二氯甲烷萃取。合并有机相，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了 26.2 g (99%) 所需化合物，为黄色油状物。

1-叔丁氧基羰基-4-氧代-3-乙基-3-哌啶甲酸甲酯

- 5 将 26 g (101 mMol) 1-叔丁氧基-羰基-4-氧代-3-哌啶甲酸甲酯和 11.9 g (106 mMol) 叔丁醇钾在 300 mL 叔丁醇中的溶液在 70℃ 于氮气氛围下加热。然后用 20 分钟向该溶液中加入 23.6 g (152 mMol) 碘乙烷，并将该反应混合物加热回流约 16 小时。然后将该反应混合物冷却至室温，并用乙醚稀释。将有机相用水洗涤，用硫酸镁干燥，并
- 10 减压浓缩，获得了 28.7 g (99%) 所需化合物，为黄色油状物。

3-乙基-4-氧代哌啶盐酸盐

- 将 28.2 g (98.8 mMol) 1-叔丁氧基羰基-4-氧代-3-乙基-3-哌啶甲酸甲酯和 6N 盐酸的混合物加热回流约 16 小时。将该反应混合物减压浓缩，并把残余物溶于乙醇中。将该溶液减压浓缩以共沸除去
- 15 水。将该操作重复 2 次，获得了 7.0 g (55%) 所需化合物。

苄基化

- 在剧烈搅拌下，将 7.0 g (54.8 mMol) 3-乙基-4-氧代哌啶和 22.7 g (164.4 mMol) 碳酸钾在 100 mL 四氢呋喃中的混合物冷却至 0℃。用 20 分钟滴加 9.2 g (53.7 mMol) 苄基溴在 20 mL 四氢呋喃中的
- 20 溶液。然后将该反应混合物逐渐温热至室温。约 16 小时后，将该反应混合物用水稀释，并用 2 × 250 mL 二氯甲烷萃取。合并有机相，用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化。用含有 5-15% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 9.4 g (79%) 本标题化合物，为浅黄色油状物。

25

制备 XXXIV

1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶

N-[苄基]3-氨基丙酸甲酯

- 将 55 mL (0.50 mol) 苄基胺在 250 mL 甲醇中的溶液在冰浴中冷却。用 30 分钟滴加 54 mL (0.60 mol) 丙烯酸甲酯在 50 mL 甲醇中的
- 30 溶液。然后将该反应混合物逐渐温热至室温。约 96 小时后，将该反应混合物减压浓缩，并将残余物真空蒸馏，两个馏分共获得了 74.6 g (77%) 所需化合物。

N-[苄基]-N-[甲基丙二酰基]3-氨基丙酸甲酯

将 144 mL (1.25 mol) 丙二酸二甲酯在 165 - 175℃ 加热。向该加热的反应物中滴加 48.6 g (0.25 mol) N-[苄基]3-氨基丙酸甲酯。在反应进行过程中蒸馏除去甲醇。回收到 8.0 mL 甲醇后，将该反应混合物的温度提高至 180 - 185℃。在该温度保持 1 小时后，又回收到了 1.5 mL 甲醇。然后将该反应混合物冷却至室温，通过真空蒸馏除去过量丙二酸二甲酯。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0 - 50 % 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有所需产物的馏分，并减压浓缩，获得了 55.7 g (76%) 所需产物。

10 1-苄基-2,4-二氧代-3-哌啶甲酸甲酯

将 130 g (0.94 mol) 碳酸钾和 5 g (18.9 mMol) 18-冠-6 在 500 mL 甲苯中的混合物加热回流。用 30 分钟滴加 55 g (188 mMol) N-[苄基]-N-[甲基丙二酰基]3-氨基丙酸甲酯在 150 mL 甲苯中的溶液。6 小时后，将该反应混合物冷却至室温，然后用 1L 水稀释。将甲苯相用 150 mL 乙酸乙酯稀释，并分离各相。用 2 × 250 mL 水萃取有机相。将合并的水相在冰浴中冷却，同时加入 6N 盐酸直至 pH < 1。然后用 3 × 300 mL 二氯甲烷萃取水相。将合并的二氯甲烷萃取液用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了 23.4 g (48%) 所需化合物。将甲苯/乙酸乙酯萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤，然后减压浓缩，获得了 26.1 g (47%) 未反应的 N-[苄基]-N-[甲基丙二酰基]3-氨基丙酸甲酯。

1-苄基-2,4-二氧代哌啶

将 23.4 g (89.7 mMol) 1-苄基-2,4-二氧代-3-哌啶甲酸甲酯在 200 mL 10% 草酸水溶液中的混合物在回流条件下搅拌 15 小时。将该反应混合物冷却至室温，用 3 × 200 mL 二氯甲烷萃取该溶液。合并有机相，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了 4.99 g (27%) 所需化合物。

1-苄基-2,4-二氧代-3,3-二甲基哌啶

将 1.44 g (7.1 mMol) 1-苄基-2,4-二氧代哌啶、4.0 g (28.9 mMol) 碳酸钾、和 1.5 mL (24.1 mMol) 碘甲烷在 14 mL 二甲亚砜中的混合物搅拌 24 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离各相，并将有机相依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 35% 乙酸乙酯的己

烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 0.61 g (37%) 所需化合物。

1-苄基-3,3-二甲基-4-羟基哌啶

5 将 0.30 g (1.3 mMol) 1-苄基-2,4-二氧代-3,3-二甲基哌啶在 5 mL 四氢呋喃中的溶液在室温搅拌，同时滴加 2 mL (2 mMol) 氯化锂铝 (2M 四氢呋喃溶液)。然后将该反应混合物加热回流 3 小时。将该反应混合物冷却至室温。在室温搅拌 16 小时后，将该反应混合物在冰浴中冷却，并在剧烈搅拌下依次用 0.5 mL 水、0.5 mL 5N 氢氧化钠、和 0.5 mL 水处理。将所得浆状液用二氯甲烷稀释，并加入无
10 水硫酸钠。将该浆状液过滤，并用二氯甲烷洗涤滤饼。将合并的滤液减压浓缩，并将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-10% 甲醇和 0.1% 氢氧化铵的二氯甲烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 0.25 g (88%) 所需化合物。

氧化

15 将 0.40 mL (5.6 mMol) 二甲亚砜在 5 mL 二氯甲烷中的溶液冷却至 -78°C。向该溶液中滴加 0.35 mL (2.48 mMol) 三氟乙酸酐，并将所得溶液搅拌 30 分钟。滴加 0.25 g (1.14 mMol) 1-苄基-3,3-二甲基-4-羟基哌啶在 2 mL 二氯甲烷中的溶液，并搅拌反应混合物 1 小时。向该溶液中加入 1.0 mL (7.2 mMol) 三乙胺，并将该反应混合物温热
20 至 0°C。搅拌 2 小时后，将该反应混合物倒入水中，并用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取液，用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-20% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 0.20 g (79%) 本标题化合物。

制备 XXXV

25 合成 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶的另一方法

在不时冷却下，将苄基胺 (214 g, 2 mol) 与甲醛 (37% 水溶液, 375 g, 4.5 mol) 在乙醇 (1 L) 中混合。用 90 分钟将该二相混合物加到 2-甲基-3-丁酮 (182 g, 2.11 mol) 在无乙醇 (1L) 和盐酸 (209 g 37% 溶液, 2.1 mol) 内的回流溶液中。将该棕色溶液加热回流 18 小时。
30 然后依次加入三乙胺 (310 mL, 223.8 g, 2.21 mol) 和甲醛 (50 g, 36%, 0.6 mol)，并将该反应混合物加热回流 24 小时。然后将该反应混合物冷却至 5°C，并用氢氧化钾 (117.6 g, 2.1 mol，溶解在 200 mL

水中)处理。然后将该反应混合物用庚烷(2×500 mL)和甲基叔丁基醚(2×500 mL)萃取。合并有机萃取液,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,获得了本标题化合物(在浓缩前除去18%体积的上述合并的有机萃取液后,339.36 g)。通过硅胶色谱法纯化该产物(二氯甲烷/乙醇,100:1),获得了纯化的本标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.14 (s, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.57 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H).

制备 XXXVI

合成 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶的另一方法

在装配有机械搅拌器、加液漏斗和氯化钙干燥管的1升三颈烧瓶中,加入37%重量的溶解在500 mL无水乙醇中的甲醛溶液(168.5 mL, 2.25 mol)。将所得溶液在冰水浴中冷却至10℃,并用1小时滴加苄基胺(109 mL, 1 mol)。在装配有机械搅拌器、加液漏斗和氯化钙干燥管的3升三颈烧瓶中加入溶解在500 mL无水乙醇中的3-甲基-2-丁酮(113 mL, 1.06 mol)和浓盐酸(92 mL, 1.11 mol)。将所得溶液加热至回流,用2小时滴加甲醛/苄基胺溶液。将该溶液回流过夜,然后冷却至室温。加入二异丙基乙基胺(142.2 g, 1.1 mol)和甲醛(22.46 mL, 0.3 mol),并将所得溶液加热回流6小时,然后冷却至室温。将该溶液用在200 mL水中的氢氧化钾(61.6 g, 1.1 mol)骤冷,然后用500 mL乙酸乙酯萃取3次。将有机相真空浓缩,获得了225 g红色油状物。将该油状粗产物溶于1升二氯甲烷中。将该溶液小心地倒在1 kg硅胶(在烧结玻璃过滤器上)上。用4 L二氯甲烷洗涤该硅胶。将二氯甲烷真空浓缩,获得了142 g黄色油状物,将其在冰箱中结晶过夜。

产率 = 65.4%

制备 XXXVII

顺式-1-苄基-3,5-二甲基-4-氧代哌啶

将45 mL (90.4 mmol)二异丙基氨基化锂溶液(2.0 M 四氢呋喃溶液)冷却至-5℃。用40分钟滴加1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶 N,N-二甲基脒(由1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶和 N,N-二甲基脒制得)在

100 mL 四氢呋喃中的溶液。然后将该反应混合物冷却至 -78°C ，并滴加 5.16 mL (83 mMol) 碘甲烷。将该反应混合物搅拌约 16 小时，逐渐温热至室温。将所得均匀黄色溶液用 300 mL 二氯甲烷稀释，并用 100 mL 水洗涤，然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。将该有机相用硫酸镁干燥，然后减压浓缩。

将该化合物 (8.5 gm) 溶解在 200 mL 2.0 M 氯化氢甲醇溶液中，并将所得混合物加热回流约 16 小时。将该反应混合物减压浓缩，并将残余物在 80 mL 5N 氢氧化钠和 200 mL 乙酸乙酯之间分配。将水相用 3×400 mL 乙酸乙酯萃取。合并有机相，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0–20% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有所需化合物的馏分，并减压浓缩，获得了 5.2 g 本标题化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 218$ ($M+1$)

制备 XXXVIII

15 1-叔丁氧基羰基-3,3-二甲基-4-三氟甲磺酰基氧基-1,2,3,6-四氢吡啶

用氮气将 10.14 g (46.66 mMol) 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶、1.03 g 10% 钨/炭、和 11.09 g (50.81 mMol) 二碳酸二叔丁酯在 210 mL 甲醇中的混合物吹扫 3 次，用氢气吹扫 3 次。将该混合物置于 50 psig 氢气下，并在室温振摇 16 小时。将该反应混合物经由硅藻土床和玻璃微纤维纸过滤。将滤液减压浓缩，并将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 20% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 9.38 g (88.5%) 1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二甲基-4-氧代哌啶。

25 将 13.25 mL (26.5 mMol) 二异丙基氨基化锂溶液 (2M 四氢呋喃/庚烷溶液) 冷却至 -78°C 。用 40 分钟滴加 5.24 g (23.05 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二甲基-4-氧代哌啶在 40 mL 四氢呋喃中的溶液，并将反应温度维持在 -71°C 以下。加入完成后，将该反应混合物在 -78°C 搅拌 90 分钟，然后用 10 分钟加入 8.70 g (24.35 mMol) N-苄基三氟甲磺酰亚胺在 40 mL 四氢呋喃中的溶液。将该溶液温热至 0°C ，并搅拌 90 分钟。将该反应混合物减压浓缩，通过中性矾土色谱纯化残余物，用 5:1 己烷:乙酸乙酯洗脱，减压除去溶液，将残余物进行

硅胶色谱纯化，用 4:1 己烷:乙酸乙酯洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 1.72 g (75.2%) 本标题化合物，为澄清的无色油状物。

或者，通过将 0.86 μL (6.14 mMol) 二异丙基胺在 10 mL 四氢呋喃中的溶液与 2.2 mL (5.5 mMol) 正丁基锂 (2.5 M 己烷溶液) 反应，在原地生成二异丙基氨基化锂。将该溶液冷却至 -78°C 后，滴加 1.076 g (4.73 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二甲基-4-氧代哌啶在 12 mL 四氢呋喃中的溶液，将反应温度维持在 -70°C 以下。加入完成后，将该反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时，然后用 5 分钟加入 1.963 g (5.00 mMol) 2-[N,N-二(三氟甲基磺酰基)氨基]-5-氯吡啶在 8 mL 四氢呋喃中的溶液。将该溶液温热至 0°C ，并搅拌 90 分钟。将该反应混合物减压浓缩，通过中性矾土色谱纯化残余物，用 5:1 己烷:乙酸乙酯洗脱。减压除去溶剂，获得了 1.566 g (92.1%) 本标题化合物，为浅黄色油状物。

15 制备 XXXIX

1-苄基-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基-4-氧代哌啶

将 20.0 g (70.4 mMol) 1-苄基-3-甲氧基羰基-4-氧代哌啶盐酸盐在 60 mL 乙二醇中的混合物在冰浴中冷却，同时加入 24 g 氯化氢。将该浆状液在 70°C 加热 2 小时，并将其倒入 200 mL 冰水中。用 5N 氢氧化钠将 pH 调节至约 8，并用乙醚充分萃取所得混合物。合并有机萃取液，用硫酸钠干燥，并减压浓缩，获得了 21 g 8-苄基-8-氮杂螺[4,5]癸烷-6-甲酸甲酯。

向 11.4 g (39.1 mMol) 8-苄基-8-氮杂螺[4,5]癸烷-6-甲酸甲酯在 150 mL 四氢呋喃内的溶液中滴加 58 mL (58 mMol) 氢化锂铝 (1.0 M 四氢呋喃溶液)。将该反应混合物加热回流 4 小时，然后在冰浴中冷却。然后将该混合物用乙酸乙酯稀释，并滴加 100 mL 1N 盐酸。用 5N 氢氧化钠将 pH 调节至约 8，并用二氯甲烷充分萃取该混合物。合并有机相，用硫酸镁干燥并减压浓缩，获得了 6-羟基甲基-8-苄基-8-氮杂螺[4,5]癸烷。

30 将 3.0 g (11.4 mMol) 6-羟基甲基-8-苄基-8-氮杂螺[4,5]癸烷在 50 mL 二氯甲烷中的溶液冷却至 -78°C ，然后滴加 2.2 mL (22.8 mMol) 溴化二甲基硼。在 -78°C 搅拌 4 小时后，用 45 mL 1N 氢氧化钠处理该

反应混合物，并温热至室温。分离各相，用二氯甲烷充分萃取水相。合并有机相，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-5% 甲醇的二氯甲烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 1.1 g (44%) 1-苄基-3-羟基甲基-4-氧代哌啶。

5 ISMS: $m/e = 220$ (M+H)

EA: $C_{13}H_{17}NO_2$ 的计算值: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39.

实测值: C, 70.87; H, 7.70; N, 6.41.

10 将 0.85 g (3.87 mMol) 1-苄基-3-羟基甲基-4-氧代哌啶、0.026 g (0.39 mMol) 咪唑、和 0.701 g (4.65 mMol) 叔丁基二甲基甲硅烷基氯在二甲基甲酰胺中的混合物在室温搅拌 16 小时。将该反应混合物用 300 mL 乙酸乙酯稀释，依次用 3×200 mL 去离子水和 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-25% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 0.805 g (62%) 本标题化合物。

15 ISMS: $m/e = 334$ (M+H).

制备 XL

(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)硼酸

20 将 2.0 g (8.58 mMol) 4,5-二氟-7-溴苯并呋喃和 0.202 g (8.58 mMol) 镁在 10 mL 四氢呋喃中的混合物加热回流 50 分钟。然后将所得混合物冷却至 -5°C ，并用 20 分钟滴加 1.01 mL (8.93 mMol) 三甲基硼酸酯。将该反应混合物在室温搅拌 1.5 小时，然后减压浓缩。将残余物在 50 mL 去离子水和 50 mL 乙酸乙酯之间分配，并用 0.3 mL 乙酸处理该混合物以调节至中性 pH。分离各相，将水相用乙酸乙酯充分萃取，合并有机相，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了 2.1 g 本标题化合物。

25 或者，将 0.484 g (2.08 mMol) 4,5-二氟-7-溴苯并呋喃和 0.065 g (2.67 mMol) 镁在 5 mL 四氢呋喃中的混合物加热回流。加入两滴 1,2-二溴甲烷，并将该混合物加热回流 45 分钟。向该混合物中加入 260 μL (2.29 mMol) 三甲基硼酸酯，并继续加热 45 分钟。冷却至室
30 温后，加入 2.3 mL 1N 盐酸，并将该混合物搅拌 45 分钟。然后将该混合物用乙醚充分萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，并减压浓缩。将残余物在 4 mL 己烷中浆化，通过倾滗除去溶剂，并将残余

固体减压干燥，获得了 0.402 g (97.8%) 本标题化合物。

制备 XLI

1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲磺酰基氧基- 1, 2, 3, 6-四氢吡啶

- 5 将 5 mL (49 mMol) 4-甲氧基吡啶在 200 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至 -40°C ，然后滴加 6.9 mL (55 mMol) 氯甲酸苯酯。搅拌 15 分钟后，滴加 20 mL (60 mMol) 氯化甲基镁(3M 四氢呋喃溶液)，并将该混合物温热至室温。搅拌 30 分钟后，将该反应混合物冷却至 -40°C ，并用 340 mMol 叔丁醇钾处理。将该反应混合物温热至室温。搅拌 1 小时后，将该反应混合物冷却至 -40°C ，并用 200 mL 饱和草酸水溶液处理。将该反应温热至 20°C ，并搅拌 1 小时。将该混合物用 2×200 mL 乙醚萃取。将合并的有机相依次用 4×100 mL 0.5 N 氢氧化钠、 2×100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液、 3×100 mL 去离子水、和 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。将剩余有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩。
- 10 将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 40% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 4.9 g (47%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-氧代吡啶。

EA: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 的计算值: C, 62.54; H, 8.11; N, 6.63.

实测值: C, 62.78; H, 8.08; N, 6.76.

- 20 将 1.65 g (7.81 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-氧代吡啶在 20 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至 -40°C ，然后用 8.59 mL (8.59 mMol) 三(仲丁基)硼氢化锂(1M 四氢呋喃溶液)处理。搅拌 2 小时后，将该溶液用 3.37 g (8.59 mMol) 2-[N,N-二(三氟甲基磺酰基)氨基]-5-氯吡啶处理，并将该溶液温热至室温。搅拌 1 小时后，将该反应用
- 25 250 mL 乙醚稀释，并经由硅藻土过滤。用 250 mL 乙醚漂洗硅藻土垫，将合并的滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-9 % 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 2.02 g (75%) 本标题化合物。

ISMS: $m/e = 346$ (M+H)

30

制备 XLII

1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-氧代吡啶

用 1 小时将 160.0 g (733 mMol) 二碳酸二叔丁酯在 300 mL 四氢

呋喃中的溶液滴加到 100.0 g (698 mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷在 800 mL 四氢呋喃内的溶液中。加入完全后, 将该反应混合物搅拌 30 分钟, 然后减压浓缩。将残余物溶解在 600 mL 乙醚中, 并依次用 2 × 250 mL 去离子水、2 × 250 mL 5% 碳酸氢钠水溶液、和 250 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相用碳酸钾干燥, 并减压浓缩, 获得了 173.3 g 8-(叔丁氧基羰基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷。

将 76.0 g (312 mmol) 8-(叔丁氧基羰基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷在 760 mL 乙醚中的溶液冷却至 -78℃, 并用新蒸馏的 49.5 mL (328 mmol) N,N,N',N'-四甲基乙二胺处理。用 1.5 小时滴加 1 当量仲丁基锂溶液, 同时将该反应混合物的温度保持在 -70℃ 以下。在 -78℃ 搅拌 4 小时后, 用 10 分钟加入 38.9 mL (625 mmol) 碘甲烷。将该反应混合物搅拌 10 分钟, 然后逐渐温热至室温。将该反应混合物用 300 mL 去离子水处理, 并分离各相。将水相用 300 mL 乙醚萃取。合并有机相, 用 4 × 250 mL 去离子水洗涤, 用碳酸钾干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 用含有 7-20% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 57.1 g (71%) 7-甲基-8-(叔丁氧基羰基)-1,4-二氧代-8-氮杂螺[4,5]癸烷, 为澄清的油状物。将该油状物冷却至 0-5℃, 并加入 279.2 mL 三氟乙酸。搅拌 10 分钟后, 加入 5.2 mL 去离子水, 并将该反应混合物加热回流 2.5 小时。将该反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。将残余物溶解在 60 mL 乙酸乙酯中, 在搅拌下用 30 分钟加入 120 mL 乙醚。将该悬浮液在冰箱中放置 2 小时, 过滤, 将固体用 30 mL 冷的乙醚洗涤, 获得了 23.5 g (71.3%) 2-甲基-4-氧代哌啶, 为白色固体。

将 12.4 g (55 mmol) 2-甲基-4-氧代哌啶、6.89 g (82 mmol) 碳酸氢钠、和 13.1 g (60 mmol) 二碳酸二叔丁氧基酯在 40 mL 水和 100 mL 氯仿中的混合物在室温搅拌 16 小时。将该混合物以 25 mL 去离子水稀释, 并分离各相。将水相用 4 × 25 mL 氯仿萃取。合并有机相, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 用含有 1% 三乙胺的 3:1 己烷:乙酸乙酯洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 12.0 g 本标题化合物, 为浅黄色油状物。

制备 XLIII

1-(叔丁氧基羰基)-2-乙基-4-氧代哌啶

用 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4,5]癸烷和碘乙烷开始,基本上通过制备 XLII 中描述的方法制备本标题化合物。

ISMS: $m/e = 228 (M+1)$

5

制备 XLIV

7-溴-4-氯苯并呋喃

将 5.03 g (39.1 mMol) 3-氯苯酚在 20 mL 二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却,同时滴加 6.25 g (39.1 mMol) 溴。将该反应混合物温热至室温,并搅拌 16 小时。将该反应混合物用水稀释,分离各相,10 并将有机相用硫酸镁干燥。将残余物进行硅胶色谱纯化,用 3:2 二氯甲烷:己烷洗脱。合并含有产物的馏分,并减压浓缩,获得了 2.04 g (25%) 2-溴-5-氯苯酚。

HRMS: C_6H_4OClBr 的计算值: 205.9134. 实测值: 205.9125.

EA: C_6H_4OClBr 的计算值: C, 34.74; H, 1.94.

15 实测值: C, 34.74; H, 1.76.

用 1.86 g (8.97 mMol) 2-溴-5-氯苯酚开始,基本上通过制备 II 中描述的方法,获得了 1.07 g (53%) 本标题化合物,为白色固体。

HRMS: C_6H_4OClBr 的计算值: 229.9134. 实测值: 229.9128.

EA: C_6H_4OClBr 的计算值: C, 41.51; H, 1.74.

20 实测值: C, 41.13; H, 1.67.

制备 XLV

(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)硼酸

用 0.9474 g (3.575 mMol) 4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃开始,基本上按照制备 XL 中描述的方法制得了 0.4349 g (53%) 本标题化合物。25

HRMS: $C_9H_6BO_3F_3$ 的计算值: 229.0398. 实测值: 229.0383.

制备 XLVI

4,6-二氟-7-溴苯并呋喃

将 2.6 g (20 mMol) 3,5-二氟苯酚在 20 mL 二硫化碳中的溶液冷却至 0℃,然后用 30 分钟滴加 1.02 mL (20 mMol) 溴在 10 mL 二硫化碳中的溶液。搅拌 30 分钟后,将该反应混合物温热至室温,并搅拌 1.5 小时。将该反应混合物用 200 mL 乙醚稀释,并依次用偏亚30

硫酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。然后用硫酸钠将有机相干燥，并减压浓缩。将残余物真空蒸馏，获得了 2.5 g (60%) 2-溴-3,5-二氟苯酚(b. p. = 65°C (5 mm Hg))。

5 用 2-溴-3,5-二氟苯酚开始，基本上按照在制备 XXII 中描述的方法制得了本标题化合物。

HRMS: $C_8H_3BrF_2$ 的计算值: 231.9335. 实测值: 231.9342.

制备 XLVII

1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-酮

10 将 4.0 g (20.28 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢吡啶-4-酮和 4.21 g (20.48 mmol) 溴化酮(I)-二甲基硫醚络合物在 160 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至-78°C。向该溶液中加入 7.43 mL (22.31 mmol) 氯化甲基镁(3.0 M 四氢呋喃溶液)。在-78°C 搅拌 1 小时后，再加入 1 当量的氯化甲基镁，并继续搅拌 30 分钟。然后将该反应混合物用 10 mL 六甲基磷酰胺处理，然后加入 15.93 g (40.56 mmol)
15 2-[N,N-二(三氟甲基磺酰基)氨基]-5-氯吡啶在 50 mL 四氢呋喃中的溶液。将该反应混合物温热至室温，并在室温搅拌过夜。然后将该反应混合物用 1.5 L 乙醚稀释，并依次用 2×500 mL 饱和草酸水溶液、500 mL 水、2×500 mL 饱和碳酸氢钠水溶液、和 500 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤。将剩余有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物悬浮在己烷中，然后过滤。将滤液减压浓缩，并将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-50% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 1.92 g 本标题化合物，为油状物，该油状物逐渐形成结晶。

制备 XLVIII

25 1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢吡啶-4-酮

将 1.0 g (9.16 mmol) 4-甲氧基吡啶在 15 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至-41°C。向该溶液中滴加 12.6 mL (18.32 mmol) 三(异丙氧基)硼氢化钾(1.45 M 四氢呋喃溶液)。将所得混合物搅拌 15 分钟，然后加入 1.58 g (10.07 mmol) 氯甲酸苯酯，并将所得混合物在-41°C
30 °C 搅拌。2 小时后，加入 7.19 g (7.0 mmol) 叔丁醇钾。在-41°C 搅拌 30 分钟后，将该反应混合物温热至室温。在室温保持 2 小时后，再将该反应混合物冷却至-41°C，然后用草酸水溶液处理。用乙醚萃

取所得混合物。合并有机相，并依次用饱和草酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液、和饱和氯化钠水溶液洗涤。将剩余有机相用硫酸镁干燥，并减压浓缩。将残余油状物进行硅胶色谱纯化，用含有 10 - 40 % 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓

5 缩，获得了 1.07 g 本标题化合物，为白色固体。

MS (ES⁺): m/e = 198.2.

实施例 1

2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶富马酸盐和

2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶富马酸盐

10 1-叔丁氧基羰基-2-甲基-4-羟基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

将 0.55 g (2.55 mMol) 5-氟-7-溴苯并呋喃和 0.12 g (5.14 mMol) 镁在 5 mL 乙醚中的混合物加热至 40℃。向该混合物中滴加 0.23 mL (2.67 mMol) 1,2-二溴乙烷，并将该混合物搅拌 45 分钟。将该混合物冷却至室温，然后滴加 0.50 g (2.35 mMol) 1-叔丁氧基羰基-2-

15 甲基-4-氧代哌啶在 10 mL 乙醚中的溶液。将该反应混合物在室温搅拌 15 小时，然后在 100 mL 乙酸乙酯和 20 mL 0.1N 盐酸之间分配。分离各相，并将有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，获得了 0.68 g 残余物。将残余物溶解在 50 mL 1:1 二氯甲烷:甲醇中，并将所得溶液冷却至 0℃。

20 向该溶液中加入 0.68 g 硼氢化钠，并将该反应混合物逐渐温热至室温。5 小时后，将该反应混合物减压浓缩。将残余物在水与二氯甲烷之间分配。分离各相，将有机相用硫酸镁干燥，并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0 - 50 % 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 0.50 g (62%) 所需

25 化合物。

MS: m/e = 350 (M+1)

脱水/成盐

将 0.35 g (1 mMol) 1-叔丁氧基羰基-2-甲基-4-羟基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶和 0.70 g 对甲苯磺酸水合物在 15 mL 甲苯中的

30 混合物加热回流 3 小时。将该反应混合物减压浓缩，并将残余物进行离子交换色谱 (Varian SCX, 10 g) 纯化，首先用甲醇洗脱，然后用 1N 氨在甲醇中的溶液洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获

得了 0.17 g (75%) 2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶和 2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶的混合物。将该混合物溶解在 5 mL 乙醇中, 并将该溶液加热回流。向该溶液中加入 0.087 g (0.075 mMol) 富马酸。混合约 5 分钟后, 用乙醚
5 将该反应混合物稀释。将所得悬浮液过滤, 并将滤饼在 60℃ 真空干燥约 16 小时, 获得了 0.21 g (83%) 本标题化合物。

EA: $C_{14}H_{14}NOF-C_4H_4O_4$ 的计算值: C, . 62.24; H, 5.22; N, 4.03.

实测值: C, 62.09; H, 5.22; N, 4.00.

实施例 2

10 2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶富马酸盐

将 0.045 g (0.13 mMol) 2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶富马酸盐和 2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶富马酸盐以及 0.010 g 10% 钨/炭在 5 mL 乙醇中的混合物在 1 个大气压下于室温氢化 5 小时。将该反应混合物经由硅
15 藻土垫过滤。用乙醇洗涤滤垫, 并将滤液减压浓缩。通过 SCX 柱进行离子交换色谱纯化残余物, 用甲醇洗脱, 然后用 0.5N 氨的甲醇溶液洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 0.024 g (79%) 2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶。将其溶解在 5 mL 乙醇中, 并将该溶液加热至回流。向该溶液中加入 0.007 g (0.06 mMol) 富马酸。
20 混合 5 分钟后, 将该反应混合物用乙醚稀释。将该混合物减压浓缩, 并将残余物在 60℃ 真空干燥约 15 小时, 获得了 0.013 g 本标题化合物。

MS: $m/e = 234 (M+1)$

高分辨率 MS: 计算值: 234.1294. 实测值: 234.1295.

25 实施例 3

3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶和

3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

将 6.0 g (27.9 mMol) 7-溴-5-氟苯并呋喃和 0.70 g (28.8 mMol)
30 镁在 75 mL 乙醚中的混合物加热回流 30 分钟。然后用 15 分钟向该混合物中滴加 6.3 g (31 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶在 30 mL 四氢呋喃中的溶液。将所得混合物加热回流约 24 小时。将该反应混

合物冷却至室温，并倒入 100 mL 水中。将所得乳液用 500 mL 二氯甲烷稀释，然后经由硅藻土床过滤。将滤饼用 2×200 mL 二氯甲烷洗涤。将滤液水相用 2×200 mL 二氯甲烷洗涤。合并所有有机相，用硫酸镁干燥，并减压浓缩，将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-50% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 7.3 g (77%) 所需化合物。

1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶

将 5.78 g (17 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶和 10 g (52.6 mmol) 对甲苯磺酸一水合物在 100 mL 甲苯中的混合物加热回流 24 小时。将该反应混合物冷却至室温，用 200 mL 乙酸乙酯稀释，然后用 100 mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 100 mL 1N 氢氧化铵稀释。分离各相，并将水相用 2×100 mL 乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-50% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。将回收的物质 (4.38 gm) 再次在 200 mL 甲苯中进行脱水处理。将含有得自两次脱水的产物的馏分合并，并减压浓缩，获得了 4.3 g (79%) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 0.45 g (8%) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶。

MS: $m/e = 322$ (M+1)

3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶富马酸盐

用 0.50 g (1.56 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始，基本上按照制备下述异构体的方法制得了本标题化合物。

MS: $m/e = 232$ (M+1)

3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶富马酸盐

将 0.45 g (1.42 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶在 15 mL 1,2-二氯乙烷中的溶液冷却至 0°C。然后向该溶液中滴加 0.40 mL (3.7 mmol) 氯甲酸 1-氯乙酯。将该反应加热回流 4 小时，然后减压浓缩。将残余物溶于甲醇中，之后置于 SCX 柱上，用甲醇洗脱，然后用 0.5 N 氨的甲醇溶液洗脱。合并含有

所需游离碱的馏分，并减压浓缩。将该残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-6% 甲醇的二氯甲烷梯度洗脱，然后用 9:1:0.1 二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 0.26 g (81%) 3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶。将

5 0.21 g (0.92 mmol) 该游离胺在乙醇中的溶液加热回流，然后加入 0.11 g (0.92 mmol) 富马酸。将该混合物加热回流约 5 分钟，然后减压浓缩。用 10 mL 乙醚处理残余物，并将所得浆状液在室温搅拌 30 分钟。将该混合物过滤，所得固体在 60℃ 真空干燥 15 小时，获得了 0.28 g (88%) 本标题化合物。

- 10 EA: $C_{14}H_{14}NOF-C_4H_4O_4$ 的计算值: C, 62.24; H, 5.22; N, 4.03.
实测值: C, 61.90; H, 5.19; N, 3.90.

实施例 4

顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

- 将 0.80 g 10% 钨/炭在 100 mL 乙醇中的浆液在氢气氛下搅拌。
- 15 加入 4.23 g (13.2 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶在 100 mL 乙醇中的溶液，并将该混合物在氢气氛下搅拌约 16 小时。将该反应混合物经由硅藻土垫过滤，并用乙醇洗涤滤饼。将合并的滤液减压浓缩。将所得残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 0-6% 甲醇的二氯甲烷洗脱，然后用 9:1:0.1 二氯甲烷:
- 20 甲醇:氢氧化铵梯度洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 1.0 g (33%) 顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶和 1.75 g (40%) 1-苄基-3-甲基-4-(5-苯并呋喃-7-基)哌啶。

- 将 0.48 g (2.1 mmol) 顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶在 5 mL 乙酸乙酯中的溶液用 5.0 mL 1N 氯化氢的乙醚溶液处理。
- 25 将所得浆状液在 0℃ 搅拌 1.5 小时，然后减压过滤。用乙醚洗涤该固体，并减压干燥，获得了 0.50 g (89%) 本标题化合物。
- EA: $C_{14}H_{16}NOF-HCl$ 的计算值: C, 62.34; H, 6.35; N, 5.19.
实测值: C, 62.60; H, 6.30; N, 5.29.

实施例 5

- 30 3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶富马酸盐
1-苄基-3,3-二甲基-4-羟基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

用 0.28 g (1.32 mmol) 5-氟-7-溴苯并呋喃和 0.19 g (0.088

mMol) 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.17 g (53%)所需化合物。

脱水

用 0.17 gm. (0.47 mMol) 1-苄基-3,3-二甲基-4-羟基-4-(5-
5 氟苯并呋喃-7-基)哌啶和 0.36 g 对甲苯磺酸一水合物开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.11 g (70%) 1-苄基-3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

脱保护

用 0.10 g (0.30 mMol) 1-苄基-3,3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-
10 基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 0.20 mL (1.8 mMol) 氯甲酸 1-氯乙酯开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.053 g (72%) 3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

成盐

用 0.053 g (0.22 mMol) 3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-
15 基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 0.025 g 富马酸开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.070 g (91%)本标题化合物。

高分辨率 MS: $C_{15}H_{16}NOF$ 的计算值: 246.1294. 实测值: 246.1312.

实施例 6

3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐

20 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

用 5.22 g (24.3 mMol) 6-氟-7-溴苯并呋喃和 5.19 gm (25.5
mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描
述的方法制得了 4.89 g (59%)所需化合物,为顺式-和反式-异构体
的混合物。

25 脱水

用 4.89 g (14.4 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋
喃-7-基)哌啶和 11 g 对甲苯磺酸一水合物开始,基本上按照实施例
3 中描述的方法制得了 1.84 g (40%) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并
呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

30 脱保护

用 1.8 g (5.6 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-
基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 1.48 mL (14 mMol) 氯甲酸 1-氯乙酯开始,

基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.343 g 3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

成盐

5 用约 0.12 g 3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶,基本上按照实施例 4 中描述的方法制得了本标题化合物。

EA: $C_{14}H_{14}NOF \cdot HCl$ 的计算值: C, 62.81; H, 5.65; N, 5.23.

实测值: C, 62.62; H, 5.49; N, 5.02.

实施例 7

顺式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

10 用 0.78 g (2.43 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 4 中描述的方法制得了本标题化合物。

EA: $C_{14}H_{16}NOF \cdot HCl$ 的计算值: C, 62.34; H, 6.35; N, 5.19.

实测值: C, 62.02; H, 6.23; N, 5.17.

15

实施例 8

3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶和

3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶

20 用 4.0 g (17.3 mmol) 5-氯-7-溴苯并呋喃和 3.86 g (19.0 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 5.6 g (92%) 所需化合物。

1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶

25 用 2.19 g (6.2 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶和 4.7 g 对甲苯磺酸一水合物开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.79 g (38%) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶和 0.18 g (9%) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶。

3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶富马酸盐

30 用 0.38 g (1.13 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的关于相应异构体的方法制得了本标题化合物。

MS: $m/e = 249$ ($M+1$)

3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.074 g (0.22 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的关于相应异构体的方法制得了本标题化合物。

高分辨率 MS: $C_{14}H_{14}NOF$ 的计算值: 248.0842. 实测值: 248.0826.

实施例 9

3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐
1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶

10 用 4.0 g (17.6 mMol) 5-甲氧基-7-溴苯并呋喃和 3.94 g (19.4 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代-哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 3.33 g (54%) 所需化合物。

EA: $C_{22}H_{25}NO_3$ 的计算值: C, 75.19; H, 7.17; N, 3.99.

实测值: C, 74.88; H, 7.03; N, 4.17.

15 1-苄基-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

用 3.13 g (8.9 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶和 6.8 g 对甲苯磺酸一水合物开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 1-苄基-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

20 高分辨率 MS: $C_{22}H_{23}NO_2$ 的计算值: 334.1807. 实测值: 334.1799.

3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

用 1.22 g (3.66 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的关于相应异构体的方法制得了本标题化合物。

25 高分辨率 MS: $C_{15}H_{17}NO_2$ 的计算值: 244.1338.

实测值: 244.1324.

实施例 10

顺式-和反式-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶

30 用 0.30 g (1.23 mMol) 3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 4 中描述的方法制得了 0.27 顺式-和反式-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶的混合物。

将该异构体混合物在 50 mL 二氯甲烷中的溶液用 0.26 g (1.21 mMol) 二碳酸二叔丁酯和 0.29 g (2.20 mMol) 二异丙基乙基胺处理。在室温搅拌约 16 小时后, 将该反应混合物减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 用含有 5% 乙酸乙酯的己烷洗脱。

- 5 将含有最早洗脱下来的异构体的馏分减压浓缩, 获得了 0.034 g 反式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶。将含有随后洗脱下来的异构体的馏分减压浓缩, 获得了 0.30 g 顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶。

10 顺式-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

将 0.30 g 顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶在 10 mL 4N 盐酸的二氧杂环己烷溶液中的混合物在室温搅拌 1 小时。将该反应混合物减压浓缩, 并将白色固体残余物在 60 °C 减压浓缩约 16 小时, 获得了 0.16 g (96%) 本标题化合物。

15 反式-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

用 0.045 g 反式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)哌啶开始, 基本上按照上述关于顺式-异构体的方法制得了 0.034 g (93%) 本标题化合物。

高分辨率 MS: 计算值: 248.1450. 实测值: 248.1443.

20 实施例 11

3-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-

1, 2, 3, 6-四氢吡啶富马酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

- 25 用 1.5 g (5.7 mMol) 4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 1.26 g (6.2 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.85 g (39%) 所需化合物。

MS (FD): m/e = 390 (M+1)

1-苄基-3-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶

- 30 用 0.84 g (2.2 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶和 1.6 g 对甲苯磺酸一水合物开始, 基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.18 g 所需化合物。

MS (FD): m/e = 390 (M+1)

3-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶富马酸盐

用 0.15 g (0.41 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶开始, 基本上按照实施例 3 中描述的关于相应异构体的方法制得了本标题化合物。

MS (FD): $m/e = 282 (M+1)$

实施例 12

顺式-3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐 1-叔丁氧基羰基-3-甲基-4-羟基-4-(5-三氟-甲基苯并呋喃-7-基) 哌啶

用 4.36 g (16.5 mmol) 5-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 3.50 g (16.4 mmol) 1-叔丁氧基羰基-2-甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 1 中描述的方法获得了 3.00 g 所需化合物, 为蜡状固体。

m. p. = 133-136°C

MS: $m/e = 400 (M+1)$

EA: $C_{20}H_{24}NO_4F_3$ 的计算值: C, 60.14; H, 6.06; N, 3.51.

实测值: C, 60.11; H, 6.11; N, 3.51.

脱水

用 0.75 g (1.9 mmol) 1-叔丁氧基羰基-2-甲基-4-羟基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶和 1.40 g 对甲苯磺酸一水合物开始, 基本上按照实施例 1 中描述的方法获得了 0.47 g 3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶和 3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶的混合物。

还原

用 0.47 g (1.67 mmol) 3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶和 3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶的混合物开始, 基本上按照实施例 10 中描述的方法获得了 0.15 g 本标题化合物。

高分辨率 MS: 计算值: 281.1262. 实测值: 284.1269.

EA: $C_{15}H_{16}NOF_3 \cdot HCl \cdot 0.2 H_2O$ 的计算值: C, 55.72; H, 5.30; N, 4.33. 实测值: C, 55.78; H, 5.18; N, 4.63.

实施例 13

3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐
1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

用 1.1 g (4.15 mMol) 5-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 0.93 g (4.57 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.70 g (43%)所需化合物,为黄色固体。

1-苄基-3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

用 0.67 g (1.72 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶和 1.3 g 对甲苯磺酸一水合物开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.29 g (46%)所需化合物。

10 MS (FD): $m/e = 390 (M+1)$

3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.16 g (0.43 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(5-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的关于相应异构体的方法制得了本标题化合物。

15 EA: $C_{15}H_{14}NOF_3 \cdot HCl$ 的计算值: C, 56.70; H, 4.76; N, 4.41.

实测值: C, 56.59; H, 4.66; N, 4.32.

实施例 14

3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐
1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

20 用 4.0 g (17.17 mMol) 4,5-二氟-7-溴苯并呋喃和 3.8 g (18.88 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 2.6 g (43%)所需化合物,为黄色油状物。

EA: $C_{21}H_{21}NO_2F_2$ 的计算值: C, 70.57; H, 5.92; N, 3.92.

实测值: C, 70.41; H, 5.62; N, 3.92.

25 1-苄基-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

用 2.30 g (6.44 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶和 4.90 g 对甲苯磺酸一水合物开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了所需化合物。

高分辨率 MS: $C_{21}H_{19}NOF_2$ 的计算值: 340.1513. 实测值: 340.1503.

30 EA: $C_{21}H_{19}NOF_2$ 的计算值: C, 74.32; H, 5.64; N, 4.13.

实测值: C, 74.57; H, 5.85; N, 4.05.

3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐

用 1.12 g (3.36 mmol) 1-苄基-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.70 g (83.5%) 3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

- 5 基本上按照实施例 3 中描述的关于相应异构体的方法由一部分该物质制得了本标题化合物。

EA: $C_{14}H_{13}NOF_2 \cdot HCl$ 的计算值: C, 58.85; H, 4.94; N, 4.90.

实测值: C, 58.95; H, 4.91; N, 4.86.

实施例 15

- 10 顺式-和反式-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

用 1.12 g (3.36 mmol) 3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 4 中描述的方法制得了顺式-和反式-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶的混合物,为棕色泡沫状物。

- 15 将该异构体混合物的溶液用二碳酸二叔丁酯处理,并基本上如实施例 10 所述分离异构体。将含有最早洗脱下来的异构体的馏分减压浓缩,获得了 0.15 g 反式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶。将含有随后洗脱下来的异构体的馏分减压浓缩,获得了 0.54 g 顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶。

顺式-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

本标题化合物是基本上如实施例 10 所述方法,通过用 4N 盐酸的二氧杂环己烷溶液处理顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶而制得的。

- 25 高分辨率 MS: 计算值: 252.1200. 实测值: 252.1181.

反式-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

本标题化合物是基本上按照上述制备顺式异构体的方法,通过用 4N 盐酸的二氧杂环己烷溶液处理反式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶而制得的。

- 30 高分辨率 MS: 计算值: 252.1200. 实测值: 252.1188.

实施例 16

顺式-3-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

顺式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

用 4.36 g (16.46 mMol) 4-三氟甲基 7-溴苯并呋喃和 3.30 g (16.40 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 7.5 g 顺式和反式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶,为橙色油状物。将该油状物进行硅胶色谱纯化,用含有 0-5% 2N 氨的甲醇溶液的二氯甲烷进行梯度洗脱。合并含有所需化合物的馏分,并减压浓缩,获得了 1.04 g (16.3%) 产物,为黄色泡沫状物。

10 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

将 1.02 g (2.62 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶和 0.98 g (8.00 mMol) 4-(二甲基氨基)吡啶在 12 mL 二氯甲烷中的溶液在冰水浴中冷却。向该混合物中加入 0.71 mL (7.73 mMol) 氯乙醛酸甲酯,并将所得混合物在室温搅拌约 15 18 小时。将该反应混合物用 15 mL 二氯甲烷稀释,然后倒入 25 mL 水中。分离各相,并将有机相用水洗涤。然后将有机相用 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥并减压浓缩,获得了 1.05 g (84%) 所需化合物,为黄橙色泡沫状物。

离子喷雾 MS: $m/e = 476 (M+1)$

20 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

将 1.04 g (2.19 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶、3.77 mL (14 mMol) 氯化三(正丁基)锡和 0.19 g (1.16 mMol) 2,2'-偶氮二异丁腈在 20 mL 甲苯中的溶液在回流条件下搅拌约 18 小时。将该反应混合物减压浓缩,并将残余物进行离子交换(Varian SCX)色谱纯化,依次用 40 mL 1:1 二氯甲烷:甲醇、50 mL 甲醇、和 50 mL 2M 氨的甲醇溶液洗脱。合并含有产物的馏分,并减压浓缩,获得了黄色油状物。将该油状物进行硅胶色谱纯化,首先用含有 0.5% 2M 氨的甲醇溶液的二氯甲烷洗脱,然后用含有 1% 2M 氨的甲醇溶液的二氯甲烷洗脱。合并含有产物的馏分,并减压浓缩,两个馏分共获得了 0.66 g (81%) 所需化合物,为无色油状物。

脱保护/成盐

用 0.41 g (4.39 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了本标题化合物。

高分辨率 MS: 计算值: 284.1262. 实测值: 284.1272.

5 EA: $C_{15}H_{17}NOF_3 \cdot HCl$ 的计算值: C, 56.35; H, 5.36.

实测值: C, 56.07; H, 5.34.

实施例 17

顺式-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶

10 用 10.0 g (46.5 mMol) 5-氯-7-溴苯并呋喃开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 12.3 g (74%) 顺式-和反式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶。

1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶

15 用 3.0 g (8.84 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-氯苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 3.28 g (84%) 所需化合物。

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶

20 用 3.28 g (7.4 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 1.58 g (62%) 所需化合物。

脱保护/成盐

25 用 0.11 g (0.32 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氯苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.044 g (48%) 本标题化合物,为无色固体。

实施例 18

顺式-3-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

30 用 1.2 g (4.81 mMol) 4-氯-5-氟-7-溴苯并呋喃开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.47 g (26%) 顺式-和反式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶。

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

- 用 0.56 g (1.49 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法获得了 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶。基本上如实施例 16 所述,用氢化三(正丁基)锡处理该物质,获得了所需化合物。

脱保护/成盐

- 用 0.12 g (0.34 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了本标题化合物,为无色固体。
- 10 高分辨率 MS: 计算值: 268.0904. 实测值: 268.0899.
EA: $C_{14}H_{15}NOClF \cdot HCl \cdot 0.35 H_2O$ 的计算值: C, 54.16; H, 5.42.
实测值: C, 53.87; H, 5.42.

实施例 19

顺式-3-乙基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

- 15 顺式-和反式-1-苄基-3-乙基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶
- 将 3.74 g (17.4 mMol) 6-氟-7-溴苯并呋喃在 100 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至 -78℃。以将该反应混合物的温度保持在 -60℃ 以下的速度滴加 20.5 mL (34.8 mMol) 叔丁基锂溶液(1.7 M 戊烷溶液)。一旦加入完成,即将该反应混合物搅拌 15 分钟,然后以将该反应混合物的温度保持在 -70℃ 以下的速度滴加 3.78 g (17.4 mMol) 1-苄基-3-乙基-4-氧代哌啶在 50 mL 四氢呋喃中的溶液。移去冷却浴,并将该反应混合物搅拌约 18 小时,逐渐温热至室温。然后将该反应混合物用水稀释,并用 2 × 200 mL 乙酸乙酯萃取。合并有机萃取液,用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化,用含有 25% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的馏分,并减压浓缩,获得了 5.6 g (91%) 所需化合物,为浅黄色油状物。
- 20 25

顺式-1-苄基-3-乙基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

- 用 5.4 g (15.3 mMol) 1-苄基-3-乙基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法获得了 5.91 g (88%) 1-苄基-3-乙基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶,为橙色油状物。基本上如实施例 16 所述,用氢化三(正丁基)锡处理该物质,获得了 4.91 g 所需化合物。
- 30

脱保护/成盐

用 4.5 g (13.34 mMol) 顺式-1-苄基-3-乙基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.43 g 本标题化合物,为灰白色固体。

5 离子喷雾 MS: $m/e = 248$ (M+H)

实施例 20

顺式-3-甲基-4-(6-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐
顺式-和反式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

10 用 0.53 g (2.00 mMol) 6-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 0.41 g (2.00 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了所需化合物。

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(6-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

基本上如实施例 16 所述,将得自上述反应的含顺式-和反式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶混合物的反应混合物用 0.20 mL (2.2 mMol) 氯草酸甲酯处理,获得了 0.77 g 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(6-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶,为油状物。

离子喷雾 MS: $m/e = 476$ (M+1)

20 基本上如实施例 16 所述,用氯化三(正丁基)锡处理该物质,获得了 0.43 g 所需化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 374$ (M+1)

脱保护/成盐

25 用 0.43 g 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(6-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.052 g 本标题化合物。

高分辨率 MS: $C_{15}H_{17}NOF_3$ 的计算值: 284.1262. 实测值: 284.1266.

EA: $C_{15}H_{16}NOF_3 \cdot HCl \cdot 1.5 H_2O$ 的计算值: C, 51.96; H, 5.52; N, 4.04. 实测值: C, 51.98; H, 5.22; N, 4.17.

30 实施例 21

顺式-3-甲基-4-(6-氯-7-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐
顺式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-氯-7-氟-苯并呋喃-7-基)哌啶

用 4.00 g (16.03 mMol) 6-氯-7-氟-7-溴苯并呋喃和 3.26 g (16.03 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 1.50 g 所需化合物。

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

- 5 用 1.32 g (3.53 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 1.55 g 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(5-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶。

离子喷雾 MS: $m/e = 460 (M^+)$

- 10 用 1.07 g (2.33 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(5-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上如实施例 16 所述,用氯化三(正丁基)锡处理该物质,获得了 0.39 g 所需化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 358 (M^+)$

脱保护/成盐

- 15 用 0.20 g 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.049 g 本标题化合物,为灰白色固体。

m. p. = 242-245°C (分解)

高分辨率 MS: $C_{14}H_{16}NOClF$ 的计算值: 268.0904. 实测值: 268.0906.

- 20 EA: $C_{14}H_{15}NOClF \cdot HCl \cdot 0.1 H_2O$ 的计算值: C, 54.95; H, 5.01; N, 4.57. 实测值: C, 54.87; H, 5.21; N, 4.78.

实施例 22

顺式-3-甲基-4-(2-甲基苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(2-甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

- 25 用 1.0 g (4.74 mMol) 2-甲基-7-溴苯并呋喃和 1.01 g (4.98 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 1.06 g 所需化合物,为橙色油状物。

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(2-甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

- 30 用 1.06 g (3.16 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(2-甲基苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(2-甲基苯并呋喃-7-基)哌啶。基本上如实施例 16 所述,用氯化三(正丁基)锡处理该物

质, 获得了所需化合物。

脱保护/成盐

用 3.16 mMol 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(2-甲基苯并呋喃-7-基)哌啶开始, 基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.41 g 本标题化合物, 为灰白色固体。

离子喷雾 MS: $m/e = 230$ (M+H).

EA: $C_{15}H_{19}NO \cdot HCl$ 的计算值: C, 67.78; H, 7.58; N, 5.26.

实测值: C, 67.35; H, 7.61; N, 4.96.

实施例 23

10 反式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

用 12.7 g (59 mMol) 6-氟-7-溴苯并呋喃和 13.2 g (65 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 18 g 所需化合物。

15 离子喷雾 MS: $m/e = 340$ (M+1)

反式-1-苄基-3-甲基-4-(2-甲基苯并呋喃-7-基)哌啶

用 17.5 g (51.6 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始, 基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 19.3 g 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶。

20 离子喷雾 MS: $m/e = 426$ (M+1)

用 38 g (89 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始, 基本上如实施例 16 所述, 通过用氯化三(正丁基)锡处理, 获得了 1.4 g of 所需化合物。

25 脱保护/成盐

用 1.4 g (4.3 mMol) 反式-1-苄基-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始, 基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了本标题化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 234$ (M+1)

30 实施例 24

顺式-3-甲基-4-(苯并呋喃-4-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(苯并呋喃-4-基)哌啶

用 2.0 g (10.2 mMol) 4-溴苯并呋喃和 2.06 g (10.2 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 2.24 g (69%)所需化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 340$ ($M+1$)

5 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(苯并呋喃-4-基)哌啶

用 2.1 g (6.53 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(苯并呋喃-4-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 2.23 g 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(苯并呋喃-4-基)哌啶。

10 用 2.23 g (5.47 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(苯并呋喃-4-基)哌啶开始,基本上如实施例 16 所述,通过用氢化三(正丁基)锡处理,获得了 0.67 g 所需化合物。

脱保护/成盐

15 用 0.67 g (2.2 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(苯并呋喃-4-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了 0.32 g 本标题化合物。

高分辨率 MS: $C_{14}H_{18}NO$ 的计算值: 216.1388. 实测值: 216.1389.

实施例 25

顺式-3-甲基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

20 用 1.27 g (5.45 mMol) 4,6-二氟-7-溴苯并呋喃和 1.16 g (5.72 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 1.51 g (78%)所需化合物。

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

25 用 1.24 g (3.48 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶。基本上如实施例 16 所述,用氢化三(正丁基)锡处理该物质,制得了 0.91 g (77%)所需化合物。

脱保护/成盐

30 用 0.60 g (1.76 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了本标题化合物。

高分辨率 MS: $C_{14}H_{16}NOF_2$ 的计算值: 252.1200. 实测值: 252.1210.

实施例 26

顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-4-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氟苯并呋喃-4-基)哌啶

- 5 用 1.13 g (5.26 mMol) 4-溴-5-氟苯并呋喃和 1.18 g (6.2 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 1.21 g (68%) 所需化合物。

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-4-基)哌啶

- 10 用 0.50 g (1.47 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5-氟苯并呋喃-4-基)哌啶开始, 基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(5-氟苯并呋喃-4-基)哌啶。基本上如实施例 16 所述, 用氢化三(正丁基)锡处理该物质, 获得了 0.43 g (80%) 所需化合物。

脱保护/成盐

- 15 用 0.42 g (1.32 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-4-基)哌啶开始, 基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了本标题化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 234 (M+1)$

实施例 27

- 20 3,3-二甲基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3,3-二甲基-4-羟基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

- 用 1.17 g (5.01 mMol) 4,6-二氟-7-溴苯并呋喃和 1.14 g (5.26 mMol) 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 0.97 g (52%) 所需化合物。

- 25 1-苄基-3,3-二甲基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

- 用 0.84 g (2.26 mMol) 1-苄基-3,3-二甲基-4-羟基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始, 基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 0.84 g (81%) 1-苄基-3,3-二甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶。基本上如实施例 16 所述, 30 用氢化三(正丁基)锡处理该物质(0.57 gm, 1.25 mMol), 制得了 0.35 g (79%) 所需化合物。

脱保护/成盐

用 0.48 g (1.35 mMol) 1-苄基-3,3-二甲基-4-(4,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了本标题化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 266$ (M+1)

5

实施例 28

顺式-3-甲基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐
1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

用 0.22 g (0.94 mMol) 5,6-二氟-7-溴苯并呋喃和 0.21 g (1.04 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 0.13 g (38%) 所需化合物。

10

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶

用 0.75 g (2.08 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了 1-苄基-3-甲基-4-(甲基氧代乙酰氧基)-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶。基本上如实施例 16 所述,用氢化三(正丁基)锡处理该物质,获得了 0.23 g (32%) 所需化合物。

15

离子喷雾 MS: $m/e = 342$ (M+1)

脱保护/成盐

用 1-苄基-3-甲基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法获得了本标题化合物。

20

离子喷雾 MS: $m/e = 252$ (M+H).

EA: $C_{14}H_{15}NOF_2 \cdot HCl$ 的计算值: C, 58.44; H, 5.60; N, 4.87.

实测值: C, 58.51; H, 5.35; N, 4.83.

实施例 29

25

3-甲基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐
1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)哌啶

用 1.02 g (4.06 mMol) 4,5,6-三氟-7-溴苯并呋喃和 0.91 g (4.47 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 1.5 g (100%) 所需化合物。

30

离子喷雾 MS: $m/e = 376$ (M+1)

1-苄基-3-甲基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

用 1.3 g (3.46 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4,5,6-三氟

- MS: $m/e = 403 (M+1)$ 。将该产物在 3.5 mL 4N 盐酸的二氧杂环己烷中的溶液于室温搅拌 2 小时。将该反应混合物减压浓缩, 并把残余物溶解在甲醇中。将该溶液进行离子交换色谱(Varian SCX)纯化, 并依次用甲醇和 2N 氨的甲醇溶液洗脱该柱。合并含有顺式-3-甲基-4-(3, 5-二氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶的馏分, 并减压浓缩。将残余物溶解在乙醚中, 并用氯化氢的乙醚溶液处理。将该悬浮液减压浓缩, 并将残余物悬浮在乙醚中。将该悬浮液过滤, 获得了 0.066 g 顺式-3-甲基-4-(3, 5-二氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐, 为白色固体。
- 10 高分辨率 MS: 计算值: 302.0514. 实测值: 302.0503.
- 合并含有顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(3-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶的馏分, 并减压浓缩, 获得了 0.075 gm。如上所述处理该物质, 获得了 0.034 g 顺式-3-甲基-4-(3-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐, 为白色固体。
- 15 高分辨率 MS: 计算值: 268.0904. 实测值: 268.0901.

实施例 31

顺式-3-甲基-4-(3-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐
顺式-3-甲基-3-(2, 3-二氯-2, 3-二氢-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

- 20 将 1.00 g (2.22 mMol) 顺式-3-甲基-3-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐在 125 mL 二硫化碳中的溶液冷却至 0℃。加入 0.91 g (5.55 mMol) 一氯化碘在 10 mL 二硫化碳中的溶液, 并将所得混合物搅拌 2 小时。将该反应混合物减压浓缩, 将残余物溶解在 100 mL 二氯甲烷中, 并将所得溶液减压浓缩。将该稀释/浓缩操作重复 3 次,
- 25 获得了所需产物, 为橙色泡沫状物。

脱卤化氢

- 在 0℃, 将得自上述步骤的产物溶解在 200 mL 0.5 N 氢氧化钠的乙醇溶液中。将该混合物逐渐温热至室温。通过加入 1N 盐酸将该反应混合物调节至约 pH=1。将该反应混合物减压浓缩。将残余物进行反相色谱纯化(Vydac 柱), 用 9:1 - 1:1 1% 盐酸/乙腈进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩。将残余物进行离子交换色谱(Varian SCX 柱)纯化, 首先用甲醇洗脱, 然后用 1 N 氨的甲醇溶液
- 30

苯并呋喃-7-基)哌啶和 6.6 g 对甲苯磺酸一水合物开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了所需化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 358 (M+1)$

3-甲基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

- 5 用 0.48 g (1.35 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.31 g (89%) 所需化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 268 (M+1)$

还原

- 10 用 0.30 g (1.10 mMol) 3-甲基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 15 中描述的方法制得了 0.16 g 本标题化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 271 (M+1)$

实施例 30

- 15 顺式-3-甲基-4-(3,5-二氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐和

顺式-3-甲基-4-(3-氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

- 向 0.25 g (0.93 mMol) 顺式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐在 75 mL 二氯甲烷中的溶液通入 1 分钟的氯气。将该反应容器密封,并将该混合物在室温搅拌 2 小时,然后将该反应混合物减压浓缩。
- 20

将所得残余物溶解在 50 mL 0.5 N 氢氧化钾乙醇溶液中。将所得溶液在室温搅拌 2 小时,然后通过加入 5N 盐酸来酸化。将该溶液过离子交换柱(Varian SCX, 10 g),用甲醇洗脱。合并含有所需化合物的馏分,并减压浓缩。

- 25 将残余物溶于二氯甲烷中,并用 0.22 g 二碳酸二叔丁酯和 0.48 mL 二异丙基乙基胺处理。将所得溶液在室温搅拌 1 小时。将该反应混合物减压浓缩,并将残余物溶解在 100 mL 乙酸乙酯中。将该溶液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化,用含有 0-5% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。
- 30

合并含有顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(3,5-二氯-6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶的馏分,并减压浓缩,获得了 0.107 g (离子喷雾

洗脱。合并含有产物的馏分，并减压浓缩，获得了 0.29 g (49%) 顺式-3-甲基-4-(3-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶，为蜡状白色固体。将该固体溶解在 10 mL 乙酸乙酯中，并用 3.3 mL 1 N 氯化氢的乙醇溶液处理所得溶液。将该悬浮液用 150 mL 乙醚稀释，并在室温搅拌约 16 小时。将该固体过滤，并在 60℃ 真空干燥，获得了 0.32 g (96%) 本标题化合物，为白色固体。

高分辨率 MS: 计算值: 268.0904. 实测值: 268.0911.

实施例 32

拆分顺式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

10 将 1 当量外消旋顺式-3-甲基-4-(6-氟-苯并呋喃-7-基)哌啶与 1 当量 S-(-)-3-溴樟脑-8-磺酸溶解在回流状态下的乙醇中。将该混合物冷却至室温。用乙醇/乙酸乙酯将所形成的盐重结晶，获得了 90-95% 对映异构过量(e. e.)的物质。用乙酸乙酯将一部分该物质结晶，获得了适于进行 X-射线晶体学分析的晶体。如下所述进行 X-射线晶体学实验:

晶体数据与结构改进

	实验式	C ₂₄ H ₃₀ Br F N O ₅ S
	化学式量	543.46
	温度	293 (2) K
20	波长	0.64300 Å
	晶系	单斜晶系
	空间群	P2 (1)/n
	晶胞尺寸	a = 7.099 (2) Å
		α = 90°
25		b = 13.405 (4) Å
		β = 90°
	from? reflns with	
		c = 26.763 (7) Å
		γ = 90°
30	? < = θ < =?	
		V = 2546.7 (13) Å ³ Z = 4
	密度(计算值)	1.417 Mg/m ³

	吸收系数	1.737 mm ⁻¹
	晶体尺寸	0.010 × 0.015 × 0.2 mm
	数据收集的 θ 范围	1.38 – 25.33°
	指数范围	-9 ≤ h ≤ 5, -14 ≤ k ≤ 9, -22 ≤ l ≤ 32
5	收集方法	\w 扫描
	收集的反射	5962 [R (int) = 0.1152]

收集的 X-射线数据证实了非对映异构体——该盐的顺式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶呈 3 (R), 4 (R) 绝对构型。

将该盐 (0.80 gm) 用 40 mL 1N 氢氧化钠处理, 并用甲基叔丁基醚充分萃取。将合并的有机相依次用 50 mL 水和 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物溶解在 5 mL 乙酸乙酯中, 并用 2 mL 1N 氯化氢的乙醚溶液处理该溶液。将所得浆状液用乙醚稀释, 过滤, 并将该固体在 60°C 干燥, 获得了 0.33 g (+)-顺式-3-(R)-甲基-4(R)-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐。

15 $[\alpha]_D^{20}$ (甲醇, c = 10 mg/mL) = 61.85°

EA: C₁₄H₁₆NOF-HCl 的计算值: C, 62.34; H, 6.35; N, 5.19.

实测值: C, 61.97; H, 6.24; N, 5.18.

将得自原盐结晶的母液用氢氧化钠水溶液稀释, 并用甲基叔丁基醚充分萃取。用在 1:1 乙醇/乙酸乙酯中的 R-(+)-3-溴樟脑-8-磺酸处理残余物。用 1:1 乙醇/乙酸乙酯将收集的盐重结晶, 获得了大于 98% e. e. 的物质。如上所述将该盐 (0.76 gm) 转化成相应的盐酸盐, 获得了 0.19 g (-)-顺式-3(S)-甲基-4(S)-(6-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐。

$[\alpha]_D^{20}$ (甲醇, c = 6.49 mg/mL) = -64.71°

25 通过采用 ChiralPak AD 柱的手性 HPLC 测定对映异构过量, 用 99:1:0.1 己烷/乙醇/二乙基胺以 1 mL/分钟的速度于室温洗脱, 用检测器在 280 nm 测定。

实施例 33

(-)-顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

30 将 18 g (71 mMol) 外消旋顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶在 200 mL 2-丁酮中的溶液用 14 g (71 mMol) (S)-对甲基扁桃酸和 (S)-对溴扁桃酸的混合物处理。通过过滤收集盐。将盐与母液合

并，并减压浓缩。将残余物溶解在回流状态下的 750 mL 2-丁酮中，然后在室温静置 3 小时。用 325 mL 2-丁酮将收集的盐重结晶，获得了 8 g 99% e. e. 的物质。基本上按照实施例 31 中描述的方法将该盐转化成相应的盐酸盐，获得了(-)-顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐。

$[\alpha]_D^{20}$ (甲醇, $c = 10.82 \text{ mg/mL}$) = -103.5°

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NOF}\cdot\text{HCl}$ 的计算值: C, 62.34; H, 6.35; N, 5.19.

实测值: C, 62.25; H, 6.20; N, 5.20.

通过从得自第一次结晶的母液制备游离碱，并用(R)-对甲基扁桃酸和(R)-对溴扁桃酸的混合物处理该游离碱来分离相反的非对映异构体。如上所述处理所收集的盐，获得了(+)-顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐。

实施例 34

3,3-二甲基-4-(苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐

用 7-溴苯并呋喃和 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶开始，基本上按照实施例 5 中描述的方法制得了 0.34 g 本标题化合物，为黄色固体。

离子喷雾 MS: $m/e = 228 \text{ (M+1)}$

实施例 35

3,3-二甲基-4-(6-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐

用 6-氟-7-溴苯并呋喃和 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶开始，基本上按照实施例 5 中描述的方法制得了 0.15 g 本标题化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 246 \text{ (M+1)}$

25 实施例 36

3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐

用 5-氟-7-溴苯并呋喃和 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶开始，基本上按照实施例 5 中描述的方法制得了 0.29 g 本标题化合物。

30 离子喷雾 MS: $m/e = 262 \text{ (M+1)}$

实施例 37

3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

用 5-氯-7-溴苯并呋喃和 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 27 中描述的方法制得了 0.23 g 本标题化合物。

EA: $C_{15}H_{18}NOCl \cdot HCl$ 的计算值: C, 60.01; H, 6.38; N, 4.62.

5 实测值: C, 59.85; H, 6.43; N, 4.65.

实施例 38

3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

用 0.20 g (0.82 mMol) 3,3-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 4 中描述的方法制得了
10 0.063 g 本标题化合物。

离子喷雾 MS: $m/e = 248 (M+1)$

实施例 39

顺式-3-乙基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

用 5-氟-7-溴苯并呋喃和 1-苄基-3-乙基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了本标题化合物,为浅褐色固体。
15

高分辨率 MS: 计算值: 248.1450. 实测值: 248.1443.

实施例 40

(-)-顺式-3-甲基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

20 将 5.3 g 外消旋顺式-3-甲基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶在 117 ML 0.18 M 在乙醇中的 L-酒石酸混合物中的溶液加热回流(该 L-酒石酸混合物是通过将各自是 15 mMol 的二对茴香酰基-1-酒石酸、二苯甲酰基-1-酒石酸、和二对甲苯甲酰基-1-酒石酸溶解在 250 ML 乙醇中而制得的)。将该溶液冷却至室温,并通过过滤收集固体。
25 用 370 ML 4:1 乙醇/水将该固体重结晶,并用 250 ML 1:1 乙醇/水将收集的固体重结晶,获得了 2 g 约 96% e.e 的盐。将该盐在 10% 氢氧化钠与甲基叔丁基醚之间分配。将有机相减压浓缩,并把残余物转化成盐酸盐,获得了本标题化合物。

$[\alpha]_D^{20}$ (甲醇, $c = 10.5 \text{ mg/ML}$) = -58.88°

30 EA: $C_{14}H_{15}NOF_2 \cdot HCl$ 的计算值: C, 58.44; H, 5.60; N, 4.86. 实测值: C, 58.40; H, 5.60; N, 4.88.

实施例 41

3,3-二甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)
-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐

用 4,5-二氟-7-溴苯并呋喃和 1-苄基-3,3-二甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 5 中描述的方法制得了本标题化合物。

5 实施例 42

反式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

基本上按照实施例 16 的方法制得了顺式-和反式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶混合物。将该混合物溶解在己烷中,并进行硅胶色谱纯化,用 100% 己烷/0% 乙酸乙酯-0% 己烷/100% 乙酸乙酯进行梯度洗脱。合并含有反式-1-苄基-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶的馏分,并减压浓缩,获得了 0.84 g 所需化合物。基本上按照实施例 3 中描述的方法将苄基裂解掉,并成盐,获得了 0.60 g (86%) 本标题化合物,为灰白色固体。

高分辨率 MS: 计算值: 234.1294. 实测值: 234.1280.

15 实施例 43

顺式-3-甲基-4-(苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

用 7 g (35.5 mMol) 7-溴苯并呋喃和 7.9 g (39 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 19 中描述的方法制得了 1.92 g (21%) 本标题化合物,为白色粉末。

20 EA: C₁₄H₁₇NO-HCl 的计算值: C, 66.79; H, 7.21; N, 5.56.

实测值: C, 66.41; H, 7.02; N, 5.70.

实施例 44

顺式-3-甲基-4-(3-氯苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

25 用 0.50 g (2.0 mMol) 顺式-3-甲基-4-(苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐开始,基本上按照实施例 31 中描述的方法制得了 0.62 g (31%) 本标题化合物,为灰白色固体。

高分辨率 MS 计算值: 250.0998. 实测值: 250.1016.

实施例 45

拆分顺式-3-甲基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)哌啶

30 用 1.65 g 顺式-3-甲基-4-(4,5,6-三氟苯并呋喃-7-基)哌啶开始,基本上按照实施例 33 中描述的方法制备单一非对映异构体,只是各 3-溴樟脑-8-磺酸盐的依次结晶是用异丙醇进行的。

实施例 46

3, 5-二甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

用 5-氟-7-溴苯并呋喃和 1-苄基-3, 5-二甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 18 中描述的方法制得了本标题化合物, 为淡黄色固体。

实施例 47

顺式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶盐酸盐

1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶和 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-氟苯并呋喃-6-基)哌啶

10 用 1.45 g (6.74 mMol) 4-溴-6-氟苯并呋喃与 4-氟-6-溴苯并呋喃的混合物和 2.0 g (13.5 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 18 中描述的方法制得了 0.77 g 所需混合物。离子喷雾 MS: $m/e = 340$ ($M+1$)

顺式-1-苄基-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶和顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4-氟苯并呋喃-6-基)哌啶

15 用 0.77 g (2.3 mMol) 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶和 1-苄基-3-甲基-4-羟基-4-(4-氟苯并呋喃-6-基)哌啶的混合物开始, 基本上按照实施例 18 中描述的方法制得了 0.42 g 所需混合物。

20 离子喷雾 MS: $m/e = 324$ ($M+1$)

顺式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶和顺式-3-甲基-4-(4-氟苯并呋喃-6-基)哌啶

25 用 0.40 g (1.2 mMol) 顺式-1-苄基-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶和顺式-1-苄基-3-甲基-4-(4-氟苯并呋喃-6-基)哌啶的混合物开始, 基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了 0.12 g 所需混合物。

分离异构体

30 将 0.12 g (0.51 mMol) 顺式-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶与顺式-3-甲基-4-(4-氟苯并呋喃-6-基)哌啶的混合物和 0.077 g (0.56 mMol) 碳酸钾在 2 mL 四氢呋喃和 2 mL 水中的悬浮液冷却至 0℃。向该悬浮液中加入 0.12 g (0.54 mMol) 二碳酸二叔丁酯在 2 mL 四氢呋喃中的溶液。将该反应混合物温热至室温。2 小时后, 将该反

应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩，获得了 0.15 g 顺式-1-叔丁氧基羰基-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶与顺式-1-叔丁氧基羰基-3-甲基-4-(4-氟苯并呋喃-6-基)哌啶的混合物。将该残余物进行硅胶色谱纯化，用含有 10% 乙酸乙酯的己烷洗脱。将含有第二洗脱下来的异构体的馏分合并，并减压浓缩，获得了 0.042 g 顺式-1-叔丁氧基羰基-3-甲基-4-(6-氟苯并呋喃-4-基)哌啶。将该残余物在 1 mL 四氢呋喃中的溶液用 3 mL 1M 氯化氢的乙醚溶液处理。将该混合物用乙醚稀释，并在冰箱中贮存。约 72 小时后，将该混合物过滤，获得了 0.006 g 本标题化合物，为白色固体。

离子喷雾 MS: 234 (M+1).

实施例 48

2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐和 2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.60 g (2.28 mMol) 4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-氧代哌啶开始，基本上按照实施例 1 中描述的方法制得了 0.070 g 本标题化合物的混合物。

MS(ES⁺): m/e = 282 (M+1)

¹H-NMR(MeOH-d₄): δ 8.02 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.30 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (s, 0.6H), 6.59 (s, 0.4H), 4.25-4.10 (m, 0.4H), 4.05-3.85 (m), 3.46-3.36 (m), 3.10-2.82 (m), 2.82-2.60 (m), 1.58-1.35 (m, 3H).

实施例 49

2-甲基-4-(4, 5-二氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐和 2-甲基-4-(4, 5-二氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶盐酸盐

用 4, 5-二氟-7-溴苯并呋喃和 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-氧代哌啶开始，基本上按照实施例 1 中描述的方法制得了 0.078 g 本标题化合物的混合物。

MS (IS): m/e = 250 (M+1)

实施例 50

2-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-
四氢吡啶盐酸盐和 2-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)-
-1, 2, 5, 6-四氢吡啶盐酸盐

- 5 用 4-氯-5-氟-7-溴苯并呋喃和 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-氧代哌啶, 基本上按照实施例 1 中描述的方法制得了 0.035 g 本标题化合物的混合物。

MS (IS): $m/e = 266$ (M+1)

实施例 51

- 10 2-甲基-4-(5, 6-二氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-
四氢吡啶盐酸盐和 2-甲基-4-(5, 6-二氟苯并呋喃-7-基)-
-1, 2, 5, 6-四氢吡啶盐酸盐

- 将 2.28 g (9.8 mMol) 5, 6-二氟-7-溴苯并呋喃在 30 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至 -78°C , 然后加入 9.8 mL (19.6 mMol) 叔丁基锂 (1.7M 四氢呋喃溶液)。搅拌 30 分钟后, 用 30 分钟滴加 1.9 g (8.9 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-氧代哌啶在 20 mL 四氢呋喃中的溶液。用 16 小时将该反应混合物温热至室温, 然后减压浓缩。将残余物溶解在 200 mL 乙酸乙酯中, 并依次用 50 mL 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、和饱和氯化钠水溶液萃取。将剩余有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩, 获得了 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-羟基-4-(5, 6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶。基本上如实施例 1 所述将该醇转化成本标题化合物的混合物。
- 15 20

MS (IS): $m/e = 250$ (M+1)

实施例 52

- 25 2-乙基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐和
2-乙基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶富马酸盐

用 5-氟-7-溴苯并呋喃和 1-(叔丁氧基羰基)-2-乙基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 1 中描述的方法制得了本标题化合物的混合物。

- 30 ISMS: $m/e = 246$

实施例 53

2-乙基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-

四氢吡啶盐酸盐和 2-乙基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)
-1, 2, 5, 6-四氢吡啶

用 4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 1-(叔丁氧基羰基)-2-乙基-4-
5 氧代哌啶开始,基本上按照实施例 1 中描述的方法制得了本标题化合
物的混合物。

ISMS: $m/e = 296$

实施例 54

顺式-和反式-2-甲基-4-

(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

10 用 1.5 g (7.11 mMol) 4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 1-苄基-2-
甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了
0.171 g 包含顺式-和反式-2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)
哌啶的混合物。将该混合物进行硅胶色谱纯化,获得了单一异构体。
用氯化氢的乙醚溶液处理顺式-2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-
15 基)哌啶,获得了 0.052 g (26%) 相应的盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 9.39 (br. d. 1H), 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) 7.09 (m, 1H), 3.51 (dddd 显示为 tt, $J = 12.1$ Hz, 12.1 Hz, 3.5 Hz, 3.5 Hz, 1H), 3.47-3.32 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.18-1.95 (m, 3H), 1.89 (ddd 显示为 q, $J = 12.2$ Hz, 1H).

MS(ES⁺): $m/e = 284$ (M+1)

按照类似方法用氯化氢的乙醚溶液处理反式-2-甲基-4-(4-三氟
甲基苯并呋喃-7-基)哌啶,获得了 0.015 g (8%) 相应的盐酸盐。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 9.20 (br. s. 1H), 9.00 (br. s. 1H), 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H) 7.09 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 2H), 3.35-3.22 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J = 13.1$ Hz, 4.1 Hz, 4.1 Hz, 1H), 2.27 (ddd, $J = 14.2$ Hz, 11.4 Hz, 4.7 Hz, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.91 (ddd, $J = 13.9$ Hz, 3.3 Hz, 3.3 Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

MS(ES⁺): $m/e = 284$ (M+1)

20

实施例 55

3, 3-二甲基-4-(4-氯苯并呋喃-7-基)

-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐

5 用 7-溴-4-氯苯并呋喃开始, 基本上按照实施例 5 中描述的方法制得了本标题化合物。

HRMS: $C_{15}H_{17}NOCl$ 的计算值: 262.0999. 实测值: 262.1015.EA: $C_{15}H_{17}NOCl-HCl$ 的计算值: C, 60.61; H, 5.74; N, 4.69.

实测值: C, 60.08; H, 5.53; N, 4.40.

实施例 56

10 3, 3-二甲基-4-(5-甲氧基苯并呋喃-7-基)

-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐

用 7-溴-5-甲氧基苯并呋喃开始, 基本上按照实施例 5 中描述的方法制得了本标题化合物。

HRMS: $C_{16}H_{20}NO_2$ 的计算值: 258.1494. 实测值: 258.1505.

15 实施例 57

3, 3-二甲基-4-(4-氟苯并呋喃-7-基)

-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐

用 7-溴-4-氟苯并呋喃开始, 基本上按照实施例 5 中描述的方法制得了本标题化合物。

20 HRMS: $C_{15}H_{17}NOF$ 的计算值: 246.1294. 实测值: 246.1290.

实施例 58

3, 3-二甲基-4-(5, 6-二氟苯并呋喃-7-基)

-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐

25 用 3.38 g (14.5 mMol) 7-溴-5, 6 二氟苯并呋喃和 3.0 g (13.8 mMol) 1-苄基-3, 3 二甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 51 中描述的方法制得了 3.7 g (68%) 1-苄基-3, 3 二甲基-4-羟基-4-(5, 6-二氟苯并呋喃-7-基)哌啶。

ISMS: $m/e = 372 (M+1)$

基本上按照实施例 5 中描述的方法将该叔醇转化成 0.12 g 本标题化合物。

30 HRMS: $C_{15}H_{16}NOF_2$ 的计算值: 264.1200. 实测值: 264.1188.

实施例 59

顺式-3-羟基甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

用 7-溴-5-氟苯并呋喃和 1-苄基-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基-4-氧代哌啶开始,基本上按照实施例 16 中描述的方法制得了本标题化合物。

5 ISMS: $m/e = 250 (M+1)$

实施例 60

合成 3,3-二甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)

-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐的另一方法

将 0.483 g (1.34 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二甲基-4-三
10 氟甲磺酰基氧基-1,2,3,6-四氢吡啶在 5 mL 预先脱氧的 9:1 甲苯:正
丙醇中的溶液置于真空下,并用氮气加压 3 次以除去氧。向该溶液
中加入 0.008 g (0.036 mMol) 乙酸钨和 0.024 g (0.092 mMol) 三苯基
磷,并将所得混合物搅拌 15 分钟。然后向该反应混合物中加入 0.28
g (1.41 mMol) 4,5-二氟苯并呋喃-7-基硼酸、0.085 g (2.0 mMol)
15 氯化锂、和 0.74 mL (1.48 mMol) 预先脱氧的 2.0 M 碳酸钠水溶液。
通过施加 3 次真空/氮气循环来将该混合物脱氧,加热回流 4 小时,
然后在室温搅拌 16 小时。之后将该反应混合物在水与乙醚之间分
配。将水相用乙醚充分萃取,合并所有有机相,用硫酸钠干燥并减压
浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化,用 20% 乙酸乙酯在己烷中的混
20 合物洗脱。合并含有产物的馏分,并减压浓缩,获得了 0.374 g (76.6
%) 1-(叔丁氧基羰基)-3,3-二甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-
1,2,3,6-四氢吡啶,为白色固体结晶。将 0.246 g (0.68 mMol) 1-
(叔丁氧基羰基)-3,3-二甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-
1,2,3,6-四氢吡啶在 3 mL 2 M 氯化氢的乙酸乙酯溶液中的溶液于室
25 温搅拌 3 小时。将该反应混合物减压浓缩,获得了 0.202 g 本标题化
合物,为灰白色固体。

实施例 61

3,3-二甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)

-1,2,3,6-四氢吡啶富马酸盐

30 用 (4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)硼酸开始,基本上按照实施例 60
中描述的方法制得了本标题化合物。

m. p. = 179.6-180.9°C

EA: $C_{16}H_{16}NOF_3-C_4H_4O_4$ 的计算值: C, 58.39; H, 4.90; N, 3.40.

实测值: C, 58.09; H, 4.78; N, 3.43.

实施例 62

合成 2-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)

5 -1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐的另一方法

将 0.5 g (2.53 mmol) 4,5-二氟苯并呋喃-7-基硼酸、0.872 g (2.53 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲磺酰基氧基-1,2,3,6-四氢吡啶、0.806 g (3.8 mmol) 磷酸钾、和 0.146 g (0.127 mmol) 四(三苯基膦基)钯在 10 mL 四氢呋喃中的混合物置于真空下, 并用氦气加压 3 次以除去氧。将该反应混合物加热回流 3 小时, 然后倒入 250 mL 乙醚中, 并经由硅藻土垫过滤。将硅藻土垫用 200 mL 乙醚洗涤, 并将合并的滤液减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 依次用己烷、和 9% 乙酸乙酯在己烷中的混合物洗脱。合并含有所需产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 0.65 g (74%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢-吡啶。将 0.62 g (1.77 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶在 10 mL 4 M 氯化氢的二氧杂环己烷溶液中的溶液于室温搅拌 2 小时。将该反应混合物减压浓缩, 并将残余物在乙醚中浆化, 获得了 0.44 g (86%) 本标题化合物。

20 实施例 63

合成 2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)

-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐的另一方法

用 7-溴-5-氟苯并呋喃和 1-苄基-2-甲基-4-氧代哌啶开始, 基本上按照实施例 3 中描述的方法制得了本标题化合物。

25 HRMS: $C_{14}H_{15}NOF$ 的计算值: 232.1134. 实测值: 232.1138.

实施例 64

拆分外消旋顺式-3-甲基-4-(苯并呋喃-7-基)哌啶

将 0.7 g (3.2 mmol) 外消旋顺式-3-甲基-4-(苯并呋喃-7-基)哌啶与 1.4 g (3.1 mmol) (+)-邻氯苯甲酰基酒石酸、(+)-间氯苯甲酰基酒石酸、和 (+)-对氯苯甲酰基酒石酸的混合物溶解在处于回流状态下的 5 mL 2-丁酮中。将该混合物冷却至 20℃, 并通过过滤收集沉淀。将该固体溶解在 140 mL 2-丁酮中, 并在室温搅拌 3 天。在此期

间蒸发出 40 mL 溶剂。通过过滤收集所形成的沉淀, 获得了 0.050 g 盐 (e. e. = 92%)。将该盐溶解在 20 mL 2-丁酮中, 并在室温搅拌 2 天。在此期间, 蒸发出 5 mL 溶剂。通过过滤收集所形成的沉淀, 获得了 0.020 g 盐 (e. e. = 97.7%)。

- 5 使用 Chiralcel OD 柱通过 HPLC 测定对映异构体纯度, 用 99:1:0.1 己烷:乙醇:二乙基胺洗脱。流速 = 1.0 mL/分钟。两种对映异构体的保留时间为 13.2 和 15.8 分钟。

实施例 65

(-)-顺式-3-甲基-4-(2-甲基-5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶盐酸盐

- 10 (-)-顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶

将 1.0 g (3.7 mMol) (-)-顺式-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶在 80 mL 二氯甲烷中的溶液在冰浴中冷却, 然后用 25 mL 饱和碳酸氢钠水溶液处理, 之后滴加 1.21 g (5.56 mMol) 二碳酸二叔丁酯在 20 mL 二氯甲烷中的溶液。将该反应混合物搅拌 11 小时, 并
15 分离各相。将水相用二氯甲烷充分萃取。合并所有有机相, 用硫酸镁干燥并减压浓缩。将残余物进行硅胶色谱纯化, 用含有 0-25% 乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有所需产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 1.15 g (-) 顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶。

- 20 烷基化

将 0.100 g (0.3 mMol) (-)-顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)哌啶在 2 mL 四氢呋喃中的溶液冷却至 -78 °C。向该溶液中滴加 0.38 mL (0.6 mMol) 正丁基锂 (1.6 M 己烷溶液)。搅拌 5 分钟后, 加入 0.02 mL (0.33 mMol) 碘甲烷, 并将该反应混合
25 物在 -78 °C 搅拌 3 小时。将该溶液用 0.06 mL (0.1 mMol) 正丁基锂 (1.6 M 己烷溶液) 处理, 然后用 0.02 mL (0.33 mMol) 碘甲烷处理。在 -78 °C 搅拌 1 小时后, 再向该反应混合物中依次加入 0.06 mL (0.1 mMol) 正丁基锂 (1.6 M 己烷溶液) 和 0.02 mL (0.33 mMol) 碘甲烷。然后将该混合物在室温搅拌 14 小时, 然后在 5 mL 去离子水与 40 mL 乙酸乙
30 酯之间分配。将有机相依次用每份 20 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩, 获得了 (-)-顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(2-甲基-5-氟苯并呋喃-7-

基)吡啶。

脱保护/成盐

将 0.104 g (0.3 mMol) (-)-顺式-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基-4-(2-甲基-5-氟苯并呋喃-7-基)吡啶在 2 mL 二氯甲烷中的溶液用 2.0 mL (8 mMol) 氯化氢(4N 二氧杂环己烷溶液)处理。将该混合物在室温搅拌 2 小时, 然后减压浓缩。使用制备 Vydac C-18 柱将残余物进行色谱纯化, 用含有 0.1% 盐酸:10% 乙腈的 90% 去离子水-含有 0.1% 盐酸:50% 乙腈的 50% 去离子水梯度洗脱 100 分钟, 然后将最终的溶剂浓度保持 30 分钟。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩。将残余物冷冻干燥, 获得了 0.023 g (27%) 本标题化合物。

HRMS: $C_{15}H_{19}NOF$ 的计算值: 248.1450. 实测值: 248.1456.

实施例 66

3-(5-氟苯并呋喃-7-基)吡咯烷盐酸盐

将 0.675 g (3.14 mMol) 7-溴-5-氟苯并呋喃、5.0 g (31.40 mMol) 1-苄基-3-吡咯啉、2.19 mL (12.56 mMol) N,N-二异丙基乙基胺、0.399 g (9.42 mMol) LiCl、0.154 g (0.66 mMol) 三-2-呋喃基膦和 0.070 g (0.314 mMol) 二乙酸钨在 10 mL N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在氮气氛下于 100℃ 加热 48 小时。将该混合物用 10 mL 乙醚稀释, 并经由硅藻土过滤。将滤液减压浓缩, 将油状残余物进行库格耳若蒸馏以除去大部分吡咯和吡咯烷副产物。将残余物进行快速色谱纯化($Et_3N/Et_2O/$ 己烷 1:39:60), 获得了 1-苄基-3-(5-氟苯并呋喃-7-基)吡咯烷(173 mg, 19%), 为无色油状物。

HRMS: $C_{19}H_{19}FNO$ 的计算值: 296.1450; 实测值: 296.1437.

基本上按照实施例 3 中描述的方法, 用氯甲酸 1-氯乙酯将 1-苄基-3-(5-氟苯并呋喃-7-基)吡咯烷去苄基化, 并转化为游离胺。如实施例 4 所述制备盐酸盐。

HRMS: $C_{12}H_{13}FNO$ 的计算值: 206.0981; 实测值: 206.0985

实施例 67

2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐

1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶

向清除了氧气并置于氮气氛下的烧瓶中加入 0.104 g (0.482

- mMol) 5-氟-7-溴苯并呋喃、0.184 g (0.723 mMol) 二(频哪醇)二硼、0.0043 g (0.0024 mMol) 氯化钯(II)、0.016 g (0.0029 mMol) 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁、0.142 g (1.45 mMol) 乙酸钾和 3 mL 甲苯。将该混合物在 90℃ 加热 5 小时, 然后倒入 150 mL 乙醚中, 并经由硅藻土床过滤。将滤液减压浓缩, 获得了深色残余物, 将残余物溶解在 3 mL 四氢呋喃中, 清除所得溶液的氧气, 并置于氮气氛下。向该溶液中加入 0.028 g (0.0024 mMol) 四(三苯基膦基)钯(0)、0.153 g (0.723 mMol) 磷酸钯、和 0.15 g (0.434 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1,2,5,6-四氢吡啶。将所得混合物加热回流 3.5 小时, 然后再加入 0.5 当量 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1,2,5,6-四氢吡啶。将该混合物在回流状态下搅拌 1.5 小时, 然后倒入 150 mL 乙醚中。将该混合物经由硅藻土床过滤, 并将滤液减压浓缩。把残余物溶解在 2 mL 二氯甲烷中, 将该溶液进行硅胶色谱纯化, 用含有 0-5% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱。合并含有产物的馏分, 并减压浓缩, 获得了 0.10 g (62%) 所需化合物。

M. S. (ES^+): $m/e = 331.9$ ($M+1$)

HRMS: $C_{19}H_{22}FNO_3$ 的计算值: 332.1662; 实测值: 332.1657.

脱保护/成盐

- 20 将 0.09 g (0.272 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶在 10 mL 4N 氯化氢的二氧杂环己烷溶液中的混合物于室温搅拌 2 小时。将该反应混合物减压浓缩, 并将残余物悬浮在乙醚中。将该悬浮液过滤, 将该固体减压干燥, 获得了 0.051 g (70%) 本标题化合物, 为白色固体。
- 25 HRMS: $C_{14}H_{13}FNO$ 的计算值: 232.1138; 实测值: 232.1152.

实施例 68

2-甲基-4-(4-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐

- 用 0.112 g (0.482 mMol) 4-氯-7-溴苯并呋喃和 0.150 g (0.434 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1,2,5,6-四氢吡啶开始, 基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 0.093 g (56%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4-氯苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶。

M. S. (ES^+): $m/e = 347.9$

基本上如实施例 67 所述处理该物质, 获得了 0.072 g (98%) 本标题化合物。

HRMS: $C_{14}H_{13}ClNO$ 的计算值: 248.0842; 实测值: 248.0875.

5

实施例 69

2-甲基-4-(4-氯苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.112 g (0.482 mMol) 4-氯-7-溴苯并呋喃和 0.150 g (0.434 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶开始, 基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 0.117 g (70%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4-氯苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶。

M. S. (ES^+): $m/e = 347.9$

基本上如实施例 67 所述处理该物质, 获得了 0.089 g 本标题化合物。

15 HRMS: $C_{14}H_{13}ClNO$ 的计算值: 248.0842; 实测值: 248.0837.

实施例 70

2-甲基-4-(4, 5-二氟苯并呋喃-7-基)
-1, 2, 5, 6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.112 g (0.482 mMol) 4, 5-二氟-7-溴苯并呋喃和 0.150 g (0.434 mMol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1, 2, 5, 6-四氢吡啶开始, 基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 0.106 g (63%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4, 5-二氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 5, 6-四氢吡啶。

M. S. (ES^+): $m/e = 349.9$

25 HRMS: $C_{19}H_{21}F_2NO_3$ 的计算值: 350.1568; 实测值: 350.1560.

基本上如实施例 67 所述处理该物质, 获得了 0.054 g 本标题化合物。

HRMS: $C_{14}H_{12}F_2NO$ 的计算值: 250.1043; 实测值: 250.1063.

实施例 71

30

2-甲基-4-(4, 5-二氟苯并呋喃-7-基)
-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.112 g (0.482 mMol) 4, 5-二氟-7-溴苯并呋喃和 0.150 g

(0.434 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1,2,3,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 0.089 g 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4,5-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,3,6-四氢吡啶。

5 M.S. (ES^+): $m/e = 349.9$

基本上如实施例 67 所述处理该物质,获得了本标题化合物。

HRMS: $C_{14}H_{12}F_2NO$ 的计算值: 250.1043; 实测值: 250.1041.

实施例 72

2-甲基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)

10 -1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.112 g (0.482 mmol) 5,6-二氟-7-溴苯并呋喃和 0.150 g (0.434 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1,2,5,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 0.086 g (51%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(5,6-二氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶。

15

M.S. (ES^+): $m/e = 349.9$

HRMS: $C_{19}H_{21}F_2NO_3$ 的计算值: 350.1568; 实测值: 350.1570.

基本上如实施例 67 所述处理该物质,获得了 0.063 g (93%) 本标题化合物。

20 HRMS: $C_{14}H_{12}F_2NO$ 的计算值: 250.1043; 实测值: 250.1051.

实施例 73

2-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)

-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐

用 0.120 g (0.482 mmol) 4-氯-5-氟-7-溴苯并呋喃和 0.150 g (0.434 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1,2,5,6-四氢吡啶开始,基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 0.096 g (55%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)-1,2,5,6-四氢吡啶。

25 M.S. (ES^+): $m/e = 365.9$

30 HRMS: $C_{19}H_{21}ClFNO_3$ 的计算值: 366.1272; 实测值: 366.1263.

基本上如实施例 67 所述处理该物质,获得了 0.063 g 本标题化合物。

HRMS: $C_{14}H_{12}ClFNO$ 的计算值: 266.0748; 实测值: 266.0742.

实施例 74

2-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)

-1, 2, 3, 6-四氢吡啶盐酸盐

5 用 0.120 g (0.482 mmol) 4-氯-5-氟-7-溴苯并呋喃和 0.150 g (0.434 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶开始, 基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 0.082 g (55%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4-氯-5-氟苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶。

10 M.S. (ES^+): $m/e = 366.9$

基本上如实施例 67 所述处理该物质, 获得了 0.051 g 本标题化合物。

HRMS: $C_{14}H_{12}ClFNO$ 的计算值: 266.0748; 实测值: 266.0744.

实施例 75

15 2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶

用 2.0 g (7.54 mmol) 4-三氟甲基-7-溴苯并呋喃和 2.37 g (6.86 mmol) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-三氟甲基磺酰基氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶开始, 基本上按照实施例 67 中描述的方法制得了 1.85 g (70%) 1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶。

20 M.S. (ES^+): $m/e = 381.9$

基本上如实施例 67 所述处理该物质, 获得了本标题化合物, 为褐色粉末。

EA: $C_{15}H_{13}F_3NO \cdot HCl$ 的计算值: C, 56.70; H, 4.76; N, 4.41.

25 实测值: C, 56.51; H, 4.58; N, 4.52.

HRMS: $C_{15}H_{13}F_3NO$ 的计算值: 282.1106; 实测值: 282.1105.

实施例 76

拆分 2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)

-1, 2, 3, 6-四氢吡啶

30 将 2 g 外消旋 2-甲基-4-(4-三氟甲基苯并呋喃-7-基)-1, 2, 3, 6-四氢吡啶与 2.75 g (-)-酒石酸混合物(1:1:1 0-苯甲酰基:0-甲苯酰基:0-茴香酰基酒石酸)的混合物溶解在 50 mL 异丙醇和 1 mL 水中。

向该混合物中加入 79% e. e. 的晶种以迅速结晶。将该悬浮液在室温搅拌过夜，然后过滤。将收集的固体用 30 mL 异丙醇洗涤，并干燥，获得了 1.13 g 100% 含有约等摩尔量的所有这三种(-)-酒石酸的 e. e. 盐。将该固体溶解在 5 mL 1N 氢氧化钠中，然后用 3 × 50 mL 叔丁基甲基醚萃取。合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，并减压浓缩。将残余油状物溶解在 2 mL 四氢呋喃和 5 mL 乙醚中。在搅拌下向该溶液中加入 1.8 mL 1M 氯化氢的乙醚溶液。20 分钟后，将该悬浮液过滤。用乙醚洗涤该固体，并在 60℃ 真空干燥，获得了 0.63 g 盐酸盐。

10 MS (ES⁺): m/e = 282

将得自(-)-酒石酸盐分离的滤液减压浓缩，并将残余物在稀的氢氧化钠与乙酸乙酯之间分配。将水相用乙酸乙酯充分萃取。合并有机萃取液，用硫酸钠干燥，并减压浓缩，获得了 1.5 g 残余物。将残余物与 2.06 g 在 40 mL 异丙醇和 1 mL 水中的(+)-酒石酸混合物合并。将该混合物搅拌过夜，并通过过滤分离所得固体，获得了 0.92 g 96.5% e. e. 的盐。如上所述将该盐转化成 0.50 g 相应的盐酸盐。

MS (ES⁺): m/e = 282

基本上按照 Wainscott 等人描述的方法(Wainscott, 等人, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 276, 720-727 (1996))测定本发明化合物结合 5-HT_{2c} 受体亚型的能力。

膜制备

将用人的 5-HT_{2c} 受体稳定转染的 AV12 细胞在悬浮液中生长，然后通过离心来收获，重新悬浮在 50 mM tris-HCl, pH 7.4 中，并在 -70℃ 冷冻。在测定的当天，将等分试样的细胞融化，重悬在 40 mL 50 mM tris-HCl, pH 7.4 中，并以 39,800 × g 在 4℃ 离心 10 分钟。将所得离心沉降团重新悬浮，在 37℃ 培养 10 分钟以除去内源性血清素，然后再离心 2 次。

测定 5-HT_{2c} 受体亲和力的 [¹²⁵I]-DOI 结合

简言之，将制备的细胞膜加到化合物在含有下述组分的终溶液中的稀释液中：50 mM tris-HCl, pH 7.4, 9.75 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA, 10 μM 优降宁, 0.1% 抗坏血酸钠, 和 0.1 nM [¹²⁵I]-DOI, 以及用于确定非特异性结合的 10 μM 米安色林。所有培养物(800 μL)都是在

37℃进行30分钟,然后收获到用0.5%聚乙烯亚胺预润湿的GF/C过滤器上,用1 mL冰冷的50 mM tris-HCl, pH 7.4洗涤4次,并在γ计数器中计数。用DeLean描述的四参数对数方程(DeLean, 等人, Molecular Pharmacology, 21, 5-16 (1982))对浓度反应曲线进行非线性回归分析。应用Cheng-Prusoff方程(Cheng, 等人, Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108 (1973))将IC₅₀值转化成K_i值。

通过基本上按照上述方法测定,结果发现,本发明代表性化合物对5-HT_{2c}受体具有亲和力。

5-HT_{2c}受体功能性地与特定G-蛋白偶联。激动剂激活5-HT_{2c} G-蛋白-偶联的受体,导致从G-蛋白的亚单位(G α q或G α i)释放出GDP,以及随后结合GTP。稳定类似物[³⁵S]-GTPγS的结合是该受体激活的指示。

[³⁵S]-GTPγS 结合

从出版的条件(DeLapp 等人, JPET 289 (1999) 946-955)将在结合G α q和G α i的[³⁵S]-GTPγS微量滴定板中的免疫吸附闪烁近似测定(ISPA)作些改进。将测试化合物溶于DMSO中,并在由50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl₂, 100 mM NaCl,和0.2 mM EGTA组成的测定缓冲液中修饰。用12个测试浓度进行测定;体积为200 μl。培养物还含有0.1 μM GDP和0.25 nM [³⁵S]-GTPγS。加入得自5-HT_{2c}受体稳定转染的AV12细胞的膜匀浆,并将微量滴定板在室温培养30分钟。加入Nonidet P-40(终浓度为0.27%)来终止培养,然后加入兔多克隆抗-G α q/11抗体(0.2 μg/孔)、和抗-兔闪烁近似测定珠(Amersham; 1.25 mg/孔; 终体积为290 μl)。将该混合物在室温培养3小时,以使与G α q/11结合的[³⁵S]-GTPγS的免疫吸附完全。将微量滴定板轻微离心以使珠子沉积。通过微量滴定板闪烁光谱法(Wallac)定量测定[³⁵S]-GTPγS结合。使用在个人电脑上运行的GraphPad Prism软件通过非线性回归分析进行数据分析,使用5-HT控制浓度-曲线来确定[³⁵S]-GTPγS结合的最大刺激。

在该[³⁵S]-GTPγS测定中测试本发明代表性化合物,结果发现它们是5-HT_{2c}受体的激动剂。

通过在进食测定中测试来证实5-HT_{2c}受体激动剂、特别是本发明化合物治疗肥胖的能力。

禁食进食测定

在测试前将雄性大鼠禁食 18 小时。首先将大鼠分配到治疗组或对照组中(N=8)，然后称重，口服施用药物或载体，并将其放回各自的笼子中。30 分钟后，让动物能获取食物。在给动物食物之前、之后 1 小时、2 小时、和 4 小时，将食物和食物贮斗称重。使用进行 Dunnett's 后-hoc 检验的单向 ANOVA 比较治疗动物的食物消耗 + 泄漏量与对照动物的食物消耗 + 泄漏量。

在该进食测定中测试本发明代表性化合物，结果发现它们能快速减少禁食大鼠的食物消耗量。

虽然在本发明方法中使用的化合物可不用配制直接给药，但是通常将化合物以包含可药用赋形剂和至少一种活性组分的药物组合物的形式施用。这些组合物可通过各种给药途径施用，包括口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌内和鼻内给药途径。在本发明方法中使用的许多化合物作为注射和口服组合物是有效的。这样的组合物是通过药物领域众所周知的方法制备的，并包含至少一种活性化合物。参见例如 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (第 16 版, 1980)。

在制备在本发明中使用的组合物的过程中，通常是将活性组分与赋形剂混合，用赋形剂稀释，或用可呈胶囊、小药囊、含药纸包装或其它容器形式的载体包封。当赋形剂起稀释剂作用时，其可以是固体、半固体、或液体物质，其作为活性组分的赋形剂、载体或介质的作用。因此，组合物可呈片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂(作为固体或者在液体介质中)、含有最高达 10% 重量活性化合物的膏剂、软或硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液、和无菌包装粉剂。

在制备制剂时，可能需要将活性化合物碾磨以获得适当粒径，然后与其它组分混合。如果活性化合物基本上不溶解，通常是将其碾磨至粒径低于 200 目。如果活性化合物基本上溶于水，一般通过碾磨调节粒径以获得在制剂中基本上均匀的分布，例如将粒径调节至约 40 目。

合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆、和甲基纤维

素。制剂还可以包含：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸镁、和矿物油；润湿剂；润滑剂和悬浮剂；防腐剂例如羟基苯甲酸甲酯和丙酯；甜料；和矫味剂。可通过本领域已知的方法配制组合物以在给药后使活性组分迅速、持续或延迟释放。

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 优选将组合物配制成单位剂型，每一单位剂型含有约 0.05 - 约 100 mg、更通常约 1.0 - 约 30 mg 活性组分。术语“单位剂型”是指适于作为给人或其它哺乳动物使用的单位剂量的物理不连续单位，每一单位含有经计算能产生所需疗效的预定量的活性物质和合适的药物赋形剂。
- 活性化合物一般在宽的剂量范围内有效。例如，日剂量一般为约 0.01 - 约 30 mg/kg。在成人的治疗中，约 0.1 - 约 15 mg/kg/天（单剂量或均分剂量）的剂量是特别优选的。然而，应当理解，化合物的实际给药量应当由医生根据相关因素决定，这些因素包括所治疗的病症、所选的给药途径、实际化合物或施用的化合物、个体患者的年龄、体重、和反应、以及患者症状的严重程度，因此上述剂量范围不是以任何方式限制本发明范围。在某些情况下，低于上述下限的剂量水平可能就很足够了，而在另一些情况下，可在不引起任何有害副作用的情况下使用更大剂量，条件是首先将这样的更大剂量分成几份较小剂量以在整天内施用。

制剂实施例 1

制备含有下述组分的硬明胶胶囊：

组分	量(mg/胶囊)
实施例 10 化合物	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

将上述组分混合，并以 340 mg 的量填充到硬明胶胶囊中。

制剂实施例 2

使用下述组分制备片剂：

组分	量(mg/片)
实施例 11 化合物	25.0
微晶纤维素	200.0
胶态二氧化硅	10.0

硬脂酸 5.0

将各组分混合，并压制成每片重 240 mg 的片剂。

制剂实施例 3

制备含有下述组分的干燥粉末吸入剂：

5	<u>组分</u>	<u>重量 %</u>
	实施例 12 化合物	5
	乳糖	95

将活性混合物与乳糖混合，并将该混合物加到干燥粉末吸入器具中。

10 制剂实施例 4

如下所述制备每片含有 30 mg 活性组分的片剂。

	<u>组分</u>	<u>量 (mg/片)</u>
	实施例 26 化合物	30.0 mg
	淀粉	45.0 mg
15	微晶纤维素	35.0 mg
	聚乙烯吡咯烷酮 (10% 水溶液)	4.0 mg
	羧甲基淀粉钠	4.5 mg
	硬脂酸镁	0.5 mg
	滑石粉	1.0 mg
20	总共	120 mg

将活性组分、淀粉和纤维素过 20 目筛 (美国)，并充分混合。将所得粉末与聚乙烯吡咯烷酮溶液混合，然后过 16 目筛 (美国)。将所制得的颗粒在 50–60℃ 干燥，并过 16 目筛 (美国)。然后将预先过 30 目筛 (美国) 的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁、和滑石粉加到颗粒中，混合后，在制片机上压制，以获得每片重 120 mg 的片剂。

制剂实施例 5

如下所述制备每粒含有 40 mg 药物的胶囊：

	<u>组分</u>	<u>量 (mg/胶囊)</u>
	实施例 38 化合物	40.0 mg
30	淀粉	109.0 mg
	硬脂酸镁	1.0 mg
	总共	150.0 mg

将活性组分、纤维素、淀粉、和硬脂酸镁混合，过 20 目筛(美国)，并以 150 mg 的量填充到硬明胶胶囊中。

制剂实施例 6

如下所述制备每颗含有 25 mg 活性组分的栓剂。

5	<u>组分</u>	<u>量</u>
	实施例 33 化合物	25 mg
	饱和硬脂酸甘油酯 至	2,000 mg

将活性组分过 60 目筛(美国)，并悬浮在预先用最少必需热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将该混合物倒入 2.0 g 规格容积的栓剂模子中，并让之冷却。

制剂实施例 7

如下所述制备每 5.0 ml 剂量含有 50 mg 药物的悬浮剂：

	<u>组分</u>	<u>量</u>
	实施例 31 化合物	50.0 mg
15	黄原胶	4.0 mg
	羧甲基纤维素钠(11%)	
	微晶纤维素(89%)	50.0 mg
	蔗糖	1.75 g
	苯甲酸钠	10.0 mg
20	矫味剂和着色剂	适量
	纯化水 至	5.0 ml

将药物、蔗糖和黄原胶混合，过 10 目筛(美国)，然后与预先制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的水溶液混合。用一些水将苯甲酸钠、矫味剂和着色剂稀释，并在搅拌下加入。然后加入足量水以达到所需体积。

制剂实施例 8

如下所述制备每粒含有 15 mg 药物的胶囊：

	<u>组分</u>	<u>量(mg/胶囊)</u>
	实施例 17 化合物	15.0 mg
30	淀粉	407.0 mg
	硬脂酸镁	3.0 mg
	总共	425.0 mg

将活性组分、纤维素、淀粉、和硬脂酸镁混合，过 20 目筛(美国)，并以 425 mg 的量填充到硬明胶胶囊中。

制剂实施例 9

如下所述制备静脉内施用制剂：

5	<u>组分</u>	<u>量</u>
	实施例 25 化合物	250.0 mg
	等渗盐水	1000 ml

制剂实施例 10

如下所述制备局部施用制剂：

10	<u>组分</u>	<u>量</u>
	实施例 22 化合物	1 - 10 g
	乳化蜡	30 g
	液体石蜡	20 g
	白软石蜡 至	100 g

- 15 将白软石蜡加热直至熔化。加入液体石蜡和乳化蜡，并搅拌直至溶解。加入活性组分，并继续搅拌直至分散。然后将该混合物冷却直至变成固体。

制剂实施例 11

可如下所述制备每片含有 10 mg 活性组分的舌下或颊片剂：

20	<u>组分</u>	<u>量(每片)</u>
	实施例 7 化合物	10.0 mg
	甘油	210.5 mg
	水	143.0 mg
	柠檬酸钠	4.5 mg
25	聚乙烯醇	26.5 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	15.5 mg
	总共	410.0 mg

- 30 通过连续搅拌并保持约 90℃ 的温度将甘油、水、柠檬酸钠、聚乙烯醇、和聚乙烯吡咯烷酮混合。当聚合物已变成溶液时，将该溶液冷却至约 50 - 55℃，并将药物缓慢地混合。将该均匀混合物倒入由惰性材料制成的格状物中，以制得含有药物的厚度约为 2 - 4 mm 的分散基层。然后将该分散基层切成具有适当大小的独立片剂。

在本发明方法中采用的另一优选制剂使用了透皮递送装置(“贴剂”)。这样的透皮贴剂可用于连续或不连续输送控制量的本发明化合物。用于递送药物活性剂的透皮贴剂的构造和应用是本领域众所周知的。参见例如在1991年6月11日出版的美国专利5,023,252, 该文献引入本发明以作参考。可构建这样的贴剂以连续、脉动式、或按照需要递送药物活性剂。

经常需要或必须将药物组合物直接或间接引入到脑中。直接技术通常包括将药物递送导管置于接受者的室系统内以绕过血脑屏障。在1991年4月30日出版的美国专利5,011,472中描述了一种用于把生物因子运送到身体特定解剖学区域的植入递送系统, 该文献引入本发明以作参考。

一般是优选的间接技术通常是通过将亲水性药物转化成脂溶性药物或前药来配制组合物, 以使药物潜伏。这样的潜伏一般是通过将存在于药物上的羟基、羰基、硫酸酯、和伯胺基团阻断以使药物具有更强的脂溶性并能穿越血脑屏障来实现的。或者, 可通过动脉内输注能暂时打开血脑屏障的高渗溶液来增强亲水性药物的递送。

为了施用在本发明方法中使用的化合物而采用的制剂的类型可取决于所用的特定化合物、给药途径和化合物的所需药动学类型、以及患者的一般状况。