

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D307/79

C07D311/04 A61K 31/35

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97196252.9

[43]公开日 1999年9月15日

[11]公开号 CN 1228775A

[22]申请日 97.5.13 [21]申请号 97196252.9

[30]优先权

[32]96.5.14 [33]GB [31]9610032.6

[32]96.11.15 [33]GB [31]9623775.5

[86]国际申请 PCT/EP97/02402 97.5.13

[87]国际公布 WO97/43272 英 97.11.20

[85]进入国家阶段日期 99.1.8

[71]申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72]发明人 F·艾利斯 T·A·潘查尔

P·C·诺尔斯 J·W·B·库克

S·C·多兰

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

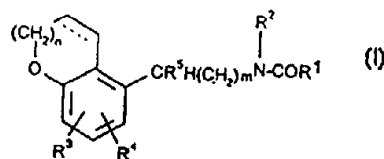
代理人 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 38 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为时间生物学药物的苯并呋喃和苯并吡喃

[57]摘要

式(I)化合物及其药学上可接受的溶剂化物,其中可以是相同或不同的 R¹和 R²代表 H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基或芳基;可以是相同的或不同的 R³和 R⁴代表 H、卤素、C₁₋₆烷基;或取代的芳基;R⁵代表 H 或 C₁₋₆烷基或;n 是整数 0、1 或 2 和 m 是整数 1、2、3 或 4;点线表示存在或不存在一个增加的键。

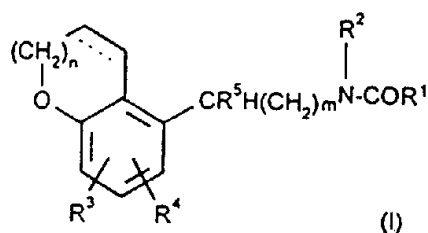


ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物及其药学上可接受的溶剂化物(如水化物)

5



10 其中可以是相同的或不同的 R^1 和 R^2 代表 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基;

可以是相同的或不同的 R^3 和 R^4 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或取代的芳基;

R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

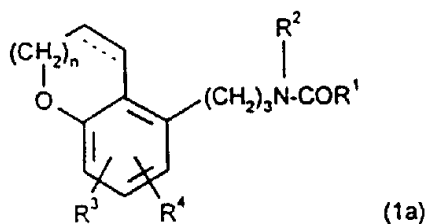
15 n 是整数 0、1 或 2

和 m 是整数 1、2、3 或 4;

点线表示存在或不存在一个增加的键。

2. 式(Ia)化合物及其药学上可接受的溶剂化物

20



其中可以是相同或不同的 R^1 和 R^2 代表 H、 C_{1-6} 烷基或取代的烷基,
25 C_{3-7} 环烷基或芳基;

可以是相同的或不同的 R^3 和 R^4 代表 H、卤素、 C_{1-6} 烷基;

n 是整数 0、1 或 2

点线表示存在或不存在一个增加的键。

3. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^3 和 R^4 是氢、卤素和 C_{1-3} 烷基。

4. 根据权利要求3的化合物, 其中卤素是氯和/或氟。

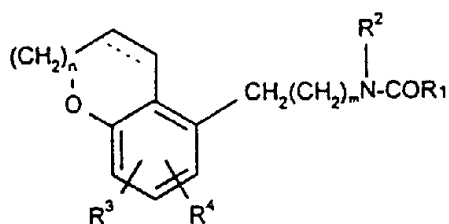
5. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^1 和 R^2 是氢, C_{1-3} 烷基或 C_{3-5} 环烷基。

6. 根据权利要求5的化合物, 其中 R^1 是甲基或环丙基。

7. 根据权利要求6的化合物, 其中 R^1 和 R^2 至少一个是氢。

8. 根据任何前述的权利要求的化合物, 其中 n 是零。

9. 式 1(b) 化合物及其药学上可接受的溶剂化物(如水化物)



(1b)

其中可以是相同的或不同的 R^1 和 R^2 代表 H、 C_{1-6} 烷基或取代的烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基;

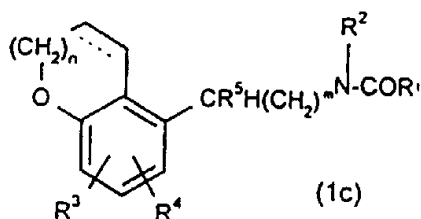
可以是相同的或不同的 R^3 和 R^4 代表 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或取代的芳基;

n 是整数 0 或 1

和 m 是整数 2、3、4 或 5;

点线表示存在或不存在一个增加的键。

10. 式 1(c) 化合物及其药学上可接受的溶剂化物(如水化物)



(1c)

其中可以是相同或不同的 R^1 和 R^2 代表 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；

可以是相同的或不同的 R^3 和 R^4 代表 H、卤素、 C_{1-6} 烷基；

5 R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

n 是整数 0 或 1

和 m 是整数 1、2、3 或 4；

点线表示存在或不存在一个增加的键。

11. N-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]乙酰胺，

10 环丙甲酸-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺，

环丙甲酸-[3-(5-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺，

环丙甲酸-[3-(5-氯-7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺，

环丙甲酸-[3-(5-氯-7-氟-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺，

环丙甲酸-[3-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺，

15 环丙甲酸-(3-苯并二氢呋喃-5-基-丙基)-酰胺，

N-[3-(2,3-二氢-5-氟苯并呋喃-4-基)-丙基]乙酰胺，

环丙烷甲酸-[3-(2,3-二氢-5-氟-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺。

12. 包括根据权利要求 1 - 11 项中任何一项的式(1)化合物与其中一种或多种药学上可接受的载体混合的药用制剂。

20 13. 制备含有权利要求 1 - 11 项中的任何一项的式(1)化合物与一种或多种药学上可接受的载体混合的药用制剂方法，其方法包括将所述的式(I)化合物与所述的一种或多种药学上可接受的载体混合。

14. 根据权利要求 1 - 11 项的式(I)化合物用于治疗。

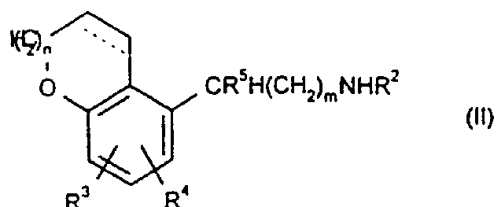
25 15. 根据权利要求 1 - 11 项的任何一项的用于制备药物的式(I)的化合物在治疗由褪黑激素调节的系统功能紊乱有关的病症中的用途。

16. 治疗哺乳动物包括人的方法，包括为治疗由褪黑激素调节的系统功能紊乱有关的病症而给予有效量的权利要求 1 - 11 项中的任何

一项的式(I)化合物。

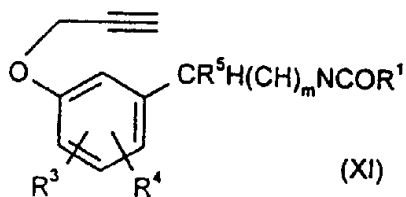
17. 根据权利要求 1 - 11 项中任何一项的式(I)化合物的制备方法，其方法包括

(A) 式(II)化合物的酰化



10 或

(B) 式(XI)化合物环化



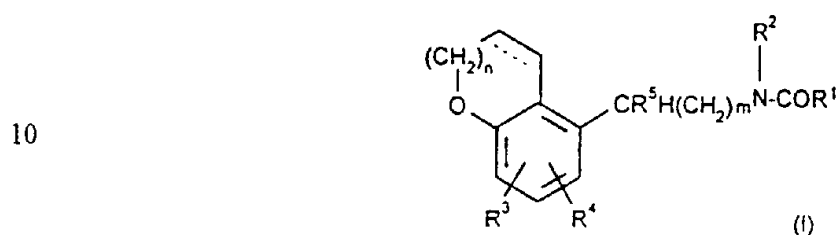
18. 式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)和(XVIII)的化合物。

说明书

作为时间生物学药物的苯并呋喃和苯并吡喃

5 本发明涉及双环化合物、其制备方法、含有它们的药用组合物及其药物应用。

本发明提供式(I)化合物



其中可以是相同的或不同的 R^1 和 R^2 代表 H、 C_{1-6} 烷基或取代的烷基或 C_{3-7} 环烷基或芳基；

15 可以是相同的或不同的 R^3 和 R^4 代表氢、卤素、 C_{1-6} 烷基或取代的芳基；

R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

n 是整数 0 或 1

和 m 是整数 1、2、3 或 4；

20 点线表示存在或不存在一个增加的键；

和药学上可接受的其溶剂化物(如水化物)。

可以理解的是在上述式(I)中取代基 R^3 和 R^4 可以连接在双环系统中苯基部分的任何可行的位置上。当 n 是 0 时，优选 R^3 和 R^4 在苯环的 5 和/或 7 位被取代。

25 例如在此所用的烷基可以是直链或支链烷基。适合的烷基实例包括 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正-丙基和异丙基。当任选取代时，取代基是一个或多个氟原子。

卤素取代基可以是氟、氯、溴或碘。

例如在此所用的术语“芳基”指苯基，可由1个或多个(如1-3个)选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、硝基和三氟甲基的原子或基团任选取代。

5 环烷基可以是桥环烷基如降冰片烷基或非桥环烷基如环丙基。

基团 R^3 和 R^4 的实例包括氢、卤素(如氯和/或氟)和 C_{1-3} 烷基(如甲基)。

m 优选代表2。

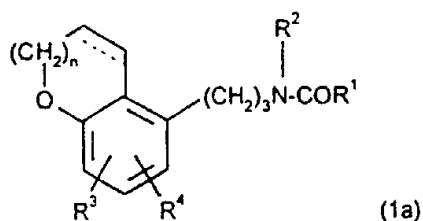
n 优选代表0。

10 R_2 可以特别代表氢或 C_{1-3} 烷基(如甲基)。

R_1 可以特别代表氢、 C_{1-3} 烷基(即甲基、乙基、正-丙基或异-丙基)或 C_{3-5} 环烷基(如环丙基或环丁基)。

本发明一组特别的化合物是式(Ia)化合物，

15



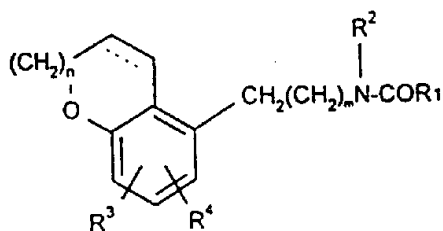
(1a)

和其药学上可接受的溶剂化物(如水化物)，其中 R^1 、 R^3 和 R^4 如上述定义，尤其是卤素，更优选 R^3 和 R^4 是氯和/或氟，尤其是当 R^1 是甲基或环丙基时。

20

本发明另一组特别的化合物是式(Ib)化合物

25



(1b)

其中可以是相同的或不同的 R^1 和 R^2 代表H、 C_{1-6} 烷基或取代的烷基、

C₃₋₇ 环烷基或芳基;

可以是相同的或不同的 R³ 和 R⁴ 代表 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或取代的芳基;

n 是整数 0 或 1

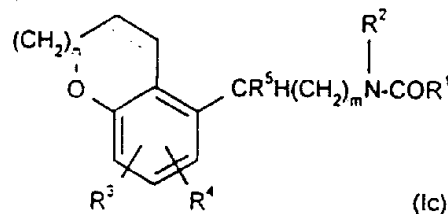
5 和 m 是整数 1、2、3 或 4;

点线表示存在或不存在一个增加的键;

和其药学上可接受的溶剂化物(如水化物)。

本发明的一组更特别化合物是式(Ic)化合物

10



其中可以是相同或不同的 R¹ 和 R² 代表 H、C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基;

15 可以是相同的或不同的 R³ 和 R⁴ 代表 H、卤素、C₁₋₆ 烷基;

R⁵ 是 H 或 C₁₋₆ 烷基;

n 是整数 0 或 1

和 m 是整数 1、2、3 或 4;

点线表示存在或不存在一个增加的键;

20 和其药学上可接受的溶剂化物(如水化物)。

根据本发明特别的化合物包括

N-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]乙酰胺,

环丙甲酸-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺,

环丙甲酸-[3-(5-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺,

25 环丙甲酸-[3-(5-氯-7-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺,

环丙甲酸-[3-(5-氯-7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺,

环丙甲酸-[3-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺,

环丙甲酸-(3-苯并二氢呋喃-5-基)-丙基]-酰胺,

N-[3-(2,3-二氢-5-氟代苯并呋喃-4-基)-丙基]乙酰胺,

环丙烷甲酸-[3-(2,3-二氢-5-氟-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺。

可理解的是本发明包括上述特别的和优选基团的所有组合。

5 下述式(I)化合物包括所述的化合物和其药学上可接受的溶剂化
物。

式(I)化合物可含有至少一个不对称碳原子且可以作为立体异构体存在。式(I)化合物包括 R-和 S-异构体及其混合物, 例如其外消旋混合物。

10 式(I)化合物对于结合褪黑激素受体具有高度亲合力和选择性并在中国大田鼠卵巢细胞克隆的人 ML1 受体中证明具有褪黑激素兴奋剂或拮抗剂活性。因此, 所述化合物在生物系统内可以用作研究褪黑激素作用的科学工具。

15 式(I)化合物也具有治疗由褪黑激素调节的系统功能紊乱引起的疾病的用途。特别是式(I)化合物可用于治疗时间生物学疾病, 尤其在老年人中的青光眼、癌、精神病、神经变性疾病或由褪黑激素调节的系统影响或其结果引起的神经内分泌疾病。

20 时间生物学疾病包括季节性情感障碍(SAD), 原发性和继发性失眠症、原发性和继发性睡眠过度症、睡眠-醒觉时间紊乱(包括先期型、延期型、失调型和频率改变型)和其它睡眠障碍, 尤其是由衰老、痴呆、视觉缺失、倒班引起的和由快速时区旅行(通常称作飞行时差)(jet lag)导致的睡眠障碍。

用式(I)化合物可治疗的癌症包括实体瘤, 如黑素瘤和乳腺癌。

25 有关改变褪黑激素作用或由褪黑激素和约生理节奏影响的精神病包括情绪混乱(包括所有类型的双相性精神障碍、重症抑郁、精神抑郁症和其它抑郁疾病)、精神作用物质的依赖和滥用、焦虑病(包括恐慌症、旷野恐慌、社会恐慌症、单纯恐慌症、强迫观念与行为障碍、创伤后应激反应障碍和泛化性焦虑症)、精神分裂症、癫痫和癫痫发作(包括癫痫大发作、癫痫小发作、肌阵挛癫痫和部分癫痫发作)、不随

意运动疾病(包括由 Parkinson 氏病引起的和药物引起的不随意运动)和痴呆(包括 Alzheimer 型的初期变性痴呆)。

有关改变褪黑激素作用或由褪黑激素和生理节奏影响的神经变性疾病包括多发性硬化症和中风。

5 有关改变褪黑激素作用或由褪黑激素和生物节奏影响的神经内分泌紊乱包括消化性溃疡、呕吐、牛皮癣、良性前列腺增生、头发状况和体重。可治疗的特别神经内分泌紊乱包括与调节生殖成熟和功能有关的紊乱，包括自发的延迟青春期、婴儿猝死、早产、不育症、抗受精症(antifertility)、经前综合症(包括晚期黄体期焦虑症)和性功能障碍(包括性欲紊乱、男性勃起障碍、绝经后疾病和器官疾病)。所述化合物也可用于人工繁殖周期，体重，包衣颜色和敏感宿主，包括鸟、昆虫和哺乳动物的排卵。式(I)化合物也具有镇静止痛作用，对微循环和免疫调节的作用，及用于治疗高血压、偏头痛、各种头疼、调节食欲和治疗饮食紊乱如肥胖、神经性厌食症和神经性贪食症。

10

15 本发明的另一方面提供式(I)化合物在治疗中的应用，特别人用药的应用。可理解的是在治疗中的应用包括但不必限于使用式(I)化合物作为活性治疗物质。

本发明的另一方面也提供式(I)化合物在制备药物中的应用，该药物用于治疗与褪黑激素系统功能紊乱有关的病症。

20 在本发明的另一方面，提供治疗哺乳动物包括人的方法，该方法包括给予式(I)化合物的有效用量，特别是治疗与褪黑激素系统功能紊乱有关的病症。

本领域技术人员应该理解在此所述的治疗可扩展到预防以及所确定症状的治疗。

25 式(I)化合物可以以原料药形式给予而应用于治疗中，但优选提供活性成分作为药用制剂。

这样本发明提供包括式(I)化合物与其一种或多种药学上可接受的载体组合的药用制剂。载体必须是“可接受的”是指与制剂中其它成

分相容和对其接受者为无毒害的。

药用制剂包括适合于口服、直肠、阴道、鼻、局部或非胃肠道(包括肌肉、皮下和静脉)给药或通过吸入或吹入的适当形式给药的制剂。若合适,以分散的剂量单位可便利地提供制剂并可通过药学领域中熟知的任何方法制备。所有方法包括使活性化合物与液体载体或细分散的固体载体或其两者过行混合和然后若必要,将产品成形所需的制剂。

对于口服给药,药用组合物可采用例如片剂或胶囊的形式并用药学上可接受的赋形剂如粘合剂(如预凝胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙);润滑剂(如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(如马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠);或润湿剂(如月桂基硫酸钠)用常用方法制备。通过本领域熟知方法可对片剂进行包衣。口服给药的液体制剂可采用例如溶液、糖浆或悬浮液形式或也可以提供为干产品,在使用前用水或其它适当载体溶解。用药学上可接受的添加剂如悬浮剂(如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂);乳化剂(如卵磷脂或阿拉伯胶);非水溶液载体(如杏仁油、油酯或乙醇)和防腐剂(如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)通过常用方法可以制备所述的液体制剂。

对口腔局部给药,组合物可以采用颊下或舌下含片、滴剂或以常用方法配制的锭剂形式。

对于皮肤局部给药,组合物可以配制成为乳膏剂、凝胶剂、软膏剂或洗剂或透皮贴剂。这样的组合物例如可以用水溶液或用加入适当的增稠剂、凝胶剂、乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂和/或调色剂的油基质进行配制。

本发明的化合物可以配制成非肠道给药的注射剂,例如通过集中注射(bolus injection)或连续的静脉输液的便利的静脉、肌肉或皮下注射剂。注射剂的制剂可以单位剂量形式如在安瓶或在多剂量容器中来提供,并加入防腐剂。组合物可以采用像悬浮液、溶液或油性或水溶性

载体的乳液的形式和可以含有像悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的制剂物质。另外，活性成分可以是药粉形式，在使用前与适合的载体如无菌无热源水重新溶解。

5 本发明的化合物可以配制成肠道组合物像栓剂或保留灌肠剂，如可含有常用栓剂用的基质如可可脂或其它甘油脂。

可以用相似方法配制阴道给药的阴道栓剂。

对于鼻内给药，可将本发明化合物用作为例如液体喷雾剂、粉剂或滴剂形式。

10 对于吸入给药，可以便利地从压力罐或喷雾器中使用适当的抛射剂如 1,1,1,2-三氟乙烷(HFA 134A)和 1,1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227)、二氧化碳或其它适当气体提供的气溶胶喷雾剂形式释放根据本发明的化合物。在压力气溶胶情况中，通过施用计量刻度释放阀确定剂量单位。可以配制用于吸收剂或吹入剂的胶囊和明胶的药夹(cartridges)，其含有本发明化合物和适合的粉状基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

15

用与控释形式有关的常用方法可提供上述任何药用组合物。

用单位剂量形式可便利地提供活性成分。便利的单位剂量制剂含有从约 0.1mg-约 200mg 用量的活性成分。

20 可以理解的是实施给药的剂量将取决于患者的年龄及状况，特别是所用的化合物和给药的次数及途径，最终将由医生意见决定。可以以单剂量或分剂量给予化合物和可以一次或多次给药。例如一日 1-4 次。

对于治疗人(如 70kg 体重)由褪黑激素调节的系统功能紊乱有关的病症，经口服、直肠、阴道、鼻内、局部或非胃肠道给予的本发明化合物的提议剂量是每单位剂量为 0.01-200mg 的活性成分，例如一日 1-4 次。

25

对于口服给药，单位剂量将优选含有从 0.1-200mg 的活性成分。非胃肠道给药单位剂量将优选含有 0.1-5mg 活性成分。

气溶胶优选排定每一计量剂量或从压力气溶胶(含有 0.2mg-2mg

的本发明化合物)释放的“一次吹量”(puff)和自吹入器或吸入器释放的胶囊和药夹(含有 0.2mg-20mg 的本发明化合物)。用气溶胶吸入的日剂量应在 0.2mg-100mg 的范围。每日可以给药一次或几次,例如 1-8 次,例如每次给予 1、2 或 3 个剂量。

5 经直肠、阴道、鼻内或局部给药的本发明化合物的剂量相似于口服给药剂量。

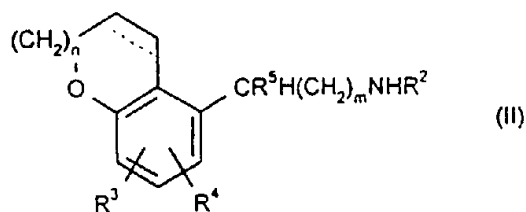
若需要本发明化合物可以与一种或多种其它治疗剂如催眠药或抗抑郁药或抗癌药如三苯氧胺结合或与放射治疗结合以治疗癌症。使用含有式(I)化合物与至少一种其它治疗剂和一种或多种药学上可接受的载体的药用制剂以便利地提供上述组合物构成了本发明的又一个方面。

当式(I)化合物与其它治疗剂组合时,可通过任何常用途径顺序地或同时地给予所述的化合物。

15 当应用这样的组合时,其组合物中的每成分剂量一般将为每成分单独使用时所用的剂量。

通过本领域熟知的制备类似化合物的方法可以制备式(I)化合物和其药学上可接受的溶剂(如水化物)。特别是通过以下概述的方法可以制备式(I)化合物,这形成本发明的又一方面。在下列方法中,除另有说明外, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 n 和 m 均如上述式(I)所定义。

20 根据通用方法 A,通过式(II)化合物的酰化可以制备式(I)化合物。



25

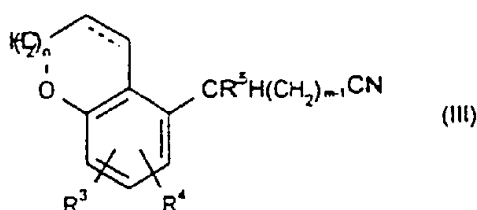
在上述方法中可以方便地使用的适合的酰化剂包括酸酐和酸卤化物。在适当溶剂如醚(如乙醚、四氢呋喃或二氧六环)、烃如甲苯或卤代烃(如二氯甲烷)、酯(如乙酸乙酯),优选在碱如吡啶或叔胺(如三乙

胺)的存在下, 在 0-100 °C 范围的温度, 优选 0-20 °C 下便利地进行反应。

其中点线代表附加键产生的式(I)化合物通过氢化可以转化成其中点线不代表附加键的相应化合物, 例如在乙醇中经过渡金属催化剂如铑中氢化化合物, 然后通过过滤除去催化剂和然后对化合物实施进一步的纯化技术。

通过式 III 化合物的还原可以方便地制备 R^2 是氢和点线代表键的式(II)化合物。

10

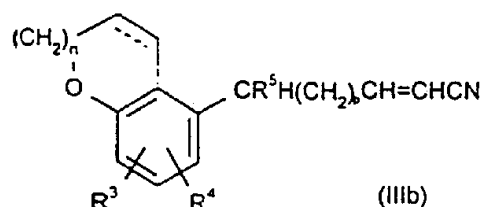
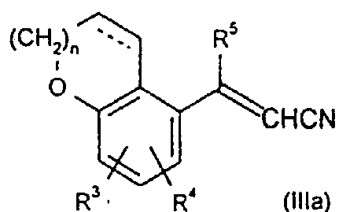


15

使用还原剂如甲硼烷于醚溶剂(如四氢呋喃)中, 任选在适当酸(如三氟乙酸、盐酸等)存在下并加热反应混合物至回流约 3-5 小时便利地进行还原反应。另外, 在贵金属催化剂如铂、钯等的存在下, 在适当的有机溶剂如醇溶液如乙醇中, 便利的在 0 °C-100 °C 范围的温度, 适合在室温下, 可以使用催化氢化作用进行还原反应。

20

另外, 优选在适当溶剂(如乙酸)中, 在例如有铂的钯炭和/或铑炭存在下通过氢化反应可以将式(IIIa)和(IIIb)化合物(其中 $p=0, 1$)转化成式(II)化合物(其中 R^2 是氢和 m 是 2、3 或 4)



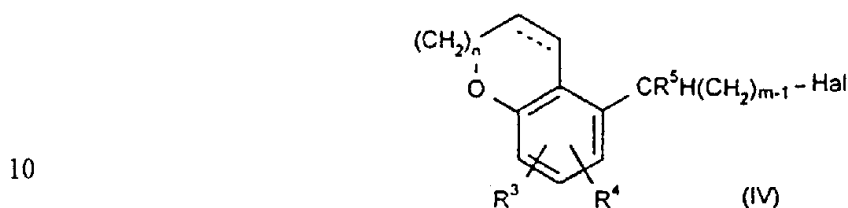
25

该反应在 50-180 psi 压力, 优选 50-110 psi 和更优选 70-100 psi 压力下, 在 30-100 °C 范围温度, 优选 30-80 °C, 更优选 50 °C 进行, 一般是 24 小时为足够的时间周期。

在酸酐存在下通过进行所述的氢化反应可将化合物(IIIb)便利地直接转化成化合物(I)。可调节温度和压力决定氢化程度和最终产物的不饱和度。

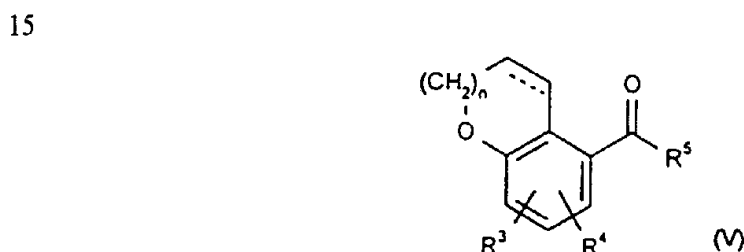
5 使用标准程序将式(II)化合物(其中 R^2 是氢)烷基化可以制备式(II)化合物(其中 R^2 是 C_{1-6} 烷基)。

从下面式(IV)化合物可以制备式(III)化合物



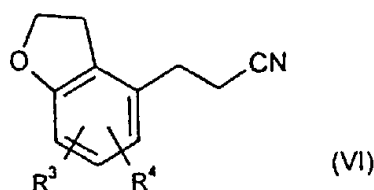
其中 Hal 代表一个卤素基团如氯、溴或碘。本制备包括用碱金属氰化物如氰化钾等，在适当的醇溶剂存在下进行反应。

从式(V)化合物可以制备式(IIIa)和(IIIb)的化合物



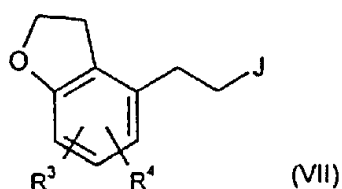
20 其中 $R^5=H$ 或 C_{1-6} 烷基。使用 Wittig 或 Horner-Emmons 型化学方法即使用二烷基氰烷基膦酸酯如二乙基氰甲基膦酸酯，在强碱如氢化钠存在下，在适合溶剂如 THF 中可便利地实施本制备。

25 特别在优选路线 A 的实施中，通过例如在四氢呋喃中与甲硼烷在加热回流处理下可以从式(VI)化合物制备式(II)化合物，其中 m 是 2、n 是零、 R^5 是 H 和点线不代表键(即 5 元环是饱和的)。



通过用有机氰化物, 例如氰化钠处理可以从式(VII)化合物

5

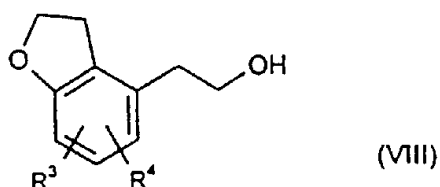


10

其中J代表适合的离去基团, 例如甲磺酸酯基团、对甲基磺酰基或卤素, 制备式(VI)化合物。

通过与适合的活化试剂, 例如, 甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯或卤化试剂反应可以从式(VIII)化合物

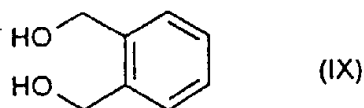
15



20

制备式(VII)化合物。

通过与适合的酸、如盐酸反应可以从式(IX)化合物

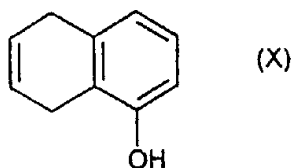


25

制备式(VIII)化合物。

若需要, 用适当试剂(如若 R^3 和/或 R^4 是溴, 用 N-溴代丁二酰亚胺; 若 R^3 和/或 R^4 是氯, 用 N-氯代丁二酰亚胺)可以将取代基 R^3 和/或 R^4 (其中 R^3 和/或 R^4 均是卤素)引入到结构(VIII)中。

通过臭氧分解可以从式(X)化合物



5

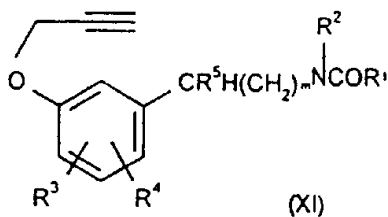
制备式(IX)化合物

式(X)化合物市场有售或从相应萘酚经 Birch 还原反应可以制备。

在该方法中任何阶段, 使用技术人员熟知的反应将其中 R^3 和/或 R^4 是 H 或卤素的化合物可以修饰成其中 R^3 和/或 R^4 代表卤素、 C_{1-6} 烷基或取代的酰基的化合物。

10

根据另一方法 B, 通过使式(XI)化合物

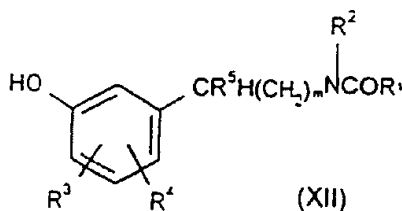


15

环化可以制备式(I)化合物(其中 $n=1$)

通过在适当的高沸点溶剂(如溴代苯、N,N-二乙基苯胺)加热便利地进行环化反应。通过使用炔丙基卤(如炔丙基溴)在碱如碳酸钾的存在下, 在适合的溶剂(如 DMF)中使式(XII)化合物

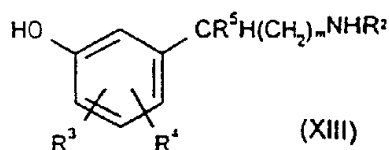
20



进行烷基化反应可以制备式(XI)化合物。

通过式(XIII)化合物的酰化反应

25

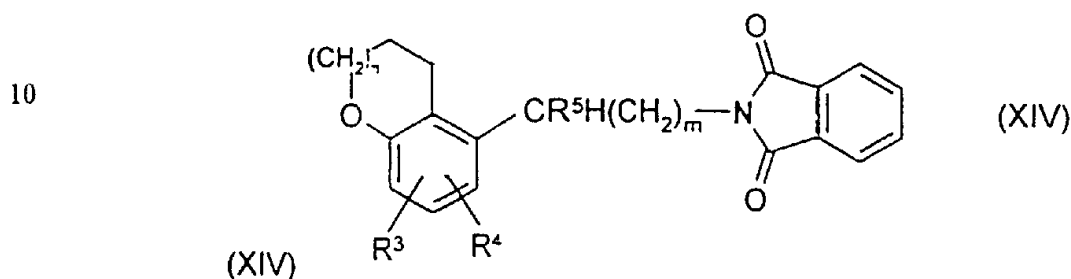


可以制备式(XII)化合物。

在该方法中可便利地使用的适合的酰化剂和条件包括上述式(II)化合物酰化的试剂及条件。

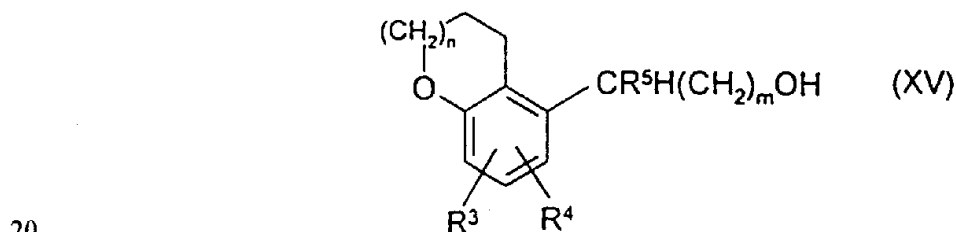
可理解的是式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(XI)、(XII)和(XIII)化合物以及下面的(XIV)-(XVIII)是新的中间体和代表本发明的其它各个方面。

根据另一个方法(C)，通过用伯胺如甲胺或肼的处理，随后通过在方法(A)中描述的程序进行酰化可从式(XIV)化合物



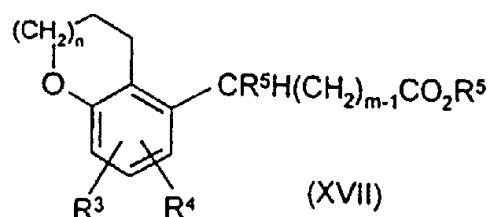
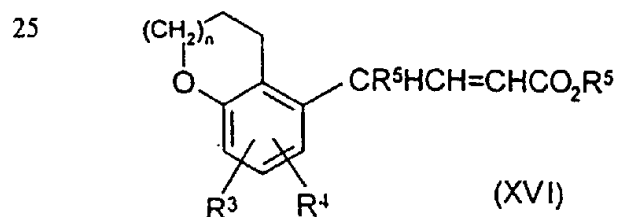
制备式(I)化合物(其中 $R^2 = H$ 和其中 $m=2, 3$ 或 4)。

通过与苯邻二甲酰亚胺在 Mitsunobu 条件下，使用例如三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯在适合的溶剂如四氢呋喃中反应可以从式(XV)的醇



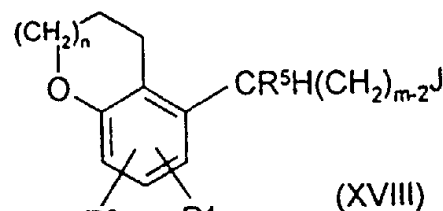
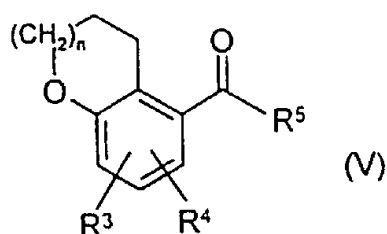
制备式(XIV)化合物。

通过技术人员熟知的许多方法如通过使用例如氢化铝锂在适合的溶剂如四氢呋喃中使式(XVI)或(XVII)的酸或酯的还原反应可以制备式(XV)的醇。



使用常规反应容易得到这样的酯(XVI)和(XVII)。例如经 Wittig 型反应从醛或酮(V)可制备(XVI)或使用常规的丙二酸型化学方法从卤化物(XVIII)制备(XVII)。

5



10

本发明进一步提供通用互变方法(D), 其中通过使用适当的反应技术可将式(I)化合物转化成相应的式(I)化合物。例如通过适当还原反应可将式(I)化合物(其中 R^3 代表卤原子如氯)转化成相应的式(I)化合物(其中 R^3 代表氢)。在冰乙酸存在下通过加适合的卤代化合物到所述的化合物中, 可将其中 R^3 和/或 R^4 代表氢的化合物转化成其中 R^3 和/或 R^4 代表卤素的化合物。

15

根据另一通用方法(E), 通过将式(I)化合物的被保护衍生物实施反应除去保护基或基团可以制备式(I)化合物。

这样, 在式(I)化合物制备的较早阶段中, 保护分子中一个或多个敏感基团以防止不希望的副反应是必要的和/或需要的。

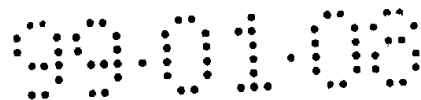
20

在式(I)化合物的制备中所使用的保护基可以是在常用方法中所使用的。例如见 Ed. J.F.W. Mcomie 的 “Protective Groups in Organic Chemistry” (Plenum Press 1973)或 Theodora W Greene 的 “Protective Groups in Organic Synthesis” (John Wiley and Sons 1991)。

25

应该理解在上述通用方法(A)中, 保护刚刚描述的分子中任何敏感基团是需要的或甚至是必要的。这样, 在上述方法 A 之后可以进行包括通式(I)被保护的衍生物或其盐的脱保护反应步骤。

从有关的溶剂中结晶分子或蒸发适当的溶剂可以分离本发明化合物。



使用本领域熟知的方法通过重溶解外消旋体分离外消旋混合物
成其组成的对映体，例如使用手性 HPLC，这样可以制备本发明化合
物的各自对映体。

5 正如在制备顺序中最后主要步骤所应用的那样，上述制备本发明
化合物所示的通用方法也可以用于在制备所需化合物的中间体阶段中
引入所需的基团。因此应该理解的是在这样的多阶段方法中，为了使
反应条件不影响最后产物所需的分子中基团的存在，应选择反应顺
序。

10 通过下面实施例进一步说明本发明，但这些实施例并不构成对此
形成的限制。

中间体 1

4-溴甲基-7-氯-苯并呋喃

15 将 7-氯-4-甲基-苯并呋喃(CAS-号 79444-97-6; 51.9g)，N-溴代丁
二酰亚胺(61.4g)，过氧化苯甲酰(0.52g)和四氯化碳(1200ml)的混合物在
80W 泛光灯的照度下加热回流 20 小时。冷却混合物，过滤并蒸发滤
液至干。将残留物吸附于硅胶上并使用乙酸乙酯和己烷(1:20)经二氧化
硅层析纯化，获得黄色固体的标题化合物(39.50g)。

薄层色谱 SiO_2 (环己烷) R_f 0.30

20

中间体 2

7-氯-苯并呋喃-4-醛

25 将 N-甲基吗啉-N-氧化物(37.64g)在含 3 Å 分子筛(36.6g)的乙腈
(370ml)的溶液在室温搅拌过夜并冰浴冷却。加入 4-溴甲基-7-氯-苯并
呋喃(39.44g)的乙腈(90ml)的溶液并在 0 °C 搅拌混合物 4 小时。过滤混
合物并蒸发滤液至干。将水和乙酸乙酯加到残留物中并分离出有机
相，干燥(Na_2SO_4)、蒸发，获得浅黄色固体标题化合物(21.3g)。

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/环己烷 1:6) R_f 0.40

中间体 3(E)-3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈和(Z)-3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈

- 5 冰冷却下用 5 分钟将二乙基氧甲基膦酸酯(7.34g)的干燥四氢呋喃(20ml)溶液加入氯化钠(60 % 油分散; 1.65g)的 THF (40ml)的悬浮液中。15 分钟后, 加入 7-氯-苯并呋喃-4-醛的 THF (20ml)溶液和 5 分钟后温热溶液并在室温搅拌 2 小时。加入盐水(40ml)和乙酸乙酯(40ml), 分离各相和用乙酸乙酯(2 × 2.0ml)提取水溶液。干燥(MgSO₄)提取液并
- 10 蒸发和由乙醇结晶残留物, 获得灰白松散针状物(2.95g)的(E)-3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈。

质谱 $MNH^+_4 = 221$

蒸发母液并使用乙酸乙酯: 己烷(1:5 变至 1:4)在硅胶上层析残留物(6g), 获得更多的 E-异构体(1.19g)和 Z-异构体样品(0.62g)。

- 15 质谱 $MNH^+_4 = 221$
- 薄层色谱 SiO₂(乙酸乙酯/环己烷 1:5) E-异构体 R_f 0.55, Z-异构体 R_f 0.35

中间体 4

- 20 3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺盐酸盐

将(E)-3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈(中间体 3)(1.0g)的乙酸(30ml)并含有 10 % 炭钨(50mg; 50%湿糊)和 5 % 炭铂(50mg)的溶液在 100 psi 和 50 ° 氢化 3 天。通过 hyflo 过滤溶液并蒸发至干和由异丙醇重结晶残留物获得白片状的标题化合物(583mg)。

- 25 薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/甲醇/0.880 氨 75:8:1)R_f 0.25

质谱 $MH^+ 178$

使 Z-异构体经相似条件的氢化获得相同产物。

另一路线

用 1M 甲硼烷的四氢呋喃(12ml)溶液处理 2-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-丙腈(1.20g)的四氢呋喃(12ml)的溶液并加热回流反应溶液 1 小时。将溶液冷却至 20 °C 并用甲醇(0.5ml)随后用 5M 盐酸(8ml)骤冷。加热回流溶液 30 分钟, 然后冷却至 20 °C 并 10M 氢氧化钠(7ml)碱化。用叔-丁基甲基醚(25ml+12ml)提取混合物。干燥(K₂CO₃)合并的提取液并蒸发溶剂, 获得黄色油状的标题化合物(1.43g)的游离碱。

质谱 MH⁺ 178

中间体 53-(5-溴-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺

将从 3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺盐酸盐释出的游离碱(200mg)和 N-溴代丁二酰亚胺(215mg) 的乙酸(5ml)溶液在室温搅拌过夜。蒸发溶液至干并将残留物溶于水中, 用 2N 氢氧化钠溶液碱化至 pH9-10 并用乙酸乙酯提取。干燥提取物, 蒸发, 得到浅黄色油状物的标题化合物(256mg)

薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/甲醇/0.880 氨 75:8:1)R_f 0.53

质谱 MH⁺ 256/258

将标题化合物溶解于甲醇的 HCl 中制备盐酸盐并蒸发溶剂得到无色固体物。

中间体 62-(7-氯-苯并呋喃-4-基甲基)-丙二酸二乙酯

在 0 °C 氮气下, 将丙二酸二乙酯(1.7ml)滴加进氢化钠(60%; 0.3g)的干燥 THF(40ml)的悬浮液中。使混合物温热至室温 15 分钟以上。然后, 一次性加入 4-溴甲基-7-氯-苯并呋喃的干燥 THF(10ml)溶液并搅拌混合物 1 小时, 然后在水(100ml)和乙酸乙酯(3 × 50ml)之间分配。用盐水(50ml)洗涤合并的有机提取液, 干燥(MgSO₄)和蒸发, 得到浅黄色

油状的标题化合物(2.466g).

薄层色谱二氧化硅(乙醚/环己烷 1:5) R_f 0.33

中间体 7

5 3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙烯酸甲酯

在 0° 氮气下将三甲基磷酰乙酸酯(363mg)的干燥 DME(1ml)滴加进氯化钠(60%; 329mg)的干燥 DME (20ml)的悬浮液中。在室温搅拌 40 分钟得到的白色沉淀物, 然后在室温用 1 分钟加入 7-氯-苯并呋喃-4-醛(中间体 2)(1.238g)的干燥 DME(15ml)的溶液。加热回流混合物 2 小时, 冷却至室温, 然后在水(150ml)和醚(100ml)之间分层。用盐水(100ml)洗涤合并的有机提取液并干燥($MgSO_4$)。蒸发溶剂得到为无色固体标题化合物(1.59g).

薄层色谱 SiO_2 (二氯甲烷/环己烷 1:1) R_f 0.35

15 中间体 8

3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙酸乙酯

将 2-(7-氯-苯并呋喃-4-基甲基)-丙 2 酸二乙酯(2.47g)和氯化钠(0.656g)的 DMSO(12ml)和水(0.5ml)的混合物在 200° 氮气下加热 4 小时。将冷却的混合物在水(50ml)和乙醚(3 x 50ml)之间分配并用盐水(3 x 50ml)洗涤合并的有机提取液和干燥($MgSO_4$)。蒸发溶剂得到棕色油状标题化合物(1.28g).

薄层色谱 SiO_2 (乙醚/环己烷 1:5) R_f 0.4

中间体 9

25 3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基-1-醇

路线 A

在 0° 氮气下将氢化铝锂(1.0M 乙醚液; 0.24ml)滴加进 3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙酸甲酯(中间体 7)(0.1g)的干燥 THF(5ml)的溶液中。在

0° 搅拌混合物 5 分钟, 然后滴加水(0.2ml)的 THF(2ml)液。蒸发溶剂和将残留物在盐酸(2N; 10ml)和乙醚(3 X 20ml)之间分配。用盐水(20ml)洗涤合并的有机提取液并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂并经柱层析纯化残留物, 用乙醚/环己烷 2:1 洗脱得到无色胶样标题化合物(29mg)。

5 薄层色谱 SiO₂(乙醚/环己烷 2:1) R_f0.25

线路 B

10 在 0° 氮气下将氯化铝锂(1.0M 乙醚液; 2.5ml)滴加进 3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙酸乙酯(中间体 8)(0.588g)的干燥 THF(中间体 8) (5ml)的溶液中。使混合物温热至室温并搅拌 0.5 小时, 冷却至 0°, 滴加水(1ml)的 THF(5ml)液。加入盐酸(2N; 2ml), 随后加水(10ml)并用乙酸乙酯(3 × 20ml)提取混合物。用盐水(20ml)洗涤合并的有机提取液并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂并经柱层析纯化残留物, 用乙醚/环己烷 3:2 洗脱得到无色胶样标题化合物(360mg)。

15 薄层色谱 SiO₂(乙醚/环己烷 2:1) R_f0.25

中间体 10

2-[3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基]-异吲哚-1,3-二酮

20 在 0° 氮气下将偶氮二羧酸二乙酯(0.35ml)滴加进三苯膦(587mg)和苯邻二甲酰亚胺(329mg)的干燥 THF(10ml)的溶液中。然后加入 3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙-1-醇(364mg)的 THF(5ml)溶液, 使混合物温热至室温并搅拌 2 小时。蒸发溶剂和经柱层析纯化残留物, 用环己烷/乙醚 3:1 洗脱, 得到无色固体的标题化合物(521mg)。

薄层色谱 SiO₂(环己烷/乙醚 3:1)R_f 0.24

25

中间体 11

1-氯-4-(2,2-二乙氧基-乙氧基)-2-甲基-苯

将 4-氯-3-甲酚(47g), 溴乙醛二乙基乙缩醛(45ml)和氢氧化钾(33.6g)

的二甲亚砷(250ml)混合物在 120 °C 加热 2 小时。冷却混合物, 在水 (750ml)和甲苯(3 × 500ml)之间分配并用盐水/水 1:1(3 × 300ml)洗涤合并的有机提取液, 干燥(Na_2SO_4)。蒸发溶剂得到浅黄色油状标题化合物(67.9g)。

5 薄层色谱 SiO_2 (己烷) R_f 0.2

中间体 12

5-氯-4-甲基-苯并呋喃与 5-氯-6-甲基-苯并呋喃的混合物

10 在 100 ° 氮气下将 1-氯-4-(2,2-二乙氧基-乙氧基)-2-甲基-苯(36.2g) 的甲苯(150mg)溶液滴加进多磷酸(72g)甲苯(200ml)溶液中。在 100 ° 加热混合物 1 小时, 冷却至室温和加入氢氧化钠(2M, 400ml)。分离出有机相并用甲苯(2 × 200ml)进一步提取水溶液。干燥合并的有机提取液(Na_2SO_4)并蒸发。经柱层析纯化残留物。用环己烷洗脱得到浅黄色油状标题化合物(20.1g)。

15 薄层色谱 SiO_2 (环己烷) R_f 0.54

中间体 13

4-溴甲基-5-氯-苯并呋喃与 6-溴甲基-5-氯-苯并呋喃的混合物

20 将 5-氯-4-甲基-苯并呋喃与 5-氯-6-甲基-苯并呋喃(19.6g)、N-溴代丁二酰亚胺(23g)和苯甲酰基过氧化物(160mg)的四氯化碳(350ml)混合物在 200W 灯下加热回流 36 小时。通过 hyflo 过滤冷却的混合物和蒸发滤液, 得到暗色油状标题化合物(28.8g)。

薄层色谱 SiO_2 (环己烷) R_f 0.6

25 中间体 14

5-氯-苯并呋喃-4-醛与 5-氯-苯并呋喃-6-醛的混合物

在 10 ° 氮气下将 4-溴甲基-5-氯-苯并呋喃与 6-溴甲基-5-氯-苯并呋喃的混合物(30.54g)的干燥乙腈(80ml)溶液滴加进 N-甲基吗啉-N-氧

化物(29.14g)和 4 Å 分子筛的干燥乙腈(100ml)混合物中。在室温搅拌混合物 5 小时, 通过 hyflo 过滤并蒸发滤液。在乙醚(100ml)下研磨残留物并过滤。蒸发滤液并由环己烷重结晶残留物。得到浅黄色固体标题化合物(10.95g)。

5 薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/己烷 1:1)R_f 0.3

中间体 15

(E)-3-(5-氯-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈与(E)-3-(5-氯-苯并呋喃-6-基)-丙烯腈的混合物

10 在 0 ° 氮气下将氯甲基膦酸二乙酯(11.5ml)的干燥乙二醇二甲基醚(DME; 10ml)溶液滴加进氯化钠(60 %; 2.914g)的 DME(50ml)悬浮液中。在 0 ° 搅拌混合物 20 分钟。然后一次性加入 5-氯-苯并呋喃-4-醛与 5-氯-苯并呋喃-6-醛的混合物(10.95g)的 DME(50ml)溶液。在 60 ° 加热混合物 2 小时, 冷却至室温并在水(150ml)和乙醚(3 x 100ml)之间分配。用盐水(2 x 100ml)洗涤合并的有机提取液并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂并经柱层析纯化残留物。用环己烷/乙酸乙酯 20:1 洗脱得到无色固体的标题化合物(6.75g)。

15 薄层色谱 SiO₂(环己烷/乙酸乙酯 8:1)R_f 0.31

20 中间体 16

3-(5-氯-苯并呋喃-4-基)-丙胺与 3-(5-氯-苯并呋喃-6-基)-丙胺的混合物

将(E)-3-(5-氯-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈与(E)-3-(5-氯-苯并呋喃-6-基)-丙烯腈(中间体 15)(1g)混合物的乙醇胺(ethanolic ammonia)(1.0M, 50ml)溶液在氧化铝的铈上氢化 18 小时。过滤出催化剂并蒸发滤液。25 经柱层析纯化残留物, 用二氯甲烷/乙醇/氨 100:8:1 洗脱得到浅黄色胶样标题化合物(616mg)。

薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/乙醇/氨 100:8:1)R_f 0.15

中间体 172-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-1-氟-4-甲基-苯

在室温氮气下将溴乙醛二甲基乙缩醛(42ml)加入 2-氟-5-甲基苯酚(22.05g)和氢氧化钾片(19.6g)的二甲亚砷(160ml)的混合物中。在 100 °
 5 加热混合物 16 小时, 冷却至室温并在水(500ml)和乙醚(3 × 200ml)之间分配。用盐水/水 1:1 (3 × 200ml)洗涤合并的有机提取液并干燥 (MgSO₄)。蒸发溶剂得到橙色油状的标题化合物(48g)。

薄层色谱(环己烷) R_f 0.4

参考 1: Singh S 等, J. Amer. Chem Soc 1987, 109, (23), 7194-7196

10

中间体 187-氟-4-甲基-苯并呋喃

在氮气下将 2-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-1-氟-4-甲基-苯(48g)的甲苯(50ml)溶液滴加进多磷酸(100g)的甲苯(350ml)的回流溶液中。加热混合
 15 物回流 3 小时, 冷却至室温并加入氢氧化钠(2N; 800ml)。用乙醚(3 × 300ml)提取混合物和用盐水(2 × 300ml)洗涤合并的有机提取液并干燥 (MgSO₄)。蒸发溶剂和通过柱层析纯化残留物。用己烷洗脱得到浅黄色油状的标题化合物(14.2g)。

薄层色谱 SiO₂(己烷) R_f 0.4

20

中间体 194-溴甲基-7-氟-苯并呋喃

将 7-氟-4-甲基-苯并呋喃(14.2g), N-溴丁二酰亚胺(19.7g), 苯甲酰过氧化物(0.5g)和四氯化碳(600ml)的混合物在 80W 泛光灯照度下加
 25 热回流 20 小时。冷却混合物和过滤并蒸发滤液至干得到浅橙色油状标题化合物(23.4g)。

薄层色谱(环己烷) R_f 0.18

中间体 207-氟-苯并呋喃-4-醛

在室温将 N-甲基吗啉-N-氧化物的乙腈(250ml)含有 3 Å 分子筛 (8.71g) 的溶液搅拌过夜, 然后冰浴冷却。加入 4-溴甲基-7-氟-苯并呋喃 (23.45g) 的乙腈(50ml) 溶液并搅拌混合物 4 小时。过滤混合物并蒸发滤液至干。加入水和乙醚到残留物中并分离出有机相, 用盐水(2 × 200ml) 洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。在乙醚(50ml) 中研磨残留物并过滤得到浅黄色固体标题化合物(5.45g)。

薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/己烷 1:1)R_f 0.30

中间体 21(E)-3-(7-氟-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈

在 0 ° 氮气下用 5 分钟时间将氟甲基膦酸二乙酯(5.35g)的干燥乙二醇二甲醚(DME; 20ml)溶液加入氯化钠(60 % 油分散; 1.32g)的 DME(20ml)悬浮液中。15 分钟后, 加入 7-氟-苯并呋喃-4-醛(4.51g)的 DME(20ml)溶液和 5 分钟后将溶液温热并在室温搅拌 2 小时。加入氯化铵溶液(200ml)和乙酸乙酯(150ml), 分离各相并用乙酸乙酯(2 x 150ml) 提取水溶液。干燥(MgSO₄)提取液并蒸发, 在乙醚(20ml) 下研磨残留物并过滤得到米色固体的 E 异构体(3.07g)。

蒸发母液得到 E 和 Z 异构体混合物(4.25g)

薄层色谱 SiO₂(己烷/二氯甲烷 1:1)R_f 0.40

中间体 223-(7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺

将(E)-3-(7-氟-苯并呋喃-4-基)-丙烯腈(0.25g)的乙醇(25ml)。氨(0.88; 10ml)含有 10 % 钨炭(50mg; 50%湿糊)和 5 % 铈炭(50mg)的溶液在 70 psi 和 70 ° 氢化 18 小时。通过 hyflo 过滤溶液并蒸发至干, 经柱层析纯化残留物。用二氯甲烷/乙醇/氨 100:8:1 洗脱得到标题化合物(256mg)。

薄层色谱(二氯甲烷/甲醇/0.880 氨 100:8:1) R_f 0.20

质谱实测值 MH^+ 196

中间体 23

5 3-(5-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙胺盐酸盐

在室温将 3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙胺盐酸盐(150mg)和 N-氯代丁二酰亚胺(100mg)的乙酸溶液(50ml)搅拌过夜。蒸发溶液至干并将残留物溶于水中, 用 2N 氢氧化钠碱化和用二氯甲烷提取。干燥提取液并蒸发并将残留物溶解于氯化氢在甲醇的溶液中。蒸发并用乙醚研磨后得到灰白粉末的标题化合物(159mg)。

质谱 MH^+ 212/214

中间体 24

环丙烷羧酸[3-(3-羟基-苯基)-丙基]-酰胺

15 在氮气下冰浴中将环丙羧酰氯(0.063ml)滴加进 3-(3-氨基-丙基)-苯酚¹(0.1g)和 N,N-二异丙基胺(0.23ml)的二氯甲烷(15ml)悬浮液中。然后在室温搅拌混合物 3 小时, 然后通过固相提取柱纯化。用氯仿随后用乙酸乙酯洗脱得到无色胶样标题化合物(122mg)。

薄层色谱 SiO_2 (乙醚) R_f 0.34

20 1. T.Kametani 等, J.Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1974, 22, 2602-2604

中间体 25

环丙烷羧酸[3-(3-丙-2-炔基氧基-苯基)-丙基]-酰胺

25 在氮气下冰浴中将炔丙基溴(80 % 甲苯中, 0.091ml)滴加进环丙烷羧酸[3-(3-羟基-苯基)-丙基]-酰胺(122mg)和碳酸钾(154mg)的干燥 DMF(10ml)的混合物中。使混合物温热至室温, 然后在 65 °C 加热 18 小时。冷却混合物, 在水(50ml)和乙酸乙酯(3 × 15ml)之间分配。用盐水/水 1:1(3 × 20ml)洗涤合并的有机提取液并干燥($MgSO_4$)。蒸发溶剂

和经二氧化硅柱层析纯化残留物。用己烷/乙酸乙酯 2:1 洗脱得到无色固体的标题化合物(79mg)。

薄层色谱 SiO_2 (己烷/乙酸乙酯 2:1) R_f 0.18

5 中间体 26

1-(2,2-二甲氧乙氧基)-4-氟-3-甲基苯

将 4-氟-3-甲基酚(36.7g)、氢氧化钾片(19.5g)和溴乙醛二甲基乙缩醛(34.6ml)的二甲亚砷(240ml)的混合物在 110° 加热 24 小时。冷却混合物，用水(350ml)稀释和用己烷提取。蒸发提取液得到油状的标题化合物(52.3g)。

质谱实测值 MNH^+_4 232

中间体 27

5-氟-4-甲基苯并呋喃与 5-氟-6-甲基苯并呋喃的混合物

将多磷酸(185g)加热至 100° 并加入 1-(2,2-二甲氧乙氧基)-4-氟-3-甲基苯(52.3g)的甲苯溶液(520ml)。回流下搅拌混合物 5 小时，冷却并倾出甲苯。浓缩溶液，残留物通过二氧化硅(900g)，用己烷洗脱。蒸发得到无色液体的标题化合物(14.95g)。

薄层色谱(己烷) R_f 0.60

中间体 28

4-溴甲基-5-氟代苯并呋喃与 6-溴甲基-5-氟代苯并呋喃的混合物

将 5-氟-4-甲基苯并呋喃和 5-氟-6-甲基苯并呋喃(14.95g)，N-溴丁二酰亚胺(16.57g)、苯甲酰过氧化物(0.32g)和四氯化碳(375ml)的混合物在 80W 泛光灯照度下加热回流 20 小时。冷却混合物，过滤并蒸发滤液至干得到油状物粗品(24.0g)。将该原料与来自小规模同样反应的相类似粗品混合，经二氧化硅(900g)层析纯化，使用乙醚己烷混合物(1:30)作为洗脱剂得到油状的标题化合物(13.5g)。

薄层色谱(己烷) R_f 0.38

中间体 29

5-氟代苯并呋喃-4-醛(A)与 5-氟代苯并呋喃-6-醛(B)

- 5 在室温和冰浴冷却下将 N-甲基吗啉-N-氧化物(13.6g)的乙腈(135ml)含有 3 Å 分子筛(13.2g)的溶液搅拌过夜。加入 4-溴甲基-5-氟代苯并呋喃和 6-溴甲基-5-氟代苯并呋喃(13.33g)的乙腈(35ml)溶液并在 5 ° 搅拌混合物 4 小时。过滤混合物并蒸发滤液至干。向残留物加入水和乙酸乙酯并分离出有机相,干燥和蒸发,得到醛混合物。经二氧化硅(600g)层析分离出混合物,使用乙酸乙酯和己烷(1:9)的混合物为洗脱剂,获得标题化合物(A)(2.19g);
- 10

薄层色谱(乙酸乙酯/己烷 1:9) R_f 0.47

质谱实测值 MNH^+_4 182

和标题化合物(B) (2.17g)

- 15 薄层色谱(乙酸乙酯/己烷 1:9) R_f 0.35

质谱实测值 MNH^+_4 182

中间体 30

(E)-3-[5-氟代苯并呋喃-4-基]丙烯腈和(Z)-3-[5-氟代苯并呋喃-4-基]丙烯腈

- 20 腈
- 用 5 分钟以上时间在冰冷却下将氰基膦酸二乙酯(2.79g)的干燥四氢呋喃(10ml)溶液加入氢氧化钠(60%油分散; 0.63g)的 THF(16ml) 悬浮液中。15 分钟后,加入 5-氟代苯并呋喃-4-醛(2.15g)的 THF(10ml)溶液,5 分钟后温热溶液并在室温搅拌 3 小时。加入盐水(20ml)和乙酸乙酯(20ml),分离各相和用乙酸乙酯(2 × 25ml)提取水溶液。干燥提取液并蒸发,经层析纯化残留物(Biotage Flash 40; 90g; 乙酸乙酯:己烷 1:9),获得膏质固体的标题化合物(1.97g)。
- 25

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:9) R_f 0.25

质谱 $\text{MNH}^+ 205$

中间体 31

3-(2,3-二氢-5-氟代苯并呋喃-4-基)丙胺盐酸盐

5 将 N-[3-[2,3-二氢-5-氟代苯并呋喃-4-基]丙基]乙酰胺(0.55g)在 2M 盐酸(10ml)中加热回流 24 小时。冷却混合物和用二氯甲烷洗涤, 用 2M 氢氧化钠碱化并二氯甲烷提取。蒸发提取液得到的油状物, 使之溶解于 0.7M 甲醇的氯化氢液(8ml)中。蒸发得到米色固体的标题化合物(0.28g)。

10 质谱 $\text{MH}^+ 196$

中间体 32

2,3-双(2-羟乙基)-苯酚

15 将 5,8-二氢萘-1-醇(2.00g)的甲醇(40ml)溶液冷却至 -70°C 并向溶液通入氧气中的臭氧, 直到薄层色谱显示所有起始原料耗尽为止。关闭臭氧并向溶液通入氮气 5 分钟。然后加入硼氢化钠(454mg)并使溶液缓慢温热至 20°C 。加入另一部分硼氢化钠(227mg), 随后 10 分钟加入乙酸(1ml)并蒸发溶剂。在 2M 盐酸(50ml)和乙酸乙酯($2 \times 50\text{ml}$)之间分配残留物。干燥(Na_2SO_4)合并的乙酸乙酯提取液并蒸发溶剂获得棕色油状物, 经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 获得浅棕色油状的标题化合物(1.49g), 延长放置得结晶。

薄层色谱二氧化硅(乙酸乙酯) R_f 0.46

中间体 33

2-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-乙醇

25 将 2,3-双(2-羟乙基)-苯酚(1.2g)和 36 % 盐酸水溶液(24ml)混合物加热回流 2 小时。冷却混合物, 用水(24ml)稀释和用乙酸乙酯提取($2 \times 24\text{ml}$)。干燥(Na_2SO_4)合并的提取液和蒸发溶剂得到棕色油状物的标题

化合物(1.2g).

薄层色谱二氧化硅(乙酸乙酯) R_f 0.67

中间体 34

5 甲磺酸 2-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-乙酯

用三乙胺(1.25ml)处理 2-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-乙醇(1.13g)的二氯甲烷(11ml)溶液, 随后用甲磺酰氯(0.64ml)处理。5 分钟后, 将反应混合物倾入 2M 盐酸(10ml)中并用二氯甲烷(2×10 ml)提取。用水(10ml)洗涤合并的提取液, 干燥(Na_2SO_4)并蒸发溶剂得到黄色油状标题化合物(1.76g).

10

薄层色谱 SiO_2 (异-己烷/乙酸乙酯 1:1) R_f 0.43

中间体 35

3-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-丙腈

15 用氯化钠(381mg)处理甲磺酸 2-(2,3-二氢苯并呋喃-4-基)-乙酯(1.71g)的二甲基亚砜(14ml)溶液并在 80°C 加热 1 小时。将悬浮液冷却至 20°C , 用水(14ml)稀释和用乙酸乙酯(2×17 ml)提取。用 5 % 氯化钠水溶液(17ml)洗涤合并的提取液, 干燥(Na_2SO_4)并蒸发溶剂得到放置结晶的棕色油状标题化合物(1.22g).

20

薄层色谱二氧化硅(异-己烷/乙酸乙酯 1:1) R_f 0.62

实施例 1

N-[3-(5-溴-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

25 在 4°C 用乙酸酐(0.11ml)处理 3-(5-溴-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺(256mg)的吡啶(3ml)溶液并在 4°C 贮存溶液过夜。用 2N 盐酸酸化冷却的溶液和用乙酸乙酯提取混合物。干燥提取液并蒸发和二氧化硅(20g)层析残留物, 使用二氯甲烷: 甲醇: 氨(100:8:1)得到缓慢固化的油状标题化合物(175mg).

薄层色谱 SiO_2 (二氯甲烷/甲醇/0.880 氯 75:8:1) R_f 0.67

质谱 MH^+ 实测值 297/299

实施例 2

5 N-[3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

在室温将 2-[3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基]-异吲哚-1,3-二酮(0.5g)的乙醇甲胺(10ml)溶液搅拌 4 小时。蒸发溶剂和用干燥 THF(15ml)悬浮残留物并冷却至 0 °C。加入吡啶(0.27ml)和乙酸酐(0.2ml)，使混合物温热至室温并搅拌 18 小时。蒸发溶剂和通过柱层析纯化残留物，用二氯
10 甲烷/甲醇 100:1 洗脱，得到无色固体的标题化合物(230mg) mp 61-62 °C。

薄层色谱 SiO_2 (二氯甲烷/甲醇 50:1) R_f 0.16

将 E-和 Z-3-[7-氯苯并呋喃-4-基]丙烯腈(4.0g)的乙酸(100ml)和乙
15 酐(3.7ml)含有 10 % 钨炭(200mg; 50%湿糊)和 5 % 铂炭(200mg)的溶液在 100 psi 和 60 °C 氢化 24 小时。移出一等份(10ml)并向其加入甲醇(1ml)。16 小时后，过滤溶液并蒸发和通过层析(Biotage Flash 40; 乙酸乙酸)纯化残留物得到油状标题化合物酰胺(99mg)。

薄层色谱(乙酸乙酯) R_f 0.30

质谱 MH^+ 252/254

20

实施例 3

N-[3-(7-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-乙酰胺

将 N-[3-(7-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺(48mg)的乙醇(15ml)溶
25 液在铑催化剂(5 % 炭上; 15mg)氢化 7 小时以上。滤出催化剂并蒸发滤液。经柱层析纯化残留物，用二氯甲烷/甲醇 50:1 洗脱得到无色固体的标题化合物(37.6mg)。 mp 76-78 °C

质谱 MH^+ 254/256

薄层色谱 SiO_2 (二氯甲烷/甲醇 50:1) R_f 0.16

实施例 4

N-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

5 将 N-[3-(7-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-乙酰胺(78mg)的乙醇溶液在钨(10%; 20mg)氢化 64 小时以上。滤出催化剂并在真空浓缩滤液。经柱层纯化残留物, 用二氯甲烷/甲醇 50:1 洗脱得到无色固体的标题化合物(54mg) mp 66-67 °C

实测值: C, 71.0; H, 8.1; N, 6.6;

计算值: C, 71.2; H, 7.8; N, 6.4% (C₁₃H₁₇NO₂)

10 薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/甲醇 50:1)R_f 0.16

替代路线

15 将 E-和 Z-3-[7-氯苯并呋喃-4-基]-丙烯腈(15g)的乙酸(330ml), 乙酐(19.6ml)和三乙胺(30.75ml)含 10%钨炭(0.75g; 50%湿糊)和 5 % 铂炭(0.75g)的溶液在 150 psi 和 75 °C 氢化 4 天。加入更多催化剂(如上述的)并继续反应另外 24 小时。过滤溶液并蒸发和在二氯甲烷(250ml)和水(150ml)之间分配残留物。用水(150ml), 2M 盐酸(2 x 100ml), 水(100ml)和 2M 碳酸钠(100ml)依次洗涤有机层, 然后干燥并蒸发得灰白固体的标题化合物(15.4g)

20 薄层色谱(二氯甲烷/甲醇 50:1)R_f 0.16

质谱 MH⁺ 220

实施例 5

N-[3-(5-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

25 在 0 ° 氮气下将乙酐(1.95ml)滴加入 3-(5-氯-苯并呋喃-4-基)-丙胺与 3-(5-氯-苯并呋喃-6-基)-丙胺(2.86g)的混合物和吡啶(2.2ml)的干燥 THF(70ml)溶液中。在室温搅拌混合物 3 小时, 然后真空中蒸发至干。经 HPLC(CN-PK5-10530)纯化残留物。用 5 % 异丙醇/庚烷洗脱得到无

色固体标题化合物(1.37g) mp 82-83 °C.

薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/乙醇/0.880 氯 100:8:1)R_f 0.39

实施例 6

5 N-[3-(5-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

将 N-[3-(5-氯-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺(0.25g)的乙醇(15ml)溶液在 5 % 碳铈(80mg)氢化 18 小时。滤出催化剂并蒸发滤液。经二氧化硅柱层析纯化残留物, 用二氯甲烷/甲醇(40:1 洗脱得到无色固体的标题化合物(131mg) mp 91-92

10 质谱实测值 MH⁺ = 254.094828

C₁₃H₁₇ClNO₂ 计算值: 254.094782

薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/甲醇 50:1)R_f 0.22

实施例 7

N-[3-(5,7-二氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

15 在室温氮气下将 N-氯丁二酰亚胺(173mg)加入 N-[3-(5-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺(0.2g)的冰乙酸(5ml)溶液中并搅拌混合物 64 小时。用碳酸钠(2N; 10ml)将溶液调 pH 为 9 和用乙酸乙酯(3 × 15ml)提取。用盐水(20ml)洗涤合并的有机提取液和干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂和通过 HPLC 纯化残留物, 用 50 % 乙腈/水+0.1% TFA 洗脱, 获得无色胶样的标题化合物(97mg)

20 质谱实测值 MH⁺ = 288.055872

质谱实测值 MH⁺ = 288.055872

C₁₃H₁₆Cl₂NO₂ 计算值: 288.055809

薄层色谱 SiO₂(二氯甲烷/甲醇 50:1)R_f 0.22

25 实施例 8

N-[3-(7-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

在 0 ° 氮气下将乙酰(0.18ml)滴加到 3-(7-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺(256mg)的干燥 THF(10ml)含有吡啶(0.21mg)的溶液中并在室

温搅拌过夜。蒸发溶液和通过柱层析纯化残留物。用二氯甲烷:甲醇(50:1)洗脱得到无色油状的标题化合物(133mg)

薄层色谱(二氯甲烷/甲醇 50:1) R_f 0.18

质谱实测值 MH^+ 238, MNH^+ 255

5

实施例 9

N-[3-(5-氯-7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

在室温氮气下将 N-氯丁二酰亚胺(47.7mg)加入 N-[3-(7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺(77mg)的冰乙酸(5ml)的溶液中并搅拌混合物 72 小时。蒸发溶液并在碳酸钠(2N; 10ml)和乙酸乙酯(10ml)之间分配残留物。用盐水(10ml)洗涤合并的有机提取液并干燥($MgSO_4$)蒸发溶剂和通过柱层析纯化残留物。用二氯甲烷/甲醇 50:1 洗脱得到无色胶样物的放置可结晶的标题化合物(67mg)

质谱 $MH^+ = 272/274$

薄层色谱 SiO_2 (二氯甲烷/甲醇 50:1) R_f 0.18

15

实施例 10

N-[3-(5-溴-7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

在室温氮气下将 N-溴代丁二酰亚胺(569mg)加入 N-[3-(7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺(690mg)的冰乙酸(15ml)溶液中并搅拌混合物 48 小时。蒸发溶液并在碳酸钠(2N; 20ml)和乙酸乙酯(20ml)之间分配残留物。用盐水(25ml)洗涤合并的有机提取液并干燥($MgSO_4$)。蒸发溶剂并经柱层析纯化残留物。用二氯甲烷/甲醇 50:1 洗脱得到无色固体的标题化合物(644mg)。

25

质谱实测值 $MH^+ = 316/318$

薄层色谱 SiO_2 (二氯甲烷/甲醇 50:1) R_f 0.18

实施例 11环丙烷甲酸[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺

在 2N 氢氧化钠(10ml)和二氯甲烷(10ml)之间分配 3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺盐酸盐(200mg)并分离出有机相, 干燥(Na_2SO_4)和蒸发。将残留的游离碱(160mg)和三乙胺(110mg)溶解于二氯甲烷(2ml)中, 冰浴冷却和加入环丙烷甲酰氯(103mg)。2 小时后, 将溶液温热至室温并加入 2N 盐酸(10ml)。用二氯甲烷(3 x 20ml)提取混合物和用 8 % 碳酸氢钠洗涤提取液, 干燥(Na_2SO_4)和蒸发。经二氧化硅层析纯化残留物, 用乙酸乙酯和己烷(1:1)混合物为洗脱液得到白色固体的标题化合物(95mg)

质谱实测值 MH^+ 246

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.26

实施例 12环丙烷甲酸[3-(5-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺

将 3-(5-氯-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺盐酸盐(142mg)、二甲基甲酰胺(5 滴), 三乙胺(0.64ml)和二氯甲烷(5ml)的混合物在冰中搅拌 20 分钟。加入环丙烷甲酰氯(66mg)并继续搅拌 5 小时。经二氧化硅层析纯化混合物, 用乙酸乙酯/己烷(1:1)洗脱得到白色固体的标题化合物(80mg)。

薄层色谱(乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.17

质谱实测值 MH^+ 280/282

实施例 13环丙烷甲酸[3-(5-溴-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺

将 3-(5-溴-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺盐酸盐(100mg)、二甲基甲酰胺(3 滴), 三乙胺(0.35ml)和二氯甲烷(3ml)的混合物在冰中搅拌 15 分钟。加入环丙烷甲酰氯(36mg)并继续搅拌 2 小时。经二氧化硅层析

纯化混合物得到白色固体的标题化合物(86mg).

薄层色谱(乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.33

质谱实测值 MH^+ 324/326

5 实施例 14

环丙烷甲酸[3-(7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺

将 3-(7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙胺(114mg)、三乙胺(0.089ml)、二氯甲烷(5ml)和环丙甲酰氯(67mg)在冰中搅拌 20 分钟并在室温继续搅拌过夜。在 2N 盐酸和二氯甲烷之间分配混合物并用 8 % 碳酸氢钠洗涤有机相并蒸发。通过制备高效液相层析纯化残留物，得到白色固体的标题化合物(16mg)

薄层色谱(乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.12

质谱实测值 MH^+ 264

15 实施例 15

环丙烷甲酸[3-(5-氯-7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺

将环丙烷甲酸[3-(7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺(445mg)和 N-氯丁二酰亚胺(248mg)的冰乙酸(15ml)的混合物在室温搅拌 72 小时。蒸发溶剂并在水(10ml)中研磨残留固体和过滤得到无色固体的标题化合物(236mg).

质谱实测值 MH^+ 298.1/300.1

薄层色谱(己烷/乙酸乙酯 1:1) R_f 0.18

实施例 16

25 环丙烷甲酸[3-(5-氯-7-氟-苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺

将四乙酸铅(313mg)加入环丙烷甲酸[3-(5-氯-7-氟-2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺(0.2g)的冰乙酸(5ml)溶液并在室温搅拌混合物 18 小时。蒸发溶剂和经制备高效液相层析纯化残留物得到白色固体的标

题化合物(20mg).

质谱实测值 MH^+ 296.1/298.1

薄层色谱 SiO_2 (己烷/乙酸乙酯 1:1) R_f 0.18

5 实施例 17

N-[3-(苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺

在 10° 将四乙酸铅(210mg)加入 N-[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-乙酰胺(100mg)的乙酸(1.5ml)溶液中。在室温搅拌混合物 2 小时和在 50° 搅拌 16 小时。蒸发溶剂并经层析纯化残留物得到油状的标题化合物(41mg).

质谱实测值 MH^+ 218

薄层色谱(乙酸乙酯/己烷 2:1) R_f 0.43

15 实施例 18

环丙烷甲酸[3-(苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺

在 10° 将四乙酸铅(194mg)加入环丙烷甲酸[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺(100mg)的乙酸(1.5ml)溶液中。在室温搅拌混合物 4 小时和在 50° 搅拌 24 小时。蒸发溶剂并经二氧化硅层析纯化残留物。用己烷/乙酸乙酯洗脱得到油状的标题化合物(15mg).

质谱实测值 MH^+ 244

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.13

20 实施例 19

环丁烷甲酸[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺

将 3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙胺盐酸盐(100mg)悬浮于含有三乙胺(0.33ml)的二氯甲烷(3ml)中并在冰中冷却。加入环丁烷甲酰氯(0.054ml)的二氯甲烷(1ml)溶液并在冰浴中搅拌混合物 3 小时。通过洗脱固相提取柱纯化混合物得到白色固体的标题化合物(110mg).

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.33

质谱实测值 MH^+ 260

实施例 20

5 环戊烷甲酸[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺

通过实施例 19 中描述的方法制备化合物, 使用环戊烷甲酰氯 (0.058ml) 得到白色固体的标题化合物(90mg).

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.43

质谱 MH^+ 274

10

实施例 21

2-甲基丙酸[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺

通过实施例 19 中描述的方法制备化合物, 使用 2-甲基丙酰氯 (0.05ml) 得到白色固体的标题化合物(93mg).

15 薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.35

质谱 MH^+ 248

实施例 22

丙酸[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺

20 通过实施例 19 中描述的方法制备化合物, 使用丙酰氯(0.044ml) 得到白色固体的标题化合物(71mg).

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.22

质谱 MH^+ 234

25 实施例 23

丁酸[3-(2,3-二氢-苯并呋喃-4-基)-丙基]-酰胺

通过实施例 19 中描述的方法制备化合物, 使用丁酰氯(0.05ml) 得到白色固体的标题化合物(67mg).

薄层色谱 SiO_2 (乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.27

质谱 MH^+ 248

实施例 24

- 5 环丙烷甲酸[3-(2H-苯并二氢吡喃-7-基)-丙基]-酰胺(A)和环丙烷甲酸[3-(2H-苯并二氢吡喃-5-基)-丙基]-酰胺(B)

将环丙烷甲酸[3-(3-丙-2-炔基氧基-苯基)-丙基]-酰胺(415mg)的
N,N-二乙基苯胺(2ml)溶液在 215 °C 加热 24 小时。通过二氧化硅柱层
析纯化冷却的混合物。用己烷/乙酸乙酯 3:1 洗脱得到无色固体的标题
10 化合物(A)(16mg)

质谱实测值 MH^+ 258

薄层色谱 SiO_2 (己烷/乙酸乙酯 2:1) R_f 0.27

和无色油状的标题化合物(B)(79mg)。

薄层色谱 SiO_2 (己烷/乙酸乙酯 2:1) R_f 0.23

15

实施例 25

环丙烷甲酸(3-苯并二氢吡喃-5-基-丙基)-酰胺

将环丙烷甲酸[3-(2H-苯并吡喃-5-基)-丙基]-酰胺(76mg)的乙醇
(5ml)溶液在铂(5%的碳, 10mg)氢化 16 小时。滤出催化剂并蒸发滤液。
20 经二氧化硅柱层析纯化残留物。用己烷/乙酸乙酯 2:1 洗脱得到无色固
体的标题化合物(56mg)。

质谱实测值 MH^+ 260.2

薄层色谱 SiO_2 (己烷/乙酸乙酯 2:1) R_f 0.23

25

实施例 26

N-[3-[2,3-二氢-5-氟代苯并呋喃-4-基]丙基]乙酰胺

将 E-和 Z-3-[5-氟代苯并呋喃-4-基]丙烯腈(0.5g)的乙酸(20ml)和乙
酐(1.25ml)含有 10%钯炭(50mg; 50%湿糊)和 5 % 铂炭(50mg)的溶液在

- 150 psi 和 75 ° 氢化 3 天。经 hyflo 过滤溶液并蒸发至干和经层析 (Biotage Flash 40; 90g; 乙酸乙酯:己烷 1:1 然后换成乙酸乙酯) 纯化残留物得到具有 N-[3-[4-氟代苯并呋喃-4-基]丙基]乙酰胺污染的标题化合物的不纯样品。该物质与从相同反应中得到的相似产物混合并经进一步在乙酸(25ml)含有 10 % 钨炭(50mg; 50%湿糊)和 5 % 铂炭(50mg)中在 170 psi 和 75 ° 氢化 24 小时。过滤溶液并蒸发和将残留物溶解于二氯甲烷中并用 4 % 碳酸氢钠洗涤, 干燥和蒸发得到油状的标题化合物 (0.68g)
- 薄层色谱(乙酸乙酯) R_f 0.27
- 10 质谱 MH^+ 238

实施例 27

环丙烷甲酸[3(2,3-二氢-5-氟代苯并呋喃-4-基)丙基]-酰胺

- 15 将 3-(2,3-二氢-5-氟代苯并呋喃-4-基)丙胺盐酸盐(0.27g)的二氯甲烷(5ml)含三乙胺(0.5ml)的溶液冷却于冰中。加入环丙烷甲酰氯(0.12ml)并在 5 ° 继续搅拌 2 小时和在室温搅拌 16 小时。用水洗涤混合物, 通过固体相提取柱, 使用乙酸乙酯/己烷(1:1)得到白色固体的标题化合物 (0.21g).
- 薄层色谱(乙酸乙酯/己烷 1:1) R_f 0.25
- 20 质谱 MH^+ 263