[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D313/08
C07D311/58 C07D337/08
A61K 31/35 A61K 31/352
A61P 9/10

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99815114.9

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1173967C

[22] 申请日 1999.12.20 [21] 申请号 99815114.9
[30] 优先权
[32] 1998.12.29 [33] FR [31] 98/16574
[86] 国际申请 PCT/EP1999/010114 1999.12.20
[87] 国际公布 WO2000/039113 英 2000.7.6
[85] 进入国家阶段日期 2001.6.26
[71] 专利权人 默克专利股份有限公司
地址 德国达姆施塔特
[72] 发明人 M·伯鲁奈特 J·J·杰勒
J·J·伯赛隆 F·康塔德
G·奥格特 D·古尔李尔
审查员 田 芳

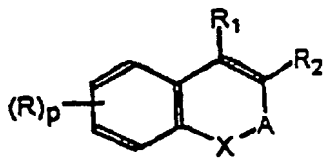
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 杜京英

权利要求书 6 页 说明书 79 页

[54] 发明名称 苯并吡喃和苯并氧杂䓬、含有它们的药物组合物及制备方法

[57] 摘要

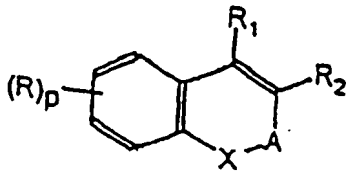
本发明涉及式(I)苯并吡喃和苯并氧杂䓬，其中 X、A、R_1、R_2和$(R)_p$的定义同权利要求 1 中所述，所述化合物可用于治疗血脂异常、动脉粥样硬化和糖尿病，本发明还涉及含有所述化合物的药物组合物，以及制备所述化合物的方法。



(I)

ISSN1008-4274

1. 式(I)化合物或其与酸或碱形成的可药用盐，



(I)

其中：

X代表O或S；

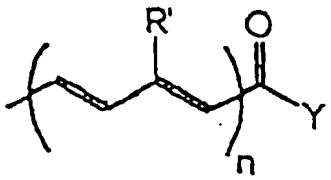
A代表二价基团$-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t-$，其中s和t中一个是0、另一个是1；

R_4代表氢原子或(C_1-C_{15})烷基；

R_3表示氢原子或(C_1-C_{18})烷基；或者

R_3与R_4一起形成(C_2-C_6)亚烷基链；

R_1和R_2独立地代表氢原子；(C_1-C_{18})烷基；或下式的Z链：



其中n是1；

R′代表(C_1-C_5)烷基或苯基；

Y代表-OH或(C_1-C_5)烷氧基；

其中，R_1和R_2之一代表Z链；

R选自卤素原子；任选卤代的(C_1-C_{18})烷基；任选卤代的(C_1-C_{18})烷氧基；(C_6-C_{10})芳基，其中所述芳基任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代；和任选被卤素原子、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、$-CF_3$或$-OCF_3$取代的苯基羰基；

p代表0、1、2、3或4。

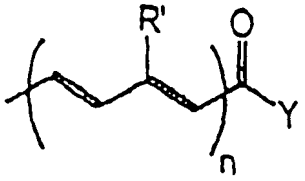
2. 根据权利要求1的式I化合物，其特征在于：

X代表O;

A代表$-CH_2-CR_3R_4-$，其中未取代的亚甲基键合到X上;

R_3代表H或C_1-C_{15}烷基;

R_1和R_2独立地代表H; (C_1-C_{15})烷基; 或下式的Z:



其中n代表1; 和

R′代表(C_1-C_5)烷基;

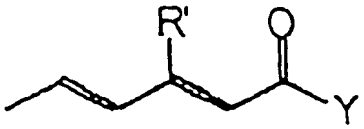
R选自(C_1-C_9)烷基; (C_1-C_5)烷氧基; 任选被卤素原子、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、$-CF_3$或$-OCF_3$取代的苯基或苯基羰基; 卤素原子; $-CF_3$和$-OCF_3$.

3. 根据权利要求1的化合物，其特征在于:

X代表O;

A代表$-CH_2-CR_3R_4-$，其中该未取代的亚甲基键合到X上;

R_1和R_2独立地代表氢原子、(C_1-C_5)烷基或下式的Z:



R′代表甲基或苯基;

R_3表示氢原子或(C_1-C_5)烷基.

4. 根据权利要求1或2的化合物，其特征在于P为0，1或2.

5. 根据权利要求1的化合物，其中所述化合物选自:

－(2E,4E)-5-(5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸; 和

－(2E,4E)-5-(2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-苯基戊-2,4-二烯酸;

－(2Z,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-苯基戊-2,4-二烯酸;

－(2Z,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7,8-二甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-2,3-二氢-7-(对-氯苯甲酰基)苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7,8-二氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-溴-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-氟-8-氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-氟-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-三氟甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-苯基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(3,3,7-三甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

－(2E,4E)-5-(9-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲

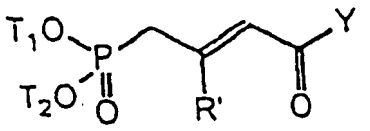
基戊-2,4-二烯酸;

及它们的（C_1-C_5）烷基酯.

6. 制备其中n代表1的权利要求1的式(I)化合物的方法，其中包括下述步骤:

(a1) 制备叶立德

•或者碱与式(IIa)膦酸酯的反应:



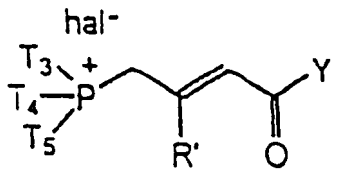
(IIa)

其中R'如权利要求1中所定义;

T_1和T_2独立地代表(C_1-C_5)烷基; 以及

Y代表(C_1-C_5)烷氧基;

•或者碱与式(IIb)鏻盐的反应:



(IIb)

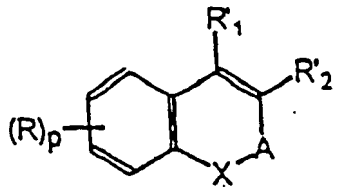
其中R'如权利要求1中所定义;

T_3、T_4和T_5独立地代表(C_1-C_5)烷基或任选被(C_1-C_5)烷基取代的(C_6-C_{10})芳基;

Y代表(C_1-C_5)烷氧基; 以及

hal代表卤素原子;

(b1) 使步骤(a1)中获得的叶立德与式(III)醛反应:



(III)

其中

R、p、X和A如权利要求1中所定义;

R'_1和R'_2之一代表-CHO，另一个代表氢原子或（C_1-C_{18}）烷基，

从而获得其中n代表1和Y代表(C_1-C_5)烷氧基的式(I)化合物；

(c1) 非必要地包括如下步骤：将步骤(b1)中获得的酯在酸性或碱性介质中转化成其中Y代表OH的相应式(I)羧酸。

7. 根据权利要求6的方法，其特征在于，在步骤(a1)中所述叶立德是通过用碱与膦酸酯反应而制得的。

8. 根据权利要求6或7的方法，其特征在于所述碱选自碱金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱金属氨化物、(C_1-C_{10})烷基锂和碱金属醇盐。

9. 根据权利要求6或7的方法，其特征在于，在步骤(a1)中使用溶剂，所述溶剂是选自芳香烃、醚和它们的混合物的非质子传递溶剂。

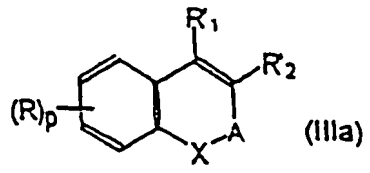
10. 根据权利要求6或7的方法，其特征在于，在步骤(b1)中，将醛(III)加到步骤(a1)所得粗反应混合物中。

11. 根据权利要求6或7的方法，其特征在于，在步骤(a1)中，叶立德是通过金属氢化物与膦酸酯在-10℃－50℃的温度下反应而制得的。

12. 根据权利要求6或7的方法，其特征在于，在步骤(a1)中，叶立德是通过碱金属醇盐与膦酸酯在10－100℃的温度下反应而制得的。

13. 根据权利要求6或7的方法，其特征在于，在步骤(b1)中，叶立德与醛(III)的反应是在非质子传递溶剂中于-10℃－50℃温度下进行的。

14.式(IIIa)化合物：



(IIIa)

其中

A代表二价基团-$(CH_2)_s$-CR_3R_4-$(CH_2)_t$-，其中s和t中一个代表0、而另一个代表1；

R_3、R_4、R、X和p如权利要求1的式(I)中所定义；

R'_1和R'_2之一代表-CHO，另一个代表氢原子或（C_1-C_{18}）烷基.

15. 药物组合物，其中包含有效量的至少一种权利要求1－5中任一项的式(I)化合物和至少一种可药用载体.

16. 权利要求1－5中任一项的式(I)化合物在制备用于预防或治疗血脂异常、动脉粥样硬化和糖尿病的药物中的应用.

苯并吡喃和苯并氧杂萘、含有它们的药物组合物及制备方法

本发明涉及可用于治疗血脂异常、动脉粥样硬化和糖尿病的苯并吡喃和苯并氧杂萘，含有它们的药物组合物，以及制备这些化合物的方法。

本发明还涉及所述化合物在制备用于治疗血脂异常、动脉粥样硬化和糖尿病的药物中的应用。

在大多数国家，心血管疾病是其中一种主要疾病，并且是主要死因。大约有三分之一男性在60岁以前会患有严重的心血管疾病，女性的危险性较低（1:10的比例）。随着年龄的增长，心血管疾病变得更普遍（65岁以后，女性患心血管疾病的危险与男性一样）。在世界范围内，血管疾病，例如冠心病、中风、再狭窄和外周血管疾病是死亡和残疾的主要原因。

虽然饮食和生活方式可促进心血管疾病的形成，但是导致血脂异常的遗传因素是中风和死亡中的重要因素。

动脉粥样硬化的形成看上去主要与血脂异常（即血浆中脂蛋白水平异常）有关。该机能障碍在冠心病、糖尿病和肥胖症中特别明显。

解释动脉粥样硬化形成的学说主要集中在胆固醇代谢和甘油三酯代谢上。

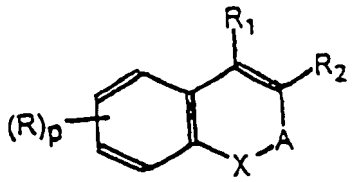
然而，自从Randle等人的研究（Lancet，1963，785-789）以来，已提出了新的学说：葡萄糖-脂肪酸循环或Randle循环，该循环描述的是脂质（甘油三酯和胆固醇）代谢与葡萄糖氧化之间的平衡的调节。依据该学说，本发明者们开发了寻找能同时作用于脂质代谢和葡萄糖代谢的新化合物的新方法。

Fibrate是众所周知的治疗剂，其作用机制是通过“过氧物酶体增殖子激活受体”起作用。这些受体是肝脏中脂质代谢的主要调节剂

（PPARα同工型）。在最近10年间，据描述噻唑烷二酮在动物和人中是强效降血糖剂。据报道，噻唑烷二酮是PPARs另一同工型—各种PPARγ的强效选择性激活剂（Lehmann等人，《生物化学杂志》（J. Biol. Chem.），1995，270，12953-12956）。

本发明者们已经发现了一类新的化合物，这些化合物是PPARα和PPARγ同工型的强效激活剂。由于具有这种活性，本发明化合物表现出显著的降血脂和降血糖作用。

本发明化合物是下述式(I)化合物



(I)

其中：

X代表O或S；

A代表二价基团$-(CH_2)_s-CO-(CH_2)_t-$或二价基团$-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t-$，其中s＝t＝0，或者s和t当中有一个是0、另一个是1；

R_4代表氢原子或(C_1-C_{15})烷基；

R_1和R_2独立地代表定义如下的Z链；氢原子；(C_1-C_{18})烷基；(C_2-C_{18})链烯基；(C_2-C_{18})链炔基；(C_6-C_{10})芳基，所述芳基任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代；或包含一个或多个选自O、N和S的杂原子的单环或二环(C_4-C_{12})杂芳基，所述杂芳基任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代；

R_3具有上述关于R_1和R_2的除Z链之外的任一含义；或者

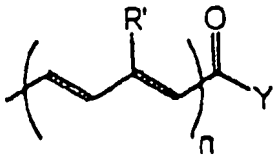
R_3与R_4一起形成(C_2-C_6)亚烷基链，该亚烷基链任选被卤素原子或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代；

R选自卤素原子；氰基；硝基；羧基；任选卤代的(C_1-C_{18})烷氧基羰基；$R_a-CO-NH-$或R_aR_bN-CO-［其中R_a和R_b独立地代表任选卤代的(C_1-C_{18})烷基；氢原子；(C_6-C_{10})芳基或(C_6-C_{10})芳基(C_1-C_5)烷基（其中所述芳基部分又可任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代）；任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)

烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代的(C_3-C_{12})环烷基]；任选卤代的(C_1-C_{18})烷基；任选卤代的(C_1-C_{18})烷氧基；和(C_6-C_{10})芳基、(C_6-C_{10})芳基(C_1-C_5)烷基、(C_6-C_{10})芳氧基、(C_3-C_{12})环烷基、(C_3-C_{12})环烯基、(C_3-C_{12})环烷氧基、(C_3-C_{12})环烯氧基或(C_6-C_{10})芳氧基羰基，其中所述芳基、环烷基和环烯基部分任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代；

p代表0、1、2、3或4；

Z代表下述基团：



其中n是1或2；

R'独立地代表氢原子；(C_1-C_5)烷基；任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代的(C_6-C_{10})芳基；或包含一个或多个选自O、N和S的杂原子的单环或二环(C_4-C_{12})杂芳基，所述杂芳基任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代；

Y代表-OH；(C_1-C_5)烷氧基；或$-NR_cR_d$（其中R_c和R_d独立地代表氢原子；(C_1-C_5)烷基；任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代的(C_3-C_8)环烷基；任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代的(C_6-C_{10})芳基）；

应当理解，R_1和R_2中一个和只有一个代表Z链。

根据该分子中存在的官能团，本发明还涉及这些化合物与可药用酸或碱形成的盐。

当式(I)化合物包含酸性官能团例如羧基时，其可以与无机碱或有机碱形成盐。

作为与有机碱或无机碱形成的盐的实例，可提及的有：与金属、特别是碱金属、碱土金属和过渡金属（例如钠、钾、钙、镁或铝）形成的盐，或者与碱例如氨或仲胺或叔胺（例如二乙胺、三乙胺、哌

啶、哌嗪或吗啉）形成的盐，或者与碱性氨基酸或糖胺（例如葡甲胺）或氨基醇（例如3-氨基丁醇和2-氨基乙醇）形成的盐。

当式(I)化合物包含碱性官能团例如氮原子时，其可以与有机酸或无机酸形成盐。

与有机酸或无机酸形成的盐有例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸二氢盐、马来酸盐、富马酸盐、2-萘磺酸盐和对－甲苯磺酸盐。

本发明还包括能使得式(I)化合物得以合适地分离或合适地结晶的盐，例如与苦味酸、草酸或旋光性酸如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸或樟脑磺酸形成的盐。

式(I)包括式(I)化合物所有类型的几何异构体和立体异构体。

依据本发明，术语“烷基”是指直链或支链含烃基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基或十八烷基。

当烷基被一个或多个卤素原子取代时，其优选代表全氟烷基，特别是五氟乙基或三氟甲基。

术语“烷氧基”是指键合到氧原子上的定义同上的烷基。烷氧基的实例有甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丁氧基和己氧基。

术语“亚烷基”是指直链或支链亚烷基，即为直链或支链二价烷基链的二价基团。

术语“环烷基”是指饱和含烃基团，其可以是单环或多环，并包含3－12个碳原子、优选3－8个碳原子。优选单环环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。

依据本发明，术语“环烯基”是指具有一个或多个双键的环烷基。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子。

术语“芳基”代表包含6－10个碳原子的单环或二环芳香含烃基团，例如苯基或萘基。

术语“单环或二环杂芳基”是指包含一个或多个环内杂原子的单环或二环芳基。其实例有呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、中氮茚基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、喹噁基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、蝶啶基和苯并氧杂萘基。

优选的杂环基包含4－10个碳原子和1－2个杂原子。

链烯基和链炔基可包含一个以上的不饱和度。

链烯基包含烯型不饱和键，链炔基包含炔型不饱和键。

(C_6-C_{10})芳基、(C_3-C_8)环烷基、杂芳基和环烯基可任选被取代。“任选被卤素原子、任选卤代的(C_1-C_5)烷基或任选卤代的(C_1-C_5)烷氧基取代”是指，所述芳基、环烷基、杂芳基和环烯基可任选被一个或多个选自下述的取代基取代:

－卤素原子;

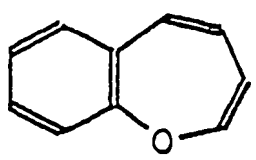
－可任选被一个或多个卤素原子取代的烷基；和

－可任选被一个或多个卤素原子取代的烷氧基。

同样，如果亚烷基链被取代时，其可包含一个或多个相同或不同的选自卤素原子和任选卤代的烷氧基的取代基。

在本发明上下文中，用语“任选卤代的”是指可任选被一个或多个卤素原子取代。

在本发明上下文中，术语“苯并氧杂萘”是指具有下式所示结构的苯并[b]氧杂萘:



依据本发明，其中A代表下式所示基团的式(I)化合物是优选的:

$$-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t-$$

其中s、t、R_3和R_4如上述式(I)中所定义。

另一组优选的式(I)化合物由下述化合物组成:

•定义如下的式(I)化合物，其中:

X代表O;

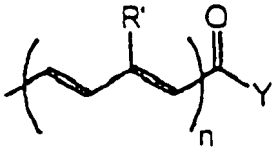
A代表$-CR_3R_4-$或$-CH_2-CR_3R_4-$，其中该未取代的亚甲基键合到X上;

R_1和R_2独立地代表Z; H; (C_1-C_{15})烷基; (C_1-C_{15})链烯基; 或任选被(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、卤素原子或$-CF_3$取代的苯基;

R_3具有上述关于R_1和R_2的除Z之外的任一含义;

R选自(C_1-C_9)烷基; (C_1-C_5)烷氧基; 任选被卤素原子、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、$-CF_3$或$-OCF_3$取代的苯基或苯基羰基; 卤素原子; $-CF_3$和$-OCF_3$;

Z代表下式所示基团:



其中n代表1;

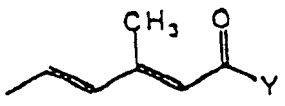
R'代表(C_1-C_5)烷基。

在这些化合物当中，优选定义如下的这些化合物，其中:

X代表O;

A代表$-CR_3R_4-$;

Z代表



•或者定义如下的这些式(I)化合物，其中:

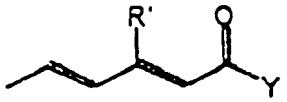
X代表O;

A代表$-CH_2-CR_3R_4-$，其中该未取代的亚甲基键合到X上;

R_1和R_2独立地代表Z、氢原子或(C_1-C_5)烷基;

R_3具有上述关于R_1和R_2的除Z之外的任一含义;

Z代表下式所示基团:



R'代表甲基或苯基。

Y的优选含义为:

-OH;

$-(C_1-C_5)$烷氧基; 和

$-NR_cR_d$，其中R_c和R_d如上述式(I)中所定义。

Y非常优选代表-OH或$-(C_1-C_5)$烷氧基。

同样，p优选为0、1或2。

依据本发明特别有利的实施方案，优选的上述各组化合物是其中p和y具有这些含义之一的那些化合物。

作为优选化合物的实例，可提及下述化合物:

-(2E,4E)-5-(2-戊基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2Z,4E)-5-(2-戊基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(2,2-二甲基-6-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2Z,4E)-5-(2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-

二烯酸;

-(2E,4E)-5-[2-(壬-6-烯基)-2H-1-苯并吡喃-3-基]-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(4-苯基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(6-壬基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(6-苯基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(2-壬基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(4-甲基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2Z,4E)-5-(2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(2-十一烷基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(2-苯基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸; 和

-(2E,4E)-5-(2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-苯基戊-2,4-二烯酸;

-(2Z,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-苯基戊-2,4-二烯酸;

-(2Z,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-

3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7,8-二甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-2,3-二氢-7-(对-氯苯甲酰基)苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7,8-二氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-溴-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-氟-8-氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-氟-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-三氟甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-苯基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

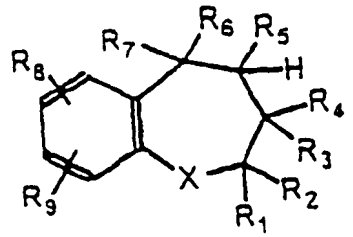
-(2E,4E)-5-(3,3,7-三甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

-(2E,4E)-5-(9-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸;

及它们的可药用酯，例如它们的乙酯。

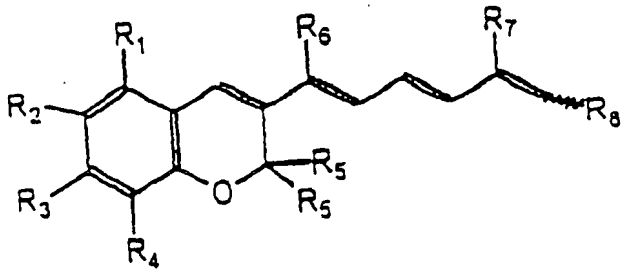
FR 2698873公开了下式所示化合物



这些化合物是细胞膜钾离子通道的强效激活剂。

依据该文件，R_1－R_7取代基当中没有一个取代基代表如本发明所定义的Z链。

US 5391569涉及下式所示苯并吡喃在治疗骨质疏松和炎症中的应用:



这些化合物不同于本发明化合物，因为该链烯基链包含3个双键，而依据本发明，Z链包含2个或4个双键。

应当注意，本发明化合物的降血脂和降血糖活性与在文件US 5391569和FR 2698273中公开的化合物的活性无关。

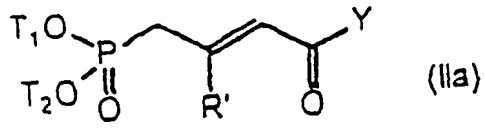
式(I)化合物可用下述方法A或B制得，方法A或B构成了本发明的另一主题。

方法A能制备其中n代表1的式(I)化合物。

该方法包括下述步骤:

(a1) 制备叶立德(ylide)

•碱与式(IIa)膦酸酯的反应:



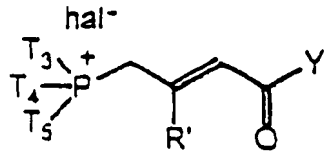
(IIa)

其中R′如权利要求1中所定义；

T_1和T_2独立地代表(C_1-C_5)烷基；以及

Y代表(C_1-C_5)烷氧基；

•或者碱与式(IIb)鏻盐的反应：



(IIb)

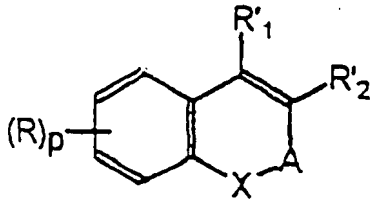
其中R′如权利要求1中所定义；

T_3、T_4和T_5独立地代表(C_1-C_5)烷基或任选被(C_1-C_5)烷基取代的(C_6-C_{10})芳基；

Y代表(C_1-C_5)烷氧基；以及

hal代表卤素原子；

(b1) 将在步骤(a1)中获得的叶立德与式(III)醛反应：



(III)

其中

R、p、X和A如权利要求1中所定义；

R'_1和R'_2中一个和只有一个代表-CHO，另一个具有权利要求1中给出的关于R_1和R_2的除Z链之外的任一含义，

以获得其中n代表1和Y代表(C_1-C_5)烷氧基的式(I)化合物；

(c1) 如果合适的话，将在步骤(b1)中获得的酯在酸性或碱性介质中转化成其中Y代表OH的相应式(I)羧酸；

(d1) 如果合适的话，将步骤(c1)所得式(I)化合物的羧酸官能团与式HNR_cR_d胺反应，其中R_c和R_d如权利要求1中所定义，任选将羧酸官能团活化之后再与该胺反应，以制得其中Y代表$-NR_cR_d$的相应式(I)化合物。

在步骤(b1)中采用的反应是维蒂希(Wittig)反应或Horner-

Emmons或Wadsworth-Emmons反应。

其导致生成反应性叶立德。

当所述叶立德是用鏻盐（化合物IIb）制得的时候，所采用的反应是维蒂希反应。

当所述叶立德是用膦酸酯（化合物IIa）制得的时候，所采用的反应是Horner-Emmons或Wadsworth-Emmons反应。

在步骤a1中，所述叶立德是通过碱与化合物IIa或化合物IIb的反应制得的。所用碱必须足够强的以将磷的α位上的质子脱去。

所述碱一般选自碱金属氢化物、碱金属碳酸盐、碱金属氨化物、(C_1-C_{10})烷基锂和碱金属醇盐。

可提及的实例有氢化钠、碳酸钾、正丁基锂、叔丁醇钾、氨基化锂或氨基化钠。

在本发明上下文中，氢化钠和叔丁醇钾是优选的碱。

碱与化合物(IIa)或(IIb)的反应是在溶液中，优选在非质子传递溶剂中，特别是在能分别溶解膦酸酯(IIa)或鏻盐(IIb)的溶剂中进行的。

适当的溶剂是非质子传递溶剂，例如但不限于芳香烃（例如苯和甲苯）、醚（例如乙醚、二氧杂环己烷或四氢呋喃）和它们的混合物。

尤其根据叶立德（化合物IIa或IIb）的类型来选择溶剂。

依据本发明优选的实施方案，醛与叶立德反应的步骤(b1)是通过将醛(III)加到步骤(a1)所得的粗反应混合物中来进行的，也就是说，不用分离叶立德中间体即可直接进行步骤(b1)的反应。

因此，理想的是，在步骤(a1)中使用的溶剂也能溶解醛(III)。然而，本发明另一实施方案包括将醛(III)在溶剂中的溶液加到步骤(a1)所得粗反应混合物中。在这些条件下，在步骤(a1)中无需选择能溶解化合物(III)的溶剂。

进行步骤(a1)的温度取决于化合物(IIa)或(IIb)的酸性，也就是说，取决于在磷的α位上的质子可被脱去的容易程度。当然所用碱

的类型直接影响反应温度的选择。因此，所用的碱越强，反应温度就越低。当所用的碱是正丁基锂时，-80－-40℃、优选-80℃－-70℃的反应温度一般是理想的。在这种情况下，选择溶剂以使得这种严格的反应条件是可行的：醚是尤其合适的。

当所用的碱是碱金属醇盐时，10－100℃的反应温度一般是合适的。此外，如果碱是与膦酸酯(IIa)反应，15－70℃的反应温度一般就足够了。

当所用的碱是碱金属氢化物时，反应温度一般为-10℃－50℃。此外，如果这种碱是与膦酸酯(IIa)反应，-5－30℃的反应温度一般就足够了。

在步骤(a1)中，需要化学计算量的碱来分别将化合物(IIa)或(IIb)中的磷的α位上的质子脱去。虽然如此，仍可使用稍微过量的碱，以使形成叶立德的反应进行完全。因此，将碱与化合物(IIa)或(IIb)的摩尔比分别维持在1－1.2、优选1－1.1、更优选1－1.05。

依据本发明，化合物(IIa)或(IIb)在反应混合物中的浓度不是关键的。其浓度一般为0.01 mol/l－10 mol/l、优选0.1－1 mol/l。

在步骤(b1)中，醛(III)与步骤(a1)所得叶立德反应。

有利地，将醛(III)加到步骤(a1)所得粗反应混合物中。

可将醛(III)以自身的形式加到反应混合物中，或者以在溶剂、优选非质子传递溶剂中的溶液的形式加入。

作为优选溶剂，可提及的有芳烃、醚、N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N-甲基吡咯烷酮或$P[N(CH_3)_2]_3$类溶剂以及它们的混合物。

无论采用什么操作步骤，醛(III)在反应混合物中的浓度都优选为6×10^{-3}－0.6 mol/l，更优选为0.01－0.7 mol/l。

叶立德与醛(III)反应的温度取决于两种反应物的反应性。

应当注意，由膦酸酯(IIa)制得的叶立德的反应性比由化合物(IIb)制得的叶立德强。因此，包括使用膦酸酯(IIa)进行Horner-Emmons型反应的方法A是特别有利的。

对于叶立德与醛(III)的反应，-10℃－50℃的反应温度一般是合

适的，-5℃－30℃的反应温度是特别合适的。

如果在步骤(a1)和(b1)中采用的温度条件不同，则在进行步骤(b1)之前，可能需要将步骤(a1)所得粗反应混合物事先调整到该温度。

为了在步骤(a1)和(b1)中制备其中n代表1和Y代表(C_1-C_5)烷氧基的式(I)化合物，本领域技术人员可根据在文献中描述的关于维蒂希反应和Horner-Emmons反应的操作条件找到合适的反应条件。

步骤(c1)使得步骤(b1)所得式(I)酯水解。该步骤可有利地在碱性介质中进行。可使用进行酯皂化的常用碱实施步骤(c1)。这些碱优选是碱金属氢氧化物类无机碱（NaOH、KOH）或碱金属碳酸盐类无机碱（K_2CO_3、Na_2CO_3）。

酯官能团的水解一般在溶剂例如质子性溶剂中进行。(C_1-C_5)链烷醇、水和它们的混合物是特别合适的。

该水解可有利地通过与氢氧化钠在甲醇与水的混合物中于0－100℃、例如20－80℃反应来进行。

相对于式(I)酯，所需碱的量一般为1－5当量，优选1－2当量。

虽然与本发明的优选实施方案不一致，但是酯官能团的水解可在酸性介质中进行。

为了确定酯官能团水解的理想条件，本领域技术人员应当参考例如《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis)，Greene T.W.和Wuts P.G.M.，John Wiley & Sons出版，1991，和《保护基》(Protecting Groups)，Kocienski P.J.，1994，Georg Thieme Verlag。

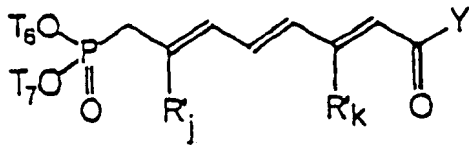
进行步骤(d1)以制备其中Y代表-NR_cR_d的式(I)化合物。

该步骤包括在步骤(c1)中获得的羧酸与式NHR_cR_d胺的常规反应。将式(I)羧酸的活化形式与胺NHR_cR_d反应是特别有利的。这样的活化形式是例如羧酸酐、酰氯和混合酸酐。本领域技术人员可通过已知的方式进行所述羧酸官能团的酰胺化。

方法B能制备其中n=2的式(I)化合物。该方法包括下述步骤:

(a2) 制备叶立德

•通过碱与式(IVa)膦酸酯的反应:



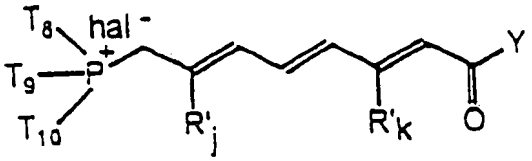
(IVa)

其中R'_j和R'_k独立地表示如权利要求1中所定义的R′ 基;

T_6和T_7独立地代表(C_1-C_5)烷基; 以及

Y代表(C_1-C_5)烷氧基;

•或者通过碱与式(IVb)鏻盐的反应:



(IVb)

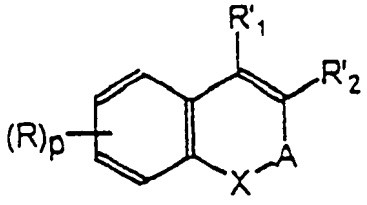
其中R'_j和R'_k独立地代表如权利要求1中定义的R′基;

T_8、T_9和T_{10}独立地代表(C_1-C_5)烷基或任选被(C_1-C_5)烷基取代的(C_6-C_{10})芳基;

Y代表(C_1-C_5)烷氧基; 以及

hal代表卤素原子;

(b2) 将在步骤(a2)中制得的叶立德与式(III)的醛反应:



(III)

其中

R、p、X和A如权利要求1中所定义;

R'_1和R'_2中一个和只有一个代表-CHO, 另一个具有权利要求1中给出的关于R_1和R_2的除Z链之外的任一含义,

以获得其中n代表2和Y代表(C_1-C_5)烷氧基的式(I)化合物;

(c2) 如果合适的话, 将在上述步骤(b2)中获得的酯在酸性或碱性介质中转化成其中Y代表OH的相应式(I)羧酸;

(d2) 如果合适的话，使步骤(c2)所得式(I)化合物的羧酸官能团与式HNR_cR_d胺反应，其中R_c和R_d如权利要求1中所定义，可任选将羧酸官能团活化之后再与该胺反应，以制得其中Y代表$-NR_cR_d$的相应式(I)化合物。

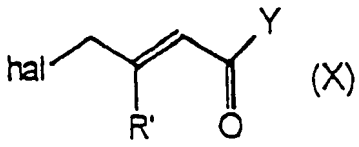
进行步骤(a1)－(d1)的一般条件也适用于进行步骤(a2)－(d2)。

膦酸酯(IIa)通常是通过例如Arbuzov反应制得的。更具体来说，当T_1和T_2相同时，将亚磷酸酯(IX)

$$P(OT_1)_3 \qquad (IX)$$

其中T_1如上述式(IIa)中所定义，

与卤化物(X)反应

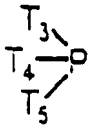


(X)

其中R'和Y如上述式(IIa)中所定义，且hal代表卤素原子。

同一类型的反应来制备膦酸酯(IVa)。

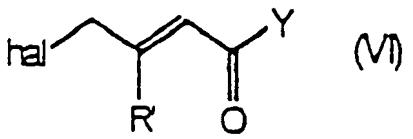
式(IIb)磷盐可依据自身已知的方法，通过将膦(V)



(V)

其中T_3、T_4和T_5如式(IIb)中所定义，

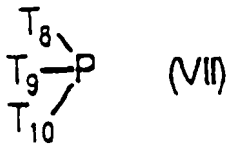
与卤化物(VI)反应而容易地制得



(VI)

其中R'、Y和hal如式(IIb)中所定义。

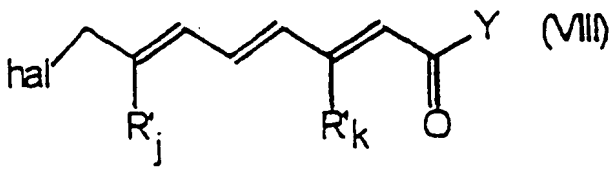
类似地，式(IVb)鏻盐可通过将膦(VII)



(VII)

其中T_8、T_9和T_{10}如上述式(IVb)中所定义，

与卤化物(VIII)反应而容易地制得

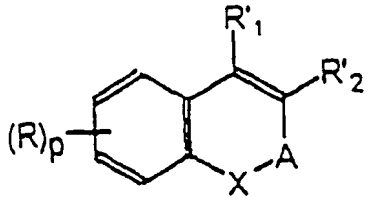


(VIII)

其中hal、R'_j、R'_k和Y同上述式(IVb)中所定义。可参考A. Zumbrunn等人在Helv. Chim. Acta, 1985, 68, 1519中描述的实验条件。

式(III)醛可商购获得，或者可通过下述方法之一由市售产品容易地制得。

制备式(III)醛的方法C:



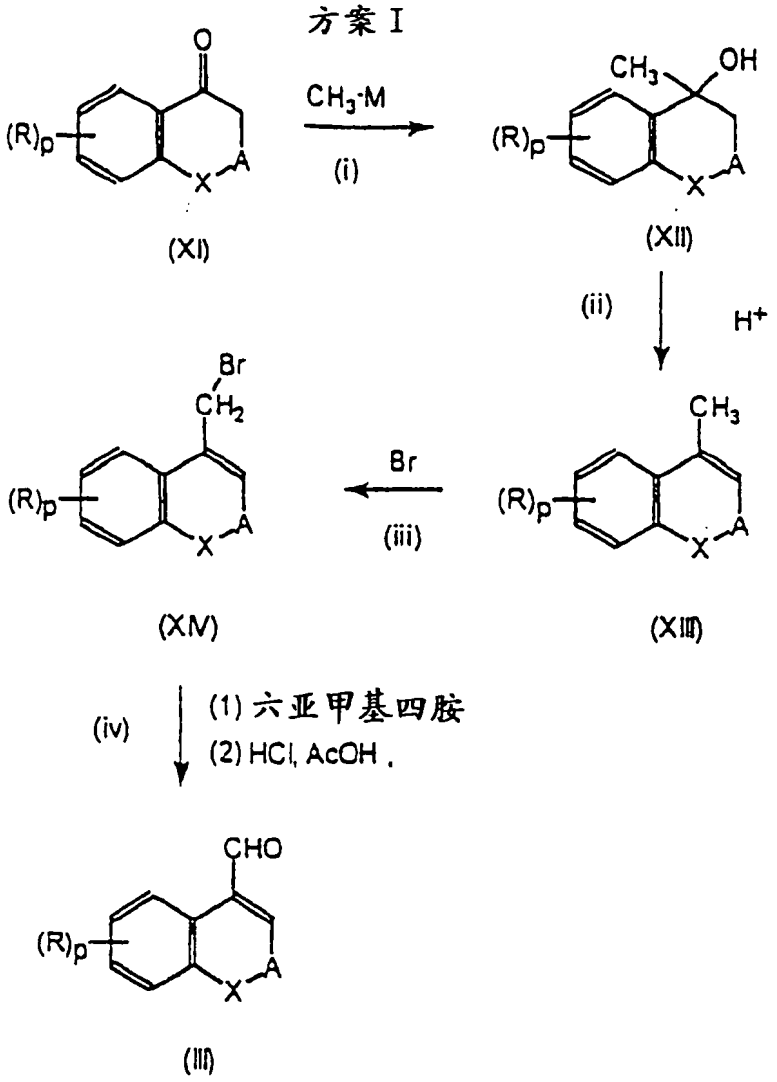
(III)

其中R'_1代表-CHO。

反应方案1中举例说明了方法C的反应顺序。

步骤(i)是将酮(XI)还原烷基化。该反应包括酮(XI)与金属有机化合物CH_3-M的反应，其中M是-Mg-hal（其中hal是卤素原子）或者M是Li。

方案 I



在步骤(i)中，金属有机化合物的性质决定操作条件。

当该有机金属化合物是格氏试剂时，可有利使用的溶剂是乙醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、甲苯等。反应温度为-78℃－100℃，优选-10℃－70℃。

步骤(ii)是将式(XII)化合物脱水。该脱水可通过将有机酸或无机酸作用于化合物(XII)来实现。

作为酸的实例，可提及的有盐酸、硫酸、硝酸、三氟甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、对-甲苯磺酸或对-硝基苯甲酸。

用于该反应的适当溶剂是能溶解式(XII)化合物的本领域常用溶剂。优选的溶剂是芳烃例如苯和甲苯。

在步骤(iii)中进行式(XIII)化合物的自由基溴化。该反应一般是通过溴化剂的作用，在辐射或加热条件下，任选在引发剂例如过氧

化物或偶氮化合物存在下进行。

溴化剂是例如溴或N-溴代琥珀酰亚胺。

自由基引发剂的实例有α,α'-偶氮二异丁腈和叔丁基过氧化物。特别合适的溶剂是四氯化碳。

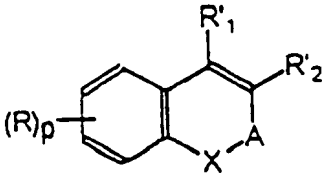
步骤(iv)包括，在第一步中六亚甲基四胺与化合物(XIV)反应，在第二步中用乙酸与盐酸的混合物处理。

六亚甲基四胺与化合物(XIV)的摩尔比优选为1－3、更优选为1－2。

六亚甲基四胺与化合物(XIV)反应的温度优选为20－120℃、更优选为30－80℃。在溶剂中进行该反应是有利的。作为合适的溶剂，可提及的有任选卤代的脂族、芳族或环脂族烃，例如氯仿、四氯化碳、四氯乙烯和氯苯。

接下来的酸处理包括，在第一步中，用乙酸溶液于20－120℃、优选30－80℃的温度处理所得反应混合物。在第二步中，将浓盐酸加到反应混合物中，该反应混合物的温度维持在20－120℃、优选30－80℃。

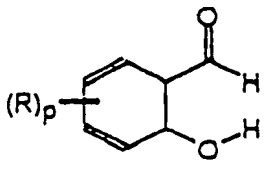
制备式(III)化合物的方法D:



(III)

其中R'_2是-CHO，A代表如上所定义的$-CR_3R_4-$以及X代表O。

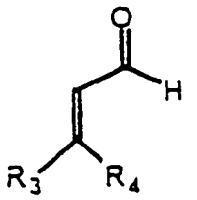
依据该方法，在强碱存在下将式(XV)醛



(XV)

其中R和p如上述式(III)中所定义，

与式(XVI)化合物反应


(XVI)

其中R_3和R_4如上述式(III)中所定义。

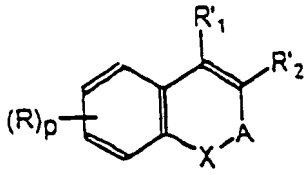
该反应是以化学计算量进行的。尽管如此，优选在化合物(XV)稍微过量的条件下进行该反应，这样化合物(XV)与化合物(XVI)的摩尔比一般为1－1.5、优选1－1.3。

可在该反应中使用的碱有利地是无机碱，例如NaOH、KOH、$NaHCO_3$、Na_2CO_3、$KHCO_3$或K_2CO_3。依据本发明优选的实施方案，所述碱是K_2CO_3。

碱的必须用量相当于所涉及的化合物(XV)的量。因此，所述碱与化合物(XV)的摩尔比优选为1－1.2。

该反应可在溶剂中进行。溶剂的性质取决于所用的碱以及存在的反应物。当碱是K_2CO_3时，醚是优选的溶剂，特别是二氧杂环己烷、四氢呋喃或乙醚。当该反应是在溶剂存在下进行时，反应物在反应混合物中浓度优选为0.05 mol/l－5 mol/l，更优选为0.08 mol/l－1.2 mol/l。反应温度有利地为30－150℃、优选50－120℃、例如90－100℃。

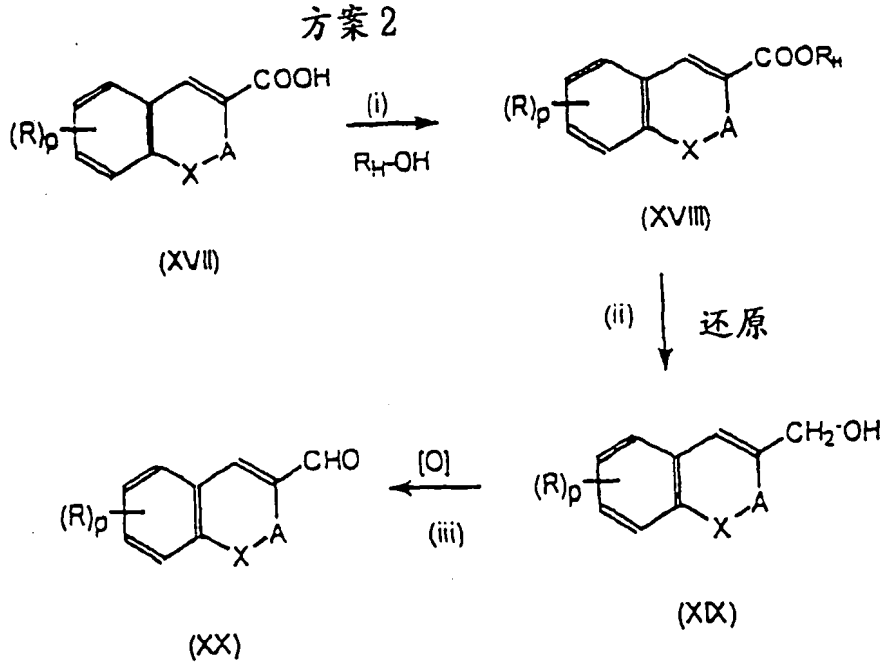
制备式(III)化合物的方法E:


(III)

其中R'_2代表-COH。

反应方案2中举例说明了方法E的反应顺序。

方案2



方法E使用的是常规有机化学反应。在步骤(i)中，用其中R_H是(C_1-C_6)烷基的式R_HOH醇将羧酸(XVII)酯化。

该酯化一般在酸性介质中进行。催化量的对甲苯磺酸类或硫酸类的酸是特别合适的。然而，该反应可在过量酸存在下进行。

理想的是使用大大过量的醇R_H-OH。同样，向反应混合物中加入脱水剂例如分子筛是有利的。20－120℃、优选50－100℃的反应温度是理想的。

在很多情况下可使用所述的醇R_H-OH作为溶剂。

依据本发明，在步骤(i)中引入的R_H基团的性质不重要。

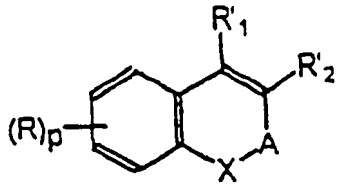
在下一步骤中，将酯(XVIII)还原成醇(XIX)。可依据本领域已知的任一种方法进行该还原。

作为还原剂，可使用例如氢化铝锂、硼氢化锂、氢化二异丁基铝、三乙基硼氢化锂、BH_3-SMe_2/四氢呋喃（回流）、$HSi(OEt)_3$或者甚至是硼氢化钠。

在步骤(iii)中，将醇(XIX)氧化成醛，以获得所需的醛(XX)。该氧化可通过已知方法进行。最好避免醛被继续氧化成酸。出于该原因，氧化剂可适当地选自MnO_2、二甲亚砜、科林试剂、Corey试剂、吡啶重铬酸盐、Ag_2CO_3/硅藻土、在含水甘醇二甲醚中的热HNO_3、

$Pb(OAc)_4$-吡啶、硝酸高铈铵或N-甲基吗啉N-氧化物。

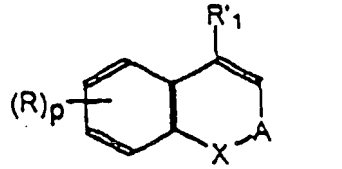
制备式(III)化合物的方法F:



(III)

其中R'_2代表-CHO。

依据该方法，式(III)化合物可通过将三氯氧磷和二甲基甲酰胺的混合物与式(XXI)化合物反应而制得:



(XXI)

其中R、p、X、A和R'_1如上述式(III)中所定义。

三氯氧磷与化合物(XXI) 的摩尔比以及二甲基甲酰胺与式(XXI)化合物的摩尔比优选为1－3、更优选为1－2、例如1－1.5。

二甲基甲酰胺与三氯氧磷以等量使用比较有利。

进行该反应的一个方法包括制备反应物—三氯氧磷与二甲基甲酰胺在溶剂中的溶液，然后将化合物(XXI)的溶液加到该溶液中。

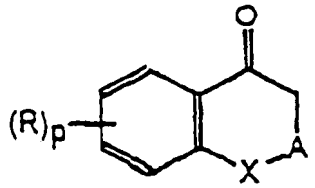
反应物的溶液一般是通过将三氯氧磷加到二甲基甲酰胺在溶剂内的溶液中制得的。可选择卤代脂族烃（例如二氯甲烷）或乙腈作为适当的溶剂。

将三氯氧磷加到DMF溶液中优选在冷却条件下进行，即在-40－15℃、优选-10－+10℃、更优选-5－+5℃温度下进行。

将式(XXI)化合物、优选以在溶剂中的溶液形式加到该溶液中。依据本发明优选的实施方案，该溶剂与制备反应物溶液所用的溶剂相同。

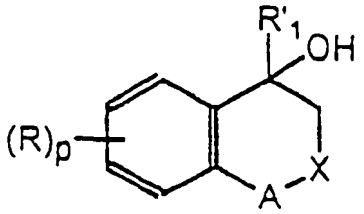
化合物(XXI)与反应物体系$DMF/POCl_3$的反应在15－100℃、优选18－70℃的温度下进行。

式(XXI)化合物可由相应的式(XI)酮容易地制得:



(XI)

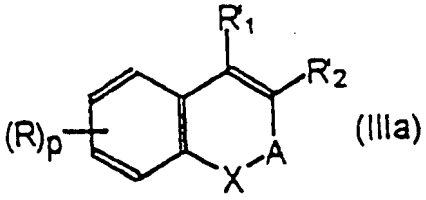
其中R、p、X和A如上述式(XXI)中所定义。该化合物可通过例如与方法C部分中描述的反应（反应方案1：步骤(i)和(ii)）相类似的反应制得。简言之，可将上述酮(XI)与式R'_1-M金属有机化合物反应，其中M是锂原子或代表-Mg-hal，hal是卤素原子。然后在酸性介质中处理所得下式所示化合物



其中R、p、X和A如上所定义。

式(XI)酮、式(XV)醛和式(XVII)酸是市售化合物，或者可通过本领域常规方法由市售化合物方便地制得。

本发明的另一主题是式(IIIa)的新化合物：



(IIIa)

其中

A代表二价基团$-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t-$，其中s和t中一个代表0，另一个代表1；

R_3、R_4、R、p和X如上述式(I)中所定义；和

R'_1和R'_2中仅有一个代表-CHO，另一个具有上文式(I)中给出的关于R_1和R_2的、除Z链之外的任一含义。

在这些化合物当中，其中R'_1代表-CHO的那些化合物是优选的。

另一组优选的化合物由定义如下的上述式(IIIa)化合物组成，其中：

X代表O；

A代表$-CH_2-CR_3R_4-$，其中该未取代的亚甲基键合到X上；

R'_1或R'_2代表H；(C_1-C_{15})烷基；(C_1-C_{15})链烯基；或任选被(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、卤素原子或$-CF_3$取代的苯基；

R_3具有上文中给出的关于R'_1和R'_2的任一含义，但是不代表-CHO；

R_4代表氢原子或(C_1-C_{15})烷基；

R选自(C_1-C_9)烷基；(C_1-C_5)烷氧基；苯基；或任选被卤素原子、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、$-CF_3$或$-OCF_3$取代的苯基羰基；卤素原子；$-CF_3$；和$-OCF_3$；以及

p是0、1或2。

定义如下的式(IIIa)化合物是更优选的，其中：

X代表O；

A代表$-CH_2-CR_3R_4-$，其中该未取代的亚甲基键合到X上；

R'_1或R'_2代表氢原子；

R_3代表氢原子或(C_1-C_5)烷基，例如甲基；

R_4代表(C_1-C_{15})烷基，优选(C_1-C_5)烷基，例如甲基；

R选自卤素原子、CF_3、(C_1-C_5)烷氧基、苯基和对-氯苯甲酰基；以及

p是0、1或2。

作为这些化合物的实例，可提及的有：

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-溴-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-9-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-7,8-二氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-氟-8-氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-(对-氯苯甲酰基)-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-三氟甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-氟-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-氯-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

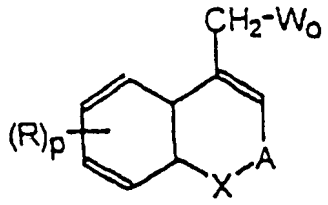
3,3-二甲基-5-甲酰基-7,8-二甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-苯基-2,3-二氢苯并氧杂䓬，

3,3-二甲基-5-甲酰基-2,3-二氢苯并氧杂䓬,

3,3-二甲基-5-甲酰基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬。

依据本发明另一方面，本发明涉及下式所示中间体化合物:



其中

A代表二价基团$-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t-$，其中s和t中一个代表0以及另一个代表1;

R_3、R_4、R、p和X如上述式(I)中所定义；以及

W_0代表$-CH_3$或$-CH_2Br$。

在这些化合物当中，定义如下的化合物是优选的，其中:

R_3代表H；(C_1-C_{15})烷基；(C_1-C_{15})链烯基；或任选被(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、卤素原子或$-CF_3$取代的苯基;

R_4代表氢原子或(C_1-C_{15})烷基;

R选自(C_1-C_9)烷基；(C_1-C_5)烷氧基；苯基；或任选被卤素原子、(C_1-C_5)烷基、(C_1-C_5)烷氧基、$-CF_3$或$-OCF_3$取代的苯基羰基；卤素原子；$-CF_3$；和$-OCF_3$；以及

p是0、1或2。

R_3、R_4、R和p的含义更优选选自:

R_3代表氢原子或(C_1-C_5)烷基，例如甲基;

R_4代表(C_1-C_{15})烷基，优选(C_1-C_5)烷基，例如甲基;

R选自卤素原子、CF_3、(C_1-C_5)烷氧基、苯基和对-氯苯甲酰基;

p是0、1或2。

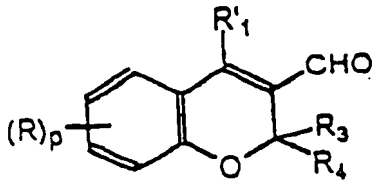
其中$W_0=-CH_3$的化合物的实例如表4(在实施例后面)中所示。

还可提及的是3,3,5-三甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬。

其中$W_0=-CH_2Br$的化合物的实例如表5(在实施例后面)中所示。

可提及的是3,3-二甲基-5-溴甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂䓬。

本发明还涉及式(IIIb)中间体化合物:



(IIIb)

其中

R'_1代表氢原子、(C_1-C_5)烷基或苯基;

R_3和R_4独立地选自氢原子、(C_1-C_{18})烷基或(C_2-C_{18})链烯基。

在这些化合物当中,其中R'_1代表氢原子的化合物是优选的。

作为实例,可提及的有:

-2,2-二甲基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃;

-2-[壬-3-烯基]-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃;

-2-十一烷基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃;

-2-戊基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃;

-2-壬基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃;

-4-甲基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃;和

-4-苯基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃。

本发明还涉及药物组合物,其中包含药物有效量的如上所定义的式(I)化合物和一种或多种可药用载体。

本发明组合物可以以即释或控释粒剂、硬明胶胶囊或片剂的形式口服给药,以注射液的形式静脉内给药,以粘合透皮装置的形式透皮给药,或者以溶液、霜剂或凝胶剂的形式局部给药。

口服固体组合物可如下所述制得:将填充剂,以及如果合适的话,粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂或矫味剂加入活性成分中,并把混合物制成片剂、包衣片剂、粒剂、粉剂或胶囊剂。

填充剂的实例包括乳糖、玉米淀粉、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、微晶纤维素和二氧化硅,粘合剂的实例包括聚(乙烯醇)、聚(乙烯醚)、乙基纤维素、甲基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、柠檬酸钙、糊精和果胶。润滑剂的实例包括硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅和硬化植物油。着色剂可

以是被批准用于医药的任何着色剂。矫味剂的实例包括可可粉、草药形式的薄荷、芳香粉、油形式的薄荷、冰片和肉桂粉。当然，可用糖、明胶等给片剂或颗粒进行适当地包衣。

包含本发明化合物作为活性组分的注射剂型是如下所述制得的：如果合适的话，将本发明化合物与pH调节剂、缓冲剂、混悬剂、增溶剂、稳定剂、张力调节剂和/或防腐剂混合，并依据常规方法将混合物转化成静脉内、皮下或肌内注射剂型。如果合适的话，可通过常规方法将所获得的注射剂型冷冻干燥。

悬浮剂的实例包括甲基纤维素、吐温80、羟乙基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶粉、羧甲基纤维素钠、和聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯。

增溶剂的实例包括用聚氧乙烯固化的蓖麻油、吐温80、烟酰胺、聚乙氧基化脱水山梨醇单月桂酸酯和蓖麻油脂肪酸的乙酯。

此外，稳定剂包括亚硫酸钠、焦亚硫酸钠和醚，防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯基、甲酚和氯甲酚。

本发明还涉及选自上述式(I)化合物的活性组分在制备用于治疗血脂异常、动脉粥样硬化和糖尿病的药物中的应用。

通过采用下述测试在体外和体内证实了本发明化合物的降血脂和降血糖活性：

1) 体外活性的证实

本发明化合物的降血脂和降血糖作用是由于它们能激活PPARα和PPARγ同工型所致。

对PPARα和PPARγ激活的分析的基础是，在PPARs控制下（对于PPARγ是内源性的，对于PPARα是外源性的），转染使得受体基因（荧光素酶基因）能表达的DNA。受体质粒J3TkLuc包含3个拷贝的关于人apo A-II基因的PPARs的反应元件（Staels, B等人. (1995), J. Clin. Invest., 95, 705-712），在质粒pGL3中在单纯性疱疹病毒胸腺嘧啶核苷激酶基因启动子的上游克隆所述元件。受体基因是通过在质粒pGL3—上述质粒J3TkCAT中亚克隆而获得的（Fajas, L等人.

(1997), J. Biol. Chem., 272, 18779-18789)。所用细胞是通过表达PPARγ的SV40病毒(Forman, B等人. (1995), Cell, 83, 803-812)转化的绿猴CV1细胞和不表达PPARs的人SK-Hepl细胞。将这些细胞以20000细胞/孔(96-孔平板)的比例接种,并用150 ng与脂质混合物复合的受体DNA转染。对于SK-Hepl细胞,将Sher, T.等人. (1993), Biochemistry, 32, 5598-5604描述的PPARα的表达载体共转染。5小时后,将细胞洗涤2次,并在测试化合物存在下在含有10%胎牛血清的新鲜培养基中培养36小时。培养结束时,将细胞裂解,并测定荧光素酶的活性。该活性以相对于对照值的变化比例表示。

例如,在这些条件下,下文中描述的实施例16b化合物((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸)使得CV1细胞中的荧光素酶信号增加了300%,使得SK-Hepl细胞中的荧光素酶信号增加了250%。在缺乏PPAR反应元件的pGL3受体载体存在下,实施例16b化合物在这两种细胞中都没有活性。

2) 体外活性的证实

在db/db小鼠中通过口服途径确定式I化合物的抗糖尿病和降血脂活性。

用实施例16化合物(100 mg/kg/天)经口服处理两个月大小的db/db小鼠,共15天。每一实验组包含7只小鼠。处理3天(D3)和15天(D15)后,轻度麻醉并禁食4小时后从眼眶后采集样本。

进行下述测定:

在D3和D15测定血糖(葡萄糖氧化酶),在D15测定关于血清的脂质参数(COBAS):甘油三酯、总胆固醇(CHOL)、HDL胆固醇(HDL-C)和游离脂肪酸(FFA)(BioMerieux and Wako Chemicals定量测定试剂盒)。

所得结果如下表所示。该表中的测定值是平均值±标准误差。

	对照	实施例16	相对于对照的%变化
血糖D3 (mM)	23.3 ± 4.4	15.4 ± 3.8*	-28
血糖D15 (mM)	28.1 ± 4.2	16.7 ± 4.4*	-40
甘油三酯D15 (mM)	2.11 ± 0.62	0.69 ± 0.09*	-68
CHOL D15 (mM)	3.71 ± 0.37	4.44 ± 0.39*	+19
HDL-C D15 (mM)	2.96 ± 0.25	3.50 ± 0.37*	+18
FFA (mM)	1.01 ± 0.12	0.82 ± 0.23 (ns)	-20

Mann-Whitney检验:

*: $p < 0.05$相对于对照

ns: 不显著

这些结果清楚地证实了本发明化合物的降血脂和抗糖尿病活性。

下述实施例是举例说明本发明，而不是对本发明的限制。

在质子核磁共振（NMR）数据中使用下述缩写：s = 单峰，d = 双重峰，t = 三重峰，q = 四重峰，o = 八重峰以及m = 多重峰。化学位移δ以ppm表示；M.p.代表熔点以及B.p.代表沸点。

实施例1

(2E,4E)-5-(2-戊基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸和乙酯（I: p = 0; R_1 = H; X = O; A = $-CR_3R_4-$; R_3 = H; R_4 = n-C_5H_{11}; R_2 = Z; n = 1; R′ = $-CH_3$; 和化合物1a: Y = $-OCH_2CH_3$; 化合物1b: Y = -OH）

a) 2-正戊基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃

在惰性气氛下，将22.0 g（0.18 mol）水杨醛、25.0 g（0.198 mol）2-辛烯醛和24.8 g（0.18 mol）碳酸钾在200 ml二氧杂环己烷中的混合物加热回流2.5小时。然后将该反应混合物降至室温（20－25℃），加入1.5升水进行稀释。观察到形成了油状物，用二氯甲烷萃取该油状物。将有机相用无水硫酸钠干燥，然后减压浓

缩。由此获得了橙色油状物形式的标题化合物，将该油状物减压蒸馏（B.p. (0.44 mm Hg): 132－140℃）。通过蒸馏获得了20 g标题产物（产率48%）。

b) (2E,4E)-5-(2-戊基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯（化合物1a）

在0℃及惰性气氛下，将3 g（75.5 mmol，60%油悬浮液）氢化钠加到19.9 g（75.5 mmol）(2-甲基-3-羧基丙-2-烯基)膦酸二乙酯的乙基酯在200 ml四氢呋喃内的溶液中。

将该合并的混合物在0℃反应20分钟，然后在室温（20－25℃）反应15分钟。之后将2 ml DMPU（1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮）加到该反应混合物中。然后将该反应混合物冷却至0℃，并在该温度下加入14.5 g（62.9 mmol）2-正戊基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃在145 ml四氢呋喃中的溶液。

将该合并的混合物在0℃反应1小时，然后通过加入冷水（约0℃）破坏过量的氢化钠。用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥，然后减压浓缩。获得了油状物形式的标题化合物，通过快速色谱法纯化该油状物，用98/2环己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。这样，获得了2.4 g酸1a的2Z异构体和7.5 g酸1a的2E异构体。

化合物2Z:

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, m), 1.2-1.8 (11H, m), 2.0 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 5.2 (1H, m), 5.6 (1H, s), 6.4 (1H, s), 6.5 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8-7.1 (4H, m), 7.7 (1H, d, J = 16 Hz).

化合物2E:

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, t, J = 7 Hz), 1.2-1.8 (11H, m), 2.3 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 5.0 (1H, m), 5.8 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.4 (1H, s), 6.8-7.1 (4H, m).

c) (2E,4E)-5-(2-戊基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸（化合物1b）

将5.0 g（30.8 mmol）氢氧化钠在100 ml水中的溶液加到10.5

g（30.8 mmol）在前一步骤b)中获得的乙酯在105 ml甲醇内的溶液中。

将该反应混合物回流3小时。该混合物变澄清。

然后将该反应混合物冷却至室温（20－25℃），将甲醇减压蒸发。残余物用600 ml水处理，然后用乙醚将该混合物洗涤2次。用5N盐酸将水相酸化。形成了糊状沉淀，用二氯甲烷提取。然后将有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。由此获得了糊状固体，用50 ml甲醇将该固体重结晶。分离到了标题化合物，为白色固体（86％产率）。

化合物2E:

M.p.: 118-120°C

^{1}H NMR (DMSO [sic], 300 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, t, J = 7 Hz), 1.7-1.3 (8H, m), 2.3 (3H, s), 5.3 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.0 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 7.2-6.8 (6H, m).

化合物2Z:

M.p.: 161-163°C

^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, t, J = 3 Hz), 1.8-1.2 (8H, m), 2.0 (3H, s), 5.1 (1H, d, J = 10 Hz), 5.7 (1H, s), 6.5 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 7.1-6.8 (4H, m), 7.7 (1H, d, J = 16 Hz).

实施例2

(2E,4E)-5-(2,2-二甲基-6-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸和乙酯（I: p = 1; R = 6-OCH_3; X = O; A = $-CR_3R_4-$; $R_3 = R_4 = -CH_3$; R_1 = Z; R_2 = H; n = 1; R′ = $-CH_3$; 以及化合物2a: Y = $-OCH_2CH_3$; 化合物2b: Y = -OH）

a) 6-甲氧基-2,2-二甲基苯并二氢吡喃-4-酮

将19.8 ml（1.6当量）吡咯烷滴加到25 g（0.15 mol）2′-羟基-5′-甲氧基苯乙酮、12.1 ml（1.1当量）丙酮和140 ml甲苯的冷却至25℃以下的溶液中。将该反应混合物在25℃搅拌16小时。

然后加入290 ml丙酮，将该反应混合物加热回流4小时。之后减

压浓缩，用乙酸乙酯萃取。将有机相依次用饱和氯化钠水溶液、1 N氢氧化钠溶液、1 N盐酸、以及最后用水洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。将残余物（橙色化合物）溶于二异丙基醚中。滤除不溶物，将有机相减压浓缩。获得了棕色糊状物，通过快速色谱法纯化该糊状物，用二氯甲烷洗脱。获得了9.4 g黄色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.2 (1H, d, J = 3.15 Hz), 7 (1H, d, J = 3.17 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.99 Hz), 3.7 (3H, s), 2.6 (2H, s), 1.35 (6H, s).

IR (cm^{-1}) 1638.4

b) 6-甲氧基-2,2,4-三甲基苯并二氢吡喃-4-醇

在惰性气氛及50℃下，将溶于150 ml四氢呋喃中的9.4 g（45.6 mmol）6-甲氧基-2,2-二甲基苯并二氢吡喃-4-酮滴加到33.5 ml（0.1 mol）3M氯化甲基镁在四氢呋喃内的溶液中。将该合并的混合物加热回流4小时。然后用冰浴将该反应混合物冷却，通过滴加水进行水解。然后将该反应混合物倒入氯化铵溶液中。用乙酸乙酯萃取后，将有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。获得了10 g本标题化合物。

IR (cm^{-1}) 3400-3500。

c) 6-甲氧基-2,2,4-三甲基-2H-1-苯并吡喃

在装配有迪安-斯塔克分水器的500 ml四颈烧瓶中，将10 g（0.045 mol）6-甲氧基-2,2,4-三甲基苯并二氢吡喃-4-醇、0.25 g（1.45 mmol）对甲苯磺酸和150 ml甲苯的混合物加热回流4小时。

一旦该溶液冷却至室温（25℃），即依次用碳酸氢钠溶液和水洗涤有机相。将有机相用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。获得了深色油状物：9.4 g。

d) 4-溴甲基-6-甲氧基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

将9.1 g（0.045 mol）6-甲氧基-2,2,4-三甲基-2H-1-苯并吡喃、8 g（0.045 mol）N-溴代琥珀酰亚胺和0.25 g α,α'-偶氮二异丁腈在100 ml四氯化碳中的溶液加热回流4小时。滤除不溶物，用微

温的水（30℃）洗涤该有机溶液，然后用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。由此获得了13 g深色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.6 ～ 6.85 (3H, m), 5.75 (1H, s), 4.15 (2H, s), 3.7 (3H, s), 1.3 (6H, s).

e) 6-甲氧基-4-甲酰基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

将12.7 g（0.045 mol）4-溴甲基-6-甲氧基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃、125 ml氯仿和8.8 g（0.059 mol）六亚甲基四胺的混合物加热回流2小时。然后将该反应混合物减压浓缩。获得了橙色沉淀，将该沉淀用75％乙酸水溶液（133 ml）处理。将该溶液加热回流90分钟，然后将20 ml浓盐酸加到该溶液中，并再加热回流30分钟。向该热溶液中加入80 ml水。在搅拌下将该合并的混合物在25℃放置30分钟。然后用乙醚萃取，用无水硫酸钠干燥乙醚相。然后将该有机相减压浓缩，获得了8.6 g深色油状物，通过快速色谱法纯化该油状物，用二氯甲烷洗脱。分离到了2.7 g黄色油状物。

IR (cm^{-1}) 1696.3, 1487, 1261.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 9.6 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.7 (2H, s), 6.4 (1H, s), 3.75 (3H, s), 1.4 (6H, s).

f) (2E,4E)-5-(2,2-二甲基-6-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯（化合物2a）

在惰性气氛下，将3 ml（12.3 mmol）(2-甲基-3-羧基丙-2-烯基)膦酸二乙酯的乙酯（41％反式）在20 ml四氢呋喃中的溶液加到1.38 g（12.3 mmol）叔丁醇钾和20 ml四氢呋喃的溶液中（放热反应）。将该反应混合物搅拌1小时，然后冷却至10℃。将在20 ml四氢呋喃中的2.7 g（12.3 mmol）6-甲氧基-4-甲酰基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃加到该溶液中。将该合并的混合物在25℃搅拌16小时。然后冷却，向其中加入水。用乙醚萃取该反应混合物。然后将有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，获得了4 g橙色油状物，通过快速色谱法纯化该油状物，用环己烷和二异丙醚的混合物洗脱。获得了1.9 g黄

色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.8-6.5 (5H, m), 5.8 (2H, s), 4.1 (2H, q), 3.7 (3H, s), 2.3 (3H, s), 1.3 (6H, s), 1.2 (3H, m).

g) (2E,4E)-5-(2,2-二甲基-6-甲氧基-2H-1-苯并吡喃-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸(化合物2b)

将1.9 g(5.7 mmol)在前一步骤f)中获得的乙酯、30 ml甲醇、0.3 g(1.3当量)氢氧化钠和10 ml水的溶液加热回流2小时。然后将该反应混合物减压浓缩,残余物用水处理。用1N盐酸将该合并的混合物酸化。首先过滤所形成的沉淀(黄色),然后用水洗涤,并减压干燥。获得了1.3 g固体形式的本标题化合物。M.p. = 140℃

IR (cm^{-1}) 1685, 1602, 1487, 1266

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.55 ～ 6.8 (5H, m), 5.8 (2H, 2s), 3.7 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.4 (6H, s)

微量分析:

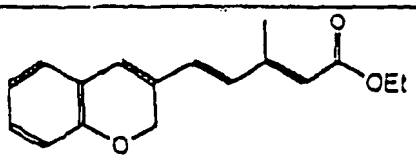
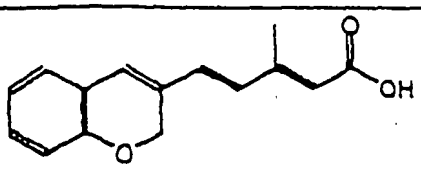
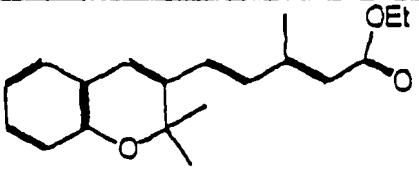
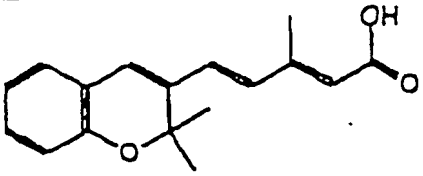
理论值: C = 72%, H = 6.66%, O = 21.33%

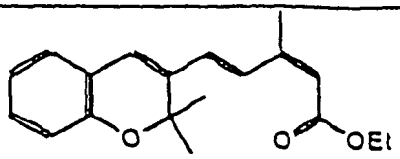
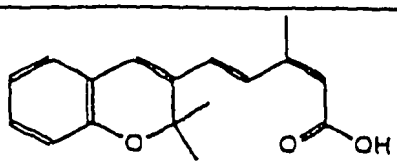
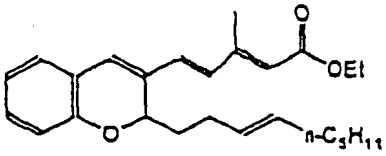
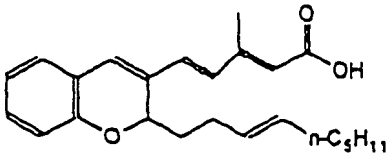
实测值: C = 71.74%, H = 6.81%, O = 20.76%

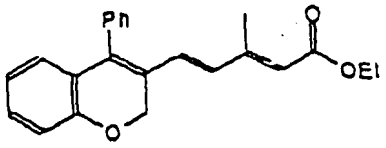
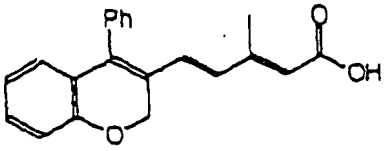
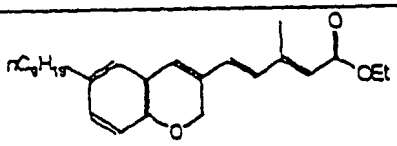
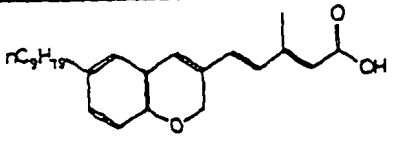
实施例3 - 14

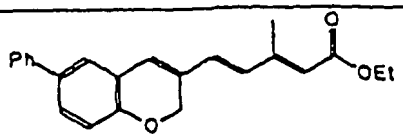
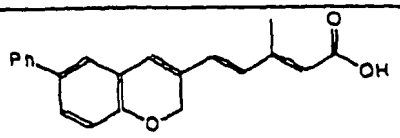
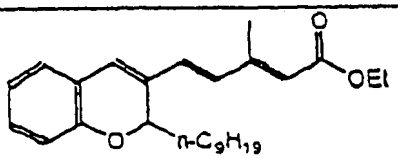
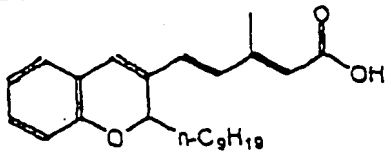
使用在实施例1和2中举例说明的方法,合成了下述实施例3 - 14的化合物(其中Et表示乙基,Ph表示苯基,TFA表示三氟乙酸)。

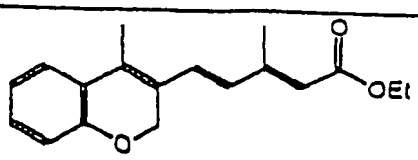
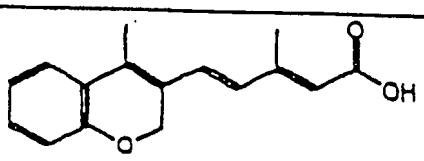
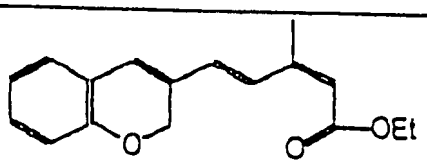
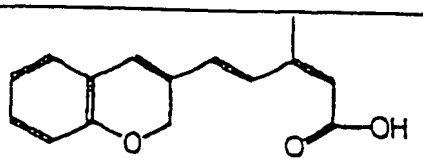
表 1

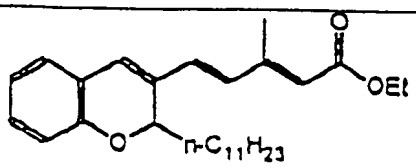
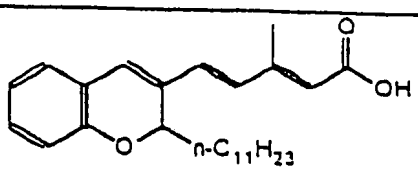
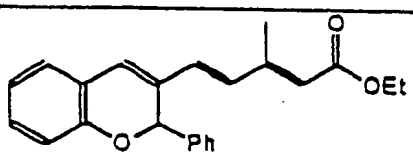
实施例	化学结构式	特征物化数据
3a		M.p. = 110-112°C
3b		M.p. = 226-228°C ^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 2.4 (3H, s), 5.2 (2H, s), 6.0 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 7.1-6.9 (4H, m), 7.3-7.2 (2H, m).
4a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.52 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.74 (6H, s), 2.56 (3H, d, J = 1.1 Hz), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.09 (1H, s), 6.66 ~ 7.36 (7H, m).
4b		M.p. = 164-166°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.38 (6H, s), 2.5 (3H, s), 6.03 (1H, s), 6.68-7.26 (7H, m).

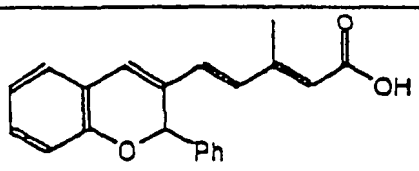
5a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.41 (3H, t, J = 7.14 Hz), 1.68 (6H, s), 2.16 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.3 (2H, q, J = 7.13 Hz), 5.82 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 16.35 Hz), 6.79 ~ 7.24 (5H, m), 8.3 (1H, d, J = 16.2 Hz).
5b		M.p. = 176°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.81 (6H, s), 2.35 (3H, s), 6 (1H, s), 6.77 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.93 (1H, s), 7.02 ~ 7.4 (4H, m), 8.37 (1H, d, J = 16.2 Hz).
6a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, t, J = 7 Hz), 1.2-2.3 (15H, m), 2.3 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 5.0 (1H, d, J = 14 Hz), 5.3-5.4 (2H, m), 5.8 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.4 (1H, s), 6.5 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8-7.1 (4H, m).
6b		M.p. = 120-122°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, t, J = 6.5 Hz), 2.3-0.8 (12H, m), 2.3 (3H, s), 5.1 (1H, d, J = 10 Hz), 5.4-5.3 (2H, m), 5.8 (1H, s), 6.2 (1H, d, J = 16 Hz), 6.5 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 7.1-6.8 (4H, m).

7a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.2 (3H, m), 2 (3H, s), 4.04 ~ 4.14 (2H, m), 5 (2H, s), 5.7 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16.3 Hz), 6.47 ~ 7.39 (10H, m).
7b		M.p. = 258-260°C ^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 1.73 (3H, s), 3.125 (1H, TFA 可交换), 4.89 (2H, s), 5.67 (1H, s), 6.26 ~ 6.49 (3H, m), 6.63 ~ 6.73 (2H, m), 6.97 ~ 7.03 (3H, m), 7.25 ~ 7.31 (3H, m).
8a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.6-1.6 (22H, m), 2.3 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 4.9 (2H, s), 5.8 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.5 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 6.7-7.0 (4H, m).
8b		M.p. = 161-164°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.5-1.6 (19H, m), 2.3 (3H, s), 4.9 (2H, s), 5.9 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.6 (1H, s), 6.7-6.6 (2H, m), 7.1-6.8 (2H, m).

9a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, m), 2.3 (3H, s), 4.1 (2H, m), 5.0 (2H, s), 5.8 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.5-6.7 (2H, m), 6.8-6.9 (1H, m), 7.1-7.5 (7H, m).
9b		^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 2.1 (3H, s), 4.9 (2H, s), 5.8 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8-6.6 (3H, m), 7.5-7.2 (7H, m).
10a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, t, J = 7 Hz), 1.2-1.7 (19H, m), 2.3 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 5.0 (1H, d, J = 10 Hz), 5.8 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.4 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8-7.2 (4H, m).
10b		M.p. = 104-106°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, m), 1.8-1.2 (16H, m), 5.0 (1H, d, J = 8 Hz), 5.8 (1H, s), 6.2 (1H, d, J = 16 Hz), 6.5 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 6.9-6.8 (2H, m), 7.1-7.0 (2H, m).

11a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.2 (3H, t, J = 7 Hz), 2.0 (3H, s), 2.3 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 4.8 (2H, s), 5.8 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8-7.2 (5H, m).
11b		M.p. = 216-218°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 2.15 (3H, s), 2.3 (3H, s), 4.8 (2H, s), 5.8 (1H, s), 6.2 (1H, d, J = 16 Hz), 6.9-6.8 (2H, m), 7.3-7.0 (3H, m).
12a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.2 (3H, t, J = 7 Hz), 2.0 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 5.0 (2H, s), 5.7 (1H, s), 6.5 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 6.7-7.2 (4H, m), 7.7 (1H, d, J = 16 Hz).
12b		M.p. = 224-226°C ^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 2.1 (3H, s), 5.0 (2H, s), 5.8 (1H, s), 7.0-6.8 (4H, m), 7.2-7.18 (2H, m), 7.7 (1H, d, J = 16 Hz).

13a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, t, J = 7 Hz), 1.2-1.8 (23H, m), 2.3 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 5.0 (1H, d, J = 10 Hz), 5.8 (1H, s), 6.1 (1H, d, J = 16 Hz), 6.4 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8-7.1 (4H, m).
13b		M.p. = 115-117°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 0.8 (3H, t, J = 6.5 Hz), 1.8-1.2 (20H, m), 2.3 (3H, s), 5.0 (1H, d, J = 10 Hz), 5.8 (1H, s), 6.2 (1H, d, J = 16 Hz), 6.5 (1H, s), 6.6 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8 (2H, m), 7.0 (1H, d, J = 8 Hz), 7.1 (1H, t, J = 8 Hz).
14a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 1.2 (3H, t, J = 7 Hz), 2.2 (3H, s), 4.1 (2H, q, J = 7 Hz), 5.6 (1H, s), 6.0 (1H, d, J = 6 Hz), 6.1 (1H, s), 6.7 (1H, d, J = 6 Hz), 6.8 (1H, s), 6.8-7 (9H, m).

14b		M.p. = 200-202°C ^{1}H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 2.2 (3H, s), 5.8 (1H, s), 6.36 (1H, s), 6.4 (1H, d, J = 16 Hz), 6.8 (1H, d, J = 8 Hz), 7.4-6.9 (10H, m).

实施例15

(2E,4E)-5-(5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸（I: p = 0; R_1 = $-CH_3$; X = O; A = $-CH_2-CH_2-$; R_2 = Z; n = 1; R′ = $-CH_3$; 以及化合物15a: Y = $-OCH_2CH_3$; 化合物15b: Y = -OH）

a) 5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并氧杂萆-5-醇

在惰性气氛下，将33.5 ml（0.1 mol）3M氯化甲基镁在四氢呋喃中的溶液加热至50℃。以相当快的速度加入溶于150 ml四氢呋喃中的11.3 g（0.069 mol）3,4-二氢-2H-苯并氧杂萆-5-酮。将该溶液回流4小时，然后在室温搅拌过夜。在冷却条件下用水将该反应混合物温和水解。然后将氯化铵溶液（120 g/升）倒入该反应混合物中。用乙酸乙酯萃取反应混合物，用无水硫酸钠干燥有机相，并减压浓缩。获得了14.7 g黄色油状物，通过用异辛烷结晶来纯化该油状物。由此获得了11.9 g本标题化合物，熔点为92℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.5 (1H, d, J = 1.73 Hz), 7.2 to 7 (3H, m), 4.15-3.9 (2H, m), 2.5 (1H, s), 2.1 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.6 (3H, s).

b) 5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂萆

将14.9 g（0.1 mol）5-甲基-2,3,4,5-四氢苯并氧杂䓬-5-醇、300 ml甲苯和一匙尖对甲苯磺酸加到装配有迪安-斯塔克分水器的1升反应器中。将该合并的溶液回流2小时，期间所形成的水被除去。然后用5%碳酸氢钠水溶液中和该反应混合物，用水洗涤该有机溶液。将有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。获得了16 g本标题化合物，通过蒸馏纯化该化合物。B.p. (2.5 mm Hg) = 80 - 90℃。获得了10 g无色液体。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.3-6.9 (4H, m), 5.9 (1H, m), 4.15 (2H, t), 2.4 (2H, m), 2.05 (3H, s).

c) 5-甲基-4-甲酰基-2,3-二氢苯并氧杂䓬

在500 ml四颈烧瓶中，在惰性气氛下，将24 ml二甲基甲酰胺加到150 ml乙腈中。将该溶液冷却至0℃，然后向该溶液中加入28.8 ml三氯氧磷。将该反应混合物在5℃搅拌20分钟。将8.2 g（0.051 mol）5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬在24 ml二甲基甲酰胺和20 ml乙腈中的溶液加到该反应混合物中。将该混合物的温度温和地升至室温，然后加热至60℃。停止加热后，将该反应混合物搅拌16小时。将该反应混合物回流，用冰冷的水处理。用氢氧化钠中和该合并的混合物，然后用乙酸乙酯萃取。将有机相用水溶液洗涤3次，然后用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。通过快速色谱法纯化所得产物，用二氯甲烷洗脱。获得了4 g本标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 10.45 (1H, s), 7.25-7.5 (4H, m), 4.6 (2H, m), 2.7 (5H, s + m).

d) (2E,4E)-5-(5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯（化合物15a）

在250 ml四颈烧瓶中，在惰性气氛下，将2.3 g（0.02 mol）叔丁醇钾在40 ml四氢呋喃中的溶液加热至50℃。向维持在惰性气氛下的该溶液中加入6.1 ml（0.02 mol）(2-甲基-3-羧基丙-2-烯基)膦

酸二乙酯的乙酯在20 ml四氢呋喃中的溶液。将该反应混合物在50℃搅拌20分钟。然后将该合并的混合物冷却至0℃，将4 g（0.02 mol）5-甲基-4-甲酰基-2,3-二氢苯并氧杂萆在20 ml四氢呋喃中的溶液滴加到该反应混合物中。将该反应在室温（20－25℃）搅拌16小时。冷却后，向该反应混合物中加入水，用乙酸乙酯萃取该混合物。将有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。获得了7.2 g橙色油状物，通过快速色谱法纯化该油状物，用80/20环己烷/二异丙醚混合物洗脱。获得了3.4 g本标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.25-7 (5H, m), 6.3 (1H, d, J = 15.78 Hz), 5.8 (1H, s), 4.4 (2H, m), 4.1 (2H, m), 2.35 (5H, m + s), 2.2 (3H, s), 1.2 (3H, t).

e) (2E,4E)-5-(5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸（化合物15b）

将溶于60 ml水中的0.7 g（0.0175 mol）氢氧化钠加到3.4 g（0.011 mol）在前一步骤d)中获得的乙酯在60 ml甲醇内的溶液中。将该反应混合物回流2小时。然后将该反应混合物减压浓缩。残余物用水处理（不溶）。用5N盐酸将该合并的混合物酸化。然后过滤形成的沉淀，用水洗涤，并干燥。从乙醇中重结晶，获得了1.5 g本标题化合物，熔点为199－202℃。

IR (cm^{-1}): 酸的峰在2500-3000, 1674。

^{1}H NMR (DMSO [sic], 300 MHz): 7.3 ～ 6.9 (5H, m), 6.5-6.6 (1J [sic], d, J = 15.81 Hz), 5.8 (1H, s), 4.3 (2H, t), 2.4 (2H, t), 2.25 (3H, s), 2.1 (3H, s).

实施例16

(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸（I: p = 1; R = 7-O-CH_3; X = O; A = -CH_2-CR_3R_4-; R_3 = R_4 = -CH_3; R_2 = H; R_1 = Z; n = 1; R′ = -CH_3; 以及化合物16a: Y = -OCH_2CH_3; 化合物16b: Y = -OH）

a) 3-(4-对甲氧基苯氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇

将391 g（1.19 mol）[3-(4-对甲氧基苯氧基)-2,2-二甲基丙烷]磺酸钾在1.69升水中的溶液在50℃加热15分钟，以使该磺酸盐完全溶解。

将156 ml浓盐酸（1.5当量）滴加到该溶液中，然后回流2.5小时。通过将该反应混合物在冰浴中冷却形成了沉淀，加入乙醚使该沉淀溶解。用水洗涤有机相，然后用无水硫酸钠干燥。过滤后，将该有机相减压浓缩。获得了241.2 g本标题化合物（产率=96%），熔点为68℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.05 (4H, s), 4 (3H, s), 3.97 (2H, s), 3.8 (2H, s), 2.35 (1H, s), 1.25 (6H, s).

IR (cm^{-1}): 3350-3250, 2995, 1520, 1470.

b) 3-(4-对-甲氧基苯氧基)-2,2-二甲基丙基甲磺酸酯

将191.5 ml（1.38 mol）三乙胺加到241 g（1.15 mol）在前一步骤a)中制得的醇在700 ml甲苯内的溶液（保持在-10℃-0℃）中。将100 ml（1.265 mol）甲磺酰氯加到该溶液中，温度保持在10℃以下。

反应2小时后，加入550 ml标准盐酸，用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相，然后用无水硫酸钠干燥。然后将该有机相过滤，并减压浓缩。获得了321 g橙色油状物，该油状物在室温结晶，熔点为78℃（产率96%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.75 (4H, s), 4.1 (2H, s), 3.7 (3H, s), 3.6 (2H, s), 2.85 (3H, s), 1.05 (6H, s).

c) 4-(4-对-甲氧基苯氧基)-3,3-二甲基丁腈

将40 g（1.5当量）氰化钠加到160.8 g（0.557 mol）在前一步骤b)中制得的甲磺酸酯在600 ml二甲亚砜内的溶液中。将该溶液加热至150℃，并在该温度保持3小时，然后用16小时让该反应混合物冷却至室温。将该反应混合物在冰浴中冷却，然后加入水。形成了沉淀，用乙酸乙酯提取。将有机相用400 ml氢氧化钠水溶液（5 g/升）洗涤

2次，并用无水硫酸钠干燥。将有机相减压浓缩，获得了122 g橙色油状物，该油状物结晶（产率100%），熔点为64℃。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.75 (4H, s), 3.7 (3H, s), 3.6 (2H, s), 2.4 (2H, s), 1.15 (6H, s).

d) 4-(4-对-甲氧基苯氧基)-3,3-二甲基丁酸

将47 g（0.215 mol）在前一步骤c)中获得的化合物、41.3 g（4当量）氢氧化钾和280 ml乙二醇的溶液加热到150℃反应3.75小时。冷却后，向该反应混合物中加入水，并用乙醚萃取。在搅拌下，用5N盐酸将水相酸化至pH 1。将沉淀过滤，并用水洗涤，然后用二氯甲烷萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。获得了37 g橙色油状物，该油状物在室温结晶，熔点为66℃（产率73%）。

IR (cm^{-1}): 酸的峰在1695。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.7 (4H, s), 3.6 (3H, s), 3.55 (2H, s), 2.3 (2H, s), 1 (6H, s).

e) 7-甲氧基-3,3-二甲基-3,4-二氢-2H-苯并氧杂革-5-酮

将900 g多磷酸在1.1升甲苯中的溶液加热至90℃。将溶于550 ml甲苯中的200 g（0.839 mol）4-(4-对-甲氧基苯氧基)-3,3-二甲基丁酸加到该溶液中。将该合并的混合物在90℃搅拌4小时。然后将该反应混合物冷却至室温（20-25℃）。从甲苯中分离出粘稠的油状物。冷却后，将该油状物用500 ml冰冷的水处理，并用乙酸乙酯萃取。将有机相依次用500 ml (1N)氢氧化钠水溶液和500 ml水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相。将乙酸乙酯和甲苯减压蒸发。获得了165 g黄色油状物，总产率: 89%。

IR (cm^{-1}) 2960, 1680, 1489, 1462, 1419.

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.1 (1H, m), 6.95 (2H, s), 3.7 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.6 (2H, s), 1.05 (6H, s).

f) 7-甲氧基-3,3,5-三甲基-2,3,4,5-四氢苯并氧杂䓬-5-醇

将190 ml（0.57 mol）3M氯化甲基镁在四氢呋喃中的溶液置于保持在惰性气氛下的2升反应器中。将该溶液加热至50℃，然后向其中迅速加入溶于1.1升四氢呋喃中的82 g（0.372 mol）在前一步骤e)中制得的酮。将获得的溶液加热回流4小时。然后将该反应混合物在冰浴中冷却，向其中加入水。将该合并的混合物倒入饱和氯化铵水溶液中。用乙酸乙酯萃取，通过静止分离出有机相，然后用无水硫酸钠干燥该有机相。将有机相减压浓缩，获得了85 g橙色油状物，该油状物在室温结晶（产率96%）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) [lacuna] 7.05-6.6 (3H, m), 3.7 (5H, s), 2.15 (1H, s), 1.8 (2H, d), 1.55 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1 (3H, s).

g) 7-甲氧基-3,3,5-三甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬

将在2.25升甲苯中的169 g（0.716 mol）于前一步骤f)中制得的化合物和5 g对甲苯磺酸置于装有迪安-斯塔克分水器的4升反应器中。将该合并的混合物回流4小时。除去所形成的水。由此除去了11.5 ml水。将该反应混合物冷却至室温。将该反应混合物倒入5%碳酸氢钠水溶液中。静置分离，然后用水洗涤有机相，并用无水硫酸钠干燥。将有机相减压浓缩。获得了155 g深色油状物。产率：99%。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.9-6.6 (3H, m), 5.6 (1H, s), 3.7 (5H, 2s), 2.05 (3H, s), 1.05 (6H, s).

h) 5-溴甲基-7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬

将155 g（0.71 mol）前一步骤中制得的化合物、130 g（0.73 mol）N-溴代琥珀酰亚胺和4 g α,α'-偶氮二异丁腈加入1.6升四氯化

碳中。将该溶液回流4小时，然后冷却至25℃。滤除所形成的固体，将有机相用微温的水（30－40℃）洗涤数次。通过静置进行分离，然后用无水硫酸钠干燥有机相，并减压浓缩。获得了210 g棕色油状物，该油状物是本标题产物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.1-6.7 (3H, m), 6 (1H, s), 4.3 (2H, s), 3.75 (5H, s), 1.1 (6H, s).

i) 7-甲氧基-5-甲酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并氧杂萆

将210 g（0.71 mol）前一步骤h)中制得的化合物和150 g（1.5当量）六亚甲基四胺置于2升氯仿中。将所得溶液回流2小时。然后将该反应混合物减压浓缩。所得棕色残余物用2.55升75％乙酸水溶液处理。将该合并的混合物加热回流90分钟，然后向其中加入385 ml浓盐酸，并将该合并的混合物再加热回流30分钟。在温热的条件下将水加到该反应混合物中。将该合并的混合物在室温（20－25℃）放置30分钟，然后用乙酸乙酯萃取。静置分离，然后用碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。获得了140 g深棕色油状物，通过快速色谱法纯化该油状物，用二氯甲烷洗脱。纯化后，分离到了98 g本标题化合物。产率：60％。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 9.5 (1H, s), 7.6 (1H, s), 6.9 (1H, d), 6.7 (1H, d, J = 8.85 Hz), 6.48 (1H, s), 3.82 (2H, s), 3.73 (3H, s), 1.18 (6H, s).

j) (2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯（化合物16a）

将在250 ml四氢呋喃中的64.5 ml（0.236 mol）(2-甲基-3-羧基丙-2-烯基)膦酸二乙酯的乙酯（41％反式）滴加到29.6 g（0.263 mol）叔丁醇钾在500 ml四氢呋喃内的溶液中。将该反应混合物搅拌1

小时，然后在冰浴中冷却，向其中滴加溶于250 ml四氢呋喃中的43 g（0.185 mol）在前一步骤i)中制得的化合物。将该反应混合物在25℃再搅拌16小时，然后将其在冰浴中冷却，通过加入水进行水解。然后用乙酸乙酯萃取，将有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。获得了88 g深橙色油状物，通过快速色谱法纯化该油状物，用环己烷/二异丙醚混合物洗脱。分离到了46.8 g黄色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.9 (1H, d, J = 2.95 Hz), 6.7-6.6 (3H, m), 6.35 (1H, d, J = 15.42 Hz), 6 (1H, s), 5.8 (1H, s), 4.1 (2H, m), 3.8 (2H, s), 3.7 (3H, s), 2.3 (3H, s), 1.25 (3H, m), 1.08 (6H, s).

k) (2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸（化合物16b）

将溶于500 ml水中的7.2 g（0.18 mol）氢氧化钠加到46 g（0.134 mol）在前一步骤j)中制得的化合物在500 ml甲醇内的溶液中。将该混合物回流4小时，然后将该反应混合物减压浓缩。把获得的糊状残余物溶于乙醚中，然后用水洗涤。用5N盐酸将水相酸化至pH 1。获得了黄色残余物，将其溶于二氯甲烷中。将有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩。获得了44 g油状物，将该油状物从乙醇中重结晶。分离到了18 g标题化合物。

IR (cm^{-1}): 3000, 2900, 1680, 1599, 1271, 酸的峰在2400—2800。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.1 (1H, d, J = 8.64 Hz), 7 to 6.85 (3H, m), 6.65 (1H, d, J = 15.36 Hz), 6.2 (1H, s), 6 (1H, s), 4.05 (2H, s), 3.95 (3H, s), 2.55 (3H, s), 1.3 (6H, s).

实施例17

(2E,4E)-5-(2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸

（I: p = 0; R_1 = H; X = O; A = $-CH_2-CH_2-$; R_2 = Z; n = 1; R′ = $-CH_3$; 和化合物17a: Y = $-OCH_2CH_3$; 化合物17b: Y = -OH）

a) 2,3-二氢-4-(乙氧羰基)-苯并氧杂萆

将8.2 g（0.043 mol）2,3-二氢-4-羧基苯并氧杂萆在150 ml乙醇和5 ml浓硫酸中的混合物回流6小时。然后将该反应混合物减压浓缩，并将残余物用水处理。用乙酸乙酯萃取该合并的混合物。然后将有机相依次用碳酸氢钠和水洗涤，用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。获得了8.5 g橙色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.6 (1H, s), 7.35-7 (4H, m), 4.2 (4H, m), 3 (2H, m), 1.3 (3H, m).

IR (cm^{-1}): 1705.

b) 2,3-二氢-4-(羟甲基)-苯并氧杂萆

制备1.4 g（0.036 mol）氢化铝锂在80 ml乙醚中的溶液，并保持在惰性气氛下。将该溶液在冰盐浴中冷却至0℃，然后向该溶液中加入溶于80 ml乙醚中的8 g（0.036 mol）在前一步骤a)中制得的化合物。将该反应混合物在0℃保持1小时，然后向其中加入水，同时将该反应混合物的温度保持在0－10℃。然后用乙醚萃取，用氯化钠将含水母液饱和。然后将有机相用无水硫酸钠干燥，并减压浓缩，获得了7 g无色油状物。通过红外光谱证实了存在醇OH峰。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.15 ～ 6.9 (4H, m), 6.3 (1H, s), 4.2 (4H, m), 2.6 (2H, m), 1.8 (1H, s).

c) 2,3-二氢-4-甲酰基-苯并氧杂萆

将6.3 g（0.036 mol）前一步骤b)中制得的化合物、250 ml氯仿和50 g（0.575 mol）二氧化锰的混合物在室温（25℃）搅拌16小时。

经由二氧化硅过滤后，将该反应混合物减压浓缩，获得了5 g黄

色油状物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 9.5 (1H, s), 7.3 to 7 (5H, m), 4.2 (2H, m), 2.8 (2H, m).

d) (2E,4E)-5-(2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯(化合物17a)

将0.72 g(0.03 mol)氢化钠和20 ml四氢呋喃置于维持在惰性气氛下的250 ml四颈烧瓶中。向该溶液中加入7.5 ml(0.03 mol)(2-甲基-3-羧基丙-2-烯基)膦酸二乙酯的乙酯在20 ml四氢呋喃中的溶液。将该合并的混合物在室温(25℃)搅拌1小时,然后将在40 ml四氢呋喃中的5 g(0.0287 mol)在前一步骤c)中制得的化合物加到该反应混合物中。将该合并的混合物在25℃再搅拌16小时。然后用水将该反应混合物水解,并倒入饱和氯化钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取,将有机相用无水硫酸钠干燥。将该有机相减压浓缩。获得了9.3 g油状物,通过快速色谱法纯化该油状物,用环己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱。由此分离到了5.8 g油状物,该油状物在室温结晶。用二异丙醚将该产物重结晶,获得了2.7 g本标题化合物,该化合物的熔点为100℃。

IR (cm^{-1}): 峰在1700。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) [lacuna] 7.4 ~ 7 (4H, m), 6.9 (1H, d, J = 15.82 Hz), 6.65 (1H, s), 6.3 (1H, d, J = 15.8 Hz), 5.95 (1H, s), 4.4 (2H, m), 4.3 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.5 (3H, s), 1.4 (3H, m).

e) (2E,4E)-5-(2,3-二氢苯并氧杂萆-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸(化合物17b)

将0.4 g(0.01 mol)氢氧化钠在40 ml水中的溶液加到2.7 g前

一步骤d)中制得的化合物在40 ml甲醇内的溶液中。将该溶液回流3小时。向该混合物中再加入50 ml甲醇，并继续回流3小时。然后将该反应混合物减压浓缩，残余物用水处理。用1N盐酸将所得溶液酸化至pH 1。过滤形成的沉淀，用水洗涤，然后干燥。获得了2.3 g本标题化合物，用甲醇将该化合物重结晶。分离到了1.1 g纯化产物，熔点为220－222℃。

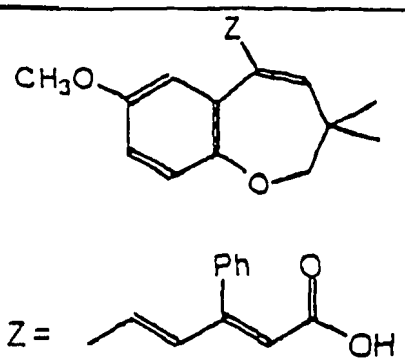
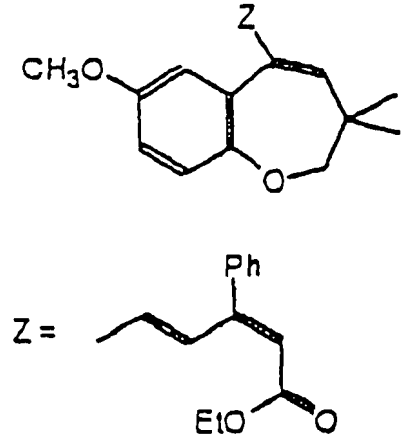
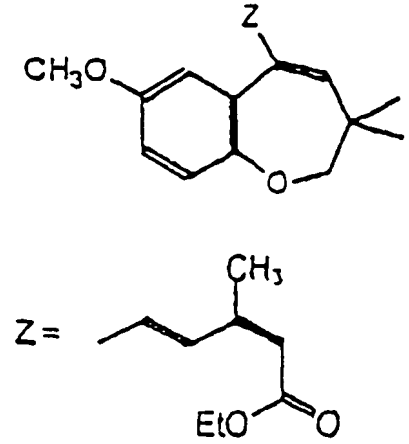
IR (cm^{-1}): 1669, 1588, 1262, 2400-3200.

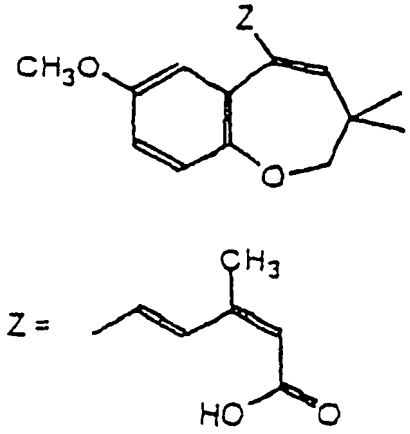
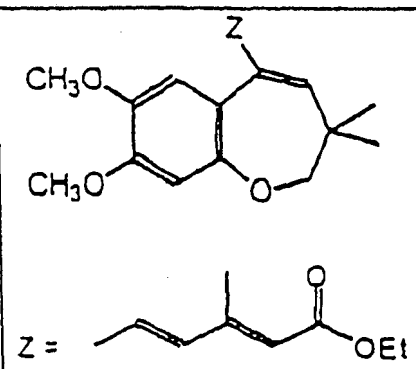
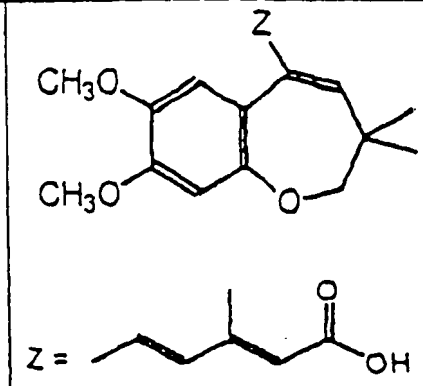
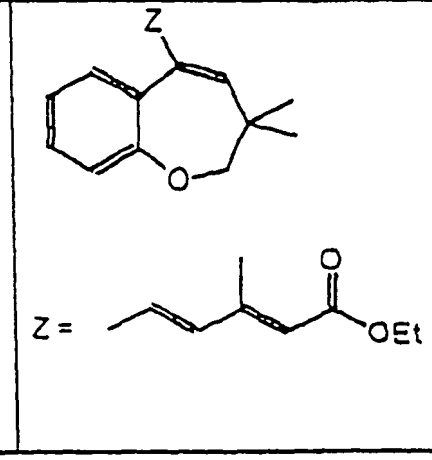
^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.3-6.9 (5H, m), 6.7 (1H, s), 6.5-6.4 (1H, d, J = 15.87 Hz), 5.8 (1H, s), 4.2 (2H, m), 2.8 (2H, m), 2.3 (3H, s).

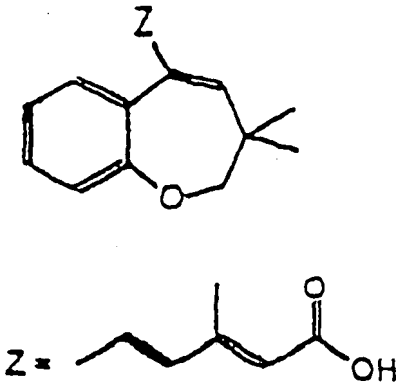
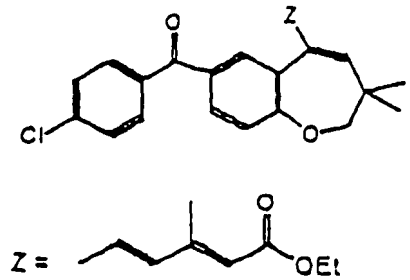
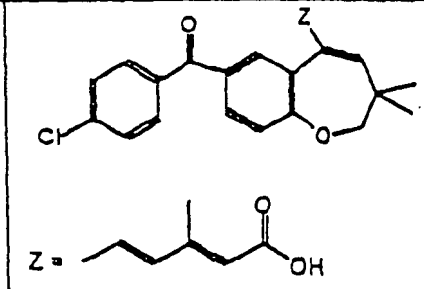
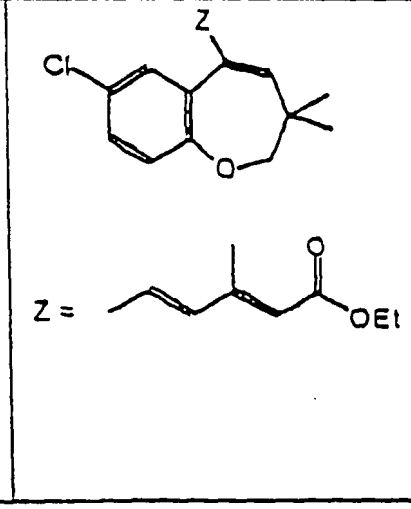
实施例18－30

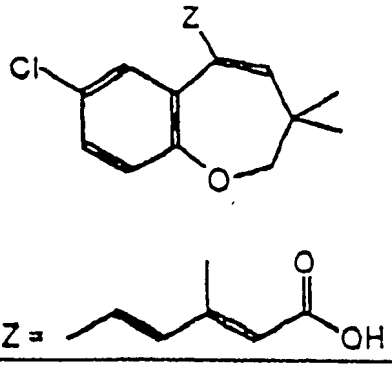
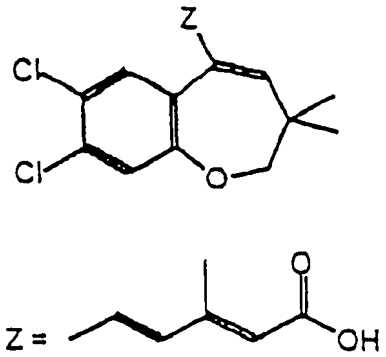
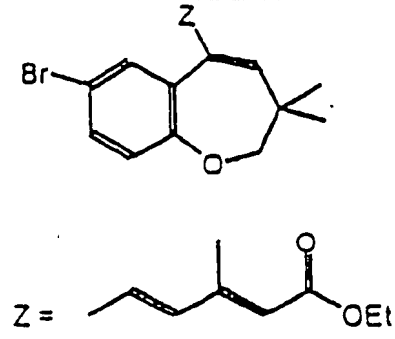
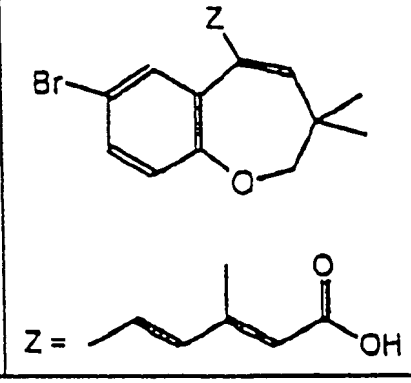
使用一种在前述实施例中举例说明的方法制备出了下表2中的实施例18－30化合物。

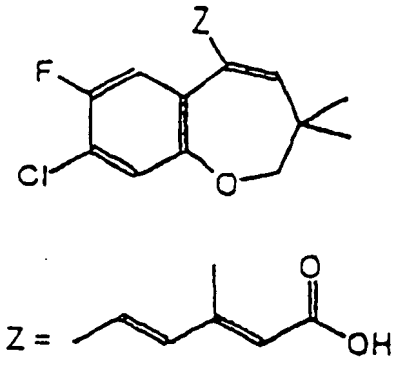
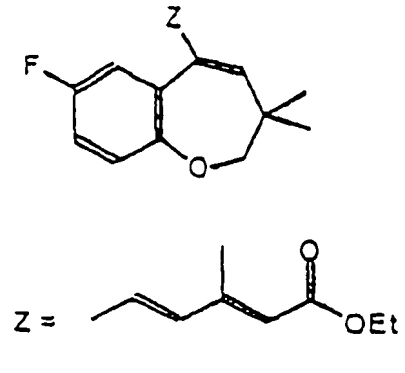
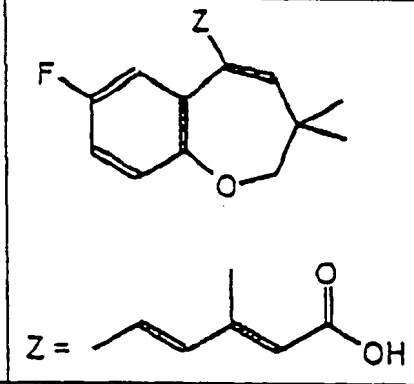
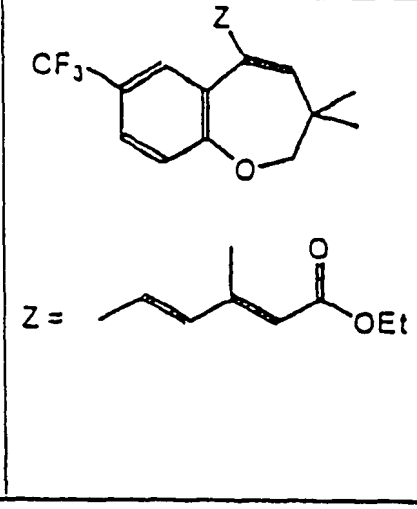
表 2

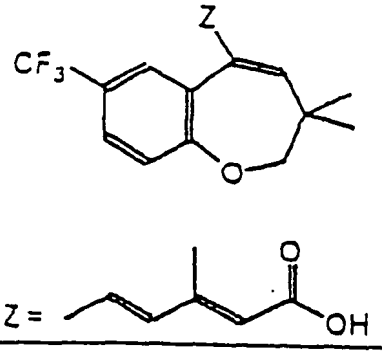
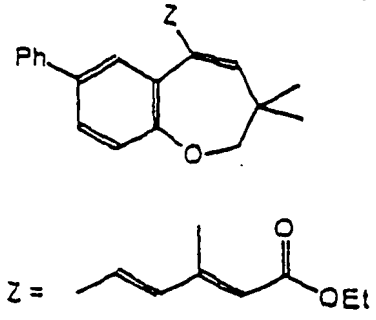
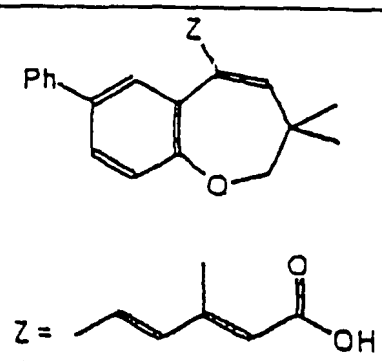
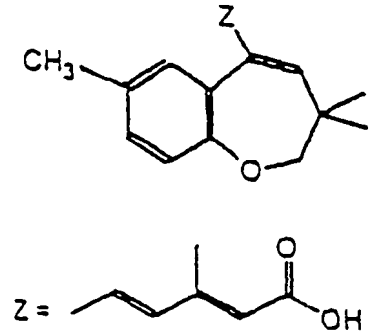
实施例	化学结构式	特征物化数据
18		M.p. 182-184°C 相应乙酯的 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.4-7.1 (5H, m), 6.85-6.8 (1H, d, J = 8.73), 6.7 to 6.45 (3H, m), 6.2 to 6.15 (1H, d, J = 15.35 Hz), 5.95 (1H, s), 5.9 (1H, s), 3.95 (2H, q), 3.75 (2H, s), 3.65 (3H, s), 1.1 (6H, s), 1 (3H, t)
19		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 8 (1H, d, J = 15.69 Hz), 7.3 (5H, s), 6.85-6.8 (1H, d, J = 8.48 Hz), 6.6 (2H, m), 6.4-6.35 (1H, d, J = 15.65 Hz), 6.1 (1H, s), 5.7 (1H, s), 4.15 (2H, q), 3.8 (2H, s), 3.65 (3H, s), 1.25 (3H, t), 1.1 (6H, s)
20a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.92 (1H, d, J = 15.79), 6.7-6.95 (4H, m), 6.08 (1H, s), 5.7 (1H, s), 4.16 (2H, q), 3.84 (2H, s), 3.75 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.28 (3H, t), 1.15 (6H, s)

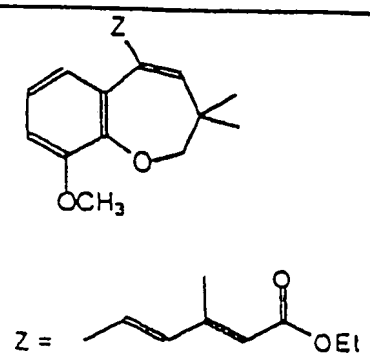
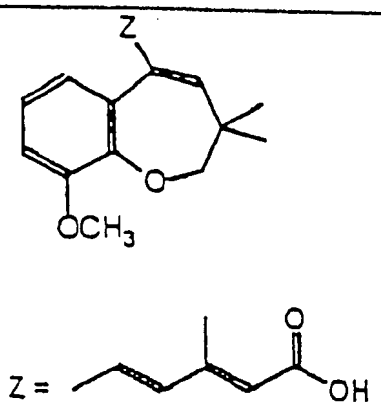
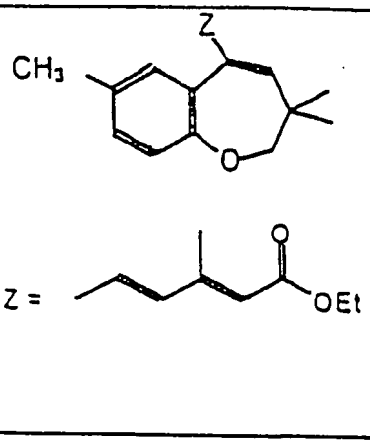
20b		IR (cm^{-1}) = 2975, 1683, 1493, 1244 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.8-7.9 (1H, d, J = 15.66 Hz), 6.9 (1H, d), 6.8-6.6 (3H, m), 6 (1H, s), 5.65 (1H, s), 3.8 (2H, s), 3.7 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.1 (6H, s).
21a		^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.73-6.62 (2H, m), 6.52 (1H, s), 6.40-6.37 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.80 (1H, s), 5.77 (1H, s), 4.15-4.07 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.74 (3H, s), 2.3 (3H, s), 1.25-1.19 (3H, m), 1.08 (6H, s)
21b		M.p. = 181-183°C
22a		^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.18-6.94 (4H, m), 6.84 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.36 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.90 (1H, s), 5.77 (1H, s), 4.15-4.07 (2H, m), 3.83 (2H, s), 2.30 (3H, s), 1.24-1.16 (3H, m), 1.09 (6H, s)

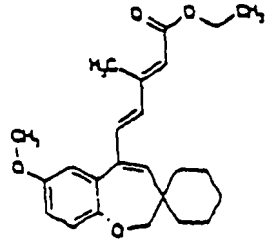
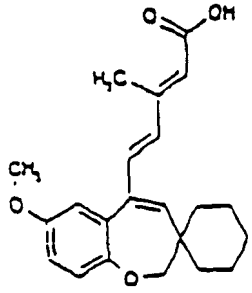
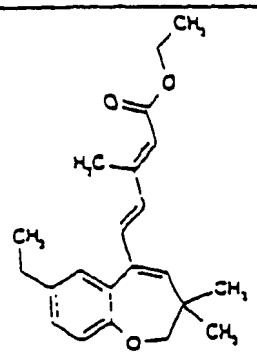
22b		M.p. = 178-180°C
23a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.70-7.54 (4H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.67 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.36 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.09 (1H, s), 5.76 (1H, s), 4.15-4.03 (2H, m), 3.29 (2H, s), 1.96 (3H, s), 1.24-1.20 (3H, m), 1.16 (6H, s)
23b		M.p. = 206-208°C
24a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.18-7.03 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.35 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.93 (1H, s), 5.78 (1H, s), 4.16-4.08 (2H, m), 3.80 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.25-1.18 (3H, m), 1.08 (6H, s)

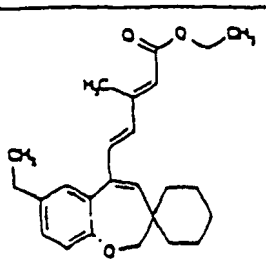
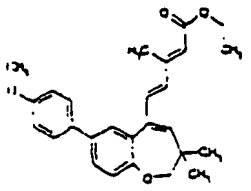
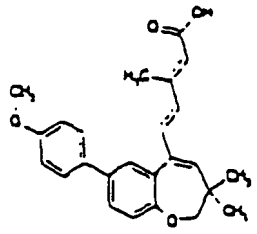
24b		M.p. = 177-179°C
25		M.p. = 180°C 相应乙酯的 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.25 (1H, s), 7 (1H, s), 6.6 (1H, d), 6.3 (1H, d), 5.9 (1H, s), 5.8 (1H, s), 4.15 (2H,m), 3.8 (2H, s), 2.3 (3H, s), 1.2 (3H, t), 1.1 (6H, s).
26a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.29-6.81 (3H, m), 6.7 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.35 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.92 (1H, s), 5.79 (1H, s), 4.10 (2H, m), 3.8 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.21 (3H, m), 1.16 (6H, s)
26b		M.p. = 164-165°C

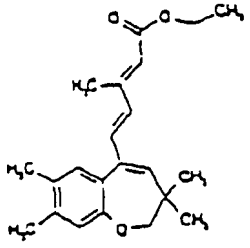
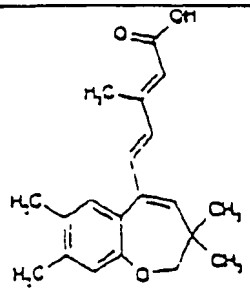
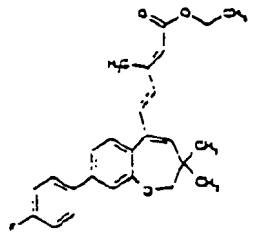
27		M.p. = 200°C 相应乙酯的 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) [sic]: 7 (2H, m), 6.6 (1H, d, J = 15.45 Hz), 6.3 (1H, d, J = 15.42 Hz), 6 (1H, s), 5.8 (1H, s), 4.1 (2H, m), 3.8 (2H, s), 2.3 (3H, s), 1.1 (6H, s)
28a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.19-6.78 (3H, m), 6.64 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.34 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.93 (1H, s), 5.78 (1H, s), 4.15-4.03 (2H, m), 3.80 (2H, s), 2.30 (3H, s), 1.25-1.20 (3H, m), 1.09 (6H, s)
28b		M.p. = 193-195°C
29a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.45-7.34 (2H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.66 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.37 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.98 (1H, s), 5.78 (1H, s), 4.16-4.09 (2H, m), 3.85 (2H, s), 2.30 (3H, s), 1.25-1.16 (3H, m), 1.11 (6H, s)

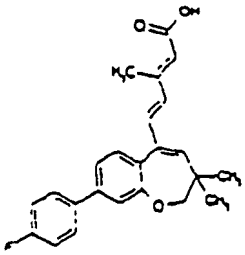
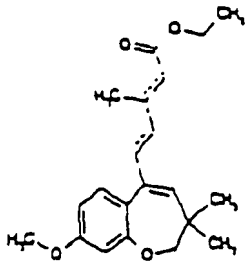
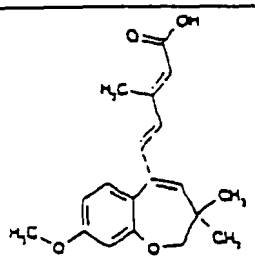
29b		M.p. = 163-165°C
30a		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7-7.6 (8H, m), 6.9 (1H, d, J = 15.47 Hz), 6.5 (1H, d, J = 15.43 Hz), 6 (1H, s), 5.9 (1H, s), 4 (2H, m), 3.8 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.1 (3H, t), 1.01 (6H, s)
30b		M.p. = 206-208°C
31		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 12.2 (1H, s, 可与 CF_3COOD 交换), 7.17-7.06 (2H, m), 6.86-6.97 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.10 (1H, s), 5.94 (1H, s), 3.89 (2H, s), 2.37 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.17 (6H, s)

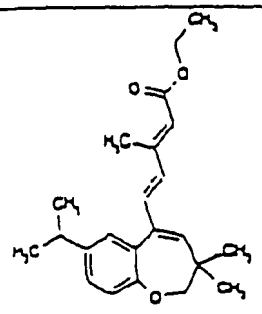
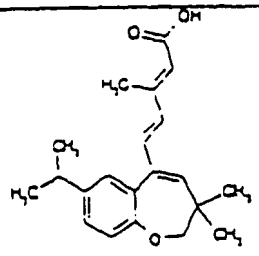
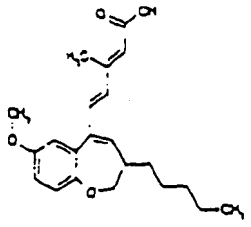
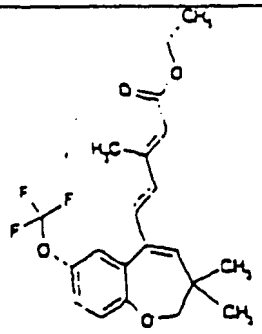
32a		M.p. = 94°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 6.88-6.68 (4H, m), 6.35 (1H, d, J = 15.44 Hz), 5.92 (1H, s), 5.76 (1H, s), 4.10 (2H, m), 3.9 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.3 (3H, s), 1.22 (3H, m), 1.1 (6H, s)
32b		M.p. = 180-184°C ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.15-6.94 (4H, m), 6.59 (1H, d, J = 15.35 Hz), 6.15 (1H, s), 6.0 (1H, s), 4.11 (2H, s), 4.0 (3H, s), 2.51 (3H, s), 1.3 (6H, s)
33		^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.1-6.8 (3H, m), 6.72 (1H, d, J = 16 Hz), 6.35 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.87 (1H, s), 5.77 (1H, s), 4.15-4.08 (2H, m), 3.80 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.25-1.18 (3H, m), 1.08 (6H, s)

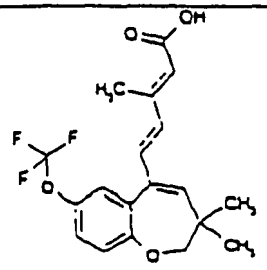
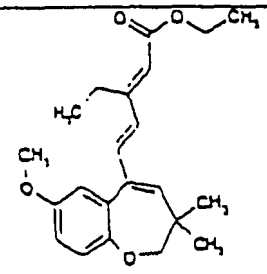
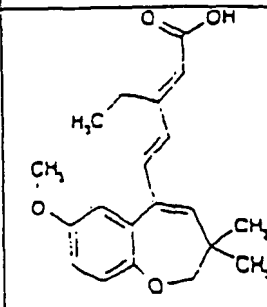
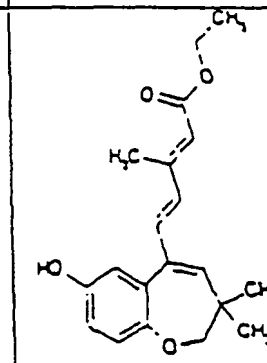
实施例	化学结构式	命名	特征物化数据
34A		(2E,4E)-5-(螺[(7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b]氧杂革)-3,1'-环己烷]-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 1.19 (3H, t), 1.35-1.60 (10H, m), 2.3 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.1 (2H, q), 5.75 (1H, s), 6.06 (1H, s), 6.36 (1H, D, J = 15 Hz), 6.74 (1H, d, J = 15 Hz), 6.64-6.89 (3H, Ar, m).
34B		(2E,4E)-5-(螺[(7-甲氧基-2,3-二氢苯并[b]氧杂革)-3,1'-环己烷]-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 173-174°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 1.50-1.70 (10H, m), 2.50 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, s), 5.97 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 15 Hz), 6.85 (1H Ar, dd, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6.90 (1H Ar, d, J = 3 Hz), 6.98 (1H, d, J = 15Hz), 7.07 (1H Ar, d, J = 8 Hz).
35A		(2E,4E)-5-(7-乙基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂革-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 3H 7-6.85 ppm (m); 1H 6.7-6.75 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.35-6.40 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 5.9 ppm (s); 1H 5.75 ppm (s); 2H 4.1 ppm (q); 2H 3.8 ppm (s); 2H 2.5 ppm (q); 3H 2.3 ppm (s); 3H 1.25 ppm (t); 3H 1.2 ppm (t); 6H 1.1 ppm (s).

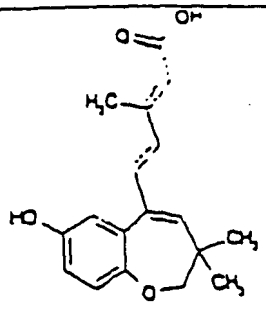
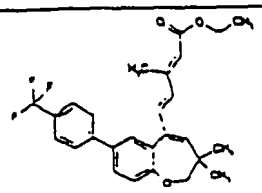
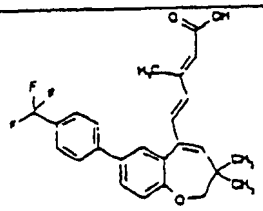
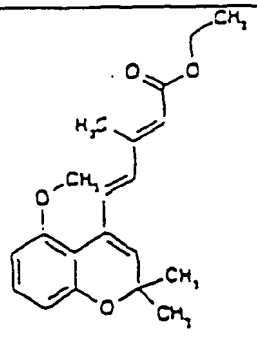
35B		(2E,4E)-5-(7-乙基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 142-144°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 7.45 ppm (s); 4H 7.25-7.05 ppm (m); 1H 6.6-6.7 ppm (d) J = 15.38 Hz; 1H 6.15 ppm (s); 1H 6.05 ppm (s); 2H 4.05 ppm (s); 2H 2.8 ppm (q); 3H 2.6 ppm (s); 3H 1.4 ppm (t); 6H 1.3 ppm (s).
36A		(2E,4E)-5-(7-(4-甲氧基苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 4H 7.39-7.27 ppm (m); 1H 6.99 ppm (d) J = 8.2 Hz; 2H 6.89-6.86 ppm (m); 1H 6.77 ppm (d) J = 15.5 Hz; 1H 6.40 ppm (d) J = 15.5 Hz; 1H 5.93 ppm (s); 1H 5.78 ppm (s); 2H 4.10 ppm (q) J = 6.5 Hz; 2H 3.85 ppm (s); 3H 3.76 ppm (s); 3H 2.19 ppm (s); 3H 1.21 ppm (t) J = 6.5 Hz; 6H 1.1 ppm (s).
36B		(2E,4E)-5-[7-(4-甲氧基苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂䓬-5-基]-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 217-219°C NMR 300 MHz (DMSO [sic]): 1H 12.2 ppm (s); 4H 7.64-7.52 ppm (m): 4H 7.19-7.01 ppm (m); 1H 6.66 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.20 ppm (s); 1H 5.99 ppm (s); 2H 4.00 ppm (s); 3H 3.89 ppm (s); 3H 2.41 ppm (s); 6H 1.25 ppm (s).

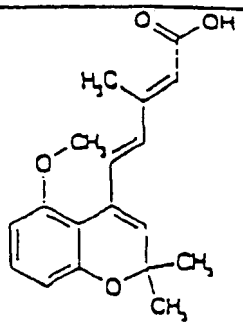
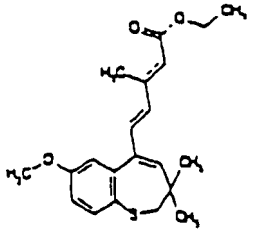
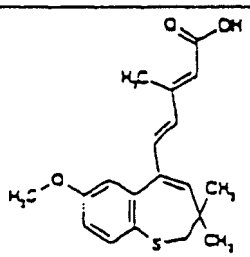
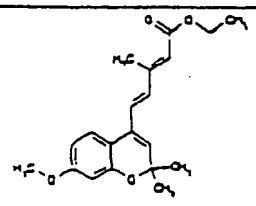
37A		(2E,4E)-3-甲基-5-(3,3,7,8-四甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 6.91 ppm (s); 2H 6.76-6.69 ppm (m); 1H 6.35 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 5.82 ppm (s); 1H 5.77 ppm (s); 2H 4.12 ppm (q) J = 7Hz; 2H 3.79 ppm (s); 3H 2.31 ppm (d) J = 0.8 Hz; 3H 2.15 ppm (s); 3H 2.12 ppm (s); 3H 1.22 ppm (s); 6H 1.07 ppm (s).
37B		3-甲基-5-(3,3,7,8-四甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)戊-2,4-二烯酸	M.p. 171-173°C NMR 300 MHz (DMSO [sic]): 1H 6.99 ppm (s); 2H 6.81-6.76 ppm (m); 1H 6.45 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 5.93 ppm (s); 1H 5.83 ppm (s); 2H 3.76 ppm (s); 3H 2.27 ppm (d) J = 0.4 Hz; 6H 2.13 ppm (s); 6H 1.06 ppm (s).
38A		(2E,4E)-5-[8-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基]-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	M.p. = 113-115°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 2H 7.66-7.61 ppm (m); 1H 7.4 ppm (d) J = 8.7 Hz; 2H 7.34-7.30 ppm (m); 2H 7.23 ppm (t) J = 8.7 Hz; 1H 6.91 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.54 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.07 ppm (s); 1H 5.94 ppm (s); 2H 4.27 ppm (q) J = 7.1 Hz; 2H 4.02 ppm (s); 3H 2.4 ppm (d) J = 0.8 Hz; 3H 1.38 ppm (t) J = 7.1 Hz; 6H 1.27 ppm (s).

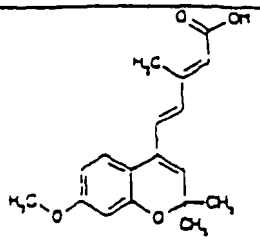
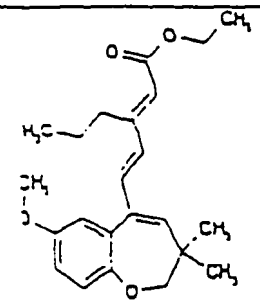
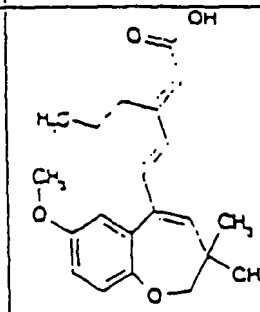
38B		(2E,4E)-5-[8-(4-氟苯基)-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基]-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 207-209°C NMR 300 MHz (DMSO [sic]): 1H 12.24 ppm (s); 2H 7.88-7.83 ppm (m); 5H 7.53-7.36 ppm (m); 1H 6.99 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.66 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.20 ppm (s); 1H 6.00 ppm (s); 2H 4.03 ppm (s); 3H 2.43 ppm (d) J = 0.5 Hz; 6H 1.26 ppm (s).
39A		(2E,4E)-5-(8-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.05 ppm (6H, s) - 1.18-1.24 ppm (3H, s) - 2.27 ppm (3H, s) - 3.7 ppm (3H, s) - 3.8 ppm (2H, s) - 4.05-4.14 ppm (2H, m) - 5.87 ppm (1H, s) - 6.3 ppm (1H, s) - 6.37 ppm (1H, s); 6.5-6.55 ppm (2H, Ar, m) - 6.7-6.37 ppm (1H, d, J = 15.5 Hz) - 7.08-7.12 ppm (1H, d, J = 11 Hz).
39B		(2E,4E)-5-(8-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 178-180°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.2 ppm (6H, s) - 2.6 ppm (3H, s) - 3.83 ppm (3H, s) - 3.96 ppm (2H, s) - 5.92 ppm (2H, s) - 6.49-6.54 ppm (1H, d, J = 15.4 Hz) - 6.65-6.68 ppm (2H, Ar, t) - 6.87-6.92 ppm (1H, d, J = 15.4) - 7.2-7.24 ppm (1H, d, J = 8.2 Hz).

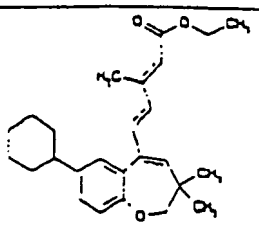
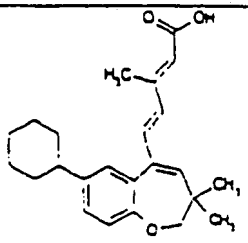
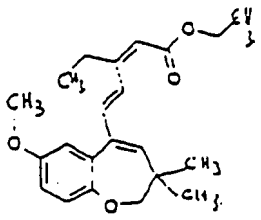
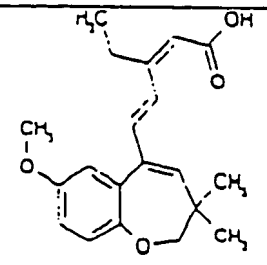
40A		(2E,4E)-5-(7-异丙基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 4H 7.05-6.7 ppm (m); 1H 6.8 ppm (d); 1H 5.9 ppm (s); 1H 5.75 ppm (s); 2H 4.1 ppm (q); 2H 3.8 ppm (s); 1H 2.8 ppm (m); 3H 2.3 ppm (s); 15H 1.3-105 [sic] ppm (m).
40B		(2E,4E)-5-(7-异丙基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 145°C NMR 300 MHz (CDCl3 [sic]): 4H 7.25-7 ppm (m); 1H 6.7 ppm (d); 1H 6.2 ppm (s); 1H 6.05 ppm (s); 2H 4.1 ppm (s); 1H 3 ppm (m); 3H 2.6 ppm (s); 6H 1.4 ppm (d); 6H 1.3 ppm (s).
41		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3-戊基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 154-156°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 0.80 (3H, t), 1.17-1.35 (8H, m), 2.29 (3H, s), 2.36-2.40 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.00 (1H CH2 [sic], m), 4.24 (1H CH2 [sic], m), 5.69 (1H, s), 6.12 (1H, Ar, d, J = 6 Hz), 6.33 (1H, d, J = 16 Hz), 6.75 (3H, m), 6.99 (1H Ar, d, J = 10 Hz).
42A		(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-三氟甲氧基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.17 ppm (6H, s) - 1.23-1.27 ppm (3H, m) - 2.36 ppm (3H, s) - 3.9 ppm (2H, s) - 4.13-4.22 ppm (2H, m) 6 ppm (1H, s) - 6.14 ppm (1H, s) - 6.39-6.44 ppm (1H, d, J = 15.4 Hz) - 6.67-6.72 ppm (1H, d, J = 15.4 Hz) - 6.98-7.10 ppm (3H, m).

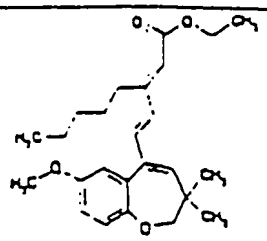
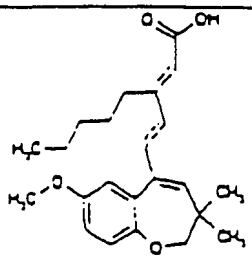
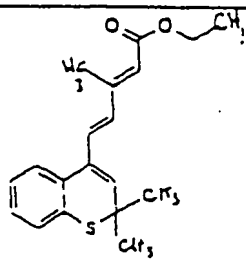
42B		(2E,4E)-5-(3,3-二甲基-7-三氟甲氧基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 148-150°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.22 ppm (6H, s) - 2.43 ppm (3H, s) - 3.95 ppm (2H, s) - 5.9 ppm (1H, s) - 6.1 ppm (1H, s) - 6.49-6.54 ppm (1H, d, J = 15.4 Hz)- 6.78-6.84 ppm (1H, d, J = 15.4 Hz) - 7.05-7.15 ppm (3H, m).
43A		(2E,4E)-3-乙基-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 7.79 ppm (d) J = 15.8 Hz; 4H 6.91-6.64 ppm (m); 1H 6.03 ppm (s); 1H 5.64 ppm (s); 2H 4.12 ppm (q) J = 7 Hz; 2h [sic] 3.80 ppm (s); 3H 3.69 ppm (s); 2H 2.39 ppm (s); 12H 1.25-1.07 ppm (m).
43B		(2E,4E)-3-乙基-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)戊-2,4-二烯酸	M.p. = 166-168°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 11.4 ppm (s); 1H 7.03 ppm (d) J = 8.5 Hz; 1H 6.93 ppm (d) J = 15.5 Hz; 2H 6.86-6.80 ppm (m); 1H 6.40 ppm (d) J = 15.5 Hz; 1H 6.09 ppm (s); 1H 5.90 ppm (s); 2H 3.95 ppm (s); 3H 3.84 ppm (s); 2H 2.99 ppm (q) J = 7.5 Hz; 9H 1.33-1.24 ppm (m).
44A		(2E,4E)-5-(7-羟基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 4H 6.9-6.58 ppm (m); 1H 6.37 ppm (d) J = 15.42 Hz; 1H 5.9 ppm (s); 1H 5.75 ppm (s); 2H 4.15 ppm (m); 2H 3.8 ppm (s); 3H 2.3 ppm (s); 3H 1.25 ppm (m); 6H 1.18 ppm (s).

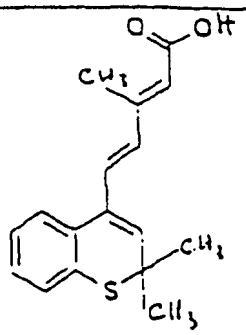
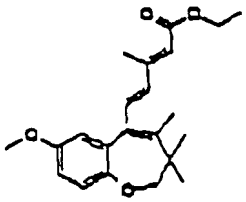
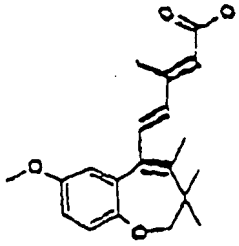
44B		(2E,4E)-5-(7-羟基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-3-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 206°C NMR 300 MHz (DMSO[sic]): 1H 9.1 ppm; 5H 6.9-6.5 ppm (m); 1H 6.0 ppm (s); 1H 5.85 ppm (s); 2H 3.8 ppm (s); 3H 2.5 ppm (s); 6H 1.08 ppm (s).
45A		(2E,4E)-5-[3,3-二甲基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基]-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 2H 7.62-7.52 ppm (m); 4H 7.43-7.33 ppm (m); 1H 7.05 (d) J = 8.2 Hz; 1H 6.75 (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.40 (d) J = 15.4 Hz; 1H 5.97 ppm (s); 1H 5.79 ppm (s); 2H 4.12 ppm (q) J = 7.1 Hz; 2H 3.88 ppm (s); 3H 2.30 ppm (s); 3H 1.22 ppm (t) J = 7.1 Hz; 6H 1.12 ppm (s).
45B		(2E,4E)-5-[3,3-二甲基-7-(4-(三氟甲基)苯基)-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基]-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 194-196°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 11.8 ppm (s); 4H 7.90-7.80 ppm (m); 2H 7.67-7.61 ppm (m); 1H 7.33 ppm (d) J = 8.2 Hz; 1H 7.09 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.73 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.27 ppm (s); 1H 6.10 ppm (s); 2H 4.16 ppm (s); 3H 2.60 ppm (s); 6H 1.41 ppm (s).
46A		(2E,4E)-5-(5-甲氧基-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.18-1.25 ppm (3H, t) - 1.34 ppm (6H, s) - 2.29 ppm (3H, s) - 4.08-4.15 ppm (2H, m) - 5.66 ppm (1H, s) - 5.75 ppm (1H, s) - 6.33-6.48 ppm (3H, m) - 7-7.1 ppm (2H, m).

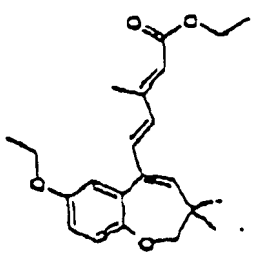
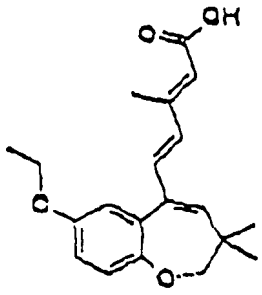
46B		(2E,4E)-5-(5-甲氧基-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 160-162°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.36 ppm (6H, s) - 2.28 ppm (3H, s) - 3.77 ppm (3H, s) - 5.85 ppm (1H, s) - 5.92 ppm (1H, s) - 6.49-6.63 ppm (3H, m) - 708[sic]-7.17 ppm (2H, m) - 12.1 ppm (1H, s).
47A		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]硫杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 1.06 (6H, s), 1.15 (3H, t), 1.96 (3H, s), 2.25 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.05 (2H, q), 5.64 (1H, s), 6.07 (1H, s), 6.17 (1H, d, J = 16 Hz), 6.63 (1H, d, J = 16 Hz), 6.65 (1H Ar, dd, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6.85 (1H, Ar, d, J = 3 Hz), 7.42 (1H Ar, d, J = 8 Hz).
47B		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]硫杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 159-161°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 1.29 (6H, s), 2.50 (3H, s), 2.97 (2H, s), 3.95 (3H, s), 5.90 (1H, s), 6.33 (([sic]1H, s) 6.43 (1H, d, J = 16 Hz), 6.89 (1H Ar, dd, J = 3Hz, J = 8 Hz), 6.91 (1H, d, J = 16 Hz), 7.01 (1H Ar, d, J = 3 Hz), 7.61 (1H Ar, d, J = 8Hz).
48A		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 1.18-1.25 ppm (3H, m) - 1.37 ppm (6H, s) - 2.3 ppm (3H, s) - 3.7 ppm (3H, s) - 4.08-4.15 ppm (2H, m) - 5.6 ppm (1H, s) - 5.78 ppm (1H, s) - 6.37-6.74 ppm (4H, m) - 7.1-7.13 ppm (1H, d, J = 8.4 Hz).

48B		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 162-163°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.37 ppm (6H, s) - 2.33 ppm (3H, s) - 3.72 ppm (3H, s) - 5.65 ppm (1H, s) - 5.83 ppm (1H, s) - 6.38-7.10 ppm (5H, m).
49A		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-丙基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 6.96 ppm (d) J = 8.6 Hz; 3H 6.82-6.73 ppm (m); 1H 6.37 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 5.99 ppm (s); 1H 5.83 ppm (s); 2H 4.20 ppm (q) J = 7.1 Hz; 2H 3.88 ppm (s); 3H 3.78 ppm (s); 2H 2.86 ppm (t) J = 7.5 Hz; 2H 1.68-1.61 ppm (m); 3H 1.3 ppm (t) J = 7.1 Hz; 6H 1.18 ppm (s); 3H 1.06 ppm (t) J = 7.5 Hz.
49B		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-丙基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 174-176°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 11.2 ppm (s); 1H 6.86 ppm (d) J = 8.35 Hz; 1H 6.74 ppm (d) J = 15.5 Hz; 2H 6.67 ppm (m); 1H 6.29 ppm (d) J = 15.5 Hz; 1H 5.91 ppm (s); 1H 5.75 ppm (s); 2H 3.77 ppm (s); 3H 3.67 ppm (s); 2H 2.78 ppm (t) J = 7.5 Hz; 2H 1.50 ppm (q) J = 7.5 Hz; 6H 1.06 ppm (s); 3H 0.92 ppm (t) J = 7.4 Hz.

50A		(2E,4E)-5-(7-环己基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 3H 7.10-6.84 ppm (m); 1H 6.47 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.36 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 5.87 ppm (s); 1H 5.78 ppm (s); 2H 4.15-4.07 ppm (m); 2H 3.81 ppm (s); 4H 2.37-2.32 ppm (m); 5H 1.78-1.68 ppm (m); 8H 1.35-1.18 ppm (m); 6H 1.08 ppm (s).
50B		(2E,4E)-5-(7-环己基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂䓬-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. 195-196°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 2H 7.18-7.14 ppm (m); 1H 7.07 ppm (d) J = 8.0 Hz; 1H 6.99 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.60 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.10 ppm (s); 1H 6.01 ppm (s); 2H 4.01 ppm (s); 4H 2.56-2.53 ppm (m); 5H 1.98-1.84 ppm (m); 11H 1.50-1.28 ppm (m).
51A		(2Z,4E)-3-乙基-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂䓬-5-基)戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 7.79 ppm (d) J = 15.8 Hz; 4H 6.91-6.64 ppm (m); 1H 6.03 ppm (s); 1H 5.64 ppm (s); 2H 4.12 ppm (q) J = 7 Hz; 2h [sic] 3.80 ppm (s); 3H 3.69 ppm (s); 2H 2.39 ppm (s); 12H 1.25-1.07 ppm (m)
51B		(2Z,4E)-3-乙基-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂䓬-5-基)戊-2,4-二烯酸	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 7.76 ppm (d) J = 15.8 Hz; 4H 6.89-6.64 ppm (m); 1H 6.01 ppm (s); 1H 5.68 ppm (s); 2H 3.80 ppm (s); 3H 3.69 ppm (s); 2H 2.43 ppm (t) J = 7.4 Hz; 9H 1.15 ppm (m).

52A		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-戊基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 6.88 ppm (d) J = 8.6 Hz; 3H 6.73-6.65 ppm (m); 1H 6.28 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 5.90 ppm (s); 1H 5.73 ppm (s); 2H 4.11 ppm (q) J = 7.2 Hz; 2H 3.79 ppm (s); 3H 3.68 ppm (s); 2H 2.78 ppm (t) J = 7.5 Hz; 2H 1.49-1.36 ppm (m); 7H 1.32-1.18 ppm (m); 6H 1.08 ppm (s); 3H 0.83 ppm (t) J = 7 Hz.
52B		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-戊基戊-2,4-二烯酸	M.p. 147-149°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1H 10.8 ppm (s); 1H 6.98 ppm (d) J = 8.6 Hz; 1H 6.85 ppm (d) J = 15.4 Hz; 2H 6.79-6.74 ppm (m); 1H 6.40 ppm (d) J = 15.4 Hz; 1H 6.02 ppm (s); 1H 5.84 ppm (s); 2H 3.89 ppm (s); 3H 3.78 ppm (s); 2H 2.89 ppm (t) J = 7.4 Hz; 2H 1.59-1.55 ppm (m); 4H 1.44-1.30 ppm (m); 6H 1.18 ppm (s); 3H 0.93 ppm (t) J = 7 Hz.
53A		(2E,4E)-5-(2,2-二甲基苯并硫吡喃-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.17-1.35 (9H, m), 2.30 (3H, s), 4.10 (2H, q), 5.78 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 16 Hz), 6.73 (1H, d, J = 16 Hz), 7.04-7.30 (4H Ar, m).

53B		(2E,4E)-5-(2,2-二甲基苯并硫吡喃-4-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 160-165°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$): 1.36 (6H, s), 2.32 (3H, s), 5.82 (1H, s), 6.00 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 16 Hz), 6.80 (1H, d, J = 16 Hz), 7.07-7.13 (2H, Ar, m), 7.26-7.31 (2H Ar, m).
54A		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3,4-三甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 1.02 (6H, s), 1.23 (3H, t, J = 7 Hz), 1.88 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 7Hz), 5.66 (1H, s), 6.06 (1H, d, J = 16 Hz), 6.67 (1H Ar, d,d, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6.77 (1H Ar, d, J = 3 Hz), 6.83 (1H, d, J = 16 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8 Hz).
54B		(2E,4E)-5-(7-甲氧基-3,3,4-三甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	M.p. = 129-130°C NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 1,12 (6H, s), 1.99 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.98 (2H, s), 5.79 (1H,s), 6.13 (1H, d, J = 16 Hz), 6.72 (1H Ar, d,d, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6.80 (1H Ar, d, J = 3Hz), 6.93 (1H, d, J = 16 Hz), 6.95 (1H Ar, d, J = 8 Hz)

55A		(2E,4E)-5-(7-乙氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸乙酯	NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 6.92 (1H, d,d, J = 8.5 Hz) 6.79-6.70 (3H, m), 6.42 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.96 (1H, s), 5.83 (1H, s), 4.18 (2H, q, J = 6 Hz) 3.96 (2H, q, J = 6 Hz), 3.85 (2H, s), 2.36 (3H, s), 1.38 (3H, t, J = 6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 6 Hz), 1.13 (6H, s).
55B		(2E,4E)-5-(7-乙氧基-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b]氧杂萆-5-基)-3-甲基戊-2,4-二烯酸	NMR 300 MHz ($CDCl_3$) ppm: 6.87 (1H, d,d, J = 2.5 Hz, J = 8.5 Hz), 6.79-6.44 (3H, m), 6.40 (1H, d, J = 15.4 Hz), 5.92 (1H, s), 5.81 (1H, s), 3.91 (2H, q), J = 7 Hz), 3.30 (2H, s), 2.3 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz), 1.08 (6H, s).

此外，下述制备举例说明了在上述实施例1－31化合物的制备中使用的中间体化合物的合成。

制备1

3,3-二甲基-7-苯基-3,4-二氢-2H-苯并氧杂萆-5-酮

将8.5 g 7-溴-3,3-二甲基-3,4-二氢-2H-苯并氧杂萆-5-酮（0.0316 mol）、95 ml甲苯、34.7 ml 2M碳酸钠溶液、46 ml乙醇、4.19 g苯基硼酸（0.0344 mol, 1.09当量）和0.677 g四(三苯基膦)合钯置于250 ml反应器中。将该反应混合物回流8小时，然后冷却至室温。将该反应混合物倒入70 ml水、56.8 ml 30%氢氧化铵水

溶液和78 ml 2M碳酸钠水溶液的混合物中。经由二氧化硅滤除催化剂。然后用100 ml乙酸乙酯萃取3次，将有机相用100 ml水洗涤3次，并用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。分离到了14 g油状物，通过柱色谱纯化该油状物，用4/1己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。获得了8.5 g液体形式的本标题化合物。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.88-7.25 (8H, m), 3.98 (2H, s), 2.74 (2H, s), 1.15 (6H, s).

制备2

(4-对-氯苯基)(3,3,5-三甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬-7-基)酮

将0.627 g镁屑（0.0258 mol）、20 ml无水四氢呋喃和碘晶体置于250 ml反应器中。将在30 ml无水四氢呋喃中的8.3 g 7-溴-3,3,5-三甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬缓慢地加到该溶液中。将该合并的混合物回流1.5小时，然后将该反应混合物冷却至室温（溶液A）。

将5 g-对氯苯甲酰氯和20 ml无水四氢呋喃置于另一250 ml反应器中。将该溶液冷却至0℃，然后将上述制得的溶液A缓慢地加到其中，以将该反应混合物的温度维持在5℃以下。将该合并的混合物升至室温，然后将该反应混合物搅拌20小时。冷却至5℃以后，通过缓慢地加入3.2 ml 1N盐酸溶液来进行水解，然后用水将该混合物稀释，并用100 ml乙醚萃取3次。将有机相用1N氢氧化钠水溶液洗涤，然后用100 ml水洗涤2次，用无水硫酸钠干燥，然后减压浓缩。获得了10.5 g油状物，通过柱色谱纯化该油状物，用10/1己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。纯化后，分离到了3.6 g液体形式的本标题化合物。产率38.7%。

^{1}H NMR (DMSO [sic], 300 MHz) δ (ppm): 8.04-6.96 (7H, m), 5.73 (1H, s), 3.83 (2H, s), 2.06 (3H, s), 1.05 (6H, s).

制备3

4-甲基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃

在0℃，将6.3 g（40.63 mmol）$POCl_3$加到保持在惰性气氛下、并包含3.0 g（40.63 mmol）二甲基甲酰胺的50 ml三颈烧瓶内。将该反应混合物在5℃保持15分钟，然后在该温度下加入4.8 g（32.5 mmol）4-甲基-2H-1-苯并吡喃在25 ml二氯甲烷中的溶液。

将该反应混合物升至室温，并搅拌2小时。然后将该反应混合物迅速地倒入水和冰的混合物中，然后用乙酸乙酯萃取。将该有机相依次用5%碳酸氢钠水溶液和水洗涤。用无水硫酸钠干燥后，将有机相减压浓缩。获得了油状物，该油状物缓慢地结晶。将其从25 ml异丙醚中重结晶。获得了固体形式的2.0 g本标题化合物，熔点为68－70℃（产率＝35%）。

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 2.4 (3H, s), 4.8 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 7.2-7.4 (2H, m), 10.1 (1H, s).

M.p. = 68-70°C

制备4

4-苯基-3-甲酰基-2H-1-苯并吡喃

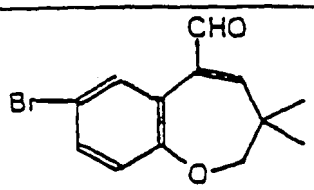
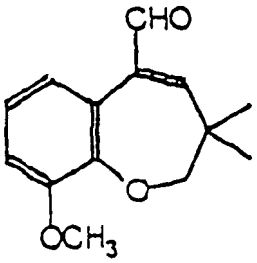
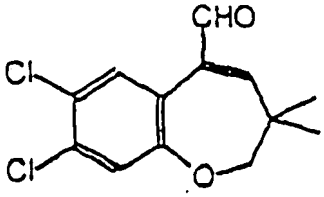
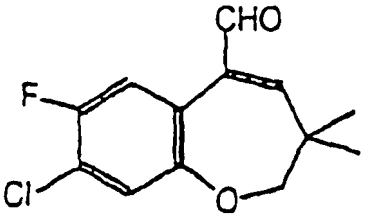
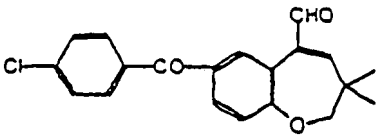
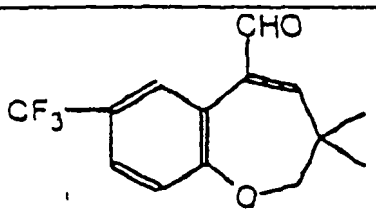
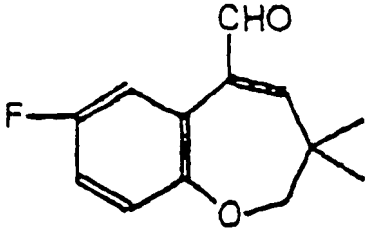
将71 ml（0.773 mol）三氯氧磷滴加到保持在0℃的300 ml二甲基甲酰胺中。将该反应混合物在0－5℃搅拌20分钟。然后将16.1 g（77.3 mmol）4-苯基-2H-1-苯并吡喃在22.5 ml二甲基甲酰胺中的溶液加到该反应混合物中。将该反应混合物升至室温，然后在60℃加热7小时。将该反应混合物倒入冰水混合物中，用氢氧化钠中和。用乙酸乙酯萃取该有机相，然后将有机相用水洗涤3次。用无水硫酸钠干燥后，将有机相减压浓缩。获得了糊状固体，通过硅胶柱色谱法纯化该固体，用1/1二氯甲烷/环己烷混合物洗脱，获得了15.3 g黄色固体形式的本标题化合物，熔点为82－83℃（产率＝83%）。

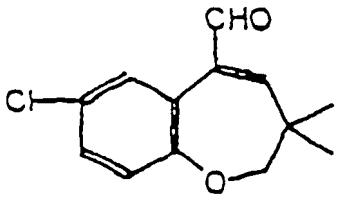
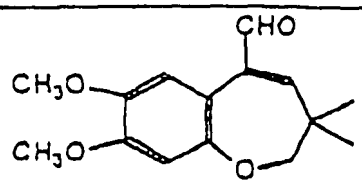
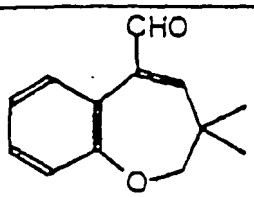
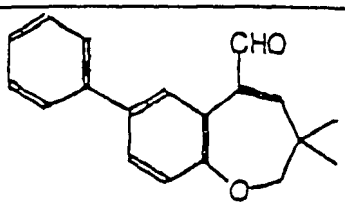
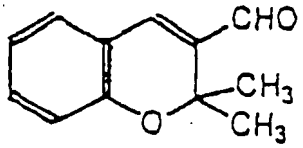
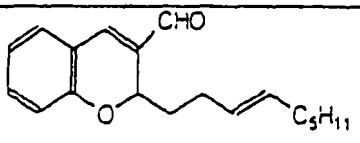
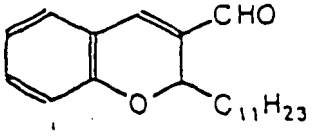
^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 5 (2H, s), 6.79 ～ 6.89 (3H, m), 7.21 ～ 7.26 (3H, m), 7.39 － 7.42 (3H, m), 9.38 (1H, s).

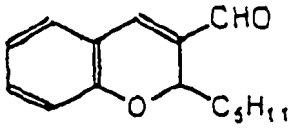
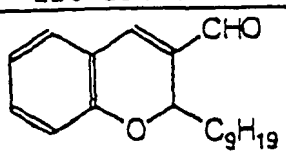
其它中间体醛的特征物化数据如表3所示。

一些中间体产物的特征物化数据记载在下表3中。

表 3

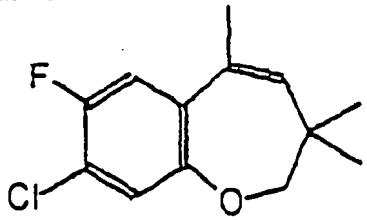
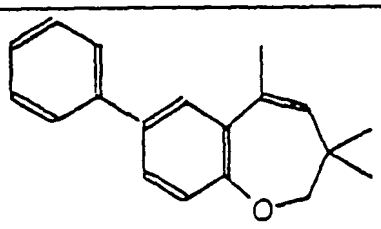
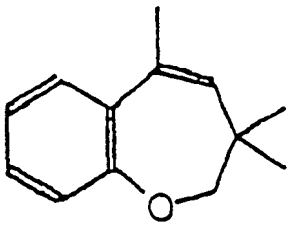
化合物	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm):
	9.52 (1H, s), 8.2 (1H, s), 7.29-6.84 (2H, m), 6.52 (1H, s), 3.84 (2H, s), 1.19 (6H, s)
	9.57 (1H, s), 7.49 (1H, m), 6.92 (2H, m), 6.51 (1H, s), 3.90 (2H, s), 3.8 (3H, s), 1.19 (6H, s)
	9.5 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.53 (1H, s), 3.84 (2H, s), 1.19 (6H, s)
 M.p. = 114°C	9.49 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 11.55 Hz), 7.02 (1H, d, J = 6.83 Hz), 6.53 (1H, s), 3.84 (2H, s), 1.19 (6H, s)
	9.52 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.78-7.69 (3H, m), 7.44-7.40 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.56 (1H, s), 3.92 (2H, s), 1.22 (6H, s)
	9.54 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.44-7.38 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 9 Hz), 6.57 (1H, s), 3.97 (2H, s), 1.20 (6H, s)
	9.52 (1H, s), 7.85-7.80 (1H, m), 6.94-6.83 (2H, m), 6.52 (1H, s), 3.83 (2H, s), 1.19 (6H, s)

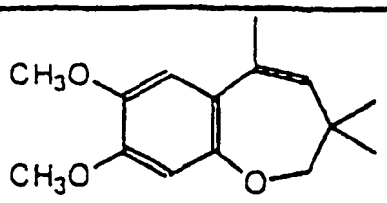
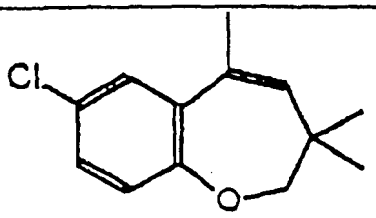
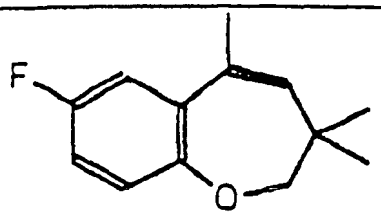
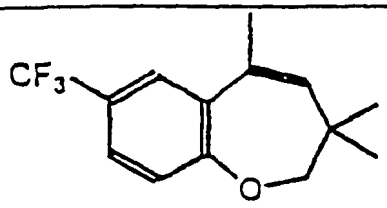
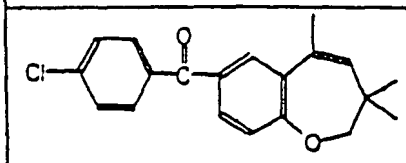
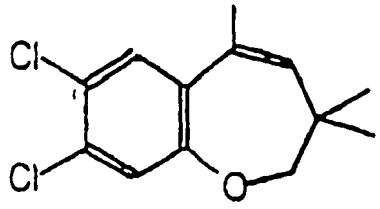
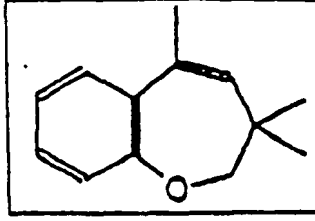
	9.52 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.15-7.11 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.52 (1H, s), 3.84 (2H, s), 1.19 (6H, s)
	9.5 (1H, s), 7.74 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.37 (1H, s), 3.83 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.74 (3H, s), 1.17 (6H, s)
	9.56 (1H, s), 7.99-7.95 (1H, m), 7.20-6.95 (3H, m), 6.47 (1H, s), 3.85 (2H, s), 1.18 (6H, s)
	9.61 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.54-7.03 (7H, m), 6.52 (1H, s), 3.90 (2H, s), 1.2 (6H, s)
 B.p. (0.6 mm Hg) = 105-115°C	1.42 (6H, s), 6.6 to 6.62 (1H, m), 6.7 to 6.73 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.95 to 6.98 (1H, m), 7.05 to 7.09 (1H, m), 9.25 (1H, s)
 B.p. (0.4 mm Hg) = 160-165°C	0.8 (3H, t, J = 7 Hz), 1.2-1.3 (6H, m), 1.5 (1H, m), 1.7 (1H, m), 1.9 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 5.2-5.4 (3H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 9.5 (1H, s)
 B.p. (0.3 mm Hg) = 177-180°C	0.8 (3H, t, J =7 Hz), 1.2-1.7 (20H, m), 5.2 (1H, d, J = 9 Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 9.5 (1H, s)

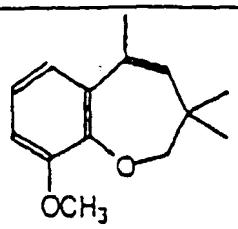
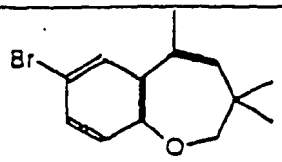
 B.p. (0.3 mm Hg) = 126-131°C	0.8-1.7 (11H, m), 5.2 (1H, d, J = 9 Hz), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.2 (3H, m), 9.5 (1H, s)
 B.p. (0.4 mm Hg) = 165-172°C	0.8 (3H, t, J = 7 Hz), 1.2-1.7 (16H, m), 5.2 (1H, d, J = 9 Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 9.5 (1H, s)

一些5-甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬类中间体的特征物化数据记载在表4中。

表4

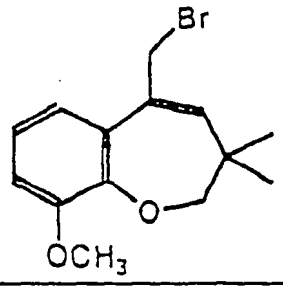
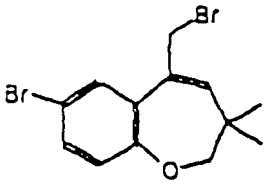
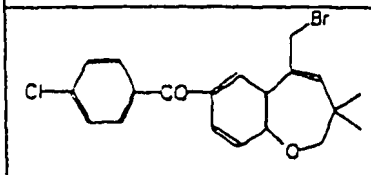
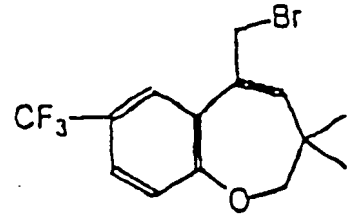
化合物	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm):
	7.08 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 6.95 Hz), 5.68 (1H, s), 3.74 (2H, s), 2.01 (3H, s), 1.02 (6H, s)
	6.95-7.5 (8H, m), 5.75 (1H, s), 3.77 (2H, s), 2.11 (3H, s), 1.05 (6H, s)
	7.34-6.89 (4H, m), 5.63 (1H, s), 3.77 (2H, s), 2.07 (3H, s), 1.03 (6H, s)

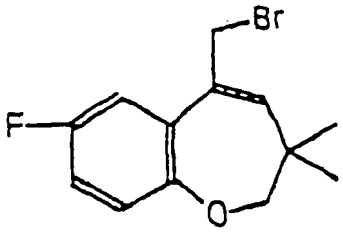
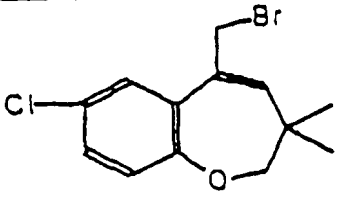
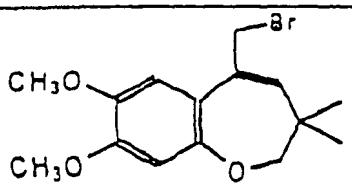
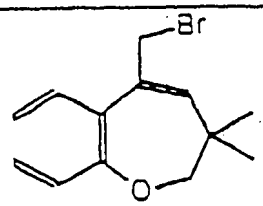
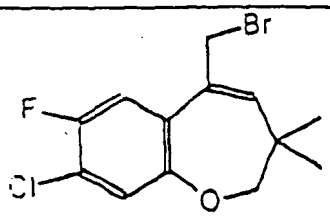
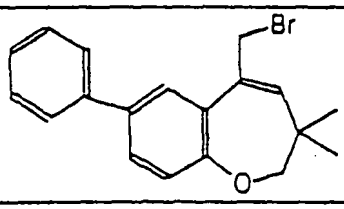
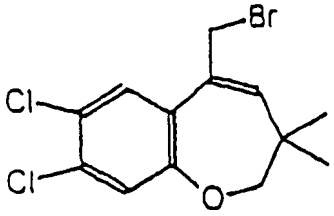
	6.81 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.53 (1H, s), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.76 (2H, s), 2.06 (3H, s), 1.02 (6H, s)
	7.26 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.03-6.98 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.67 (1H, s), 3.74 (2H, s), 1.68 (3H, s), 1.02 (6H, s)
	7.01-6.74 (3H, m), 5.67 (1H, s), 3.74 (2H, s), 2.03 (3H, s), 1.02 (6H, s)
	7.56-7.49 (1H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 7.00-6.86 (1H, m), 5.73 (1H, s), 3.79 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.05 (6H, s)
	7.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66-7.63 (2H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.39-7.36 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.70 (1H, s), 3.83 (2H, s), 2.06 (3H, s), 1.05 (6H, s)
	7.34 (1H, s), 7 (1H, s), 5.68 (1H, s), 3.74 (2H, s), 2.02 (3H, s), 1.02 (6H, s)
	7.34-6.89 (4H, m), 5.63 (1H, s), 3.77 (2H, s), 2.07 (3H, s), 1.03 (6H, s)

	7.19-6.73 (3H, m), 5.65 (1H, s), 3.90 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.43 (6H, s)
	7.4-6.68 (3H, m), 5.67 (1H, s), 3.75 (2H, s), 2.04 (3H, s), 1.03 (3H, s)

一些5-溴甲基-2,3-二氢苯并氧杂䓬衍生物的特征物化数据记载在表5中。

表5

化合物	^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm):
	7.26-6.77 (3H, m), 6.03 (1H, s), 4.3 (2H, s), 3.84 (2H, s), 3.78 (3H, s), 1.07 (6H, s)
	7.76-6.75 (3H, m), 6.06 (1H, s), 4.26 (2H, s), 3.78 (3H, s), 1.06 (3H, s)
	7.96 (1H, d, J = 9 Hz), 7.74-7.61 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.11 (1H, s), 4.27 (2H, s), 3.84 (2H, s), 1.18 (6H, s)
	7.56-6.99 (3H, m), 5.73 (1H, s), 4.29 (2H, s), 3.80 (2H, s), 1.04 (6H, s)

	7.25-7.18 (1H, m), 6.89-6.80 (2H, m), 6.06 (1H, s), 4.24 (2H, s), 3.75 (2H, s), 1.06 (6H, s)
	7.48 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.09-7.05 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.60 (1H, s), 4.25 (2H, s), 3.75 (2H, s), 1.06 (6H, s)
	7.06 (1H, s), 6.49 (1H, s), 5.9 (1H, s), 4.2 (2H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.79 (2H, s), 1.05 (6H, s)
	7.55-7.52 (1H, m), 7.18-6.93 (3H, m), 6.02 (1H, s), 4.31 (2H, s), 3.78 (2H, s), 1.05 (6H, s)
	7.3 (1H, d), 7 (1H, d), 6.06 (1H, s), 4.21 (2H, s), 3.74 (2H, s), 1.05 (6H, s)
	7.78-6.94 (8H, m), 6.07 (1H, s), 4.36 (2H, s), 3.75 (2H, s), 1.1 (6H, s)
	7.6 (1H, s), 7 (1H, s), 6.06 (1H, s), 4.23 (2H, s), 3.75 (2H, s), 1.04 (6H, s)