

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C217/10



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00809533.7

C07C233/69 C07D215/14
C07D307/79 C07D317/54
C07D319/18 C07D277/64
C07D333/54 C07D333/62
C07D333/70 C07D409/04
C07D311/04 C07D235/06

[45] 授权公告日 2004 年 6 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1155558C

[22] 申请日 2000.6.9 [21] 申请号 00809533.7

[30] 优先权

[32] 1999.6.11 [33] JP [31] 165879/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/003748 2000.6.9

[87] 国际公布 WO2000/076957 日 2000.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.26

[71] 专利权人 富山化学工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 小野哲 斋藤昭人 岩上登

中川昌也 山口澄绘

审查员 陈 宁

[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 李 璵

C07D241/42 A61K 31/47

A61K 31/343 A61K 31/36

A61K 31/357 A61K 31/428

A61K 31/381 A61K 31/4436

A61K 31/352 A61K 31/4184

A61K 31/498 A61K 31/135

A61P 25/28 A61P 25/16

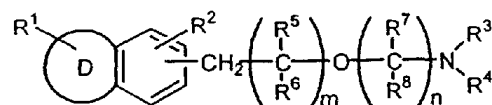
A61P 25/14 A61P 11/16

权利要求书 2 页 说明书 154 页

[54] 发明名称 N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐以及含有它们的用于治疗神经变性疾病的治疗剂

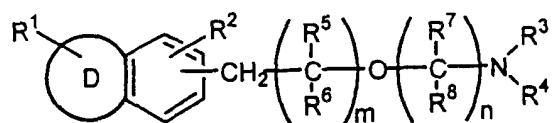
[57] 摘要

通式 [1] 所代表的 N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐：其中 D 代表 5-元或 6-元杂环或烃环，R³和 R⁴相同或不同，并代表未取代或取代的烷基、环烷基或芳烷基；且 R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、m 和 n 如说明书中所定义，具有抗缺氧活性、神经保护活性和神经再生促进活性，并可用于治疗神经变性疾病。



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

1. 下式所代表的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐:



其中R¹和R²相同或不同, 并代表至少一个选自下述的基团: 氢原子, 卤素原子, 可以被羟基取代的C₁₋₆烷基、苯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、氨基甲酰基或吡啶基, 羟基或羧基和氧代基; R³和R⁴相同或不同, 并代表可以被选自卤素原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆炔基、羟基、硝基或酰氧基的基团取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或苄基; R⁵的m值、R⁶的m值、R⁷的n值和R⁸的n值各自相同或不同, 并代表氢原子或C₁₋₆烷基; 环D代表吡嗪、吡啶、吡喃、噁吩、噁唑、咪唑、呋喃、二噁烷或1, 3-二氧戊环或5-元或6-元烃环; m代表1-5的整数; 且n代表1-6的整数。

2. 根据权利要求1的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐, 其中所述环D是吡嗪、吡啶、吡喃、噁吩、噁唑、咪唑、呋喃、二噁烷或1, 3-二氧戊环。

3. 根据权利要求2的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐, 其中所述R¹和R²相同或不同, 并代表至少一个选自下述的基团: 氢原子、卤素原子、可以被羟基取代的C₁₋₆烷基、苯基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、氨基甲酰基或吡啶基、羟基或羧基和氧代基。

4. 根据权利要求1的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐, 其中所述环D是5-元或6-元烃环。

5. 根据权利要求4的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐, 其中所述R¹和R²相同或不同, 并代表氢原子或C₁₋₆烷氧基。

6. 用于治疗神经变性疾病的治疗剂，该治疗剂包含权利要求1所述的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐。

N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐
以及含有它们的用于治疗神经变性疾病的治疗剂

技术领域

本发明涉及新的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐。

发明背景

痴呆分为脑血管性痴呆和神经变性痴呆，并且有多种治疗剂例如脑循环改善剂、脑功能改善剂等被用于治疗这些疾病。

在JP-A-3-232830和JP-A-4-95070中描述的1,2-乙二醇衍生物或其盐可用作脑功能改善剂，其中(R)-1-(苯并[b]噻吩-5-基)-2-[2-(N,N-二乙基氨基)乙氧基]乙醇盐酸盐（在下文中称为T-588）是特别优选的。

在神经变性痴呆当中，最常见的是阿尔茨海默氏病（在下文中称为AD），该疾病的特征是出现老年斑，老年斑的主要成分是淀粉样 β 蛋白（在下文中称为A β ），淀粉样 β 蛋白衍生自 β 淀粉样前体蛋白[Biochemical and Biophysical Research Communication, Vol. 120, p. 885 (1984)]。

据认为A β 沉积在神经细胞或血管上，并引起痴呆等疾病的症状[Annual Review of Cell Biology, Vol. 10, p. 373 (1994)]。

此外，还据报道A β 自身引起培养的神经细胞的细胞程序死亡（细胞体积的收缩—经由基因表达的一种细胞死亡，其特征是DNA的断裂）[Brain Research, Vol. 661, p. 147 (1994); Molecular Neurobiology, Vol. 10, p. 19 (1995)]。

另一方面，据报道在AD患者的脑中4-羟基-2-壬烯醛（在下文中称为HNE）的量增加[American Journal of Pathology, Vol. 150, p. 437 (1997)]，并且还有报道，HNE经由脂质过氧化的介导来参与

由A β 引起的培养的神经细胞的细胞死亡[The Journal of Neuroscience, Vol. 17, p. 1046 (1997)].

还据报道, 如果将HNE施加到培养的神经细胞上, 则会引起细胞死亡, 并且这种细胞死亡是细胞程序死亡[The Journal of Neuroscience, Vol. 17, p. 5089 (1997)].

此外, 在各种神经变性疾病中HNE可能是由氧化应力产生的, 并且HNE破坏脑和脊髓中的神经细胞。例如, 据报道在帕金森氏病患者的脑中HNE的量增加[Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 93, p. 2696 (1996)], 在肌萎缩性侧索硬化患者的脊髓中HNE的量增加[Annals of Neurology, Vol. 44, p. 696 (1998)].

出于这些原因, 人们正在研究用于控制由A β 和HNE引起的神经细胞毒性的活性剂以治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化等。

现在众所周知的是, 在活的生物体中存在着影响神经生长和再生的神经营养因子例如神经生长因子(NGF)。

据报道, 神经营养因子不仅影响中枢神经疾病例如阿尔茨海默氏病, 还影响外周神经病例如糖尿病性神经病、药物引起的神经病等, 并且人们正尝试着使用神经营养因子来治疗这些疾病[Nou to Shinkei, Vol. 43, No. 12, p. 1101 (1991)].

此外, 据报道, 在具有压碎的坐骨神经的动物模型中, 神经元传导损伤可通过由NGF促进的神经再生得以改善[Microsurgery, Vol. 16, p. 547 (1995)]. 然而, 因为神经营养因子是高分子量蛋白质, 所以在将其应用到神经疾病方面有许多未解决的技术问题。

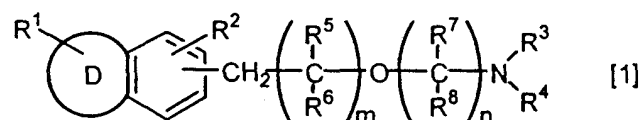
因此, 需要开发出具有与神经营养因子相同功能的低分子量化合物。

用作脑功能改善剂的T-588对由A β 引起的神经细胞死亡表现出保护作用[Society for Neuroscience, Abstracts, Vol. 24, No. 1, p. 228 (1998)], 并且还具有增强NGF功能的活性[W096/12717], 可

用作治疗中枢和外周神经系统疾病的治疗剂。然而，需要具有更强的神经细胞保护和神经再生促进活性以及强的抗缺氧活性的低分子量化合物。

发明公开

为了解决上述问题，本发明者们已经进行了充分研究。结果发现，下述通式[1]所代表的N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐：



其中R¹和R²相同或不同，并代表至少一个选自下述的基团：氢原子，卤素原子，未取代或取代的烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、链烯基、链烯氧基、氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基甲酰基或杂环基，未保护或保护的氨基、羟基或羧基，硝基和氧代基；R³和R⁴相同或不同，并代表未取代或取代的烷基、环烷基或芳烷基；每一mR^{5'}s、mR^{6'}s、nR^{7'}s和nR^{8'}s相同或不同，并代表氢原子或烷基；环D代表5-元或6-元杂环或烃环；m代表1-5的整数；且n代表1-6的整数，

具有抗缺氧活性、神经保护活性和神经再生促进活性，并且可用作治疗神经变性疾病的治疗剂。基于该发现，本发明已得以完成。

在下文中详细阐述本发明。

除非另有说明，否则在本说明书中使用的术语具有下述含义：

术语“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子；“烷基”是指直链或支链C₁₋₁₂烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等；“低级烷基”是指直链或支链C₁₋₆烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等；“环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基或环己基；“芳基”是指苯基、萘基、二氢茚基或茚基；“芳烷基”是指芳-C₁₋₆-烷基例如苄基、二苯基甲基、三苯甲基、或苯乙

基；“烷氧基”是指直链或支链 C_{1-12} 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基等；“低级烷氧基”是指直链或支链 C_{1-6} 烷氧基例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等；“芳氧基”是指苯氧基、萘氧基、二氢茛氧基或茛氧基；“烷硫基”是指 C_{1-12} 烷硫基例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基、庚硫基、辛硫基等；“低级烷硫基”是指 C_{1-6} 烷硫基例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、己硫基等；“芳硫基”是指苯硫基、萘硫基、二氢茛硫基或茛硫基等；“链烯基”是指 C_{2-12} 链烯基例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基等；“低级链烯基”是指 C_{2-6} 链烯基例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基等；“链烯氧基”是指 C_{2-12} 链烯氧基例如乙烯氧基、丙烯氧基、丁烯氧基、戊烯氧基、己烯氧基、庚烯氧基、辛烯氧基等；“低级链烯氧基”是指 C_{2-6} 链烯氧基例如乙烯氧基、丙烯氧基、丁烯氧基、戊烯氧基、己烯氧基等；“链炔基”是指 C_{2-6} 链炔基例如乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基等；“酰基”是指甲酰基、烷基羰基或芳酰基；“烷基羰基”是指 C_{2-6} 烷基羰基例如乙酰基、丙酰基等；“芳酰基”是指芳基羰基例如苯甲酰基、萘基羰基等；“酰氧基”是指酰基氧基例如乙酰基氧基、新戊酰基氧基、苯基乙酰基氧基、2-氨基-2-甲基丁酰基氧基、乙氧基羰基氧基、苯甲酰基氧基、3-吡啶基羰基氧基等；“烷基氨基”是指一-或二- C_{1-6} 烷基氨基例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基等；“烷基磺酰基”是指 C_{1-12} 烷基磺酰基例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、己基磺酰基、庚基磺酰基、辛基磺酰基等；“低级烷基磺酰基”是指 C_{1-6} 烷基磺酰基例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基

基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基等；“芳基磺酰基”是指苯基磺酰基、对甲苯磺酰基、萘基磺酰基等；“烷基磺酰基氧基”是指 C_{1-12} 烷基磺酰基氧基例如甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、正丙基磺酰基氧基、异丙基磺酰基氧基、正丁基磺酰基氧基、异丁基磺酰基氧基、仲丁基磺酰基氧基、叔丁基磺酰基氧基、戊基磺酰基氧基、己基磺酰基氧基、庚基磺酰基氧基、辛基磺酰基氧基等；“低级烷基磺酰基氧基”是指 C_{1-6} 烷基磺酰基氧基例如甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、正丙基磺酰基氧基、异丙基磺酰基氧基、正丁基磺酰基氧基、异丁基磺酰基氧基、仲丁基磺酰基氧基、叔丁基磺酰基氧基、戊基磺酰基氧基等；“芳基磺酰基氧基”是指苯基磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、萘基磺酰基氧基等；“杂环基”是指5-元或6-元含有至少一个选自氮、氧和硫原子的杂原子的稠合环型或交联环杂环基，所述环可含有一个或多个氧原子或硫原子作为构成环的杂原子，例如吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、奎宁环基、咪唑啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、喹嗪基、噻唑基、四唑基、噻二唑基、吡咯啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡喃基、异苯并呋喃基、噁唑基、异噁唑基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、喹喔啉基、二氢喹喔啉基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢苯并吡咯基、2,3-4H-1-硫萘基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并[b]二噁烷基、咪唑并[2,3-a]吡啶基、苯并[b]哌嗪基、色烯基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、哒嗪基、异吲哚基、异喹啉基、1,3-苯并二噁烷基、1,4-苯并二噁烷基等。

D代表的5-元或6-元杂环包括含有至少一个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的杂环，其实例包括5-元或6-元芳族杂环例如三嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡啶、呋喃、噻吩、吡咯、噁唑、噻唑、咪唑、异噁唑、异噻唑、吡唑、吡喃和呋喃环等，和5-元或6-元脂族杂环例如四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、哌啶、二噁烷、氧硫杂环己

烷、吗啉、硫代吗啉、二噻烷、哌嗪、吡咯烷、四氢噻吩、四氢呋喃、吡唑烷、咪唑烷、四氢异噻唑、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-噻唑烷、四氢异噁唑、1,3-噁唑烷、二硫杂环戊烷、氧杂硫杂环戊烷、和二氧杂环戊烷环等。

D代表的5-元或6-元烃环包括5-元或6-元不饱和烃环例如苯、环己烯和环戊烯环等，和饱和烃环例如环己烷和环戊烷环。

R^3 和 R^4 代表的烷基、环烷基和芳烷基与 R^1 和 R^2 代表的烷基、芳基、芳烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、链烯基、链烯氧基、氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基甲酰基和杂环基上的取代基包括至少一个选自下述的基团：卤素原子、硝基、低级烷基、环烷基、芳基、芳烷基、低级烷氧基、芳氧基、低级烷硫基、低级链烯基、链炔基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、酰基、酰氧基、烷基氨基、氨基甲酰基、未保护或保护的氨基、未保护或保护的羟基、未保护或保护的羧基、杂环基等。

羧基的保护基包括常用于保护羧基的所有基团，其实例包括低级烷基例如甲基、乙基、丙基、异丙基、1,1-二甲基丙基、丁基、叔丁基等；芳基例如苯基、萘基等；芳(低级烷基)例如苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、二(对甲氧基苯基)甲基等；酰基-(低级烷基)例如乙酰基甲基、苯甲酰基甲基、对硝基苯甲酰基甲基、对溴苯甲酰基甲基、对甲磺酰基苯甲酰基甲基等；含氧的杂环基例如2-四氢吡喃基、2-四氢呋喃基等；卤代(低级烷基)例如2,2,2-三氯乙基等；低级烷基甲硅烷基低级烷基例如2-(三甲基甲硅烷基)乙基等；酰氧基-(低级烷基)例如乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基等；含氮杂环低级烷基例如邻苯二甲酰亚氨基甲基、琥珀酰亚胺基甲基等；环烷基例如环己基等；低级烷氧基低级烷基例如甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基等；芳-(低级烷氧基)-(低级烷基)例如苄氧基甲基等；低级烷硫基低级烷基例如甲硫基甲基、2-甲硫基乙基等；芳硫基低级烷基例如苯硫基甲基等；低级链烯基例如1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁

烯基、烯丙基等；和取代的甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基等。

羟基的保护基包括常用于保护羟基的所有基团，其实例包括酰基例如苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、4-溴苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、异丙氧基羰基、异丁氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基、2-(苯基磺酰基)乙氧基羰基、2-(三苯基膦基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、1-金刚烷氧基羰基、乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、S-苄硫基羰基、4-乙氧基-1-萘氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙酰基、甲酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、四氯乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、新戊酰基、苯甲酰基等；低级烷基例如甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基等；低级链烯基例如烯丙基等；芳(低级烷基)例如苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯甲基等；含氧和含硫杂环基例如四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基等；低级烷氧基低级烷基和低级烷硫基低级烷基例如甲氧基甲基、甲硫基甲基、苄氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基等；低级烷基磺酰基和芳基磺酰基例如甲磺酰基、对甲苯磺酰基等；和取代的甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基等。

氨基的保护基包括常用于保护氨基的所有基团，其实例包括酰基例如三氯乙氧基羰基、三溴甲氧基羰基、苄氧基羰基、(一-、二-、三-)氯乙酰基、三氟乙酰基、苯基乙酰基、甲酰基、乙酰基、苯甲酰

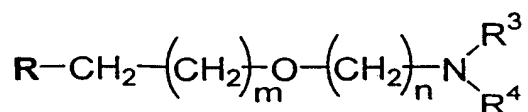
基、叔戊氧基羰基、叔丁氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-(苯基偶氮基)苄氧基羰基、2-糠基氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、异丙氧基羰基、邻苯二甲酰基、琥珀酰基、丙氨酰基、亮氨酰基、1-金刚烷氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基等；芳(低级烷基)例如苄基、二苯基甲基、三苯甲基等；芳硫基例如2-硝基苯硫基、2,4-二硝基苯硫基等；烷基磺酰基或芳基磺酰基例如甲磺酰基、对甲苯磺酰基等；二(低级烷基氨基)低级亚烷基例如N,N-二甲基氨基亚甲基等；芳(低级亚烷基)例如亚苄基、2-羟基亚苄基、2-羟基-5-氯亚苄基等；含氮杂环亚烷基例如3-羟基-4-吡啶基亚甲基等；亚环烷基例如亚环己基、2-乙氧基羰基亚环己基、2-乙氧基羰基亚环戊基、2-乙酰基亚环己基、3,3-二甲基-5-氧基亚环己基等；二芳基(低级烷基磷酰基)或二芳(低级烷基磷酰基)例如二苯基磷酰基、二苄基磷酰基等；含氧杂环烷基例如5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基甲基等；和取代的甲硅烷基例如三甲基甲硅烷基等。

通式[1]化合物的盐包括在碱性基团例如氨基位点上形成的通常已知的盐和在酸性基团例如羟基、羧基等位点上形成的通常已知的盐。在碱性基团位点上形成的盐的实例包括无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸等的盐，有机羧酸例如甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、富马酸、马来酸、苹果酸、酒石酸、天冬氨酸、三氯乙酸、三氟乙酸等的盐，和磺酸例如甲磺酸、苯磺酸、萘磺酸等的盐。在酸性基团位点上形成的盐的实例包括碱金属盐例如钠盐、钾盐等；碱土金属盐例如钙盐、镁盐等；铵盐；含氮有机碱例如三甲基胺、三乙胺、三丁基胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二乙胺、二环己基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N-苄基- β -苯乙基胺、1-二苯羟甲胺、N,N'-二苄基乙二胺等的盐。在上述盐当中，可药用盐是优选的。

本发明化合物的典型实例列在下表1-7中。

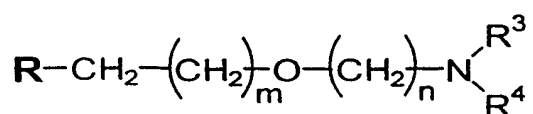
在表中，Me表示甲基，Et表示乙基，Ph表示苯基。

表1



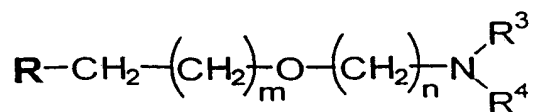
No.	R	m	n	R ³	R ⁴
1	1-萘基	1	2	甲基	甲基
2	2-萘基	1	2	甲基	甲基
3	2-萘基	1	2	乙基	乙基
4	6-喹啉基	1	2	乙基	乙基
5	苯并[b]呋喃-5-基	1	2	甲基	甲基
6	苯并[b]呋喃-5-基	1	2	乙基	乙基
7	苯并[b]呋喃-5-基	1	2	甲基	苄基
8	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	1	2	甲基	甲基
9	1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基	1	2	乙基	乙基
10	2,3-二氢-1H-5-茚基	1	2	乙基	乙基
11	1,4-苯并二噁烷-6-基	1	2	甲基	甲基
12	2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基	1	2	甲基	甲基
13	苯并[b]噻吩-4-基	1	2	乙基	乙基
14	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
15	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	乙基
16	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
17	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	丙基
18	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	异丙基
19	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	环丙基
20	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	烯丙基
21	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	炔丙基
22	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	丁基
23	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	苄基
24	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
25	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	烯丙基
26	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	炔丙基
27	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	苄基
28	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	2-羟基乙基	2-羟基乙基
29	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	丙基	丙基

表2



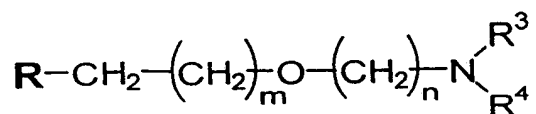
No.	R	m	n	R ³	R ⁴
30	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	异丙基	异丙基
31	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	环丙基	苄基
32	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	烯丙基	苄基
33	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	炔丙基	苄基
34	苯并[b]噻吩-5-基	2	2	乙基	乙基
35	苯并[b]噻吩-5-基	4	2	甲基	甲基
36	苯并[b]噻吩-5-基	1	3	乙基	乙基
37	苯并[b]噻吩-5-基	1	5	乙基	乙基
38	苯并[b]噻吩-5-基	2	3	乙基	乙基
39	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
40	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
41	2-甲基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
42	3-甲基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	苄基
43	6-甲基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
44	2-苯基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
45	2-苯基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
46	2-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
47	3-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
48	4-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
49	6-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
50	7-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
51	2-氯苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
52	4-氯苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
53	3-溴苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
54	6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
55	6-二甲基氨基苯并[b]噻吩-5-基	2	2	乙基	乙基
56	2-羧基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
57	2-(氨基羧基)苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基

表3



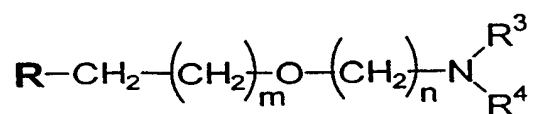
No.	R	m	n	R ³	R ⁴
58	1-萘基	1	2	乙基	乙基
59	1-萘基	1	2	甲基	2-羟基乙基
60	2-萘基	1	2	甲基	2-羟基乙基
61	2-(6-甲氧基萘基)	1	2	甲基	甲基
62	2-(6-甲氧基萘基)	1	2	乙基	乙基
63	2-(6-甲氧基萘基)	1	2	甲基	2-羟基乙基
64	2-甲基-1,3-苯并三唑-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
65	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
66	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
67	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	2-羟基乙基
68	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	苄基	2-羟基乙基
69	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基丙基
70	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-二甲基氨基乙基
71	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	3-羟基乙基
72	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-(1-羟基丙基)
73	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	4-甲氧基苄基
74	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	4-氟苄基
75	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	4-硝基苄基
76	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-甲氧基乙基
77	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	环丙基
78	苯并[b]噻吩-6-基	1	2	乙基	乙基
79	苯并[b]噻吩-6-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
80	苯并[b]噻吩-6-基	1	2	环丙基	苄基
81	苯并[b]噻吩-7-基	1	2	甲基	甲基
82	苯并[b]噻吩-7-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
83	苯并[b]噻吩-4-基	2	2	甲基	2-羟基乙基
84	苯并[b]噻吩-5-基	3	2	甲基	2-羟基乙基

表4



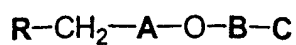
No.	R	m	n	R ³	R ⁴
85	苯并[b]噻吩-6-基	2	2	甲基	2-羟基乙基
86	苯并[b]噻吩-5-基	2	3	甲基	2-羟基乙基
87	苯并[b]噻吩-5-基	1	3	甲基	2-羟基乙基
88	苯并[b]噻吩-5-基	1	5	甲基	2-羟基乙基
89	3-二甲基氨基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	乙基
90	2-甲基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
91	4-氯苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
92	6-氯苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
93	2-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
94	2-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	3	甲基	2-羟基乙基
95	2-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
96	4-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
97	4-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
98	4-氟苯并[b]噻吩-7-基	1	2	甲基	甲基
99	4-氟苯并[b]噻吩-7-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
100	6-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	苄基
101	6-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	甲基
102	6-氟苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
103	6-氟苯并[b]噻吩-7-基	1	2	乙基	乙基
104	6-氟苯并[b]噻吩-7-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
105	5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基	1	2	乙基	乙基
106	5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
107	6-羟基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
108	6-羟基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
109	6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基

表5



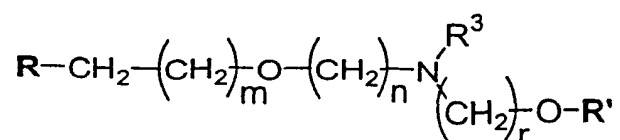
No.	R	m	n	R ³	R ⁴
110	6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
111	6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
112	6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
113	6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
114	2-(1-羟基-1-甲基)乙基 苯并[b]噻吩-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
115	2-(3-吡啶基)苯并[b]噻吩-5-基	1	2	乙基	乙基
116	苯并[b]呋喃-5-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
117	5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基	1	2	乙基	乙基
118	5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
119	1,4-苯并二噁烷-6-基	1	2	乙基	乙基
120	2H-2,2-二甲基色烯-6-基	1	2	乙基	乙基
121	4H-4-色烯酮-6-基	1	2	甲基	甲基
122	4H-4-色烯酮-6-基	1	2	乙基	乙基
123	4H-4-色烯酮-6-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
124	2H-4-色烯酮-6-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
125	1H-苯并[b]咪唑-6-基	1	2	甲基	2-羟基乙基
126	6-喹喔啉基	1	2	甲基	2-羟基乙基
127	1,2,3,4-四氢-6-喹喔啉基	1	2	乙基	乙基

表6



No.	R	A	B	C
128	1-萘基	-CH ₂ -	-CH ₂ C(Me) ₂ -	-NMe ₂
129	2-萘基	-CH ₂ -	-CH(Me)CH ₂ -	-NEt ₂
130	苯并[b]噻吩-4-基	-CH ₂ CH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ -	-NMe ₂
131	苯并[b]噻吩-5-基	-CH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ -	-NEt ₂
132	苯并[b]噻吩-5-基	-CH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ -	-N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
133	苯并[b]噻吩-5-基	-CH ₂ -	-CH ₂ CH(Me)-	-NEt ₂
134	苯并[b]噻吩-5-基	-CH ₂ -	-CH ₂ CH(Me)-	-N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
135	苯并[b]噻吩-5-基	-CH(Me)-	-CH ₂ CH(Me)-	-NEt ₂
136	苯并[b]噻吩-6-基	-C(Me) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-NMe ₂
137	苯并[b]噻吩-6-基	-C(Me) ₂ -	-CH ₂ C(Me) ₂ -	-N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
138	苯并[b]噻吩-7-基	-CH(Me)CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	-N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
139	苯并[b]呋喃-4-基	-CH ₂ CH ₂ -	-C(Me) ₂ CH ₂ -	-N(Me)CH ₂ CH ₂ OH
140	苯并[b]呋喃-5-基	-CH ₂ -	-CH(Me)CH(Me)-	-NMe ₂
141	苯并[b]呋喃-6-基	-CH ₂ -	-CH ₂ CH(Me)CH ₂ -	-NEt ₂
142	苯并[b]呋喃-7-基	-CH ₂ CH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(Me)CH ₂ CH ₂ OH

表7

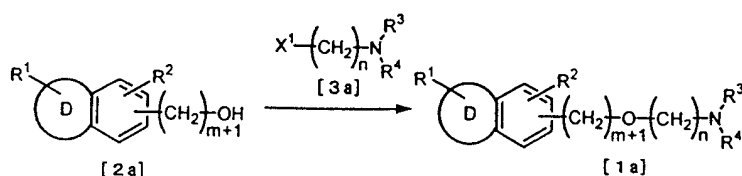


No.	R	m	n	r	R ³	R'
143	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	2	甲基	-COCH ₃
144	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	2	甲基	-COC(Me) ₃
145	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	2	甲基	-COOEt
146	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	2	甲基	-COPh
147	苯并[b]噻吩-6-基	1	2	2	甲基	-COCH ₂ Ph
148	苯并[b]噻吩-7-基	1	2	2	甲基	-COCH(NH ₂)CH(Me) ₂
149	苯并[b]噻吩-8-基	1	2	2	甲基	-C(3-吡啶基)
150	苯并[b]噻吩-5-基	1	3	2	甲基	-COCH ₃
151	苯并[b]噻吩-5-基	1	2	3	甲基	-COC(Me) ₃
152	苯并[b]噻吩-5-基	1	3	2	甲基	-COOEt
153	苯并[b]噻吩-5-基	2	2	2	乙基	-COCH ₃

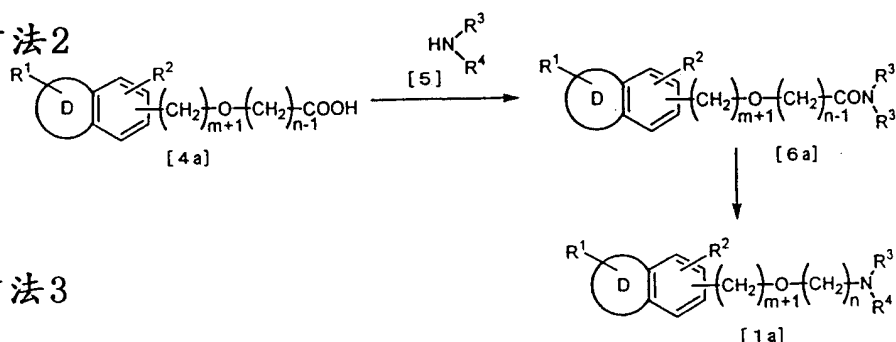
下面描述制备通式[1] N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐的方法。

通式[1] N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐可依据已知方法或已知方法的适当组合例如下述方法制得。

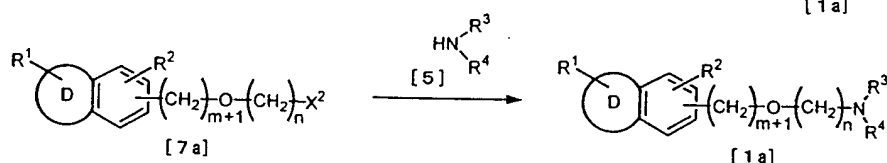
制备方法1



制备方法2



制备方法3



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 和 n 如上所定义，并且 X^1 和 X^2 独立地代表离去基团。

作为所述离去基团，可提及的有例如卤素原子、低级烷基磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基等。

下面阐述构成这些方法的步骤。

制备方法1

在碱存在下将通式[2a]化合物与通式[3a]化合物反应，以生成通式[1a]化合物。

该反应是依据自身众所周知的方法进行的，例如在Tetrahedron, Letters, Vol. 38, p. 3251-3254 (1975)或Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [I], 由日本化学会编辑, p. 567-611 (1977, Maruzen出版)中描述的方法或其所有类似方法。

作为所述碱，可使用例如氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾等。

可在该反应中使用的溶剂包括例如卤代烃如二氯甲烷、氯仿等；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；亚砷例如二甲亚砷等；酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺等；叔醇例如叔丁醇等；水；等。如果需要的话这些溶剂可以以混合物的形式使用。

该反应可在或不在催化剂存在下进行。

可使用通常已知的季铵相转移催化剂，其中硫酸氢四正丁基铵、溴化四正丁基铵等是优选的。

通式[3a]化合物和碱都以至少与通式[2a]化合物等摩尔的量使用，优选以1-20 mol/mol化合物[2a]的量使用。催化剂的用量为0.01-0.30 mol/mol化合物[2a]。

该反应通常在-50℃ - +200℃、优选0℃ - +150℃进行10分钟-20小时。

制备方法2

(1) 将通式[4a]化合物或其衍生物与通式[5]化合物反应，以制得通式[6a]化合物。

该反应是依据自身众所周知的方法进行的，例如在Jikken Kagaku Koza, Vol. 22, 由日本化学会编辑, p. 137-173 (1922, Maruzen)中描述的方法或其所有类似方法。

作为通式[4a]化合物的反应性衍生物，可提及的有例如酰卤、酸酐、活化酰胺、活化酯等。

当化合物[4a]以游离酸形式使用时，该反应优选在缩合剂存在下进行。

可使用的缩合剂包括例如N,N-二烷基碳二亚胺如N,N-二环己基碳二亚胺等；卤化剂例如亚硫酸氯等；卤代烷基酯例如氯甲酸乙酯等；活化酰胺化剂例如羰基二咪唑等；和叠氮化物形成剂例如二苯基磷酰

基叠氮化物等等。

缩合剂以至少与通式[4a]化合物等摩尔的量使用，优选以1-5 mol/mol化合物[4a]的量使用。

可在该反应中使用的溶剂包括例如水；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；亚砷例如二甲亚砷等；酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺等；酯例如乙酸乙酯等；酮例如丙酮、甲基乙基酮等；腈例如乙腈等；杂芳族化合物例如吡啶等。如果需要的话这些溶剂可以以混合物的形式使用。

该反应可在碱存在下进行。

可使用的碱包括例如有机碱和无机碱，例如三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠等。

碱以至少与通式[4a]化合物等摩尔的量使用，优选以1-10 mol/mol化合物[4a]的量使用。

通式[5]化合物以至少与通式[4a]化合物等摩尔的量使用，优选以1-20 mol/mol化合物[4a]的量使用。

该反应通常在-50℃ - +200℃、优选-30℃ - +100℃进行10分钟-20小时。

(2) 将通式[6a]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[1a]化合物。

该反应是依据自身众所周知的方法进行的，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15 [II], 由日本化学会编辑, p. 29-244 (1977, Maruzen出版)中描述的方法或其所有类似方法。

可在该反应中使用的溶剂包括卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；醇例如甲醇、乙醇、异丙醇等。如果需要的话这些溶剂可以以混合物的形式使用。

作为还原剂，可使用例如氢化铝如氢化锂铝等；和氢硼化物例如

乙硼烷和硼氢化钠等。

当使用硼氢化钠作为还原剂时，该反应优选在路易斯酸例如三氯化硼合乙醚等存在下进行。

还原剂以至少0.5 mol、优选1 - 10 mol/mol化合物[6a]的量使用。

路易斯酸以至少与还原剂等摩尔的量使用，优选以1 - 20 mol/mol还原剂的量使用。

该反应通常在 -50°C - $+200^{\circ}\text{C}$ 、优选 0°C - $+110^{\circ}\text{C}$ 进行10分钟 - 20小时。

制备方法3

在或不在碱存在下，将通式[7a]化合物与通式[5]化合物反应，由此可获得通式[1a]化合物。

可在该反应中使用的溶剂包括例如水；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；醇例如甲醇、乙醇等；腈例如乙腈等；酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺等；亚砷例如二甲亚砷等。如果需要的话这些溶剂可以以混合物的形式使用。

作为可在必要时使用的碱，可提及的有例如有机碱和无机碱，例如三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、氢化钠等。

碱以至少与通式[7a]化合物等摩尔的量使用，优选以1 - 20 mol/mol化合物[7a]的量使用。

如果需要的话，该反应可在催化剂存在下进行。可使用的催化剂是例如碘化钾、碘化钠等。

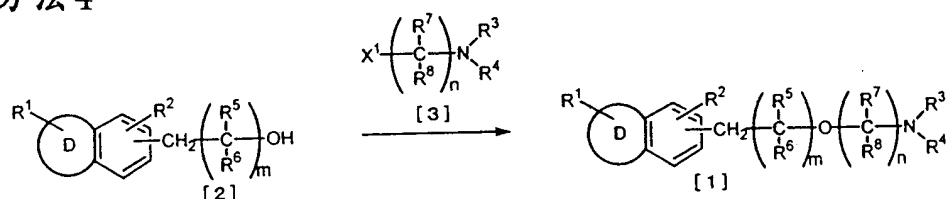
催化剂以0.01 - 10 mol、优选0.1 - 1 mol/mol化合物[7a]的量使用。

通式[5]化合物以至少与通式[7a]化合物等摩尔的量使用，优选以1 - 20 mol/mol化合物[7a]的量使用。

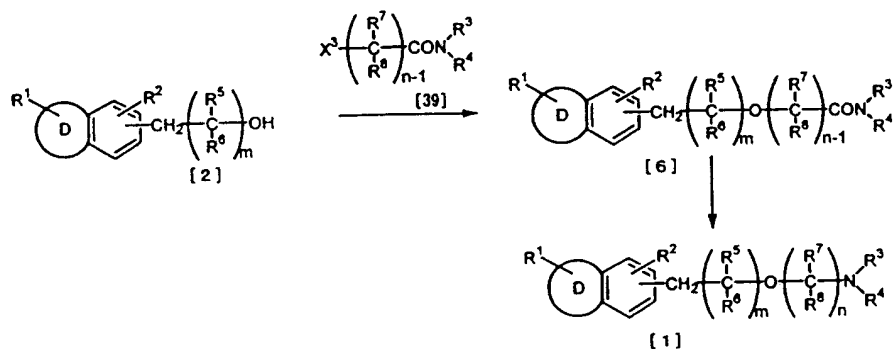
该反应通常在 0°C - $+200^{\circ}\text{C}$ 、优选 $+20^{\circ}\text{C}$ - $+150^{\circ}\text{C}$ 进行10分钟 - 20小时。

如果需要的话, 根据其性质, 还可以使用在上述制备方法1-3中使用的试剂和碱作为溶剂。

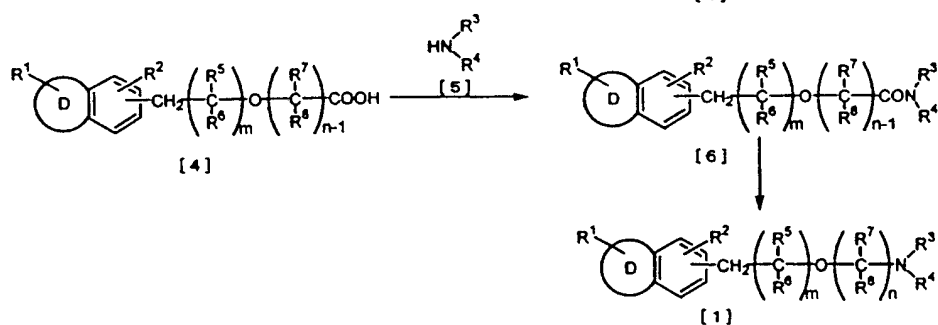
制备方法4



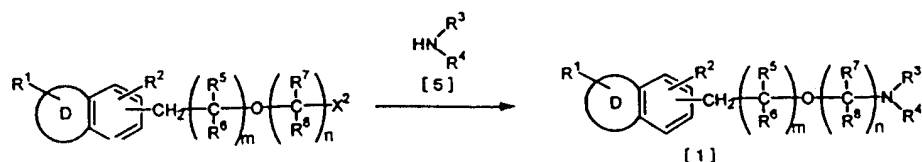
制备方法5



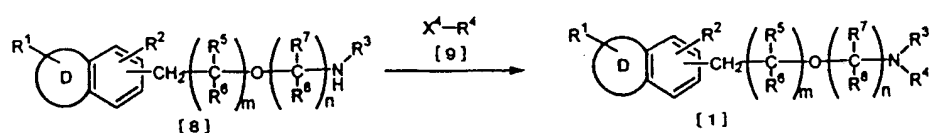
制备方法6



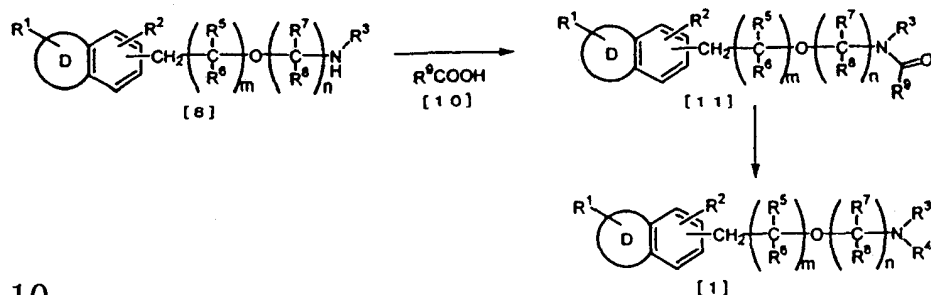
制备方法7



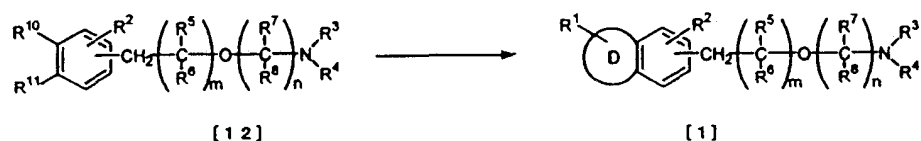
制备方法8



制备方法9



制备方法10



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 m 和 n 如上所定义； R^9 代表氢原子或未取代或取代的烷基或环烷基；一个 R^{10} 和 R^{11} 代表氢原子或形成5-元或6-元杂环或烃环中的环所需的取代基；且 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 独立地代表离去基团。

形成5-元或6-元杂环或烃环中的环所需的取代基包括例如卤素原子，未取代或取代的烷基、链烯基、链炔基、烷氧基、烷硫基、链烯氧基、氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基甲酰基或酰基，未保护或保护的氨基、羟基或巯基，羧基、和硝基。作为离去基团，可提及的有例如卤素原子、低级烷基磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基等。

下面阐述这些方法的步骤。

制备方法4

在碱存在下，将通式[2]化合物与通式[3]化合物反应，由此可制得通式[1]化合物。

该反应是依据自身已知的方法例如与制备方法1相同的方法进行的。

制备方法5

(1) 在碱存在下，将通式[2]化合物与通式[39]化合物反应，由此可制得通式[6]化合物。

该反应是依据自身已知的方法进行的，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [I], 由日本化学会编辑, p. 567-611 (1977, Maruzen)中描述的方法或其所有类似方法。

作为碱，可提及的有例如有机碱和无机碱，例如三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、氢氧化钠、金属钠、二异丙基氨基锂、正丁基锂、叔丁醇钾等。

可在该反应中使用的溶剂包括例如水；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；亚砷例如二甲亚砷等；酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺等；酯例如乙酸乙酯等；酮例如丙酮、甲基乙基酮等；腈例如乙腈等；叔醇例如叔丁醇等；杂芳族化合物例如吡啶等。如果需要的话这些溶剂可以以混合物的形式使用。

每一通式[39]化合物和碱以至少与通式[2]化合物等摩尔的量使用，优选以1-20 mol/mol化合物[2]的量使用。

该反应通常在-50℃ - +200℃、优选0℃ - +150℃进行10分钟 - 20小时。

(2) 将通式[6]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[1]化合物。

该反应可依据自身已知的方法例如与制备方法2(2)相同的方法进行。

制备方法6

(1) 将通式[4]化合物或其反应性衍生物与通式[5]化合物进行反应，由此可获得通式[6]化合物。

该反应可依据自身已知的方法例如与制备方法2(1)相同的方法进行。

(2) 将通式[6]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[1]化合物。

该反应可依据自身已知的方法例如与制备方法2(2)相同的方法进行。

制备方法7

在碱存在下，将通式[7]化合物与通式[5]化合物反应，由此可制得通式[1]化合物。

该反应是依据自身已知的方法例如与制备方法3相同的方法进行的。

制备方法8

在碱存在下，将通式[8]化合物与通式[9]化合物反应，由此可制得通式[1]化合物。

该反应是依据自身已知的方法例如与制备方法3相同的方法进行的。

制备方法9

(1) 将通式[8]化合物与通式[10]化合物或其反应性衍生物进行反应，由此可获得通式[11]化合物。

该反应可依据自身已知的方法例如与制备方法2(1)相同的方法进行。

(2) 将通式[11]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[1]化合物。

该反应可依据自身已知的方法例如与制备方法2(2)相同的方法进行。

制备方法10

将通式[12]化合物进行常规闭环反应，由此可获得通式[1]化合物。

该反应是依据自身已知的方法进行的，例如在“杂环化合物化

学”，p. 16-80 (1988, Kodansha), Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [II], 由日本化学会编辑, p. 788-796 (1977, Maruzen) 和 Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [IV], 由日本化学会编辑, p. 1879-2406 (1977, Maruzen) 中描述的方法或其所有类似方法。

下面用几个具体实例来解释该方法。

(1) 当 R^{10} 是氨基, 且 R^{11} 是氨基、羟基或巯基时, 将通式[12]化合物与羧酸或等同于羧酸的化合物反应, 由此可获得通式[1]所示的苯并吡咯衍生物。

可在该反应中使用的溶剂包括例如水; 醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等; 芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等; 亚砷例如二甲亚砷等; 醇例如甲醇、乙醇、异丙醇等; 杂芳族化合物例如吡啶等。如果需要的话, 这些溶剂可以以混合物的形式使用。

作为所述羧酸, 可提及的有甲酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、苯乙酸等。

等同于羧酸的化合物包括酸酐例如乙酸酐等; 酰卤例如乙酰氯、氯乙酸乙酯等; 原酸酯例如原甲酸乙酯等; 脎例如乙脎; 和腈例如乙腈等。

羧酸或等同于羧酸的化合物以至少与通式[12]化合物等摩尔的量使用, 优选以1-20 mol/mol化合物[12]的量使用。

该反应通常在 -50°C - $+200^{\circ}\text{C}$ 、优选 0°C - $+200^{\circ}\text{C}$ 进行10分钟 - 20小时。

(2) 当 R^{10} 和 R^{11} 都是氨基时, 将化合物[12]与 α -羰基羰基衍生物反应, 由此可获得通式[1]所示的喹喔啉衍生物。

可在该反应中使用的溶剂包括例如水; 醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等; 芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等; 亚砷例如二甲亚砷等; 醇例如甲醇、乙醇、异丙醇等; 杂芳族化合物例如吡啶等。如果需要的话, 这些溶剂可以以混合物的形式使用。

作为 α -羰基羰基衍生物, 可提及的有乙二醛、乙醛酸乙酯、丙酮醛、1-苯基-1,2-丙二酮等。

α -羰基羰基衍生物以至少与通式[12]化合物等摩尔的量使用，优选以1-20 mol/mol化合物[12]的量使用。

该反应通常在 -50°C - $+200^{\circ}\text{C}$ 、优选 0°C - $+200^{\circ}\text{C}$ 进行10分钟 - 20小时。

(3) 当 R^{10} 是烷基羰基，且 R^{11} 是羟基或巯基时，在碱存在下将通式[12]化合物与酯或反应性羧酸衍生物反应，由此可获得通式[1]所示的色酮或硫代色酮衍生物。

可在该反应中使用的溶剂包括例如水；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺等；亚砷例如二甲亚砷等；醇例如甲醇、乙醇、异丙醇等；杂芳族化合物例如吡啶等。如果需要的话，这些溶剂可以以混合物的形式使用。

作为酯，可提及的有甲酸乙酯、甲酸甲酯、乙酸乙酯、苯甲酸乙酯等。

作为反应性羧酸衍生物，可提及的有酸酐例如乙酸酐等；酰氯例如乙酰氯等，原酸酯例如原甲酸乙酯等；缩醛例如N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇等。

每一酯、反应性羧酸衍生物和碱以至少与通式[12]化合物等摩尔的量使用，优选以1-20 mol/mol化合物[12]的量使用。

该反应通常在 -50°C - $+200^{\circ}\text{C}$ 、优选 0°C - $+130^{\circ}\text{C}$ 进行10分钟 - 20小时。

(4) 当 R^{10} 是烷基，并且所述烷基在 β 和 γ 位被羰基取代时，将通式[12]化合物在酸存在下进行成环反应，由此可获得通式[1]所示的5-元或6-元杂环衍生物。

可在该反应中使用的溶剂包括例如芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等。如果需要的话，这些溶剂可以以混合物的形式使用。

可使用的酸包括无机酸例如磷酸、多磷酸、硫酸、氢氟酸等；路易斯酸例如五氯化磷、氯化铝、氯化锌、氯化锡等。

酸以至少与通式[12]化合物等摩尔的量使用, 优选以1-20 mol/mol化合物[12]的量使用。

该反应通常在-50℃ - +200℃、优选0℃ - +130℃进行10分钟-20小时。

如果需要的话, 根据其性质, 还可以使用在上述制备方法1-10中使用的试剂作为溶剂。

在上述制备方法1-10中, 如果需要的话, 还可以以盐的形式使用通式[2]、[2a]、[3]、[3a]、[4]、[4a]、[5]、[6]、[6a]、[7]、[7a]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]和[39]化合物。作为所述盐, 可使用在描述化合物[1]的盐时所提及的相同盐。

当通式[2]、[2a]、[3]、[3a]、[4]、[4a]、[5]、[6]、[6a]、[7]、[7a]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]和[39]化合物具有异构体例如旋光异构体、几何异构体、互变异构体等时, 所有这些异构体都可用于本发明。此外, 所有水合产物或溶剂化产物以及所有晶型都可用于本发明。

当通式[1]、[1a]、[2]、[2a]、[3]、[3a]、[4]、[4a]、[5]、[6]、[6a]、[7]、[7a]、[8]、[9]、[10]、[11]、[12]和[39]化合物具有羟基、氨基或羧基时, 可如上所述用常规保护基将这些羟基、氨基或羧基保护。反应结束后, 在必要时可通过已知方法将这样的保护基除去。

此外, 可通过适当组合的已知处理例如氧化、还原、烷基化、卤化、磺酰化、取代、脱水、水解等将通式[1]和[1a] N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物转化成其它通式[1] N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐。

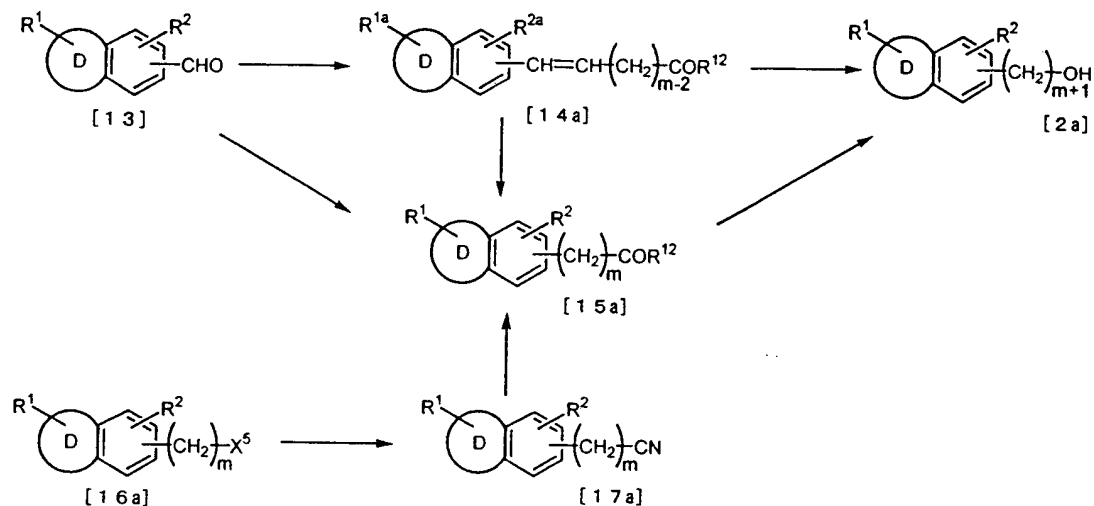
可通过常规方法例如提取、结晶、蒸馏、柱色谱法等分离和纯化由此获得的通式[1] N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐。

下面解释作为制备本发明化合物的原料的通式[2a]、[4a]、[7a]、[2]、[4]、[7]、[8]和[12]化合物的制备方法。

通式[2a]化合物可依据自身已知的方法或其适当组合而制得。例

如, 化合物[2a]可通过下述制备方法A制得。

制备方法A



其中 R^1 、 R^2 和 m 如上所定义； R^{1a} 代表除链烯基之外的与 R^1 相同的基团； R^{2a} 代表除链烯基之外的与 R^2 相同的基团； R^{12} 代表氢原子、羟基或低级烷氧基；且 X^5 代表离去基团。

作为所述离去基团，可提及的有例如卤素原子、低级烷基磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基等。

(A-1) 将通式[13]化合物进行常规碳链延长反应，由此可获得通式[14a]化合物。

该反应可依据在例如Jikken Kagaku Koza, Vol. 22, 由日本化学会编辑, p. 54-68 (1922, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。作为碳链延长反应的具体实例，可提及的有维蒂希反应、Wittig-Horner反应等。

(A-2) 将通式[14a]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[2a]化合物。

该反应可依据在例如Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15 [II], 由日本化学会编辑, p. 29-244 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(A-3) 将通式[14a]化合物进行常规催化氢化，由此可获得通式[15a]

化合物。

该反应可依据自身已知的方法进行，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15 [II], 由日本化学会编辑, p. 333-448 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法。

(A-4) 作为制备通式[15a]化合物的替代方法，还可提及的有将通式[13]化合物进行常规碳链延长反应的方法。

该反应可依据自身已知的方法进行，例如在Jikken Kagaku Koza, Vol. 21, 由日本化学会编辑, p. 124-133 (1972, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法。可提及维蒂希反应作为碳链延长反应的具体实例。

(A-5) 将通式[16a]化合物进行常规氰化反应，由此可获得通式[17a]化合物。

该反应可依据自身已知的方法进行，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 [III], 由日本化学会编辑, p. 1428-1484 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法。

(A-6) 将通式[17a]化合物进行常规水解、常规酯形成醇解、或使用金属氢化物例如二异丁基铝氢化物等进行常规还原反应，由此可获得通式[15a]化合物。

这些反应可依据自身已知的方法进行，例如在Jikken Kagaku Koza, Vol. 22, 由日本化学会编辑, p. 1-83 (1992, Maruzen)和Jikken Kagaku Koza, Vol. 21, 由日本化学会编辑, p. 92-97 (1992, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法。

(A-7) 将通式[15a]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[2a]化合物。

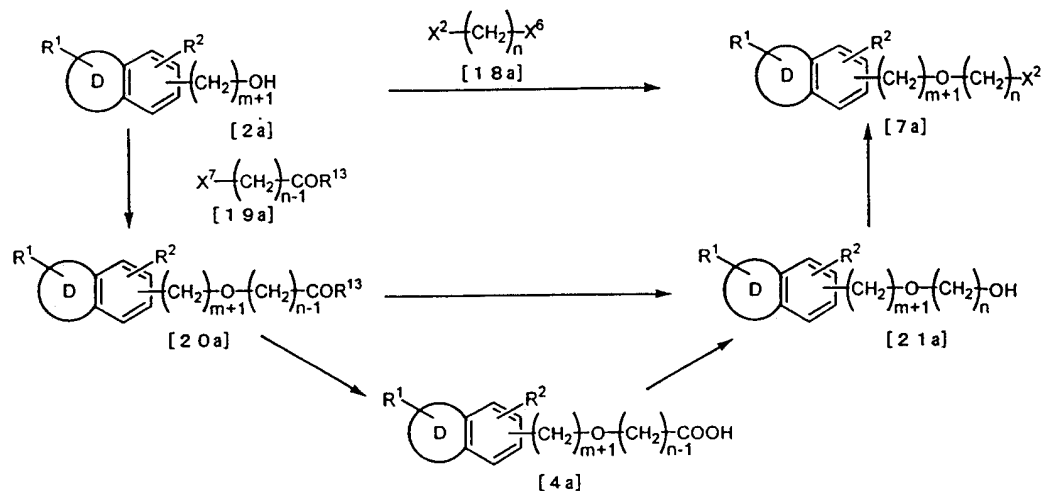
该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15 [II], 由日本化学会编辑, p. 29-244 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

此外，具有长碳链的通式[2a]化合物可使用其中R¹²是氢原子的通式[15a]化合物作为原料，并重复(A-1)、(A-3)和(A-4)的反应而制

得。

通式[4a]和[7a]化合物可依据自身已知的方法或者这些方法的适当组合而制得，例如如下所示的制备方法B:

制备方法B



其中R¹、R²、X、m和n如上所定义；R¹³代表低级烷基、二烷基氨基或环状氨基；且X⁶和X⁷独立地代表氢原子。

术语“环状氨基”是指5-元、6-元或7-元环环状氨基，所述环状氨基含有一个氮原子作为构成该环的杂原子，并且还可以含有一个或多个氧原子或硫原子，例如吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基等。

(B-1) 将通式[2a]化合物与通式[18a]化合物反应，由此可获得通式[7a]化合物。

该反应可依据自身已知的方法例如与制备方法1相同的方法进行。

(B-2) 在碱存在下将通式[2a]化合物与通式[19a]化合物反应，由此可获得通式[20a]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14 [I], 由日本化学会编辑, p. 567-611 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

碱包括例如有机碱和无机碱，例如三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-

二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、氢化钠、金属钠、二异丙基氨基锂、正丁基锂、叔丁醇钾等。

可在该反应中使用的溶剂包括例如水；卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；亚砷例如二甲亚砷等；酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺等；酯例如乙酸乙酯等；酮例如丙酮、甲基乙基酮等；腈例如乙腈等；叔醇例如叔丁醇等；杂芳族化合物例如吡啶等。如果需要的话这些溶剂可以以混合物的形式使用。

通式[19a]化合物和碱分别以与通式[2a]化合物等摩尔的量使用，优选以1-20 mol/mol化合物[2a]的量使用。

该反应通常在-50℃ - +200℃、优选0℃ - +150℃进行10分钟 - 20小时。

(B-3) 将通式[20a]化合物进行常规酯或酰胺水解，由此可获得通式[4a]化合物。

该反应可依据自身已知的方法进行，例如在“有机合成中的保护基”(Theodora W. Green, 1981, John Wiley & Sons, Inc.)或任意类似方法。

(B-4) 将通式[4a]化合物或通式[20a]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[12a]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15 [II], 由日本化学会编辑, p. 29-244 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(B-5) 在或不在碱存在下，用卤化剂或磺酰化剂处理通式[21a]化合物，由此可获得通式[7a]化合物。

可在该反应中使用的溶剂包括例如卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等；醚例如四氢呋喃、二氧杂环己烷等；芳族烃例如苯、甲苯、二甲苯等；亚砷例如二甲亚砷等；酰胺例如N,N-二甲基甲酰胺等；酯例如乙酸乙酯等；腈例如乙腈等。如果需要的话这些溶剂可以以混合物的形式使用。

可在必要时使用的碱是例如有机碱和无机碱，例如三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯、吡啶、叔丁醇钾、碳酸钠、碳酸钾、氯化钠等。

作为卤化剂，可提及的有例如三氯化磷、三溴化磷、三氯化磷、五氯化磷、亚硫酸氯等。

作为磺酰化剂，可提及的有例如甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯等。

卤化剂和磺酰化剂都以至少与通式[21a]化合物等摩尔的量使用，优选以1-2 mol/mol化合物[21a]的量使用。

该反应通常在-50℃ - +200℃、优选0℃ - +50℃进行1-10分钟-30小时。

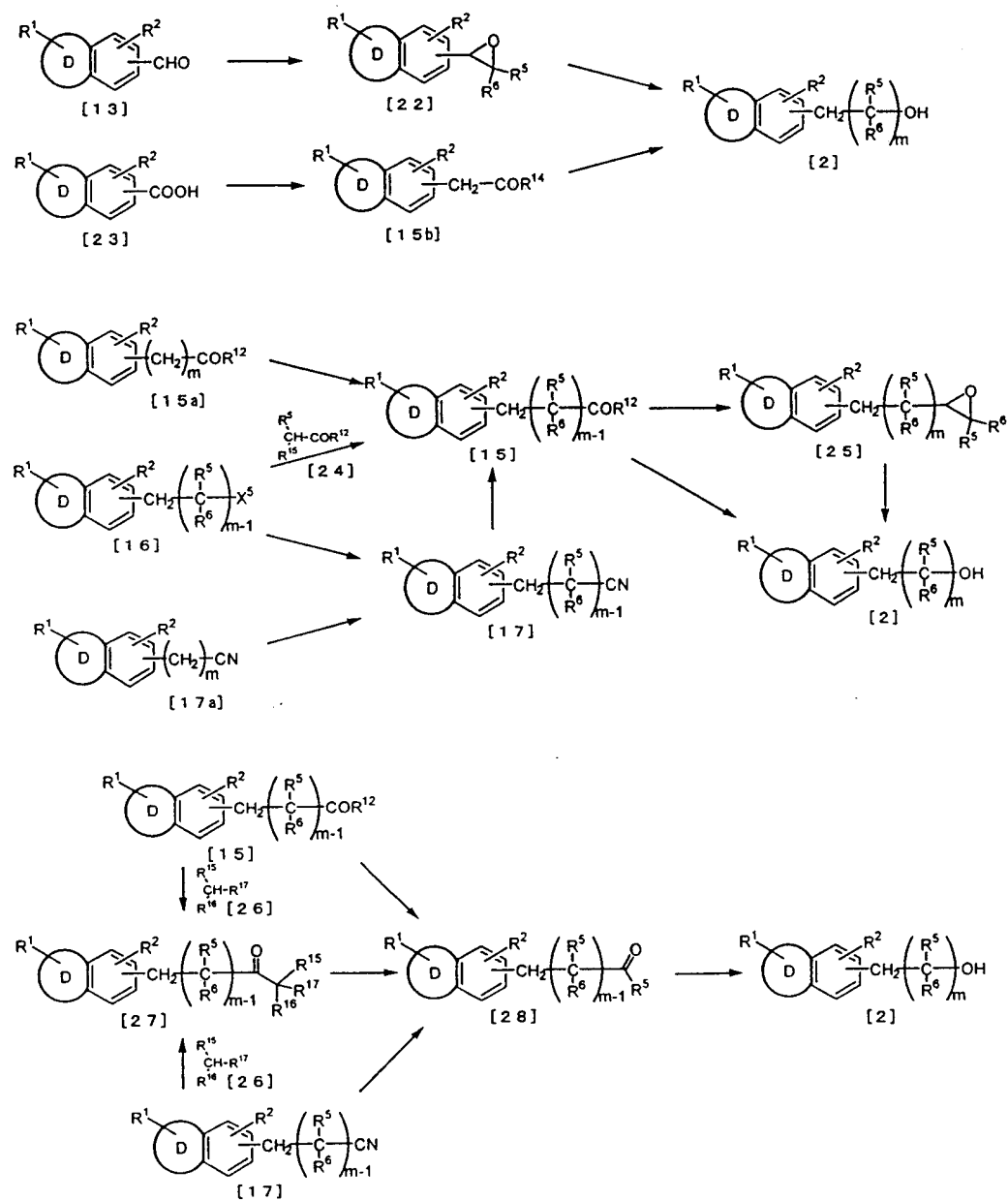
在上述制备方法A和B中，如果需要的话，还可以以盐的形式使用通式[13]、[14a]、[15a]、[16a]、[17a]、[2a]、[4a]、[19a]、[20a]和[21a]化合物。作为所述盐，可提及的有在描述通式[1]化合物时所提及的相同盐。

在上述制备方法A和B中，通式[13]、[14a]、[15a]、[16a]、[17a]、[2a]、[4a]、[19a]、[20a]和[21a]化合物可能具有异构体例如旋光异构体、几何异构体、互变异构体等。在这种情况下，所有这些异构体都可用于本发明。此外，其水合产物或溶剂化产物以及所有晶型都可用于本发明。

此外，某些化合物[13]、[14a]、[15a]、[16a]、[17a]、[2a]、[4a]、[19a]、[20a]和[21a]可能具有羟基、氨基或羧基。在这种情况下，可如上所述用常规保护基将这些基团保护，并且在反应结束后，可通过已知方法除去保护基。

通式[2]化合物可依据自身已知的方法或这些方法的适当组合制得。例如，其可依据下述制备方法C制得。

制备方法C



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^{12} 、 m 和 X 如上所定义； R^{14} 代表低级烷氧基； R^{15}

代表氢原子、低级烷基或低级烷氧基羰基； R^{16} 代表氰基或低级烷氧基羰基；且 R^{17} 代表氢原子、氰基、羧基或低级烷氧基羰基。

(C-1) 将通式[13]化合物进行常规环氧化反应，由此可获得通式[22]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [II], 由日本化学会编辑, p. 593-607 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-2) 将通式[22]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[2]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [II], 由日本化学会编辑, p. 227-228 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-3) 将通式[23]化合物进行常规碳链延长反应，由此可获得通式[15a]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [II], 由日本化学会编辑, p. 1031-1032 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。作为碳链延长反应的具体实例，可提及的有Arndt-Eistert反应等。

(C-4) 将通式[15b]化合物进行常规还原反应或与有机金属化合物加成，由此可获得通式[2]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [I], 由日本化学会编辑, p. 474-477和512-520 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-5) 可通过将化合物[15a]进行常规烷基化反应来将通式[15a]化合物转化成通式[15]化合物。

该烷基化反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [II], 由日本化学会编辑, p. 637-1062 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-6) 作为其替代方法，可提及的有将化合物[16]与通式[24]化合

物反应的方法。通过该方法可获得通式[15]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [II], 由日本化学会编辑, p. 637-1062 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

在该反应中，当反应结束后，在必要时可通过已知方法进行水解和脱羧反应。

(C-7) 将通式[16]化合物进行常规氰化反应，由此可获得通式[17]化合物。

该反应可依据自身已知的方法例如与(A-5)相同的方法进行。

(C-8) 作为其替代方法，可提及的有将通式[17a]化合物进行常规烷基化反应的方法。通过该方法，可将化合物[17a]转化成通式[17]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [III], 由日本化学会编辑, p. 1447-1448 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-9) 将通式[17]化合物进行常规水解、酯形成醇解、或使用金属氢化物例如二异丁基铝氢化物等进行还原反应，由此可获得通式[15]化合物。

这些反应可依据自身已知的方法例如与(A-6)相同的方法进行。

(C-10) 将其中 R^{12} 是氢原子的通式[15]化合物进行常规环氧化反应，由此可获得通式[25]化合物。

这些反应可依据自身已知的方法例如与(C-1)相同的方法进行。

(C-11) 使用有机金属化合物将通式[25]化合物进行还原或开环反应，由此可获得通式[2]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [I], 由日本化学会编辑, p. 478-481和p. 524-529 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-12) 将通式[15]化合物进行常规还原反应或与有机金属化合物加成，由此可获得通式[2]化合物。

这些反应可依据自身已知的方法例如与(C-4)相同的方法进行。

(C-13) 通过与通式[26]化合物进行缩合反应可将其中 R^{12} 是羟基或低级烷氧基的通式[15]化合物转化成通式[27]化合物。当 R^{12} 是羟基时, 在进行缩合反应之前将化合物[15]转化成其反应性衍生物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [II], 由日本化学会编辑, p. 767-775 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-14) 将通式[17]化合物与通式[26]化合物进行缩合反应, 由此可获得通式[27]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [II], 由日本化学会编辑, p. 808-811 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-15) 将通式[27]化合物进行常规水解, 然后进行脱羧反应, 由此可获得通式[28]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [II], 由日本化学会编辑, p. 808-811 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-16) 作为其替代方法, 可提及的有将其中 R^{12} 是羟基或低级烷氧基的通式[15]化合物进行常规还原反应或与有机金属化合物加成的方法。通过该方法, 可获得通式[28]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [II], 由日本化学会编辑, p. 656-662和775-792 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(C-17) 可将通式[17]化合物进行常规还原反应或与有机金属化合物加成, 由此可获得通式[28]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15, [II], 由日本化学会编辑, p. 652-656和808-810 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

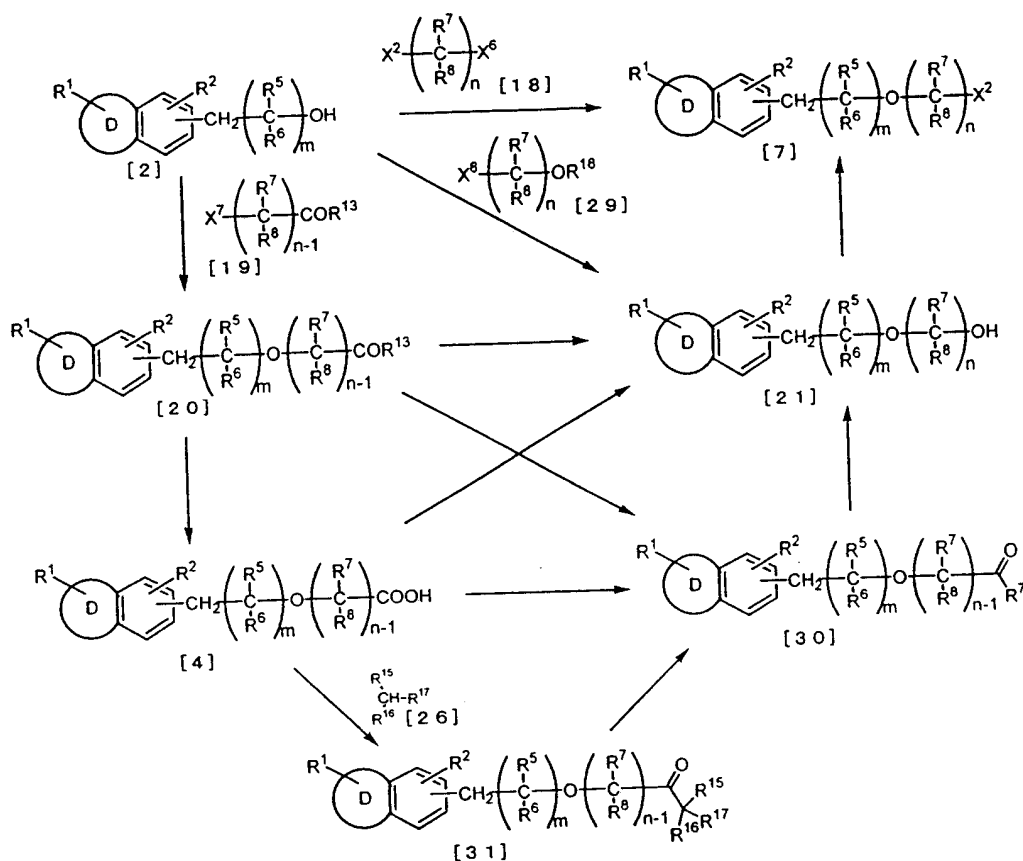
(C-18) 可将通式[28]化合物进行常规还原反应或与有机金属化合物

加成, 由此可获得通式[2]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如与(C-4)相同的方法进行。

通式[4]和[7]化合物可依据自身已知的方法或其适当组合而制得。例如, 这些化合物可通过下述制备方法D制得。

制备方法D



其中R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R¹³、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、X²、X⁶、X⁷、m和n如上所定义; R¹⁸代表在碱性条件下不反应的羟基的保护基; 且X⁸代表卤素原子。

在碱性条件下不反应的保护基的实例包括低级烷基例如叔丁基等; 低级链烯基例如烯丙基等; 芳基低级烷基例如苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苄基甲基、三苄基甲基等; 含氧和含硫的杂环基例如四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基等; 低级烷氧基低级烷基例如甲氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-甲氧基-1-甲氧基乙基等; 取代的甲硅烷基例如叔丁基二甲基甲硅烷基、二苄

基甲基甲硅烷基等。

(D-1) 将通式[2]化合物与通式[18]化合物反应，由此可获得通式[7]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与制备方法1相同的方法进行。

(D-2) 将通式[2]化合物与通式[29]化合物反应，并除去保护基，由此可获得通式[21]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与制备方法1相同的方法进行，然后除去保护基。

(D-3) 在碱存在下将通式[2]化合物与通式[19]化合物反应，由此可获得通式[20]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与制备方法5(1)相同的方法进行。

(D-4) 将通式[20]化合物进行常规醚或酰胺水解，由此可获得通式[4]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与(B-3)相同的方法进行。

(D-5) 将通式[4]或通式[20]化合物进行常规还原反应或与有机金属化合物加成，由此可获得通式[21]化合物或通式[30]化合物。

该还原反应或有机金属化合物的加成可依据自身已知的方法，例如与(C-12)或(C-16)相同的方法进行。

(D-6) 将通式[4]化合物转化成反应性衍生物，然后与通式[26]化合物进行缩合反应，由此可获得通式[31]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与(C-13)相同的方法进行。

(D-7) 将通式[31]化合物进行常规水解，然后进行脱羧反应，由此可获得通式[30]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与(C-15)相同的方法进行。

(D-8) 将通式[30]化合物进行常规还原反应或与有机金属化合物加成，由此可获得通式[21]化合物。

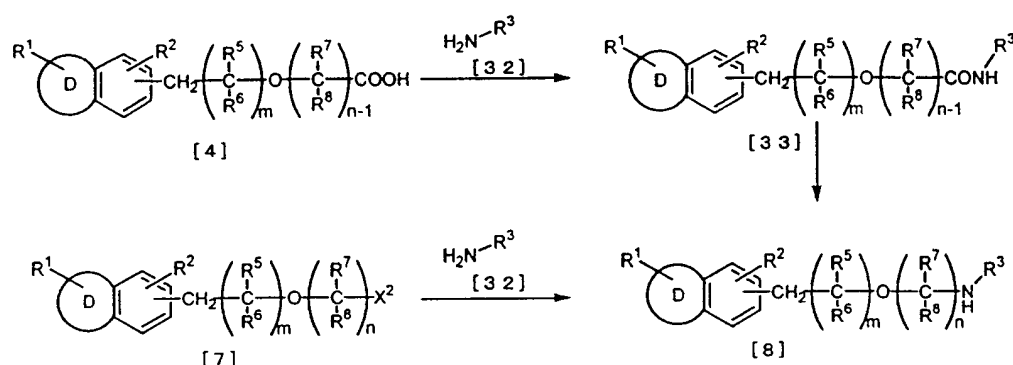
该反应可依据自身已知的方法，例如与(C-4)相同的方法进行。

(D-9) 在或不在碱存在下, 用卤化剂或磺酰化剂处理通式[21]化合物, 由此可获得通式[7]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如与(B-5)相同的方法进行。

通式[8]化合物可依据自身众所周知的方法或其适当组合例如下述制备方法E制得。

制备方法E



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 X^2 、 m 和 n 如上所定义。

(E-1) 将通式[4]化合物或其反应性衍生物与通式[32]化合物反应, 由此可获得通式[33]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如与制备方法2(1)相同的方法进行。

(E-2) 将通式[33]化合物进行常规还原反应, 由此可获得通式[8]化合物。

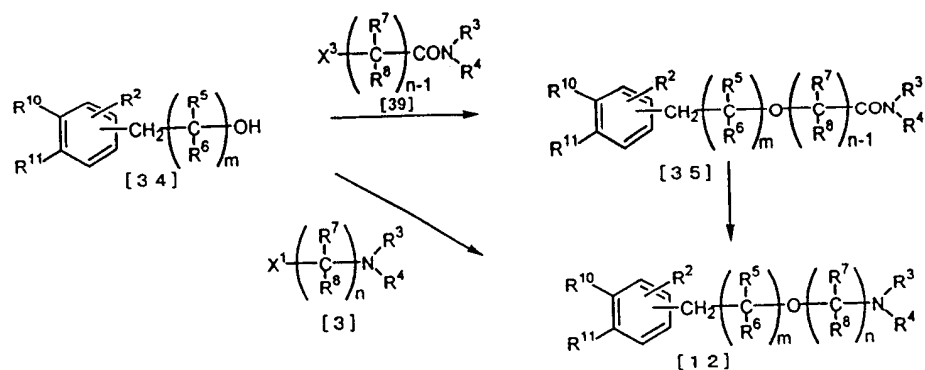
该反应可依据自身已知的方法, 例如与制备方法2(2)相同的方法进行。

(E-3) 在碱存在下将通式[7]化合物与通式[32]化合物反应, 由此可获得通式[8]化合物。

该反应可依据自身已知的方法, 例如与制备方法3相同的方法进行。

通式[12]化合物可依据自身已知的方法或其适当组合例如下述制备方法F制得。

制备方法F



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 X^3 、 m 和 n 如上所定义。

(F-1) 在碱存在下将通式[34]化合物与通式[39]化合物反应，由此可获得通式[35]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与制备方法5相同的方法进行。

(F-2) 将通式[35]化合物进行常规还原反应，由此可获得通式[12]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与制备方法2(2)相同的方法进行。

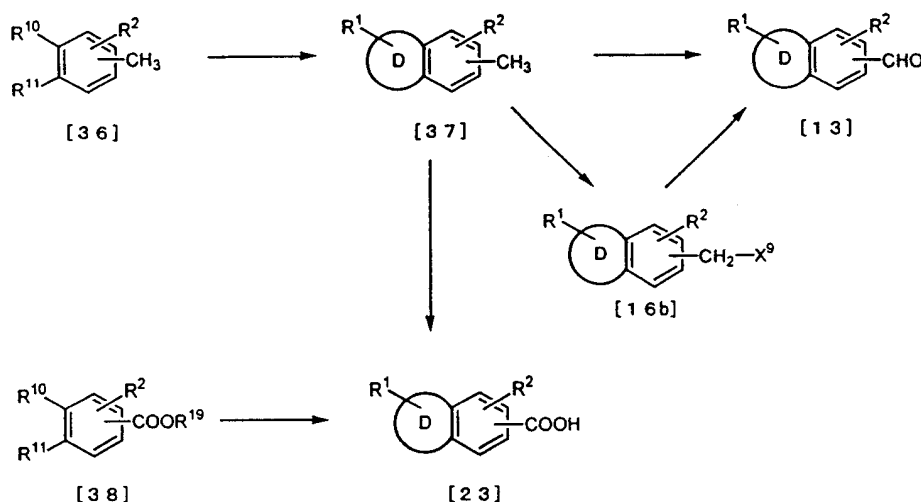
(F-3) 在碱存在下将通式[34]化合物与通式[3]化合物反应，由此可获得通式[12]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如与制备方法1相同的方法进行。

或者，还可以使用除上述方法之外的方法制备通式[12]化合物，即使用通式[34]化合物作为原料，并采用制备通式[1]化合物的方法及其原料。

作为用于制备起始中间体化合物的原料的通式[13]和[23]化合物可依据自身已知的方法或其适当组合例如下述方法制得。

制备方法G



其中R¹、R²、R¹⁰、R¹¹和D如上所定义；R¹⁹代表氢原子或羧基保护基；且X⁹代表卤素原子。

(G-1) 将通式[36]化合物进行常规闭环反应，由此可获得通式[37]化合物。

该反应可依据自身已知的方法进行，例如在“杂环化合物化学”，p. 16-80 (1988, Kodansha)和Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [IV], 由日本化学会编辑，p. 1879-2406 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法。

(G-2) 将通式[37]化合物进行常规氧化反应，由此可获得通式[13]或[37]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [II], 由日本化学会编辑，p. 636-643和922-926 (1977, Maruzen)中描述的方法或任意类似方法进行。

(G-3) 作为替代方法，可提及的有，将通式[37]化合物进行常规卤化反应以生成通式[16b]化合物，然后将化合物[16b]进行氧化反应以生成通式[13]化合物。

该反应可依据自身已知的方法，例如在Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [I], 由日本化学会编辑，p. 331-344 (1977, Maruzen)和Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [II], 由日本化学

会编辑, p. 636-643 (1977, Maruzen) 中描述的方法或任意类似方法进行。

(G-4) 将通式[38]化合物进行常规闭环反应, 由此可获得通式[23]化合物。

该反应可依据自身已知的方法进行, 例如在“杂环化合物化学”, p. 16-80 (1988, Kodansha) 和 Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 14, [IV], 由日本化学会编辑, p. 1879-2406 (1977, Maruzen) 中描述的方法或任意类似方法。

制备方法G的闭环方法也可用于制备通式[2]、[2a]、[15]、[15a]、[15b]、[20]、[20a]、[21]和[21a]化合物。

在上述制备方法C、D、E、F和G中, 如果需要的话, 通式[2]、[3]、[4]、[7]、[8]、[12]、[13]、[15]、[15a]、[15b]、[16]、[16b]、[17]、[17a]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27]、[28]、[29]、[30]、[31]、[32]、[33]、[34]、[35]、[36]、[37]、[38]和[39]化合物也可以以盐的形式使用。作为所述盐, 可提及的有在描述通式[1]化合物时所提及的相同盐。

当通式[2]、[3]、[4]、[7]、[8]、[12]、[13]、[15]、[15a]、[15b]、[16]、[16b]、[17]、[17a]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27]、[28]、[29]、[30]、[31]、[32]、[33]、[34]、[35]、[36]、[37]、[38]和[39]化合物具有异构体例如旋光异构体、几何异构体、互变异构体等时, 所有这些异构体都可用于本发明。此外, 其水合产物或溶剂化产物以及所有晶型都可用于本发明。

此外, 某些通式[2]、[3]、[4]、[7]、[8]、[12]、[13]、[15]、[15a]、[15b]、[16]、[16b]、[17]、[17a]、[18]、[19]、[20]、[21]、[22]、[23]、[24]、[25]、[26]、[27]、[28]、[29]、[30]、[31]、[32]、[33]、[34]、[35]、[36]、[37]、[38]和[39]化合物可能具有羟基、氨基或羧基。在这种情况下, 可如上所

述用常规保护基将这些基团保护，并且在反应结束后，必要时可通过已知方法除去这些保护基。

本发明化合物可制成药物制剂例如口服制剂（片剂、胶囊、粉剂、粒剂、细粒剂、丸剂、悬浮剂、乳剂、溶液、糖浆剂等）、注射剂、栓剂、外用制剂（膏剂、硬膏剂等）、气雾剂等，这些制剂可通过将本发明化合物与各种药物添加剂例如赋形剂、粘合剂、崩解剂、崩解控制剂、固化-粘着阻止剂、润滑剂、吸收-吸附载体、溶剂、填充剂、等渗剂、助溶剂、乳化剂、悬浮剂、增稠剂、包衣剂、吸收促进剂、胶凝-凝结促进剂、光稳定剂、防腐剂、防湿剂、乳液-悬浮液-分散液稳定剂、保色剂、脱氧抗氧化剂、矫味剂、着色剂、成形剂、防泡剂、抚慰剂、抗静电剂、缓冲pH调节剂等混合而制得。

可通过常规方法将上述物质制成制剂。口服固体制剂例如片剂、粉剂、粒剂等可通过使用固体制剂的药物添加剂以常规方法制得，所述药物添加剂的实例包括赋形剂例如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、淀粉、碳酸钙、高岭石、微晶纤维素、无水磷酸二氢钙、部分预凝胶化的淀粉、玉米淀粉、藻酸等；粘合剂例如单一的糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、乙基纤维素、藻酸钠、阿拉伯胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、水、乙醇等；崩解剂例如干燥淀粉、藻酸、琼脂粉、淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、淀粉羟乙酸钠等；崩解控制剂例如硬脂醇、硬脂酸、可可脂、氢化油等；固化-粘着阻止剂例如硅酸铝、磷酸氢钙、氧化镁、滑石粉、硅酸酐等；润滑剂例如巴西棕榈蜡、轻质硅酸、硅酸铝、硅酸镁、硬化油、硬化植物油衍生物、芝麻油、漂白蜂蜡、二氧化钛、无水氧化铝凝胶、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、滑石粉、磷酸氢钙、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇等；吸收促进剂例如季铵盐、十二烷基硫酸钠、脲、酶等；吸收-吸附载体例如淀粉、乳糖、高岭石、膨润土、硅酸酐、水合二氧化硅、正硅酸铝酸镁、胶态硅酸等。

此外，片剂可制成必要时用常用包衣进行包衣的片剂，其实例包括糖包衣片剂、明胶包衣片剂、胃溶包衣片剂、肠溶包衣片剂、具有水溶性膜包衣的片剂等。

胶囊可这样制得：将主要组分与上述药物添加剂混合，并将所得混合物填充到硬明胶胶囊、软胶囊等中。

此外，还可以通过下述方法将本发明化合物制成水或油悬浮剂、溶液、糖浆剂或酏剂：将本发明化合物与上述各种液体制剂添加剂混合，并以常规方式处理所得混合物。

栓剂可这样制得：将适当吸收促进剂加到聚乙二醇、可可脂、羊毛脂、高级醇、高级醇酯、明胶、半合成甘油酯、Witepsol等中，并将所得混合物形成栓剂。

注射剂可通过使用形成液体制剂的药物添加剂以常规方法制得，所述药物添加剂的实例包括稀释剂例如水、乙醇、大粒凝胶(Macrogol)、丙二醇、柠檬酸、乙酸、磷酸、乳酸、乳酸钠、硫酸、氢氧化钠等；pH调节剂和缓冲剂例如柠檬酸钠、乙酸钠、磷酸钠等；稳定剂例如焦磷酸钠、乙二胺四乙酸、巯基乙酸、巯基乳酸等；等渗剂例如氯化钠、葡萄糖、甘露醇、甘油等；助溶剂例如羧甲基纤维素钠、丙二醇、苯甲酸钠、苯甲酸苄酯、尿烷、乙醇胺、甘油等；止痛剂例如葡萄糖酸钙、氯丁醇、葡萄糖、苯甲醇等；局麻剂等。

糊剂、霜剂和凝胶剂形式的膏剂可这样制得：将本发明化合物与药物添加剂混合，将通过常规方法将所得混合物形成制剂，所述药物添加剂包括基质例如白凡士林、聚乙烯、石蜡、甘油、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土等；防腐剂例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯等；稳定剂；润湿剂等。

为了制备硬膏剂，可通过常规方法将上述膏剂、霜剂、凝胶剂、糊剂等涂敷在常规载体上。作为载体，可使用由棉花、人造纤维或化学纤维制成的纺织或非纺织织物，增塑聚氯乙烯、聚乙烯、聚氨酯的膜，或泡沫片。

虽然施用上述药物制剂的方法没有特别限制，但是其是依据药物

剂型、患者的年龄、性别和其它状况、以及患者的症状来适当确定的。

本发明药物制剂活性组分的剂量应当根据使用方法、患者的年龄和性别、患者的病态、以及其它条件来适当确定。一般情况下，对于成人，活性组分的给药剂量可以为0.1 - 500 mg/天，一次施用或分数次施用。

下面描述本发明典型化合物的药理活性。

[抗缺氧活性]

给5 - 6周龄的ddY雄性小鼠（每组6 - 10只）口服施用溶于蒸馏水中的测试化合物（100 mg/kg）。给药30分钟后，将每只小鼠置于玻璃容器中，让由4%氧气和96%氮气组成的混合气体以5 L/分钟的速度流经该玻璃容器。测定从开始通入气体到小鼠死亡的时间。

至于对照组，仅口服蒸馏水。依据下述公式计算测试化合物的抗缺氧活性：

$$(\text{给药组中小鼠的存活时间}) \div (\text{对照组中小鼠的存活时间}) \times 100 (\%)$$

缺氧活性结果如下所示：

实施例10化合物：170%，
实施例13化合物：160%，
实施例16化合物：158%，
实施例20化合物：155%，
实施例31化合物：248%，
实施例49化合物：173%，
实施例53化合物：200%，
实施例68化合物：202%，
实施例70化合物：213%，
实施例76化合物：194%，
实施例101化合物：187%，
实施例102化合物：210%，
实施例144化合物：250%，

实施例158化合物: 179%。

[神经再生促进活性]

该测试是依据 *Experimental Neurology*, Vol. 140, p. 198 (1996) 的描述进行的。

用戊巴比妥将SD大鼠(雄性, 6周龄, 体重160 - 200 g)麻醉。将左侧坐骨神经从上股间肌组织中暴露出来, 并剥离周围组织, 同时要小心不要损伤肌肉纤维。

使用具有平坦光滑接触面的持针器, 将该坐骨神经在延伸到距离分支部分约10 mm、并且中央部分宽1.5 mm的区域中按压并挤压90秒。将挤压区域用线在神经鞘末端标记, 并将手术部分缝合。挤压1小时后, 将溶于生理盐水中的测试化合物以10 mg/kg的剂量腹膜内给药。之后, 每天重复2次如上所述的给药, 共5天。

手术6天后, 在戊巴比妥麻醉下再次将手术部分剖开以暴露出坐骨神经, 使钳子从距离挤压部分约25 mm的位置接触该神经。将钳子朝着挤压部分缓慢地移动直至出现反射反应。测定表现出反射的部分与挤压部分之间的距离, 并视为再生距离。至于对照组, 仅给予盐水。

依据下述公式计算测试化合物的坐骨神经再生速度:

$(\text{给药组中的再生距离}) \div (\text{对照组中的再生距离}) \times 100 (\%)$

坐骨神经再生速度的结果如下所示:

实施例10化合物: 117%,

实施例16化合物: 115%,

实施例27化合物: 126%。

[抑制由A β 引起的神经细胞死亡的活性]

将在 *Brain Research*, Vol. 639, p. 240 (1994) 中描述的方法作些改进, 以测定抑制由A β 引起的培养的神经细胞死亡的作用。

将从Wistar大鼠的胚胎(胎龄17 - 19天)脑中切下来的大脑皮层

切成小片，并用胰蛋白酶处理以分离出神经细胞。将神经细胞以 1×10^5 个细胞/孔的比率铺在48-孔组织培养板上，并于5%二氧化碳、37℃条件下在Dulbecco改良Eagle培养基（加入了B27添加剂（GIBCO BRL产品）和3.6 mg/mL葡萄糖）中培养。

当培养已持续12-13天时，加入氯化钾溶液使得终浓度为25 mmol/L，之后立即加入测试化合物。加入测试化合物24小时后，加入溶于蒸馏水中的A β （25-35个肽残基）使得终浓度为20 μ mol/L。加入A β 24小时后，将培养基换成通过将测试化合物加到Dulbecco改良Eagle培养基（加入了B27和3.6 mg/L葡萄糖）中而制得的培养基。

通过使用对MTT还原能力下降的抑制活性作为指数来表示测试化合物对培养的神经细胞死亡的抑制活性。也就是说，改变培养基48小时后，进行由Mossmann开发的MTT测定[Journal of Immunological Methods, Vol. 65, p. 55 (1983)]，并计算测试化合物对由A β 引起的MTT测定值下降的抑制率（%）。

抑制率 =

$$\frac{[(\text{A}\beta + \text{测试化合物加入组的MTT测定值}) - (\text{A}\beta \text{加入组的MTT测定值})]}{[\text{未加入组的MTT测定值} - \text{A}\beta \text{加入组的MTT测定值}]} \times 100$$

在0.1 μ M浓度下测定的抑制率的结果如下所示：

实施例68化合物：28%，

实施例119化合物：39%，

实施例137化合物：37%。

[抑制由HNE引起的神经细胞死亡的活性]

将在Journal of Neuroscience, Vol. 17, p. 5089 (1997)中描述的方法作些改进，以测定抗由HNE引起的培养的神经细胞死亡的保护作用。

将从Wistar大鼠的胚胎（胎龄17-19天）脑中切下来的大脑皮层切成小片，并用胰蛋白酶处理以分离出神经细胞。将神经细胞以 1×10^5 个细胞/孔的比率铺在48-孔组织培养板上，并于5%二氧化碳、37

℃条件下在Dulbecco改良Eagle培养基（加入了10%胎牛血清和3.6 mg/mL葡萄糖）中培养。

为了抑制神经胶质细胞的增殖，在开始培养的第二天加入阿糖胞苷使得终浓度为10 μmol/L。当培养持续2天时，将培养基换成加入了10%胎牛血清和3.6 mg/mL葡萄糖的Dulbecco改良Eagle培养基。当培养已持续7-8天时，加入测试化合物，然后立即加入HNE使得终浓度为25 μmol/L。

通过使用对MTT还原能力下降的抑制活性作为指数来表示测试化合物对培养的神经细胞死亡的抑制活性。也就是说，加入测试化合物24小时后，进行由Mossmann开发的MTT测定[Journal of Immunological Methods, Vol. 65, p. 55 (1983)]，并计算测试化合物对由HNE引起的MTT测定值下降的抑制率（%）。

抑制率 =

$$\frac{[(\text{HNE} + \text{测试化合物})\text{加入组的MTT测定值}] - (\text{HNE加入组的MTT测定值})}{[\text{未加入组的MTT测定值} - \text{HNE加入组的MTT测定值}]} \times 100$$

在0.1 μM浓度测定的抑制率的结果如下所示：

实施例10化合物：58%，
实施例20化合物：69%，
实施例68化合物：57%，
实施例76化合物：49%，
实施例105化合物：31%。

实施本发明的最佳方案

下面通过实施例和参考实施例来解释本发明。本发明并不受这些实施例的限制。

在洗脱溶液中，所有混合比例都是以“体积比”表示的。柱色谱中的载体是B.W. 硅胶BW-127ZH（Fuji Silysia Chemicals Co. 的产品）。在反相柱色谱中使用的载体是Chromatolex-ODS, DM1020T（Fuji Silysia Chemicals Co. 的产品）。

实施例1

将2.00 g 2-苯并[b]噻吩-5-基-1-乙醇悬浮到10 mL 50% (W/V) 氢氧化钠水溶液和2 mL甲苯的混合物中。向该悬浮液中加入2.51 g N-(2-氯乙基)-N,N-二乙基胺盐酸盐和0.38 g硫酸氢四正丁基铵, 并将所得混合物加热回流1小时。向该反应混合物中加入水和甲苯, 分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 10:1), 获得了3.10 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺, 为油状产物。

NMR(CDCl₃) δ : 1.01 (6H, t, J=7Hz), 2.55 (4H, q, J=7Hz), 2.65 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=6Hz), 7.21 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.23 (1H, d, J=5Hz), 7.42 (1H, d, J=5Hz), 7.66 (1H, d, J=1Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz)

实施例2-9

重复实施例1的操作, 获得了下述化合物:

No. 2: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm⁻¹: 2940, 2862, 1458, 1116, 1052, 701

NMR(CDCl₃) δ : 2.25 (6H, s), 2.50 (2H, t, J=6Hz), 3.01 (2H, t, J=7Hz), 3.55 (2H, t, J=6Hz), 3.70 (2H, t, J=7Hz), 7.21 (1H, dd, J=1, 8Hz), 7.26 (1H, d, J=5Hz), 7.40 (1H, d, J=5Hz), 7.65 (1H, d, J=1Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz)

No. 3: N,N-二甲基-N-{2-[2-(2-萘基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2941, 2862, 1458, 1116, 817, 746

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.07(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.75(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.6(3H, m), 7.6-8.0(4H, m)

No. 4: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二异丙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2965, 1362, 1111, 700

NMR(CDCl_3) δ : 0.99(12H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.59(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 2.98(2H, sept, $J=7\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.42(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H,
dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 5: N,N-二乙基-N-{2-[2-(2-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2865, 1114

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.57(3H, s), 2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.96(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.54(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
6.89(1H, s), 7.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48(1H, s),
7.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 6: N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-喹啉基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2868, 1501, 1114, 837

NMR(CDCl_3) δ : 1.00(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.07(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.66(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.37(1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$),
7.61(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.65(1H, d, $J=1\text{Hz}$),
8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$),
8.87(1H, dd, $J=1, 4\text{Hz}$),

No. 7: N,N-二乙基-N-{2-[2-(2-萘基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2966, 1109, 815, 739

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.05(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.6(3H, m), 7.6-
8.0(4H, m)

No. 8: N-[2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2941, 2862, 2770, 1468, 1112

NMR(CDCl_3) δ : 2.26(6H, s), 2.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 6.71(1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$), 7.14(1H, dd, $J=2,$
9Hz), 7.42(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=2\text{Hz}$),
7.59(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

No. 9: N-[2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2967, 2868, 1468, 1111

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.54(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J=1, 2\text{Hz}$),
7.12(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.42(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.59(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

实施例10

将3.10 g N-[2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺溶于20 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入10 mL 1.10 g草酸在乙酸乙酯中的溶液,并将所得溶液在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体,用乙酸乙酯洗涤,干燥,获得了3.10 g N-[2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺草酸盐。

mp: 70-71°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 1112, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.08(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.5(8H, m),
3.72(4H, brt, $J=7\text{Hz}$), 4.9(2H, brs), 7.25(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.76(1H, s), 7.92(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例11-15

重复实施例10的操作, 获得了下述化合物:

No. 11: N,N-二乙基-N-{2-[2-(2-萘基)乙氧基]乙基}胺草酸盐

mp: 67-72°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3425, 1636, 1404, 1113

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.07(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.3(8H, m),
3.6-3.9(4H, m), 7.3-7.6(3H, m), 7.7-8.0(4H, m),
8.1(2H, brs)

No. 12: N-[2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺草酸盐

mp: 101-103°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3418, 1470, 1112, 721

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.68(6H, s), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.17(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.6-3.8(4H, m), 6.89(1H, d,
 $J=1\text{Hz}$), 7.19(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.4-7.6(2H, m),
7.94(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 9.1(2H, brs)

No. 13: N-[2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺草酸盐

mp: 78-82°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3448, 1111, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.10(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.3(8H, m),
3.6-3.9(4H, m), 6.6(2H, brs), 6.89(1H, d, $J=1\text{Hz}$),
7.19(1H, dd, $J=1, 9\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.51(1H, $J=2\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

No. 14: N,N-二乙基-N-{2-[2-(2-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺草酸盐

mp: 96-98°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3448, 1224, 1113, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.08(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.54(3H, s), 2.8-
3.3(8H, m), 3.6-3.8(4H, m), 7.0-8.0(6H, m)

No. 15: N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-喹啉基)乙氧基]乙基}胺草酸盐

mp: 90-92°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2664, 1114, 721

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.07(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.9-3.3(8H, m),
3.6-3.9(4H, m), 7.55(1H, dd, $J=4, 8\text{Hz}$), 7.68(1H,
dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.81(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.96(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8.38(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 8.4(2H, brs),
8.85(1H, dd, $J=1, 4\text{Hz}$)

实施例16

将2.25 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺溶于12.8 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入5.8 mL 2.3 mol无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，干燥，获得了1.80 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺盐酸盐。

mp: 116-117°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2956, 2690, 1475, 1115, 704

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.69(6H, s), 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.21(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.78(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.73(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.90(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 10.8(1H, brs)

实施例17-18

重复实施例16的操作, 获得了下述化合物:

No. 17: N,N-二甲基-N-{2-[2-(2-萘基)乙氧基]乙基}胺盐酸盐

mp: 105-107°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2686, 1464, 1112

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.69(6H, s), 3.02(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.22(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.78(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 7.3-7.6(3H, m), 7.7-8.0(4H, m), 10.4(1H,
brs)

No. 18: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二异丙基胺
盐酸盐

mp: 78-79°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3504, 2943, 1118

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.21(6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.25(6H, d,
 $J=7\text{Hz}$), 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.9(8H, m),
7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.6(1H,
brs)

实施例19

将1.89 g 甲磺酸2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基酯溶于10

mL N,N-二甲基甲酰胺中。向该溶液中加入0.99 g N-苄基-N-甲基胺和1.74 g碳酸钾, 将所得混合物在80℃搅拌3小时。然后将该反应混合物置于乙酸乙酯与水的混合物中, 分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏以除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 10:1), 获得了2.03 g N-[2-(2-苄并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-苄基-N-甲基胺, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2941, 2862, 1678, 1113, 700

NMR(CDCl_3) δ : 2.24(3H, s), 2.61(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.53(2H, s), 3.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$),

3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.1-7.5(8H, m), 7.65(1H, s),

7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例20

将2.03 g N-[2-(2-苄并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-苄基-N-甲基胺溶于20 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入10 mL 0.65 g草酸在乙酸乙酯中的溶液, 并将所得溶液在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥, 获得了1.98 g N-[2-(2-苄并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-苄基-N-甲基胺草酸盐。

mp: 136-137℃

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1404, 1118

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49(3H, s), 2.8-3.1(4H, m),

3.6-3.8(4H, m), 4.02(2H, s), 5.0(2H, brs), 7.2-

8.0(10H, m)

实施例21

将1.00 g甲磺酸2-[2-(1,3-苄并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基酯溶于3 mL N,N-二甲基甲酰胺中。向该溶液中加入2.54 g二乙胺。将所得混合物在安瓿中于100℃搅拌2小时。冷却后, 将该反应混

合物置于水和乙酸乙酯的混合物中，用2 mol/L盐酸将pH调节至1.0，并分离出水层。向水层中加入乙酸乙酯，用碳酸钠将pH调节至9.5，并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 20:1 - 10:1），获得了0.75 g N-{2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 1490, 1247, 1112, 1042

NMR(CDCl_3) δ : 1.02(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.52(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.52(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.91(2H, s), 6.70(3H, brs)

实施例22-24

重复实施例21的操作，获得了下述化合物。

No. 22: N-{2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2864, 2771, 1490, 1247, 1115, 1041

NMR(CDCl_3) δ : 2.26(6H, s), 2.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.81(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.91(2H, s), 6.71(3H, s)

No. 23: N,N-二甲基-N-{2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺

No. 24: N,N-二乙基-N-{2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺

实施例25

将0.75 g N-{2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺溶于3.8 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入1.6 mL

2.3 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时，在5℃搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，并干燥，获得了0.67 g N-{2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺盐酸盐。

mp: 83-84°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3434, 1490, 1248

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.16(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.74(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.3(6H, m), 3.5-3.8(4H, m), 5.95(2H, s) 6.7-6.9(3H, m), 10.5(1H, brs)

实施例26-27

重复实施例25的操作，获得了下述化合物。

No. 26: N,N-二甲基-N-{2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺盐酸盐

mp: 170-172°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3406, 1118, 758

NMR(CDCl_3) δ : 2.67(3H, s), 2.72(3H, s), 2.8-3.4(4H, m), 3.6-4.1(4H, m), 7.0-8.0(9H, m), 12.4(1H, brs)

No. 27: N,N-二乙基-N-{2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺

mp: 131-138°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2651, 1450, 1114, 758

NMR(CDCl_3) δ : 1.23(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.7-3.4(8H, m), 3.6-4.2(4H, m), 7.0-8.0(9H, m), 11.9(1H, brs)

实施例28

将0.66 g N-{2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺溶于2 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入1 mL 0.25

g草酸在乙酸乙酯中的溶液，并将所得溶液在室温搅拌2小时。用10 mL二异丙基醚将该反应混合物稀释。通过过滤收集沉积的晶体，用二异丙基醚洗涤，并干燥，获得了0.76 g N-{2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺草酸盐。

mp: 109-112°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3432, 1490, 1248

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.69(6H, s), 2.75(2H, t, $J=4\text{Hz}$),

3.16(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.5-3.7(4H, m), 5.96(2H, s),

6.6-6.8(3H, m), 7.4(2H, brs)

实施例29

(1) 将1.00 g 2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酸溶于10 mL二氯甲烷中。将该溶液冷却至5°C，向其中加入0.55 g草酰氯和0.1 mL N,N-二甲基甲酰胺，并将所得混合物在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入水，用2 mol/L盐酸将pH调节至1.0，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂。获得了1.24 g N,N-二乙基-2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺，为油状产物。

NMR(CDCl_3) δ : 1.10(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.6(6H, m),

3.81(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 7.24(1H, d,

$J=5\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=10\text{Hz}$),

7.69(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

通过与上述相同的方法制得了下述化合物。

· N,N-二甲基-2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙酰胺

NMR(CDCl_3) δ : 2.83(3H, s), 2.88(3H, s), 3.22(2H, t,

$J=7\text{Hz}$), 3.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.15(2H, s), 7.2-

7.5(4H, m), 7.71(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$)

(2) 将1.24 g N,N-二乙基-2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺溶于20 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至5℃,并向其中滴加7.86 mL 1mol/L硼烷四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液。将所得混合物在室温搅拌2小时后,加入4.00 mL 2mol/L盐酸,并将所得混合物加热回流30分钟。然后冷却,向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯,用5 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至13,并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,并用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂:氯仿:甲醇=30:1-10:1),获得了0.90 g N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺,为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2870, 1458, 1256, 1114

NMR (CDCl_3) δ : 1.00 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55 (4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

实施例30

重复实施例29(2), 获得了下述化合物。

No. 30: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2863, 1459, 1117, 794

NMR (CDCl_3) δ : 2.25 (6H, s), 2.56 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.0-7.6 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

实施例31

将0.90 g N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺溶于2.5 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入2 mL 0.27 g草酸在乙酸乙酯中的溶液,并将所得溶液在室温搅拌2小时。用10 mL二

异丙基醚将该反应混合物稀释。通过过滤收集沉积的晶体，用二异丙基醚洗涤，并干燥，获得了0.83 g N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺草酸盐。

mp: 54-62°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1457, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.08 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.3 (8H, m),
3.5-3.9 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.73 (1H, d,
 $J=10\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=5\text{Hz}$),
8.2 (2H, brs)

实施例32

将0.49 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺溶于2.5 mL乙酸乙酯中，向其中加入0.73 mL 3.5 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得溶液在室温搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，并干燥，获得了0.44 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺盐酸盐。

mp: 130-132°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2471, 1477, 1123, 713

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.68 (6H, s), 3.0-3.6 (4H, m), 3.6-
4.0 (4H, m), 7.2-7.6 (3H, m), 7.7-7.9 (2H, m),
10.4 (1H, brs)

实施例33

将6.00 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺溶于30 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至-60°C，滴加10.6 mL 1.57 mol/L正丁基锂的己烷溶液。将所得混合物在-60°C搅拌1小时，通入过量干燥的二氧化碳气体，然后将温度升至室温，并将该混合物搅拌30分钟。向该混合物中加入水，用2 mol/L盐酸将pH调节至7，并减压蒸馏以除去溶剂。通过反相柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：水：

甲醇 = 7:3), 并与乙酸乙酯一起过滤。获得了3.66 g 5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}苯并[b]噻吩-2-甲酸, 为晶体产物。

IR(KBr) cm^{-1} : 3421, 1616, 1333, 1102

NMR(CDCl_3) δ : 1.13(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.6-3.3(4H, m),

2.96(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.5-4.0(4H, m), 7.18(1H, d,

$J=7\text{Hz}$), 7.55(1H, s), 7.67(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.71(1H, s),

9.8(1H, brs)

实施例34

将1.90 g 5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}苯并[b]噻吩-2-甲酸溶于20 mL乙醇中, 向其中加入5.6 mL 1.38 mol/L无水氯化氢的乙醇溶液。将所得溶液在室温搅拌2小时, 并用20 mL乙酸乙酯稀释。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥, 获得了1.51 g 5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}苯并[b]噻吩-2-甲酸盐盐酸盐。

mp: 148-150°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2949, 1706, 1141, 898, 815

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.13(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.3(8H, m),

3.6-3.9(4H, m), 7.43(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89(1H, s),

7.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.07(1H, s), 10.6(1H, brs),

13.4(1H, brs)

实施例35

将2.18 g 5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}苯并[b]噻吩-2-甲酸溶于30 mL四氢呋喃中, 向其中加入1.98 g N,N'-羰基二咪唑。将所得混合物在室温搅拌1小时。然后向该混合物中加入50 mL 25%氨水, 并将所得混合物在室温搅拌1小时。向该混合物中加入乙酸乙酯, 分离出有机层, 依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱

剂：氯仿：甲醇-氯仿：甲醇：氨水 = 5:1-100:10:1)。获得了2.00 g 5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}苯并[b]噻吩-2-甲酰胺，为无色晶体产物。

mp: 82-84°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3362, 1646, 1608, 1112, 894, 810

NMR(CDCl_3) δ : 1.00(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.56(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.2(2H, brs), 7.31(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例36

将0.70 g 2-(1-萘基)-1-乙醇悬浮在1 mL甲苯与3.5 mL 50% (W/V) 氢氧化钠水溶液的混合物中，向其中加入1.00 g N-(2-氯乙基)-N,N-二乙基胺盐酸盐和0.14 g 硫酸氢四正丁基铵。将该混合物加热回流2.5小时。向该反应混合物中加入水和甲苯，分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 10:1），获得了1.06 g N,N-二乙基-N-{2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙基}胺，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2871, 1114, 797

NMR(CDCl_3) δ : 1.02(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.56(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.79(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.4-7.6(4H, m), 7.7-7.9(2H, m), 8.0-8.1(1H, m)

实施例37-48

重复实施例1，获得了下述化合物。

No. 37: N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2869, 1469, 1245, 1082

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 7.25(2H,
d, $J=7\text{Hz}$), 7.33(1H, s), 7.59(1H, s)

No. 38: N-{2-[2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2863, 1464, 1116

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.14(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.80(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 6.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15(1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$),
7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

No. 39: N,N-二甲基-N-{2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2942, 1116, 777

NMR(CDCl_3) δ : 2.26(6H, s), 2.51(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.39(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.79(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.3-7.5(4H, m), 7.7-7.9(2H, m), 8.0-8.2(1H,
m)

No. 40: N,N-二甲基-N-{2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 1467, 1114, 1045

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.87(3H, s), 7.20(2H, s), 7.28(1H, s),
7.59(1H, s)

No. 41: N,N-二甲基-N-{2-[2-(6-甲氧基-2-萘基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 1608, 1265, 1118

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.02(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.72(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 7.0-7.4(3H, m), 7.5-7.8(3H, m)

No. 42: N-{2-[2-(4-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2939, 2862, 1116

NMR(CDCl_3) δ : 2.26(6H, s), 2.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.17(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.49(2H, s), 7.69(1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

No. 43: N-{2-[2-(4-氯苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2864, 1445, 1117

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.05(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.0-7.7(4H, m)

No. 44: N-{2-[2-(6-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2862, 1436, 1116

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.14(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.64(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.71(1H, s), 7.86(1H, s)

No. 45: N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2967, 1470, 1236, 1114

NMR(CDCl_3) δ : 0.99(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.53(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.62(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.09(1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.62(1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$)

No. 46: N-{2-[2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 1404, 1115, 1092

NMR(CDCl_3) δ : 0.98(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.53(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.08(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.48(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

No. 47: N,N-二乙基-N-{2-[2-(5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基)乙氧基]乙基}胺

IR (纯) cm^{-1} : 2967, 1465, 1206, 1112

NMR(CDCl_3) δ : 1.02(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 6.6-6.8(1H, m), 6.99(1H, s), 7.33(1H, s), 7.5-7.7(1H, m)

No. 48: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基-1-甲基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2930, 1090

NMR(CDCl₃) δ : 0.98(6H, t, J=7Hz), 1.15(3H, d, J=6Hz),
2.52(4H, q, J=7Hz), 2.60(2H, t, J=6Hz), 2.88(2H, dd,
J=6, 14Hz), 3.4-3.8(1H, m), 3.56(2H, t, J=7Hz),
7.20(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.41(1H, d,
J=5Hz), 7.65(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz)

实施例49

将1.06 g N,N-二乙基-N-{2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙基}胺溶于2.5 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入3.0 mL 0.35 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。并将所得混合物在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，干燥，获得了1.01 g N,N-二乙基-N-{2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙基}胺草酸盐。

mp: 88-92°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 1403, 1113, 720

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.10(6H, t, J=7Hz), 3.02(4H, q,
J=7Hz), 3.16(2H, t, J=5Hz), 3.33(2H, t, J=6Hz),
3.72(4H, t, J=6Hz), 6.4(2H, brs), 7.4-7.6(4H, m),
7.8-8.0(2H, m), 8.0-8.2(1H, m)

实施例50-51

重复实施例49，获得了下述化合物。

No. 50: N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺草酸盐

mp: 80-83°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3424, 2940, 1468, 1245, 1112, 720

NMR(DMSO-d₆) δ : 1.10(6H, t, J=7Hz), 2.9-3.2(8H, m),
3.6-3.8(4H, m), 3.86(3H, s), 6.9(2H, brs), 7.29(1H,
d, J=5Hz), 7.51(1H, d, J=5Hz), 7.58(1H, s),
7.66(1H, s)

No. 51: N-{2-[2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺草酸盐

mp: 118-121°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3434, 1464, 1116

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.67(6H, s), 3.09(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.16(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.80(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.1(2H, brs), 7.11(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.31(1H,
dd, $J=4, 7\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.86(1H, d,
 $J=6\text{Hz}$)

实施例52

将0.87 g N,N-二甲基-N-{2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙基}胺溶于4.4 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入1.3 mL 3.5 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，干燥，获得了0.77 g N,N-二甲基-N-{2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙基}胺盐酸盐。

mp: 183-184°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2628, 1478, 1401, 1128

NMR(CDCl_3) δ : 2.59(3H, s), 2.64(3H, s), 2.9-3.3(2H,
m), 3.35(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.7-4.0(4H, m), 7.3-8.2(7H,
m), 12.5(1H, brs)

实施例53-61

重复实施例52，获得了下述化合物。

No. 53: N,N-二甲基-N-{2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}胺盐酸盐

mp: 128-132°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2964, 1470, 1119

NMR(CDCl_3) δ : 2.71(6H, s), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.3(2H, m), 3.73(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.1(2H, m), 3.89(3H, s), 7.22(2H, s), 7.30(1H, s), 7.57(1H, s), 12.2(1H, brs)

No. 54: N,N-二甲基-N-{2-[2-(6-甲氧基-2-萘基)乙氧基]乙基}胺盐酸盐

mp: 125-128°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3314, 1114, 1024

NMR(CDCl_3) δ : 2.64(6H, s), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.2(2H, m), 3.79(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.0(2H, m), 3.92(3H, s), 7.0-7.4(3H, m), 7.5-7.8(3H, m), 12.6(1H, brs)

No. 55: N-{2-[2-(4-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺盐酸盐

mp: 92-95°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3418, 1471, 1417

NMR(CDCl_3) δ : 2.71(3H, s), 2.76(3H, s), 3.16(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.2-3.4(2H, m), 3.78(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-4.1(2H, m), 7.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50(2H, s), 7.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.6(1H, brs)

No. 56: N-{2-[2-(4-氯苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺盐酸盐

mp: 67-69°C

IR(KBr) cm^{-1} : 1117, 910, 704

NMR(CDCl_3) δ : 2.68(3H, s), 2.74(3H, s), 2.8-3.3(4H, m), 3.76(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-4.0(2H, m), 7.0-7.7(4H, m), 12.6(1H, brs)

No. 57: N-{2-[2-(6-氯苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺盐酸盐

mp: 105-108°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2606, 1434, 1110

NMR(CDCl_3) δ : 2.71(3H, s), 2.76(3H, s), 3.0-3.4(4H, m), 3.79(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.0(2H, m), 7.0-7.6(2H, m), 7.72(1H, s), 7.87(1H, s), 12.6(1H, brs)

No. 58: N,N-二乙基-N-{2-[2-(6-氯苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙基}胺盐酸盐

mp: 71-73.5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2650, 1469, 1234, 1114

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.9-3.2(8H, m), 3.85(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.11(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 12.0(1H, brs)

No. 59: N-{2-[2-(5,7-二氯苯并[b]噻吩-6-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺盐酸盐

mp: 98-100°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2937, 2654, 1404, 1112

NMR(CDCl_3) δ : 1.29(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.9-3.1(8H, m),
3.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.92(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.28(1H, d,
 $J=2\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
12.1(1H, brs)

No. 60: N,N-二乙基-N-{2-[2-(5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基)乙氧基]乙基}胺盐酸盐

mp: 90-92°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2939, 2659, 1470, 1108

NMR(CDCl_3) δ : 1.28(6H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.8-3.3(8H, m),
3.71(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-4.0(2H, m), 3.87(3H, s),
6.6-6.8(1H, m), 7.01(1H, s), 7.27(1H, s), 7.59(1H,
dd, $J=2, 7\text{Hz}$)

No. 61: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基-1-甲基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺盐酸盐

mp: 84.5-87°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3419, 2972, 2648, 1104

NMR(CDCl_3) δ : 1.0-1.4(6H, m), 1.23(3H, d, $J=6\text{Hz}$),
2.8-2.9(2H, m), 2.87(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.1(4H, m),
3.6-4.1(3H, m), 7.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 7.80(1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 12.0(1H, brs)

实施例62

将0.80 g甲磺酸2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基酯溶于8 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 向其中加入0.73 mL二异丙基胺和0.74 g碳酸

钾。将所得混合物在80℃搅拌3小时。然后将该反应混合物置于水与乙酸乙酯的混合物中，分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇=10:1），获得了0.60 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二异丙基胺，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2965, 1459, 1114, 700

NMR(CDCl_3) δ : 0.85(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.43(4H, sext, $J=7\text{Hz}$), 2.41(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例63-66

重复实施例62，获得了下述化合物。

No. 63: 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2863, 1113, 1044

NMR(CDCl_3) δ : 2.29(3H, s), 2.55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.95(1H, brs), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 64: 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-甲基乙基](甲基)氨基}-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3423, 2943, 2863, 1109

NMR(CDCl_3) δ : 0.95(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.26(3H, s), 2.61(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.7-3.0(1H, m), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.33(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.50(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 65: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-甲基-N-(2-丙炔基)胺

IR (纯) cm^{-1} : 3292, 2861, 1113, 1050, 755, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2.21(1H, t, $J=2\text{Hz}$), 2.34(3H, s), 2.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.39(2H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=1\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 66: 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](2-羟基乙基)氨基}-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3394, 2866, 1670, 1108, 1050, 756, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2.6(2H, brs), 2.70(4H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.76(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.51(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.57(4H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.73(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例67

将0.60 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二异丙基胺溶于1 mL乙酸乙酯中, 向该其中加入2 mL 0.18 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。并将所得混合物在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉

积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.56 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二异丙基胺草酸盐。

mp: 93-98°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2968, 2631, 1637, 1114, 720

NMR(CDCl_3) δ : 0.84(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.4-1.9(4H, m),

2.95(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 2.98(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.2-3.4(2H,

m), 3.6-4.0(4H, m), 4.4(2H, brs), 7.22(1H, d,

$J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5\text{Hz}$),

7.63(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例68-69

重复实施例67, 获得了下述化合物。

No. 68: 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}-1-乙醇草酸盐

mp: 77-81°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3394, 2867, 1113, 720

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.88(3H, s), 2.8-3.7(6H, m), 3.4-

4.0(6H, m), 5.13(2H, brs), 7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.76(1H, s),

7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 69: 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-甲基乙基](甲基)氨基}-1-乙醇草酸盐

mp: 72-74°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3398, 1106, 720

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.16(3H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.64(3H, s), 2.8-

3.3(5H, m), 3.4-3.9(6H, m), 7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.38(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.75(1H,

s), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例70

将0.58 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-甲基-N-(2-丙炔基)胺溶于2.9 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入0.97 mL 3.5 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时。用10 mL二异丙基醚将该反应混合物稀释。通过过滤收集沉积的晶体，用二异丙基醚洗涤，干燥，获得了0.35 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-甲基-N-(2-丙炔基)胺盐酸盐。

mp: 101-102°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3173, 2409, 1132, 714

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.50(1H, t, $J=2\text{Hz}$), 2.73(3H, s),
2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.5(2H, m), 3.71(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.7-3.9(2H, m), 4.03(2H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.28(1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.76(1H, s), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 11.4(1H, brs)

实施例71

重复实施例70，获得了下述化合物。

No. 71: 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](2-羟基乙基)氨基}-1-乙醇盐酸盐

IR (纯) cm^{-1} : 3284, 2876, 1115, 705

NMR(CDCl_3) δ : 1.7(2H, brs), 2.9-3.5(8H, m), 3.7-4.0(8H,
m), 4.7(1H, brs), 7.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.80(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

实施例72

将0.80 g 5-[2-(3-氯丙氧基)乙基]苯并[b]噻吩溶于6 mL N,N-二甲基甲酰胺中，向其中加入0.51 mL 2-(甲基氨基)乙醇和0.87 g碳酸钾。将所得混合物在80°C搅拌3小时。然后将该反应混合物置于水

与乙酸乙酯的混合物中。分离出有机层，依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 10:1）。获得了0.59 g 2-[[3-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙基]-(甲基)氨基]-1-乙醇，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3408, 2945, 2859, 1111

NMR(CDCl_3) δ : 1.72(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.21(3H, s),
2.45(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.47(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.99(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

实施例73-75

重复实施例72，获得了下述化合物。

No. 73: 2-[[5-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)戊基]-(甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2938, 2860, 1112

NMR(CDCl_3) ν : 1.3-1.7(6H, m), 2.22(3H, s), 2.38(2H,
t, $J=6\text{Hz}$), 2.50(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.82(1H, s),
3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.44(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.57(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H,
s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 74: 2-(甲基{2-[2-(6-喹喔啉基)乙氧基]乙基}氨基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3405, 2866, 1113, 1027

NMR(CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 2.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.14(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.57(4H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.80(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.99(1H, s), 8.04(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.81(2H, s)

No. 75: 2-[{2-[2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙氧基]乙基}-(甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3180, 1458, 1113, 1041

NMR(CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 2.59(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.66(2H,
t, $J=6\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.3-3.8(6H, m),
7.08(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.51(1H, s), 7.55(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
8.00(1H, s)

实施例76

将0.59 g 2-{{3-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙基}-(甲基)氨基}-1-乙醇溶于2 mL乙酸乙酯中, 向该其中加入2 mL 0.18 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。并将所得混合物在室温搅拌2小时。用5 mL二异丙基醚稀释该反应混合物。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.59 g 2-{{3-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙基}-(甲基)氨基}-1-乙醇草酸盐。

mp: 83-85°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3368, 2866, 1109, 720

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.8-2.0(2H, m), 2.70(3H, s), 2.92(2H,
t, $J=7\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.05(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.6-3.8(4H, m), 5.5(2H, brs),
7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例77

重复实施例76, 获得了下述化合物。

No. 77: 2-[[5-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)戊基]-(甲基)氨基]-1-乙醇草酸盐

mp: 78.5-80.5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2937, 2861, 1116, 705

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.2-1.6(6H, m), 2.72(3H, s), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.08(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.40(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.62(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例78

将0.23 g 2-(甲基{2-[2-(6-喹喔啉基)乙氧基]乙基}氨基)-1-乙醇溶于3 mL乙醇中。向该溶液中加入0.8 mL 3.8 mol/L无水氯化氢的乙醇溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时。减压蒸馏以除去溶剂, 获得了0.67 g 2-(甲基{2-[2-(6-喹喔啉基)乙氧基]乙基}氨基)-1-乙醇三盐酸盐, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3384, 1522, 1113, 1042

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.6-4.2(12H, m), 2.77(3H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.02(1H, s), 8.07(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.96(2H, s), 10.5(1H, brs)

实施例79

重复实施例70, 获得了下述化合物。

No. 79: 2-[[2-[2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙氧基]乙基]-(甲基)氨基]-1-乙醇三盐酸盐

IR (纯) cm^{-1} : 3347, 1449, 1376, 1112

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.2-4.2(12H, m), 2.75(3H, s),
7.50(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.80(1H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 9.0(1H, brs), 9.62(1H, s), 10.3(1H, brs)

实施例80

将1.00 g 甲磺酸2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-甲基乙基酯溶于10 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 向其中加入3.3 mL二乙胺。将所得混合物在安瓿中于100℃搅拌15小时。冷却后, 将该反应混合物置于水与乙酸乙酯的混合物中, 用6 mol/L盐酸将pH调节至2.0, 并分离出水层。向该水层中加入乙酸乙酯, 用5 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至9.5, 并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 20:1 - 10:1)。获得了0.63 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2967, 2867, 1111

NMR(CDCl_3) δ : 1.00(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$),
2.51(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.8-2.9(2H, m), 2.99(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.34(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.50(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.68(1H, s), 7.79(1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

实施例81

将0.80 g 5-[2-(3-氯丙氧基)乙基]苯并[b]噻吩溶于6 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 向其中加入3.2 mL二乙胺。将所得混合物在安瓿中于100℃搅拌10小时。冷却后, 将该反应混合物置于水与乙酸乙酯的混合物中, 用6 mol/L盐酸将pH调节至1.0, 并分离出水层。向该水层

中加入乙酸乙酯，用5 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至10.0，并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 10:1 - 4:1）。获得了0.48 g N-[3-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙基]-N,N-二乙基胺，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2967, 2864, 2800, 1112

NMR(CDCl_3) δ : 0.99(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.70(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.49(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.48(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例82

重复实施例81，获得了下述化合物。

No. 82: N-[5-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)戊基]-N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2967, 2935, 2860, 1113

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.7(6H, m), 2.43(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.51(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例83

将0.46 g N-[3-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙基]-N,N-二乙基胺溶于2 mL乙酸乙酯中，向该其中加入2.5 mL 0.15 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。并将所得混合物在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，干燥，获得了0.47 g N-[3-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙基]-N,N-二乙基胺草酸盐。

mp: 87.5-89°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2938, 2648, 1112, 706

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.10(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.0(2H, m),
2.93(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.01(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.46(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.6(2H, brs), 7.25(1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.73(1H, s), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例84

将0.62 g N-[5-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)戊基]-N,N-二乙基胺溶于3.0 mL乙酸乙酯中, 向其中加入1.1 mL 3.6 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时。将该反应混合物与5 mL二异丙基醚在室温搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.55 g N-[5-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)戊基]-N,N-二乙基胺盐酸盐。

mp: 138.5-140°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2933, 2594, 2503, 1104

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.18(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.6(6H, m),
2.9-3.1(8H, m), 3.40(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.63(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, s), 7.90(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 10.2(1H, brs)

实施例85

(1) 将1.20 g 2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙酸溶于10 mL二氯甲烷中。将该溶液冷却至5°C, 向其中加入0.49 mL草酰氯和0.1 mL N,N-二甲基甲酰胺, 并将所得混合物在室温搅拌1.5小时。然后将该混合物冷却至5°C, 加入2.6 mL二乙胺, 并将所得混合物在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入水, 用2 mol/L盐酸将pH调节至1.0, 并

分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂。获得了1.36 g 2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)-N,N-二乙基乙酰胺，为油状产物。

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· N-苄基-2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)]-N-甲基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 2.80(1.5H, s), 2.87(1.5H, s), 3.08(2H, t, J=7Hz), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.21(2H, s), 4.40(1H, s), 4.55(1H, s), 7.0-7.8(9H, m)

· 2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)]-N,N-二甲基乙酰胺

· 2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)-N,N-二乙基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 1.07(6H, t, J=7Hz), 3.0-3.6(6H, m), 3.85(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.2-7.4(2H, m), 7.46(2H, s), 7.75(1H, dd, J=2, 6Hz)

· 2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)-N,N-二乙基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 1.09(6H, t, J=7Hz), 3.0-3.6(6H, m), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.1-7.3(2H, m), 7.38(1H, d, J=5Hz), 7.73(1H, s), 7.73(1H, d, J=8Hz)

· 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-N-乙基-N-甲基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 1.07(3H, t, J=7Hz), 2.82(1.5H, s), 2.88(1.5H, s), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.6(2H, m), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

· 2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙氧基)-N,N-二乙基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 0.9-1.5(6H, m), 1.8-2.2(2H, m), 2.6-3.0(2H, m), 3.1-3.8(2H, m), 3.52(4H, q, J=6Hz), 4.13(2H, s), 7.18(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.63(1H, s), 7.78(1H, d, J=8Hz)

· 2-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)乙氧基]-N,N-二乙基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 1.13(6H, t, J=7Hz), 2.83(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.6(4H, m), 3.70(4H, t, J=7Hz), 4.12(2H, s), 4.23(4H, s), 6.6-6.9(3H, m)

· 2-[2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙氧基]-N,N-二乙基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 1.12(6H, t, J=7Hz), 2.04(2H, qn, J=7Hz), 2.7-3.0(6H, m), 3.1-3.5(4H, m), 3.73(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, s), 7.13(1H, d, J=8Hz)

· 2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)-N,N-二甲基乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 2.80(3H, s), 2.89(3H, s), 3.29(2H, t, J=7Hz), 3.85(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, s), 7.1-7.4(2H, m), 7.46(2H, s), 7.7-7.9(1H, m)

· N¹-[2-(二甲基氨基)乙基]-N¹-甲基-2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3504, 2940, 2861, 2821, 2770, 1651, 1104, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2.17(3H, s), 2.2-2.6(2H, m), 2.23(6H, s), 3.05(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.6(2H, m), 3.80(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 7.21(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

· N^1 -(2-羟基乙基)- N^1 -甲基-2-[2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3396, 2930, 1638, 1106

NMR(CDCl_3) δ : 1.30(1H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.81(3H, s), 2.95(3H, s), 3.05(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.2-4.0(4H, m), 3.80(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.0-4.4(2H, m), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.80(1H, s)

(2) 将1.36 g 2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)-N,N-二乙基乙酰胺溶于14 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至5℃, 并向其中滴加14 mL 1mol/L硼烷四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液。将所得混合物在室温搅拌过夜, 然后滴加5.00 mL 6 mol/L盐酸, 并将所得混合物加热回流30分钟。然后冷却, 向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 用5 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至9, 并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 10:1), 获得了1.10 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 1458, 1116, 794

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.18(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.83(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.0-7.6(4H, m),
7.68(1H, dd, $J=1, 7\text{Hz}$)

实施例86 - 96

重复实施例85, 获得了下述化合物。

No. 86: N-苄基-N-{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N-甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2929, 1458, 1257, 1116, 747

NMR(CDCl_3) δ : 2.43(3H, s), 2.93(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
3.04(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.82(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.87(2H, s), 7.21(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.34(5H,
s), 7.50(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.66(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

No. 87: N-{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2942, 2864, 2819, 2771, 1458, 1116

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.50(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.04(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.51(1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

No. 88: N-[2-(2-苄并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2869, 1114, 759

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.24(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.75(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.3(2H, m),
7.45(2H, s), 7.74(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$)

No. 89: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2868, 1113, 818

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(4H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.54(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$),
7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d,
 $J=1\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 90: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-乙基-N-甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2969, 2864, 1115, 1052, 702

NMR(CDCl_3) δ : 1.04(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.25(3H, s),
2.45(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.01(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 91: N-[2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙基)乙基]-N,N-二乙基胺

No. 92: N-{2-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)乙氧基]乙基}-
N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2871, 1509, 1286, 1070

NMR(CDCl_3) δ : 1.02(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.56(2H, q, $J=7\text{Hz}$),
2.64(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.73(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.52(4H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 4.23(4H, s), 6.73(3H, s)

No. 93: N-{2-[2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2966, 1114, 819, 754

NMR(CDCl_3) δ : 1.02(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.05(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.57(4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.88(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.14(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 94: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2942, 1458, 1116, 760

NMR(CDCl_3) δ : 2.25(6H, s), 2.49(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.26(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.0-7.7(4H, m), 7.74(1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$)

No. 95: N^1 -2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙基]- $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -三甲基-1,2-乙二胺

IR (纯) cm^{-1} : 3361, 2941, 2858, 2815, 2758, 1463, 1113, 701

NMR(CDCl_3) δ : 2.22(6H, s), 2.28(3H, s), 2.3-2.7(4H, m), 2.61(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 96: 2-(甲基{2-[2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙氧基]乙基}氨基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3387, 2942, 2864, 1459, 1114, 1043, 754

NMR (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.81 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.6 (4H, m), 3.71 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.81 (1H, s)

实施例97

将1.10 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺溶于10 mL乙酸乙酯中, 向其中加入10 mL 0.39 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。将所得溶液在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了1.14 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺草酸盐。

mp: 75-76°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3422, 2652, 1399, 1114, 798, 720

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.08 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.99 (4H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.3 (4H, m), 3.6-3.8 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.9 (5H, m), 8.2 (2H, brs)

实施例98 - 103

重复实施例97的操作, 获得了下述化合物。

No. 98: N-苄基-N-{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}-N-甲基胺草酸盐

mp: 96-98°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3445, 2938, 2636, 1456, 1118

NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 2.8-3.2 (4H, m), 3.5-3.9 (4H, m), 4.05 (2H, s), 7.36 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.38 (5H, s), 7.69 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 9.0 (2H, brs)

No. 99: N-[2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基]-N,N-二甲基胺草酸盐

mp: 120-126°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2956, 2679, 1123, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.69(6H, s), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.18(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.71(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.40(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=11\text{Hz}$),
7.90(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 9.1(2H, brs)

No. 100: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺草酸盐

mp: 79-82°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3431, 1405, 1112, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.09(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.99(4H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.7-3.8(6H, m), 4.4(2H,
brs), 7.2-7.3(2H, m), 7.5-7.9(3H, m)

No. 101: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺草酸盐

mp: 53-58°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2945, 2655, 1634, 1112, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.08(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.3(8H, m),
3.77(4H, brt, $J=6\text{Hz}$), 6.1(2H, brs), 7.26(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85(1H, s)

No. 102: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-乙基-N-甲基胺草酸盐

mp: 102-104°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2944, 2664, 1635, 1404, 1114, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.10(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.64(3H, s), 2.8-3.3(6H, m), 3.6-3.9(4H, m), 7.28(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.3(2H, brs)

No. 103: N-[2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙基)乙基]-N,N-二乙基胺草酸盐

mp: 58-60°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 2943, 2650, 1114

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.19(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.6-2.1(2H, m), 2.75(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.08(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.22(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=4\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(2H, brs), 7.69(1H, s), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例104

将0.38 g N-{2-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺溶于1.9 mL乙酸乙酯中, 向其中加入0.51 mL 3.5 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时, 然后在5°C搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.29 g N-{2-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺盐酸盐。

mp: 120-123°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 2940, 1508, 1286, 1068

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.16(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.2(6H, m), 3.59(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.73(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.19(4H, s), 6.71(3H, s), 10.2(1H, brs)

实施例105 - 107

重复实施例104, 获得了下述化合物。

No. 105: N-{2-[2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙氧基]乙基}-N,N-二乙基胺盐酸盐

mp: 104-105°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2935, 2659, 1111, 1034, 818

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.16(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.8-2.2(2H, m), 2.7-3.9(16H, m), 6.97(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.4(1H, brs)

No. 106: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙基]-N,N-二甲基胺盐酸盐

mp: 165-167°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2628, 1413, 1126, 768

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.68(6H, s), 3.0-3.6(4H, m), 3.6-4.0(4H, m), 7.2-7.5(2H, m), 7.61(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.77(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 10.5(1H, brs)

No. 107: N^1 -2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙基]- $\text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -三甲基-1,2-乙二胺二盐酸盐

mp: 228-230°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 2633, 2468, 1473, 1119, 702

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.79(3H, s), 2.8-4.1(12H, m),

3.38(6H, s), 7.30(1H, dd, $J=1, 8\text{Hz}$), 7.40(1H, d,

$J=6\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.77(1H, s), 7.91(1H,

d, $J=8\text{Hz}$)

实施例108

(1) 将0.80 g 2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酸溶于8 mL二氯甲烷中, 向其中加入1.38 mL三乙胺和0.22 g咪唑。将该混合物冷却至5°C, 向其中滴加0.24 mL亚硫酸氯和8 mL二氯甲烷的混合物。将所得混合物在上述温度下搅拌1小时。将该反应混合物冷却至-60°C, 向其中加入0.47 mL三乙胺和0.31 mL 2-(甲基氨基)乙醇, 将所得混合物在上述温度下搅拌1小时, 然后在室温搅拌1.5小时。向该反应混合物中加入水, 用6 mol/L盐酸将pH调节至1.0, 并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂。获得了0.93 g N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺, 为油状产物。

NMR(CDCl₃) δ : 2.94(3H, s), 3.04(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-

3.6(2H, m), 3.77(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 4.1-

4.2(2H, m), 7.21(1H, s), 7.26(1H, s), 7.29(1H, s),

7.60(1H, s)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 1659, 1644, 1456, 1107

NMR(CDCl₃) δ : 2.94(3H, s), 3.07(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.3-

3.9(7H, m), 4.1-4.3(2H, m), 7.1-7.8(4H, m)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(2-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺

· N¹-乙基-N¹-(2-羟基乙基)-2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙酰胺

NMR(CDCl₃)δ: 1.09(3H, t, J=7Hz), 3.09(2H, q, J=7Hz),
3.30(2H, t, J=7Hz), 3.46(2H, t, J=7Hz), 3.81(4H, t,
J=7Hz), 4.17(2H, s), 7.21(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H,
d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.68(1H, s),
7.79(1H, d, J=8Hz)

· N¹-苄基-N¹-(2-羟基乙基)-2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙酰胺

NMR(CDCl₃)δ: 2.9-3.1(2H, m), 3.3-3.9(6H, m), 4.1-
4.3(2H, m), 4.4-4.6(2H, m), 7.1-7.3(7H, m),
7.42(1H, d, J=5Hz), 7.64(1H, s), 7.77(1H, d, J=8Hz)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙氧基)乙酰胺

NMR(CDCl₃)δ: 1.99(2H, qn, J=7Hz), 2.5-3.2(4H, m),
3.06(3H, s), 3.55(2H, t, J=7Hz), 3.5-3.9(2H, m),
4.0-4.4(2H, m), 7.17(1H, d, J=8Hz), 7.27(1H, d,
J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.63(1H, s), 7.78(1H,
d, J=8Hz)

(2) 将0.93 g N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺溶于8 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至5℃,并向其中滴加6 mL 1 mol/L硼烷四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后滴加1.5 mL 6 mol/L盐酸,并将所得混合物加热回流30分钟。冷却后,向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯,用5 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至9.5,并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,并用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂:氯

仿:甲醇 = 10:1 - 5:1)。获得了0.67 g 2-[{2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基]-1-乙醇, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3423, 2940, 2865, 1468, 1045

NMR(CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 2.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(4H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.88(3H, s), 7.23(2H,
s), 7.29(1H, s), 7.60(1H, s)

实施例109 - 113

重复实施例108, 获得了下述化合物。

No. 109: 2-[{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2868, 1457, 1113

NMR(CDCl_3) δ : 2.29(3H, s), 2.4-2.8(5H, m), 3.02(2H,
t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.9(6H, m), 7.2-7.8(4H, m)

No. 110: 2-(甲基{2-[2-(2-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}氨基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3398, 2862, 1113, 1040

NMR(CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 2.56(3H, s), 2.57(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 2.70(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.54(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 6.91(1H, s), 7.09(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.48(1H,
s), 7.64(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 111: 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](乙基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3409, 2921, 2864, 1112

NMR(CDCl_3) δ : 1.02(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.5-2.8(6H, m),
3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.53(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 112: 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](苄基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3448, 2863, 1111, 1051, 700

NMR(CDCl_3) δ : 2.67(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.73(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.50(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.53(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.6-3.7(4H, m), 7.2-7.3(7H, m), 7.42(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 113: 2-[[2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2942, 2861, 1115

NMR(CDCl_3) δ : 1.94(2H, qn, $J=7\text{Hz}$), 2.35(3H, s),
2.60(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.66(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.82(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.46(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.53(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.58(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.78(1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

实施例114

将0.59 g 2-[[2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基](甲基)氨基]-1-乙醇溶于1 mL乙酸乙酯中, 向其中加入2 mL 0.17 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。将该混合物在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.60 g 2-[[2-[2-

(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基]-1-乙醇草酸盐。

mp: 82.5-85°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3366, 1469, 1244, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.71(3H, s), 2.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.07(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.23(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.65(6H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.86(3H, s), 6.2(2H, brs), 7.29(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.56(1H, s),
7.66(1H, s)

实施例115-119

重复实施例114的操作, 获得了下述化合物。

No. 115: 2-[{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基]-1-乙醇草酸盐

mp: 96-99°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3284, 1460, 1404, 1127

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.4-3.4(10H, m), 3.6-4.0(6H, m),
5.8(2H, brs), 7.4-8.0(4H, m)

No. 116: 2-(甲基{2-[2-(2-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}氨基)-1-乙醇草酸盐

mp: 73-75°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3274, 2928, 1404, 1115

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.55(3H, s), 2.6-3.4(6H, m), 2.70(3H,
s), 3.4-3.9(6H, m), 6.0(2H, brs), 7.06(1H, s),
7.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.75(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 117: 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](乙基)氨基]-1-乙醇草酸盐

mp: 53-56°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3365, 1636, 1120, 720

NMR(CDCl_3) δ : 1.13(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.9-3.4(8H, m),
3.70(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.62(1H, s), 7.78(1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 8.1(2H, brs)

No. 118: 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](苄基)氨基]-1-乙醇草酸盐

mp: 104-105.5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3365, 1119, 720, 700

NMR(CDCl_3) δ : 3.00(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.3-3.4(2H, m),
3.78(6H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.21(2H, s), 7.1-7.3(7H, m),
7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
8.6(2H, brs)

No. 119: 2-[[2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇草酸盐

mp: 67-69°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3382, 2945, 2867, 1112

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.8-1.9(2H, m), 2.7-2.8(2H, m),
2.79(3H, s), 3.15(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.23(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.45(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.7-3.8(4H, m),
7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.69(1H,
s), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.90(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例120

(1) 将0.76 g 2-苯并[b]噻吩-6-基-1-乙醇溶于8 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 在冰冷却的温度下向其中加入1.25 g叔丁醇钾和2.67 g

N^1 -甲基- N^1 -[2-(三苯甲基氧基)乙基]-2-氯乙酰胺。将该混合物在上述温度下搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水,并分离出有机层。减压蒸馏以除去溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂:正己烷:乙酸乙酯=5:1-3:1)。获得了2.07 g N^1 -甲基- N^1 -[2-(三苯甲基氧基)乙基]-2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙酰胺,为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2935, 1659, 759, 707

NMR(CDCl_3) δ : 2.80(3/2H, s), 2.98(3/2H, s), 2.9-3.1(2H, m), 3.2-3.4(2H, m), 3.4-3.6(2H, m), 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.1-4.3(2H, m), 7.1-7.5(18H, m), 7.6-7.8(2H, m)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· N^1 -甲基- N^1 -[2-(三苯甲基氧基)乙基]-2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3006, 1654, 758, 707

NMR(CDCl_3) δ : 2.80(3/2H, s), 2.94(3/2H, s), 3.2-3.3(4H, m), 3.4-3.6(2H, m), 3.7-3.8(2H, m), 4.1-4.3(2H, m), 7.1-7.4(21H, m), 7.6-7.8(2H, m)

· N^1 -甲基- N^1 -[2-(三苯甲基氧基)乙基]-2-[2-(5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基)乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 2933, 1650, 1464, 1109

NMR(CDCl_3) δ : 2.8-3.9(8H, m), 3.04(3/2H, s), 3.82(3H, s), 3.84(3/2H, s), 4.1-4.4(2H, m), 6.6-6.8(1H, m), 6.98(1H, s), 7.1-7.7(17H, m)

(2) 将2.07 g N^1 -甲基- N^1 -[2-(三苯甲基氧基)乙基]-2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙酰胺溶于20 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至

5℃，并向其中滴加7.5 mL 1 mol/L硼烷四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液。将所得混合物在室温搅拌过夜，然后滴加1.9 mL 6 mol/L盐酸，并将所得混合物加热回流1小时。冷却后，向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯，用5 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至10，并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 30:1 - 20:1）。获得了0.54 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3408, 2864, 1113, 1041

NMR (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=5\text{Hz}$),
2.64 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55 (4H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.4 (3H, m), 7.7-
7.8 (2H, m)

实施例121 - 122

重复实施例120(2)，获得了下述化合物。

No. 121: 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3408, 2868, 1113, 760

NMR (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.63 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.24 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.54 (2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.75 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.25 (2H, dd, $J=2, 5\text{Hz}$), 7.46 (2H, s), 7.76 (1H, dd,
 $J=2, 7\text{Hz}$)

No. 122: 2-[[2-[2-(5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基)乙氧基]乙基](甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 2943, 2864, 1464, 1111

NMR(CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 2.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.65(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.8(6H,
m), 3.85(3H, s), 6.6-6.8(1H, m), 6.98(1H, d,
 $J=2\text{Hz}$), 7.2-7.4(1H, m), 7.59(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

实施例123

将0.85 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇溶于4.25 mL乙酸乙酯中, 向其中加入1.1 mL 3.6 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时, 然后在5℃搅拌1小时。用10 mL二异丙基醚将该反应混合物稀释。通过过滤收集沉积的晶体, 用二异丙基醚洗涤, 并干燥。获得了0.81 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇盐酸盐。

mp: 84-87°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3232, 1116, 760

NMR(CDCl_3) δ : 2.64(3/2H, s), 2.69(3/2H, s), 2.8-
3.0(2H, m), 3.22(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.7-3.9(6H, m),
7.24(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 7.29(1H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.45(2H, s), 7.75(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 11.2(1H, brs)

实施例124

将0.37 g 2-[[2-[2-(5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基)乙氧基]乙基](甲基)氨基]-1-乙醇溶于0.21 mL/L盐酸和1 mL水的混合物中。将所得溶液冷冻, 并减压蒸馏以除去水。获得了0.40 g 2-[[2-[2-(5-甲氧基苯并[b]呋喃-6-基)乙氧基]乙基](甲基)氨基]-1-乙醇盐酸盐, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3358, 1468, 1428, 1130

NMR(CDCl_3) δ : 2.6-2.9(3H, m), 2.97(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.0-3.7(6H, m), 3.71(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-4.0(3H, m),

3.86(3H, s), 6.6-6.8(1H, m), 7.00(1H, s), 7.28(1H, s), 7.59(1H, dd, J=2, 8Hz), 11.2(1H, brs)

实施例125

(1) 将0.60 g 2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇溶于4.8 mL叔丁醇和1.2 mL N,N-二甲基甲酰胺的混合物中, 在冰冷却的温度下向其中加入0.45 g叔丁醇钾和1.81 g N¹-甲基-N¹-[2-(三苯甲基氧基)乙基]-2-氯乙酰胺。将该混合物在上述温度下搅拌30分钟, 然后在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水, 并分离出有机层。减压蒸馏以除去溶剂。向残余物中加入6 mL乙醇、0.6 mL水和0.29 g对甲苯磺酸一水合物, 将所得混合物在室温搅拌过夜。向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水, 并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 50:1 - 30:1)。获得了0.74 g N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺, 为油状产物。

IR (纯) cm⁻¹: 3405, 2936, 1647, 1106

NMR(CDCl₃)δ: 2.93(3H, s), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.4-3.6(2H, m), 3.79(4H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 6.65(1H, d, J=3Hz), 7.1-7.3(1H, m), 7.4-7.8(2H, m)

按照与上述相同的方式制备下述化合物。

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3397, 1646, 1470, 1106

NMR (CDCl_3) δ : 2.88 (3H, s), 3.24 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.46 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.6-3.8 (2H, m), 3.87 (2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 4.1-4.3 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J=9, 19\text{Hz}$),
7.29 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.64 (1H,
dd, $J=5, 9\text{Hz}$)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3405, 2937, 2878, 1638, 1107

NMR (CDCl_3) δ : 2.96 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-
3.6 (2H, m), 3.78 (4H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.1-4.3 (2H, m),
7.24 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.49 (1H, d,
 $J=5\text{Hz}$)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3396, 2932, 1654, 1459, 1105, 703

NMR (CDCl_3) δ : 2.86 (3H, s), 3.1-4.1 (5H, m), 3.22 (2H,
t, $J=7\text{Hz}$), 3.92 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.20 (2H, d, $J=6\text{Hz}$),
7.1-7.6 (4H, m), 7.70 (1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙酰胺

NMR (CDCl_3) δ : 2.85 (3H, s), 3.2-3.6 (4H, m), 3.6-
4.0 (2H, m), 3.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.1-4.4 (2H, m),
7.2-7.6 (4H, m), 7.6-8.0 (2H, m), 8.0-8.2 (1H, m)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(6-氟-7-羟基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺

NMR(CDCl₃) δ : 2.8-3.2(2H, m), 2.88(3H, s), 3.2-4.0(6H, m), 4.0-4.6(2H, m), 6.9-7.6(3H, m)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-[6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基]乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm⁻¹: 3405, 2927, 1643, 1427, 1259, 1107

NMR(CDCl₃) δ : 2.53(3H, s), 2.94(3H, s), 3.08(2H, t, J=7Hz), 3.2-4.0(4H, m), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 7.25(1H, dd, J=2, 5Hz), 7.41(1H, d, J=5Hz), 7.65(1H, d, J=7Hz)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm⁻¹: 3404, 2935, 1654, 1465, 1358, 1108

NMR(CDCl₃) δ : 2.95(3H, s), 3.07(2H, t, J=7Hz), 3.2-4.1(4H, m), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.11(3H, d, J=2Hz), 4.1-4.4(2H, m), 7.22(1H, d, J=5Hz), 7.30(1H, d, J=5Hz), 7.39(1H, d, J=6Hz)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(6-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺

IR (纯) cm⁻¹: 3399, 2934, 1654, 1458, 1107

NMR(CDCl₃) δ : 2.16(3H, s), 2.45(3H, d, J=2Hz), 2.8-3.2(4H, m), 3.4-3.6(2H, m), 3.80(2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 7.24(1H, d, J=5Hz), 7.36(1H, d, J=5Hz), 7.53(1H, d, J=6Hz)

· N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙酰胺

IR (纯) cm⁻¹: 3397, 2935, 1648, 1469, 1108, 1030

NMR(CDCl₃)δ: 2.91(3H, s), 2.6-3.2(1H, m), 3.02(2H, t, J=7Hz), 3.2-3.6(2H, m), 3.70(2H, t, J=7Hz), 3, 78(2H, t, J=7Hz), 4.1-4.3(2H, m), 6.71(1H, d, J=2Hz), 7.13(1H, dd, 2, 8Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d, J=2Hz), 7.59(1H, d, J=2Hz)

(2) 将0.70 g N¹-(2-羟基乙基)-N¹-甲基-2-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酰胺溶于7 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至5℃, 并向其中滴加6.7 mL 1mol/L硼烷四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液。将所得混合物在室温搅拌过夜, 滴加1.5 mL 6 mol/L盐酸, 并将所得混合物加热回流1小时。冷却后, 向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 用5 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至10.5, 并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿:甲醇 = 10:1 - 5:1), 获得了0.58 g 2-[{2-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基]-1-乙醇, 为油状产物。

IR (纯) cm⁻¹: 3422, 2864, 1579, 1451, 1113

NMR(CDCl₃)δ: 2.31(3H, s), 2.57(2H, t, J=6Hz), 2.64(2H, t, J=6Hz), 2.95(2H, t, J=7Hz), 3.54(2H, t, J=6Hz), 3.56(2H, t, J=6Hz) 3.68(2H, t, J=7Hz), 6.65(1H, d, J=2Hz), 7.1-7.4(1H, m), 7.4-7.9(2H, m)

实施例126 - 134

重复实施例125(2), 获得了下述化合物。

No. 126: 2-[{2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3420, 2868, 1469, 1235

NMR(CDCl_3) δ : 2.27(3H, s), 2.53(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.62(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.77(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.10(1H, dd, $J=9, 10\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.63(1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$)

No. 127: 2-[{2-[2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)乙氧基]乙基} (甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3394, 2868, 1114

NMR(CDCl_3) δ : 2.28(3H, s), 2.54(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
2.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.09(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.54(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.25(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.34(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.48(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$)

No. 128: 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基] (甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3413, 2865, 1460, 1116, 796, 702

NMR(CDCl_3) δ : 2.28(3H, s), 2.54(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.8(1H, brs), 3.18(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.55(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.82(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.1-7.5(4H, m), 7.69(1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$)

No. 129: 2-(甲基 {2-[2-(1-萘基)乙氧基]乙基}氨基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3420, 2868, 1113, 778

NMR(CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 2.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.62(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.4-3.9(8H, m), 7.2-7.9(4H, m),
7.8-8.0(2H, m), 8.0-8.2(1H, m)

No. 130: 6-氟-5-(2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}乙基)苯并[b]噻吩-7-醇

NMR(CDCl_3) δ : 2.37(3H, s), 2.5-2.9(4H, m), 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.8(6H, m), 7.11(1H, d, $J=6\text{Hz}$),
7.16(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

No. 131: 2-[(2-{2-[6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基]乙氧基}乙基)(甲基)氨基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2868, 1427, 1114, 1040, 755

NMR(CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 2.54(3H, s), 2.4-2.9(4H, m), 3.04(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.8(2H, m), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.29(1H, dd, $J=2, 6\text{Hz}$),
7.41(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=6\text{Hz}$)

No. 132: 2-[(2-{2-[2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3408, 2867, 1464, 1114, 1041

NMR(CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 2.4-2.9(4H, m), 3.03(2H, dt, $J=1, 7\text{Hz}$), 3.3-3.8(2H, m), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.11(3H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=7\text{Hz}$)

No. 133: 2-[(2-{2-[2-(6-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基}(甲基)氨基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3397, 2868, 1458, 1115, 1044

NMR (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, d, $J=2\text{Hz}$), 2.5-2.8 (4H, m), 3.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

No. 134: 2-[[2-(2-苯并[b]呋喃-5-基乙氧基)乙基](甲基氨基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2865, 1467, 1110, 1031

NMR (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.4-3.2 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

实施例135

将0.58 g 2-[[2-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基](甲基氨基)-1-乙醇溶于1 mL乙酸乙酯中, 向其中加入1 mL 0.18 g草酸在乙酸乙酯中的溶液, 并将所得溶液在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.61 g 2-[[2-[2-(2-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基](甲基氨基)-1-乙醇草酸盐。

mp: 77-80°C

IR (KBr) cm^{-1} : 3393, 1579, 1450, 1113

NMR (CDCl_3) δ : 2.79 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.11 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.31 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.6-3.9 (6H, m), 6.66 (1H, d, $J=2\text{Hz}$), 6.8 (2H, brs), 7.17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例136

将0.48 g 2-[[2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙基](甲基)氨基]-1-乙醇溶于2.9 mL乙酸乙酯中, 向其中加入0.57 mL 3.6 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将该混合物在室温搅拌1小时。用5 mL二异丙基醚将该反应混合物稀释。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥。获得了0.45 g 2-[[2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙氧基]乙基](甲基)氨基]-1-乙醇盐酸盐。

mp: 69-72°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3253, 1469, 1116, 811

NMR(CDCl_3) δ : 2.71(3H, s), 3.1-3.2(2H, m), 3.19(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.26(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.85(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.7(1H, brs), 7.10(1H, dd, $J=9, 10\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$)

实施例137 - 138

重复实施例136, 获得了下述化合物。

No. 137: 2-[[2-[2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)乙氧基]乙基](甲基)氨基]-1-乙醇盐酸盐

mp: 95.5-97.5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3272, 1405, 1129, 1093

NMR(CDCl_3) δ : 2.81(3H, s), 3.0-3.4(6H, m), 3.75(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-4.0(4H, m), 4.6(1H, brs), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

No. 138: 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇盐酸盐

mp: 74-76°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3383, 1459, 1106, 798, 707

NMR(CDCl_3) δ : 2.67(3H, s), 2.8-3.5(6H, m), 3.5-

4.1(6H, m), 4.8(1H, brs), 7.1-7.6(4H, m), 7.71(1H,

d, $J=7\text{Hz}$)

实施例139

(1) 将0.38 g甲酸钠悬浮在2.4 mL丙酮中, 向其中加入0.37 mL新戊酰氯。将该混合物在室温搅拌2小时。然后在冰冷却的温度下加入4 mL 0.50 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]氨基]-1-丙醇在丙酮中的溶液, 并将所得混合物在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 用2 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至8.5, 并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿)。获得了0.46 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-羟基-1-甲基乙基)甲酰胺, 为油状产物。

IR(纯) cm^{-1} : 3423, 2935, 2870, 1655, 1421, 1110, 703

NMR(CDCl_3) δ : 1.05(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.1-4.4(10H, m), 7.16(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.26(1H,

d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.62(1H, s),

7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(1H, s)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-羟基丙基)甲酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3405, 2867, 1655, 1115

NMR(CDCl_3) δ : 1.0-1.2(3H, m), 3.0-3.1(4H, m), 3.3-3.4(1H, m), 3.4-3.6(2H, m), 3.6-3.8(5H, m), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.04(1/2H, s), 8.12(1/2H, s)

· N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(3-羟基丙基)甲酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3421, 2938, 2868, 1652, 1436, 1117, 704

NMR(CDCl_3) δ : 1.5-1.9(2H, m), 2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.9(10H, m), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.09(1H, s)

· N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-甲氧基乙基)甲酰胺

IR (纯) cm^{-1} : 3504, 2931, 2867, 1668, 1436, 1117, 704

NMR(CDCl_3) δ : 2.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.8(10H, m), 3.47(3H, s), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.63(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.99(1/2H, s), 8.07(1/2H, s)

(2) 将0.43 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-羟基-1-甲基乙基)甲酰胺溶于4.3 mL四氢呋喃中。在冰冷却下向该溶液中滴加5.60 mL 1 mol/L硼烷四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1.5小时, 然后滴加1.9 mL 6 mol/L盐酸, 并加热回流1小时。将该反应混合物冷却至室温后, 加入水和乙

酸乙酯，用2 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至9.5，并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化所得油状产物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 30:1）。获得了0.20 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-丙醇，为浅黄色油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2937, 2862, 1113, 703

NMR(CDCl_3) δ : 0.83(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.26(3H, s), 2.3-3.2(5H, m), 3.2-3.8(6H, m), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例140 - 142

重复实施例139(2)，获得了下述化合物。

No. 140: 1-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-2-丙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3448, 2864, 1114, 1051

NMR(CDCl_3) δ : 1.10(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.31(3H, s), 2.60(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.71(2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.8(1H, m), 3.53(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 141: 3-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-丙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3397, 2922, 1115, 1049, 755

NMR(CDCl_3) δ : 1.62(2H, qn, $J=6\text{Hz}$), 2.25(3H, s),
2.56(4H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.53(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
4.5(1H, brs), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.76(1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

No. 142: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2937, 2868, 1117, 1052, 702

NMR(CDCl_3) δ : 2.31(3H, s), 2.5-2.8(4H, m), 3.00(2H,
t, $J=7\text{Hz}$), 3.32(3H, s), 3.45(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
3.57(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H,
dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例143

将0.18 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-丙醇溶于0.9 mL乙酸乙酯中, 向其中加入2 mL 0.055 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。然后加入1 mL丙酮, 并将所得混合物在室温搅拌3.5小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.23 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-丙醇草酸盐。

mp: 97-99°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3354, 1114, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.08(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.64(3H, s),
2.95(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.1-3.9(9H, m), 7.26(1H, dd,
 $J=1, 8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.76(1H, s), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例144 - 145

重复实施例143, 获得了下述化合物。

No. 144: 1-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-2-丙醇草酸盐

mp: 64.5-66°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3396, 1112, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.01(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.69(3H, s),
2.91(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.21(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.71(4H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.8-4.0(1H, m), 6.8(2H,
brs), 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$),
7.73(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.76(1H, s), 7.91(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 145: 3-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-丙醇草酸盐

mp: 93-95°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3410, 2952, 1112, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.5-2.0(2H, m), 2.67(3H, s), 2.95(4H,
t, $J=7\text{Hz}$), 3.19(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.43(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.6-4.0(4H, m), 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.39(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.90(1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

实施例146

将0.60 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-丙炔基)胺溶于3 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 向其中加入0.40 g苄基溴和0.35 g碳酸钾。将该混合物在室温搅拌1小时。然后向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂。通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 10:1), 获得了0.67 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-苄基-N-(2-丙炔基)胺, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3292, 2863, 1112, 700

NMR (CDCl_3) δ : 2.22 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.36 (2H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.59 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.67 (2H, s), 3.67 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.0-7.6 (3H, m), 7.29 (5H, s), 7.66 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例147-153

重复实施例146, 获得了下述化合物。

No. 147: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2938, 2863, 1511, 1246, 1112, 1036, 704

NMR (CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.47 (2H, s), 3.58 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.69 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 6.82 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.3 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 148: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(4-氟苄基)-N-甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 3398, 2940, 2864, 1508, 1221, 1113, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2.22(3H, s), 2.59(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.48(2H, s), 3.58(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.8-7.3(5H, m), 7.19(1H, d, $J=5\text{Hz}$), , 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 149: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-甲基-N-(4-硝基苄基)胺

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2942, 2864, 1519, 1345, 1111, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2.23(3H, s), 2.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.7(2H, m), 3.58(2H, s), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.3(1H, m), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.76(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

No. 150: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-环丙基-N-甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2861, 1116, 700

NMR(CDCl_3) δ : 0.3-0.6(4H, m), 1.5-1.9(1H, m), 2.36(3H, s), 2.75(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 151: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-乙基-N-(2-丙炔基)胺

IR (纯) cm^{-1} : 3293, 2862, 1112, 701

NMR(CDCl_3) δ : 1.05(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.16(1H, t, $J=2\text{Hz}$),
2.58(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.01(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.44(2H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.57(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.38(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.78(1H,
d, $J=8\text{Hz}$)

No. 152: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-环丙基-N-乙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2861, 1114, 700

NMR(CDCl_3) δ : 0.4-0.5(4H, m), 1.05(3H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.6-1.9(1H, m), 2.70(3H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.81(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H, s), 7.79(2H,
d, $J=8\text{Hz}$)

No. 153: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-苄基-N-环丙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2922, 2861, 1458, 1114, 755, 699

NMR(CDCl_3) δ : 0.4-0.5(4H, m), 1.7-1.9(1H, m),
2.75(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.57(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.65(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.79(2H, s), 7.1-
7.3(7H, m), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s),
7.77(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例154

将0.67 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-苄基-N-(2-丙炔基)胺溶于1 mL乙酸乙酯中, 向其中加入2.3 mL 0.26 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。将该混合物在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.63 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-苄基-N-(2-丙炔基)胺草酸盐。

mp: 107-108°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3134, 1717, 1645, 700

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.71(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.91(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.22(1H, s), 3.35(2H, s), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, s), 7.0-7.5(2H, m), 7.29(5H, s), 7.70(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.2(2H, brs)

实施例155-157

重复实施例154的操作, 获得了下述化合物。

No. 155: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基胺草酸盐

mp: 78.5-81°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3424, 2935, 1114, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.51(3H, s), 2.8-3.2(4H, m), 3.6-3.9(4H, m), 3.75(3H, s), 4.04(2H, s), 6.91(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.5(2H, m), 7.30(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 156: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(4-氟苄基)-N-甲基胺草酸盐

mp: 149-150.5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3427, 2939, 1226, 1118, 720

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.49(3H, s), 2.8-3.2(4H, m), 3.6-

3.9(4H, m), 4.02(2H, s), 7.1-7.5(5H, m), 7.31(1H, d,

$J=6\text{Hz}$), 7.71(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.89(1H, d,

$J=8\text{Hz}$)

No. 157: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-甲基-N-(4-硝基苄基)胺草酸盐

mp: 112-114°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3426, 2863, 1522, 1349, 1120, 707

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.39(3H, s), 2.9-3.0(4H, m), 3.5-

3.8(4H, m), 3.96(2H, s), 7.27(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.35(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.70(1H, d,

$J=6\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.88(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.19(2H,

d, $J=9\text{Hz}$)

实施例158

将0.44 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-环丙基-N-甲基胺溶于2.2 mL乙酸乙酯中, 向其中加入0.60 mL 3.5 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌1小时。用5 mL二异丙基醚将该反应混合物稀释, 并在室温搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥。获得了0.31 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-环丙基-N-甲基胺盐酸盐。

mp: 67-70°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3418, 2628, 1111, 706

NMR(CDCl_3) δ : 0.5-0.9(2H, m), 1.3-1.6(2H, m), 2.0-2.6(1H, m), 2.70(3H, s), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.27(2H, brs), 3.6-4.2(2H, m), 3.78(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.0(1H, brs)

实施例159

重复实施例158, 获得了下述化合物。

No. 159: N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-乙基-N-(2-丙炔基)胺盐酸盐

mp: 115-123°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3174, 2420, 1465, 1118, 709

NMR(CDCl_3) δ : 1.33(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.55(1H, t, $J=3\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.4(4H, m), 3.78(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.7-4.4(4H, m), 7.22(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.69(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.8(1H, brs)

实施例160

将0.44 g 氢化钠(60%矿物油悬浮液)悬浮在3.0 mL 甲苯中, 在冰冷却的温度下向其中加入0.93 g 1-(5-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基}-2-羟基苯基)-1-乙酮、6.0 mL 甲苯和9.0 mL 甲酸乙酯的混合物。将所得混合物在室温搅拌1小时。向该反应混合物中加入冰水和乙酸乙酯, 用无水碳酸钾将pH调节至11, 并分离出有机层。用乙酸乙酯将水层萃取2次, 然后将水层盐析, 并再用乙酸乙酯萃取1次, 用氯仿萃取4次。合并有机层, 用无水硫酸镁干燥, 并减压蒸馏以除去溶

剂。将残余物溶于13 mL乙酸中，加入6.5 mL 12 mol/L盐酸，并将所得混合物在60℃搅拌15分钟。冷却后，加入氯仿和水，用无水碳酸钾将pH调节至7.0，并分离出有机层。用无水硫酸镁将有机层干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 50:1 - 5:1），获得了6-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基}-4H-色烯-4-酮，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 1694, 1619, 1483, 1116

NMR (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 2.48 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),

2.99 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70 (2H, t,

$J=7\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.57 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),

8.03 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

实施例161

重复实施例160，获得了下述化合物。

No. 161: 6-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}-4H-色烯-4-酮

IR (纯) cm^{-1} : 3422, 2972, 1655, 1619

NMR (CDCl_3) δ : 1.08 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.6-3.1 (8H, m),

3.5-4.0 (4H, m), 6.33 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.31 (1H, d,

$J=7\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=2, 7\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),

8.04 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

实施例162

将0.46 g 6-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基}-4H-色烯-4-酮溶于5 mL乙酸乙酯中。向该溶液中加入0.8 mL 3.6 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将所得混合物在室温搅拌12小时。通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，干燥，获得了0.45 g 6-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基}-4H-色烯-4-酮盐酸盐。

mp: 154-156°C

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1619, 1483, 1324

NMR(CDCl_3) δ : 2.73(3H, s), 2.78(3H, s), 2.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.1-3.3(2H, m), 3.75(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.9-4.1(2H, m), 6.33(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.57(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 12.0(1H, brs)

实施例163

重复实施例162, 获得了下述化合物。

No. 163: 6-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}-4H-色烯-4-酮盐酸盐

mp: 173-176°C

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1619, 1481, 1113

NMR(CDCl_3) δ : 1.32(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.4(8H, m), 3.75(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.8-4.1(2H, m), 6.33(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.56(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.01(1H, d, $J=2\text{Hz}$)

实施例164

将1.00 g 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}-1-乙醇溶于10 mL二氯甲烷中。将所得溶液冷却至5°C, 向其中加入0.32 mL吡啶、0.37 mL乙酸酐和0.04 g N,N-二甲基氨基吡啶。将该混合物在室温搅拌30分钟。向该混合物中加入水, 用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至7.5, 并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 100:1 - 50:1), 获得了1.14 g 乙酸2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}乙基酯, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2945, 2858, 1738, 1238, 1115

NMR(CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例165

将1.14 g 乙酸2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}乙基酯溶于2 mL乙酸乙酯中, 向其中加入3 mL 0.32 g草酸在乙酸乙酯中的溶液。将该混合物在室温搅拌2小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了1.15 g 乙酸2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}乙基酯草酸盐。

mp: 98-100.5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1743, 1229, 1114

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.01 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.0-3.2 (4H, m), 3.70 (4H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.25 (2H, brs), 7.27 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例166

将0.50 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}-1-乙醇溶于5 mL二氯甲烷中。将所得溶液冷却至-60°C, 向其中加入0.37 mL三乙胺和0.31 mL新戊酰氯。将该混合物在上述温度下搅拌30分钟, 然后在室温搅拌1小时。向该混合物中加入水, 用1 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至9.0, 并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 100:1 - 50:1), 获得

了0.54 g新戊酸2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}乙基酯, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2958, 2868, 1726, 1156

NMR(CDCl_3) δ : 1.19(9H, s), 2.33(3H, s), 2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.69(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例167-168

重复实施例166, 获得了下述化合物。

No. 167: 碳酸2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}乙基乙基酯

IR (纯) cm^{-1} : 2943, 2862, 1744, 1260, 1115, 1015, 702

NMR(CDCl_3) δ : 1.29(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.33(3H, s), 2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.71(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.18(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.19(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

No. 168: 苯甲酸2-{[2-(苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}乙基酯

IR (纯) cm^{-1} : 1718, 1274, 1114, 711

NMR(CDCl_3) δ : 2.39(3H, s), 2.71(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.84(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.41(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.39(1H, d,
 $J=3\text{Hz}$), 7.4-7.6(3H, m), 7.65(1H, s), 7.77(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8.04(2H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

实施例169

将0.54 g新戊酸2- $\{[2-(2\text{-苯并}[b]\text{噻吩-5-基乙氧基})\text{乙基}](\text{甲基})\text{氨基}\}$ 乙基酯溶于3.2 mL乙酸乙酯中, 向其中加入0.53 mL 3.6 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。将该混合物在室温搅拌1小时。用5 mL二异丙基醚稀释该反应混合物, 并在室温搅拌1小时。通过过滤收集沉积的晶体, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得了0.46 g新戊酸2- $\{[2-(2\text{-苯并}[b]\text{噻吩-5-基乙氧基})\text{乙基}](\text{甲基})\text{氨基}\}$ 乙基酯盐酸盐。

mp: 118-119°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2970, 1722, 1154, 1108

NMR(CDCl_3) δ : 1.19(9H, s), 2.67(3/2H, s), 2.73(3/2H,
s), 2.99(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
3.24(2H, t, $J=4\text{Hz}$), 3.77(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.95(2H, t,
 $J=4\text{Hz}$), 4.39(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H,
s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.9(1H, brs)

实施例170-171

重复实施例169, 获得了下述化合物。

No. 170: 碳酸2- $\{[2-(2\text{-苯并}[b]\text{噻吩-5-基乙氧基})\text{乙基}](\text{甲基})\text{氨基}\}$ 乙基乙基酯盐酸盐

mp: 73.5-76°C

IR(KBr) cm^{-1} : 1747, 1253, 1114, 1011, 702

NMR(CDCl_3) δ : 1.31(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.71(3/2H, s),
2.76(3/2H, s), 2.99(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.2-3.4(4H, m),
3.77(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.94(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.22(2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 4.43(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.30(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H,
s), 7.81(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.9(1H, brs)

**No. 171: 苯甲酸2-{[2-(苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}
乙基酯盐酸盐**

mp: 97-98°C

IR(KBr) cm^{-1} : 1719, 1266, 1115, 719

NMR(CDCl_3) δ : 2.75(3H, s), 2.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.2-
3.4(4H, m), 3.76(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.95(2H, t, $J=4\text{Hz}$),
4.63(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.1-7.6(6H, m), 7.64(1H, s),
7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 13.0(1H,
brs)

实施例172

(1) 将4.80 g 2-{[2-(苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}-1-乙醇溶于4.80 mL N,N-二甲基甲酰胺中。向该溶液中依次加入1.40 g咪唑和3.10 g叔丁基二甲基氯甲硅烷,将所得混合物在室温搅拌1小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠水溶液将pH调节至10,并分离出有机层。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,并用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂:氯仿:甲醇=50:1-40:1),获得了6.21 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-([1-(叔丁基)1,1-二

甲基甲硅烷基]氧基}乙基)-N-甲基胺, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2952, 2856, 1112, 835

NMR(CDCl_3) δ : 0.05(6H, s), 0.89(9H, s), 2.32(3H, s),
2.58(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.65(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.01(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.71(4H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(2) 将2.00 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-([1-(叔丁基)-1,1-二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)-N-甲基胺溶于20 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至 -60°C , 向其中滴加4.8 mL 1.6 mol/L正丁基锂的己烷溶液, 并将所得混合物在上述温度下搅拌30分钟。然后加入7.5 mL丙酮, 将温度升至室温, 并将该混合物搅拌1.5小时。将该反应混合物置于水与乙酸乙酯的混合物中, 并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 100:1 - 20:1), 获得了1.38 g 2-[5-(2-{2-([1-(叔丁基)-1,1-二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)(甲基)氨基]乙氧基}乙基)苯并[b]噻吩-2-基]-2-丙醇, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3397, 2929, 2857, 1109

NMR(CDCl_3) δ : 0.05(6H, s), 0.89(9H, s), 1.72(6H, s),
2.32(3H, s), 2.57(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.64(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.10(1H, s), 7.22(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.53(1H, s), 7.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(3) 将1.38 g 2-[5-(2-{2-([1-(叔丁基)-1,1-二甲基甲硅烷基]氧基}乙基)(甲基)氨基]乙氧基}乙基)苯并[b]噻吩-2-基]-2-丙醇溶于14 mL 90%甲醇中, 向其中加入0.39 g氯化钾。向该反应混合物

中加入水和乙酸乙酯，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 50:1 - 10:1），获得了0.65 g 2-[5-(2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}乙基)苯并[b]噻吩]-2-丙醇，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3386, 2932, 2867, 1112

NMR(CDCl_3) δ : 1.71(6H, s), 2.30(3H, s), 2.55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.63(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.97(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.53(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.68(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.12(1H, s), 7.23(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.54(1H, s), 7.70(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例173

将0.50 g 2-[5-(2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}乙基)苯并[b]噻吩]-2-丙醇溶于1 mL乙酸乙酯中，向其中加入2 mL 0.13 g 草酸在乙酸乙酯中的溶液。将该混合物在室温搅拌1小时。再搅拌2小时后，通过过滤收集沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，干燥，获得了0.41 g 2-[5-(2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}乙基)苯并[b]噻吩]-2-丙醇草酸盐。

mp: 62.5-65.5°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3374, 2973, 1111

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.56(6H, s), 2.70(3H, s), 2.92(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.22(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.68(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.6(2H, brs), 7.14(1H, s), 7.18(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.59(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

实施例174

(1) 将4.75 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N,N-二乙基胺溶于30 mL四氢呋喃中。将该溶液冷却至-60°C，向其中滴加

16.4 mL 1.57 mol/L正丁基锂的己烷溶液，并将所得混合物在上述温度下搅拌30分钟。然后加入4.3 mL硼酸三异丙酯。将该反应混合物与水混合，用乙酸调节至pH 6，并在室温搅拌。向该混合物中加入乙醚和1 mol/L氢氧化钠水溶液，并分离出水层。用浓盐酸将水层调节至pH 9，并用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸钠干燥，并减压蒸馏以除去溶剂。获得了2.13 g 5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}苯并[b]噻吩-2-硼酸。

(2) 将1.63 g 5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}苯并[b]噻吩-2-硼酸溶于8 mL二甲氧基乙烷与8 mL水的混合物中，向其中加入0.81 g碳酸钠、9 mg二氯化二(三苯基膦)钨(II)和0.44 mL 3-溴吡啶。将所得混合物在氮气氛下加热回流2小时。向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂：氯仿：甲醇 = 10:1)，获得了0.41 g N,N-二乙基-N-(2-{2-[2-(3-吡啶基)苯并[b]噻吩-5-基]乙氧基}乙基)胺。

IR (纯) cm^{-1} : 2968, 2868, 1113, 803, 754

NMR (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.57 (4H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.72 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.57 (1H, dd, $J=2, 5\text{Hz}$), 8.98 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

实施例175

将0.41 g N,N-二乙基-N-(2-{2-[2-(3-吡啶基)苯并[b]噻吩-5-基]乙氧基}乙基)胺溶于1 mL乙酸乙酯中，向其中加入2 mL 0.10 g草酸在乙酸乙酯和乙醇中的溶液，并将所得混合物在室温搅拌。通过过滤收集沉积的晶体，用乙醇洗涤，干燥，获得了0.32 g N,N-二乙基-N-(2-{2-[2-(3-吡啶基)苯并[b]噻吩-5-基]乙氧基}乙基)胺草酸盐。

mp: 131-133°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2949, 1113, 804, 720, 702

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.10(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.8-3.3(8H, m),
3.6-3.9(4H, m), 5.0(2H, brs), 7.31(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.52(1H, dd, $J=5, 8\text{Hz}$), 7.75(1H, s), 7.94(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 7.95(1H, s), 8.15(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.58(1H,
dd, $J=1, 5\text{Hz}$), 9.01(1H, d, $J=1\text{Hz}$)

实施例176

将12.69 g 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}-1-乙醇溶于20 mL乙醇中。然后向该溶液中加入5.01 g富马酸,并加热。减压蒸馏以除去溶剂,向残余物中加入100 mL丙酮和100 mL乙醚,并将所得混合物在室温搅拌2小时。将该混合物在5°C再搅拌1小时后,通过过滤收集沉积的晶体,并干燥,获得了15.03 g 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基}-1-乙醇富马酸盐。

mp: 86-88°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3400, 1684, 984, 647

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.42(3H, s), 2.72(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
2.85(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.54(2H, t,
 $J=6\text{Hz}$), 3.60(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.67(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
6.56(2H, s), 7.0(2H, brs), 7.25(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.39(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.75(1H,
s), 7.89(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考实施例1

(1) 将5.60 g 2-苯并[b]噻吩-5-基-1-乙醇溶于28 mL N,N-二甲基甲酰胺中,在冰冷却温度下向其中加入4.23 g叔丁醇钾和6.09 g 1-氯乙酰基哌啶。将所得混合物在上述温度下搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。将该反应混合物置于乙酸乙酯和水的混合物中,并用2

mol/L盐酸调节至pH 2.0, 然后分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 正己烷:乙酸乙酯 = 5:1-2:1), 获得了8.50 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-哌啶子基-1-乙酮, 为油状产物。

IR(KBr) cm^{-1} : 2935, 1652, 1444, 1255, 1118

NMR(CDCl_3) δ : 1.2-1.8(6H, m), 3.05(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
3.1-3.8(4H, m), 3.81(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.15(2H, s),
7.1-7.6(3H, m), 7.7-8.0(2H, m)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

- 2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)-1-哌啶子基-1-乙酮

(2) 将6.40 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-哌啶子基-1-乙酮溶于58 mL乙醇和6 mL水的混合物中, 向其中加入1.27 g氢氧化钠。将该混合物加热回流4小时。将该混合物冷却后, 通过过滤收集沉积的物质。将沉积物加到乙酸乙酯与水的混合物中, 并用2 mol/L盐酸将pH调节至1.5, 并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 获得了3.72 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙酸, 为无色晶体产物。

IR(KBr) cm^{-1} : 2955, 1763, 1221, 1128

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

- 2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙酸

NMR(CDCl_3) δ : 2.86(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
4.12(2H, s), 5.92(2H, s), 6.6-6.8(3H, m)

· 2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酸

· 2-[2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酸

NMR(CDCl₃) δ : 3.09(2H, t, J=7Hz), 3.85(2H, t, J=7Hz),
4.14(2H, s), 7.1-7.9(4H, m)

· 2-(2-苯并[b]噻吩-7-基乙氧基)乙酸

NMR(CDCl₃) δ : 3.24(2H, t, J=7Hz), 3.96(2H, t, J=7Hz),
4.12(2H, s), 6.9-7.9(6H, m)

参考实施例2

(1) 将2.70 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙酸溶于27 mL四氢呋喃中。在冰冷却温度下，向该溶液中加入0.65 g硼氢化钠，并在上述温度下搅拌10分钟。然后在冰冷却温度下用20分钟向该反应混合物中加入三氟化硼乙醚络合物，并将所得混合物在上述温度下搅拌30分钟，然后在室温搅拌2小时。将该反应混合物置于乙酸乙酯与水的混合物中，用2 mol/L盐酸调节至pH 2.0，并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：正己烷：乙酸乙酯 = 3:1 - 2:1），获得了2.34 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-乙醇，为油状产物。

IR(KBr)cm⁻¹: 3422, 2864, 1119, 1051

NMR(CDCl₃) δ : 1.8-2.3(1H, m), 3.02(2H, t, J=7Hz),
3.4-4.0(6H, m), 7.1-7.6(3H, m), 7.6-8.0(2H, m)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· 2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]-1-乙醇

NMR(CDCl₃) δ : 2.82(2H, t, J=7Hz), 3.4-4.3(7H, m),
5.92(2H, s), 6.7-6.9(3H, m)

· 2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]-1-乙醇

NMR(CDCl₃) δ : 1.90(1H, s), 3.01(2H, t, J=7Hz), 3.5-4.0(6H, m), 7.1-7.9(9H, m)

(2) 将2.10 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-乙醇溶于20 mL二氯甲烷中。在冰冷却温度下向所得溶液中加入1.63 g甲磺酰氯和1.47 g吡啶, 将所得混合物在上述温度下搅拌30分钟, 然后在室温搅拌12小时。向该反应混合物中加入二氯甲烷和水, 用2 mol/L盐酸将pH调节至2.0, 并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 正己烷:乙酸乙酯=4:1-2:1), 获得了2.50 g甲磺酸2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基酯。

IR(KBr)cm⁻¹: 1347, 1170, 1127

NMR(CDCl₃) δ : 2.86(3H, s), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.5-4.0(4H, m), 4.2-4.5(2H, m), 7.2-7.6(3H, m), 7.6-8.0(2H, m)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· 甲磺酸2-[2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)乙氧基]乙基酯

NMR(CDCl₃) δ : 2.7-3.0(5H, m), 3.6-3.8(4H, m), 4.3-4.4(2H, m), 5.92(2H, s), 6.6-6.8(3H, m)

· 甲磺酸2-[2-(2-苯基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙基酯

参考实施例3(1)

按照与参考实施例1(1)相同的方式制得了下述化合物。

· 2-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)乙氧基]-1-哌嗪子基-1-乙酮

NMR(CDCl₃) δ : 1.2-1.9(6H, m), 2.81(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.7(4H, m), 3.68(2H, t, J=7Hz), 6.6-7.0(3H, m)

- 2-[2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-[2-(2,3-二氢-1H-5-茛基)乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-[2-(2-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙氧基)-1-哌啶子基-1-乙酮
- 2-[2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙氧基]-1-哌啶子基-1-乙酮

参考实施例3(2)

按照与参考实施例1(2)相同的方式制得了下述化合物。

- 2-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)乙氧基]乙酸

NMR(CDCl₃) δ : 2.83(2H, t, J=7Hz), 3.74(2H, t, J=7Hz),
4.12(2H, s), 4.24(4H, s), 6.6-7.2(3H, m)

- 2-(2-苯并[b]噻吩-6-基乙氧基)乙酸

NMR(CDCl₃) δ : 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.84(2H, t, J=7Hz),
4.12(2H, s), 7.1-7.5(3H, m), 7.6-7.9(2H, m),
9.23(1H, s)

- 2-[2-(2,3-二氢-1H-5-茛基)乙氧基]乙酸

NMR(CDCl₃) δ : 1.8-2.3(2H, m), 2.7-3.1(6H, m),
3.78(2H, t, J=7Hz), 4.12(2H, s), 6.8-7.8(4H, m)

- 2-[2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酸

IR(KBr)cm⁻¹: 1732, 1250, 1130, 1042, 752

NMR(CDCl₃) δ : 3.06(2H, t, J=7Hz), 3.83(2H, t, J=7Hz),
3.89(3H, s), 4.11(2H, s), 7.19(1H, d, J=5Hz),
7.26(1H, d, J=5Hz), 7.32(1H, s), 7.59(1H, s)

- 2-[2-(2-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙氧基]乙酸

· 2-(3-苯并[b]噻吩-5-基丙氧基)乙酸

NMR(CDCl₃) δ : 1.8-2.3(2H, m), 2.85(2H, t, J=7Hz),
3.59(2H, t, J=7Hz), 4.12(2H, s), 7.17(1H, d,
J=8Hz), 7.27(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz),
7.63(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

· 2-(2-苯并[b]噻吩-4-基乙氧基)乙酸

NMR(CDCl₃) δ : 3.30(2H, t, J=7Hz), 3.87(2H, t, J=7Hz),
4.12(2H, s), 7.1-8.0(5H, m)

· 2-[2-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙氧基]乙酸

IR(KBr)cm⁻¹: 2916, 2867, 1716, 1428, 1220, 1136, 928
NMR(DMSO-d₆) δ : 2.78(3H, s), 2.97(2H, t, J=7Hz),
3.74(2H, t, J=7Hz), 4.02(2H, s), 7.29(1H, dd, J=2,
8Hz), 7.80(1H, d, J=2Hz), 7.91(1H, d, J=8Hz),
12.5(1H, brs)

参考实施例4

将2.0 g 2-苯并[b]噻吩-5-基-1-乙醇悬浮在4 mL甲苯和8 mL 50% (W/V) 氢氧化钠水溶液的混合物中, 向其中加入4.4 mL 1-溴-3-氯丙烷和0.11 g 硫酸氢四正丁基铵。将该混合物加热回流2小时。将该反应混合物置于水与乙酸乙酯的混合物中, 并分离出有机层。用水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 正己烷: 乙酸乙酯 = 10:1 - 5:1), 获得了1.85 g 5-[2-(3-氯丙氧基)乙基]苯并[b]噻吩, 为油状产物。

NMR(CDCl₃) δ : 1.2-2.1(6H, m), 2.99(2H, t, J=7Hz),
3.1-3.8(4H, m), 3.68(2H, t, J=7Hz), 7.20(1H, d,
J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz),
7.67(1H, s), 7.79(1H, d, J=8Hz)

参考实施例5

(1) 将1.50 g 2-[(3,4-二氨基苯乙基)氧基]-1-乙醇溶于20 mL水中。用碳酸氢钠将该溶液的pH调节至6.5后,在60℃加入2.22 g乙二醛碳酸氢钠,将所得混合物在上述温度下搅拌30分钟。向该反应混合物中加入乙酸乙酯,用2 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至10,并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,并用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,获得了0.73 g 2-[2-(6-喹喔啉基)乙氧基]-1-乙醇,为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3384, 2868, 1119, 1052

NMR(CDCl_3) δ : 2.18(1H, brs), 3.15(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-4.1(4H, m), 3.85(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.94(1H, s), 8.05(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.80(2H, s)

(2) 将0.73 g 2-[2-(6-喹喔啉基)乙氧基]-1-乙醇溶于10 mL苯中,向其中加入0.32 mL亚硫酸氯。将该混合物加热回流30分钟。蒸馏除去溶剂,通过过滤收集沉积的晶体,获得了0.37 g 6-[2-(2-氯乙氧基)乙基]喹喔啉盐酸盐。

NMR(CDCl_3) δ : 3.25(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.61(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.90(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 8.05(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 8.45(1H, s), 8.47(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.15(2H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 11.2(1H, br s)

参考实施例6

(1) 将1.2 g 2-[(3,4-二氨基苯乙基)氧基]-1-乙醇二盐酸盐溶于10 mL乙二醇二甲醚中,向其中加入0.93 g甲脒乙酸盐。将该混合物加热回流30分钟。然后减压蒸馏以除去溶剂,向残余物中加入水和二氯甲烷,用2 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至9,并分离出有机层。将水层盐析,并用二氯甲烷萃取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液

洗涤，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏以除去溶剂，通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 10:1），获得了0.52 g 2-[2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙氧基]-1-乙醇，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3198, 2866, 1117, 1049

NMR(CDCl_3) δ : 3.02(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-3.9(6H, m),

7.12(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.49(1H, s), 7.57(1H, d,

$J=9\text{Hz}$), 7.98(1H, s)

(2) 将0.52 g 2-[2-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)乙氧基]-1-乙醇溶于10 mL苯与5 mL氯仿的混合物中，向其中加入0.22 mL亚硫酸氯。将该混合物加热回流2小时。蒸馏除去溶剂，通过过滤收集沉积的晶体，获得了0.56 g 5-[2-(2-氯乙氧基)乙基]-1H-苯并[d]咪唑盐酸盐。

IR(KBr) cm^{-1} : 3406, 2933, 1448, 1115

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.03(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.5-3.9(6H, m),

7.48(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.78(1H, d,

$J=8\text{Hz}$), 9.57(1H, s)

参考实施例7

将3.00 g 甲磺酸2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基酯溶于15 mL N,N-二甲基甲酰胺中。向该溶液中加入1.40 mL炔丙基胺和2.76 g 碳酸钾。将该混合物在80℃搅拌3小时。然后将该反应混合物置于水与乙酸乙酯的混合物中，并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：氯仿：甲醇 = 30:1 - 20:1），获得了1.63 g N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-丙炔基)胺，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3292, 2863, 1112, 756, 703

NMR(CDCl_3) δ : 2.20(1H, t, $J=2\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.40(2H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.59(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H,
s), 7.79(1H, d, $J=9\text{Hz}$)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-环丙基胺

IR (纯) cm^{-1} : 2938, 2861, 1438, 1115, 755, 701

NMR(CDCl_3) δ : 0.3-0.4(4H, m), 1.9-2.2(1H, m),
2.83(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.67(1H,
s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

· 1-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]氨基}-2-丙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3314, 2864, 1109, 755

NMR(CDCl_3) δ : 1.10(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.28(1H, d, $J=3\text{Hz}$),
2.32(1H, s), 2.43(1H, s), 2.57(1H, d, $J=3\text{Hz}$),
2.74(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.8(1H,
m), 3.55(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

· 3-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]氨基}-1-丙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3302, 2932, 2861, 1437, 1099, 703

NMR(CDCl_3) δ : 1.60(2H, qn, $J=5\text{Hz}$), 2.74(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
2.80(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.99(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.55(2H, t,
 $J=5\text{Hz}$), 3.71(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.77(2H, t, $J=5\text{Hz}$),
7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.80(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考实施例8

将1.0 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙酸溶于10 mL二氯甲烷中。在冰冷却温度下,向所得溶液中加入0.41 mL草酰氯和0.1 mL N,N-二甲基甲酰胺,并将该混合物在室温搅拌1.5小时。将该混合物冷却至 -50°C 后,滴加0.41 mL DL-丙氨醇和1.77 mL三乙胺,并将所得混合物在室温搅拌4小时。向该反应混合物加入冰水,用6 mol/L盐酸将pH调节至1,并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸馏以除去溶剂。将所得残余物溶于10 mL四氢呋喃中,用冰冷却,向其中滴加16.9 mL 1 mol/L硼烷四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液。将所得混合物在室温搅拌13小时。用5.6 mL 6 mol/L盐酸将该反应混合物酸化,并加热回流1小时。将该反应混合物冷却后,减压蒸馏以除去溶剂,向残余物中加入水和乙酸乙酯,并分离出水层。将乙酸乙酯加到水层中,用50%氢氧化钠水溶液将pH调节至9.5,并分离出有机层。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,并用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,并通过柱色谱法纯化所得油状残余物(洗脱剂:氯仿:甲醇=40:1-30:1),获得了0.80 g 2-{[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]氨基}-1-丙醇,为浅黄色油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3301, 2864, 1438, 1113, 702

NMR(CDCl_3) δ : 0.98(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2.2(2H, brs), 2.5-3.4(5H, m), 3.50(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.59(2H, d, $J=5\text{Hz}$) 3.71(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-甲基胺

IR (纯) cm^{-1} : 3328, 2864, 1438, 1099, 732

NMR(CDCl_3) δ : 2.41(3H, s), 2.74(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.01(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.59(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

· N-[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基]-N-(2-甲氧基乙基)胺

IR (纯) cm^{-1} : 2924, 2864, 1111, 704

NMR(CDCl_3) δ : 1.9(1H, brs), 2.6-2.9(4H, m), 3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.33(3H, s), 3.44(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.58(2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.70(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.78(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考实施例9

(1) 将5.00 g 2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙酸溶于50 mL二氯甲烷中。在冰冷却温度下, 向所得溶液中加入2.2 mL草酰氯和0.1 mL N,N-二甲基甲酰胺, 并将所得混合物在室温搅拌30分钟。减压蒸馏以除去溶剂, 将残余物溶于5 mL四氢呋喃中, 在冰冷却温度下将所得溶液滴加到丙二酸二叔丁酯的钠盐的四氢呋喃溶液(由1.01 g氢化

钠和5.70 mL丙二酸二叔丁酯制得的)中。将所得混合物在上述温度下搅拌30分钟。将该反应混合物置于冰水与乙酸乙酯的混合物中,用2 mol/L盐酸将pH调节至1.0,并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸馏以除去溶剂。将残余物与20 mL二氯甲烷和10 mL三氟乙酸一起加热回流。减压蒸馏以除去溶剂,并将残余物加热以进行脱羧反应。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯。将有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂:正己烷:乙酸乙酯=7:1-5:1),获得了3.67 g 1-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙酮。

NMR(CDCl₃) δ : 2.11(3H, s), 3.06(2H, t, J=7Hz),
3.76(2H, t, J=7Hz), 4.03(2H, s), 7.22(1H, d,
J=8Hz), 7.28(1H, d, J=5Hz), 7.43(1H, d, J=5Hz),
7.68(1H, s), 7.80(1H, d, J=8Hz)

(2) 将2.60 g 1-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)丙酮溶于13 mL乙醇中,在冰冷却温度下向其中加入0.13 g硼氢化钠。将所得混合物在室温搅拌1小时。然后在冰冷却温度下加入1.7 mL 2mol/L盐酸,将所得混合物在室温搅拌20分钟,然后向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯,并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,并将残余物溶于26 mL二氯甲烷中。在冰冷却温度下,加入1.0 mL甲磺酰氯和1.8 mL三乙胺,将所得混合物在室温搅拌30分钟。向该反应混合物中加入水,并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,并用无水硫酸镁干燥,减压蒸馏以除去溶剂,并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂:正己烷:乙酸乙酯=10:1-3:1),获得了2.75 g甲磺酸2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)-1-甲基乙基酯。

IR(KBr) cm^{-1} : 1332, 1175, 923, 904

NMR(CDCl_3) δ : 1.36(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.80(3H, s),
3.00(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.56(2H, d, $J=2\text{Hz}$), 3.76(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 4.83(1H, dq, $J=2, 7\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.43(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H,
s), 7.79(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

参考实施例10

(1) 将5.9 g乙酸2-(4-甲氧基苯基)乙基酯溶于30 mL二氯甲烷中。在冰冷却温度下,将所得溶液中加入3.8 mL乙酰氯和7.2 g氯化铝,并将所得混合物在上述温度下搅拌3小时。将该反应混合物置于水中,并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏以除去溶剂,获得了7.1 g乙酸2-(3-乙酰基-4-甲氧基苯基)乙基酯。

NMR(CDCl_3) δ : 2.03(3H, s), 2.61(3H, s), 2.89(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 4.25(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.91(1H,
d, $J=9\text{Hz}$), 7.33(1H, dd, $J=2, 9\text{Hz}$), 7.60(1H, d,
 $J=2\text{Hz}$)

(2) 将1.00 g乙酸2-(3-乙酰基-4-甲氧基苯基)乙基酯溶于2.0 mL乙醇中,向其中依次加入1.0 mL水和1.7 mL 5.0 mol/L氢氧化钠水溶液。将所得混合物在室温搅拌30分钟。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯,并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸馏以除去溶剂。获得了0.80 g 2-(3-乙酰基-4-甲氧基苯基)乙醇。

IR(纯) cm^{-1} : 1668, 1496, 1253, 1024

NMR(CDCl_3) δ : 1.5(1H, brs), 2.61(3H, s), 2.83(2H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 3.79(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.90(3H, s), 6.92(1H,
d, $J=8\text{Hz}$), 7.35(1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$), 7.59(1H, d,

$J=2\text{Hz}$)

(3) 将0.80 g 2-(3-乙酰基-4-甲氧基苯基)乙醇悬浮在1.0 mL甲苯和5.0 mL 50% (W/V)氢氧化钠水溶液的混合物中, 向其中依次加入0.28 g硫酸氢四正丁基铵和0.90 g 1-(2-氯乙基)二乙基胺乙酸盐。将所得混合物加热回流20分钟。将该反应混合物置于水与甲苯的混合物中, 并分离出有机层。用水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 氯仿: 甲醇 = 50:1 - 10:1), 获得了1.20 g 1-[5-{2-(2-(二乙基氨基)乙氧基)乙基}-2-甲氧基苯基]-1-乙酮, 为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 2967, 1676, 1498, 1252, 1114

NMR(CDCl_3) δ : 1.01(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.56(4H, q, $J=7\text{Hz}$),

2.60(3H, s), 2.5-2.8(2H, m), 2.84(2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.52(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.79(2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.89(3H,

s), 6.7-7.0(1H, m), 7.2-7.5(1H, m), 7.57(1H, d,

$J=2\text{Hz}$)

(4) 将1.20 g 1-[5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}-2-甲氧基苯基]-1-乙酮溶于5.0 mL乙酸乙酯中, 向其中加入1.1 mL 3.7 mol/L无水氯化氢在乙酸乙酯中的溶液。减压蒸馏以除去溶剂。将残余物溶于6.0 mL二氯甲烷中, 在冰冷却温度下向其中依次加入1.60 g氯化铝和0.70 g碘化钠。将所得混合物在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入冰水和氯仿, 用1.0 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至8.0, 并分离出有机层。用无水硫酸镁将有机层干燥, 并减压蒸馏以除去溶剂。获得了1.10 g 1-(5-{2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]乙基}-2-羟基苯基)-1-乙酮, 为油状产物。

NMR(CDCl₃) δ : 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.09(3H, t, J=8Hz),
2.4-3.0(8H, m), 2.63(3H, s), 3.5-3.9(4H, m), 6.7-
7.5(2H, m), 7.57(1H, s), 12.15(1H, s)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· 1-(5-{2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]乙基}-2-羟基苯基)-1-乙酮

IR (纯) cm⁻¹: 1642, 1488, 1297, 1116

NMR(CDCl₃) δ : 2.26(6H, s), 2.50(2H, t, J=6Hz),
2.62(3H, s), 2.85(2H, t, J=7Hz), 3.55(2H, t,
J=6Hz), 3.63(2H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=9Hz),
7.35(1H, dd, J=2, 9Hz), 7.59(1H, d, J=2Hz),
12.11(1H, brs)

参考实施例11

(1) 将11.8 g 2,4-二氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯溶于59 mL二甲亚砜中, 向其中加入23.0 g碳酸钾和9.33 g氢硫化钠一水合物(纯度70%)。将该混合物在60℃搅拌2小时。然后在上述温度下加入25 mL溴乙醛缩二乙醇, 并在该温度下搅拌3小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏以除去溶剂。通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 己烷:乙酸乙酯 = 5:1), 获得了19.0 g 4-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-2-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯, 为油状产物。

IR (纯) cm⁻¹: 2977, 1729, 1599, 1421, 1303, 1124,
1059, 910

NMR(CDCl₃) δ : 1.21(6H, t, J=7Hz), 3.16(2H, d, J=6Hz),
3.3-4.0(4H, m), 3.92(3H, s), 3.96(3H, d, J=1Hz),
4.71(1H, t, J=6Hz), 7.05(1H, dd, J=1, 9Hz),
7.60(1H, dd, J=7, 9Hz)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· 4-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-2-氟-3-(甲基硫烷基)苯甲酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 2976, 1719, 1590, 1432, 1391, 1290, 1112, 1058, 905, 774

NMR(CDCl_3) δ : 1.23(6H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.42(3H, s), 3.18(2H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.4-4.0(4H, m), 3.92(3H, s), 4.74(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.07(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.82(1H, dd, $J=7, 9\text{Hz}$)

· 4-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-2-氟-3-甲基苯甲酸甲酯

· 2-氟-4-[(2,2-二甲氧基乙基)硫烷基]苯甲酸甲酯

· 4-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-2-氟苯甲酸甲酯

· 2-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-4-氟苯甲酸甲酯

· 2-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-6-氟苯甲酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 1736, 1278, 1108, 1058

(2) 将19.0 g 4-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-2-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯溶于190 mL甲苯中, 向其中加入19 mL 85%磷酸。将该混合物加热回流3小时以实现共沸脱水。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 滤除不溶物, 然后分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 己烷:乙酸乙酯 = 5:1), 获得了5.95 g 6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯。

NMR(CDCl_3) δ : 3.97(3H, s), 4.15 (3H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.33(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.09(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物:

· 6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯

NMR(CDCl₃) δ : 2.56(3H, s), 3.97(3H, s), 7.38(1H, d, J=5Hz), 7.50(1H, d, J=5Hz), 8.34(1H, d, J=6Hz)

- 6-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯
- 4-氟苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯
- 6-氟苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯
- 4-氟苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯

IR(KBr)cm⁻¹: 1711, 1290, 1199, 1127, 740

- 6-氟苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯
- 4-氟苯并[b]噻吩-7-甲酸甲酯
- 6-氟苯并[b]噻吩-7-甲酸甲酯

参考实施例12

将7.00 g 6-氟苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯溶于35 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 向其中加入7.1 mL 28% 甲醇钠的甲醇溶液。将该混合物在80℃搅拌4小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯, 并分离出有机层。依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏以除去溶剂, 并通过柱色谱法纯化残余物(洗脱剂: 己烷: 乙酸乙酯 = 20:1 - 3:1), 获得了6.30 g 6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯, 为油状产物。

参考实施例13

(1) 将5.90 g 6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯溶于30 mL 90% 甲醇水溶液, 向其中加入1.18 g 氢氧化钠。将该混合物在室温搅拌6小时。将该反应混合物减压浓缩。将残余物与水和己烷混合, 并分离出水层。用6 mol/L 盐酸将水层调节至pH 1, 通过过滤收集沉积的晶体, 用水洗涤, 并干燥。获得了5.20 g 6-氟-7-甲氧基苯并[b]

噻吩-5-甲酸，为浅棕色晶体产物。

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

- 6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-甲酸
- 6-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-5-甲酸
- 4-氯苯并[b]噻吩-5-甲酸
- 6-氯苯并[b]噻吩-5-甲酸
- 4-氟苯并[b]噻吩-5-甲酸
- 6-氟苯并[b]噻吩-5-甲酸
- 4-氟苯并[b]噻吩-7-甲酸
- 6-氟苯并[b]噻吩-7-甲酸
- 6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-甲酸

(2) 将4.00 g 6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-甲酸悬浮在40 mL二氯甲烷中，向其中加入1.55 mL亚硫酸氯。将该混合物加热回流2小时。将该反应混合物减压浓缩，并将残余物溶于40 mL二氯甲烷中。在冰冷却温度下，向所得溶液中加入200 mL 0.5 mol/L重氮甲烷在乙醚中的溶液，并将所得混合物在室温搅拌1小时。然后向该反应混合物中加入6.1 mL乙酸，并将该混合物在室温搅拌10分钟。然后加入水和乙酸乙酯，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压蒸馏以除去溶剂。将残余物悬浮在40 mL甲醇中，在5℃加入2.03 g苯甲酸银和17.3 mL三乙胺的混合物，并将所得混合物在室温搅拌1小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯，用6 mol/L盐酸将pH调节至1，滤除不溶物，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：己烷：乙酸乙酯 = 5:1），获得了3.87 g 2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯。

IR (纯) cm^{-1} : 2952, 1735, 1466, 1073

NMR (CDCl_3) δ : 3.73 (3H, s), 3.78 (2H, d, $J=2\text{Hz}$),

4.13 (3H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, s),

7.41 (1H, s)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· 2-[6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基]乙酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 1740, 1435, 1263, 1202, 1173, 1033, 746, 707

NMR (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.79 (2H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

· 2-(6-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯

· 2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 1737, 1169, 840, 756

· 2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯

· 2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯

· 2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 1740, 1465, 1243, 1166

· 2-(4-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 1737, 1447, 1215, 1163, 913

· 2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 1744, 1472, 1240, 960, 814

· 2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯

IR (纯) cm^{-1} : 1736, 1436, 1046

(3) 将3.87 g 2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸甲酯溶于39 mL甲醇中, 向其中加入6.6 mL 3mol/L氢氧化钠水溶液。将该混合物在室温搅拌4小时。将该反应混合物减压浓缩, 将所得残余物与

水和乙酸乙酯混合，并用6 mol/L盐酸将pH调节至1。分离出有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，并减压蒸馏以除去溶剂。获得了2.80 g 2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸，为棕色晶体产物。

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.75(2H, d, $J=2$ Hz), 4.05(3H, d, $J=2$ Hz), 7.41(1H, d, $J=5$ Hz), 7.54(1H, d, $J=5$ Hz), 7.72(1H, d, $J=5$ Hz), 12.5(1H, brs)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

- 2-[6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基]乙酸
- 2-(6-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸
- 2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸
- 2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸
- 2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸
- 2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)乙酸
- 2-(4-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙酸
- 2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)乙酸
- 2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸

参考实施例14

将1.74 g 2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸悬浮在17.4 mL二氯甲烷中，加入13.8 mL 1 mol/L三氟化硼在二氯甲烷中的溶液。将该混合物在室温搅拌3小时。将该反应混合物置于二氯甲烷和水的混合物中，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压除去溶剂。获得了1.42 g 2-(6-氟-7-羟基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸，为灰色晶体产物。

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.71(2H, d, $J=2$ Hz), 7.28(1H, d, $J=5$ Hz), 7.34(1H, d, $J=5$ Hz), 7.65(1H, d, $J=5$ Hz), 10.5(1H, brs)

参考实施例15

将1.42 g 2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)乙酸溶于8.1 mL四氢呋喃中。在冰冷却温度下,向所得溶液中加入4.8 mL 1 mol/L 硼烷-四氢呋喃络合物在四氢呋喃中的溶液,将所得混合物在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入乙酸乙酯和水,用2 mol/L氢氧化钠水溶液将pH调节至10,并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,并减压蒸馏以除去溶剂。获得了0.72 g 2-(6-氟-7-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇,为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3358, 2938, 1460, 1357, 1076

NMR(CDCl_3) δ : 3.01(2H, dt, $J=2, 7\text{Hz}$), 3.91(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12(3H, d, $J=2\text{Hz}$), 7.25(1H, s), 7.33(1H, s), 7.39(1H, s)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· 2-[6-氟-7-(甲硫基)苯并[b]噻吩-5-基]-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3363, 2926, 1428, 1257, 1045

NMR(CDCl_3) δ : 2.54(3H, s), 3.02(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.92(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=6\text{Hz}$)

· 2-(6-氟-7-甲基苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇

· 2-(4-氯苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3322, 1419, 1052, 696

NMR(CDCl_3) δ : 3.16(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.94(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.50(2H, s), 7.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

· 2-(6-氯苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇

· 2-(4-氟苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3362, 1464, 1245, 1043

NMR(CDCl_3) δ : 3.09(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.98(2H, t, $J=7\text{Hz}$),
6.8-7.2(2H, m), 7.40(1H, s), 7.35(1H, s)

· 2-(6-氟苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇

· 2-(4-氟苯并[b]噻吩-7-基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3366, 1444, 1043, 911, 702

NMR(CDCl_3) δ : 3.02(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.90(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
7.1-7.4(3H, m), 7.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

· 2-(6-氟苯并[b]噻吩-7-基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3348, 1469, 1235, 1043, 810

NMR(CDCl_3) δ : 3.19(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.98(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
7.12(1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.39(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$)

· 2-(6-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3368, 1468, 1244, 1045

NMR(CDCl_3) δ : 3.00(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.87(2H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.89(3H, s), 7.23(1H, s), 7.32(1H, s), 7.35(1H, s),
7.59(1H, s)

· 6-氟-5-(2-羟基乙基)苯并[b]噻吩-7-醇

IR (纯) cm^{-1} : 3463, 1465, 1350, 1213, 1032, 1012,
871, 705

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.84(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-3.8(2H, m),
4.72(1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.31(1H, d,
 $J=5\text{Hz}$), 7.62(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 10.31(1H, brs)

参考实施例16

(1) 将25 g 甲苯硫酚溶于90 mL 乙醇，向其中加入12.42 g 氢氧化钾和33.3 mL 溴乙醛缩二乙醇。将所得混合物加热回流2.5小时。将该反应混合物置于冰水和乙醚的混合物中，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压蒸馏（113-125 °C / 2.5 mm Hg）以除去溶剂，获得了41.5 g 1-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-3-甲基苯，为油状产物。

(2) 使用1-[(2,2-二乙氧基乙基)硫烷基]-3-甲基苯重复参考实施例11(2)的操作。获得了23.53 g 4-甲基苯并[b]噻吩与6-甲基苯并[b]噻吩的混合物。

(3) 将23.53 g 4-甲基苯并[b]噻吩与6-甲基苯并[b]噻吩的混合物溶于350 mL 苯中，向其中加入0.77 g 过氧化苯甲酰和39.56 g N-溴琥珀酰亚胺。将所得混合物加热回流2小时。将该混合物冷却至50 °C 后，加入70 mL 乙酸、70 mL 水和44.51 g 六亚甲基四胺，并将所得混合物加热回流2小时。减压蒸馏以除去溶剂，将残余物与水和乙酸乙酯混合，用碳酸钾将pH调节至7.5。分离出有机层，依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：己烷：乙酸乙酯 = 19:1 - 15:1）。获得了5.24 g 苯并[b]噻吩-4-甲醛，5.09 g 苯并[b]噻吩-6-甲醛，和6.71 g 它们的混合物，为油状产物。

参考实施例17

(1) 在氮气氛围下，将4.85 g 氯化(甲氧基甲基)三苯基磷悬浮在40 mL 四氢呋喃中。然后向该悬浮液中加入1.5 mL 二异丙基胺，并冷却至-60 °C。向其中滴加6.6 mL 1.6 mol/L 正丁基锂的己烷溶液，然后将该混合物在冰冷却温度下搅拌30分钟。将该反应混合物冷却至-60 °C，滴加1.72 g 苯并[b]噻吩-4-甲醛在15 mL 四氢呋喃中的溶液，并将所得混合物在室温放置过夜。将该反应混合物置于水与乙酸乙酯的混合物中，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无

水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，将残余物用乙醚处理，并过滤出沉积的晶体。将滤液减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：正己烷：乙酸乙酯 = 100:1 - 50:1），获得了1.04 g 2-苯并[b]噻吩-4-基-1-乙烯基甲基醚，为油状产物。

(2) 将1.57 g 2-苯并[b]噻吩-4-基-1-乙烯基甲基醚溶于8 mL 二氧杂环己烷与2.4 mL水的混合物中，向其中加入0.09 mL浓硫酸。将该混合物加热回流1.5小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压蒸馏以除去溶剂。获得了1.45 g 2-苯并[b]噻吩-4-基甲醛粗产物。

(3) 将0.16 g 硼氢化钠悬浮在8 mL 90% 甲醇中。在冰冷却温度下，向所得悬浮液中滴加1.45 g 2-苯并[b]噻吩-4-基甲醛在6 mL 甲醇中的溶液，并将所得混合物在室温搅拌30分钟。向该混合物中加入水和乙酸乙酯，用6 mol/L盐酸将pH调节至2.0，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：甲苯：乙酸乙酯 = 50:1 - 2:1），获得了0.88 g 2-苯并[b]噻吩-4-基-1-乙醇。

IR (纯) cm^{-1} : 3348, 1043, 759

NMR(CDCl_3) δ : 3.22 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.96 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),

7.21 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.46 (2H,

s), 7.78 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

参考实施例18

(1) 将1.67 g 苯并[b]噻吩-6-甲醛溶于8.4 mL二甲亚砜中，向其中加入2.52 g 碘化三甲基铈和0.69 g 氢氧化钾。将该混合物在50 - 55 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌3小时。将该反应混合物置于水与乙醚的混合物中，并分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压蒸馏以除去溶剂。获得了1.80 g 2-苯并[b]噻吩-6-基氧基甲基硅烷。

(2) 将0.16 g硼氢化钠悬浮在20 mL四氢呋喃中，向其中滴加0.85 mL三氯化硼乙醚络合物。将所得混合物在室温搅拌10分钟。在冰冷却温度下，滴加1.80 g 2-苯并[b]噻吩-6-基氧基甲硅烷在10 mL四氢呋喃中的溶液，并将所得混合物在室温搅拌2小时。向该反应混合物中加入丙酮，并搅拌30分钟，然后加入水和乙酸乙酯，并分离出有机层。将有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂。通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：己烷：乙酸乙酯 = 10:1 - 5:1）。获得了0.81 g 2-苯并[b]噻吩-6-基-1-乙醇。为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 3352, 2938, 1047, 817

NMR(CDCl_3) δ : 2.98 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.91 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),

7.2-7.4 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

按照与上述相同的方式制得了下述化合物。

· 2-(2-甲氧基-1,3-苯并噻唑-5-基)乙醇

参考实施例19

(1) 将2,3,4,5-四氟苯甲酸溶于50 mL二甲亚砜中，向其中加入4.6 mL溴甲烷和8.19 g碳酸钾。将该混合物在70℃搅拌2小时。然后加入18.52 g碳酸钾和15.02 g丙二酸叔丁酯，并将该混合物在90℃搅拌2小时。向该反应混合物中加入水和甲苯，用6 mol/L盐酸将pH调节至4，并分离出有机层。将有机层依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，将残余物溶于50 mL甲苯中，并与0.2 g对甲苯磺酸一水合物一起加热回流3.5小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯，并分离出有机层。将有机层依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥。通过减压蒸馏除去溶剂，获得了15.2 g 4-乙氧基羰基-2,3,6-三氟苯乙酸乙酯。

(2) 将15.2 g 4-乙氧基羰基-2,3,6-三氟苯乙酸乙酯溶于66 mL二

甲亚砷中，向其中加入7.84 g碳酸钾和4.54 g氢硫化钠一水合物（纯度70%）。将该混合物在40℃搅拌2小时。将该反应混合物冷却至5℃，加入8.1 mL氯乙酸叔丁酯，并将所得混合物在上述温度下搅拌20分钟。然后加入6.36 g叔丁醇钾，并搅拌1小时。向该反应混合物中加入水和乙酸乙酯，用6 mol/L盐酸将pH调节至1，并分离出有机层。将有机层依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥。通过减压蒸馏除去溶剂。获得了19.2 g 6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5,7-二氟-3-氧代-2,3-二氢苯并[b]噻吩-2-甲酸叔丁酯。

(3) 将19.2 g 6-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5,7-二氟-3-氧代-2,3-二氢苯并[b]噻吩-2-甲酸叔丁酯溶于60 mL甲苯中，向其中加入0.96 g对甲苯磺酸一水合物。将该混合物加热回流2.5小时。向该反应混合物中加入水，并分离出有机层。将有机层依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，并通过减压蒸馏除去溶剂。将所得残余物溶于100 mL甲醇中，加入0.97 g硼氢化钠，并将所得混合物在室温搅拌30分钟。然后加入5.88 g对甲苯磺酸一水合物，并将所得混合物加热回流1小时。将该反应混合物减压浓缩，向残余物中加入水和乙酸乙酯，并分离出有机层。将有机层依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，通过减压蒸馏除去溶剂，并通过柱色谱法纯化残余物（洗脱剂：己烷：乙酸乙酯 = 50:1 - 20:1），获得了1.98 g 2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)乙酸乙酯，为油状产物。

IR (纯) cm^{-1} : 1740, 1180, 1049

NMR(CDCl_3) δ : 1.26(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.83(2H, s),

4.20(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.2-7.4(2H, m), 7.51(1H, d,

$J=5\text{Hz}$)

(4) 使用2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)乙酸乙酯重复参考实施例13(3)和参考实施例15的操作，获得了下述化合物。

· 2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)-1-乙酸

IR (纯) cm^{-1} : 1707, 1406, 1047

NMR(CDCl_3) δ : 3.89(2H, s), 7.2-7.4(2H, m), 7.53(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.2(1H, brs)

· 2-(5,7-二氟苯并[b]噻吩-6-基)-1-乙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3356, 1404, 1045

NMR(CDCl_3) δ : 3.08(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.89(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=4\text{Hz}$), 7.49(1H, d, $J=5\text{Hz}$)

参考实施例20

使用2-苯并[b]噻吩-5-基乙酸作为原料, 重复参考实施例9(1)和参考实施例17(3)的操作, 获得了下述化合物。

· 1-苯并[b]噻吩-5-基丙酮

IR(KBr) cm^{-1} : 1712, 1311, 1159, 708

NMR(CDCl_3) δ : 2.17(3H, s), 3.80(2H, s), 7.17(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.29(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.65(1H, s), 7.84(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

· 1-苯并[b]噻吩-5-基-2-丙醇

IR (纯) cm^{-1} : 3386, 2968, 2928, 1051

NMR(CDCl_3) δ : 1.27(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.56(1H, s), 2.76(1H, dd, $J=7, 13\text{Hz}$), 2.95(1H, dd, $J=5, 13\text{Hz}$), 3.9-4.2(1H, m), 7.19(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.28(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.44(1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.66(1H, s), 7.82(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制剂实施例1

向高速搅拌型制粒机 (VG-01; 由Powerex制造) 中装入11.5 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇草酸盐 (实施例68化合物)、97 g部分预凝胶化的淀粉 (Starch 1500, Japan Karakon产品)、188.5 g乳糖 (Tabletose: Megre) 和3 g已过32目筛的硬脂酸镁。将上述物质以3200 rpm的叶片转速和3200 rpm的砍刀转速一起混合10分钟。将混合的粉状物质填充到No. 1胶囊中, 每粒胶囊300 mg所得混合物。由此获得了胶囊。

制备实施例2

使用装配有16目筛的Powermill (PS-04S; Dulton) 将由23 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇草酸盐和66 g乳糖 (Tabletose: Megre) 组成的混合物过筛。向该已过筛的粉末中加入120 g乳糖、120 g微晶纤维素 (Abisel; Asahi Kasei 产品) 和67 g玉米淀粉。将所得混合物均化5分钟。然后向所得均化混合物中加入已过32目筛的4 g硬脂酸镁, 并将所得混合物再均化5分钟以获得制片粉末。使用装配有直径为7.5 mm的冲头的旋转压片机 (HP-18; 由Hata Tekko Co. 制造) 将所得粉末制成片剂, 获得了每片重200 mg的片剂。

制备实施例3

将1.15 g 2-[[2-(2-苯并[b]噻吩-5-基乙氧基)乙基](甲基)氨基]-1-乙醇草酸盐溶于10 L生理盐水 (日本药典级) 中。将所得溶液经由0.22 μm 膜滤器过滤, 将滤液分成100 ml份, 并灌注到无菌玻璃瓶中。用橡胶塞子将所述瓶子塞柱, 然后用铝罩卷住。

工业实用性

本发明N-烷氧基烷基-N,N-二烷基胺衍生物或其盐表现出优良的抗缺氧活性、神经保护活性和神经再生促进活性, 并因此可用作治疗神经变性疾病例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化、杭廷顿氏舞蹈病、糖尿病性神经病、药物诱导的神经病、创伤性神经病等的治疗剂。