

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D311/68

C07D405/12 A61K 31/453

A61P 9/06 C07D311/70



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00812950.9

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1167697C

[22] 申请日 2000.9.14 [21] 申请号 00812950.9

[30] 优先权

[32] 1999.9.17 [33] JP [31] 264455/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/006323 2000.9.14

[87] 国际公布 WO2001/021610 英 2001.3.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.15

[71] 专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 谷川启造 生赖一彦 柳原一史

繁田幸宏 塚越透 山下徹

审查员 刘元霞

[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

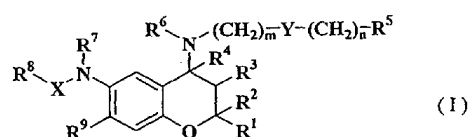
代理人 李 瑛

权利要求书 2 页 说明书 58 页

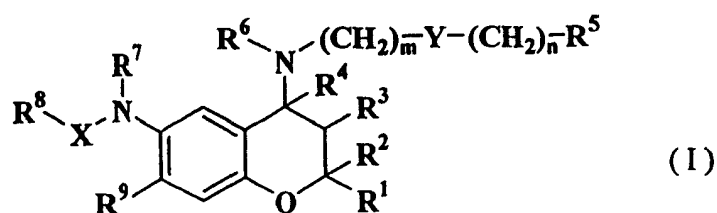
[54] 发明名称 苯并吡喃衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的苯并吡喃衍生物,其中,
 R^1 和 R^2 各自独立地代表氢原子、(取代的) C_{1-6} 烷基
或(取代的)苯基, R^3 代表羟基或 C_{1-6} 烷基羰基氧
基, R^4 代表氢原子,或 R^3 和 R^4 一起形成一个键, m
代表0~4的整数, n 代表0~4的整数, Y 不存在,
或代表 $CR^{11}R^{12}$,其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地代
表氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^5 代表芳基或(取代的)杂芳
基, R^6 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^7 代表氢原子或
 C_{1-6} 烷基, X 不存在,或代表 $C=O$ 或 SO_2 , R^8 代表
氢原子、(取代的) C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,和 R^9 代
表硝基等,或其药物上可接受的盐。本发明还涉
及对功能性不应期具有延长作用的含有所述化合物
或其药物上可接受的盐作为活性成分的抗心律不齐
药。



1.式(I)的化合物或其药物上可接受的盐



其中, R^1 和 R^2 各自独立地代表氢原子、 C_{1-6} 烷基, 其中所述的烷基未被取代或被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基或羟基取代;

R^3 代表羟基或 C_{1-6} 烷基羰基氧基,

R^4 代表氢原子,

m 代表 0~4 的整数,

n 代表 0~4 的整数,

Y 不存在, 或代表 $CR^{11}R^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^5 代表苯基、联苯基、噻吩基、吡啶基或吲哚基, 其中所述的苯基未被取代或被 $q \cdot (R^{10})$ 取代, 其中 R^{10} 代表卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷基, 其中所述的烷基未被取代或被卤素原子或 C_{1-6} 烷氧基取代; 或 R^{10} 代表硝基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基, q 代表 1—3 的整数, 如果 q 代表 2 或 3, 则每个 R^{10} 是相同的或不同的,

R^6 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^7 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基,

X 不存在或代表 $C=O$ 或 SO_2 ,

R^8 代表氢原子、 C_{1-6} 烷基, 其中所述的烷基未被取代或被卤素原子取代; 或 C_{3-6} 环烷基, 且

R^9 代表硝基。

2.根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 R^1 和 R^2 均代表甲基和 R^3 代表羟基。

3.根据权利要求 2 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 X 代表 C=O, 且 R⁶和 R⁷均代表氢原子。

4.根据权利要求 3 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 R⁵代表苯基, Y 不存在, m 代表 0 且 n 代表 1 或 2。

5.根据权利要求 4 的化合物或其药物上可接受的盐, 其中 R⁸代表 C₁₋₆烷基, 其中所述烷基未被取代或被卤素原子取代, 或 C₃₋₆环烷基, 且 n 代表 2。

6.一种药物组合物, 其特征在于含有根据权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐作为活性成分。

7.权利要求 1 的化合物或其药物上可接受的盐用于制备治疗心律不齐的药物的用途。

苯并吡喃衍生物

技术领域

本发明涉及对功能性不应期具有延长作用的苯并吡喃衍生物，这些衍生物用于治疗哺乳动物包括人的心律不齐。

背景技术

作为苯并吡喃衍生物，已知的是由 Cromakalim（日本专利申请特开昭 58-67683 号）示例的 4-酰基氨基苯并吡喃衍生物。已知这些由 Cromakalim 示例的 4-酰基氨基苯并吡喃衍生物打开 ATP 敏感性 K⁺通道且对治疗高血压或哮喘是有效的，但是没有提到任何基于对功能性不应期的延长作用的对心律不齐的治疗。

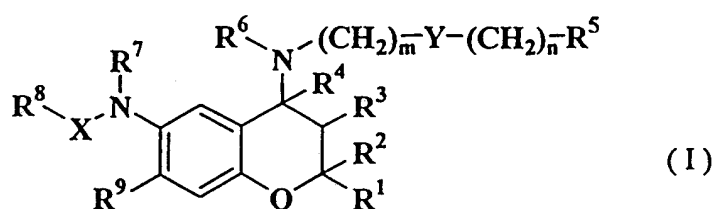
现在，作为主要功能对功能性不应期具有延长作用的常规抗心律不齐药（如按照 Vaughan Williams 分类的抗心律不齐药的 I 类药物，或属于 III 类的 d-甲磺胺心定）具有高危险的心律不齐诱发作用，这会导致突然死亡，如基于与对功能性不应期的延长作用相关的心室肌肉动作电位的外延的尖端扭转型室性心动过速，这成为治疗学上的问题。因此，需要具有更小副作用的药剂。

发明的公开

本发明的发明人对于对功能性不应期具有延长作用对心房肌肉比对心室肌肉更具有选择性的化合物进行了深入的研究，发现通式（I）的化合物针对对心房肌肉具有选择性的功能性不应期具有延长作用而对心室肌肉的不应期和动作电位参数没有任何影响。

本发明的发明人热切地研究了苯并吡喃衍生物，发现式（I）化合物对功能性不应期具有强烈的延长作用，适合用作抗心律不齐药。本发明是基于此发现而进行的。

本发明涉及式 (I) 的苯并吡喃衍生物



其中, R^1 和 R^2 各自独立地代表氢原子、 C_{1-6} 烷基, 其中所述的烷基可以选择性地被卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基或羟基取代; 或苯基, 其中所述的苯基可以选择性地被卤素原子、羟基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代,

R^3 代表羟基或 C_{1-6} 烷基羰基氧基,

R^4 代表氢原子, 或 R^3 和 R^4 一起形成一个键,

m 代表 0~4 的整数,

n 代表 0~4 的整数,

Y 不存在, 或代表 $CR^{11}R^{12}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^5 代表芳基或杂芳基, 其中所述的芳基和杂芳基可以选择性地被 $q \cdot (R^{10})$ 取代, 其中 R^{10} 代表卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷基, 其中所述的烷基可以选择性地被卤素原子或 C_{1-6} 烷氧基取代; 或 R^{10} 代表硝基、氰基、甲酰基、甲酰胺基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二- C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二- C_{1-6} 烷基氨基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羧基或芳基羰基, q 代表 1—3 的整数, 如果 q 代表 2 或 3, 则每个 R^{10} 可以是相同的或不同的,

R^6 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基,

R^7 代表氢原子或 C_{1-6} 烷基,

X 不存在或代表 $C=O$ 或 SO_2 ,

R^8 代表氢原子、 C_{1-6} 烷基, 其中所述的烷基可以选择性地被卤素原子、羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代; 或 C_{3-6} 环烷基, 和

R^9 代表氢原子、卤素原子、硝基或氰基;

或其药物上可接受的盐。

根据本发明的化合物对功能性不应期具有很强的延长作用且可以用作治疗心律不齐的药物。

根据本发明的化合物(I)的各个取代基具体说明如下。

在本文中,“n”代表正,“i”代表异,“s”代表仲,“t”代表叔,“c”代表环,“o”代表邻位,“m”代表间位和“p”代表对位。

对于C₁₋₆烷基来说,可以提到的有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丙基、1-己基、2-乙基、3-己基、1-甲基正戊基、1,1,2-三甲基正丙基、1,2,2-三甲基正丙基、3,3-二甲基-正丁基、三氟甲基、三氟乙基、五氟乙基、氰基乙基和羟基甲基等。

优选的是甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基。

对卤素原子来说,可以提到的有氟原子、氯原子、溴原子和碘原子,优选的是氟原子、氯原子和溴原子。

对于C₁₋₆烷氧基来说,可以提到的有甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、1-戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-己基氧基、2-己氧基、3-己氧基、1-甲基-正-戊氧基、1,1,2-三甲基-正-丙氧基、1,2,2-三甲基-正-丙氧基和3,3-二甲基-正-丁氧基等。

优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。

对于C₁₋₆烷氧基羰基氧基来说,可以提到的有甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正-丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、异丁基羰基氧基、仲丁基羰基氧基、叔丁基羰基氧基、1-戊基羰基氧基、2-戊基羰基氧基、3-戊基羰基氧基、异戊基羰基氧基、新戊基羰基氧基、叔戊基羰基氧基、1-己基羰基氧基、2-己基羰基氧基、3-己基羰基氧基、1-甲基-正戊基羰基氧基、1,1,2-三甲基-正-丙基羰基氧基、1,2,2-三甲基-正-丙基羰基氧基和3,3-二甲基-正-丁基羰基氧基等。

优选的是甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正-丙基羰基氧基、异丙基

羧基氧基、正丁基羧基氧基和叔丁基羧基氧基。

对于芳基来说，可以提到的有苯基、联苯基、萘基、蒽基和菲基等。
优选的是苯基、联苯基和萘基。

对于杂芳基来说，可以提到的有2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-吡喃基、3-吡喃基、4-吡喃基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、7-苯并呋喃基、1-异苯并呋喃基、4-异苯并呋喃基、5-异苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基、7-苯并噻吩基、1-异苯并噻吩基、4-异苯并噻吩基、5-异苯并噻吩基、2-苯并吡喃基、3-苯并吡喃基、4-苯并吡喃基、5-苯并吡喃基、6-苯并吡喃基、7-苯并吡喃基、8-苯并吡喃基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、1-吡嗪基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、7-吡嗪基、8-吡嗪基、1-异吡嗪基、4-异吡嗪基、5-异吡嗪基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、1-吡唑基、2-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、6-吡唑基、7-吡唑基、1-噁唑基、2-噁唑基、3-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、6-噁唑基、7-噁唑基、1-嘌呤基、2-嘌呤基、3-嘌呤基、6-嘌呤基、7-嘌呤基、8-嘌呤基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基、1-2, 3-二氮杂萘基、5-2, 3-二氮杂萘基、6-2, 3-二氮杂萘基、2-1, 5-二氮杂萘基、3-1, 5-二氮杂萘基、4-1, 5-二氮杂萘基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、6-喹喔啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、5-喹唑啉基、6-喹唑啉基、7-喹唑啉基、8-喹唑啉基、3-1, 2-二氮杂萘基、4-1, 2-二氮杂萘基、5-1, 2-二氮杂萘基、6-1, 2-二氮杂萘基、7-1, 2-二氮杂萘基、8-1, 2-二氮杂萘基、2-喋啶基、4-喋啶基、6-喋啶基、7-喋啶基和3-呋喃基等。

优选的是2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等。

对于C₁₋₆烷基氨基来说，可以提到的有甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基、环丁基氨基、1-戊基氨基、2-戊基氨基、3-戊基氨基、异戊基氨基、新戊基氨基、叔戊基氨基、环戊基氨基、1-己基氨基、2-己基氨基、3-己基氨基、环己基氨基、1-甲基-正戊基氨基、1, 1, 2-三甲基-正丙基氨基、1, 2, 2-三甲基-正丙基氨基和3, 3-二甲基-正丁基氨基等。

优选的是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基和正丁基氨基。

对于二-C₁₋₆烷基氨基来说，可以提到的有二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二环丙基氨基、二正丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基、二环丁基氨基、二-1-戊基氨基、二-2-戊基氨基、二-3-戊基氨基、二-异戊基氨基、二-新戊基氨基、二-叔戊基氨基、二环戊基氨基、二-1-己基氨基、二-2-己基氨基、二-3-己基氨基、二-环己基氨基、二-(1-甲基正戊基)氨基、二-(1, 1, 2-三甲基正丙基)氨基、二-(1, 2, 2-三甲基正丙基)氨基、二-(3, 3-二甲基正丁基)氨基、甲基(乙基)氨基、甲基(正丙基)氨基、甲基(异丙基)氨基、甲基(环丙基)氨基、甲基(正丁基)氨基、甲基(异丁基)氨基、甲基(仲丁基)氨基、甲基(叔丁基)氨基、甲基(环丁基)氨基、乙基(正丙基)氨基、乙基(异丙基)氨基、乙基(环丙基)氨基、乙基(正丁基)氨基、乙基(异丁基)氨基、乙基(仲丁基)氨基、乙基(叔丁基)氨基、乙基(环丁基)氨基、正丙基(异丙基)氨基、正丙基(环丙基)氨基、正丙基(正丁基)氨基、正丙基(异丁基)氨基、正丙基(仲丁基)氨基、正丙基(叔丁基)氨基、正丙基(环丁基)氨基、异丙基(环丙基)氨基、异丙基(正丁基)氨基、异丙基(异丁基)氨基、异丙基(仲丁基)氨基、异丙基(叔丁基)氨基、异丙基(环丁基)氨基、环丙基(正丁基)氨基、环丙基(异丁基)氨基、环丙基(仲丁基)氨基、环丙基(叔丁基)氨基、环丙基(环丁基)氨基、正丁基

(异丁基)氨基、正丁基(仲丁基)氨基、正丁基(叔丁基)氨基、正丁基(环丁基)氨基、异丁基(仲丁基)氨基、异丁基(叔丁基)氨基、异丁基(环丁基)氨基、仲丁基(叔丁基)氨基、仲丁基(环丁基)氨基和叔丁基(环丁基)氨基等。

优选的是二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基和二正丁基氨基。

对于 C_{1-6} 烷基羰基氨基来说，可以提到的有甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基、正丁基羰基氨基、异丁基羰基氨基、仲丁基羰基氨基、叔丁基羰基氨基、1-戊基羰基氨基、2-戊基羰基氨基、3-戊基羰基氨基、异戊基羰基氨基、新戊基羰基氨基、叔戊基羰基氨基、1-己基羰基氨基、2-己基羰基氨基和3-己基羰基氨基等。

优选的是甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基、异丙基羰基氨基和正丁基羰基氨基。

对于 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基来说，可以提到的有甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、正丙基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基、正丁基磺酰基氨基、异丁基磺酰基氨基、仲丁基磺酰基氨基、叔丁基磺酰基氨基、1-戊基磺酰基氨基、2-戊基磺酰基氨基、3-戊基磺酰基氨基、异戊基磺酰基氨基、新戊基磺酰基氨基、叔戊基磺酰基氨基、1-己基磺酰基氨基、2-己基磺酰基氨基和3-己基磺酰基氨基等。

优选地是甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、正丙基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基和正丁基磺酰基氨基。

对于 C_{1-6} 烷基氨基羰基来说，可以提到的有甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、正丁基氨基羰基、异丁基氨基羰基、仲丁基氨基羰基、叔丁基氨基羰基、1-戊基氨基羰基、2-戊基氨基羰基、3-戊基氨基羰基、异戊基氨基羰基、新戊基氨基羰基、叔戊基氨基羰基、1-己基氨基羰基、2-己基氨基羰基和3-己基氨基羰基等。

优选地是甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基和正丁基氨基羰基。

对于二- C_{1-6} 烷基氨基羰基来说，可以提到的有二甲基氨基羰基、二

乙基氨基羰基、二正丙基氨基羰基、二异丙基氨基羰基、二环丙基氨基羰基、二正丁基氨基羰基、二异丁基氨基羰基、二仲丁基氨基羰基、二叔丁基氨基羰基、二环丁基氨基羰基、二-1-戊基氨基羰基、二-2-戊基氨基羰基、二-3-戊基氨基羰基、二-异戊基氨基羰基、二新戊基氨基羰基、二叔戊基氨基羰基、二环戊基氨基羰基、二-1-己基氨基羰基、二-2-己基氨基羰基和二-3-己基氨基羰基等。

优选地是二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、二正丙基氨基羰基、二异丙基氨基羰基、二环丙基氨基羰基和二正丁基氨基羰基。

对于 C_{1-6} 烷基羰基来说，可以提到的有甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、1-戊基羰基、2-戊基羰基、3-戊基羰基、异戊基羰基、新戊基羰基、叔戊基羰基、1-己基羰基、2-己基羰基和3-己基羰基。

优选的是甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基和正丁基羰基。

对于 C_{1-6} 烷氧基羰基来说，可以提到的有甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、1-戊氧基羰基、2-戊氧基羰基、3-戊氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、1-己氧基羰基、2-己氧基羰基和3-己氧基羰基等。

优选的是甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

对于 C_{1-6} 烷基磺酰基来说，可以提到的有甲磺酰基和乙磺酰基。

对于芳基羰基来说，可以提到的有苯甲酰基、对-甲基苯甲酰基、对叔丁基苯甲酰基、对-甲氧基苯甲酰基，对-氯苯甲酰基、对硝基苯甲酰基和对氰基苯甲酰基。

优选的是苯甲酰基、对硝基苯甲酰基和对氰基苯甲酰基。

对于 C_{3-6} 环烷基来说，可以提到的有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基等。

优选的是环丙基、环丁基和环戊基。

对于可以用于本发明的优选的化合物来说，可以提到的有下列化合物。

(1) 式(I)的苯并吡喃衍生物或它的药物上可接受的盐，其中 R^1 和 R^2 均代表甲基， R^3 代表羟基和 R^4 代表氢原子。

(2) 根据前述(1)的苯并吡喃衍生物或它的药物上可接受的盐，其中 R^9 代表氢原子或硝基。

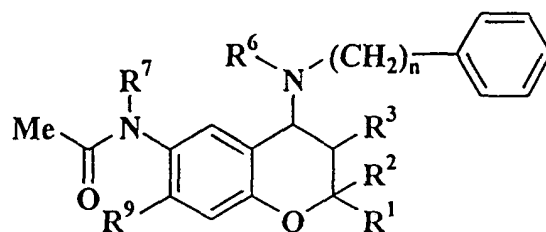
(3) 根据前述(2)的苯并吡喃衍生物或它的药物上可接受的盐，其中 X 代表 C=O，和 R^6 和 R^7 均代表氢原子。

(4) 根据前述(3)的苯并吡喃衍生物或它的药物上可接受的盐，其中 R^5 代表苯环，Y 不存在，m 代表 0，和 n 代表 1 或 2。

(5) 根据前述(4)的苯并吡喃衍生物或它的药物上可接受的盐，其中 R^8 代表烷基， R^9 代表硝基和 n 代表 2。

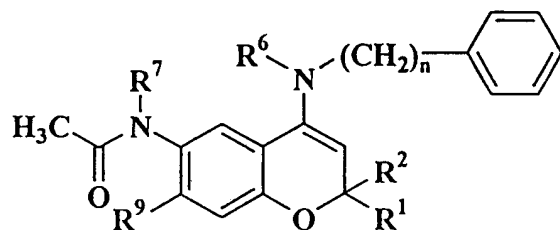
可以用于本发明的化合物的具体实例如下所示，但本发明不受它们的限制。在此，“Me”是指甲基，“Et”是指乙基，“Pr”是指丙基，“Bu”是指丁基，“Pen”是指戊基，“Hex”是指己基，“Ph”是指苯基，“Ac”是指乙酰基(COCH_3)，“-”是指键。

表 1



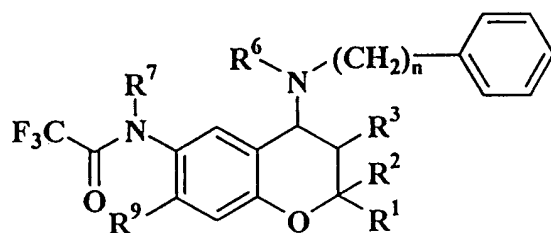
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	H	NO ₂	3
Me	Me	OH	H	H	NO ₂	4
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

表 2



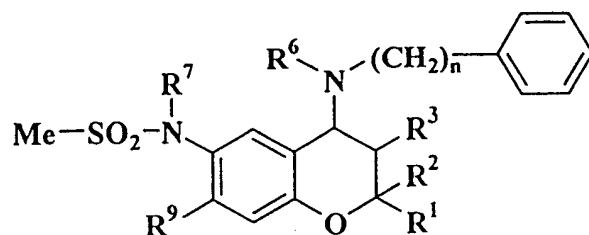
R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	H	H	H	0
Me	Me	Me	H	H	1
Me	Me	Et	H	H	2
Me	Me	n-Pr	H	H	3
Me	Me	i-Pr	H	H	4
Me	Me	n-Bu	H	H	0
Me	Me	i-Bu	H	H	1
Me	Me	t-Bu	H	H	2
Me	Me	n-Pen	H	H	3
Me	Me	n-Hex	H	H	4
Me	Me	H	H	H	2
Me	Me	Me	H	H	2
Me	Me	Et	H	H	3
Me	Me	H	H	H	2
Me	Me	H	H	NO ₂	2
Me	Me	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	H	CN	3

表 3



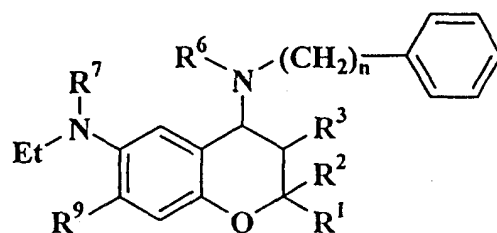
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

表 4



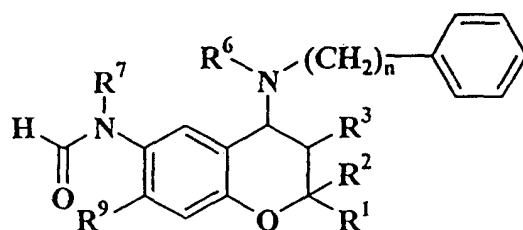
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

表 5



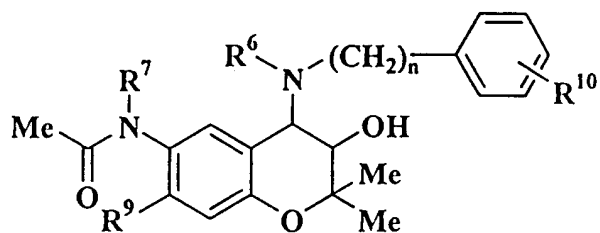
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

表 6



R ¹	R ²	R ³	R ⁶	R ⁷	R ⁹	n
H	H	OH	H	H	H	0
Me	Me	OH	Me	H	H	1
Me	Me	OH	Et	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pr	H	H	3
Me	Me	OH	i-Pr	H	H	4
Me	Me	OH	n-Bu	H	H	0
Me	Me	OH	i-Bu	H	H	1
Me	Me	OH	t-Bu	H	H	2
Me	Me	OH	n-Pen	H	H	3
Me	Me	OH	n-Hex	H	H	4
Me	Me	OH	H	H	H	2
Me	Me	OH	Me	H	H	2
Me	Me	OH	Et	H	H	3
Me	Me	OCOMe	H	H	H	2
Me	Me	OCOEt	H	H	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	Me	NO ₂	1
Me	Me	OH	H	Et	NO ₂	2
Me	Me	OH	H	n-Pr	NO ₂	3
Ph	Ph	OH	H	i-Pr	NO ₂	4
Et	Et	OH	H	n-Bu	NO ₂	2
n-Pr	n-Pr	OH	H	i-Bu	NO ₂	2
i-Pr	i-Pr	OH	H	t-Bu	NO ₂	2
n-Bu	n-Bu	OH	H	n-Pen	NO ₂	2
i-Bu	i-Bu	OH	H	n-Hex	NO ₂	2
t-Bu	t-Bu	OH	H	Me	NO ₂	3
n-Pen	n-Pen	OH	H	H	Cl	3
n-Hex	n-Hex	OH	H	H	F	3
CF ₃	CF ₃	OH	H	H	Br	3
CH ₂ OCH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	H	H	CN	3

表 7



R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹⁰	n
H	H	H	p-MeO	0
Me	H	H	p-MeO	1
H	H	NO ₂	p-MeO	2
n-Pr	H	H	p-MeO	3
i-Pr	H	H	p-MeO	4
n-Bu	H	H	m-MeO	0
i-Bu	H	H	o-MeO	1
t-Bu	H	H	p-Me	2
n-Pen	H	H	p-Et	3
n-Hex	H	H	m-Et	4
H	H	H	o-Et	2
H	H	NO ₂	p-Cl	2
Et	H	H	p-F	3
H	H	NO ₂	p-OH	2
H	H	NO ₂	p-OH	2
H	Me	NO ₂	p-NO ₂	1
H	Et	NO ₂	p-CN	2
H	n-Pr	NO ₂	p-NMe ₂	3
H	i-Pr	NO ₂	p-NHMe	4
H	n-Bu	NO ₂	p-CO ₂ H	2
H	i-Bu	NO ₂	m-CO ₂ Et	2
H	t-Bu	NO ₂	m-OMe	2
H	H	NO ₂	p-NO ₂	2
H	n-Hex	NO ₂	p-NMe ₂	2
H	Me	NO ₂	p-NHMe	3
H	H	NO ₂	p-NH ₂	2
H	H	F	p-Et	3
H	H	Br	p-Pr	3
H	H	CN	p-CH ₂ OMe	3

根据本发明的化合物在 3 位和 4 位上具有不对称碳原子, 因此存在基于不对称碳原子的其光学异构体, 它们可与其外消旋物相似地用于本发明中。另外, 也可包括基于 3 位和 4 位的构型的顺式或反式异构体, 但反式异构体是优选的。

此外, 当化合物能形成它们的盐时, 药物上可接受的盐也可用作活性成分。

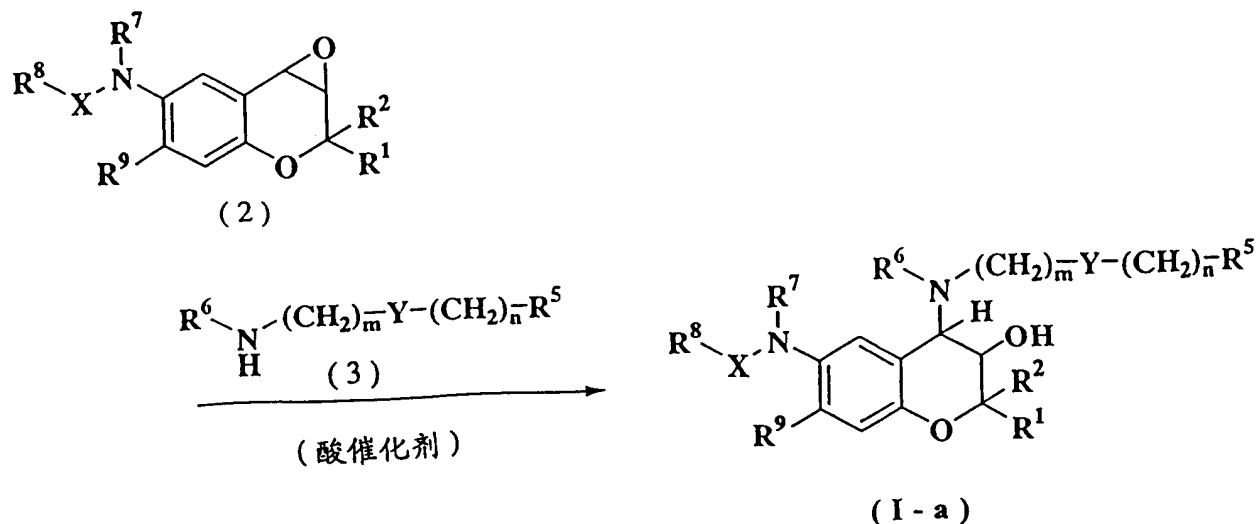
对于药物上可接受的盐来说, 可以提到的有盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、乳酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、苹果酸盐、葡萄糖酸盐和水杨酸盐等。

优选的是盐酸盐和甲磺酸盐。

接着, 叙述根据本发明的化合物的制备方法。

在式 (I) 的化合物中, 那些其中 R^4 代表氢原子和 R^3 代表羟基的式 (I-a) 化合物可以通过如在下列反应图中所示的将通式 (2) 的化合物与化合物 (3) 在惰性溶剂中反应来获得。

通式 (2) 的化合物可以根据已知的方法合成 (在 J. M. Evans 等人的药物化学杂志 (J. Med. Chem.) 1984, 27, 1127; 药物化学杂志 1986, 29, 2194; J. T. North 等人有机化学杂志 (J. Org. Chem.) 1995, 60, 3397; 以及日本专利申请特开昭 56-57785 号; 日本专利申请特开昭 56-57786 号; 日本专利申请特开昭 58-188880 号; 日本专利申请特开平 2-141 号; 日本专利申请特开平 10-87650 号; 和日本专利申请特开平 11-209366 号等中所叙述的)。



在该图中, R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、X、Y、m和n如上所定义。

对在通式(2)的化合物与化合物(3)的反应中所用的溶剂来说, 下列是可被提到的。

可以提到的有由二甲基亚砷示例的亚砷型溶剂; 由二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺示例的酰胺型溶剂; 由乙醚、二甲氧基乙烷或四氢呋喃示例的醚型溶剂; 由二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷示例的卤素型溶剂; 由乙腈和丙腈示例的腈型溶剂; 由苯和甲苯示例的芳香烃型溶剂; 由己烷和庚烷示例的烃型溶剂; 和由乙酸乙酯示例的酯型溶剂。此外, 反应可在无溶剂下进行。优选地, 可以提到的有醚型溶剂和腈型溶剂。

反应温度通常是从 -80°C 至反应溶剂的回流温度, 优选从 -10°C 至 100°C 。

对于化合物(3)/化合物(2)来说, 反应物的摩尔比是在 $0.5 \sim 20.0$, 优选 $1.0 \sim 10.0$ 的范围内。

在反应中可以使用酸催化剂。

对于所用的酸催化剂来说, 可以提到的有由盐酸和硫酸示例的无机酸, 以及由氯化铝, 四氯化钛、三氯化硼二乙基醚复合物、高氯酸、高氯酸锂、溴化锂和三氟甲磺酸镱示例的路易斯酸等。

在通式(I)的化合物中, 那些与上述式(I-a)化合物不同的化合物(那些其中 R^3 和 R^4 一起形成一个键的式(I)的化合物和那些其中 R^4 代表氢原子和 R^3 代表 C_{1-6} 烷基羰基氧基的式(I)的化合物)能用与在日本专利申请特开昭 52-91866 号和日本专利申请特开平 10-87650 号等中叙述的类似方法制备。

优选地, 可以提到的有溴化锂、高氯酸和高氯酸锂。

通式(I)化合物所包括的光学活性化合物的合成可以通过使用光学拆分法(日本专利申请特开平 3-141286 号; 美国专利第 5097037 号和欧洲专利第 409165 号)来完成。此外, 通式(2)的光学活性化合物的合成可以通过使用不对称合成法(日本国家出版物平 5-507645 号; 日本专利申请特开平 5-301878 号, 日本专利申请特开平 7-285983 号; 欧洲专利申请公开第 535377 号和美国专利第 5420314 号)来完成。

如上所述，我们（发明人）发现通式（I）的化合物对功能性不应期具有强烈的延长作用。对功能性不应期的延长作用是抗心律不齐作用的功能之一和可以外推至临床心律不齐的效率的一个重要指示剂。作为主要功能对功能性不应期具有延长作用的常规抗心律不齐药（如根据 Vaughan Williams 的抗心律不齐药分类法属于 III 类的 d-甲磺胺心定）具有相当危险的心律不齐诱导作用，这会导致突然死亡，如以与对功能性不应期的延长作用相关的心室肌肉动作电位的外延为基础的尖端扭转型室性心动过速，这成为以心房为基础的心律不齐（如室上性心动过速、心房扑动和心房纤维性颤动）的治疗上的问题。为解决该问题，我们（发明人）针对对心房肌肉比对心室肌肉选择性高的功能性不应期具有延长作用的化合物进行了探索和研究，发现通式（I）的化合物对心房肌肉具有选择性的功能性不应期具有延长作用而对心室肌肉的功能性不应期和动作电位无任何影响。本发明人的发明与已知技术的不同点是通过该化合物对心房肌肉具有选择性的功能性不应期提供了延长作用，由下列事实所示；对取出的心室肌肉的动作电位持续期无任何影响和对麻醉的动物的心电图 QT 无任何影响。从上述中可以看到，本发明的化合物对心室肌肉无心律不齐诱导作用，因此，它们可以提供比已知技术更安全的用于治疗基于心房肌肉的心律不齐的可能性。根据本发明的技术适用于治疗或预防，用作抗心房纤维性颤动药，抗心房扑动药和抗房性心动过速药，涉及阵发的、慢性的、手术前的、手术内的或手术后的房性心律不齐，预防发展成基于房性心律不齐的栓塞，预防发展成源自房性心律不齐或心动过速的室性心律不齐或心动过速，和预防基于可发展成室性心律不齐或心动过速的房性心律不齐或心动过速的预防作用的生命预后恶化。

本发明提供含有对这些治疗有效量的通式（I）的化合物的药物组合物或兽药组合物。

对于根据本发明的化合物的给药形式来说，可以提到的有通过注射（皮下、静脉内、肌肉内和腹膜内注射）、软膏、栓剂和气雾剂的方式的肠胃外给药，或通过片剂、胶囊、颗粒剂、丸剂、糖浆、溶液、乳液和

悬浮液等的口服给药。

上述药物组合物或兽药组合物含有根据本发明的化合物，其用量为组合物总重量的约 0.01—99.5%，优选约为 0.1 ~ 30%。

除了根据本发明的化合物或含有该化合物的组合物外，还可含有其它药物或兽药活性化合物。

此外，这些组合物可以含有许多根据本发明的化合物。

临床的给药量取决于病人的年龄、体重和敏感性、病人病症的程度等而变化，对成人来说有效的给药量通常是每天约 0.003 ~ 1.5 克，优选 0.01 ~ 0.6 克。然而，如果必需，也可以使用上述范围以外的量。

根据本发明的化合物用常规的药物方法组配用于给药。

即，用于口服给药的片剂、胶囊、颗粒剂和丸剂通过使用赋形剂如蔗糖、乳糖、葡萄糖、淀粉和甘露糖醇；粘合剂如羟丙基纤维素、糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨糖醇、黄耆胶、甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷酮；崩解剂如淀粉、羟甲基纤维素或它的钙盐、微晶纤维素和聚乙二醇；润滑剂如滑石、硬脂酸镁或钙和二氧化硅；润滑剂如月桂酸钠和甘油等来制备。

注射液、溶液、乳液、悬浮液、糖浆和气雾剂通过使用活性成分的溶剂如水、乙醇、异丙醇、丙二醇、1, 3-丁二醇和聚乙二醇；表面活性剂如脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、氢化的蓖麻油的聚氧乙烯醚和卵磷脂；悬浮剂如羧甲基钠盐、纤维素衍生物如甲基纤维素、黄耆胶和天然橡胶如阿拉伯树胶；防腐剂如对羟基苯甲酸酯，苯扎氯铵和山梨酸钠等制成。

对于经皮肤吸收的药物—软膏来说，可以使用例如白凡士林、液体石蜡、高级醇、Macrogol 软膏、亲水性软膏和水凝胶型主剂。

栓剂通过使用例如可可脂、聚乙二醇、羊毛脂、脂肪酸甘油三酯，椰子油和土温 80 等来制备。

实施本发明的最佳方式

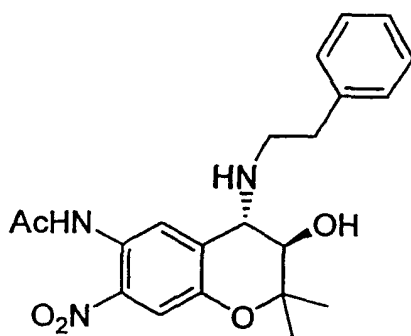
通过下列实施例详细说明本发明，但是本发明不受这些实施例的限

制。

[合成实施例]

合成实施例 1

反-6-乙酰基氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-(2-苯乙基氨基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇



在室温下向 6-乙酰基氨基-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃 (500 毫克, 1.80 毫摩尔) 和高氯酸锂 (766 毫克, 7.20 毫摩尔) 在四氢呋喃 (15 毫升) 中的溶液中加入乙氧苯基胺 (904 微升, 7.20 毫摩尔), 在 65℃ 搅拌 9 小时。

加入乙酸乙酯, 形成的有机相用饱和氯化铵水溶液洗两次, 用饱和氯化钠水溶液洗一次, 用无水硫酸镁干燥。

蒸馏除去溶剂后, 剩余物用中压柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯=1:1) 纯化, 然后从己烷-乙酸乙酯中重结晶, 得到黄色结晶的所需要的物质 (产率 61%)。

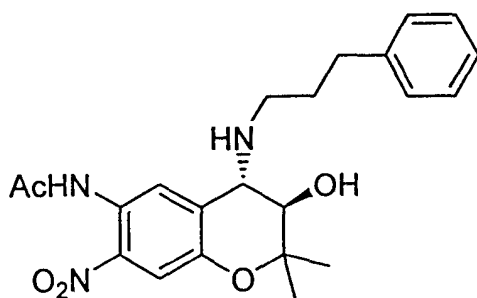
mp. : 172-174 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.60 (br s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 3.47 (d, AB 中的 A 部分, J = 10.3 Hz, 1H), 3.67 (d, AB 中的 B 部分, J = 10.3 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.96 (s, 1H). MS (EI) m/z; 400[M+1]⁺, 327 (bp).

下列化合物用相似的方法制得（合成实施例 2—36）。

合成实施例 2

反-6-乙酰基氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-(3-苯基丙基氨基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇



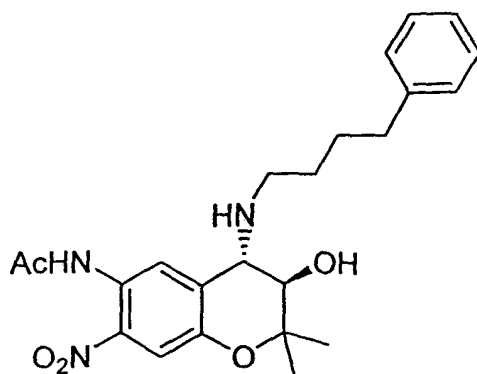
产率: 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.87 (五重峰, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.94 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 4H), 3.54 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.71 (d, AB 中的 B 部分, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.02 (s, 1H).

MS (EI) m/z : 413 $[\text{M}]^+$, 221 (bp).

合成实施例 3

反-6-乙酰基氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-(4-苯基丁基氨基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇



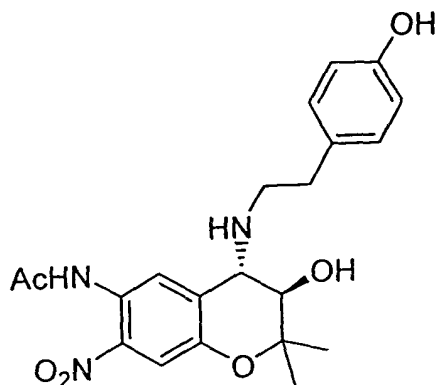
产率: 50 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.40 (br s, 2H), 2.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.58-2.72 (m, 2H), 3.57 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.70 (d, AB 中的 B 部分, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 3H), 7.24-7.62 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 427 $[\text{M}]^+$, 150 (bp).

合成实施例 4

反-6-乙酰氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-[2-(4-羟基苯基)乙基氨基]-2H-1-苯并吡喃-3-醇



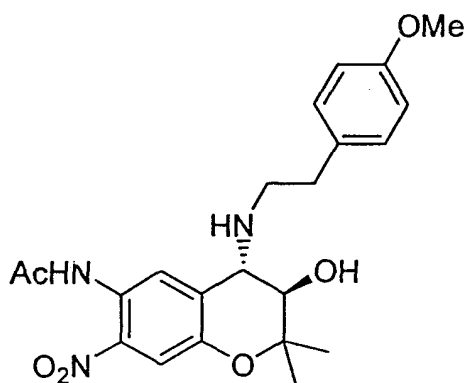
产率: 29 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.00 (br s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.70-2.85 (m, 3H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.51 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.66 (d, AB 中的 B 部分, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 416 $[\text{M}+1]^+$, 308 (bp).

合成实施例 5

反-6-乙酰基氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-[2-(4-甲氧基苯基)乙基氨基]-2H-1-苯并吡喃-3-醇



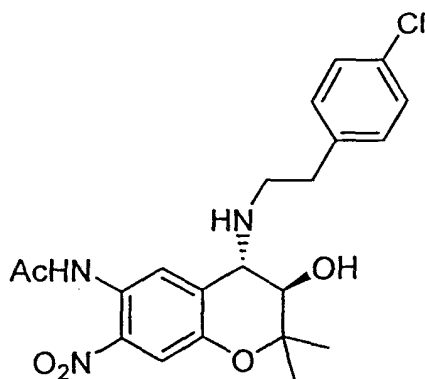
产率: 18 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.80 (br s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.76-3.00 (m, 4H), 3.56 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.77 (d, AB 中的 B 部分, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 430 $[\text{M}+1]^+$, (bp).

合成实施例 6

反-6-乙酰基氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-[2-(4-氯苯基)乙基氨基]-2H-1-苯并吡喃-3-醇



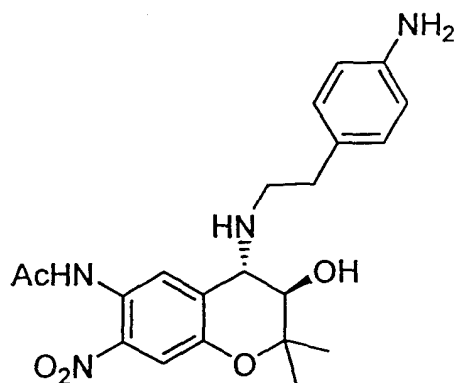
产率: 66 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.70 (br s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.84-2.99 (m, 2H), 3.50 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.68 (dd, AB 中的 B 部分, $J = 10.2$ 和 1.0 Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 434 $[\text{M}+1]^+$, 361 (bp).

合成实施例 7

反-6-乙酰基氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-[2-(4-氨基苯基)乙基氨基]-2H-1-苯并吡喃-3-醇



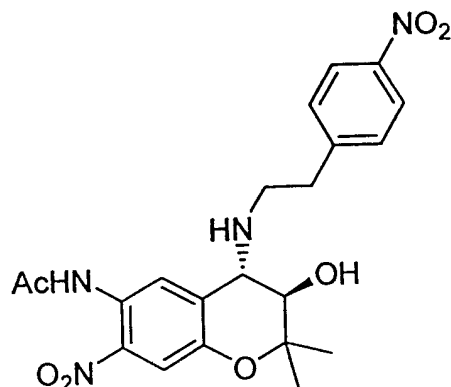
产率: 40 %

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.69 (br s, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.48 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.67 (dd, AB 中的 B 部分, $J = 10.3$ 和 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 415 $[\text{M}+1]^+$, 237 (bp).

合成实施例 8

反-6-乙酰基氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-4-[2-(4-硝基苯基)乙基氨基]-2H-1-苯并吡喃-3-醇



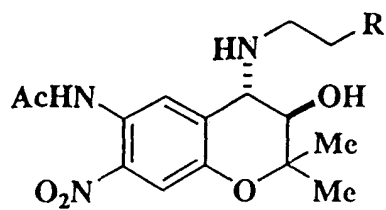
产率: 19 %

mp.: 211-213 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 3.05-3.40 (m, 5H), 4.06 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.14 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 444 $[\text{M}]^+$, 371 (bp).

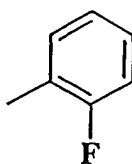
合成实施例 9-36



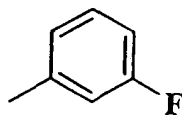
合成实施例号

R

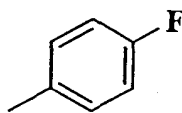
9



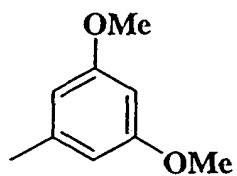
10



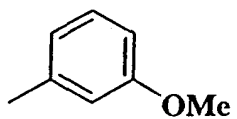
11



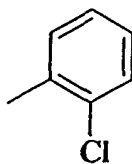
12



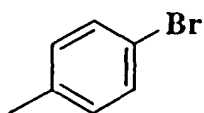
13

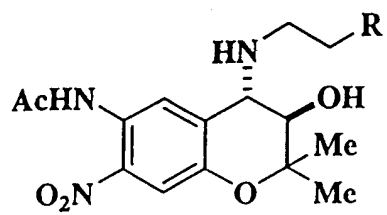


14

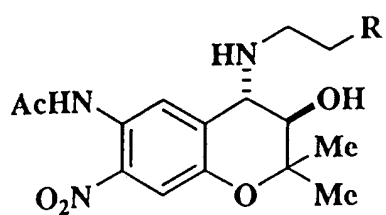


15

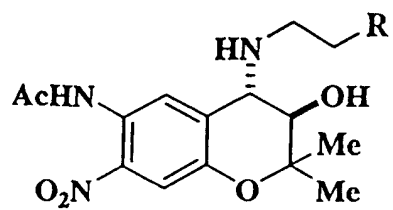




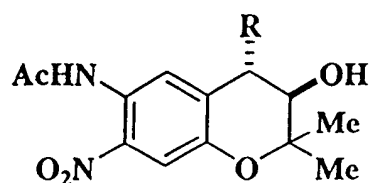
合成实施例号	R
1 6	
1 7	
1 8	
1 9	
2 0	
2 1	
2 2	



合成实施例号	R
2 3	
2 4	
2 5	
2 6	
2 7	
2 8	
2 9	



合成实施例号	R
30	
31	
32	
33	



合成实施例号	R
3 4	
3 5	
3 6	

合成实施例 9

红色结晶

mp. : 176.5-178.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.46 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 418[M+1]⁺, 346, 309, 179 (bp).

合成实施例 10

红色结晶

mp. : 163.5-165.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.81-2.99 (m, 4H), 3.49 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 418[M+1]⁺, 344, 298 (bp).

合成实施例 11

橙色结晶

mp. : 141.0-142.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (dd, $J = 2.9, 5.5$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 417[M]⁺, 345, 302, 176 (bp).

合成实施例 12

黄色结晶

mp. : 151.0-152.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.87-2.97 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 459[M]⁺, 441, 307, 278, 193 (bp).

合成实施例 13

红色无定形物质

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.78-2.97 (m, 4H), 3.50 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.75-6.83 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

MS (FAB) m/z ; 430[M+1]⁺ (bp).

合成实施例 14

红色结晶

mp. : 171.5-172.8 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.48 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 433[M+1]⁺, 357, 318 (bp).

合成实施例 15

黄色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 481 $[M+2]^+$, 479 $[M]^+$, 406 (bp).

合成实施例 16

橙色结晶

mp. : 90.0-91.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 2H), 3.50 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 428 $[M+1]^+$, 356 (bp).

合成实施例 17

棕色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (brs, 1H), 3.25 (dd, $J = 2.1, 7.7$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 10H), 7.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 475 $[M+1]^+$, 310, 280 (bp).

合成实施例 18

黄色结晶

mp. 186.0-188.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.78-3.02 (m, 4H), 3.55 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.76-6.82 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 473 $[M+1]^+$, 440, 401, 308 (bp).

合成实施例 19

棕色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.84-2.95 (m, 4H), 3.51 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 468 $[\text{M}]^+$, 396, 353 (bp).

合成实施例 20

红色结晶

mp. : 156.0-157.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.93-3.04 (m, 4H), 3.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 3.3, 5.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 405 $[\text{M}]^+$, 332, 308 (bp).

合成实施例 21

棕色结晶

mp. : 172.0-174.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (FAB) m/z ; 401 $[\text{M}+1]^+$, 171, 157 (bp).

合成实施例 22

棕色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.80-2.87 (m, 3H), 2.93-2.96 (m, 1H), 3.58 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.42 (t, $J = 1.5$ Hz, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 400 $[\text{M}]^+$, 328, 280 (bp).

合成实施例 23

橙色结晶

mp. : 147.0-149.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.94-3.07 (m, 2H), 3.19-3.21 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

MS (FAB) m/z ; 400 $[\text{M}]^+$, 366, 328, 120 (bp).

合成实施例 24

棕色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 4H), 3.51 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.10 (brs, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

MS (FAB) m/z ; 437 $[\text{M}-1]^+$, 307, 278, 233, 194 (bp).

合成实施例 25

棕色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 3.52 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 3H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 475 $[\text{M}]^+$, 442, 401 (bp).

合成实施例 26

红色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.76-2.79 (m, 2H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.76-6.81 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 460 $[\text{M}+1]^+$, 237, 165 (bp).

合成实施例 27

产率: 58%

黄色结晶

mp. 225 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 5H), 3.21 (br s, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.75 (dd, $J = 8.2$ 和 1.8 Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 11H), 7.96 (s, 1H), 10.20 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 611 $[\text{M}]^+$ (bp).

合成实施例 28

产率: 32%

黄色结晶

mp. 227-228 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.25 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.00-4.05 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.4$ 和 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 473 $[\text{M}]^+$, 233 (bp).

合成实施例 29

产率: 40%

黄色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.58 (dd, AB 中的 A 部分, $J = 9.6$ 和 5.3 Hz, 1H), 3.65 (d, AB 中的 B 部分, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 443 $[\text{M}]^+$, 237 (bp).

合成实施例 30

产率: 98%

黄色结晶

mp. 214-216 °C

MS (EI) m/z; 467 [M]⁺, 308 (bp).

合成实施例 31

产率: 96%

橙色结晶

mp. 133-134 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 5H), 3.50 (d, AB 中的 A 部分, J = 10.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, AB 中的 B 部分, J = 10.2 和 1.0 Hz, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 433[M]⁺ (bp).

合成实施例 32

产率: 82%

橙色固体

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 6H), 3.49 (d, AB 中的 A 部分, J = 10.1 Hz, 1H), 3.69 (dd, AB 中的 B 部分, J = 10.1 和 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 467 [M]⁺, 348 (bp).

合成实施例 33

产率: 84%

黄色无定形物质

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.58 (br s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.80-2.98 (m, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.50 (d, AB 中的 A 部分, J = 10.3 Hz, 1H), 3.72 (d, AB 中的 B 部分, J = 10.3 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).

MS (EI) m/z; 467 [M]⁺, 354 (bp).

合成实施例 34

黄色结晶

mp. : 160.0-165.0 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.33 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.61 (d,

$J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J = 2.8, 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.83 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.79 (s, 1H).
MS (EI) m/z ; 371 [M]⁺, 299, 257 (bp).

合成实施例 35

产率: 87%

黄色无定形物质, 1: 1 非对映体混合物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.15 (s, 6H), 1.29 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.58 (br s, 1H), 2.75-2.90 (m, 8H), 2.95 (br s, 1H), 3.37 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (d, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.62 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H), 7.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).
MS (EI) m/z ; 414 [M+1]⁺, 279 (bp).

合成实施例 36

产率: 27%

橙色固体, 非对映体 A (更大极性)

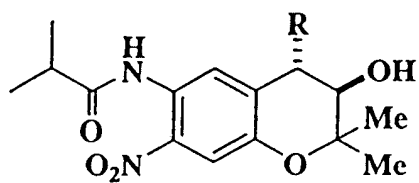
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.72 (br s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.61 (dd, AB 中的 A 部分, $J = 13.4$ 和 7.1 Hz , 1H), 2.86 (dd, AB 中的 B 部分, $J = 13.4$ 和 6.5 Hz , 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.34 (d, AB 中的 A 部分, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.63 (dd, AB 中的 B 部分, $J = 9.7$ 和 1.1 Hz , 1H), 7.14 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.06 (s, 1H).
MS (EI) m/z ; 447 [M]⁺ (bp).

产率: 32%

黄色固体, 非对映体 B (较少极性)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.60 (br s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.76 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.52 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.51 (dq, $J = 6.8$ 和 6.0 Hz , 1H), 3.65 (dd, AB 中的 B 部分, $J = 10.0$ 和 1.0 Hz , 1H), 7.25 (s, 4H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.91 (s, 1H).
MS (EI) m/z ; 447 [M]⁺ (bp).

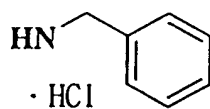
合成实施例 37-49



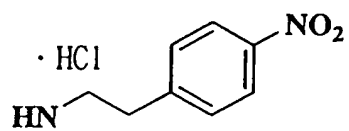
合成实施例号

R

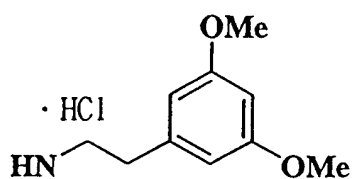
37



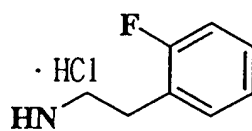
38



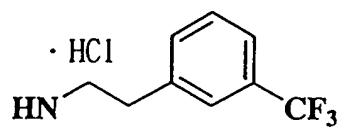
39



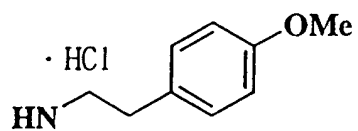
40



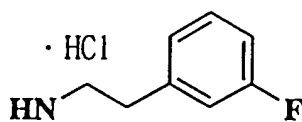
41

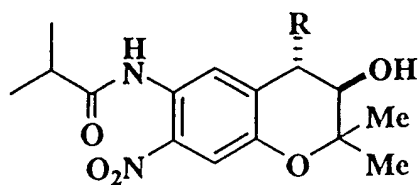


42



43

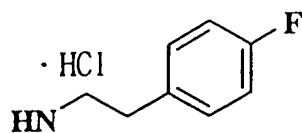




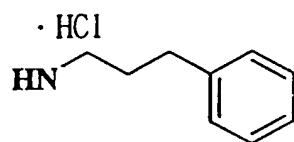
合成实施例号

R

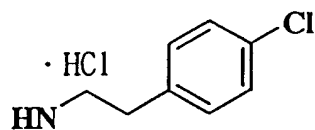
4 4



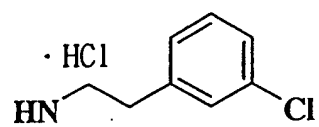
4 5



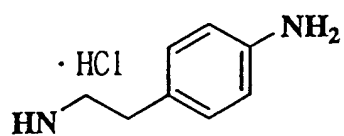
4 6



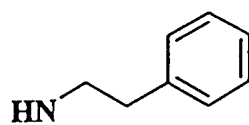
4 7



4 8



4 9



化合物 37—49 的合成的一般步骤

在室温下向 6-异丙基酰氨基-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃 (200 毫克, 0.65 毫摩尔) 和溴化锂 (226 毫克, 2.6 毫摩尔) 在四氢呋喃 (2 毫升) 的溶液中加入胺 (1.31 毫摩尔), 在 65℃ 搅拌 4 小时, 然后加入乙酸乙酯, 形成的有机相用饱和氯化钠水溶液洗两次, 用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂后, 剩余物用硅胶柱色谱纯化, 以粗产物得到所需要的物质。接着在冰冷却下向所需要的物质在甲醇 (10 倍体积) 中的溶液中加入 10% 盐酸-甲醇溶液 (2 倍体积) 和搅拌 30 分钟, 然后加入二异丙基醚 (100 倍体积), 将得到的晶体过滤, 用二异丙基醚洗, 得到所需要的盐酸盐。在得到的盐酸盐用乙酸乙酯和碳酸氢钠饱和水溶液萃取后, 测定 $^1\text{H-NMR}$ 。

合成实施例 37

产率: 33%

黄色结晶

mp. : 228 °C (分解)

MS (FAB) m/z ; 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

合成实施例 38

产率: 30 %

黄色结晶

mp. : 257 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 1.49 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 2.65 (五重峰, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.80 (br s, 1H), 2.95-3.05 (m, 4H), 3.50 (d, AB 中的 A 部分, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.68 (d, AB 中的 B 部分, $J = 10.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).

MS (FAB) m/z ; 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

合成实施例 39

产率: 33%

黄色结晶

mp. : 244-245 °C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.60 (br s, 1H), 2.63 (五重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.95-3.00 (m, 3H), 3.50 (d, AB中的A部分, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.68 (d, AB中的B部分, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 6.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).

MS (FAB) *m/z*; 488 [M+H]⁺.

合成实施例 40

产率: 46%

黄色结晶

mp. : 239 °C (分解)

MS (FAB) *m/z*; 446 [M+H]⁺.

合成实施例 41

产率: 38%

黄色结晶

mp. : 249 °C (分解)

MS (FAB) *m/z*; 496 [M+H]⁺.

合成实施例 42

产率: 23%

黄色结晶

mp. : 228 °C (分解)

MS (FAB) *m/z*; 458 [M+H]⁺.

合成实施例 43

产率: 31%

黄色结晶

mp. : 243 °C (分解)

MS (FAB) *m/z*; 446 [M+H]⁺.

合成实施例 44

产率: 26%

黄色结晶

mp. : 242 °C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.17 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 2.00 (br s, 2H), 2.64 (五重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.50 (d, AB 中的 A 部分, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.69 (d, AB 中的 B 部分, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

MS (FAB) *m/z*; 446 [M+H]⁺.

合成实施例 45

产率: 9%

黄色结晶

mp. : 112-116 °C (分解)

MS (FAB) *m/z*; 442 [M+H]⁺.

合成实施例 46

产率: 24%

黄色结晶

mp. : 250 °C (分解)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.62 (br s, 2H), 2.65 (五重峰, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.88-3.00 (m, 2H), 3.48 (d, AB 中的 A 部分, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.66 (d, AB 中的 B 部分, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

MS (FAB) *m/z*; 462 [M+H]⁺.

合成实施例 47

产率: 35%

黄色结晶

mp. : 249 °C (分解)

MS (FAB) *m/z*; 462 [M+H]⁺.

合成实施例 48

产率: 16%

黄色结晶

mp. : 204-208 °C (分解)

MS (FAB) m/z ; 443 $[M+H]^+$.

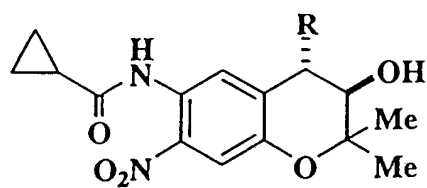
合成实施例 49

红色无定型物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.48 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.65 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.86-2.98 (m, 4H), 3.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 420 $[M+1]^+$, 344, 179 (bp).

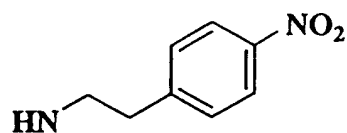
合成实施例 50-76



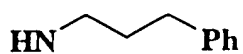
合成实施例号

R

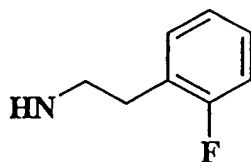
5 0



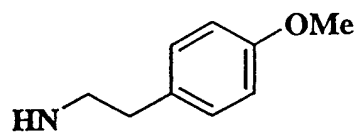
5 1



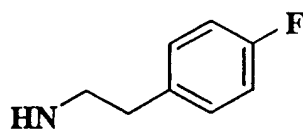
5 2



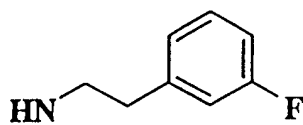
5 3



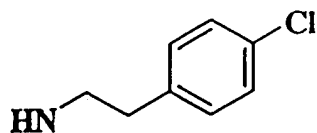
5 4

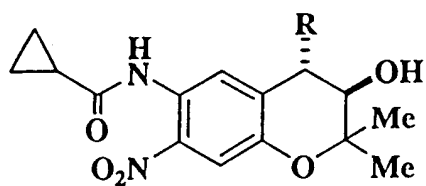


5 5



5 6

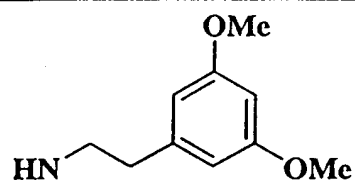




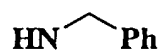
合成实施例号

R

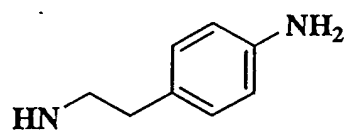
5 7



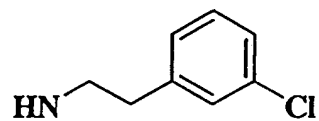
5 8



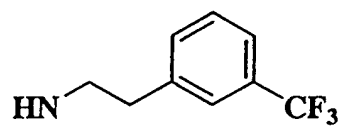
5 9



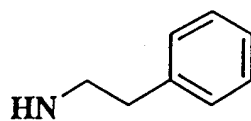
6 0

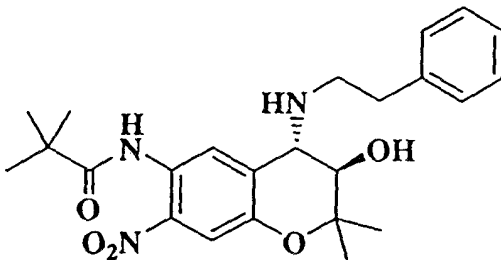
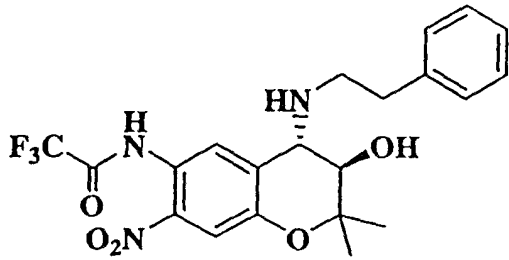
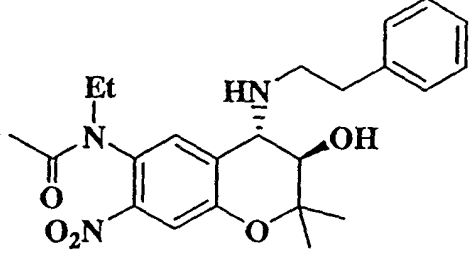
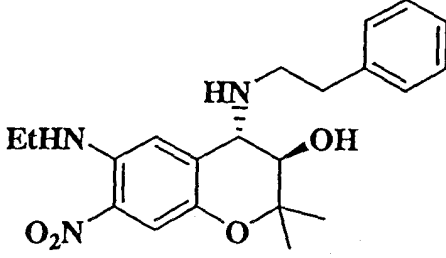
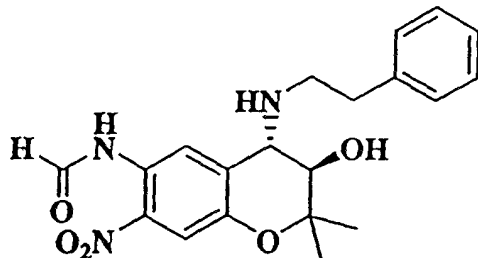


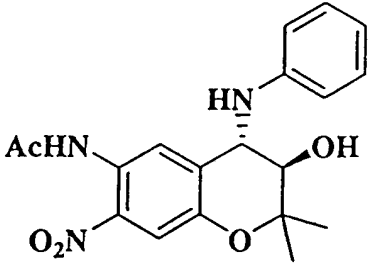
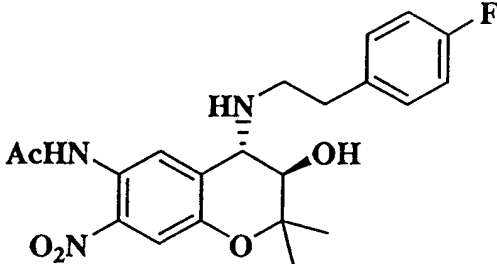
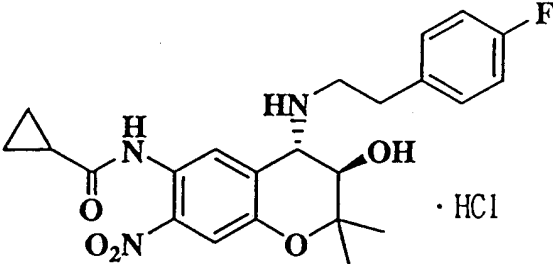
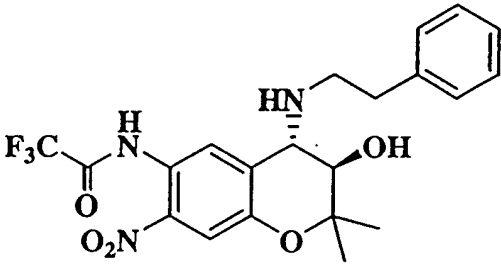
6 1



6 2



合成实施例号	结构式
6 3	
6 4	
6 5	
6 6	
6 7	

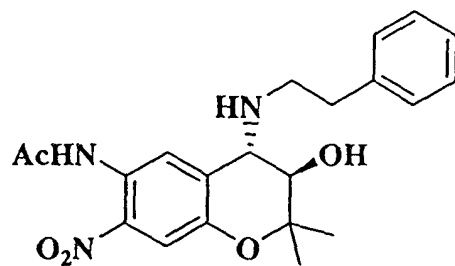
合成实施例号	结构式
68 (旋光活性的)	
69 (旋光活性的)	
70 (旋光活性的)	
71 (旋光活性的)	

合成实施例号

结构式

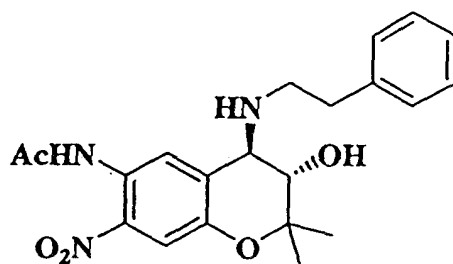
7 2

(旋光活性的)



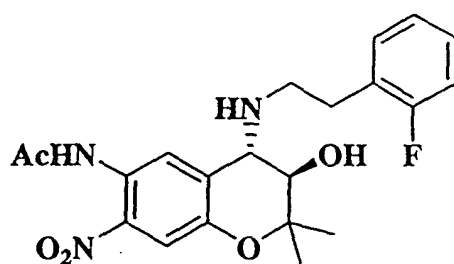
7 3

(旋光活性的)



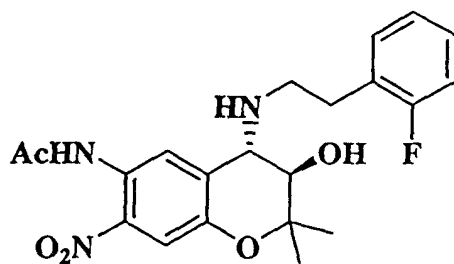
7 4

(旋光活性的)



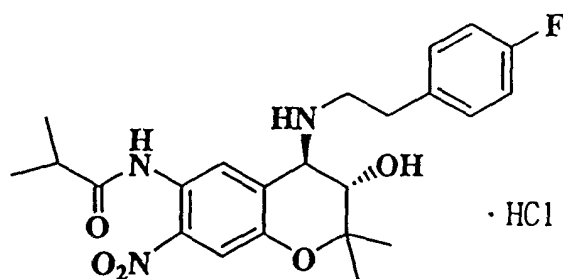
7 5

(旋光活性的)



7 6

(旋光活性的)



化合物 50—75 的合成的一般步骤

在室温下向 6-环丙基酰氨基-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃 (200 毫克, 0.66 毫摩尔) 和溴化锂 (226 毫克, 2.6 毫摩尔) 在四氢呋喃 (2 毫升) 中的溶液中加入胺 (1.13 毫摩尔) 和在 65℃ 搅拌 4 小时, 然后加入乙酸乙酯, 形成的有机相用饱和氯化钠水溶液洗两次, 用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂后, 剩余物用硅胶柱色谱纯化, 得到所需要的物质。

合成实施例 50

产率: 30%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96-0.98 (m, 2H), 1.10-1.78 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 4H), 3.52 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 10.29 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 334 (bp), 471 $[\text{M}]^+$.

合成实施例 51

产率: 38%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-0.95 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.63-1.64 (m, 1H), 1.80-1.84 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 4H), 3.56 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J=0.9, 10.1$ Hz, 1H), 7.14-7.27 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.72 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 10.30 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 300 (bp), 439 $[\text{M}]^+$.

合成实施例 52

产率: 71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.96 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 4H), 3.50 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.96-7.22 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.25 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 303 (bp), 443 $[\text{M}]^+$.

合成实施例 53

产率: 47%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93-0.96 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 1H), 2.72-2.89 (m, 4H), 3.50 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=0.7, 10.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.25 (bs, 1H).
MS (FAB) m/z : 121, 456 $[\text{M}+1]^+$.

合成实施例 54

产率: 54%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-0.97 (m, 2H), 1.10-1.17 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 2.76-2.94 (m, 4H), 3.50 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=1.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.61 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 10.26 (bs, 1H).
MS (EI) m/z : 260 (bp), 443 $[\text{M}]^+$.

合成实施例 55

产率: 53%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 1H), 2.79-2.94 (m, 4H), 3.49 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=0.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.63 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 10.27 (bs, 1H).
MS (EI) m/z : 301 (bp), 443 $[\text{M}]^+$.

合成实施例 56

产率: 58%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87-0.90 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.48 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.28 (bs, 1H).
MS (EI) m/z : 305 (bp), 460 $[\text{M}]^+$.

合成实施例 57

产率: 56%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-0.95 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.62-1.65 (m, 1H), 2.73-2.92 (m, 4H), 3.51 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.67

(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 6.31 (s, 3H), 6.37 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 470 (bp), 486 $[M]^+$.

合成实施例 58

产率: 52%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-0.97 (m, 2H), 1.10-1.16 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.63-1.68 (m, 1H), 3.64 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.77-3.84 (m, 3H), 7.25-7.39 (m, 5H), 7.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.34 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 339 (bp), 411 $[M]^+$.

合成实施例 59

产率: 57%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93-0.96 (m, 2H), 1.11-1.17 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 1H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.46 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.62-6.64 (m, 2H), 6.70-7.02 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 333 (bp), 439 $[M]^+$.

合成实施例 60

产率: 42%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.12-1.17 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 1H), 2.77-2.94 (m, 4H), 3.49 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=0.9, 10.3$ Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 8.63 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 10.27 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 334 (bp), 460 $[M]^+$.

合成实施例 61

产率: 61%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 2.85-2.96 (m, 4H), 3.53 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.26 (bs, 1H).

MS (EI) m/z ; 259 (bp), 494 $[M]^+$.

合成实施例 62

红色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-0.97 (m, 2H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 2.79-2.96 (m, 4H), 3.45 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.26 (s, 1H)

MS (EI) m/z ; 418 $[\text{M}+1]^+$, 346, 309, 179 (bp).

合成实施例 63

红色结晶

mp. : 169.0-170.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.47 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 441 $[\text{M}+1]^+$, 322, 268 (bp).

合成实施例 64

红色结晶

mp. : 176.5-178.0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 4.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.66 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 453 $[\text{M}]^+$ (bp).

合成实施例 65

红色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 2.68-2.96 (m, 4H), 3.33 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.77-3.90 (m, 1H), 7.19-7.39 (m, 7H).

MS (FAB) m/z ; 428 $[\text{M}]^+$ (bp), 268, 105.

合成实施例 66

红色无定形物质

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.46 (s,

3H), 2.82-2.86 (m, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.59 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.53 (brs, 1H), 7.60 (s, 1H),
MS (EI) m/z ; 385[M]⁺, 314, 266, 223 (bp).

合成实施例 67

黄色油状物

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 6H), 3.52 (d, AB 中的 A 部分, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.70 (d, AB 中的 B 部分, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

MS (EI) m/z ; 385[M]⁺, 313 (bp).

合成实施例 68

从 (+)-(3R*, 4R*)-6-乙酰胺-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

黄色无定型物质

$[\alpha]_D^{26}+104.6$ (c 0.64, 乙醇)

合成实施例 69

从 (+)-(3R*, 4R*)-6-乙酰胺-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

黄色结晶

(盐酸盐): 熔点, 246-247°C (分解)

(盐酸盐): $[\alpha]_D^{26}-71.8$ (c 0.38, 乙醇)

合成实施例 70

从 (+)-(3R*, 4R*)-3, 4-环氧-6-环丙基酰胺-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

(盐酸盐): 黄色结晶

(盐酸盐): 熔点, 241-246°C (分解)

(盐酸盐): $[\alpha]_D^{26}-92.1$ (c 0.45, 乙醇)

合成实施例 71

从 (+)-(3R*, 4R*)-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-6-三氟乙酰胺-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

(盐酸盐): 黄色结晶

(盐酸盐): 熔点, 243℃ (分解)

$[\alpha]_D^{26} -54.8$ (c 0.5, 乙醇)

合成实施例 72

从 (+)-(3R*, 4R*)-6-乙酰胺-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

红色无定型物质

$[\alpha]_D^{26} -64.3$ (c 1.03, 乙醇)

合成实施例 73

从 (-)-(3R*, 4R*)-6-乙酰胺-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

红色无定型物质

$[\alpha]_D^{26} +61.2$ (c 0.98, 乙醇)

合成实施例 74

从 (+)-(3R*, 4R*)-6-乙酰胺-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

红色无定型物质

$[\alpha]_D^{26} -64.6$ (c 1.00, 乙醇)

合成实施例 75

从 (-)-(3R*, 4R*)-6-乙酰胺-3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃衍生的 (99% ee 或更高)。

红色无定型物质

$[\alpha]_D^{26} + 60.8$ (c 0.93, 乙醇)

合成实施例 76

在室温下向 (+) - (3R*, 4R*) - 3, 4-环氧-6-异丙基酰胺-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-7-硝基-2H-1-苯并吡喃 (1.0 克, 3.59 毫摩尔) 和溴化锂 (1.24 克, 14.36 毫摩尔) 在乙腈 (10 毫升) 中的溶液中加入对应于各自的 4-位取代基的 4-氟苯乙基胺 (1.88 毫升, 14.4 毫摩尔), 在 65℃ 搅拌 2 小时, 然后加入乙酸乙酯, 形成的有机相用碳酸氢钠饱和溶液和氯化钠饱和水溶液洗, 用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂后, 剩余物用硅胶柱色谱进行纯化, 得到在 4-位上被胺取代的物质。接着在室温下向在 4-位上被胺取代的物质的乙醇溶液 (10 倍体积) 中加入浓盐酸 (6 当量), 在 90℃ 加热回流 1 天, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 形成的有机相用饱和氯化钠水溶液洗一次, 用无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂, 得到在 6-位脱去酰氨基的物质。接着, 在室温下向在 6-位脱去酰氨基的物质在二甲基甲酰胺 (20 倍体积) 中的溶液中加入 4N 盐酸-二噁烷溶液 (1.4 当量), 搅拌 10 分钟。滴加对应于 6-位取代基的酰氯 (1.5 当量) 并搅拌 1 小时, 然后加入甲醇 (1 毫升) 并进一步搅拌 10 分钟, 然后加入水和用乙酸乙酯萃取, 形成的有机相用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂后, 剩余物用硅胶柱色谱纯化, 得到所需要的物质。然后在冰冷却下向所需要的物质在甲醇 (10 倍体积) 中的溶液中加入 10% 盐酸-甲醇溶液 (2 倍体积), 搅拌 30 分钟, 然后, 加入二异丙基醚 (100 倍体积), 过滤得到的结晶, 用二异丙基醚洗, 得到所需要的盐酸盐。

黄色结晶

熔点: 244-245℃ (分解)。

$[\alpha]_D^{26} - 67.3$ (c 0.4, 乙醇)

[制剂实施例]

制剂实施例 1

片剂:

根据本发明的化合物	10 克
乳糖	260 克
结晶纤维素粉	600 克
玉米淀粉	350 克
羟丙基纤维素	100 克
CMC-Ca	150 克
硬脂酸镁	30 克
总量	1,500 克

将上述化合物用通常的方法进行混合,然后制备10,000片糖衣片剂,每片含有1毫克活性成分。

制剂实施例 2

胶囊:

根据本发明的化合物	10 克
乳糖	440 克
结晶纤维素粉	1,000 克
硬脂酸镁	50 克
总量	1,500 克

将上述化合物用通常的方法进行混合,然后装填入明胶胶囊中,以制备10,000个胶囊,每个胶囊含有1毫克活性成分。

制剂实施例 3

软胶囊:

根据本发明的化合物	10 克
PEG 400	479 克
饱和脂肪酸甘油三酯	1,500 克
薄荷油	1 克
吐温 80	10 克
总量	2,000 克

将上述化合物用通常的方法混合，然后装填入 3 号软明胶胶囊中，以制备 10,000 个胶囊，每个胶囊含有 1 毫克活性成分。

制剂实施例 4

软膏：

根据本发明的化合物	1.0 克
液体石蜡	10.0 克
十六烷醇	20.0 克
白凡士林	68.4 克
对羟基苯甲酸乙酯	0.1 克
1-薄荷醇	0.5 克
总量	100.0 克

将上述化合物用通常的方法混合得到 1%软膏。

制剂实施例 5

栓剂：

根据本发明的化合物	1 克
Witepsol H15*	478 克
Witepsol H35*	520 克
吐温 80	1 克
总量	1,000 克

(*甘油三酯型化合物的商品名 Witepsol)

将上述化合物用通常的方法熔融混合，倒入栓剂容器中，冷却至固化，由此制得 1,000 个栓剂（1 克），每个栓剂含有 1 毫克活性成分。

制剂实施例 6

注射液：

根据本发明的化合物	1 毫克
注射用蒸馏水	5 毫升

当使用时通过溶解就可使用。

[药理试验实施例]

化合物对豚鼠左心房肌肉和右心室乳头肌的功能性不应期的作用

测试方法

从豚鼠中摘取心脏，在用 95% O₂+5% CO₂ 充气的 Krebs-Henseleit 溶液中分离出左心房肌肉或右心室乳头肌。用电刺激仪以 1 Hz 的速率和对刺激（基本刺激；S1）有反应的阈值的 1.5 倍的电压对样品进行电刺激。经 FD 传感器和应变压力放大器用热描形针记录仪记录下那时发生的收缩。功能性不应期被定义为从可测定的收缩产生的 S1 和额外刺激（S2）之间的最短时间间隔。左心房肌肉样品的 S1 和 S2 之间的时间间隔从 150 毫秒开始，以 10 毫秒的进程减少至 100 毫秒，且此后以 5 毫秒的进程至功能性不应期。对于右心室乳头肌样品来说，S1 和 S2 之间的时间间隔从 300 毫秒开始，以 10 毫秒的进程减少至功能性不应期。在此，S2 被设定为对刺激有反应的阈值的 2 倍。实验温度为 36 ±1℃。在此，溶剂对左心房肌肉和右心室乳头肌的功能性不应期没有任何影响。在加入化合物之前确定基础值以后，累积地加入化合物，对于各个浓度培养 15 分钟，此后确定功能性不应期。

结果

根据本发明的化合物表现出很强的对心房肌肉功能性不应期（FRP）的延长作用。

合成实施例号	对 FRP 的延长作用 EC ₂₀ (μm)	合成实施例号	对 FRP 的延长作用 EC ₂₀ (μm)
1	6.1	5	5.5
3	4.0	6	1.4
4	5.0	8	1.8

根据本发明的化合物表现出很强的对功能性不应期的延长作用，因而，它们适用于改善心律不齐。因此，本发明能够提供有用的抗心律不齐药。