

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99815682.5

[51] Int. Cl.

C07D 307/79 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 491/056 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 1 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 1297550C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/443 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

[22] 申请日 1999.12.2 [21] 申请号 99815682.5

[30] 优先权

[32] 1998.12.4 [33] JP [31] 345355/98

[32] 1998.12.4 [33] JP [31] 345365/98

[86] 国际申请 PCT/JP1999/006764 1999.12.2

[87] 国际公布 WO2000/034262 日 2000.6.15

[85] 进入国家阶段日期 2001.7.17

[73] 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 大川滋纪 有川泰由 加藤浩纪

大仓政宏 濑藤正记

[56] 参考文献

WO9529907A1 1995.11.9 C07D307/79

JP5-194466A 1993.8.3 A61K31/34

JP9-124633A 1997.5.13 C07D307/79

审查员 彭晓琦

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 黄益芬

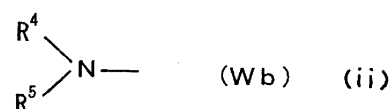
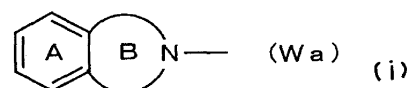
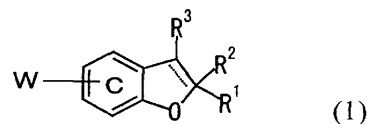
权利要求书 10 页 说明书 157 页

[54] 发明名称

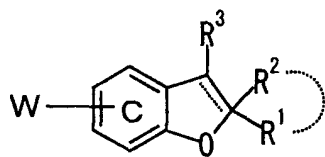
苯并呋喃衍生物及其制备和用途

[57] 摘要

本发明涉及下面式(1)的化合物或其盐或其前药, 它们对神经变性等具有优异的抑制作用, 同时具有优异的脑穿透性和低毒性, 因此是用作神经变性疾病等的预防性药物或治疗性药物。式(1)中 R^1 和 R^2 为氢原子、烃基或杂环基, 或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成 3 至 8 元碳环或杂环; W 表示: (i) 下式(Wa)代表的基团, 其中环 B 表示 5 至 7 元环, 或者(ii) 下式(Wb)代表的基团, 其中 R^4 表示(1)可以被芳基取代的脂烃基, 或者(2)含芳基的酰基; R^5 表示氢原子、 C_{1-6} 的烷基或酰基; 如果 W 为 Wa, 则 R^3 为氢原子、烃基或杂环基, 如果 W 为 Wb, 则 R^3 表示芳基。



1. 下式代表的化合物或其盐:



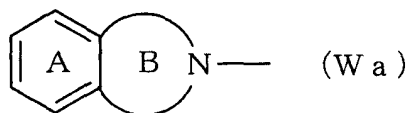
其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基, 或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 7 元含氮杂环或碳环;

--- 为单键或双键;

R^3 为氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{6-14} 芳基, 所述芳基任选地被如下的取代基取代: 卤素和 C_{1-6} 烷基;

W 为

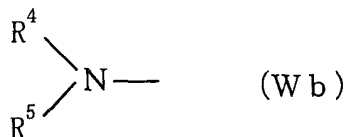
(i) 下式代表的基团:



其中环 A 为任选取代的苯环, 所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-3} 亚烷基二氧基,

环 B 为 5 至 7 元含氮杂环; 或者

(ii) 下式代表的基团:



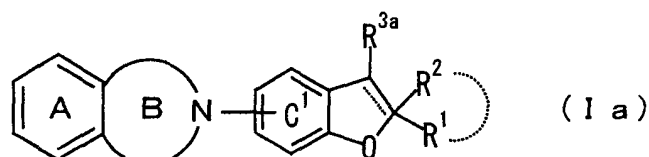
其中 R^4 为(1)任选取代的芳基取代的 C_{1-6} 烷基, (2)含可被任选取代的芳基的酰基, 或者(3) C_{6-14} 芳基磺酰基, 并且其中的取代基选自: 卤素、 C_{1-6} 烷

基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 亚烷基二氧基、羧基和羰基氧基 C_{1-6} 烷基；

R^5 为氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基，

环 C 为苯环，其除 Wa 或 Wb 取代基外，还任选地被卤素或 C_{1-6} 烷基取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，为具有下式的化合物或其盐：



其中 R^1 和 R^2 相同或相异，独立地选自氢原子和 C_{1-6} 烷基，或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 7 元含氮杂环或碳环；

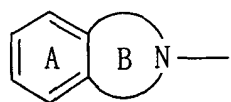
R^{3a} 为氢原子、 C_{1-6} 烷基或任选取代的 C_{6-14} 芳基，其中所述取代基选自卤素和 C_{1-6} 烷基；

--- 为单键或双键；

环 A 是任选取代的苯环，其中所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-3} 亚烷基二氧基；

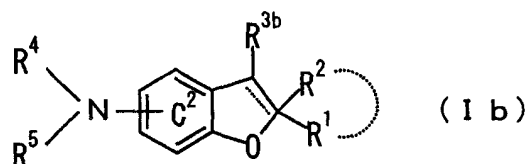
环 B 是 5 至 7 元含氮杂环；

环 C^1 是苯环，其除了被下式代表的基团取代，还任选地进一步被卤素或 C_{1-6} 烷基取代，



式中每个符号的定义同上。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，为下式代表的化合物或其盐：



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子或 C_{1-6} 烷基, 或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 7 元碳环或含氮杂环;

R^{3b} 为任选取代的 C_{6-14} 芳基, 其中所述取代基选自卤素和 C_{1-6} 烷基;

R^4 为 (1) 任选取代的芳基取代的 C_{1-6} 烷基, (2) 含可被任选取代的芳族基的酰基, 或者 (3) C_{6-14} 芳基磺酰基, 并且其中的取代基选自: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 亚烷基二氧基、羧基和羰基氧基 C_{1-6} 烷基;

R^5 为氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

--- 为单键或双键;

环 C^2 为除了 $-NR^4(R^5)$ 所代表的基团外, 任选进一步被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的苯环, 其中 R^4 和 R^5 的定义同前。

4. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中每个 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基。

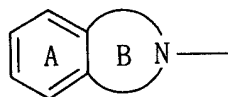
5. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中 R^{3a} 为任选具有卤素或 C_{1-6} 烷基取代基的 C_{6-14} 芳基。

6. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中 R^{3a} 为任选具有 C_{1-6} 烷基或卤素取代基的苯基。

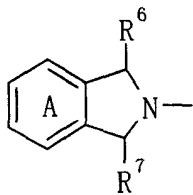
7. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中环 A 是任选被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代的苯环。

8. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中环 C^1 为苯环, 该苯环任选进一步被 C_{1-6} 烷基所取代。

9. 权利要求 2 的化合物或其盐, 其中下式所代表的基团:



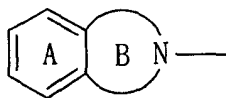
其中每个符号的定义同权利要求 2,
为下式所代表的基团:



其中 R^6 和 R^7 各自独立地为氢原子，环 A 的定义同权利要求 2。

10. 权利要求 9 的化合物或其盐，其中 R^6 和 R^7 为氢原子且环 A 为苯环，该苯环任选具有 1 或 2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-3} 亚烷基二氧基的取代基。

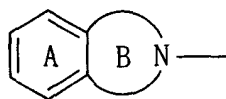
11. 权利要求 2 的化合物或其盐，其中环 C^1 上的下式所代表的基团：



其中每个符号的定义同权利要求 2，

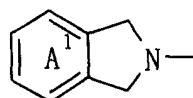
的取代位置在苯并咪唑环或二氢苯并咪唑环的 5-位。

12. 权利要求 2 的化合物或其盐，其中每个 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基， R^{3a} 为任选带有 C_{1-6} 烷基或卤素的苯基，环 A 为任选被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代的苯环，环 B 为 5 至 7 元含氮杂环，环 C^1 为苯环，该苯环任选被 C_{1-6} 烷基进一步取代，而下式所代表的基团：



其中每个符号的定义同权利要求 2，

为下式所代表的基团：



其中环 A^1 为苯环，该苯环任选具有 1 或 2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基或

C₁₋₃ 亚烷基二氧基的取代基。

13. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 为下列化合物:

[1] 2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶,

[2] 5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶,

[3] 5,6-二甲氧基-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶,

[4] 6-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吡啶,

[5] 6-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吡啶,

[6] 6-[2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吡啶,

[7] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶, 或

[8] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶盐酸盐。

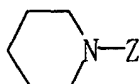
14. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 R¹ 和 R² 相同或相异, 且每个为氢原子或 C₁₋₆ 烷基, 或者 R¹ 和 R² 与相邻的碳原子一起形成可被取代的 5 至 7 元含氮杂环。

15. 权利要求 14 的化合物或其盐, 其中 R¹ 和 R² 与相邻的碳原子一起形成 5 至 7 元饱和环氨基。

16. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中每个 R¹ 和 R² 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基。

17. 权利要求 16 的化合物或其盐, 其中每个 R¹ 和 R² 为氢原子或甲基。

18. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 R¹ 和 R² 与邻近的碳原子一起形成下式所代表的环



其中 Z 为氢原子或 C₁₋₆ 烷基。

19. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 R³ 为苯基, 该苯基任选地被卤素或 C₁₋₆ 烷基所取代。

20. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 R³ 为苯基, 该苯基任选地被氟、甲基或异丙基所取代。

21. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中式-NR⁴(R⁵)所代表的基团在环 C 上的取代位置为在苯并呋喃环或二氢苯并呋喃环上的 5-位。

22. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 R⁴ 为(1)被任选取代的芳基取代的 C₁₋₆ 烷基, 或者(2)含可任选被取代的芳基的 C₁₋₆ 烷基羰基, 所述的取代基选自: 卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₃ 亚烷基二氧基。

23. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 R⁴ 为苯甲基或苯乙基, 所述的苯甲基或苯乙基任选地被氟、甲氧基或亚甲二氧基所取代。

24. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 R⁵ 为氢原子、甲基或乙酰基。

25. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中环 C 为苯环, 该苯环任选地进一步被 1 至 3 个 C₁₋₆ 烷基所取代。

26. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中环 C 为苯环, 该苯环任选地进一步被 1 至 3 个甲基所取代。

27. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中

R¹ 和 R² 相同或相异, 且每个为氢原子或 C₁₋₆ 烷基, 或者 R¹ 和 R² 与邻近的碳原子一起形成被 C₁₋₆ 烷基取代的哌啶环;

R³ 为苯基, 该苯基任选地被卤素或 C₁₋₆ 烷基所取代;

R⁴ 为(1) 被 C₆₋₁₄ 芳基、噻吩基或吡啶基取代的 C₁₋₆ 烷基, 所述的 C₆₋₁₄ 芳基、噻吩基或吡啶基任选地被卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₃ 亚烷基二氧基所取代, 或者(2)C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、C₆₋₁₄ 芳基磺酰基、烟甲酰基或噻吩甲酰基, 其中 C₆₋₁₄ 芳基-羰基、C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基、烟甲酰基或噻吩甲酰基任选地被卤素、C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₃ 亚烷基二氧基所取代;

R⁵ 为氢原子、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基羰基; 和

环 C 为苯环, 该苯环任选地进一步被 1 至 3 个 C₁₋₆ 烷基所取代。

28. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中

每个 R¹ 和 R² 为氢原子或 C₁₋₃ 烷基;

R^3 为 C_{6-14} 芳基, 该芳基任选地被卤原子或 C_{1-6} 烷基所取代;

R^4 为 C_{7-15} 芳烷基, 该芳烷基任选地被卤原子、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代;

R^5 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

--- 为单键; 和

环 C 为苯环, 该苯环进一步被 3 个 C_{1-6} 烷基所取代。

29. 权利要求 1 的化合物或其盐, 其中

每个 R^1 和 R^2 为甲基;

R^3 为可以被氟、甲基或异丙基所取代的苯基;

R^4 为可以被氟、甲基或异丙基所取代的苯甲基或苯乙基;

R^5 为氢原子或甲基;

--- 为单键; 和

环 C 为苯环, 该苯环进一步被 3 个甲基所取代。

30. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 该化合物为:

[1] N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[2] N-苯甲基-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[3] 3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-N,2,2,4,6,7-六甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[4] 3-(4-异丙基苯基)-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[5] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[6] N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[7] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[8] N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[9] N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,

[10] 3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺,

[11] N-(4-氟苯基)-3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺,

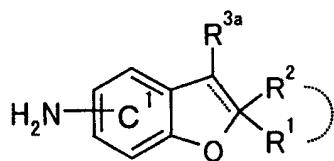
[12] N-(4-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺,

[13] N-(4-氟苯基)-3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺, 或

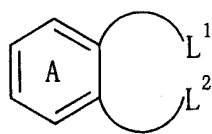
[14] (+)-N-(4-氟苯基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐。

31. 权利要求 2 的化合物, 其中环 C^1 为进一步具有 3 个取代基的苯环, 所述取代基选自卤素和 C_{1-6} 烷基。

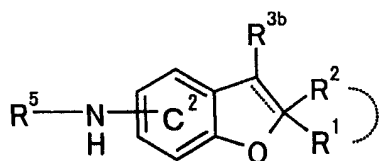
32. 制备权利要求 1-31 中任一项所述的化合物或其盐的方法, 包括使下式代表的化合物或其盐:



与下式所代表的化合物或其盐反应, 其中每个符号的定义同权利要求 2



其中每个 L^1 和 L^2 为离去基团, 而环 A 的定义同权利要求 2, 或者使下式所代表的化合物或其盐:

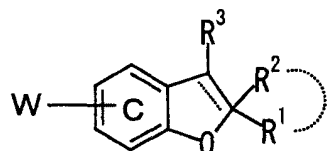


与式: R^4-L 所代表的化合物反应, 其中 L 为离去基团而 R^4 的定义以及

其它每个符号的定义同权利要求 3。

33. 一种药物组合物，包含权利要求 1-31 中任一项所述的化合物或其盐。

34. 权利要求 33 的药物组合物，包括下式所代表的化合物或其盐：

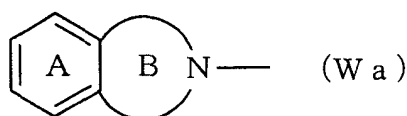


其中 R^1 和 R^2 相同或相异，且每个为氢原子或 C_{1-6} 烷基，或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 7 元含氮杂环或碳环，

--- 为单键或双键，

W 为

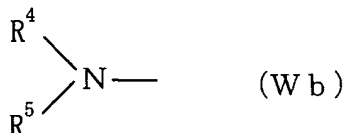
(i) 下式代表的基团：



其中环 A 为任选取代的苯环，所述取代基选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-3} 亚烷基二氧基，

环 B 为 5 至 7 元含氮杂环，或者

(ii) 下式所代表的基团：



其中 R^4 为(1)任选被芳基取代的 C_{1-6} 烷基，或者(2)含可任选被取代的芳基的 C_{1-6} 烷基羰基，其中所述芳基选自苯基、吡啶基或噻吩基，并且其中所述的芳基任选地被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 亚烷基二氧基、羧基或羰基氧基 C_{1-6} 烷基进一步取代，

当 W 为 Wa 时， R^3 为氢原子、任选被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基，而环 C 为苯环，所述的苯环除了被 Wa 所代表的基团取代之外，还任选被选自卤素和 C_{1-6} 烷基的取代基所取代，

当 W 为 Wb 时, R^3 为任选取代的 C_{6-14} 芳基, 而环 C 为苯环, 所述的苯环除了被 Wb 所代表的基团取代外, 还任选地被选自卤素或 C_{1-6} 烷基的取代基进一步取代, 其中所述取代基选自卤素或 C_{1-6} 烷基。

35. 权利要求 1-31 中任一项所述的化合物或其盐在制备用作神经变性抑制剂、 β -淀粉状蛋白的细胞毒性抑制剂、表现具有神经营养因子样活性的药物、预防或治疗神经变性疾病的药物、预防或治疗阿尔茨海默氏疾病或帕金森氏疾病的药物或预防或治疗脑血管疾病的药剂中的用途。

苯并呋喃衍生物及其制备和用途

技术领域

本发明涉及新颖的苯并呋喃衍生物、其制备方法以及包含该苯并呋喃的药物组合物。更具体地，本发明涉及具有优异药理活性如类似于神经营养因子活性、强化神经营养因子活性、抑制神经变性、抑制 β -淀粉状蛋白毒性等活性的化合物，该化合物是有效地预防和治疗神经变性等疾病的药物。

背景技术

神经变性疾病是可以造成破坏性伤害如神经细胞死亡的渐进性疾病。作为首要的神经变性疾病，已经知道的有阿尔茨海默氏疾病、帕金森氏疾病、肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS)、Huntington 氏疾病等中枢神经疾病和如糖尿病等外围性神经疾病。其中大多数与衰老有关，实际上这些疾病的发作随着年龄的增加而增加，然而也存在发作于中年人甚至更年轻者身上的情况。

作为大脑结构和功能的研究结果，神经递质和神经营养因子的作用已逐步地阐明，但是有关神经变性的很多局部原因还不清楚。仅对帕金森氏疾病，阐明了该疾病与特殊的神经递质即多巴胺之间的关系，已用多巴胺的前体 L-多巴作为减轻神经症状和恢复神经功能的药物。但是，L-多巴不能抑制神经变性的发展，而且随着病情的发展逐渐地丧失其作用，即多巴胺基的神经细胞变性和缺损。同样，阿尔茨海默氏疾病也是多种神经细胞如乙酰胆碱基神经细胞、一元胺基神经细胞等的变性和缺损引起的，作为治疗这种疾病的药物，胆碱酯酶抑制剂已投放市场或正在开发。不过，象治疗帕金森氏疾病的 L-多巴仍限于症候治疗，以暂时改善神经症状。

因此，至今还没有报导任何药物，该药物可以使神经细胞避免造成细胞死亡的各种因子的毒性，由此抑制神经变性疾病包括阿尔茨海默氏疾病和帕金森氏疾病的发展。

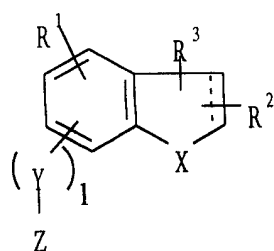
而且，据说在神经变性疾病如阿尔茨海默氏疾病中，细胞的死亡是由相应疾病的内在因子的毒性引起的，内源性 β -淀粉状蛋白被认为是导致细胞死亡的一种因子。 β -淀粉状蛋白是构成老人斑的蛋白质，其被看作是阿尔茨海默氏疾病患者脑部的神经病理学特征，且由 40 至 43 种氨基酸组成。已经阐

明, 将 β -淀粉状蛋白加到海马神经细胞原代培养物中, 会导致神经细胞死亡 [Science, Vol. 245, pp. 417-420 (1989)], 而且也证实, β -淀粉状蛋白的凝结对其毒性等的表达是不可缺少的 [Neurobiology of Aging, Vol. 13, pp. 587-590 (1992) and Journal of Molecular Biology, Vol. 218, pp. 149-163 (1991)]。对于 β -淀粉状蛋白的毒性表达机理, 已经设想 1) β -淀粉状蛋白形成允许钙离子流入的离子通道, 2) β -淀粉状蛋白加速自由基的产生, 3) β -淀粉状蛋白激活 τ 蛋白激酶 I (TPK-I) 促进 τ 蛋白的磷酸化作用, 4) β -淀粉状蛋白激活了小胶质细胞, 由此分泌神经毒素, 等等。

最近阐明, 神经营养因子如 IGF-1 (类似于胰岛素的生长因子)、NGF (神经生长因子) 等抑制由 β -淀粉状蛋白导致的神经细胞的编程性细胞死亡, 并且阐明其机理是 PI-3 激酶激活的 TPK-I/GSK-3 β (糖原合成酶激酶 3) 对编程性细胞死亡的抑制作用 [Journal of Neuroscience (J. Neurosci.), Vol. 11, pp. 2552-2563 (1991), Science, Vol. 267, pp. 2003-2005 (1995), and The Journal of Biological Chemistry (J. Biol. Chem.), Vol. 272, 154-161 (1997)]。当 PI-3 激酶被 β -淀粉状蛋白抑制而 TPK-I/GSK-3 β 被激活时, 丙酮酸盐脱氢酶 (PDH) 就受到抑制, 由此影响乙酰胆碱的合成反应系统, 降低乙酰胆碱的含量。这一事实与阿尔茨海默氏疾病患者大脑中乙酰胆碱含量降低的观察结果相一致。反过来, 期望激活 PI-3 激酶, 这不仅可以防止神经细胞死亡, 而且可以增加大脑中乙酰胆碱的含量, 从而改善神经症状。另外, 可以预期 TPK-I/GSK-3 β 的抑制增加大脑中葡萄糖的利用, 而在阿尔茨海默氏疾病中, 大脑中葡萄糖的利用被降低 [The Journal of Biological Chemistry (J. Biol. Chem.), Vol. 269, 3568-3573 (1994) and Endocrinology, Vol. 125, pp. 314-320 (1989)]。

此外, 作为苯环上具有稠合含氮杂环基的化合物, 下列化合物已经报导过了, 其中所述的苯环与呋喃环或二氢呋喃环稠合。

1) 抑制骨再吸收和骨新陈代谢活性的下式所代表的化合物:



其中 R^1 为氢, 低级烷基, 酰基, 氨基, 酰氨基, 硝基, 卤素或羟基-可以具有一个或多个适宜取代基的低级烷基;

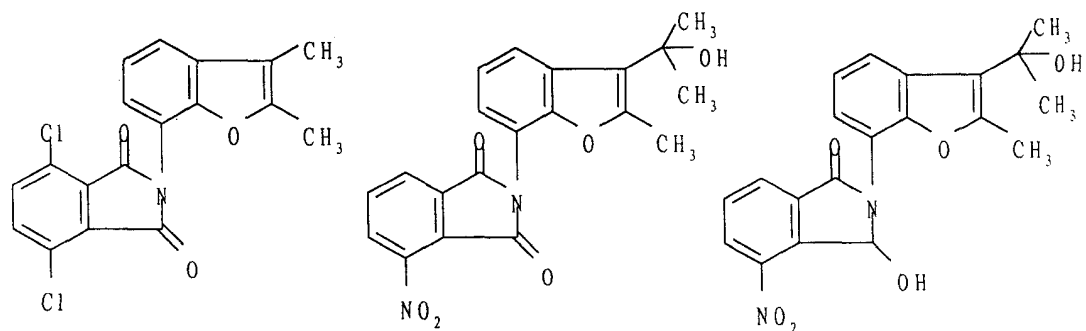
R^2 为氢, 低级烷基, 酰基, 低级烷氧基, 酰基-低级烷基, 芳基, 氰基, 一(或二或三)卤-低级烷基, 可以具有一个或多个适宜取代基的低级烷硫基或羟基-低级烷基;

R^3 为氢, 低级烷基, 低级链烯基, 环低级烷基-低级烷基, 卤素, 酰基, 酰基-低级烷基, 酰氨基, 酰氨基-低级烷基, 酰基-低级链烯基, 酰氧基-低级烷基, 酰基-低级烷硫基-低级烷基, 氨基-低级烷基, 一(或二)低级烷基氨基, 低级烷硫基-低级烷基, 羟基亚氨基-可以具有一个或多个适宜取代基的低级烷基, 羟基-可以具有一个或多个适宜取代基的低级烷基, 羟基-低级烷硫基-低级烷基, 氰基-低级烷基, 一(或二)低级烷氧基-可以具有一个或多个适宜取代基的低级烷基, 芳基取代的低级烷基, 所述的芳基可以具有一个或多个适宜的取代基, 一(或二)低级烷基氨基-低级烷基, 杂环基取代的低级烷基, 所述的杂环基可以具有一个或多个适宜的取代基, 可以具有一个或多个适宜的取代基杂环基, 杂环硫代, 杂环硫代-低级烷基, 杂环氧基, 杂环氧基-低级烷基, 杂环氨基亚氨基-低级烷基, 芳基, 氨基或硝基;

R^2 与 R^3 可以相互结合, 形成下列基团:

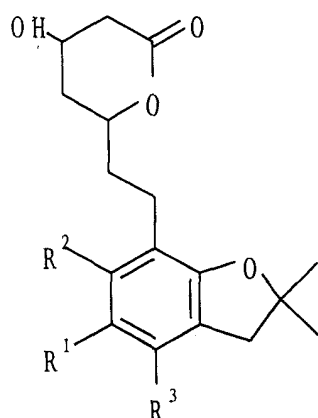
- (1) 可以具有一个或多个适宜的取代基的低级亚烷基,
- (2) 可以具有一个或多个适宜的取代基的低级亚链烯基, 或
- (3) 式: $-(A^1)_m-W-(A^2)_n-$, 其中每个 A^1 和 A^2 为可以具有一个或多个适宜的取代基的低级亚烷基或可以具有一个或多个适宜的取代基的低级亚链烯基, W 为 $-S-$, $-S(O)-$ 或 $-N(R^5)-$ (其中 R^5 为氢、低级烷基或酰基), 且每个 m 和 n 均为整数 0 或 1;

X 为 O 或 S , Y 为 1, 2-亚乙烯基或下列式子所代表的基团: $-NHCO-$, $-NHSO_2-$, $-OCO-$, $-OCH_2-$, $-NHCOCO-$, $-NHCOCH=CH-$, $-NHCOCH_2-$, $-NHCONH-$ 或 $-N(R^6)CO-$ (其中 R^6 低级烷基); Z 是可以具有一个或多个适宜的取代基的杂环基或可以具有一个或多个适宜的取代基的芳基; l 为整数 0 或 1; 而 $---$ 表示单键或双键, 及其药学上可接受的盐, 特别是

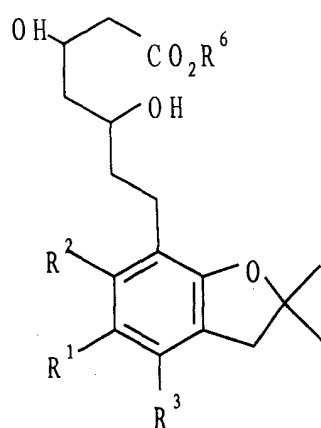


(WO 95/29907 以及 JP 9-512795 A)。

2)抑制脂类过氧化物形成的活性的化合物为下式所代表的 3,5-二羟基庚酸衍生物:

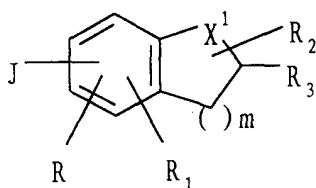


其中 R^1 为氢, 硝基, 式 $-N(R^4)R^5$ 所代表的基团, 这里每个 R^4 和 R^5 均为氢, 低级烷基, 低级链烯基, 芳基, 芳烷基, 酰基, 芳酰基, 取代或未取代的氨基甲酰基或者取代或未取代的硫代氨基甲酰基, 或者 R^4 和 R^5 可以一起形成环氨基; 每个 R^2 和 R^3 为氢或低级烷基; 以及下式所代表的 3,5-二羟基庚酸衍生物:

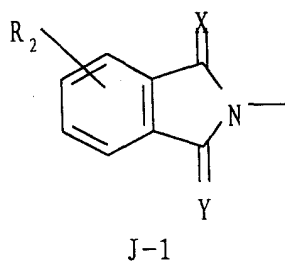


其中 R^1 为氢, 硝基, 式 $-N(R^4)R^5$ 所代表的基团, 这里 R^4 和 R^5 为氢, 低级烷基, 低级链烯基, 芳基, 芳烷基, 酰基, 芳酰基, 取代或未取代的氨基甲酰基或者取代或未取代的硫代氨基甲酰基, 或者 R^4 和 R^5 可以一起形成环氨基; 每个 R^2 和 R^3 为氢或低级烷基; R^6 为氢, 低级烷基, 碱金属或碱土金属(JP 5-194466 A)。

3) 用作除草剂的下式所代表的化合物:

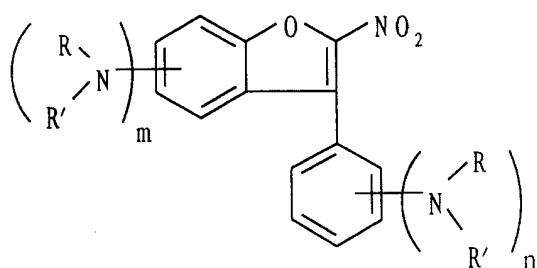


其中 R 为 H, Cl, F, C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 烷氧基; R_1 为 H, F, Cl, Br, CH_3 , OCH_3 , CN, CF_3 , OCF_3 或 OCF_2H ; X^1 为 O; R_2 为 H, CH_3 或 CH_2CH_3 ; R_3 为 H, C_1 - C_4 卤代烷基, CR_2R_7CN , CN, $CR_2R_4R_7$, $COCl$, COR_4 , $C(NOR_6)R_2$, CO_2R_4 , $CONR_4R_2$, CHR_2OH , $CO_2(CH_2)_2Si(CH_3)_3$, $CONR_2SO_2CH_3$, $CHR_2CO_2R_4$, $CONHCH(CH_3)CONHCH(CH_3)CO_2CH_3$, CHR_2COR_4 , $CHR_2OSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $CHR_2OC(O)R_4$, $CHR_2OC(O)N(R_2)_2$, $CHR_2OC(O)N(R_2)OCH_3$, $CHR_2OC(O)N(R_2)Ph$, $HC=CH_2$ 或 $C\equiv CH$; R_4 为 H, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基, C_2 - C_6 链烯基, C_3 - C_6 炔基, C_2 - C_4 卤代链烯基, 苯基, C_1 - C_4 烷基苯基, C_3 - C_6 烷氧基羰基烷基或 $(CH_2CH_2O)_bR_2$; b 为 1 至 6; m 为 1, n 为 1 或 2; J 为

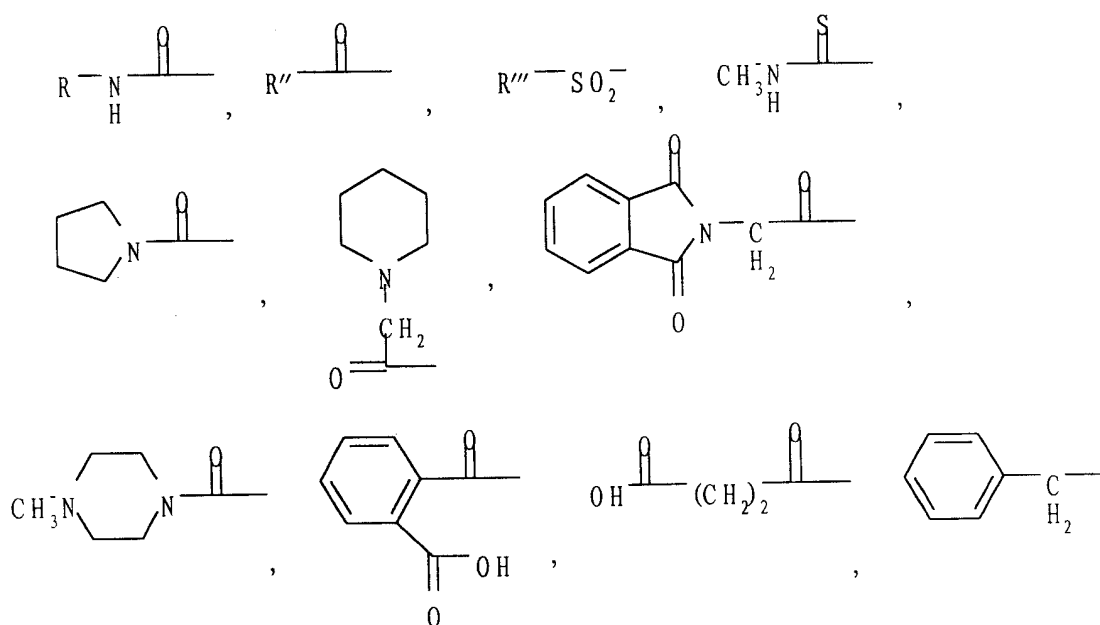


(其中 X 和 Y 分别为 O 或 S)等。(USP 4,881,967)

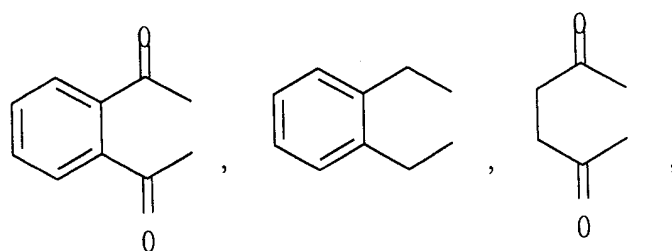
4) 具有抗菌活性的下式代表的化合物:



其中每个 m 和 n 为 0 或 1, 且所述的 m 与 n 之和为 1; R 为氢或低级烷基;
 R' 为 R ,

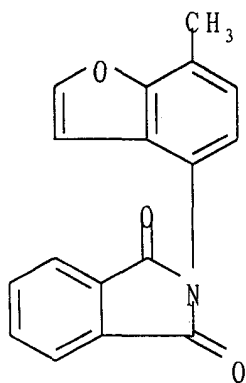


或 R 与 R' 一起形成 $(CH_3)_2N-N=$,



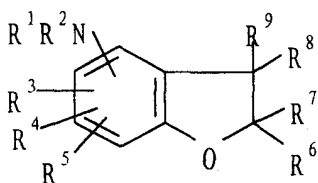
或者形成吡咯或吡咯烷; R'' 为 R , 低级烷基, CF_3- 或 $ClCH_2-$; 且 R''' 为低级烷基或 CF_3- , 或其药学上可接受的盐(USP 4,212,865)。

5) 下式所代表的化合物, 其为合成中间体:



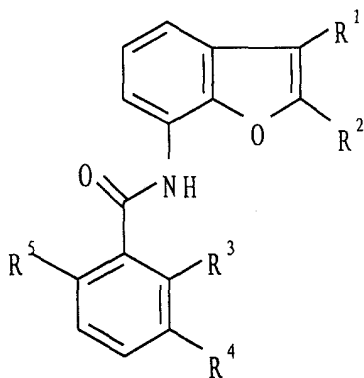
[Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 51, pp. 9183-9186 (1996)].

6)抑制脂类过氧化物形成活性的下式所代表的化合物:



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢, 酰基, 烷氧基羰基或可取代的脂基或可取代的芳基; R^3 、 R^4 和 R^5 相同或相异, 且每个为可以酰化的羟基, 或氨基, 可以分别被取代的烷氧基或脂基, 或者 R^3 、 R^4 和 R^5 中的两个一起形成可取代的碳环; R^6 和 R^7 相同或相异, 且每个为可取代的脂基, 并且至少一个 R^6 和 R^7 在 α 位具有亚甲基; R^8 和 R^9 相同或相异, 且每个为氢或者位可以分别被取代的脂基或芳基, 或其盐(EP-A-483772 和 JP 5-140142 A)。

7)抑制骨再吸收活性的下式所代表的化合物:

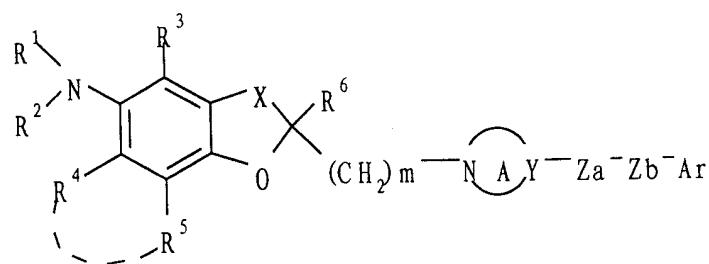


其中 R^1 甲酰基, 氨基甲酰基-低级烷基, 硫代吗啉代羰基-低级烷基, 硫代吗啉代-羰基-低级烷基 S-氧化物, 吡啶基氨基羰基-低级烷基, 吡唑基氨基羰基

-低级烷基, 三唑基氨基羰基-低级烷基, 喹啉基氨基羰基-具有一个或多个取代基低级烷基, 3-吡啶基-低级烷基氨基羰基-低级烷基, 4-吡啶基-低级烷基氨基羰基-低级烷基, 吡啶基乙基氨基羰基-低级烷基, 吡啶基-低级烷基氨基羰基-低级烷基 N-氧化物, 苯并咪唑基-低级烷基氨基羰基-低级烷基, N-吡啶基-低级烷基-N-酰基-低级烷基氨基羰基-低级烷基, N-吡啶基-低级烷基氨基羰基-低级烷基, 二-低级烷基氨基羰基甲基, 喹啉基, 2-羟乙基, 2-羟基-2-甲基丙基, 氰基-低级烷基, 二-低级烷基氨基-低级烷基, 吡啶基-低级烷基, 三恶唑基-低级烷基, 吡唑基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 嘧啶基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 二氢 2,3-二氮杂萘基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 氧杂二恶唑基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 杂环-具有一个或多个取代基的低级链烯基, 低级烷氧基低级烷基氨基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 芳基-低级烷基氨基羰基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 芳基氨基羰基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 芳基硫基-具有一个或多个取代基的低级烷基, 低级烷基或咪唑基-低级烷基;

R^2 为低级烷基, 受保护的羧基或氰基; R^3 为卤素或低级烷基; R^4 为氢, 硝基或氨基; 而 R^5 为卤素, 低级烷基或硝基; 条件是 1) 当 R^1 甲基时, R^2 为受保护的羧基或氰基, 和 2) 当 R^1 为咪唑基甲基时, R^2 受保护的羧基或氰基, 或其盐(JP 9-124633 A)。

8) 具有钠通道调节活性的下式所代表的化合物:



其中每个 R^1 和 R^2 为氢原子, 可取代的低级烷基或酰基;

每个 R^3 , R^4 和 R^5 为可取代的低级烷基或低级可取代的低级烷氧基, 或者 R^4 和 R^5 一起形成 5 元或 6 元碳环;

R^6 为低级烷基;

Ar 为可取代的芳基;

环 A 为可取代的 5 至 8 元含氮杂环;

X 为可取代的低级亚烷基;

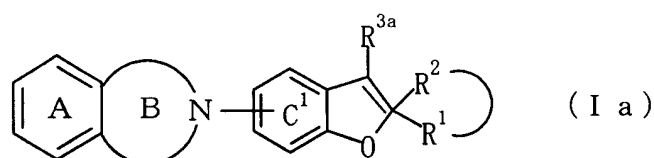
Y 碳原子或氮原子;

Za 是代表 CH_2 , $\text{COCH}(\text{R}^7)$, $\text{OCH}(\text{R}^7)$, $\text{SCH}(\text{R}^7)$, 或 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{CH}(\text{R}^7)$ 的基团 (其中 R^7 为氢原子或可取代的芳基; 而 R^{10} 为氢、可取代的烃基、或酰基); Zb 为二价的脂烃基, 其可以具有一个连接键或取代基, 并可以通过氧原子、氮原子或硫原子成键; m 为 1 至 3 的整数, 或其盐(WO 98/08842)。

具有优异的脑内渗透性并且具有类似于神经营养因子的活性和强化神经营养因子的活性的低分子量化合物, 一般认为其能够抑制神经变性疾病如阿尔茨海默氏氏疾病等中的神经细胞死亡并改善神经变性疾病的症状。因此, 希望开发这样的化合物, 该化合物具有类似于神经营养因子的活性和/或强化神经营养因子的活性, 而且还具有优异的药理活性, 如通过抑制 β -淀粉状蛋白细胞毒性的神经细胞保护活性, 或使神经细胞免于神经细胞致死因子毒性的活性, 等等。凭此, 该化合物可用作神经变性疾病等的预防性药物和治疗性药物。

发明内容

本发明人深入研究的结果首次合成了下式所代表的新颖化合物或其盐 [下文中有时简化作化合物(Ia)]:



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子, 可取代的烃基或可取代的杂环基, 或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元碳环或杂环;

R^{3a} 为卤原子, 可取代的烃基或可取代的杂环基;

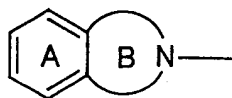
--- 为单键或双键;

环 A 为可取代的苯环;

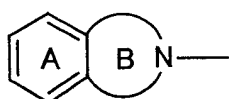
环 B 为可被卤素或可取代的烃基取代的 5 至 7 元含氮杂环;

环 C^1 为苯环, 该苯环可以被卤素, 可卤代的低级烷基, 可卤代的低级烷氧基以及可卤代的低级烷硫基所取代, 另外还可以被下式所代表的基团取

代:

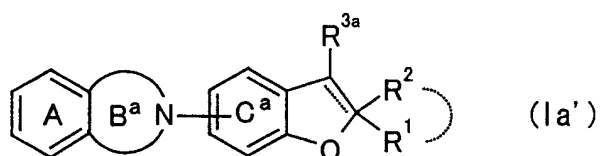


(其中每个符号的定义同上)。这些化合物的化学结构特征在于与呋喃或二氢呋喃环稠合的苯环被下式所代表的基团所取代:



(每个符号的定义同上)。

此外, 本发明人意想不到地发现化合物(Ia)基于其特殊的化学结构而具有优异的药理活性, 如类似于神经营养因子的活性, 强化神经营养因子的活性, 抑制 β -淀粉状蛋白细胞毒性的活性, 等等。本发明人还发现化合物包括化合物(Ia)和下式所代表的化合物或其盐[下文中有时简化作化合物(Ia')]:



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子, 可取代的烃基或可取代的杂环基, 或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元的碳环或杂环;

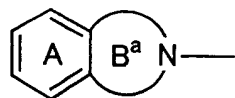
R^{3a} 为氢原子, 可取代的烃基或可取代的杂环基;

--- 为单键或双键;

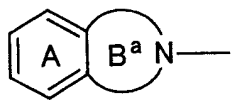
环 A 为可取代的苯环;

环 B^a 表示可取代的 5 至 7 元杂环;

环 C^a 除为可取代的苯环外, 还可以是下式所代表的基团:

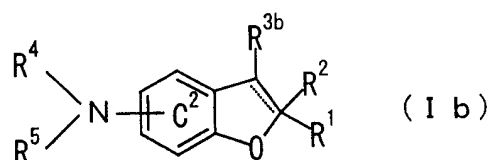


(其中每个符号的定义同上), 基于环 C^a 上取代基的特殊化学结构



而具有类似于神经营养因子的活性, 强化神经营养因子的活性, 抑制 β -淀粉状蛋白细胞毒性的活性, 等等。此外, 这些化合物(Ia)和化合物(Ia')具有极低的毒性, 优异的脑内渗透性, 并且可以抑制神经变性活性等, 因此, 可作为完全令人满意的药物。

而且, 本发明人首次合成了下式所代表的新颖化合物或其盐[下文中有时简化作化合物(Ib)]:



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子, 可取代的烃基或可取代的杂环基, 或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元的碳环或杂环;

R^{3b} 可取代的 C_{6-14} 芳基;

R^4 为(1)可以被芳基取代的脂烃基, 所述的芳基可以被进一步地取代, 或(2)含可取代芳基的酰基;

R^5 氢原子, C_{1-6} 烷基或酰基;

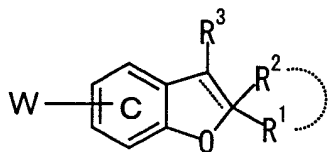
--- 表示单键或双键;

环 C^2 为可取代的苯环, 除了被式 $-NR^4(R^5)$ (其中每个符号的定义同上) 所代表的基团取代之外。这些化合物的化学结构特征在于与呋喃或二氢呋喃环稠合的苯环被式 $-NR^4(R^5)$ (其中 R^4 为含芳环的基团) 所代表的基团所取代, 而且, 苯并呋喃或二氢呋喃环在其 3-位被芳基所取代。

意想不到的是, 本发明人还发现如此得到的化合物(Ib)基于其特殊的化学结构而具有优异的药理活性, 如类似于神经营养因子的活性, 强化神经营养因子的活性, 抑制 β -淀粉状蛋白细胞毒性的活性, 等等。此外, 这些化合物具有极低的毒性, 优异的脑内渗透性, 并且可以抑制神经变性活性等, 因此, 可作为完全令人满意的药物。

本发明人在这些发现的基础上作了进一步的研究, 由此完成本发明。也就是说, 本发明提供:

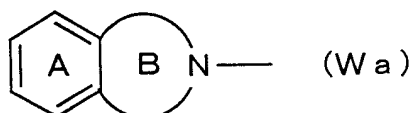
1. 下式代表的化合物或其盐:



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环基, 或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元碳环或杂环; --- 为单键或双键;

W 为

(i) 下式代表的基团:

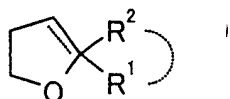


其中环 A 为可取代的苯环, 环 B 为 5 至 7 元含氮杂环, 该杂环可以被卤素或可取代的烃基所取代; 或者

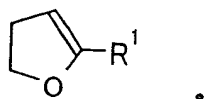
(ii) 下式代表的基团:



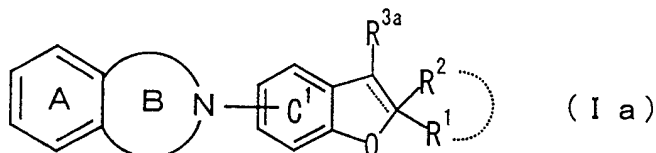
其中 R^4 为(1)芳基取代的脂烃基, 所述的芳基可以被取代, 也就是说, 可以被进一步取代, 或者(2)含可取代芳基的酰基; R^5 为氢原子、 C_{1-6} 的烷基或酰基, 并且当 W 为 Wa 时, R^3 为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环, 而环 C 为可以被取代基取代的苯环, 所述的取代基除了 Wa 所代表的基团外选自卤素、可卤代的低级烷基、可卤代的低级烷氧基和可卤代的低级烷硫基, 当 W 为 Wb 时, R^3 为可取代的 C_{6-14} 的芳基, 而环 C 为可以被进一步取代的苯环, 除了被 Wb 所代表的基团取代之外; 条件是, 当 --- 是双键时, 以下这部分的结构:



是



2. 下式代表的化合物或其盐:



其中 R¹ 和 R² 相同或相异，且每个为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环基，或者 R¹ 和 R² 可以与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元碳环或杂环；

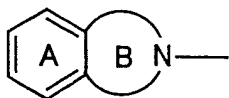
R^{3a} 为氢原子、可取代的烷基或可取代的杂环基;

--- 为单键或双键:

环 A 是可取代的苯环,

环B是5至7元含氮杂环, 该杂环可以被卤素或可取代的烃基所取代;

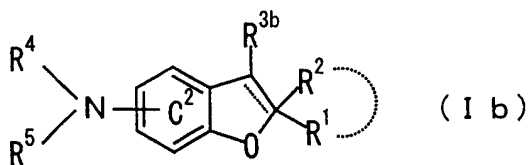
环 C¹ 是苯环,其除了被下式代表的基团取代之外还可以进一步被取代基取代,所述的取代基选自卤素、可卤代的低级烷基、可卤代的低级烷氧基和可卤代的低级烷硫基,



(其中每个符号的定义同上), 条件是, 当 --- 是双键时, 以下这部分的结构:



3. 下式代表的化合物或其盐:



其中 R¹和 R²相同或相异，且每个为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环基，或者 R¹和 R²可以与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元碳环或杂环；

R^{3b} 为可取代的 C_{6-14} 芳基;

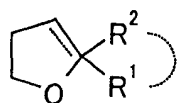
R^4 为(1)脂烃基, 该脂烃基可以被芳基所取代, 所述的芳基可以被取代, 并且可以进一步被取代, 或(2)含可取代的芳基的酰基;

R^5 为氢原子, C_{1-6} 的烷基或酰基;

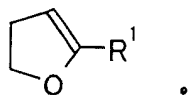
== 为单键或双键;

环 C^2 可进一步取代的苯环, 除了被 $-NR^4(R^5)$ 所代表的基团(每个符号的定义同前)取代之外;

条件是, 当 == 是双键时, 以下这部分的结构:



是



4. 上项 1 的化合物, 其中所述的 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为(i)氢原子, (ii) C_{1-6} 的烷基、 C_{2-6} 的链烯基、 C_{2-6} 的炔基, C_{3-6} 的环烷基或 C_{6-14} 的芳基, 其可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)酰基, 该酰基选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羧基、 C_{3-6} 环烷基-羧基, C_{1-6} 烷氧基-羧基, C_{6-14} 芳基-羧基, C_{7-16} 芳烷基-羧基, C_{6-14} 芳氧基-羧基, C_{7-16} 芳烷氧基-羧基, 5 元或 6 元杂环羧基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰基氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基,

基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 元至 7 元饱和的环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基, 和 5 至 10 元芳香杂环基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 元至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基, 或者

(iii)5 至 14 元的杂环基, 该杂环基含除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 其可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基, 其除碳原子之外还包含 1-4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚硫酸基和 C_{6-14} 芳基亚硫酸基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 元或 7 元饱和的环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基, 和 5 至 10 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基, 或者

(iv) R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷烃或 3 至 8 元杂环, 该杂环除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 其

可以分别具有 1 至 5 个取代基,所述的取代基选自(1)卤素,(2) C_{1-3} 亚烷基二氧基,(3)硝基,(4)氰基,(5) C_{1-6} 可卤代的烷基,(6) C_{2-6} 可卤代的链烯基,(7) C_{2-6} 可卤代的炔基,(8) C_{3-6} 可卤代的环烷基,(9) C_{6-14} 芳基,(10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基,(11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基,(12)羟基,(13)氨基,(14)一 C_{1-6} 烷基氨基,(15)一 C_{6-14} 芳基氨基,(16)二 C_{1-6} 烷基氨基,(17)二 C_{6-14} 芳基氨基,(18)酰基,选自甲酰基,羧基,氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基,(19)酰氨基,选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基酰氨基, C_{6-14} 芳基酰氨基, C_{1-6} 烷氧基酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基,(20)酰氧基,选自 C_{1-6} 烷基酰氧基, C_{6-14} 芳基酰氧基, C_{1-6} 烷氧基酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰氧基、 C_{6-14} 芳基氨基甲酰氧基和烟酰基氧基,(21)5 至 7 元饱和环氨基,其可以具有 1 至 3 个取代基,该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基,该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,(22)5 至 10 元芳香杂环基,其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,(23)磺基和(24) C_{6-14} 芳基氧基;

(i) 当 W 为 Wa 时,

R^3 为(i)氢原子,(ii) C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基或 C_{6-14} 芳基,其可以分别具有 1 至 5 个取代基,该取代基选自(1)卤素,(2) C_{1-3} 亚烷基二氧基,(3)硝基,(4)氰基,(5) C_{1-6} 可卤代的烷基,(6) C_{2-6} 可卤代的链烯基,(7) C_{2-6} 可卤代的炔基,(8) C_{3-6} 可卤代的环烷基,(9) C_{6-14} 芳基,(10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基,(11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基,(12)羟基,(13)氨基,(14)一 C_{1-6} 烷基氨基,(15)一 C_{6-14} 芳基氨基,(16)二 C_{1-6} 烷基氨基,(17)二 C_{6-14} 芳基氨基,(18)酰基,选自甲酰基,羧基,氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至

4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基， C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{6-14} 芳基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基，(19)酰氨基，选自甲酰氨基， C_{1-6} 烷基-酰氨基， C_{6-14} 芳基-酰氨基， C_{1-6} 烷氧基-酰氨基， C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基，(20)酰氧基，选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基， C_{6-14} 芳基-酰氧基， C_{1-6} 烷氧基-酰氧基，一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基，二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基， C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基，(21)5 至 7 元饱和环氨基，其可以具有 1 至 3 个取代基，该取代基选自 C_{1-6} 烷基， C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基，该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，(22)5 至 10 元芳香杂环基，其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，(23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基；或

(iii)5 至 14 元杂环基，该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，其可以具有 1 至 5 个取代基，该取代基选自(1)卤素，(2) C_{1-3} 亚烷基二氧基，(3)硝基，(4)氰基，(5) C_{1-6} 可卤代的烷基，(6) C_{2-6} 可卤代的链烯基，(7) C_{2-6} 可卤代的炔基，(8) C_{3-6} 可卤代的环烷基，(9) C_{6-14} 芳基，(10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基，(11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基，(12)羟基，(13)氨基，(14)一 C_{1-6} 烷基氨基，(15)一 C_{6-14} 芳基氨基，(16)二 C_{1-6} 烷基氨基，(17)二 C_{6-14} 芳基氨基，(18)酰基，选自甲酰基，羧基，氨基甲酰基， C_{1-6} 烷基-羰基， C_{3-6} 环烷基-羰基， C_{1-6} 烷氧基-羰基， C_{6-14} 芳基-羰基， C_{7-16} 芳烷基-羰基， C_{6-14} 芳氧基-羰基， C_{7-16} 芳烷氧基-羰基，5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还其包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基， C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{6-14} 芳基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基，(19)酰氨基，选自甲酰氨基， C_{1-6} 烷基-酰氨基， C_{6-14} 芳基-酰氨基， C_{1-6} 烷氧基-酰氨基， C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基，(20)酰氧基，选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基， C_{6-14} 芳基-酰氧基， C_{1-6} 烷氧基-酰氧基，一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基，二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基， C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基，(21)5 至 7 元饱和环氨基，其可以具有 1 至 3 个取代基，

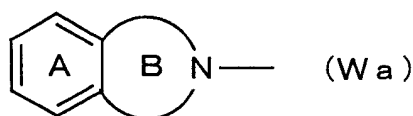
该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元的芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22) 5 至 10 元的芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23) 磺基和 (24) C_{6-14} 芳氧基;

环 A 为苯环, 该苯环可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自 (1) 卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3) 硝基, (4) 氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12) 羟基, (13) 氨基, (14) 一 C_{1-6} 烷基氨基, (15) 一 C_{6-14} 芳基氨基, (16) 二 C_{1-6} 烷基氨基, (17) 二 C_{6-14} 芳基氨基, (18) 酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元的杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元的杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19) 酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基酰胺基, C_{6-14} 芳基酰胺基, C_{1-6} 烷氧基酰胺基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20) 酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21) 5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22) 5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23) 磺基和 (24) C_{6-14} 芳氧基;

环 B 为 5 至 7 元含氮杂环, 该含氮杂环可以被下列取代基所取代: (i) 卤素, 或 (ii) C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基或 C_{6-14} 芳基, 其可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自 (1) 卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3) 硝基, (4) 氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12) 羟基, (13) 氨基, (14) 一 C_{1-6} 烷

基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基; 和

环 C 是可以被取代基取代的苯环, 所述的取代基选自卤素, C_{1-6} 可卤代的烷基, C_{1-6} 可卤代的烷氧基和 C_{1-6} 可卤代的烷硫基, 也可以是下式代表的基团:



;

(ii)当 W 为 Wb 时,

R^3 为 C_{6-14} 的芳基, 该芳基可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰

基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元的杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基;

R^4 为(i) C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基, 其具有 1 至 3 个 C_{6-14} 芳基和 5 至 14 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 它们可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6}

烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20) 酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21) 5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22) 5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23) 磺基和 (24) C_{6-14} 芳氧基; 并且还可以进一步具有 1 至 5 个取代基, 该取代基选自 (1) 卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3) 硝基, (4) 氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12) 羟基, (13) 氨基, (14) 一 C_{1-6} 烷基氨基, (15) 一 C_{6-14} 芳基氨基, (16) 二 C_{1-6} 烷基氨基, (17) 二 C_{6-14} 芳基氨基, (18) 酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基, 该杂环羰基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19) 酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20) 酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21) 5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22) 5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23) 磺基和 (24) C_{6-14} 芳氧基, 或

(ii) 酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳基-氧基羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-氧基羰基, 5 元或 6 元杂环羰基, 该杂环羰基除碳原

子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基， C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{6-14} 芳基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基，

该酰基具有 1 至 3 个 C_{6-14} 芳基和 5 至 14 元芳香杂环基，该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，该芳香杂环基可以分别具有 1 至 5 个取代基，所述的取代基选自(1)卤素，(2) C_{1-3} 亚烷基二氧基，(3)硝基，(4)氰基，(5) C_{1-6} 可卤代的烷基，(6) C_{2-6} 可卤代的链烯基，(7) C_{2-6} 可卤代的炔基，(8) C_{3-6} 可卤代的环烷基，(9) C_{6-14} 芳基，(10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基，(11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基，(12)羟基，(13)氨基，(14)一 C_{1-6} 烷基氨基，(15)一 C_{6-14} 芳基氨基，(16)二 C_{1-6} 烷基氨基，(17)二 C_{6-14} 芳基氨基，(18)酰基，选自甲酰基，羧基，氨基甲酰基， C_{1-6} 烷基-羰基， C_{3-6} 环烷基-羰基， C_{1-6} 烷氧基-羰基， C_{6-14} 芳基-羰基， C_{7-16} 芳烷基-羰基， C_{6-14} 芳氧基-羰基， C_{7-16} 芳烷氧基-羰基，5 元或 6 元杂环羰基该杂环羰基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基， C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子， C_{1-6} 烷基磺酰基， C_{6-14} 芳基磺酰基， C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基，(19)酰氨基，选自甲酰氨基， C_{1-6} 烷基-酰氨基， C_{6-14} 芳基羰基-氨基， C_{1-6} 烷氧基-酰氨基， C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基，(20)酰氧基，选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基， C_{6-14} 芳基-酰氧基， C_{1-6} 烷氧基-酰氧基，一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基，二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基， C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基，(21)5 至 7 元饱和环氨基，其可以具有 1 至 3 个取代基，该取代基选自 C_{1-6} 烷基， C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基，该芳香杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，(22)5 至 10 元芳香杂环基，其除碳原子之外，还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子，(23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基；

R^5 为(i)氢原子，(ii) C_{1-6} 烷基，或(iii)酰基，选自甲酰基，羧基，氨基甲酰基， C_{1-6} 烷基-羰基， C_{3-6} 环烷基-羰基， C_{1-6} 烷氧基-羰基， C_{6-14} 芳基-羰基， C_{7-16} 芳烷基-羰基， C_{6-14} 芳氧基-羰基， C_{7-16} 芳烷氧基-羰基，5 或 6 元杂环羰基

基,其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基,二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基,硫代氨基甲酰基,5元或6元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基;而环C为苯环,其除被 $-NR^4(R^5)$ 代表的基团取代外还可进一步被1至3个取代基取代,所述的取代基选自(1)卤素,(2) C_{1-3} 亚烷基二氧基,(3)硝基,(4)氰基,(5) C_{1-6} 可卤代的烷基,(6) C_{2-6} 可卤代的链烯基,(7) C_{2-6} 可卤代的炔基,(8) C_{3-6} 可卤代的环烷基,(9) C_{6-14} 芳基,(10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基,(11)羟基,(12)氨基,(13)一 C_{1-6} 烷基氨基,(14)一 C_{6-14} 芳基氨基,(15)二 C_{1-6} 烷基氨基,(16)二 C_{6-14} 芳基氨基,(17)酰基,选自甲酰基,羧基,氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基,5元或6元杂环羰基其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基,二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基,硫代氨基甲酰基,5元或6元杂环氨基甲酰基,其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基,(18)酰氨基,选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基,(19)5至7元饱和环氨基,其可以具有1至3个取代基,该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和5至10元芳香杂环基,其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,(20)5至10元芳香杂环基,其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子和(21)磺基。

5. 上项2的化合物,其中 R^1 和 R^2 相同或相异,且每个为氢原子或 C_{1-6} 可以具有取代基的烷基,或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成可取代的3至8元杂环。

6. 上项2的化合物,其中每个 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基。

7. 上项2的化合物,其中 R^{3a} 可取代的 C_{6-14} 芳基。

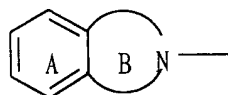
8. 上项2的化合物,其中 R^{3a} 为可以具有 C_{1-6} 烷基或卤素的苯基。

9. 上项2的化合物,其中环A是可以被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 亚烷基二氧基所取代的苯环。

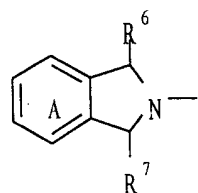
10. 上项 2 的化合物, 其中环 B 是可以被 C_{1-6} 烷基所取代的 5 至 7 元的含氮杂环。

11. 上项 2 的化合物, 其中环 C^1 为苯环, 该苯环可以进一步被 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

12. 上项 2 的化合物, 其中下式所代表的基团:

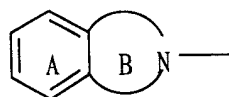


(其中每个符号的定义同条项 2) 为下式所代表的基团:

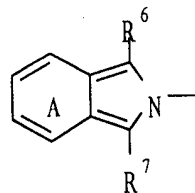


(其中 R^6 和 R^7 相同或相异, 且每个为氢原子、卤素或可取代的烃基, 环 A 的定义同上项 2)。

13. 上项 2 的化合物, 其中下式所代表的基团:



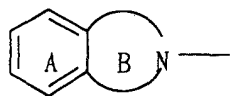
(其中每个符号的定义同上面的项 2) 为下式所代表的基团:



(其中 R^6 和 R^7 相同或相异, 且每个为氢原子、卤素或可取代的烃基, 环 A 的定义同上项 2)。

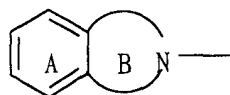
14. 上项 12 或 13 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 为氢原子且环 A 为苯环, 该苯环可以具有 1 个或 2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 亚烷基二氧基的取代基。

15. 上项 2 的化合物, 其中在环 C_1 上的下式所代表的基团

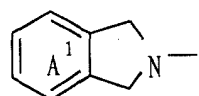


(其中每个符号的定义同上项 2) 的取代位置在苯并呋喃环或二氢苯并呋喃环的 5-位。

16. 上项 2 的化合物, 其中每个 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基, R^{3a} 为可以带有 C_{1-6} 烷基或卤素的苯基, 环 A 为可以被卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 亚烷基二氧基所取代的苯环, 环 B 为可以被 C_{1-6} 烷基所取代的 5 至 7 元含氮杂环, 环 C^1 为苯环, 该苯环可以被 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基进一步取代, 而下式所代表的基团:



(其中每个符号的定义同上项 2) 为下式所代表的基团:



(其中环 A^1 为苯环, 该苯环可以具有 1 个或 2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 亚烷基二氧基的取代基)。

17. [1] 2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异吲哚啉, [2] 5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异吲哚啉, [3] 5,6-二甲氧基-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异吲哚啉, [4] 6-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯 o[4,5-f]异吲哚, [5] 6-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯 o[4,5-f]异吲哚, [6] 6-[2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯 o[4,5-f]异吲哚, [7] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异吲哚啉, 或 [8] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-

二氢-1-苯并呋喃-5-基]异吲哚啉盐酸盐。

18. 上项 3 的化合物, 其中环 A 为苯环, 该苯环可以具有 1 至 3 个选自下列基团的取代基: 卤素, C_{1-3} 亚烷基二氧基, 硝基, 氰基, C_{1-6} 可卤代的烷基, C_{2-6} 可卤代的链烯基, C_{2-6} 可卤代的炔基, C_{3-6} 可卤代的环烷基, C_{6-14} 芳基, C_{1-6} 可卤代的烷氧基, 羟基, 氨基, 一 C_{1-6} 烷基氨基, 一 C_{6-14} 芳基氨基, 二 C_{1-6} 烷基氨基, 二 C_{6-14} 芳基氨基, 酰基, 酰氨基, 可取代的 5 至 7 元饱和环氨基, 5 至 10 元芳香杂环基和磺基。

19. 上项 3 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为 (i) 氢原子, (ii) C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基或 C_{6-14} 芳基, 其可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自 (1) 卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3) 硝基, (4) 氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12) 羟基, (13) 氨基, (14) 一 C_{1-6} 烷基氨基, (15) 一 C_{6-14} 芳基氨基, (16) 二 C_{1-6} 烷基氨基, (17) 二 C_{6-14} 芳基氨基, (18) 酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19) 酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20) 酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21) 5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22) 5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23) 磺基和 (24) C_{6-14} 芳氧基, 或

(iii) 5 至 14 元杂环基, 该杂环基除碳原子外还包含 1 至 4 个选自氮原子、

硫原子和氧原子的杂原子,其可以分别具有1至5个取代基,所述的取代基选自(1)卤素,(2) C_{1-3} 亚烷基二氧基,(3)硝基,(4)氰基,(5) C_{1-6} 可卤代的烷基,(6) C_{2-6} 可卤代的链烯基,(7) C_{2-6} 可卤代的炔基,(8) C_{3-6} 可卤代的环烷基,(9) C_{6-14} 芳基,(10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基,(11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基,(12)羟基,(13)氨基,(14)一 C_{1-6} 烷基氨基,(15)一 C_{6-14} 芳基氨基,(16)二 C_{1-6} 烷基氨基,(17)二 C_{6-14} 芳基氨基,(18)酰基,选自甲酰基,羧基,氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基,5元或6元杂环羰基,其除碳原子外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基,二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基,硫代氨基甲酰基,5元或6元的杂环氨基甲酰基,其除碳原子外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基,(19)酰氨基,选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基,(20)酰氧基,选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基,一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基,二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基,(21)5至7元饱和环氨基,其可以具有1至3个取代基,该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和5至10元芳香杂环基其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,(22)5至10元芳香杂环基,其除碳原子之外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,(23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基,或

(iv) R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷烃或3至8元杂环,该杂环除碳原子外还包含1至4个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,其可以分别具有1至5个取代基,所述的取代基选自(1)卤素,(2) C_{1-3} 亚烷基二氧基,(3)硝基,(4)氰基,(5) C_{1-6} 可卤代的烷基,(6) C_{2-6} 可卤代的链烯基,(7) C_{2-6} 可卤代的炔基,(8) C_{3-6} 可卤代的环烷基,(9) C_{6-14} 芳基,(10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基,(11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基,(12)羟基,(13)氨基,(14)一 C_{1-6} 烷基氨基,(15)一 C_{6-14} 芳基氨基,(16)二 C_{1-6} 烷基氨基,(17)二 C_{6-14} 芳基氨基,(18)酰基,选自甲酰基,羧基,氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基,5元或6元杂环羰基其除碳原子外还包含1至4个选自

氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基;

R^3 为 C_{6-14} 的芳基, 该芳基可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元的杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元

芳香杂环基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基;

R^4 为(i) C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基, 其具有 1 至 3 个 C_{6-14} 芳基和 5 至 14 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 它们可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚硫酰基和 C_{6-14} 芳基亚硫酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基, 并且还可以具有 1 至 5 个取代基, 该取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基

氨基, (18)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基-酰氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基, 或

(ii)酰基, 选自甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳基-氧基羰基, C_{7-16} 芳烷基-氧基羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基,

它们具有 1 至 3 个 C_{6-14} 芳基和 5 至 14 元芳香杂环基, 该杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 该芳香杂环基可以分别具有 1 至 5 个取代基, 所述的取代基选自(1)卤素, (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基, (3)硝基, (4)氰基, (5) C_{1-6} 可卤代的烷基, (6) C_{2-6} 可卤代的链烯基, (7) C_{2-6} 可卤代的炔基, (8) C_{3-6} 可卤代的环烷基, (9) C_{6-14} 芳基, (10) C_{1-6} 可卤代的烷氧基, (11) C_{1-6} 可卤代的烷硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基, (15)一 C_{6-14} 芳基氨基, (16)二 C_{1-6} 烷基氨基, (17)二 C_{6-14} 芳基氨基, (18)

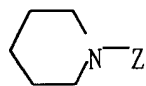
酰基,选自甲酰基,羧基,氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{3-6} 环烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳基-羰基, C_{7-16} 芳烷基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 5 元或 6 元杂环羰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基其除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{6-14} 芳基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基, (19)酰氨基, 选自甲酰氨基, C_{1-6} 烷基-酰氨基, C_{6-14} 芳基羰基-氨基, C_{1-6} 烷氧基-酰氨基, C_{1-6} 烷基磺酰氨基和 C_{6-14} 芳基磺酰氨基, (20)酰氧基, 选自 C_{1-6} 烷基-酰氧基, C_{6-14} 芳基-酰氧基, C_{1-6} 烷氧基-酰氧基, 一 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, 二 C_{1-6} 烷基-氨基甲酰氧基, C_{6-14} 芳基-氨基甲酰氧基和烟酰基氧基, (21)5 至 7 元饱和环氨基, 其可以具有 1 至 3 个取代基, 该取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基和 5 至 10 元芳香杂环基, 该芳香杂环基除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (22)5 至 10 元芳香杂环基, 其除碳原子之外, 还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基。

20. 上项 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子或可取代的 C_{1-6} 烷基, 或者 R^1 和 R^2 与相邻的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元杂环。

21. 上项 1 的化合物, 其中每个 R^1 和 R^2 为氢原子或 C_{1-6} 烷基。

22. 上项 1 的化合物, 其中每个 R^1 和 R^2 为氢原子或甲基。

23. 上项 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成下式所代表的环



(其中 Z 为氢原子或 C_{1-6} 烷基)。

24. 上项 1 的化合物, 其中 R^3 为苯基, 该苯基可以被卤素或 C_{1-6} 烷基所取代。

25. 上项 1 的化合物, 其中 R^3 为苯基, 该苯基可以被氟、甲基或异丙基所取代。

26. 上项 1 的化合物, 其中式 $-NR^4(R^5)$ 所代表的基团在环 C 上的取代

位置为苯并呋喃环或二氢苯并呋喃环的 5-位。

27. 上项 1 的化合物, 其中 R^4 为(1)可被芳基取代的 C_{1-6} 烷基, 所述的芳基可以被卤素所取代, C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基, 或者(2)酰基, 该酰基包含可以被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基取代的芳基。

28. 上项 1 的化合物, 其中 R^4 苯甲基或苯乙基, 所述的苯甲基或苯乙基可以被氟、甲氧基或亚甲二氧基所取代。

29. 上项 1 的化合物, 其中 R^5 氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基-羰基。

30. 上项 1 的化合物, 其中 R^5 氢原子或甲基。

31. 上项 1 的化合物, 其中环 C 为苯环, 该苯环可以进一步被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基所取代。

32. 上项 1 的化合物, 其中环 C 为苯环, 该苯环可以进一步被 1 至 3 个甲基所取代。

33. 上项 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子或 C_{1-6} 烷基, 或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成被 C_{1-6} 烷基取代的哌啶环;

R^3 为苯基, 该苯基可以被卤素或 C_{1-6} 烷基所取代;

R^4 为(1)被 C_{6-14} 芳基、噻吩基或吡啶基取代的 C_{1-6} 烷基, 所述的 C_{6-14} 芳基、噻吩基或吡啶基可以被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代, 或者(2) C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{7-16} 芳烷基-羰基、 C_{6-14} 芳基磺酰基、烟甲酰基或噻吩甲酰基, 其可以被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代;

R^5 为氢原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基; 和

环 C 为苯环, 该苯环可以进一步被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基所取代。

34. 上项 1 的化合物, 其中每个 R^1 和 R^2 为氢原子或 C_{1-3} 烷基;

R^3 为 C_{6-14} 芳基, 该芳基可以被卤原子或 C_{1-6} 烷基所取代;

R^4 为 C_{7-15} 芳烷基, 该芳烷基可以被卤原子、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代;

R^5 为氢原子或 C_{1-6} 烷基;

--- 为单键; 和

环 C 为苯环, 该苯环进一步被 3 个 C_{1-6} 烷基所取代。

35. 上项 1 的化合物, 其中每个 R^1 和 R^2 为甲基;

R^3 为可以被氟、甲基或异丙基所取代的苯基;

R^4 为可以被氟、甲基或异丙基所取代的苯甲基或苯乙基;

R^5 为氢原子或甲基;

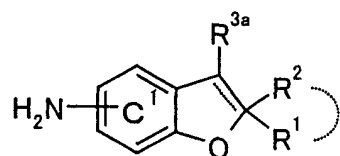
--- 为单键; 和

环 C 为苯环, 该苯环进一步被 3 个甲基所取代。

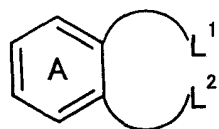
36. [1] N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [2] N-苯甲基-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [3] 3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-N,2,2,4,6,7-六甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [4] 3-(4-异丙基苯基)-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [5] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [6] N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [7] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [8] N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [9] N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, [10] 3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺, [11] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺, [12] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺, [13] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-哌啶]-5-胺, 或 [14] (+)-N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐。

37. 上项 1 的化合物的前药。

38. 制备上项 1 的化合物的方法, 包括使下式代表的化合物或其盐:

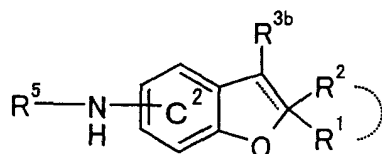


与下式所代表的化合物或其盐反应, 其中每个符号的定义同上项 2



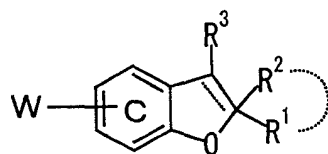
其中每个 L^1 和 L^2 为离去基团, 而环 A 的定义同上项 2, 或者使下式所

代表的化合物或其盐:



(其中每个符号的定义同上项3)与式: R^4-L (其中 L 为离去基团而 R^4 的定义同上项3)所代表的化合物反应。

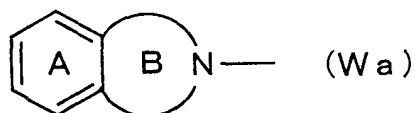
39. 包含下式所代表的化合物或其盐或其前药的药物组合物:



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环基, 或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成可取代的3至8元碳环或杂环, --- 为单键或双键,

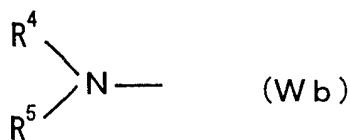
W 为

(i) 下式代表的基团:



其中环 A 为可取代的苯环, 环 B 为5至7元含氮杂环, 其可以被卤素或可取代的烃基所取代, 或者

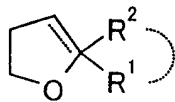
(ii) 下式所代表的基团:



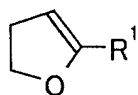
其中 R^4 为(1)可以被芳基取代脂族烃基, 所述的芳基可以被进一步取代, 或者(2)酰基, 该酰基包含可取代的芳基, R^5 为氢原子、 C_{1-6} 烷基或酰基,

当 W 为 W_a 时, R^3 为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环基, 而环 C 为苯环, 所述的苯环除了可被 W_a 所代表的基团取代外还可以被选自卤素、低级可卤代的烷基、低级可卤代的烷氧基和低级可卤代的烷硫基所取代,

当 W 为 Wb 时, R^3 为可取代的 C_{6-14} 芳基, 而环 C 为苯环, 所述的苯环除了可被 Wb 所代表的基团取代外还可以被进一步地取代; 条件是, 当 $---$ 是双键时, 以下这部分的结构:



是

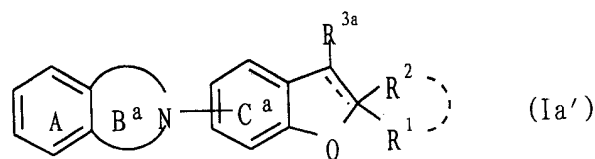


40. 上项 39 的组合物, 其为一种神经变性抑制剂。
41. 上项 39 的组合物, 其为一种 β -淀粉状蛋白的细胞毒性抑制剂。
42. 上项 39 的组合物, 其为一种抑制类似于神经营养因子活性的药物。
43. 上项 39 的组合物, 其为一种预防或治疗神经变性疾病的药物。
44. 上项 39 的组合物, 其为一种预防或治疗阿尔茨海默氏疾病或帕金森氏疾病的药物。

45. 治疗阿尔茨海默氏疾病或帕金森氏疾病的方法, 包括将有效量的条项 1 的化合物或其前药给药于哺乳动物。

46. 条项 1 的化合物或其前药在阿尔茨海默氏疾病或帕金森氏疾病治疗药物的制备中的用途。

47. 一种神经变性抑制剂, 包含下式所代表的化合物或其盐或其前药:



其中 R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环基, 或者 R^1 和 R^2 可以与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元碳环或杂环,

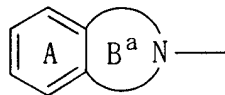
R^{3a} 为氢原子、可取代的烃基或可取代的杂环基,

$---$ 表示单键或双键,

环 A 为可取代的苯环,

环 B^a 为可取代的 5 至 7 元杂环,

环 C^a 是苯环,该苯环除了可以被下式代表的基团取代外还可进一步被取代,



其中每个符号的定义同上。

48. 上项 47 的抑制剂, 其为一种抑制β-淀粉状蛋白的细胞毒性的药物。

49. 上项 47 的抑制剂, 其为一种抑制类似于神经营养因子活性的药物。

50. 上项 47 的抑制剂, 其为一种预防或治疗神经变性疾病的药物。

51. 上项 47 的抑制剂, 其为一种预防或治疗阿尔茨海默氏疾病或帕金森氏疾病的药物。

52. 治疗阿尔茨海默氏疾病或帕金森氏疾病的方法, 包括将有效量的条项 47 的化合物或其前药给药于哺乳动物。

53. 上项 47 的化合物或其前药在阿尔茨海默氏疾病或帕金森氏疾病治疗药物的制备中的用途。

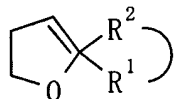
具体实施方式

在上面提到的式子中, --- 表示单键或双键。

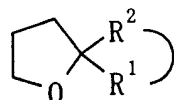
在上面提到的式子中, R¹ 和 R² 相同或相异, 且每个位氢原子, 可取代的烃基或可取代的杂环基, 或者 R¹ 和 R² 与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元碳环或杂环。

当 --- 在上述式子中表示双键时, R² 不存在。换句话说, 在上述的式子中,

(i) 当 --- 表示单键时, 该部分结构:



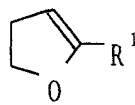
为



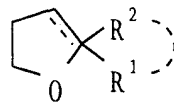
(ii) 当 --- 表示双键时, 该部分结构:



为



为了方便, 在本发明的说明书中有时用下式一起表示上面的(i)和(ii):



R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”的“烃基”实例包括链烃基或环烃基(例如烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 芳基等)等。在这些烃基中, 优选具有 1-16 个碳原子的链烃基或环烃基。

“烷基”的实例优选包括 C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等), 等等。

“链烯基”的实例优选包括 C_{2-6} 链烯基(如乙烯基, 烯丙基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 仲丁烯基等), 等等。

“炔基”的实例优选包括 C_{2-6} 炔基(如乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 1-己炔基等), 等等。

“环烷基”的实例优选包括 C_{3-6} 环烷基(如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基等), 等等。

“芳基”的实例优选包括 C_{6-14} 芳基(如苯基, 1-萘基, 2-萘基, 联苯基, 2-蒎基等), 等等。

R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”的“取代基”实例包括(1)卤原子(如氟、氯、溴、碘等), (2) C_{1-3} 亚烷基二氧基(如亚甲基二氧基, 亚乙基二氧基等), (3)硝基, (4)氰基, (5)可卤代的 C_{1-6} 烷基, (6)可卤代的 C_{2-6} 链烯基, (7)可卤代的 C_{2-6} 炔基, (8)可卤代的 C_{3-6} 环烷基, (9) C_{6-14} 芳基(如苯基, 例如苯基, 1-萘基, 2-萘基, 联苯基, 2-蒎基等), (10)可卤代的 C_{1-6} 烷氧基, (11)可卤代的 C_{1-6} 烷基硫基或巯基, (12)羟基, (13)氨基, (14)一 C_{1-6} 烷基氨基(例如甲基氨基, 乙基氨基等), (15)一 C_{6-14} 芳基氨基(例如苯基氨基, 1-萘基氨基, 2-萘基氨基等), (16)二 C_{1-6} 烷基氨基(例如二甲基氨基, 二乙基氨基等), (17)二 C_{6-14} 芳基氨基(例如二苯基氨基等), (18)酰基, (19)酰氨基, (20)酰氧基, (21)可取代的 5 至 7 元饱和环氨基, (22) 5 至 10 元芳香杂环基(例如 2-

或 3-噻吩基, 2-, 3-, 或 4-吡啶基, 2-, 3-, 4-, 5-, 或 8-喹啉基, 1-, 3-, 4-, 或 5-异喹啉基, 1-, 2-, 或 3-吲哚基, 2-苯并噻唑基, 2-苯并[b]噻吩基, 苯并[b]呋喃基等), (23)磺基和(24) C_{6-14} 芳氧基(例如苯氧基, 1-萘氧基等), 等等。

所述的“烃基”可以具有 1-5 个, 优选 1-3 个位于任何可取代位置上的取代基, 如上面提到的那些取代基。当存在 2 或多个取代基时, 它们的每一个可以相同或相异。

上述“可卤代的 C_{1-6} 烷基”的实例包括可以具有 1-5 个、优选 1-3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等)的 C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等)。其特例包括甲基, 氯甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 三氟甲基, 乙基, 2-溴乙基, 2,2,2-三氟乙基, 五氟乙基, 丙基, 3,3,3-三氟丙基, 异丙基, 丁基, 4,4,4-三氟丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 5,5,5-三氟戊基, 己基, 6,6,6-三氟己基等。

上述“可卤代的 C_{2-6} 链烯基”的实例包括可以具有 1-5 个、优选 1-3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等)的 C_{2-6} 链烯基(例如乙烯基, 烯丙基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 仲丁烯基等), 等等。其特例包括乙烯基, 烯丙基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 仲丁烯基, 3,3,3-三氟丙烯基, 4,4,4-三氟丁烯基等。

上述“可卤代的 C_{2-6} 炔基”的实例包括可以具有 1-5 个、优选 1-3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等)的 C_{2-6} 炔基(例如乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 1-己炔基等), 等等。其特例包括乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 1-己炔基, 3,3,3-三氟-1-丙炔基, 4,4,4-三氟-1-丁炔基等。

上述“可卤代的 C_{3-6} 环烷基”的实例包括可以具有 1-5 个、优选 1-3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等)的 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基等), 等等。其特例包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 4,4-二氯环己基, 2,2,3,3-四氟环戊基, 4-氯环己基等。

上述“可卤代的 C_{1-6} 烷氧基”的实例包括可以具有 1-5 个、优选 1-3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等)的 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, 仲丁氧基, 戊氧基, 己氧基等), 等等。其特例包括甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 乙氧基, 2,2,2-三氟乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 4,4,4-三氟丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 戊

氧基, 己氧基等。

上述“可卤代的 C_{1-6} 烷基硫基”的实例包括可以具有 1-5 个、优选 1-3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等)的 C_{1-6} 烷基硫基(例如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 仲丁硫基, 叔丁硫基等), 等等。其特例包括甲硫基, 二氟甲硫基, 三氟甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 4,4,4-三氟丁硫基, 戊硫基, 己硫基等。

上述“酰基”的实例包括甲酰基, 羧基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基(例如乙酰基, 丙酰基等), C_{3-6} 环烷基羰基(例如环丙基羰基, 环戊基羰基, 环己基羰基等), C_{1-6} 烷氧基羰基(例如甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 丙氧基羰基, 叔丁氧基羰基等), C_{6-14} 芳基羰基(例如苯甲酰基, 1-萘甲酰基, 2-萘甲酰基等), C_{7-16} 芳烷基羰基(例如苯基乙酰基, 苯基丙酰基等), C_{6-14} 芳氧基羰基(例如苯氧基羰基等), C_{7-16} 芳烷氧基羰基(例如苯甲氧基羰基, 苯乙氧基羰基等), 5 元或 6 元杂环羰基(例如烟酰基, 异烟酰基, 2-噻吩甲酰基, 3-噻吩甲酰基, 2-呋喃甲酰基, 3-呋喃甲酰基, 吗啉代羰基, 硫代吗啉代羰基, 哌啶子基羰基, 1-吡咯烷基羰基等), 一 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基(例如甲基氨基甲酰基, 乙基氨基甲酰基等), 二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰基(例如二甲基氨基甲酰基, 二乙基氨基甲酰基, 乙基甲基氨基甲酰基等), C_{6-14} 芳基氨基甲酰基(例如苯基氨基甲酰基, 1-萘基氨基甲酰基, 2-萘基氨基甲酰基等), 硫代氨基甲酰基, 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基(例如 2-吡啶基氨基甲酰基, 3-吡啶基氨基甲酰基, 4-吡啶基氨基甲酰基, 2-噻吩基氨基甲酰基, 3-噻吩基氨基甲酰基等), C_{1-6} 烷基磺酰基(例如甲基磺酰基, 乙基磺酰基等), C_{6-14} 芳基磺酰基(例如苯基磺酰基, 1-萘基磺酰基, 2-萘基磺酰基等), C_{1-6} 烷基亚磺酰基(例如甲基亚磺酰基, 乙基亚磺酰基等), 和 C_{6-14} 芳基亚磺酰基(例如苯基亚磺酰基, 1-萘基亚磺酰基, 2-萘基亚磺酰基等), 等等。

上述“酰氨基”的实例包括甲酰氨基, C_{1-6} 烷基酰氨基(例如乙酰氨基等), C_{6-14} 芳基酰氨基(例如苯基酰氨基, 萘基酰氨基等), C_{1-6} 烷氧基酰氨基(例如甲氧基酰氨基, 乙氧基酰氨基, 丙氧基酰氨基, 丁氧基酰氨基等), C_{1-6} 烷基磺酰氨基(例如甲基磺酰氨基, 乙基磺酰氨基等), 以及 C_{6-14} 芳基磺酰氨基(例如苯基磺酰氨基, 2-萘基磺酰氨基, 1-萘基磺酰氨基等), 等等。

上述“酰氧基”的实例包括 C_{1-6} 烷基酰氧基(例如乙酰氧基, 丙酰氧基等), C_{6-14} 芳基酰氧基(例如苯甲酰氧基, 萘甲酰氧基等), C_{1-6} 烷氧基酰氧基(例

如甲氧基酰氧基, 乙氧基酰氧基, 丙氧基酰氧基, 丁氧基酰氧基等), 一 C_{1-6} 烷基氨基甲酰氧基(例如甲基氨基甲酰氧基, 乙基氨基甲酰氧基等), 二 C_{1-6} 烷基氨基甲酰氧基(例如二甲基氨基甲酰氧基, 二乙基氨基甲酰氧基等), C_{6-14} 芳基氨基甲酰氧基(例如苯基氨基甲酰氧基, 萘基氨基甲酰氧基等), 烟甲酰基氧基等。

上述“可取代的 5 至 7 元饱和环氨基”的“5 至 7 元饱和环氨基”的实例包括吗啉代, 硫代吗啉代, 哌嗪-1-基, 哌啶子基, 吡咯烷-1-基等。所述的“可取代的 5 至 7 元饱和环氨基”的取代基的实例包括 1 至 3 个选自下列的基团: C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等), C_{6-14} 芳基(例如苯基, 1-萘基, 2-萘基, 联苯基, 2-蒎基等), 5 至 10 元的芳香杂环基(例如 2-或 3-噻吩基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、3-、4-、5-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-或 5-异喹啉基, 1-、2-或 3-吡啶基, 2-苯并噻唑基, 2-苯并[b]噻吩基, 苯并[b]呋喃基等), 等等。

R^1 或 R^2 所表示的“可取代的杂环基”的“杂环基”的实例包括 5 至 14 元的杂环基, 该杂环基除碳原子之外, 还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子等的杂原子(芳香杂环基或者饱和或未饱和的非芳香杂环基)。

所述的“芳香杂环基”的实例包括 5 至 14 元、优选 5 至 10 元的芳香杂环基, 该芳香杂环基除碳原子之外还包含一个或多个(如 1 至 4 个)选自氮原子、硫原子和氧原子等的杂原子。其特例包括从下列的芳香杂环上去除一个任选的卤原子所形成的一价基团: 噻吩, 苯并噻吩, 苯并呋喃, 苯并咪唑, 苯并恶唑, 苯并噻唑, 苯并异噻唑, 萘并[2,3-b]噻吩, 呋喃, 异中氮茚, 黄烯(xantholene), phenoxatine, 吡咯, 咪唑, 吡唑, 吡啶, 吡嗪, 嘧啶, 哒嗪, 吡啶, 异吡啶, 1H-吡啶, 嘌呤, 4H-quinolidine, 异喹啉, 喹啉, 2,3-二氮杂萘, 1,5-二氮杂萘, 喹屋啉, 喹唑啉, 曾啉, 卞啉, β -卞啉, 菲啶, γ 啶, 吩嗪, 噻唑, 异噻唑, 吩噻嗪, 恶唑, 异恶唑, furazane, 吩恶嗪等; 或者上面的环(优选一元环)与一个至多个(优选 1 或 2 个)芳香环(如苯环等)稠合所形成的环, 等等。

“芳香杂环基”的实例优选包括 5 至 10 元可以与苯环稠合的芳香杂环基。其特例包括 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、3-、4-、5-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-或 5-异喹啉基, 1-、2-或 3-吡啶基, 2-苯并噻唑基, 2-苯并[b]噻吩基, 苯并[b]呋喃基, 2-或 3-噻吩基等。更优选的实例包括 2-或 3-噻吩基, 2-、3-或 4-

吡啶基, 2-或 3-喹啉基, 1-异喹啉基, 1-或 2-吲哚基, 2-苯并噻唑基等。

“非芳香杂环基”的实例包括 3 至 8 元(优选 5 元或 6 元)饱和或未饱和(优选饱和)的非芳香性杂环基(脂族杂环基), 如环氧乙烷基, 氮杂环丁烷基, 氧杂环丁烷基(thietanyl), 吡咯烷基, 四氢呋喃基, thiolanyl, 哌啶基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基等。

作为 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的杂环基”的“取代基”, 可以使用的数目和“取代基”与 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”相同。

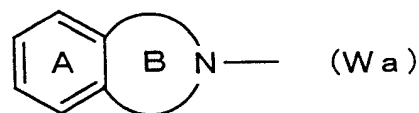
由 R^1 和 R^2 形成的“可取代的 3 至 8 元碳环”的“3 至 8 元碳环”的实例包括 C_{3-6} 环烷烃, 如环丙烷, 环丁烷, 环戊烷, 环己烷等。

由 R^1 和 R^2 形成的“可取代的 3 至 8 元杂环”的“3 至 8 元杂环”的实例包括 3 至 8 元的杂环, 如氮丙啶, 氮杂环丁烷, 吗啉, 硫代吗啉, 哌嗪, 哌啶, 吡咯烷, 六亚甲基亚胺, 七亚甲基亚胺, 六氢嘧啶等, 该杂环除碳原子之外还包含 1 至 4 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子。

作为 R^1 或 R^2 所表示的“3 至 8 元的碳环或杂环”的“取代基”, 可以使用数目和“取代基”与 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”相同。

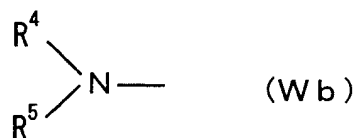
在上述的式子中, W 表示

(i)下式所代表的基团:



其中环 A 为可取代的苯环而环 B 为 5 至 7 元含氮杂环, 它们可以被卤素或可取代的烃基所取代, 或者

(ii)下式所代表的基团:



其中 R^4 为(1)可被可取代的芳基取代的脂烃基, 并还可以被进一步地取代, 或者(2)含可取代芳基的酰基, R^5 氢原子, C_{1-6} 烷基或酰基。

当 W 为 Wa 时, 上述式子中 R^3 为氢原子, 可取代的烃基或可取代的杂环基(下文中有时称作 R^{3a})。

作为 R^{3a} 所表示的“可取代的烃基”和“可取代的杂环基”，可以使用与 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”和“可取代的杂环基”相同的基团。

在上式中，环 A 表示可取代的苯环。

环 A 所表示的“可取代的苯环”的取代基，于可取代的位置上可以具有 1 至 4 个(优选 1 或 2 个)基团，这些基团与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”的“取代基”相同。当取代基的数目为 2 或更大时，所述的取代基可以相同或相异。

在上式中，环 B 表示 5 至 7 元的含氮杂环，该含氮杂环可以被卤素或可取代的烃基所取代。

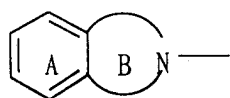
环 B 所表示的“5 至 7 元含氮杂环”的实例包括 5 至 7 元的含氮杂环等，如吡咯(例如 1H-吡咯等)，二氢吡咯(例如 2,5-二氢-1H-吡咯等)，二氢吡啶(例如 1,2-二氢吡啶等)，四氢吡啶(例如 1,2,3,4-四氢吡啶等)，氮杂(例如 1H-氮杂等)，二氢氮杂(例如 2,3-二氢-1H-氮杂，2,5-二氢-1H-氮杂，2,7-二氢-1H-氮杂等)，四氢氮杂(如 2,3,6,7-四氢-1H-氮杂，2,3,4,7-四氢-1H-氮杂等)，等等。

环 B 可具有的卤素作为“取代基”的例子为氟，氯，溴，碘等。

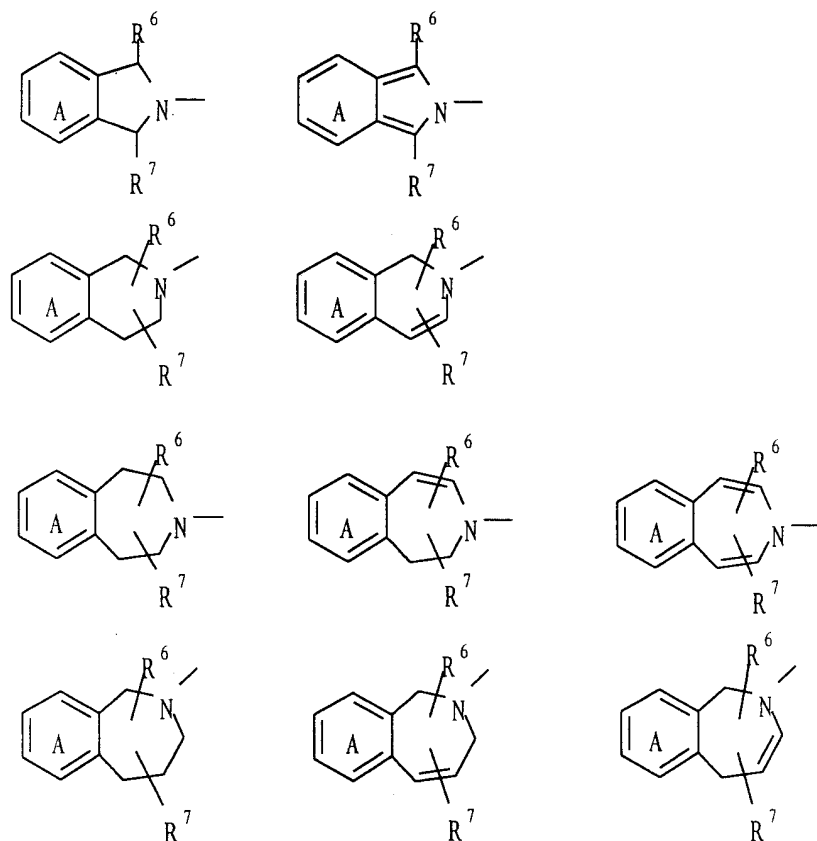
作为环 B 可具有的“可取代的烃基”，可以使用与上面提到的 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”相同的基团。

如上所示，环 B 在可取代的位置上可以具有 1 至 3 个取代基。当取代基的数目为 2 或更大时，所述的取代基可以相同或相异。

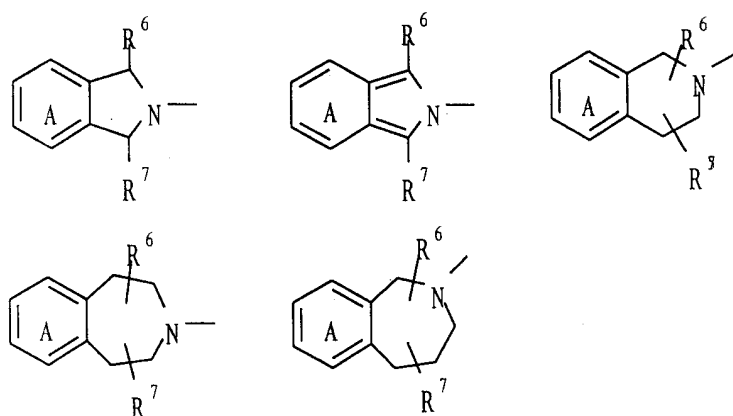
下式所代表的基团的特例



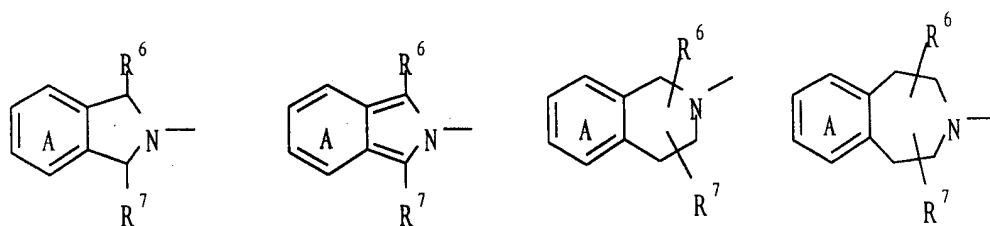
其中每个符号的定义同上，包括下式所代表的基团



其中 R^6 和 R^7 相同或相异，且每个为氢原子、卤素或可取代的烃基等，而环 A 的定义同上。优选的是下式所代表的基团等



其中每个符号的定义同上，更优选的是下式所代表的基团等



其中每个符号的定义同上, 在这些基团当中, 特别优选下式所代表的基团等



其中每个符号的定义同上。

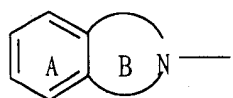
作为 R^6 和 R^7 所表示的“卤素”或“可取代的烃基”, 可以使用与上述环 B 的“取代基”相同的“卤素”或“可取代的烃基”。

在上面的式子中, 环 B^a 表示可取代的 5 至 7 元含氮杂环。

作为环 B^a 所表示的“5 至 7 元含氮杂环”, 可以使用与上述环 B 中所指出的“5 至 7 元含氮杂环”相同的环。

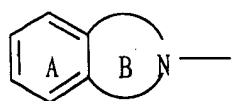
作为环 B^a 所表示的“可取代的 5 至 7 元含氮杂环”的“取代基”, 除了环 B 可能具有的“卤素”和“可取代烃基”之外, 还可以使用与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代烃基”相同的数目和“取代基”。同时, 氧基等也用作环 B^a 的取代基。

当 W 为 Wa 时, 上式中环 C 为苯环, 所述的苯环除可以被下式的基团所取代之外, 还可以进一步被取代:



其中每个符号的定义同上, 所述的取代基选自卤素, 可卤代的低级烷基, 可卤代的低级烷氧基, 以及可卤代的低级烷硫基(下文中有时称作环 C^1)。

环 C^1 于可取代的位置可以具有 1 至 3 个(优选 1 个)如下式所示的取代基

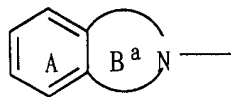


当取代基的数目为 2 或更大时, 所述的取代基可以相同或相异。

环 C¹ 可进一步具有的卤素作为“取代基”的例子是氟, 氯, 溴, 碘等。“可卤代的低级烷基”的例子有 C₁₋₆ 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丙基, 异丙基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等), 该烷基可以具有 1 至 5、优选 1 至 3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等), 等等。其特例包括甲基, 氯甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 三氟甲基, 乙基, 2-溴乙基, 2,2,2-三氟乙基, 五氟乙基, 丙基, 3,3,3-三氟丙基, 异丙基, 丁基, 4,4,4-三氟丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 5,5,5-三氟戊基, 己基, 6,6,6-三氟己基等。“可卤代的低级烷氧基”的例子有 C₁₋₆ 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, 仲丁氧基, 戊氧基, 己氧基等), 该烷氧基可以具有 1 至 5、优选 1 至 3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等), 等等。其特例包括甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 乙氧基, 2,2,2-三氟乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 4,4,4-三氟丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 戊氧基, 己氧基等。“可卤代的低级烷硫基”的例子有 C₁₋₆ 烷硫基(例如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 仲丁硫基, 叔丁硫基等), 该烷硫基可以具有 1 至 5、优选 1 至 3 个卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等), 等等。其特例包括甲硫基, 二氟甲硫基, 三氟甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基, 4,4,4-三氟丁硫基, 戊硫基, 己硫基等。

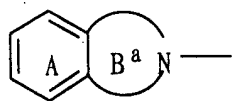
环 C¹ 在可取代的位置上可以具有 1 至 3 个(优选 3 个)如上所示的取代基。当取代基的数目为 2 或更大时, 所述的取代基可以相同或相异。

在上式中, 环 C^a 可以进一步取代的苯环, 此外还可以被下式所代表的基团取代:



其中每个符号的定义同上。

环 C^a 在可取代的位置上可以具有 1 至 3 个(优选 1 个)如下式所示的基团:



当取代基的数目为 2 或更大时, 所述的取代基可以相同或相异。

作为环 C^a 可以进一步具有的“取代基”, 可以使用与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”的取代基相同的“取代基”。同时, 环 C^a 的取代基“ C_{1-6} 烷基”可以被“可以被羟基等所取代的 4 至 8 元内酯(例如 3-羟基- δ -戊内酯等)”所取代。环 C^a 在可取代的位置上可以具有 1 至 3 个(优选 3 个)上述取代基。当取代基的数目为 2 或更大时, 所述的取代基可以相同或相异。

当 W 表示 W^b 时, 在上述式子中, R^3 表示可取代的 C_{6-14} 芳基(下文中有时称作 R^{3b})。

R^{3b} 所表示的“可取代的 C_{6-14} 芳基”的“ C_{6-14} 芳基”的例子有 C_{6-14} 芳基, 如苯基, 1-萘基, 2-萘基, 联苯基, 蒽基等。

作为所述的“可取代的 C_{6-14} 芳基”的“取代基”, 可以使用与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”相同的数目和相同的“取代基”。

在上面提到的式子中, R^4 表示(1)可被可取代的芳基取代的脂烃基, 并且可以被进一步取代, 或者(2)含可取代芳基的酰基。

由 R^4 所表示的“可被可取代的芳基取代的脂烃基, 并且可以被进一步取代”中的“可取代的芳基”的实例包括芳烃基, 芳杂环基等。

如上所定义的“芳烃基”的例子有一元环或稠合的多元环(二元环或三元环)的芳烃基, 该芳烃基具有 6 至 14 个碳原子。其特例包括 C_{6-14} 芳基, 如苯基, 1-萘基, 2-萘基, 联苯基, 蒽基等, 优选 C_{6-10} 的芳基, 如苯基, 1-萘基, 2-萘基等。

所述的“芳杂环基”的例子有 5 至 14、优选 5 至 10 元的芳杂环基, 该芳杂环基除碳原子之外还包含 1 个或多个选自氮原子、硫原子和氧原子等的杂原子。其特例包括从下列芳香杂环上除去一任选的卤原子所形成的一价基团: 噻吩, 苯并噻吩, 苯并呋喃, 苯并咪唑, 苯并恶唑, 苯并噻唑, 苯并异噻唑, 萘并[2,3-b]噻吩, 呋喃, 异中氮茚, 黄烯(xantholene), phenoxatine, 吡咯, 咪唑, 吡唑, 吡啶, 吡嗪, 嘧啶, 哒嗪, 吡啶, 异吡啶, 1H-吡啶, 嘌呤, 4H-quinolidine, 异喹啉, 喹啉, 2,3-二氮杂萘, 1,5-二氮杂萘, 喹屋啉, 喹唑啉, 曾啉, 卞唑, β -卞啉, 菲啶, γ 啶, 吩嗪, 噻唑, 异噻唑, 吩噻嗪, 恶唑, 异恶唑, furazane, 吩恶嗪等; 或者上面的环(优选一元环)与 1 至多个(优选 1 或 2 个)芳香环(如苯环等)稠合所形成的环, 等等。

“芳杂环基”的实例优选的有可以与苯环稠合的 5 至 10 元芳杂环基。其

特例包括 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、3-、4-、5-或 8-喹啉基, 1-、3-、4-或 5-异喹啉基, 1-、2-或 3-吲哚基, 2-苯并噻唑基, 2-苯并[b]噻吩基, 苯并[b]呋喃基, 2-或 3-噻吩基等。更优选的实例包括 2-或 3-噻吩基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-或 3-喹啉基, 1-异喹啉基, 1-或 2-吲哚基, 2-苯并噻唑基等。

作为所述“可取代的芳基”的“取代基”, 可以使用与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代烃基”相同的数目和相同的取代基。

由 R^4 所表示的“可被芳基取代的脂烃基, 所述的芳基可以是取代的, 而且可以进一步地被取代”中的“脂烃基”的实例有烷基、链烯基、炔基、环烷基等。其中, 优选 C_{1-6} 烷基, C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 炔基, C_{3-10} 环烷基等。

优选的“烷基”实例包括 C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等)等。

优选的“链烯基”实例包括 C_{2-6} 链烯基(例如乙烯基, 烯丙基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 仲丁烯基等)等。

优选的“炔基”实例包括 C_{2-6} 炔基(如乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 1-己炔基等)等。

优选的“环烷基”实例包括 C_{3-6} 环烷基(例如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基等)等。

在它们之中, 优选 C_{1-6} 烷基。

所述的“脂烃基”在可取代的位置可以具有 1 至 3 个“可取代的芳基”。当取代基的数目为 2 或更大时, 所述的取代基可以相同或相异。

作为所述的“脂烃基”可以进一步具有的“取代基”, 可以使用与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代烃基”的取代基相同的“取代基”。

作为 R^4 所表示的“含可取代芳基的酰基”的“酰基”, 可以使用与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代的烃基”中作为“取代基”的“酰基”相同的基团。

作为 R^4 所表示的“含可取代芳基的酰基”中的“可取代芳基”, 可以使用与上述 R^4 所表示的“可被可取代的芳基取代的酰基, 并且可以进一步地被取代”中的“可取代的芳基”相同的基团。

优选的由 R^4 所表示的“含可取代芳基的酰基”的特例包括 C_{6-14} 芳基羰基(例如苯甲酰基, 1-萘甲酰基, 2-萘甲酰基等), C_{7-16} 芳烷基羰基(例如苯乙酰基, 苯丙酰基等), C_{6-14} 芳氧基羰基(例如苯氧基羰基等), C_{7-16} 芳烷氧基羰基(例

如苯甲氧基羰基, 苯乙氧基羰基等), 5 元或 6 元杂环羰基(例如烟甲酰基, 异烟甲酰基, 2-噻吩甲酰基, 3-噻吩甲酰基, 2-呋喃甲酰基, 3-呋喃甲酰基, 吗啉代羰基, 硫代吗啉代羰基, 哌啶子基羰基, 1-吡咯烷基羰基等), C_{6-14} 芳基氨基甲酰基(例如苯基氨基甲酰基, 1-萘基氨基甲酰基, 2-萘基氨基甲酰基等), 5 元或 6 元杂环氨基甲酰基(例如 2-吡啶基氨基甲酰基, 3-吡啶基氨基甲酰基, 4-吡啶基氨基甲酰基, 2-噻吩基氨基甲酰基, 3-噻吩基氨基甲酰基等), C_{6-14} 芳基磺酰基(例如苯基磺酰基, 1-萘基磺酰基, 2-萘基磺酰基等), C_{6-14} 芳基亚磺酰基(例如苯基亚磺酰基, 1-萘基亚磺酰基, 2-萘基亚磺酰基等), 等等。

在上面提到的式子中, R^5 为氢原子, C_{1-6} 烷基或酰基。

R^5 所表示的“ C_{1-6} 烷基”的实例包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等。

作为 R^5 所表示的“酰基”, 可以使用与上述 R^1 或 R^2 所表示的“可取代烃基”的“酰基”作为“取代基”相同的基团。

当 W 为 Wb 时, 在上面提到的式子中, 环 C 是苯环其除了可以被式- $NR^4(R^5)$ (下文中有时称作环 C^2) 所代表的基团取代外还可进一步被取代。

环 C^2 在可取代的位置上可以具有 1 至 3 个式- $NR^4(R^5)$ 所代表的基团。当取代基的数目为 2 或更大时, 所述的取代基可以相同或相异。

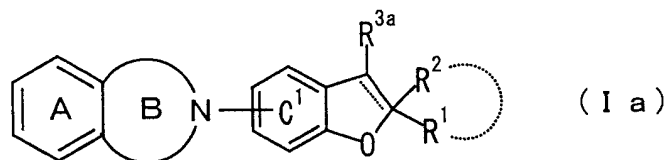
除了式- $NR^4(R^5)$ 所代表的基团之外, 环 C^2 可进一步具有的“取代基”的实例包括卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等), C_{1-3} 亚烷基二氧基(例如亚甲基二氧基, 亚乙基二氧基等), 硝基, 氰基, C_{1-6} 可卤代的烷基, C_{2-6} 可卤代的链烯基, C_{2-6} 可卤代的炔基, C_{3-6} 可卤代的环烷基, C_{6-14} 芳基(例如苯基, 1-萘基, 2-萘基, 联苯基, 2-蒎基等), C_{1-6} 可卤代的烷氧基, 羧基, 氨基, 一 C_{1-6} 烷基氨基(例如甲基氨基, 乙基氨基等), 一 C_{6-14} 芳基氨基(例如苯基氨基, 1-萘基氨基, 2-萘基氨基等), 二 C_{1-6} 烷基氨基(例如二甲基氨基, 二乙基氨基等), 二 C_{6-14} 芳基氨基(例如二苯基氨基等), 酰基, 酰氨基, 可取代的 5 至 7 元饱和环氨基, 5 至 10 元芳杂环基(例如 2-或 3-噻吩基, 2-、3-或 4-吡啶基, 2-、3-、4-、5-或 8 喹啉基, 1-、3-、4-或 5-异喹啉基, 1-、2-或 3-吲哚基, 2-苯并噻唑基, 2-苯并[b]噻吩基, 苯并[b]呋喃基等), 磺基等。

所述的“可卤代的 C_{1-6} 烷基”, “可卤代的 C_{2-6} 链烯基”, “可卤代的 C_{2-6} 炔基”, “可卤代的 C_{3-6} 环烷基”, “可卤代的 C_{1-6} 烷氧基”, “酰基”, “酰氨基”, 以及“可取代的 5 至 7 元饱和环氨基”的实例包括与上面详述 R^1 或 R^2 所表示的“可

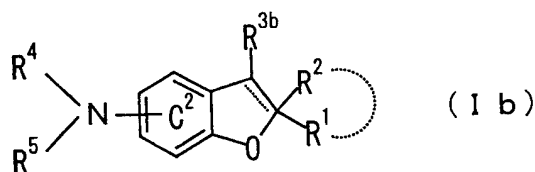
取代烃基”的“取代基”相同的基团。

环 C² 可以具有 1 至 3 个所述的基团于可取代的位置。当取代基的数目为 2 或更大时, 所述的取代基可以相同或相异。

这样, 本发明的化合物(I)包含于下式所代表的化合物(Ia):



其中每个符号的定义同上, 和下式所代表的化合物(Ib)中:



其中每个符号的定义同上。

在上述化合物(Ia)中, R¹ 和 R² 相同或相异, 且每个优选为氢原子或可取代的 C₁₋₆ 烷基(特别是 C₁₋₃ 烷基如甲基等), 或者 R¹ 和 R² 与邻近的碳原子一起形成 3 至 8 元可取代的杂环, 等等, 其中每个 R¹ 和 R² 更优选为 C₁₋₆ 烷基等。同时, 当 --- 表示双键时, R² 不存在, 对于 R¹, 优选可取代的 C₁₋₆ 烷基, 特别优选 C₁₋₃ 烷基如甲基等。

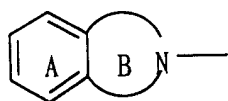
对于 R^{3a}, 优选其为可取代的 C₆₋₁₄ 芳基等。

对于环 A, 优选其为苯环, 该苯环可以被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 亚烷基二氧基等取代基取代。

对于环 B, 优选其为 5 至 7 元含氮杂环, 该含氮杂环可以被 C₁₋₆ 烷基等所取代。

对于环 C¹, 优选其为苯环, 该苯环可进一步被 1 至 3 个的 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基等所取代。

对于下式所代表的基团:

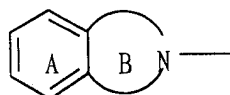


其中每个符号的定义同上, 优选其为下式所代表的基团等:



其中每个符号的定义同上。特别是 R^6 和 R^7 , 优选其为氢原子; 对于环 A, 优选其为苯环, 所述的苯环可以进一步被 1 至 2 个选自卤素、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 亚烷基二氧基的取代基所取代。

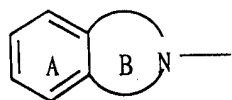
下式所代表的基团:



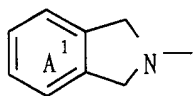
(其中每个符号的定义同权利要求 1) 在环 C^1 上的取代位置优选为苯并咪唑环或二氢苯并咪唑环等的 5-位。

同时, 对于化合物(Ia'), 优选其为化合物(Ia)等。对于环 B^a , 优选其为 5 至 7 元含氮杂环, 该含氮杂环可以被 C_{1-6} 烷基等所取代, 而对于环 C^a , 优选其为苯环, 该苯环可进一步被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基所取代。

尤其是对于化合物(Ia), 优选其中每个 R^1 和 R^2 为 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基如甲基等), R^{3a} 为可具有 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基如甲基、乙基、丙基等)或卤原子(特别是氟)的苯基, 环 A 为可被选自卤素、 C_{1-6} 烷基特别是 C_{1-3} 烷基如甲基等)、 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基如甲氧基等)和 C_{1-6} 亚烷基二氧基(特别是 C_{1-3} 亚烷基二氧基如亚甲基二氧基等)所取代的苯环, 环 B 为可被 C_{1-6} 烷基所取代的 5 至 7 元含氮杂环, 而环 C^1 为可被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基如甲基等)或 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基如甲氧基等)所取代的苯环, 特别优选其中下式所代表的基团:

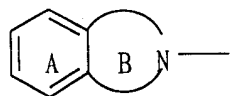


其中每个符号的定义同上，为下式所代表的基团：

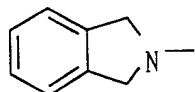


其中环 A¹ 为可被 1 至 2 个选自卤素、C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 亚烷基二氧基取代基所取代的苯环。

同时，当 --- 表示双键时，R² 不存在，而对于 R¹，优选其为可取代的 C₁₋₆ 烷基等，并特别优选 C₁₋₃ 烷基如甲基等。对于其它的符号，优选与上述符号相同的符号，特别优选这样的化合物，该化合物中的 R^{3a} 为具有 C₁₋₆ 烷基(特别是 C₁₋₃ 烷基如甲基、乙基、丙基等)的苯基，环 A 为苯环，环 B 为 5 至 7 元含氮杂环，且环 C¹ 为可进一步被 1 至 3 个 C₁₋₆ 烷基(特别是 C₁₋₃ 烷基如甲基等)所取代的苯环，特别优选这样的化合物，该化合物中的下式所代表的基团：



其中每个符号的定义同上，为下式所代表的基团：



作为化合物(Ia)的特例，优选下文的实施例 1a 至实施例 22a 中所制备的化合物及其盐等，其中优选：

[1] 2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚(实施例 4a)或其盐，

[2] 5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚(实施例 6a)或其盐，

[3] 5,6-二甲氧基-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚(实施例 11a)或其盐，

[4] 6-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯 o[4,5-f]异吲哚(实施例 12a)或其盐，

[5] 6-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯 o[4,5-f]异吲哚(实施例 14a)或其盐,

[6] 6-[2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯 o[4,5-f]异吲哚(实施例 16a)或其盐,

[7] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚(实施例 17a),

[8] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚盐酸盐(实施例 19a),或它们的其它盐, 特别优选:

[1] 5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚(实施例 6a),

[2] 6-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吲哚(实施例 12a),

[3] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚(实施例 17a),

[4] (+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚盐酸盐(实施例 19a)等。

在上述化合物(Ib)中, R^1 和 R^2 相同或相异, 且每个 R^1 和 R^2 的实例优选为卤原子或可取代的 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基如甲基等), 或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成可取代的 3 至 8 元杂环(特别是 5 元或 6 元含氮杂环如哌啶等), 等等, 更优选为卤原子或可取代的 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基如甲基等), 或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成可被 C_{1-6} 烷基取代的哌啶环等, 其中更优选的是每个 R^1 和 R^2 均为 C_{1-6} 烷基, 尤其是甲基。

对于 R^{3b} , 优选其为可被卤素(特别是氟)或 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基如甲基、乙基、丙基等)等所取代的苯基, 更优选其为被氟、甲基、乙基、丙基等取代的苯基。

对于 R^4 , 优选其为(1)可被芳基(特别是 C_{6-14} 芳基, 如苯基或者 5 元或 6 元杂环羰基, 所述杂环羰基除碳原子之外, 还包含 1 至 3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 如噻吩基、吡啶基等)取代的 C_{1-6} 烷基, 所述的芳基可以被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代, 或者(2)含有芳基(特别是 C_{6-14} 芳基, 如苯基)的酰基, 所述的芳基可以被卤素、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-3} 亚烷基二氧基所取代, 等等。更优选其为(1) C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基, 如甲基),

该烷基可以被 C_{6-14} 芳基(特别是苯基)、噻吩基或吡啶基所取代,所述的芳基、噻吩基或吡啶基可以被卤素(特别是氟或氯)、 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基,如甲氧基)或 C_{1-3} 亚烷基二氧基(特别是亚甲基二氧基)所取代,或者(2) C_{6-14} 芳基羰基(特别是苯基羰基)、 C_{7-16} 芳烷基羰基(特别是苯甲基羰基)、 C_{6-14} 芳基磺酰基(特别是苯基磺酰基)、烟甲酰基或噻吩甲酰基,它们可以被卤素(特别是氟或氯)、 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基,如甲氧基)或 C_{1-3} 亚烷基二氧基(特别是亚甲基二氧基)等等所取代。其中,特别优选的是被氟、甲氧基或亚甲基二氧基取代的苯甲基或苯乙基。

对于 R^5 , 优选其为氢原子、 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基)或 C_{1-6} 烷基羰基(特别是 C_{1-3} 烷基羰基,如乙酰基)等,更优选其为氢原子或甲基等。

对于环 C^2 , 优选其为可被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基)进一步取代的苯环,特别优选其为可被 3 个甲基进一步取代的苯环等。

对于化合物(Ib), 特别优选这样的化合物,在该化合物中, R^1 和 R^2 相同或相异,且每个为氢原子或 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基等),或者 R^1 和 R^2 与邻近的碳原子一起形成被 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基等)取代的哌啶环;

R^{3b} 为可被卤素(特别是氟)或 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基、乙基、异丙基等)等取代的苯基;

R^4 为(1) C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基),该烷基可以被 C_{6-14} 芳基(特别是苯基)、噻吩基或吡啶基所取代,所述的芳基、噻吩基或吡啶基可以被卤素(特别是氟或氯)、 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基,如甲氧基)或 C_{1-3} 亚烷基二氧基(特别是亚甲基二氧基)所取代,或者(2) C_{6-14} 芳基羰基(特别是苯基羰基)、 C_{7-16} 芳烷基羰基(特别是苯甲基羰基)、 C_{6-14} 芳基磺酰基(特别是苯基磺酰基)、烟甲酰基或噻吩甲酰基,它们可以被卤素(特别是氟或氯)、 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基,如甲氧基)或 C_{1-3} 亚烷基二氧基(特别是亚甲基二氧基)取代;

R^5 为氢原子、 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基)或 C_{1-6} 烷基羰基(特别是 C_{1-3} 烷基羰基,如乙酰基);和

环 C^2 优选为可被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基,如甲基)取代的苯环,等等,并在该化合物中, R^1 和 R^2 均为甲基;

R^{3b} 为可被氟、甲基或异丙基取代的苯基;

R^4 为可被氟、甲氧基或亚甲基二氧基取代的苯甲基或苯乙基;

R^5 为氢原子或甲基;

--- 为单键; 和

环 C^2 为被 3 个甲基等取代的苯环。

同时, 当 --- 表示双键时, R^2 不存在, 而对于 R^1 , 优选其为可取代的 C_{1-6} 烷基, 特别优选 C_{1-3} 烷基, 如甲基等。对于其它的符号, 优选与上述符号相同的符号。特别优选这样的化合物, 该化合物中的 R^{3b} 为可被卤素(特别是氟)或 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基如甲基、乙基、异丙基等)所取代的苯基; R^4 为(1) C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基, 如甲基), 该烷基可以被 C_{6-14} 芳基(特别是苯基)所取代, 所述的芳基可以被卤素(特别是氟)或 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基, 如甲氧基)所取代, 或者(2) C_{6-14} 芳基羰基(特别是苯基羰基)或 C_{7-16} 芳烷基羰基(特别是苯甲基羰基), 其可以被卤素(特别是氟)或 C_{1-6} 烷氧基(特别是 C_{1-3} 烷氧基, 如甲氧基)所取代; R^5 为氢原子; 而环 C^2 为苯环, 该苯环可被 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基(特别是 C_{1-3} 烷基, 如甲基)所取代。

作为化合物(Ib)的特例, 优选下文的实施例 1b 至实施例 67b 中所制备的化合物等, 其中优选:

[1] N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 4b)或其盐,

[2] N-苄基-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 6b)或其盐,

[3] 3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-N,2,2,4,6,7-六甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 9b)或其盐,

[4] 3-(4-异丙基苯基)-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 11b)或其盐,

[5] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 19b)或其盐,

[6] N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 23b)或其盐,

[7] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 31b)或其盐,

[8] N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-

苯并呋喃-5-胺(实施例 33b)或其盐,

[9] N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 35b)或其盐,

[10] 3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 45b)或其盐,

[11] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 47b)或其盐,

[12] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 51b)或其盐,

[13] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺(实施例 55b)或其盐,

[14] (+)-N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺,其盐酸盐(实施例 61b),或其其它的盐等, 并且特别优选:

[1] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(实施例 19b)或其盐,

[2] N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺(实施例 55b)或其盐,

[3] (+)-N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐(实施例 61b)等。

举例来说, 上述化合物的盐有金属盐、铵盐和具有酸基如-COOH 等情况下的有机碱盐, 有无机酸盐、有机酸盐、碱性或酸性氨基酸盐等, 以及在具有碱性基团如-NH₂ 等情况下的内盐。优选的金属盐的实例包括碱金属盐, 如钠盐、钾盐等; 碱土金属盐, 如钙盐、镁盐和钡盐等; 以及铝盐等。优选的有机碱盐的实例包括与三甲胺、三乙胺、吡啶、二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、N,N'-二苯甲基乙二胺等的盐。优选的无机酸盐的实例包括与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。优选的有机酸盐的实例包括与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等的盐。优选的碱性氨基酸盐的实例包括与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等的盐, 优选的酸性氨基酸盐的实例包括与天冬氨酸、谷氨酸等的盐。

在这些盐中, 优选药学上可接受的盐。其实例为, 在化合物中具有酸性

官能团的情况下包括无机盐如碱金属盐(钠盐、钾盐等), 碱土金属盐(钙盐、镁盐、钡盐等)以及铵盐等, 同样包括盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐等无机酸盐; 或者在化合物中具有碱性官能团的情况下包括如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸、酒石酸盐等有机盐。

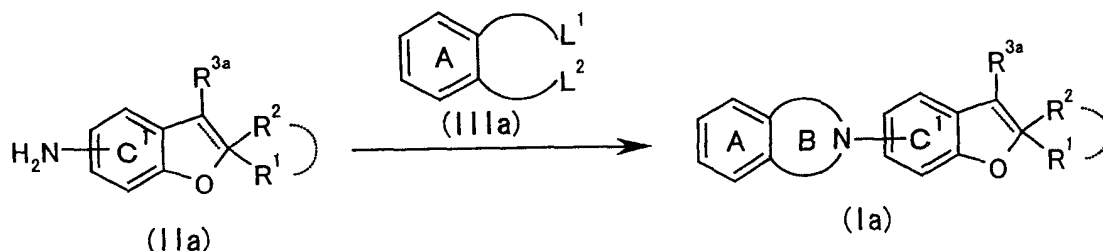
以下, 阐明本发明的化合物(Ia)和化合物(Ia')的制备方法。

化合物(Ia')可以根据化合物(Ia)的制备方法和本身已知的方法或其改进的方法等制备, 所述本身已知的方法见 WO 95/29907, JP 5-194466 A, USP 4,881,967, USP 4,212,865, Tetrahedron Letters, Vol. 37, No. 51, pp. 9183-9186 (1996)。

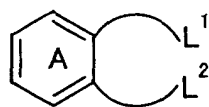
化合物(Ia)可以依据下列方法或其改进方法制备。

在下列的反应方案中, 化合物中每个符号的定义同上。下列反应方案中化合物均包括其盐, 而所述的盐与所列举的有关化合物(Ia)的盐相同。

方案 1



化合物(Ia)是通过使化合物(IIa)与下式所代表的化合物(IIIa)反应而制备的:



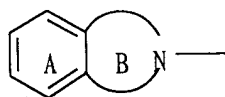
(其中, 每个 L^1 和 L^2 代表离去基团, 而环 A 的定义同上), 如果需要, 在碱存在下进行反应。

作为化合物(IIa)的环 C^1 的“除 $-NH_2$ 之外可具有的取代基”, 可以使用数目和取代基均与化合物(Ia)的环 C^1 “可进一步具有的取代基”相同的取代基。

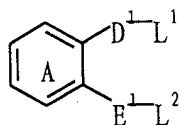
举例来说, L^1 和 L^2 所代表的“离去基团”的实例有羟基, 卤原子(如氟,

氯, 溴, 碘等), 可卤代的 C_{1-5} 烷基磺酰氧基(如甲磺酰氧基, 乙磺酰氧基, 三氯甲磺酰氧基等), 可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基等。“可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基”的实例包括具有 1 至 3 个取代基的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基(如苯基磺酰氧基, 萘基磺酰氧基等), 所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基(如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等), C_{1-6} 烷氧基(如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 戊氧基, 己氧基等), 以及硝基等。其特例包括苯磺酰氧基, 间硝基苯磺酰氧基, 对甲苯磺酰氧基等。

化合物(IIIa)是能够与化合物(IIa)环 C¹ 上的取代的氨基一起形成下式所代表的基团:



(其中每个符号的定义同上), 例如使用下式所代表的化合物:



(其中 D^1 为式 $-(CH_2)d^1-$ (d^1 表示 0 至 3 的整数)所代表的基团, 其可以被烃基所取代, 所述的烃基可以具有卤素或取代基; E^1 为式 $-(CH_2)e^1-$ (e^1 表示 0 至 3 的整数)所代表的基团, 其可以被烃基所取代, 所述的烃基可以具有卤素或取代基; d^1 与 e^1 之和为 2 至 4 的整数, 且每个 L^1 和 L^2 的定义同上)等。

对于所述可具有卤素或取代基的烃基, 可以使用与上述环 B 所示的 5 至 7 元含氮杂环的取代基相同的具有卤素或取代基的烃基。

对于 1 摩尔的化合物(IIa), 化合物(IIIa)的用量为约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选为约 1.0 至约 2.0 摩尔。

所述的“碱”例子有碱性盐, 如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钠等; 芳香胺, 如吡啶, 二甲基吡啶等; 三级胺, 如三乙胺, 三丙胺, 三丁胺, 环己基二甲基胺, 4-二甲基氨基吡啶, N,N-二甲基苯胺, N-甲基哌啶, N-甲基吡咯烷, N-甲基吗啉等; 碱金属氢化物, 如氢化钠, 氢化钾等; 金属氮化物, 如氨基化钠, 二异丙基氨基化锂, 六甲基二甲硅烷基氮化锂等; 金属烷氧化物, 如甲醇钠, 乙醇钠, 叔丁醇钾等, 等等。

对于 1 摩尔的化合物(IIa), 碱的用量为约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选为约 1.0 至约 3.0 摩尔。此外, 如果需要, 可以在季铵盐与碱一起存在下, 进行所述的反应。

所述的“季铵盐”的实例有四丁基碘化铵等。

对于 1 摩尔的化合物(IIa), 季铵盐的用量为约 0.1 至约 2.0 摩尔, 优选约 0.5 至约 1.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益, 但是其优选的实例有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 醚, 如乙醚, 四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷等; 烃, 如苯, 甲苯, 环己烷, 己烷等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 腈, 如乙腈, 丙腈等; 亚砷, 如二甲基亚砷等; 以及它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 30 分钟至约 48 小时, 优选为约 1 至约 24 小时。反应温度通常为约 -20 至约 200℃, 优选为约 0 至约 150℃。

作为选择, 可以用 Mitsunobu 反应(Synthesis, 1981, pp. 1-27)代替上述反应。

所述的反应是存在偶氮二羧酸酯(例如偶氮二羧酸二乙酯等)和膦(例如三苯基膦, 三丁基膦等)存在下, 通过使化合物(IIa)与化合物(IIIa)(其中每个 L^1 和 L^2 为 OH)反应来进行。

对于 1 摩尔的化合物(IIa), 化合物(IIIa) (其中每个 L^1 和 L^2 为 OH) 的用量为约 1.0 至约 5.0 摩尔。

对于 1 摩尔的化合物(IIa), 所述的“偶氮二羧酸酯”和“膦”的用量分别为约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

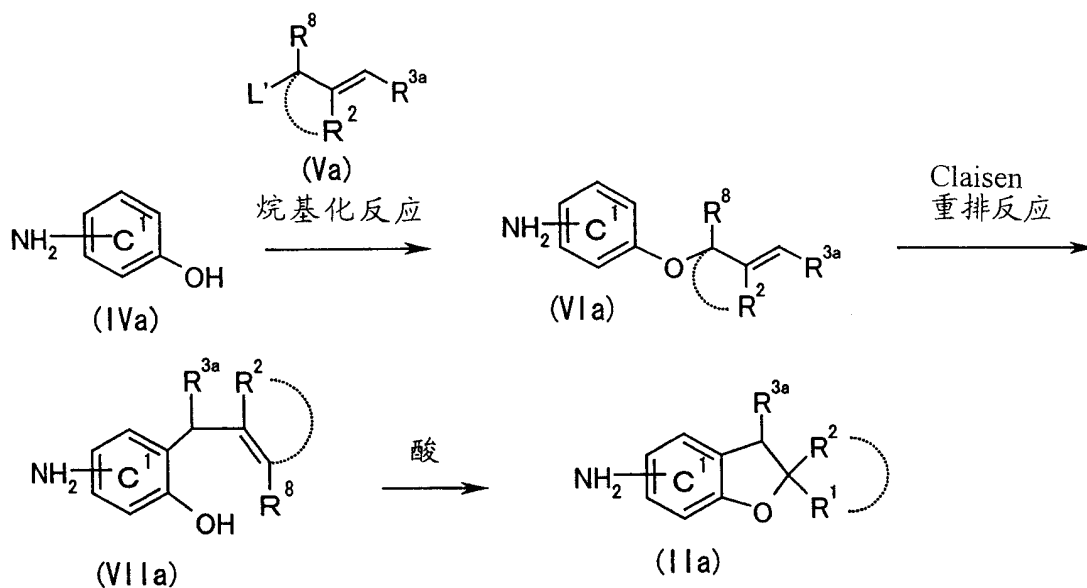
可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益, 但是其优选的实例有醚, 如乙醚, 四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷等; 烃, 如苯, 甲苯, 环己烷, 己烷等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 腈, 如乙腈, 丙腈等; 亚砷, 如二甲基亚砷等; 以及它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 5 分钟至约 48 小时, 优选为约 30 分钟至约 24 小时。反应温度通常为约 -20 至约 200℃, 优选约 0 至约 100℃。

化合物(IIa)可以根据本身已知的方法,如 JP 5-140142 A 中所描述的方法或其改进的方法等来制备。

当化合物(IIa)为二氢苯并呋喃时,其制备根据下列反应方案中所描述的方法来进行。

方案 2



在上面的式子中, L' 代表离去基团, R^8 代表氢原子或基团, 其中的亚甲基被从 R^1 上除去。

L' 所代表的“离去基团”的实例有羟基, 卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等), C_{1-6} 烷基磺酰氧基(例如甲磺酰氧基, 乙磺酰氧基等), 可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基等。

“可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基”的实例为具有 1 至 3 个取代基的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基(如苯基磺酰氧基, 萘基磺酰氧基等), 所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基(例如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基等), 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, 仲丁氧基, 戊氧基, 己氧基等), 以及硝基等。特例包括苯磺酰氧基, 间硝基苯磺酰氧基, 对甲苯磺酰氧基等。

化合物(IVa)和化合物(Va)可以容易从商业上买到, 或者依据本身已知的方法制备。

化合物(VIa)可以通过使酚盐阴离子与式 $\text{R}^8\text{-CHL}'\text{-CH}=\text{CH}-\text{R}^{3a}$ 所代表

的化合物(Va)反应来制备,所述的酚盐阴离子可以通过用碱处理化合物(Va)而形成。

对于1摩尔的化合物(IVa),化合物(Va)的用量为约1.0至约5.0摩尔,优选为约1.0至约2.0摩尔。

所述的“碱”的实例有无机碱,如碱金属氢氧化物,其实例如氢氧化钠,氢氧化钾等;碱金属烷氧化物,如甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钾等;碱金属氢化物,如氢化钠,氢化钾等;金属氮化物,如氨基钠,二异丙基氮化锂,六甲基二甲硅烷基氮化锂等;碱性盐,如碳酸氢钾,碳酸钠,碳酸钾,乙酸钠等,等等。对于1摩尔的化合物(IVa),所述碱的用量为约0.5至约5.0摩尔,优选为约1.0至约3.0摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂的优选实例有醇,如甲醇,乙醇,丙醇等;烃,如环己烷,己烷,苯,甲苯,二甲苯等;醚,如四氢呋喃,二氧己环,1,2-二甲氧基乙烷,乙醚,二异丙醚等;酰胺,如N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,六甲基磷酸三酰胺等;亚砷,如二甲基亚砷等卤代烃等;卤代烃,如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷等;水;以及它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约10分钟至约8小时,优选为约30分钟至约3小时。反应温度通常为约0至约120℃,优选约25至约100℃。

该反应产物可以用已知的分离方法从反应混合物中分离出来,而且可以根据一般的分离方法(例如重结晶,蒸馏,色谱等)很容易地纯化。

化合物(VIIa)是通过化合物(VIa)的Claisen重排反应而制备的。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。要使用的这种溶剂尽管不特别受限于反应收益,但是其实例有醇,如甲醇,乙醇,丙醇等;烃,如环己烷,己烷,苯,甲苯,二甲苯,均三甲基苯等;有机酸,如甲酸,乙酸等;醚,如四氢呋喃,二氧己环,1,2-二甲氧基乙烷,乙醚,二异丙醚等;苯胺,如N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺;卤代烃,如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷等;以及它们的混合溶剂等。

此外,如果需要,可以使用一种酸催化剂来进行该反应。可以使用诸如氯化铝、三氟化硼等Lewis酸作为所述的酸催化剂。

使用Lewis酸作为酸催化剂时,所述酸催化剂的用量通常为每摩尔的化合物(VIa)约0.1至约20摩尔,优选约0.1至约5.0摩尔。反应时间通常为约

30 分钟至约 24 小时，优选为约 1 小时至约 6 小时。反应温度通常为约-70 至约 300℃，优选约 150 至约 250℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用已知的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

化合物(IIa)可以通过化合物(VIIa)在酸催化剂下的环化而制备。

所述的酸催化剂的实例有无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸等；磺酸，如对甲苯磺酸、樟脑磺酸等；Lewis 酸，如氯化铝、三氯化硼等，等等。

使用无机酸作为酸催化剂时，所述酸催化剂的用量通常为每摩尔的化合物(VIIa)约 1 至约 100 摩尔，优选约 10 至约 50 摩尔；使用磺酸作为酸催化剂时，所述酸催化剂的用量通常为每摩尔的化合物(VIIa)约 0.1 至约 20 摩尔，优选约 0.1 至约 5 摩尔。

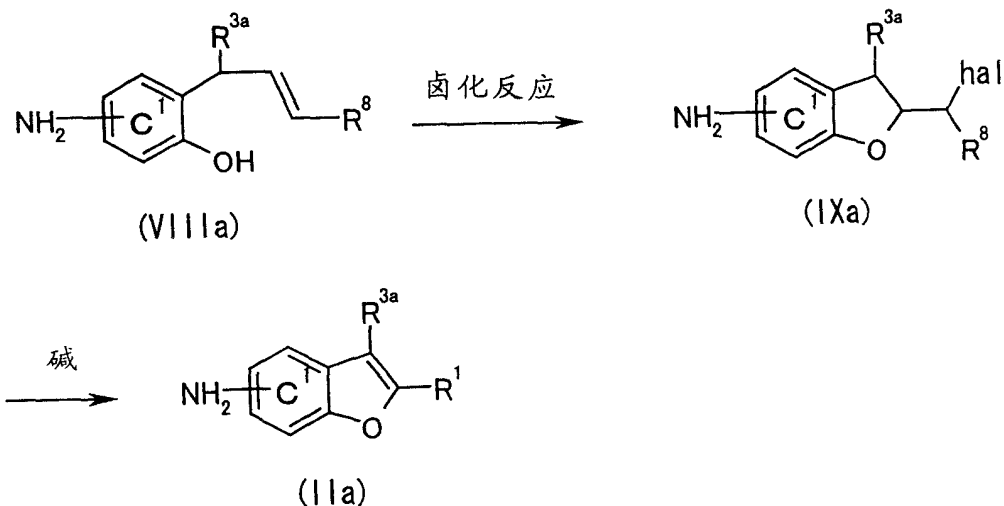
可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂不特别地受限于反应收益。例如，使用无机酸时，所述溶剂的优选实例为水与有机溶剂的混合溶剂，所述的有机溶剂有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；饱和烃，如环己烷，己烷等；芳烃，如苯，甲苯，二甲苯等；醚，如四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷，乙醚，二异丙醚等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，六甲基磷酸三酰胺等；亚砷，如二甲基亚砷等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；或者水。

反应时间通常为约 30 分钟至约 24 小时，优选为约 1 小时至约 6 小时。反应温度通常为约-78 至约 200℃，优选约-20 至约 150℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用已知的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

此外，当化合物(IIa)为苯并呋喃时，根据下面反应方案中所描述的方法进行制备。

方案 3



在上面的式子中，hal 代表卤原子(如氟，氯，溴，碘等)。

化合物(IXa)是通过使化合物(VIIIa)与卤化剂反应而制备，所述的化合物(VIIIa)是根据与化合物(VIIa)相同的方法合成的。

“卤化剂”的实例包括卤原子，如溴，氯，碘等；酰亚胺，如 N-溴丁二酰亚胺等；卤素加合物，如苯甲基三甲基氯碘化铵，苯甲基三甲基三溴化铵等。

所述卤化剂的用量为每摩尔的化合物(VIIIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；腈，如乙腈，丙腈等；亚砷，如二甲基亚砷等；有机酸，如乙酸，丙酸等；硝基烷烃，如硝基甲烷等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶，喹啉等；以及它们的混合溶剂等。

如果需要，该反应可以在碱或自由基引发剂的存在下进行，或者在光照射下进行。

所述的“碱”的实例有碱性盐，如碳酸钠，碳酸钾，碳酸铯，碳酸氢钠，乙酸钠，乙酸钾等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶等，三级胺，如三乙胺，三丙胺，三丁胺，环己基二甲基胺，4-二甲基氨基吡啶，N,N-二甲基苯胺 N-甲基哌啶，N-甲基吡咯烷，N-甲基吗啉等，等等。该碱的用量为每摩尔的化合物(VIIIa)约 0.8 至约 10 摩尔。

“自由基引发剂”的实例有过氧化苯甲酰，偶氮双异丁腈等。

自由基引发剂的用量为每摩尔的化合物(VIIIa)约 0.01 至约 1.0 摩尔。

在光照射时，可以使用卤素灯等。

反应温度通常为约-50 至约 150℃，优选约 0 至约 100℃。反应时间通常为约 5 分钟至约 24 小时，优选为约 10 分钟至约 12 小时。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

化合物(IIa)是通过用碱处理化合物(IXa)而制备的。

所述的“碱”的实例有无机盐，例如金属氢氧化物如氢氧化钠，氢氧化钾等；有机胺如三乙胺，1,8-二氮杂双环[5,4,0]-7-十一碳烯，吡啶等；金属烷氧化物如甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾等；碱金属氢化物如氢化钠，氢化钾等；金属氮化物如氨基钠，二异丙基氯化锂，六甲基二甲硅烷基氮化锂等；碱性盐如碳酸氢钾，碳酸钠，碳酸钾，乙酸钠等；等等。

所述的碱的用量为每摩尔的化合物(IXa)约 0.5 至约 10 摩尔，优选约 1.0 至约 5.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂的优选实例有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；烃，如环己烷，己烷，苯，甲苯，二甲苯等；醚，如四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷，乙醚，二异丙醚等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，六甲基磷酸三酰胺等；亚砷，如二甲基亚砷等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；水；以及它们的混合溶剂等。

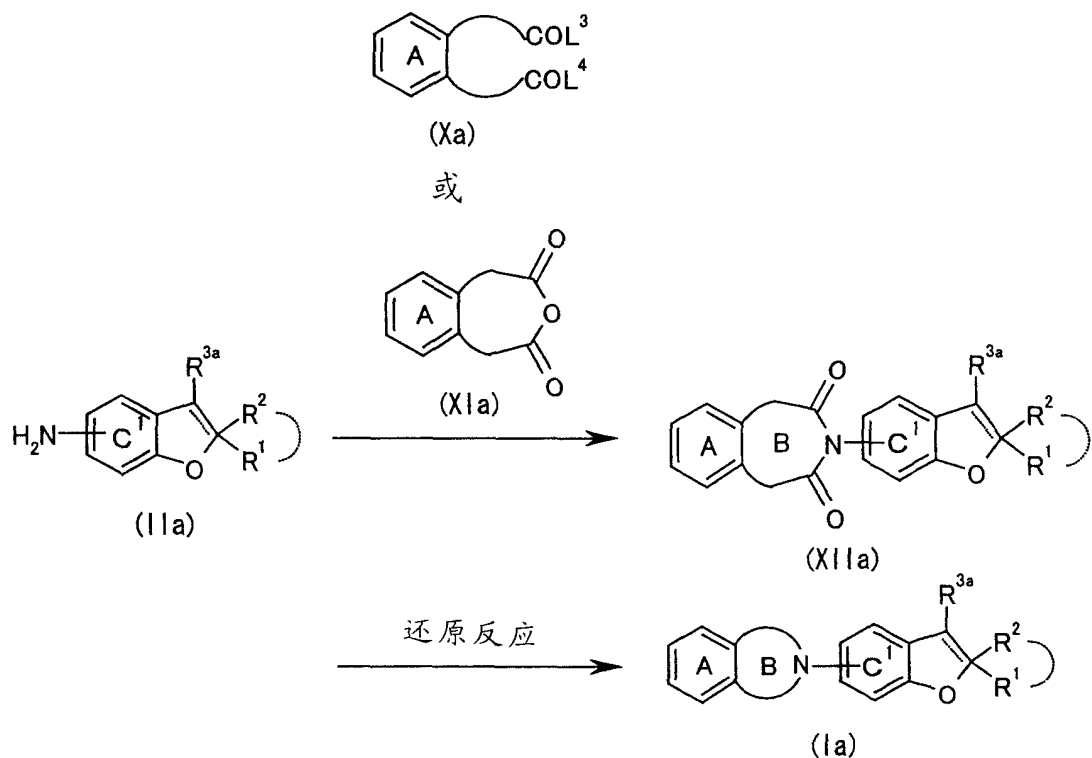
反应时间通常为约 10 分钟至约 24 小时，优选为约 30 分钟至约 12 小时。反应温度通常为约 0 至约 120℃，优选约 25 至约 100℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

化合物(IIIa)可以很容易地从商业上购得，也可以根据众所周知的方法制备。

此外，化合物(Ia)可以根据下面的反应方案 4 中所描述的方法制备。

方案 4

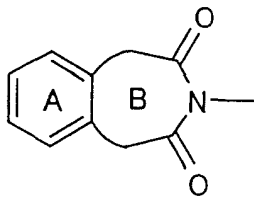


在上面的式子中，每个 L^3 和 L^4 代表离去基团。

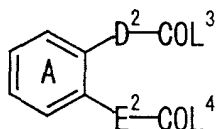
L^3 和 L^4 所代表的“离去基团”的实例有羟基；卤原子(例如氟，氯，溴，碘等)； C_{1-6} 烷基磺酰氧基(例如甲磺酰氧基，乙磺酰氧基等)；具有取代基的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基；等等。

“具有取代基的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基”的实例包括可具有 1 至 3 个取代基的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基(例如苯基磺酰氧基，萘基磺酰氧基等)，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基等)， 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，仲丁氧基，戊氧基，己氧基等)，以及硝基等。其特例包括苯磺酰氧基，间硝基苯磺酰氧基，对甲苯磺酰氧基等。

化合物(Xa)能够与化合物(IIa)的环 C^1 上的氨基取代基一起形成下式所代表的基团：



其中每个符号的定义同上, 例如, 使用下式所代表的化合物:



(其中 D^2 代表式 $-(CH_2)d^2-$ (d^2 为 0 至 2 的整数) 所代表的基团, 该基团可以被具有卤素或取代基的烃基所取代; E^2 代表式 $-(CH_2)e^2-$ (e^2 为 0 至 2 的整数) 所代表的基团, 该基团可以被具有卤素或取代基的烃基所取代; d^2 与 e^2 之和为 0 至 2 的整数; 且每个 L^3 和 L^4 的定义同上), 等等。

作为可以具有卤素或取代基的烃基, 可以使用与上述环 B 所表示的 5 至 7 元含氮杂环的取代基相同的可具有卤素或取代基的烃基。

化合物(Xa)和化合物(XIa)可以容易地从商业上购得, 也可以根据其本身已知的方法来制备。

化合物(XIIa)可以通过化合物(Xa)与化合物(IIa)的反应而得到, 若需要, 可以在存在碱的情况下进行反应。

化合物(Xa)的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

所述的“碱”的实例有碱性盐, 如碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸铯, 碳酸氢钠, 等; 芳香胺, 如吡啶, 二甲基吡啶等; 三级胺, 如三乙胺, 三丙胺, 三丁胺, 环己基二甲基胺, 4-二甲基氨基吡啶, N,N-二甲基苯胺 N-甲基哌啶, N-甲基吡咯烷, N-甲基吗啉等; 碱金属氢化物, 如氢化钠、氢化钾等; 金属氮化物, 如氨基钠, 二异丙基氮化锂, 六甲基二甲硅烷基氮化锂等; 金属烷氧化物, 如甲醇钠, 乙醇钠, 叔丁醇钾等; 等等。该碱的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 2.0 至约 5.0 摩尔, 优选约 2.0 至约 3.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂的优选实例有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 烃, 如环己烷, 己烷, 苯, 甲苯, 二甲苯等; 醚, 如四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷, 乙醚, 二异丙醚等; 酰

胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 六甲基磷酸三酰胺等; 亚砷, 如二甲基亚砷等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 以及它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 10 分钟至约 8 小时, 优选为约 30 分钟至约 3 小时。反应温度通常为约 0 至约 120℃, 优选约 25 至约 100℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物, 但是该产物可以用已知的分离方法从反应混合物中分离出来, 而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶, 蒸馏, 色谱等)很容易地纯化。

作为上述反应的替代, 可以使化合物(IIa)与化合物(Xa)在适宜的缩合剂的存在下进行反应。

化合物(Xa)的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

至于所述的“缩合剂”, 例如可以使用 N,N'-二碳酸二亚胺, 如 N,N'-二环己基碳酸二亚胺, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酸二亚胺(WSC)盐酸盐等; azolite 如 N,N'-羰基二咪唑等; 脱水剂, 如 N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉, 氯化氧磷, 乙酸酐等; 2-卤代吡啶鎓盐, 如碘化 2-氯甲基吡啶鎓, 碘化 2-氟-1-氯甲基吡啶鎓等; 等等。

所述的缩合剂的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选约 2.0 至约 3.0 摩尔。

此外, 如果需要, 该反应可以在碱和缩合剂一起存在下进行。所述的“碱”的实例有碱性盐, 如乙酸钾 乙酸钠等; 1-羟基-1H-苯并三唑(HOBT)一水合物等。所述的碱的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选约 2.0 至约 3.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂的优选实例有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 烃, 如环己烷, 己烷, 苯, 甲苯, 二甲苯等; 醚, 如四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷, 乙醚, 二异丙醚等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 六甲基磷酸三酰胺等; 亚砷, 如二甲基亚砷等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 酸酐, 如乙酸酐等; 以及它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 30 分钟至约 48 小时, 优选为约 30 分钟至约 24 小时。反应温度通常为约 0 至约 120℃, 优选约 25 至约 100℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物,但是该产物可以用已知的分离方法从反应混合物中分离出来,而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶,蒸馏,色谱等)很容易地纯化。

化合物(XIIa)也可以通过下述方法来合成,所述的方法包括使化合物(XIa)与化合物(IIa)反应,然后按需要,在碱存在下进行环化。

化合物(XIa)的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔,优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

至于所述的“缩合剂”,例如可以使用 N,N'-二碳酰二亚胺,如 N,N'-二环己基碳酰二亚胺,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺(WSC)盐酸盐等; azolite 如 N,N'-羰基二咪唑等;脱水剂,如 N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉,氯化氧磷,乙酸酐等;2-卤代吡啶鎓盐,如碘化 2-氯甲基吡啶鎓,碘化 2-氟-1-氯甲基吡啶鎓等;等等。

所述缩合剂的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔,优选约 1.0 至约 3.0 摩尔。

此外,如果需要,该反应可以在碱和缩合剂一起存在下进行。所述的“碱”的实例有碱性盐,如乙酸钾、乙酸钠等;1-羟基-1H-苯并三唑(HOBT)一水合物等。所述的碱的用量为每摩尔的化合物(IIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔,优选约 2.0 至约 3.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂的优选实例有醇,如甲醇,乙醇,丙醇等;烃,如环己烷,己烷,苯,甲苯,二甲苯等;醚,如四氢呋喃,二氧己环,1,2-二甲氧基乙烷,乙醚,二异丙醚等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺,六甲基磷酸三酰胺等;亚砷,如二甲基亚砷等;卤代烃,如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷等;酸酐,如乙酸酐等;以及它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 30 分钟至约 48 小时,优选为约 30 分钟至约 24 小时。反应温度通常为约 0 至约 120℃,优选约 25 至约 100℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物,但是该产物可以用已知的分离方法从反应混合物中分离出来,而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶,蒸馏,色谱等)很容易地纯化。

化合物(Ia)可以用还原剂还原化合物(XIIa)来制备。

至于所述的“还原剂”,例如可以是金属氢化物如硼氢化钠、氢化铝锂等;

硼烷如硼烷-四氢呋喃复合物等。

所述的还原剂的用量为每摩尔的化合物(XIIa)约 0.5 至约 10 摩尔, 优选约 1.0 至约 5.0 摩尔。

此外, 如果需要, 可随还原剂一起添加酸催化剂。至于所述的“酸催化剂”, 可以使用 Lewis 酸, 如三氯化硼, 氯化铝等, 等等。该“酸催化剂”的用量均为每摩尔的化合物(XIIa)约 0.5 至约 10 摩尔, 优选约 1.0 至约 5.0 摩尔。

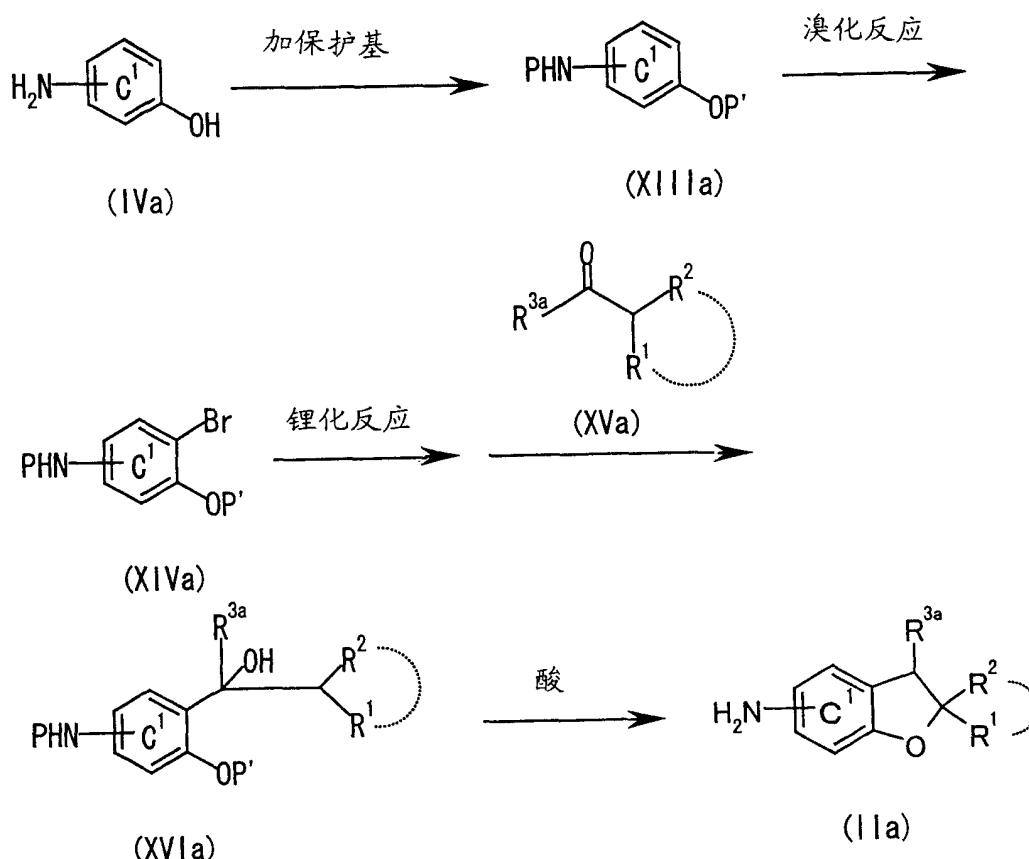
可以不用任何溶剂或用对该反应呈惰性的溶剂方便地完成该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益, 但是其优选的实例有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 烃, 如环己烷己烷, 苯, 甲苯, 二甲苯, 均三甲苯等; 有机酸, 如甲酸, 乙酸等; 醚, 如四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷, 乙醚, 二异丙醚等; 苯胺, 如 N,N-二甲基苯胺, N,N-二乙基苯胺等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 以及它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 10 分钟至约 24 小时, 优选为约 30 分钟至约 12 小时。反应温度通常为约 0 至约 120°C, 优选约 25 至约 100°C。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物, 但是该产物可以用已知的分离方法从反应混合物中分离出来, 而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶, 蒸馏, 色谱等)很容易地纯化。

此外, 当化合物(IIa)为二氢苯并呋喃时, 制备过程根据下面反应方案 5 中所描述的方法来完成。

方案 5



化合物(XIIIa)是通过化合物(IVa)的保护基加成反应来制备的,所述的保护基为肽化学中通常使用的保护基。

作为氨基保护基(P),例如可以使用甲酰基或 C_{1-6} 烷基-羰基(例如乙酰基,丙酰基等); 苯基羰基; C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如甲氧基羰基 乙氧基羰基,叔丁氧基羰基等); 苯氧基羰基; C_{7-10} 芳烷氧基羰基(例如苯甲基氧基羰基等); 三苯基甲基; 邻苯二甲酰基等。这些保护基可以分别被取代。作为其取代基,可以使用卤原子(例如氟,氯,溴,碘等), C_{1-6} 烷基-羰基(例如乙酰基,丙酰基,戊酰基等), 硝基等。所述的取代基的数目为1至3个。

至于羟基的保护基(P'),例如可以使用 C_{1-6} 烷基(例如甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,叔丁基等); 苯基; C_{7-11} 芳烷基(例如苯甲基等); 甲酰基; C_{1-6} 烷基-羰基(例如乙酰基,丙酰基等); 苯氧基羰基; C_{7-11} 芳烷氧基羰基(例如苯甲基氧基羰基等); 四氢吡喃基; 四氢呋喃基; 甲硅烷基等。这些保护基可以分别被取代。作为其取代基,例如可以使用卤原子(例如氟,氯,溴,碘等); C_{1-6} 烷基(例如甲基,乙基,叔丁基等); C_{7-11} 芳烷基(例如苯甲基等); C_{6-10} 芳基(例如苯基,萘基等); 硝基等。所述的取代基的数目为1至4个。

化合物(XIVa)是通过化合物(XIIIa)与溴化剂的反应而制备的。

作为“溴化剂”，可以使用亚酰胺如 N-溴丁二酰亚胺等；卤素加合物如三溴化苄基三甲基铵等，等等。所述的溴化剂的用量为每摩尔的化合物(XIIIa)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；腈，如乙腈，丙腈等；亚砷，如二甲基亚砷等；有机酸，如乙酸，丙酸等；硝基烷烃，如硝基甲烷等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶，喹啉等；以及它们的混合溶剂等。

如果需要，该反应可以在碱或 Lewis 酸或铁的存在下来完成。

所述的“碱”的实例有碱性盐，如碳酸钠，碳酸钾，碳酸铯，碳酸氢钠，乙酸钠，乙酸钾等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶等；三级胺，如三乙胺，三丙胺，三丁胺，环己基二甲基胺，4-二甲基氨基吡啶，N,N-二甲基苯胺 N-甲基哌啶，N-甲基吡咯烷，N-甲基吗啉等。所述碱的用量为每摩尔的化合物(XIIIa)约 0.8 至约 10 摩尔。

作为“Lewis 酸”，其实例有三氯化铁，氯化铝，三氯化硼等。所述的 Lewis 酸的用量为每约摩尔的化合物(XIIIa)0.01 至约 1 摩尔。

至于“铁”，其用量为每摩尔的化合物(XIIIa)约 0.01 至约 1 摩尔。

反应温度通常为约-50 至约 150℃，优选约 0 至约 100℃。反应时间通常为约 5 分钟至约 24 小时，优选为约 10 分钟至约 12 小时。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

化合物(XVIa)是通过化合物(XIVa)的锂化以及随后与酮(XVa)的反应而制备的。

作为“锂化剂”，可以使用烷基锂如正丁基锂。所述的锂化剂的用量为每摩尔的化合物(XIVa)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 3.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；卤代烃，如二氯

甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 以及它们的混合溶剂等。

反应温度通常为约-78 至约 100℃, 优选约-78 至约 50℃。反应时间通常为约 5 分钟至约 24 小时, 优选为约 10 分钟至约 3 小时。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物, 但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来, 而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶, 蒸馏, 色谱等)很容易地纯化。

化合物(IIa)是通过化合物(XVIa)在酸催化剂下的去保护和环化而制备的。作为所述的酸催化剂, 可以使用无机酸, 如盐酸, 氢溴酸, 硫酸等; 磺酸, 如对甲苯磺酸, 樟脑磺酸等; Lewis 酸, 如氯化铝, 三氯化硼等; 等等。所述的酸催化剂的用量, 例如为无机酸时, 通常为每摩尔的化合物(XVIa)约 1 至约 100 摩尔, 优选约 10 至约 50 摩尔; 为磺酸时, 通常为每摩尔的化合物(XVIa)约 0.1 至约 20 摩尔, 优选约 0.1 至约 5 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益。例如, 使用无机酸的情况下, 该溶剂的优选实例为水与如下有机溶剂的混合溶剂, 所述的有机溶剂有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 饱和烃, 如环己烷, 己烷等; 芳烃, 如苯, 甲苯, 二甲苯等; 醚, 如四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷, 乙醚, 二异丙醚等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 六甲基磷酸三酰胺等; 亚砷, 如二甲基亚砷等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 或者水。

反应时间通常为约 30 分钟至约 24 小时, 优选为约 30 分钟至约 6 小时。反应温度通常为约-78 至约 200℃, 优选约-20 至约 150℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物, 但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来, 而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶, 蒸馏, 色谱等)很容易地纯化。

上述化合物(Ia)的起始化合物可以成盐, 该盐虽不特别受限于反应完成的程度, 但举例来说, 该盐为类似于上述化合物(Ia)可能形成的盐等。

化合物(Ia)的构型异构体(E 和 Z 构型)可以根据常规的分离方法如萃取、重结晶、蒸馏、色谱等, 在异构化发生的时刻进行分离和纯化, 由此分离和纯化该化合物。此外, 根据 Shin Jikken Kagaku Kouza (Text books on New Experimental Chemistry) 14 [Edited by Nihon Kagaku Kai (Chemical Society of Japan)] 的 251 页至 253 页和 Jikken Kagaku Kouza (Text books on Experimental

Chemistry), 4th Edition, 19 [Edited by Nihon Kagaku Kai (Chemical Society of Japan)]的 273 页至 274 页中所描述的方法及其改进的方法, 利用加热、酸催化剂、过渡金属络合物、金属催化剂、自由基类催化剂、光照、强碱性催化剂等, 可以使双键发生异构化, 由此可以得到相应的纯异构体。

化合物(Ia)依据具体类型的取代基形成立体异构体。两种异构体不论是单独存在还是以混合物的形式存在, 均包括在本发明中。

化合物(Ia)和化合物(Ia')可以为水合物或非水合物的形式。

每种情况下, 化合物(Ia)都可以根据进一步的需要, 通过去保护反应、酰化反应、烷基化反应、氢化反应、氧化反应、还原反应、碳链伸长反应, 取代基替换反应来合成, 每种反应可以单独进行, 也可以两种或多种组合起来进行。

当标题化合物依据上述反应以游离状态得到时, 可根据常规方法将该化合物转化成盐; 或者当标题化合物以盐的形式得到时, 可以根据常规的方法将其转化成游离状态或另一种盐。如此获得的化合物(Ia)可以通过已知的方法如反向增溶、浓缩、溶剂萃取、分馏、结晶、重结晶、色谱等, 从反应混合物中分离出来并纯化。

当化合物(Ia)以构型异构体、非对映异构体、构象异构体等形式存在时, 每种异构体均可通过上述的分离和纯化方法按需要进行分离。此外, 当化合物(Ia)以外消旋形式存在时, 可以通过常规的光学拆分方法将其拆分成 D 构型和 L 构型。

同时, 当上述每种反应中存在氨基、羟基、羧基等官能团时, 反应可以在引入肽化学中等常用的保护基团之后进行, 并且在反应之后可以通过去除保护基, 得到标题化合物。

作为保护基, 可以使用如甲酰基或 C_{1-6} 烷基羰基(例如乙酰基, 丙酰基等); 苯基羰基; C_{1-6} 烷氧基羰基(例如甲氧基羰基, 乙氧基羰基等); 苯氧基羰基; C_{7-10} 芳烷氧基羰基(例如苯甲基氧基羰基等); 三苯基甲基; 邻苯二甲酰基等。这些保护基可以分别具有取代基。至于其取代基, 可以使用卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等), C_{1-6} 烷基羰基(例如乙酰基, 丙酰基, 戊酰基等), 硝基等。所述的取代基的数目大约为 1 至 3 个。

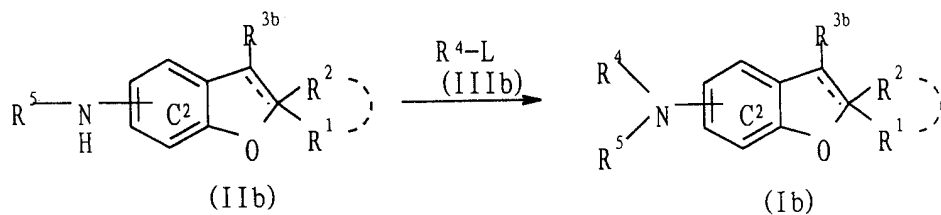
此外, 可以使用本身已知的方法或其改进的方法作为去除取代基的方法。例如, 可以用酸、碱、紫外光、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠、

四丁基氟化铵、乙酸铯等进行处理，或者进行还原反应。

下面阐述本发明的化合物(Ib)的制备方法。

化合物(Ib)可以通过下列方法或其改进方法来制备。

方案 6



化合物(Ib)是通过化合物(IIb)与式 $\text{R}^4\text{-L}$ 所代表的化合物(IIIb)的反应而制备的，其中 L 代表离去基团而 R^4 的定义同上。

举例来说，L 所代表的“离去基团”有羟基，卤原子(例如氟，氯，溴，碘等)，可卤代的 C_{1-5} 烷基磺酰氧基(例如甲磺酰氧基，乙磺酰氧基，三氯甲磺酰氧基等)，可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基等。

“可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基”的实例包括具有 1 至 3 个取代基的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基(例如苯基磺酰氧基，萘基磺酰氧基等)，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基等)， 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，仲丁氧基，戊氧基，己氧基等)以及硝基等。其中的特例包括苯磺酰氧基，间硝基苯磺酰氧基，对甲苯磺酰氧基等。

(1)下面描述当 R^4 为“含可取代芳基的酰基”时的反应条件。

如果需要，化合物(IIb)与化合物(IIIb)的反应可以在碱的存在下进行。

化合物(IIIb)的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

所述的“碱”的实例有碱性盐，如碳酸钠，碳酸钾，碳酸铯，碳酸氢钠，等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶等；三级胺，如三乙胺，三丙胺，三丁胺，环己基二甲基胺，4-二甲基氨基吡啶，N,N-二甲基苯胺，N-甲基哌啶，N-甲基吡咯烷，N-甲基吗啉等；碱金属氢化物，如氢化钠，氢化钾等；金属氮化物，如氨基钠，二异丙基氮化锂，六甲基二甲硅烷基氮化锂等；金属烷氧化物，如甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾等；等等。

所述的“酸”的实例有磺酸，如甲磺酸，对甲苯磺酸，樟脑磺酸等；Lewis酸，如氯化锌，氯化铝等；等等。

所述的“碱”的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 0.1 至约 10 摩尔，优选约 0.8 至约 2 摩尔。

所述的“酸”的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 0.1 至约 10 摩尔，优选约 0.8 至约 3 摩尔。

无须使用任何溶剂或者使用对该反应呈惰性的溶剂就可方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；腈，如乙腈，丙腈等；亚砷，如二甲基亚砷等；含氮的芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶，喹啉等；或者它们的混合溶剂等。反应温度通常为约-20 至约 150℃，优选约 0 至约 100℃。反应时间通常为约 5 分钟至约 24 小时，优选为约 10 分钟至约 5 小时。

作为上述反应的替代，化合物(IIb)与化合物(IIIb)也可以在适宜的缩合剂的存在下进行反应。

化合物(IIIb)的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

至于“缩合剂”，例如可以使用 N,N'-二碳酸二亚胺，如 N,N'-二环己基碳酸二亚胺，1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酸二亚胺(WSC)盐酸盐等；azolite，如 N,N'-羰基二咪唑等；脱水剂，如 N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉，氯化氧磷，乙酸酐等；2-卤代吡啶鎓盐，如碘化 2-氯甲基吡啶鎓，碘化 2-氟-1-氯甲基吡啶鎓等；等等。

所述的缩合剂的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；腈，如乙腈，丙腈等；亚砷，如二甲基亚砷等；或它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 5 分钟至约 48 小时，优选为约 30 分钟至约 24 小时。
反应温度通常为约 -20 至约 200℃，优选约 0 至约 100℃。

(2)下面描述 R^4 为“具有可任选地被取代的芳基的脂烃基，且所述的芳基可以被进一步取代”时的反应条件。

如果需要，化合物(IIb)与 R^4 -L 所代表的化合物(IIIb)的反应可以在碱的存在下进行。

化合物(IIIb)的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

所述的“碱”的实例有碱性盐，如碳酸钠，碳酸钾，碳酸铯，碳酸氢钠，等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶等；三级胺，如三乙胺，三丙胺，三丁胺，环己基二甲基胺，4-二甲基氨基吡啶，N,N-二甲基苯胺，N-甲基哌啶，N-甲基吡咯烷，N-甲基吗啉等；碱金属氢化物，如氢化钠，氢化钾等；金属氮化物，如氨基钠，二异丙基氮化锂，六甲基二甲硅烷基氮化锂等；金属烷氧化物，如甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾等；等等。

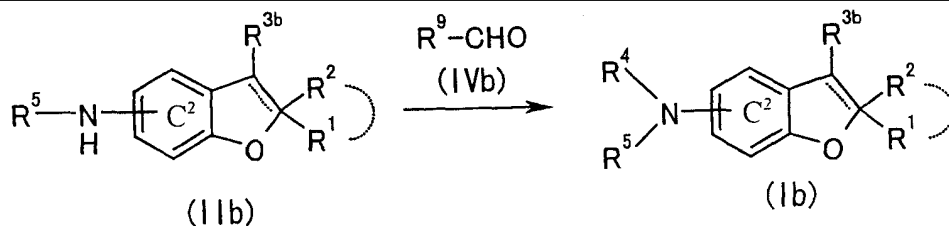
所述碱的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；腈，如乙腈，丙腈等；亚砷，如二甲基亚砷等；或它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 30 分钟至约 48 小时，优选为约 1 小时至约 24 小时。
反应温度通常为约 -20 至约 200℃，优选约 0 至约 150℃。

作为上述反应的替代，也可以通过还原氮化来合成化合物(Ib)。

方案 7



化合物(Ib)是通过化合物(IIb)与式 $\text{R}^9\text{-CHO}$ (R^9 代表 R^4 去除一个亚甲基之后的基团)所代表的化合物(IVb)的缩合, 然后用还原剂还原而制备的。

化合物(IVb)的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔, 优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

至于所述的“还原剂”, 例如可以使用金属氢化物, 如硼氢化钠, 氰基硼氢化钠, 氢化铝锂等; 硼烷, 如硼烷-四氢呋喃复合物等; 氢化硅烷, 如三乙基硅烷等; 甲酸等。此外, 如果需要, 可以随该还原剂一起加入酸催化剂。

所述的酸催化剂的实例有无机酸, 如盐酸, 氢溴酸, 硫酸等; 磺酸, 如甲基磺酸, 对甲基苯磺酸等; 有机酸, 如乙酸, 丙酸, 三氟乙酸等; Lewis 酸, 如氯化锌, 氯化铝等; 等等。

所述的“还原剂”的用量为每摩尔的化合物(IIb)约 0.25 至约 5.0 摩尔, 优选约 0.5 至约 2.0 摩尔。

举例来说, 所述的酸催化剂为无机酸时, 其用量通常为每摩尔的化合物(IIb)约 1 至约 100 摩尔, 优选约 1 至约 20 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益, 但是其优选的实例有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 醚, 如乙醚, 四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷等; 烃, 如苯, 甲苯, 环己烷, 己烷等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺等; 或它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 5 分钟至约 48 小时, 优选为约 30 分钟至约 24 小时。反应温度通常为约 -20 至约 200°C, 优选约 0 至约 100°C。

在所述的反应中, 化合物(IIb)与化合物(IVb)缩合之后, 用氢气氛下多种催化剂催化的氢化反应代替用还原剂的还原反应进行制备。所使用的催化剂的实例有铂氧化物、铂-活性炭、钨-活性炭、镍、铜-铬氧化物、铑、钴、钨等。该催化剂的用量为化合物(IIb)重量的约 5 至约 1000%, 优选约 5 至约 1000%。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；水等；或它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 30 分钟至约 48 小时，优选为约 30 分钟至约 24 小时。反应温度通常为约 0 至约 120℃，优选约 20 至约 80℃。

作为上述反应的替代，可以使用一种方法还原上述(1)中所合成的酰胺衍生物。

作为还原剂，例如可以使用金属氢化物，如硼氢化钠，氢化铝锂等；硼烷，如硼烷-四氢呋喃复合物等；等等。

此外，如果需要，可随所述的还原剂一起加入酸催化剂。要使用的酸催化剂的实例有 Lewis 酸，如三氟硼烷-乙醚复合物，氯化铝等；等等。

所述的还原剂的用量分别为每摩尔的酰胺衍生物约 0.25 至约 10 摩尔，优选约 0.5 至约 5 摩尔。

所述的 Lewis 的用量分别为每摩尔的酰胺衍生物约 0.25 至约 10 摩尔，优选约 0.5 至约 5 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；水等；或它们的混合溶剂等。

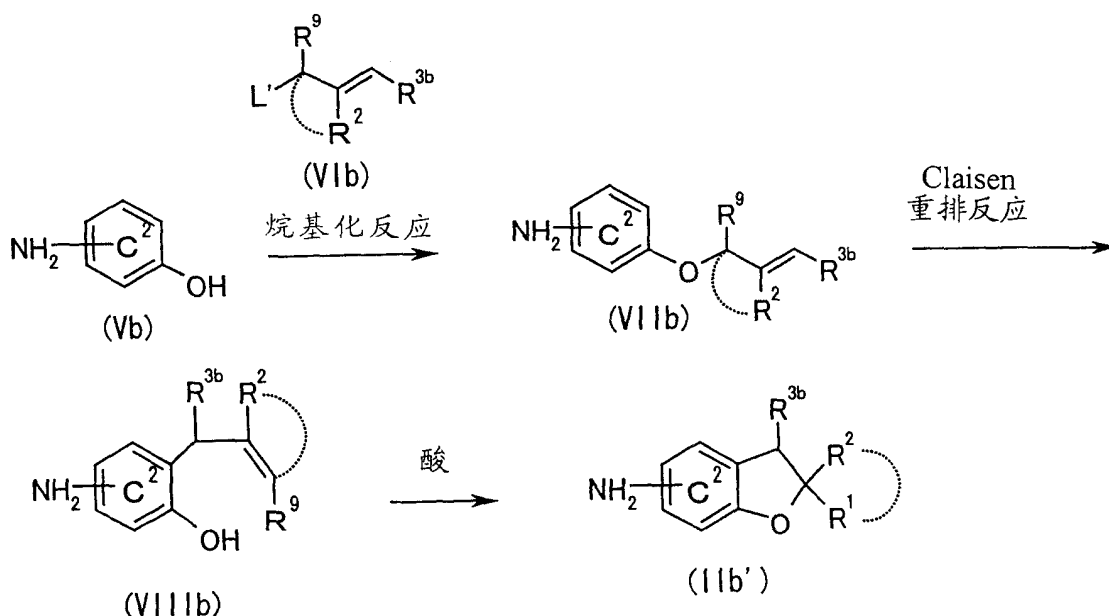
反应时间通常为约 30 分钟至约 24 小时，优选为约 1 小时至约 16 小时。反应温度通常为约 0 至约 150℃，优选约 20 至约 100℃。

如上所得到的产物(1b)可以按已知的分离方法从反应混合物中分离出来，并且可以根据诸如重结晶、蒸馏和色谱等已知的分离方法很容易地进行纯化。

化合物(IIb)可以根据如 JP 5-140142 A 中所描述的方法或其改进方法来制备。

当化合物(IIb)为二氢苯并呋喃(化合物(IIb'))时，可按下列反应方案中所描述的方法进行制备。

方案 8



在上面的式子中， L' 代表离去基团，而 R^9 代表氢原子或从 R^1 中除去一个亚甲基的基团。

L' 所代表的“离去基团”的实例有羟基，卤原子(例如氟，氯，溴，碘等)， C_{1-6} 烷基磺酰氧基(例如甲基磺酰氧基，乙基磺酰氧基等)，可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基等。

“可取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基”的实例包括具有 1 至 3 个取代基的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基(例如苯基磺酰氧基，萘基磺酰氧基等)，所述的取代基选自 C_{1-6} 烷基(例如甲基，乙基，丙基，异丙基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基等)； 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，仲丁氧基，戊氧基，己氧基等)以及硝基等。其中的特例包括苯磺酰氧基，间硝基苯磺酰氧基，对甲苯磺酰氧基等。

化合物(Vb)和化合物(VIb)可以容易地从商业上购得，或者根据众所周知的方法制备。

化合物(VIIb)是通过酚盐阴离子与式 $\text{R}^9\text{-CHL}'\text{-CHR}^2\text{=CHR}^{3b}$ 所代表的化合物(VIb)的反应而制备的，其中所述的酚盐阴离子是通过用碱处理化合物(Vb)而形成的。

化合物(VIb)的用量为每摩尔的化合物(Vb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

“碱”实例有无机碱，如碱金属氢氧化物，如氢氧化钠，氢氧化钾等；碱金属烷氧化物，如甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾等；碱金属氢化物，如氢化钠，氢化钾等；金属氮化物，如氨基钠，二异丙基氮化锂，六甲基二甲硅烷基氮化锂等；碱性盐，如碳酸氢钾，碳酸钠，碳酸钾，乙酸钠等；等等。所述的碱的用量为每摩尔的化合物(Vb)约 0.5 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 3.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂的优选实例有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；烃，如环己烷，己烷，苯，甲苯，二甲苯等；醚，如四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷，乙醚，二异丙醚等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，六甲基磷酸三酰胺等；亚砷，如二甲基亚砷等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；水；或它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 10 分钟至约 8 小时，优选为约 30 分钟至约 3 小时。反应温度通常为约 0 至约 120℃，优选约 25 至约 100℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

化合物(VIIIb)是通过化合物(VIIb)的 Claisen 重排反应而制备的。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；烃，如环己烷，己烷，苯，甲苯，二甲苯，均三甲苯等；有机酸，如甲酸，乙酸等；醚，如四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷，乙醚，二异丙醚等；苯胺，如 N,N-二甲基苯胺，N,N-二乙基苯胺等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；或它们的混合溶剂等。

此外，如果需要，该反应可以用酸催化剂来完成。作为所述的酸催化剂，可以使用例如 Lewis 酸，如氯化铝，三氯化硼等。当该酸催化剂为 Lewis 酸时，其用量为每摩尔的化合物(VIIb)约 0.1 至约 20 摩尔，优选约 0.1 至约 5.0 摩尔。反应时间通常为约 30 分钟至约 24 小时，优选为约 1 小时至约 6 小时。反应温度通常为约 -70 至约 300℃，优选约 150 至约 250℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

化合物(IIb')是通过化合物(VIIIb)的酸催化剂环化而制备的。所述催化剂的实例有无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸等;磺酸,如对甲苯磺酸,樟脑磺酸等, Lewis 酸,如氯化铝,三氯化硼等,等等。当该酸催化剂为无机酸时,其用量通常为每摩尔的化合物(VIIIb)约 1 至约 100 摩尔,优选约 10 至约 50 摩尔;当该酸催化剂为磺酸时,其用量通常为每摩尔的化合物(VIIIb)约 0.1 至约 20 摩尔,优选约 0.1 至约 5 摩尔。

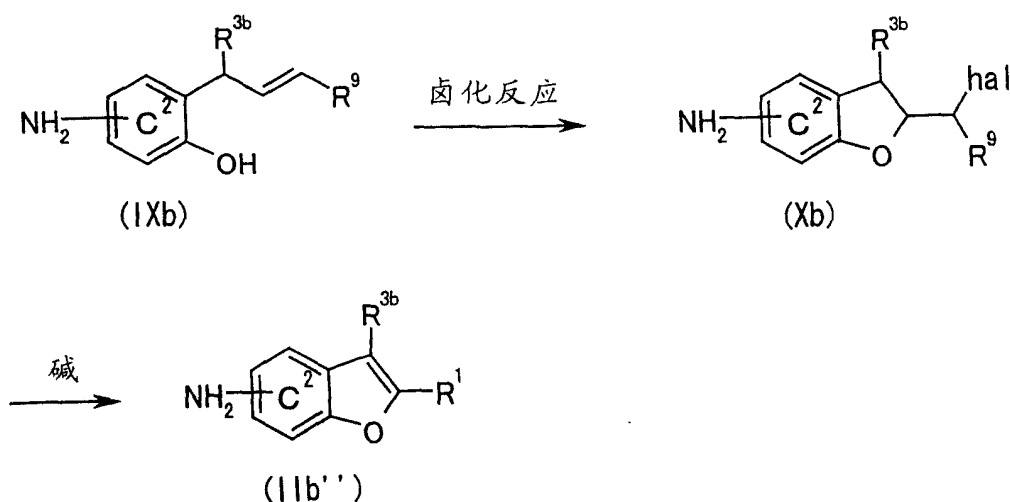
无须使用任何溶剂或使用对该反应呈惰性的溶剂即可方便地完成该反应。例如,当使用无机酸时,优选的溶剂实例是水与有机溶剂的混合溶剂,该有机溶剂有如醇,如甲醇,乙醇,丙醇等;饱和烃,如环己烷,己烷等;芳烃,如苯,甲苯,二甲苯等;醚,如四氢呋喃,二氧己环,1,2-二甲氧基乙烷,乙醚,二异丙醚等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺,六甲基磷酸三酰胺等;亚砷,如二甲基亚砷等;卤代烃,如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳,1,2-二氯乙烷等。

反应时间通常为约 30 分钟至约 24 小时,优选为约 30 分钟至约 6 小时。反应温度通常为约 -78 至约 200℃,优选约 -20 至约 150℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物,但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来,而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶,蒸馏,色谱等)很容易地纯化。

此外,当化合物(IIb)为苯并呋喃(化合物(IIb'))时,可按下列反应方案中所描述的方法进行制备。

方案 9



在上面的式子中, hal 代表卤原子(例如氟,氯,溴,碘等)。

化合物(Xb)是通过化合物(IXb)与卤化剂反应而制备的,其中化合物(IXb)是按类似于化合物(VIIIb)的方式合成的。

至于“卤化剂”,其实例有卤素,如溴,氯,碘等;有酰亚胺,如 N-溴丁二酰亚胺等;卤素加合物,如氯碘化苄基三甲基铵,三碘化苄基三甲基铵等;等等。所述卤化剂的用量为每摩尔的化合物(IXb)约 1.0 至约 5.0 摩尔,优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益,但是其优选的实例有醇,如甲醇,乙醇,丙醇等;烃,如苯,甲苯,环己烷,己烷等;酰胺,如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺等;卤代烃,如二氯甲烷,氯仿,四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等;腈,如乙腈,丙腈等;亚砷,如二甲基亚砷等;有机酸,如乙酸,丙酸等;硝基烷烃,如硝基甲烷等;芳香胺,如吡啶,二甲基吡啶,喹啉等;或它们的混合溶剂等。

如果需要,该反应可以在碱或自由基引发剂存在下或者在光照下进行。

“碱”的实例有碱性盐,如碳酸钠,碳酸钾,碳酸铯,碳酸氢钠,乙酸钠,乙酸钾等;芳香胺,如吡啶,二甲基吡啶等;三级胺,如三乙胺,三丙胺,三丁胺,环己基二甲基胺, 4-二甲基氨基吡啶, N,N-二甲基苯胺, N-甲基哌啶, N-甲基吡咯烷, N-甲基吗啉等;等等。碱的用量为每摩尔的化合物(IXb)约 0.8 至约 10 摩尔。

“自由基引发剂”的实例有过氧化苯甲酰,偶氮双异丁腈等。其用量为每摩尔的化合物(IXb)约 0.01 至约 1.0 摩尔。

当用光照射时,可以使用卤素灯等。

反应温度通常为约-50 至约 150℃,优选约 0 至约 100℃。反应时间通常为约 5 分钟至约 24 小时,优选为约 10 分钟至约 12 小时。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物,但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来,而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶,蒸馏,色谱等)很容易地纯化。

化合物(IIb'')可以通过用碱处理化合物(Xb)而制备。

“碱”的实例有无机盐,如金属氢氧化物,如氢氧化钠,氢氧化钾等;有机胺,如三乙胺, 1,8-二氮杂环[5,4,0]-7-十一碳烯,吡啶等;金属烷氧化物,如甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钾等;碱金属氢化物,如氢化钠,氢化钾等;金属

氮化物, 如氨基钠, 二异丙基氯化锂, 六甲基二甲硅烷基氯化锂等; 碱性盐, 如碳酸氢钾, 碳酸钠, 碳酸钾, 乙酸钠等; 等等。

该碱的用量为每摩尔的化合物(Xb)约 0.5 至约 10 摩尔, 优选约 1.0 至约 5.0 摩尔。

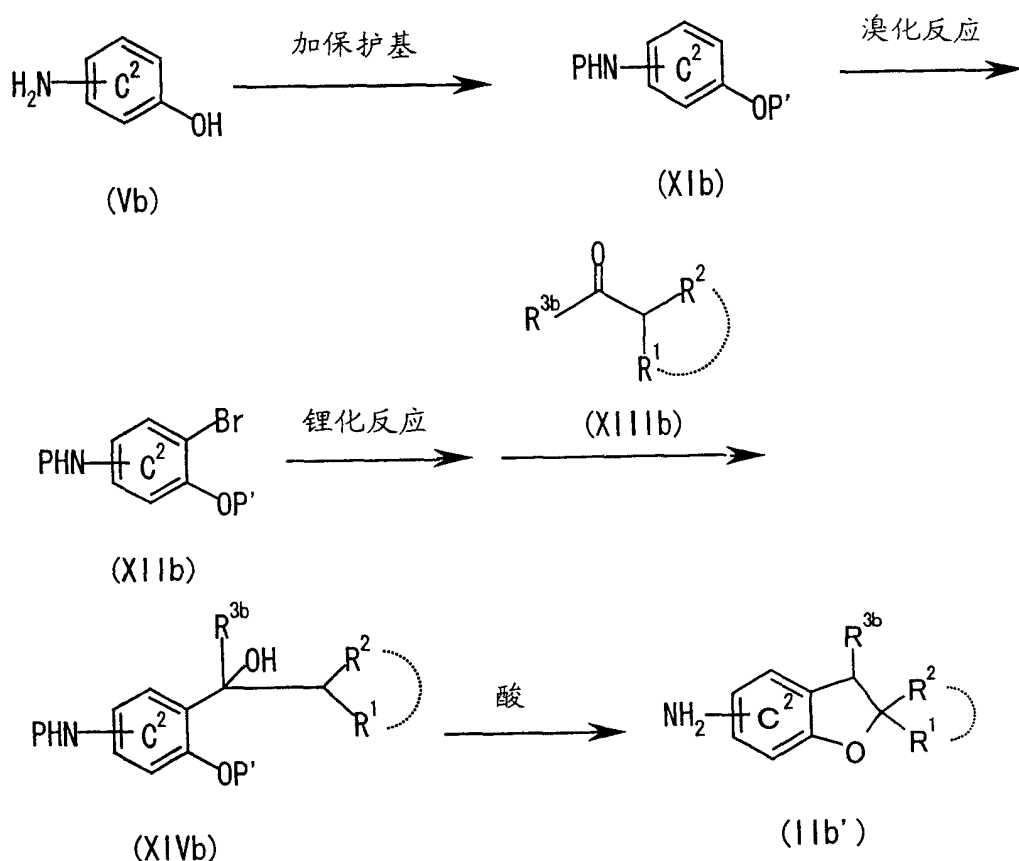
可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂的优选实例有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 烃, 如环己烷, 己烷, 苯, 甲苯, 二甲苯等; 醚, 如四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷, 乙醚, 二异丙醚等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 六甲基磷酸三酰胺等; 亚砷, 如二甲基亚砷等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 水; 或它们的混合溶剂等。

反应时间通常为约 10 分钟至约 24 小时, 优选为约 30 分钟至约 12 小时。反应温度通常为约 0 至约 120℃, 优选约 25 至约 100℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物, 但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来, 而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶, 蒸馏, 色谱等)很容易地纯化。

此外, 当化合物(IIb)为二氢苯并呋喃(化合物(IIb'))时, 可按下列反应方案中所描述的方法进行制备。

方案 10



化合物(XIb)是通过使化合物(Vb)进行保护基加成反应而制备的,所述的保护基是肽化学中常用的保护基。

作为氨基保护基(P)的实例,可以使用甲酰基或 C_{1-6} 烷基-羰基(例如乙酰基,丙酰基等),苯基羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如甲氧基羰基,乙氧基羰基,叔丁氧基羰基等),苯氧基羰基, C_{7-10} 芳烷氧基羰基(例如苯甲基氧基羰基等),三苯基甲基,邻苯二甲酰基等,其中每个保护基均可具有取代基。作为其取代基的实例,可以使用卤原子(例如氟,氯,溴,碘等), C_{1-6} 烷基-羰基(例如乙酰基,丙酰基,戊酰基等),硝基等,其中所述的取代基的数目为1至3个。

作为羟基保护基(P')的实例,可以使用 C_{1-6} 烷基(例如甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,叔丁基等),苯基, C_{7-11} 芳烷基(例如苯甲基等),甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基(例如乙酰基,丙酰基等),苯氧基羰基, C_{7-11} 芳烷氧基羰基(例如苯甲基氧基羰基等),四氢吡喃基,四氢呋喃基,甲硅烷基等,其中每个保护基均可具有取代基。作为其取代基的实例,可以使用卤原子(例如氟,氯,溴,碘等), C_{1-6} 烷基(例如甲基,乙基,叔丁基等), C_{7-11} 芳烷基(例如苯甲基等), C_{6-10} 芳基(例如苯基,萘基等),硝基等,其中所述的取代基的数目为1至4个。

化合物(XIIb)是通过化合物(XIb)与溴化剂的反应而制备的。

所述的“溴化剂”的实例有溴，酰亚胺如 N-溴丁二酰亚胺等，卤素加合物如三碘化苄基三甲基铵等，等等。溴化剂的用量为每摩尔的化合物(XIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 2.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；酰胺，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，1,2-二氯乙烷等；腈，如乙腈，丙腈等；亚砷，如二甲基亚砷等；有机酸，如乙酸，丙酸等；硝基烷烃，如硝基甲烷等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶，喹啉等；或它们的混合溶剂等。

如果需要，该反应可以在碱或 Lewis 酸或铁存在下进行。

“碱”的实例有碱性盐，如碳酸钠，碳酸钾，碳酸铯，碳酸氢钠，乙酸钠，乙酸钾等；芳香胺，如吡啶，二甲基吡啶等；三级胺，如三乙胺，三丙胺，三丁胺，环己基二甲基胺，4-二甲基氨基吡啶，N,N-二甲基苯胺，N-甲基哌啶，N-甲基吡咯烷，N-甲基吗啉等；等等。该碱的用量为每摩尔的化合物(XIb)约 0.8 至约 10 摩尔。

“Lewis 酸”的实例有三氯化铁，氯化铝，三氟化硼等。其用量为每摩尔的化合物(XIb)约 0.01 至约 1 摩尔。

至于“铁”，其用量为每摩尔的化合物(XIb)约 0.01 至约 1 摩尔。

反应温度通常为约-50 至约 150℃，优选约 0 至约 100℃。反应时间通常为约 5 分钟至约 24 小时，优选为约 10 分钟至约 12 小时。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物，但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来，而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶，蒸馏，色谱等)很容易地纯化。

化合物(XIVb)是通过化合物(XIb)的锂化，然后再与酮(XIIIb)反应而制备的。

至于“锂化剂”，可以使用烷基锂如正丁基锂。其用量为每摩尔的化合物(XIb)约 1.0 至约 5.0 摩尔，优选约 1.0 至约 3.0 摩尔。

可以使用对该反应呈惰性的溶剂方便地进行该反应。这种溶剂尽管不特别受限于反应收益，但是其优选的实例有醚，如乙醚，四氢呋喃，二氧己环，1,2-二甲氧基乙烷等；烃，如苯，甲苯，环己烷，己烷等；卤代烃，如二氯

甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等; 或它们的混合溶剂等。

反应温度通常为约-78 至约 100℃, 优选约-78 至约 50℃。反应时间通常为约 5 分钟至约 24 小时, 优选为约 10 分钟至约 3 小时。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物, 但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来, 而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶, 蒸馏, 色谱等)很容易地纯化。

化合物(IIb')是通过化合物(XIVb)在酸催化剂下的去保护和环化而制备的。至于所述的酸催化剂, 可以使用无机酸, 如盐酸, 氢溴酸, 硫酸等; 磺酸, 如对甲苯磺酸, 樟脑磺酸等; Lewis 酸, 如氯化铝, 三氟化硼等; 等等。当使用无机酸作为酸催化剂时, 其用量通常为每摩尔的化合物(XIVb)约 1 至约 100 摩尔, 优选约 10 至约 50 摩尔; 当使用磺酸作为酸催化剂时, 其用量通常为每摩尔的化合物(XIVb)约 0.1 至约 20 摩尔, 优选约 0.1 至约 5 摩尔。

无须使用任何溶剂或使用对该反应呈惰性的溶剂即可方便地完成该反应。这种溶剂不特别受限于反应收益。例如, 当使用无机酸时, 优选的溶剂实例是水与有机溶剂的混合溶剂, 所述的有机溶剂有醇, 如甲醇, 乙醇, 丙醇等; 饱和烃, 如环己烷, 己烷等; 芳烃, 如苯, 甲苯, 二甲苯等; 醚, 如四氢呋喃, 二氧己环, 1,2-二甲氧基乙烷, 乙醚, 异丙醚等; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 六甲基磷酸三酰胺等; 亚砷, 如二甲基亚砷等; 卤代烃, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等或者水。

反应时间通常为约 30 分钟至约 24 小时, 优选为约 30 分钟至约 6 小时。反应温度通常为约-78 至约 200℃, 优选约-20 至约 150℃。

尽管该产物可用作下步反应的反应混合物或粗产物, 但是该产物可以用常规的分离方法从反应混合物中分离出来, 而且该产物可以根据一般的分离方法(例如重结晶, 蒸馏, 色谱等)很容易地纯化。

此外, 当上述每一反应中存在如氨基、羟基、羧基等官能团时, 该反应可在引入保护基之后进行, 所述的保护基是肽化学等中常用的保护基, 所述的标题化合物按需要在反应之后通过去除保护基而得到。

作为所述保护基的实例, 可以使用甲酰基或 C₁₋₆ 烷基-羰基(例如乙酰基, 丙酰基等), 苯基羰基, C₁₋₆ 烷氧基-羰基(例如甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 叔丁氧基羰基等), 苯氧基羰基, C₇₋₁₀ 芳烷氧基羰基(例如苯甲基氧基羰基等), 三苯基甲基, 邻苯二甲酰基等, 其中每个保护基均可以具有取代基。至于其取

代基, 可以使用卤原子(例如氟, 氯, 溴, 碘等), C_{1-6} 烷基-羰基(例如乙酰基, 丙酰基, 戊酰基等), 硝基等, 其中该取代基的数目约为 1 至 3 个。

此外, 可以使用众所周知的方法或其改进方法作为脱保护基的方法, 例如, 可以使用用酸、碱、紫外光、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠、四丁基氟化铵、乙酸钡等处理的方法, 或者使用还原反应。

上述化合物(Ib)的起始化合物可以成盐, 该盐虽不特别受限于反应完成的程度, 但举例来说, 该盐为类似于上述化合物(Ib)可能形成的盐等。

化合物(Ib)的构型异构体(E 和 Z 构型)可以根据常规的分离方法如萃取、重结晶、蒸馏、色谱等, 在异构化发生的时刻进行分离和纯化, 由此可以制备纯的化合物。此外, 根据 Shin Jikken Kagaku Kouza (Text books on New Experimental Chemistry) 14 [Edited by Nihon Kagaku Kai (Chemical Society of Japan)] 的 251 页至 253 页和 Jikken Kagaku Kouza (Text books on Experimental Chemistry), 4th Edition, 19 [Edited by Nihon Kagaku Kai (Chemical Society of Japan)] 的 273 页至 274 页中所描述的方法及其改进的方法, 利用加热、酸催化剂、过渡金属络合物、金属催化剂、自由基类催化剂、光照、强碱性催化剂等, 可以使双键发生异构化, 由此可以得到相应的纯异构体。

化合物(Ib)依据具体类型的取代基形成立体异构体, 但是所述的异构体不论是单独存在还是以混合物的形式存在, 均包括在本发明中。

化合物(Ib)可以为水合物或非水合物的形式。

每种情况下, 化合物(Ib)都可以根据进一步的需要, 通过去保护反应、酰化反应、烷基化反应、氢化反应、氧化反应、还原反应、碳链伸长反应, 取代基替换反应来合成, 每种反应可以单独进行, 也可以两种或多种组合起来进行。

当标题化合物依据上述反应以游离状态得到时, 可根据常规方法将该化合物转化成盐; 或者当标题化合物依据上述反应以盐的形式得到时, 可以根据常规的方法将其转化成游离状态或另一种盐。如此获得的化合物(Ib)可以通过已知的方法如反向增溶、浓缩、溶剂萃取、分馏、结晶、重结晶、色谱等, 从反应溶液中分离出来并纯化。

当化合物(Ib)以构型异构体、非对映异构体、构象异构体等形式存在时, 每种异构体均可通过上述的分离和纯化方法按需要进行分离。此外, 当化合物(Ib)以外消旋形式存在时, 可以通过常规的光学拆分方法将其拆分成 D 构

型和L构型。

本发明的化合物(Ia)、(Ia')或(Ib)的前药可以是这样的化合物,该化合物在活体生理条件下通过与酶、胃酸等的反应被转化成化合物(Ia)等,也就是说,该前药是通过酶氧化、还原、水解等作用而转化成化合物(Ia)等的化合物,或者通过胃酸等的水解作用而转化成化合物(Ia)或其盐的化合物。

化合物(Ia)等的前药的实例包括其中的化合物(I)等的氨基被酰化、烷基化或磷酸化的化合物(例如这样的化合物,其中化合物(I)等的氨基被转化成二十酰氨基,丙氨酰氨基,苜基氨基酰氨基,(5-甲基-2-氧基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基酰氨基,四氢呋喃基氨基,吡咯烷基甲基氨基,新戊酰基氧基甲基氨基或叔丁基氨基);其中的化合物(Ia)等的羟基被酰化、烷基化、磷酸化或转化成硼酸盐的化合物(例如这样的化合物等,其中化合物(Ia)等的羟基被转化成乙酰氧基,棕榈酰氧基,丙酰氧基,新戊酰氧基,琥珀酰氧基,富马酰氧基,丙氨酰氧基,或二甲基氨基甲基酰氧基);其中的化合物(Ia)等的羧基被酯化或酰胺化的化合物等(例如这样的化合物等,其中的羧基被乙基,苯基,羧基氧基甲基,二甲基氨基甲基,新戊酰氧基甲基,乙氧基酰氧基乙基,2-苯并[c]呋喃酮基,(5-甲基-2-氧-1,3-二氧戊环-4-基)甲基,环己基氧基羧基所酯化,或者转化成甲酰胺),等等。这些化合物可以根据众所周知的方法用化合物(Ia)制备。

此外,化合物(Ia)等的前药可以是在“*Iyakuhin No Kaihatu (Development of Drugs)*”, Volume 7, Molecular Design, Hirokawa Shoten, published in 1990; 163 页至 198 页中所描述的生理条件下转化成化合物(Ia)等的化合物。

化合物(Ia)、(Ia')或(Ib)或其盐或其前药(下文中简称为本发明的化合物)具有优异的药理作用,如类似神经营养因子的作用,强化神经营养因子活性的作用,抑制神经变性的作用,促进神经再生的作用,抗氧化作用,抑制 β -淀粉状蛋白造成的神经细胞死亡的作用等,同时具有低毒性、副作用小等优异性能,因此,可以用作药物。

本发明的化合物可作为类似神经营养因子的物质,强化神经营养因子活性的物质,抑制神经变性的物质或抑制 β -淀粉状蛋白对哺乳动物(例如小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、羊、猴、人等)毒性的物质,由此可以抑制神经细胞的死亡并促进其再生。此外,本发明的化合物具有激活胆碱系统的作用(例如,强化胆碱乙酰基转移酶等活性的作用),由此,可以使乙酰胆碱

的含量增加和神经功能的激活等。

所以，本发明的化合物对神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏氏疾病、帕金森氏疾病、肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS)、Huntington 氏疾病、脊髓小脑变性等)，精神性神经疾病(例如精神分裂症等)，颅脑损伤，脊索损伤，脑血管意外，脑血管痴呆，末梢性神经病(例如糖尿病性神经病等)有效，因此，可以用作预防/治疗这些疾病的药物。

本发明的化合物具有低毒性，并且可以安全地通过口腔或胃肠外给药(例如，局部给药、直肠给药或静脉内给药等)，因为本发明的化合物或根据众所周知的方法通过配入药学上允许的载体而制备的药物组合物可以是如片剂(包括糖衣片、覆膜片、口腔崩解片等)，粉末，颗粒、胶囊(包括软胶囊)，液体溶液，注射剂，栓剂，缓释制剂，膏药型制剂等。

本发明的化合物在本发明的制剂中的含量为该制剂总重量的约 0.01 至约 100%。

所述的剂量可因给药对象、给药途径、疾病等而异，例如将口服制剂作为治疗阿尔茨海默氏氏疾病的药物给药于成人时，该剂量按本发明的化合物为活性成分计为约 0.1 至约 20 mg/kg 体重，优选约 0.2 至约 10 mg/kg 体重，更优选约 0.5 至约 10 mg/kg 体重，其中该剂量可每日分成 1-3 次给药。

此外，本发明的化合物可以与另一种活性成分[例如胆碱酯酶抑制剂(如 Aricept(donepezil)等)，脑功能活化剂(如艾地苯醌、长春西汀等)，治疗帕金森氏疾病的药物(如 L-多巴，司立吉林等)，治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化的药物(例如 riluzole 等)，神经营养因子等]结合起来使用。对于结合使用来说，所述的另一种活性成分与本发明的化合物或其盐可以按众所周知的方法配合，然后制成药物组合物(例如片剂、粉末、颗粒、胶囊(包括软胶囊)、液体溶液、注射剂、栓剂、缓释制剂等)，也可以将它们的每一种制成单独的制剂，然后同时或隔时给药于同一对象。

对于制备本发明的制剂时可以使用的药学上可接受的载体，其实例包括多种有机或无机载体物质，该载体物质通常用作制剂原料，如固体制剂中的填充剂，润滑剂，粘合剂以及崩解剂；液体制剂中的载体，增溶剂，悬浮剂，等渗剂，缓冲剂以及止痛剂；等等。此外，可以按需要使用常规的赋形剂，如防腐剂，抗氧剂，着色剂，增甜剂，吸收剂，润湿剂等。

所述填充剂的实例有乳糖，绵白糖，D-甘露醇，淀粉，玉米淀粉，结晶

纤维素，轻质无水硅酸等。

所述润滑剂的实例有硬脂酸镁，硬脂酸钾，滑石，胶质二氧化硅等。

所述粘合剂的实例有结晶纤维素，绵白糖，D-甘露醇，糊精，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，淀粉，蔗糖，白明胶，甲基纤维素，羧甲基纤维素钠等。

所述崩解剂的实例有淀粉，羧甲基纤维素，羧甲基纤维素钙，交联羧甲基纤维素钠，羧甲基淀粉钠，L-羟丙基纤维素等。

所述载体的实例有注射用的水，醇，丙二醇，聚乙二醇，芝麻油，玉米油，橄榄油等。

所述增溶剂的实例有聚乙二醇，丙二醇，D-甘露醇，苯甲酸苄酯，乙醇，三氨基甲烷，胆甾醇，三乙醇胺，碳酸钠，柠檬酸钠等。

所述悬浮剂的实例有表面活性剂，如硬脂基三乙醇胺，月桂基硫酸钠，月桂基氨基丙酸，卵磷脂，苯扎氯铵，苯索氯铵，甘油单硬脂酸酯等；亲水的高分子物质，如聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷酮，羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟甲基纤维素，羟乙基纤维素，羟丙基纤维素等；等等。

所述等渗剂的实例有葡萄糖，D-山梨糖醇，氯化钠，甘油，D-甘露醇等。

所述缓冲剂的实例有磷酸盐缓冲液，乙酸盐缓冲液，碳酸盐缓冲液，柠檬酸盐缓冲液等。

所述止痛剂的实例有苯甲醇等。

所述防腐剂的实例有对羟基苯甲酸酯，氯丁醇，苯甲醇，苯乙醇，脱氢乙酸，山梨酸等。

所述抗氧剂的实例有亚硫酸盐，抗坏血酸， α -生育酚等。

下面将通过如下的参考例、实施例、制剂例和实验例进一步详细地阐述本发明，但是这些例子仅仅是实施例而已，其目的不是限制本发明，而且这些实施例在不脱离本发明的范围的情况下是可以变化的。

在下面的参考例和实施例中，“室温”通常是指约 10 至约 35℃。除非另有说明，%是指重量百分数。

本文中其它符号所指的意思如下：

s: 单峰

d: 双峰

dd: 双峰的双峰

dt: 三重峰的双峰

t: 三重峰

q: 四重峰

septet: 七重峰

m: 多重峰

br: 宽峰

J: 耦合常数

Hz: 赫兹

CDCl_3 : 氘化的氯仿

DMSO-d_6 : 氘化的二甲基亚砜

$^1\text{H-NMR}$: 质子核磁共振

[化合物(Ia)]

参考例 1a

3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯

0℃下, 向氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 5.92 g, 148 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(150 ml)悬浮液中加入 2-磷酸基丙酸三乙酯(35.0 g, 148 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向该反应溶液中加入 4-异丙基苯甲醛(20.0 g, 135 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 30.1 g (96%产率)油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.92 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.67 (1H, s)。

参考例 2a

2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯酸乙酯

0℃下, 向氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 15.0 g, 375 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(160 ml)悬浮液中加入 2-磷酸基丙酸三乙酯(87.7 g, 368 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)溶液, 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 1 小时。向该反应溶液中加入 4-甲基苯甲醛(43.3 g, 361 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 1 小时。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。

合并后的萃取物用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩，得到 66.7 g (91% 产率)油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.12 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.37 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (1H, s)。

参考例 3a

3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯

用 4-氟苯甲醛，根据参考例 1a 合成该标题化合物。产率：97%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.10 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.65 (1H, s)。

参考例 4a

(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯酸乙酯

0℃下，向氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 10.4 g, 260 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(200 ml)悬浮液中加入 2-磷酸基丙酸三乙酯(58.2 g, 236 mmol)，并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向该反应溶液中加入 4-异丙基苯甲醛(35.0 g, 260 mmol)，并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水，并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩，得到 47.5 g (92%产率)油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 15.8$ Hz)。

参考例 5a

(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯酸乙酯

用 4-四氟苯甲醛，根据参考例 4a 合成标题化合物。产率：88%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.43-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 15.8$ Hz)。

参考例 6a

3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯-1-醇

-40℃下, 向 3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯(9.00 g, 38.7 mmol)和氯化铯(1.00 g, 4.06 mmol)的四氢呋喃(50 ml)悬浮液中, 加入氢化铝锂(1.47 g, 38.7 mmol), 30 分钟内分四部分加完, 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。剩余物用硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 8:1)处理, 得到 6.30 g (86%产率)的油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.91 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.17 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 1H 未鉴定。

参考例 7a

2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯-1-醇

-40℃下, 向 2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯酸乙酯(26.31 g, 128.8 mmol)和氯化铯(10.32 g, 41.89 mmol)的四氢呋喃(120 ml)悬浮液中, 加入氢化铝锂(4.89 g, 129 mmol), 30 分钟内分四部分加完, 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 8.87 g (42%产率)的油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.08-7.22 (4H, m), 1H 未鉴定。

参考例 8a

3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯-1-醇

用 3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯, 根据参考例 6a 合成标题化合物。产率: 95%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.11 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.01 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 1H 未鉴定。

参考例 9a

(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯-1-醇

用(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯酸乙酯, 根据参考例 6a 合成标题化合物。产率: 65%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.79-3.00 (2H, m), 4.30 (2H,

d, $J = 5.6$ Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 15.8, 5.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.10-7.39 (4H, m)。

参考例 10a

(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-醇

用(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯酸乙酯, 根据参考例 6a 合成标题化合物。产率: 84%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.31 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.28 (1H, dt, $J = 15.8, 5.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.90-7.40 (4H, m), 1H 未鉴定。

参考例 11a

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-异丙基苯

冰冷却下, 向 3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯-1-醇(6.30 g, 33.1 mmol) 的异丙醚(50 ml)溶液中, 加入三溴化磷(5.98 g, 22.1 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用异丙醚萃取。有机层用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 7.63 g (91%产率)的油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.14-7.26 (4H, m)。

参考例 12a

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)苯

用 2-甲基-3-苯基-2-丙烯-1-醇, 根据参考例 11a 合成标题化合物。产率: 89%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.64 (1H, s), 7.19-7.44 (5H, m)。

参考例 13a

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-甲基苯

冰冷却下, 向 2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯基-1-醇(11.40 g, 70.27 mmol) 的异丙醚(100 ml)溶液中, 加入三溴化磷(12.83 g, 47.38 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用异丙醚萃取。有机层用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 12.71 g (80%产率)的油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.13(2H, s), 6.60 (1H, s), 7.09-7.22 (4H, m)。

参考例 14a

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-氟苯

用 3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯-1-醇, 根据参考例 11a 合成标题化合物。
产率: 79%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.01 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.27 (2H, m)。

参考例 15a

1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]-4-异丙基苯

用(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯-1-醇, 根据参考例 11a 合成标题化合物。
产率: 72%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.16 (2H, dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 15.4, 7.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.14-7.35 (4H, m)。

参考例 16a

1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]-4-氟苯

用(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-醇, 根据参考例 11a 合成标题化合物。产率: 61%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.15 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.30 (1H, dt, $J = 15.4, 7.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.83-7.08 (2H, m), 7.31-7.45 (2H, m)。

参考例 17a

N-[4-[[3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

于 0°C 和氮气氛围下, 向 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺(3.00 g, 16.7 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)溶液中, 加入氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 0.74 g, 18.4 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向反应溶液中加入 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-异丙基苯(4.66 g, 18.4 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。使所得剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 3.70 g (63%产率)的标题化

合物。熔点: 153-155℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.07-2.34 (9H, m), 2.91 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.59-6.84 (3H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, s)。

参考例 18a

N-[2,3,6-三甲基-4-[(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)氧基]苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)苯, 根据参考例 17a 合成标题化合物。产率: 41%。熔点: 152-154℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.10-2.32 (9H, m), 4.54 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69-6.90 (1H, m), 7.11-7.41 (5H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 19a

N-[2,3,6-三甲基-4-[(2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯基)氧基]苯基]甲酰胺

于 0℃和氮气氛下, 向 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺(9.31 g, 52.0 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(120 ml)溶液中, 加入氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 2.11 g, 52.8 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向反应溶液中加入 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-甲基苯(12.48 g, 55.44 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20 ml)溶液, 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。使所得剩余物从乙酸乙酯-异丙醚中结晶出来, 得到 7.34 g (44%产率)的标题化合物。熔点: 167-169℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, s), 2.07-2.38 (9H, m), 2.35 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.82-7.09 (1H, m), 7.11-7.31 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.38 (0.5H, s)。

参考例 20a

N-[4-[[3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-氟苯, 根据参考例 17a 合成标题化合物。产率: 52%。熔点: 164-165℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 2.12-2.32 (9H, m), 4.53 (2H, d, $J = 5.2$

Hz), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.71-6.95 (1H, m), 7.04 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 8.04 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 21a

N-[4-[[*(E)*-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-[[*(E)*-3-溴-1-丙烯基]-4-异丙基苯, 根据参考例 17a 合成标题化合物。产率: 59%。熔点: 165-167℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.13-2.27 (9H, m), 2.90 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.8, 5.8$ Hz), 6.65-6.88 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 22a

N-[2,3,6-三甲基-4-[[*(E)*-3-苯基-2-丙烯基]氧基]-苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和肉桂酰氯, 根据参考例 17a 合成标题化合物。产率: 44%。熔点: 197-199℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.18 (9H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 6.35-6.50 (1H, m), 6.62-7.00 (3H, m), 7.24-7.52 (5H, m), 8.00 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.39 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

参考例 23a

N-[4-[[*(E)*-3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-[[*(E)*-3-溴-1-丙烯基]-4-氟苯, 根据参考例 17a 合成标题化合物。产率: 52%。熔点: 196-198℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.32 (9H, m), 4.67 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.6, 5.0$ Hz), 6.59-6.89 (3H, m), 6.92-7.09 (2H, m), 7.32-7.43 (2H, m), 7.99 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 24a

N-[4-羟基-3-[1-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺

在 215℃和氩气氛下, 搅拌 N-[4-[[*(E)*-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺(5.80 g, 17.2 mmol)的 N,N-二甲基苯胺(50 ml)溶液 6 小时。将反应混合物冷却下来, 然后用乙酸乙酯稀释, 用 2N 的盐酸和

水洗涤，用硫酸镁干燥，之后减压浓缩。使剩余物从乙酸乙酯中结晶出来，得到 3.50 g (60%产率)的标题化合物。熔点：170-171℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.40 (6H, m), 2.11-2.27 (9H, m), 2.77-3.00 (1H, m), 5.00-5.22 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.30-6.85 (2H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.97 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.43 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 25a

N-[4-羟基-3-(1-苯基-2-丙烯基)-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-[2,3,6-三甲基-4-[(E)-3-苯基-2-丙烯基]氧基]苯基]甲酰胺，根据参考例 24a 合成标题化合物。产率：78%。熔点：144-145℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08-2.27 (9H, m), 5.02-5.41 (3H, m), 6.32-6.52 (1H, m), 6.61-7.03 (2H, m), 7.18-7.42 (5H, m), 7.95 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.8$ Hz)。

参考例 26a

N-[4-羟基-3-[1-(4-氟苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-[4-[(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺，根据参考例 24a 合成标题化合物。产率：66%。熔点：168-170℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.29 (9H, m), 5.02-5.22 (1.5H, m), 5.33-5.50 (1.5H, m), 6.35-6.55 (1H, m), 6.72-7.08 (4H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.96 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 27a

3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

在 215℃和氩气氛下，将 N-[4-[[3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺(3.70 g, 10.5 mmol)的 N,N-二甲基苯胺(20 ml)溶液加热 6 小时。将反应混合物冷却下来，然后用乙酸乙酯稀释，用 2N 的盐酸和水洗涤，用硫酸镁干燥，之后减压浓缩，得到 N-[4-羟基-3-[1-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺粗产品。将该化合物(2.98 g, 8.47 mmol)与浓盐酸(20 ml)和甲醇(60 ml)的混合物在氩气氛下加热回流 2 小时。将溶剂在减压下浓缩，并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和所得的剩余物。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩。使得到的剩余物从异丙醚-己烷中结晶出来，得到 2.23 g (66%产率)的标题化合物。熔点：130-132℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.40-2.60 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.72-7.00 (2H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

参考例 28a

2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[2,3,6-三甲基-4-[(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)氧基]苯基]甲酰胺, 根据参考例 27a 合成标题化合物产率: 67%。熔点: 129-131 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.20 (2H, br s), 4.12 (1H, s), 6.70-7.30 (5H, m)。

参考例 29a

2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

在 215 $^{\circ}\text{C}$ 和氩气氛下, 加热 N-[2,3,6-三甲基-4-[[2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯基]氧基]苯基]甲酰胺(5.43 g, 16.8 mmol)的 N,N-二甲基苯胺(60 ml)溶液 6 小时。将反应混合物冷却下来, 然后用乙酸乙酯稀释, 用 2N 的盐酸和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 之后减压浓缩。将所得剩余物与盐酸-甲醇试剂(40 ml)的混合物在氩气氛下加热回流 2 小时。将溶剂在减压下浓缩, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和所得的剩余物。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。使得到的剩余物从己烷中结晶出来, 得到 2.81 g (57%产率)的标题化合物。熔点: 114-115 $^{\circ}\text{C}$ 。(石油醚)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.23 (4H, m)。

参考例 30a

3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[4-[[3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺, 根据参考例 27a 合成标题化合物。产率: 78%。熔点: 125-127 $^{\circ}\text{C}$ 。(石油醚)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.62-7.20 (4H, m)。

参考例 31a

3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

向 N-[4-羟基-3-[1-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺

(3.50 g, 10.4 mmol)和碳酸钙(1.35 g, 13.5 mmol)在四氢呋喃(15 ml)和甲醇(15 ml)混合溶剂的悬浮液中, 逐步加入苄基三甲基碘代二氯化铵(3.90 g, 11.4 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟。滤出不溶物之后, 减压浓缩溶剂。向剩余物中加入乙酸乙酯和水。分出有机层, 并用乙酸乙酯萃取水层两次。合并后的有机层依次用 10%的亚硫酸氢盐水溶液、水、饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 4.08 g 的 N-[2-碘甲基-3-(4-异丙基苯基)-4,6,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]甲酰胺。在 100℃和氮气氛下, 搅拌该化合物(4.08 g, 8.81 mmol)与 1,8-二氮杂双环[5,4,0]-7-十一碳烯(6.58 g, 44.0 mmol)的甲苯(30 ml)溶液 3 小时。向反应溶液中加入水并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用 2 N 的盐酸和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。所得到的剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 20:1)处理, 得到 2.40 g 的 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]甲酰胺。将化合物(2.40 g, 7.18 mmol)与浓盐酸(20 ml)和甲醇(60 ml)的混合物在氮气氛下加热回流 2 小时。减压浓缩溶剂, 并用 8 N 氢氧化钠水溶液中和所得到的剩余物。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 1.80 g 的油状游离碱。将该游离碱(0.50 g, 1.63 mmol)溶解于盐酸的甲醇溶液中, 并减压浓缩溶剂。所得剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.41 g (41%产率)的标题化合物。熔点: 194-197℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 10.1 (2H, br s), 1H 未鉴定。

参考例 32a

2,2,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

用 N-[4-羟基-3-(1-苯基-2-丙烯基)-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺, 根据参考例 31a 合成标题化合物。产率: 26%。熔点: 189-192℃。(乙醇-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.21-7.37 (5H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未鉴定。

参考例 33a

3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

用 N-[4-羟基-3-[1-(4-氟苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺, 根据

参考例 31a 合成标题化合物。产率：87%。熔点：208-210℃。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.03-7.28 (4H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未鉴定。

参考例 34a

5,6-二氯-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

在氩气氛下，向 2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(1.00 g, 3.56 mmol)的四氢呋喃(30 ml)溶液中，加入 4,5-二氯邻苯二甲酸酐(850.6 mg, 3.92 mmol)，并将该混合物加热回流 13 小时。将反应混合物冷却至室温，然后加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺(WSC)盐酸盐(760.0 mg, 3.96 mmol)和 1-羟基-1H-苯并三唑(HOBT)一水合物(602.6 mg, 3.93 mmol)。将所得到的化合物加热回流 3 小时，然后冷却至室温。向反应混合物中加水和 8 N 的氢氧化钠水溶液，并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩。使剩余物从乙酸乙酯中结晶出来，得到 1.16 g (68%产率)的标题化合物。熔点：178-181℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.21 (1H, s), 6.8-7.4 (5H, m), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

参考例 35a

2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

向邻苯二甲酸酐(566.4 mg, 3.82 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液中加入 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(987.3 mg, 3.38 mmol)的四氢呋喃(10 ml)溶液，并将所得到的混合物加热回流 11 小时。将反应混合物冷却至室温，然后减压浓缩。将乙酸钠 (314.6 mg, 3.84 mmol)和乙酸酐(20 ml)加到剩余物中，并在 90℃下搅拌所得到的混合物 2 小时。将反应混合物冷却至室温，然后加入 8 N 的氢氧化钠水溶液直到该混合物变成碱性的为止。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯中结晶出来，得到 1.16 g (81%产率)的标题化合物。熔点：222-224℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.05 (3H, s),

2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.19 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.76-7.82 (2H, m), 7.88-7.97 (2H, m)。

参考例 36a

5,6-二氯-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

用 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据参考例 34a 合成标题化合物。产率: 62%。熔点: 157-159℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.18 (1H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

参考例 37a

2-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

用 3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据参考例 35a 合成标题化合物。产率: 72%。熔点: 209-211℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.21 (1H, s), 6.9-7.1 (4H, m), 7.76-7.83 (2H, m), 7.90-7.97 (2H, m)。

参考例 38a

5,6-二氯-2-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

用 3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据参考例 34a 合成标题化合物。产率: 62%。熔点: 232-233℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.61 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.19 (3H, s), 4.19 (1H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 8.00 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

参考例 39a

2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据参考例 35a 合成标题化合物。产率: 97%。熔点: 180-181℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.20 (1H, s),

6.7-7.2 (4H, m), 7.75-7.82 (2H, m), 7.87-7.97 (2H, m)。

参考例 40a

5,6-二氯-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据参考例 34a 合成标题化合物。产率: 31%。熔点: 237-239℃。(乙酸乙酯)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.01 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.54 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.6 Hz), 4.18 (1H, s), 6.8-7.2 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, s)。

参考例 41a

2-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

用 3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺, 根据参考例 35a 合成标题化合物。产率: 71%。熔点: 232-234℃。(乙酸乙酯-己烷)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.85 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.94 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 7.24 (4H, m), 7.72-7.83 (2H, m), 7.90-8.03 (2H, m)。

参考例 42a

2-[2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

用 2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据参考例 34a 合成标题化合物。产率: 77%。熔点: 166-168℃。(甲醇)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (6H, s), 1.95 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.97 (2H, s), 7.66-7.83 (2H, m), 7.91-8.01 (2H, m)。

参考例 43a

4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯胺

将 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺(30.0 g, 167 mmol)溶解于 4 N 的氢氧化钾(100 ml)与甲醇(300 ml)的混合溶剂中, 并在室温下向所得到的溶液中加入硫酸二甲酯(42.0 g, 334 mmol)。将所得到的混合物加热回流 14 小时。待反应溶液冷却下来之后, 通过过滤收集结晶沉淀, 得到 N-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺粗产品。向该化合物的甲醇(200 ml)悬浮液中加入浓盐酸(50 ml), 并将所得到的混合物加热回流 3 小时。使反应混合物冷却下来, 并

用 8 N 的氢氧化钠水溶液中中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用 10% 的亚硫酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩。剩余物从异丙醚中结晶出来，得到 21.0 g (产率 76%) 的标题化合物。熔点：70-72℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.16 (1H, br s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, s)。

参考例 44a

4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

室温下，向 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯胺(21.0 g, 127 mmol)和三乙胺(21.0 ml, 152 mmol)的四氢呋喃(150 ml)溶液中，加入重碳酸二叔丁酯(32 ml, 140 mmol)，并使所得到的混合物加热回流 14 小时。减压浓缩溶剂。向剩余物中加水，并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用 1 N 的盐酸和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来，得到 25.2 g (75% 产率) 的标题化合物。熔点：104-106℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.81 (1H, br s), 6.58 (1H, s)。

参考例 45a

3-溴-4-甲氧基-2,5,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

室温下，向 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(12.7 g, 47.9 mmol)和乙酸钠(4.72 g, 57.5 mmol)的乙酸(50 ml)溶液中，加入溴(8.42 g, 52.7 mmol)，并在相同的温度下搅拌所得混合物 1 小时。向反应混合物中加水(80 ml)，然后通过过滤收集结晶沉淀，并将该沉淀溶解在乙酸乙酯中。该溶液饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩。剩余物从甲醇中结晶出来，得到 15.0 g (91% 产率) 的标题化合物。熔点：159-161℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.92 (1H, br s)。

参考例 46a

2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

-78℃ 下，向 3-溴-4-甲氧基-2,5,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(27.8 g, 80.8 mmol)的四氢呋喃(150 ml)溶液中，加入正丁基锂(1.6 M, 110 ml, 176 mmol)，并将该反应混合物在相同的温度下搅拌 20 分钟。向该反应溶液中加入

入 2-甲基-1-(4-甲基)丙-1-酮(13.1 g, 80.7 mmol), 并将所得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加水(150 ml), 并用乙酸乙酯萃取产物三次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 26.0 g 的 3-[1-羟基-2-甲基-1-(4-甲基苯基)丙基]-4-甲氧基-2,5,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯粗产品。在氩气氛下, 加热回流该化合物与 47%的氢溴酸(100 ml)的混合物 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从异丙醚-己烷中结晶出来, 得到 14.8 g (62%产率)的标题化合物。熔点: 114-115°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m)。

参考例 47a

(+)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺经高性能液相色谱(仪器: Waters 半制备规模分离系统, 色谱柱: CHIRALCEL OD (20 (i, d) $\times$ 250 mm), 由 Daicel Chemical Industries, LTD.制造), 移动相: 己烷: 异丙醇 = 95:5, 流速: 5 ml/分钟, 柱温: 30°C, 进样量: 40 mg)处理, 初步分离出保留时间较短的部分, 作为标题化合物。熔点: 87-89°C。 $[\alpha]_D = +4.7^\circ$ ($c = 0.495$, 甲醇)

参考例 48a

(-)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺经高性能液相色谱(仪器: Waters 半制备规模分离系统, 色谱柱: CHIRALCEL OD (20 (i, d) $\times$ 250 mm), 由 Daicel Chemical Industries, LTD.制造), 移动相: 己烷: 异丙醇 = 95:5, 流速: 5 ml/分钟, 柱温: 30°C, 进样量: 40 mg)处理, 初步分离出保留时间较长的部分, 作为标题化合物。熔点: 88-90°C。 $[\alpha]_D = -4.3^\circ$ ($c = 0.499$, 甲醇)

实施例 1a

2-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)异二氢吲哚

室温下, 搅拌 2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(1.00 g, 3.55 mmol)、1,2-二(溴甲基)苯(1.03 g, 3.91 mmol)、碳酸钾(540 mg, 3.91 mmol)

和 N, N-二甲基甲酰胺(20 ml)的混合物 1 小时。加水至反应混合物, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 10:1)处理, 得到 208 mg (15%产率)的标题化合物。熔点: 164-166°C。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.18 (3H, s), 4.13 (1H, s), 4.52 (4H, s), 6.70-7.41 (9H, m)。

实施例 2a

5,6-二氯-2-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)异二氢吲哚

向氯化铝(1.01 g, 7.59 mmol)的四氢呋喃(30 ml)溶液中加入氢化铝锂(276.5 mg, 7.29 mmol), 并搅拌所得到的混合物 10 分钟。向该混合物中加入 5,6-二氯-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(907.4 mg, 1.89 mmol)的四氢呋喃(10 ml)溶液, 并加热回流所得混合物 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并加水至该混合物。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 153 mg (18%产率)的标题化合物。熔点: 194-196°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.16 (6H, s), 4.12 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.8-7.4 (7H, m)。

实施例 3a

5,6-二甲氧基-2-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)异二氢吲哚

向 2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(1.00 g, 3.56 mmol)的四氢呋喃(30 ml)溶液中, 加入 1,2-二(氯甲基)-4,5-二甲氧基苯(889.1 mg, 3.78 mmol)、碳酸钠(1.15 g, 10.85 mmol)和四丁基碘化铵(701.4 mg, 1.90 mmol), 并将该混合物加热回流 21 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水中。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱处理, 得到 403 mg (26%产率)的标题化合物。熔点: 154-157°C。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.18 (6H, s), 3.87 (6H, s), 4.13 (1H, s), 4.46 (4H, s), 6.7-7.4 (7H, m)。

实施例 4a

2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用 2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 46%。熔点: 141-143°C。(己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.17-2.18 (6H, s), 2.31 (3H, s), 4.10 (1H, s), 4.52 (4H, s), 6.8-7.1 (7H, m), 7.24 (4H, s)。

实施例 5a

5,6-二氯-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用 5,6-二氯-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 25%。熔点: 201-203°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.16 (6H, s), 2.31 (3H, s), 4.08 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.31 (2H, s)。

实施例 6a

5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

向 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(806.1 mg, 2.76 mmol)的四氢呋喃(30 ml)溶液中, 加入 1,2-二(二氯甲基)-4,5-二甲氧基苯(686.6 mg, 2.92 mmol)、碳酸钠(878.5 g, 8.29 mmol)和四丁基碘化铵(543.6 mg, 1.47 mmol), 并将所得到的混合物加热回流 11 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水中。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 199.6 mg(16%产率)的标题化合物。熔点: 156-159°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.31 (3H, s), 3.88 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.7-7.2 (6H, m)。

实施例 7a

2-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用 2-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 55%。熔点: 204-205℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 4.11 (1H, s), 4.52 (4H, s), 6.7-7.1 (4H, m), 7.25 (4H, s)。

实施例 8a

5,6-二氯-2-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用 5,6-二氯-2-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 25%。熔点: 233-238℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.74 (3H, s), 2.15 (3H, s), 4.09 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.8-7.1 (4H, m), 7.32 (2H, s)。

实施例 9a

2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用 2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 57%。熔点: 113-114℃。(己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.11 (1H, s), 4.53 (4H, s), 6.7-7.2 (4H, m), 7.24 (4H, s)。

实施例 10a

5,6-二氯-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用 5,6-二氯-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 16%。熔点: 148-150℃。(己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01-1.06 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.50-1.54 (3H, m), 1.74-1.78 (3H, m), 2.16-2.20 (6H, m), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.09-4.13 (1H, m), 4.46 (4H, s), 6.7-8.0 (6H, m)。

实施例 11a

5,6-二甲氧基-2-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-]-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据实施例 3a 合成标题化合物。产率: 68%。熔点: 153-155℃。(异丙醚-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01-1.05 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.48-1.55 (3H, m), 1.77-1.83 (3H, m), 2.17-2.19 (6H, m), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.87-3.91 (7H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 4.48 (3H, s), 6.77 (2H, s), 6.8-7.0 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m)。

实施例 12a

6-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]异吡啶

向 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(835.5 mg, 2.58 mmol)的四氢呋喃(20 ml)溶液中, 加入 5,6-二(氯甲基)-1,3-苯并二恶唑(574.5 mg, 2.62 mmol)、碳酸钠(832.8 mg, 7.88 mmol)和四丁基碘化铵(481.6 mg, 1.30 mmol), 并将该混合物加热回流 23 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水中。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从异丙醚中结晶出来, 得到 395.0 mg (33%产率)的标题化合物。熔点: 175-177℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.50 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.10 (1H, s), 4.42 (4H, s), 5.94 (2H, s), 6.89 (2H, s), 6.80-7.11 (4H, m)。

实施例 13a

2-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶

用 2-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吡啶-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 70%。熔点: 126-129℃。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.95 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.57 (4H, s), 7.25 (8H, s)。

实施例 14a

6-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-6H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]-异吲哚

向 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(799.8 mg, 2.73 mmol)的四氢呋喃(30 ml)溶液中, 加入 5,6-二(氯甲基)-1,3-苯并二恶唑(603.8 mg, 2.76 mmol)、碳酸钠(877.8 mg, 8.28 mmol)和四丁基碘化铵(506.8 mg, 1.37 mmol), 并将该混合物加热回流 23 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水中。用异丙醚萃取产物两次。合并后的萃取物用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 10 : 1)处理, 得到 136.8 mg (11%产率)的标题化合物。熔点: 236-242℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.12 (1H, s), 5.85 (2H, s), 6.7-7.1 (8H, m)。

实施例 15a

2-[2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用 2-[2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮, 根据实施例 2a 合成标题化合物。产率: 84%。熔点: 161-163℃。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.93 (2H, s), 4.56 (4H, s), 7.27 (4H, s)。

实施例 16a

6-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-6,7-二氢-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4,5-f]-异吲哚

向 2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(1.00 g, 3.56 mmol)的四氢呋喃(30 ml)溶液中, 加入 5,6-二(氯甲基)-1,3-苯并二恶唑(604 mg, 2.76 mmol)、碳酸钠(1.17 mg, 11.0 mmol)和四丁基碘化铵(700 mg, 1.90 mmol), 并将该混合物加热回流 15 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水中。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 8 : 1)处理, 得到 853 mg (56%产率)的标题化合物。熔点: 245-248℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 4.12 (1H, s), 4.43 (4H, s), 5.94 (2H, s), 6.68 (2H, s), 6.8-7.3 (5H, m)。

实施例 17a

(+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

氩气氛下, 向(+)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(6.00 g, 20.3 mmol)的四氢呋喃(50 ml)溶液中, 加入 4,5-二甲氧基邻苯二甲酸酐(4.43 g, 21.3 mmol), 并将该混合物加热回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后向其中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺(WSC)盐酸盐(4.67 g, 24.4 mmol)和 1-羟基-1H-苯并三唑(HOBT)一水合物(3.74 g, 24.4 mmol)。将所得到的混合物加热回流 14 小时, 然后冷却至室温。向反应混合物中加入 8 N 的氢氧化钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 8.40 g 的(+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮粗产物。向氯化铝(13.6 g, 102 mmol)的四氢呋喃(60 ml)溶液中加入氢化铝锂(3.87 g, 102 mmol), 并搅拌该混合物 10 分钟。向该混合物中加入上述粗产品的四氢呋喃(30 ml)溶液, 并将所得到的混合物加热回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 并加水至该混合物。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用 1 N 的氢氧化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 8:1)处理, 得到 6.23 g(68%产率)的标题化合物。熔点: 157-159°C。 $[\alpha]_D^{25} = +62.3^\circ$ (c = 0.488, 甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.87 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.70-7.15 (6H, m)。

实施例 18a

(-)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚

用(-)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据实施例 17a 合成标题化合物。产率: 34%。熔点: 157-159°C。(乙醇) $[\alpha]_D^{25} = -61.5^\circ$ (c = 0.501, 甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.31 (3H, s), 3.88 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.74-7.10 (6H, m)。

实施例 19a

(+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶盐酸盐

将(+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶(296 mg, 0.65 mmol)溶解于乙酸乙酯(5.0 ml), 然后向该混合物中加入 4 N 氯化氢乙酸乙酯(0.38 ml)溶液。减压脱除溶剂, 剩余物从乙酸乙酯与乙醚(1 : 5)的混合溶液中结晶出来。通过过滤收集结晶体, 并用冷的乙酸乙酯与乙醚(1 : 5)混合溶液洗涤, 得到 291 mg(87%产率)标题化合物的结晶产物。熔点: 170-171 °C。[α]_D = +44.9° (c = 0.495, 氯仿)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.03 (3H, br), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.45 (3H, br), 3.86 (6H, s), 4.06 (1H, s), 4.60 (2H, br), 5.70 (2H, br), 6.71 (2H, s), 6.80 (2H, br), 7.07 (2H, brd, J = 6.0 Hz)。

实施例 20a

(-)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-乙基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶盐酸盐

用(-)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶, 根据实施例 19a 合成标题化合物。产率: 61%。熔点: 173-175 °C。[α]_D = -44.4° (c = 0.501, 氯仿)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05 (3H, s), 1.49 (3H, s), 2.05 (3H, br), 2.18 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.48 (3H, br), 3.86 (6H, s), 4.06 (1H, s), 4.55 (2H, br), 5.75 (2H, br), 6.71 (2H, s), 6.85 (2H, br), 7.07 (2H, brd, J = 6.0 Hz)。

实施例 21a

(+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶氢溴酸盐

将(+)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吡啶(150 mg, 0.327 mmol)溶解于 25%的溴化氢乙酸溶液, 并减压浓缩该混合物。剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 92 mg(52%产率)的标题化合物。熔点: 174-177 °C。[α]_D = +40.2° (c = 0.495, 甲醇)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.87 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.70-7.15 (6H, m)。

实施例 22a

(-)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚氢溴酸盐

用(-)-5,6-二甲氧基-2-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异二氢吲哚, 根据实施例 21a 合成标题化合物。产率: 46%。熔点: 171-174 °C。[α]_D = -40.1° (c = 0.498, 甲醇)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.17 (6H, s), 2.31 (3H, s), 3.88 (6H, s), 4.10 (1H, s), 4.45 (4H, s), 6.74-7.10 (6H, m)。

上述实施例中所得到的化合物的化学结构如下。

表 1

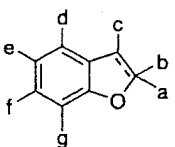
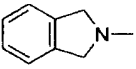
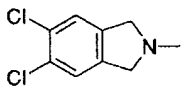
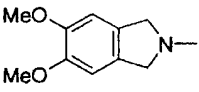
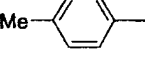
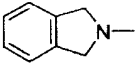
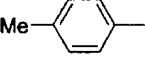
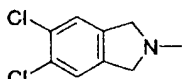
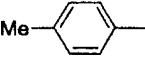
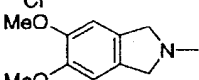
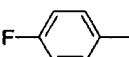
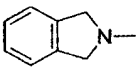
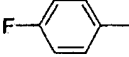
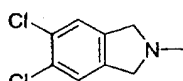
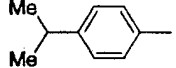
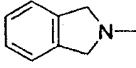
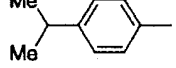
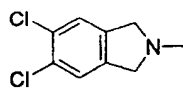
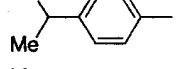
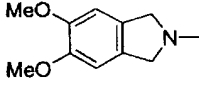
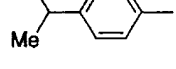
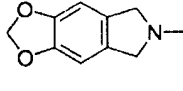
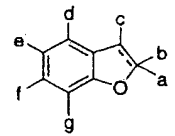
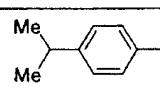
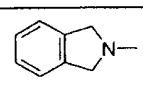
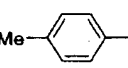
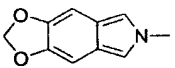
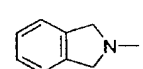
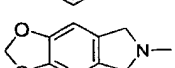
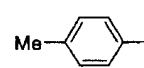
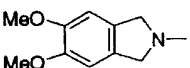
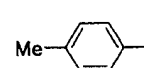
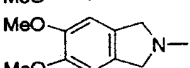
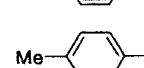
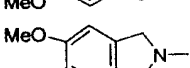
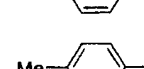
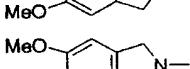
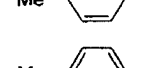
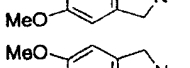
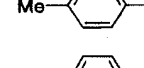
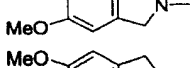
实施例号								---
	a	b	c	d	e	f	g	
1a	Me	Me		Me		Me	Me	---
2a	Me	Me		Me		Me	Me	---
3a	Me	Me		Me		Me	Me	---
4a	Me	Me		Me		Me	Me	---
5a	Me	Me		Me		Me	Me	---
6a	Me	Me		Me		Me	Me	---
7a	Me	Me		Me		Me	Me	---
8a	Me	Me		Me		Me	Me	---
9a	Me	Me		Me		Me	Me	---
10a	Me	Me		Me		Me	Me	---
11a	Me	Me		Me		Me	Me	---
12a	Me	Me		Me		Me	Me	---

表 2

								
实施例号	a	b	c	d	e	f	g	加合物
13a	Me	-		Me		Me	Me	==
14a	Me	Me		Me		Me	Me	—
15a	Me	Me	H	Me		Me	Me	—
16a	Me	Me		Me		Me	Me	—
17a	Me	Me		Me		Me	Me	—
18a	Me	Me		Me		Me	Me	—
19a	Me	Me		Me		Me	Me	— HCl
20a	Me	Me		Me		Me	Me	— HCl
21a	Me	Me		Me		Me	Me	— HBr
22a	Me	Me		Me		Me	Me	— HBr

制剂例 1a

(1) 实施例 14a 中得到的化合物	50 mg
(2) 乳糖	34 mg
(3) 玉米淀粉	10.6 mg
(4) 玉米淀粉(糊)	5 mg
(5) 硬脂酸镁	0.4 mg
(6) 羧甲基纤维素钙	20 mg
总计	120 mg

根据常规方法, 将上述物质(1)至(6)混合, 然后用压片机将所得到的混合物压制成片剂。

实验实施例 1a

人神经细胞瘤 SK-N-SH 细胞的抗 PI-3-激酶抑制剂—LY-294002 的细胞保护作用

(实验材料和实验方法)

a) 实验材料

人神经细胞瘤 SK-N-SH 细胞购自 American Type Cell Culture (ATCC)。DMEM/F-12 培养基和无钾/镁磷酸盐缓冲盐水(PBS(-))购自 Nikken Biomedical Co., Ltd., N2 添加剂和 EDTA 溶液购自 GIBCO BRL Company, 胎牛血清(FCS)以及青霉素(5000U/ml)与链霉素(5mg/ml)的混合溶液购自 BioWhittaker Inc., Alamarblue™ 试剂购自 Wako Pure Chemical Industries Ltd., 培养烧瓶购自 Falcon Company, 胶原涂敷的 96 孔多孔板购自 Iwaki Glass Co., Ltd., LY-294002 购自 Alexis Biochemicals。至于其它试剂, 使用可从商业上购得的保证试剂。

b) 实验方法

(1) SK-N-SH 细胞的培养

用含 5% FCS、0.5% N2、10 mM HEPES 和 1%青霉素(5000U/ml)与链霉素(5mg/ml)混合溶液的 DMEM/F-12 培养基, 在由 10%二氧化碳和 90%空气组成的混合气氛下, 于二氧化碳培养箱中传代培养 SK-N-SH 细胞。待培养至次级融合阶段之后, 将该细胞用含 2.5 mM EDTA 的 PBS(-)溶液分开, 并按 1.0×10^4 个细胞/100 μ l/孔的比例种植在胶原涂敷的 96 孔多孔板上。培养

24 小时之后，用所制备的细胞进行细胞保护作用试验。

(2) 保护神经细胞免受 LY-294002 诱导的细胞毒性的作用

取 80 μ l 上述在胶原涂敷的 96 孔多孔板上培养的 SK-N-SH 细胞培养基，向其中同时加入 40 μ l 最终浓度为 30 μ M 的一种 LY-294002 和 40 μ l 最终浓度调整为 1.0 μ M 的一种试验化合物，开始细胞毒性试验。在此，每种试验化合物均用二甲基亚砜调整浓度至 10 mM 之后使用，而 LY-294002 则用二甲基亚砜调整浓度至 100 mM 之后使用，其中每种均在用于试验之前稀释。

(3) 细胞生存活性的评价

细胞毒性试验开始一天之后还活着的神经细胞的生存活性是通过该细胞还原 Alamarblue™ 试剂的活性指数来测定的。取 20 μ l 的培养基并加入 20 μ l 的 Alamarblue™ 试剂。用读板器(plate reader)，(WAKO SPECTRAMAX 250 Microplate Reader)通过比色法测量该细胞在 4 小时内还原 Alamarblue™ 试剂的数量(测量波长：570 nm；参比波长：600 nm)。细胞保护活性通过下列等式计算：

每一化合物的细胞保护活性 = $(A - B) / (C - B) \times 100 (\%)$

A: 由试验化合物和添加的 LY-294002 组成的试验组的生存活性

B: 由添加的 LY-294002 组成的试验组的生存活性

C: 对照组的生存活性

(结果)

每种化合物的细胞保护活性都是通过试验化合物每一剂量至少 4 孔的试验而得到的。结果如下。

表 3

实施例的化合物	细胞保护活性 (%)
6a	28.2
14a	26.6

这些结果显示，象神经营养因子一样，化合物(Ia)和化合物(Ia')具有抗 LY-294002 的细胞毒性的细胞保护作用，从而抑制神经变性，所述的 LY-294002 是 PI-3 激酶抑制剂并导致神经变性。

[化合物(Ib)]

参考例 1b

3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯

0℃ 下，向氢化钠(60%的液体石蜡分散液，5.92 g, 148 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(150 ml)悬浮液中加入 2-磷酸基丙酸三乙酯(35.0 g, 148 mmol)，并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向反应溶液中加入 4-异丙基苯甲醛(20.0 g, 135 mmol)，并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水，并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后减压浓缩，得到 30.1 g (96%产率)的油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.13 (3H, s), 2.92 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.21-7.38 (4H, m), 7.67 (1H, s)。

参考例 2b

2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯酸乙酯

用 4-甲基苯甲醛，根据参考例 1b 合成标题化合物。产率：94%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.12 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.37 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (1H, s)。

参考例 3b

3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯

用 4-氟苯甲醛，根据参考例 1b 合成标题化合物。产率：97%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.10 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.08 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.32-7.43 (2H, m), 7.65 (1H,

s)。

参考例 4b

(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯酸乙酯

0℃ 下, 向氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 10.4 g, 260 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(200 ml) 悬浮液中加入磷酸基乙酸三乙酯(58.2 g, 236 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向反应溶液中加入 4-异丙基苯甲醛(35.0 g, 260 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。将水加到反应混合物中, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 47.5 g (92%产率)的油状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.92 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 15.8$ Hz)。

参考例 5b

(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯酸乙酯

用 4-氟苯甲醛, 根据参考例 4b 合成标题化合物。产率: 88%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.43-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 15.8$ Hz)。

参考例 6b

3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基-1-醇

-40℃ 下, 向 3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯(9.00 g, 38.7 mmol)和氯化铯(1.00 g, 4.06 mmol)的四氢呋喃(50 ml)悬浮液中, 在 30 分钟内分四份加入氢化铝锂(1.47 g, 38.7 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 30 分钟。将水加到反应混合物中, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 8:1)处理, 得到 6.30 g (86%产率)油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.91 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.17 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 2.6, 1.4$ Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 1H 未鉴定。

参考例 7b

2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯基-1-醇

用 2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯酸, 根据参考例 6b 合成标题化合物。

产率: 98%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 2.32 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.46 (1H, s), 7.08-7.22 (4H, m), 1H 未鉴定。

参考例 8b

3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯基-1-醇

用 3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯酸乙酯, 根据参考例 6b 合成标题化合物。

产率: 95%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.11 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.01 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.28 (2H, m), 1H 未鉴定。

参考例 9b

(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基-1-醇

-40°C 下, 向(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯酸乙酯 (20.0 g, 91.6 mmol) 的四氢呋喃(200 ml)悬浮液中, 在 30 分钟内分四份加入氢化铝锂(2.61 g, 68.7 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 8:1)处理, 得到 10.5 g(65% 产率)油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.79-3.00 (2H, m), 4.30 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 15.8, 5.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.10-7.39 (4H, m)。

参考例 10b

(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯基-1-醇

用(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯酸乙酯, 根据参考例 6b 合成标题化合物。产率: 84%。油状物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.31 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.28 (1H, dt, $J = 15.8, 5.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.90-7.40 (4H, m), 1H 未鉴定。

参考例 11b

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-异丙基苯

冰冷却下, 向 3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基-1-醇(6.30 g, 33.1 mmol) 的异丙醚(50 ml)溶液中加入三溴化磷(5.98 g, 22.1 mmol), 并在室温下搅拌所

得到的混合物 30 分钟。向反应混合物中加水，并用异丙醚萃取产物。有机层用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩，得到 7.63 g (91%产率)油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.03 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 2.90 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.14-7.26 (4H, m)。

参考例 12b

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-苯

用 2-甲基-3-苯基-2-丙烯基-1-醇，根据参考例 11b 合成标题化合物。产率：89%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, d, $J = 1.4$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.64 (1H, s), 7.19-7.44 (5H, m)。

参考例 13b

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-甲基苯

用 2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯基-1-醇，根据参考例 11b 合成标题化合物。产率：77%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.13 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.09-7.22 (4H, m)。

参考例 14b

1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-氟苯

用 3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯-1-醇，根据参考例 11b 合成标题化合物。产率：79%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (3H, s), 4.17 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.01 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.27 (2H, m)。

参考例 15b

1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]-4-异丙基苯

冰冷却下，向(E)-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯-1-醇(10.5 g, 59.6 mmol)的异丙醚(100 ml)溶液中加入三溴化磷(10.7 g, 39.7 mmol)，并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加水，并用异丙醚萃取产物。有机层用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后减压浓缩，得到 10.2 g (72%产率)油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.16 (2H, dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 15.4, 7.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.14-7.35 (4H, m)。

参考例 16b

1-[(E)-3-溴-1-丙烯基]-4-氟苯

用(E)-3-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-醇, 根据参考例 11b 合成标题化合物。产率: 61%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.15 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.30 (1H, dt, $J = 15.4, 7.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.83-7.08 (2H, m), 7.31-7.45 (2H, m)。

参考例 17b

N-[4-[[3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

于 0°C 和氮气氛围下, 向 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺(3.00 g, 16.7 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)溶液中加入氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 0.74 g, 18.4 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向反应溶液中加入 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-异丙基苯(4.66 g, 18.4 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。所得剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 3.70 g(63%产率)的标题化合物。熔点: $153-155^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.07-2.34 (9H, m), 2.91 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.54 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.59-6.84 (3H, m), 7.17-7.36 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, s)。

参考例 18b

N-[2,3,6-三甲基-4-[(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)氧基]苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)苯, 根据参考例 17b 合成标题化合物。产率: 41%。熔点: $152-154^\circ\text{C}$ 。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, d, $J = 1.60$ Hz), 2.10-2.32 (9H, m), 4.54 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.65 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.69-6.90 (1H, m), 7.11-7.41 (5H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.41 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 19b

N-[2,3,6-三甲基-4-[[2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯基]氧基]苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-甲基苯, 根据参考例 17b 合成标题化合物。产率: 57%。熔点: 167-169℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (3H, s), 2.07-2.38 (9H, m), 2.35 (3H, s), 4.53 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.82-7.09 (1H, m), 7.11-7.31 (4H, m), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.38 (0.5H, s)。

参考例 20b

N-[4-[[3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-(3-溴-2-甲基-1-丙烯基)-4-氟苯, 根据参考例 17b 合成标题化合物。产率: 52%。熔点: 164-165℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 2.12-2.32 (9H, m), 4.53 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.71-6.95 (1H, m), 7.04 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 8.04 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 21b

N-[4-[[*(E)*-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

于 0℃和氮气氮下, 向 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺(5.20 g, 29.0 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)溶液中加入氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 1.39 g, 34.8 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向反应溶液中加入 1-[[*(E)*-3-溴-1-丙烯基]-4-异丙基苯(9.00 g, 37.7 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。所得剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 5.80 g(59%产率)的标题化合物。熔点: 165-167℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.13-2.27 (9H, m), 2.90 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.8, 5.8$ Hz), 6.65-6.88 (3H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.98 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.40 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 22b

N-[2,3,6-三甲基-4-[[*(E)*-3-苯基-2-丙烯基]氧基]-苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和肉桂酰氯, 根据参考例 17b 合成标题化合物。产率: 44%。熔点: 197-199℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.18 (9H, m), 4.62-4.72 (2H, m), 6.35-6.50 (1H, m), 6.62-7.00 (3H, m), 7.24-7.52 (5H, m), 8.00 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.39 (0.5H, d, $J = 1.6$ Hz)。

参考例 23b

N-[4-[[*(E)*-3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺和 1-[[*(E)*-3-溴-1-丙烯基]-4-氟苯, 根据参考例 17b 合成标题化合物。产率: 52%。熔点: 196-198℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10-2.32 (9H, m), 4.67 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 15.6, 5.0$ Hz), 6.59-6.89 (3H, m), 6.92-7.09 (2H, m), 7.32-7.43 (2H, m), 7.99 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 24b

N-[4-羟基-3-[1-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺

于 215℃和氩气氛下, 搅拌 N-[4-[[*(E)*-3-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺(5.80 g, 17.2 mmol)的 N,N-二甲基苯胺(50 ml)溶液 6 小时。将反应混合物冷却下来, 并用乙酸乙酯稀释, 用 2N 的盐酸和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯中结晶出来, 得到 3.50 g(60%产率)的标题化合物。熔点: 170-171℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18-1.40 (6H, m), 2.11-2.27 (9H, m), 2.77-3.00 (1H, m), 5.00-5.22 (2H, m), 5.30-5.42 (1H, m), 6.30-6.85 (2H, m), 7.10-7.37 (5H, m), 7.97 (0.5H, d, $J = 12.2$ Hz), 8.43 (0.5H, d, $J = 1.4$ Hz)。

参考例 25b

N-[4-羟基-3-[1-苯基-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-[2,3,6-三甲基-4-[[*(E)*-3-苯基-2-丙烯基]氧基]苯基]甲酰胺, 根据参考例 24b 合成标题化合物。产率: 78%。熔点: 144-145℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.08-2.27 (9H, m), 5.02-5.41 (3H, m), 6.32-6.52 (1H, m), 6.61-7.03 (2H, m), 7.18-7.42 (5H, m), 7.95 (0.5H, d, $J = 12.0$ Hz), 8.42 (0.5H, d, $J = 1.8$ Hz)。

参考例 26b

N-[4-羟基-3-[1-(4-氟苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺

用 N-[4-[[*(E)*-3-(4-氟苯基)-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺, 根据参考例 24b 合成标题化合物。产率: 66%。熔点: 168-170℃。(乙酸乙酯)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.10-2.29 (9H, m), 5.02-5.22 (1.5H, m), 5.33-5.50 (1.5H, m), 6.35-6.55 (1H, m), 6.72-7.08 (4H, m), 7.18-7.30 (2H, m), 7.96 (0.5H, d, J = 12.2 Hz), 8.42 (0.5H, d, J = 1.4 Hz)。

参考例 27b

3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

于 215℃和氩气氛下, 搅拌 N-[4-[[3-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺(3.70 g, 10.5 mmol)的 N,N-二甲基苯胺(20 ml)溶液 6 小时。将反应混合物冷却下来, 并用乙酸乙酯稀释, 用 2N 的盐酸和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 N-[4-羟基-3-[1-(4-异丙基苯基)-2-甲基-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺粗品。将该化合物(2.98 g, 8.47 mmol)、浓盐酸(20 ml)和甲醇(60 ml)的混合物在氩气氛下加热回流 2 小时。减压下浓缩溶剂, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和所得到的剩余物。所得产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。所得剩余物从异丙醚-己烷中结晶出来, 得到 2.23 g(66%产率)的标题化合物。熔点: 130-132℃。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.40-2.60 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.72-7.00 (2H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

参考例 28b

2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[2,3,6-三甲基-4-[(2-甲基-3-苯基-2-丙烯基)氧基]苯基]甲酰胺, 根据参考例 27b 合成标题化合物。产率: 67%。熔点: 129-131℃。(石油醚)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.48 (3H, s), 1.77(3H, s), 2.13 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.20 (2H, br s), 4.12 (1H, s), 6.70-7.30 (5H, m)。

参考例 29b

2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[2,3,6-三甲基-4-[[2-甲基-3-(4-甲基苯基)-2-丙烯基]氧基]苯基]甲酰

胺, 根据参考例 27b 合成标题化合物。产率: 62%。熔点: 114-115℃。(石油醚)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.23 (4H, m)。

参考例 30b

3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[4-[[3-(4-氟苯基)-2-甲基-2-丙烯基]氧基]-2,3,6-三甲基苯基]甲酰胺, 根据参考例 27b 合成标题化合物。产率: 78%。熔点: 125-127℃。(石油醚)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.10 (2H, br s), 4.09 (1H, s), 6.62-7.20 (4H, m)。

参考例 31b

3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

向 N-[4-羟基-3-[1-(4-异丙基苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺 (3.50 g, 10.4 mmol) 和碳酸钙 (1.35 g, 13.5 mmol) 于四氢呋喃 (15 ml) 与甲醇 (15 ml) 混合溶剂的悬浮液中, 逐步加入苄基三甲基碘氯化铵 (3.90 g, 11.4 mmol)。室温下搅拌该反应溶液 30 分钟。滤出不溶物之后, 减压浓缩溶剂。向剩余物中加入乙酸乙酯和水。分出有机层, 并用乙酸乙酯萃取水层两次。合并后的有机层依次用 10% 的亚硫酸氢钠水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液以及饱和的氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 4.08 g 的 N-[2-碘甲基-3-(4-异丙基苯基)-4,6,7-三甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]甲酰胺。在 100℃ 和氩气氛下, 搅拌该化合物 (4.08 g, 8.81 mmol) 与 1,8-二氮杂双环 [5,4,0]-7-十一碳烯 (6.58 g, 44.0 mmol) 的甲苯 (30 ml) 溶液 3 小时。向反应溶液中加入水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用 2 N 的盐酸和水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱 (己烷-乙酸乙酯 20:1) 处理, 得到 2.40 g 的 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]甲酰胺。将该化合物 (2.40 g, 7.18 mmol) 与浓盐酸 (20 ml) 和甲醇 (60 ml) 的混合物在氩气氛下加热回流 2 小时。减压浓缩溶剂, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和剩余物。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到 1.80 g 油状的游离碱。将该游离碱 (0.50 g, 1.63 mmol) 溶解于盐酸的甲醇溶液中, 并减压浓缩溶剂。所得剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.41 g (产率 41%) 的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.94 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 7.13-7.26 (4H, m), 10.1 (2H, br s), 1H 未鉴定.

参考例 32b

2,2,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

用 N-[4-羟基-3-(1-苯基-2-丙烯基)-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺, 根据参考例 31b 合成标题化合物。产率: 26%。熔点: 189-192°C。 (乙醇-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.21-7.37 (5H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未鉴定.

参考例 33b

3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

用 N-[4-羟基-3-[1-(4-氟苯基)-2-丙烯基]-2,5,6-三甲基苯基]甲酰胺, 根据参考例 31b 合成标题化合物。产率: 87%。熔点: 208-210°C。 (乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 7.03-7.28 (4H, m), 10.2 (2H, br s), 1H 未鉴定.

参考例 34b

(1-苄基-4-哌啶基)(4-异丙基苯基)(3,4,6-三甲基-2-甲氧基苯基)甲醇

于氩气氛下, 向保持在-78°C 的 2-甲氧基-3,4,6-三甲基溴苯(15.48 g, 67.56 mmol)的四氢呋喃(200 ml)溶液中, 滴加正丁基锂的己烷溶液(1.59 mol/l, 42 ml, 66.78 mmol), 并将该混合物搅拌 30 分钟。向该混合物中滴加 1-苄基-4-(4-异丙基苯甲酰基)哌啶(19.81 g, 61.63 mmol)的四氢呋喃(50 ml)溶液, 并在室温下搅拌所得到的混合物 30 分钟。向反应混合物中加水, 并用乙酸乙酯萃取产物。萃取物饱和的氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 23.01 g(79%产率)的标题化合物。熔点: 154-156°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.40-1.47 (2H, m), 1.85-1.96 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.57-2.94 (6H, m), 3.48 (2H, s), 6.18 (1H, br), 6.72 (1H, s), 7.08-7.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12-7.34 (7H, m).

参考例 35b

1'-苄基-3-(4-异丙基苯基)-4,6,7-三甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-哌啶]

向(1-苄基-4-哌啶基)(4-异丙基苯基)(3,4,6-三甲基-2-甲氧基苯基)甲醇(5.61 g, 11.89 mmol)的乙酸(40 ml)溶液中加入 47% 氢溴酸(50 ml), 并将所得到的混合物加热回流 13 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后加入 8 N 的氢氧化钠水溶液, 直至该混合物变成碱性的为止。产物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从己烷中结晶出来, 得到 4.44 g(76%产率)的标题化合物。熔点: 125-128 °C。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.36-1.40 (2H, m), 1.72-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.29-2.91 (5H, m), 3.52 (2H, s), 4.04 (1H, s), 6.48 (1H, m), 6.6-7.2 (4H, m), 7.22-7.32 (5H, m)。

参考例 36b

3-(4-异丙基苯基)-4,6,7-三甲基螺[苯并呋喃-2(3H), 4'-哌啶]盐酸盐

向 1'-苄基-3-(4-异丙基苯基)-4,6,7-三甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-哌啶](10.26 g, 23.34 mmol)的四氢呋喃(100 ml)溶液中加入氯甲酸 α-氯乙酯(3.76 g, 26.60 mmol), 并将所得到的混合物加热回流 1 小时。将该反应混合物冷却至室温, 并在减压下浓缩。向所得剩余物中加入甲醇(80 ml), 并将所得到的混合物回流 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。剩余物从乙醇中结晶出来, 得到 7.32 g(81%产率)的标题化合物。熔点: > 260 °C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.17 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.29-1.67 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.95-2.05(2H, m), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.78-3.28 (5H, m), 4.31 (1H, s), 6.50 (1H, s), 6.6-7.2 (4H, m), 2H 未鉴定。

参考例 37b

3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-哌啶]

向 3-(4-异丙基苯基)-4,6,7-三甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-哌啶]盐酸盐(389.6 mg, 1.01 mmol)的乙腈(5 ml)悬浮液中加入 37%的福尔马林(2.0 ml), 并将该混合物冷却至 0 °C。向该混合物中加入氰基硼氢化钠(101.8 mg, 1.62 mmol), 并在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向剩余物中加入饱和的碳酸氢钠水溶液。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(Chromatorex NHDM1020(商品名, 由 Fuji Silysia Chemical Ltd. 制造); 己烷-乙酸乙酯 10 : 1)处理, 得到 145.0 mg (40%产率)的标题化合物。熔点: 63-64 °C。(石油醚)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.34-1.41 (2H, m), 1.84 (3H, s), 1.87-1.97 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32-2.69 (4H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.05 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.6-7.2 (4H, m)。

参考例 38b

3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺

将四氟硼酸亚硝酰基酯(470.7 mg, 4.03 mmol)的乙腈(40 ml)溶液冷却至 0°C 。向该溶液中加入 3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶](479.1 mg, 1.32 mmol)的乙腈(10 ml)溶液, 并将该混合物搅拌 20 分钟。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液碱化。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。将剩余物溶解于乙醇(20 ml), 并把钨-碳(59.9 mg)加到该溶液中, 然后在 60°C 和氢气氛下搅拌该混合物 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 滤出不溶物, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(Chromatorex NHDM1020 (商品名, 由 Fuji Silysia Chemical Ltd. 制造); 己烷-乙酸乙酯 3:1)处理, 得到 402.0 mg(83%产率)的标题化合物。熔点: $123-124^\circ\text{C}$ 。(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.38 (8H, m), 1.69-2.04 (5H, m), 2.12 (3H, s), 2.22 (3H, m), 2.25-2.51 (7H, m), 2.84 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 3.23 (2H, br), 4.05 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m)。

参考例 39b

4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯胺

将 N-(4-羟基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺(30.0 g, 167 mmol)溶解于混合溶剂中, 所述的混合溶剂由 4 N 的氢氧化钾水溶液(100 ml)和甲醇(300 ml)组成, 然后向所得到的溶液中加入硫酸二甲酯(42.0 g, 334 mmol)。将得到的混合物加热回流 14 小时。将反应混合物冷却下来, 并通过过滤收集沉淀下来的结晶, 得到 N-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)甲酰胺粗品。向该化合物的甲醇(200 ml)悬浮液中加入浓盐酸(50 ml), 并将混合物加热回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用 10% 的亚硫酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。剩余物从异丙醚中结晶出来, 得到 21.0 g(76%产率)的标题化合物。熔点: $70-72^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.16 (1H, br

s), 3.74 (3H, s), 6.54 (1H, s)。

参考例 40b

4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

室温下, 向 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯胺(21.0 g, 127 mmol)与三乙胺(21.0 ml, 152 mmol)的四氢呋喃(150 ml)溶液中加入二重碳酸二叔丁酯(32 ml, 140 mmol), 并将所得到的混合物加热回流 14 小时。减压浓缩溶剂。向剩余物中加水, 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的有机层用 1N 的盐酸和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 25.2 g(75%产率)的标题化合物。熔点: 104-106 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.81 (1H, br s), 6.58 (1H, s)。

参考例 41b

3-溴-4-甲氧基-2,5,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯

室温下, 向 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(12.7 g, 47.9 mmol)和乙酸钠(4.72 g, 57.5 mg)的乙酸(50 ml)溶液中, 加入溴(8.42 g, 52.7 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 1 小时。向反应混合物中加水(80 ml)。通过过滤收集结晶沉淀, 并将其溶解于乙酸乙酯中。溶液用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 15.0 g(91%产率)的标题化合物。熔点: 159-161 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.92 (1H, br s)。

参考例 42b

2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

-78 °C 下, 向 3-溴-4-甲氧基-2,5,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯(27.8 g, 80.8 mmol)的四氢呋喃(150 ml)溶液中, 加入正丁基锂(1.6 M, 110 ml, 176 mmol), 并在相同的温度下搅拌反应混合物 20 分钟。向反应溶液中加入 2-甲基-1-(4-甲基苯基)丙-1-酮(13.1 g, 80.7 mmol), 并在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加水(150 ml), 并用乙酸乙酯萃取产物三次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 26.0 g 的 3-[1-羟基-2-甲基-1-(4-甲基苯基)丙基]-4-甲氧基-2,5,6-三甲基苯基氨基甲酸叔丁酯粗

品。将该化合物与 47% 氢溴酸(100 ml)的混合物在氩气氛下加热回流 4 小时。将反应混合物冷却至室温,并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。剩余物从异丙醚-己烷中结晶出来,得到 14.8 g(62%产率)的标题化合物。熔点: 114-115℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80 (2H, br s), 4.08 (1H, s), 6.60-7.10 (4H, m)。

参考例 43b

(+)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺经高性能液相色谱(仪器: Waters 半制备规模分离系统, 色谱柱: CHIRALCEL OD (20 (i, d) $\times$ 250 mm), 由 Daicel Chemical Industries, LTD. 制造), 移动相: 己烷: 异丙醇 = 98:2, 流速: 6ml/分钟, 柱温: 30℃, 进样量: 40 mg)处理, 初步分离出保留时间较短的部分, 作为标题化合物。熔点: 72-75℃。 $[\alpha]_D^{25} = +2.8^\circ$ ($c = 0.500$, 甲醇)

参考例 44b

(-)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺经高性能液相色谱(仪器: Waters 半制备规模分离系统, 色谱柱: CHIRALCEL OD (20 (i, d) $\times$ 250 mm), 由 Daicel Chemical Industries, LTD. 制造), 移动相: 己烷: 异丙醇 = 98:2, 流速: 6ml/分钟, 柱温: 30℃, 进样量: 40 mg)处理, 初步分离出保留时间较短的部分, 作为标题化合物。熔点: 74-76℃。 $[\alpha]_D^{25} = -3.3^\circ$ ($c = 0.506$, 甲醇)

实施例 1b

4-甲氧基-N-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺

向 2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(1.60 g, 5.69 mmol)与 4-甲氧基苯甲酰氯(1.16 g, 6.82 mmol)的氯仿(20 ml)溶液中加入三乙胺(0.87 ml, 6.26 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。减压脱除溶剂。向剩余物中加水(30 ml), 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的有机层用 1N 盐酸和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。

剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 1.70 g(72%产率)的标题化合物。熔点: 190-192°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s), 3.86 (3H, s), 4.16 (1H, s), 6.80-7.36 (8H, m), 7.86 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

实施例 2b

N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺
冰冷却下, 向氯化铝(2.25 g, 16.9 mmol)的四氢呋喃(20 ml)悬浮液中逐步加入氢化铝锂(640 mg, 16.9 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向该混合物中加入 4-甲氧基-N-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺(1.40 g, 3.37 mmol), 并将混合物加热回流 3 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.80 g(59%产率)的标题化合物。熔点: 113-115°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.78 (3H, s), 1.98 (1H, br s), 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.11 (1H, s), 6.80-7.31 (9H, m)。

实施例 3b

4-氟-N-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺
用 2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 92%。熔点: 156-158°C。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 4.17 (1H, s), 6.62-7.35 (8H, m), 7.85-7.94 (2H, m)。

实施例 4b

N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺
用 4-氟-N-(2,2,4,6,7-五甲基-3-苯基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 60%。熔点: 93-95°C。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.61 (1H, br s), 3.88 (2H, s), 4.11 (1H, s), 6.62-7.40 (9H, m)。

实施例 5b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰

胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 90%。熔点: 218-220℃。(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.14 (1H, s), 6.70-7.13 (4H, m), 7.30 (1H, br s), 7.42-7.61 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m)。

实施例 6b

N-苄基-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

冰冷却下, 向氯化铝(1.18 g, 8.89 mmol)的四氢呋喃(20 ml)悬浮液中逐步加入氢化铝锂 (337 mg, 8.89 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合物 10 分钟。向该混合物中加入 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺(0.76 g, 1.78 mmol), 并将该混合物加热回流 3 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 0.52 g 油状的游离碱。将该游离碱(0.52g, 1.26 mmol)溶解于盐酸的甲醇溶液中, 然后减压下浓缩溶剂。所得剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.47 g (59%产率)的标题化合物。熔点: 186-188℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.94 (3H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.41 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 4.14 (1H, s), 4.23-4.58 (2H, s), 6.40-7.42 (9H, m), 10.4 (2H, br s)。

实施例 7b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 42%。熔点: 202-205℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.62-7.19 (6H, m), 7.23 (1H, s), 7.85 (2H, d, $J = 9.2$ Hz)。

实施例 8b

3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 80%。熔点: 95-96℃。(己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.6-1.7 (1H, br), 1.79 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.09 (1H, s), 6.81-6.88 (4H, m), 7.06-7.11 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m)。

实施例 9b

3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-N,2,2,4,6,7-六甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

氯化钠(60%的液体石蜡分散液, 598.8 mg, 14.97 mmol)用己烷洗涤两次, 然后将其悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)中。向该悬浮液中逐步加入 3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(998.9 mg, 2.25 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)溶液, 并将反应混合物在 60℃下搅拌 30 分钟。向该混合物中加入碘甲烷(2.19 g, 15.45 mmol), 并将混合物在相同的温度下搅拌 30 分钟。将反应溶液冷却至室温, 并加水于其中。产物用乙酸乙酯萃取。萃取物用硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 10:1)处理, 得到标题化合物(69%产率), 其为旋转异构体的油状混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97-1.00 (3H, s), 1.20-1.25 (6H, m), 1.50 (3H, m), 1.83-1.88 (3H, m), 2.14-2.16 (3H, m), 2.27-2.28 (3H, m), 2.59-2.67 (3H, m), 2.80-2.94 (1H, m), 3.79-3.80 (3H, m), 4.03-4.06 (2H, m), 4.08-4.10 (1H, m), 6.78-6.87 (4H, m), 7.06-7.30 (4H, m)。

实施例 10b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯基乙酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基苯乙酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 74%。熔点: 171-173

℃。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.46 (3H, s), 1.64 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.84 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.06 (1H, s), 6.45 (1H, br), 6.6-6.9 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz)。

实施例 11b

3-(4-异丙基苯基)-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯乙酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 66%。熔点: 63-65℃。(己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.46 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.8-1.9 (1H, br), 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.76-3.04 (5H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (1H, s), 6.6-7.0 (4H, m), 7.04-7.08 (4H, m), 7.12-7.19 (2H, m)。

实施例 12b

3-(4-异丙基苯基)-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-N,2,2,4,6,7-六甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 3-(4-异丙基苯基)-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺, 根据实施例 9b 合成标题化合物。产率: 85%。油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.20-1.24 (6H, m), 1.48-1.50 (3H, m), 1.77 (3H, s), 2.14-2.17 (6H, m), 2.58-2.89 (6H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.76-3.77 (3H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 6.74-6.90 (4H, m), 7.00-7.04 (4H, m)。

实施例 13b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]乙酰胺

氢化钠(60%的液体石蜡分散液, 232.1 mg, 5.80 mmol)用己烷洗涤两次, 然后将其悬浮于 N,N-二甲基甲酰胺(25 ml)中。氩气氛下, 向该悬浮液中加入 3-(4-异丙基苯基)-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(537.9 mg, 1.18 mmol), 并将反应混合物在 60℃下搅拌 20 分钟。然后, 向反应混合物中加入乙酰氯(0.5 ml, 7.03 mmol), 并在相同的温度下搅拌 1 小时。待反应溶液冷却至室温之后, 向其中加入饱和的碳酸氢钠水溶液,

并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的萃取物用水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，并在减压下浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 3 : 1)处理，得到标题化合物的旋转异构体 1($R_f = 0.38$; 己烷-乙酸乙酯 3 : 1)(46 % 产率)。熔点: 134-136°C。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.54 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.77-2.89 (3H, m), 3.59-3.70 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.11 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m)。

实施例 14b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]乙酰胺

按实施例 13b 中所描述的方式处理的剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 3 : 1)处理，得到标题化合物的旋转异构体 2($R_f = 0.25$; 己烷-乙酸乙酯 3 : 1)(36 % 产率)。无定形的

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.53 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.75 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 2.80-2.94 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 3.57-3.74 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.77-7.13 (8H, m)。

实施例 15b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 3-(4-甲氧基苯基)丙酰氯，根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 72%。熔点: 188-191°C。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99-1.01 (3H, m), 1.19-1.26 (6H, m), 1.48 (3H, s), 1.64-1.68 (3H, m), 1.99 (3H, s), 2.05-2.13 (5H, m), 2.65-3.04 (3H, m), 3.72-3.77 (3H, m), 4.08 (1H, s), 6.47-7.19 (9H, m)。

实施例 16b

3-(4-异丙基苯基)-N-[3-(4-甲氧基苯基)丙基]-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-3-(4-甲氧基苯基)丙酰胺，根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 99%。熔点:

62-65℃。(戊烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.48 (3H, s), 1.78-1.88 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.76 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.6-6.8 (4H, m), 7.05-7.12 (4H, m)。

实施例 17b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯磺酰胺

向 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(0.35 g, 1.08 mmol)和 4-甲氧基苯磺酰氯(0.25 g, 1.19 mmol)的氯仿(5 ml)溶液中加入三乙胺(0.16 ml, 1.19 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 14 小时。减压下浓缩溶剂。向剩余物中加水(20 ml), 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的有机层用 1N 盐酸和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到 0.18 g(34%产率)的标题化合物。熔点: 206-208℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.23 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.47 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.87 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.90 (1H, s), 5.79 (1H, s), 6.70-7.15 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

实施例 18b

4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 65%。无定形的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.41 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.13 (1H, s), 6.60-7.31 (7H, m), 7.89 (2H, dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz)。

实施例 19b

N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

冰冷却下, 向氯化铝(1.20 g, 9.00 mmol)的四氢呋喃(25 ml)悬浮液中, 逐步加入氢化铝锂(340 mg, 9.00 mmol), 并在相同的温度下搅拌所得到的混合

物 10 分钟。向该混合物中加入 4-氯-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺(0.83 g, 1.86 mmol), 并将混合物加热回流 3 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 0.51 g 的油状游离碱。将该游离碱(0.51 g, 1.18 mmol)溶解于盐酸的甲醇溶液中, 然后减压下浓缩溶剂。所得剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.49 g(56%产率)的标题化合物。熔点: 201-204℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, s), 1.19 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.40 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.13 (1H, s), 4.29 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 6.20-7.40 (8H, m), 10.4 (2H, br s)。

实施例 20b

4-氯-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氯苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 71%。熔点: 201-203℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.13 (1H, s), 6.62-7.31 (4H, m), 7.24 (1H, br s), 7.44 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

实施例 21b

N-(4-氯苄基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 4-氯-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 37%。熔点: 93-94℃。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.58 (1H, br s), 1.74 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 3.89 (2H, s), 4.07 (1H, s), 6.63-7.12 (4H, m), 7.25 (4H, s)。

实施例 22b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺 and 1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 67%。熔点: 165-167°C。(乙醚-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.13 (1H, s), 6.03 (2H, s), 6.63-7.13 (5H, m), 7.17 (1H, br s), 7.35-7.45 (2H, m)。

实施例 23b

N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

冰冷却下, 向氯化铝(847 mg, 6.35 mmol)的四氢呋喃(10 ml)悬浮液中, 逐步加入氢化铝锂(240 mg, 6.35 mmol), 并将所得到的混合物在相同的温度下搅拌 10 分钟。向该混合物中加入 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺(0.60 g, 1.27 mmol), 并将该混合物加热回流 3 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.23 g(40%产率)的标题化合物。熔点: 100-102°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.86 (1H, br s), 2.17 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.82 (2H, s), 4.08 (1H, s), 5.93 (2H, s), 6.62-7.00 (5H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.0$ Hz)。

实施例 24b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-2-噻吩甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 2-噻吩甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 66%。熔点: 222-224°C。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.51 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.13 (1H, s), 6.70-7.20

(6H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz)。

实施例 25b

3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-N-(2-噻吩基甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-2-噻吩甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 61%。熔点: 101-103 °C。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.22 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 3.00-2.40 (7H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.08 (1H, s), 4.11 (2H, s), 6.71-7.30 (7H, m)。

实施例 26b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]烟酰胺
向 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(0.85 g, 2.63 mmol)和烟酰氯盐酸盐(516 mg, 2.90 mmol)的氯仿(15 ml)溶液中加入三乙胺(0.80 ml, 5.80 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。减压下浓缩溶剂。向剩余物中加水(30 ml), 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 5:1)处理, 得到 0.72 g(61%产率)的标题化合物。熔点: 214-216 °C。(乙醚-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.86 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.14 (1H, s), 6.70-7.13 (4H, m), 7.31 (1H, br s), 7.44 (1H, dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz), 8.23 (1H, dt, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 8.74-8.79 (1H, m), 9.12 (1H, br s)。

实施例 27b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]异烟酰胺盐酸盐

向 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺(0.85 g, 2.63 mmol)和异烟酰氯盐酸盐(516 mg, 2.90 mmol)的氯仿(15 ml)溶液中加入三乙胺(0.80 ml, 5.80 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。减压下浓缩溶剂。向剩余物中加水(30 ml), 并用乙酸乙酯萃取产物两次。合并后的有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩

余物经硅胶柱色谱(己烷-乙酸乙酯 5 : 1)处理, 得到 0.90 g 油状的游离碱。将该游离碱(0.90 g, 2.10 mmol)溶解于盐酸的甲醇溶液中, 并在减压下浓缩溶剂, 得到 0.47 g(64%产率)无定形的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (3H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.14 (6H, s), 2.83 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.13 (1H, s), 6.70-7.19 (5H, m), 8.20-9.20 (4H, m), 9.79 (1H, br s)。

实施例 28b

N-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺

用 3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 79%。熔点: 191-194 $^{\circ}\text{C}$ 。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.14 (1H, s), 6.60-7.21 (7H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

实施例 29b

3-(4-氟苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 52%。熔点: 114-115 $^{\circ}\text{C}$ 。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.80 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.08 (1H, s), 6.71-7.03 (6H, m), 7.20-7.27 (2H, m)。

实施例 30b

4-氟-N-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 75%。熔点: 140-142 $^{\circ}\text{C}$ 。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s),

4.14 (1H, s), 6.75-7.25 (7H, m), 7.85-7.94 (2H, m)。

实施例 31b

N-(4-氟苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺
用 4-氟-N-[3-(4-氟苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 66%。熔点: 118-120℃。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.92 (1H, br s), 3.88 (2H, s), 4.08 (1H, s), 6.50-7.21 (6H, m), 7.24-7.41 (2H, m)。

实施例 32b

4-甲氧基-N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 86%。熔点: 161-163℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.12 (1H, s), 6.58-7.11 (6H, m), 7.20 (1H, br s), 7.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

实施例 33b

N-(4-甲氧基苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 4-甲氧基-N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 58%。熔点: 97-98℃。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.60 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.08 (1H, s), 6.58-7.38 (8H, m)。

实施例 34b

4-氟-N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯

甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 43%。熔点: 148-120℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.30 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.60-7.20 (7H, m), 7.85-7.94 (2H, m)。

实施例 35b

N-(4-氟苯甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺

用 4-氟-N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 39%。熔点: 92-94℃。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.82 (1H, br s), 3.87 (2H, s), 4.07 (1H, s), 6.60-7.32 (8H, m)。

实施例 36b

4-[[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基氨基]羰基]苯甲酸甲酯

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基羰基苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 92%。熔点: 220-223℃。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.95 (3H, S), 4.14 (1H, s), 6.88 (2H, br s), 7.07-7.11 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.92-7.96 (2H, m), 8.11-8.16 (2H, m)。

实施例 37b

4-[[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基氨基]羰基]苯甲酸

向 4-[[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基氨基]羰基]苯甲酸甲酯(341.7 mg, 0.70 mmol)于四氢呋喃(10 ml)与甲醇(2.5 ml)混合溶剂的溶液中, 加入 1 N 的氢氧化钠水溶液(0.75 ml, 0.75 mmol), 并将所得到的混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并向剩余物中加入 1N 的盐酸。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的萃取物用硫酸镁

干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。剩余物从乙酸乙酯-己烷中结晶出来, 得到标题化合物(60%产率)。熔点: 258-261℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.97 (3H, s), 1.17 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.84 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.24 (1H, s), 6.90 (2H, br s), 7.15 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.04 (4H, s), 9.47 (1H, s), 1H 未鉴定。

实施例 38b

5-(4-甲氧基苄基氨基)-2,4,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃盐酸盐

向 2,4,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃-5-胺(0.50 g, 1.88 mmol)和 4-甲氧基苯甲醛(282 mg, 2.07 mmol)的甲醇(15 ml)溶液中加入氰基硼氢化钠(130 mg, 2.07 mmol), 并将所得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 剩余物用 1 N 的氢氧化钠中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 得到 0.37 g 油状的游离碱。将该游离碱(0.37 g, 0.96 mmol)溶解于盐酸-甲醇混合溶剂中, 并在减压下浓缩溶剂。所得剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.21 g(27% 产率)的标题化合物。熔点: 200-203℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.53 (3H, s), 6.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.11-7.25 (4H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 1H 未鉴定。

实施例 39b

4-氟-N-(2,4,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺

用 2,4,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 80%。熔点: 242-245℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.45 (3H, s), 7.04-7.14 (2H, m), 7.24-7.50 (6H, m), 7.84-7.93 (2H, m)。

实施例 40b

N-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃-5-胺

用 4-氟-N-(2,4,6,7-四甲基-3-苯基-1-苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 56%。熔点: 135-136℃。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.08 (1H, br s), 3.92 (2H, s), 6.95-7.06 (2H, m), 7.28-7.47 (7H, m)。

实施例 41b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺和苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 91%。熔点: 225-227°C。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.95 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 7.25 (4H, s), 7.39 (1H, br s), 7.41-7.62 (3H, m), 7.88-7.97 (2H, m)。

实施例 42b

N-苄基-3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 55%。熔点: 94-95°C。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.95 (1H, br s), 2.04 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.97 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.96 (2H, s), 7.23-7.44 (9H, m)。

实施例 43b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 49%。无定形的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.99 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.95 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.86 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (4H, s), 7.33 (1H, br s), 7.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

实施例 44b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯乙酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基苯乙酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 42%。熔点: 202-204°C。(甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.84 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.95 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.58 (1H, br s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.20-7.33 (6H, m)。

实施例 45b

3-(4-异丙基苯基)-N-(4-甲氧基苯甲基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

用[N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]]-4-甲氧基苯乙酰胺, 根据实施例 6b 合成标题化合物。产率: 87%。无定形的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.94 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.68-6.72 (4H, m), 7.07-7.25 (4H, m), 10.9 (1H, br s), 1H 未鉴定。

实施例 46b

4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 72%。熔点: 242-245°C。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.98 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.95 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 7.06-7.17 (2H, m), 7.24 (4H, s), 7.39 (1H, br s), 7.86-7.95 (2H, m)。

实施例 47b

N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺

冰冷却下, 向氯化铝(807 mg, 6.05 mmol)的四氢呋喃(10 ml)悬浮液中逐步加入氢化铝锂(230 mg, 6.05 mmol), 并将所得到的混合物在相同的温度下搅拌 10 分钟。向该混合物中加入 4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺(0.52 g, 1.21 mmol), 并将混合物加热回流 3 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩。剩余物从乙醇中结晶出来, 得到 0.27 g(54%产率)的标题化合物。熔点: 95-97°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.98 (1H, br s), 2.02 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.96 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.92 (2H, s), 6.95-7.06 (2H, m), 7.24-7.40 (6H, m)。

实施例 48b

N-[3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺

用 3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺和 4-甲氧基苯甲酰氯,

根据实施例 1b 合成标题化合物。产率：75%。熔点：225-227℃。(乙酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.95 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.24-7.36 (3H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz)。

实施例 49b

N-(4-甲氧基苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺

用 N-[3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺，根据实施例 2b 合成标题化合物。产率：75%。熔点：100-102℃。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 2.20-2.60 (10H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05-7.16 (2H, s), 7.23-7.34 (4H, m)。

实施例 50b

4-氟-N-[3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯，根据实施例 1b 合成标题化合物。产率：75%。熔点：232-234℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.46 (3H, s), 7.03-7.37 (7H, m), 7.86-7.98 (2H, m)。

实施例 51b

N-(4-氟苯甲基)-3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-胺

用 4-氟-N-[3-(4-氟苯基)-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺，根据实施例 2b 合成标题化合物。产率：66%。熔点：107-109℃。(乙醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (1H, br s), 1.99 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.94-7.13 (4H, m), 7.20-7.43 (4H, m)。

实施例 52b

N-[3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-基]-4-甲氧基苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺，根据实施例 1b 合成标题化合物。产率：40%。熔点：277-278℃。(乙醇-异丙醚)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.35-1.45 (2H, m), 1.81 (3H, s), 2.18-2.91 (16H, m), 3.86 (3H, s), 4.09 (1H, s), 6.6-7.1 (6H, m), 7.19 (1H, br),

7.83-7.88 (2H, m)。

实施例 53b

3-(4-异丙基苯基)-N-(甲氧基苄基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺

用 N-[3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-基]-4-甲氧基苄甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 59%。无定形的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.3-1.4 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.8-2.0 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.4-2.7 (4H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.05 (1H, s), 6.6-7.1 (6H, m), 7.23-7.27 (2H, m)。

实施例 54b

4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-基]苄甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺和 4-氟苄甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 38%。熔点: 271-272 °C。(甲醇-异丙醚)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.81 (3H, s), 2.02-2.12 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.37-2.71 (4H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 4.10 (1H, s), 6.6-7.2 (6H, m), 7.24 (1H, br), 7.86-7.93 (2H, m)。

实施例 55b

N-(4-氟苄基)-3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺

用 4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-基]苄甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 83%。无定形的。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.34-1.42 (2H, m), 1.75 (3H, s), 1.80-2.05 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.35-2.72 (4H, m), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.87 (2H, s), 4.04 (1H, s), 6.5-7.1 (6H, m), 7.23-7.30 (2H, m)。

实施例 56b

4-氯-N-[3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-基]苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺和 4-氯苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 58%。熔点: 293-295 °C。(甲醇)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.3-1.4 (2H, m), 1.7-2.7 (18H, m), 2.84 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.09 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.33 (1H, br), 7.40-7.44 (2H, m), 7.79-7.83 (2H, m)。

实施例 57b

N-(4-氯苄基)-3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-胺

用 4-氯-N-[3-(4-异丙基苯基)-1',4,6,7-四甲基螺[苯并呋喃-2(3H),4'-吡啶]-5-基]苯甲酰胺, 根据实施例 2b 合成标题化合物。产率: 96%。无定形的。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.3-1.4 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.8-2.1 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34-2.69 (4H, m), 2.86 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.83 (2H, s), 4.04 (1H, s), 6.6-7.1 (4H, m), 7.24 (4H, s)。

实施例 58b

N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-3,4-二甲氧基苯甲酰胺

用 3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 3,4-二甲氧基苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 71%。熔点: 171-173 °C。(乙酸乙酯-己烷)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 3.938 (3H, s), 3.943 (3H, s), 4.13 (1H, s), 6.80-7.00 (3H, m), 7.09 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, br s), 7.42 (1H, dd, J = 8.4, 2.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 2.2 Hz)。

实施例 59b

N-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-]-5-胺盐酸盐

用 N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-]-5-基]-

3,4-二甲氧基苯甲酰胺, 根据实施例 6b 合成标题化合物。产率: 76%。熔点: 181-184°C。(乙醇-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.92 (3H, s), 1.19 (6H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 7.0$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.17 (1H, s), 4.20-4.42 (2H, m), 6.40-6.90 (5H, m), 7.13 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 10.0 (1H, br s), 1H 未鉴定.

实施例 60b

(+)-4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用(+)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 91%。熔点: 251-253°C。(乙酸乙酯-己烷) $[\alpha]_D = +74.4^\circ$ ($c = 0.501$, 甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, s), 1.19 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.50 (3H, s), 1.78 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.83 (1H, septet, $J = 6.8$ Hz), 4.12 (1H, s), 6.60-7.40 (7H, m), 7.80-7.91 (2H, m)。

实施例 61b

(+)-N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

冰冷却下, 向氯化铝(0.67 g, 5.05 mmol)的四氢呋喃(15 ml)悬浮液中逐步加入氢化铝锂(190 mg, 5.05 mmol), 并将所得到的混合物在相同的温度下搅拌 10 分钟。向该混合物中加入(+)-4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺(0.45 g, 1.01 mmol), 并将混合物加热回流 3 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 0.29 g 油状的游离碱。将该游离碱(0.29 g, 0.67 mmol)溶解于盐酸的甲醇溶液, 并减压浓缩溶剂。所得剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 0.27 g(56%产率)的标题化合物。熔点: 158-160°C。 $[\alpha]_D = +70.7^\circ$ ($c = 0.461$, 甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93 (3H, s), 1.20 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.41 (3H, s), 1.55 (3H, s), 2.11 (3H, S), 2.31 (3H, s), 2.85 (1H, septet, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (1H, s), 4.31 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 7.02-7.29 (8H, m), 10.3

(1H, br s), 10.8 (1H, br s)。

实施例 62b

(-)-4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用(-)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 4-氟苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 91%。熔点: 253-254 °C。[α]_D = -77.4° (c = 0.500, 甲醇)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.81 (3H, s), 2.18 (6H, s), 2.85 (1H, septet, J = 7.0 Hz), 4.13 (1H, s), 6.8-7.4 (7H, m), 7.86-7.93 (2H, m)。

实施例 63b

(-)-N-(4-氟苯甲基)-3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

冰冷却下, 向氯化铝(351 mg, 2.63 mmol)的四氢呋喃(35 ml)悬浮液中逐步加入氢化铝锂(101 mg, 2.67 mmol), 并将所得到的混合物在相同的温度下搅拌 10 分钟。向该混合物中加入(-)-4-氟-N-[3-(4-异丙基苯基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺(528 mg, 1.19 mmol), 并将混合物加热回流 2 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用 8 N 的氢氧化钠水溶液中和。产物用乙酸乙酯萃取两次。合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后减压浓缩, 得到 502 mg 油状的游离碱。将该游离碱(502 mg, 1.17 mmol)溶解于盐酸的甲醇溶液中, 并在减压下浓缩溶剂。所得剩余物从甲醇中结晶出来, 得到 115 mg(21%产率)的标题化合物。熔点: 148-151 °C。[α]_D = -70.5° (c = 0.503, 甲醇)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.92 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.41 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.85 (1H, septet, J = 6.8 Hz), 4.16 (1H, s), 4.29-4.45 (2H, m), 6.6-7.4 (8H, m), 10.2-10.6 (2H, m)。

实施例 64b

3,4-二甲氧基-N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺

用 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 3,4-二甲氧基苯甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 90%。熔点: 169-171

℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.19 (6H, s), 2.29 (3H, s), 3.92 (6H, s), 4.13 (1H, s), 6.60-7.20 (5H, m), 7.29 (1H, br s), 7.42 (1H, dd, $J = 8.2$, $J = 2.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)。

实施例 65b

N-(3,4-二甲氧基苄基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

用 3,4-二甲氧基-N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]苯甲酰胺, 根据实施例 6b 合成标题化合物。产率: 68%。熔点: 195-198℃。(乙醇-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.93 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.16 (1H, s), 4.23 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.35 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 6.40-6.82 (5H, m), 7.08 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 10.2 (1H, br s), 1H 未鉴定。

实施例 66b

N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺

用 2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺和 1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酰氯, 根据实施例 1b 合成标题化合物。产率: 65%。熔点: 164-165℃。(乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.30 (3H, s), 4.12 (1H, s), 6.03 (2H, s), 6.62-7.12 (5H, m), 7.16 (1H, br s), 7.34-7.45 (2H, m)。

实施例 67b

N-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-胺盐酸盐

用 N-[2,2,4,6,7-五甲基-3-(4-甲基苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-甲酰胺, 根据实施例 6b 合成标题化合物。产率: 62%。熔点: 147-149℃。(乙醇-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.17 (1H, s), 4.28 (1H, s), 5.97 (1H, s), 6.01 (1H, s),

6.40-7.18 (8H, m), 10.2 (1H, br s)。

在上述实施例所获得的化合物的化学结构如下。

表 4

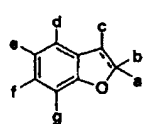
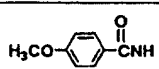
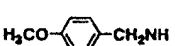
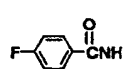
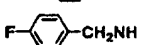
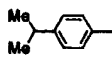
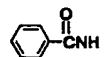
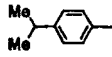
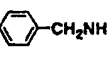
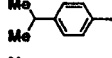
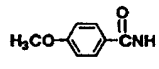
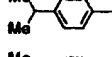
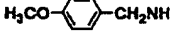
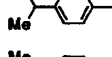
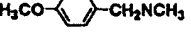
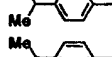
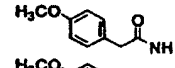
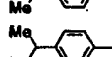
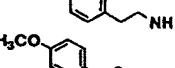
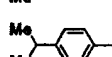
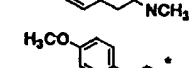
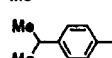
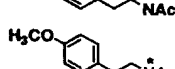
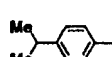
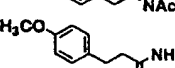
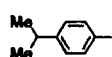
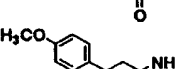
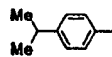
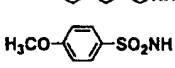
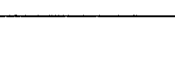
实施例号	a	b	c	d	e	f	g	—
								
1b	Me	Me		Me		Me	Me	—
2b	Me	Me		Me		Me	Me	—
3b	Me	Me		Me		Me	Me	—
4b	Me	Me		Me		Me	Me	—
5b	Me	Me		Me		Me	Me	—
6b	Me	Me		Me		Me	Me	—
7b	Me	Me		Me		Me	Me	—
8b	Me	Me		Me		Me	Me	—
9b	Me	Me		Me		Me	Me	—
10b	Me	Me		Me		Me	Me	—
11b	Me	Me		Me		Me	Me	—
12b	Me	Me		Me		Me	Me	—
13b	Me	Me		Me		Me	Me	—
14b	Me	Me		Me		Me	Me	—
15b	Me	Me		Me		Me	Me	—
16b	Me	Me		Me		Me	Me	—
17b	Me	Me		Me		Me	Me	—

表 5

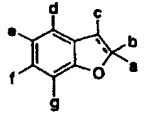
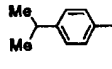
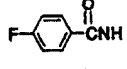
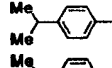
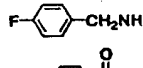
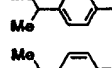
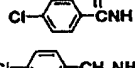
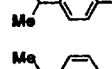
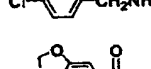
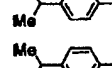
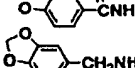
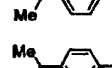
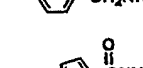
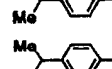
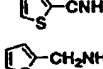
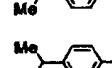
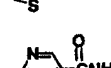
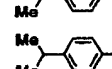
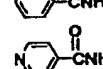
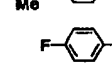
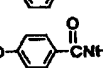
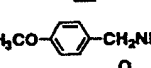
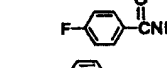
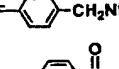
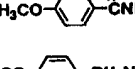
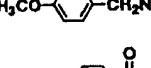
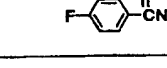
								
实施例号	a	b	c	d	e	f	g	==
18b	Me	Me		Me		Me	Me	—
19b	Me	Me		Me		Me	Me	—
20b	Me	Me		Me		Me	Me	—
21b	Me	Me		Me		Me	Me	—
22b	Me	Me		Me		Me	Me	—
23b	Me	Me		Me		Me	Me	—
24b	Me	Me		Me		Me	Me	—
25b	Me	Me		Me		Me	Me	—
26b	Me	Me		Me		Me	Me	—
27b	Me	Me		Me		Me	Me	—
28b	Me	Me		Me		Me	Me	—
29b	Me	Me		Me		Me	Me	—
30b	Me	Me		Me		Me	Me	—
31b	Me	Me		Me		Me	Me	—
32b	Me	Me		Me		Me	Me	—
33b	Me	Me		Me		Me	Me	—
34b	Me	Me		Me		Me	Me	—

表 6

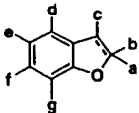
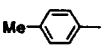
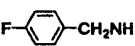
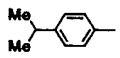
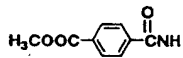
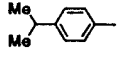
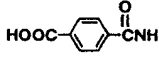
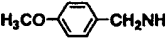
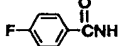
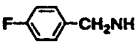
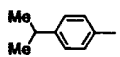
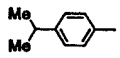
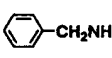
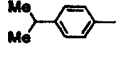
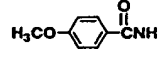
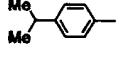
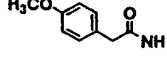
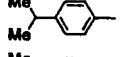
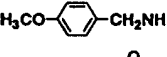
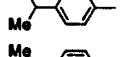
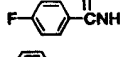
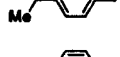
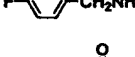
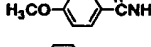
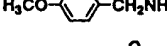
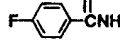
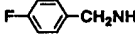
实施例号								
	a	b	c	d	e	f	g	==
35b	Me	Me		Me		Me	Me	—
36b	Me	Me		Me		Me	Me	—
37b	Me	Me		Me		Me	Me	—
38b	Me	-		Me		Me	Me	=
39b	Me	-		Me		Me	Me	=
40b	Me	-		Me		Me	Me	=
41b	Me	-		Me		Me	Me	=
42b	Me	-		Me		Me	Me	=
43b	Me	-		Me		Me	Me	=
44b	Me	-		Me		Me	Me	=
45b	Me	-		Me		Me	Me	=
46b	Me	-		Me		Me	Me	=
47b	Me	-		Me		Me	Me	=
48b	Me	-		Me		Me	Me	=
49b	Me	-		Me		Me	Me	=
50b	Me	-		Me		Me	Me	=
51b	Me	-		Me		Me	Me	=

表 7

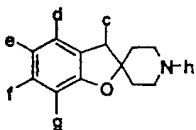
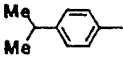
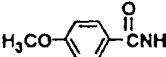
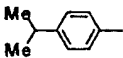
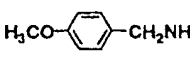
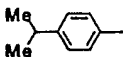
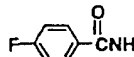
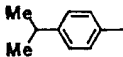
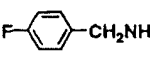
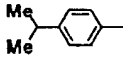
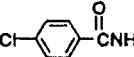
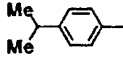
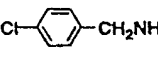
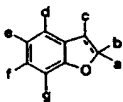
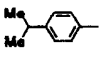
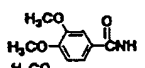
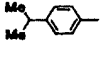
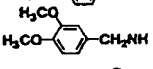
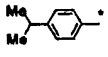
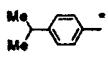
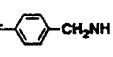
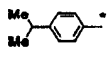
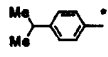
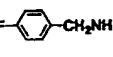
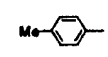
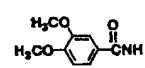
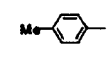
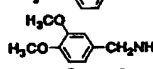
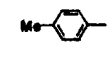
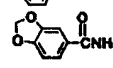
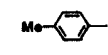
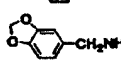
						
实施例号	c	d	e	f	g	h
52b		Me		Me	Me	Me
53b		Me		Me	Me	Me
54b		Me		Me	Me	Me
55b		Me		Me	Me	Me
56b		Me		Me	Me	Me
57b		Me		Me	Me	Me

表 8

								旋光能量
实施例号	a	b	c	d	e	f	g	
58b	Me	Me		Me		Me	Me	—
59b	Me	Me		Me		Me	Me	—
60b	Me	Me		Me		Me	Me	— +
61b	Me	Me		Me		Me	Me	— +
62b	Me	Me		Me		Me	Me	— -
63b	Me	Me		Me		Me	Me	— -
64b	Me	Me		Me		Me	Me	—
65b	Me	Me		Me		Me	Me	—
66b	Me	Me		Me		Me	Me	—
67b	Me	Me		Me		Me	Me	—

制剂例 1b

(1) 在实施例 19b 中得到的化合物	50 mg
(2) 乳糖	34 mg
(3) 玉米淀粉	10.6 mg
(4) 玉米淀粉(糊)	5 mg
(5) 硬脂酸镁	0.4 mg
(6) 羧甲基纤维素钙	20 mg
总计	120 mg

根据常规方法, 将上述物质(1)至(6)混合, 然后用压片机将所得到的混合物压制成片剂。

实验例 1b

人神经细胞瘤 SK-N-SH 细胞的抗 PI-3-激酶抑制剂—LY-294002 的细胞保护作用

(实验材料和实验方法)

a) 实验材料

人神经细胞瘤 SK-N-SH 细胞购自 American Type Cell Culture (ATCC)。DMEM/F-12 培养基和无钾/镁磷酸盐缓冲盐水(PBS(-))购自 Nikken Biomedical Co., Ltd., N2 添加剂和 EDTA 溶液购自 GIBCO BRL Company, 胎牛血清(FCS)以及青霉素(5000U/ml)与链霉素(5mg/ml)的混合溶液购自 BioWhittaker Inc., Alamarblue™ 试剂购自 Wako Pure Chemical Industries Ltd., 培养烧瓶购自 Falcon Company, 胶原涂敷的 96 孔多孔板购自 Iwaki Glass Co., Ltd., LY-294002 购自 Alexis Biochemicals。至于其它试剂, 使用可从商业上购得的保证试剂。

b) 实验方法

(1) SK-N-SH 细胞的培养

用含 5% FCS、0.5% N2、10 mM HEPES 和 1%青霉素(5000U/ml)与链霉素(5mg/ml)混合溶液的 DMEM/F-12 培养基, 在由 10%二氧化碳和 90%空气组成的混合气氛下, 于二氧化碳培养箱中传代培养 SK-N-SH 细胞。待培养至次级融合阶段之后, 将该细胞用含 2.5 mM EDTA 的 PBS(-)溶液分开, 并按 1.0×10^4 个细胞/100 μ l/孔的比例种植在胶原涂敷的 96 孔多孔板上。培养 24 小时之后, 用所制备的细胞进行细胞保护作用试验。

(2) 使神经细胞免受 LY-294002 诱导的细胞毒性的保护作用

取 80 μ l 上述在胶原涂敷的 96 孔多孔板上培养的 SK-N-SH 细胞培养基, 向其中同时加入 40 μ l 最终浓度为 30 μ M 的一种 LY-294002 和 40 μ l 最终浓度调整为 1.0 μ M 的一种试验化合物, 开始细胞毒性试验。在此, 每种试验化合物均用二甲基亚砜调整浓度至 10 mM 之后使用, 而 LY-294002 则用二甲基亚砜调整浓度至 100 mM 之后使用, 其中每种均在用于试验之前稀释。

(3) 细胞生存活性的评价

细胞毒性试验开始一天之后还活着的神经细胞的生存活性是通过该细胞还原 Alamarblue™ 试剂的活性指数来测定的。取 20 μ l 的培养基并加入 20 μ l 的 Alamarblue™ 试剂。用读板器 (plate reader), (WAKO SPECTRAMAX 250 Microplate Reader) 通过比色法测量该细胞在 4 小时内还原 Alamarblue™ 试剂的数量 (测量波长: 570 nm; 参比波长: 600 nm)。细胞保护活性通过下列等式计算:

$$\text{每一化合物的细胞保护活性} = (A - B) / (C - B) \times 100 (\%)$$

A: 由试验化合物和添加的 LY-294002 组成的试验组的生存活性

B: 由添加的 LY-294002 组成的试验组的生存活性

C: 对照组的生存活性

(结果)

每种化合物的细胞保护活性都是通过试验化合物每一剂量至少 4 孔的试验而得到的。结果如下。

表 9

实施例的化合物	细胞保护活性 (%)
20b	12.6
22b	12.8
24b	16.4
45b	20.6
52b	16.4

这些结果显示, 象神经营养因子一样, 化合物(Ib)具有抗 LY-294002 的细胞毒性的细胞保护作用, 从而抑制神经变性, 所述的 LY-294002 是 PI-3 激酶抑制剂并导致神经变性。

工业实用性

本发明的化合物 (Ia)、(Ia') 和 (Ib) 或者它们的盐或者它们的前药对于神经变性等具有良好的抑制作用, 又具有优异的脑穿透能力和低毒性, 因此可以用作神经变性等疾病的预防性药物/治疗性药物。