



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I477497 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：099106723

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 09 日

(51)Int. Cl. : C07D405/02 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/343 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/03/10 日本

2009-056719

(71)申請人：武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：塚本徹哉 TSUKAMOTO, TETSUYA (JP)；若林健志 WAKABAYASHI, TAKESHI (JP)；邑樂泰一 OHRA, TAIICHI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

EP 1411052A1

EP 1481679A1

US 6479536B1

US 2007/0099933A1

WO 98/55454A2

WO 2006/072430A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 380 頁

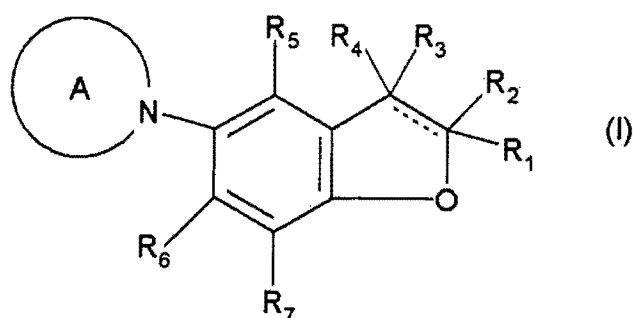
(54)名稱

苯并呋喃衍生物

BENZOFURAN DERIVATIVES

(57)摘要

本發明提供下式(I)所示之化合物或其鹽：

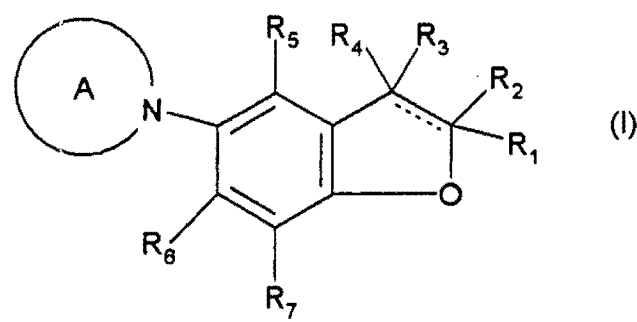


式中：A 環代表視需要經取代之呋喃環、視需要經取代之嗎啉環、或視需要經取代之高呋喃環；R₁ 與 R₂ 彼此相同或不同，係代表氫原子或視需要經取代之低級烷基；R₃ 與 R₄ 彼此相同或不同，係代表氫原子或經鹵化或未經鹵化之低級烷基；R₅ 至 R₇ 彼此相同或不同，係代表氫原子、羥基、視需要經取代之低級烷基、視需要經取代之低級烯基、視需要經取代之低級烷氧基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳族雜環、視需要經取代之胺基、或醯基；及

—

代表單鍵或雙鍵。

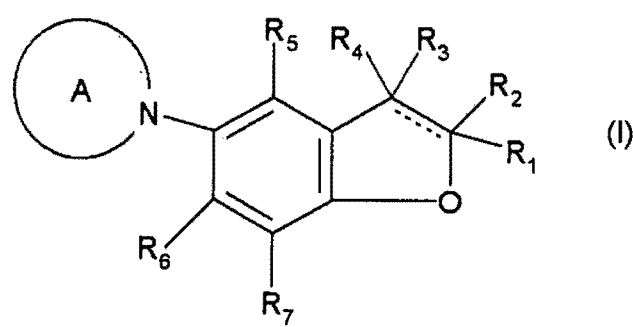
The present invention provides a compound represented by the following formula (I):

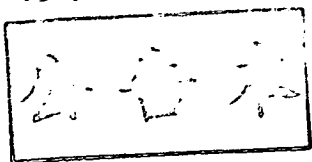


wherein: Ring A represents an optionally substituted piperazine ring, an optionally substituted morpholine ring, or an optionally substituted homopiperazine ring; R₁ and R₂ are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom or optionally substituted lower alkyl; R₃ and R₄ are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom or halogenated or non-halogenated lower alkyl; R₅ to R₇ are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, an optionally substituted aromatic heterocyclic ring, optionally substituted amino, or acyl; and

—

represents a single bond or double bond, or a salt thereof.





發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99106723

C07D 405/02 (2006.01)

※申請日：99.3.9

※IPC 分類：

C07D 405/16 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

苯并呋喃衍生物

BENZOFURAN DERIVATIVES

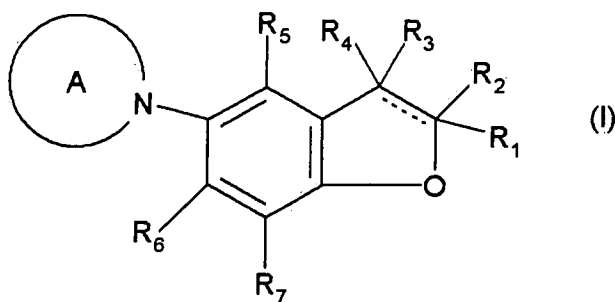
A 61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

二、中文發明摘要：

A61P 25/28 (2006.01)

本發明提供下式(I)所示之化合物或其鹽：A61P 25/00 (2006.01)



式中：

A 環代表視需要經取代之吡啶環、視需要經取代之嗎啉環、或視需要經取代之高吡啶環；

R₁ 與 R₂ 彼此相同或不同，係代表氫原子或視需要經取代之低級烷基；

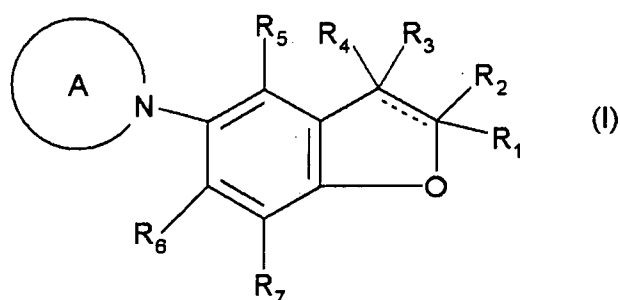
R₃ 與 R₄ 彼此相同或不同，係代表氫原子或經鹵化或未經鹵化之低級烷基；

R₅ 至 R₇ 彼此相同或不同，係代表氫原子、羥基、視需要經取代之低級烷基、視需要經取代之低級烯基、視需要經取代之低級烷氧基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳族雜環、視需要經取代之胺基、或鹽基；及

代表單鍵或雙鍵。

三、英文發明摘要：

The present invention provides a compound represented by the following formula (I):



wherein:

Ring A represents an optionally substituted piperazine ring, an optionally substituted morpholine ring, or an optionally substituted homopiperazine ring;

R₁ and R₂ are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom or optionally substituted lower alkyl;

R₃ and R₄ are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom or halogenated or non-halogenated lower alkyl;

R₅ to R₇ are the same or different from each other, and represent a hydrogen atom, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, an optionally substituted aromatic heterocyclic ring, optionally substituted amino, or acyl; and

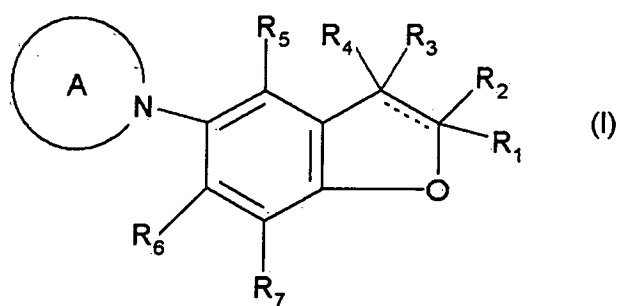
.....
represents a single bond or double bond, or a salt thereof.

四、指定代表圖：本案無圖式。

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明乃有關苯并呋喃衍生物及含該衍生物之醫藥劑。更具體而言，本發明係有關具有例如神經營養因子活性-加強活性、葡萄糖代謝增進活性、神經細胞死亡抑制活性、神經新生刺激活性、神經再生刺激活性、葡萄糖代謝增進活性、 β -澱粉狀蛋白抑制活性、 τ (tau)與磷酸化 τ 抑制活性、認知功能增進活性等優越藥理活性之化合物，其係中樞神經系疾病等之有效預防及治療劑。

【先前技術】

神經退化性疾病乃引起破壞性傷害例如神經細胞死亡之漸進性疾病。主要之神經退化性疾病，已知者為中樞神經系疾病例如阿茲海默症(Alzheimer's disease)、巴金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨丁頓舞蹈症(Huntington's disease)等，及由於糖尿病神經病變所表現之周圍神經病變；彼等多與老化相關，事實上，發病情形隨著老化增加，而也有一些病例甚至在中年或更年輕時即開始發病。

針對大腦結構與功能進行研究之結果，已逐漸闡明神經傳導素與神經營養因子等之作用，惟有關神經退化性疾病病因仍有許多部分為未知。就巴金森氏症而言，其與特定神經傳導素(即多巴胺)之關聯已獲澄清，因而為多巴胺前體之 L-DOPA 已作為藥物使用以減少神經症狀及恢復功能。然而，L-DOPA 不會壓制神經退化之進展，因此 L-DOPA

之作用隨著疾病狀況之進展逐漸喪失，亦即多巴胺神經元退化及喪失。又，阿茲海默症乃各種神經細胞例如乙醯膽鹼能神經細胞、單胺型神經細胞等退化及喪失引起老年斑沉積或神經原纖維變化引致之疾病。關於其藥物，已有膽鹼酯酶抑制劑或 NMDA 拮抗劑威智(memantine)上市。然而，與用於巴金森氏症之 L-DOPA 同樣地，仍只是對症治療以暫時改善神經症狀。有關可保護神經細胞免於遭受引起包括阿茲海默症或巴金森氏症細胞死亡諸因子之毒性及可抑制神經退化性疾病進展之藥物方面，尚未見報導。

再者，一般認為神經退化性疾病中之細胞死亡係由各個疾病固有因子之毒性所引致，例如，於阿茲海默症中，內源 β -澱粉狀蛋白被認為是引起細胞死亡之因子。 β -澱粉狀蛋白係構成老年斑之蛋白質，乃出現於罹患阿茲海默症病人腦部之神經病理特徵，其由 40 至 43 個胺基酸組成。據發現，添加此 β -澱粉狀蛋白至海馬神經細胞初培養系，引起神經細胞死亡[參照，非專利文獻 1]；又，已證實 β -澱粉狀蛋白之凝結為表現其毒性等所不可少者[參照，非專利文獻 2 與 3]。關於 β -澱粉狀蛋白之毒性表現機制，一般相信：1) β -澱粉狀蛋白形成離子通道而容許鈣離子流入、2) β -澱粉狀蛋白加速產生自由基、3) β -澱粉狀蛋白活化 τ 蛋白激酶 I (TPK-I)/糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 及促進 τ 之磷酸化、4) β -澱粉狀蛋白活化小神經膠質，從而分泌神經毒素等。近來，已闡明例如 IGF-1(類胰島素生長因子)、NGF(神經生長因子)、BDNF(大腦衍生之神經營養

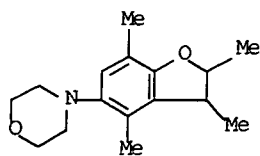
因子)、GDNF(神經膠質細胞株衍生之神經營養因子)等神經營養因子抑制由 β -澱粉狀蛋白引起之神經細胞細胞凋亡，而細胞死亡(細胞凋亡)係由營養因子訊息級聯功能失調所引起[參照，非專利文獻 4]。就此而言，據報導，IGF-1(類胰島素生長因子 1)訊息經由磷脂酰肌醇-3'-激酶(PI3 激酶：PI3K)磷酸化 Akt[亦稱為蛋白激酶 B(PKB)]；經活化之 Akt 磷酸化似 Bad 或糖原合成酶激酶 3b(GSK-3 β)等基質而抑制神經細胞死亡。至於其機制，明顯地係涉及基於活化 PI-3 激酶而抑制 GSK-3 β [參照，非專利文獻 5 至 7]。當 PI-3 激酶被 β -澱粉狀蛋白抑制而 TPK-I/GSK-3 β 被活化時，丙酮酸脫氫酶(PDH)被抑制，從而影響乙醯膽鹼之合成反應系，降低乙醯膽鹼含量；此與觀察到阿茲海默症患者大腦乙醯膽鹼含量降低一致。相反地，一般預期活化 PI-3 激酶不僅可達成防止神經細胞死亡，亦可增加大腦之乙醯膽鹼含量，因而改善神經症狀。此外，一般預期抑制 TPK-I/GSK-3 β 可增加在阿茲海默症中減少之腦內葡萄糖利用[參照，非專利文獻 7 與 8]。進一步地，亦有報告指出腦部葡萄糖代謝與腦部認知功能之相關性[參照，非專利文獻 9]，一般預期改善葡萄糖代謝亦可改善腦部之認知功能。

苯并呋喃化合物係公知用於預防或治療中樞神經系疾病或腦部疾病之化合物(例如，參照專利文獻 1 至 7)；進一步地，若干種苯并呋喃化合物具有促進神經原始細胞生長與分化之活性亦為公知(例如，參照專利文獻 2 與 4)。

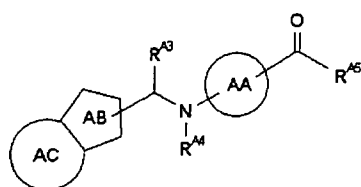
更進一步地，苯并呋喃化合物具有用於中樞神經系疾

病以外之其他醫藥用途亦為公知(例如，參照專利文獻 8 與 9 及非專利文獻 10)。

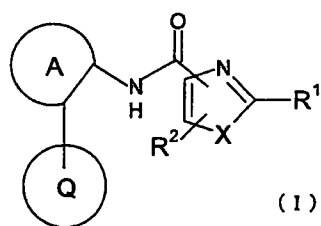
非專利文獻 10 揭示下述化合物：



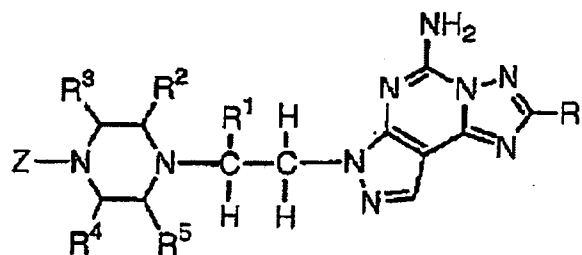
各個專利文獻之說明書應提及揭示於專利文獻 10 至 16 之下述化合物之諸界定。專利文獻 10 揭示下述化合物：



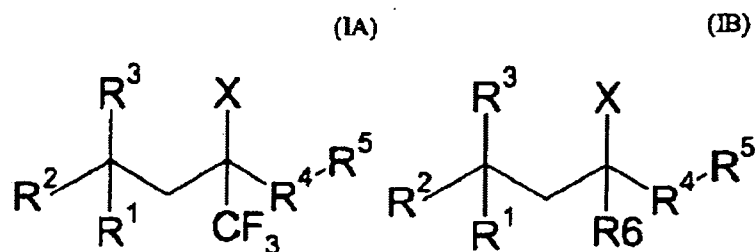
專利文獻 11 揭示下述化合物：



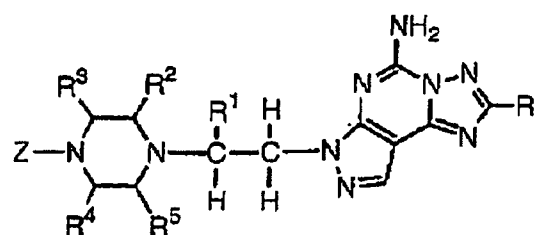
專利文獻 12 揭示下述化合物：



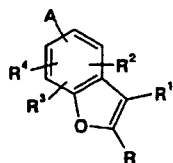
專利文獻 13 揭示下述化合物：



專利文獻 14 揭示下述化合物：



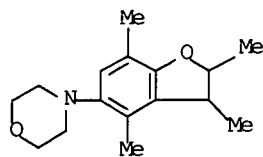
專利文獻 15 揭示下述化合物：



專利文獻 16 揭示下述化合物：



專利文獻 17 揭示下述化合物：



[文件列表]

[專利文獻]

[專利文獻 1] W02000-34262

[專利文獻 2] W02002-28850

[專利文獻 3] W003-074046

[專利文獻 4] W02003-004485

[專利文獻 5] W02005-000829

[專利文獻 6] W099-05140

[專利文獻 7] W02003-082878

[專利文獻 8] US 5681954

[專利文獻 9] US 4558043 A

[專利文獻 10] W02009110520

[專利文獻 11] W02007123269

[專利文獻 12] WO 2005103055

[專利文獻 13] WO 2005095401

[專利文獻 14] WO 2004094431

[專利文獻 15] WO 2001009111

[專利文獻 16] EP 648767A

[專利文獻 17] Japanese Patent Laid-open
Publication No. 04-149546

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Science, Vol. 245, 417-420 pages,
1989

[非專利文獻 2] Neurobiology of Aging, Vol. 13,
587-590 pages, 1992

[非專利文獻 3] Journal of Molecular Biology, Vol.
218, 149-163 pages, 1991

[非專利文獻 4] Cell, Vol. 91, 231-241 pages, 1997

[非專利文獻 5] J. Neurosci., Vol. 11, 2552-2563
pages, 1991

[非專利文獻 6] Science, Vol. 267, 2003-2006 pages,
1995

[非專利文獻 7] J. Biol. Chem., Vol. 272, 154-161
pages, 1997

[非專利文獻 7] J. Biol. Chem., Vol. 269, 3568-3573 pages, 1994

[非專利文獻 8] Endocrinology, Vol. 125, 314-320 pages, 1989

[非專利文獻 9] European Journal of Pharmacology, Vol. 490, 97-113 pages, 2004

[非專利文獻 10] Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1984), 32(9), 3532-50

【發明內容】

本發明欲解決之問題

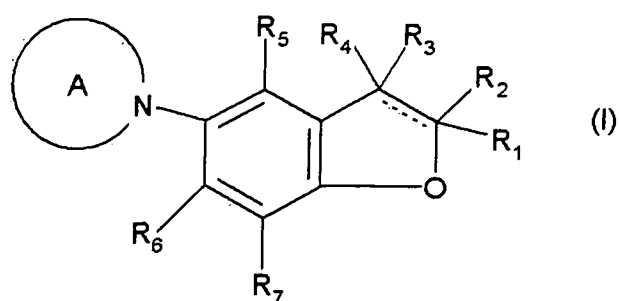
本發明之目的在於提供具有例如神經元保護活性、神經新生刺激活性、神經再生刺激活性、認知功能增進活性等優越藥理活性，以及對中樞神經系具有低毒性與高轉換性(high transition)之新穎苯并呋喃衍生物。

解決問題之方法

本發明人等經精深研究擬解決上述問題，乃發現式(I)所示之苯并呋喃衍生物具有優越之神經保護活性、神經新生(神經再生)刺激活性與認知功能增進活性，及進一步對中樞神經系具有低光毒性與高轉換性，從而完成本發明。

亦即，本發明係有關：

[1] 下式(I)所示之化合物[於下文中，有時簡化為化合物(I)]：



式中：

A 環代表視需要經取代之哌啶環、視需要經取代之嗎啉環、或視需要經取代之高哌啶環；

R₁ 與 R₂ 彼此相同或不同，係代表氫原子或視需要經取代之低級烷基；

R₃ 與 R₄ 彼此相同或不同，係代表氫原子或經鹵化或未經鹵化之低級烷基；

R₅ 至 R₇ 彼此相同或不同，係代表氫原子、鹵原子、羥基、視需要經取代之低級烷基、視需要經取代之低級烯基、視需要經取代之低級烷氧基、視需要經取代之脂族環狀烴基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜環、視需要經取代之胺基、或鹽基；及

.....
代表單鍵或雙鍵；

其中：

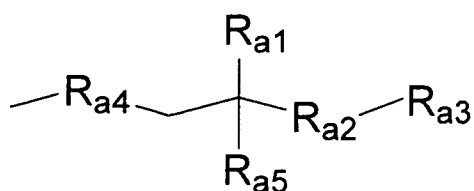
當分別鄰接於 R₂ 與 R₃ 之碳原子形成雙鍵時，R₂ 與 R₃ 不存在；且無所有 R₁ 至 R₇ 均為氫原子之情形；及

R₁ 與 R₂ 可與鄰接之碳原子一起形成環；

惟下述化合物除外：

(a) 化合物中，R₁ 至 R₇ 之至少一者係下式所示之取代

基者：



式中：

R_{a1} 代表羥基、或可被 C_{1-6} 烷基取代之胺基；

R_{a2} 代表羰基或視需要經取代之亞甲基；

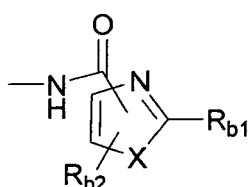
R_{a3} 代表視需要經取代之雜環；

R_{a4} 代表鍵結、或可被選自 C_{1-5} 烷基、 C_{5-15} 芳基烷基、與 C_{3-5} 螺環烷基之取代基取代之亞甲基；及

R_{a5} 代表氫原子或取代基；

(b) 化合物中， R_5 與 R_6 之至少一者係下式所示之取代

基者：



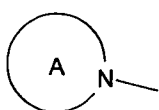
式中：

X 代表硫原子或氧原子；

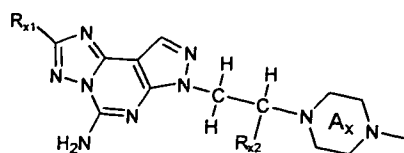
R_{b1} 代表取代基；及

R_{b2} 代表氫原子、鹵原子、或含氮飽和雜環；

(c) 化合物中，式(I)之部分結構式：



為下式者：



式中：

R_{x1} 與 R_{x2} 彼此相同或不同，係代表取代基；

A_x 環代表可被選自烷基與烷氧烷基之取代基取代之哌啶環；

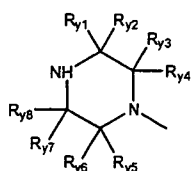
(d) 化合物中，A 環代表高哌啶環，及

代表雙鍵者；

(e) 化合物中，式(I)之部分結構式：



為下式者：



式中：

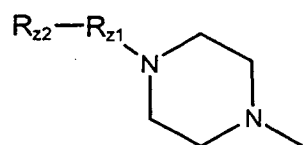
R_{y1} 至 R_{y8} 彼此相同或不同，係代表氫原子或取代基，及

代表雙鍵；

(f) 化合物中，式(I)之部分結構式：



為下式者：



式中：

R_{21} 代表 C_{2-4} 伸烷基；

R_{22} 代表視需要經取代之吡啶-3-基；

(g) 下述化合物：

N -{[4-(環己基[3-甲基-5- N -嗎啉基-1-苯并呋喃-2-基]甲基)胺基)苯基]羰基}- N -甲基- β -丙胺酸、

[3-甲基-5- N -嗎啉基-1-苯并呋喃-2-基]甲醇、

環己基[3-甲基-5- N -嗎啉基-1-苯并呋喃-2-基]甲醇、

N -{[4-(環己基[3-甲基-5- N -嗎啉基-1-苯并呋喃-2-基]甲基)胺基)苯基]羰基}- N -甲基- β -丙胺酸乙酯、

2-[4-(6-胺基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]乙醯胺、

1-[2-(甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶、

1-[6-氟-2-(甲氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶、

[6-氟-5-(哌啶-1-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基]甲醇、

[5-(哌啶-1-基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基]甲醇、與

(h) 4-(2,3-二氫-2,3,4,7-四甲基-5-苯并呋喃基)嗎啉；

[2] 根據第[1]項之化合物，其中：

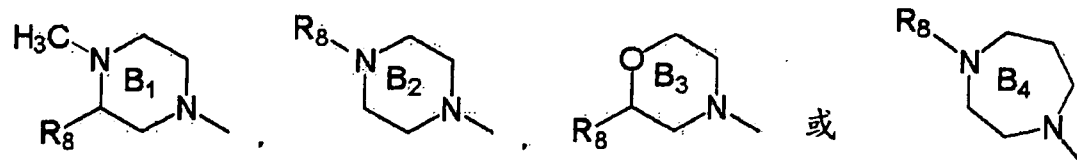
R_5 至 R_7 彼此相同或不同，係代表氫原子、羥基、視需要經取代之低級烷基、視需要經取代之低級烯基、視需要

經取代之低級烷氧基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳族雜環、視需要經取代之胺基、或醯基；

[3] 根據第[1]或[2]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下述諸式之任一者：



式中：

R_8 為視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳族雜環；

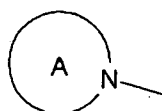
B_1 環為視需要進一步經取代之哌啶環；

B_2 環為視需要進一步經取代之吡啶環；

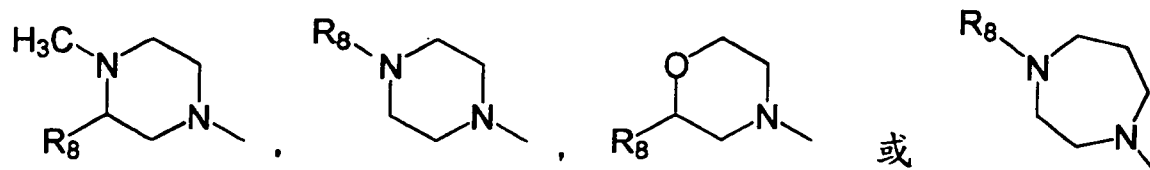
B_3 環為視需要進一步經取代之嗎啉環；及

B_4 環為視需要進一步經取代之高哌啶環；

[4] 根據第[3]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下述諸式之任一者：



式中：

R_8 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基；或

(2) 除了碳原子外，含有選自氮原子、硫原子、與氧原子之 1 至 4 個雜原子，且可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之 5 至 10 員芳族雜環；

[4a] 根據第[4]項之化合物，其中 R_8 為：

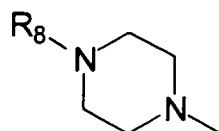
(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之苯基；或

(2) 可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之吡啶基、嘧啶基、噻二唑基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、咪唑基、或吡唑并嘧啶基；

[4b] 根據第[4]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

R_8 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之苯基；

(2) 可被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之吡啶基；

(3) 可被選自可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基、與鹵原子之 1 至 3 個取代基取代之嘧啶基；

(4) 可被苯基取代之噻二唑基；

(5) 噻唑基；

(6) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之吡唑基；

(7) 異噁唑基；

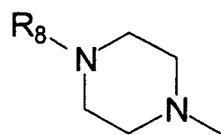
(8) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；或

(9) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之吡唑并嘧啶基；

[5] 根據第[3]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下式：

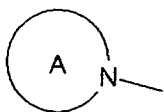


式中：

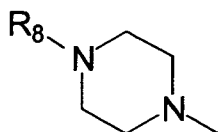
R_8 為可被選自下述之 1 至 3 個取代基取代之苯基：

- (1) 鹵原子；
- (2) 可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；
- (3) 可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；
- (4) C_{1-6} 烷硫基；
- (5) C_{1-6} 烷基磺醯基；
- (6) 氰基；
- (7) 胺甲醯基；
- (8) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與
- (9) C_{1-6} 烷基羰基；

[6] 根據第[3]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

R_8 為被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基；

[7] 根據第 [1] 至 [6] 項中任一項之化合物，其中：

代表單鍵；

[7a] 根據第 [1] 至 [7] 項中任一項之化合物，其中 R_1 代表視需要經取代之 C_{1-6} 烷基；

[8] 根據第 [1] 至 [7] 項中任一項之化合物，其中：

R_1 為氫原子或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_2 為：

(1) 氫原子；或

(2) 可被選自羥基、胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)(苄基)胺基、單- C_{1-6} 烷基胺基、二-苄基胺基、 C_{1-6} 烷基-羧胺基、甲醯氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、氰基、羧基、單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、可被選自 C_{1-6} 烷氧基與苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、N-嗎啉基、硫代嗎啉、1,1-二氧離子基硫代嗎啉

(dioxidothiomorpholine)、吡唑基、被 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基、吡咯啉基、被側氧基或羥基取代之哌啉基、與 1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸-8-基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基或；

R_1 與 R_2 和鄰接碳原子一起形成環戊烷環或四氫哌喃環；

[9] 根據第 [1] 至 [8] 項中任一項之化合物，其中：

R_1 為 C_{1-6} 烷基；及

R_2 為氫原子、或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

[10] 根據第[1]至[9]項中任一項之化合物，其中：

R_3 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；及

R_4 為氫原子；

[11] 根據第[1]至[10]項中任一項之化合物，其中：

R_3 與 R_4 為氫原子；

[12] 根據第[1]至[11]項中任一項之化合物，其中：

R_5 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、或可經取代且除了碳原子外另含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環；

R_6 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可經取代且除了碳原子外另含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環、或鹵原子、及

R_7 為氫原子、羥基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基；

[13] 根據第[1]至[12]項中任一項之化合物，其中：

R_5 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、被二 C_{1-6} 烷基胺基取代之苯基、或呋喃基；

R_6 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷基取代之苯基、吡啶基、或鹵原子；及

R_7 為氫原子、羥基、可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基、可被 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基；

[14] 根據第[1]至[13]項中任一項之化合物，其中：

R_5 為 C_{1-6} 烷基；

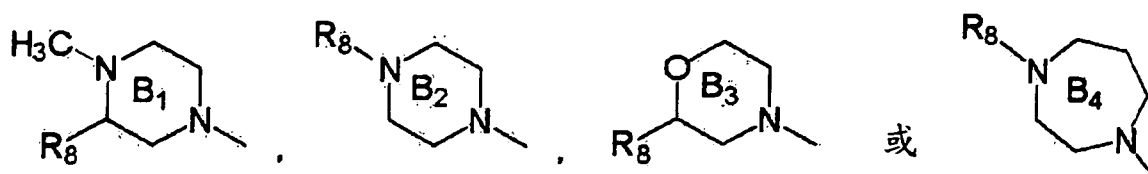
R_6 為 C_{1-6} 烷基；及

R_7 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

[15] 根據第[3]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下述諸式之任一者：



式中：

R_8 為視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳族雜環；

B_1 環為視需要進一步經取代之哌啶環；

B_2 環為視需要進一步經取代之哌啶環；

B_3 環為視需要進一步經取代之嗎啉環；

B_4 環為視需要進一步經取代之高哌啶環；

為單鍵；

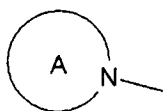
R_5 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、除了碳原子外含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之視需要經取代之 5 至 6 員芳族雜環；

R_6 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代

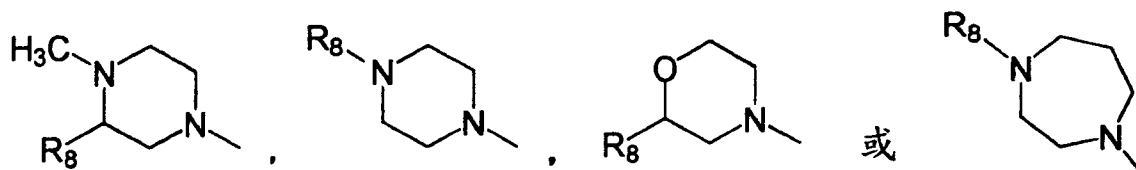
之 C_{6-14} 芳基、視需要經取代之芳族雜環、或鹵原子；及

R_7 為氫原子、羥基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基；

[16] 根據第[3]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下述諸式之任一者：



式中：

R_8 為

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基；或

(2) 除了碳原子外，含有選自氮原子、硫原子、與氧原子之 1 至 4 個雜原子，且可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之 5 至 10 員芳族雜環；

為單鍵；

R_1 為氫原子或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_2 為：

(1) 氫原子；或

(2) 可被選自羥基、胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)(苄基)胺基、單- C_{1-6} 烷基胺基、二-苄基胺基、 C_{1-6} 烷基-羰胺基、甲醯氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、氰基、羧基、單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、可被選自 C_{1-6} 烷氧基與苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、N-嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉、吡唑基、被 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基、吡咯啉基、被側氧基或羥基取代之哌啉基、與 1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸-8-基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；或

R_1 與 R_2 和鄰接碳原子一起形成環戊烷環或四氫哌喃環；

R_3 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；及

R_4 為氫原子；

R_5 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、被二 C_{1-6} 烷基胺基取代之苯基、或呋喃基；

R_6 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷基取代之苯基、吡啉基、或鹵原子；及

R_7 為氫原子、羥基、可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基、可被 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基；

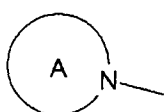
[16a] 根據第[16]項之化合物，其中 R_8 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6}

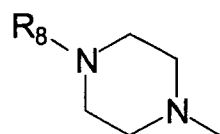
烷基磺醯基；(vi) 氰基；(vii) 胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之苯基；或

(2) 可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之嘓啉基、噻二唑基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基或咪唑基；

[16b] 根據第[16]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

R_8 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi) 氰基；(vii) 胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之苯基；

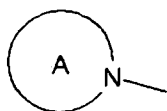
(2) 可被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之吡啉基；

(3) 可被選自可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基、與鹵原子之 1 至 3 個取代基取代之嘓啉基；

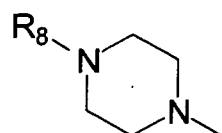
(4) 可被苯基取代之噻二唑基；

- (5) 噻唑基；
- (6) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之吡唑基；
- (7) 異噁唑基；或
- (8) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；

[17] 根據第[16]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

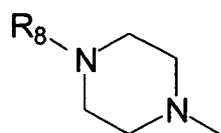
R_8 為可被選自下述之 1 至 3 個取代基取代之苯基：

- (1) 鹵原子；
- (2) 可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；
- (3) 可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；
- (4) C_{1-6} 烷硫基；
- (5) C_{1-6} 烷基磺醯基；
- (6) 氰基；
- (7) 胺甲醯基；
- (8) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與
- (9) C_{1-6} 烷基羰基；

[18] 根據第[3]項之化合物，其中式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

R₈ 為被 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代之苯基；

為單鍵；

R₁ 為 C₁₋₆ 烷基；

R₂ 為氫原子、或可被羥基取代之 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 與 R₄ 為氫原子；

R₅ 為 C₁₋₆ 烷基；

R₆ 為 C₁₋₆ 烷基；及

R₇ 為 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

[19] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽；

[20] 1-(4-甲氧基苯基)-4-[(2R)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶或其鹽；

[21] 1-(4-甲氧基苯基)-4-[(2S)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶或其鹽；

[22] 1-(4-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽；

[23] 1-(4-乙氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基

-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽；

[24] (-)-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇或其鹽；

[25] (+)-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇或其鹽；

[26] 根據第[1]至[25]項中任一項之化合物之前藥；

[27] 一種醫藥組成物，其包含根據第[1]至[25]項中任一項之化合物或其前藥；

[28] 根據第[27]項之醫藥組成物，其為 IGF-1 訊息調節劑或蛋白激酶 B 活化劑；

[29] 根據第[27]項之醫藥組成物，其為中樞神經系疾病之預防或治療劑；

[30] 根據第[27]項之醫藥組成物，其為阿茲海默症之預防或治療劑；

[30a] 根據第[27]項之醫藥組成物，其為巴金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨丁頓舞蹈症、抑鬱症、焦慮症、躁鬱症、精神分裂症、創傷後壓力症候群、腦梗塞、腦中風、糖尿病或高血壓之預防或治療劑；

[30b] 根據第[27]項之醫藥組成物，其為心肌梗塞後心臟衰竭之生活品質增進劑、用於腦梗塞後之生活品質增進劑、降血糖劑、胰島素抗阻增進劑或降血脂(三酸甘油酯)劑；

[31] 一種預防或治療中樞神經系疾病之方法，該方法包括投與哺乳動物有效量之根據第[27]項之醫藥組成物；

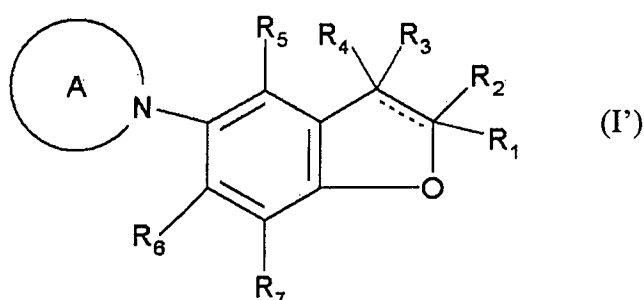
[32] 一種預防或治療阿茲海默症之方法，該方法包括投與哺乳動物有效量之根據第[27]項之醫藥組成物；

[33] 一種根據第[1]至[25]項中任一項之化合物或其前藥之用途，係用於製造中樞神經系疾病之預防或治療劑；及

[34] 一種根據第[1]至[25]項中任一項之化合物或其前藥之用途，係用於製造阿茲海默症之預防或治療劑。

進一步地，本發明係有關：

[1'] 下式(I')所示之化合物或其鹽：



式中：

A 環代表視需要經取代之吡啶環、視需要經取代之嗎啉環、或視需要經取代之高吡啶環；

R₁ 與 R₂ 彼此相同或不同，係代表氫原子或視需要經取代之低級烷基；

R₃ 與 R₄ 彼此相同或不同，係代表氫原子或經鹵化或未經鹵化之低級烷基；

R₅ 至 R₇ 彼此相同或不同，係代表氫原子、羥基、視需要經取代之低級烷基、視需要經取代之低級烯基、視需要經取代之低級烷氧基、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳族雜環、視需要經取代之胺基、或鹽基；及

代表單鍵或雙鍵，

其中：

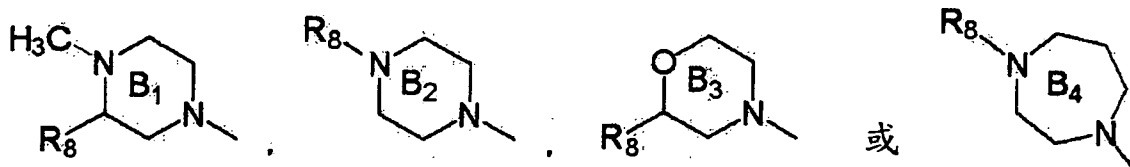
當分別鄰接於 R_2 與 R_3 之碳原子形成雙鍵時， R_2 與 R_3 不存在；且並非所有 R_1 至 R_7 均為氫原子；及

R_1 與 R_2 可與鄰接之碳原子一起形成環（惟 4-(2,3-二氫-2,3,4,7-四甲基-5-苯并呋喃基嗎啉)與 6-氯-4-[4-[2,3-二氫-5-(4-嗎啉基)-7-苯并呋喃基]-2-羥基-4-甲基-2-(三氟甲基)戊基]-噻吩并[3,2-b]吡啶-7(4H)-酮除外)；

[2'] 根據第[1']項之化合物，其中式(I')之部分結構式：



為下述諸式之任一者：



式中：

R_8 為視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳族雜環；

B_1 環為視需要進一步經取代之哌啶環；

B_2 環為視需要進一步經取代之哌啶環；

B_3 環為視需要進一步經取代之嗎啉環；及

B_4 環為視需要進一步經取代之高哌啶環；

[3'] 根據第[1']項之化合物之前藥；

[4'] 一種醫藥組成物，其包含根據第[1']項之化合物或其

前藥；

[5'] 根據第[4']項之醫藥組成物，其為 IGF-1 訊息調節劑或蛋白激酶 B 活化劑；

[5a'] 根據第[4']項之醫藥組成物，其為幹細胞生長與分化刺激劑、神經前體細胞生長與分化刺激劑、神經新生刺激劑、或神經再生刺激劑；

[6'] 根據第[4']項之醫藥組成物，其為中樞神經系疾病之預防或治療劑；

[6a'] 根據第[4']項之醫藥組成物，其為神經退化性疾病，神經精神疾病、輕度認知障礙、輕度記憶障礙、腦血管疾病、腦血管性癱瘓、缺血性疾病或腦部缺血性疾病之預防或治療劑；

[7'] 根據第[4']項之醫藥組成物，其為阿茲海默症之預防或治療劑；

[7a'] 根據第[4']項之醫藥組成物，其為巴金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨丁頓舞蹈症、抑鬱症、焦慮症、躁鬱症、精神分裂症、創傷後壓力症候群、腦梗塞、腦中風、糖尿病或高血壓之預防或治療劑；

[7b'] 根據第[4']項之醫藥組成物，其為心肌梗塞後心臟衰竭之生活品質增進劑、用於腦梗塞後之生活品質增進劑、降血糖劑、胰島素抗阻增進劑或降血脂劑；

[8'] 一種預防或治療中樞神經系疾病之方法，該方法包括投與哺乳動物有效量之根據第[4']項之醫藥組成物；

[9'] 一種預防或治療阿茲海默症之方法，該方法包括投與

哺乳動物有效量之根據第[4']項之醫藥組成物；

[10'] 一種根據第[1']項之化合物或其前藥之用途，係用於製造中樞神經系疾病之預防或治療劑；及

[11'] 一種根據第[1']之化合物或其前藥之用途，係用於製造阿茲海默症之預防或治療劑。

本發明之有利效果

本發明化合物、其鹽或其前藥具有優越之神經新生促進活性與神經細胞再生促進活性，及進一步具有低光毒性與轉換至中樞神經系之高能力；因此，舉例而言，可作為IGF-1 訊息調節劑、蛋白激酶 B 活化劑、中樞神經系疾病(例如，阿茲海默症)預防或治療劑之用。

【實施方式】

茲於下文說明化合物(I)中所含諸取代基之定義。

關於 R_1 、 R_2 、與 R_5 至 R_7 所示之“可經取代之低級烷基”(亦即，“視需要經取代之低級烷基”)中之“低級烷基”，係包括 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)等。

關於“可經取代之低級烷基”中之“取代基”，係包括(1)鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、(2) C_{1-3} 伸烷二氧基(例如，亞甲二氧基、伸乙二氧基等)、(3)硝基、(4)氰基、(5)可被鹵化之 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(6)可被鹵化之 C_{2-6} 烯基(例如，乙烯基、丙烯基、異

丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(7)羧基- C_{2-6} 烯基(例如，2-羧基乙烯基、2-羧基-2-甲基乙烯基等)、(8)可被鹵化之 C_{2-6} 炔基(例如，2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(9)可被鹵化之 C_{3-8} 環烷基(例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環己基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(10) C_{6-14} 芳基(例如，苯基、1-萘基、2-萘基、2-聯苯基、3-聯苯基、4-聯苯基、2-蒎基等)、(11)可被鹵化之 C_{1-8} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(12) C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷氧基(例如，乙氧羰基甲氧基等)、(13)羥基、(14) C_{6-14} 芳氧基(例如，苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等)、(15) C_{7-16} 芳烷氧基(例如，苄氧基、苯乙氧基等)、(16)巰基、(17)可被鹵化之 C_{1-6} 烷硫基(例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、己硫基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(18) C_{6-14} 芳硫基(例如，苯硫基、1-萘硫基、2-萘硫基等)、(19) C_{7-16} 芳烷基硫基(例如，苄硫基、苯乙硫基等)、(20)可被取代基(例如：甲基、乙基、苄基等)取代之胺基、(21)單- C_{1-6} 烷基胺基(例如，甲胺基、乙胺基等)、(22)單- C_{6-14} 芳胺基

(例如，苯胺基、1-萘胺基、2-萘胺基等)、(23)二- C_{1-6} 烷基胺基(例如，二甲胺基、二乙胺基、乙基甲胺基等)、(24)二- C_{6-14} 芳胺基(例如，二苯胺基等)、(25)甲醯基、(26)羧基、(27) C_{1-6} 烷基-羧基(例如，乙醯基、丙醯基等)、(28) C_{3-8} 環烷基-羧基(例如，環丙基羧基、環戊基羧基、環己基羧基、環庚基羧基、環己基羧基等)、(29) C_{1-6} 烷氧基-羧基(例如，甲氧羧基、乙氧羧基、丙氧羧基、第三丁氧羧基等)、(30) C_{6-14} 芳基-羧基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)、(31) C_{7-16} 芳烷基-羧基(例如，苯基乙醯基、3-苯基丙醯基等)、(32) C_{6-14} 芳氧基-羧基(例如，苯氧羧基等)、(33) C_{7-16} 芳烷氧基-羧基(例如，苄氧羧基、苯乙氧羧基等)、(34) 5 或 6 員雜環羧基(例如，菸鹼醯基、異菸鹼醯基、噻吩甲醯基、呋喃甲醯基、N-嗎啉基羧基、N-硫代嗎啉基羧基、哌啶-1-基羧基、吡咯啉-1-基羧基等)、(35)胺甲醯基、(36)單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如，甲胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、(37)二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如，二甲胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲胺甲醯基等)、(38)單- C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如，苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、(39) 5 或 6 員雜環胺甲醯基(例如，2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噻吩基胺甲醯基、3-噻吩基胺甲醯基等)、(40) C_{1-6} 烷基磺醯基(例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基等)、(41) C_{6-14} 芳基磺醯基(例如，苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)、(42)甲醯基胺基、(43)

C_{1-6} 烷基-羰胺基(例如, 乙醯基胺基等)、(44) C_{6-14} 芳基-羰胺基(例如, 苯甲醯基胺基、萘甲醯基胺基等)、(45) C_{1-6} 烷氧基-羰胺基(例如, 甲氧羰胺基、乙氧羰胺基、丙氧羰胺基、丁氧羰胺基等)、(46) C_{1-6} 烷基磺醯胺基(例如, 甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基等)、(47) C_{6-14} 芳基磺醯胺基(例如, 苯基磺醯胺基、2-萘基磺醯胺基、1-萘基磺醯胺基等)、(48) C_{1-6} 烷基-羰氧基(例如, 乙醯氧基、丙醯氧基等)、(49) C_{6-14} 芳基-羰氧基(例如, 苯甲醯氧基、萘基羰氧基等)、(50) C_{1-6} 烷氧基-羰氧基(例如, 甲氧羰氧基、乙氧羰氧基、丙氧羰氧基、丁氧羰氧基等)、(51) 單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如, 甲胺甲醯基氧基、乙基胺甲醯基氧基等)、(52) 二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基氧基(例如, 二甲胺甲醯基氧基、二乙基胺甲醯基氧基等)、(53) 單 C_{6-14} 芳基-胺甲醯基氧基(例如, 苯基胺甲醯基氧基、萘基胺甲醯基氧基等)、(54) 菸鹼醯基氧基、(55) 5 至 7 員飽和環狀胺基(例如: 可被取代基(例如: 甲基、乙基、苄基等)取代之 N-哌啶基、吡咯啶基等)、(56) 5 至 10 員芳族雜環基(例如, 2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、8-喹啉基、1-異喹啉基、3-異喹啉基、4-異喹啉基、5-異喹啉基、1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、2-苯并噻唑基、2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基等)、(57) 磺酸基、(58) N-嗎啉基、(59) 可加入氧之 N-硫代嗎啉基、(60) 可被取代基(例如: 甲基、乙基、苄基等)取代

之吡唑基、(61)可被取代基(例如：甲基、乙基、苄基等)取代之咪唑基、(62)可被取代基(例如：甲基、乙基、苄基等)取代之單螺雙環等。於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基，存在兩個或兩個以上取代基時，各取代基可相同或彼此不同。

較佳為，上述取代基係(1)鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、(2) C_{1-3} 伸烷二氧基(例如，亞甲二氧基、伸乙二氧基等)、(3)硝基、(4)氰基、(5)可被鹵化之 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(6)可被鹵化之 C_{2-6} 烯基(例如，乙烯基、丙烯基、異丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘、(7)羧基- C_{2-6} 烯基(例如，2-羧基乙烯基、2-羧基-2-甲基乙烯基等)、或(8)可被鹵化之 C_{2-6} 炔基(例如，2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基等)，其可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)氟、氯、溴與碘。

關於 R_3 與 R_4 所示之“可經鹵化之低級烷基”係包括可被 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)鹵原子(例如，氟、氯、溴與碘等)取代之 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)；其詳細實例，可述及者為甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、三氯甲基、乙基、2-溴乙基、2,2,2-三氯乙基、五氯乙基、丙基、3,3,3-三氯丙基、異丙基、丁基、4,4,4-三

氟丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、5,5,5-三氟戊基、己基、6,6,6-三氟己基等。

關於 R_5 至 R_7 所示之“可經取代之低級烯基”中之“低級烯基”係包括，例如， C_{2-6} 烯基（例如：乙烯基、烯丙基、異丙烯基、丁烯基、異丁烯基、第二丁烯基等）等。

至於“可經取代之低級烯基”中之“取代基”之詳細實例，可述及者為與上述“可經取代之低級烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。

關於 R_5 至 R_7 所示之“可經取代之低級烷氧基”中之“低級烷氧基”，係包括 C_{1-6} 烷氧基，詳言之，包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等。

至於“可經取代之低級烷氧基”中之“取代基”之詳細實例，可述及者為與上述“可經取代之低級烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。

R_5 至 R_7 所示之“可經取代之脂族環狀烴基”中之“脂族環狀烴基”之實例包括 C_{3-8} 環烷基（例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、與環己基）、 C_{3-8} 環烯基（例如，環丙烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、與 2,4-環庚二烯基）、及 C_{3-10} 環炔基（例如，環丙炔基、環丁炔基、環戊炔基、環己炔基、環庚炔基、與環辛炔基）。

“可經取代之脂族環狀烴基”之“取代基”之實例包

括與上述“可經取代之低級烷基”之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。

關於 R_5 至 R_7 所示之“可經取代之環烷基”中之“環烷基”，可述及者為 C_{3-8} 環烷基(例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環己基等)等。

至於“可經取代之環烷基”中之“取代基”之詳細實例，可述及者為與上述“可經取代之低級烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。

關於 R_5 至 R_7 所示之“可經取代之芳基”中之“芳基”，可述及者為，例如， C_{6-20} 芳基，較佳為 C_{6-14} 芳基；其詳細實例，可述及者為，苯基、2-甲苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、2,3-二甲苯基、2,4-二甲苯基、2,5-二甲苯基、2,6-二甲苯基、3,4-二甲苯基、3,5-二甲苯基、2,3,4-三甲苯基、2,3,5-三甲苯基、2,3,6-三甲苯基、2,4,6-三甲苯基、3,4,5-三甲苯基、2,3,4,5-四甲苯基、2,3,4,6-四甲苯基、2,3,5,6-四甲苯基、五甲苯基、乙基苯基、正丙基苯基、異丙基苯基、正丁基苯基、第二丁基苯基、第三丁基苯基、正戊基苯基、新戊基苯基、正己基苯基、正己基苯基、正癸基苯基、正十二基苯基、正十四基苯基、萘基、蒽基、蒽基等；特佳為苯基。

關於“可經取代之芳基”中之“取代基”，可述及者為與上述“可經取代之低級烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取

代基。

R_5 至 R_7 所示之“可經取代之芳族雜環”中之“雜環”之實例包括芳族雜環基與非芳族雜環基。至於 R_5 至 R_7 所示之“可經取代之芳族雜環”中之上述“芳族雜環基”與“芳族雜環”基團，可述及者為，例如，除了碳原子外，含有選自氮原子、硫原子與氧原子之至少一個雜原子(例如 1 至 4 個)之 5 至 14 員，較佳為 5 至 10 員芳族雜環基。

至於其詳細實例，係使用 5 或 6 員單環芳族雜環基例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、異噻唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、1-甲基-1H-咪唑基、吡唑基、1-甲基-1H-吡唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、呋嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，及 8 至 12 員稠合多環芳族雜環基例如吡唑并嘧啶基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、1,2-苯并異噻唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、1,2-苯并異噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹噻啉基、酞吡基、奈啶基、嘌呤基、喋啶基、 α -咔啉基、 β -咔啉基、 γ -咔啉基、吡啶基、啡噻吡基、啡吡基、啡噻基、噻噁基、啡啶基、啡啉基、吲哚基、吡咯并[1,2-b]嗒吡基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-b]嗒吡基、咪唑并

[1, 2-a]嘧啶基、1, 2, 4-三唑并[4, 3-a]吡啶基、1, 2, 4-三唑并[4, 3-b]噻吩基等；其中，特佳為呋喃基與吡啶基。

關於“可經取代之芳族雜環”中之“取代基”，可述及者為與上述“可經取代之烷基”中之“取代基”相同者，及於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。

關於上述“非芳族雜環基”，可述及者為，例如，除了碳原子外，含有選自氮原子、硫原子與氧原子之至少一個雜原子(例如 1 至 4 個)之 5 至 14 員，較佳為 5 至 10 員非芳族雜環基；其實例包括除了碳原子外，含有選自氧原子、硫原子(該硫原子可經氧化)與氮原子之 1 至 4 個雜原子作為環組成原子之 4 至 7 員(較佳為 5 或 6 員)單環非芳族雜環基及縮合非芳族雜環基。縮合非芳族雜環基之實例包括由 4 至 7 員單環非芳族雜環基與選自含有 1 或 2 個氮原子之 5 或 6 員芳族或非芳族雜環(例如，吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡啶與嘧啶)之 1 或 2 個環縮合而形成之基團、由含有硫原子之 5 員芳族或非芳族雜環(例如，噻吩)與苯環縮合而形成之基團。

其詳細實例包括：單環非芳族雜環基例如吡咯啶基(例如，1-吡咯啶基、2-吡咯啶基、3-吡咯啶基)、哌啶基(例如，N-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、高哌啶基(例如，N-高哌啶基、2-高哌啶基、3-高哌啶基、4-高哌啶基)、四氫吡啶基(例如，1, 2, 3, 6-四氫吡啶-1-基)、二氫吡啶基(例如，2, 3-二氫吡啶-4-基)、嗎啉基(例如，N-

嗎啉基、2-嗎啉基)、硫代嗎啉基(例如, N-硫代嗎啉基)、1, 1-二氧離子基硫代嗎啉基(例如, 1, 1-二氧離子基-N-硫代嗎啉基)、哌啶基(例如, 1-哌啶基、2-哌啶基)、六亞甲亞胺基(例如, 1-六亞甲亞胺基)、噤唑啉基(例如, 2-噤唑啉基)、噤唑啉基(例如, 3-噤唑啉基、2-噤唑啉基)、咪唑啉基(例如, 2-咪唑啉基、3-咪唑啉基)、噤唑啉基(例如, 2-噤唑啉基)、咪唑啉基(例如, 2-咪唑啉基、3-咪唑啉基)、二噤環戊烯基(dioxolyl)(例如, 1, 3-二噤環戊烯-4-基)、二噤環戊烷基(例如, 1, 3-二噤環戊烷-4-基)、二氫噤二唑基(例如, 4, 5-二氫-1, 2, 4-噤二唑-3-基)、哌喃基(例如, 2-哌喃基、4-哌喃基)、四氫哌喃基(例如, 2-四氫哌喃基、3-四氫哌喃基、4-四氫哌喃基)、噤喃基(例如, 4-噤喃基)、四氫噤喃基(例如, 2-四氫噤喃基、3-四氫噤喃基、4-四氫噤喃基)、1-氧離子基四氫噤喃基(例如, 1-氧離子基四氫噤喃-4-基)、1, 1-二氧離子基四氫噤喃基(例如, 1, 1-二氧離子基四氫噤喃-4-基)、四氫呋喃基(例如, 四氫呋喃-3-基、四氫呋喃-2-基)、吡唑啉基(例如, 1-吡唑啉基、3-吡唑啉基)、吡唑啉基(例如, 1-吡唑啉基)、四氫嘧啶基(例如, 1-四氫嘧啶基)、二氫三唑基(例如, 2, 3-二氫-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)、四氫三唑基(例如, 2, 3, 4, 5-四氫-1H-1, 2, 3-三唑-1-基)、二氫噤二唑基(例如, 4, 5-二氫-1, 2, 4-噤二唑-3-基)、噤啉基(例如, 1, 4-噤啉-2-基)、1, 1-二氧離子基噤啉基(例如, 1, 1-二氧離子基-1, 2-噤啉-2-基)、二氫

嗒吡基(例如, 1, 6-二氫嗒吡-3-基)、四氫嗒吡基(例如, 1, 4, 5, 6-四氫嗒吡-3-基)、二氫噻嘮吡基(例如, 2, 3-二氫-1, 4, -噻嘮吡-3-基)、與二氫噻吡基(例如, 3, 4-二氫-2H-1, 4-噻吡-5-基); 及縮合非芳族雜環基例如二氫吲哚基(例如, 2, 3-二氫-1H-吲哚-1-基)、二氫異吲哚基(例如, 2, 3-二氫-1H-異吲哚-1-基、1, 3-二氫-2H-異吲哚-2-基)、二氫苯并呋喃基(例如, 2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)、二氫苯并二噻環戊烷基(例如, 2, 3-二氫-1, 4-苯并二噻環戊烷基)、二氫苯并二噻庚因基(dihydrobenzodioxepinyl)(例如, 3, 4-二氫-2H-1, 5-苯并二噻庚因-7-基)、克啉基(例如, 4H-克啉-2-基、2H-克啉-3-基、2H-克啉-7-基)、二氫喹啉基(例如, 1, 2-二氫喹啉-4-基、3, 4-二氫喹啉-1(2H)-基)、四氫喹啉基(例如, 1, 2, 3, 4-四氫喹啉-4-基)、二氫異喹啉基(例如, 1, 2-二氫異喹啉-4-基)、四氫異喹啉基(例如, 1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-4-基、1, 2, 3, 4-四氫異喹啉-2-基)、二氫酞吡基(例如, 3, 4-二氫酞吡-1-基、1, 4-二氫酞吡-4-基)、四氫苯并吡庚因基(例如, 2, 3, 4, 5-四氫-1H-苯并[c]吡庚因-1-基)、苯并二噻環戊烯基(例如, 1, 3-苯并二噻環戊烯-5-基)、與苯并噻吡(例如, 3, 4-二氫-2H-1, 4-苯并噻吡-2-基)。

關於上述“非芳族雜環”具有取代基情形下之“取代基”，可述及者為與上述“可經取代之烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。

關於 R_5 至 R_7 所示之“可經取代之胺基”，可述及者為胺基、單- C_{1-6} 烷基胺基(例如：甲胺基、乙胺基等)、單- C_{6-14} 芳胺基(例如：苯胺基、1-萘胺基、2-萘胺基等)、二- C_{1-6} 烷基胺基(例如：二甲胺基、二乙胺基等)、二- C_{6-14} 芳胺基(例如：二苯胺基等)、醯胺基等；至於醯胺基之實例，可述及者為甲醯基胺基、 C_{1-6} 烷基-羰胺基(例如，乙醯基胺基等)、 C_{6-14} 芳基-羰胺基(例如，苯基羰胺基、萘基羰胺基等)、 C_{1-6} 烷氧基-羰胺基(例如，甲氧羰胺基、乙氧羰胺基、丙氧羰胺基、丁氧羰胺基等)、 C_{1-6} 烷基磺醯胺基(例如，甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基等)、 C_{6-14} 芳基磺醯胺基(例如，苯基磺醯胺基、2-萘基磺醯胺基、1-萘基磺醯胺基等)等。

關於“可經取代之胺基”中之“取代基”，可述及者為與上述“可經取代之烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可有 1 至 2 個取代基。

關於 R_5 至 R_7 所示之“醯基”，可述及者為，例如甲醯基、羧基、胺甲醯基、 C_{1-6} 烷基-羰基(例如，乙醯基、丙醯基等)、 C_{3-6} 環烷基-羰基(例如，環丙基羰基、環戊基羰基、環己基羰基等)、 C_{1-6} 烷氧基-羰基(例如，甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、第三丁氧羰基等)、 C_{6-14} 芳基-羰基(例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)、 C_{7-16} 芳烷基-羰基(例如，苯基乙醯基、苯基丙醯基等)、 C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如，苯氧羰基等)、 C_{7-16} 芳烷氧基-羰基(例如，苄氧羰基、苄乙氧羰基等)、5 或 6 員雜環羰基(例如，菸鹼醯基、異菸鹼醯基、2-噻吩甲醯基、3-噻吩甲醯基、2-呋喃甲醯



基、3-呋喃甲醯基、N-嗎啉基羰基、N-硫代嗎啉基羰基、N-哌啶基羰基、1-吡咯啶基羰基等)、單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如, 甲胺甲醯基、乙基胺甲醯基等)、二- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基(例如, 二甲胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、乙基甲胺甲醯基等)、 C_{6-14} 芳基-胺甲醯基(例如, 苯基胺甲醯基、1-萘基胺甲醯基、2-萘基胺甲醯基等)、胺(硫甲醯)基、5或6員雜環胺甲醯基(例如, 2-吡啶基胺甲醯基、3-吡啶基胺甲醯基、4-吡啶基胺甲醯基、2-噻吩基胺甲醯基、3-噻吩基胺甲醯基等)、 C_{1-6} 烷基磺醯基(例如, 甲基磺醯基、乙基磺醯基等)、 C_{6-14} 芳基磺醯基(例如, 苯基磺醯基、1-萘基磺醯基、2-萘基磺醯基等)、 C_{1-6} 烷基亞磺醯基(例如, 甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基等)、 C_{6-14} 芳基亞磺醯基(例如, 苯基亞磺醯基、1-萘基亞磺醯基、2-萘基亞磺醯基等)等; 其中, 特佳為乙醯基與丙醯基。

式(I)中,

代表單鍵或雙鍵; 以單鍵較佳。

於式(I)中, 當分別鄰接於 R_2 與 R_3 之碳原子形成雙鍵時, R_2 與 R_3 不存在; 且無所有 R_1 至 R_7 均為氫原子之情形; R_1 與 R_2 可與鄰接之碳原子一起形成環。

關於 R_1 , 較佳為氫原子、或視需要經取代之 C_{1-6} 烷基(更佳為 C_{1-3} 烷基); 其中, 以氫原子; 可被取代基(例如, 羥基、鹵素(例如, 氯、氟)、芳基、芳族雜環等)取代之甲基、乙基、正丙基、與異丙基較佳。

於另一具體實例中， R_1 較佳為視需要經取代之 C_{1-6} 烷基，更佳為可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基，又更佳為 R_1 為 C_{1-6} 烷基。

於又另一具體實例中， R_1 較佳為氫原子、或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基，更佳為 C_{1-6} 烷基。

較佳為， R_2 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基(更佳為 C_{1-3} 烷基)；其中，更佳為氫原子；甲基；可被取代基[例如，可被取代基(例如，甲基、乙基、苄基等)取代之胺基；N-嗎啉基；N-硫代嗎啉基(例如，1,1-二氧離子基硫代嗎啉)；吡唑基；2-甲基-1H-咪唑基；1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸烷；吡咯啉基；二甲基四氫呋喃基；甲硫基；哌啶等]取代之甲基、乙基等。

於另一具體實例中， R_2 較佳為

(1) 氫原子；或

(2) 可被選自羥基、胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)(苄基)胺基、單- C_{1-6} 烷基胺基、二-苄基胺基、 C_{1-6} 烷基-羰胺基、甲醯胺基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、氰基、羧基、單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、可被選自 C_{1-6} 烷氧基與苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、N-嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉、吡唑基、被 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基、吡咯啉基、被側氧基或羥基取代之哌啶基、與 1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸-8-基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；更佳為，氫原子、或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基。

進一步地， R_1 與 R_2 可和鄰接碳原子一起形成視需要經

取代之 3 至 8 員(更佳為 3 至 5 員)同素環或雜環；其中，以例如環丙基、環丁基、環戊基、哌喃基、哌啶基等同素環或雜環較佳。

於另一具體實例中，“視需要經取代之 3 至 8 員同素環或雜環”較佳為環戊烷環或四氫哌喃環。

R_3 較佳為氫原子、可經鹵化之 C_{1-6} 烷基(更佳為 C_{1-4} 烷基)；其中，以氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、第三丁基等較佳。

於另一具體實例中， R_3 較佳為氫原子、或 C_{1-6} 烷基；更佳為氫原子。 R_4 較佳為氫原子、可經鹵化之 C_{1-6} 烷基(更佳為 C_{1-4} 烷基)；其中，以氫原子、甲基、乙基等較佳。

於另一具體實例中， R_4 較佳為氫原子。

R_5 較佳為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基(更佳為 C_{1-3} 烷基)、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基(更佳為 C_{2-4} 烯基)、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳族雜環、視需要經取代之胺基、醯基等；其中，以氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丙烯基、乙烯基、環丙基、可被取代基(例如，胺基)取代之苯基、呋喃基、吡啶基等較佳。

於另一具體實例中， R_5 較佳為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、或可經取代且除了碳原子外另含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環。

關於“C₆₋₁₄ 芳基”，以苯基較佳。至於“除了碳原子外含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環”，以呋喃基較佳。

R₅ 更佳為氫原子、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 環烷基、被二 C₁₋₆ 烷基胺基取代之苯基、或呋喃基；特佳為 C₁₋₆ 烷基。

R₆ 較佳為氫原子、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基(較佳為 C₁₋₃ 烷基)、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基(更佳為 C₂₋₄ 烯基)、視需要經取代之環烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之芳族雜環、視需要經取代之胺基、醯基等；其中，以氫原子、甲基、乙基、可被取代基(例如，甲基)取代之苯基、4-甲苯基、4-甲氧基苯基、吡啶基等較佳。

於另一具體實例中，R₆ 較佳為氫原子、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、除了碳原子外含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之視需要經取代之 5 至 6 員芳族雜環、或鹵原子。

關於“C₆₋₁₄ 芳基”，較佳為苯基。至於“除了碳原子外含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環”，較佳為吡啶基。

R₆ 更佳為氫原子、C₁₋₆ 烷基、被 C₁₋₆ 烷基取代之苯基、吡啶基、或鹵原子；特佳為 C₁₋₆ 烷基。

R₇ 較佳為氫原子、羥基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基(更佳為 C₁₋₃ 烷基)、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基(更佳為 C₁₋₃ 烷氧基)、或視需要經取代之醯基；其中，以氫原子、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、1-羥乙基、甲氧基、乙氧

基、異丙氧基、乙醯基、丙醯基等較佳。

於另一具體實例中， R_7 較佳為氫原子、羥基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基。

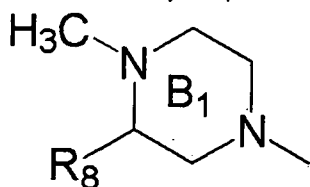
更佳為， R_7 為氫原子、羥基、可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基、可被 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基。

以 C_{1-6} 烷基與 C_{1-6} 烷氧基為特佳。

A 環代表視需要經取代之哌啶環、視需要經取代之嗎啉環、或視需要經取代之高哌啶環。

關於 A 環所示之“視需要經取代之哌啶環”、“視需要經取代之嗎啉環”、與“視需要經取代之高哌啶環”中之取代基，係包括與上述“可經取代之低級烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個(較佳為 1 至 3 個)取代基。

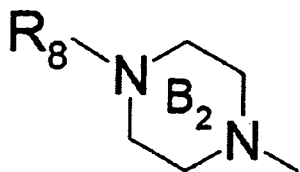
A 環所示之“視需要經取代之哌啶環”較佳為：



[式中，

R_8 為可經取代之芳基或可經取代之芳族雜環；

B_1 環為可進一步經取代之哌啶環]或

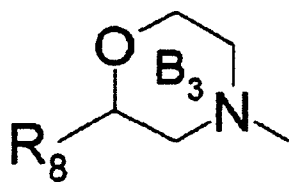


[式中，

R_8 為可經取代之芳基或可經取代之芳族雜環；

B₂ 環為可進一步經取代之哌啶環]。

此外，A 環所示之“視需要經取代之嗎啉環”較佳為：



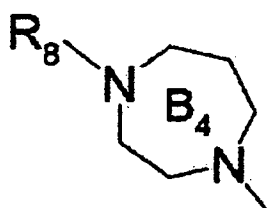
[式中，

R₈ 為可經取代之芳基或可經取代之芳族雜環；

B₃ 環為可進一步經取代之嗎啉環]。

此外，A 環所示之“視需要經取代之高哌啶環”較佳

為：



[式中，

R₈ 為可經取代之芳基或可經取代之芳族雜環；

B₄ 環為可進一步經取代之高哌啶環]。

R₈ 所示之“可經取代之芳基(或視需要經取代之芳基)”，係包括與 R₅ 至 R₇ 中之“視需要經取代之芳基”相同者。

R₈ 所示之“視需要經取代之芳族雜環”，係包括與 R₅ 至 R₇ 中之“視需要經取代之芳族雜環”相同者。

R₈ 較佳為視需要經取代之苯基、視需要經取代之含氮芳族雜環、視需要經取代之含硫芳族雜環等；其中，較佳為具有 C₁₋₆ 烷氧基(更佳為 C₁₋₃ 烷氧基)、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷

基亞磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、烷基醯胺及/或鹵素為取代基之苯基、具有 C_{1-6} 烷基(更佳為 C_{1-3} 烷基)為取代基之苯基或 4-甲苯基、可經取代之 5 至 10 員(更佳為 5 至 7 員)含氮芳族雜環基、可經取代之 5 至 10 員(更佳為 5 至 7 員)含硫芳族雜環基等。特別以可被取代基(例如，可被取代基(例如，氟)取代之甲基、可被取代基(例如，羥基)取代之乙基、異丙基、氰基、二甲胺基、可被取代基(例如，氟、氯)取代之甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲胺基甲基、胺甲基、乙醯基等)取代之苯基、可被取代基(例如，甲氧基)取代之吡啶基、苯甲醯胺、2,3-二氫-1,4-苯并二噁英(benzodioxin)、4-苯基三唑基、噻唑基、噻唑、可被取代基(例如，苯基)取代之噻二唑、可被取代基(例如，氯、可被取代基(例如，甲氧基)取代之苯基)取代之嘧啶基、可被取代基(例如，甲基)取代之吡唑-4-基等較佳。

關於“可經取代之 5 至 10 員(更佳為 5 至 7 員)含氮芳族雜環基”或“可經取代之 5 至 10 員(更佳為 5 至 7 員)含硫芳族雜環基”中之“取代基”，係包括與上述“可經取代之烷基”中之“取代基”相同者，且於可取代位置可具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。

於另一具體實例中， R_8 中之芳基或芳族雜環上之兩個取代基可互相結合，與該芳基或芳族雜環一起形成可經取代之縮合環。至於該“可經取代之縮合環”，係包括 2,3-二氫-1,4-苯并二噁英環、可被取代基(例如， C_{1-6} 烷基例如

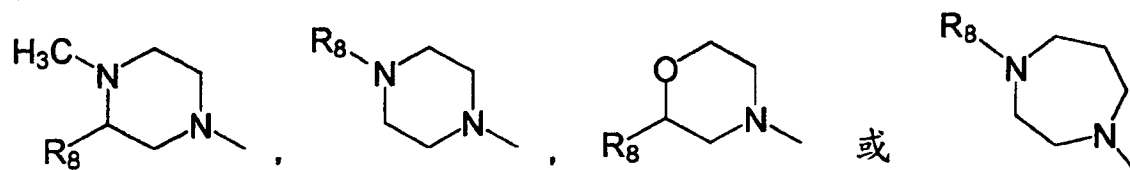
甲基)取代之 2,3-二氫苯并呋喃環、可被取代基(例如, 鹵原子如氟)取代之 1,3-苯并二噁環戊烯環等。

關於 B_1 環、 B_2 環、 B_3 環與 B_4 環中之“取代基”, 係包括與上述“可經取代之低級烷基”中之“取代基”相同者, 且於可取代位置可具有 1 至 5 個, 較佳為 1 至 3 個取代基。

於另一具體實例中, 式(I)之部分結構式:



較佳為下述諸式之任一者:



式中:

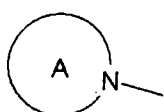
R_8 為:

(1) 可被選自(i)鹵原子;(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基;(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基;(iv) C_{1-6} 烷硫基;(v) C_{1-6} 烷基磺醯基;(vi)氰基;(vii)胺甲醯基;(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基;與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基;或

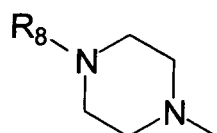
(2) 除了碳原子外, 含有選自氮原子、硫原子、與氧原子之 1 至 4 個雜原子, 及可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之 5 至 10 員芳族雜環。

關於上述 R_8 中之“ C_{6-14} 芳基”，較佳為苯基。至於上述 R_8 中之“除了碳原子外，含有選自氮原子、硫原子、與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 10 員芳族雜環”，較佳為吡啶基、嘧啶基、噻二唑基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、咪唑基、或吡唑并嘧啶基。

式(I)之部分結構式：



更佳為下式：



式中：

R_8 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之苯基；

(2) 可被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之吡啶基；

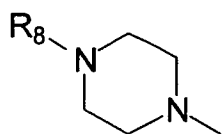
(3) 可被選自可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基、與鹵原子之 1 至 3 個取代基取代之嘧啶基；

(4) 可被苯基取代之噻二唑基；

(5) 噻唑基；

- (6) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之吡唑基；
- (7) 異噁唑基；
- (8) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；或
- (9) 可被 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代之吡唑并嘧啶基；及

進一步更佳為下式：

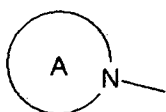


式中：

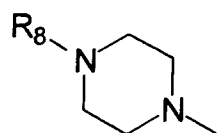
R_8 為可被選自下述之 1 至 3 個取代基取代之苯基：

- (1) 鹵原子；
- (2) 可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；
- (3) 可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；
- (4) C_{1-6} 烷硫基；
- (5) C_{1-6} 烷基磺醯基；
- (6) 氰基；
- (7) 胺甲醯基；
- (8) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與
- (9) C_{1-6} 烷基羰基。

更佳為，式(I)之部分結構式：



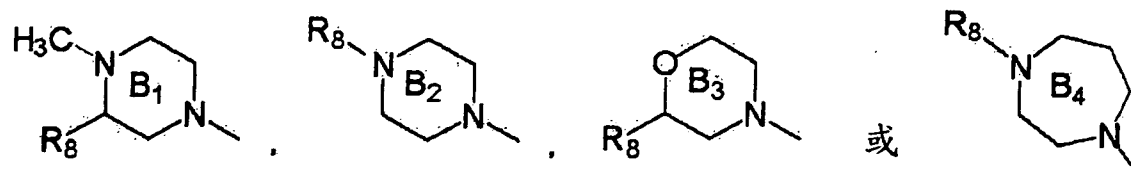
係下式：



式中：

R_8 為被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基。

關於化合物(I)，A 環較佳為下列諸式之任一者：



式中：

R_8 為具有 C_{1-6} 烷氧基及/或鹵素為取代基之苯基、具有 C_{1-6} 烷基為取代基之苯基、可經取代之 5 至 10 員含氮芳族雜環基、可經取代之 5 至 10 員含硫芳族雜環基等；

B_1 環為可進一步經取代之哌啶環；

B_2 環為可進一步經取代之哌啶環；

B_3 環為可進一步經取代之嗎啉環；

B_4 環為可進一步經取代之高哌啶環；

R_1 為氫原子、或可經取代之 C_{1-6} 烷基；

R_2 為氫原子、或可經取代之 C_{1-6} 烷基，或 R_1 與 R_2 可和鄰接碳原子一起形成可經取代之 3 至 8 員同素環或雜環；

R_3 為氫原子、或可經鹵化之 C_{1-6} 烷基；

R_4 為氫原子、或可經鹵化之 C_{1-6} 烷基；

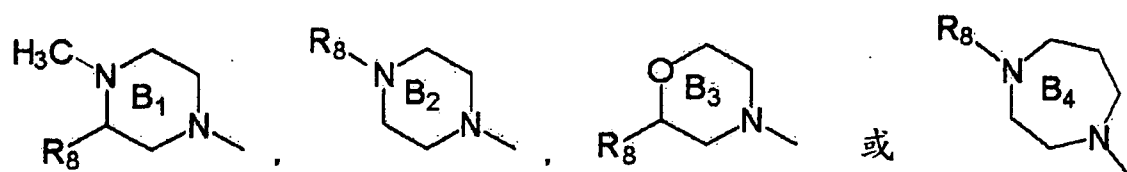
R_5 為氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之環烷基、可經取代之芳基、可經取代之芳族雜環、可經取代之胺基、或鹽基；

R_6 為氫原子、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{2-6} 烯基、可經取代之環烷基、可經取代之芳基、可經取代之芳族雜環、可經取代之胺基、或鹽基；

R_7 為氫原子、羥基、可經取代之 C_{1-6} 烷基、可經取代之 C_{1-6} 烷氧基、或可經取代之鹽基。

其中，以

A 環為



[式中，

R_8 為具有 C_{1-3} 烷氧基及/或鹵素為取代基之苯基、具有 C_{1-3} 烷基為取代基之苯基、可經取代之 5 至 7 員含氮芳族雜環基、可經取代之 5 至 7 員含硫芳族雜環基等；

B_1 環為可進一步經取代之哌啶環；

B_2 環為可進一步經取代之哌啶環；

B_3 環為可進一步經取代之嗎啉環；

B_4 環為可進一步經取代之高哌啶環]；

R_1 為氫原子、或可經取代之 C_{1-3} 烷基、

R_2 為氫原子、或可經取代之 C_{1-3} 烷基；或 R_1 與 R_2 可和鄰接碳原子一起形成可經取代之 3 至 5 員同素環或雜環；

R_3 為氫原子、或可經鹵化之 C_{1-4} 烷基；

R_4 為氫原子、或可經鹵化之 C_{1-4} 烷基；

R_5 為氫原子、可經取代之 C_{1-3} 烷基、可經取代之 C_{2-4} 烯基、可經取代之環烷基、可經取代之芳基、可經取代之芳

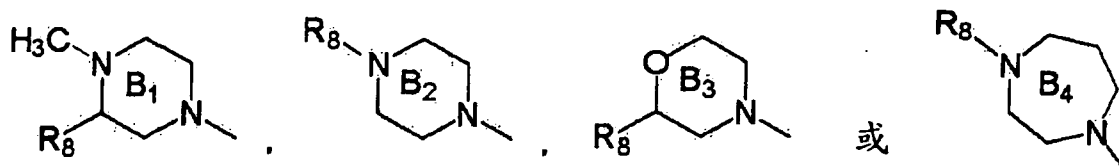
族雜環、可經取代之胺基、或醯基、

R_6 為氫原子、可經取代之 C_{1-3} 烷基、可經取代之 C_{2-4} 烯基、可經取代之環烷基、可經取代之芳基、可經取代之芳族雜環、可經取代之胺基、或醯基；

R_7 為氫原子、羥基、可經取代之 C_{1-3} 烷基、可經取代之 C_{1-3} 烷氧基、或可經取代之醯基者較佳。

其中，以

A 環為



[式中，

R_8 為可被取代基(例如，可被取代基(例如，氟)取代之甲基、可被取代基(例如，羥基)取代之乙基、異丙基、氟基、二甲胺基、可被取代基(例如，氟、氯)取代之甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲胺基甲基、胺基甲基、乙醯基等)、苯甲醯胺、2,3-二氫-1,4-苯并二噁英、4-苯基三唑基、可被取代基(例如，苯基)取代之噻唑基、噻唑、可被取代基(例如，氯、可被取代基(例如，甲氧基)取代之苯基)取代之嘧啶基、可被取代基(例如，甲基)取代之吡啶-4-基等取代之苯基；

B_1 環為可進一步經取代之哌啶環；

B_2 環為可進一步經取代之哌啶環；

B_3 環為可進一步經取代之嗎啉環；

B_4 環為可進一步經取代之高哌啶環]；

R_1 為氫原子、或可被取代基(例如, 羥基)取代之甲基、乙基;

R_2 為氫原子、甲基、或可被取代基(例如, 甲氧基、可被取代基(例如: 甲基、苄基等)取代之胺基、甲基硫基、甲基磺基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基(例如: 1, 1-二氧離子基硫代嗎啉)、吡唑基、2-甲基-1H-咪唑基、1, 4-二噁-8-氮雜螺[4, 5]癸烷、吡咯啉基、二甲基四氫呋喃基、甲硫基、N-哌啉基等)取代之甲基、乙基;

或 R_1 與 R_2 和鄰接碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基、哌喃基或哌啉基;

R_3 為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、或第三丁基;

R_4 為氫原子、甲基、乙基;

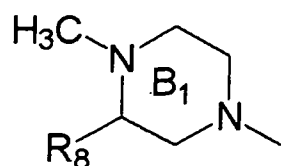
R_5 為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、異丙烯基、乙烯基、環丙基、可被取代基(例如, 胺基)取代之苯基、呋喃基、或吡啉基;

R_6 為氫原子、甲基、可被取代基(例如, 甲基)取代之苯基、4-甲苯基、4-甲氧基苯基、或吡啉基;

R_7 為氫原子、羥基、甲基、乙基、正丙基、異丙基、1-羥乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、乙酯基、或丙酯基者較佳。

其中, 特別以

A 環為



[式中，

R_8 為可被 1 至 2 個甲氧基取代之苯基]；

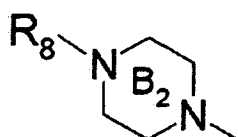
R_1 與 R_2 為甲基；

R_3 與 R_4 為氫原子；

R_5 至 R_7 為甲基者較佳。

或者，以

A 環為



[式中，

R_8 為可被取代基(可被氟取代之甲基、可被羥基取代之乙基、異丙基、氰基、二甲胺基、可被氟或氯取代之甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、甲基硫基、甲基亞磺醯基、甲基磺醯基、二甲胺基甲基、胺基甲基、乙醯基)取代之苯基、可被甲氧基取代之吡啶基、苯甲醯胺、2,3-二氫-1,4-苯并二噁英、可被苯基取代之三唑基(例如，4-苯基三唑基)、噻唑基、噻唑、可被苯基取代之噻二唑、可被取代基(例如，氯、可被取代基(例如，甲氧基)取代之苯基)取代之嘧啶基、或可被甲基取代之吡唑-4-基]；

R_1 為氫原子、可被羥基取代之甲基、或乙基；

R_2 為氫原子、或可被取代基(甲氧基、胺基、可被甲基

或乙基取代之胺基、可被苄基取代之胺基、甲基硫基、甲基磺醯基、N-嗎啉基、N-硫代嗎啉基、吡啶基、2-甲基-1H-咪啶基、1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸烷、吡咯啶基、二甲基四氫呋喃基、N-哌啶基、或甲硫基)取代之甲基；

或， R_1 與 R_2 和鄰接碳原子一起形成環戊基或哌喃基；

R_3 為氫原子、甲基或第三丁基；

R_4 為氫原子；

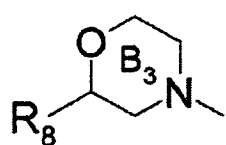
R_5 為氫原子、甲基、乙基、異丙基、異丙烯基、乙烯基、環丙基、苯基、二甲胺基苯基或呋喃基；

R_6 為氫原子、甲基、4-甲苯基或吡啶基；

R_7 為氫原子、羥基、甲基、1-羥乙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、或乙醯基者較佳。

或者，以

A 環為



[式中，

R_8 為可被甲氧基取代之苯基、或苄基]；

R_1 與 R_2 為甲基；

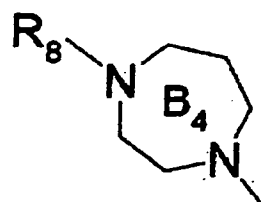
R_3 與 R_4 為氫原子；

R_5 與 R_6 為氫原子或甲基；

R_7 為甲基者較佳。

或者，以

A 環為



[式中，

R_8 為可被甲氧基取代之苯基]；

R_1 與 R_2 為甲基等；

R_3 與 R_4 為氫原子；

R_5 至 R_7 為甲基等者較佳。

於另一具體實例中，化合物(I)較佳為下述化合物：化合物(I-1)、化合物(I-2)、化合物(I-3)、化合物(I-4)、化合物(I-5)、或化合物(I-6)。

[化合物 I-1]

化合物(I)中，

R_1 為氫原子或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_2 為：

(1) 氫原子；或

(2) 可被選自羥基、胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)(苄基)胺基、單- C_{1-6} 烷基胺基、二-苄基胺基、 C_{1-6} 烷基-羧胺基、甲醯氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、氰基、羧基、單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、可被選自 C_{1-6} 烷氧基與苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、N-嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉、吡啶基、被 C_{1-6} 烷基取代之咪啶基、吡咯啶基、被側氧基或羥基取代之哌啶基、與 1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸-8-基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；或

R_1 與 R_2 和鄰接碳原子一起形成環戊烷環或四氫吡喃環者。

關於化合物(I-1)，特佳為其中

R_1 為 C_{1-6} 烷基；及

R_2 為氫原子、或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基者；其中， R_1 與 R_2 較佳為 C_{1-6} 烷基，特別是甲基。

[化合物(I-2)]

化合物(I)中，

R_3 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；及

R_4 為氫原子者。

關於化合物(I-2)，較佳為

R_3 與 R_4 為氫原子者。

[化合物(I-3)]

化合物(I)中，

R_5 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{2-6} 烯基、視需要經取代之 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、或可經取代且除了碳原子外另含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環；

R_6 為氫原子、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{6-14} 芳基、可經取代且除了碳原子外另含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環、或鹵原子；及

R_7 為氫原子、羥基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷基、視需要經取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基者。

關於“C₆₋₁₄ 芳基”，較佳為苯基。至於“除了碳原子外含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之 5 至 6 員芳族雜環”，較佳為呋喃基與吡啶基。R₅ 中之芳族雜環較佳為呋喃基；R₆ 中之芳族雜環較佳為吡啶基。

關於化合物(I-3)，更佳為

R₅ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 環烷基、被二 C₁₋₆ 烷基胺基取代之苯基、或呋喃基；

R₆ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、被 C₁₋₆ 烷基取代之苯基、吡啶基、或鹵原子；及

R₇ 為氫原子、羥基、可被羥基取代之 C₁₋₆ 烷基、可被 C₁₋₆ 烷氧基取代之 C₁₋₆ 烷氧基、或 C₁₋₆ 烷基羰基者；及進一步更佳為

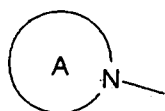
R₅ 為 C₁₋₆ 烷基；

R₆ 為 C₁₋₆ 烷基；及

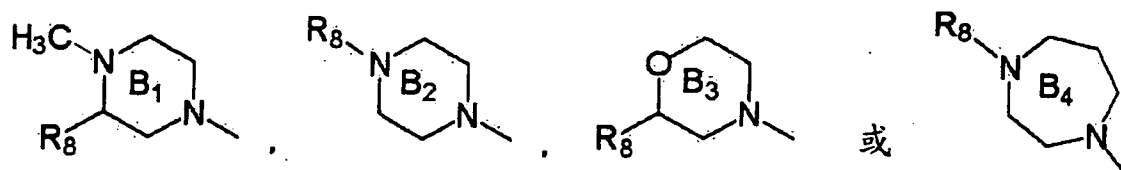
R₇ 為 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基者。

[化合物(I-4)]

化合物(I)中，式(I)之部分結構式：



為下述諸式之任一者：



式中：

R₈ 為視需要經取代之芳基或視需要經取代之芳族雜

環；

B₁ 環為視需要進一步經取代之哌啶環；

B₂ 環為視需要進一步經取代之哌啶環；

B₃ 環為視需要進一步經取代之嗎啉環；

B₄ 環為視需要進一步經取代之高哌啶環；

為單鍵；

R₅ 為氫原子、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₂₋₆ 烯基、視需要經取代之 C₃₋₆ 環烷基、視需要經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、除了碳原子外含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之視需要經取代之 5 至 6 員芳族雜環；

R₆ 為氫原子、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₆₋₁₄ 芳基、原子除了碳原子外含有選自氮原子與氧原子之 1 至 4 個雜原子之視需要經取代之 5 或 6 員芳族雜環、或鹵原子；及

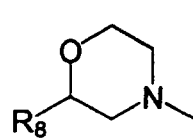
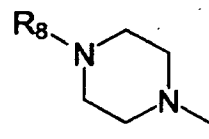
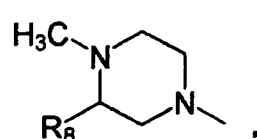
R₇ 為氫原子、羥基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷基、視需要經取代之 C₁₋₆ 烷氧基、或 C₁₋₆ 烷基羰基者。

[化合物(I-5)]

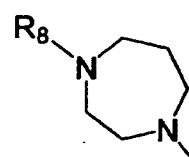
化合物(I)中，式(I)之部分結構式：



為下述諸式之任一者：



或



式中：

R_8 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基；或

(2) 除了碳原子外，含有選自氮原子、硫原子、與氧原子之 1 至 4 個雜原子，及可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之 5 至 10 員芳族雜環；

為單鍵；

R_1 為氫原子或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_2 為：

(1) 氫原子；或

(2) 可被選自羥基、胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)(苄基)胺基、單- C_{1-6} 烷基胺基、二-苄基胺基、 C_{1-6} 烷基-羰胺基、甲醯氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、氰基、羧基、單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、可被選自 C_{1-6} 烷氧基與苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、N-嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉、吡唑基、被 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基、吡咯啉基、被側氧基或羥基取代之哌啉基、與 1,4-

二噁-8-氮雜螺[4, 5]癸-8-基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；或

R_1 與 R_2 和鄰接碳原子一起形成環戊烷環或四氫吡喃環；

R_3 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；及

R_4 為氫原子；

R_5 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、被二 C_{1-6} 烷基胺基取代之苯基、或呋喃基；

R_6 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷基取代之苯基、吡啶基、或鹵原子；及

R_7 為氫原子、羥基、可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基、可被 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基者。

R_8 較佳為：

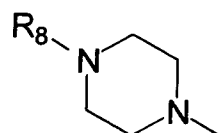
(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之苯基；或

(2) 可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之嘧啶基、噻二唑基、噻唑基、吡唑基、異噁唑基、咪唑基、或吡唑并嘧啶基。

關於化合物(I-5)，式(I)之部分結構式：



較佳為下式：



式中：

R₈ 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C₁₋₆ 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C₁₋₆ 烷基胺基之取代基取代之 C₁₋₆ 烷基；(iv) C₁₋₆ 烷硫基；(v) C₁₋₆ 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C₁₋₆ 烷基亞磺醯基；與(ix) C₁₋₆ 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之苯基；

(2) 可被 1 至 3 個 C₁₋₆ 烷氧基取代之吡啶基；

(3) 可被選自可被 C₁₋₆ 烷氧基取代之苯基、與鹵原子之 1 至 3 個取代基取代之嘧啶基；

(4) 可被苯基取代之噻二唑基；

(5) 噻唑基；

(6) 可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基取代之吡唑基；

(7) 異噁唑基；

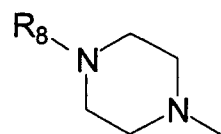
(8) 可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基；或

(9) 可被 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基取代之吡唑并嘧啶基。

式(I)之部分結構式：



更佳為下式：



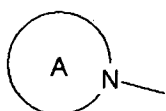
式中：

R_8 為可被選自下述之 1 至 3 個取代基取代之苯基：

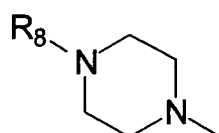
- (1) 鹵原子；
- (2) 可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；
- (3) 可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；
- (4) C_{1-6} 烷硫基；
- (5) C_{1-6} 烷基磺醯基；
- (6) 氰基；
- (7) 胺甲醯基；
- (8) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與
- (9) C_{1-6} 烷基羧基。

[化合物(I-6)]

化合物(I)中，式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

R_8 為被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基；

為單鍵；

R_1 為 C_{1-6} 烷基；

R_2 為氫原子、或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_3 與 R_4 為氫原子；

R_5 為 C_{1-6} 烷基；

R_6 為 C_{1-6} 烷基；及

R_7 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基者。

關於化合物(I-6)， R_1 與 R_2 較佳為 C_{1-6} 烷基，特佳為甲基。

至於化合物(I)之更詳細實例，較佳為以下實施例 1 至實施例 144 敘述之化合物或其鹽；特佳為下述化合物：

1-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽；

1-(4-甲氧基苯基)-4-[(2R)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶或其鹽；

1-(4-甲氧基苯基)-4-[(2S)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶或其鹽；

1-(4-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽；

1-(4-乙氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽；

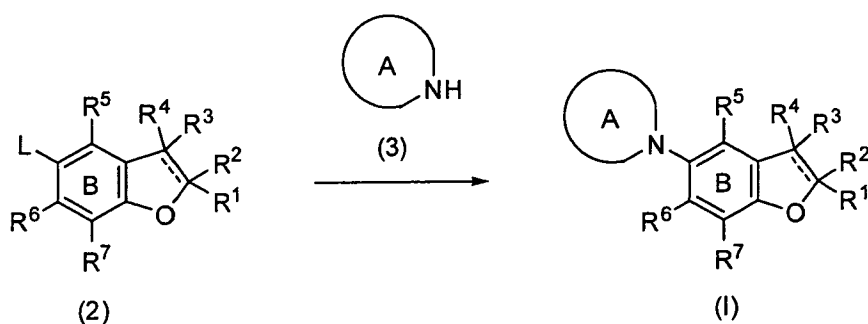
(-)-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇或其鹽；及

(+)-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇或其鹽。

茲於下文敘述製造化合物(I)之方法。

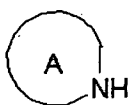
再者，下文敘述之所有化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(7)與(7a)均涵蓋於化合物(I)內。化合物(I)可使用一般有機合成方法或參照其他悉知合成方法(例如：W02004/016576之說明書)製造。反應圖式簡圖中敘述之化合物之各符號具有如上文界定之相同意義。反應圖式中敘述之化合物包含該等化合物之鹽型，至於鹽之實例，亦可述及者為與化合物(I)之鹽相同者。

反應圖式 1：



於反應圖式 1 中，L 為脫離基，其他符號如上文所定義。

根據反應圖式 1，係使化合物(2)與下式所示之 4 至 8 員環狀胺基化合物(3)反應：



(式中，A 環如上文所界定)，需要時，於鹼存在下反應，

以製造化合物(I)。若需要，則可使用催化劑例如銅、銅鹽等。此外，參照 Chemistry Letters 1983 第 927 至 928 頁所述之方法，可使用催化劑例如鈀或鎳等及配位體(例如，膦，吡啶等)。

關於化合物(2)之“除了 L 外(於 B 環中)可包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物(I) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

化合物(3)可呈市售產品易於取得，亦可根據本質上已知之方法製造。

相較於 1 莫耳化合物(2)，所用化合物(3)之量為約 0.5 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

至於 L 所示“脫離基”之實例，可述及者為鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、可經鹵化之 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、三氯甲磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基；其詳細實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

關於“鹼”，係包括，例如，鹼性鹽如碳酸鈉、碳酸

鉀、碳酸鉍、碳酸氫鈉等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶等，三級胺如三乙胺、三丙胺、三丁胺、N-乙基二異丙胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼金屬氫化物如氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽基胺化鋰等，金屬醇鹽如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等。

相較於 1 莫耳化合物(2)，所用鹼之量為約 0.8 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，及其混合溶劑等。

關於銅催化劑，係使用銅、經鹵化之銅(CuI、CuBr、CuCl 等)、氧化銅(CuO)等。

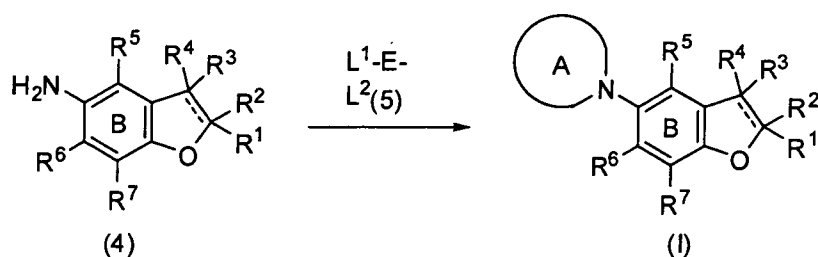
相較於 1 莫耳化合物(2)，所用銅催化劑之量為約 0.1 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 2.0 莫耳。

關於配位體，較佳為膦類；係使用三烷基膦、三芳基膦、三烷氧基膦等。至於鈀催化劑，可使用乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯膦)鈀、雙(二亞苄基丙酮)鈀等。

相較於 1 莫耳化合物(2)，所用磷之量為約 0.001 至約 10 莫耳，較佳為約 0.01 至約 1.0 莫耳。相較於 1 莫耳化合物(2)，所用鈀催化劑之量為約 0.0001 至約 5.0 莫耳，較佳為約 0.01 至約 0.5 莫耳。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 1 小時至約 48 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 0 至約 150°C。

反應圖式 2



於反應圖式 2 中， L^1 與 L^2 代表相同或不同之脫離基，E 代表除了與化合物(I)之 B 環結合的氮原子外之構成 A 環之原子團，其他符號如上文所定義。

根據反應圖式 2，係使化合物(4)與下式所示之化合物(5)反應：



需要時，於鹼存在下反應，以製造化合物(I)。

關於化合物(4) B 環中“可進一步包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物(I) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

化合物(5)可呈市售產品易於取得，亦可根據本質上已知之方法製造。

至於 L^1 與 L^2 所示“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、可經鹵化之 C_{1-5} 烷基磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、三氯甲磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基；詳言之，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

相較於 1 莫耳化合物(4)，所用化合物(5)之量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

關於“鹼”，係包括，例如，鹼性鹽如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶等，三級胺如三乙胺、三丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼金屬氫化物如氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽基胺化鋰等，金屬醇鹽如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等。

相較於 1 莫耳化合物(4)，所用鹼之量為約 0.5 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。進一步地，若需要，則反應可於四級銨鹽或金屬碘化物與鹼並存下進行。

至於“四級銨鹽”之實例，可述及者為，例如碘化四丁銨等。

“金屬碘化物”之實例，可述及者為，例如碘化鈉、碘化鉀等。

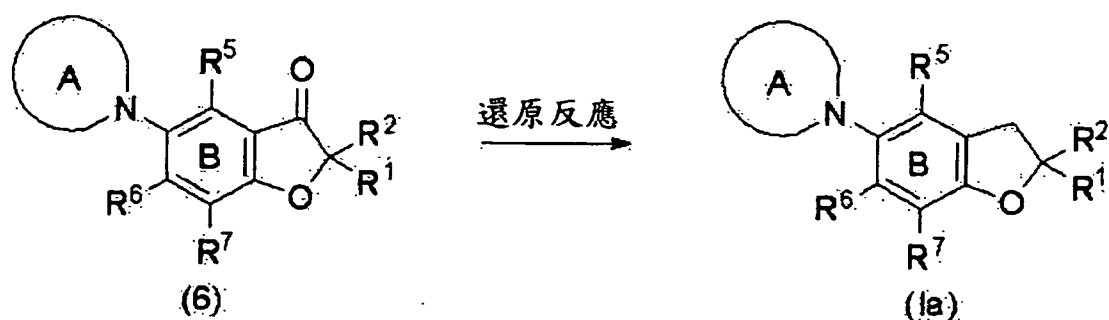
相較於 1 莫耳化合物(4)，所用四級銨鹽之量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(4)，所用金屬碘化物之量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹼胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，及其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 3 小時至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 150°C。

反應圖式 3



於反應圖式 3 中，諸符號如上文所定義。

化合物(Ia)係根據反應圖式 3，利用還原劑還原化合物(6)而製造。

關於化合物(6) B 環中“可進一步包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物(Ia) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

至於“還原劑”，係使用金屬氫化物例如硼氫化鈉、氫化鋁鋰、氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、硼烷四氫呋喃複合物、氫化二異丁基鋁等。若需要，則可添加路易氏(Lewis)酸例如四氯化鈦或氯化鋁等。

相較於 1 莫耳化合物(6)，所用還原劑之量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(6)，所用路易氏酸之量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，及其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 1 小時至約 48 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較

佳為約 0 至約 120°C。

102年3月6日

反應圖式 4



於反應圖式 4 中，諸符號如上文所定義。

化合物(Ib)係根據反應圖式 4，於氫氛圍中，各種催化劑存在下，使化合物(7)進行接觸氫化反應而製造。

關於化合物(7) B 環中“可進一步包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物(Ib) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

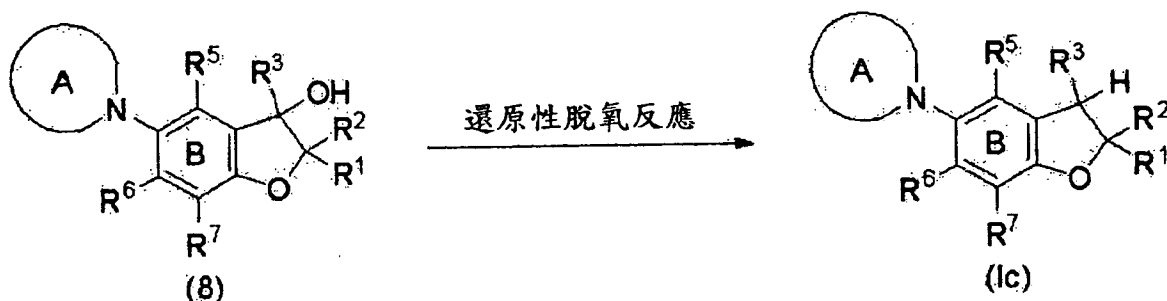
至於所用催化劑，係使用氧化鉑、添加鉑之活性碳、添加鈀之活性碳、鎳、銅-氧化鉻、銻、鈷、鈦等。相較於化合物(7)，所用催化劑之量為約 5 至約 1000 重量%。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，水，或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 48 小時，較佳為約 30

分鐘至約 24 小時。反應溫度通常為約 0 至約 120°C，較佳為約 20 至約 80°C。

反應圖式 5



於反應圖式 5 中，諸符號如上文所定義。

化合物(Ic)係根據反應圖式 5，藉由使用還原劑進行化合物(8)之還原性脫氧反應而製造。

關於化合物(8) B 環中“可進一步包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物(Ic) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

至於還原性脫氧反應，係包括本質上已知之氫化法、使用有機矽試劑(烷基矽烷試劑等)之方法等。

化合物(Ic)可根據氫化法，於氫氛圍下使化合物(8)與金屬催化劑反應而製造。若需要，則可添加適當酸催化劑。

關於“金屬催化劑”，係使用雷氏(Raney)鎳、氧化鉑、金屬鈀、添加鈀之活性碳等。相較於化合物(8)，所用各“金屬催化劑”之量為約 1 至約 1000 重量%，較佳為約 5 至約 20 重量%。

“酸催化劑”，係使用有機酸例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、對甲苯磺酸等，無機酸例如硫酸、鹽酸、氫溴酸等。

相較於 1 莫耳化合物(8)，所用各“酸催化劑”之量為約 0.1 至過量莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹽胺類例如 N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等，有機酸例如乙酸等，水，或其混合溶劑等。氫壓通常為約 1 至約 100 atm，較佳為約 1 至約 5 atm。反應時間通常為約 30 分鐘至約 48 小時，較佳為約 1 至 24 小時。反應溫度通常為約 0 至約 120°C，較佳為約 20 至約 80 °C。

關於使用有機矽烷化試劑(烷基矽烷試劑)之方法，可藉由使化合物(8)與烷基矽烷試劑及酸反應，製造化合物(Ic)。

烷基矽烷試劑之實例包括三乙基矽烷、苯基二甲基矽烷等。相較於 1 莫耳化合物(8)，所用“烷基矽烷試劑”之量為約 0.8 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 10 莫耳。

至於酸，係使用有機酸例如三氟乙酸等。相較於 1 莫耳化合物(8)，所用酸之量為約 0.1 至過量莫耳。

進行反應時，以不使用任何溶劑或使用對該反應惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，

有機酸例如乙酸、三氟乙酸等，或其混合溶劑等。

反應圖式 6



於反應圖式 6 中， R^8 與 R^9 為氫、或可經取代之低級烷基，其他符號如上文所定義。

化合物(Id)係根據反應圖式 6，於氫氛圍中，各種催化劑存在下，使化合物(9)進行接觸氫化反應予以製造。

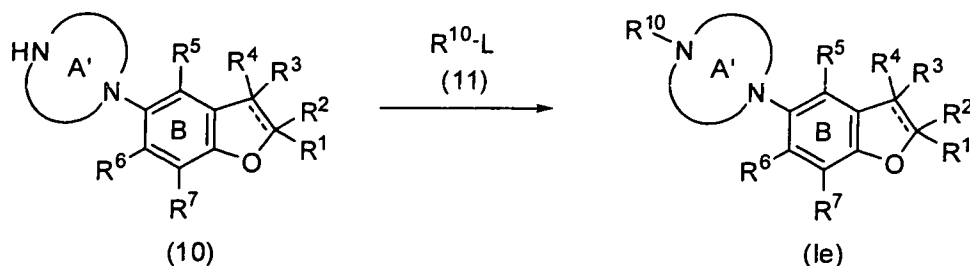
關於化合物(9) B 環中“可進一步包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物(Id) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

至於所用催化劑，氧化鉑、添加鉑之活性碳、添加鈀之活性碳、鎳、銅-氧化鉻、銻、鈷、鈦等係使用。所用催化劑之量為約 5 至約 1000 重量%相較於化合物(9)。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，水等或其混合溶劑等。

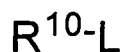
反應時間通常為約 30 分鐘至約 48 小時，較佳為約 30 分鐘至約 24 小時。反應溫度通常為約 0 至約 120°C，較佳為約 20 至約 80°C。

反應圖式 7



於反應圖式 7 中，L 為脫離基， R^{10} 為可經取代之苯環或雜芳基環，其他符號如上文所定義。

根據反應圖式 7，係使化合物(10)與苯及下式所示之雜環衍生物(11)反應：



需要時，於鹼存在下反應，得到化合物(1e)。若需要，則可使用催化劑例如銅、銅鹽等。此外，參照見述於 Chemistry Letters 1983, 927-928 pages 之方法，可使用催化劑例如鈀或鎳等及配位體(例如，膦、吡啶等)。

關於化合物(10) B 環中“可進一步包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物(1e) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

化合物(11)可呈市售產品易於取得，亦可根據本質上已知之方法製造。

相較於 1 莫耳化合物(10)，所用化合物(11)之量為約 0.5 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

至於 I 所示“脫離基”之實例，可述及者為鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、可經鹵化之 C_{1-5} 烷基磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、三氯甲磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基；其詳細實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

關於“鹼”，係包括，例如，鹼性鹽如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶等，三級胺如三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼金屬氫化物如氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽基胺化鋰等，金屬醇鹽如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等。

相較於 1 莫耳化合物(10)，所用鹼之量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例

為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，及其混合溶劑等。

關於銅催化劑，係使用銅、經鹵化之銅(CuI、CuBr、CuCl 等)、氧化銅(CuO)等。

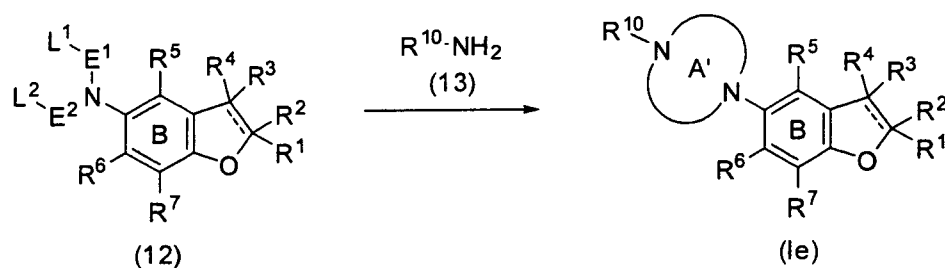
相較於 1 莫耳化合物(10)，所用銅催化劑之量為約 0.1 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 2.0 莫耳。

關於配位體，較佳為膦類；係使用三烷基膦、三芳基膦、三烷氧基膦等。至於鈀催化劑，可使用乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯膦)鈀、雙(二亞苄基丙酮)鈀等。

相較於 1 莫耳化合物(10)，所用膦之量為約 0.001 至約 10.0 莫耳，較佳為約 0.01 至約 1.0 莫耳。相較於 1 莫耳化合物(10)，所用鈀催化劑之量為約 0.0001 至約 5.0 莫耳，較佳為約 0.01 至約 0.5 莫耳。

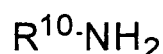
反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 1 小時至約 48 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 0 至約 150°C。

反應圖式 8



於反應圖式 8 中，彼此相同或不同之 L^1 與 L^2 係脫離基， R^{10} 為可經取代之苯環或雜芳基環， E^1 與 E^2 為化合物 (Ie) 中的兩個氮原子以外之構成 A' 環之原子團，其他符號如上文所定義。

根據反應圖式 8，使化合物 (12) 與下式所示之化合物 (13) 反應，需要時，於鹼存在下反應，得到化合物 (Ie)。



關於化合物 (12) B 環中“可進一步包含之取代基”，係使用相同數量之與化合物 (Ie) B 環中“可進一步包含之取代基”相同者。

化合物 (13) 可呈市售產品易於取得，亦可根據本質上已知之方法製造。

至於 L^1 與 L^2 所示“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、可經鹵化之 C_{1-5} 烷基磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、三氯甲磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基

等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基; 其詳細實例, 可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

相較於 1 莫耳化合物(12), 所用化合物(13)之量為約 0.8 至約 5.0 莫耳, 較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

關於“鹼”, 係包括, 例如, 鹼性鹽如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等, 芳族胺如吡啶、二甲基吡啶等, 三級胺如三乙胺、三丙胺、*N*-乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、*N,N*-二甲基苯胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基吡咯啶、*N*-甲基嗎啉等, 鹼金屬氫化物如氫化鈉、氫化鉀等, 金屬胺化物如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽基胺化鋰等, 金屬醇鹽如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等。

相較於 1 莫耳化合物(12), 所用鹼之量為約 0.5 至約 10.0 莫耳, 較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。進一步地, 若需要, 則反應可於四級銨鹽或金屬碘化物與鹼並存下進行。

至於“四級銨鹽”之實例, 可述及者為, 例如碘化四丁銨等。

“金屬碘化物”之實例, 可述及者為, 例如碘化鈉、碘化鉀等。

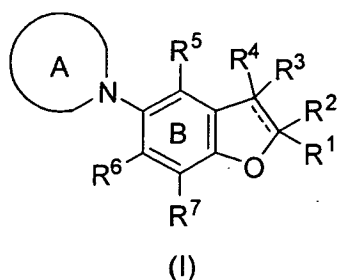
相較於 1 莫耳化合物(12), 所用四級銨鹽之量為約 0.1 至約 3.0 莫耳, 較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(12)，所用金屬碘化物之量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹼胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，及其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 3 小時至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 150°C。

進一步地，下式所示本發明化合物(I)之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 諸取代基及除了結合於 B 環氮原子以外之結合於 A 環構成原子之取代基：



可根據一般有機反應，例如，還原反應、氧化反應、置換反應、烷化反應、水解反應、使用烷基鋰試劑或格林那(Grignard)試劑之加成反應、醛醇反應、使用鈀催化劑之偶聯反應如鈴木(Suzuki)偶聯反應與布賀瓦(Buchwald)

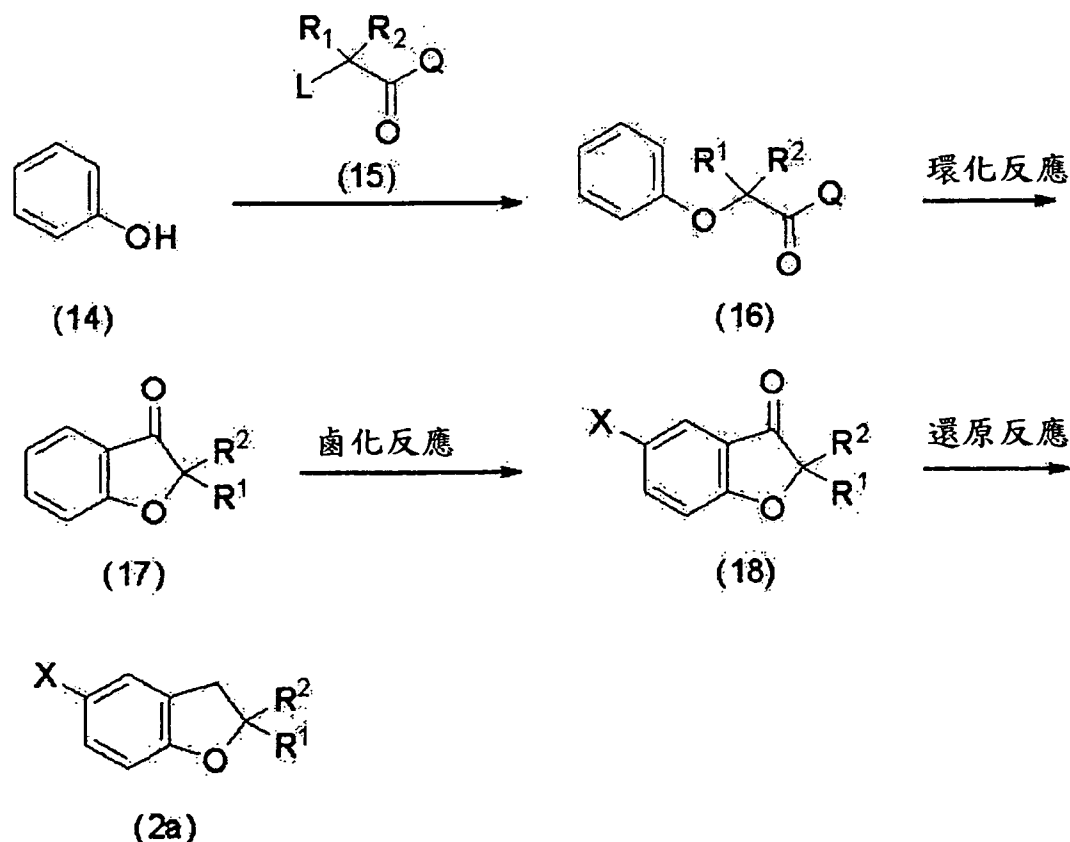
胺化反應、脫水縮合反應如酯化反應、醯胺化反應等、還原性烷化反應等而轉化為其他取代基。

產物可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

化合物(2)係根據本質上已知之方法製造，例如見述於 JP-A No. 5-140142 之方法、或與其相似之其他方法。

進一步地，涵蓋於化合物(2)中之化合物(2a)亦可根據下述反應圖式敘述之方法製造。

反應圖式 9



於反應圖式 9 中，-CO-Q 所示基團為羧酸或其反應性衍生物，L 為脫離基，X 為鹵原子，其他符號如上文所定義。

化合物(16)係利用化合物(14)與化合物(15)反應製

得，需要時，於鹼存在下。

合物(14)與化合物(15)可呈市售產品易於取得，亦可根據本質上已知之方法製造。

至於 I 所示“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、乙磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)、鹵素(例如，氯、溴、碘等)與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基；其詳細實例，可述及者為苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、對溴苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基等。

關於“鹼”，可述及者為，例如，鹼性鹽如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶等，三級胺如三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼金屬氫化物如氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽基胺化鋰等，金屬醇鹽如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等。

相較於 1 莫耳化合物(14)，所用化合物(15)之量為約

0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(14)，所用鹼之量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。進一步地，若需要，則反應可於四級銨鹽與鹼並存下進行。

至於“四級銨鹽”之實例，可述及者為，例如碘化四丁銨等。

相較於 1 莫耳化合物(14)，所用四級銨鹽之量為約 0.1 至約 2.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹼胺類例如 N,N-二甲基甲鹼胺、N,N-二甲基乙鹼胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，酮類例如丙酮、甲基乙基酮等，及其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 96 小時，較佳為約 1 小時至約 72 小時。反應溫度通常為約 0 至約 120°C，較佳為約 0 至約 60°C。

除了上述反應之外，亦可使用光延(Mitsunobu)反應 [Synthesis, 1981, 1 to 27 pages]。

進行該反應時，係於偶氮二羧酸酯類(例如，二乙基偶氮二羧酸酯等)與膦類(例如，三苯膦、三丁膦等)存在下，使化合物(14)與式中 L 為 OH 之化合物(15)反應。

相較於 1 莫耳化合物(14)，所用化合物(15)之量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(14)，所用“偶氮二羧酸酯類”與“膈類”之量分別為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹼胺類例如 N,N-二甲基甲鹼胺、N,N-二甲基乙鹼胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，及其混合溶劑等。

反應時間通常為約 5 分鐘至約 48 小時，較佳為約 30 分鐘至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 0 至約 100°C。

產物可就此呈反應溶液或呈粗產物供下一反應使用；然而，亦可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

化合物(17)係使化合物(16)進行本質上於此項技藝中已知之環化反應予以製造。

關於環化反應，係藉使用酸進行。

進行該反應時，Q 較佳為羥基、鹵素等。根據該反應，使化合物(16)與酸反應，獲得所需之化合物(17)。

至於“酸”，係使用路易氏酸例如氯化鋁、氯化鐵、氯化錫(IV)、四氯化鈦、三氟化硼二乙醚等，無機酸例如多磷酸、硫酸等及有機酸例如三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、三氟甲磺酸等。

相較於 1 莫耳化合物(16)，所用“酸”之量為催化用量至過量，較佳為約 0.8 至約 10 莫耳。

進行反應時，以不使用任何溶劑或使用對該反應惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為二硫化碳、硝基鏈烷例如硝基甲烷等，硝基芳基類例如硝基苯等，鹵化烴例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯苯等，有機酸例如乙酸、三氟乙酸等，酸酐類例如乙酸酐、三氟乙酸酐等或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 96 小時，較佳為約 10 分鐘至約 12 小時。反應溫度通常為約 -70 至約 200°C，較佳為約 -40 至約 150°C。

產物可就此呈反應溶液或粗產物供下一反應使用；然而，亦可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

化合物(18)係利用化合物(17)與鹵化試劑反應而製得。

關於“鹵化試劑”，係使用氯、溴、碘、亞胺類例如 N-氯琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺等，鹵素加成物例如三溴化苄基三甲胺等。相較於 1 莫耳化合物(17)，所用鹵化

試劑之量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醚類例如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，有機酸例如乙酸、丙酸等，硝基鏈烷例如硝基甲烷等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶、喹啉等，或其混合溶劑等。

若需要，則於鹼、路易氏酸或鐵存在下進行反應。

關於“鹼”，可述及者為，例如，鹼性鹽如碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸銻、碳酸氫鈉、乙酸鈉、乙酸鉀等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶等，三級胺如三乙胺、三丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等。相較於 1 莫耳化合物(17)，所用鹼之量為約 0.8 至約 10 莫耳。

至於“路易氏酸”，可述及者為氯化鐵、氯化鋁、三氟化硼等。相較於 1 莫耳化合物(17)，所用路易氏酸之量為約 0.01 至約 5 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(17)，所用“鐵”之量為約 0.01 至約 5 莫耳。

反應溫度通常為約-50 至約 150°C，較佳為約-20 至約 100°C。反應時間通常為約 5 分鐘至約 24 小時，較佳為約 10 分鐘至約 12 小時。

化合物(2a)係利用還原劑還原化合物(18)而製造。

關於“還原劑”，係使用金屬氫化物例如硼氫化鈉、氫化鋁鋰、氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、硼烷四氫呋喃複合物、氫化二異丁基鋁等。若需要，則可添加路易氏酸例如四氯化鈦或氯化鋁等。

相較於 1 莫耳化合物(18)，所用還原劑之量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(18)，所用路易氏酸之量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，醚類例如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞碲類例如二甲亞碲等，及其混合溶劑等。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 72 小時，較佳為約 30 分鐘至約 24 小時。反應溫度通常為約-20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 120°C。

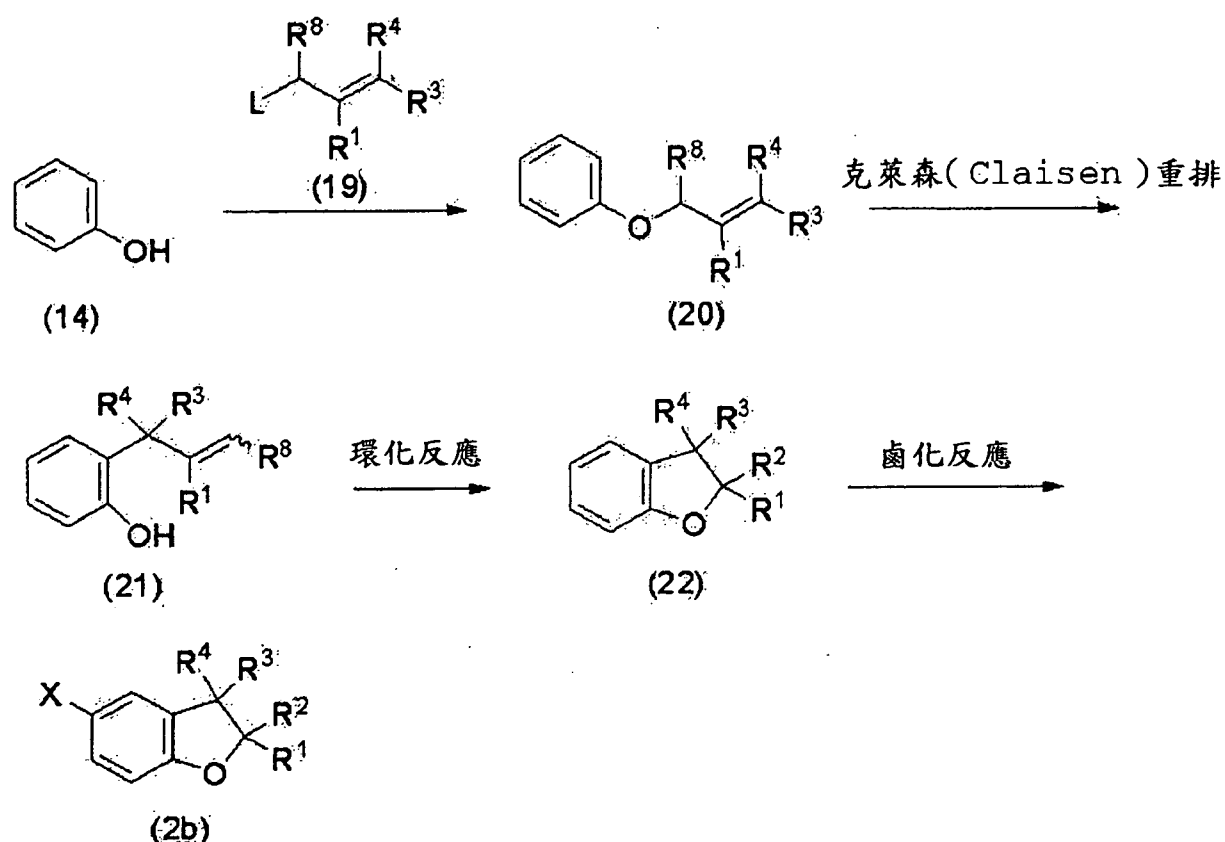
進一步地，當化合物(14)羥基之對位經鹵原子取代

時，則不需進行鹵化反應即可製得化合物(2a)。

產物可就此呈反應溶液或呈粗產物供下一反應使用；然而，亦可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

進一步地，涵蓋於化合物(2)中之化合物(2b)亦可根據下述反應圖式敘述之方法製造。

反應圖式 10



於反應圖式 10 中，L 為脫離基，X 為鹵原子， R^{11} 為氫原子或自 R^2 移除一個亞甲基獲得之基團，其他符號如上文所定義。

化合物(20)係利用化合物(14)與化合物(19)反應製得，需要時，於鹼存在下。

化合物(14)可呈市售產品易於取得，亦可根據本質上已知之方法製造。

化合物(19)可呈市售產品易於取得，亦可根據本質上已知之方法製造。

至於 I 所示“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基；其詳細實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

相較於 1 莫耳化合物(14)，所用化合物(19)之量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

關於“鹼”可述及者為，例如，無機鹼包括鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等，鹼金屬醇鹽如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等，鹼金屬氫化物如氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如胺化鈉、二異丙基胺化鋰、六甲基二矽基胺化鋰等，鹼性鹽如碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸钠等。

相較於 1 莫耳化合物(14)，所用鹼之量為約 0.5 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利。此等溶劑較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，烴類例如環己烷、己烷、苯、甲苯、二甲苯等，醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷、二乙醚、二異丙醚等，鹽胺類例如 N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷酸三鹽胺等，亞砷類例如二甲亞砷等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，水或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 8 小時，較佳為約 30 分鐘至約 3 小時。反應溫度通常為約 0 至約 120°C，較佳為約 25 至約 100°C。

產物可就此呈反應溶液或呈粗產物供下一反應使用；然而，亦可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

化合物(21)係由化合物(20)進行克萊森(Claissen)重排反應而製造。

進行反應時，以不使用任何溶劑或使用對該反應惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，烴類例如環己烷、己烷、苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯等，有機酸例如甲酸、乙酸等，醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-

二甲氧乙烷、二乙醚、二異丙醚等，苯胺類例如 N, N-二甲基苯胺、N, N-二乙基苯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1, 2-二氯乙烷等或其混合溶劑等。

進一步地，若需要，則可使用酸催化劑進行反應。

關於酸催化劑，係使用路易氏酸例如氯化鋁、三氟化硼等。

相較於 1 莫耳化合物(20)，所用酸催化劑之量為，於路易氏酸情形下，通常約 0.1 至約 20 莫耳，較佳為約 0.1 至約 5.0 莫耳。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 24 小時，較佳為約 1 至約 6 小時。反應溫度通常為約 -70 至約 300°C，較佳為約 150 至約 250°C。

產物可就此呈反應溶液或呈粗產物供下一反應使用；然而，亦可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

化合物(22)係使用酸催化劑進行化合物(21)之環閉合製得。關於酸催化劑，係使用無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸等，磺酸例如對甲苯磺酸、樟腦磺酸等，路易氏酸例如氯化鋁、三氟化硼等。

就無機酸而言，相較於 1 莫耳化合物(21)，所用酸催化劑之量通常為約 0.8 至約 100 莫耳，較佳為約 10 至約 50 莫耳；就磺酸而言，舉例而言，相較於 1 莫耳化合物(21)，所用酸催化劑之量通常為約 0.01 至約 20 莫耳，較

佳為約 0.05 至約 5 莫耳。

進行反應時，以不使用任何溶劑或使用對該反應惰性之溶劑為有利。只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制。然而，於使用無機酸時，該溶劑較佳為水與有機溶劑包括醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，飽和烴類例如環己烷、己烷等，芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等，醚類例如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷、二乙醚、二異丙醚等，鹽胺類例如 N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷酸三鹽胺等，亞砷類例如二甲亞砷等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等之混合溶劑，或水。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 24 小時，較佳為約 30 分鐘至約 6 小時。反應溫度通常為約 -78 至約 200°C，較佳為約 -20 至約 150°C。

產物可就此呈反應溶液或呈粗產物供下一反應使用；然而，亦可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

化合物(2b)係利用化合物(22)與鹵化試劑反應製得。

關於“鹵化試劑”，係使用氯、溴、碘、亞胺類例如 N-氯琥珀鹽亞胺、N-溴琥珀鹽亞胺等，鹵素加成物例如三溴化苄基三甲胺等。相較於 1 莫耳化合物(22)，所用鹵化試劑之量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

進行反應時，以使用對該反應呈惰性之溶劑為有利；只要反應繼續進行，此等溶劑並未特別限制，惟較佳實例為醚類例如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧乙烷等，醇類例如甲醇、乙醇、丙醇等，烴類例如苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類例如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類例如乙腈、丙腈等，亞砷類例如二甲亞砷等，有機酸例如乙酸、丙酸等，硝基鏈烷例如硝基甲烷等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶、喹啉等，或其混合溶劑等。

若需要，則於鹼、路易氏酸或鐵存在下進行反應。

關於“鹼”，可述及者為，例如，鹼性鹽如碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸鉍、碳酸氫鈉、乙酸鈉、乙酸鉀等，芳族胺如吡啶、二甲基吡啶等，三級胺如三乙胺、三丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲胺基吡啶、N, N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等。相較於 1 莫耳化合物(22)，所用鹼之量為約 0.8 至約 10 莫耳。

至於“路易氏酸”，可述及者為氯化鐵、氯化鋁、三氟化硼等。相較於 1 莫耳化合物(22)，所用路易氏酸之量為約 0.01 至約 5 莫耳。

相較於 1 莫耳化合物(22)，所用“鐵”之量為約 0.01 至約 5 莫耳。

反應溫度通常為約-50 至約 150°C，較佳為約-20 至約 100°C。反應時間通常為約 5 分鐘至約 24 小時，較佳為約

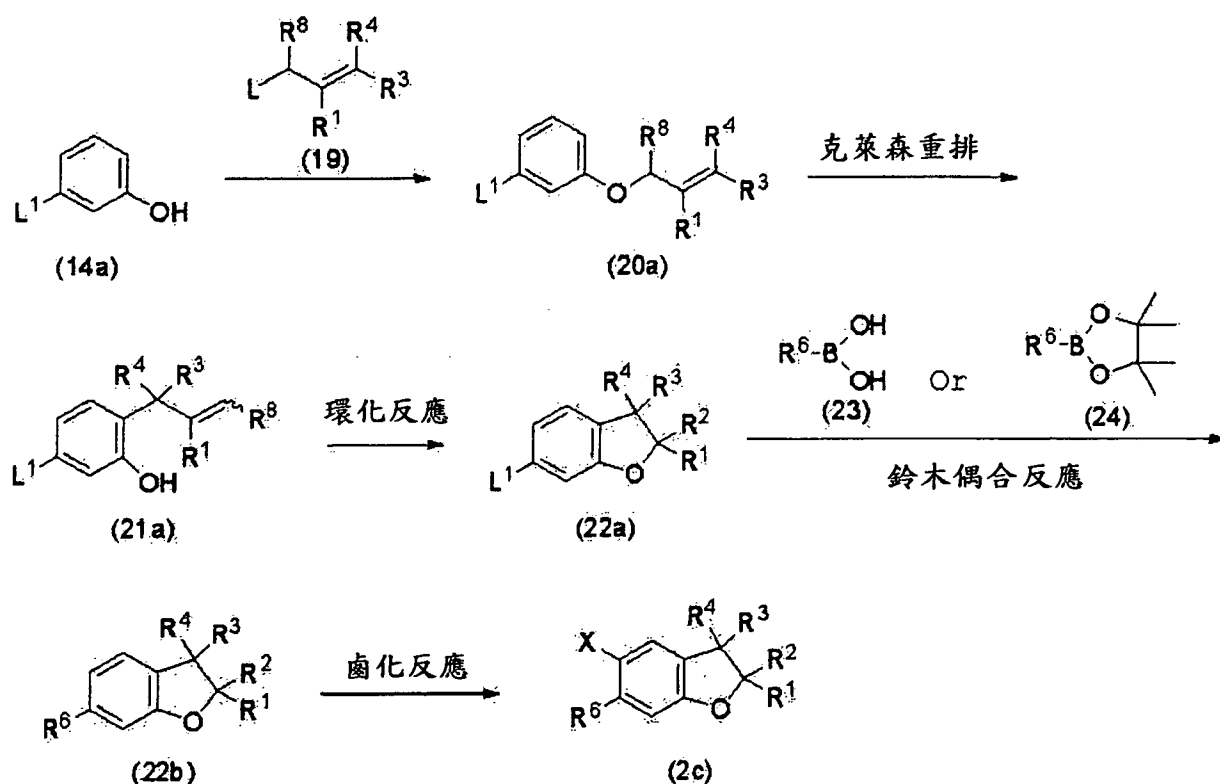
10 分鐘至約 12 小時。

進一步地，當化合物(14)羟基之對位經鹵原子取代時，則不需進行鹵化反應即可製得化合物(2b)。

產物可就此呈反應溶液或呈粗產物供下一反應使用；然而，亦可根據此項技藝中一般已知方法從反應混合物中單離，及可藉由分離用常見方法(例如，再結晶、蒸餾、色層分析法等)容易地予以純化。

進一步地，涵蓋於化合物(2)中之化合物(2c)亦可根據下述反應圖式敘述之方法製造。

反應圖式 11



於反應圖式 11 中， L^1 為脫離基， X 為鹵原子， R^{11} 為氫原子或自 R^2 移除一個亞甲基獲得之基團，其他符號如上文所定義。

化合物(20a)係利用化合物(14a)與化合物(19)反應製

得，需要時，於鹼存在下反應。

至於 I 所示“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有選自 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)與硝基等之 1 至 3 個取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基；其詳細實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

至於 I¹ 所示“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如，氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如，甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

該“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等之取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。至於具體實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲

苯磺醯氧基等。

化合物(14a)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法製備。

化合物(19)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法製備。

所使用之化合物(19)之量為相對於 1 莫耳化合物(14a)約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 2.0 莫耳。

至於該“鹼”，可述及者為無機鹼類包含鹼金屬氫氧化物諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬醇化物諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；鹼金屬氫化物諸如氫化鈉、氫化鉀等；金屬胺化物諸如胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等；鹼性鹽類諸如碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸鈉等。

所使用之鹼之量為相對於 1 莫耳化合物(14a)約 0.5 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。該溶劑較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；烴類諸如環己烷、己烷、苯、甲苯、二甲苯等；醚類諸如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷醯三胺等；亞砷類諸如二甲亞砷等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；水或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 10 分鐘至約 8 小時，較佳約 30 分

鐘至約 3 小時。反應溫度一般為約 0 至約 120°C，較佳約 25 至約 100°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(21a)係將化合物(20a)進行克萊森重排而製得。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；烴類諸如環己烷、己烷、苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯等；有機酸類諸如甲酸、乙酸等；醚類諸如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等；苯胺類諸如 N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等或其混合溶劑等。

再者，若有需要，可使用酸性催化劑進行反應。

至於該酸性催化劑，可述及者為路易氏酸諸如氯化鋁、三氟化硼等。

例如，以路易氏酸為例，所使用之酸性催化劑之量相對於 1 莫耳化合物(20a)一般為約 0.1 至約 20 莫耳，較佳約 0.1 至約 5.0 莫耳。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 24 小時，較佳約 1 至約 6 小時。反應溫度一般為約 -70 至約 300°C，較佳約 150

至約 250°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(22a)係使用酸性催化劑使化合物(21a)閉環而製得。至於該酸性催化劑，係使用無機酸諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸等；磺酸諸如對甲苯磺酸、樟腦磺酸等；以及路易氏酸諸如氯化鋁、三氯化硼等。

以無機酸為例，所使用之酸性催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(21a)一般約 0.8 至約 100 莫耳，較佳約 10 至約 50 莫耳。以磺酸為例，所使用之酸性催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(21a)一般約 0.01 至約 20 莫耳，較佳約 0.05 至約 5 莫耳。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制。然而，當使用無機酸，較佳係水及有機溶劑之混合物溶劑，該有機溶劑包含醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；飽和烴類諸如環己烷、己烷等；芳族烴類諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類諸如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷醯三胺等；亞砷類諸如二甲亞砷等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳 1,2-二氯乙烷等；或水。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 24 小時，較佳約 30 分鐘至約 6 小時。反應溫度一般為約 -78 至約 200°C ，較佳約 -20 至約 150°C 。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(22b)係使化合物(22a)與化合物(23)或化合物(24)於溶劑中在鹼性條件及過渡金屬催化劑存在下進行反應而製得。

化合物(23)及化合物(24)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法製備。

所使用之化合物(23)或化合物(24)之量為相對於 1 莫耳化合物(22a)約 0.5 至約 10 莫耳，較佳約 0.9 至約 3 莫耳。

至於該“鹼”，例如使用鹼金屬或鹼土金屬之碳酸鹽(例如碳酸鈉、碳酸鉀等)；鹼金屬或鹼土金屬之碳酸氫鹽(例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等)；鹼金屬或鹼土金屬之氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等)；三乙胺；4-二甲基胺基吡啶；N-乙基二異丙基胺；三仲乙二胺；4-甲基嗎啉等。

至於該“過渡金屬催化劑”，可述及者為鈀催化劑[例如肆(三苯基膦)鈀；1,1-雙-(二苯基膦)二茂鐵二氯化鈀、二氯雙(三苯基膦)鈀等]等。所使用之過渡金屬催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(22a)約 0.001 至約 3 莫耳，較

佳約 0.02 至約 0.2 莫耳。

至於該溶劑，係使用醚類諸如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；烴類諸如苯、甲苯、二硫化碳、環己烷、己烷等；鹽胺類諸如 N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞砷類諸如二甲亞砷等；水或其混合溶劑等。

反應溫度一般為 0 至 250°C，較佳為 50 至 150°C。反應時間一般為約 5 分鐘至約 48 小時，較佳約 30 分鐘至約 24 小時。

使用微波反應器等可縮短此反應的反應時間。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(2c)係使化合物(22b)與鹵化劑反應而製得。

至於該“鹵化劑”，係使用氯、溴、碘；諸如 N-氯琥珀鹽亞胺、N-溴琥珀鹽亞胺等鹽亞胺類；諸如苄基三甲基三溴化銨等鹵素加成物。所使用之鹵化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(22b)約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 2.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：

醚類諸如二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；鹼胺類諸如N,N-二甲基甲鹼胺、N,N-二甲基乙鹼胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞碲類諸如二甲亞碲等；有機酸類諸如乙酸、丙酸等；硝基烴類諸如硝基甲烷等；芳香族胺類諸如吡啶、二甲基吡啶、喹啉等；或其混合溶劑等。

若有需要，反應在鹼、路易氏酸或鐵的存在下進行。

至於該“鹼”，例如可述及鹼性鹽類諸如碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸鉍、碳酸氫鈉、乙酸鈉、乙酸鉀等；芳香族胺類諸如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺類諸如三乙胺、三丙胺、三丁基胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等。所使用之鹼之量為相對於1莫耳化合物(22b)約0.8至約10莫耳。

至於該“路易氏酸”，可述及者為氯化鐵、氯化鋁、三氟化硼等。所使用之路易氏酸之量為相對於1莫耳化合物(22b)約0.01至約5莫耳。

所使用之“鐵”之量為相對於1莫耳化合物(22b)約0.01至約5莫耳。

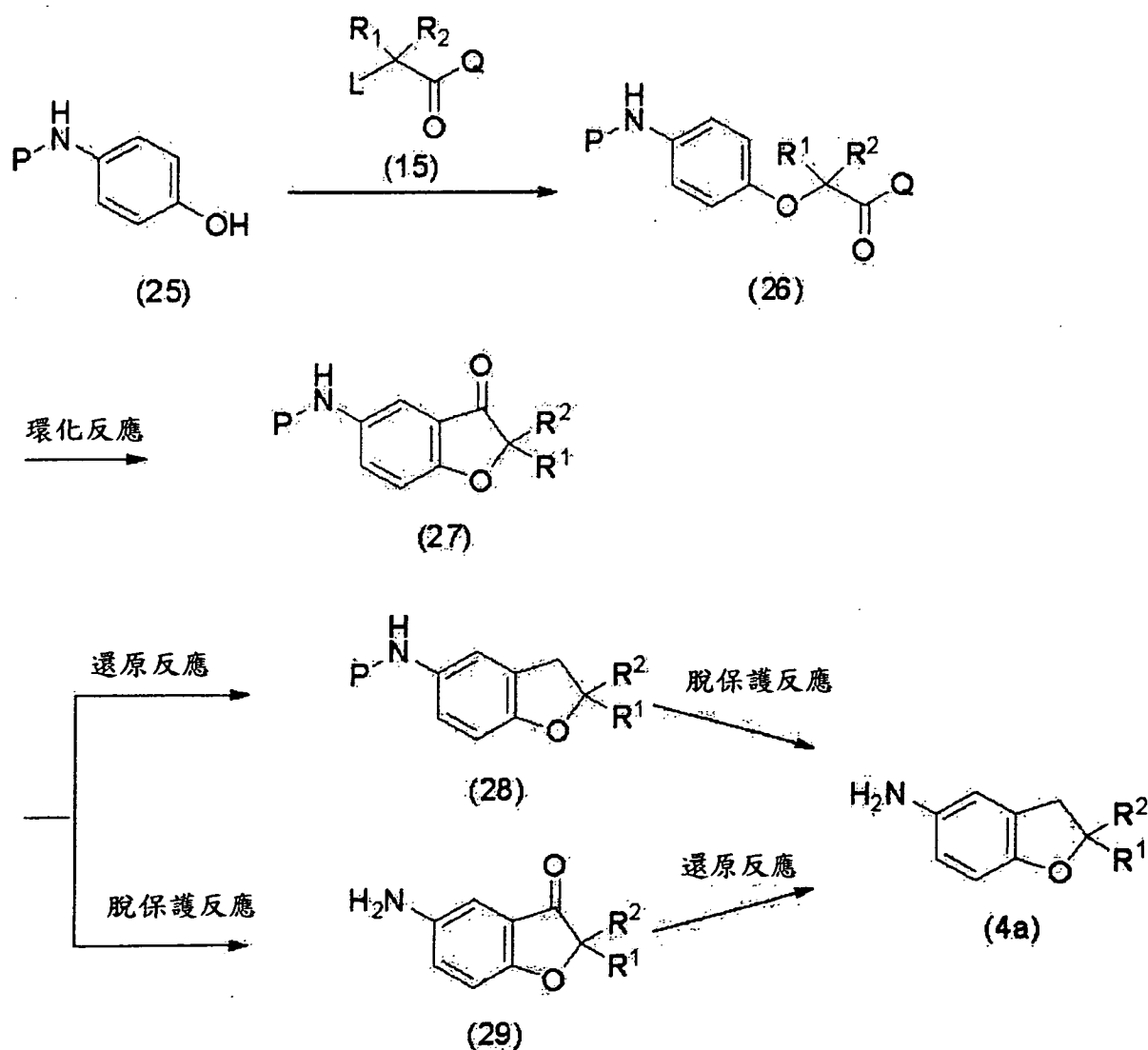
反應溫度一般為約-50至約150°C，較佳約-20至約100°C。反應時間一般為約5分鐘至約24小時，較佳約10分鐘至約12小時。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4)係根據本身已知的方法或其相似方法而製得。

化合物(4a)，其係包含在化合物(4)內，亦可根據下列反應圖式而製備。

反應圖式 12



在反應圖式 12 中， $-CO-Q$ 表示之基團為羧酸或其反應

性衍生物，P 為胺基的保護基，L 為脫離基，以及其他符號係如上文所定義。

化合物(26)係使化合物(25)與化合物(15)，必要時於鹼的存在下反應而製得。

化合物(25)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知的方法及其相似方法而製得。

化合物(15)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法製備。

至於 L 表示之“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如甲烷磺醯氧基、乙烷磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。

至於該“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)、鹵素(例如氯、溴、碘等)以及硝基等之取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。至於具體實例，可述及者為苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、對溴苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基等。

至於該“鹼”，例如可述及者為鹼性鹽類諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等；芳香族胺類諸如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺類諸如三乙胺、三丙胺、N-乙基二

異丙基胺、三丁基胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N, N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等；鹼金屬氫化物諸如氫化鈉、氫化鉀等；金屬胺化物諸如胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等；金屬烷醇鹽諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；等。

所使用之化合物(15)之量為相對於 1 莫耳化合物(25)約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

所使用之鹼之量為相對於 1 莫耳化合物(25)約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。再者，若有需要，反應可在四級銨鹽與鹼的共存在下進行。

至於該“四級銨鹽”之實例，例如可述及者為碘化四丁銨等。

所使用之四級銨鹽之量為相對於 1 莫耳化合物(25)約 0.1 至約 2.0 莫耳，較佳約 0.5 至約 1.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；鹼胺類諸如 N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞砒類諸如二甲亞砒等；酮類諸如丙酮、甲基乙基酮等、或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 96 小時，較佳約 1 小時至約 72 小時。反應溫度一般為約 0 至約 120°C，較佳約

0 至約 60°C。

上述反應可利用光延反應(Mitsunobu reaction) [Synthesis, 1981, 第 1 至 27 頁]來替代。

對該反應而言，化合物(25)及化合物(15)(其中 L 為 OH)係在偶氮二羧酸酯(例如偶氮二羧酸二乙酯等)及磷類(例如三苯基磷、三丁基磷等)的存在下反應。

所使用之化合物(15)之量為相對於 1 莫耳化合物(25)約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

所使用之“偶氮二羧酸酯”及“磷”之量為相對於 1 莫耳化合物(25)分別為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞砒類諸如二甲亞砒等；或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 5 分鐘至約 48 小時，較佳約 30 分鐘至約 24 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 100°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層

析等)容易的加以純化。

化合物(27)係藉由所屬領域本身已知方法將化合物(26)進行環化反應而製得。

至於該環化反應，係藉由使用酸來進行。

該反應中，Q 較佳為羥基、鹵素等。根據該反應，化合物(26)係與酸反應而獲得所欲之化合物(27)。

至於該“酸”，係使用路易氏酸諸如氯化鋁、氯化鐵、氯化錫(IV)、四氯化鈦、三氟化硼二乙醚等；無機酸諸如多磷酸、硫酸等；以及有機酸類諸如三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、三氟甲烷磺酸等。

所使用之“酸”之量為相對於 1 莫耳化合物(26)係催化量至過量，較佳約 0.8 至約 5 莫耳。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：二硫化碳、硝基烷類諸如硝基甲烷等；硝基芳族類諸如硝基苯等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、1,2-二氯苯等；有機酸類諸如乙酸、三氟乙酸等；酸酐類諸如乙酸酐、三氟乙酸酐等；或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 10 分鐘至約 96 小時，較佳約 10 分鐘至約 12 小時。反應溫度一般為約 -70 至約 200°C，較佳約 -40 至約 150°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層

析等)容易的加以純化。

化合物(28)係使用還原劑還原化合物(27)而製得。

至於該“還原劑”，係使用金屬氫化物類諸如硼氫化鈉、氫化鋰鋁、氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、硼烷四氫呋喃複合物、二異丁基氫化鋁等。若有需要，可添加路易氏酸諸如四氯化鈦或氯化鋁等。

所使用之還原劑之量為相對於 1 莫耳化合物(27)約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

所使用之路易氏酸之量為相對於 1 莫耳化合物(27)約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；鹼胺類諸如 N,N-二甲基甲鹼胺、N,N-二甲基乙鹼胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞碲類諸如二甲亞碲等；或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳約 1 小時至約 48 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 120°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層

析等)容易的加以純化。

化合物(4a)係藉由移除化合物(28)的保護基而製得。

至於移除保護基的方法，係使用所屬領域本身已知的方法或其相似方法。例如，使用利用酸、鹼、紫外光、胼、苯基胼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈹等處理之方法或還原方法。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(29)係藉由移除化合物(27)的保護基而製得。

至於移除保護基的方法，係使用所屬領域本身已知的方法或其相似方法。例如，使用利用酸、鹼、紫外光、胼、苯基胼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈹等處理之方法或還原方法。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4a)亦可使用還原劑還原化合物(29)而製得。

至於該“還原劑”，係使用金屬氫化物類諸如硼氫化鈉、氫化鋰鋁、氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、硼烷四氫呋喃錯合物、二異丁基氫化鋁等。若有需要，可添加路易氏酸諸如四氯化鈦或氯化鋁等。

所使用之還原劑之量為相對於 1 莫耳化合物(29)約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

所使用之路易氏酸之量為相對於 1 莫耳化合物(29)約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

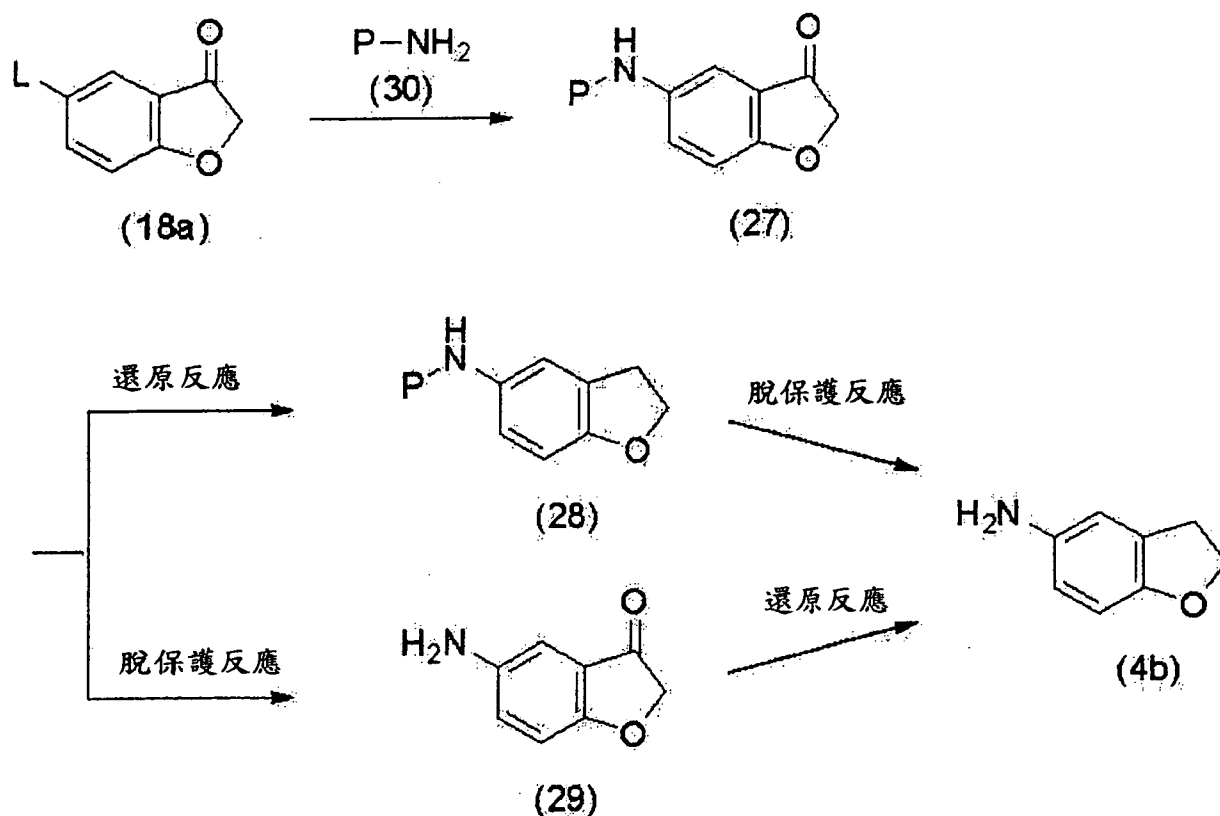
使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞砷類諸如二甲亞砷等；或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳約 1 小時至約 48 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 120°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4b)，其係包含在化合物(4)內，亦可根據下列反應圖式所述方法而製備。

反應圖式 13



在反應圖式 13 中，L 為脫離基，P 為胺基的保護基，以及其他符號係如上文所定義。

化合物(27)係使化合物(18a)與化合物(30)，若有需要，在鹼的存在下反應而製得。若有需要，可使用催化劑諸如銅、銅鹽等。另外，考慮到 Chemistry Letters 1983, 第 927 至 928 頁所述方法，可使用催化劑諸如鈀或鎳等以及配體(例如膦、吡啶等)。

化合物(30)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法而製得。

所使用之化合物(30)之量為相對於 1 莫耳化合物(18a)約 0.5 至約 10 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

至於 L 表示之“脫離基”之實例，可述及者為鹵原子

(例如氟、氯、溴、碘等)；可經鹵化之 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如甲烷磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基、三氯甲烷磺醯氧基等)；可具有取代基之 C_{5-10} 芳基磺醯氧基等。

至於該“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)； C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)以及硝基等之取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。至於具體實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

至於該“鹼”，例如可述及鹼性鹽類諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等；芳香族胺類諸如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺類諸如三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙基胺、三丁基胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等；鹼金屬氫化物諸如氫化鈉、氫化鉀等；金屬胺化物諸如胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等；金屬烷醇鹽諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；等。

所使用之鹼之量為相對於 1 莫耳化合物(18a)約 0.8 至約 10 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：

醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；鹽胺類諸如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞碲類諸如二甲亞碲等；或其混合溶劑等。

至於該銅催化劑，係使用銅、經鹵化之銅(CuI、CuBr、CuCl 等)、氧化銅(CuO)等。

所使用之銅催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(18a)約 0.1 至約 10 莫耳，較佳約 0.5 至約 2.0 莫耳。

至於該配體，較佳為膦。使用三烷基膦、三芳基膦、三烷氧基膦等。至於該鈀催化劑，係使用乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯基膦)鈀、雙(二亞苄基丙酮)鈀等。

所使用之膦之量為相對於 1 莫耳化合物(18a)約 0.001 至約 10 莫耳，較佳約 0.01 至約 1.0 莫耳。所使用之鈀催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(18a)約 0.0001 至約 5.0 莫耳，較佳約 0.01 至約 0.5 莫耳。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳約 1 小時至約 48 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 150°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(28)係使用還原劑還原化合物(27)而製得。

至於該“還原劑”，係使用金屬氫化物類諸如硼氫化鈉、氫化鋰鋁、氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、硼烷四氫呋喃複合物、二異丁基氫化鋁等。若有需要，可添加路易氏酸諸如四氯化鈦或氯化鋁等。

所使用之還原劑之量為相對於 1 莫耳化合物(27)約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

所使用之路易氏酸之量為相對於 1 莫耳化合物(27)約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；鹼胺類諸如 N,N-二甲基甲鹼胺、N,N-二甲基乙鹼胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞砷類諸如二甲亞砷等；或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳約 1 小時至約 48 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 120°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4b)係藉由移除化合物(28)的保護基而製得。

至於移除保護基的方法，係使用所屬領域本身已知的方法或其相似方法。例如，使用利用酸、鹼、紫外光、肼、苯基肼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈹等處理之方法或還原方法。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(29)係藉由移除化合物(27)的保護基而製得。

至於移除保護基的方法，係使用所屬領域本身已知的方法或其相似方法。例如，使用利用酸、鹼、紫外光、肼、苯基肼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈹等處理之方法或還原方法。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4b)係使用還原劑還原化合物(29)而製得。

至於該“還原劑”，係使用金屬氫化物類諸如硼氫化鈉、氫化鋰鋁、氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉、硼烷 四氫呋喃錯合物、二異丁基氫化鋁等。若有需要，可添加路易氏酸諸如四氯化鈦或氯化鋁等。

所使用之還原劑之量為相對於 1 莫耳化合物(29)約

0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

所使用之路易氏酸之量為相對於 1 莫耳化合物(29)約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

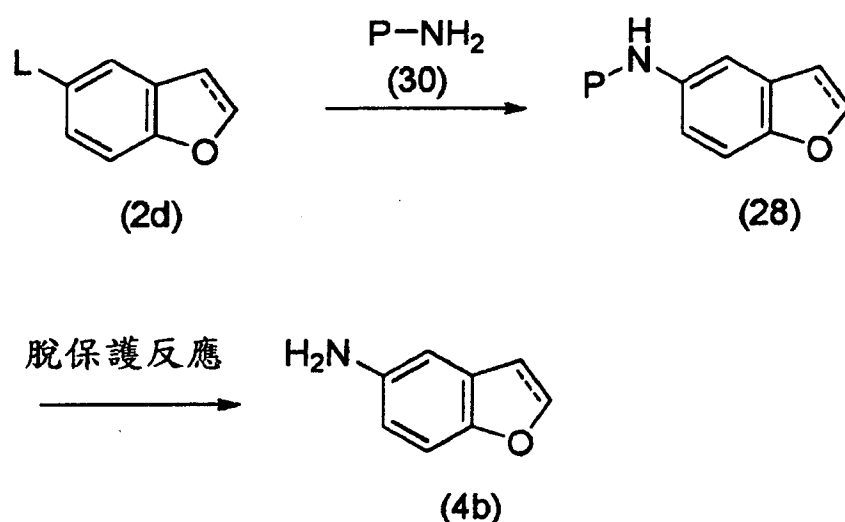
使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；鹼胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞砷類諸如二甲亞砷等；或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳約 1 小時至約 48 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 120°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4b)，其係包括在化合物(4)內，亦可根據下列反應圖式所述方法而製備。

反應圖式 14



在反應圖式 14 中，L 為脫離基，P 為胺基的保護基，以及其他符號係如上文所定義。

化合物 (28) 係使化合物 (2d) 與化合物 (30)，若有需要，在鹼的存在下反應而製得。若有需要，可使用催化劑諸如銅、銅鹽等。另外，考慮到 Chemistry Letters 1983, 第 927 至 928 頁所述方法，可使用催化劑諸如鈀或鎳等以及配體(例如膦、吡啶等)。

化合物 (30) 為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法而製得。

所使用之化合物 (30) 之量為相對於 1 莫耳化合物 (2d) 約 0.5 至約 10 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

至於 L 表示之“脫離基”之實例，可述及者為鹵原子(例如氟、氯、溴、碘等)；可經鹵化之 C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例如甲烷磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基、三氯甲烷磺醯氧基等)；可具有取代基之 C₅₋₁₀ 芳基磺醯氧基等。

至於該“可具有取代基之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基”之實

例，可述及者為可具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)以及硝基等之取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。至於具體實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

至於該“鹼”，例如可述及者為鹼性鹽類諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等；芳香族胺類諸如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺類諸如三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙基胺、三丁基胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等；鹼金屬氫化物諸如氫化鈉、氫化鉀等；金屬胺化物諸如胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等；金屬烷醇鹽諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；等。

所使用之鹼之量為相對於 1 莫耳化合物(2d)約 0.8 至約 10 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；醚類諸如二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、

1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞碲類諸如二甲亞碲等；或其混合溶劑等。

至於該銅催化劑，係使用銅、經鹵化之銅(CuI、CuBr、CuCl 等)、氧化銅(CuO)等。

所使用之銅催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(2d)約 0.1 至約 10 莫耳，較佳約 0.5 至約 2.0 莫耳。

至於該配體，較佳為膦。使用三烷基膦、三芳基膦、三烷氧基膦等。至於該鈀催化劑，係使用乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯基膦)鈀、雙(二亞苄基丙酮)鈀等。

所使用之膦之量為相對於 1 莫耳化合物(2d)約 0.001 至約 10 莫耳，較佳約 0.01 至約 1.0 莫耳。所使用之鈀催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(2d)約 0.0001 至約 5.0 莫耳，較佳約 0.01 至約 0.5 莫耳。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳約 1 小時至約 48 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 150°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4b)係藉由移除化合物(28)之保護基而製得。

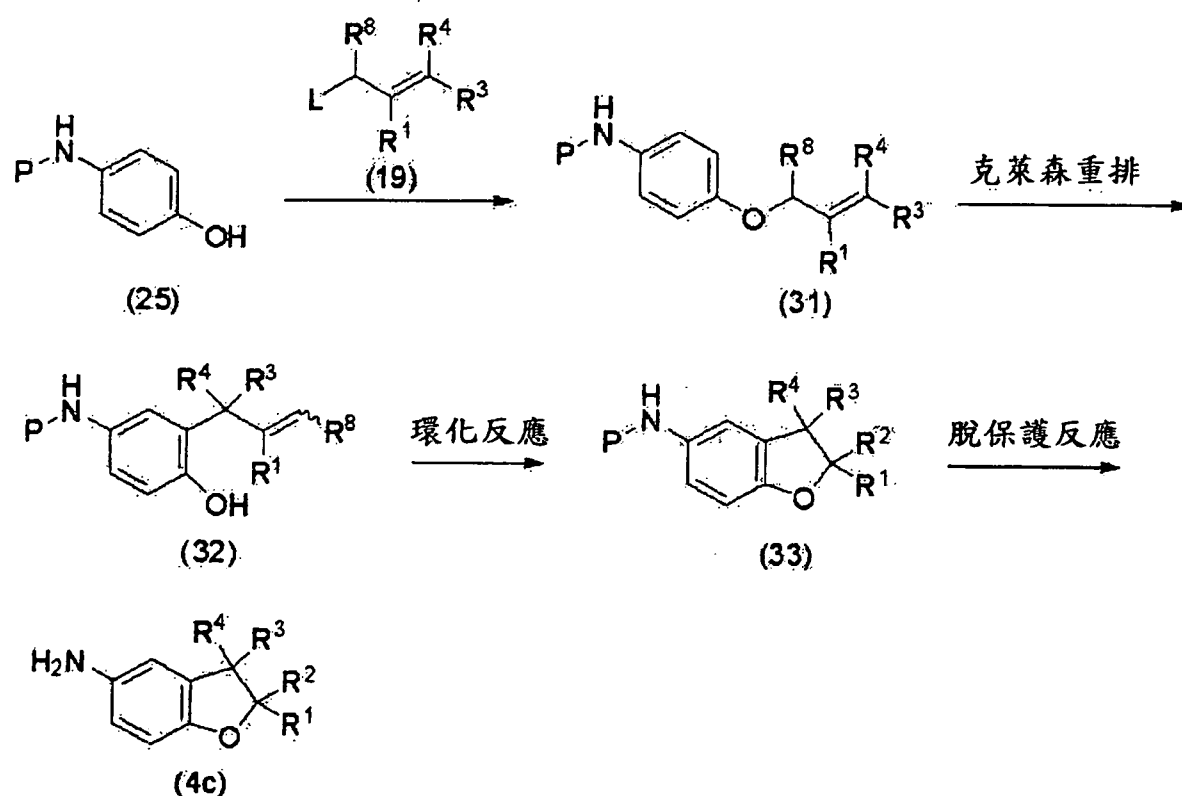
至於移除保護基的方法，係使用所屬領域本身已知的方法或其相似方法。例如，使用利用酸、鹼、紫外光、肼、苯基肼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸

鈹等處理之方法或還原方法。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

再者，包含化合物(4)在內的化合物(4c)亦可根據下列反應圖式所述方法而製得。

反應圖式 15



在反應圖式 15 中，L 為脫離基，P 為胺基的保護基，R¹¹ 為氫原子或從 R² 移除一個亞甲基而獲得之基團，以及其他符號係如上文所定義。

化合物(31)係使化合物(25)與化合物(19)，若有需要，在鹼的存在下反應而製得。

至於 L 表示之“脫離基”之實例，可述及者為羥基、鹵原子(例如氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。

至於該“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”之實例，可述及者為可具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)以及硝基等之取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。至於具體實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

化合物(25)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法及其相似方法而製得。

化合物(19)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法而製得。

所使用化合物(19)之量為相對於 1 莫耳化合物(25)約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 2.0 莫耳。

至於該“鹼”，可述及者為無機鹼類包含鹼金屬氫氧化物諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀等；鹼金屬醇化物諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；鹼金屬氫化物諸如氫化鈉、氫化鉀等；金屬胺化物諸如胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等；鹼性鹽類諸如碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸鈉等。

所使用之鹼之量為相對於 1 莫耳化合物(25)約 0.5 至約 5.0 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。該溶劑較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；烴類諸如環己烷、己烷、苯、甲苯、二甲苯等；醚類諸如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等；鹽胺類諸如 N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷鹽三胺 等；亞碲類諸如二甲亞碲等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；水或其混合溶劑等。

反應時間一般為約 10 分鐘至約 8 小時，較佳約 30 分鐘至約 3 小時。反應溫度一般為約 0 至約 120°C，較佳約 25 至約 100°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(32)係藉由化合物(31)的克萊森重排而製得。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；烴類諸如環己烷、己烷、苯、甲苯、二甲苯、均三甲苯等；有機酸類諸如甲酸、乙酸 等；醚類諸如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等；苯胺類諸如 N,N-二

甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等或其混合溶劑。

再者，若有需要，反應可使用酸性催化劑來進行。

至於該酸性催化劑，可使用路易氏酸諸如氯化鋁、三氟化硼等。

例如，當使用路易氏酸時，所使用之酸性催化劑之量為相對於1莫耳化合物(20)一般為約0.1至約20莫耳，較佳約0.1至約5.0莫耳。

反應時間一般為約30分鐘至約24小時，較佳約1至約6小時。反應溫度一般為約-70至約300°C，較佳約150至約250°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(33)係使用酸性催化劑使化合物(32)閉環而製得。至於該酸性催化劑，係使用無機酸諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸等；磺酸諸如對甲苯磺酸、樟腦磺酸等；以及路易氏酸諸如氯化鋁、三氟化硼等。

就無機酸而言，所使用之酸性催化劑之量為相對於1莫耳化合物(32)一般為約0.8至約100莫耳，較佳約10至約50莫耳。例如，就磺酸而言，所使用之酸性催化劑之量為相對於1莫耳化合物(32)一般為約0.01至約20莫耳，較佳約0.05至約5莫耳。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制。然而，當使用無機酸時，該溶劑較佳為水及有機溶劑之混合溶劑，該有機溶劑包含醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；飽和烴類諸如環己烷、己烷等；芳族烴類諸如苯、甲苯、二甲苯等；醚類諸如四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等；鹽胺類諸如 N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷鹽三胺等；亞砷類諸如二甲亞砷等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等或水。

反應時間一般為約 30 分鐘至約 24 小時，較佳約 30 分鐘至約 6 小時。反應溫度一般為約 -78 至約 200°C，較佳約 -20 至約 150°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(4c)係藉由移除化合物(33)的保護基而製得。

至於移除保護基的方法，係使用所屬領域本身已知的方法或其相似方法。例如，使用利用酸、鹼、紫外光、胼、苯基胼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈣等處理之方法或還原方法。

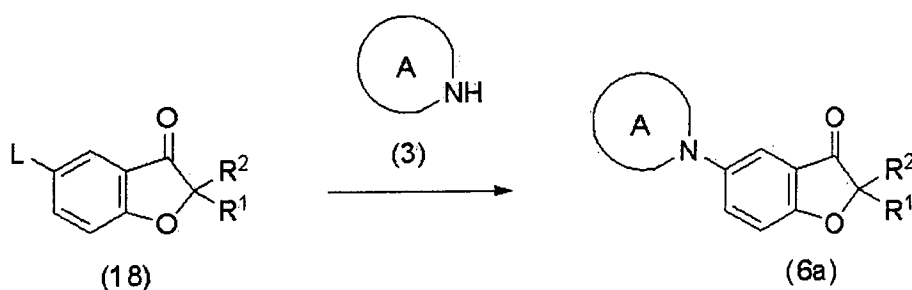
產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離

產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(6)係根據所屬領域已知方法或其相似方法而製得。

化合物(6a)，亦即包含在化合物(6)內，亦可根據下列反應圖式所述方法而製備。

反應圖式 16



在反應圖式 16 中，L 為脫離基，以及其他符號係如上文所定義。

化合物(3)為可易於購得之商品，亦可根據本身已知方法製備。

若有需要，化合物(6a)係在鹼的存在下反應化合物(18)與化合物(3)而製得。若有需要，可使用催化劑諸如銅、銅鹽等。另外，考慮到 Chemistry Letters 1983, 第 927 至 928 頁所述方法，可使用催化劑諸如鈀或鎳等以及配體(例如膦、吡啶等)。

所使用之化合物(3)之量為相對於 1 莫耳化合物(18)約 0.5 至約 10 莫耳，較佳約 1.0 至約 3.0 莫耳。

至於 L 表示之“脫離基”之實例，可述及者為鹵原子(例如氟、氯、溴、碘等)；可經鹵化之 C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例

如甲烷磺醯氧基、三氟甲烷磺醯氧基、三氯甲烷磺醯氧基等)；可具有取代基之 C_{5-10} 芳基磺醯氧基等。

至於該“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”，可述及者為可具有 1 至 3 個選自 C_{1-6} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)； C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基；第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)以及硝基等之取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基。至於具體實例，可述及者為苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

至於該“鹼”，例如可述及者為鹼性鹽類諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等；芳香族胺類諸如吡啶、二甲基吡啶等；三級胺類諸如三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙基胺、三丁基胺、環己基二甲基胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等；鹼金屬氫化物諸如氫化鈉、氫化鉀等；金屬胺化物諸如胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等；金屬烷醇鹽諸如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等；等。

所使用之鹼之量為相對於 1 莫耳化合物(18)約 0.8 至約 10 莫耳，較佳約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑係有利於該反應的進行。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下述者：醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇等；醚類諸如二乙醚、四氫呋

喃、二噶烷、1,2-二甲氧基乙烷等；烴類諸如苯、甲苯、環己烷、己烷等；醯胺類諸如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等；腈類諸如乙腈、丙腈等；亞碲類諸如二甲亞碲等；或其混合溶劑等。

至於該銅催化劑，係使用銅、經鹵化之銅(CuI、CuBr、CuCl 等)、氧化銅(CuO)等。

所使用之銅催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(18)約 0.1 至約 10 莫耳，較佳約 0.5 至約 2.0 莫耳。

至於該配體，較佳為膦。使用三烷基膦、三芳基膦、三烷氧基膦等。至於該鈀催化劑，可使用乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯基膦)鈀、雙(二亞苄基丙酮)鈀等。

所使用之膦之量為相對於 1 莫耳化合物(18)約 0.001 至約 10 莫耳，較佳約 0.01 至約 1.0 莫耳。

所使用之鈀催化劑之量為相對於 1 莫耳化合物(18)約 0.0001 至約 5.0 莫耳，較佳約 0.01 至約 0.5 莫耳。

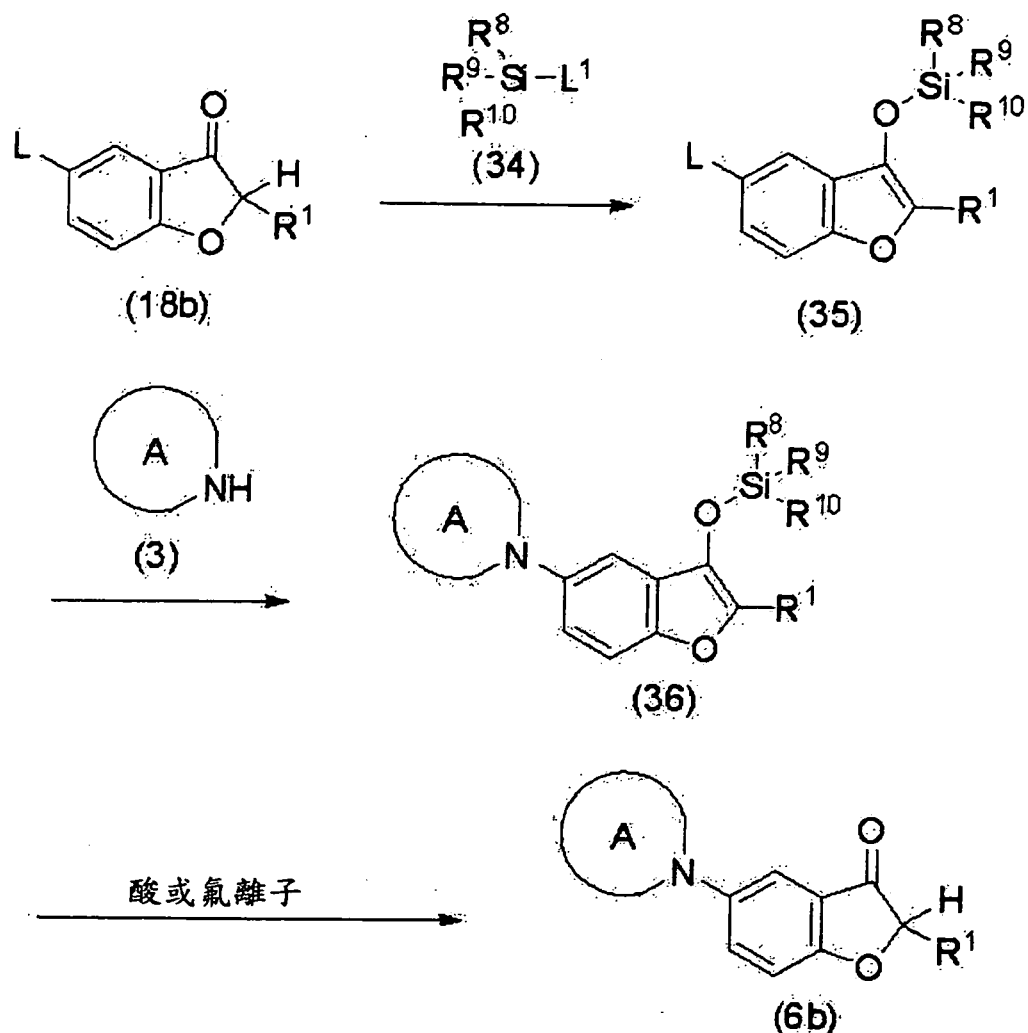
反應時間一般為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳約 1 小時至約 48 小時。反應溫度一般為約 -20 至約 200°C，較佳約 0 至約 150°C。

產物可以反應溶液本身或粗產物供下個反應使用。然而，亦可根據所屬技術領域之週知方法從反應混合物單離產物，並可藉由分離用之習知手段(例如再結晶、蒸餾、層析等)容易的加以純化。

化合物(6b)，其係包含在化合物(6)內，亦可根據下列

反應圖式所述方法而製備。

反應圖式 17



在反應圖式 17 中，L 和 L² 為相同或不同的脫離基，R¹²、R¹³ 及 R¹⁴ 為低級烷基或苯基，其他符號如上述定義。

使化合物(18b)和化合物(34)，必要時在鹼之存在下反應而製造化合物(35)。

L 表示之“脫離基”的例子可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基”的例子可述及

C_{6-10} 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基者： C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

L^1 表示之“脫離基”的例子可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”的例子可述及 C_{6-10} 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基者： C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

化合物(34)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法製造。

至於“鹼”，可述及鹼性鹽類如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等、芳族胺類如：吡啶、二甲基吡啶等、三級胺類如：三乙胺、乙基異丙胺、三丙胺、N-乙基二異

丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲基胺基吡啶、N, N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼性金屬氫化物類如：氫化鈉、氫化鉀等、金屬胺化物如：胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等，金屬烷醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等，等。

相較於 1 莫耳之化合物(18b)，所用化合物(34)的量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

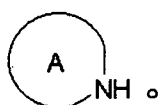
相較於 1 莫耳之化合物(18b)，所用鹼的量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。此溶劑較佳例示如下列者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，烴類如：環己烷、己烷、苯、甲苯、二甲苯等，醚類如：四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等，鹽胺類如：N, N-二甲基甲鹽胺、N, N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷鹽三胺等，亞砷類如：二甲亞砷等、鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，水、或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 8 小時，較佳為約 30 分鐘至約 3 小時。反應溫度通常為約 -70 至約 100°C，較佳為約 -20 至約 50°C。

產物可直接以反應溶液之形式或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，可根據本領域週知之方法，自反應混合物單離該該產物，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

化合物(36)係使化合物(35)和下式所示之化合物(3)，若需要，在鹼之存在下反應而製造：



若需要，可使用催化劑如：銅、銅鹽等。此外，有鑑於 Chemistry Letters 1983, 927-928 pages 中所述之方法，可使用催化劑如：鈀或鎳等及配體(例如：膦、吡啶等)。

化合物(3)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法製造。

相較於 1 莫耳之化合物(35)，所用化合物(3)之量為約 0.5 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

至於“鹼”，可述及鹼性鹽，如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺類如：吡啶、二甲基吡啶等，三級胺類如：三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼性金屬氫化物類如：氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如：胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等，金屬烷醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等。

相較於 1 莫耳之化合物(35)，所用鹼的量為約 0.8 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，較佳例示如下列者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁

烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞碲類如：二甲亞碲等或其混合溶劑，等。

至於銅催化劑可使用銅、經鹵化之銅(CuI、CuBr、CuCl等)、氧化銅(CuO)等。

相較於 1 莫耳之化合物(35)，所用之銅催化劑的量為約 0.1 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 2.0 莫耳。

至於配體，較佳為膦。可使用三烷基膦、三芳基膦、三烷氧基膦等。至於鈀催化劑，可使用乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯基膦)鈀、雙(二亞苺基丙酮)鈀等。

相較於 1 莫耳之化合物(35)，所用膦的量為約 0.001 至約 10 莫耳，較佳為約 0.01 至約 1.0 莫耳。相較於 1 莫耳之化合物(35)，所用之鈀催化劑的量為約 0.0001 至約 5.0 莫耳，較佳為約 0.01 至約 0.5 莫耳。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 1 小時至約 48 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 0 至約 150°C。

產物可直接以反應溶液之形式或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，可根據本領域週知之方法，自反應混合物單離該該產物，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

藉由使化合物(36)與酸或氟離子反應而製造化合物

(6b)。

至於“酸”，可述及有機酸如：甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、三氟甲磺酸等，無機酸如：鹽酸、硫酸、氫溴酸等，路易氏酸類如：氯化鋅、氯化鋁等。

就無機酸而言，相對於 1 莫耳之化合物(36)，所用酸的量通常為約 0.8 至約 100 莫耳，較佳為約 10 至約 50 莫耳。例如，就磺酸而言，相對於 1 莫耳之化合物(36)，所用酸的量通常為約 0.01 至約 20 莫耳，較佳為約 0.05 至約 5 莫耳。例如，就路易氏酸而言，相對於 1 莫耳之化合物(36)，所用之酸的量通常為約 0.1 至約 20 莫耳，較佳為約 0.1 至約 5.0 莫耳。

反應時間通常為約 5 分鐘至約 24 小時，較佳為約 30 分鐘至約 6 小時。反應溫度通常為約 -70 至約 200°C，較佳為約 0 至約 50°C。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。隨著反應的進行，溶劑並不特別受限制。然而，當使用無機酸時，較佳為水和有機溶劑之混合溶劑，該有機溶劑包含醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，飽和烴類如：環己烷、己烷等，芳香族烴類如：苯、甲苯、二甲苯等，醚類如：四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等，醯胺類如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷醯三胺等，亞砷類如：二甲亞砷等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等

或水。

至於“氟離子”的來源，可述及氟化銨類如：氟化三丁基銨等，矽酸鹽氟化物類如：二氟三甲基矽酸參(二甲基胺基)鎂等，金屬氟化物類如：氟化鈉、氟化鉀等。

以氟化銨計，相較於 1 莫耳之化合物(36)，所用之氟離子源的量通常為約 0.8 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 5 莫耳。例如，以矽酸鹽氟化物計相較於 1 莫耳之化合物(36)，所用之氟離子源的量通常為約 0.8 至約 20 莫耳，較佳為約 1 至約 10 莫耳；以金屬氟化物計，相較於 1 莫耳之化合物(36)，所用之氟離子源的量通常為約 1 至約 30 莫耳，較佳為約 1 至約 10 莫耳。

反應時間通常為約 5 分鐘至約 24 小時，較佳為約 30 分鐘至約 6 小時。反應溫度通常為約 -70 至約 200°C，較佳為約 0 至約 80°C。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。隨著反應的進行，此溶劑不特別受限制。然而，使用當無機酸時，較佳為水和有機溶劑之混合溶劑，該有機溶劑包含醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，飽和烴類如：環己烷、己烷等，芳香族烴類如：苯、甲苯、二甲苯等，醚類如：四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷鹽三胺等，亞碲類如：二甲亞碲等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等或水。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

根據本領域中本質上已知的方法或與其類似的方法製造化合物(7)。

亦可根據以下反應圖式所述之方法製造包含於化合物(8)之化合物(7a)。

反應圖式 18



在反應圖式 18 中，符號與以上定義相同。

藉由還原劑還原化合物(6b)而製造化合物(7a)。

“還原劑”係使用金屬氫化物類如：硼氫化鈉、氫化鋰鋁、雙(2-甲氧基乙氧基)鋁酸鈉、硼烷四氫呋喃錯合物、氫化二異丁基鋁等。若需要，可添加路易氏酸類如：四氯化鈦或氯化鋁等。

相較於 1 莫耳之化合物(6b)，所用之還原劑的量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

相較於 1 莫耳之化合物(6b)，所用之路易氏酸的量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應

繼續進行，溶劑並不特別受限制，其較佳例示如下列者：
醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞碲類如：二甲亞碲等，或其混合溶劑等。

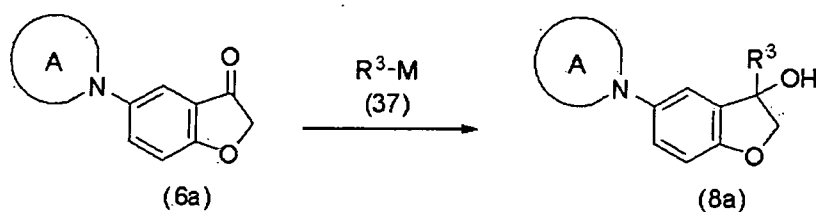
反應時間通常為約30分鐘至約72小時，較佳為約1小時至約48小時。反應溫度通常約-20至約200°C，較佳為約0至約120°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

根據本領域中本質上已知的方法或與其類似的方法製造化合物(8)。

亦可根據以下反應圖式所述之方法製造包含於化合物(8)之化合物(8a)。

反應圖式 19



在反應圖式 19 中，M 為金屬，且其他符號如上述定義。

下式所示之有機金屬化合物(37)為可輕易獲得之商

品，亦可根據本質上已知的方法，例如 Lectures on Experimental Science, The Chemical Society of Japan 編輯，4th ed. Vol. 25, published by Maruzen Company, Ltd. 中所述之方法製得。

R^3-M

根據反應圖式 19，可使化合物(6a)與有機金屬化合物(37)反應而獲得化合物(8a)。

至於有機金屬化合物(37)，較佳為格林納試劑或有機鋰試劑。

相較於 1 莫耳之化合物(6a)，所用化合物(37)的量為約 0.8 至約 30 莫耳，較佳為約 1.0 至約 20 莫耳。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，惟較佳例示如下列者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，烴類如：己烷、環己烷、苯、甲苯、二甲苯等，醚類如：二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷鹽三胺等，亞碲類如：二甲亞碲等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 24 小時，較佳為約 30 分鐘至約 12 小時。反應溫度通常約 -100 至約 120°C ，較佳為約 -80 至約 60°C 。

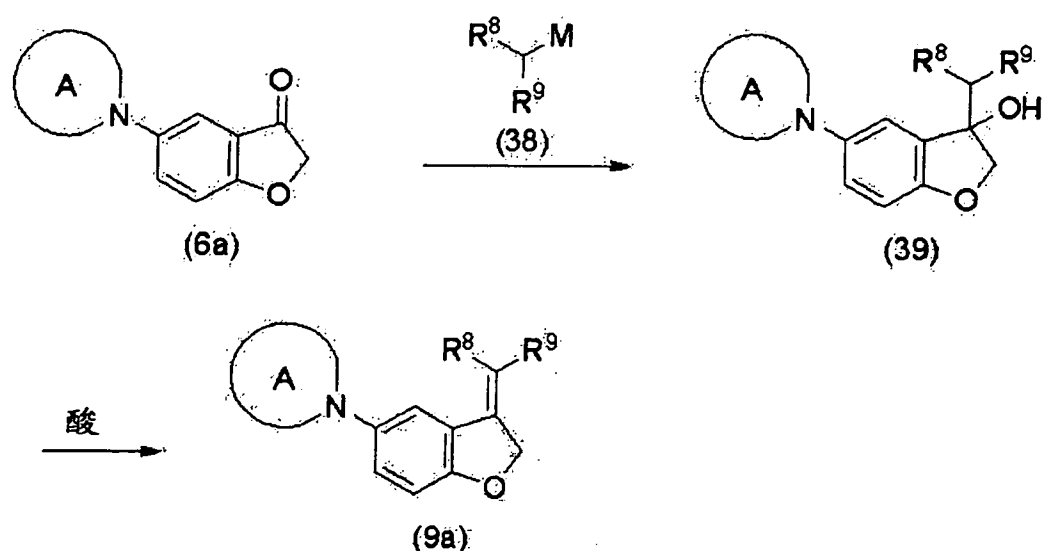
產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域

週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

根據本領域中本質上已知的方法或與其類似的方法製備化合物(9)。

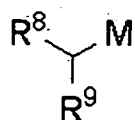
亦可根據以下反應圖式所述之方法製造包含於化合物(9)中之化合物(9a)。

反應圖式 20



在反應圖式 20 中， R^8 和 R^9 為氫或可經取代之低級烷基，M 為金屬，且其他符號如上述定義。

下式所示之有機金屬化合物(38)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法，例如 Lectures on Experimental Science, The Chemical Society of Japan 編輯，4th ed. Vol. 25, published by Maruzen Company, Ltd. 中所述之方法製造。



根據反應圖式 20，可藉由使有機金屬化合物(38)與化

合物(39)反應而獲得化合物(6a)。

至於有機金屬化合物(38)，較佳為格林納試劑或有機鋰試劑。

相較於 1 莫耳之化合物(6a)，所用化合物(38)的量為約 0.8 至約 30 莫耳，較佳為約 1.0 至約 20 莫耳。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，惟較佳為下列所例示者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，烴類如：己烷、環己烷、苯、甲苯、二甲苯等，醚類如：二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、六甲基磷鹽三胺等，亞砷類如：二甲亞砷等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等或其混合溶劑。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 24 小時，較佳為約 30 分鐘至約 12 小時。反應溫度通常為約 -100 至約 120°C，較佳為約 -80 至約 60°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

藉由使用酸將化合物(39)脫水而製造化合物(9a)。

至於“酸”，可述及有機酸如：甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、三氟甲磺酸等，無機酸如：鹽酸、硫酸、氫溴酸等及路易氏酸，如：氯化鋅、

氯化鋁等。

以無機酸而言，相較於 1 莫耳之化合物(39)，所用之酸的量通常為約 0.8 至約 100 莫耳，較佳為約 10 至約 50 莫耳。例如，以磺酸而言，相較於 1 莫耳之化合物(39)，所用之酸的量通常為約 0.01 至約 20 莫耳，較佳為約 0.05 至約 5 莫耳。例如，以路易氏酸而言，相較於 1 莫耳之化合物(39)，所用之酸的量通常為約 0.1 至約 20 莫耳，較佳為約 0.1 至約 5.0 莫耳。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 24 小時，較佳為約 1 至約 6 小時。反應溫度通常為約 -70 至約 300°C，較佳為約 20 至約 200°C。

不使用任何溶劑或使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。隨著反應的進行，溶劑不特別受限制。然而，當使用無機酸時，較佳為水和有機溶劑之混合溶劑，該有機溶劑包含醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，飽和烴類如：環己烷、己烷等，芳香族烴類如：苯、甲苯、二甲苯等，醚類如：四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、二乙醚、二異丙醚等，醯胺類如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷醯三胺等，亞砷類如：二甲亞砷等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等或水。

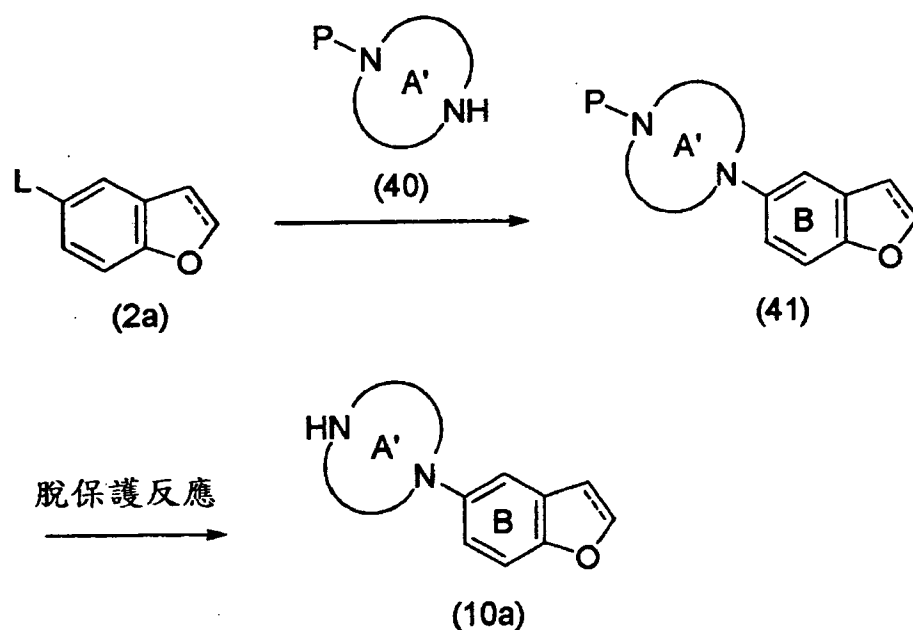
產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例

如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

根據本領域中本質上已知的方法或與其類似的方法製造化合物(10)。

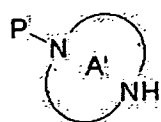
亦可根據以下反應圖式中所述之方法製造包含在化合物(10)中之化合物(10a)。

反應圖式 21



在反應圖式 21 中，L 為脫離基，P 為保護基，且其他符號如上述定義。

根據反應圖式 21，由下式所示，藉由使化合物(2a)和化合物(40)，若需要，在鹼之存在下反應而產生化合物(41)。若需要，可使用催化劑如：銅、銅鹽等。此外，有鑑於 Chemistry Letters 1983, 927-928 pages 中所述之方法，可使用催化劑如：鈹或鎳等及配體(例如：膦、吡啶等)。



化合物(40)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法製造。

相較於 1 莫耳之化合物(2a)，所用化合物(40)的量為約 0.5 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。

至於 L 表示之“脫離基”的例子，可述及鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、可經鹵化之 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如：甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、三氯甲磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{5-10} 芳基磺醯氧基等。

至於“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”的例子，可述及之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基： C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

例如，至於“鹼”，可述及鹼性鹽類如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺類如：吡啶、二甲基吡啶等，三級胺類如：三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼性金屬氫化物類如：氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如：胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等，金屬烷醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀等，等。

相較於 1 莫耳之化合物(2a)，所用鹼的量為約 0.8 至約 10 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，其較佳為下列所例示者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞砷類如：二甲亞砷等，或其混合溶劑等。

至於銅催化劑，可使用銅、經鹵化之銅(CuI、CuBr、CuCl 等)、氧化銅(CuO)等。

相較於 1 莫耳之化合物(18)，所用之銅催化劑的量通常為約 0.1 至約 10 莫耳，較佳為約 0.5 至約 2.0 莫耳。

至於配體，較佳為膦。可使用三烷基膦、三芳基膦、三烷氧基膦等。至於鈀催化劑，可使用乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯基膦)鈀、雙(二亞苄基丙酮)鈀等。

相較於 1 莫耳之化合物(2a)，所用膦的量為約 0.001 至約 10 莫耳，較佳為約 0.01 至約 1.0 莫耳。相較於 1 莫耳之化合物(2a)，所用之鈀催化劑的量為約 0.0001 至約 5.0 莫耳，較佳為約 0.01 至約 0.5 莫耳。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 1 小時至約 48 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 0 至約 150°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

藉由除去化合物(41)之保護基可製造化合物(10a)。

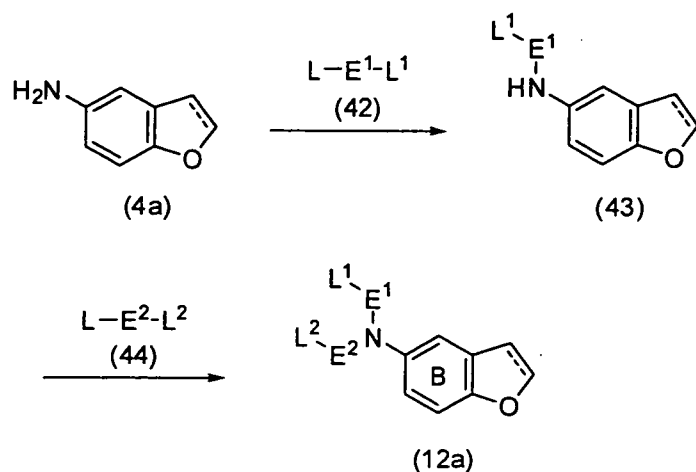
至於除去保護基之方法，則使用本領域中本質上已知之方法或與其類似之方法。例如，使用以酸、鹼、UV 光、肼、苯肼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈣等處理之方法或還原反應。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

根據本領域中本質上已知的方法或與其類似的方法製造化合物(12)。

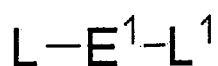
再者，亦可根據以下反應圖式中所述之方法製造化合物(12)所包含之化合物(12a)。

反應圖式 22



在反應圖式 22 中， L 、 L^1 及 L^2 彼此相同或不同且為脫離基， E^1 和 E^2 為本發明化合物所包含之化合物(Ie)中除兩個氮原子外之構成環 A' 之原子基團，其他符號如上述如定義。

根據反應圖式 22，化合物(4a)與下式所示之化合物(42)，若需要，在鹼之存在下反應而得化合物(43)。



化合物(42)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法製造。

至於 L 表示之“脫離基”之例子，可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

至於“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”的例子，可述及之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基者： C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

至於由 L^1 表示之“脫離基”的例子，可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10}

芳基磺醯氧基等。

至於“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”的例子，可述及之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基者： C_{1-6} 烷基（例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等）、 C_{1-6} 烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等）及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

L 和 L^1 可為彼此相同或不同。然而，其較佳為彼此不同。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用化合物(42)的量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

例如，至於“鹼”，可述及鹼性鹽類如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺類如：吡啶、二甲基吡啶等，三級胺類如：三乙胺、三丙胺、 N -乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲基胺基吡啶、 N,N -二甲基苯胺、 N -甲基哌啶、 N -甲基吡咯啶、 N -甲基嗎啉等，鹼性金屬氫化物類如：氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如：胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等，金屬烷醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等，等。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用鹼的量為約 0.5 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。再者，若需要，反應可在四級銨鹽或金屬碘化物與鹼之共存下進行。

例如，至於“四級銨鹽”的例子，可述及碘化四丁基銨等。

例如，至於“金屬碘化物”的例子，可述及碘化鈉、碘化鉀等。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用之四級銨鹽的量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用之金屬碘化物的量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

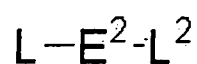
使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，其較佳為下列例示者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞砷類如：二甲亞砷等或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 3 小時至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 150°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

化合物(43)與下式所示之化合物(44)，若需要，在鹼

之存在下反應以獲得化合物(12a)。



化合物(44)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法製造。

至於 L 表示之“脫離基”的例子，可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基等。

至於“可具有取代基之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基”的例子，可述及之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基者：C₁₋₆ 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、C₁₋₆ 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

至於由 L² 表示之“脫離基”的例子，可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、C₁₋₆ 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基等。

至於“可具有取代基之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基”的例子，可述及之 C₆₋₁₀ 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基者：C₁₋₆ 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、C₁₋₆

烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

L 和 L^2 可為彼此相同或不同。然而，其較佳為彼此不同。

相較於 1 莫耳之化合物(43)，所用化合物(44)的量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

例如，至於“鹼”，可述及鹼性鹽類如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺類如：吡啶、二甲基吡啶等，三級胺類如：三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼性金屬氫化物類如：氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如：胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等，金屬烷醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等，等。

相較於 1 莫耳之化合物(43)，所用鹼的量為約 0.5 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 3.0 莫耳。再者，若需要，反應可在四級銨鹽或金屬碘化物與鹼之共存下進行。

例如，至於“四級銨鹽”的例子，可述及碘化四丁基銨等。

例如，至於“金屬碘化物”，可述及碘化鈉、碘化鉀等。

相較於 1 莫耳之化合物(43)，所用之四級銨鹽的量為



約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

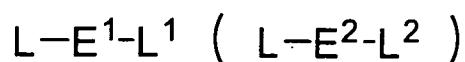
相較於 1 莫耳之化合物(43)，所用之金屬碘化物的量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，其較佳為以下例示者醇類如：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞碲類如：二甲亞碲等或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 3 小時至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 150°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

當 L^1 與 L^2 相同且 E^1 與 E^2 相同時，使化合物(4a)與下式所示之化合物(42)(=化合物(44))，若需要，在鹼之存在下反應以獲得化合物(12a)。



化合物(42)(=化合物(44))為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法。

至於 L 表示之“脫離基”的例子，可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

至於“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”，可述及之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列各者之取代基： C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

至於由 $L^1(=L^2)$ 表示之“脫離基”的實例，可述及羥基、鹵原子(例如：氟、氯、溴、碘等)、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基(例如：甲基磺醯氧基、乙基磺醯氧基等)、可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基等。

至於“可具有取代基之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基”的例子，可述及之 C_{6-10} 芳基磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基： C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等)、 C_{1-6} 烷氧基(例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等)及硝基等。至於具體實例，可述及苯磺醯氧基、間硝基苯磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等。

L 和 $L^1(=L^2)$ 可為彼此相同或不同。然而，其較佳為彼此不同。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用化合物(42)的量(=化合物(44))為約 1.5 至約 10.0 莫耳，較佳為約 2.0 至約 4.0 莫耳。

例如，至於“鹼”，可述及鹼性鹽類如：碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸氫鈉等，芳族胺類如：吡啶、二甲基吡啶等，三級胺類如：三乙胺、三丙胺、N-乙基二異丙胺、三丁胺、環己基二甲胺、4-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉等，鹼性金屬氫化物類如：氫化鈉、氫化鉀等，金屬胺化物如：胺化鈉、二異丙胺化鋰、六甲基二矽胺化鋰等，金屬烷醇鹽如：甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等，等。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用鹼的量為約 1 至約 20.0 莫耳，較佳為約 2.0 至約 6.0 莫耳。再者，若需要，反應可在四級銨鹽或金屬碘化物與鹼之共存下進行。

例如，至於“四級銨鹽”的例子，可述及碘化四丁基銨等。

例如，至於“金屬碘化物”的例子，可述及碘化鈉、碘化鉀等。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用之四級銨鹽的量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

相較於 1 莫耳之化合物(4a)，所用之金屬碘化物的量為約 0.1 至約 3.0 莫耳，較佳為約 0.5 至約 1.0 莫耳。

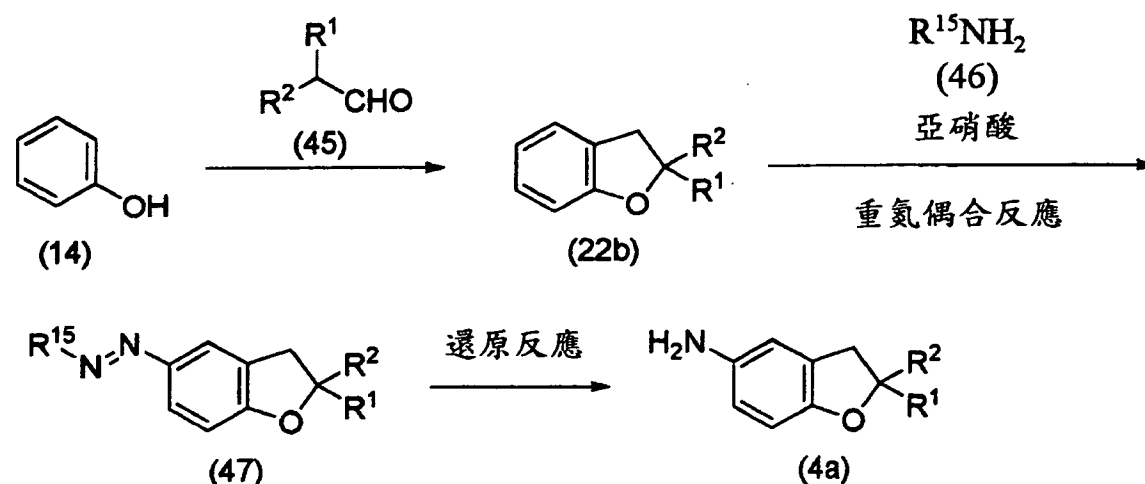
使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，其較佳為以下列示之例示者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞砷類如：二甲亞砷等或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 3 小時至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 150°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

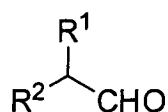
亦可根據以下反應圖式中所述之方法製造化合物(4)所包含之化合物(4a)。

反應圖式 23



在反應圖式 23 中， R^{15} 為 C_{6-10} 芳基，其可具有 1 至 3 個選自下列之取代基： C_{1-6} 烷基（例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等）、 C_{1-6} 烷氧基（例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基等）、鹵素及硝基及其他符號如上述定義。

若需要，根據反應圖式 23，化合物(14)與由下式所示之化合物(45)在酸之存在下反應以獲得化合物(22b)。



化合物(14)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法製造。

化合物(45)為可輕易獲得之商品，亦可根據本質上已知的方法製造。

相較於 1 莫耳之化合物(14)，所用化合物(45)的量為約 0.8 至約 5.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 2.0 莫耳。

至於“酸”，可述及有機酸如：甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、三氟甲磺酸等，無機酸如：鹽酸、硫酸、氫溴酸等及路易氏酸類如：氯化鋅、氯化鋁、四氯化鈦等。

以無機酸而言，相較於 1 莫耳之化合物(14)，所用之酸的量通常約 0.1 至約 100 莫耳，較佳為約 0.2 至約 50 莫耳。例如，以有機酸而言，相較於 1 莫耳之化合物(14)，所用之酸的量通常為約 0.01 至約 20 莫耳，較佳為約 0.05

至約 5 莫耳；以路易氏酸而言，相較於 1 莫耳之化合物 (39)，所用之酸的量通常約 0.1 至約 20 莫耳，較佳為約 0.1 至約 5.0 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，其較佳為下列例示者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷、辛烷等，鹽胺類如：N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳，1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞砷類如：二甲亞砷等或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 72 小時，較佳為約 1 小時至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 150°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段（例如：再結晶、蒸餾、層析法等）輕易地純化。

使下式所示之化合物(46)和亞硝酸在酸性溶液反應而製備之重氮鎂鹽，與化合物(22b)反應以獲得化合物(47)。
 $R^{15}\text{-NH}_2$

化合物(46)為可輕易獲得之商品，且亦可根據本質上已知的方法製造。

相較於 1 莫耳之化合物(22b)，所用化合物(46)的量為

約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

至於“亞硝酸”，可使用亞硝酸、亞硝酸鈉、亞硝酸鉀、亞硝酸乙酯、亞硝酸戊酯、亞硝酸異戊酯等。

相較於 1 莫耳之化合物(22b)，所用之亞硝酸的量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

“酸”的例子包含鹽酸和氫溴酸。相較於 1 莫耳之化合物(22b)，所用之酸的量為約 1 至約 1000 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，其較佳為下列例示者：水、醇類如：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴類如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞碲類如：二甲亞碲等，有機酸如：乙酸、三氟乙酸等其混合溶劑等。

反應時間通常為約 30 分鐘至約 72 小時，較佳為約 3 小時至約 24 小時。反應溫度通常約 -20 至約 200°C ，較佳為約 20 至約 150°C 。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

將化合物(47)在氫氣氛圍下使用金屬催化劑進行催化

還原反應以獲得化合物(4a)。若需要，可將適合的酸加入其中。

至於“金屬催化劑”，可使用雷氏鎳、氧化鈷、鈰金屬、載有鈰之活性碳等。

相對於化合物(47)，所用之“金屬催化劑”的量通常約 1 至約 1000 重量%，較佳為約 5 至約 20 重量%。

至於“酸”，可使用有機酸如：甲酸、乙酸、三氟乙酸及對甲苯磺酸，無機酸如：硫酸、鹽酸及氫溴酸等。相較於 1 莫耳之化合物(47)，所用之“酸催化劑”的量為約 0.1 倍至過量。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應繼續進行，溶劑並不特別受限制，其較佳為下列例示者：醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，醃胺類如：N,N-二甲基甲醃胺、N,N-二甲基乙醃胺等，有機酸如：乙酸等，水、或其混合溶劑等。氫氣壓力通常為約 1 至約 100 大氣壓，較佳為約 1 至約 5 大氣壓。

反應時間通常約 30 分鐘至約 48 小時，較佳為約 1 小時至約 24 小時。反應溫度通常為約 0 至約 120°C，較佳為約 20 至約 80°C。

亦可藉由還原劑還原化合物(47)而製造化合物(4a)。

至於“還原劑”，可使用亞硫酸氫鈉或金屬氫化物類如：硼氫化鈉、氫化鋰鋁、雙(2-甲氧基乙氧基)鋁酸鈉、

硼烷四氫呋喃錯合物、氫化二異丁基鋁等，或金屬類如：鐵、鋅、二氯化錫等，等。

相較於 1 莫耳之化合物(47)，所用之“亞硫酸氫鈉”的量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

相較於 1 莫耳之化合物(47)，所用之“金屬氫化物類”的量為約 0.8 至約 10.0 莫耳，較佳為約 1.0 至約 5.0 莫耳。

相較於 1 莫耳之化合物(47)，所用之“金屬”的量通常為約 0.8 至約 20 莫耳，較佳為約 1.0 至約 10 莫耳。若需要，可將酸加入其中。

相較於 1 莫耳之化合物(47)，“酸”的例子包含有機酸如：甲酸和乙酸，無機酸如：鹽酸和氫溴酸等。所用之酸的量通常為約 1 至約 1000 莫耳。

使用對反應呈惰性之溶劑有利於進行反應。只要反應可進行，溶劑並無特別限制，其較佳為下列例示者：水，醇類如：甲醇、乙醇、丙醇等，醚類如：二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等，烴類如：苯、甲苯、環己烷、己烷等，醯胺類如：N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等，鹵化烴類諸如：二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷等，腈類如：乙腈、丙腈等，亞碲類如：二甲亞碲等，或其混合溶劑等。

反應時間通常為約 10 分鐘至約 72 小時，較佳為約 30 分鐘至約 24 小時。反應溫度通常為約 -20 至約 200°C，較佳為約 20 至約 120°C。

產物可以反應溶液之形式直接用於下一個反應或以粗產物之形式用於下一個反應。然而，該產物可根據本領域週知之方法自反應混合物單離，且可以分離常用之手段(例如：再結晶、蒸餾、層析法等)輕易地純化。

以此方法製造之化合物(I)可藉由典型分離手段如：再結晶、蒸餾、層析法等單離和純化。

當化合物(I)含有光學異構物、立體異構物、位向異構物或旋轉異構物時，化合物(I)中亦涵蓋該等異構物，且可根據本質上已知之合成和分離方法(例如：濃縮、溶劑萃取、管柱層析法、再結晶等)獲得單一產物。例如，當化合物(I)具有光學異構物時，化合物(I)亦涵蓋自該化合物離析之光學異構物。

可藉由本質上已知之方法製造光學異構物。具體而言，使用光學活性合成之中間物，或根據習知方法使最終消旋物進行光學離析以獲得光學異構物。

光學離析之方法可為本質上已知之方法如：分段再結晶法、掌性管柱法、非鏡像異構物法等。

1) 分段再結晶法

一種藉由分段再結晶法分離所形成之光學活性化合物之消旋物之鹽，且需要時以中和步驟獲得游離光學異構物之方法，該光學活性化合物係例如：(+)-苯乙醇酸、(-)-苯乙醇酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙胺、(-)-1-苯乙胺、辛可寧、(-)-辛可尼丁、百路新等。

2) 掌性管柱法

一種將消旋物或其鹽加至用於分離旋光異構物之管柱(掌性管柱)使分離之方法。液體層析法之情況，例如：將旋光異構物之混合物加至掌性管柱(如：ENANTIO-OVM (Tosoh 公司生產)、CHIRAL 系列(由 Daicel 化學工業公司生產)等，並單獨使用或以混合物之方式以水、各種緩衝液(例如：磷酸鹽緩衝液等)及有機溶劑(例如：乙醇、甲醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙胺等)分離旋光異構物。氣相層析法之情況，例如：使用掌性管柱，如：CP-Chirasil-DeX CB(由 GL Sciences Inc. 生產)等使分離。

3) 非鏡像異構物法

一種方法，其中藉由光學活性試劑進行化學反應而將消旋混合物製備成非鏡像異構混合物，並藉由典型分離手段(例如：分段再結晶法、層析法等)等使該混合物形成單一物質，並進行化學處理例如：水解反應等，以分離光學活性試劑部分，而獲得旋光異構物。例如，當化合物(I)在分子中含有羥基或一級或二級胺基時，該化合物和光學活性有機酸(例如：MTPA[α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯基乙酸]，(-)-甲氧基乙酸等)等進行縮合反應以分別獲得酯形式或鹽胺形式之非鏡像異構體。當化合物(I)具有羧酸基時，使此化合物與光學活性胺或醇試劑進行縮合反應以分別獲得鹽胺形式或酯形式之非鏡像異構體。藉由使經分離之非鏡像異構體進行酸水解或鹼水解，而將其轉化成原來化合物之旋光異構物。

化合物(I)可為結晶之形式。

根據本質上已知之結晶方法，使化合物(I)結晶化即可製備化合物(I)之結晶。

於本文中，結晶化方法之例子包含自溶液結晶之方法、自蒸汽結晶之方法或、自熔融物結晶之方法等。

“自溶液結晶之方法”可為典型地藉由改變涉及化合物溶解度之因素(溶劑組成物、pH、溫度、離子強度、氧化還原狀態等)或溶劑之量，而從不飽和狀態轉移至過飽和狀態之方法。具體而言，可提及例如：濃縮法、緩慢冷卻法、反應法(擴散法、電解法)、水熱生長法、助熔劑法(flux method)等。所用之溶劑包含芳香族烴類(例如：苯、甲苯、二甲苯等)，鹵化烴類(例如：二氯甲烷、氯仿等)、飽和烴類(例如：己烷、辛烷、環己烷等)，醚類(例如：二乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等)，腈類(例如：乙腈等)，酮類(例如：丙酮等)、亞砷類(例如：二甲亞砷等)，鹽胺類(例如：N,N-二甲基甲鹽胺等)、酯類(例如：乙酸乙酯等)，醇類(例如：甲醇、乙醇、異丙醇等、水等。該等溶劑可單獨使用或以適合比率(例如：1:1至1:100(體積比))之兩種或更多種之組合方式使用。視需求而定，亦可使用種晶。

“自蒸汽結晶之方法”可為例如：汽化法(封管法、氣流法)、氣相反應法、化學運輸法等。

“自熔物結晶之方法”可為例如：正常冷凍法(Czochralski法、溫度梯度法及Bridgman法等)、區域冷凍法(區域調平法和浮域法等)、特定生長法(VLS方法和液

相磊晶法等)等。

結晶方法之較佳例包含以下方法：將化合物(I)於 20 至 120°C 之溫度溶解在適合的溶劑(例如：醇類如：甲醇、乙醇等等)中，將所得溶液冷卻至溫度不高於溶解溫度(例如：0 至 50°C，較佳 0 至 20°C)之溫度等。

可藉由例如過濾等單離本發明如此獲得之結晶。

至於闡釋所獲得結晶之方法，基於粉末 X 光繞射之結晶闡釋為常用之方法。此外，用於測定結晶方向角(bearing)之方法，亦可提及機械方法或光學方法等。

從上述製備法獲得之化合物(I)之結晶(後文中，簡稱為“本發明之結晶”)具有高純度、高品質、低吸濕性及非常優異的安定性，且即使在一般條件下長期儲存也不劣化。此外，因為亦具有優異的生物性質(例如：活體中之藥物動力學(吸收、分配、代謝、排泄)、藥效表現等)，其等係非常有用之藥劑。

化合物(I)之結晶可為醫藥上可接受之共晶或共晶鹽。本文中所使用之術語“共晶”表示在室溫由兩種或更多種獨特固體組成之結晶材料，該固體各具有獨特的物理特性如：結構、熔點、和融化熱、吸溼性、溶解度及安定性。可根據本質上已知之共晶法獲得共晶或共晶鹽。

在本案說明書中，比旋光度($[\alpha]_D$)表示例如使用偏光計(JASCO, P-1030 偏光計(No. AP-2))等測得之比旋光度。

在本案說明書中，熔點表示使用例如熔點裝置(Stanford Research Systems, Inc., OptiMelt)、微熔點裝置

(Yanako, MP-500VD)或 DSC(示差掃描熱析法)裝置(SEIKO, EXSTAR6000)等測得之熔點。

[前藥]

化合物(I)之前藥表示可在活體之生理條件下轉化成化合物(I)之化合物，亦即，藉由與酵素、胃酸等之反應，具體而言，可藉由酵素性氧化、還原、水解等轉化成化合物(I)之化合物或可藉由胃酸進行水解而轉化成化合物(I)之化合物。化合物(I)之前藥包含一種化合物，其係化合物(I)之胺基經醯基、烷基或磷酸修飾(例如：化合物(I)之胺基經下列各者修飾之化合物：二十醯基、丙胺醯基、戊基胺基羰基、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基、四氫呋喃基、吡咯啉基甲基、三甲基乙醯基氧基甲基或第三丁基等)；化合物(I)之羥基經醯基、烷基、磷酸或硼酸修飾之化合物(例如：化合物(I)之羥基經下列各者修飾之化合物：乙醯基、十六醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、丁二醯基、反丁烯二醯基、丙胺醯基或二甲基胺基甲基羰基等)；化合物(I)之羧基經修飾成酯或醯胺(例如：化合物(I)之羧基經修飾成乙酯、苯酯、羧甲酯、二甲基胺基甲酯、三甲基乙醯基氧基甲酯、乙氧基羰氧基乙酯、酞酯、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯、環己氧基羰基乙酯或甲醯胺等)之化合物；等。可根據本質上已知之方法，從化合物(I)製備該等化合物。

此外，化合物(I)之前藥可為在生理條件下轉化成化合物(I)之化合物，如 “Pharmaceutical Research and

Development” , Vol. 7 (Molecular Design), pp. 163-198 (1990), published by Hirokawa Publishing Co. 中所述。

[鹽類]

化合物(I)和其前藥可形成鹽。至於化合物之鹽，除非會抑制反應，否則不會具體限制。化合物之鹽包含例如：無機鹼之鹽、銨鹽、有機鹼之鹽、無機酸之鹽、有機酸之鹽、胺基酸之鹽等。適合的無機鹼之鹽的例子包含鹼金屬鹽如：鈉鹽、鉀鹽等，鹼土金屬鹽如：鈣鹽、鎂鹽及鋁鹽，及銨鹽等。適合的有機鹼之鹽的例子包含三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、環己胺、二環己胺、N,N'-二苯甲基乙二胺等之鹽類。適合的無機酸之鹽類的例子包含與鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽類。適合的有機酸之鹽類的例子包含與甲酸、乙酸、三氟乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸等所成之鹽類。

適合的鹼性胺基酸之鹽類的例子包含與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸等所成之鹽類。適合的酸性胺基酸之鹽類的例子包含與天冬胺酸和麩胺酸等所成之鹽類。

此等之中，較佳為醫藥上可接受之鹽類。例如：若化合物中具有酸性官能基，較佳為無機鹽類如：鹼金屬鹽(例如：鈉鹽、鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如：鈣鹽、鎂鹽、鋁鹽等)、銨鹽等。若化合物具有鹼性官能基，較佳為與無機酸如：氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等所成之鹽類或與有機

酸如：乙酸、酞酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等所成之鹽類。

化合物(I)可為水合物或非水合物。水合物的例子包含 0.5 水合物、1 水合物、1.5 水合物及 2 水合物等。

化合物(I) 可為溶劑合物或非溶劑合物。

再者，當化合物(I)中之 R^2 為可經取代之分支鏈烷基或可經取代之環烷基時，該化合物可具有共振結構。

當所得化合物(I)為光學活性物質之混合物(亦即，消旋物)時，其可根據相關領域中已知之光學離析手段離析成期望之(R)形式或(S)形式。

化合物(I)可以同位素(例如： ^3H , ^{14}C , ^{35}S 等)標記。化合物(I)亦可為氘化化合物。

[治療用途]

本發明之化合物(I)、其鹽或其前藥(後文中，簡稱為“化合物(I')”)具有優異的神經元保護活性、神經新生刺激活性、神經再生刺激活性、認知(辨識)功能增進活性等。再者，化合物(I')因具有低毒性(特別是低光毒性)而為安全的，且因為對中樞神經系統具有高轉換性而有用於作為藥劑。因此，作為藥劑，化合物(I')可直接對哺乳動物(例如：小鼠、大鼠、天竺鼠、兔、貓、狗、牛、羊、猴、人等)投藥或化合物(I')係與醫藥上可接受之載劑等混合以醫藥組成物之方式投藥。

化合物(I')有用於作為 IGF-1 訊息調節劑、幹細胞生

長與分化刺激劑、神經前體細胞生長與分化刺激劑、蛋白激酶 B 活化劑、神經新生刺激劑或神經再生刺激劑。本發明之化合物特別有用於作為 IGF-1 訊息調節劑。

再者，化合物(I')有用於預防或治療例如下述之疾病。

中樞神經系統疾病

(1) 神經精神疾病(例如：抑鬱症、焦慮症、躁鬱症、精神分裂症、焦慮神經症、強迫性神經症、多動症等)，

(2) 神經退化性疾病(例如：阿茲海默症、巴金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、亨丁頓舞蹈症、脊髓小腦病變、多發性硬化症(MS)、匹克症)，

(3) 記憶疾病(例如：老年性癡呆、輕度認知障礙、輕度記憶障礙)，

(4) 腦血管疾病(例如：腦梗塞、腦中風、腦血管性癡呆)，

(5) 頭部創傷、脊髓損傷，

(6) 缺血性疾病(例如：心絞痛、心肌梗塞等)，

(7) 腦部缺血性疾病(例如：腦梗塞等)，

(8) 代謝疾病(例如：糖尿病、高血壓等)，

(9) 周邊神經元疾病(例如：糖尿病神經元疾病、尿道和膀胱功能障礙)，

(10) 循環系統疾病(例如：動脈硬化)。

化合物(I')特別有用作為神經退化性疾病(更具體地，阿茲海默症)之預防或治療劑。

再者，化合物(I')可直接或與醫藥上可接受之載劑等

混合作為混合物使用作為心肌梗塞後心臟衰竭之生活品質增進劑、心肌梗塞後心臟衰竭之生活品質增進劑、降血糖劑、胰島素抗阻增進劑或降血脂(三酸甘油酯)劑。

再者，作為幹細胞、iPS 細胞、及/或神經前體或細胞之生長與分化刺激劑，本發明之化合物對例如：神經元退化性疾病(例如：阿茲海默症、巴金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)、亨丁頓舞蹈症、脊髓小腦病變等)、神經精神疾病(例如：精神分裂症等)、頭部創傷、脊髓損傷、腦血管疾病、腦血管性癱瘓等有效，且可使用作為中樞神經系統疾病之預防或治療劑。

[製劑]

當化合物(I')使用為上述疾病的藥劑時，其可直接投藥或作為與醫藥上可接受之載劑之混合物投藥，且可以下列形式口服或腸胃外(例如：靜脈、肌內、皮下、器官內、鼻內、皮內、滴注、腦內、直腸內、陰道內、腹腔內、直接在病灶處)投藥：錠劑(包含糖衣錠、膜衣錠、舌下錠、口腔崩片及口頰錠)、丸劑、粉劑、粒劑、囊劑(包含軟膠囊和微膠囊)、片劑、糖漿、液體劑型形成、乳劑、控釋製劑(例如：急釋型製劑、持釋型製劑、持釋型微膠囊)、霧劑、膜劑(例如：口服可崩解膜、用於口腔黏膜之黏合膜)、注射劑(例如：皮下注射劑、靜脈注射劑、肌內注射劑、腹腔內注射劑)、滴劑、經皮吸收劑、軟膏劑、洗劑、藥貼片劑、栓劑(例如：直腸栓劑、陰道栓劑)、圓粒、經鼻製劑、經肺製劑(吸入劑)、眼用滴劑等。

至於此醫藥製劑之製造，可參考例如日本藥典中製備用一般法則中之各項。

此外，本發明之醫藥製劑可調配成含有活形成分和生物可分解聚合物化合物之持釋型製劑。可根據 JP-A No. 9-263545 中所述之方法製造持釋型製劑。

在本發明之醫藥製劑中，化合物(I')的含量視投藥方法、載劑、製劑之形式等改變，但化合物(I)的量相較於製劑的總重通常為 0.01 至 100 重量%，較佳為 0.1 至 50 重量%，更佳為 0.5 至 20 重量%。

至於醫藥上可接受之載劑。可使用傳統使用為製劑材料之各種有機或無機載劑物質。例如：固體製劑用之賦形劑、潤滑劑、黏合劑及崩解劑；液體製劑用之溶劑、助溶劑、懸浮劑、張力劑、緩衝劑及用於舒緩劑等。若需要，可使用製劑添加劑如：保存劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑等。

賦形劑的較佳例包含乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素、輕質無水矽酸等。

潤滑劑的較佳例包含硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、膠體矽石等。

黏合劑的較佳例包含結晶纖維素、蔗糖、D-甘露糖醇、糊精、羥丙基纖維素、羥丙甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等。

崩解劑的較佳例包含澱粉、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲基澱粉鈉等。

溶劑的較佳例包含注射溶劑、醇、丙二醇、聚乙二醇 (macrogel)、芝麻油、玉米油等。

助溶劑的較佳例包含聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、三胺基甲烷、親水性界面活性劑如：Tween(註冊商標)80、環糊精(例如， α -， β -或 γ -環糊精或2-羥基丙基- β -環糊精或甲基- β -環糊精等)、膽固醇、三乙醇胺、碳酸鈉、檸檬酸鈉等。懸浮劑的較佳例包含界面活性劑如：硬脂基三乙醇胺、十二烷基硫酸鈉、十二烷基胺基丙酸、卵磷脂、羥基氯苯胺、氯化苯銨松寧、硬脂酸甘油單酯等；親水性聚合物如：聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素等；等。

張力劑的較佳例包含氯化鈉、甘油、D-甘露糖醇等。

緩衝劑的較佳例包含緩衝物質如：磷酸鹽、乙酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等。

舒緩劑的較佳例包含苯甲醇等。

保存劑的較佳例包含對羥基苯甲酸鹽、氯丁醇、苯甲醇、苯乙基、去氫乙酸、山梨酸等。

抗氧化劑的較佳例包含亞硫酸鹽、抗壞血酸等。

製造劑醫藥組成物，可根據習知方法，通常以相較於總重之 0.1 至 95% (w/w) 之比例加入本發明之化合物，惟可視製劑形式、投藥方法、載劑等而改變。

[協同藥物]

化合物(I')可與其他醫藥製劑作為藥劑使用。

至於可與化合物(I')協同使用之藥劑(後文中，簡稱為“協同藥物”)，可例式下列者。

(1) 中樞神經系統疾病的預防或治療劑

抑鬱症治療劑、焦慮症治療劑(例如：苯并二吡庚因(benzodiazepine)，如：氯氮卓(chlordiazepoxide)、丹祈屏(diazepam)、氯卓酸鉀(potassium clorazepate)、勞拉西泮(lorazepam)、氯硝西泮(clonazepam)、贊安諾錠(alprazolam)等)，情緒穩定劑(例如：碳酸鋰等)，5-HT₂拮抗劑(例如：奈法唑酮(nefazodone)等)，5-HT_{1A}促效劑(例如：坦度螺酮(tandospirone)、比螺酮(buspirone)、吉哌隆(gepiron)等)，CRF拮抗劑(例如：沛阿瑟逢(Pexacerfont)等)、 β 3促效劑(例如：阿米貝公(Amibegron)等)、褪黑激素促效劑(例如：雷美替胺(ramelteon)、阿戈美拉汀(agomelatine)等)， α 2拮抗劑(例如：米氮平(mirtazapine)、司普替林(setiptiline)等)，NK₂拮抗劑(例如：沙瑞度坦(Saregutant)等)，GR拮抗劑(例如：美服培酮(Mifepristone)等)，NK-1拮抗劑(例如：卡索匹坦(Casopitant)、歐維特(Orvepitant)等)，精神分裂症的治療劑(例如：氯丙嗪(chlorpromazine)、易寧優錠(haloperidol)、舒必利(sulpiride)、氯氮平(clozapine)、阿立哌唑(aripiprazole)、(quetiapine)、富馬酸奎硫平(olanzapine)、理思必妥(risperidone)等)，乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如：多奈哌齊(donepezil)、卡巴拉汀(rivastigmine)、加蘭他敏(galantamine)、扎那

哌齊(zanapezil)等), NMDA 拮抗劑(例如: 美金剛胺(memantine)等), 用於抑制 β 類澱粉蛋白質之製造、分泌、累積、凝聚及/或堆積的抑制劑[β 分泌酶抑制劑、 γ 分泌酶抑制劑(例如: LY-450139、E-2012、E-2212)、 β 類澱粉蛋白質凝聚抑制劑(例如: PTI-00703、ALZHEMED (NC-531)、PPI-368 (JP-B No. 11-514333)、PPI-558 (JP-B No. 2001-500852)、SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)), β 類澱粉疫苗、 β 類澱粉抗體(例如: AAB-001)、 β 類澱粉分解酵素等], 腦功能回復劑(例如: 阿尼西坦(aniracetam)、尼麥角林(nicergoline)等), 巴金森氏症的治療劑[例如: 多巴胺受體促效劑(例如: L-DOPA、溴隱亭(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、他利克索(talipexole)、普拉克索(pramipexole)、卡麥角林(cabergoline)、金剛烷胺等), COMT 抑制劑(例如: 恩他卡朋(entacapone)等)], 注意力不足過動症的治療劑(例如: 莫達非尼(modafinil)等), 肌萎縮性脊髓側索硬化症的治療劑(例如: 利魯唑(riluzole)、神經營養性因素等)、失眠症的治療劑(例如: 依替唑倫(etizolam)、宜眠安錠(zopiclone)、三坐倫(triazolam)、唑吡坦(zolpidem)、節地普隆(indiplon)等)、嗜眠症的治療劑(例如: 莫達非尼(modafinil)等)、治療腦血管疾病的治療劑(伊達拉奉(edaravone), tPA 等)、抗細胞激素劑(TNF 抑制劑、MAP 激酶抑制劑等), 類固醇藥物(例如: 糖皮質類固醇、二氫己烯雌酚、乙酸可體松錠等)等。

(2) 尿失禁的預防或治療劑

腎上腺素 $\alpha 1$ 受體促效劑(例如：鹽酸麻黃鹼、鹽酸米多君(midodrine hydrochloride)等)，腎上腺素 $\beta 2$ 受體促效劑(例如：克倫特羅(Clenbuterol)等)，正腎上腺素攝取抑制物質，正腎上腺素和血清素攝取抑制物質(例如：千憂解(duloxetine)等)，三環抗抑鬱劑(例如：鹽酸伊米胺(imipramine hydrochloride 等)，抗膽鹼性藥物或平滑肌刺激劑(例如：鹽酸奧斯必得寧(oxybutynin hydrochloride)、鹽酸普比威林(propiverine hydrochloride)、鹽酸(celimeverine hydrochloride)等)、雌性荷爾蒙藥物(例如：結合型動情激素(普力馬林(premarin))、雌三醇等)等。

(3) 治療糖尿病藥劑

胰島素製劑(例如：從牛或豬胰臟萃取的動物胰島素製劑；使用大腸桿菌或酵母菌經由基因工程技術合成的人類胰島素製劑；胰島素鋅；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素的片段或衍生物(例如：INS-1)，胰島素增敏劑(例如：皮利酮鹽酸鹽、曲格列酮、羅格列酮、或其順丁烯二酸鹽、JTT-501、MCC-555、YM-440、GI-262570、KRP-297、FK-614、CS-011 等)， α -糖苷酶抑制劑(例如：伏格列波糖、阿卡波糖、米格列醇、埃米利他等)，雙胍(例如：苯乙雙胍、二甲雙胍、丁福明等)，磺醯脲(例如：甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齊特、氯磺丙脲、妥拉磺脲、乙醯苯磺醯環己脲、格列吡脲、格列美脲等)及其他胰島素促分泌素(例如：

瑞格列奈、西列格列奈、米格列奈或其鈣鹽水合物、GLP-1、那格列奈等)，二肽胺酶 IV 抑制劑(例如：NVP-DPP-278、PT-100、P32/98 等)， β_3 促效劑(例如：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ-40140 等)，澱粉素促效劑(例如：普蘭林肽等)，磷酸酪胺酸磷酸酶抑制劑(例如：鈳酸等)，葡萄糖新生抑制劑(例如：肝糖磷解酶抑制劑；葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、肝糖拮抗劑等)，SGLT(鈉-葡萄糖共運送子)抑制劑(例如：T-1095 等)等。

(4) 治療糖尿病併發症的藥劑

醛糖還原酵素抑制劑(例如：托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、折那司他(zesnarestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非達司他(SNK-860)、咪鈉司他(ARI-509)、CT-112 等)，神經營養因子(例如：NGF、NT-3 等)，AGE 抑制劑(例如：ALT-945、皮瑪格代因(pimagidine)、派拉脫塞西(pyratoxathine)、N-溴化苯醌噻唑鎢(ALT-766)、EXO-226 等)，活性氧清除劑(例如：硫辛酸(thioctic acid)等)，腦部血管擴張劑(例如：提阿批賴得(tiapuride)等)等。

(5) 抗高脂血症藥劑

抑制膽固醇合成之他汀類化合物(例如：波伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atovastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、西伐他汀(cerivastatin)或其鹽類(例如：鈉鹽等)等)，具有降低甘油三酸酯作用的鯊烯合成酶

抑制劑或纖維酸酯(fibrates)化合物(例如：苯扎貝特(benzafibrate)、氯貝丁酯(clofinrate)、雙貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate)等)等。

(6) 降血壓藥劑

血管緊縮素轉換酵素抑制劑(例如：卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、地拉普利(delapril)等)，血管緊縮素 II 拮抗劑(例如：氯沙坦(losartan)、坎地沙坦酯片(candesatan cilexetil)等)，鈣離子拮抗劑(例如：馬尼地平(manisipine)、硝苯地平(nifendipine)、氨氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)等)，可尼丁(clonidine)等。

(7) 抗肥胖藥劑

作用於中樞神經系統的抗肥胖藥(例如：去乙基芬氟拉明(dexfenfluramine)、氟苯丙胺(fenfluramine)、芬他命(phentermine)、西布曲明(sibutramine)、安非啞蒙(anfepramone)、右旋苯丙胺(dexamphetamine)、嗎引哚(mazindol)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、氯苄雷司(clobenzorex)等)，胰臟脂肪酶抑制劑(例如：奧利司他(orlistat)等)， β_3 促效劑(例如：CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、AJ-9677、AZ40140 等)，厭食胜肽(例如：瘦素(leptin)，CNTF(毛狀神經營養因子)等)，激膽囊素促效劑(例如：林替曲特(lintitript)，FPL-15849 等)等。

(8) 利尿劑

黃嘌呤衍生物(例如：可可鹼柳酸鈉(theobromine sodium salicylate)、可可鹼柳酸鈣(theobromine calcium salicylate)等)，利尿劑製劑(例如：乙噻吡(ethiazide)、環戊噻吡(cyclopenthiazide)、三氯甲基噻唑(trichlormethiazide)、氫氯苯噻唑(hydrochlorothiazide)、氫氯噻吡(hydroflumethiazide)、苯甲基氫氯苯噻唑(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻吡(penflutizide)、泊利噻吡(polythiazide)、甲氯噻吡(methyclothiazide)等)，抗醛固酮製劑(例如：螺內酯(spironolactone)、氯苯蝶啶(triamterene)等)，碳酸酐酶抑制劑(例如：乙醯偶氮胺(acetazolamide)等)，氯苯磺胺劑配方(例如：氯噻酮(chlorthalidone)、美呋西特(mefruside)、吲達帕胺(indapamide)等)，阿佐塞米(azosemide)，異山梨酯(isosorbide)，依他尼酸(ethacrynic acid)，吡咯他尼(piretanide)，布美他尼(bumetanide)，呋喃苯胺酸(furosemide)等。

(9) 化學療劑

烷化劑(例如：環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷酰胺(ifosamide)等)，代謝拮抗劑(例如：胺基甲基葉酸(methotrexate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)等)，抗腫瘤抗生素(例如：絲裂黴素(mitomycin)、阿德力黴素(adriamycin)等)，源自植物抗腫瘤藥劑(例如：長春花新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇(taxol)

等)，順一雙氦雙氯鉑(cispatin)，卡鉑(carboplatin)，依托泊苷(etoposide)等。其等之中，較佳為 5-氟尿嘧啶衍生物例如氟鐵龍(Furtulon)及新-氟鐵龍(Neo-Furtulon)。

(10) 免疫療法藥劑

衍生自微生物或細菌的成分(例如：胞壁二肽衍生物(muramyl dipeptide deriviativess)、必西班牙尼(Picibanil)等)，且免疫力恢復活性之多醣體(例如：香菇多醣(lentinan)、裂褶多醣(schizophyllan)、雲芝多醣(krestin)等)，可以基因工程方法獲得之細胞激素(例如：干擾素、介白素(IL)等)，集落刺激因子(顆粒球株刺激因子、紅血球生成素等)等，其等之中，較佳為 IL-1，IL-2，IL-12 等。

(11) 於動物模式或臨床實施辨識為改善惡病質的治療藥劑

黃體激素衍生物(例如：醋酸甲地孕酮(megestrol acetate))[Journal of Clinical Oncology, vol. 12, pp. 213-225, 1994]，甲氧氯普胺(metoclopramine)醫藥，四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)醫藥，(上述文獻應用於此二藥類)，肥胖代謝改善藥劑(例如：二十碳五烯酸(eicosapentanoic acid))[British Journal of Cancer, vol. 68, pp. 314-318, 1993]，生長荷爾蒙，IGF-1 及對惡病質引發因子的抗體例如 TNF- α 、LIF、IL-6 及抑瘤素 M(oncostatin M)。

(12) 抗發炎藥劑

類固醇(例如：地塞美松(dexamethasone))，玻尿酸鈉，環加氧酶抑制劑(例如：吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、洛索洛芬(loxoprofen)、美洛昔康(meloxicam)、安吡昔康(ampiroxicam)、塞來考昔(celecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)等)等。

(13) 其他

糖化抑制劑(例如：ALT-711 等)，神經再生促進藥(例如：Y-128、VX853、波沙泰德(prosaptide)等)，作用於中樞神經系統的藥物(例如：抗憂鬱劑例如去甲丙咪吡(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、丙米吡(imipramine)、氟西汀(fluxoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、多塞平(doxepin)等)，抗痙劑(例如：拉莫三吡(lamotrigine)、卡馬西平(carbamazepine))，抗心律不整藥(例如：美西律(mexiletine))，乙醯膽鹼受體配位體(例如：ABT-594)，內皮素受體拮抗劑(例如：ABT-627)，一元胺攝取抑制劑(例如：曲馬多(tramadol))，吲哚胺攝取抑制劑(例如：氟西汀(fluxoxetine)、帕羅西汀(paroxetine))，麻醉止痛劑(例如：嗎啡)， γ -氨基丁酸(GABA)受體促效劑，GABA 攝取抑制劑(例如：噻加賓(tiagabine))， α_2 受體促效劑(例如：可尼丁(clonidine))，局部止痛劑(例如：辣椒素)，蛋白質激酶 C 抑制劑(例如：LY-333531)，抗焦慮藥物(例如：并二吡庚因)，磷酸二酯酶抑制劑(例如：西地那非(sildenafil))，

多巴胺受體促效劑(例如：阿朴嗎啡(apomorphine))，多巴胺受體拮抗劑(例如：氟哌啶醇(haloperidol))，血清促進素受體促效劑(例如：枸橼酸坦度螺酮片(tandospirone citrate)、蘇馬區坦(sumatryptan)，血清促進素受體拮抗劑(例如：鹽酸賽庚啶(cyproheptadine hydrochloride)、奧丹西隆(ondansertron))，血清促進素攝取抑制劑(例如：馬來酸氟伏沙明(flvoxamine maleate)、氟西汀(fluxetine)、帕羅西汀(paroxetine))，誘眠藥(例如：三唑倫(triazolam)、唑吡坦(zolpidem))，抗膽鹼性藥劑， α_1 受體阻斷劑(例如：坦索羅辛(tamsulosin)、西洛辛(silodosin))、萘哌地爾(naftopidil)、肌肉弛緩劑(例如：貝可芬(baclofen))，鉀離子通道開放劑(例如：尼可地爾(nicorandil))，鈣離子通道阻斷劑(例如：硝苯地平(nifendipine))，治療帕金森氏病(例如：L-多巴)，預防及/或治療多發性硬化(例如：干擾素 β -1a)，組織胺 H1 受體抑制劑(例如：鹽酸異丙吡(promethazine hydrochloride))，質子泵抑制劑(例如：蘭索拉唑(lansoprazole)、奧美拉唑(omeprazole))，抗血栓藥劑(阿斯匹靈、西洛他唑(cilostazol))，NK-2 受體拮抗劑，治療 HIV 感染藥劑(例如：沙奎那維(saquinavir)、齊多夫定(zidovudine)、拉脈優錠(lamivudine)、奈韋拉平(nevirapine))，治療慢性阻塞性肺疾病(例如：沙美特羅(salmeterol)、溴化硫托品(thiotropium bromide)、西洛司特(cilomilast))，等。

抗膽鹼性藥劑包括，例如，阿托品(atropine)、東莨菪鹼(scopolamine)、後馬托品(homatropine)、托吡卡胺(tropicamide)、環戊醇胺酯(cyclopentolate)、丁溴東莨菪鹼(butylscopolamine)、溴丙胺太林(propantheline bromide)、溴甲貝那替秦(methylbenactyzium bromide)、溴美噴酯(mepenzolate bromide)、黃酮哌酯(flavoxate)、哌崙西平(pirenzepine)、溴化異丙托品(ipratropium bromide)、苯海索(trihexyphenidyl)、奧昔布寧(oxybutynin)、丙維林(propiverine)、達非那新(darofenacin)、托特羅定(tolterodine)、替米維林(temiverine)、曲司氯銨(trospium)或其鹽類(例如：硫酸阿托品、氫溴酸東莨菪鹼、氫溴酸后馬托品、鹽酸環戊通、鹽酸哌崙西平、鹽酸苯海索、鹽酸奧昔布寧、酒石酸托特羅定、琥珀酸素立芬新等)，較佳為奧昔布寧、丙維林、達非那新、托特羅定、素立芬新、替米維林、曲司氯銨或其鹽類(例如：鹽酸奧昔布寧、酒石酸托特羅定、琥珀酸素立芬新等)。此外，可使用乙醯膽素酯酶抑制劑(例如：地斯的明(distigmine)等)等。

NK-2 受體拮抗劑包括，例如，哌啶衍生物例如 GR159897、GR149861、SR48968(沙瑞度坦(saredutant))、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281 等，全氫異吲哚(perhydroisoindole)衍生物例如 RPR-106145 等，喹啉衍生物例如 SB-414240 等，吡咯并

嘧啶衍生物例如 ZM-253270 等，類肽衍生物例如 MEN11420 (奈帕道特(nepadutant))、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S16474 等，其他如 GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376、MEN10627、或其鹽類等。

至於本發明藥劑之協同使用，化合物(I')和協同藥物之投藥時間不受限制，可對投藥對象同時或於不同時間點投以化合物(I')或其醫藥組成物及協同藥物或其醫藥組成物。協同藥物的劑量可根據臨床上所定之劑量而決定，且可視投藥對象、投藥途徑、疾病、組合等而適當選擇。

只要化合物(I')和協同藥物在投藥的時間點合併，組合投藥之投藥方式的例子並無具體限制。投藥方式的例子包含下列者：

(1) 藉由同時調配化合物(I')或其醫藥組成物及協同藥物而獲得之單一製劑之投藥，

(2) 兩種製劑(亦即，化合物(I')或其醫藥製劑及協同藥物或其醫藥製劑係分別調配)以相同投藥途徑同時投藥，

(3) 兩種製劑(亦即，化合物(I')或其醫藥製劑及協同藥物或其醫藥製劑係分別調配)以相同投藥途徑於時間間隔後投藥，

(4) 兩種製劑(亦即，化合物(I')或其醫藥製劑及協同藥物或其醫藥製劑係分別調配以不同投藥途徑同時投藥，

(5) 兩種製劑(亦即，化合物(I')或其醫藥製劑及協同藥物或其醫藥製劑係分別調配)，並以不同投藥途徑於時間

間隔後投藥(例如：依照化合物(I')或其醫藥製劑；協同藥物或其醫藥製劑之順序投藥，反之亦然)等。

在本發明之組合藥劑中，化合物(I')和協同藥物之混合比率可視投藥對象、投藥途徑、疾病等而適當選擇。

例如：本發明之組合藥劑中之化合物(I')的含量視製劑之形式而改變。然而，相較於總製劑，化合物(I')通常為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，且更佳為約 0.5 至 20 重量%。

本發明之組合藥劑中之協同藥物的含量視製劑之形成而改變。然而，相較於總製劑，通常為約 0.01 至 100 重量%，較佳為約 0.1 至 50 重量%，且更佳為約 0.5 至 20 重量%。

本發明之組合藥劑中之添加劑(包含載劑等)的含量視製劑之形式而改變。然而，相較於總製劑，其通常為約 1 至 99.99 重量%，且較佳為約 10 至 90 重量%。

再者，於化合物(I')和協同藥物係分別調配之情況，化合物(I')和協同藥物可以與以上相同的量使用。

[投藥方法]

將化合物(I')作為藥劑而投藥至哺乳動物如人類等，投藥方法通常包含使用錠劑、囊劑(包含軟膠囊、微膠囊)、粉劑、粒劑等口服投藥或使用包含注射劑產品、栓劑、圓粒等腸胃外投藥。“腸胃外”投藥包含對近區投藥，如：靜脈、肌內、皮下、進入器官中、鼻內、皮內、以眼滴注、腦內、直腸內、腸腔內及腹腔內投藥等，或直接對病灶投藥。

化合物(I')之劑量視投藥途徑、症狀、病患的年齡等而改變。例如：當對患有阿茲海默症(體重為 40 至 80 kg)之病患口服投以阿茲海默症之治療劑時，可以每天 0.1 至 200 mg/kg 體重，較佳為每天 1 至 100 mg/kg 體重，更佳為每天 1 至 50 mg/kg 體重的劑量投藥。該劑量可每天投藥一次或平分成每天二或三份。

當包括化合物(I')之藥劑為持釋型製劑，於化合物(I')經由腸胃外投藥時，化合物(I')之劑量設定為能達到 1 週內從投藥之製劑釋放 1 至 100 mg 之化合物(I')。

除非副作用造成問題，協同藥物之劑量可設定為任何值。協同藥物的每日劑量視症狀的嚴重性、年齡、性別、體重、對象之敏感度差異性、投藥時間、間隔、性質、製劑類型、醫藥製劑之總類、有效成分之總類等而改變且並不特別限制。在口服投藥之情況下，對哺乳動物每 1 kg(體重)每日藥物的量通常為如約 0.001 至 2000 mg，較佳為約 0.01 至 500 mg，更佳為約 0.1 至 100 mg，每日投藥一次或平分成每天一至四份。

當投以協同藥物時，可允許同時投以化合物(I')和協同藥物。然而，亦可能在投以協同藥物後，投以化合物(I')。另外，可在投以化合物(I')後，投以協同藥物。當在時間間隔後投藥時，間隔視欲投藥之有效成分、製劑之形式及投藥方法而改變，例如：當首先投以協同藥物時，例示一種在投以協同藥物後之 1 分鐘至 3 天，較佳為 10 分鐘至 1 天，更佳為 15 分鐘至 1 小時之時間範圍內投以化合

物(I')之方法。當首先投以化合物(I')時，例示在投以化合物(I')後之1分鐘至1天，較佳為10分鐘至6小時，更佳為15分鐘至1小時之時間範圍內投以協同藥物之方法。

實施例

參考例 1

1, 2, 5-三甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯酚

將 3-溴-2-甲基丙烯(29.8 g, 221 mmol)加至含有 2, 3, 5-三甲基苯酚(25.0 g, 184 mmol)和碳酸鉀(50.9 g, 368 mmol)之 DMF(130 mL)混合物中，並且將所得之混合物於 80°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，使用乙酸乙酯和水分佈反應溶液。有機層以飽和鹽水清洗後，使用無水硫酸鎂乾燥。將溶劑於減壓下除去，所得殘留物經矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯 50:1 至 9:1)純化而獲得 33.6 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 96%)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.84 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.94-4.99 (1H, m), 5.09-5.14 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.61 (1H, s).

參考例 2

2, 3, 5-三甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚

將參考例 1 中合成之 1, 2, 5-三甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯酚(33.6 g, 177 mmol)和 N, N-二乙基苯胺(100 mL)之混合物於氫氣氛圍下於 220 至 230°C 攪拌 11 小時。冷卻至室溫後，使用乙酸乙酯和 1N 鹽酸分佈反應溶液。有機層以 1N 鹽酸和飽和鹽水清洗後，使用無水硫酸鎂

乾燥。將溶劑於減壓下除去，所得殘留物經矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯 40:1 至 9:1)純化而獲得 28.6 g 呈油性產物之標題化合物(產率: 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.77 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.22 (6H, s), 3.35 (2H, s), 4.70-4.75 (1H, s), 4.84-4.89 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.61 (1H, s).

參考例 3

2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

將參考例 2 中所合成之 2, 3, 5-三甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚(phenol)(13.0 g, 68.3 mmol)、對甲苯磺酸單水合物(1.30 g, 6.83 mmol)及甲苯(130 mL)之混合物在回流加熱下攪拌 1.5 小時。冷卻至室溫後，添加 1N 氫氧化鈉水溶液以分布反應溶液。有機層以 1N 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，然後使用無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經鹼性矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 49:1 至 24:1)，獲得 11.1 g 標題化合物(產率: 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.90 (2H, s), 6.48 (1H, s).

參考例 4

5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

在冰冷卻條件下將 N-溴琥珀醯亞胺(12.5 g, 70.0 mmol)加至含有參考例 3 中所合成之 2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(11.1 g, 58.3 mmol)之乙腈(165 mL)溶液中，使該混合物回溫至室溫。攪拌 5 小時後，將水加

至反應溶液。過濾收集生成的沉澱物並以乙腈/水(1/2)之混合物洗滌。將固體乾燥，獲得 13.5 g 標題化合物(產率：86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.97 (2H, s), 6.48 (1H, s).

參考例 5

1-溴-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯

使用 3-溴苯酚(19.8 g, 114 mmol)及 3-溴-2-甲基丙烯(18.5 g, 137 mmol)，以與參考例 1 所述之相同方式，獲得呈油狀產物之標題化合物。產率為 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.82 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.97-5.02 (1H, m), 5.06-5.11 (1H, m), 6.82-6.88 (1H, m), 7.04-7.20 (3H, m).

參考例 6

5-溴-2-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚

使用參考例 5 中所合成之 1-溴-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯(26.0 g, 114 mmol)，以與參考例 2 所述之相同方式，合成 5.46 g 標題化合物(產率：21%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.73 (3H, s), 3.33 (2H, s), 4.84-4.87 (1H, m), 4.92-4.96 (1H, m), 5.28 (1H, s), 6.92-6.97 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m).

參考例 7

6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

使用參考例 6 中所合成之 1-溴-3-[(2-甲基丙-2-烯

-1-基)氧基]苯(5.46 g, 24.0 mmol)，以與參考例 3 所述之相同方式，合成 5.18 g 標題化合物(產率：95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.94 (2H, s), 6.87 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 6.90-7.00 (2H, m).

參考例 8

2,2-二甲基-6-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃

將 4-甲基苯基硼酸(1.35 g, 9.91 mmol)、肆(三苯基磷)鈰(382 mg, 0.331 mmol)、2N 碳酸鈉水溶液(4.5 mL)及乙醇(83 mL)依序加至含有參考例 7 中所合成之 6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(1.50 g, 6.61 mmol)之二甲氧基乙烷(9 mL)溶液中，將該混合物於微波輻射下在 150°C 攪拌 10 分鐘。冷卻至室溫後，將水加至反應溶液，使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，然後使用無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 99:1 至 93/7)，獲得 880 mg 標題化合物(產率：56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.04 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m).

參考例 9

5-溴-2,2-二甲基-6-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 8 所合成之 2,2-二甲基-6-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃(400 mg, 1.68 mmol)而合成 510 mg 標題化合物(產率：

96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.03 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.17-7.41 (5H, m).

參考例 10

3-(2, 2-二甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)吡啶

以與參考例 8 所述之相同方式，惟係使用參考例 7 所合成之 6-溴-2, 2-二甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃 (680 mg, 2.99 mmol) 及 3-吡啶硼酸 (551 mg, 4.49 mmol)，獲得 490 mg 呈油狀產物之標題化合物 (產率：73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.52 (6H, s), 3.06 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.56 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz), 8.81 (1H, dd, $J = 0.9, 2.4$ Hz).

參考例 11

3-(5-溴-2, 2-二甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)吡啶

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 10 所合成之 3-(2, 2-二甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)吡啶 (489 mg, 2.17 mmol) 而合成 160 mg 標題化合物 (產率：24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51 (6H, s), 3.06 (2H, s), 6.94 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 8.56 (1H, dd, $J = 4.8$ Hz), 8.81 (1H, dd, $J = 0.9, 2.4$

Hz).

參考例 12

1,2-二甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯

以與參考例 1 所述之相同方式，惟係使用 2,3-二甲基苯酚(36.0 g, 295 mmol)及 3-溴-2-甲基丙烯(47.7g, 354 mmol)，獲得 49.5 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.82-1.87 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.41 (2H, brs), 4.95-5.00 (1H, m), 5.09-5.14 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 7.5, 8.1$ Hz, 1H).

參考例 13

2,3-二甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚

以與參考例 2 所述之相同方式，惟係使用參考例 12 所合成之 1,2-二甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯(49.5 g, 281 mmol)，獲得 52.0 g 呈油狀產物之標題化合物(含有溶劑)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.73 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.35 (2H, brs), 4.87-4.96 (2H, m), 5.23 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

參考例 14

2,2,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 3 所述之相同方式，惟係使用參考例 13 所合成之 2,3-二甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚(含有溶劑, 52 g)而合成 24.0 g 標題化合物(2-步驟產率：48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.98 (2H, s), 6.58-6.66 (1H, m), 6.81-6.89 (1H, m).

參考例 15

5-溴-2,2,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 14 所合成之 2,2,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (1.91 g, 10.8 mmol)，獲得 2.34 g 標題化合物 (產率：85%)。

熔點：66-69°C (甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.97 (2H, s), 7.16 (1H, m).

參考例 16

2-(2,3-二甲基苯氧基)-2-甲基丙酸

將氫氧化鈉 (82.0 g, 2.05 mol) 加至含有 2,3-二甲基苯酚 (50.0 g, 410 mmol) 之甲基乙基酮 (400 mL) 溶液中，該混合物在 50°C 攪拌 1 小時。之後，在其內加入含有 2-溴-2-甲基丙酸 (103 g, 615 mmol) 之甲基乙基酮 (200 mL) 溶液中，該混合物在 50°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，反應溶液經添加水及二乙醚而分布之。將 6N 鹽酸加至水層使成為酸性，然後使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，然後使用無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化 (己烷-乙酸乙酯 95:5 至 50/50)，獲得 38.3 g 標題化合物 (產率：45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.60 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.27 (3H, s), 6.81-6.89 (1H, m), 6.81-6.89 (1H, m).

s), 6.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

參考例 17

2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

在冰冷卻條件下將草醯氯(21 mL, 221 mmol)及 DMF(3 滴)依序加至含有參考例 16 所合成之 2-(2, 3-二甲基苯氧基)-2-甲基丙酸(38.3 g, 184 mmol)之 THF(300 mL)溶液中，且混合物回溫至室溫並攪拌 1 小時。反應溶液於減壓下濃縮，然後將殘質溶解於二氯甲烷(250 mL)。在 -78°C 將氯化鋁(36.2 g, 276 mmol)加至此溶液，使混合物回溫至室溫並攪拌 15 小時。反應溶液於減壓下濃縮，再將水加至殘質並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 5/1)，獲得 26.4 g 標題化合物(產率: 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

參考例 18

5-溴-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將溴(10.0 mL, 195 mmol)加至含有參考例 17 所合成之 2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(26.4 g, 139 mmol)之乙酸(150 mL)溶液中，該混合物在室溫攪拌 3 小時。之後，將反應溶液倒進 5%亞硫酸鈉水溶液。過濾收集生成之結晶，並從甲醇再結晶，獲得 32.8 g 標題化合物(產

率：88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.44 (3H, s), 7.71 (1H, s).

參考例 19

5-(苄基胺基)-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將第三丁醇鈉(13.9 g, 145 mmol)加至含有參考例 18 所合成之 5-溴-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (12.8 g, 48.2 mmol)、苄基胺(15.5 g, 145 mmol)、乙酸鈾(541 mg, 2.41 mmol)及 BINAP(4.50 g, 7.23 mmol)之甲苯(100 mL)之混合物，將該混合物在回流加熱下攪拌 20 小時。冷卻至室溫後，將水加至反應溶液，使用乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 50:50)，獲得 9.48 g 標題化合物(產率：67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.67 (1H, s), 4.32 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.24-7.42 (5H, m).

參考例 20

5-胺基-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將 5%鈾碳(50%水含量, 9.50 g)加至含有參考例 19 所合成之 5-(苄基胺基)-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(9.48 g, 32.1 mmol)之四氫呋喃(100 mL)及甲醇(100 mL)之混合溶液，將該混合物在氫氣氛圍下在室溫攪拌 22

小時。經過濾去除鈹碳，然後然後於減壓下去除溶劑，獲得 6.59 g 標題化合物(產率：100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.49 (2H, br s), 6.79 (1H, s).

參考例 21

5-胺基-4-溴-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

在 0°C 將三溴化四丁銨(31.0 g, 64.2 mmol)加至含有參考例 20 所合成之 5-胺基-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(6.59 g, 32.1 mmol)之四氫呋喃溶液(200 mL)，將該混合物在 0°C 攪拌 2 小時。將飽和亞硫酸鈉水溶液加至該混合物，使用乙酸乙酯萃取。萃取物使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 98:2 至 85:15)，獲得 6.60 g 標題化合物(產率：72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.97 (2H, br s).

參考例 22

5-胺基-4-乙烯基-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將 2-乙烯基-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧雜硼雜環戊烷(3.79 g, 24.6 mmol)、四(三苯膦)鈹(605 mg, 0.523 mmol)、碳酸鈉(1.36 g, 12.8 mmol)、水(8 mL)及乙醇(5 mL)加至含有參考例 21 所合成之 5-胺基-4-溴-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(2.00 g, 7.04 mmol)之 DME(14 mL)溶液中，將該混合物在氫氣氛圍下在 100°C 攪拌 45 小時。

冷卻至室溫後，將水加至混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯：98：2 至 85：15)，獲得 1.47 g 標題化合物(產率：91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.88 (2H, br s), 5.65-5.77 (2H, m), 7.27-7.40 (1H, m).

參考例 23

4-乙烯基-5-[4-(4-甲氧基苯基)吡啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將 N,N-二(2-溴乙基)-4-甲氧基苯胺(2.45 g, 7.63 mmol)及碳酸氫鈉(1.25 g, 1.40 mmol)加至含有參考例 22 所合成之 5-胺基-4-乙烯基-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.47 g, 6.36 mmol)之 DMF(36 mL)之溶液中，將該混合物在 120°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，將水加至混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯：100：0 至 90：10)，獲得 217 mg 標題化合物(產率：8%)。

熔點：147-148°C (甲醇-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.98-3.41 (8H, m), 3.78 (3H, s), 5.64 (1H, dd, $J = 11.7, 1.8$ Hz), 5.78 (1H, dd, $J = 17.7, 1.8$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.06

(1H, dd, $J = 17.7, 11.7$ Hz).

參考例 24

4-乙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將 5%鈀碳(50%水含量, 100 mg)加至含有參考例 23 所合成之 4-乙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(100 mg, 0.246 mmol)之乙醇(5 mL)溶液中, 將該混合物在氫氣氛圍下在室溫攪拌 20 小時。經過濾去除鈀碳, 然後然後於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 95:5), 獲得 36.7 mg 標題化合物(產率: 36%)。

熔點: 133-134°C(己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.18 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.04-3.38 (10H, m), 3.79 (3H, s), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例 25

5-胺基-4-環丙基-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 22 所述之相同方式, 惟係使用參考例 21 所合成之 5-胺基-4-溴-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.50 mg, 5.28 mmol)及環丙基硼酸(2.28 g, 26.5 mmol)而合成 809 mg 標題化合物(產率: 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.45-0.65 (2H, m), 1.00-1.20 (m, 2H), 1.60-1.75 (1H, m), 1.41 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.22

(3H, s), 3.89 (2H, br s).

參考例 26

4-環丙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 23 所述之相同方式，惟係使用參考例 25 所合成之 5-胺基-4-環丙基-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(810 mg, 3.30 mmol)而合成 124 mg 標題化合物(產率：9%)。

熔點：143-144°C(己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.67-0.76 (2H, m), 1.03-1.13 (2H, m), 1.42 (6H, s), 1.95-2.06 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.95-3.23 (4H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例 27

5-胺基-2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙烯基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 22 所述之相同方式，惟係使用參考例 21 所合成之 5-胺基-4-溴-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.50 g, 5.28 mmol)及 4,4,5,5-四甲基-2-(1-甲基乙烯基)-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(5.00 g, 29.8 mmol)而合成 1.37 g 標題化合物(產率：100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.67 (2H, br s), 4.98-5.03 (1H, m),

5.43-5.48 (1H, m).

參考例 28

4-環丙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 23 所述之相同方式，惟係使用參考例 27 所合成之 5-胺基-2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙烯基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.47 g, 5.30 mmol)而合成 267 mg 標題化合物(產率：12%)。

熔點：176-178°C (甲醇-己烷)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.42 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.85-3.65 (8H, m), 3.78 (3H, s), 4.85 (1H, s), 5.30 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例 29

5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將甲苯(5 mL)及三(三苯基膦)氯化銦(I)(60 mol%)加至含有參考例 28 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(130 mg, 0.309 mmol)之甲醇(5 mL)溶液中，將該混合物在氬氣氛圍下在室溫攪拌 40 小時。將水加至混合物並使用乙酸乙酯萃取。使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 90:10)，獲得 97.0 mg 標題化合物(產率：

74%)。

熔點：152-153°C (己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.42 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.95-3.40 (8H, m), 3.70-3.85 (4H, m), 6.87 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

參考例 30

5-胺基-4-[4-(二甲基胺基)苯基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 22 所述之相同方式，惟係使用參考例 21 所合成之 5-胺基-4-溴-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (6.19 g, 21.8 mmol) 及 4-(二甲基胺基)苯基硼酸 (5.40 g, 32.7 mmol)，獲得 5.39 g 標題化合物 (產率：76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.00 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 6.79-6.86 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m).

參考例 31

4-[4-(二甲基胺基)苯基]-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 23 所述之相同方式，惟係使用參考例 30 所合成之 5-胺基-4-[4-(二甲基胺基)苯基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (5.39 g, 16.6 mmol)，獲得 1.50 g 標題化合物 (產率：23%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.41 (3H,

s), 2.71-3.17 (14H, m), 3.75 (3H, s), 6.71-6.89 (6H, m), 7.05-7.16 (2H, m).

參考例 32

5-胺基-4-呋喃-3-基-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 22 所述之相同方式，惟係使用參考例 21 所合成之 5-胺基-4-溴-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.72 g, 6.05 mmol)及呋喃-3-硼酸(1.02 g, 9.08 mmol)而合成 1.16 g 標題化合物(產率：71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 6.56 (1H, dd, $J = 0.6, 2.1$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 1.5, 2.1$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 1.5, 2.1$ Hz).

參考例 33

4-呋喃-3-基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌咍-1-基]-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 23 所述之相同方式，惟係使用參考例 32 所合成之 5-胺基-4-呋喃-3-基-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.08 g, 3.98 mmol)而合成 530 mg 標題化合物(產率：30%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.83-3.05 (6H, m), 3.09-3.21 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz), 6.78-6.92 (4H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 0.9, 1.5$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 1.5,$

1.8 Hz).

參考例 34

2-甲基-2-(2,3,5-三甲基苯氧基)丙酸

以與參考例 16 所述之相同方式，惟係使用 2,3,5-三甲基苯酚(138 g, 1.01 mol)而合成 145 g 標題化合物(產率：64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.59 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 6.54 (1H, s), 6.72 (1H, s).

參考例 35

2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將多磷酸(1.5 kg)加至參考例 34 所合成之 2-甲基-2-(2,3,5-三甲基苯氧基)丙酸(226 g, 1.02 mol)，且在 70°C 攪拌混合物。反應 2 小時後，將所得混合物倒進冰水中並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以 0.5N 氫氧化鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑。將甲醇加至殘質，且過濾收集生成之結晶，獲得 164 g 標題化合物(產率：79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 6.63 (1H, s).

參考例 36

5-溴-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將溴(12.3 mL, 241 mmol)滴加至含有參考例 35 所合成之 2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(40.9 g, 200 mmol)之乙酸(400 mL)溶液中，然後於室溫攪拌。攪拌

1 小時後，將反應溶液倒進 5%亞硫酸鈉水溶液。過濾收集生成之結晶，並從甲醇再結晶，獲得 47.4 g 標題化合物(產率：84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s).

參考例 37

2, 2, 4, 6, 7-五甲基-5-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 36 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (2.00 g, 7.06 mmol) 及 1-(4-甲基苯基)哌啶 (2.49 g, 14.1 mmol) 而合成 970 mg 標題化合物(產率：36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.07-3.21 (4H, m), 3.25-3.42 (4H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.06-7.14 (2H, m).

參考例 38

5-[3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-1-基]-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 36 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (2.27 g, 8.02 mmol) 及 2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基哌啶 (3.31 g, 16.0 mmol) 而合成 2.41 g 呈非鏡像異構物混合物 (3:2) 之標題化合物(產率：74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.30-1.49 (6H, m), 2.07-2.14 (4.2H, m), 2.18 (1.8H, s), 2.26 (1.2H, s), 2.41 (1.8H, s), 2.44-2.60 (2.8H, m), 2.63 (1.2H, s), 2.67-2.89 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.21-3.43 (1H, m), 3.52-3.73 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 7.22-7.34 (2H, m).

參考例 39

5-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 36 所合成之 5-溴-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (991 mg, 3.50 mmol) 及 2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基哌啶 (1.65 g, 7.00 mmol)，獲得 794 mg 呈非鏡像異構物混合物 (3:2) 之標題化合物 (產率: 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35-1.48 (6H, m), 2.13 (4.2 H, m), 2.18 (1.8H, s), 2.27 (1.2H, s), 2.42 (1.8H, s), 2.46-2.61 (4.2H, m), 2.70-2.89 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.04-3.16 (1H, m), 3.24-3.44 (1H, m), 3.53-3.73 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.77-6.84 (1H, m), 6.85-6.97 (2H, m).

參考例 40

5-[2-(4-甲氧基苯基)嗎啉-4-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 36

所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (708 mg, 2.50 mmol) 及 2-(4-甲氧基苯基)嗎啉(966 mg, 5.00 mmol), 獲得 621 mg 呈非鏡像異構物混合物(3:2)之標題化合物(產率: 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34-1.48 (6H, m), 2.14 (1.2H, s), 2.20 (1.8H, s), 2.26 (1.2H, s), 2.45 (1.8H, s), 2.56 (1.8H, s), 2.63-2.76 (2.2H, m) 2.79-2.96 (1H, m), 3.25-3.45 (1H, m), 3.45-3.67 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.89-4.13 (2H, m), 4.57-4.68 (1H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 7.27-7.35 (2H, m).

參考例 41

5-(2-苄基嗎啉-4-基)-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式, 惟係使用參考例 36 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (708 mg, 2.50 mmol) 及 2-苄基嗎啉(1.22 g, 5.01 mmol), 獲得 748 mg 呈非鏡像異構物混合物(3:2)之標題化合物(產率: 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.35-1.48 (6H, m), 2.08-2.19 (3 H, m), 2.24-2.33 (3H, m), 2.51 (1.2H, s), 2.57 (1.8H, s), 2.60-2.73 (3H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 3.06-3.26 (1H, m), 3.36-3.56 (1H, m), 3.71-3.99 (3H, m), 7.14-7.33 (5H, m).

參考例 42

5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 36 所合成之 5-溴-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (19.0 g, 67.1 mmol) 及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶 (38.7 g, 201 mmol) 而合成 16.1 g 標題化合物 (產率：61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.04-3.29 (6H, m), 3.31-3.42 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

參考例 43

(2,3,5-三甲基苯氧基)乙酸

以與參考例 16 所述之相同方式，惟係使用 2,3,5-三甲基苯酚 (25.0 g, 184 mmol)，獲得 28.7 g 標題化合物 (產率：84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.66 (2H, s), 6.45 (1H, s), 6.69 (1H, s).

參考例 44

4,6,7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 17 所述之相同方式，惟係使用參考例 43 所合成之 (2,3,5-三甲基苯氧基)乙酸 (28.7 g, 148 mmol)，獲得 20.7 g 標題化合物 (產率：79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.64 (1H, s).

參考例 45

5-溴-4, 6, 7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將 N-溴琥珀醯亞胺(27.1 g, 152 mmol)加至含有參考例 44 所合成之 4, 6, 7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(20.7 g, 117 mmol)之二氯甲烷(200 mL)溶液中，將該混合物在室溫攪拌 24 小時。之後，於減壓下去除溶劑，及將水加進殘質。過濾收集生成之結晶，並從乙酸乙酯再結晶，獲得 24.0 g 標題化合物(產率：80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.67 (3H, s), 4.61 (2H, s).

參考例 46

5-溴-4, 6, 7-三甲基-2', 3', 5', 6'-四氫-3H-螺[1-苯并呋喃-2, 4'-哌喃]-3-酮

將第三丁醇鉀(2.63 g, 23.5 mmol)加至含有參考例 45 所合成之 5-溴-4, 6, 7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(2.00 g, 7.83 mmol)及雙(2-溴乙基)醚(2.72 g, 11.7 mmol)之 THF(60 mL)溶液中，在室溫攪拌混合物。攪拌 15 小時後，將反應溶液倒進飽和氯化銨水溶液並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 98:2 至 92:8)，獲得 200 mg 標題化合物(產率：8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44-1.55 (2H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.80-3.94

(2H, m), 3.99-4.10 (2H, m)。

參考例 47

5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-4,6,7-三甲基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌喃]-3-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 46 所合成之 5-溴-4,6,7-三甲基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌喃]-3-酮(240 mg, 0.738 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(426 mg, 2.21 mmol)而合成 100 mg 標題化合物(產率：31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43-1.53 (2H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.04-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 3.82-3.94 (2H, m), 3.99-4.09 (2H, m), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

參考例 48

5-溴-4,6,7-三甲基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,1'-環戊烷]-3-酮

以與參考例 45 所述之相同方式，惟係使用參考例 45 所合成之 5-溴-4,6,7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.00 g, 3.92 mmol)及 1,4-二溴丁烷(1.27 g, 5.88 mmol)而合成 430 mg 標題化合物(產率：35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.81-2.14 (8H, m), 2.25 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.67 (3H, s).

參考例 49

5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-4,6,7-三甲基-3H-螺

[1-苯并呋喃-2,1'-環戊烷]-3-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 48 所合成之 5-溴-4,6,7-三甲基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,1'-環戊烷]-3-酮(400 mg, 1.29 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(652 mg, 3.39 mmol)，獲得 180 mg 標題化合物(產率：33%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.81-2.11 (8H, m), 2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.04-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

參考例 50

1,2,5-三甲基-3-(丙-2-烯-1-基氧基)苯

以與參考例 1 所述之相同方式，惟係使用 2,3,5-三甲基苯酚(50.0 g, 368 mmol)及溴丙烯(38.1 mL)，獲得 61.7g 呈油狀產物之標題化合物(產率：95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 4.48-4.52 (2H, m), 5.21-5.30 (1H, m), 5.38-5.47 (1H, m), 6.00-6.15 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.61 (1H, s).

參考例 51

2,3,5-三甲基-6-丙-2-烯-1-基苯酚

以與參考例 2 所述之相同方式，惟係使用參考例 50 所合成之 1,2,5-三甲基-3-(丙-2-烯-1-基氧基)苯(61.7 g, 351 mmol)，獲得 52.0 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.41 (2H, dt, $J = 5.8, 1.6$ Hz), 4.86 (1H, s), 5.03-5.14 (2H, m), 5.89-6.05 (1H, m), 6.63 (1H, s).

參考例 52

2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

將濃鹽酸(130 mL)加至含有參考例 51 所合成之 2, 3, 5-三甲基-6-丙-2-烯-1-基苯酚(52.0 g, 295 mmol)之乙醇(520 mL)溶液中，將該混合物回流加熱 16 小時。反應溶液以碳酸氫鈉水溶液中中和，然後該混合物然後使用乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5)，獲得 35.7 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.1, 7.7$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.1, 8.8$ Hz), 4.85-5.00 (1H, m), 6.50 (1H, s).

參考例 53

5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 52 所合成之 2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(35.7 g, 203 mmol)，獲得 43.4 g 標題化合物(產率: 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 15.1,$

7.7 Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 15.1, 8.8$ Hz), 4.84-4.97 (1H, m).

參考例 54

(2R)-5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃及(2S)-5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

將參考例 53 所獲得之 5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(13.5 g)使用高效能液相層析儀(管柱: Daicel Chemical Industries, Ltd. 所製造之 CHIRALCEL OD, 移動相: 己烷)區分。濃縮包括具有較短滯留時間之光學活性物質區分之溶液, 獲得 5.76 g 呈固體之(R)-型(>99.9%ee, 比旋光 $[\alpha]_D^{20} = +14.6^\circ$ ($c = 0.52$, 氯仿))。進一步, 濃縮包括具有較長滯留時間之光學活性物質區分之溶液, 獲得 6.55 g 呈固體之(S)-型(>99.9%ee, 比旋光 $[\alpha]_D^{20} = -16.5^\circ$ ($c = 0.52$, 氯仿))。

參考例 55

4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

以與參考例 19 所述之相同方式, 惟係使用參考例 53 所合成之 5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(20.0 g, 78.4 mmol)及哌啶-1-羧酸第三丁基酯(43.7 g, 235 mmol), 獲得 16.1 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.49 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.69 (1H,

dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz), 2.94-3.09 (4H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz), 3.40-3.61 (4H, m), 4.81-4.94 (1H, m).

參考例 56

1-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

將參考例 55 所合成之 4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯 (16.1 g, 44.7 mmol) 加至含有 2N HCl-乙酸乙酯溶液，將該混合物在 50 °C 攪拌 3 小時。將反應溶液倒進 2N 氫氧化鈉水溶液，將該混合物使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鈉乾燥。之後，於減壓下去除溶劑，所得殘質經鹼性矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯-甲醇 90:10)，獲得 11.3 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz), 2.91-3.12 (8H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz), 4.80-4.94 (1H, m).

參考例 57

4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-3-側氧基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

在室溫將第三丁醇鈉 (13.45 g, 140 mmol) 加至含有參考例 36 所合成之 4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-3-側氧基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶 (28.32 g, 100 mmol)、N-Boc-哌啶 (22.35 g, 120 mmol)、乙酸鈹 (448 mg, 2 mmol) 及

BINAP(3.74 g, 6 mmol)之甲苯(300 mL)之混合物，將該混合物在回流加熱及氫氣氛圍下攪拌。反應 16 小時後，混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋。有機層以飽和鹽水洗滌，然後使用無水硫酸鈉乾燥。於減壓下去除溶劑。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 9:1 至 4:1)，從己烷再結晶，獲得 20.5 g 標題化合物(產率: 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 1.49 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.91-2.99 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.33-3.42 (2H, m), 3.62-3.71 (2H, m).

參考例 58

2, 2, 4, 6, 7-五甲基-5-哌啶-1-基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 56 所述之相同方式，惟係使用參考例 57 所合成之 4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-3-側氧基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(19.43 g, 50 mmol)而合成 10.32 g 標題化合物(產率: 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.89-3.02 (6H, m), 3.08-3.21 (2H, m).

參考例 59

5-[4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將第三丁醇鈉(999 mg, 10.4 mmol)加至含有參考例 58 所合成之 2, 2, 4, 6, 7-五甲基-5-哌啶-1-基-1-苯并呋喃

-3(2H)-酮(1.00 g, 3.47 mmol)、4-溴-2-甲基苯甲醚(2.09 g, 10.4 mmol)、乙酸鈮(39 mg, 0.174 mmol)及 BINAP(325 mg, 0.522 mmol)之甲苯(18 mL)之混合物，將該混合物在回流加熱下攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，反應溶液以水稀釋並使用乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 85:15)。使用乙酸乙酯-己烷進行結晶，獲得 320 mg 標題化合物(產率: 23%)。熔點: 129-131°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.02-3.42 (8H, m), 3.80 (3H, s), 6.74-6.84 (2H, m), 6.85-6.89 (1H, m).

參考例 60

4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯

以與參考例 57 所述之相同方式，惟係使用參考例 4 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(9.42 g, 35 mmol)及哌啶-1-羧酸第三丁基酯(7.82 g, 42 mmol)，獲得 4.88 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 37%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 1.48-1.52 (9H, m), 2.07 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.90 (2H, s), 2.93-3.12 (4H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.50-3.62 (2H, m).

參考例 61

1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

以與參考例 56 所述之相同方式，惟係使用參考例 60 所合成之 4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(4.87 g, 13.0 mmol)，獲得 0.85 g 標題化合物(產率：24%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.36 (6H, s), 1.94 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.85 (2H, s), 2.89-3.12 (8H, m), 6.25-7.61 (1H, m).

參考例 62

4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-3-側氧基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-1, 4-二氫雜環庚烷-1-羧酸第三丁基酯

將 1, 4-二氫雜環庚烷-1-羧酸第三丁基酯(2.50 g, 12.5 mmol)、乙酸鈮(70.0 mg, 0.312 mmol)、BINAP(579 mg, 0.901 mmol)及第三丁醇鈉(1.79 g, 18.6 mmol)加至含有參考例 36 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.77 g, 6.25 mmol)之甲苯(20 mL)溶液中，將該混合物在氬氣氛圍下回流加熱 29 小時。冷卻至室溫後，混合物以水稀釋並使用乙酸乙酯萃取。使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯：100：0 至 95：5)，獲得 340 mg 標題化合物(產率：14%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.42 (6H, s), 1.49 (9H, d, $J = 4.2$ Hz), 1.70-1.90 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.40-3.75 (4H, m).

參考例 63

5-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 56 所述之相同方式，惟係使用參考例 62 所合成之 4-(2,2,4,6,7-五甲基-3-側氧基-2,3-二氮-1-苯并呋喃-5-基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-羧酸第三丁基酯(600 mg, 1.54 mmol)而合成 456 mg 標題化合物(產率：100%)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (6H, s), 1.80-1.92 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.95-3.30 (8H, m), 3.78 (3H, s).

參考例 64

5-[4-(4-甲氧基苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將雙(三-第三丁基膦)鈹(20.0 mg, 0.0387 mmol)及第三丁醇鈉(500 mg, 5.16 mmol)加至含有參考例 63 所合成之 5-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮之鄰二甲苯(20 mL)溶液中，將該混合物在氬氣氛圍下在 120°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，混合物以水稀釋並使用乙酸乙酯萃取。使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 90:10)，獲得 240 mg 標題化合物(產率：45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 1.85-2.01 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.00-3.30 (4H,

m), 3.56-3.75 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.72 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

參考例 65

2-溴-3,5-二甲基苯酚

在冰冷卻條件下將 N-溴琥珀醯亞胺(178 g, 1.00 mmol)緩緩加至含有 3,5-二甲基苯酚(122 g, 1.00 mol)之甲苯(1.0 L)溶液中，且使該混合物回溫至室溫並攪拌 2 小時。於減壓下濃縮混合物，然後將殘質懸浮於己烷(400 mL)以經過濾去除不溶物。濃縮濾液，且所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 9:1)，獲得 61.6 g 標題化合物(產率: 31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.51 (1H, s), 6.60-6.64 (1H, m), 6.66-6.69 (1H, m).

參考例 66

2-(2-溴-3,5-二甲基苯氧基)-2-甲基丙酸

以與參考例 16 所述之相同方式，惟係使用參考例 65 所合成之 2-溴-3,5-二甲基苯酚(7.61 g, 37.8 mmol)而合成 8.10 g 標題化合物(產率: 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.85 (1H, s).

參考例 67

7-溴-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 17 所述之相同方式，惟係使用參考例 66 所合成之 2-(2-溴-3,5-二甲基苯氧基)-2-甲基丙酸(4.00

g, 13.9 mmol)而合成 2.57 g 標題化合物(產率：69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.45 (3H, s), 2.51 (3H, s), 6.74 (1H, s).

參考例 68

7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將參考例 67 所合成之 7-溴-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(2.90 g, 10.8 mmol)、溴化銅(1.86 g, 13.0 mmol)及 28%甲醇鈉/甲醇溶液(60 mL)之混合物在回流加熱下攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將反應溶液倒進水中並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 99:1 至 94:6)，獲得 1.18 g 標題化合物(產率：50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.60 (1H, s).

參考例 69

7-羥基-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將參考例 68 所合成之 7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.10 g, 4.99 mmol)、48%氫溴酸(20 mL)及乙酸(4 mL)之混合物在 100°C 攪拌 15 小時。將反應溶液倒進冰浴中之冰冷飽和碳酸氫鈉水並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 80/20)，獲得 980 mg 標題化合物(產率：95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.88 (1H, s), 6.58 (1H, s).

參考例 70

7-(甲氧基甲氧基)-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

在 0°C 將碳酸鉀(1.23 g, 8.92 mmol)及氯甲基甲基醚(539 mg, 6.69 mmol)依序加至含有參考例 69 所合成之 7-羥基-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(920 mg, 4.46 mmol)之 DMF(20 mL)之懸浮液。使反應溶液回溫至室溫並攪拌 15 小時。將所得混合物倒進飽和碳酸氫鈉水並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 85/15)，獲得 920 mg 標題化合物(產率: 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.34 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.58 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.62 (1H, brs).

參考例 71

5-溴-7-(甲氧基甲氧基)-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 70 所合成之 7-(甲氧基甲氧基)-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(920 mg, 3.68 mmol)而合成 990 mg 標題化合物(產率: 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.49 (3H, s), 2.64 (3H,

s), 3.58 (3H, s), 5.22 (2H, s).

參考例 72

7-(甲氧基甲氧基)-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 71 所合成之 5-溴-7-(甲氧基甲氧基)-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(990 mg, 3.01 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(1.73 g, 9.02 mmol)，獲得 800 mg 標題化合物(產率：60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.39 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.03-3.28 (6H, m), 3.29-3.42 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

參考例 73

7-羥基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將濃鹽酸(0.1 mL)加至含有參考例 72 所合成之 7-(甲氧基甲氧基)-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(800 mg, 1.82 mmol)之乙醇(16 mL)溶液中，將該混合物在回流加熱下攪拌 24 小時。之後，再於其內加入濃鹽酸(0.1 mL)，將該混合物在回流加熱下攪拌 24 小時。使反應溶液冷卻至室溫並倒進飽和碳酸氫鈉水並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質係使用乙

酸乙酯及己烷結晶，獲得 630 mg 標題化合物(產率：87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.02-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.97 (1H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

參考例 74

7-乙氧基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌咩-1-基]-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

在 0°C 將乙基碘(88 mg, 0.567 mmol)加至含有參考例 73 所合成之 7-羥基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌咩-1-基]-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(150 mg, 0.378 mmol)及碳酸鉀(104 mg, 0.756 mmol)之 DMF(4 mL)之懸浮液。使反應溶液回溫至室溫並攪拌 15 小時。將所得混合物倒進水中並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 80/20)，從乙酸乙酯及己烷再結晶，獲得 70 mg 標題化合物(產率：44%)。

熔點：109-112 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.45 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.03-3.39 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.80-6.90 (2H, m), 6.91-7.01 (2H, m).

參考例 75

5-溴-7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 68 所

合成之 7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (200 mg, 0.908 mmol) 而合成 190 mg 標題化合物 (產率 : 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.47 (6H, s), 2.44 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.92 (3H, s).

參考例 76

7-甲氧基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 75 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (190 mg, 0.635 mmol) 及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶 (366 mg, 1.91 mmol) 而合成 90 mg 標題化合物 (產率 : 35%)。

熔點 : 125-127°C (乙酸乙酯-己烷)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.03-3.41 (8H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.91-7.00 (2H, m).

參考例 77

2-溴-1,5-二甲基-3-(丙-2-烯-1-基氧基)苯

以與參考例 1 所述之相同方式，惟係使用參考例 65 所合成之 2-溴-3,5-二甲基苯酚 (35.0 g, 174 mmol) 及溴丙烯 (18.1 mL, 209 mmol) 而合成 40.4 g 標題化合物 (產率 : 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.57 (2H,

dt, $J = 4.9, 1.7$ Hz), 5.26-5.33 (1H, m), 5.45-5.54 (1H, m), 6.00-6.14 (1H, m), 6.53-6.57 (1H, m), 6.67-6.71 (1H, m).

參考例 78

2-溴-3,5-二甲基-6-丙-2-烯-1-基苯酚

以與參考例 2 所述之相同方式，惟係使用參考例 77 所合成之 2-溴-1,5-二甲基-3-(丙-2-烯-1-基氧基)苯(40.4 g, 168 mmol)，獲得 24.4 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.45 (2H, dt, $J = 6.0, 1.6$ Hz), 4.92-5.04 (2H, m), 5.64 (1H, s), 5.86-6.00 (1H, m), 6.67 (1H, s).

參考例 79

7-溴-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 52 所述之相同方式，惟係使用參考例 78 所合成之 2-溴-3,5-二甲基-6-丙-2-烯-1-基苯酚(24.1 g, 100 mmol)，獲得 22.8 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.52 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.79 (1H, dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz), 3.31 (1H, dd, $J = 15.3, 8.8$ Hz), 4.96-5.10 (1H, m), 6.56 (1H, s).

參考例 80

7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

將參考例 79 所合成之 7-溴-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(10.0 g, 41.5 mmol)、碘化銅(I)(7.88 g, 41.5 mmol)、28%甲醇鈉/甲醇溶液(41.5 mL)及 DMF(20.7 mL)之混合物在 120°C 攪拌 2 小時。冷卻後，將 3N 鹽酸加至反應溶液以中和，且混合物以乙酸乙酯稀釋。以矽藻土去除不溶物，所得濾液以水及飽和鹽水洗滌。有機層使用硫酸鎂乾燥，然後於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 94:6)，獲得 5.5 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 15.2, 7.5$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 15.2, 9.0$ Hz), 3.83 (3H, s), 4.91-5.03 (1H, m), 6.45 (1H, s).

參考例 81

7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 80 所述之相同方式，惟係使用參考例 79 所合成之 7-溴-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(7.23 g, 30.0 mmol)及 28%乙醇鈉/乙醇溶液(30 mL)，獲得 4.74 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz), 4.07 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.88-5.03 (1H, m), 6.45 (1H, s).

參考例 82

2, 4, 6-三甲基-7-(1-甲基乙氧基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 80 所述之相同方式，惟係使用參考例 79 所合成之 7-溴-2, 4, 6-三甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃 (2.41 g, 10.0 mmol) 及 1.67M 異丙醇鈉/異丙醇溶液 (30 mL)，獲得 1.38 g 呈油狀產物之標題化合物 (產率：63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.28 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.29 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 15.0, 7.1$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 15.0, 8.8$ Hz), 4.50 (1H, spt, $J = 6.2$ Hz), 4.87-5.02 (1H, m), 6.45 (1H, s).

參考例 83

5-溴-7-甲氧基-2, 4, 6-三甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 80 所合成之 7-甲氧基-2, 4, 6-三甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃 (5.50 g, 28.6 mmol)，獲得 6.2 g 呈油狀產物之標題化合物 (產率：80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 15.3, 7.4$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 15.3, 8.9$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.91-5.04 (1H, m).

參考例 84

5-溴-7-乙氧基-2, 4, 6-三甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 81 所

合成之 7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (4.70 g, 22.8 mmol), 獲得 6.1 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 15.3, 8.9$ Hz), 4.05 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.88-5.03 (1H, m).

參考例 85

5-溴-2,4,6-三甲基-7-(1-甲基乙氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式, 惟係使用參考例 82 所合成之 2,4,6-三甲基-7-(1-甲基乙氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (1.20 g, 5.45 mmol), 獲得 1.52 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.27 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.45 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.24 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 15.3, 8.9$ Hz), 4.48 (1H, spt, $J = 6.3$ Hz), 4.87-5.00 (1H, m).

參考例 86

4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基) 哌啶-1-羧酸第三丁基酯

以與參考例 19 所述之相同方式, 惟係使用參考例 83 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并

呋喃(3.0 g, 11.1 mmol)及哌啶-1-羧酸第三丁基酯(4.11 g, 22.1 mmol), 獲得 3.26 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45-1.50 (12H, m), 2.14 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz), 2.98-3.05 (4H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 15.3, 8.9$ Hz), 3.42-3.57 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.88-5.01 (1H, m).

參考例 87

4-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)
哌啶-1-羧酸第三丁基酯

以與參考例 19 所述之相同方式, 惟係使用參考例 84 所合成之 5-溴-7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(4.0 g, 14.0 mmol)及哌啶-1-羧酸第三丁基酯(5.21 g, 28.0 mmol), 獲得 3.86 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.49 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 15.2, 7.5$ Hz), 2.96-3.07 (4H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 15.2, 8.9$ Hz), 3.42-3.58 (4H, m), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.85-4.99 (1H, m).

參考例 88

1-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)
哌啶

以與參考例 56 所述之相同方式, 惟係使用參考例 86

所合成之 4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(3.26 g, 8.67 mmol), 獲得 2.35 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.2, 7.7$ Hz), 2.88-3.10 (8H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 15.2, 9.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.88-5.00 (1H, m).

參考例 89

1-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

以與參考例 56 所述之相同方式, 惟係使用參考例 87 所合成之 4-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(3.80 g, 9.74 mmol), 獲得 2.8 g 呈油狀產物之標題化合物(產率: 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.46 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 2.91-3.08 (8H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 15.1, 8.7$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.85-4.99 (1H, m).

參考例 90

2-溴-1,5-二甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯

以與參考例 1 所述之相同方式, 惟係使用參考例 65 所合成之 2-溴-3,5-二甲基苯酚(35.6 g, 176 mmol)而合成 43.4 g 標題化合物(產率: 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.86 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.98-5.02 (1H, m), 5.15-5.20 (1H, m), 6.50-6.57 (1H, m), 6.65-6.72 (1H, m).

參考例 91

2-溴-3,5-二甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚

以與參考例 2 所述之相同方式，惟係使用參考例 90 所合成之 2-溴-1,5-二甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯(43.4 g, 170 mmol)而合成 38.1 g 標題化合物(產率：88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.96 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.99 (2H, s), 5.56-5.67 (1H, m), 5.90-6.01 (1H, m), 6.55 (1H, s).

參考例 92

7-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 52 所述之相同方式，惟係使用參考例 91 所合成之 2-溴-3,5-二甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚(38.1 g, 149 mmol)而合成 26.0 g 標題化合物(產率：68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.52 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.98 (2H, s), 6.55 (1H, s).

參考例 93

7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 80 所述之相同方式，惟係使用參考例 92 所合成之 7-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(15.0 g, 58.8 mmol)而合成 10.3 g 標題化合物(產率：

85%)。

再者，亦可根據下列方法使用 2-甲氧基-3,5-二甲基苯酚(7.60 g, 41.7 mmol)進行合成。亦即，將三氟甲磺酸(1.85 mL, 20.9 mmol)滴加至含有 2-甲氧基-3,5-二甲基苯酚(7.60 g, 41.7 mmol)及異丁醛(5.71 mL, 62.6 mmol)之正庚烷(76 mL)之溶液內，將該混合物在 55°C 攪拌 2.5 小時。冷卻至室溫後，反應溶液以水洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥，然後於減壓下去除溶劑。所得殘質經鹼性矽膠層析法(己烷-乙酸乙酯 100:0)及矽膠層析法(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 95:5)純化，獲得 8.70 g 標題化合物(產率 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.44 (1H, s).

參考例 94

5-溴-7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 93 所合成之 7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(10.3 g, 50.0 mmol)而合成 13.8 g 標題化合物(產率: 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.76 (2H, s), 3.80 (3H, s).

參考例 95

4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌咩-1-羧酸第三丁基酯

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 94 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(3.74 g, 13.1 mmol)及哌啶-1-羧酸第三丁基酯(4.88 g, 26.2 mmol)而合成 3.97 g 標題化合物(產率：78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (15H, s), 2.12 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.89 (2H, s), 2.95-3.07 (4H, m), 3.40-3.57 (4H, m), 3.80 (3H, s).

參考例 96

1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

以與參考例 56 所述之相同方式，惟係使用參考例 95 所合成之 4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-羧酸第三丁基酯(3.97 g, 10.2 mmol)而合成 2.48 g 標題化合物(產率：84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.89 (2H, s), 2.90-2.97 (4H, m), 3.00-3.10 (4H, m), 3.80 (3H, s).

參考例 97

7-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 80 所述之相同方式，惟係使用參考例 92 所合成之 7-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(5.00 g, 19.6 mmol)及 20%乙醇鈉/乙醇溶液而合成 4.05 g 標題化合物(產率：94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.89 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.44 (1H, s).

參考例 98

5-溴-7-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 97 所合成之 7-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (4.05 g, 18.4 mmol) 而合成 5.38 g 標題化合物 (產率: 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.48 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.95 (2H, s), 4.05 (2H, q, $J = 6.9$ Hz).

參考例 99

5-[2-(4-甲氧基苯基)嗎啉-4-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

藉由使用參考例 18 所合成之 5-溴-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (488 mg, 1.72 mmol) 及 2-(4-甲氧基苯基)嗎啉 (500 mg, 2.59 mmol)，反應係與參考例 59 相同方式進行以合成 224 mg 標題化合物 (產率 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 11.7, 10.2$ Hz), 2.83-2.94 (2H, m), 2.95-3.16 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.93-4.06 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.66 (1H, dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.19 (1H,

s), 7.32 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

參考例 100

1,4-二甲基-2-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯

以與參考例 1 所述之相同方式，惟係使用 2,5-二甲基苯酚(25.0 g, 205 mmol)而合成 35.3 g 標題化合物(產率：100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.85 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.41 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.63 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

參考例 101

3,6-二甲基-2-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚

以與參考例 2 所述之相同方式，惟係使用參考例 100 所合成之 1,4-二甲基-2-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯(35.3 g, 205 mmol)而合成 35.3 g 標題化合物(產率：100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.79 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.38 (2H, s), 4.65-4.70 (1H, m), 4.84-4.88 (1H, s), 5.02 (1H, s), 5.12 (1H, s), 6.68 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

參考例 102

2,2,4,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 52 所述之相同方式，惟係使用參考例 101 所合成之 3,6-二甲基-2-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚(35.3 g, 205 mmol)而合成 24.3 g 標題化合物(產率：69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.47 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.92 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

參考例 103

5-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 102 所合成之 2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃 (2.00 g, 11.3 mmol) 而合成 2.56 g 標題化合物 (產率：89%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.47 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.95 (2H, s), 7.11 (1H, s).

參考例 104

3-第三丁基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇

在氬氣氛圍下在 -70°C 或更低溫度下，將含有 1.54M 第三丁基鋰之戊烷溶液 (2.00 mL, 3.08 mmol) 滴加至含有參考例 42 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (800 mg, 2.03 mmol) 之 THF (4 mL) 溶液中，然後使混合物回溫至 0°C 。反應溶液在冰冷卻條件下攪拌 30 分鐘，然後於其內加入水並使用乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和鹽水洗滌，然後使用無水硫酸鈉乾燥。於減壓下濃縮。所得殘質經鹼性矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯 100:0 至 8:1) 及矽膠管柱層析法 (己烷-乙酸乙酯 100:0 至 8:1) 純化，之後，使用己烷進行結晶，獲得 300 mg 標題化合物 (產率：33%)。

熔點：113 至 115°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (9H, s), 1.25 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.79 (1H, s), 2.03 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.00-3.42 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=9.2$ Hz).

參考例 105

5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,3,4,6,7-六甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇

在冰冷卻條件下將含有 1.14M 甲基鋰之二乙醚溶液 (5.60 mL, 6.38 mmol) 滴加至含有參考例 42 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (2.00 g, 5.06 mmol) 之四氫呋喃 (20 mL) 溶液中，並攪拌該混合物 10 分鐘。將水加至反應溶液並使用乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和鹽水洗滌，然後使用無水硫酸鈉乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質使用己烷結晶，獲得 2.00 g 標題化合物 (產率：96%)。

熔點：139 至 141°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.00-3.40 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

參考例 106

1-(4-甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-3-伸甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

將 10%鹽酸(5 mL)加至含有參考例 105 所獲得之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 3, 4, 6, 7-六甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇(1.70 g, 4.14 mmol)之乙腈(15mL)之懸浮液，將該混合物在室溫攪拌 6 小時。反應溶液於減壓下濃縮，之後，將 10%碳酸鉀水溶液加至殘質以使該水層變為鹼性。然後，使用乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和鹽水洗滌，然後使用無水硫酸鈉乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質使用乙醇結晶，獲得 1.50 g 標題化合物(產率：92%)。

熔點：134 至 136°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.04-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.82 (1H, s), 5.32 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9.5$ Hz).

參考例 107

[(5-溴-4, 6, 7-三甲基-1-苯并呋喃-3-基)氧基](第三丁基)二甲基矽烷

將三乙胺(2.15 g, 21.2 mmol)及二甲基矽基(silyl)三氟甲磺酸第三丁基酯(4.68 g, 17.7 mmol)依序加至含有參考例 45 所合成之 5-溴-4, 6, 7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(3.00 g, 11.8 mmol)之甲苯(100 mL)之溶液，將混合物在室溫攪拌 1 小時。將所得混合物倒進飽和碳酸氫鈉水並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化

(己烷-乙酸乙酯 99 : 1 至 94/6)，獲得 4.14 g 標題化合物 (產率 : 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.25 (6H, s), 1.03 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.70 (3H, s), 7.20 (1H, s).

參考例 108

1-(3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4,6,7-三甲基-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 107 所合成之[(5-溴-4,6,7-三甲基-1-苯并呋喃-3-基)氧基](第三丁基)二甲基矽烷(980 mg, 2.65 mmol)而合成 600 mg 標題化合物(產率 : 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.24 (6H, s), 1.02 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.06-3.44 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m), 7.16 (1H, s).

參考例 109

5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-4,6,7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將 1N 鹽酸(5 mL)加至含有參考例 108 所合成之 1-(3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4,6,7-三甲基-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶(560 mg, 1.16 mmol)之 THF(25 mL)溶液中，將該混合物在室溫攪拌 1 小時。所得混合物以飽和碳酸氫鈉水稀釋。於減壓下去除反應混合物中之 THF，且殘質使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水

洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 85/15)，獲得 310 mg 標題化合物(產率：73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.03-3.42 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m).

參考例 110

2-(2,3,5-三甲基苯氧基)丙酸

以與參考例 16 所述之相同方式，惟係使用 2,3,5-三甲基苯酚(36.2 g, 266 mmol)，獲得 49.6 g 標題化合物(產率：90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.64 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 4.75 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.67 (1H, s).

參考例 111

2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 17 所述之相同方式，惟係使用參考例 110 所合成之 2-(2,3,5-三甲基苯氧基)丙酸(49.5 g, 238 mmol)，獲得 30.5 g 標題化合物(產率：68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.57 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.63 (1H, s).

參考例 112

5-溴-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 45 所述之相同方式，惟係使用參考例 111 所合成之 2, 4, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(28.4 g, 149 mmol)，獲得 32.3 g 標題化合物(產率：81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.51 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.66 (1H, q, $J = 6.9$ Hz).

參考例 113

[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3-基)氧基](三乙基)矽烷

以與參考例 107 所述之相同方式，惟係使用參考例 112 所合成之 5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(10.0 g, 37.2 mmol)及三氟甲磺酸三乙基矽基酯(14.8 g, 55.8 mmol)，獲得 12.0 g 標題化合物(產率：84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.73-0.82 (6H, m), 0.93-1.03 (9H, m), 2.34 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.64 (3H, s).

參考例 114

1-(4-甲氧基苯基)-4-{2, 4, 6, 7-四甲基-3-[(三乙基矽基)氧基]-1-苯并呋喃-5-基}哌啶

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 113 所合成之[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3-基)氧基](三乙基)矽烷(2.00 g, 5.22 mmol)而合成 810 mg 標題化合物(產率：31%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.71-0.84 (6H, m), 0.93-1.05 (9H, m),

2.32 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.09-3.40 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.94-7.03 (2H, m).

參考例 115

5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 109 所述之相同方式，惟係使用參考例 114 合成之 1-(4-甲氧基苯基)-4-{2,4,6,7-四甲基-3-[(三乙基矽基)氧基]-1-苯并呋喃-5-基}哌啶(1.38 g, 2.79 mmol) 而合成 910 mg 標題化合物(產率：86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.05-3.41 (8H, m), 3.79 (3H, s), 4.55 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

參考例 116

2-乙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將第三丁醇鉀(74 mg, 0.473 mmol)加至含有參考例 115 所合成之 2-乙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(150 mg, 0.394 mmol)及碘乙烷(74 mg, 0.473 mmol)之 THF(2 mL)之混合物，將該混合物在室溫攪拌 1 小時。之後，將反應溶液倒進飽和氯化銨水溶液並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘

質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 96/4 至 87/13)，獲得 60 mg 標題化合物(產率：37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.83 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (3H, s), 1.75-1.91 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.03-3.43 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

參考例 117

2-(3,5-二甲基苯氧基)-2-甲基丙酸

以與參考例 16 所述之相同方式，惟係使用 3,5-二甲基苯酚(12.3 g, 100 mmol)，獲得標題化合物之粗純化產物(25.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.59 (6H, s), 2.27 (6H, s), 6.56 (2H, s), 6.72 (1H, s).

參考例 118

2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

以與參考例 35 所述之相同方式，惟係使用參考例 117 所合成之 2-(3,5-二甲基苯氧基)-2-甲基丙酸(25.5 g)之粗純化產物，獲得 11.8 g 標題化合物(2-步驟 產率：62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.43 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.67 (1H, s).

參考例 119

5-溴-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

將溴(8.7 mL, 169 mmol)加至含有參考例 118 所合成之 2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(30.7 g, 161

mmol)及乙酸鈉(14.5 g, 177 mmol)之乙腈(200 mL)之混合物，將該混合物在室溫攪拌 2 小小時。之後，將反應溶液倒進 5%亞硫酸鈉水溶液並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以水及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 50:1 至 9/1)，使用甲醇進行結晶，獲得 26.2 g 標題化合物(產率: 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.48 (3H, s), 2.68 (3H, s), 6.84 (1H, s).

參考例 120

5-溴-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

在冰冷卻條件下將氫化鋰鋁(2.33 mg, 61.5 mmol)加至含有氯化鋁(8.20 g, 6.15 mmol)之 THF(70 mL)之懸浮液，並攪拌該混合物 15 分鐘。之後，於其內加入含有參考例 119 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(6.63 g, 24.6 mmol)之 THF(30 mL)溶液中，將該混合物在回流加熱下攪拌 2.5 小時。以冰冷卻反應溶液後，於其內滴加水。再於其內加入 0.5N 氫氧化鈉水溶液，將混合物在室溫攪拌 10 分鐘。過濾去除不溶物。濾液使用乙酸乙酯-二乙醚(1:1)之混合溶劑萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 9:1)。使用甲醇-乙酸乙酯進行結晶，獲得 5.29 g 標題化合物(產率: 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H,

s), 2.95 (2H, s), 6.51 (1H, s).

參考例 121

1-(5-溴-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)乙酮

在 -40°C 將氯化鋁(3.56 g, 26.7 mmol)加至含有參考例 120 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(4.55 g, 17.8 mmol)及乙醯氯(4.20 g, 53.4 mmol)之氯苯(40 mL)之混合物，將該混合物在相同溫度攪拌。攪拌 1 小時後，將反應溶液倒進水中並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和碳酸氫鈉水及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 99:1 至 95/5)，獲得 440 mg 標題化合物(產率: 8%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.97 (2H, s).

參考例 122

(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇

將 70%間氯過氧苯甲酸(1.95 g, 7.89 mmol)加至含有參考例 2 所合成之 2, 3, 5-三甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚(1.00 g, 5.26 mmol)之甲苯(18 mL)溶液中，將該混合物在室溫攪拌 15 小時。將所得混合物倒進水中並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以 5%亞硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下進行濃縮，將殘質溶解於甲苯(10 mL)。將三氟乙酸(0.2

mL)加至此溶液中，將該混合物在室溫攪拌 1 小時。之後，將反應溶液倒進飽和碳酸氫鈉水並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 85/15)，獲得 420 mg 標題化合物(產率: 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 1.88 (1H, dd, $J = 6.6$, 7.2 Hz), 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 7.2$, 11.7 Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 6.6$, 11.7 Hz), 6.51 (1H, s).

參考例 123

(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 122 所合成之(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(860 mg, 0.908 mmol)而合成 720 mg 標題化合物(產率: 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (3H, s), 1.84 (1H, dd, $J = 6.0$, 7.2 Hz), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.86 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.22 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 7.2$, 11.7 Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 6.0$, 11.7 Hz).

參考例 124

2-(甲氧基甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

在冰冷卻條件下將 60%氫化鈉(60 mg, 1.46 mmol)加

至含有參考例 122 所合成之(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(200 mg, 0.970 mmol)之 THF(3 mL)溶液中，將該混合物在 0°C 攪拌 20 分鐘。之後，於其內加入甲基碘(413 mg, 2.19 mmol)，使混合物回溫至室溫，接著攪拌 15 小時。將反應溶液倒進飽和氯化銨水溶液並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 98:2 至 92:8)，獲得 140 mg 標題化合物(產率：66%)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.92 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m).

參考例 125

5-溴-2-(甲氧基甲基)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 124 所合成之 2-(甲氧基甲基)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(140 mg, 0.635 mmol)而合成 120 mg 標題化合物(產率：63%)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.45 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.84 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.19 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.44 (2H, s).

參考例 126

2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

在冰冷卻條件下將碳酸鈣(1.37 g, 13.7 mmol)及二氯碘酸苄基三甲基銨(4.04 g, 11.6 mmol)依序加至含有參考例所合成之 2,3,5-三甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚(1.00 g, 5.26 mmol)之甲苯(20 mL)/甲醇(10 mL)溶液中，將該混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘。之後，反應溶液於減壓下濃縮，且將水及乙酸乙酯加至殘質以分離有機層。該有機層以 10% 亞硫酸鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 95:5)，獲得 3.05 g 標題化合物(產率: 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.66 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.95 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.40 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 6.51 (1H, s).

參考例 127

2-[(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

將酞醯亞胺鉀(702 mg, 3.79 mmol)加至含有參考例 126 所合成之 2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(1.00 g, 3.16 mmol)之 DMF(10 mL)溶液中，將該混合物在 140°C 攪拌 15 小時。之後，使反應溶液冷卻至室溫，於其內加入水及乙酸乙酯以分離有機層。該有機層以水及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓

下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95 : 5 至 75 : 25)，獲得 730 mg 標題化合物(產率 : 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.54 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.89 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 6.36 (1H, s), 7.64-7.73 (2H, m), 7.76-7.87 (2H, m).

參考例 128

2-[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基) 甲基]-1H-異吲哚-1, 3(2H)-二酮

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 127 合成之 2-[(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基) 甲基]-1H-異吲哚-1, 3(2H)-二酮(730 mg, 2.18 mmol)，獲得 530 mg 標題化合物(產率 : 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.55 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.97 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.31 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.88 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 7.65-7.74 (2H, m), 7.75-7.85 (2H, m).

參考例 129

1-(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基) 甲胺

將肼(hydrazine)單水合物(87 mg, 1.73 mmol)加至含有參考例 129 所合成之 2-[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基) 甲基]-1H-異吲哚-1, 3(2H)-二酮

(530 mg, 1.28 mmol)之乙醇(13 mL)溶液中，將該混合物在回流加熱下攪拌 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫，於其內加入 6N 鹽酸(10 mL)，接著在回流加熱下攪拌 1 小時。將反應溶液冷卻至室溫，然後於其內加入 1N 氫氧化鈉水溶液以成為弱鹼性，接著使用二異丙基醚萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經鹼性矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 80 : 20 至 0 : 100)，獲得 250 mg 標題化合物(產率：69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (2H, brs), 1.42 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 2.877 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 2.881 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 15.6$ Hz).

參考例 130

1-(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基甲胺

在冰冷卻條件下將 37% 甲醛水溶液(0.5 mL)加至含有參考例 129 所合成之 1-(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲胺(250 mg, 0.880 mmol)、乙酸(140 mg, 2.33 mmol)及氰基硼氫化鈉(98 mg, 1.56 mol)之甲醇(6 mL)之溶液。使混合物回溫至室溫，並攪拌 15 小時。將乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水加至反應溶液以分離有機層。該有機層以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經鹼性矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 97 : 3 至 88 : 12)，獲得 220 mg 標題化合物(產率：80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.42 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.32 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.50 (2H, s), 2.84 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.19 (1H, d, $J = 15.6$ Hz).

參考例 131

N-甲基-1-苄基-N-[(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]甲胺

將 N-甲基苄基胺 (766 mg, 3.16 mmol) 及碳酸鉀 (1.09 g, 7.90 mmol) 加至含有參考例 126 所合成之 2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (1.00 g, 3.16 mmol) 之 DMA (5 mL) 溶液中，將該混合物在回流加熱下攪拌 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫，於其內加入水及乙酸乙酯以分離有機層。該有機層以水及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化 (己烷-乙酸乙酯 99 : 1 至 93 : 7)，獲得 730 mg 標題化合物 (產率 : 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.44 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.59 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.63 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.07 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 6.47 (1H, s), 7.17-7.33 (5H, m).

參考例 132

N-苄基-1-(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)-N-甲基甲胺

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 131 所合成之 N-甲基-1-苯基-N-[(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]甲胺(730 mg, 2.36 mmol)，獲得 380 mg 標題化合物(產率：41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.42 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.58 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.63 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 7.17-7.33 (5H, m).

參考例 133

5-溴-2-(碘甲基)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 126 所合成之 2-(碘甲基)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(2.00 g, 6.33 mmol)，獲得 2.01 g 標題化合物(產率：80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.66 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.02 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.27 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.42 (2H, s).

參考例 134

5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2-[(甲硫基)甲基]-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

將甲硫醇鈉(213 mg, 3.03 mmol)加至含有參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(270 mg, 0.683 mmol)之 DMA(3 mL)溶液中，將

該混合物在 140°C 攪拌 4 小時。使反應溶液冷卻至室溫，於其內加入水及乙酸乙酯以分離有機層。該有機層以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100 : 0 至 90 : 10)，獲得 130 mg 標題化合物(產率：68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.53 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.79 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.83 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.26 (1H, d, $J = 15.6$ Hz).

參考例 135

N,N-二苄基-1-(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲胺

以與參考例 131 所述之相同方式，惟係使用參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(2.00 g, 6.33 mmol)及二苄基胺(750 mg, 3.81 mmol)，獲得 330 mg 標題化合物(產率：56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.66 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.02 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.27 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.42 (2H, s).

參考例 136

4-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]嗎啉

以與參考例 131 所述之相同方式，惟係使用參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-

苯并呋喃(270 mg, 0.683 mmol)及嗎啉(298 mg, 3.42 mmol), 獲得 220 mg 標題化合物(產率: 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.46-2.69 (6H, m), 2.84 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.19 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.59-3.72 (4H, m).

參考例 137

1-[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]哌啶

將哌啶(323 mg, 3.80 mmol)及碳酸鉀(525 mg, 3.80 mmol)加至含有參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(300 mg, 0.759 mmol)之 DMA(3 mL)溶液中, 將該混合物於微波輻射下在 150 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 10 分鐘。使反應溶液冷卻至室溫, 於其內加入水及乙酸乙酯以分離有機層。該有機層以水及飽和鹽水洗滌, 使用無水硫酸鎂乾燥, 接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 85:15), 獲得 170 mg 標題化合物(產率: 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31-1.44 (5H, m), 1.45-1.56 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.39-2.61 (6H, m), 2.82 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 15.0$ Hz).

參考例 138

4-[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)

甲基]硫代嗎啉 1,1-二氧化物

以與參考例 131 所述之相同方式，惟係使用參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(500 mg, 1.27 mmol)及硫代嗎啉 1,1-二氧化物(516 mg, 3.82 mmol)，獲得 180 mg 標題化合物(產率：35%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.43 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.69 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 2.82-3.30 (10H, m).

參考例 139

1-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-1H-吡唑

在冰冷卻條件下將 60%氫化鈉(91 mg, 2.27 mmol)加至含有吡唑(155 mg, 2.27 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中，將該混合物在 0°C 攪拌 20 分鐘。之後，於其內加入含有參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(300 mg, 0.759 mmol)之 DMF(1.5 mL)溶液中，將該混合物在 100°C 攪拌 4 小時及在 120°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，反應溶液使用飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯而分布之。有機層以飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 85:15)，獲得 185 mg 標題化合物(產率：71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H,

s), 2.34 (3H, s), 2.92 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 7.45-7.49 (2H, m).

參考例 140

1-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑

以與參考例 139 所述之相同方式，惟係使用參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(300 mg, 0.759 mmol)及 2-甲基咪唑(186 mg, 2.27 mmol)，獲得 120 mg 標題化合物(產率：45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.40 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.98 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 3.96 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.89-6.95 (2H, s).

參考例 141

8-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

將 1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(725 mg, 5.06 mmol)及碳酸鉀(699 mg, 5.06 mmol)加至含有參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(400 mg, 1.01 mmol)之 DMA(3 mL)溶液中，將該混合物於微波輻射下在 200°C 攪拌 10 分鐘。使反應溶液冷卻至室溫，於其內加入水及乙酸乙酯以分離有機層。該有機層以水及飽和鹽水洗滌，使用無水硫酸鎂乾燥，接著於

減壓下濃縮。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95 : 5 至 80 : 20)，獲得 310 mg 標題化合物(產率 : 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.42 (3H, s), 1.63-1.73 (4H, m), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.53-2.77 (6H, m), 2.83 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.93 (4H, s).

參考例 142

1-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]吡咯啉

以與參考例 141 所述之相同方式，惟係使用參考例 133 所合成之 5-溴-2-(碘甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(400 mg, 1.01 mmol)及吡咯啉(359 mg, 5.05 mmol)，獲得 270 mg 標題化合物(產率 : 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45 (3H, s), 1.67-1.80 (4H, m), 2.15 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.46-2.74 (6H, m), 2.85 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.24 (1H, d, $J = 15.3$ Hz).

參考例 143

N-苄基-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 4 所合成之 5-溴-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(26.9 g, 0.10 mol)及苄基胺(21.8 mL, 0.20 mol)而合成 13.3 g 標題化合物(產率 : 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.14 (3H,

s), 2.23 (3H, s), 2.88 (1H, brs), 2.93 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.25-7.47 (5H, m).

參考例 144

2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺

以與參考例 20 所述之相同方式，惟係使用參考例 143 所合成之 N-苄基-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(13.0 g, 44.1 mmol)而合成 9.0 g 標題化合物(產率：100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.00-2.11 (6H, m), 2.12 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.22 (2H, brs).

參考例 145

2, 2'-[(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)亞胺基]二乙醇

將參考例 144 所合成之 2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(6.15 g, 30.0 mmol)溶解於 2-氯乙醇(40.5 mL)。於其內加入 N-乙基二異丙基胺(15.6 mL, 90 mmol)及碘化鉀(4.98 g, 30.0 mmol)，將該混合物在 120 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 3 小時。冷卻反應溶液然後以乙酸乙酯稀釋，將該混合物以水及飽和鹽水洗滌。有機層使用硫酸鈉乾燥，之後，於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 30:70)，獲得 6.94 g 標題化合物(產率：79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.27 (4H, m),

3.46-3.63 (4H, m), 3.86 (2H, brs).

參考例 146

N,N-雙(2-氯乙基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺

在冰冷卻條件下將甲磺醯氯(6.4 mL, 81.9 mmol)緩緩加至含有參考例 145 所合成之 2,2'-[(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)亞胺基]二乙醇(6.0 g, 20.5 mmol)之吡啶(60 mL)之溶液。使混合物回溫至室溫並攪拌 16 小時。將碳酸氫鈉水溶液加至反應溶液，之後，使用乙酸乙酯萃取。有機層以 3N 鹽酸、碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，使用硫酸鈉乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 9:1)，獲得 5.1 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.33-3.55 (8H, m).

參考例 147

1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌吡鹽酸鹽

將參考例 61 所獲得結晶後之母液進行濃縮，且殘質以 2N HCl-乙酸乙酯溶液處理，獲得 2.52 g 呈非晶形粉末之標題化合物(產率：62.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.36 (6 H, s), 2.10 (3 H, s), 2.11 (3 H, s), 2.86 (2 H, s), 3.02 - 3.27 (8 H, m), 9.14 (2 H, brs).

參考例 148

N-苄基-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺

以與參考例 19 所述之相同方式，惟係使用參考例 103 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃 (26.0 g, 102 mmol) 及苄基胺 (16.4 g, 153 mmol)，獲得 28.6 g 呈非晶形固體之標題化合物 (產率：100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.36 (1H, s), 4.27 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.25-7.45 (5H, m).

參考例 149

2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺

以與參考例 20 所述之相同方式，惟係使用參考例 148 所合成之 N-苄基-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺 (28.6 g, 102 mmol)，獲得 19.0 g 呈非晶形固體之標題化合物 (產率：97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.91 (2H, s), 6.34 (1H, s).

參考例 150

6-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 149 所合成之 2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺 (2.00 g, 10.5 mmol)，獲得 1.14 g 呈非晶形固體之標題化合物 (產率：40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H,

s), 2.90 (2H, s), 3.58-4.00 (2H, m).

參考例 151

2, 2'-[(6-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)亞胺基]二乙醇

以與參考例 145 所述之相同方式，惟係使用參考例 150 所合成之 6-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(1.14 g, 4.22 mmol)，獲得 970 mg 呈非晶形固體之標題化合物(產率：64%)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.47 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.01 (2H, s), 3.15-3.38 (4H, m), 3.55-3.70 (4H, m).

參考例 152

6-溴-N,N-雙(2-氯乙基)-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺

以與參考例 146 所述之相同方式，惟係使用參考例 151 所合成之 2, 2'-[(6-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)亞胺基]二乙醇(970 mg, 2.71 mmol)，獲得 492 mg 呈油狀產物之標題化合物(產率：46%)。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.47 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.87 (2H, s), 3.26-3.59 (8H, m).

參考例 153

1-氯-2-甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯

將 3-溴-2-甲基丙烯(8.5 mL, 84.2 mmol)加至含有 3-氯-2-甲基苯酚(10.0 g, 70.1 mmol)及碳酸鉀(19.4 g, 140

mmol)之 DMF(200 mL)之混合物，將該混合物在室溫攪拌 15 小時。反應溶液使用乙酸乙酯及水而分布之，且有機層以水及飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 10 : 1)，獲得 13.7 g 呈非晶形固體之標題化合物(產率：99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.84 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.97-5.02 (1H, m) 5.08-5.12 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

參考例 154

3-氯-2-甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚

將含有參考例 153 所合成之 1-氯-2-甲基-3-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯(3.00 mg, 15.3 mmol)之 N,N-二乙基苯胺(12.1 mL)之溶液於微波輻射下在 220°C 反應 20 分鐘。冷卻至室溫後，反應溶液以乙酸乙酯稀釋，及依序以 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水及飽和鹽水洗滌。使用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下去除溶劑。之後，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 10 : 1)，獲得 2.89 g 呈黃色固體之標題化合物(產率：96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.72 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.34 (2H, s), 4.89-4.93 (1H, m), 4.95-4.99 (1H, m), 5.42 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

參考例 155

2, 2, 7-三甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 3 所述之相同方式，惟係使用參考例 154 所合成之 3-氯-2-甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚 (10.0 g, 50.8 mmol)，獲得 7.89 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.97 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

參考例 156

2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃

將磷酸三鉀 (28.1 g, 132 mmol) 加至含有參考例 155 所合成之 2, 2, 7-三甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃 (10.0 g, 5.08 mmol)、雙(三苯基磷)二氯化鎳(II) (0.998 g, 1.53 mmol)、三苯基磷 (0.800 g, 3.05 mmol) 及 4-甲基苯基硼酸酯 (8.99 g, 66.1 mmol) 之甲苯 (200 mL) 溶液中，將該混合物在回流加熱下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，反應溶液使用矽藻土過濾。將水加至所得濾液，使用乙酸乙酯萃取。萃取物使用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下去除溶劑。之後，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 20:1)，獲得 12.1 g 呈褐色固體之標題化合物(產率：94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.51 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, s), 6.73 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.19-7.23 (4H, m).

參考例 157

5-溴-2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋

喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 156 所合成之 2,2,7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃(10.0 g, 30.9 mmol)及 N-溴琥珀醯亞胺(10.6 g, 59.4 mmol)，獲得 8.25 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 1.92 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.05 (2H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23-7.26 (3H, m).

參考例 158

2-[(苯甲氧基)甲基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 124 所述之相同方式，惟係使用參考例 122 所合成之(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(730 mg, 3.54 mmol)及溴甲苯(908 mg, 5.31 mmol)，獲得 740 mg 呈油狀產物之標題化合物(產率：71%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.79 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.12 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 6.48 (1H, s), 7.21-7.39 (5H, m).

參考例 159

2-[(苯甲氧基)甲基]-5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用參考例 158 所合成之 2-[(苯甲氧基)甲基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(740 mg, 2.50 mmol)及 N-溴琥珀醯亞胺(488 mg, 2.75 mmol)，獲得 520 mg 呈油狀產物之標題化合物(產率：55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.47 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.86 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.21 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.51 (2H, s), 4.57 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 7.23-7.40 (5H, m).

參考例 160

4-溴-2,3,5-三甲基苯酚

以與參考例 4 所述之相同方式，惟係使用 2,3,5-三甲基苯酚(10.0 g, 73.4 mmol)及 N-溴琥珀醯亞胺(13.7 g, 77.1 mmol)，獲得 15.1 g 呈白色固體之標題化合物(產率：96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.20 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.39 (3H, s), 4.62 (1H, s), 6.58 (1H, s).

參考例 161

2-溴-1,3,4-三甲基-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯

以與參考例 1 所述之相同方式，惟係使用參考例 160 所合成之 4-溴-2,3,5-三甲基苯酚(15.1 g, 70.2 mmol)及 3-氯-2-甲基丙烯(10.3 mL, 105 mmol)，獲得 18.3 g 呈非晶形固體之標題化合物(產率：97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.84 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (3H,

s), 2.40 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.93-5.02 (1H, m), 5.07-5.15 (1H, m), 6.62 (1H, s).

參考例 162

4-溴-2,3,5-三甲基-6-(2-甲基丙-2-烯-1-基)苯酚

以與參考例 2 所述之相同方式，惟係使用參考例 161 所合成之 2-溴-1,3,4-三甲基-5-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯(5.00 g, 18.6 mmol)，獲得 1.81 g 呈非晶形固體之標題化合物(產率：36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.79 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.42 (2H, s), 4.61-4.67 (1H, m), 4.84-4.90 (1H, m), 4.98 (1H, s).

參考例 163

5-溴-2-[(甲氧基甲氧基)甲基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

在冰冷卻條件下將乙基二異丙基胺(1.26 g, 9.74 mmol)及氯甲基甲基醚(627 mg, 7.79 mmol)依序加至含有參考例 123 所合成之(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(1.85 g, 6.49 mmol)之 THF(15 mL)溶液中，使該混合物回溫至室溫並攪拌 15 小時。在冰冷卻條件下再將乙基二異丙基胺(1.26 g, 9.74 mmol)及氯甲基甲基醚(523 mg, 6.49 mmol)依序加至反應溶液，使混合物回溫至室溫並攪拌 15 小時。將反應溶液倒進飽和碳酸氫鈉水，於減壓下去除 THF，接著使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下

去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 96 : 4 至 80 : 20)，獲得 1.62 g 呈油狀產物之標題化合物(產率：76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.47 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.87 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.56 (3H, s), 3.59 (2H, s), 4.64 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.67 (1H, d, $J = 6.3$ Hz).

參考例 164

7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺鹽酸鹽

在冰冷卻條件下，將含有亞硝酸鈉(61.8 g, 895 mmol)之水(100 mL)溶液滴加至含有對硝基苯胺(129 g, 933 mmol)之 6N 鹽酸(1.74 L)懸浮液(其內部溫度係維持在 10°C 或更低)中。反應溶液在冰冷卻條件下攪拌 1 小時，之後，於其內滴加含有參考例 93 所合成之 7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(粗產物，經計算為 746 mmol)之乙酸(1.74 L)之溶液。所得混合物在 45°C 攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，透過過濾收集沉澱固體，及以 50% 乙酸水溶液(500 mL)、水(500 mL)及冷甲醇(500 mL)洗滌，獲得呈濕結晶之 1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-(4-硝基苯基)二氮烯。將亞硫酸氫鈉(519 g, 2.98 mol)加至含有所得濕結晶(經計算為 746 mmol)之甲醇(1.74 L)/水(580 mL)懸浮液中，且回流該混合物 2 小時。冷卻至室溫後，過濾沉澱物。將飽和鹽水加至濾液，

使用乙酸乙酯萃取(1.5 L, 1 L)。有機層以飽和鹽水(1 L)洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下去除溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 85:15 至 70:30)。將所得粗產物溶解於乙酸乙酯(1.74 L)，於其內加入 4N HCl/乙酸乙酯(100 mL)以轉變成鹽酸鹽鹽類。所得白色固體經過濾收集，並以乙酸乙酯洗滌，獲得 87.7 g 呈白色固體之標題化合物(產率：46%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.43 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.96 (2H, s), 3.72 (3H, s), 9.66 (3H, brs).

實施例 1

1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

將第三丁醇鈉(286 mg, 2.98 mmol)加至參考例 4 所合成之 5-溴-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(400 mg, 1.49 mmol)、1-(2,4-二甲氧基苯基)哌啶(495 mg, 2.23 mmol)、乙酸鈮(17 mg, 0.0745 mmol)及 BINAP(139 mg, 0.224 mmol)之甲苯(10 mL)混合溶液，在回流下攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將水加至反應溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 85:15)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得標題化合物 340 mg(產率 56%)。熔點為 154 至 156°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.91 (2H, s), 2.97-3.14 (4H, m),

3.15-3.36 (4H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.44 (1H, dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 2

1-[2,2-二甲基-6-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 9 所合成之 5-溴-2,2-二甲基-6-(4-甲基苯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (250 mg, 0.788 mmol) 及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶 (455 mg, 2.36 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 55 mg (產率 16%)。熔點為 187 至 190°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.86-3.00 (8H, m), 3.04 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.68 (1H, s), 6.78-6.91 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m).

實施例 3

1-(2,2-二甲基-6-吡啶-3-基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 11 所合成之 3-(5-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)吡啶 (160 mg, 0.526 mmol) 及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶 (303 mg, 1.58 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 100 mg (產率 46%)。熔點為 177 至 180°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.86-3.00

(8H, m), 3.04 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.68 (1H, s), 6.78-6.91 (4H, m), 6.94 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m).

實施例 4

1-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 15 所合成之 5-溴-2, 2, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(300 mg, 1.18 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(678 mg, 3.53 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 250 mg(產率 58%)。熔點為 180 至 182°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.90-3.35 (10H, m), 3.78 (3H, s), 6.78-6.90 (3H, m), 6.91-7.00 (2H, m).

實施例 5

4-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-4-基}-N, N-二甲基苯胺

在冰冷卻下在氫化鋰鋁(342 mg, 9.00 mmol)之 THF(15 mL)懸浮液內加入氯化鋁(1.20 g, 9.00 mmol), 再攪拌混合物 10 分鐘並加至參考例 31 所合成之 4-[4-(二甲基胺基)苯基]-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(1.50 g, 3.00 mmol)之 THF(25 mL)溶液, 接著進一步在回流下攪拌 2.5 小時。混合溶液在冰上冷卻後, 於其內滴加水且再進一步加入 0.5N 氫氧化鈉水

溶液。混合物在室溫攪拌 10 分鐘。過濾去除不溶解的殘質。濾液以乙酸乙酯-乙醚(1:1)之混合溶劑萃取。以飽和鹽水洗滌後，萃取溶液以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 96:4 至 85:15)並從乙酸乙酯及己烷結晶，獲得標題化合物 1.01 g(產率 69%)。熔點為 177 至 179°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.68-2.90 (6H, m), 2.91-3.10 (10H, m), 3.75 (3H, s), 6.68-6.88 (6H, m), 7.03-7.13 (2H, m).

實施例 6

1-(4-呋喃-3-基-2,2,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 33 所合成之 4-呋喃-3-基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(460 mg, 1.03 mmol)，以如實施例 5 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 250 mg(產率 56%)。熔點為 192 至 195 °C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.41 (6H, s), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.83-3.05 (6H, m), 3.09-3.21 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.46 (1H, dd, $J = 0.9, 1.8$ Hz), 6.78-6.92 (4H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 0.9, 1.5$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 1.5, 1.8$ Hz).

實施例 7

1-(4-環丙基-2, 2, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 26 所合成之 4-環丙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (80.0 mg, 0.190 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 49.6 mg(產率 64%)。熔點為 121 至 122°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.60-0.70 (2H, m), 0.84-0.94 (2H, m), 1.44 (6H, s), 1.83-1.98 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.03 (2H, s), 3.06-3.31 (6H, m), 3.38-3.53 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 8

1-(4-乙基-2, 2, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 23 所合成之 4-乙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (70.0 mg, 0.172 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 49.4 mg(產率 73%)。熔點為 135 至 136°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.11-3.18 (4H, m), 3.21-3.30 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.24-5.37 (2H, m), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.17 (1H,

m).

實施例 9

1-(4-乙基-2,2,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 24 所合成之 4-乙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(72.1 mg, 0.176 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 34.4 mg(產率 50%)。熔點為 150 至 151°C(甲醇-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.11 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 2.95 (2H, s), 3.00-3.17 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.34-3.45 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 10

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙烯基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 28 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙烯基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(60.0 mg, 0.142 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 20.0 mg(產率 35%)。熔點為 174 至 175°C(甲醇-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (6H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.05-3.12 (4H, m),

3.19-3.26 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.77 (1H, s), 5.13 (1H, s), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 11

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 29 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,6,7-四甲基-4-(1-甲基乙基)-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (60.0 mg, 0.142 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 27.0 mg (產率 47%)。熔點為 192 至 194°C (己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (6H, d, $J = 5.7$ Hz), 1.45 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.04-3.25 (8H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 3.58-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 12

1-(4-甲基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 37 所合成之 2,2,4,6,7-五甲基-5-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (870 mg, 2.29 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 100 mg (產率 12%)。熔點為 152 至 155°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H,

s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.34 (8H, m), 6.86-6.95 (2H, m), 7.04-7.13 (2H, m).

實施例 13

2-(4-甲氧基苯基)-1-甲基-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 36 所合成之 5-[3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (200 mg, 0.490 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應, 獲得呈非鏡像異構物混合物(3:2)之標題化合物 184 mg(產率 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36-1.51 (6H, m), 2.02 (1.2H, s), 2.05-2.19 (7.8H, m), 2.22 (1.2H, s), 2.31 (1.8H, s), 2.43-2.59 (1H, m), 2.71-3.00 (5H, m), 3.04-3.17 (1H, m), 3.24-3.37 (1H, m), 3.53-3.67 (1H, m), 3.79 (3H, s), 6.77-6.91 (2H, m), 7.19-7.38 (2H, m).

實施例 14

2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲基-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 39 所合成之 5-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (215 mg, 0.490 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應, 獲得呈非鏡像異構物混合物(3:2)之標題化合物 195 mg(產率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38-1.50 (6H, m), 2.02 (1.2H, s),

2.06-2.18 (7.8H, m), 2.23 (1.2H, s), 2.31 (1.8H, s), 2.45-2.59 (1H, m), 2.72-3.01 (5H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.25-3.37 (1H, m), 3.51-3.68 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 6.85-6.96 (2H, m).

實施例 15

2-(4-甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)嗎啉

使用參考例 40 所合成之 5-[2-(4-甲氧基苯基)嗎啉-4-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(150 mg, 0.380 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應, 獲得呈非鏡像異構物混合物(3:2)之標題化合物 137 mg(產率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.36-1.51 (6H, m), 2.04 (1.2H, s), 2.07-2.21 (4.8H, m), 2.25 (1.8H, s), 2.34 (1.8H, s), 2.67-2.81 (1H, m), 2.82-2.98 (3H, m), 3.23-3.37 (1H, m), 3.42-3.59 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.87-4.12 (2H, m), 4.55-4.66 (1H, m), 6.79-6.96 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m).

實施例 16

2-苄基-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)嗎啉

使用參考例 41 所合成之 5-(2-苄基嗎啉-4-基)-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(150 mg, 0.395 mmol),

以如實施例 5 之相同方式進行反應，獲得呈非鏡像異構物混合物(3:2)之標題化合物 97.1 mg(產率 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39-1.48 (6H, m), 2.01-2.07 (3H, m), 2.09 (1.8H, s), 2.14-2.21 (4.2H, m), 2.59-2.77 (3H, m), 2.82-2.99 (3H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.34-3.53 (1H, m), 3.72-3.98 (3H, m), 7.15-7.31 (5H, m).

實施例 17

1-(4-甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 42 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(2.00 g, 5.07 mmol)，以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 1.60 g(產率 83%)。

亦即，在冰冷卻下將氯化鋁(2.03 g, 15.2 mmol)加至氫化鋰鋁(577 mg, 15.2 mmol)之 THF(20 mL)懸浮液，混合物攪拌 10 分鐘並加入 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(2.00 g, 5.07 mmol)之 THF(25 mL)溶液，混合物在回流下攪拌 2 小時。反應溶液在冰上冷卻後，於其內依序加入水及 0.5N 氫氧化鈉水溶液。混合物在室溫攪拌 1 小時，然後使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌及以無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 90:10 至 75:25)並從乙酸乙酯及己烷結晶，獲得呈無色結晶之標題化合物 1.60 g(產率 83%)。熔點為

152 至 155°C。

此外，根據下述方法使用參考例 4 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(344.1 g, 1.28 mol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(164 g, 853 mmol)亦可進行合成。亦即，將 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(51.5 g, 268 mmol)、乙酸鈹(3.01 g, 13.4 mmol)、BINAP(12.5 g, 20.1 mmol)及第三丁醇鈉(38.6 g, 402 mmol)加至含有 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(108 g, 402 mmol)之甲苯(775 mL)溶液中，將該混合物在氫氣氛圍下加熱回流 7 小時。冷卻至室溫後，將水(775 mL)加至反應溶液而分布之。有機層以飽和鹽水(515 mL)洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥，之後，於減壓下去除溶劑。所得殘質先經鹼性矽膠管柱層析法(己烷-乙酸乙酯 98:2)再經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 94:6)，獲得呈黃色固體之標題化合物之粗純化產物(68.0 g)。相同地，從 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(213 g, 791 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(101.5 g, 528 mmol)獲得標題化合物之粗純化產物(136.6 g)。收集所得之粗純化產物並懸浮於乙醇(2.3 L)。將此懸浮液在 65°C 攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，將此懸浮液再進一步攪拌 1 小時，過濾收集結晶，獲得標題化合物之粗結晶(181 g)。相同地，從 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(23.1 g, 85.8 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(11.0 g, 57.2 mmol)，獲得標題化合物之粗結晶。收集所得之粗結晶並從丙酮(2.82 L)/水

(940 mL)再結晶，獲得 176 g 呈無色結晶之標題化合物(產率：54%)。熔點為 152 至 155°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.06-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 18

1-(4-甲氧基苯基)-4-(4,6,7-三甲基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌喃]-5-基)哌啶

使用參考例 47 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-4,6,7-三甲基-2',3',5',6'-四氫-3H-螺[1-苯并呋喃-2,4'-哌喃]-3-酮(125 mg, 0.286 mmol)，以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 60 mg(產率 50%)。熔點為 153 至 155°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.74-1.97 (4H, m), 2.11 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.07-3.33 (8H, m), 3.71-3.82 (5H, m), 3.88-3.99 (2H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

實施例 19

1-(4-甲氧基苯基)-4-(4,6,7-三甲基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,1'-環戊烷]-5-基)哌啶

使用參考例 49 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-4,6,7-三甲基-3H-螺[1-苯并呋喃-2,1'-環戊烷]-3-酮(180 mg, 0.428 mmol)，以如實施例 5 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 120 mg(產率 69%)。熔點為 137

至 139°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.62-1.80 (4H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.01-2.13 (5H, m), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

實施例 20

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 53 所合成之 5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(4.02 g, 15.8 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(6.08 g, 31.6 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 2.25 g(產率 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.1$, 7.6 Hz), 3.09-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.82-4.95 (1H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m).

實施例 21

1-(4-甲氧基苯基)-4-[(2R)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

將 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(1.81 g, 9.41 mmol)、乙酸鈹(35 mg, 0.157 mmol)、BINAP(293 mg, 0.471 mmol)及第三丁醇鈉(602 mg, 6.27 mmol)加至參考例 54 所得之 (2R)-5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(800 mg, 3.14 mmol)之甲苯(10 mL)溶液並以微波輻射。混合物

在 160°C 攪拌 15 分鐘。將水加至混合溶液內，以乙酸乙酯萃取。萃取溶液以飽和鹽水洗滌及以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 85:15)。所得固體從己烷-乙酸乙酯再結晶，獲得標題化合物 354 mg(產率 31%)。熔點為 127 至 128°C(己烷-乙酸乙酯)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13.1^\circ$ ($c = 0.51$, 氯仿)。

實施例 22

1-(4-甲氧基苯基)-4-[(2S)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 54 所得之(2S)-5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(800 mg, 3.14 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(1.81 g, 9.41 mmol)，以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 652 mg(產率 57%)。熔點為 127 至 128°C(己烷-乙酸乙酯)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.6^\circ$ ($c = 0.51$, 氯仿)。

實施例 23

1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-4-(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

將 4-溴-1-甲氧基-2-甲基苯(464 mg, 2.31 mmol)、乙酸鈮(17 mg, 0.077 mmol)、BINAP(143 mg, 0.231 mmol)及第三丁醇鈉(296 mg, 3.08 mmol)加至參考例 56 所合成之 1-(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(400 mg, 1.54 mmol)之甲苯(3.1 mL)溶液內，並經微波輻射。混合物在 150°C 反應 15 分鐘。將水加至混合溶液內，

以乙酸乙酯萃取。萃取溶液以飽和鹽水洗滌及以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 85:15)。所得固體從乙醇再結晶，獲得標題化合物 114 mg(產率 19%)。熔點為 141 至 142 °C(乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.22 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.1$, 7.9 Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.80 (3H, s), 4.82-4.95 (1H, m), 6.75-6.89 (3H, m).

實施例 24

1-(4-氟苯基)-4-(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 56 所合成之 1-(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(400 mg, 1.54 mmol)及 1-氟-4-碘苯(1.54 g, 6.92 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 119 mg(產率 16%)。熔點為 137 至 138 °C(乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.4$, 7.9 Hz), 3.08-3.35 (9H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.89-7.05 (4H, m)

實施例 25

1-(4-甲基苯基)-4-(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 56 所合成之 1-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(700 mg, 2.69 mmol)及 4-碘甲苯(1.76 g, 8.08 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 310 mg(產率 33%)。熔點為 150 至 151°C(乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz), 3.09-3.35 (9H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.88-6.95 (2H, m), 7.07-7.13 (2H, m).

實施例 26

1-(4-溴苯基)-4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 56 所合成之 1-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(2.60 g, 10.0 mmol)及 1, 4-二溴苯(7.08 g, 30 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 2.3 g(產率 55%)。熔點為 202 至 204°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz), 3.10-3.36 (9H, m), 4.80-4.96 (1H, m), 6.77-6.92 (2H, m), 7.29-7.41 (2H, m).

實施例 27

1-[4-(甲硫基)苯基]-4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 56 所合成之 1-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(130 mg, 0.50 mmol)及 4-溴硫代苯甲醚(203 mg, 1.0 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 78 mg(產率 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz), 3.14-3.33 (9H, m), 4.82-4.95 (1H, m), 6.89-6.96 (2H, m), 7.23-7.30 (2H, m).

實施例 28

1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

在冰冷卻下將間氯過氧苯甲酸(70%, 85 mg)加至實施例 27 所合成之 1-[4-(甲硫基)苯基]-4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(60 mg, 0.157 mmol)之乙酸乙酯-DMF(1:1, 2.0 mL)之混合溶液內，接著攪拌 1 小時。混合溶液以乙酸乙酯稀釋，然後以碳酸氫鈉水溶液、硫代硫酸鈉水溶液及飽和鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質從乙醇結晶，獲得標題化合物 24 mg(產率 37%)。熔點為 228 至 233°C(乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.15-3.55 (9H, m), 4.83-4.95 (1H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m).

實施例 29

4-[4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯甲腈

使用參考例 56 所合成之 1-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(130 mg, 0.50 mmol)及 4-溴苯甲腈(182 mg, 1.0 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 71 mg(產率 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.3$, 7.7 Hz), 3.11-3.52 (9H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 6.86-6.96 (2H, m), 7.46-7.56 (2H, m).

實施例 30

4-[4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯甲醯胺

在第三丁醇(2.0 mL)中，將參考例 29 所合成之 4-[4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯甲腈(70 mg, 0.194 mmol)及氫氧化鉀(33 mg, 0.582 mmol)之混合物在 80°C 攪拌 20 小時。加入水後，所得固體經過濾並以乙醇洗滌，獲得標題化合物 35 mg(產率 48%)。熔點為 240 至 245°C (乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 15.1$, 7.9 Hz), 3.12-3.50 (9H, m), 4.81-4.96 (1H, m), 5.69 (2H, br s), 6.90-6.99 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m).

實施例 31

1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 58 所合成之 5-[4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (220 mg, 0.538 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 80 mg (產率 38%)。熔點為 137 至 141 °C (乙酸乙酯-己烷)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.05-3.34 (8H, m), 3.80 (3H, s), 6.74-6.84 (2H, m), 6.85-6.89 (1H, m).

實施例 32

1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶 (311 mg, 1.0 mmol) 及 4-溴-2-氟苯甲醚 (0.194 mL, 1.5 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 145 mg (產率 36%)。熔點為 161 至 163 °C (己烷)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.47 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.08-3.33 (8H, m), 3.86 (3H, s), 6.67 (1H, ddd, J = 8.9, 2.8, 1.2 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 14.0, 2.7 Hz), 6.86-6.96 (1H, m).

實施例 33

1-(4-氯-3-甲基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(274 mg, 1.00 mmol)及 4-溴-1-氯-2-甲基苯(308 mg, 1.50 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 60 mg(產率 15%)。熔點為 168 至 171°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.33 (8H, m), 6.75 (2H, dd, $J = 3.0, 8.7$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 34

1-(4-氯苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(274 mg, 1.00 mmol)及 1-溴-4-氯苯(287 mg, 1.50 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 100 mg(產率 26%)。熔點為 226 至 229°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.33 (8H, m), 6.85-6.94 (2H, m), 7.17-7.25 (2H, m).

實施例 35

1-(4-氟-3-甲基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(311 mg, 1.0 mmol)及 5-溴-2-氟甲苯(0.191 mL, 1.5 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 231 mg(產率 60%)。熔點為 143 至 145°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, d, $J = 1.9$ Hz), 2.92 (2H, s), 3.06-3.35 (8H, m), 6.71-6.85 (2H, m), 6.86-6.96 (1H, m).

實施例 36

1-(3-氯-4-甲基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 147 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶鹽酸鹽(311 mg, 1.00 mmol)及 4-溴-2-氯-1-甲基苯(308 mg, 1.50 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 213 mg(產率 58%)。熔點為 146 至 148°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.33 (8H, m), 6.79 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

實施例 37

1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 147 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶鹽酸鹽 (311 mg, 1.00 mmol) 及 4-溴-1,2-二甲氧基苯 (326 mg, 1.50 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 131 mg (產率 32%)。熔點為 135 至 137°C (己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.34 (8H, m), 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.52 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 38

1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 147 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶鹽酸鹽 (311 mg, 1.00 mmol) 及 4-溴-1-氟-2-甲氧基苯 (308 mg, 1.50 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 212 mg (產率 53%)。熔點為 152 至 155°C (己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.37 (8H, m), 3.89 (3H, s), 6.48 (1H, dt, $J = 8.7, 3.3$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 7.2, 3.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.7, 7.7$ Hz).

實施例 39

1-(4-乙基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(210 mg, 0.765 mmol)及 1-溴-4-乙基苯(212 mg, 1.15 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 110 mg(產率 38%)。熔點為 152 至 155°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, q, $J = 7.8$ Hz), 2.91 (2H, s), 3.11-3.35 (8H, m), 6.93 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 40

1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(210 mg, 0.765 mmol)及 5-溴-2-甲氧基吡啶(216 mg, 1.15 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 109 mg(產率 37%)。熔點為 178 至 180°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.05-3.35 (8H, m), 3.91 (3H, s), 6.70 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

實施例 41

1-(4-氟苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 4 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(269 mg, 0.999 mmol)及 1-(4-氟苯基)哌啶(541 mg, 3.00 mmol)，以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 100 mg(產率 27%)。熔點為 175 至 177°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.36 (8H, m), 6.88-7.03 (4H, m).

實施例 42

1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(274 mg, 1.00 mmol)及 4-溴-1-氯-2-甲氧基苯(332 mg, 1.50 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 100 mg(產率 24%)。熔點為 168 至 171°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.12-3.34 (8H, m), 3.90 (3H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 43

1-(3, 4-二甲基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二

氮-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氮-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(274 mg, 1.00 mmol)及 4-溴-1, 2-二甲基苯(278 mg, 1.50 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 70 mg(產率 18%)。熔點為 137 至 139°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.237 (3H, s), 2.243 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.11-3.33 (8H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

實施例 44

1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氮-1-苯并呋喃-5-基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氮-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(311 mg, 1.0 mmol)及 1-溴-4-(三氟甲氧基)苯(0.223 mL, 1.5 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 221 mg(產率 51%)。熔點為 216 至 219°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44-1.50 (6H, m), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.16-3.34 (8H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m).

實施例 45

1-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氮

-1-苯并呋喃-5-基)-1,4-二氮雜環庚烷

使用參考例 64 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)-1,4-二氮雜環庚烷-1-基]-2,2,4,6,7-五甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮，以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 246 mg(產率 100%)。熔點為 105 至 107°C(甲醇)。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44 (6H, s), 1.86-1.99 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.05-3.30 (2H, m), 3.55-3.72 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.71 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9.3 Hz).

實施例 46

1-(7-乙氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氮-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 74 所合成之 7-乙氧基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (90 mg, 0.212 mmol)，以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 50 mg(產率 57%)。熔點為 151 至 153°C(乙酸乙酯-己烷)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.48 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.09-3.18 (4H, m), 3.20-3.29 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

實施例 47

1-(4-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氮-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 76 所合成之 7-甲氧基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 4, 6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (110 mg, 0.268 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 60 mg(產率 56%)。熔點為 161 至 163 °C(乙酸乙酯-己烷)。亦即, 在冰冷卻下將氯化鋁(107 mg, 0.804 mmol)加至氫化鋰鋁(31 mg, 0.804 mmol)之 THF(2.0 mL)懸浮液內, 然後攪拌該混合物 1 分鐘並加至 7-甲氧基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 4, 6-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(110 mg, 0.268 mmol)之 THF(3.0 mL)溶液, 接著進一步在回流下攪拌 2 小時。混合溶液在冰上冷卻後, 依序加入水及 0.5 N 氫氧化鈉水溶液, 使用乙酸乙酯-二乙醚(1:1)之混合溶劑萃取。以飽和鹽水洗滌後, 萃取溶液以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 96:4 至 85:15)並從乙酸乙酯及己烷結晶, 獲得標題化合物 60 mg(產率 56%)。熔點為 161 至 163°C。此外, 根據下述方法使用參考例 164 所合成之 7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺鹽酸鹽(155.2 g, 602 mmol)及 N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲氧基苯胺(164 g, 662 mmol)亦可進行合成。亦即, 將含有 7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺鹽酸鹽(155.2 g, 602 mmol)、N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲氧基苯(164 g, 662 mmol)、碳酸鉀(250 g, 1.81 mol)及碘化鈉(135 g, 903 mmol)之 NMP(1.40 L)-水(155 mL)之懸浮液在 90°C 攪拌 8 小時。冷卻至室溫後, 將

水(2.80 L)加至內部溫度維持在 45 至 50°C 之混合物中。冷卻至室溫後，過濾收集沉澱之固體並以水洗滌。將所得濕結晶懸浮於乙醇，並攪拌一夜。在冰浴中冷卻後，過濾收集固體且以乙醇-水(90-10)之混合物洗滌，獲得呈固體之標題化合物之粗純化產物(148.4 g)。相同地，從 7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺鹽酸鹽(165.1 g, 640 mmol)，獲得粗純化產物(165.1 g)，收集該等粗純化產物並溶解於甲苯(2.5 L)，以矽藻土過濾，藉而去除不溶物。於減壓下去除溶劑，所得殘質從乙腈(3.0 L)-水(600 mL)結晶，獲得粗結晶(277.8 g)。所得粗結晶係從丙酮(2.7 L)-水(1.35 L)再結晶，獲得 268.9 g 呈白色結晶之標題化合物(產率 55%)。熔點為 163°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.08-3.32 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

實施例 48

1-(4-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 83 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(542 mg, 2.0 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(768 mg, 4.0 mmol)，以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 420 mg(產率 55%)。熔點為 109 至 111°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.19 (3H,

s), 2.25 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz), 3.08-3.32 (9H, m), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 49

1-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲基苯基)哌啶

使用參考例 83 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(542 mg, 2.0 mmol)及 1-(4-甲基苯基)哌啶(704 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 306 mg(產率 42%)。熔點為 82 至 84°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.13-3.30 (9H, m), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.87-6.94 (2H, m), 7.05-7.13 (2H, m).

實施例 50

1-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 84 所合成之 5-溴-7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(570 mg, 2.0 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(768 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 385 mg(產率 48%)。熔點為 106 至 108°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.47 (3H,

d, $J = 6.4$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz), 3.10-3.29 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.86-5.00 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m).

實施例 51

1-(4-氟苯基)-4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 83 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (542 mg, 2.0 mmol) 及 1-(4-氟苯基)哌啶 (720 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 417 mg (產率 56%)。熔點為 114 至 116°C (乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.13-3.30 (9H, m), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.90-7.03 (4H, m).

實施例 52

1-(3-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 83 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (542 mg, 2.0 mmol) 及 1-(3-甲氧基苯基)哌啶 (768 mg, 4.0 mmol), 反應係以如實施例 21 之相同方式進行, 獲得呈油狀物之標題化合物 340 mg (產率 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz), 3.15-3.32 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.88-5.02 (1H, m), 6.39-6.64 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J = 8.1$ Hz).

實施例 53

1-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲基苯基)哌啶

使用參考例 84 所合成之 5-溴-7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (570 mg, 2.0 mmol) 及 1-(4-甲基苯基)哌啶 (704 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 327 mg (產率 43%)。熔點為 96 至 98°C (乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.13-3.32 (9H, m), 4.05 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.86-5.01 (1H, m), 6.87-6.94 (2H, m), 7.05-7.13 (2H, m).

實施例 54

1-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-氟苯基)哌啶

使用參考例 84 所合成之 5-溴-7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (570 mg, 2.0 mmol) 及 1-(4-氟苯基)哌啶 (720 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 467 mg (產率 61%)。熔點為

136 至 138°C (乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.13-3.29 (9H, m), 4.05 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.87-5.00 (1H, m), 6.90-7.02 (4H, m).

實施例 55

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2,4,6-三甲基-7-(1-甲基乙氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 85 所合成之 5-溴-2,4,6-三甲基-7-(1-甲基乙氧基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃 (598 mg, 2.0 mmol) 及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶 (768 mg, 4.0 mmol)，以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 276 mg (產率 34%)。熔點為 110 至 112°C (乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.27 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.27 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.45 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 15.1, 7.6$ Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.46 (1H, spt, $J = 6.1$ Hz), 4.85-4.98 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 6.93-7.00 (2H, m).

實施例 56

1-(4-乙氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 88 所合成之 1-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶 (552 mg, 2.0 mmol) 及

1-溴-4-乙氧基苯(804 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 265 mg(產率 33%)。熔點為 117 至 119°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.49 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.10-3.30 (9H, m), 3.82 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.89-5.02 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m).

實施例 57

1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 88 所合成之 1-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(552 mg, 2.0 mmol)及 4-溴-1-甲氧基-2-甲基苯(804 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 323 mg(產率 41%)。熔點為 94 至 96°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.08-3.32 (9H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.89-5.02 (1H, m), 6.74-6.89 (3H, m).

實施例 58

1-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶

使用參考例 88 所合成之 1-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基

-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(552 mg, 2.0 mmol)及1-溴-4-(三氟甲基)苯(900 mg, 4.0 mmol), 以如實施例23之相同方式進行反應而合成標題化合物 463 mg(產率55%)。熔點為 142 至 145°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz), 3.16-3.41 (9H, m), 3.83 (3H, s), 4.89-5.03 (1H, m), 6.93-7.02 (2H, m), 7.47-7.54 (2H, m).

實施例 59

1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 88 所合成之 1-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(552 mg, 2.0 mmol)及4-溴-2-氟-1-甲氧基苯(720 mg, 4.0 mmol), 以如實施例23之相同方式進行反應而合成標題化合物 309 mg(產率39%)。熔點為 120 至 122°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.09-3.29 (9H, m), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.88-5.03 (1H, m), 6.64-6.70 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J = 14.1, 2.8$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 9.2$ Hz).

實施例 60

1-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基-3-甲基苯基)哌啶

使用參考例 88 所合成之 1-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(580 mg, 2.0 mmol)及 4-溴-1-甲氧基-2-甲基苯(804 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 375 mg(產率 46%)。熔點為 80 至 83°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.08-3.29 (9H, m), 3.80 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.86-5.00 (1H, m), 6.73-6.90 (3H, m).

實施例 61

1-(4-乙氧基苯基)-4-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 89 所合成之 1-(7-乙氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(580 mg, 2.0 mmol)及 1-溴-4-乙氧基苯(804 mg, 4.0 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 532 mg(產率 65%)。熔點為 121 至 122°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 15.1, 7.5$ Hz), 3.08-3.30 (9H, m), 3.95-4.10 (4H, m), 4.86-5.00 (1H, m), 6.81-6.99 (4H, m).

實施例 62

1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲基苯基)哌啶

使用參考例 94 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(1.80 g, 6.31 mmol)及 1-(4-甲基苯基)哌啶(2.22 g, 12.6 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 1.32 g(產率 55%)。熔點為 150 至 152°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.12-3.28 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

實施例 63

1-(4-氟苯基)-4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 94 所合成之 5-溴-7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(600 mg, 2.10 mmol)及 1-(4-氟苯基)哌啶(757 mg, 4.20 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 397 mg(產率 49%)。熔點為 137 至 139°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.88-7.05 (4H, m).

實施例 64

1-(4-乙基苯基)-4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-

二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 96 所合成之 1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(400 mg, 1.38 mmol) 及 1-溴-4-乙基苯(383 mg, 2.07 mmol), 以如實施例 59 之相同方式進行反應而合成標題化合物 133 mg(產率 25%)。熔點為 157 至 160°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.59 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.91 (2H, s), 3.15-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 65

1-(4-乙氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 96 所合成之 1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(400 mg, 1.38 mmol) 及 1-溴-4-乙氧基苯(416 mg, 2.07 mmol), 以如實施例 59 之相同方式進行反應而合成標題化合物 123 mg(產率 22%)。亦即, 將第三丁醇鈉(398 mg, 4.14 mmol)加至含有 1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(400 mg, 1.38 mmol)、1-溴-4-乙氧基苯(416 mg, 2.07 mmol)、乙酸鈹(15 mg, 0.069 mmol)及 BINAP(129 mg, 0.207 mmol)之甲苯(30 mL)之混合物, 將該混合物在氫氣氛圍下攪拌並在回流加熱下攪拌 12 小時。冷卻至室溫後, 將飽和鹽水加至反應溶液並使用乙酸乙酯萃取。有機層使

用無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 80:20)。使用乙酸乙酯-己烷進行結晶，獲得 123 mg 呈無色結晶之標題化合物(產率: 22%)。熔點為 152 至 154°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.49 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.06-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 66

1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶

使用參考例 96 所合成之 1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(436 mg, 1.50 mmol) 及 1-溴-4-(三氟甲氧基)苯(542 mg, 2.25 mmol)，以如實施例 59 之相同方式進行反應而合成標題化合物 160 mg(產率 16%)。熔點為 162 至 164°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.20-3.28 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 67

1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 96 所合成之 1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(436 mg, 1.50 mmol)

及 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯(524 mg, 2.25 mmol), 以如實施例 59 之相同方式進行反應而合成標題化合物 12.9 mg(產率 1%)。熔點為 151 至 152°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.17-3.28 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.43 (1H, s), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 68

1-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶

使用參考例 96 所合成之 1-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(436 mg, 1.50 mmol) 及 1-溴-4-(三氟甲基)苯(506 mg, 2.25 mmol), 以如實施例 59 之相同方式進行反應而合成標題化合物 389 mg(產率 40%)。熔點為 186 至 187°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.16-3.43 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 69

1-(2, 3-二氫-1, 4-苯并二噁烷-6-基)-4-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 96 所合成之 1-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(436 mg, 1.50 mmol) 及 6-溴-2, 3-二氫-1, 4-苯并二噁英(484 mg, 2.25 mmol),

以如實施例 59 之相同方式進行反應而合成標題化合物 143 mg(產率 15%)。熔點為 167 至 168°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.49 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.08-3.28 (8H, m), 3.80 (3H, s), 4.17-4.28 (4H, m), 6.49-6.57 (2H, m), 6.75-6.83 (1H, m).

實施例 70

1-(7-乙氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲基苯基)哌啶

使用參考例 98 所合成之 5-溴-7-乙氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(500 mg, 1.67 mmol)及 1-(4-甲基苯基)哌啶(589 mg, 3.34 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 149 mg(產率 23%)。熔點為 152 至 155°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.48 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 4.04 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 71

1-(7-乙氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-氟苯基)哌啶

使用參考例 98 所合成之 5-溴-7-乙氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(600 mg, 2.01 mmol)及 1-(4-氟苯基)哌啶(723 mg, 4.01 mmol), 以如實施例 1 之相同

方式進行反應而合成標題化合物 327 mg(產率 41%)。熔點為 163 至 165°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.48 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 4.05 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.85-7.05 (4H, m).

實施例 72

2, 2, 4, 6-四甲基-5-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-7-醇

將乙酸(7 mL)及 48%氫溴酸水溶液(7 mL)加至實施例 62 所合成之 1-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲基苯基)哌啶(444 mg, 1.18 mmol)內，接著在 100°C 攪拌 12 小時。冷卻至室溫後，將飽和碳酸氫鈉水溶液加至混合溶液內，該混合溶液以乙酸乙酯萃取。萃取溶液以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 100:0 至 90:10)，所得固體從己烷-乙酸乙酯再結晶，獲得標題化合物 71.0 mg(產率 16%)。熔點為 185 至 189°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.15 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.12-3.35 (8H, m), 4.64 (1H, br s), 6.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 73

2-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)嗎啉

使用參考例 99 所合成之 5-[2-(4-甲氧基苯基)嗎啉-4-基]-2, 2, 6, 7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮 (200 mg, 0.524 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應而合成標題化合物 96.1 mg (產率 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (3H, s), 1.45 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 11.7, 9.9$ Hz), 2.81-2.90 (2H, m), 2.90-3.04 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.94-4.04 (1H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 4.66 (1H, dd, $J = 10.2, 2.4$ Hz), 6.76 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 74

1-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 103 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃 (510 mg, 2.00 mmol) 及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶 (769 mg, 4.00 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 540 mg (產率 74%)。熔點為 174 至 175°C (己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.16 (6H, s), 2.92 (2H, s), 3.05 (4H, m), 3.13-3.27 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.71 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 75

2-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-

苯并呋喃-5-基)嗎啉

使用參考例 103 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(510 mg, 2.00 mmol)及 2-(4-甲氧基苯基)嗎啉(773 mg, 4.00 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成標題化合物 412 mg(產率 56%)。熔點為 107 至 108°C(甲醇)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.72-2.81 (1H, m), 2.84-2.95 (4H, m), 2.96-3.05 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.91-4.04 (1H, m), 4.06-4.15 (1H, m), 4.58-4.70 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.7 Hz).

實施例 76

1-(3-第三丁基-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

在冰冷卻下將參考例 104 所獲得之 3-第三丁基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-3-醇(400 mg, 0.883 mmol)加至三氟乙酸(4mL)內。於其內加入三乙基矽烷(0.6 mL, 3.76 mmol)後, 加溫至室溫。反應溶液在室溫攪拌 15 分鐘並於減壓下濃縮。將 2M 碳酸鉀水溶液加至殘質內以鹼化水層, 接著以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下濃縮後, 所得殘質經薄層矽膠管柱層析法純化(己烷: 乙酸乙酯=10: 1)並從乙醇結晶, 獲得標題化合物 120 mg(產率 31%)。熔點為 144 至 146°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (9H, s), 1.17 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.02-3.44 (8H, m), 3.79 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J=9.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.2$ Hz).

實施例 77

1-(2, 2, 3, 4, 6, 7-六甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

將 10%-HCl/甲醇溶液(5 mL)加至參考例 106 所獲得之 1-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-3-亞甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(400 mg, 1.02 mmol)之乙酸乙酯(5 mL)懸浮液內，將該混合物於減壓下濃縮。將殘質溶解於甲醇(20 mL)，加入 10%-鈹碳(包括 50%水分, 100 mg)，然後在室溫在 4 至 5 atm 氫氣壓下攪拌 16 小時。過濾去除結晶且濾液於減壓下濃縮。將 10%碳酸鉀水溶液加至殘質內以鹼化水層，接著以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下濃縮後，所得殘質從乙醇結晶，獲得標題化合物 340 mg(產率 85%)。熔點為 141 至 143°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.31 (3H, s), 1.43 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.96 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.04-3.38 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

實施例 78

1-(4-甲氧基苯基)-4-(4,6,7-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

在冰冷卻下將氯化鋁(240 mg, 1.80 mmol)加至氫化鋰鋁(68 mg, 1.80 mmol)之 THF(2 ml)溶液內。在 0°C 攪拌 10 分鐘後,加入參考例 109 所合成之 5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-4,6,7-三甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮(220 mg, 0.600 mmol)之 THF(4 ml)溶液。混合物在回流下攪拌 3 小時。冷卻至室溫後,將水加至反應溶液,再進一步將 0.5N 氫氧化鈉水溶液加至反應溶液。混合物在室溫攪拌 30 分鐘及以乙酸乙酯-二乙醚(1/1)混合溶劑萃取。萃取溶液以飽和鹽水洗滌,以無水硫酸鎂乾燥,然後於減壓下濃縮。將殘質溶解於乙酸乙酯(20 ml),加入 10%-鈰碳(包括 50%含水分, 200 mg),然後混合物在 60°C 在氫氣氛圍下攪拌 15 小時。冷卻至室溫後,過濾去除鈰碳並於減壓下濃縮濾液。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 80/20),獲得標題化合物 35 mg(產率 17%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 2.25 (6H, s), 3.05-3.35 (10H, m), 3.78 (3H, s), 4.54 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 79

1-(2-乙基-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 116 所合成之 2-乙基-5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-1-苯并呋喃-3(2H)-酮

(120 mg, 0.294 mmol), 以如實施例 5 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 50 mg(產率 43%)。熔點為 106 至 110 °C(乙酸乙酯-己烷)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, s), 1.66-1.81 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.80 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.95 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m).

實施例 80

1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基}乙酮

使用參考例 121 所合成之 1-(5-溴-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)乙酮(440 mg, 1.48 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 100 mg(產率 17%)。熔點為 156 至 159 °C(乙酸乙酯-己烷)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.48 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.07-3.30 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

實施例 81

1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基}乙醇

將硼氫化鈉(133 mg, 3.52 mmol)加至實施例 80 所合成之 1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基}乙酮(120 mg, 0.294 mmol)

之 THF(1.5 ml)/甲醇(1.5 ml)混合溶液，將該混合物在室溫攪拌 3 小時。反應溶液以水稀釋後，於減壓下蒸餾去除反應溶液中之 THF 及甲醇。殘質以乙酸乙酯萃取。萃取溶液以飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥，然後於減壓下蒸餾去除溶劑。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 99:1 至 80/20)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得標題化合物 60 mg(產率 50%)。熔點為 183 至 186°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.03-3.38 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.89-5.03 (1H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m).

實施例 82

2-氯-4-[4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶

實施例 83

4-氯-2-[4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶

將 2,4-二氯嘧啶(1.04 g, 7.00 mmol)及三乙胺(1.07 mL, 7.70 mmol)加至參考例 61 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(1.92 g, 7.00 mmol)之 DMF(10 mL)溶液，將該混合物在室溫攪拌 1 小時。將水加至混合溶液內。使用乙酸乙酯萃取，萃取物以無水硫酸鎂乾燥。接著，於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經

矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95 : 5 至 85 : 15), 獲得 2-氯-4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶 1.68 g(乙酸乙酯/己烷=4 : 1, R_f =0.1, 產率 62%)以及 4-氯-2-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶 100 mg(乙酸乙酯/己烷=4 : 1, R_f =0.5, 產率 4%)。

2-氯-4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶

熔點為 192 至 193°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.60-3.97 (4H, m), 6.42 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 6.3$ Hz).

4-氯-2-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.05-3.22 (4H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.49 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

實施例 84

2-(4-甲氧基苯基)-4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶

使用實施例 82 所合成之 2-氯-4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶(200 mg,

0.517 mmol) 及 (4-甲氧基苯基) 硼酸鹽 (157 mg, 1.03 mmol), 以如實施例 22 之相同方式進行反應而合成標題化合物 54.9 mg (產率 12%)。熔點為 240 至 242°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.10-3.30 (4H, m), 3.70-4.00 (7H, m), 6.41 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.36 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 85

4-(4-甲氧基苯基)-2-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶

使用實施例 83 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶 (100 mg, 0.258 mmol) 及 (4-甲氧基苯基) 硼酸鹽 (78.4 mg, 0.516 mmol), 以如實施例 22 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 47.9 mg (產率 40%)。熔點為 156 至 159°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (3H, s), 3.07-3.30 (4H, m), 3.80-4.00 (5H, m), 4.40-4.20 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

實施例 86

1-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-

(1, 3, 4-噻二唑-2-基)哌啶

使用參考例 56 所合成之 1-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(130 mg, 0.50 mmol)及 2-溴-1, 3, 4-噻二唑(165 mg, 1.0 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 24 mg(產率 14%)。熔點為 203 至 205°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.70 (1H, dd, $J = 15.1, 7.9$ Hz), 3.12-3.31 (5H, m), 3.60-3.76 (4H, m), 4.82-4.96 (1H, m), 8.47 (1H, s).

實施例 87

1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(3-苯基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)哌啶

使用參考例 4 所合成之 5-溴-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(269 mg, 0.999 mmol)及 1-(3-苯基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)哌啶 2 鹽酸鹽(640 mg, 2.00 mmol), 以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 50.4 mg(產率 12%)。熔點為 204 至 205°C(己烷-丙酮)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.34 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 8.15-8.25 (2H, m).

實施例 88

1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)

-4-(1,3-噻唑-2-基)哌啶

使用參考例 4 所合成之 5-溴-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(404 mg, 1.50 mmol)及 1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶(508 mg, 3.00 mmol), 以如實施例 21 之相同方式進行反應而合成標題化合物 196 mg(產率 36%)。熔點為 150 至 151°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.10-3.30 (4H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 6.88-7.03 (4H, m), 6.58 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 3.6 Hz).

實施例 89

1-[4-(甲硫基)苯基]-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 61 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(1.37 g, 5.0 mmol)及 4-溴硫代苯甲醚(1.52 g, 7.5 mmol), 以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 1.2 g(產率 60%)。熔點為 211 至 213°C(乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.33 (8H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 7.23-7.31 (2H, m).

實施例 90

4-[4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯甲腈

使用參考例 61 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(2.74 g, 10.0 mmol)及 4-溴苯甲腈(2.73 g, 15 mmol)，以如實施例 23 之相同方式進行反應而合成標題化合物 700 mg(產率 19%)。熔點為 255 至 257°C(乙醇)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.51 (8H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.46-7.55 (2H, m).

實施例 91

1-[4-(甲基亞磺基)苯基]-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

在冰冷卻下將間氯過氧苯甲酸(70%, 124 mg, 0.50 mmol)加至實施例 89 所合成之 1-[4-(甲硫基)苯基]-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(200 mg, 0.50 mmol)之 THF/乙酸乙酯(1:1, 6.0 mL)溶液，接著攪拌 2 小時。反應溶液加入碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，然後以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(乙酸乙酯)且所得固體從己烷-THF 再結晶，獲得標題化合物 94 mg(產率 46%)。熔點為 223 至 227°C(己烷-THF)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.47 (8H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.52-7.59 (2H, m).

實施例 92

1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用實施例 91 所合成之 1-[4-(甲基亞磺醯基)苯基]-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(200 mg, 0.50 mmol)及 70%間氯過氧苯甲酸(272 mg, 1.1 mmol), 以如實施例 91 之相同方式進行反應而合成標題化合物 67 mg(產率 31%)。熔點為 256 至 260°C(己烷-THF)。¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.02 (3H, s), 3.15-3.55 (8H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.75-7.82 (2H, m).

實施例 93

1-{4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯基}甲胺

在冰冷卻下將氫化鋰鋁(91 mg, 2.39 mmol)緩緩加至實施例 90 所合成之 4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯甲腈(180 mg, 0.479 mmol)之 THF(5.0 mL)溶液, 接著攪拌 1.5 小時。將硫酸鈉·10 水合物(500 mg)加至反應溶液內。加溫至室溫並攪拌混合物 16 小時。過濾去除不溶的殘質並於減壓下濃縮濾液。將己烷加至所得殘質。所得固體經過濾, 獲得標題化合物 120 mg(產率 66%)。熔點為 156 至 158°C(己烷-THF)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.33 (8H, m), 3.79 (2H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.19-7.24 (2H, m).

實施例 94

N, N-二甲基-1-{4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯基}甲胺

在冰冷卻下將三乙醯氧基硼氫化鈉(65 mg, 0.31 mmol)加至實施例 93 所合成之 1-{4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯基}甲胺(23 mg, 0.061 mmol)、37%甲醛水溶液(49 mg, 0.61 mmol)及乙酸(0.010 mL, 0.18 mmol)之 THF(2.0 mL)溶液。加溫至室溫並攪拌混合物 16 小時。將水加至反應溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及飽和鹽水洗滌及以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經鹼性矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 80:20)，獲得標題化合物 12 mg(產率 48%)。熔點為 134 至 138°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.16-3.34 (8H, m), 3.35 (2H, s), 6.91-6.98 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m).

實施例 95

1-{4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯基}乙酮

在冰冷卻下將 1.6M-甲基鋰/二乙醚溶液(0.25 mL, 0.40 mmol)緩緩加至實施例 90 所合成之 4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯甲腈(75 mg, 0.20 mmol)之 THF(2.0 mL)溶液，接著攪拌 2 小

時。再次加入 1.6M-甲基鋰/二乙醚溶液(1.0 mL, 1.6 mmol) 並攪拌 1 小時。將水加至反應溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌及以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 70 : 30)，獲得標題化合物 39 mg(產率 50%)。熔點為 192 至 196°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.23 (8H, s), 6.88-6.96 (2H, m), 7.85-7.93 (2H, m).

實施例 96

1-{4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯基}乙醇

在冰冷卻下將硼氫化鈉(11 mg, 0.30 mmol)加至實施例 95 所合成之 1-{4-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯基}乙酮(39 mg, 0.10 mmol)之甲醇(1.0 mL)溶液。攪拌混合物 2 小時。將水加至反應溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌及以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。所得殘質從己烷結晶，獲得標題化合物 24 mg(產率 60%)。熔點為 133 至 136°C(己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 1.49 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.15-3.37 (8H, m), 4.85 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.93-7.01 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m).

實施例 97

{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇

使用參考例 123 所合成之(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(330 mg, 1.16 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 100 mg (產率 22%)。亦即, 將第三丁醇鈉(334 mg, 3.47 mmol)加至(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(330 mg, 1.16 mmol)、1-(4-甲氧基苯基)哌啶(667 mg, 3.47 mmol)、乙酸鈹(13 mg, 0.058 mmol)及 BINAP(108 mg, 0.174 mmol)之甲苯(6.0 mL)混合溶液內, 在回流下攪拌 15 小時。冷卻至室溫後, 將水加至反應溶液, 以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌及以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑。殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 70:30)並從乙酸乙酯-己烷結晶, 獲得呈無色結晶之標題化合物 100 mg(產率 22%)。熔點為 145 至 148 °C。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.44 (3H, s), 1.87 (1H, dd, J = 6.3, 6.9 Hz), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.81 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.06-3.34 (9H, m), 3.61 (1H, dd, J = 6.9, 11.7 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 6.3, 11.7 Hz), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 98

(2,4,6,7-四甲基-5-{4-[4-(1-甲基乙基)苯基]哌

吡-1-基}-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇

使用參考例 123 所合成之(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(330 mg, 1.16 mmol)及 1-(4-異丙基苯基)哌啶(774 mg, 3.78 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 30 mg(產率 6%)。熔點為 160 至 163°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.23 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44 (3H, s), 1.87 (1H, dd, $J = 6.3, 7.2$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.76-2.92 (2H, m), 3.08-3.33 (9H, m), 3.61 (1H, dd, $J = 7.2, 11.7$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 6.3, 11.7$ Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.01-7.09 (2H, m).

實施例 99

{2,4,6,7-四甲基-5-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇

使用參考例 123 所合成之(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲醇(360 mg, 1.16 mmol)及 1-(4-甲基苯基)哌啶(668 mg, 3.79 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 30 mg(產率 6%)。熔點為 152 至 155°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (3H, s), 1.87 (1H, dd, $J = 6.3, 7.2$ Hz), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.08-3.35 (9H, m), 3.61 (1H, dd, $J = 7.2, 11.7$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 6.3,$

11.7 Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.05-7.13 (2H, m).

實施例 100

1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 53 所合成之 5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(480 mg, 1.88 mmol)及 1-(2,4-二甲氧基苯基)哌啶(627 mg, 2.82 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 400 mg(產率 54%)。熔點為 142 至 144°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (3H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 7.8, 15.0\text{ Hz}$), 2.97-3.37 (9H, m), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.81-4.96 (1H, m), 6.44 (1H, dd, $J = 2.7, 8.4\text{ Hz}$), 6.50 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$).

實施例 101

1-[2-(甲氧基甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]-4-(4-甲氧基苯基)哌啶鹽酸鹽

使用參考例 125 所合成之 1-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-1H-吡啶(120 mg, 0.401 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得 1-[2-(甲氧基甲基)-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]-4-(4-甲氧基苯基)哌啶 64 mg(產率 39%)。將生成物溶解於乙酸乙酯(3 ml), 加入 4N HCl-乙酸乙酯溶液(0.5 ml), 於減壓下蒸餾去除溶劑。殘質從乙酸乙酯及己

烷結晶，獲得標題化合物 70 mg(產率 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.34 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.77 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.31 (3H, s), 3.34-3.74 (10H, m), 3.80 (3H, s), 7.02-7.14 (2H, m), 7.55-7.95 (2H, m), 12.80 (1H, brs).

實施例 102

1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}-N,N-二甲基甲胺

使用參考例 130 所合成之 1-(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)-N,N-二甲基甲胺(220 mg, 0.705 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 100 mg(產率 33%)。熔點為 145 至 148°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.51 (2H, s), 2.80 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.01-3.34 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 103

N-苄基-1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}-N-甲基甲胺

使用參考例 132 所合成之 N-苄基-1-(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)-N-甲基甲胺(360 mg, 0.927 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應，獲得標

題化合物 270 mg(產率 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, s), 2.77 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.02-3.36 (9H, m), 3.55 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.16-7.33 (5H, m).

實施例 104

1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}-N-甲基甲胺

將 10%-鈹碳(包括 50%水分, 70 mg)加至實施例 103 所合成之 N-苄基-1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}-N-甲基甲胺 (190 mg, 0.380 mmol) 之乙酸乙酯 (6 mL) 溶液內, 將該混合物在室溫在氫氣氛圍下攪拌 15 小時。過濾反應混合物以去除鈹碳, 濾液於減壓下濃縮。殘質經鹼性矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 50:50), 從乙酸乙酯-己烷再結晶, 獲得標題化合物 50 mg(產率 32%)。熔點為 107 至 113°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.27 (1H, brs), 1.45 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.79 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 2.80 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.04-3.34 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 105

1-(4-甲氧基苯基)-4-{2,4,6,7-四甲基-2-[(甲硫基)甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基}哌啶

使用參考例 134 所合成之 5-溴-2,4,6,7-四甲基-2-[(甲硫基)甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃(130 mg, 0.412 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應，獲得標題化合物 60 mg(產率 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.53 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.79 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.84 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.05-3.35 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 106

1-(4-甲氧基苯基)-4-{2,4,6,7-四甲基-2-[(甲基磺基)甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基}哌啶

在冰冷卻下將間氯過氧苯甲酸(70%, 87 mg, 0.352 mmol)加至實施例 105 所合成之 1-(4-甲氧基苯基)-4-{2,4,6,7-四甲基-2-[(甲硫基)甲基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基}哌啶(50 mg, 0.117 mmol)之甲苯(4 ml)溶液內，接著在回溫至室溫後攪拌 15 小時。將飽和碳酸氫鈉溶液及乙酸乙酯加至反應溶液以分離有機層。該有機層以 10%亞硫酸鈉水溶液及飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下濃縮後，殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 94:6 至 60:40)，獲得標題化合物 5 mg(產率 9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.71 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.95-3.56 (15H, m), 3.79 (3H, s), 6.83-6.91 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m).

實施例 107

N,N-二苄基-1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲胺

使用參考例 135 所合成之 N,N-二苄基-1-(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲胺 (330 mg, 0.711 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 210 mg (產率 51%)。熔點為 168 至 170°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.37 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.59-2.71 (3H, m), 2.84 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 3.07-3.40 (8H, m), 3.58 (2H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.71 (2H, d, $J = 13.5$ Hz), 3.79 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.93-7.02 (2H, m), 7.15-7.32 (10H, m).

實施例 108

1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲胺

使用實施例 107 所合成之 N,N-二苄基-1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲胺 (220 mg, 0.382 mmol), 反應係以如實施例 104 之相同方式進行, 獲得標題化合物 40 mg (產率 26%)。熔點為 134 至 137°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.42 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.77-2.88 (3H, m), 3.03 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 109

N-乙基-N-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)乙胺

使用實施例 108 所合成之 1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲胺 (60 mg, 0.152 mmol) 及乙醛 (0.1 ml), 反應係以如參考例 130 之相同方式進行, 獲得標題化合物 25 mg (產率 36%)。熔點為 103 至 106°C (乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.53 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.21 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.79 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.84 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.89 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.05-3.35 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 110

4-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)嗎啉

使用參考例 136 所合成之 4-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]嗎啉 (220 mg, 0.382 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 140 mg (產率 48%)。熔點為 137 至 142°C (乙酸乙酯-己

烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.45 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.43-2.61 (4H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 2.80 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.00-3.34 (9H, m), 3.62-3.73 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 111

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2,4,6,7-四甲基-2-(哌啶-1-基甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 137 所合成之 1-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]哌啶 (160 mg, 0.454 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 60 mg (產率 29%)。熔點為 122 至 125°C (乙酸乙酯-己烷)。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.33-1.43 (2H, m), 1.44 (3H, s), 1.48-1.59 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.36-2.66 (6H, m), 2.78 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 112

4-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)硫代嗎啉 1,1-二氧化物

使用參考例 138 所合成之 4-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]硫代嗎啉 1,1-二氧化

物(260 mg, 0.646 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 90 mg(產率 27%)。熔點為 145 至 164°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.68 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 2.74 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 2.79-3.34 (18H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 113

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2, 4, 6, 7-四甲基-2-(1H-吡唑-1-基甲基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 139 所合成之 1-[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-1H-吡唑(180 mg, 0.537 mmol), 反應係以如實施例 1 之相同方式進行, 獲得標題化合物 100 mg(產率 42%)。熔點為 117 至 120°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.38 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.89 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.05-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.31 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 4.36 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 6.22-6.26 (1H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m), 7.47-7.54 (2H, m).

實施例 114

1-(4-甲氧基苯基)-4-{2, 4, 6, 7-四甲基-2-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基}哌啶

使用參考例 139 所合成之 1-[(5-溴-2, 4, 6, 7-四甲基

-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑(110 mg, 0.315 mmol), 以如實施例 1 之相同方式進行反應, 獲得標題化合物 60 mg(產率 41%)。熔點為 86 至 90°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.93 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.98 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.07-3.34 (8H, m), 3.78 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.82-6.92 (3H, m), 6.93-7.01 (3H, m).

實施例 115

8-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷

使用參考例 141 所合成之 8-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(300 mg, 0.731 mmol), 反應係以如實施例 21 之相同方式進行, 獲得標題化合物 100 mg(產率 26%)。熔點為 165 至 167°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45 (3H, s), 1.64-1.77 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.49-2.87 (7H, m), 2.98-3.37 (9H, m), 3.78 (3H, s), 3.90-3.42 (4H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 6.93-7.03 (2H, m).

實施例 116

1-(4-甲氧基苯基)-4-[2,4,6,7-四甲基-2-(吡咯啶

-1-基甲基)-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]哌啶

使用參考例 142 所合成之 1-[(5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基)甲基]吡咯啉(270 mg, 0.798 mmol), 反應係以如實施例 21 之相同方式進行, 獲得標題化合物 60 mg(產率 17%)。熔點為 129 至 132°C(乙酸乙酯-己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (3H, s), 1.66-1.80 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.49-2.75 (6H, m), 2.80 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 3.03-3.34 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 117

1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶

將 1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-胺(300 mg, 2.4 mmol)、碳酸氫鈉(400 mg, 4.8 mmol)及碘化鈉(300 mg, 2.0 mmol)加至參考例 146 所合成之 N,N-雙(2-氯乙基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(660 mg, 2.0 mmol)之 1-甲基-2-吡咯啉酮(5.0 mL)溶液內, 並在 120°C 攪拌 16 小時。反應溶液以乙酸乙酯稀釋, 以水及飽和鹽水洗滌, 以硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸餾去除溶劑, 所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷至乙酸乙酯 9:1)。所得固體從乙醇-水再結晶, 獲得標題化合物 320 mg(產率 42%)。熔點為 162 至 164°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.22 (3H,

s), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.92 (2H, s), 2.95-3.22 (8H, m), 3.67 (3H, s).

實施例 118

1-(2,2-二氟-1,3-苯并二噁唑-5-基)-4-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 96 所合成之 1-(7-甲氧基-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(436 mg, 1.50 mmol) 及 5-溴-2,2-二氟-1,3-苯并二噁唑(614 mg, 2.25 mmol), 反應係以如參考例 59 之相同方式進行而合成 321 mg 標題化合物(產率 48%)。熔點為 149 至 151°C(己烷)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.50 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.10-3.30 (8H, m), 3.81 (3H, s), 6.63 (1H, dd, J = 9.3, 3.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.3 Hz).

實施例 119

1-[7-(2-甲氧基乙氧基)-2,2,4,6-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]-4-(4-甲基苯基)哌啶

將 1-溴-2-甲氧基乙烷(382 mg, 2.75 mmol)及碳酸鉀(380 mg, 2.75 mmol)加至含有實施例 72 所合成之 2,2,4,6-四甲基-5-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-醇(200 mg, 0.546 mmol)之 DMF(5 mL)溶液內, 將該混合物在 100°C 攪拌 24 小時。冷卻至室溫後, 將水加至該混合物並使用乙酸乙酯萃取。萃取物使用無水硫酸鎂乾燥, 於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化

(己烷-乙酸乙酯 100 : 0 至 90 : 10)，獲得 33.5 mg 標題化合物(產率 14%)。熔點為 118 至 120°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.47 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.15-3.31 (8H, m), 3.43 (3H, s), 3.61-3.72 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

實施例 120

1-(6-溴-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 152 所合成之 6-溴-N,N-雙(2-氯乙基)-2, 2, 4, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(492 mg, 1.25 mmol)及 4-甲氧基苯胺(185 mg, 1.50 mmol)，反應係以如實施例 117 之相同方式進行而合成 138 mg 標題化合物(產率 25%)。熔點為 180 至 181°C(己烷)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.46 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.88 (2H, s), 3.03-3.17 (4H, m), 3.21-3.34 (2H, m), 3.47-3.61 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

實施例 121

1, 4-雙(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

將 1, 2-二溴乙烷(1.72 mL, 20 mmol)、氯化苄基三乙基銨(56 mg, 0.20 mmol)及 8N 氫氧化鈉水溶液(2 mL)加至含有參考例 144 所合成之 2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-

苯并呋喃-5-胺(410 mg, 2.0 mmol)之甲苯(2.0 mL)溶液內，將該混合物在 100°C 攪拌 16 小時。有機層以飽和鹽水洗滌然後使用硫酸鈉乾燥。於減壓下去除溶劑，所得固體從己烷-乙酸乙酯再結晶，獲得 150 mg 標題化合物(產率 32%)。熔點為 256 至 260°C (己烷-乙酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (12H, s), 2.10 (6H, s), 2.24 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.92 (4H, s), 3.02-3.28 (8H, m).

實施例 122

1-異噁唑-3-基-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 146 所合成之 N,N-雙(2-氯乙基)-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(165 mg, 0.50 mmol)及異噁唑-3-胺(0.044 mL, 0.60 mmol)，反應係以如實施例 117 之相同方式進行，獲得 15 mg 呈無色固體之標題化合物(產率 9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.11-3.46 (8H, m), 6.01 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

實施例 123

2-[4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]嘧啶

將 2-溴嘧啶(954 mg, 6.0 mmol)及二異丙基乙基胺(2.09 mL)加至含有參考例 61 所合成之 1-(2, 2, 4, 6, 7-五

甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(1.1 g, 4.00 mmol)之 DMSO(12 mL)溶液內，將該混合物在 120°C 攪拌 2 小時。反應溶液以乙酸乙酯稀釋，以水及飽和鹽水洗滌。有機層使用硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 9:1)。所得固體從乙醇-水再結晶，獲得 600 mg 標題化合物(產率 42%)。熔點為 145 至 147°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.46 (6H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.06-3.22 (4H, m), 3.79-4.06 (4H, m), 6.47 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 8.32 (2H, d, $J = 4.8$ Hz).

實施例 124

1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(1H-吡唑-3-基)哌啶

使用參考例 146 所合成之 N,N-雙(2-氯乙基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(165 mg, 0.50 mmol)及 1H-吡唑-5-胺(59 mg, 0.60 mmol)，反應係以如實施例 117 之相同方式進行，獲得 23 mg 呈無色固體之標題化合物(產率 12%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.14-3.40 (8H, m), 5.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

實施例 125

1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基

-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 146 所合成之 N,N-雙(2-氯乙基)-2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(330 mg, 1.0 mmol)及 1-甲基-1H-咪唑-2-胺(146 mg, 1.5 mmol), 反應係以如實施例 117 之相同方式進行, 獲得 184 mg 呈油狀產物之標題化合物(產率 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.43 (6H, s), 1.82 (3H, s), 1.87 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.29-3.46 (4H, m), 3.58-3.72 (5H, m), 4.29 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.62 (4H, brs).

實施例 126

5-甲基-7-[4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

將 7-氯-5-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(200 mg, 1.2 mmol)及二異丙基乙基胺(0.42 mL)加至含有參考例 61 所合成之 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶(274 mg, 1.0 mmol)之 THF 溶液(2 mL)內, 將該混合物回流加熱 2 小時。於其內添加哌啶(42 mg, 0.50 mmol)後, 該混合物再回流加熱 1 小時。反應溶液以乙酸乙酯稀釋, 以水及飽和鹽水洗滌。有機層使用硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑, 所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 7:3)。所得固體從乙醇-水再結晶, 獲得 140 mg 標題化合物(產率 35%)。熔點為 180 至 182°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.25-3.44 (4H, m), 3.66-3.91 (4H, m), 6.06 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

實施例 127

1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 146 所合成之 N,N-雙(2-氯乙基)-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(660 mg, 2.0 mmol) 及 1-甲基-1H-吡啶-3-胺(291 mg, 3.0 mmol), 反應係以如實施例 117 之相同方式進行, 獲得 341 mg 呈無色固體之標題化合物(產率 48%)。熔點為 147 至 149°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.47 (6H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.91 (2H, s), 3.13-3.38 (8H, m), 3.78 (3H, s), 5.69 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

實施例 128

1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶

使用參考例 146 所合成之 N,N-雙(2-氯乙基)-2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-胺(660 mg, 2.0 mmol) 及 1-甲基-1H-吡啶-5-胺(233 mg, 2.4 mmol), 反應係以如實施例 117 之相同方式進行, 獲得 26 mg 呈無色固體之標題化合物(產率 4%)。熔點為 126 至 128°C(乙醇-水)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.48 (6H, s), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.93 (2H, s), 2.97-3.03 (4H, m), 3.14-3.31 (4H, m), 3.78 (3H, s), 5.86 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

實施例 129

1-[2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]-4-(4-甲基苯基)哌啶

將第三丁醇鈉(131 mg, 1.36 mmol)加至含有參考例 157 所合成之 5-溴-2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(300 mg, 0.910 mmol)、1-(4-甲基苯基)哌啶(160 mg, 0.910 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈹(0) (24.9 mg, 0.027 mmol)及 4, 5-雙二苯基膦-9, 9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)(47.2 mg, 0.082 mmol)之甲苯溶液(10 mL)內, 將該混合物在回流加熱下攪拌 15 小時。冷卻至室溫後, 反應溶液進行矽藻土過濾。將水加至該過濾物並使用乙酸乙酯萃取。萃取物使用無水硫酸鎂乾燥, 於減壓下去除溶劑。之後, 殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 10:1), 並從乙腈結晶, 獲得 12.0 mg 呈白色固體之標題化合物(產率 3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 1.95 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.80-2.90 (8H, m), 3.05 (2H, s), 6.77 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.83 (1H, brs), 7.03 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.10-7.20 (4H, m).

實施例 130

1-[2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]-4-苯基哌啶

使用參考例 157 所合成之 5-溴-2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(150 mg, 1.49 mmol)及 1-苯基哌啶(73.5 mg, 2.23 mmol)，反應係以如實施例 129 之相同方式進行，獲得 20 mg 呈無色固體之標題化合物(產率 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 1.91 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.15-3.30 (8H, m), 6.94 (1H, brs), 7.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26-7.50 (5H, m).

實施例 131

1-[2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基]-4-(4-氟苯基)哌啶

使用參考例 157 所合成之 5-溴-2, 2, 7-三甲基-6-(4-甲基苯基)-2, 3-二氫-1-苯并呋喃(150 mg, 1.49 mmol)及 1-(4-氟苯基)哌啶(82.0 mg, 0.450 mmol)，反應係以如實施例 129 之相同方式進行，獲得 300 mg 呈無色固體之標題化合物(產率 15%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.50 (6H, s), 1.95 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.78-2.90 (8H, m), 3.05 (2H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 6.83 (1H, brs), 6.92 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.05-7.25 (4H, m).

實施例 132

1-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)哌啶-4-酮

將 4N HCl-乙酸乙酯溶液(2.0 mL)加至含有實施例 115 所合成之 8-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)-1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(55 mg, 0.105 mmol)之乙酸乙酯溶液(2.0 mL)內，將該混合物在室溫攪拌 5 小時並在 50°C 攪拌 2 小時。之後，於其內加入 6N 鹽酸(1.0 mL)，將該混合物進一步在 70°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，將反應溶液倒進飽和碳酸氫鈉水並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 72:28)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 25 mg 標題化合物(產率 50%)。熔點為 123 至 127°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.31-2.49 (4H, m), 2.65 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.72 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.80-3.35 (14H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 133

1-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)哌啶-4-醇

將硼氫化鈉(10 mg, 0.264 mmol)加至含有實施例 132 所合成之 1-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-

四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)哌啶-4-酮(30 mg, 0.0628 mmol)之乙醇(2.0 mL)溶液內，將該混合物在室溫攪拌 1 小時。之後，反應溶液於減壓下濃縮，且殘質使用乙酸乙酯及水而分布之。有機層以水及飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 65:35 至 0:100)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 15 mg 標題化合物(產率 50%)。熔點為 139 至 143°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 1.46-1.67 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.24-2.42 (2H, m), 2.50 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.57 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.74-2.85 (2H, m), 2.94-3.71 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 134

1-{2-[(苯甲氧基)甲基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基}-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 159 所合成之 2-[(苯甲氧基)甲基]-5-溴-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(690 mg, 1.84 mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(707 mg, 3.68 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成 580 mg 呈油狀產物之標題化合物(產率 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.49 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.05-3.35

(9H, m), 3.52 (2H, s), 3.78 (3H, s), 4.58 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m), 7.23-7.39 (5H, m).

實施例 135

{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲酸甲酯

將 10%鈀碳(500 mg)及甲酸(7.0 mL)連續加至含有實施例 134 所合成之 1-{2-[(苯甲氧基)甲基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基}-4-(4-甲氧基苯基)哌啶(30 mg, 0.0628 mmol)之乙醇(7.0 mL)溶液內，將該混合物在 100°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，過濾去除鈀碳，於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯 97:3 至 80:20)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 290 mg 標題化合物(產率: 49%)。熔點為 120 至 124°C。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.60 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.66 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (1H, m), 6.92-7.02 (1H, m).

實施例 136

1-{2-[(甲氧基甲氧基)甲基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基}-4-(4-甲氧基苯基)哌啶

使用參考例 163 所合成之 5-溴-2-[(甲氧基甲氧基)甲基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃(1.62 g, 4.92

mmol)及 1-(4-甲氧基苯基)哌啶(1.89 g, 9.84 mmol)，以如實施例 1 之相同方式進行反應而合成 1.03 g 標題化合物(產率 48%)。熔點為 111 至 114°C。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.48 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.82 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.04-3.35 (9H, m), 3.37 (3H, s), 3.57 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.61 (1H, d, J = 9.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.68 (1H, s), 6.81-6.90 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 137

N-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)乙醯胺

在冰冷卻條件下將三乙胺(42 mg, 0.417 mmol)及乙醯氯(26 mg, 0.337 mmol)連續加至含有實施例 108 所合成之 1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲胺(110 mg, 0.278 mmol)之 THF 溶液(2.0 mL)內，將該混合物在 0°C 攪拌 30 分鐘。反應溶液以水稀釋，於減壓下去除 THF，接著使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 7:3 至 3:7)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 90 mg 標題化合物(產率 74%)。熔點為 146 至 152°C。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.83 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.99 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.05-3.34 (8H, m), 3.49

(1H, dd, $J = 5.7, 13.8$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 6.0, 13.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 5.76 (1H, dd, $J = 5.7, 6.0$ Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 138

N-({5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲基)丁醯胺

使用實施例 108 所合成之 1-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲胺(110 mg, 0.278 mmol)及丁醯氯(32 mg, 0.304 mmol), 反應係以如實施例 137 之相同方式進行而合成 80 mg 標題化合物(產率 68%)。熔點為 140 至 142°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.42 (3H, s), 1.53-1.68 (2H, m), 2.05-2.21 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.84 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.06-3.34 (8H, m), 3.48 (1H, dd, $J = 5.7, 13.8$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 6.3, 13.8$ Hz), 3.78 (3H, s), 5.71 (1H, dd, $J = 5.7, 6.3$ Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 139

甲磺酸{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲酯

在冰冷卻條件下將三乙胺(102 mg, 1.01 mmol)及甲磺醯氯(87 mg, 0.756 mmol)連續加至含有實施例 97 所合成之{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基

-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇(200 mg, 0.504 mmol)之 THF 溶液(2.0 mL)內，使該混合物回溫至室溫並攪拌 15 小時。反應溶液以水稀釋並使用乙酸乙酯萃取。萃取物以飽和鹽水洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥。之後，於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 95:5 至 75:25)，獲得 220 mg 呈非晶形固體之標題化合物(產率: 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.89 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.04 (3H, s), 3.07-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 4.22 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.27 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 140

{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}乙腈

將含有實施例 139 所合成之甲磺酸{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲酯(190 mg, 0.400 mmol)、氰化鉀(130 mg, 2.00 mmol)及碘化鉀(66 mg, 0.400 mmol)之 DMSO 懸浮液(2.2 mL)在 140°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，反應溶液使用水及乙酸乙酯而分布之，且有機層以水及飽和鹽水洗滌，然後以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下去除溶劑，所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 96:4 至 82:18)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 80 mg 標題化合物(產率: 49%)。熔點

為 161 至 163°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 2.75 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.02 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 3.07-3.33 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.82-6.91 (2H, m), 6.92-7.01 (2H, m).

實施例 141

{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}乙酸

將在實施例 140 所合成之 {5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}乙腈 (260 mg, 0.641 mmol)、8N 氫氧化鈉水溶液 (2.0 mL) 及乙醇 (10 mL) 之混合物在回流加熱下攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，於其內加入 1N 鹽酸 (16 mL)，且該反應溶液使用水及乙酸乙酯而分布之。有機層以飽和鹽水洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥，然後於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠層析法純化 (己烷-乙酸乙酯 90:10 至 70:30) 並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 150 mg 標題化合物 (產率 55%)。熔點為 171 至 174°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.77 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.85 (1H, d, $J = 15.0$ Hz), 2.98 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.06-3.35 (9H, m), 3.78 (3H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 6.92-7.02 (2H, m).

實施例 142

2-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}-N-丙基乙醯胺

將含有實施例 141 所合成之{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}乙酸(50 mg, 0.118 mmol)、丙基胺(45 mg, 0.236 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(45 mg, 0.236 mmol)、1-羥基苯并三唑單水合物(36 mg, 0.236 mmol)及三乙胺(60 mg, 0.590 mmol)之 DMF 溶液(1.0 mL)在室溫攪拌 15 小時，且反應溶液使用水及乙酸乙酯而分布之。有機層以飽和鹽水洗滌並使用無水硫酸鎂乾燥，於減壓下去除溶劑。所得殘質經矽膠層析法純化(己烷-乙酸乙酯 90:10 至 70:30)並從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 20 mg 標題化合物(產率 36%)。熔點為 135 至 138°C。

實施例 143

(-)-{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇

將在實施例 97 所獲得之{5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇(152 mg)使用高效能液相層析儀(管柱：Daicel Chemical Industries, Ltd. 製造之 CHIRALPAK IC；移動相：己烷/2-丙醇=400/600(v/v))區分，濃縮含有具有較短滯留時間之光學活性物質的區分溶液，接著從乙酸乙酯-己烷結晶，獲得 52 mg 標題化合物(99.9%ee)。熔點為 137

至 139°C。比旋光 $[\alpha]_D^{25} = -11.0^\circ$ ($c = 0.462$, 氯仿)

實施例 144

(+)-{5-[4-(4-甲氧基苯基)吡啶-1-基]-2,4,6,7-四
甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇

濃縮含有實施例 143 所得具有較長滯留時間之光學活性物質的區分溶液，使用乙酸乙酯-己烷進行結晶，獲得 47 mg 標題化合物 (99.9% ee)。熔點為 138 至 143°C。比旋光 $[\alpha]_D^{25} = +11.8^\circ$ ($c = 0.456$, 氯仿)

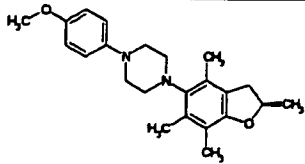
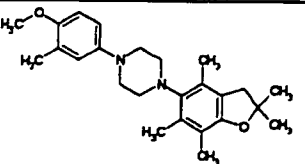
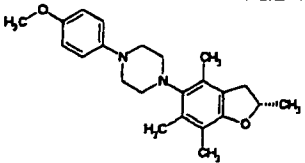
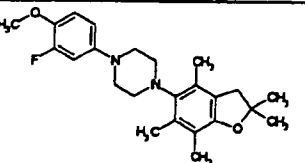
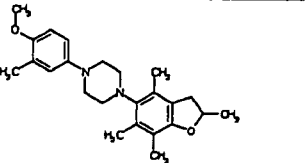
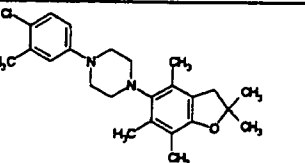
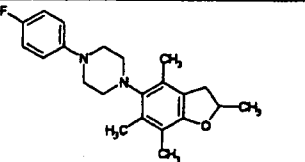
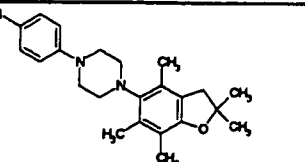
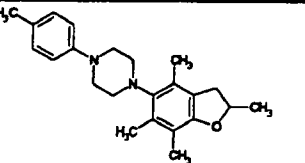
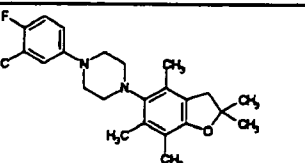
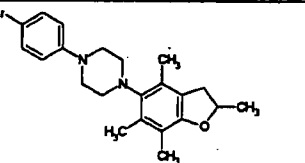
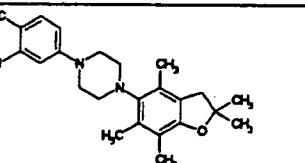
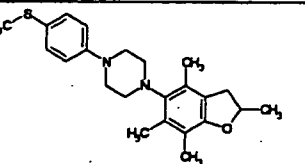
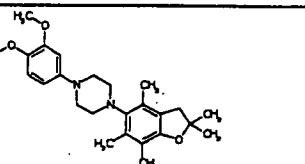
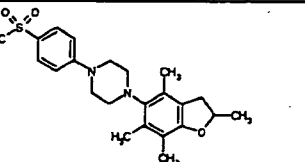
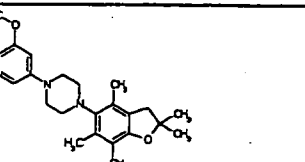
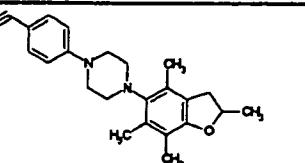
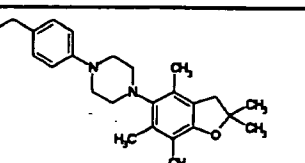
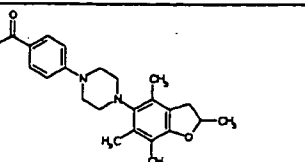
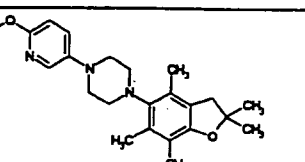
實施例 1 至 144 中所得之化合物的化學結構式係顯示於下表 1 至 8 中。

[表 1]

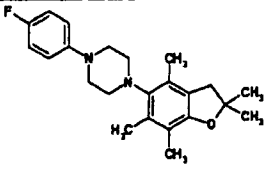
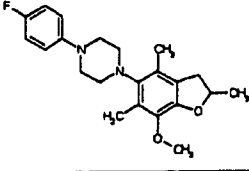
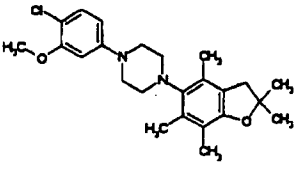
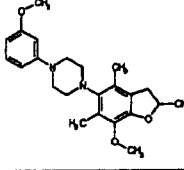
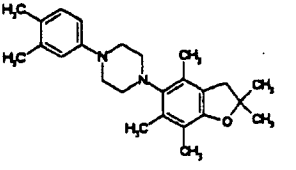
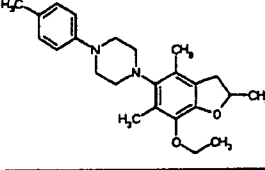
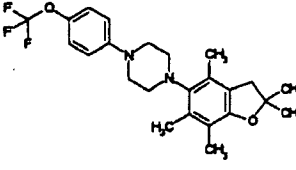
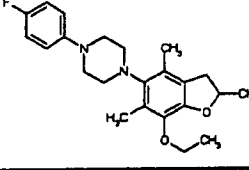
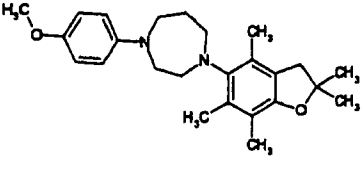
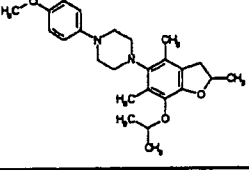
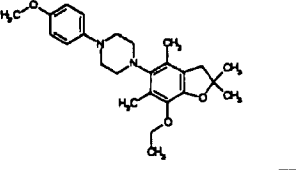
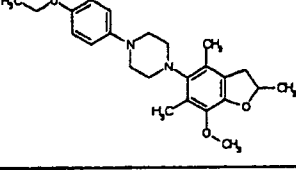
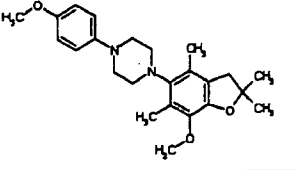
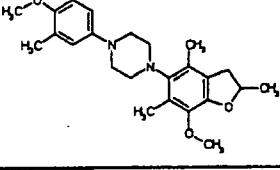
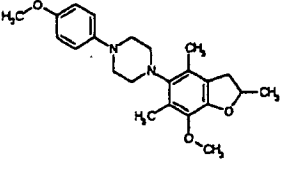
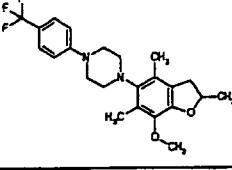
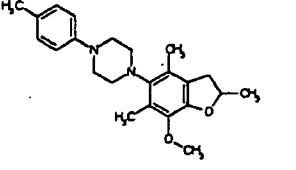
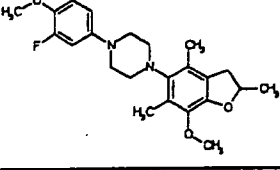
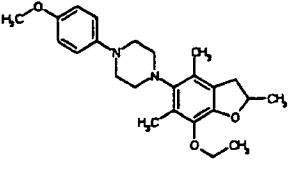
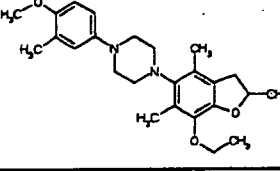
實施例編號	結構式	實施例編號	結構式
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	



[表 2]

實施例編號	結構式	實施例編號	結構式
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

[表 3]

實施例編號	結構式	實施例編號	結構式
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	



[表 4]

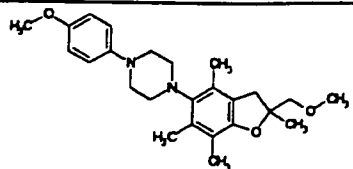
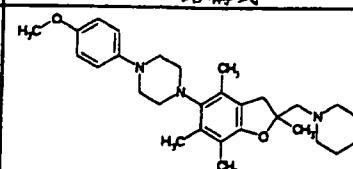
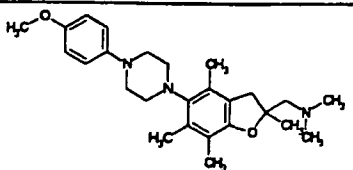
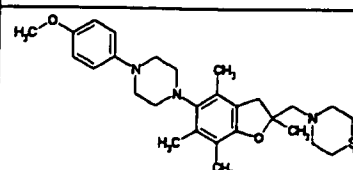
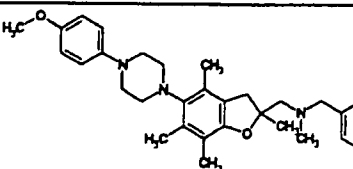
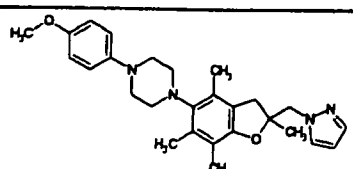
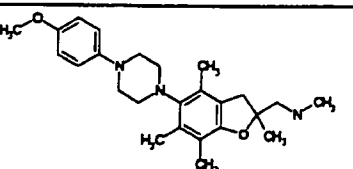
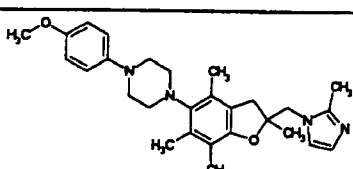
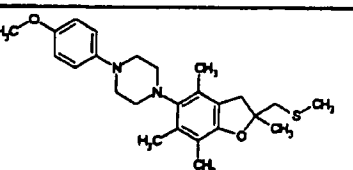
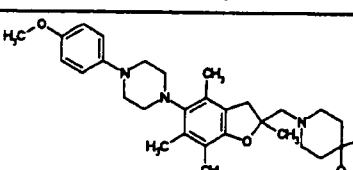
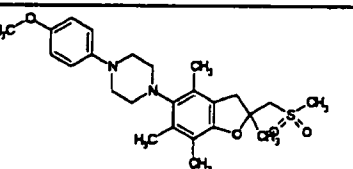
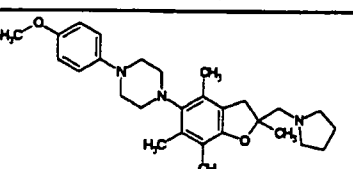
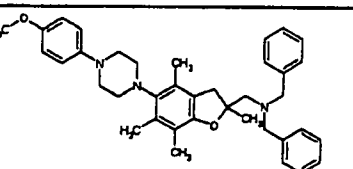
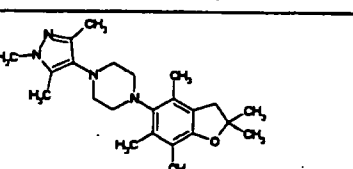
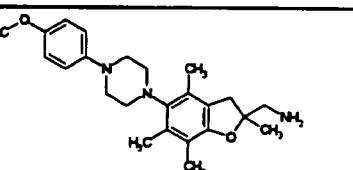
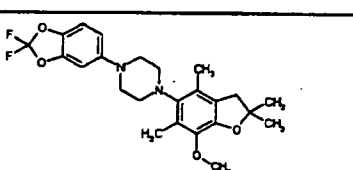
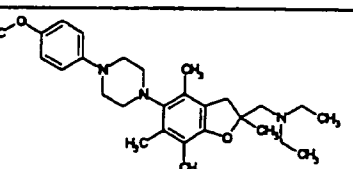
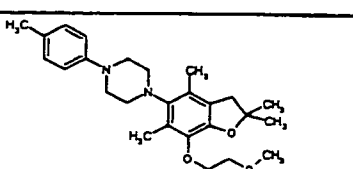
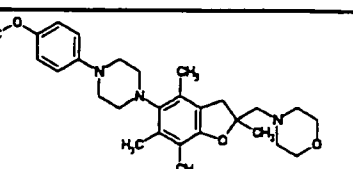
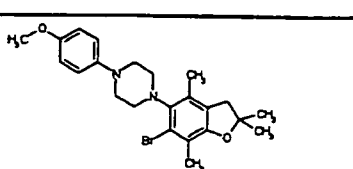
實施例編號	結構式	實施例編號	結構式
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	
68		78	
69		79	
70		80	

[表 5]

實施例編號	結構式	實施例編號	結構式
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	
88		98	
89		99	
90		100	



[表 6]

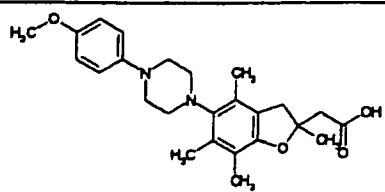
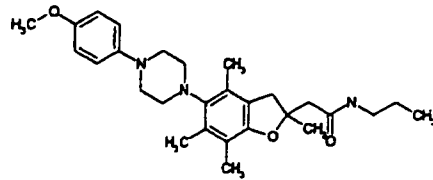
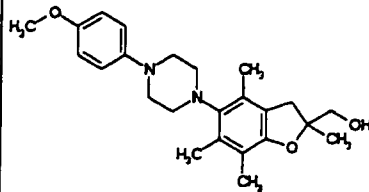
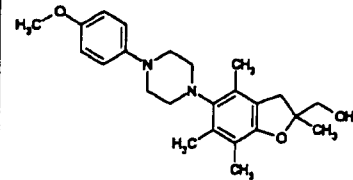
實施例編號	結構式	實施例編號	結構式
101		111	
102		112	
103		113	
104		114	
105		115	
106		116	
107		117	
108		118	
109		119	
110		120	

[表 7]

實施例編號	結構式	實施例編號	結構式
121		131	
122		132	
123		133	
124		134	
125		135	
126		136	
127		137	
128		138	
129		139	
130		140	



[表 8]

實施例編號	結構式
141	
142	
143	
144	

試驗例 1

大鼠之在混合神經膠細胞培養中促進神經元新生之活性

測試方法：

從 3 天齡 SD 大鼠去除海馬迴及大腦皮質。使用神經元細胞用之分散液體套組 (MB-X9901, SUMITOMO BAKELITE CO., LTD. 製造) 製備細胞懸浮液，然後接種於塗布有膠原 I 型之 96 孔盤 (4860-010, Asahi Techno Glass Co., Ltd. 製造) 使達 10^5 細胞/孔。在 37°C 及 5% CO_2 條件下，使細胞在成長培養基 (含有 10%FBS 之 D-MEM/F12, 包括 PS) 中培養 4 天。

培養後，將該培養基置換成分化用培養基 (D-MEM/F12, 包括 PS)，加入 rhIGF-1 (R&D Systems, 291-G1-250, 最

終濃度為 100 ng/ml)及化合物達 $1\ \mu\text{M}$ ，接著再培養 3 天。將經培養的細胞以 4%三聚甲醛-PBS(MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD. 製造)固定，使用 0.1% Triton X-100 PBS 進行膜滲透，接著以 Block Ace 溶液(UK-B80, DainipponSumitomo Pharma Co., Ltd. 製造)阻斷。至於初級抗體，使用稀釋 1000 倍後的抗-神經元-特定 III 類 (Anti-neuron- specific class III) β -微管蛋白抗體 (R&D Systems, MAB1195, clone Tuj-1)。二級抗體係使用稀釋 100000 倍後的抗-小鼠 Ig(Anti-Mouse Ig), HRP-Linked F(ab')₂ Fragment Sheep(Amersham Biosciences, NA9310)。洗滌過程係使用平整洗滌器 (plate washer)(BIO-TEK INSTRUMENTS ELX405)。顯色反應係使用 TMB Microwell Peroxidase Substrate System (Kirkegaard & Perry Laboratories, 50-76-00)進行 10 分鐘，接著依據添加的 1M 磷酸來終止反應。藉由使用讀盤儀 (plate reader)(Labsystems MultiskanBICHROMATIC)測量在 450 nm 的吸光度。

未添加化合物之情況下的吸光度(亦即，控制組，僅有 rhIGF-1)為 100%，而相對於控制組，添加化合物(亦即，化合物+rhIGF-1)的吸光度增加率係以對控制組的百分比(%)表示。將根據上述方法所測量的各化合物促進神經元分化之活性總結在表 9 及表 10。

[表 9]

實施例編號	收光度之增加率 (%控制組)
1	407
2	432
5	488
6	>500
7	325
8	242
9	228
11	159
12	336
13	265
15	332
16	344
17	216
19	278
20	187
21	212
22	389
32	>500
35	182
37	>500
38	294
40	341
41	>500

[表 10]

實施例編號	收光度之增加率 (%控制組)
45	205
46	221
47	>500
48	>500
55	>500
56	>500
59	478
61	>500
62	>500
65	>500
87	256
90	>500
92	457
95	405
97	439
101	>500
102	347
108	282
116	276
117	100
133	>500
137	>500
143	>500
144	>500

試驗例 2

在大鼠之混合神經膠細胞培養之中抑制 Akt 蛋白質降解之活性

測試方法：

將試驗例 1 所用之混合神經膠細胞接種於塗布有膠原 I 型之 6 孔盤(Asahi Techno Glass Co., Ltd. 製造)使達 4×10^6 細胞/孔。在 37°C 及 5% CO_2 之條件下，使細胞在成長培養基(含有 10% FBS 之 D-MEM/F12，包括 PS)培養 4 天。之後，將該培養基置換成無血清培養基(D-MEM/F12，包括 PS)，且在 37°C 及 5% CO_2 之條件下使該細胞飢餓 (starvation) 4 小時。

接著，加入 rhIGF-1(R&D Systems, 291-G1-250, 最終濃度為 100 ng/ml)及化合物使達 $1 \mu\text{M}$ ，並在水浴培養箱在 37°C 反應 10 分鐘。吸除培養上清液，於其內加入 150 L RIPA(50 mM Tris-HCl pH7.5, 5 mM EDTA, 100 mM NaCl, 30 mM NaF, 5mM 二磷酸鈉, 137 mg/l 胃酶抑素 A(pepstatinA), 2.5 KIU/l 抑肽酶(aprotinin), 1% NP-40, 6 mM 去氧膽酸鈉, $1 \mu\text{M}$ microcystinLR, $1 \mu\text{M}$ Z-Leu-Leu-Nva-H(醛), $48 \mu\text{M}$ 亮抑酶肽(leupeptin), $96 \mu\text{M}$ 4-(2-胺基乙基)苯磺醯基氟-HCl, 1 mM 鈳酸鈉(sodium orthorandate)), 並終止反應。反應終止後，藉由在冰上使用細胞刮刀來回收細胞溶解物。最後，將該細胞溶解物在 15000 rpm 下離心 30 分鐘而取得上清液作為細胞萃取物。

使用三氯乙酸自該細胞萃取物回收蛋白質，並根據下

列方法定量。以牛血清蛋白建立標準曲線。基於所測量的值，將各細胞萃取物以 RIPA 稀釋並以固定濃度($10 \mu\text{g}/\text{lane}$)製備。在還原條件下使用 10% 丙烯醯胺(45 mA, 1.5 小時)進行 SDS-PAGE。在轉換至 PVDF 膜(0.13 A, 1 小時)後，使用抗體進行反應。初級抗體係使用 1000 倍稀釋率之 Akt(Cell Signaling, 9272)及 ERK(Santa Cruz, sc-94)。二級抗體係使用 12500 倍稀釋率之標記 HRP 之抗-兔(anti-rabbit)抗體(NA9340V, Amersham 製造)。接著，使用 ImmunoStar reagent(291-55203, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 製造)，進行 X 射線底片偵測。結果之量化係使用 GS-800 Calibrated Densitometer(BioRad 製造)進行，然後將源自 Akt 及 ERK-1&2 之帶(band)的吸收度乘以面積而將帶強度轉換成數值。以 ERK 校準 Akt，獲得數值。

對 Akt 降解之抑制活性係以抑制率表示。具體地，以皆未添加化合物與 rhIGF-1 之情況(無添加)為 100%，而僅添加 rhIGF-1 之情況為 0%，然後測量化合物 + rhIGF-1 所得之值，而獲得抑制率。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{[(\text{化合物} + \text{rhIGF-1}) - (\text{rhIGF-1})]}{[(\text{未添加}) - (\text{rhIGF-1})]} \times 100$$

藉由上述方法所測得之各化合物對 Akt 蛋白質降解之抑制活性係表示在表 11 中。

[表 11]

實施例編號	Akt 降解之抑制率 (%)
1	73.3
17	73.3
20	73.9
21	121.3
22	73.9
47	55.2
65	121.0

從上述結果可知，本發明之化合物(I)具有促進神經元新生之活性以及抑制 Akt 蛋白質降解之活性，表示具有增強 IGF-1 訊號之活性。

試驗例 3

在新穎物件識別測試(novel object recognition test)中之認知功能的改善

實驗方法：

使用 8 至 9 個月大之雌性 Tg2576 基因轉殖小鼠及同窩野生型小鼠。所有的動物皆飼養在維持在上午 7:00 開燈之 12 小時光/暗循環之 $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的房間。食物(Oriental Yeast Co. Tokyo, Japan)及自來水係呈任飼提供。

將 Tg2576 小鼠分成在組別中體重及血糖濃度均無明顯差異之經處理組及未處理組(n=11 至 15)。該小鼠係 3 周

內一天一次經口服投予化合物(10 mg/kg/day)或載劑(0.5%甲基纖維素, Wako Pure Chemical Industries Limited, Osaka, Japan)。在經胃管灌食後，實行新穎物件識別測試。測試過程包含 3 個時期：習慣(habituatation)、訓練(training)及記憶維持(retention)。在訓練及記憶維持時期，未告知觀察者組名或動物數(盲測法)。使 4 至 5 隻小鼠習慣於箱子(30×30×30 公分)，其係在物件不存在下探索 30 分鐘(習慣時期)。在訓練時期期間，將兩個物件置於該箱子的對角落。然後將小鼠置於該箱子的另一角落，並於 5 分鐘內紀錄探索該兩物件所花費之總時間。在記憶維持時期期間，係在訓練時期後 24 小時將動物放回相同的箱子內，其中係將訓練時期所使用之熟習物件之一者替換成新穎物件。然後使動物自由探索 5 分鐘並紀錄探索各物件所花費的時間。在整個實驗期間，就環境效應、它們的物理複雜性及情緒中立性而言，係以平衡方式使用物件。偏好指數(preference index, PI)係探索新的物件所花費的時間對探索兩物件所花費的總時間之比率，其係用來測量認知功能。再者，回復率(recovery ratio)係藉由下列式來計算；

$$[\text{回復率}] = \frac{[[\text{經各化合物處理的 Tg2576 小鼠之 PI}] - [\text{經載劑處理的 Tg2576 小鼠之 PI}]]}{[[\text{野生型小鼠之 PI}] - [\text{經載劑處理的 Tg2576 小鼠之 PI}]]} \times 100(\%)$$

計算時，係排除在訓練或記憶維持時期間未探索兩物件之動物。結果係顯示在表 12。

修正替換頁
103年9月19日第 099106723 號專利申請案
103 年 9 月 19 日修正替換頁

[表 12]

實例	偏好指數 (%回復)
17	70.9
22	76.9
47	82.2

產業利用性

本發明之化合物、其鹽或其前藥具有優異的促進神經元細胞新生之活性、且低光毒性、及對中樞神經系統之高轉換性。是以，本發明之化合物、其鹽或其前藥係適用於作為控制 IGF-1 訊號用藥劑、活化蛋白質激酶 B 用藥劑、以及預防及治療中樞神經系統疾病(例如阿茲海默症等)用藥劑。

【圖式簡單說明】

無。

【主要元件符號說明】

無。

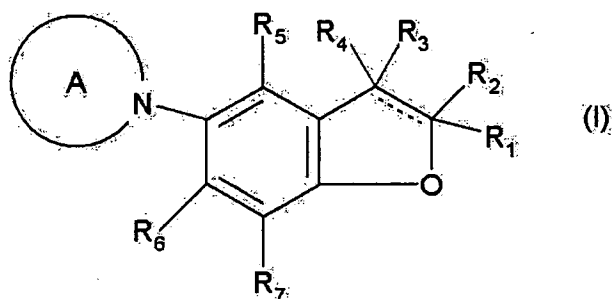


103 9 19
修正

第 099106723 號專利申請案
103 年 9 月 19 日修正替換頁

七、申請專利範圍：

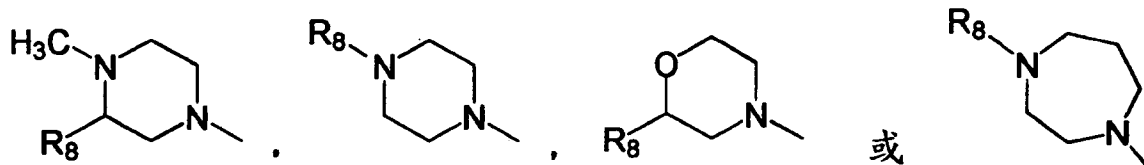
1. 一種下式(I)所示之化合物或其鹽：



式中：



為下述諸式之任一者：



式中：

R_8 為：

(1) 可被選自(i)鹵原子；(ii)可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；(iii)可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；(iv) C_{1-6} 烷硫基；(v) C_{1-6} 烷基磺醯基；(vi)氰基；(vii)胺甲醯基；(viii) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與(ix) C_{1-6} 烷基羰基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{6-14} 芳基；或

(2) 除了碳原子外，另含有選自氮原子、硫原子、與氧原子之 1 至 4 個雜原子，且可被選自鹵原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、與可被 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基之 1 至 3 個取代基取代之 5 至 10 員芳族雜環；

為單鍵；

R_1 為氫原子或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_2 為：

(1) 氫原子；或

(2) 可被選自羥基、胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基、(C_{1-6} 烷基)(苄基)胺基、單- C_{1-6} 烷基胺基、二-苄基胺基、 C_{1-6} 烷基-羰胺基、甲醯氧基、 C_{1-6} 烷基磺醯氧基、氰基、羧基、單- C_{1-6} 烷基-胺甲醯基、可被選自 C_{1-6} 烷氧基與苯基之取代基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、N-嗎啉基、1,1-二氧離子基硫代嗎啉、吡唑基、被 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基、吡咯啉基、被側氧基或羥基取代之哌啉基、與 1,4-二噁-8-氮雜螺[4,5]癸-8-基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_1 與 R_2 和鄰接碳原子一起形成環戊烷環或四氫哌喃環；

R_3 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R_4 為氫原子；

R_5 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 環烷基、被二 C_{1-6} 烷基胺基取代之苯基、或呋喃基；

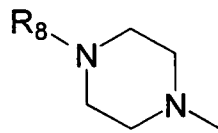
R_6 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、被 C_{1-6} 烷基取代之苯基、吡啉基、或鹵原子；及

R_7 為氫原子、羥基、可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基、可被 C_{1-6} 烷氧基取代之 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷基羰基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

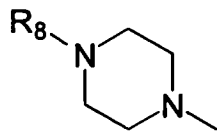
R_8 為可被選自下述之 1 至 3 個取代基取代之苯基：

- (1) 鹵原子；
- (2) 可被鹵原子取代之 C_{1-6} 烷氧基；
- (3) 可被選自鹵原子、羥基、胺基、與二 C_{1-6} 烷基胺基之取代基取代之 C_{1-6} 烷基；
- (4) C_{1-6} 烷硫基；
- (5) C_{1-6} 烷基磺醯基；
- (6) 氰基；
- (7) 胺甲醯基；
- (8) C_{1-6} 烷基亞磺醯基；與
- (9) C_{1-6} 烷基羰基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中，式(I)之部分結構式：



為下式：



式中：

R_8 為被 1 至 3 個 C_{1-6} 烷氧基取代之苯基；

為單鍵；

R_1 為 C_{1-6} 烷基；

R_2 為氫原子、或可被羥基取代之 C_{1-6} 烷基；

R_3 與 R_4 為氫原子；

R_5 為 C_{1-6} 烷基；

R_6 為 C_{1-6} 烷基；及

R_7 為 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。

4. 一種化合物，其係 1-(4-甲氧基苯基)-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽。
5. 一種化合物，其係 1-(4-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2, 2, 4, 6-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽。
6. 一種化合物，其係 2-(3, 4-二甲氧基苯基)-1-甲基-4-(2, 2, 4, 6, 7-五甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽。
7. 一種化合物，其係 1-[4-(甲基磺醯基)苯基]-4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽。
8. 一種化合物，其係 4-[4-(2, 4, 6, 7-四甲基-2, 3-二氫

- 1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯甲醯胺或其鹽。
9. 一種化合物，其係 1-(3,4-二甲氧基苯基)-4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽。
10. 一種化合物，其係 1-(4-甲氧基苯基)-4-(7-甲氧基-2,4,6-三甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽。
11. 一種化合物，其係 1-{4-[4-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶-1-基]苯基}乙酮或其鹽。
12. 一種化合物，其係 {5-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-2-基}甲醇或其鹽。
13. 一種化合物，其係 1-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(2,4,6,7-四甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)哌啶或其鹽。
14. 一種化合物，其係 1-(2,2,4,6,7-五甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-(1H-吡啶-3-基)哌啶或其鹽。
15. 一種前藥，其係申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物之前藥。
16. 一種醫藥組成物，其包含申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物。
17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其為 IGF-1 訊息調節劑或蛋白激酶 B 活化劑。
18. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其為中樞神經系疾病之治療劑。

19. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其為阿茲海默症之治療劑。
20. 一種申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物或申請專利範圍第 15 項之前藥之用途，係用於製備中樞神經系疾病之治療劑。
21. 一種申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物或申請專利範圍第 15 項之前藥之用途，係用於製備阿茲海默症之治療劑。