



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88109274.6

[51] Int.Cl⁴
C07C 87/28

[43] 公开日 1989年11月15日

[22]申请日 88.11.26

[30]优先权

[32]87.11.27 [33]JP [31]299,584 / 87

[32]88.4.19 [33]JP [31]96,286 / 88

[32]88.5.10 [33]JP [31]113,310 / 88

[71]申请人 万有制药株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 竹泽弘 林正弘 岩泽善一
细井正明 饭田好昭 土谷义己
堀江雅弘 龟井敏夫

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 孟八一 林玉贞

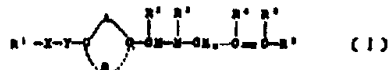
C07C121 / 66 C07C121 / 78
C07D 307 / 58 C07D 263 / 36
C07D 277 / 34 C07D 213 / 63
C07D 333 / 32 C07D 215 / 20
C07D 261 / 12 C07D 207 / 36
A61K 31 / 135 A61K 31 / 34
A61K 31 / 395 A61K 31 / 38
A61K 31 / 44

说明书页数: 151 附图页数:

[54]发明名称 取代的烷基胺衍生物

[57]摘要

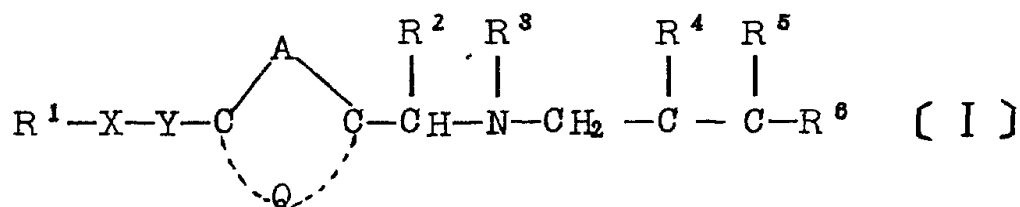
通式(I)代表的取代的烷基胺衍生物和其无毒的盐



其中 A 代表次甲基、氮原子、氧原子或硫原子；
Q 代表氮、氧和硫杂原子，并且与相邻碳原子和 A 在一起形成 5 或 6 节芳环，X 和 Y 可以相同或不同，每个代表氧原子、硫原子、羰基、式-CHR^a-基团，或者当 X 和 Y 合起来时，代表 1,2-亚乙烯基或亚乙炔基；R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 各代表彼此不同的各种取代基团，上述化合物用作药物，特别用于治疗 and 预防血胆固醇过多，血脂过多和动脉硬化。

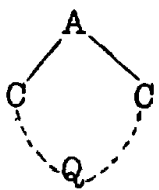
权 利 要 求 书

1. 用通式〔 I 〕代表的取代的烷基胺衍生物和其无毒的盐:



其中: A 代表次甲基、氮原子、氧原子或硫原子; Q 代表可含有一个或两个选自氮、氧和硫原子的杂原子的基团, 且可与相邻的碳原子和 A 在一起形成 5 或 6 节芳环 (该芳环可含有一个取代基、或两个相同或不同的取代基, 取代基选自卤原子、羟基、低级烷基和低级烷氧基); X 和 Y 可以相同或不同, 每个代表氧原子、硫原子、羰基、式 $-\text{C} \text{H} \text{R}^a -$ 的基团, 其中 R^a 代表氢原子或低级烷基, 或式 $-\text{N} \text{R}^b -$ 的基团, 基中 R^b 代表氢原子或低级烷基, 或者当 X 和 Y 合起来代表 1, 2 - 亚乙烯基或亚乙炔基; R^1 代表可被取代的低级链烯基、可被取代的环烯基, 可被取代的低级炔基、可被取代的芳基, 或可被取代的杂环基; R^2 代表氢原子或低级烷基; R^3 代表氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级炔基或环烷基; R^4 和 R^5 可以相同或不同, 每个代表氢原子或卤原子; R^6 代表可被取代的无环烃基 (其可含有一个或两个选自双键和三键的不饱和键), 可被取代的环烷基或可被取代的苯基; 如果当 X 和 Y 中的一个代表氧或硫原子, 或 $-\text{N} \text{R}^b -$ 基时, 其中 R^b 如上定义, 另一个则代表羰基或 $-\text{C} \text{H} \text{R}^a -$ 基, 其中 R^a 如上定义。

2. 根据权利要求 1 的取代的烷基胺衍生物和它的无毒的盐, 其中 R^1 代表可被取代的芳基或杂环基; X 代表亚甲基, Y 代表氧原子或亚氨基, 或 X 和 Y 合起来代表亚乙基或 (E) - 亚乙烯基;

式——的芳环是苯、呋喃、噻吩、咪唑、异恶唑、噻唑、吡啶

或嘧啶环； R^2 代表氢原子； R^3 代表 1 至 5 个碳原子的烷基、3 至 5 个碳原子的链烯基、3 至 5 个碳原子的炔基或 3 至 5 个碳原子的环烷基； R^4 和 R^5 分别代表氢原子，且连接它的两个碳原子形成的双键是反式（E—式）； R^6 是式— $CH=CH-R^c$ 的基团，其中 R^c 代表可被 1 至 4 个碳原子的烷氧基取代的 3 至 6 个碳原子的烷基或烯基、或代表可被一个或两个 1 至 4 个碳原子的烷基取代的 3 至 6 个碳原子的环烷基，或式— $C\equiv C-R^c$ 基，其中 R^c 定义如上。

3. 根据权利要求 2 的取代的烷基胺衍生物和它的无毒的盐，其中 R^1 是芳基或芳香杂环基，它们可带有一个取代基，或两个相同的或不同的取代基，这些取代基选自卤原子、氰基、甲酰基、羟甲基、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧基、低级烯氧基、苯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1, 3, 5—三嗪基、1, 3, 4—咪唑基和 1, 3, 4—噻二唑基。

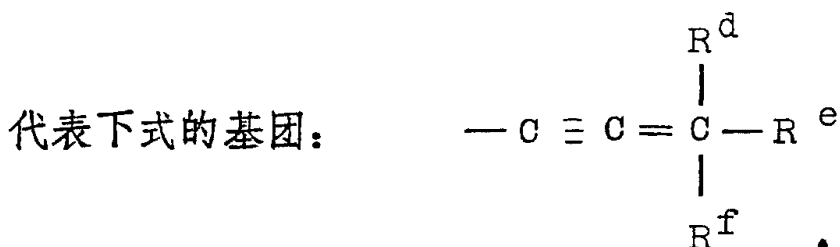
4. 根据权利要求 3 的取代的烷基胺衍生物和它的无毒的盐，其中芳香杂环基是含有 1 至 3 个选自氮、氧和硫原子的杂原子的 5 至 12 节芳香杂环基。

5. 根据权利要求 2 的取代的烷基胺衍生物和它的无毒的盐，其中 R^1 是苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、异恶唑基、异噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1, 3, 5—三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基或苯并呋喃

基，它们可以带有一个取代基，或两个相同的或不同的取代基，取代基选自卤原子、羟基、氰基、甲酰基、羟甲基、C₁—C₃ 烷基、C₃—C₅ 烯基、C₃—C₅ 炔基、C₁—C₃ 烷氧基、C₃—C₅ 烯氧基、苯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、异咪唑基、吡咯基和咪唑基。

6. 根据权利要求 2 的取代的烷基胺衍生物和它的无毒盐，其中 R¹ 是 2-甲基苯基、2-氟代苯基、3-氰基苯基、3-(2-呋喃基)苯基、3-(2-噻吩基)苯基、3-(5-咪唑基)苯基、3-(1-吡咯基)苯基、3-(1-咪唑基)苯基或 3-(5-噻唑基)苯基。

7. 根据权利要求 1 的取代的烷基胺衍生物和它的无毒的盐，其中 R⁸ 代表 1 至 3 个碳原子的烷基、烯丙基、炔丙基或环丙基；R⁶



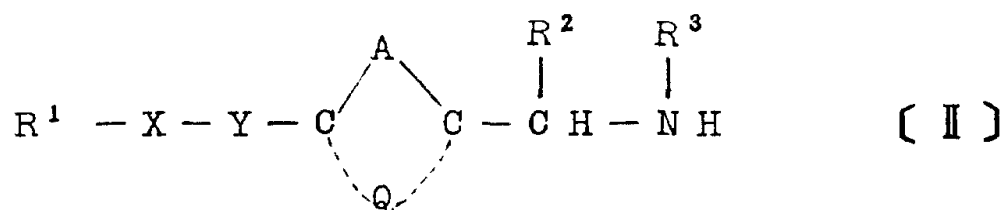
其中 R^d 代表氢原子、1 至 4 个碳原子的烷基或 1 至 4 个碳原子的烷氧基，R^e 和 R^f 可以相同或不同，每个代表甲基或乙基，或合起来可代表环丙基。

8. 根据权利要求 7 的取代的烷基胺衍生物和它的无毒的盐，其中 R⁸ 代表甲基、乙基或丙基。

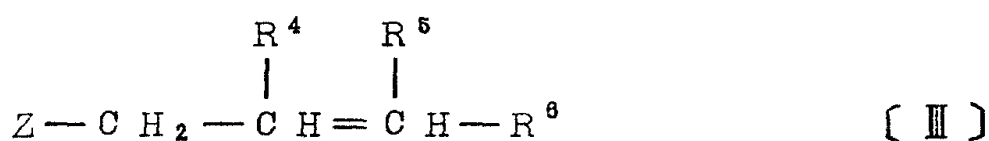
9 制备权利要求 1 中通式 [I] 代表的取代的烷基胺衍生物和它的无毒的盐的方法，该方法包括：

(a) 通式 [II] 代表的取代胺衍生物或其被适当保护的衍生

物:

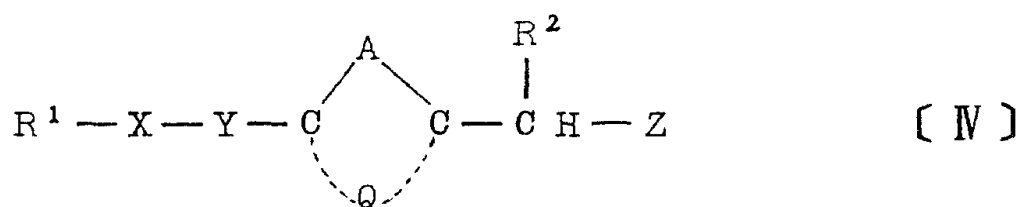


其中 A、Q、X、Y、R¹、R² 和 R³ 定义如权利要求 1，
与通式 [III] 代表的化合物或其被适当保护的衍生物:

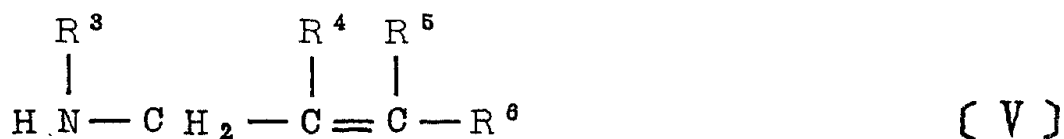


其中 Z 代表离去基团，R⁴、R⁵ 和 R⁶ 定义如权利要求 1，
进行反应，然后，根据需要除去保护基，或者

(b) 通式 [IV] 代表的化合物或其被适当保护的衍生物:



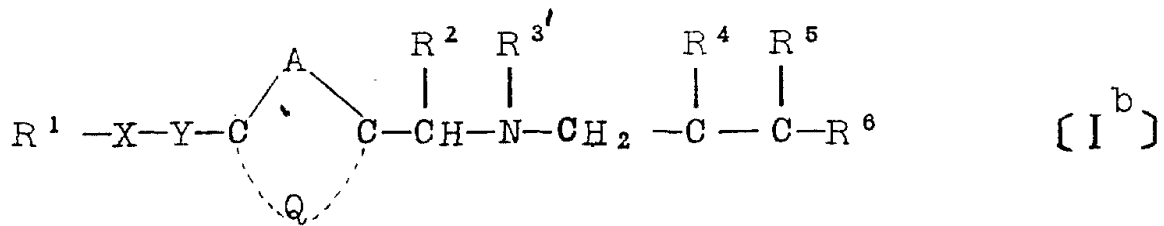
其中 A、Q、X、Y、R¹、R² 和 Z 定义如上，与通式 [V] 代表的
的取代胺或其被适当保护的衍生物:



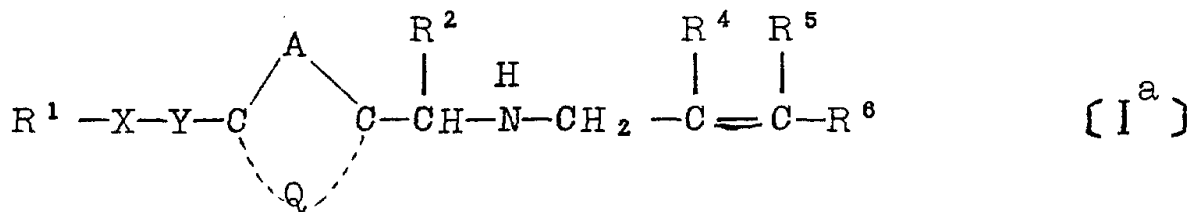
其中 R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 定义如上，
进行反应，然后，根据需要除去保护基，并且，根据需要，将得到的
化合物转化成无毒的盐。

10. 制备通式 [I^b] 代表的取代的烷基胺衍生物和其无毒的

盐的方法:



其中 A、Q、X、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 的定义如权利要求 1, R^{3'} 代表低级烷基、低级链烯基、低级炔基或环烷基, 该方法包括通式 [I^a] 代表的取代的烷基胺衍生物或其被适当保护的化合物:



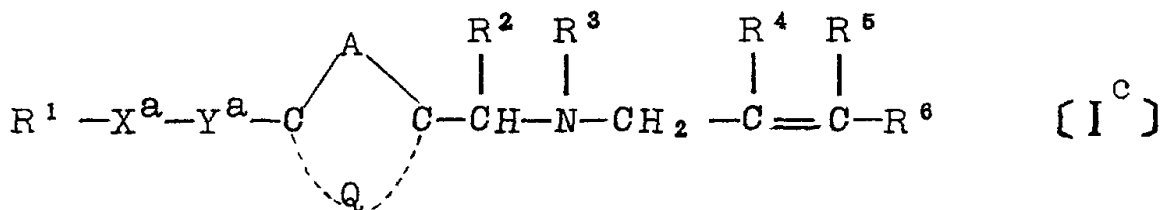
其中 A、Q、X、Y、R¹、R²、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 定义如上, 与通式 [VI] 代表的化合物:



其中 Z 代表离去基团, R^{3'} 定义如上,

进行反应, 然后, 根据需要除去保护基, 并且根据需要将得到的化合物转化成无毒的盐。

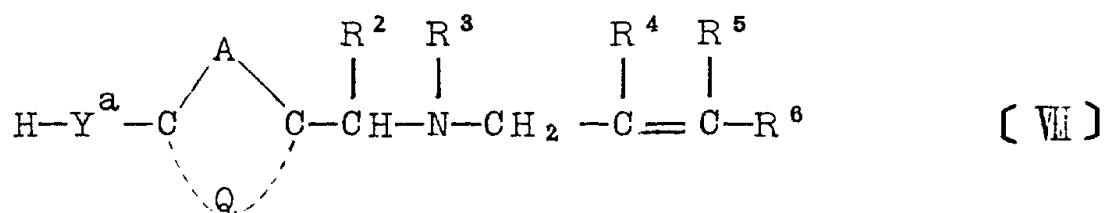
11. 制备通式 [I^c] 代表的取代的烷基胺衍生物或其无毒的盐的方法:



其中 A、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 定义如权利要求 1，X^a 代表羰基或式—C H R^a—基团，其中 R^a 代表氢原子或低级烷基，Y^a 代表氧或硫原子或式—N R^b—的基团，其中 R^b 代表氢原子或低级烷基，该方法包括通式〔VII〕代表的化合物或其被适当保护的衍生物：

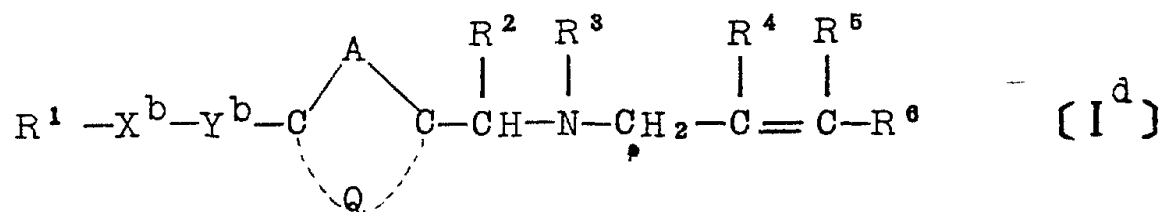


其中 Z 代表离去基团，R¹ 和 X^a 定义如上，与通式〔VIII〕代表的取代胺衍生物或其被适当保护的化合物：



其中 A、Q、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 Y^a 定义如上，进行反应，然后，根据需要除去保护基，并且根据需要将要得到的化合物转化成无毒的盐。

12. 制备通式〔I^d〕代表的取代的烷基胺衍生物和其无毒的盐的方法，



其中 A、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 定义如权利要求 1，X^b 代表氧或硫原子或式—N R^b—的基团，其中 R^b 代表氢原子或低级烷基，Y^b 代表羰基或式—C H R^a—的基团，其中 R^a 代表

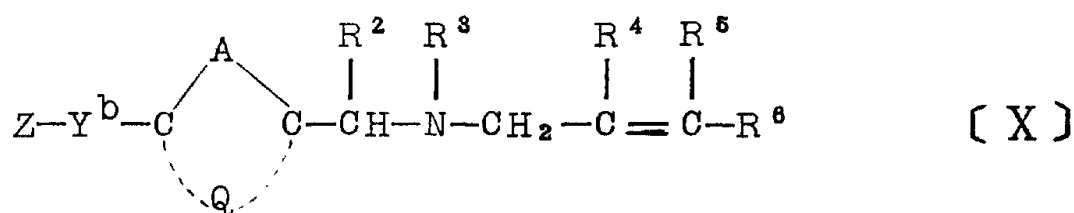
氢原子或低级烷基，

该方法包括通式〔IX〕代表的化合物或其被适当保护的衍生物：



其中 R^1 和 X^b 定义如上，

与通式〔X〕代表的取代胺衍生物或其被适当保护的化合物：



其中 A、Q、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 Y^b 定义如上，Z 代表离去基团，

进行反应，根据需要除去保护基，并且根据需要得到的化合物转化成无毒的盐。

13. 含有根据权利要求1的通式〔I〕化合物或其医药上可接受的盐的药剂。

14. 治疗血胆固醇过多，血脂过多或动脉硬化的含有通式〔I〕化合物或其医药上可接受的盐的试剂。

15. 含有有效量的根据权利要求1的通式〔I〕化合物或其医药上可接受的盐以及医药上可接受的载体或稀释剂的药物制剂。

16. 治疗人体中血胆固醇过多、血脂过多或动脉硬化的方法，在必需的这种治疗中，包括向人体中使用治疗有效量的权利要求1的化合物。

17. 权利要求1的通式〔I〕化合物或其医药上可接受的盐控制或预防疾病的用途。

18. 权利要求1的通式〔I〕化合物或其医药上可接受的盐控制或预防血胆固醇过多、血脂过多或动脉硬化的用途。

19. 含有权利要求1的通式〔I〕化合物或其医药上可接受的盐的角鲨烯氧化酶抑制剂。

取代的烷基胺衍生物

本发明涉及新颖的取代烷基胺衍生物。更具体说，是涉及取代的烷基胺衍生物及其盐，这些化合物可用作药物，尤其可用来治疗和预防血胆固醇过多，血脂过多和动脉硬化，及其制备方法和用途。

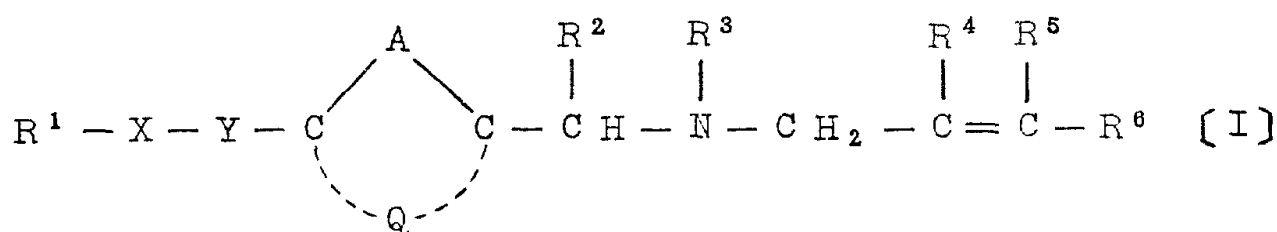
动脉硬化是一种衰变的动脉疾病，与衰老和饮食有密切关系，被看作冠状的和大脑的动脉疾病的原因，是现今死亡的主要原因。动脉硬化在早年由于脂质沉积在大血管的内皮上而开始，随着年岁的增长，其程度也增加。这种病最终以局部缺血心脏病显出临床的症状，如心肌梗塞，心绞痛，大脑动脉硬化如大脑梗塞和动脉瘤。已知各种血脂的增加包含在这种脂质的沉积中。尤其血胆固醇增加是最明显的危险因素，而降低血胆固醇含量到正常值是抗动脉硬化最有效的治疗和预防手段。据说在人体中，50%以上的胆固醇是从重新生物合成中产生的。当今lovastatin和pravastatin是重新生物合成方法中酶的抑制剂，在临床上用作血胆固醇过少剂（参见A. W. Alberts et al., Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 77, Page 3957, 1980; 和 Tsujita et al., Biochim. Biophys. Acta, Vol. 877, Page 50, 1986）。然而，由于3-羟甲基戊二酰基-辅酶A还原酶，这些抑制剂的一种靶酶位于胆固醇生物合成路径的早期阶段，使用这些药物也将抑制其它生物学上重要代谢物多萜醇和辅酶Q的形成。而且据报导说，三苯乙醇，一种胆固醇生物合成路径后期阶段的抑制剂，因链甾醇的积累成为内障的起因。由于角鲨烯环氧酶位于胆固醇生物合成路径的中间阶段，可望这个酶的抑制剂解决这些问题，用作血胆固醇过少剂十分安全。

已知有些化合物作为角鲨烯环氧酶的抑制剂〔参见 G. Petran-nyietal., Science, Vol. 224, Page 1239(1984)〕。然而所有这些化合物被研究作为选择性地抑制真菌的角鲨烯环氧酶的抗真菌剂。至今不知道能抑制哺乳类动物酶，并可作为血胆固醇过少剂应用的抑制剂。

本发明的一个主要目的，是提供一种比常用的血脂过少剂更为安全更好的血脂过少剂，和动脉硬化治疗和预防剂。

本发明人调查研究过具有血胆固醇过少活性的角鲨烯环氧酶抑制剂，旨在开发一种新颖的抗动脉硬化剂，业已发现列在下面通式〔I〕的取代的烷基胺衍生物，有选择地抑制哺乳动物角鲨烯环氧酶，并且具有很强的血胆固醇过少的活性。

因此，本发明提供通式（I）代表的取代的烷基胺衍生物



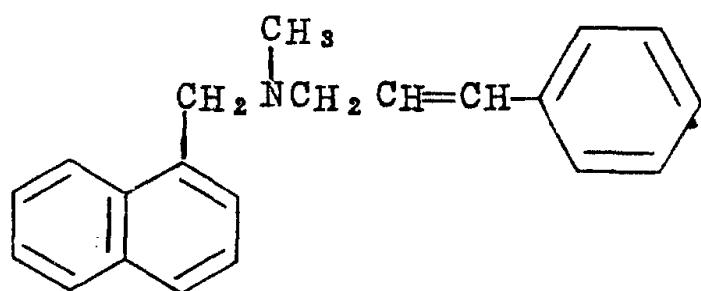
其中 A 代表次甲基、氮原子、氧原子或硫原子；Q 代表含一个或二个选自由氮、氧和硫原子的杂原子的基团，并且和相邻碳原子和 A 在一起形成 5 或 6 节芳环（该芳环可以含一个取代基、或二个相同或不同的取代基，取代基选自卤原子、羟基、低级烷基和低级烷氧基）；x 和 y 可以相同或不同，并每个代表氧原子、硫原子、羰基、式 $-\text{C} \text{H} \text{R}^a-$ 基团，其中 R^a 代表氢原子或低级烷基，或式 $-\text{N} \text{R}^b-$ 基团，其中 R^b 代表氢原子或低级烷基，或当 x 和 y 合起来时，代表

1, 2-亚乙烯基或亚乙炔基; R^1 代表可被取代的低级链烯基、可被取代的环烯基、可被取代的低级炔基、可被取代的芳基、或可被取代的杂环基; R^2 代表氢原子或低级烷基; R^3 代表氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级炔基或环烷基; R^4 和 R^5 可以相同或不同, 并每个代表氢原子或卤原子; 和 R^6 代表可被取代的无环烃基(可以含 1 或 2 个选自双键和三键的不饱和键)、可被取代的环烷基, 或可被取代的苯基; 如果当 x 和 y 之一代表氧原子或硫原子, 或 $-NR^b-$ 基团时, 其中 R^b 如上定义, 另一个代表羰基或 $-CHR^a-$ 基团, 其中 R^a 如上定义;

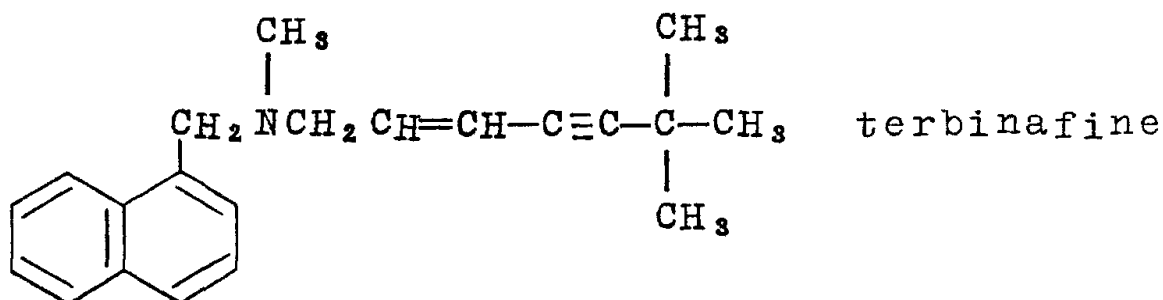
这些化合物的无毒盐, 其制备方法和其用于治疗血胆固醇过多、血脂过多和动脉硬化。

本发明更详细说明如下。

以前已知, 用下面结构式代表的桂萘甲胺和 terbinafine 为典型的烯丙胺衍生物



桂萘甲胺

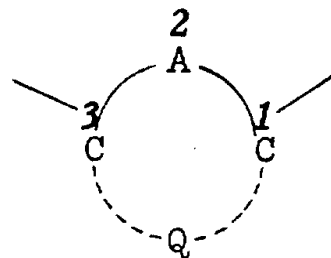


terbinafine

显示对真菌的角鲨烯环氧酶有很强的抑制活性, 因此可用作抗真菌剂 (参见 G. PetranYi et al., Science, Vol. 224, Page

1239, 1984)。然而这些化合物几乎没有显示出对包括人的角鲨烯环氧酶在内的哺乳类动物角鲨烯环氧酶抑制作用，并且不能作为胆固醇生物合成的抑制剂（参见 N. S. Ryder et al., Biochem. J., Vol. 230, Page 765, 1985）。

本发明者做了广泛研究，目的在于开发一种药物，该药物可选择地作用于哺乳类动物角鲨烯环氧酶，并显示抗胆固醇活性，已经发现如下式的 1, 3 被取代的 5 或 6 节芳环



其中 A 和 Q 如上定义，在上式中，3 一位被式 $R^1 - x - y$ 基团（ R^1 、x 和 y 如上定义）取代，取代桂萘甲胺和 terbinafine 的萘环部分，可得到对哺乳类动物角鲨烯环氧酶显示有很强抑制活性的化合物。

本发明人还发现通式 [I] 化合物的角鲨烯环氧酶抑制活性有很大的选择性，这些化合物对真菌酶显示很小的活性，作为治疗和预防血胆固醇过多、血脂过多和动脉硬化的药物有很大的价值。

在本说明书和附的权利要求中限定基团或化合物中用的术语“低级”，是指所限定的基团或化合物有最多六个碳原子，最好不超过四个碳原子。

低级烷基可以是例如含 1 至 6 个碳原子直链或支链烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊

基、新戊基和己基。低级链烯基可以是例如在碳链中含1或2个双键的2到6个碳的直链或支链链烯基，如乙烯基、1-丙烯基、异丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1,3-丁二烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、1,3-戊二烯基、2,4-戊二烯基、3-甲基-2-戊烯基、1-己烯基和2-己烯基。低级炔基是例如在碳链中有1或2个三键的2到6个碳原子的直链或支链的炔基，如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、1,3-戊二炔基、1-乙炔基-2-丙炔基、4-甲基-2-戊炔基和2-己炔基。

低级烷氧基可以是例如含1到4个碳原子的直链或支链烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。低级链烯氧基包括含3到6个碳原子的直链或支链链烯氧基，如2-丙烯氧基、2-甲基-2-丙烯氧基、2-甲基-2-丁烯氧基和3-甲基-2-丁烯氧基。环烷基的例子是有3到7个碳原子的环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。环烯基的例子是在环中含1或2个双键的5到7个碳原子的环烯基，如1-环戊烯基、2-环戊烯基、3-环戊烯基、2,4-环戊二烯基、1-环己烯基、1,3-环己二烯基、1,4-环己二烯基，和1-环庚烯基。

芳环的例子包括单环或多环芳基，如苯基、萘基和四氢萘基。杂

环基可以是例如5到12节,最好是5到6节杂环,在环上有1至3个选自氮、氧和硫原子的杂原子,例如咪喃基、四氢咪喃基、吡咯基、吡咯烷基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、呋咱基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基,1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并咪喃基、苯并噻吩基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基和苯并呋咱基。

卤原子可以是氟、氯、溴或碘。

可以含1或2个选自双键和三键的不饱和键的无环烃基,可以是例如 $C_1 - C_{17}$,最好 $C_5 - C_{10}$ 直链或支链饱和烃基,或 $C_1 - C_{17}$,最好 $C_5 - C_{10}$ 直链或支链有1或2个双键和/或三键的不饱和烃基。具体例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、己基、1,2,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、2,4,4-三甲基戊基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、乙烯基、乙炔基、烯丙基、异戊烯基、1-戊烯基、炔丙基、1-丙炔基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二

甲基-1-丁炔基、4,4-二甲基-1-戊烯基、4,4-二甲基-1-戊炔基、3-乙基-1-戊烯基、3-乙基-1-戊炔基、4-乙基-1-己烯基、4-乙基-1-己炔基、1,1-二甲基-2-己烯基、1,1,4,4-四甲基-2-戊烯基、1,1,4,4-四甲基-2-戊炔基、1,3-丁二烯基、2-甲基-1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、4-戊烯-2-炔基、3-戊烯-2-炔基、3-甲基-3-丁烯-1-炔基、5,5-二甲基-1,3-己二烯基和5,5-二甲基-3-己烯-1-炔基。

在可被取代的低级链烯基、低级炔基和环烯基上取代基的例子包括羟基、卤原子、氰基、低级烷氧基、芳基和杂环基。上面的链烯基、炔基或环烯基可被这些取代基中的1或2个所取代。

在可被取代的芳基(或苯基)和杂环基中的基代基的例子包括羟基、卤原子、氰基、甲酰基、低级烷基、低级卤烷基、低级羟烷基、低级链烯基、低级链烯氧基、芳基和杂环基。上面的芳基和杂环基可以被1到3个这样的取代基,最好1或2个这样的取代基所取代。

为了更具体公开由通式[I]所代表的本发明化合物,在式[I]中使用的各种符号通过引用较好的实例予以详细说明。

可被取代的低级链烯基 R^1 是可被羟基、卤原子、氰基、低级烷氧基、芳基或杂环基取代的直链或支链低级链烯基。较好的是未被取代的低级链烯基,如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、1-己烯基

和2-己烯基；或取代的低级链烯基，如2-氟-2-丙烯基、2-氯-2-丙烯基、2-溴-2-丙烯基、2,3-二氯-2-丙烯基、1,1-二氟-2-丙烯基、3-氟-2-丁烯基、3-氯-2-丁烯基、3-羟基-1-丙烯基、2-氰基乙烯基、3-氰基-2-丙烯基、3-甲氧基-1-丙烯基、3-甲氧基-1-丁烯基、4-甲氧基-2-丁烯基、4-甲氧基-3-甲基-2-丁烯基、3-甲氧基-1-亚甲基-1-丁烯基、3-甲氧基-2-甲基-1-亚甲基-1-丁烯基、苯乙烯基、肉桂基、2-(2-呋喃基)乙烯基、2-(3-呋喃基)乙烯基、3-(2-呋喃基)-2-丙烯基、4-苯基-1,3-丁二烯基、 α -亚甲基-肉桂基、 α -亚乙基肉桂基、1,1-二甲基-3-苯基-2-丙烯基、 β -甲基- α -亚甲基肉桂基、4-(2-呋喃基)-1,2-丁二烯基、4-(3-呋喃基)-1,3-丁二烯基、3-(2-呋喃基)-1-亚甲基-2-丙烯基、3-(3-呋喃基)-1-亚甲基-2-丙烯基、(2-噁唑基)乙烯基、2-(5-噁唑基)乙烯基、2-(2-噻唑基)乙烯基、2-(4-噻唑基)乙烯基和2-(5-噻唑基)乙烯基。

特别好的取代的低级链烯基 R^1 的例子包括3到5个碳原子的未被取代的链烯基，如1-丙烯基、异丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基和2-甲基-1-丁烯基。

可被取代的环烯基 R^1 是可被羟基、卤原子、氰基、低级烷氧基、芳基或杂环基所取代的环烯基。 R^1 可以是有5到6个碳原子的取代或未被取代的环烯基。具体例子包括1-环戊烯基、2-环己烯基、1,4-环己二烯基、2-甲基-1-环戊烯基、2-甲基-1-环

己烯基、3-羟基-1-环己烯基、3-甲氧基-1-环己烯基、2-氟-1-环戊烯基、2-氯-1-环戊烯基、2-氟-1-环己烯基、2-氯-1-环己烯基、2-氰基-1-环己烯基、4-甲氧基-1,3-环己二烯基、2-(2-呋喃基)-1-环己烯基、2-苯基-1-环己烯基、3-(2-呋喃基)-2-环己烯基、3-苯基-1-环己烯基、2-(5-噁唑基)-1-环己烯基、2-(2-噁唑基)-1-环己烯基，和2-(5-噁唑基)-1-环己烯基。

可被取代的低级炔基 R^1 可以是被羟基、卤原子、氰基、低级烷基、低级烷氧基、芳基，或杂环基取代的低级炔基。特别好的例子包括取代或未被取代低级炔基，如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、2-苯基-乙炔基、2-(2-呋喃基)乙炔基、2-(5-噁唑基)乙炔基、2-(5-噁唑基)乙炔基和3-甲氧基-3-甲基-1-丁炔基。

可被取代的芳基 R^1 可以是可被如下基团取代的芳基，这些基团是羟基、卤原子、氰基、甲酰基、低级烷基，有1或2个碳原子的卤代烷基，如三氟甲基或2,2,2-三氟乙基，有1或2个碳原子的羟基烷基，如羟甲基或1-羟基乙基，低级链烯基、低级烷氧基、有3到5个碳原子的直链或支链低级链烯氧基，如2-丙烯氧基、2-甲基-2-丙烯氧基或3-甲基-2-丁烯氧基，芳基，或杂环基。较好的芳基 R^1 的例子包括未被取代的芳基，如苯基、1-萘基和2-萘基；和取代的苯基，如2-羟基苯基、3-羟基苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、2,6-二氟苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、2-甲酰基苯基、3-甲

酰基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-乙基苯基、2-丙基苯基、2,3-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、二甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-丙氧基苯基、3-丙氧基苯基、3-异丙氧基苯基、3-丁氧基苯基、3-异丁氧基苯基、2-羟甲基苯基、3-羟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-乙烯基苯基、3-乙烯基苯基、3-烯丙基苯基、3-异丙烯基苯基、3-(1-丙烯基)苯基、3-(2-甲基-1-丙烯基)苯基、3-(2-甲基-2-丙烯基)苯基、3-(1-丁烯基)苯基、3-(2-丁烯基)苯基、3-(2-甲基-1-丁烯基)苯基、3-(3-甲基-1-丁烯基)苯基、3-(1-戊烯基)苯基、3-(2-戊烯基)苯基、3-(1,3-丁二烯基)苯基、3-(1-乙烯基-1-丙烯基)苯基、2-烯丙氧基苯基、3-烯丙氧基苯基、3-(2-甲基-2-丙烯氧基)苯基、3-(3-甲基-2-丁烯氧基)苯基、2-联苯基、3-联苯基、2-(2-咪喃基)苯基、3-(2-咪喃基)苯基、2-(3-咪喃基)苯基、3-(3-咪喃基)苯基、4-(2-咪喃基)苯基、4-(3-咪喃基)苯基、3-(2-咪喃基)-2-甲基苯基、3-(3-咪喃基)-2-甲基苯基、3-(2-咪喃基)-6-甲基苯基、3-(3-咪喃基)-6-甲基苯基、3-(2-噻吩基)苯基、3-(3-噻吩基)苯基、2-甲基-3-(2-噻吩基)苯基、6-甲基-2-(2-噻吩基)苯基、3-(2-噁唑基)苯基、3-(4-噁唑基)苯基、3-(5-噁唑基)苯基、3-(2-噻唑基)苯基、3-(4-噻唑基)苯基、3-(5-噻唑基)苯基、3-(3-异噁唑基)苯基、3-(4-异噁唑基)苯基、3-(5-异

噁唑基)苯基、3-(3-异噁唑基)苯基、3-(4-异噁唑基)苯基、3-(5-异噁唑基)苯基、3-(1-吡咯基)苯基、3-(2-吡咯基)苯基、3-(3-吡咯基)苯基、3-(1-咪唑基)苯基、3-(2-咪唑基)苯基、3-(4-咪唑基)苯基、3-(5-咪唑基)苯基、3-(3-呋喃基)苯基、3-(2-吡啶基)苯基、3-(3-吡啶基)苯基、3-(4-吡啶基)苯基、3-(2-嘧啶基)苯基、3-(4-嘧啶基)苯基、3-(2-吡嗪基)苯基、3-(3-吡嗪基)苯基、3-(4-吡嗪基)苯基、3-(1-吡唑基)苯基、3-[2-(1,3,5-三嗪基)]苯基、3-[2-(1,3,4-噁二唑基)]苯基,和3-[2-(1,3,4-噁二唑)]苯基。其中较好的是苯基和萘基;用羟基、卤原子、氰基、1到3个碳原子的低级烷基、或1到2个碳原子低级烷氧基在苯基的邻位或对位取代所生成的基,如2-羟基苯基、3-羟基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-甲氧基苯基和2-乙氧基苯基;和用5节芳杂环基取代苯基间位所生成的基,如3-(2-呋喃基)苯基、3-(3-呋喃基)苯基、3-(2-噻吩基)苯基、3-(3-噻吩基)苯基、3-(1-吡咯基)苯基、3-(1-咪唑基)苯基、3-(2-噁唑基)苯基、3-(4-噁唑基)苯基、3-(5-噁唑基)苯基、3-(2-噻唑基)苯基、3-(4-噻唑基)苯基、3-(5-噻唑基)苯基、3-(3-异噁唑基)苯基、3-(4-异噁唑基)苯基、3-(5-异噁唑基)苯基,和3-(1-吡唑基)苯基。最好的是2-甲基苯基、3-氰基苯基、2-(2-呋喃基)苯基、3-(3-呋喃基)苯基、3-(1-吡咯基)苯基、3-

(4-噻唑基)苯基、3-(5-恶唑基)苯基、3-(1-咪唑基)苯基、3-(4-噻唑基)苯基和3-(5-噻唑基)苯基。

可被取代的杂环基 R^1 可以用羟基、卤原子、氰基、甲酰基、低级烷基、1或2个碳原子的卤代烷基(如三氟甲基或2,2,2-三氟乙基)、1或2个碳原子的羟基烷基(如羟甲基或1-羟基乙基)、低级链烯基、低级烷氧基、低级链烯氧基、芳基或杂环基所取代的杂环基。较好的杂环基的例子包括含1到3个选自氮、氧和硫原子的杂原子的5到12节,较好的5到6节未取代的芳杂环基,如2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、2-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、2-恶唑基、4-恶唑基、5-恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-苯并恶唑基、4-苯并恶唑基、7-苯并恶唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、2-喹啉基、8-喹啉基和3-异喹啉基;和含1或2个选自氮、氧和硫原子的杂原子的5或6节取代的芳杂环基,如3-甲基-2-呋喃基、2-甲基-3-呋喃基、4-甲基-3-呋喃基、5-甲基-2-呋喃基、3-氯-2-呋喃基、2-氯-3-呋喃基、3-氟-2-呋喃基、5-氯-2-呋喃基、4-氰基-2-呋喃基、5-氰基-2-呋喃基、3-甲基-2-噻吩基、2-甲基-3-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、5-氯-2-噻吩基、4-氰基-2'-噻吩基、5-氰基-2-噻吩基、4-甲基-2-恶唑基、5-甲基-2-恶唑基、5-甲基-4

一噁唑基、4-甲基-5-噁唑基、5-氰基-2-噁唑基、2-氰基-5-噁唑基、4-甲基-2-噻唑基、5-甲基-2-噻唑基、5-氰基-2-噻唑基、2-氰基-5-噻唑基、5-甲基-3-异噁唑基、3-甲基-5-异噁唑基、5-氰基-3-异噁唑基、3-氰基-5-异噁唑基、3-甲基-2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、2-甲基-3-吡啶基、4-甲基-3-吡啶基、2-氯-3-吡啶基、4-氯-3-吡啶基、2-甲基-4-吡啶基、3-甲基-4-吡啶基、2-氯-4-吡啶基、6-甲氧基-2-吡啶基、2-甲氧基-3-吡啶基、4-甲氧基-3-吡啶基、2-甲氧基-4-吡啶基、4-氰基-2-吡啶基、6-氰基-2-吡啶基、2-氰基-4-吡啶基、4-(2-呋喃基)-2-呋喃基、5-(5-呋喃基)-2-呋喃基、5-(3-呋喃基)-2-呋喃基、5-(2-噁唑基)-2-呋喃基、5-(2-噻唑基)-2-呋喃基、5-苯基-2-呋喃基、2-(2-呋喃基)-4-噁唑基、2-(2-呋喃基)-5-噁唑基、4-(2-呋喃基)-2-噁唑基、5-(2-呋喃基)-2-噁唑基、4-(2-噁唑基)-2-噁唑基、5-(2-噁唑基)-2-噁唑基、2-(2-噁唑基)-4-噁唑基、2-(5-噁唑基)-4-噁唑基、2-(5-噁唑基)-5-噁唑基、2-(2-噁唑基)-5-噁唑基、4-苯基-2-噁唑基、5-苯基-2-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、2-苯基-5-噁唑基、5-苯基-3-异噁唑基、3-苯基-5-异噁唑基、2-(2-呋喃基)-4-噻唑基、2-(2-呋喃基)-5-噻唑基、4-(2-呋喃基)-2-噻唑基、5-(2-呋喃基)-2-噻唑基、5-苯基-2-噻唑基、2-苯基-4-噻唑基、2-苯基-5-噻

唑基、2-(2-噻吩基)-4-噻唑基、2-(5-噁唑基)-4-噻唑基、2-(2-噻吩基)-5-噻唑基、2-(5-噁唑基)-5-噻唑基、2-(4-噻唑基)-4-噻唑基、2-(4-噻唑基)-5-噻唑基、2-(5-噻唑基)-4-噻唑基、2-(5-噻唑基)-5-噻唑基、4-(5-噻唑基)-2-噻唑基、5-(5-噻唑基)-2-噻唑基、4-(2-噻唑基)-2-噻唑基、2-(2-噻唑基)-5-噻唑基、5-苯基-2-噻吩基、4-苯基-2-吡啶基、2-苯基-4-吡啶基、4-苯基-2-吡啶基和2-苯基-4-嘧啶基。其中较好的是5或6节未被取代的芳杂环基和5节取代芳杂环基。5或6节未被取代的芳杂环基，如2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基和4-嘧啶基。5节取代芳杂环基，如5-氯-2-呋喃基、2-氯-3-呋喃基、3-甲基-2-呋喃基、2-甲基-3-呋喃基、4-甲基-3-呋喃基、5-甲基-2-呋喃基、5-氟基-2-呋喃基、4-氟基-2-呋喃基、3-甲基-2-噻吩基、2-甲基-3-噻吩基、5-甲基-2-噻吩基、4-氟基-2-噻吩基、5-氟基-2-噻吩基、2-氯-4-噁唑基、2-氯-5-噁唑基、4-甲基-2-噁唑基、5-甲基-2-噁唑基、2-甲基-4-噁唑基、5-甲基-4-噁唑基、2-甲基-5-噁唑基、4-甲基-5-噁唑基、5-氟基-2-噁唑基、2-氟基-5-噁唑基、2-氯-4-噻唑基、2-氯-5-噻唑基、4-甲基-2-噻唑基、5-甲基-

2-噻唑基、2-甲基-4-噻唑基、2-甲基-5-噻唑基、5-氰基-2-噻唑基、2-氰基-5-噻唑基、5-甲基-3-异噻唑基、3-甲基-5-异噻唑基、5-氰基-3-异噻唑基、3-氰基-5-异噻唑基、5-(2-咪喃基)-2-咪喃基、4-苯基-2-咪喃基、5-苯基-2-咪喃基、4-苯基-2-噻吩基、5-苯基-2-噻吩基、2-苯基-5-噻唑基、4-苯基-2-噻唑基、5-苯基-2-噻唑基、2-(2-咪喃基)-4-噻唑基、2-(2-咪喃基)-5-噻唑基、2-(2-噻吩基)-4-噻唑基、2-(2-噻吩基)-5-噻唑基、2-(5-噻唑基)-4-噻唑基、2-(5-噻唑基)-5-噻唑基、2-苯基-5-噻唑基、4-苯基-2-噻唑基、5-苯基-2-噻唑基、2-(2-咪喃基)-4-噻唑基、2-(2-咪喃基)-5-噻唑基、2-(4-噻唑基)-4-噻唑基、2-(5-噻唑基)-4-噻唑基、2-(4-噻唑基)-5-噻唑基和2-(5-噻唑基)-5-噻唑基。

X和Y相同或不同，每个代表氧原子、硫原子、羰基、式-CHR^a-基，其中R^a代表氢原子或低级烷基、或式-NR^b-基，其中R^b代表氢原子或低级烷基；或X和Y合起来时代表1, 2-亚乙烯基或亚乙炔基。当X和Y之一代表氧原子、硫原子或-NR^b-基时，另一个代表羰基或-CHR^a-基。用式-X-Y-代表基团的例子包括-(CHR^a)₂-、-CHR^aO-、-OCHR^a-、-CHR^aS、-SCHR^a-、-CHR^aNR^b-、-NR^bCHR^a-、-CHR^aCO-、-COCHR^a-、-COO-、-OCO-、-COS-、-SCO-、-CONR^b、-NR^bCO-、-CH=CH-，和-C≡C-（在这些式中，R^a和R^b如上定义）。其中亚乙基、(E)-1, 2-亚乙烯基、-CH₂O-基和-CH₂NH-基较好。

R^2 较好的是氢原子或 1 到 4 个碳原子直链或支链低级烷基，如甲基、乙基、丙基或异丙基。氢原子最好。

R^3 代表氢原子、低级烷基、低级链烯基、低级炔基或环烷基，例如 1 到 5 个碳原子直链或支链低级烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和戊基，3 到 5 个碳原子直链或支链低级链烯基，如烯丙基、2-丁烯基、2-戊烯基、2-甲基-2-丙烯基和 3-甲基-2-丁烯基，3 到 5 个碳原子的直链或支链低级炔基，如炔丙基、2-丁炔基和 2-戊炔基，和 3 到 5 个碳原子的环烷基，如环丙基、环丁基和环戊基。较好的是甲基、乙基、丙基、烯丙基和炔丙基。最好的是甲基、乙基和丙基。

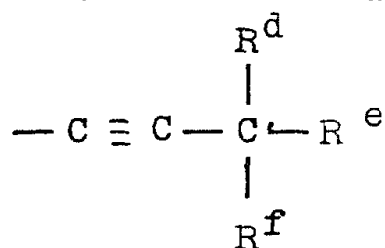
R^4 和 R^5 代表氢原子或卤原子，较好的是氢原子、氟原子或氯原子。最好的是氢原子。

反式（E-式）几何异构体和顺式（Z-式）几何异构体在 R^4 和 R^5 分别连接的两个碳原子所形成的双键上存在。反式几何异构体较好。

可被取代的无环烃基 R^6 （无环烃基可含 1 或 2 个选自双键和三键的不饱和键），是指可被取代的 1 到 17，较好的 3 到 12 个碳原子直链或支链无环烃基，取代基是羟基、卤原子，环烷基、低级烷氧基，或被卤原子、低级烷基或低级烷氧基取代的苯基，其中碳链可含 1 或 2 个选自双键和三键的不饱和键。较好无环烃基的例子包括取代或未取代的饱和烃基，如异丙基、叔丁基、异戊基、叔戊基、新戊基、异丙氧基甲基、叔丁氧基甲基、2-（异丙氧基）乙基、2-（叔丁氧基）乙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、对-（叔丁基）苄基、苄乙基、 α -甲基苄基、 α ， α -二甲基苄基、3-苯基丙基、

2-(对-氟苯基)乙基、2-[对-(叔丁基)苯基]乙基、 α ， α -二甲基-对-氟苄基和 α ， α -二甲基-对-(叔丁基)苄基；
 式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{\text{G}}$ 代表的基团。(其中 R^{G} 代表可被取代的低级烷基、可被取代的低级链烯基、可被取代的环烷基、或可被取代的苯基)，
 如2-环丙基乙烯基、2-(1-甲基环丙基)乙烯基、1-丙烯基、
 1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、
 3-甲氧基-3-甲基-1-丁烯基、1-戊烯基、3-甲基-1-
 戊烯基、3,3-二甲基-1-戊烯基、3-乙基-1-戊烯基、1-
 己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、苯乙烯基、2-(对-氟苯基)
 乙烯基、2-[对-(叔丁基)苯基]乙烯基、3-甲基-3-苯基-
 1-丁烯基、3-甲基-3-(对-氟苯基)-1-丁烯基、3-
 甲基-3-[对-(叔丁基)苯基]-1-丁烯基、1,3-丁二烯
 基、3-甲基-1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、3-甲基-
 1,3-戊二烯基、4-甲基-1,3-戊二烯基、3,4-二甲基-
 1,3-戊二烯基、1,3-己二烯基和5,5-二甲基-1,3-
 己二烯基；和式 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{\text{G}}$ 代表的基团，其中 R^{G} 如上定义，
 如2-环丙基乙炔基、2-(1-甲基环丙基)乙炔基、1-丙炔基、
 1-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、
 3-甲氧基-3-甲基-1-丁炔基、1-戊炔基、3-甲基-1-
 戊炔基、3,3-二甲基-1-戊炔基、3-乙基-1-戊炔基、1-
 己炔基、1-庚炔基、1-辛炔基、2-苯基乙炔基、2-(对-
 氟苯基)乙炔基、2-[对-(叔丁基)苯基]乙炔基、3-甲基-
 3-苯基-1-丁炔基、3-甲基-3-(对-氟苯基)-1-丁炔
 基、3-甲基-3-[对-(叔丁基)苯基]-1-丁炔基、3-丁

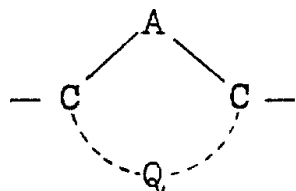
烯-1-炔基、3-甲基-3-丁烯-1-炔基、3-戊烯-1-炔基、3-甲基-3-戊烯-1-炔基、4-甲基-3-戊烯-1-炔基、3,4-二甲基-3-戊烯-1-炔基、3-己烯-1-炔基和5,5-二甲基-3-己烯-1-炔基。其中较好的是式—CH=CH—R^c基，其中R^c代表可被一个1到4个碳原子的一个低级烷氧基取代的3到6个碳原子的烷基或链烯基，或代表可被1到4个碳原子烷基取代的3到6个碳原子的环烷基，如3,3-二甲基-1-丁烯基、3-甲氧基-3-甲基-1-丁烯基、1-戊烯基、3,3-二甲基-1-戊烯基、3-乙基-1-戊烯基、1-己烯基、3,3-二甲基-1-己烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、3-甲基-1,3-丁二烯基、1,3-戊二烯基、4-甲基-1,3-戊二烯基、1,3-己二烯基、5,5-二甲基-1,3-己二烯基、2-环丙基乙烯基、2-(1-甲基环丙基)乙烯基、2-环戊基乙烯基和2-环己基乙烯基；式—C≡C—R^c基，其中R^c如上定义，如3,3-二甲基-1-丁炔基、3-甲氧基-3-甲基-1-丁炔基、1-戊炔基、3,3-二甲基-1-戊炔基、3-乙基-1-戊炔基、1-己炔基、3,3-二甲基-1-己炔基、1-庚炔基、1-辛炔基、3-甲基-3-丁烯-1-炔基、3-戊烯-1-炔基、4-甲基-3-戊烯-1-炔基、3-己烯-1-炔基、5,5-二甲基-3-己烯-1-炔基、2-环丙基乙炔基、2-(1-甲基环丙基)乙炔基、2-环戊基乙炔基和2-环己基乙炔基。更好的是下式的基：



其中 R^d 代表氢原子、1 到 4 个碳原子的烷基，或 1 到 4 个碳原子的烷氧基； R^e 和 R^f 相同或不同，每个代表甲基或乙基，或合起来代表环戊基，如 3-甲基-1-丁炔基、3, 3-二甲基-1-丁炔基、3-甲氧基-3-甲基-1-丁炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-乙基-1-戊炔基、3-甲基-1-己炔基、2-环丙基乙炔基和 2-(1-甲基环丙基)乙炔基。其中 3, 3-二甲基-1-丁炔基和 3-甲氧基-3-甲基-1-丁炔基最好。

可以被取代的环烯基 R^g 可以是被羟基、卤原子、低级烷氧基或苯基取代的环烯基，其中苯基可以被卤原子、低级烷基或低级烷氧基取代。较好的环烯基的例子包括 1-环戊烯基、3-甲基-1-环戊烯基、3-乙基-1-环戊烯基、3, 3-二甲基-1-环戊烯基、3-甲氧基-1-环戊烯基、3-甲氧基-3-甲基-1-环戊烯基、3-环丙基-1-环戊烯基、1-环己烯基、2-甲基-1-环己烯基、3-甲基-1-环己烯基、3, 3-二甲基-1-环己烯基和 3-环丙基-1-环己烯基。可被取代的苯基 R^h 可以是被羟基、卤原子、低级烷基或低级烷氧基取代的苯基。较好的可被取代的苯基的例子包括苯基、4-羟基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-丙基苯基、4-异丙基苯基、4-丁基苯基、4-异丁基丙基、4-(叔丁基)苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3, 4-二甲氧基苯基和 2, 6-二氯苯基。

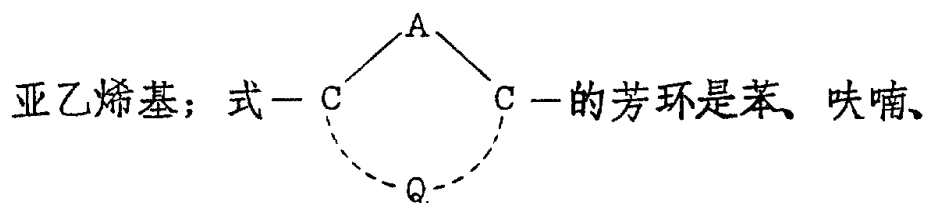
用下式代表的较好的 5 或 6 节芳环 (其中 A 和 Q 如上定义) 的例子



包括苯、吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、异咪唑、噻唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪和三嗪环。苯、呋喃、噻吩、咪唑、异咪唑、噻唑、吡啶和嘧啶环较好。苯环最好。

芳环最好未被取代。如果需要，苯环可以有选自卤原子、羟基、低级烷基和低级烷氧基中的一个取代基，或二个相同或不同的取代基。其中羟基、氟和氯原子、甲基和乙基较好。

本发明提供的一族较好的化合物是通式〔I〕的取代烷基胺，其中 R^1 代表可被取代的芳基或杂环基， X 代表亚甲基， Y 代表氧原子或亚氨基，或 X 和 Y 合起来代表1,2-亚乙基或(E)-1,2-

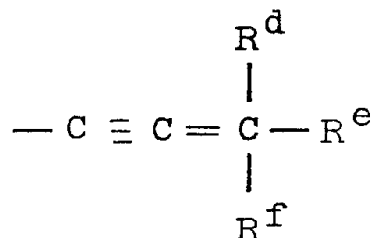


噻吩、咪唑、异咪唑、噻唑、吡啶或嘧啶环； R^2 代表氢原子； R^3 代表1到5个碳原子的烷基，3到5个碳原子的链烯基，3到5个碳原子的炔基，或3到5个碳原子的环烷基； R^4 和 R^5 每个代表氢原子，与 R^4 和 R^5 连接的两个碳原子所形成的双键是反式(E-式)； R^6 是式—CH=CH— R^C 基，其中 R^C 代表可被1到4个碳原子的一个烷氧基取代的3到6个碳原子的烷基或链烯基，或可被1到4个碳原子的1或2个烷基取代的3到6个碳原子的环烷基，或式—C≡C— R^C 基，其中 R^C 如上定义。在这族化合物中，较好的 R^1 是可以含有一个取代基或二个相同或不同的取代基的芳基或芳杂环基，取代基选自卤原子、氰基、羟基、甲酰基、羟甲基、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级烷氧基、低级链烯氧基、苯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、异咪唑基、异噻唑基、吡咯基、咪唑基、呋

咱基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1, 3, 5-三嗪基、1, 3, 4-噁二唑基和1, 3, 4-噻二唑基。合意的芳杂环基是含1到3个选自氮、氧和硫原子的杂原子的5到12节, 较好的5到6节芳杂环基。较好的R¹是苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、1, 3, 5-三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基或苯并咪唑基, 这些基团可以有一个取代基, 或二个相同或不同的取代基, 取代基选自卤原子、羟基、氰基、甲酰基、羟甲基、C₁-C₃烷基、C₃-C₅链烯基、C₃-C₅炔基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₅链烯氧基、苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、吡咯基和咪唑基。

通式〔I〕特别好的取代的烷基胺是那些化合物, 其中R¹是2-甲基苯基、2-氟苯基、3-氰基苯基、3-(2-呋喃基)苯基、3-(2-噻吩基)苯基、3-(5-噁唑基)苯基、3-(1-吡咯基)苯基、3-(1-咪唑基)苯基或3-(5-噻唑基)苯基。

另一方面, 在较好的一族通式〔I〕的化合物中, 合意的R³代表1到3个碳原子的烷基、烯丙基、炔丙基或环丙基; 和R⁶代表下式的基团



其中R^d代表氢原子、1到4个碳原子的烷基或1到4个碳原子的烷氧基; R^e和R^f可以相同或不同, 每个代表甲基或乙基, 或R^e和R^f合起来可以代表环丙基。最好的R³是甲基、乙基或丙基。

上面的取代的烷基胺衍生物可以酸加成盐的形式存在。酸加成盐的例子是无机酸盐，如氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硝酸盐、高氯酸盐和磷酸盐；和有机酸盐，如对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐和马来酸盐。酸加成盐最好是医学上可接受的无毒的盐。此外，本发明提供的式〔I〕的化合物取决于具体取代基，可以含像几何异构体和旋光异构体的立体异构体。本发明化合物〔I〕包括全部这些几何异构体和其混合物。

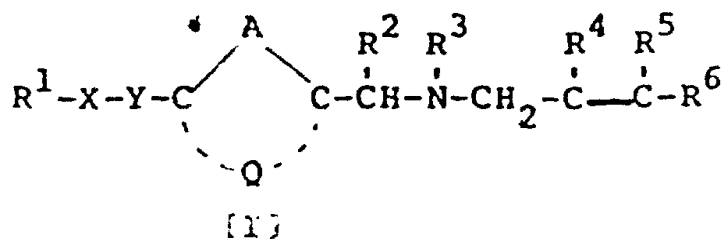
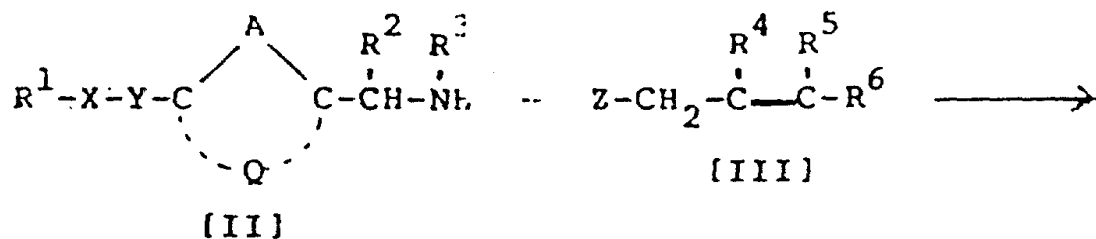
制备本发明化合物的一般方法叙述如下。

本发明的化合物〔I〕可以用下面A、B、C、D和E中的任何一个方法进行制备。

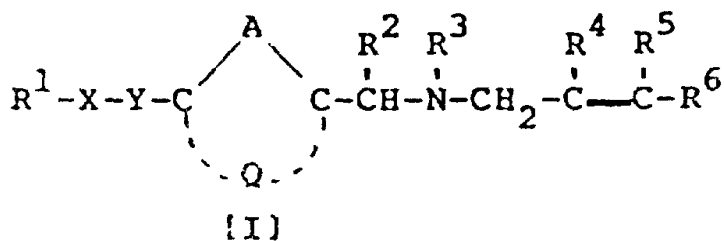
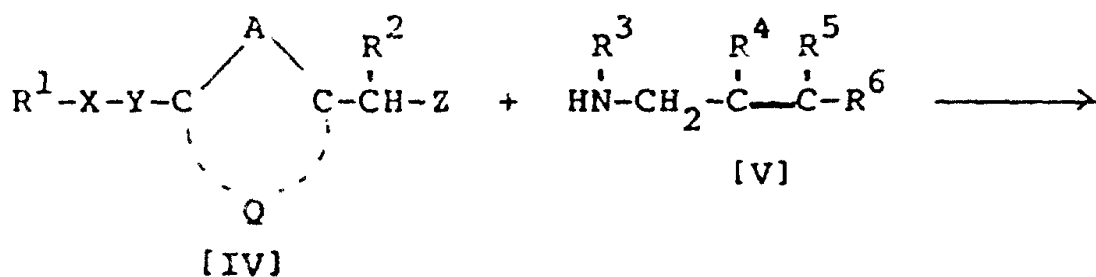
反应图解

1

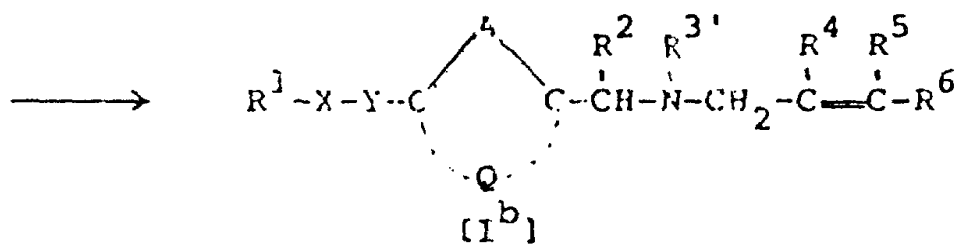
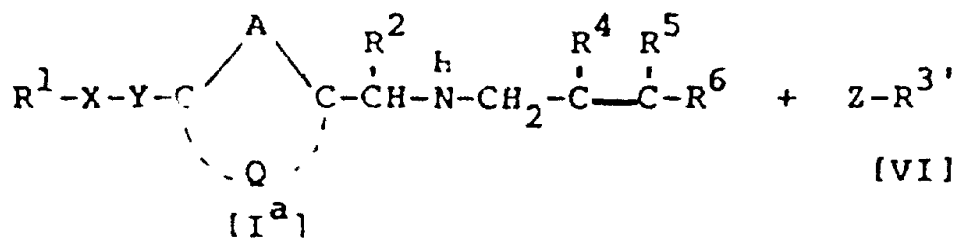
[方法 A]



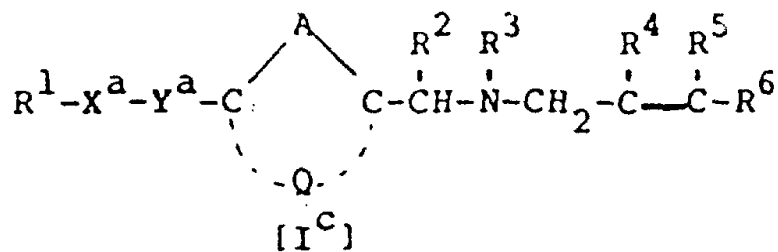
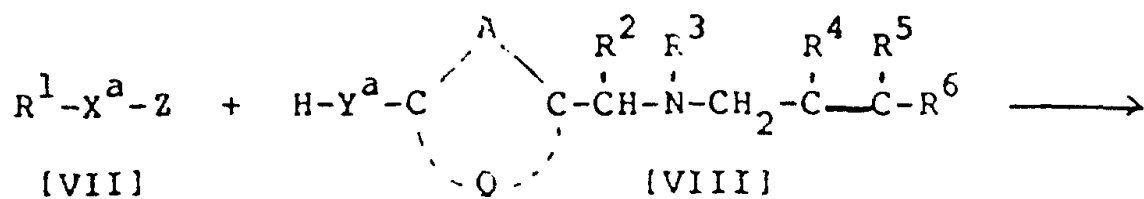
[方法 B]



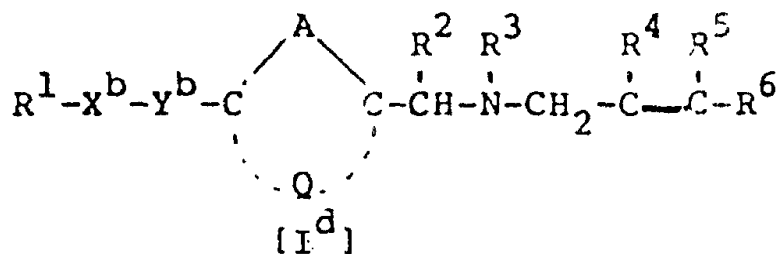
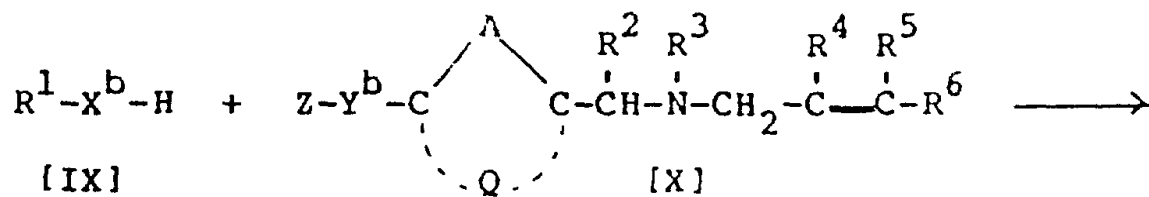
[方法 C]



[方法 D]



[方法 E]



在上式中，Z代表离去基团；R^{3'}代表低级烷基、低级链烯基、低级炔基或环烷基；X^a和Y^b代表羰基或式—CHR^a—基，其中R^a如上定义；X^b和Y^a代表氧原子、硫原子或式—NR^{b'}—基，其中R^b如上定义；和A、Q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶如上定义。

上面方法A、B和C是在有机合成领域中人们熟知的胺的烷基化，因此可用本来已知的普通方法来进行。这些方法用对反应不产生有害影响的溶剂进行，在方法A中的反应化合物〔II〕和〔III〕在方法B中化合物〔IV〕和〔V〕和在方法C中的化合物〔I^a〕和〔VI〕以接近等摩尔比例或其中之一用稍微过量比例。溶剂的例子包括芳烃，如苯、甲苯和二甲苯；醚，如乙醚、四氢呋喃和二恶烷；卤代烃，如二氯甲烷、氯仿和二氯乙烷；醇，如乙醇和异丙醇；二甲基甲酰胺、乙腈和二甲亚砷；和这些溶剂的混合物。反应温度一般是—20℃到150℃，较好的是从室温到所用溶剂的沸点。反应时间通常可以是5分钟到10天，较好是1到24小时。有利的是反应在碱存在下进行，以便使反应平稳。碱的例子是碱金属氢化物，如氢化钠、氢化锂和氢化钾；碱金属或碱土金属氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化钙；碱金属碳酸盐，如碳酸钠、碳酸钾和碳酸氢钠；和有机胺，如三乙胺和吡啶。所用碱量不苛刻，并可在宽范围内变化。一般对每摩尔起始物质来说，碱量接近1摩尔或稍过量，较好是1到2摩尔。

方法D和E是制备与通式〔I〕化合物所对应的化合物〔I^c〕或〔I^d〕，其中式—X—Y—基是—COO—、—OCO—、—CONR^b—、—NR^bCO—、CHR^aO—、—OCHR^a—、—CHR^aS—、—SCHR^a—（其中R^a和R^b如上定义）。方

法 D 和 E 通常在对反应不产生有害影响的溶剂（如四氢呋喃、二噁烷、氯仿、苯、丙酮、二甲基甲酰胺或二甲基亚砷）中进行，在方法 D 中化合物〔VII〕和〔VIII〕和方法 E 中化合物〔IX〕和〔X〕以接近等摩尔比例或用其中之一化合物以稍过量摩尔比例进行反应。这时所用的反应条件取决于所用的起始化合物。一般来说反应温度是 -70°C 到 100°C ，较好在 -20°C 到 50°C ，反应时间是 1 分钟到 24 小时，较好是 30 分钟到 5 小时。较好的是反应在碱存在下进行，以便使反应平稳。这时所用碱的例子是无机碱，如氢化钠、氢化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾，碳酸氢钠和碳酸氢钾，以及有机碱，如吡啶、三乙基胺和二甲基氨基吡啶。所用碱的量不苛刻，并可在宽范围内变化。一般对每摩尔起始物质来说，碱量接近 1 摩尔，或稍过量，较好是 1 到 2 个摩尔。

如果起始化合物〔I^a〕，〔II〕，〔III〕，〔IV〕，〔V〕，〔VII〕，〔VIII〕，〔IX〕和〔X〕，除了与反应有关的氨基外，还含有如羟基或氨基的反应功能基团，这些反应功能基团按要求可在反应前加以保护，并在反应后除去保护基。为此目的，可用在酸或碱性条件下以水解方法能容易消去保护基。保护基的例子是甲氧基甲基、四氢吡喃基、三苯甲基、二甲基（叔丁基）甲硅烷基、甲酰基、乙酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

依据本发明用上述方法所得的式〔I〕目的化合物，用柱色谱法、溶剂萃取、沉淀和重结晶、或一种方法或几种方法结合进行分离和纯化。

当需要时，游离碱形式的本发明化合物〔I〕可以转变成酸加成盐，反之亦然。用普通方法应用相应的酸或碱，化合物〔I〕游离碱

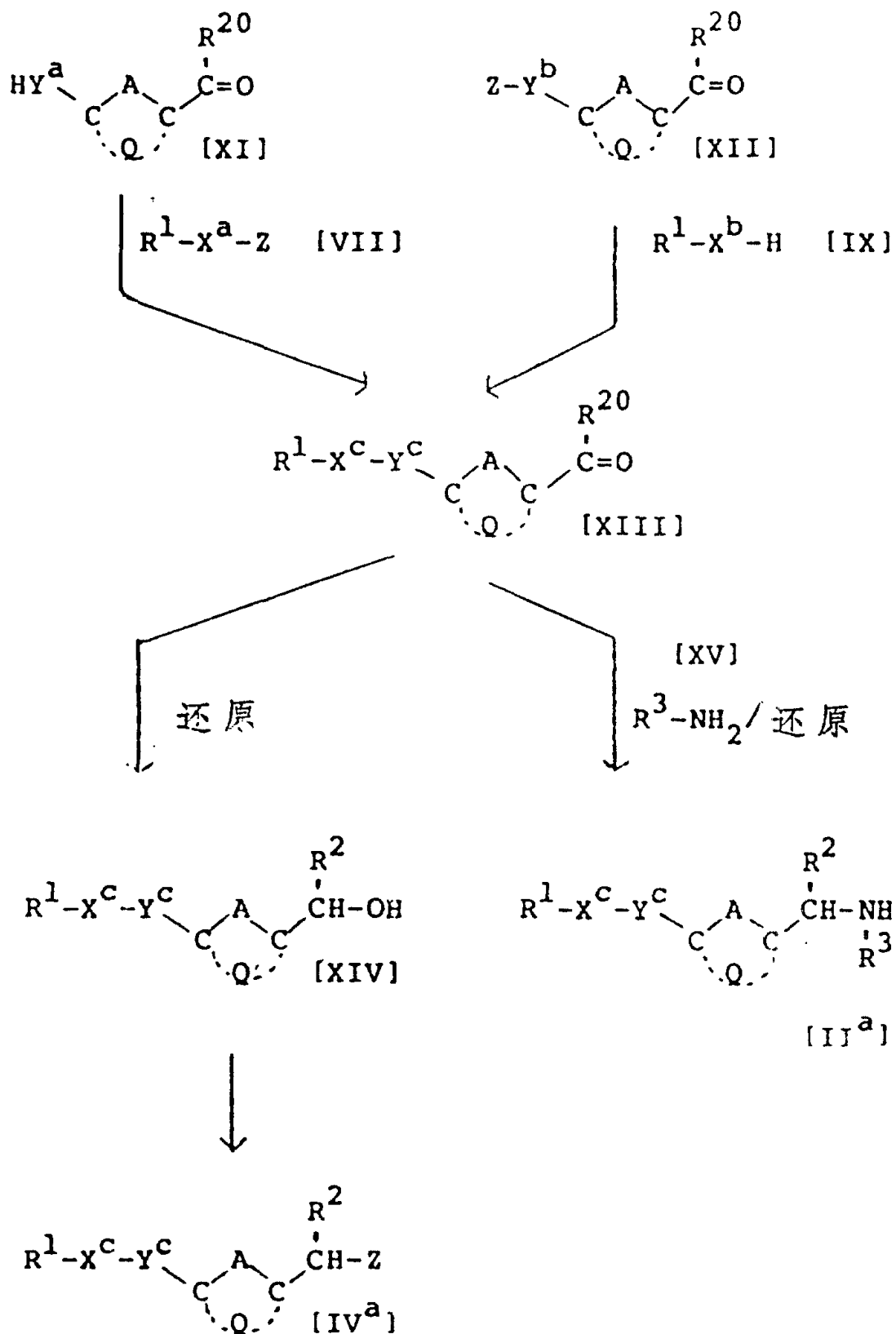
转变成其酸加成盐的步骤或酸加成盐转变成其游离碱的步骤很易进行。

用 Z 代表的离去基团，可以是例如卤原子，如氯、溴或碘、或有机磺酰氧基，如甲磺酰氧基或对-甲苯磺酰氧基。

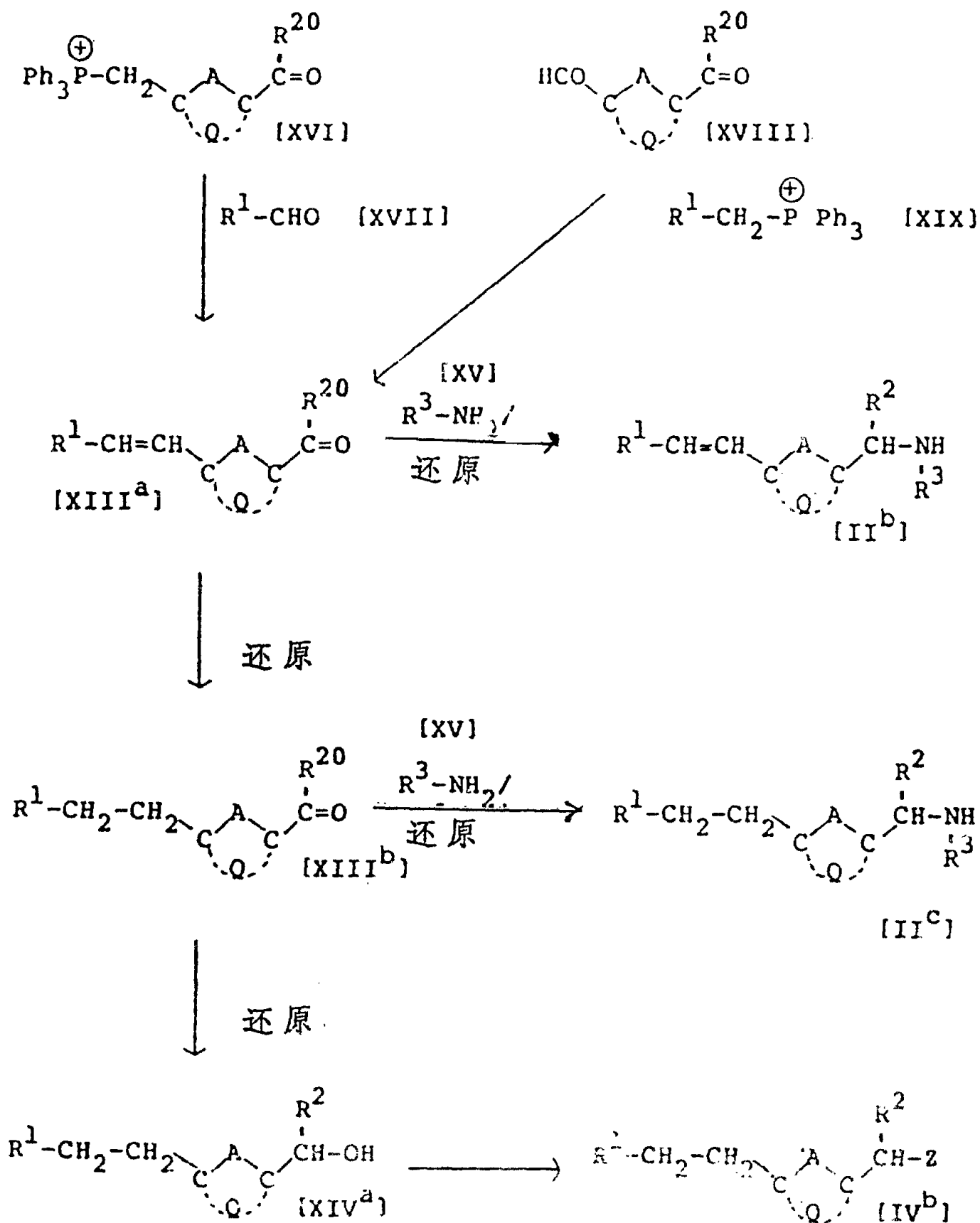
在方法 A 到 E 中所用的起始化合物 [I^a] 到 [X] 可以商品购到，或按文献中所述方法（参见如 J. Med. Chem., Vol. 27, Page 1539, 1984; J. Med. Chem., Vol. 29, Page 112, 1086; 和日本专利公开 32440 / 1981, 123177 / 1982, 208252 / 1983, 45 / 1986, 201850 / 1987 和 5059 / 1988），下面所示方法，或基本与这些方法相应的方法获得。

例如，本发明所用起始化合物下述合成方法制备。

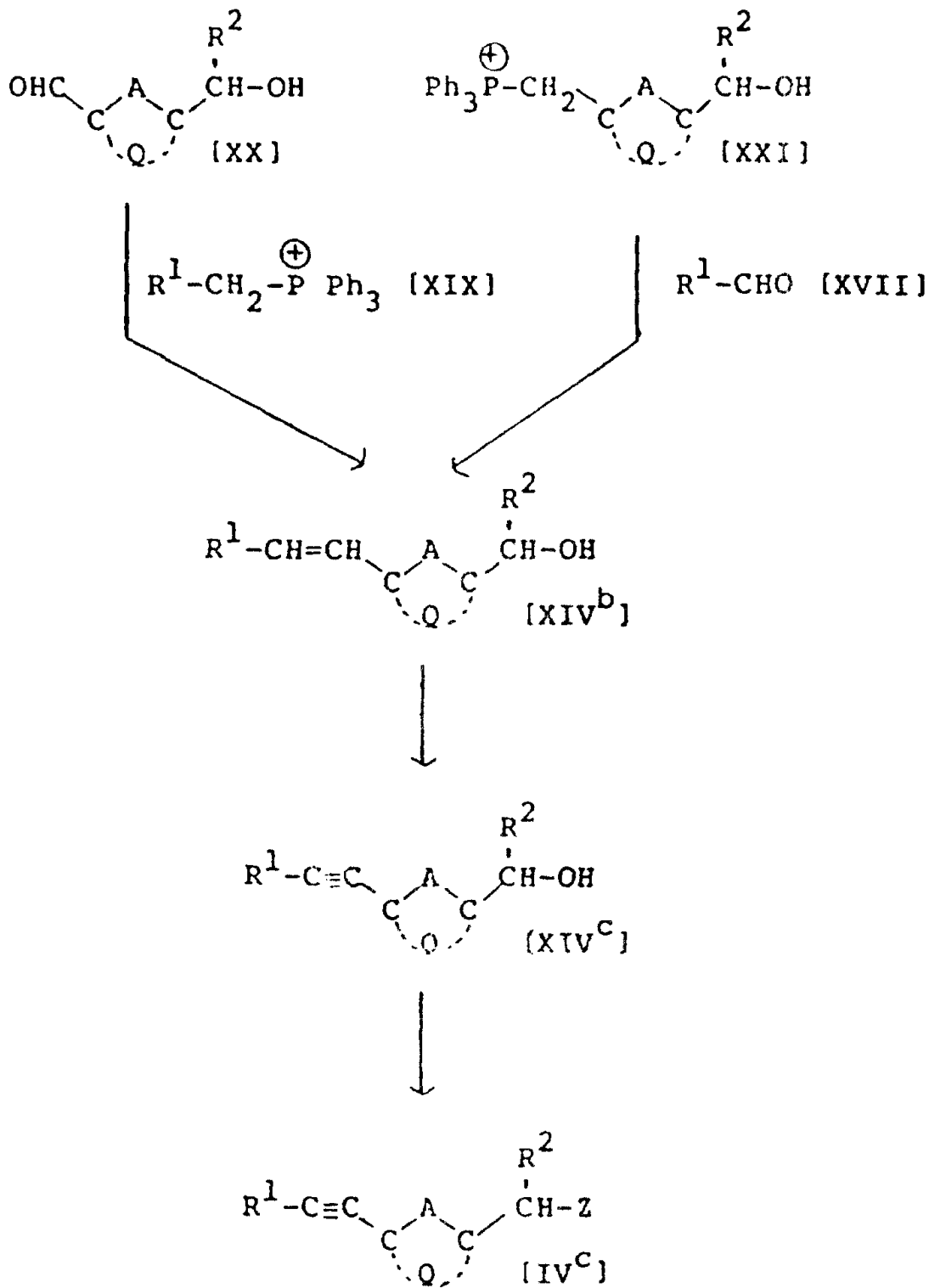
制备方法 (a)



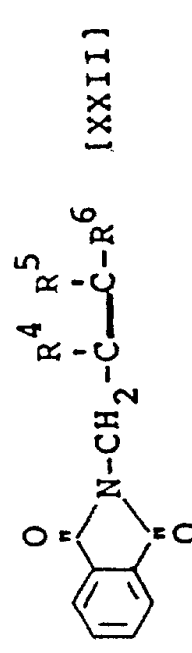
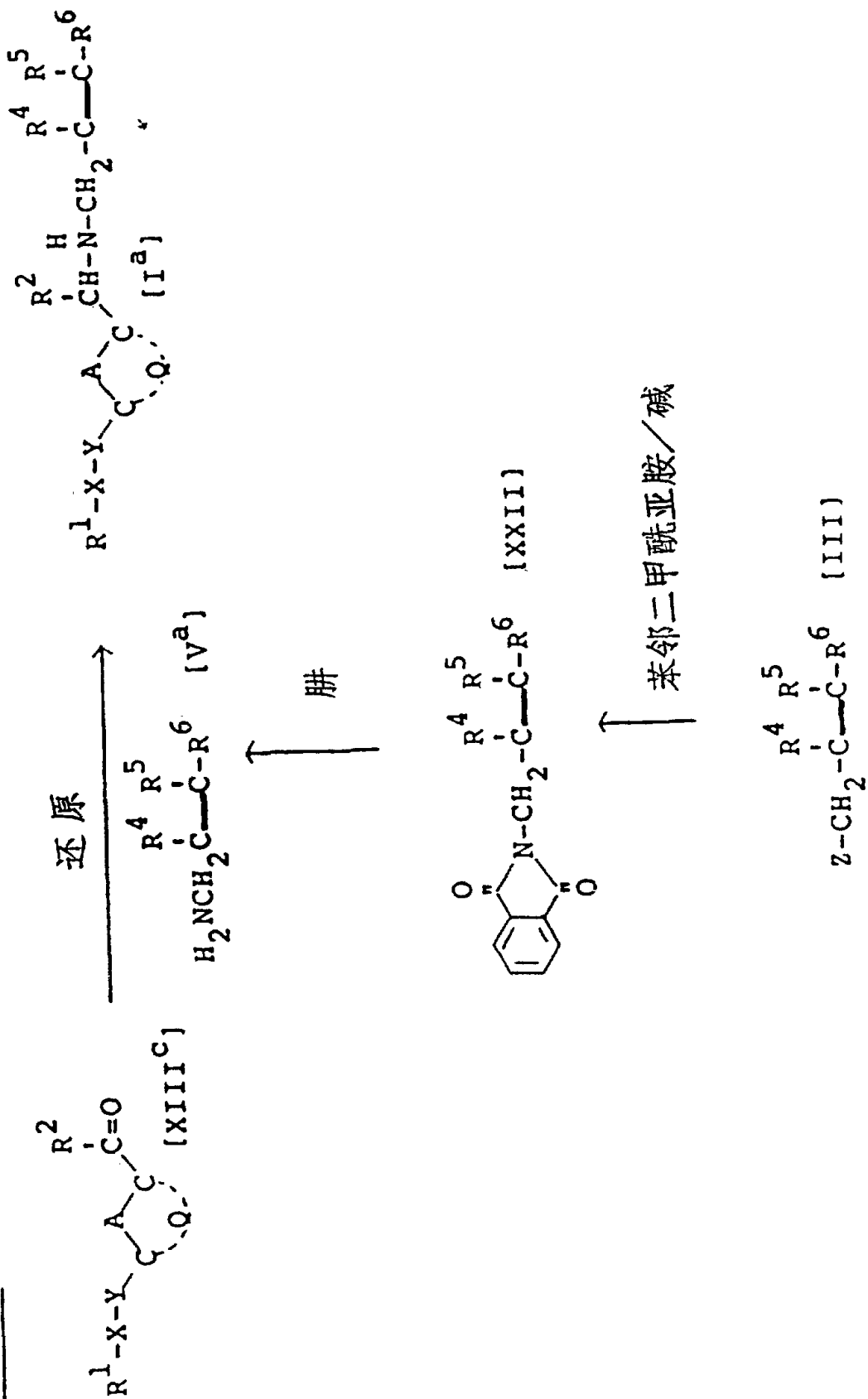
制备方法 (b)



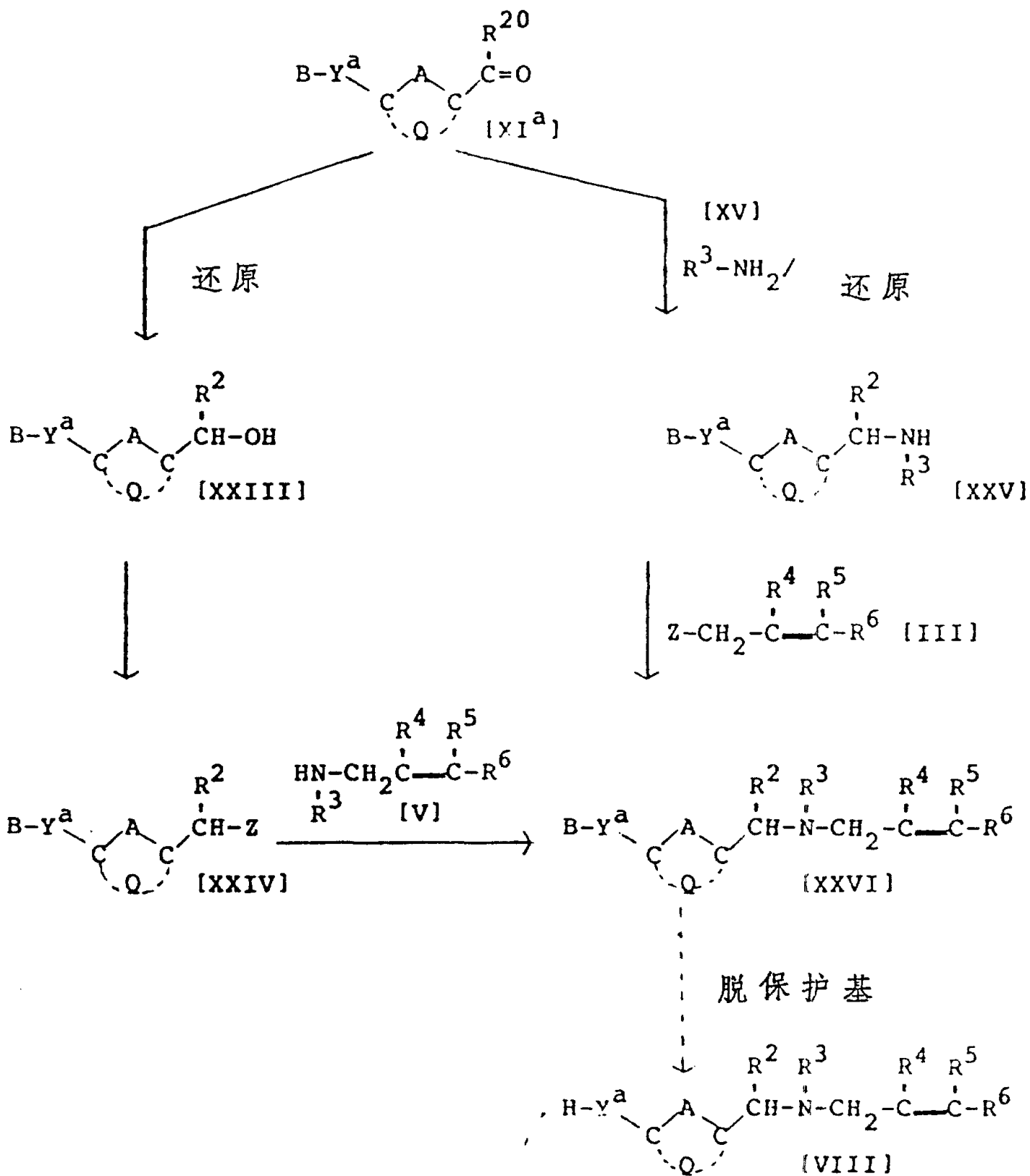
制备方法 (c)

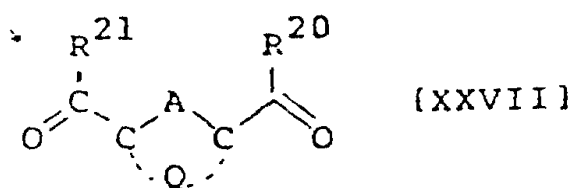


制备方法 (d)

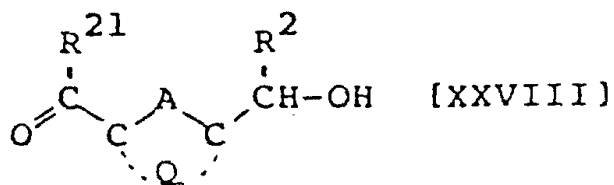


制备方法 (e)

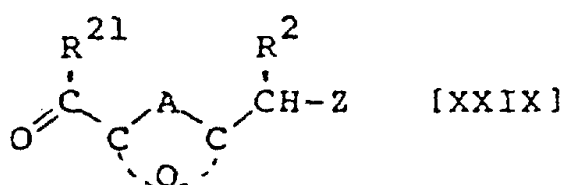




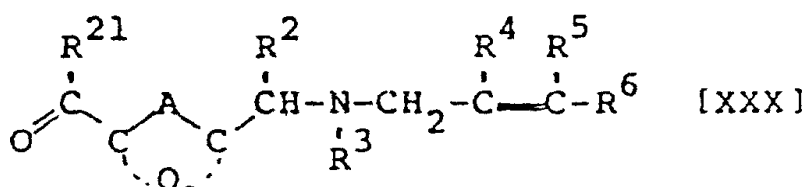
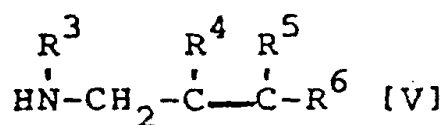
↓ 还原



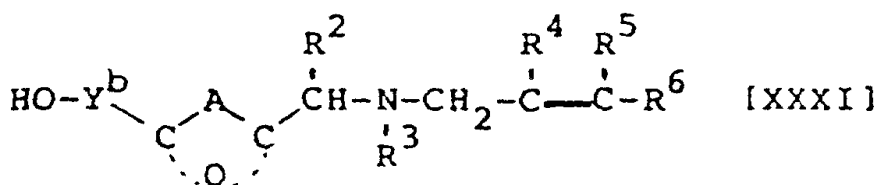
↓



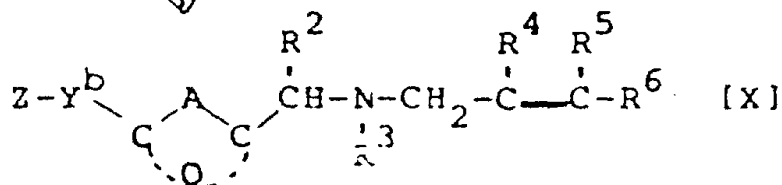
↓



↓ 还原或水解



↓



在上式中， X^c 和 Y^c 相同或不同，各自表示氧原子、硫原子、羰基基团、式 $-CHR^a-$ 基团，其中 R^a 如以上定义或者是 $-NR^b-$ 基团，其中 R^b 如以上定义； R^{20} 和 R^{21} 分别表示氢原子、低级烷基基团或低级烷氧基基团； B 表示氢原子或保护基团；而 A 、 Q 、 X 、 Y 、 X^a 、 X^b 、 Y^a 、 Y^b 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如以上定义。当 X^c 和 Y^c 中的一个表示氧原子、硫原子或 $-NR^b-$ 基团时，则另一个表示羰基基团或 $-CHR^a-$ 基团。

制备方法 (a)

化合物〔Ⅺ〕与化合物〔Ⅶ〕反应生成化合物〔ⅩⅢ〕的步骤在以下的条件下进行，即碱的存在下，如氢化钠、氢氧化钠或碳酸钾，在溶剂中例如四氢呋喃、乙醇或二甲基甲酰胺，反应温度为 -20°C 到 100°C ，反应时间为 2 到 3 小时，化合物〔Ⅺ〕和〔Ⅶ〕近似于等摩尔比。化合物〔Ⅺ〕与化合物〔Ⅸ〕反应生成化合物〔ⅩⅢ〕的步骤可以按照化合物〔Ⅺ〕和化合物〔Ⅶ〕反应步骤的相同条件进行。

化合物〔ⅩⅢ〕与化合物〔ⅩⅤ〕反应生成化合物〔Ⅱ^a〕的步骤，可以通过在苯或醇中使化合物〔Ⅷ〕与化合物〔ⅩⅤ〕进行缩合生成亚胺或酰胺，然后再还原的方法来完成，或者是通过使用过量的化合物〔ⅩⅤ〕与化合物〔ⅩⅢ〕反应并且同时进行还原来完成。此时，使用的还原剂如氢硼化钠、氰基氢硼化钠和氢化锂铝。反应可在甲醇、乙醇或四氢呋喃中，在 0°C 到室温条件下进行，反应时间为 1 到 6 小时。

还原化合物〔ⅩⅢ〕生成化合物〔ⅩⅣ〕的步骤例如可以通过在溶剂中如甲醇、乙醇或四氢呋喃，在 0°C 到室温下，使化合物〔ⅩⅢ〕与氢硼化钠、氰基氢硼化钠或氢化锂铝反应来完成，反应时间为 1 到

5 小时。

化合物〔XIV〕转化成化合物〔IV^a〕的步骤例如可以通过化合物〔XIV〕与卤化剂如亚硫酸氯或者三溴化磷或与磺化剂如甲磺酰氯在三乙基胺存在下，在溶剂如三氯甲烷或二氯甲烷中，在-20℃到室温下进行，反应时间为1到5小时。

制备方法 (b)

化合物〔XVI〕与化合物〔XVII〕反应生成化合物〔XIII^a〕的步骤，例如可以通过这些化合物与碱如丁基锂或氢化钠，在溶剂如四氢呋喃中，在0℃到室温下进行，反应时间为1至6小时。

化合物〔XVIII〕与化合物〔XIX〕反应的步骤可以按照化合物〔XVI〕与化合物〔XVII〕反应的步骤的相同方式来进行。

通过还原化合物〔XIII^a〕来生产化合物〔XIII^b〕的步骤可以例如在溶剂如甲醇或乙醇中，在室温和常压下，在钨-碳催化剂存在下，催化还原化合物〔XIII^a〕来进行，反应时间为1到10小时。

通过化合物〔XIII^a〕或化合物〔XIII^b〕与化合物〔XV〕反应生产化合物〔II^b〕或化合物〔II^c〕的步骤，可以用上述的化合物〔XIII〕与化合物〔XV〕反应生成化合物〔II^a〕的步骤的相同方式来进行。此外，还原化合物〔XIII^b〕生成化合物〔XIV^a〕，然后使化合物〔XIV^a〕转化为化合物〔IV^b〕的步骤，可从按照上述的从化合物〔XIII〕通过化合物〔XIV〕生产化合物〔IV^a〕的一系列步骤的相同方式进行。

制备方法 (c)

用化合物〔XX〕与化合物〔XIX〕反应或者化合物〔XXI〕与化合物〔XVII〕反应生产化合物〔XIV^b〕的步骤可以按照上述的

化合物〔XVI〕与化合物〔XVII〕反应生产化合物〔XIII^a〕的步骤的相同方式进行。

化合物〔XIV^b〕转化成化合物〔XIV^c〕的步骤可以通过化合物〔XIV^b〕（直接或由合适的保护基团保护后）在有机溶剂如二氯甲烷、三氯甲烷或乙醚中，在0℃到60℃条件下与溴反应0.5到3小时，然后浓缩反应混合物至干燥状态，然后在碱如氢氧化钠或氢氧化钾存在下，在醇溶液如甲醇、乙醇或异丙醇中，在溶剂的沸点下处理残余物1到10小时后来完成。

化合物〔XIV^c〕转化成化合物〔IV^c〕的步骤可以按照化合物〔XIV〕转化成化合物〔IV^a〕的步骤的相同方式进行。

制备方法 (d)

用化合物〔XIII^c〕与化合物〔V^a〕反应制备化合物〔I^a〕的步骤可以按照由化合物〔XIII〕与化合物〔XV〕反应生成化合物〔II^a〕的相同方法进行。

此时，使用的化合物〔V^a〕可以通过称为Gabriel的方法得到，该方法包括使化合物〔III〕与苯邻二甲酰亚胺在10到100℃，在碱如氢氧化钠或碳酸钾的存在下，在溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中反应生成化合物〔XXII〕，然后使此化合物与胍在乙醇或二甲基甲酰胺中反应得到化合物〔V^a〕。

制备方法 (e)

用化合物〔XII^a〕与化合物〔XV〕反应生成化合物〔XXV〕的步骤可以按照由化合物〔XIII〕与化合物〔XV〕反应生成化合物〔II^a〕的步骤的相同方式进行，还原化合物〔XII^a〕生成化合物〔XXIII〕然后再转化它为化合物〔XXIV〕的步骤可以按照还原化

合物〔X III〕生成化合物〔X IV〕和转化它为化合物〔IV^a〕的步骤的相同方法进行。化合物〔X X IV〕与化合物〔V〕反应或化合物〔X X V〕与化合物〔III〕反应生成化合物〔X X VI〕，然后，根据需要脱去该化合物的保护基而得到化合物〔VIII〕的步骤可以按照上述的A或B的相同方法进行。

在生产路线(e)中的式为〔XII^a〕的起始化合物中的保护基团B，通常使用有机合成中的各种保护基团中的任何一个作为羟基、氢硫基或氨基的保护基。具体的例子是甲氧基甲基、四氢吡喃基、三苯甲基、叔丁氧羰基和二甲基叔丁基甲硅烷基基团。

制备方法(f)

通过还原化合物〔X X VII〕制备化合物〔X X VIII〕的步骤是利用了共存羰基在还原活性上的差异的部分还原，此步骤可按下述方式进行，例如可以通过化合物〔X X VII〕与1到2当量的还原剂(基于化合物〔X X VII〕)如氢硼化钠，在-20℃到室温下，在溶剂如乙醇或四氢呋喃中进行还原1到5小时，或者是在催化剂如钨碳存在下，催化还原化合物〔X X VII〕1到5小时。通过转化化合物〔X X VIII〕为化合物〔X X IX〕，然后使其与化合物〔V〕反应制备化合物〔X X X〕的步骤可以按照通过转化化合物〔X X III〕的化合物〔X X IV〕，然后使得到的化合物与化合物〔V〕反应制备化合物〔X X VI〕的相同步骤进行。

通过转化化合物〔X X X〕制备化合物〔X X X I〕的步骤，当产物是醇类产物时(其中Y^b是式—CHR^a—基团，R^a如上定义)，可用还原法进行，或当产物是羧酸类产物时(其中Y^b是羰基)可用水解法进行。

通过还原化合物〔XXX〕制备相应的醇〔XXXI〕的步骤可以按照还原化合物〔XIII〕制备化合物〔XIV〕的相同的步骤进行。水解化合物〔XXX〕制备相应羧酸化合物〔XXXI〕的步骤是例如通过使化合物〔XXX〕溶解在溶剂如含水乙醇或含水四氢呋喃中，其中有等摩尔比例或过量摩尔比例的碱如氢氧化钠存在，在室温到100℃条件下，水解1到10小时来完成。

通过转化化合物〔XXXI〕制备化合物〔X〕的步骤可通过使化合物〔XXXI〕用卤化剂如亚硫酸氯或三溴化磷，在无溶剂或溶剂如三氯甲烷或二氯甲烷存在下，在-20℃到室温下处理1到5小时来完成。

用上述步骤得到的产物，当需要时，可以用已知的提纯方法进行提纯或分离，如色谱法、重结晶、溶剂萃取、沉淀和蒸馏等，这些方法或单独使用或结合起来使用。

这些起始中间体的原料化合物可以以商品形式买到或用在文献中描述的已知有机合成方法很容易地制得（见，如，J. Med. Chem. Vol. 27, 1539页，1984；J. Med. Chem. Vol. 29, 112, 1086页；和日本专利公开 No. 32440/1981, 123177/1982, 208252/1983, 45/1986, 201850/1987和5059/1988）。

由通式〔I〕表示的本发明化合物可以非常有选择地和强有力地抑制哺乳动物角鲨烯环氧酶，并且可以期待将来作为降血脂剂或抗动脉硬化剂使用。

通过以下的药理试验例、抗真菌试验例，和急性毒性试验例说明了这一事实。

药理试验例 1

角鲨烯环氧酶抑制活性

(1) 角鲨烯环氧酶的制备

鼠角鲨烯环氧酶通过 J. Biol. Chem. Vol. 245, 1670, 1970 页; *ibid.*, Vol. 250, 1572, 1975 页中描述的方法制备。

通过放血杀死 SD 一种系雌鼠。取出肝脏, 然后用 2 倍体积的 0.1 M Tris-HCl 缓冲液进行匀化 (pH 7.5)。匀浆在 $9750 \times g$ 下离心分离 10 分钟。将上层清液部分进一步于 $105000 \times g$ 离心分离 1 小时。沉淀物用 0.1 M Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5) 洗涤, 然后在 $105000 \times g$ 下离心分离 1 小时。得到的微粒体悬浮在 0.1 M 的 Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5) 中, 以使蛋白质的量为 40 mg/ml , 在冰冷却下, 在 2% Triton X-100 存在下搅拌该悬浮液以溶解酶。溶解后, 用 1 mM EDTA 和 1 mM 二硫苏糖醇将该溶液稀释到 Triton X-100 的浓度为 0.5%, 并且在 $105000 \times g$ 下离心分离一小时。所得上清液部份作为角鲨烯环氧酶用于以下的试验中。

(2) 检验角鲨烯环氧酶活性的方法

角鲨烯环氧酶的活性按照 J. Biol. Chem. Vol. 245, 1670, 1970 页上描述的方法进行检验。

三微升的试验药品二甲基亚砷溶液加到混合液中, 该混合液含有用 (1) 法制备的 0.2 ml 的角鲨烯环氧酶组分 [蛋白质 0.4 mg, 0.5% Triton X-100, $20 \mu\text{M}$ Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5)], $100 \mu\text{M}$ FAD、1 mM NADPH、1 mM EDTA 和 $8 \mu\text{M}^3$ H-角鲨烯-吐温 80 乳化液, 并调节溶液的总量为 0.3

m l。该溶液在 37 °C 下震动培养 30 分钟。然后加入 0.3 ml 10% 的氢氧化钾甲醇液以中止反应，并将反应混合液在室温下静置 1 小时。用石油醚萃取不皂化物并将溶剂在氮气流中蒸发。得到的残余物溶解在少量的乙醚中，并点在预先涂复硅胶的 T L C 板上，继而用苯/乙酸乙酯 (99.5 : 0.5) 展开。所得的 ^3H -角鲨烯-2,3 环氧化物在 T L C 上的位置通过使用麦角甾醇乙酸酯作为标记来检验，并切下在 T L C 上的 ^3H -角鲨烯-2,3-环氧化物部份。将 T L C 小条浸在甲苯型的闪烁器中，然后通过液体闪烁器的计数器测定。其结果本发明化合物在角鲨烯环氧酶上的 50% 的抑制浓度 (I C₅₀ 值) 被测出来。其结果列在表 1 中。

所提及的化合物编号与以下实施例中给出的编号是相对应的，这也同样适用于表 2 到表 4。

表 1

药 品	50%抑制浓度 (IC ₅₀ , μm)
化合物 1	6.80
2	1.40
6	0.56
8	2.90
10	4.70
12	6.00
16	1.40
18	0.25
19	3.10
28	5.60
34	1.70
36	0.30
37	0.27
41	2.10
42	9.60
43	3.90
44	0.16
45	0.12
46	0.15
47	0.15
48	5.10

表1

(续)

药 品	50%抑制浓度(IC_{50} , μM)
化合物 49	4.90
50	2.10
51	1.10
52	1.40
53	0.66
54	1.80
55	0.60
56	2.10
57	3.10
58	7.90
61	6.10
62	0.36
63	5.40
64	0.51
65	4.60
66	1.20
67	2.40
68	1.20
69	0.51
70	3.10
71	0.54
72	9.70

表1 (续)

药 品	50%抑制浓度(IC ₅₀ , μM)
化合物 73	2.30
74	0.57
75	0.14
76	1.20
77	1.20
78	0.063
79	0.089
81	0.014
82	0.87
83	1.90
86	3.30
87	3.50
90	5.50
92	3.30
95	6.80
96	0.84
97	0.32
99	2.00
100	0.12
101	2.10
102	2.10
103	0.36

表1 (续)

药 品	50%抑制浓度 (I C ₅₀ , μ M)
化合物 1 0 4	7. 7 0
1 0 7	3. 6 0
1 0 8	0. 4 5
1 1 0	1. 5 0
1 1 2	0. 6 9
1 1 5	0. 2 7
1 1 7	0. 5 2
1 1 8	0. 2 9
1 1 9	0. 0 0 7 1
1 2 0	0. 0 0 2 7
1 2 1	0. 0 2 6
1 2 2	0. 0 1 3
1 2 3	0. 0 3 4
1 2 6	2. 2 0
1 3 1	1. 0 0
1 3 2	5. 4 0
terbinafine	> 1 0 0
naftifine	> 1 0 0

药理试验例 2

在培养细胞中，胆固醇生物合成的抑制活性：—

将人的肝细胞瘤 (Hep-G2) 在 10 cm^2 培养皿中培养，直到形成单分子层。移置 1 ml 的培养基，并向其中加入 $1\ \mu\text{Ci}$ 的 $[^{14}\text{C}]$ 的乙酸钠和 1 微升二甲基亚砷溶液试验药品，然后在 37°C ，在含有 5% 二氧化碳的空气中培养该细胞 6 小时。

在培养后，取出培养基，并用冰冷却细胞，而后用 Dulbecco's 磷酸盐缓冲的 0.6% 食盐水洗涤。得到的细胞用橡胶淀帚打碎，通过离心法收集。将收集的细胞溶解在 400 微升的 0.3 N 氢氧化钠中。 200 微升的等分试样溶液用于萃取，而余下的用作蛋白质的测定。

向 200 微升取出的细胞中加入 15% 的氢氧化钾乙醇溶液，并且在 75°C 下皂化 1 小时，然后向其中加入水 (1 ml)，再用 2 ml 石油醚两次萃取该混合物以除去不皂化物质。用 1 ml 水洗涤石油醚萃取物，然后在氮气流中蒸发。使用少量的氯仿将残余物点在预先涂复硅胶的 TLC 板上，然后用己烷/乙醚/乙酸 ($85:15:4$) 展开。用碘可以检测出在 TLC 上的胆固醇和角鲨烯部分，然后切下相应的 TLC 部分。将 TLC 条浸在甲苯型闪烁器中，然后通过液体闪烁计数器记录了放射性。其结果用测定的蛋白质量进行校正，测定的方法如 J. Biol. Chem. Vol. 193, 265 页, 1951 中描述的方法。这样，本发明化合物对于在 Hep-G2 培养细胞中的胆固醇生物合成的 50% 的抑制浓度 (IC_{50} 值) 计算出来。其结果列于表 2 中。

表 2

化合物	50%抑制浓度 (IC ₅₀ , μM)
2	1.50
6	0.34
36	0.064
37	0.085
44	0.050
45	0.083
46	0.11
47	0.090
64	0.12
78	0.020
79	0.023
103	0.45

药理试验例3

抑制胆固醇生物合成的试验

在体内：—

用作体内试验的是5星期的SD雄性鼠。这些鼠在一个颠倒的光环境中生活9天（即，黑夜的时间为上午6：00到下午6：00），给鼠食限定的固体饮食和不定量的水。当胆固醇的合成达到最大时，在黑暗前的第6小时，将试验药品口服饲喂鼠2小时。化合物6和44悬浮在0.5%的甲基纤维素水溶液中喂养，化合物45是在含有5%的二甲基亚砷和1%的Tweén 80的0.5%的甲基纤维素水溶液中喂养。其剂量为1ml/100g体重。

给对照组服用相等体积的 0.5% 的甲基纤维素。在饲喂试验药品 1 小时后，将 [^{14}C] 乙酸钠 ($56 \text{ mci} / \text{mmole}$) 从腹腔内注入给鼠，其剂量为 $20 \mu\text{ci} / 100 \text{ g}$ 体重。在黑暗的第 6 小时，在醚麻醉下从腹部动脉得到血的样品，然后用离心法分离血浆。

2 毫升的血浆与 15% 的甲醇氢氧化钾混合，然后在 75°C 下加热皂化 3 小时。得到的样品用 2 ml 的石油醚萃取 2 次。萃取液用 2 ml 的蒸馏水洗涤，最后在氮气流中蒸发。得到的剩余物溶解在少量的乙醚中，并且将所有的溶液点在预先涂复硅胶的 TLC 板上。该板用含有己烷/乙醚/乙酸 (85 : 15 : 4) 的溶剂系统展开。用碘使之产生颜色，然后用液体闪烁计数器测量胆固醇部分的放射性。

其结果用在 1 ml 血浆中得到的 ^{14}C —胆固醇的衰变/分 (dpm) 来表示。胆固醇生物合成的抑制程度可以通过比较在试验组中和对照组中生物合成的 ^{14}C —胆固醇的量来计算。其结果列在表 3 中。

表 3

	^{14}C —胆固醇	抑制胆固醇生物合成的程度
对照组	1816 ± 857	—
化合物 6 (100mg/Kg)	862 ± 387	53%
对照组	1913 ± 668	—
化合物 44 (100mg/Kg)	568 ± 313	69%
对照组	1701 ± 517	—
化合物 45 (100mg/Kg)	274 ± 155	85%

抗真菌活性试验例

培养各试验用真菌（在萨布罗肉汤中，培养白色念珠菌一夜；将发癣菌属移种在萨布罗琼脂培养基上并培养2天，在此之后得到孢子）。此后，一铂环白色念珠菌或发癣菌属（对于白色念珠菌为 10^6 细胞/ $m l$ ；对于发癣菌属为 10^6 孢子/ $m l$ ）被移种在含有各种浓度试验药品的萨布罗琼脂培养基上，并加以培养（对于白色念珠菌， $37^{\circ}C$ 下，2天；对于发癣菌属， $28^{\circ}C$ 下，5天）。然后测出最小生长抑制浓度（MIC）。在表4中给出的结果说明了试验药品有非常弱的抗真菌活性并且不能够抑制试验真菌的生长，甚至浓度高达 100 微克/ $m l$ 也无什么效果。

表 4

试验药品	MIC ($\mu g / m l$)	
	白色念珠菌	发癣菌属
化合物 2	> 100	> 100
化合物 18	> 100	> 100
化合物 45	> 100	> 100
化合物 61	> 100	> 100
化合物 64	> 100	> 100
化合物 97	> 100	> 100
化合物 107	> 100	> 100
化合物 110	> 100	> 100
terbinafine	0.3	< 0.01

急性毒性试验例

将各试验药品（化合物 2, 6, 44, 45, 82, 97 和 103）悬浮或溶解在 0.5% 的甲基纤维素或橄榄油中，并且通过口服方式给鼠施用（*day* 雄性，体重 28 ± 2 g，每组 5 支）。从饲喂 1 小时后测完的死亡数可以算出急性毒性值（LD₅₀）。

试验药品具有非常低的毒性，甚至剂量高达 1000 mg/Kg，也未发生死亡现象。

从上述的试验结果可以看出，本发明的化合物可强有力地抑制角鲨烯环氧酶和由此的胆固醇的合成。因此，它们可以有效地治疗和预防由于生物合成的胆固醇增加而引起的疾病，例如，肥胖病、高血脂症和动脉硬化症。此外，本发明化合物的角鲨烯环氧酶抑制活性对于真菌并未观察到，而对于哺乳动物显示出特殊的效能。本发明的化合物也具有很低的毒性，因此，它作为药物是非常有用的。

由本发明提供的式〔I〕化合物可以配制成适于口服或肠胃外的给药形式，它能够用于治疗和改善血胆固醇过高症、高血脂症和动脉硬化症。在临床使用本发明化合物时，可以与适于剂形的药物上可接受的辅助剂一起配制，然后施用。通常应用于药物领域中的各种辅助剂都可以使用。辅助剂的例子有凝胶、乳糖、蔗糖、二氧化钛、淀粉、结晶纤维素、羟基丙基甲基纤维素、羧基甲基纤维素、玉米淀粉、微晶石蜡、白凡士林、硅铝酸镁、无水磷酸钙、柠檬酸、柠檬酸三钠、羟基丙基纤维素、山梨糖醇、山梨醇酐脂肪酸酯、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石、植物油、苜蓿基醇、阿拉伯胶、丙二醇或多烷基二醇。

与这些辅助剂制成的混合物的配方包括例如固体制剂如片剂、胶

囊、粒剂、粉剂和栓剂以及液体制剂如糖浆、甘草酒剂和注射剂。这些制剂可以用制药领域中的普通方法来制备。液体制剂可以是溶液，或在水中或其它适宜的介质中形成悬浮液形式。当需要时，注射剂可以溶解在生理盐水或葡萄糖溶液中，或可以添加缓冲液或防腐剂。

这些配方可以含 1.0—100% (重量) 的本发明化合物 (以药物总量为基)，优选的是 1.0—60% (重量)。在制剂中也可以含有其它治疗有效的化合物。

当本发明的化合物用作降血脂剂、抗动脉硬化剂或降胆固醇剂时，其用药的剂量和次数是依据性别、年龄、体重和病人症状的程度和病的类型以及予期治疗效果的范围的不同而改变的。一般，口服时可一次或几次服用，最好一剂中含 0.1—20 mg/kg。在胃肠外用药物时，优选使用 0.001 到 20 mg/kg 剂量，也是一次或几次使用。

以下的实施例和参考例将更好地说明本发明，本发明将更好地被理解，但本发明不限于这些给出的实施例。

实施例 1

制备 (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 1)

将 3 - 苄氧基苄胺盐酸化物 (110 mg) 溶解在 3 ml 二甲基甲酰胺中，然后向其中加入 89 mg 1 - 溴 - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔 (3 : 1 E/Z 构型混合物；以下实施例与此相同) 和 61 mg 碳酸钾，将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将水 (15 ml) 加入反应混合物中使其稀释，并且两次用 10 ml 的乙醚萃取此稀释了的反应混合物。合并萃取液，并用 10 ml 饱和的氯化钠水溶液洗

涂，然后在无水硫酸镁上干燥，然后蒸发出溶剂。残余物用制备性薄层色谱〔薄层板：Kieselgel 60 F₂₅₄，ART. 5744 (E. Merck Co.)；展开溶剂：氯仿/甲醇=5/1〕得到16mg (产率11%)无色油状的标题化合物。

IRV_{max}^{neat} cm⁻¹: 2968, 1599, 1491, 1458, 1263,
1155, 1029, 738, 696.

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(9H, s), 2.30(1H, br), 3.28(2H, dd, J=6.4Hz, 1.5Hz), 3.77(2H, s), 5.06(2H, s), 5.64(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.09(1H, dt, J=15.9Hz, 6.4Hz), 6.84-6.92(2H, m), 6.97-6.98(1H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.31-7.45(5H, m)。

作为合成上述化合物的另一方法，用苯邻二甲酰亚胺和1-溴-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔(E和Z构型混合物，比例约为3:1)在二甲基甲酰胺中反应。得到的产物(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)苯邻二甲酰亚胺是用结晶法从己烷中结晶出来的(它分离成E型和Z型，熔点106-108℃)，将它与肼反应而得到(E)-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺。此化合物通过使用等摩尔比例的3-甲氧基苯甲醛和氢硼化钠在甲醇中进行还原性烷基化而得到标题化合物。

实施例2

制备(E)-和(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-甲氧基苄胺盐酸化物

将 N-甲基-3-苄氧基苄胺盐酸化物 (1.72 g.) 溶解在 20 ml 二甲基甲酰胺中, 并向其中加入 1.31 g 1-溴-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔和 0.76 g 碳酸钠。在室温下搅拌该混合物一夜。用 80 ml 水稀释反应混合物和用 50 ml 乙醚二次萃取。合并萃取液, 再用 20 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后在无水硫酸镁上干燥。

用过滤法除去干燥剂, 并蒸发出溶剂。残余物用中压液相色谱进行提纯〔柱: Lobar 柱, 尺寸 B, Lichroprep Si 60 F (由 E. Merck 公司制) 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯二 6/1〕得到含有标题化合物 (E)-型的馏份和含有标题化合物 (Z)-型的馏份。在减压下分别蒸发这些馏份, 并溶解在含有氯化氢的甲醇中, 在减压下再次浓缩而后从四氢呋喃和乙醚的混合物中重结晶出来。得到的产品量和性能列在下面。

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苄氧基苄胺盐酸化物 (化合物 2)

产量: 1.09 g (产率 44%)

熔点: 142-143 °C

IR_{max} ν KBr cm^{-1} : 2968, 2482, 1458, 1266, 696.

NMR(CDCl₃) δ : 1.23(9H, s), 2.57(3H, s), 3.55(2H, d, J=7.6Hz), 4.04(2H, s), 5.14(2H, s), 5.80(1H, d, J=15.7Hz), 6.22(1H, dt, J=15.7Hz, 7.6Hz), 7.00-7.04(1H, m), 7.05-7.08(1H, m), 7.28-7.39(5H, m), 7.43-7.46(2H, m).

(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苄氧基苄胺盐酸化物(化合物3)

产量: 0.46 g (产率19%)

熔点: 150-152 °C

IR ν $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 2506, 1452, 1263, 1182, 1020, 747.

NMR(CD_3OD) δ : 1.21(9H, s), 2.76(3H, s), 3.88-3.90(2H, m), 4.30(2H, s), 5.14(2H, s), 6.00-6.04(2H, m), 7.08-7.15(2H, m), 7.17-7.18(1H, m), 7.30-7.46(6H, m).

实施例3至11的化合物通过重复实施例2的方法来制备, 但使用相应的胺的盐酸化物来代替起始物N-甲基-3-苄氧基苄胺盐酸化物(当反应产物是游离碱时, 盐酸化物的制备步骤在后处理中不包括)。

实施例3

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-异丙基-3-苄氧基苄胺盐酸化物(化合物4)

熔点: 167-169 °C

IR ν $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 2974, 1458, 1269, 696.

NMR(CDCl_3) δ : 1.23(9H, s), 1.40(6H, br), 3.50(3H, br), 4.00(2H, br), 5.17(2H, s), 5.74(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.33-6.45(1H, m), 6.98-7.02(1H, m), 7.11-7.14(1H, m), 7.26-7.39(4H, m), 7.46-7.49(2H, m), 7.50(1H, br).

(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基-N-异丙基-3-苄氧基苄胺盐酸化物(化合物5))

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2968, 2932, 1602, 1491, 1458,
1266, 1167, 735.

NMR(CDCl_3) δ : 1.04(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.25(9H, s),
2.96(1H, sept, $J=6.6\text{Hz}$), 3.27(2H, dd,
 $J=6.8\text{Hz}$, 1.4Hz), 3.54(2H, s), 5.06
(2H, s), 5.49(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 1.4Hz),
5.82(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 6.8Hz),
6.81-6.84(1H, m), 6.92-6.96(1H, m),
7.04-7.05(1H, m), 7.16-7.22(1H, m),
7.30-7.45(5H, m).

实施例4

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2-甲基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物6)

熔点: 150-150 $^{\circ}\text{C}$

IR ν $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2974, 2680, 2626, 2506, 1602, 1497,
1458, 1263, 1164, 747.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.40(3H, s), 2.62(3H, s),
3.45-3.58(1H, m), 3.65-3.75(1H, m),
3.95-4.07(1H, m), 4.12-4.25(1H, m),
5.14(2H, s), 5.82(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$),
6.26(1H, dt, $J=15.5\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.06
(1H, m), 7.11(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$),

7.17-7.28(3H, m), 7.35(1H, t, J=7.9Hz),
7.40-7.45(2H, m).

(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2-甲基苄氧基)苄胺盐酸化合物(化合物7)

IR_v $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2974, 1599, 1491, 1458, 1263, 1152,
1032, 747.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.23(3H, s), 2.38(3H, s),
3.27(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz), 3.50
(2H, s), 5.03(2H, s), 5.61(1H, dt,
J=10.7Hz, 1.5Hz), 5.95(1H, dt, J=10.7Hz
6.8Hz), 6.85-6.89(1H, m), 6.91-6.94
(1H, m), 6.99-7.00(1H, m), 7.19-7.26
(4H, m), 7.39-7.43(1H, m).

实施例5

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(3-氯苄氧基)苄胺(化合物8)

IR_v $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2974, 1602, 1458, 1266, 780.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd,
J=6.5Hz, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.03
(2H, s), 5.64(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz),
6.07(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz),
6.82-6.86(1H, m), 6.89-6.92(1H, m),
6.96-6.97(1H, m), 7.19-7.25(1H, m),
7.27-7.32(3H, m), 7.45(1H, br).

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (3 - 氯苄氧基) 苄胺 (化合物 9)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2974, 1602, 1491, 1458, 1263, 1152, 1035, 780.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.22(3H, s), 3.27(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz), 3.50(2H, s), 5.04(2H, s), 5.62(1H, dt, J=10.7Hz, 1.5Hz), 5.94(1H, dt, J=10.7Hz, 6.8Hz), 6.82-6.86(1H, m), 6.91-6.94(1H, m), 6.97-6.98(1H, m), 7.20-7.26(1H, m), 7.27-7.32(3H, m), 7.43-7.44(1H, m).

实施例 6

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (4 - 氯苄氧基) 苄胺 (化合物 10)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2974, 1608, 1518, 1458, 1266, 1227, 1155.

NMR(CDCl₃) δ : 1.20(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.4Hz), 3.48(2H, s), 5.02(2H, s), 5.64(1H, dt, J=15.6Hz, 1.4Hz), 6.08(1H, dt, J=15.6Hz, 6.6Hz), 6.81-6.86(1H, m), 6.88-6.92(1H, m), 6.90-6.97(1H, m), 7.03-7.09(2H, m), 7.19-7.24(1H, m), 7.38-7.43(2H, m).

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -

甲基-3-(4-氟苄氧基)苄胺(化合物11)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2974, 1608, 1518, 1266, 1227, 1155.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.21(3H, s), 3.26(2H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.49(2H, s), 5.01(2H, s), 5.61(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 1.5Hz), 5.93(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 6.8Hz), 6.82-6.86(1H, m), 6.90-6.93(1H, m), 6.96-6.97(1H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.19-7.25(1H, m), 7.37-7.42(2H, m).

实施例7

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-(4-甲氧基苄氧基)苄胺(化合物12)

熔点: 35-36 $^{\circ}\text{C}$

IR ν $\begin{matrix} \text{KBr} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2968, 1611, 1587, 1518, 1458, 1251, 1173, 1032.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, $J=6.3\text{Hz}$, 1.4Hz), 3.46(2H, s), 3.81(3H, s), 4.98(2H, s), 5.64(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.4Hz), 6.08(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.3Hz), 6.83-6.94(4H, m), 6.95-6.96(1H, m), 7.18-7.23(1H, m), 7.34-7.38(2H, m).

(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-(4-甲氧基苄氧基)苄胺(化合物13)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2968, 1614, 1518, 1458, 1251, 1173, 1032.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.22(3H, s), 3.26(2H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.49(2H, s), 3.81(3H, s), 4.98(2H, s), 5.61(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 1.5Hz), 5.94(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 6.8Hz), 6.83-6.87(1H, m), 6.89-6.94(3H, m), 6.97-6.98(1H, m), 7.19-7.24(1H, m), 7.31-7.37(2H, m).

实施例 8

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (β - 苄乙氧基) 苄胺 (化合物 14)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2974, 1605, 1458, 1266, 1029, 696.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.17(3H, s), 3.03(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.4Hz), 3.10(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.44(2H, s), 4.17(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 5.64(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.4Hz), 6.08(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.75-6.79(1H, m), 6.85-6.89(2H, m), 7.16-7.35(6H, m).

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (β - 苄乙氧基) 苄胺 (化合物 5)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2968, 1605, 1458, 1266, 1152, 1032, 696.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.21 (3H, s), 3.09(2H, t, J=7.0Hz), 3.26(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz), 3.47(2H, s), 4.17(2H, t, J=7.0Hz), 5.60 (1H, dt, J=10.7Hz, 1.5Hz), 5.94(1H, dt, J=10.7Hz, 6.8Hz), 6.76-6.80(1H, m), 6.87-6.90(2H, m), 7.17-7.35(6H, m).

实施例 9

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (α - 苯乙氧基) 苄胺 (化合物 16)

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹: 2974, 1584, 1491, 1455, 1152, 1071, 699.

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s), 1.63(3H, d, J=6.5Hz), 2.11 (3H, s), 2.96(2H, dd, J=6.7Hz, 1.4Hz), 3.99(2H, s), 5.33(1H, q, J=6.5Hz), 5.60 (1H, dt, J=15.9Hz, 1.4Hz), 6.03(1H, dt, J=15.9Hz, 6.7Hz), 6.70-7.40(1H, m), 6.78-6.81(1H, m), 6.84-6.86(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.21-7.59(5H, m).

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (α - 苯乙氧基) 苄胺 (化合物 17)

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹ : 2974, 1584, 1491, 1455, 1263, 1152, 1071, 699.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 1.62(3H, d, J=6.3Hz), 2.15 (3H, s), 3.21(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz),

3.42(2H, s), 5.32(1H, q, J=6.3Hz), 5.58
(1H, dt, J=10.7Hz, 1.5Hz), 5.89(1H, dt,
J=10.7Hz, 6.8Hz), 6.70-6.74(1H, m),
6.81-6.84(1H, m), 6.86-6.87(1H, m),
7.09-7.14(1H, m), 7.19-7.39(5H, m).

实施例 10

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-(1-萘基甲氧基)苄胺(化合物18)

IR_{max} ^{neat} cm⁻¹: 2974, 1599, 1458, 1263, 1020, 792,
777.

NMR(CDCl₃) δ: 1.25(9H, s), 2.21(3H, s), 3.06(2H, dd,
J=6.6Hz, 1.4Hz), 3.49(2H, s), 5.50
(2H, s), 5.66(1H, dt, J=15.9Hz, 1.4Hz),
6.10(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.92-6.96
(2H, m), 7.06-7.07(1H, m), 7.23-7.28
(1H, m), 7.44-7.58(3H, m), 7.60-7.63
(1H, m), 7.84-7.92(2H, m), 8.06-8.09
(1H, m).

(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-(1-萘基甲氧基)苄胺(化合物19)

IR_{max} ^{neat} cm⁻¹: 2968, 1602, 1458, 1263, 1026, 792,
777.

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(9H, s), 2.23(3H, s), 3.28(2H, dd,
J=6.8Hz, 1.5Hz), 3.52(2H, s), 5.49

(2H, s), 5.62(1H, dt, J=10.7Hz, 1.5Hz),
5.95(1H, dt, J=10.7Hz, 6.8Hz),
6.92-6.97(2H, m), 7.06-7.07(1H, m),
7.23-7.28(1H, m), 7.43-7.56(3H, m),
7.59-7.62(1H, m), 7.83-7.91(2H, m),
8.04-8.08(1H, m).

实施例 1 1

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - 苄氧基 - α - 苯乙基胺 (化合物 2 0)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 1602, 1584, 1458, 1284, 1266, 696.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 1.32(3H, d, J=6.5Hz), 2.16(3H, s), 2.88(1H, ddd, J=14.4Hz, 6.9Hz, 1.3Hz), 3.07(1H, ddd, J=14.4Hz, 6.4Hz, 1.6Hz), 3.52(1H, q, J=6.5Hz), 5.06(2H, s), 5.58(1H, ddd, J=15.9Hz, 1.6Hz, 1.3Hz), 6.02(1H, ddd, J=15.9Hz, 6.9Hz, 6.2Hz), 6.83-6.87(1H, m), 6.88-6.91(1H, m), 6.96-6.98(1H, m), 7.18-7.24(1H, m), 7.29-7.45(5H, m).

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - 苄氧基 - α - 苯乙基胺 (化合物 2 1)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 1602, 1584, 1491, 1458, 1266, 1026, 735, 696.

NMR(CDCl₃) δ : 1.21(9H, s), 1.37(3H, d, J=6.8Hz), 2.19(3H, s), 3.18(1H, ddd, J=14.4Hz, 7.1Hz, 1.5Hz), 3.33(1H, ddd, J=14.4Hz, 6.8Hz, 1.5Hz), 3.54(1H, q, J=6.8Hz), 5.06(2H, s), 5.57(1H, dt, J=10.7Hz, 1.5Hz), 5.90(1H, ddd, J=10.7Hz, 7.1Hz, 6.8Hz), 6.83-6.87(1H, m), 6.91-6.94(1H, m), 6.97-6.99(1H, m), 7.19-7.25(1H, m), 7.28-7.45(5H, m).

实施例 1 2

制备 (E)-和 (Z)-N-(6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苯甲酰氨基苄胺

将 N-甲基-3-苯甲酰基苄胺盐酸化物 (277 mg) 溶解在 3 ml 的二甲基甲酰胺中, 并与 221 mg 1-溴-6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔和 552 mg 碳酸钾在室温下一起搅拌一夜。得到的反应混合物用水稀释, 并用乙醚萃取。萃取液用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 并在无水硫酸钠上干燥。干燥剂用过滤法除去, 然后蒸发掉溶剂。残余物用制备性薄层色谱提纯 [薄层板: Kieselgel 60 F₂₅₄, Art. 5744 (E. Merck 公司产品); 展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯=3/1], 得到以下无色油状化合物。

(E)-N-(6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苯甲酰氨基苄胺 (化合物 22)

产量: 179 mg (产率 50.0%)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 3304, 2872, 1656, 1614, 1584, 1548,

1494, 1365, 1266, 966, 789.

NMR(CDC1₃) δ : 1.24(9H, s), 2.20(3H, s), 3.06(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.49(2H, s), 5.66(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.10(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 7.09(1H, d, J=7.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.5Hz), 7.45-7.58(4H, m), 7.64-7.67(1H, m), 7.85-7.88(2H, m).

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - 苯甲酰基苄胺 (化合物 23)

产量: 93 mg (产率 25.7%)

IR ν_{max}^{neat} cm⁻¹: 3304, 2974, 2782, 1656, 1614, 1551, 1494, 1440, 1323, 1269, 1029, 792, 696.

NMR(CDC1₃) δ : 1.24(9H, s), 2.23(3H, s), 3.29(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz), 3.52(2H, s), 5.62(1H, dt, J=10.7Hz, 1.5Hz), 5.96(1H, dt, J=10.7Hz, 6.8Hz), 7.10(1H, d, J=7.5Hz), 7.32(1H, t, J=7.5Hz), 7.45-7.57(4H, m), 7.65-7.68(1H, m), 7.84-7.88(2H, m).

实施例 13 和 14 的化合物通过重复实施例 12 可以得到, 但使用相应的胺的盐酸化物来代替起始物 N - 甲基 - 3 - 苯甲酰氨基苄胺盐酸化物。

实施例 13

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -

甲基-3-(N-苯氨基甲酰基)苄胺(化合物24)

熔点: 120—122 °C

IR_v $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 3382, 2968, 1656, 1599, 1533, 1449,
1323, 1269, 753, 696.

NMR(CDC₁₃) δ : 1.24(9H, s), 2.20(3H, s), 3.08(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.55(2H, s), 5.67(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.10(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 7.15(1H, t, J=7.5Hz), 7.34-7.51(4H, m), 7.64-7.68(2H, m), 7.51-7.76(4H, m), 7.76-7.90(3H, m).

(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-(N-苯氨基甲酰基)苄胺(化合物25)

IR_v $\frac{\text{neat}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 3304, 2968, 1656, 1602, 1539, 1506,
1446, 1326, 1269, 753, 693.

NMR(CDC₁₃) δ : 1.23(9H, s), 2.26(3H, s), 3.30(2H, dt, J=6.8Hz, 1.6Hz), 3.60(2H, s), 5.66(1H, dt, J=10.7Hz, 1.6Hz), 5.97(1H, dt, J=10.7Hz, 6.8Hz), 7.15(1H, t, J=7.5Hz), 7.35-7.52(4H, m), 7.67(2H, d, J=7.5Hz), 7.65-7.92(3H, m).

实施例14

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-苯氧基甲基苄胺(化合物26)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2968, 2788, 1602, 1500, 1365, 1242,
753, 690.

NMR(CDCl₃) δ: 1.21(9H, s), 2.19(3H, s), 3.04(2H, dd,
J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.50(2H, s), 5.05
(2H, s), 5.64(1H, dd, J=15.9Hz, 1.5Hz),
6.09(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.93-6.99
(3H, m), 7.25-7.38(6H, m).

(Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -
甲基 - 3 - 苄氧基甲基苄胺 (化合物 27)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2968, 1602, 1500, 1269, 1242, 1032,
753, 693.

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(9H, s), 2.21(3H, s), 3.28(2H, dd,
J=5.7Hz, 1.5Hz), 3.53(2H, s), 5.05
(2H, s), 5.62(1H, dd, J=10.7Hz, 1.5Hz),
5.95(1H, dt, J=10.7Hz, 5.7Hz), 6.93-6.99
(3H, m), 7.25-7.39(6H, m).

实施例 15

制备 (E) - 和 (Z) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4
- 炔基) - N - 甲基 - 3 - 苄氧基 - 4 - 甲基苄胺

将 N - 甲基 - 3 - 苄氧基 - 4 - 甲基苄胺盐酸化物 (67 mg)
溶解在 2 ml 二甲基甲酰胺中, 并向其中加入 48 mg 1 - 溴 - 6,
6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔和 51 mg 碳酸钠。混合物于室温下
搅拌一夜。反应混合物在减压和低于 40 °C 条件下浓缩, 残余物用制
备性薄层色谱提纯 [薄层板: Kieselgel 60 F₂₅₄, Art.

5744 (E. Merck 公司产品); 展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯=5/1), 得到以下化合物, 是油状无色产品。

(E) - (6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔基) - N-甲基-3-苄氧基-4-甲基苄胺 (化合物 28)

产量: 50 mg (产率 57%)

IR_ν^{neat}_{max} cm⁻¹: 2974, 2926, 1512, 1458, 1422, 1368, 1260, 1155, 1128, 1026, 735.

NMR(CDC₁₃) δ: 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 2.26(3H, s), 3.02(1H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.09(2H, s), 5.63(1H, dt, J=15.7Hz, 1.5Hz), 6.07(1H, dt, J=15.7Hz, 6.6Hz), 6.78(1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 6.91(1H, d, J=1.2Hz), 7.08(1H, d, J=7.6Hz), 7.28-7.42(3H, m), 7.42-7.49(2H, m).

(Z) - (6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔基) - N-甲基-3-苄氧基-4-甲基苄胺 (化合物 29)

产量: 20 mg (产率 23%)

IR_ν^{neat}_{max} cm⁻¹: 2968, 2926, 1458, 1419, 1263, 1128, 1029, 735.

NMR(CDC₁₃) δ: 1.24(9H, s), 2.23(3H, s), 2.26(3H, s), 3.27(2H, d, J=6.9Hz), 3.50(2H, s), 5.09(2H, s), 5.62(1H, d, J=10.7Hz), 5.95(1H, dt, J=10.7Hz, 6.9Hz), 6.81

(1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 6.93(1H, s),
7.09(1H, d, J=7.6Hz), 7.30-7.48(5H, m).

实施例 1 6 到 1 8 的化合物通过重复实施例 1 5 可以得到, 但使用相应的胺的盐酸化物来代替起始物 N -甲基-3-苄氧基-4-甲基苄胺盐酸化物。

实施例 1 6

(E)-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)- N -甲基-5-苄氧基-2-溴苄胺(化合物 3 0)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 1485, 1458, 1419, 1365, 1281,
1260, 1041, 1026.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.15(3H, s), 3.00(2H, dd,
J=6.7Hz, 1.5Hz), 3.41(2H, s), 5.17
(2H, s), 5.62(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz),
6.03(1H, dt, J=15.9Hz, 6.7Hz), 6.77
(1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 6.97(1H, d,
J=2.1Hz), 7.30-7.52(6H, m).

(Z)-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)- N -甲基-5-苄氧基-2-溴苄胺(化合物 3 1)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1485, 1458, 1419, 1284, 1266,
1041, 1029, 735.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.19(3H, s), 3.23(2H, dd,
J=6.8Hz, 1.3Hz), 3.45(2H, s), 5.16
(2H, s), 5.61(1H, dt, J=10.7Hz, 1.3Hz),
5.90(1H, dt, J=10.7Hz, 6.8Hz), 6.79

(1H, dd, J=8.1Hz, 1.9Hz), 6.98(1H, d, J=1.9Hz), 7.30-7.42(3H, m), 7.44-7.52(3H, m).

实施例 17

(E) - (6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔基) - N-甲基-3-苄氧基-2-甲氧基苄胺 (化合物 32)

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 2972, 1482, 1458, 1270, 1014, 754.

NMR(CDC $_3$) δ : 1.24(9H, s), 2.20(3H, s), 3.07(2H, dd, J=6.5Hz, 1.7Hz), 3.45(2H, s), 3.86(3H, s), 5.11(2H, s), 5.66(1H, dt, J=15.7Hz, 1.7Hz), 6.10(1H, dt, J=15.7Hz, 6.5Hz), 6.87(1H, dd, J=6.7Hz, 3.2Hz), 6.94-7.01(2H, m), 7.28-7.48(5H, m).

(Z) - (6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔基) - N-甲基-3-苄氧基-2-甲氧基苄胺 (化合物 33)

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 2968, 1518, 1461, 1266, 1137, 1029.

NMR(CDC $_3$) δ : 1.24(9H, s), 2.16(3H, s), 3.21(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz), 3.41(2H, s), 3.87(3H, s), 5.15(2H, s), 5.60(1H, dt, J=10.7Hz, 1.5Hz), 5.90(1H, dt, J=10.7Hz, 6.8Hz), 6.82-6.92(3H, m), 7.26-7.39(3H, m), 7.41-7.48(2H, m).

实施例 18

(E) - N - (6, 6-二甲基-2-庚烯-4-炔基) - N -

甲基-3-糠氧基苄胺(化合物34)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1599, 1491, 1455, 1368, 1263, 1155, 1017, 741.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.7Hz), 3.46(2H, s), 5.00(2H, s), 5.65(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.7Hz), 6.08(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.38(1H, dt, $J=3.2\text{Hz}$, 1.6Hz), 6.43(1H, dd, $J=3.2\text{Hz}$, 0.7Hz), 6.84-6.89(1H, m), 6.89-6.94(1H, m), 6.96-7.00(1H, m), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45(1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, 0.7Hz).

(Z)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-糠氧基苄胺(化合物35)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1605, 1458, 1260, 1155, 1017, 741.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.22(3H, s), 3.26(2H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.49(2H, s), 5.00(2H, s), 5.62(1H, dt, $J=10.8\text{Hz}$, 1.5Hz), 5.95(1H, dt, $J=10.8\text{Hz}$, 6.8Hz), 6.38(1H, dd, $J=3.2\text{Hz}$, 2.0Hz), 6.43(1H, dd, $J=3.2\text{Hz}$, 0.8Hz), 6.84-6.90(1H, m), 6.91-6.96(1H, m), 6.96-7.00(1H, m), 7.23(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.45(1H, dd,

$J=2.0\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$).

实施例 19

制备 (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 乙基 - 3 - 苄氧基苄胺盐酸化物 (化合物 36)

将 N - 乙基 - 3 - 苄氧基苄胺盐酸化物 (100 mg) 溶解在 2 ml 二甲基甲酰胺中, 并向其中加入 73 mg 1 - 溴 - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔和 69 mg 碳酸钾。在室温下搅拌混合物一夜。反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物溶解在 10 ml 乙醚中。通过过滤除去不溶物质, 并蒸发掉溶剂。将残余物置于硅胶柱色谱上 [Wakogel C-200, 10 g; 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 3/1] 仅止分离出 E - 型化合物。再将其溶解在 HCl - 甲醇液中, 并再一次在减压下蒸馏。使残余物从四氢呋喃和己烷混合物中重结晶, 得到 58 mg (产率 40%) 的标题化合物, 它是无色结晶粉末, 熔点 116 到 119 °C。

IR_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3460, 2974, 2926, 2494, 1458, 1266, 699.

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s), 1.43(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.90-3.15(2H, m), 3.46-3.75(2H, m), 4.07(2H, s), 5.17(2H, s), 5.81(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$); 6.22(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}, 7.7\text{Hz}$), 7.02-7.07(1H, m), 7.12(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.27-7.52(7H, m).

实施例 20 至 30 的化合物通过重复实施例 19 得到, 但使用相应的胺的盐酸化物来代替起始物 N - 乙基 - 3 - 苄氧基苄胺盐酸化物

(当产物是游离碱时, 后处理中不包括盐酸化物的制备步骤)。

实施例 20

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 丙基 - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 37)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2968, 2872, 1602, 1491, 1263, 1029, 783, 738.

NMR(CDC Cl_3) δ : 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.24(9H, s), 1.43-1.51(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.4Hz), 3.06(2H, dd, J=6.3Hz, 1.5Hz), 3.52(2H, s), 5.06(2H, s), 5.63(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.06(2H, dt, J=15.9Hz, 6.3Hz), 6.85(1H, ddd, J=8.2Hz, 2.8Hz, 0.6Hz), 6.91(1H, d, J=7.5Hz), 6.99-7.01(1H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.32-7.46(5H, m).

实施例 21

(E) - N - 丁基 - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 38)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2968, 2932, 1599, 1458, 735.

NMR(CDC Cl_3) δ : 0.87(3H, t, J=7.2Hz), 1.24(9H, s), 1.27-1.33(2H, m), 1.41-1.46(2H, m), 1.56(2H, s), 2.40(2H, t, J=7.2Hz), 3.06(2H, dd, J=6.3Hz, 1.4Hz), 3.52(2H, s), 5.62(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz),

6.05(1H, dt, J=15.9Hz, 6.3Hz), 6.84
(1H, ddd, J=10.8Hz, 2.7Hz, 0.8Hz),
6.90(1H, d, J=7.8Hz), 6.99-7.10(1H, m),
7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.32-7.46(5H, m).

实施例 2 2

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -
异丁基 - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 3 9)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 2872, 1599, 1458, 1263, 738,
693.

NMR(CDCl_3) δ : 0.87(6H, d, J=6.6Hz), 1.24(9H, s),
1.76-1.79(1H, m), 2.15(1H, d, J=7.3Hz),
3.03(2H, dd, J=6.3Hz, 1.6Hz), 3.50
(2H, s), 5.06(2H, s), 5.61(1H, dt,
J=15.9Hz, 1.6Hz), 6.05(1H, dt,
J=15.9Hz, 6.3Hz), 6.84(1H, ddd,
J=8.2Hz, 3.5Hz, 0.8Hz), 6.91(1H, dd,
J=8.0Hz, 0.5Hz), 6.99-7.01(1H, m),
7.32-7.46(5H, m).

实施例 2 3

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -
戊基 - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 4 0)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 2866, 1599, 1458, 1266, 735,
693.

NMR(CDCl_3) δ : 0.87(3H, t, J=6.8Hz), 1.24(9H, s),

1.25-1.27(4H, m), 1.43-1.45(2H, m),
2.39(2H, t, J=7.0Hz), 3.06(2H, dd,
J=6.4Hz, 1.6Hz), 3.52(2H, s), 5.06
(2H, s), 5.62(1H, dt, J=15.9Hz,
0.8Hz), 6.05(1H, dt, J=15.9Hz, 6.4Hz),
6.84(1H, ddd, J=8.2Hz, 2.6Hz, 0.9Hz),
6.90(1H, d, J=7.4Hz), 6.99-7.00(1H, m).
7.20(1H, t, J=7.8Hz), 7.32-7.46(5H, m).

实施例 2 4

(E) - N - 烯丙基 - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 4 1)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2974, 1599, 1491, 1458, 1263, 1152,
1029, 696.

NMR(CDC₁₃) δ: 1.25(9H, s), 3.05-3.10(4H, m), 3.50
(2H, s), 5.07(2H, s), 5.07-5.22(2H, m),
5.64(1H, dt, J=15.9Hz, 1.9Hz), 5.84
(1H, ddt, J=16.8Hz, J=10.8Hz, 6.3Hz),
6.06(1H, dt, J=15.9Hz, 6.7Hz),
6.84-7.46(9H, m).

实施例 2 5

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 烯丙基 - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 4 2)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2974, 1602, 1491, 1458, 1365, 1263,
1155, 1029, 960, 738, 696.

NMR(CDC1₃) δ : 1.24(9H, s), 2.22(1H, t, J=2.4Hz),
3.17(1H, dd, J=6.5Hz, 1.5Hz), 3.30(2H,
d, J=2.4Hz), 5.06(2H, s), 5.71(1H, dt,
J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.02(1H, dt, J=15.9Hz,
6.5Hz), 6.85-7.48(9H, m).

实施例 2 6

(E) - N - 环丙基 - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 4 3)

IR_{max} ^{neat} cm⁻¹: 2974, 2926, 1590, 1491, 1458, 1365,
1263, 696.

NMR(CDC1₃) δ : 0.38-0.44(4H, m), 1.29(9H, s),
1.80-1.87(1H, m), 3.14(2H, dd, J=6.8Hz,
1.6Hz), 3.67(2H, s), 5.06(2H, s), 5.55
(1H, dt, J=15.9Hz, 1.6Hz), 6.11(1H, dt,
J=15.9Hz, 6.8Hz), 6.83-7.45(9H, m).

实施例 2 7

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 基 - 3 - (2 - 甲基苄氧基) 苄胺盐酸化物 (化合物 4 4)

熔点: 125 - 127 °C

IR_{max} ^{KBr} cm⁻¹: 2974, 2926, 2566, 2488, 1458, 1266,
750

NMR(CDC1₃) δ : 1.25(9H, s), 1.44(3H, t, J=7.2Hz),
2.40(3H, s), 2.90-3.16(2H, m), 3.48-3.60
(1H, m), 3.62-3.75(1H, m), 4.09(2H, s),

5.15(2H, s), 5.81(1H, d, J=15.8Hz),
6.23(1H, dt, J=15.8Hz, 7.6Hz), 7.05
(1H, dd, J=7.9Hz, 2.6Hz) 7.14(1H, d,
J=7.9Hz), 7.16-7.28(3H, m), 7.34(1H,
t, J=7.9Hz), 7.41-7.45(1H, m), 7.52
(1H, br).

实施例 28

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-丙基-3-(2-甲基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物45)

熔点: 138-140°C

IR ν_{max} ^{KBr} cm⁻¹: 2968, 2872, 1599, 1491, 1458, 1263,
1152, 747.

NMR(CDCl₃) δ : 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(9H, s),
1.80(2H, br), 2.40(3H, s), 2.75(2H, br),
3.48(2H, br), 3.97(2H, br), 5.12(2H, s),
5.70(1H, d, J=15.6Hz), 6.18(1H, dt,
J=15.6Hz, 7.0Hz) 7.11(1H, dd, J=7.2Hz,
1.2Hz), 7.08(1H, d, J=7.2Hz), 7.18-7.45
(6H, m).

实施例 29

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-乙基-3-(3-氰基苄氧基)苄胺(化合物46)

IR ν_{max} ^{neat} cm⁻¹: 2974, 1491, 1458, 1263, 1155, 1044,
789, 687.

NMR(CDC1₃) δ : 1.03(3H, t, J=7.1Hz), 1.24(9H, s),
2.50(2H, q, J=7.1Hz), 3.08(2H, dd,
J=6.4Hz, 1.5Hz), 3.54(2H, s), 5.09
(2H, s), 5.64(1H, dt, J=15.9Hz,
1.5Hz), 6.06(1H, dt, J=15.9Hz, 6.4Hz),
6.80-6.86(1H, m), 6.94(1H, d, J=7.6Hz),
6.97-7.02(1H, m), 7.23(1H, t, J=7.9Hz,
7.50(1H, t, J=7.6Hz), 7.59-7.64(1H, m),
7.65-7.71(1H, m), 7.75-7.78(1H, m).

实施例 30

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -
丙基 - 3 - (3 - 氰基苄氧基) 苄胺盐酸化物 (化合物 47)

熔点: 136 - 138 °C

IR ν $\frac{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm⁻¹: 2974, 2500, 1605, 1455, 1266, 1182.

NMR(CDC1₃) δ : 0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(9H, s),
1.82-2.02(2H, m), 2.76-2.99(2H, m),
3.51-3.78(2H, m), 4.08(2H, br), 5.26
(2H, s), 5.83(1H, d, J=15.7Hz), 6.19
(2H, dt, J=15.7Hz, 5.8Hz), 6.99-7.08
(2H, m), 7.33(1H, t, J=7.9Hz), 7.49
(1H, t, J=7.7Hz), 7.60(1H, d, J=7.7Hz),
7.74-7.84(3H, m).

实施例 3 1

制备 (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) -
N - 甲基 - 3 - 苄氧基 - 5 - 甲基苄胺盐酸化物 (化合物 4 8)

将 3 - 苄氧基 - 5 - 甲基苄基溴 (118 mg) 和 76 mg (E) - N - 甲基 - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基胺盐酸化物溶解在 25 ml 二甲基甲酰胺中, 并加入 67 mg 碳酸钾。在室温下搅拌混合物一夜。在减压下蒸发反应混合物, 残余物用制备性薄层色谱提纯 [薄层板: Kieselgel 60F₂₅₄, Art. 5715 (E. Merck 公司产品)]; 展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 4/1]。然后将纯化了的化合物用 HCl 甲醇溶液转化成盐酸化物。再用四氢呋喃和己烷的混合液处理, 得到 102 mg (产率 60.9%) 的标题化合物, 它是无色结晶粉状物, 熔点为 180 - 186 °C。

IR_{max} ^{KBr} cm⁻¹: 3540, 2968, 2500, 1599, 1461, 1326,
1299, 1161, 1062, 969, 729.

NMR(CDCl₃) δ: 1.25(9H, s), 2.35(3H, s), 2.58
(3H, s), 3.41-3.70(2H, m), 3.91-4.13
(2H, m), 5.14(2H, s), 5.80(1H, d,
J=15.9Hz), 6.25(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz)
6.87-6.91(2H, m), 7.17-7.20 (1H, m),
7.29-7.47(5H, m).

实施例 3 2 和 3 3 的化合物通过重复实施例 3 1 的方法制备, 但使用相应的苄基溴衍生物来代替起始物 3 - 苄氧基 - 5 - 甲基苄基溴 (当产物是游离碱时, 后处理中不包括盐酸化物的制备步骤)。

实施例 3 2

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苄氧基-4-氟苄胺(化合物49)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 1518, 1461, 1431, 1269, 1116, 1023.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.14(3H, s), 2.99(2H, dd, $J=6.2\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 3.40(2H, s), 5.14(2H, s), 5.62(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.04(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}, 6.2\text{Hz}$), 6.77-6.83(1H, m), 6.97-7.05(2H, m), 7.28-7.48(5H, m).

实施例 33

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苄氧基-4-羟基苄胺盐酸化物(化合物50)

熔点: $\sim 98^\circ\text{C}$ (含0.3摩尔己烷的无色晶体粉末)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 2968, 2626, 1527, 1461, 1446, 1368, 1284, 1263, 1164, 1131.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.59(3H, s), 3.40-3.52(1H, m), 3.61-3.73(1H, m), 3.87-3.97(1H, m), 4.07-4.18(1H, m), 5.27(1H, s), 5.82(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 5.89(1H, s), 6.23(1H, dt, $J=15.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46-7.52(2H, m), 7.74(1H, br).

实施例 3 4

制备 (E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2-甲氧基苄氧基)苄胺盐酸化物 (化合物 5 1)

将 0.33 g 甲磺酸 3-(2-甲氧基苄氧基)苄基酯溶于 4 ml 二甲基甲酰胺中, 并加入 0.19 g (E)-N-甲基-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺盐酸化物和 0.17 g 碳酸钾, 在室温下将该混合物搅拌一夜。在减压下浓缩反应混合物。其残余物溶于乙醚中, 然后过滤除去不溶盐。在减压下浓缩该滤液, 并用硅胶柱色谱 (Wakogel C-200, 6 g; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=2/1) 提纯, 得到 0.40 g 浅黄色油状的标题化合物的游离碱。将该产物溶于 5 ml 甲醇中, 并加入 0.9 ml 30% 盐酸/甲醇溶液, 在减压下, 将混合物蒸发。由四氢呋喃和己烷的混合物中重结晶, 得到 0.19 g (收率 47%) 无色针状的标题化合物。

熔点: 138-140 °C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3448, 2968, 2494, 1608, 1500, 1464, 1266, 1248, 1047, 1029, 756.

NMR(CDC₁₃) δ: 1.24(9H, s), 2.59(3H, s), 3.56(2H, br), 3.86(3H, s), 4.09(2H, br), 5.15(2H, s), 5.80(1H, d, J=15.0Hz), 6.26(1H, br), 6.89-6.98(2H, m), 7.05(1H, d, J=7.7Hz), 7.16-7.19(2H, m), 7.26-7.40(2H, m), 7.41(1H, dd, J=6.7Hz, 1.2Hz).

除了使用相应的甲磺酸苄基酯来代替原料甲磺酸 3-(2-甲氧

基苄氧基)苄基酯外,重复实施例34的方法,得到实施例35至46的化合物(当产物为游离碱时,后处理不包括盐酸化物的制备步骤)。

实施例35

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(3-甲氧基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物52)

熔点: 118-120 °C

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3450, 2958, 2488, 1590, 1497, 1461, 1266, 1155, 1041, 783.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.60(3H, s), 3.57(2H, br), 3.82(3H, s), 4.08(2H, br), 5.13(2H, s), 5.82(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.25(1H, br), 6.85(1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.00-7.11(4H, m), 7.26-7.36(2H, m), 7.39(1H, s).

实施例36

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(3-甲基苄氧基)苄胺(化合物53)

IR ν_{max} neat cm^{-1} : 2968, 2788, 1596, 1491, 1458, 1365, 1266, 1026, 777.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 2.37(3H, s), 3.03(2H, dd $J=6.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.02(2H, s), 5.64(1H, dt, $J=15.7\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.08(1H, dt,

J=15.7Hz, 6.6Hz), 6.83-6.91(2H, m),
6.97-6.98(1H, m), 7.11-7.14(1H, m),
7.18-7.30(4H, m).

实施例 3 7

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(4-甲基苄氧基)苄胺(化合物 5 4)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1602, 1587, 1491, 1458, 1263,
1152, 1032.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 2.36(3H, s),
3.03(2H, dd, J=6.5Hz, 1.4Hz), 3.45
(2H, s), 5.01(2H, s), 5.64(1H, dt,
J=15.9Hz, 1.4Hz), 6.08(1H, dt,
J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.82-6.90(2H, m),
6.95-6.96(1H, m), 7.15-7.25(3H, m),
7.32(2H, d, J=8.0Hz).

实施例 3 8

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2,3-二甲基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物 5 5)

熔点: 182-184 °C

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3448, 2968, 2482, 1587, 1497, 1461,
1263, 1168, 1032, 783.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.28(3H, s), 2.31
(3H, s), 2.61(3H, s), 3.60(2H, br),
4.08(2H, br), 5.13(2H, s), 5.82(1H, d,

J=15.5Hz), 6.26(1H, dt, J=15.5Hz, 7.6Hz), 7.03-7.16(4H, m), 7.25-7.28 (1H, m), 7.34(1H, t, J=7.4Hz), 7.40 (1H, d, J=1.7Hz).

实施例 3 9

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2-氯代苄氧基)苄胺(化合物 5 6)

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 2974, 1590, 1491, 1452, 1365, 1266, 1152, 1038, 753.

NMR(CDCl $_3$) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.4Hz), 3.47(2H, s), 5.17 (2H, s), 5.64(1H, dt, J=15.9Hz, 1.4Hz), 6.08(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.87 (1H, dd, J=7.0Hz, 2.8Hz), 6.92(1H, d, J=7.5Hz), 6.98(1H, d, J=1.8Hz), 7.22 (1H, d, J=7.7Hz), 7.24-7.31(2H, m), 7.38-7.41(1H, m), 7.55-7.59(1H, m).

实施例 4 0

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(3-三氟甲基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物 5 7)

熔点: 145 - 146 °C

IR ν_{\max}^{KBr} cm $^{-1}$: 3460, 2974, 2626, 2506, 1458, 1335, 1266, 1197, 1164, 1125, 1074.

NMR(CDCl $_3$) δ : 1.25(9H, s), 2.63(3H, s), 3.62

(2H, br), 4.10(2H, br), 5.22(2H, s),
5.85(1H, d, J=15.5Hz), 6.25(1H, dt,
J=15.5Hz, 7.6Hz), 7.03-7.09(2H, m),
7.34(1H, t, J=7.7Hz), 7.50(1H, t,
J=7.7Hz), 7.57-7.63(2H, m), 7.68(1H,
d, J=7.6Hz), 7.74(1H, s).

实施例 4 1

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(3-苯基丙氧基)苄胺盐酸化物 (化合物 5 8)

熔点: ~100 °C (无定形粉末)

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3454, 2968, 2548, 2488, 1605, 1587,
1497, 1458, 1266, 699.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.06-2.16(2H, m), 2.62
(3H, s), 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 3.62
(2H, d, J=7.3Hz), 4.06(2H, t, J=6.0Hz),
4.07(2H, s), 5.84(1H, d, J=15.9Hz),
6.29(1H, dt, J=15.9Hz, 7.5Hz), 6.95
(1H, dd, J=3.8Hz, 2.5Hz), 7.07(1H, d,
J=7.6Hz), 7.16-7.35(7H, m).

实施例 4 2

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2-甲基-2-丙烯基氧基)苄胺 (化合物 5 9)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 2788, 1602, 1587, 1491, 1455,
1365, 1266, 1152, 1026.

NMR(CDC1₃) δ : 1.24(9H, s), 1.84(3H, s), 2.19(3H, s),
3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.45
(3H, s), 4.43(2H, s), 4.98(1H, m),
5.10(1H, m), 5.65(1H, dt, J=15.8Hz,
1.5Hz), 6.09(1H, dt, J=15.8Hz, 6.6Hz),
6.78-6.82(1H, m), 6.86-6.91(2H, m),
7.20(1H, t, J=7.8Hz).

实施例 4 3

N - [(E) - 6 , 6 - 二 甲 基 - 2 - 庚 烯 - 4 - 炔 基] - N -
甲 基 - 3 - [(E) - 3 , 7 - 二 甲 基 - 2 , 6 - 辛 二 烯 基 氧 基] 苄
胺 (化 合 物 6 0)

IR_v ^{neat} _{max} cm⁻¹: 2968, 2926, 2584, 2488, 1602, 1458,
1266, 1188, 963.

NMR(CDC1₃) δ : 1.24(9H, s), 1.61(3H, s), 1.68(3H, s),
1.74(3H, s), 2.06-2.16(4H, m), 2.24
(3H, s), 3.10(2H, d, J=6.5Hz), 3.52
(2H, s), 4.54(2H, d, J=6.6Hz),
5.07-5.13(1H, m), 5.47-5.51(1H, m),
5.67(1H, dt, J=15.9Hz, 1.6Hz), 6.11
(1H, dt, J=15.9Hz, 6.5Hz) 6.82(1H,
dd, J=8.1Hz, 1.8Hz), 6.88-6.94(2H, m),
7.22(1H, t, J=8.1Hz).

实施例 4 4

(E) - N - (6 , 6 - 二 甲 基 - 2 - 庚 烯 - 4 - 炔 基) - N -

甲基-3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)苄胺(化合物61)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 2866, 2788, 1602, 1491, 1458,
1365, 1266, 1020.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 1.73(3H, s), 1.80(3H, s),
2.19(3H, s), 3.03(2H, dd, $J=6.2\text{Hz}$,
1.4Hz), 3.45(2H, s), 4.51(2H, d,
 $J=6.8\text{Hz}$), 5.50(1H, t.sept., $J=6.8\text{Hz}$,
1.4Hz), 5.65(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.4Hz),
6.08(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.2Hz), 6.79
(1H, ddd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.9Hz, 1.4Hz),
6.86-6.90(2H, m), 7.20(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

实施例 4 5

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-(2-乙基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物62)

熔点: 146-148 $^{\circ}\text{C}$

IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3440, 2968, 2872, 2488, 1602, 1497,
1455, 1263, 1176, 1023, 969, 777, 759.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 1.27(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
2.62(3H, s), 2.74(2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.60
(2H, br), 4.07(2H, br), 5.15(2H, s),
5.82(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.27(1H, dt,
 $J=15.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.03-7.07(1H, m),
7.11-7.15(1H, m), 7.18-7.45(6H, m).

实施例 4 6

N - [(E) - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基] - N - 甲基 - 3 - [(E) - 3 - 苯基 - 2 - 丙烯基氧基] 苄胺盐酸化物
(化合物 6 3)

熔点: 128 - 130 °C

IR_ν ^{KBr} _{max} cm⁻¹: 3448, 2968, 2482, 1602, 1494, 1458, 1263, 969, 693.

NMR(CDCl₃) δ: 1.25(9H, s), 2.61(3H, s), 3.59(3H, br), 4.07(2H, br), 4.80(2H, dd, J=6.9Hz, 1.2Hz), 5.82(1H, d, J=15.6Hz), 6.25(1H, dt, J=15.6Hz, 7.2Hz), 6.41(1H, dt, J=15.8Hz, 6.9Hz), 6.79(1H, dt, J=15.8Hz, 1.2Hz), 7.02-7.08(2H, m), 7.22-7.37(4H, m), 7.39-7.45(3H, m).

实施例 4 7

制备 (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (3 - 氰基苄氧基) 苄胺盐酸化物 (化合物 6 4)

将 100 mg (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - 羟基苄胺溶于 2 ml 无水四氢呋喃中, 并同时在冰冷却下搅拌, 加入 19 mg 60% 的油状氢化钠。将该混合物搅拌 10 分钟。向所得溶液中加入 88 μl 3 - 氰基苄基溴的二甲基甲酰胺溶液 (1 ml), 并在室温下将混合物搅拌 2 小时。然后加水 (10 ml), 以稀释混合物。该混合物用 10 ml 乙醚萃取两次。合并萃取液, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 并经无水硫酸钠干燥, 然后

蒸出溶剂。残余物用硅胶柱色谱 (Wakogel C-200, 5 g; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=4/1) 提纯, 得到 120 mg (收率 77%) 无色油状的标题化合物的游离碱。该产物用 HCl-甲醇处理, 蒸发溶剂。残余物由乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到无色针状标题化合物。

熔点: 131-133 °C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2972, 2624, 2232, 1458, 1268, 1166, 688.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.61(3H, s), 3.48-3.80(2H, m), 3.85-4.25(2H, m), 5.24(2H, s), 5.83(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.23(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}, 7.1\text{Hz}$), 7.00-7.06(2H, m), 7.33(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.50(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.59-7.64(1H, m), 7.75(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.79(1H, s).

除了使用相应的卤代苄基衍生物或甲磺酰氧基苄基衍生物代替原料 3-氰基苄基溴外, 重复实施例 47 的方法, 得到实施例 48-78 的化合物 (当产物为游离碱时, 后处理不包括盐酸化物的制备步骤)。

实施例 48

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(3-羟基苄氧基)苄胺 (化合物 65)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2968, 1596, 1491, 1458, 1368, 1266, 1155, 780.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.19(3H, s), 3.04(2H, d,

$J=5.8\text{Hz}$), 3.48(2H, s), 5.02(2H, s),
5.65(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 2.1Hz), 6.08(1H,
dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.78(1H, dd,
 $J=7.8\text{Hz}$, 2.2Hz), 6.85(1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$,
2.2Hz), 6.87-6.93(2H, m), 6.95-6.98
(2H, m), 7.18-7.24(2H, m).

实施例 49

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-(2-氟代苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物66)

熔点: 154-155 °C

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 2968, 2626, 2560, 2506, 1587, 1497,
1458, 1272, 1248, 762.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.62(3H, s), 3.60(2H, d,
 $J=6.4\text{Hz}$), 4.10(2H, s), 5.19(2H, s),
5.83(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 6.26(1H, dt,
 $J=16.0\text{Hz}$, 6.4Hz), 7.02-7.20(4H, m),
7.27-7.38(3H, m), 7.51(1H, dt, $J=7.4\text{Hz}$,
1.7Hz).

实施例 50

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-(2-氟基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物67)

熔点: 161-163 °C

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 2974, 2620, 2230, 1590, 1497, 1458,
1263, 1167, 771.

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s), 2.63(3H, s), 3.62(2H, d, J=7.6Hz), 4.10(2H, s), 5.31(2H, s), 5.85(1H, d, J=15.8Hz), 6.30(1H, dt, J=15.8Hz, 7.6Hz), 7.04-7.08(1H, m), 7.36(1H, t, J=7.9Hz), 7.45(1H, dt, J=7.6Hz, 1.2Hz), 7.50(1H, t, J=1.9Hz), 7.63(1H, dt, J=7.6Hz, 1.2Hz), 7.69-7.73(2H, m).

实施例 5 1

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (2 - 三氟甲基苄氧基) 苄胺盐酸化物 (化合物 6 8)

熔点: 204 - 206 °C

IR_{max} ^{KBr} cm⁻¹: 2974, 1458, 1317, 1254, 1167, 1119, 777.

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s), 2.60(3H, s), 3.58(2H, d, J=7.2Hz), 4.07(2H, s), 5.31(2H, s), 5.82(1H, d, J=15.7Hz), 6.25(1H, dt, J=15.7Hz, 7.2Hz), 7.00-7.04(1H, m), 7.21(1H, d, J=7.5Hz), 7.26-7.27(1H, m), 7.36(1H, t, J=7.9Hz), 7.44(1H, t, J=7.7Hz), 7.58(1H, t, J=7.6Hz), 7.69-7.75(2H, m).

实施例 5 2

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -

甲基-3-(3-异丙烯基苄氧基)苄胺(化合物69)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 1602, 1497, 1458, 1320, 1266,
1179, 966.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.18(3H, s), 2.19(3H, s),
3.03(2H, dd, $J=6.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.46
(2H, s), 5.06(2H, s), 5.10(1H, dt,
 $J=3.0\text{Hz}$, 1.5Hz), 5.39(1H, dt, $J=1.5\text{Hz}$,
 0.9Hz), 5.64(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$,
 1.5Hz), 6.08(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}$,
 6.5Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.99(1H,
t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.22(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$),
7.33-7.45(3H, m), 7.53-7.54(1H, m).

实施例53

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-[3-(2-甲基-1-丙烯基)苄氧基]苄胺(化合物
70)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1602, 1491, 1458, 1365, 1266,
1152, 1023, 780, 696.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 1.85(3H, d, $J=1.4\text{Hz}$),
1.90(3H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 2.18(3H, s),
3.03(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.4Hz), 3.56
(2H, s), 5.05(2H, s), 5.64(1H, dt,
 $J=15.7\text{Hz}$, 1.4Hz), 6.08(1H, dt,
 $J=15.7\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.26-6.29(1H, m),

6.83-6.91(2H, m), 6.97(1H, dd,
J=2.2Hz, 2.0Hz), 7.16-7.35(5H, m).

实施例 5 4

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-[3-(2-甲基-2-丙烯基)苄氧基]苄胺(化合物 7 1)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2974, 1599, 1491, 1458, 1368, 1266,
1155, 1026, 888, 780, 696.

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(9H, s), 1.67(3H, s), 2.18
(3H, s), 3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz),
3.34(2H, s), 3.46(2H, s), 4.74(1H, m),
4.81(1H, m), 5.04(2H, s), 5.64(1H,
dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.08(1H, dt,
J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.84-6.91(1H, m),
6.96-6.98(1H, m), 7.13-7.16(1H, m),
7.21(1H, t, J=7.7Hz), 7.25-7.33
(3H, m).

实施例 5 5

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-[3-(3-甲基-2-丁烯基)苄氧基]苄胺(化合物 7 2)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2974, 2920, 1602, 1491, 1455, 1365,
1266, 1155, 1026, 783.

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(9H, s), 1.61(3H, s), 1.72(3H,
d, J=1.5Hz), 1.75(3H, d, J=1.5Hz),

2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.36(2H, d, J=7.3Hz), 3.46(2H, s), 5.03(2H, s), 5.33(1H, t.sept., J=7.3Hz, 1.5Hz), 5.64(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.08(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.84-6.91(2H, m), 6.96-6.98(1H, m), 7.11-7.33(5H, m).

实施例 5 6

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - [3 - (3 - 甲基 - 2 - 丁烯基氧基) 苄氧基] 苄胺 (化合物 7 3)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2974, 1602, 1494, 1452, 1266, 1152, 1023.

NMR(CDC1₃) δ: 1.24(9H, s), 1.74(3H, s), 1.79(3H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 4.51(1H, d, J=6.5Hz), 5.03(2H, s), 5.47-5.52(1H, m), 5.64(1H, dt, J=15.6Hz, 1.4Hz), 6.08(1H, dt, J=15.6Hz, 6.5Hz), 6.83-6.91(2H, m), 6.96-7.01(3H, m), 7.21(1H, t, J=8.0Hz), 7.23(1H, dd, J=8.3Hz, 8.2Hz),

实施例 5.7

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -

甲基-3-(3-苯基苄氧基)苄胺盐酸化物(化合物74)

熔点: 147-148 °C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2974, 2486, 1458, 1263, 1164, 1035,
756, 699.

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s), 2.59(3H, s), 3.47-3.53
(2H, m), 3.99-4.12(2H, m), 5.23(2H, s),
5.81(1H, d, J=15.8Hz), 6.24(1H, dt,
J=15.8Hz, 7.2Hz), 7.05-7.10(2H, m),
7.32-7.69(11H, m).

实施例58

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-[3-(2-咪喃基)苄氧基]苄胺盐酸化物(化合物
75)

熔点: 115-116 °C

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 2968, 2488, 1605, 1497, 1461, 1266,
789.

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s), 2.60(3H, s), 3.50-3.64
(2H, m), 4.00-4.13(2H, m), 5.20(2H, s),
5.78-5.84(1H, m), 6.18-6.32(1H, m),
6.47(1H, dd, J=3.5Hz, 2.0Hz), 6.70
(1H, d, J=3.5Hz), 7.05-7.11(2H, m),
7.30-7.47(5H, m), 7.62(1H, d, J=7.1Hz),
7.78(1H, s).

实施例59

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-[3-(2-噁唑基)苄氧基]苄胺(化合物76)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 1590, 1491, 1458, 1365, 1266, 1152, 1026, 798, 729.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.30(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.12(2H, s), 5.63(1H, dd, $J=15.8\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.08(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.99-7.15(1H, m), 7.22(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.24(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 7.48(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.54(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J=1.1\text{Hz}$), 8.01(1H, dt, $J=7.9\text{Hz}$, 1.2Hz), 8.13-8.16(1H, m).

实施例60

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-[3-(2-噁唑基)苄氧基]苄胺(化合物77)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2972, 1588, 1490, 1456, 1364, 1266, 1148, 1022, 788, 692.

NMR(CDCl_3) δ : 1.19(9H, s), 2.14(3H, s), 2.99(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.4Hz), 3.42(2H, s), 5.08(2H, s), 5.60(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}$, 1.2Hz), 6.04(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.83(1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.87(1H, d,

J=8.1Hz), 6.95(1H, d, J=1.5Hz), 7.18
(1H, t, J=7.8Hz), 7.30(1H, d, J=3.3Hz)
7.42(1H, t, J=8.1Hz), 7.47(1H, d,
J=7.6Hz), 7.83(1H, d, J=3.3Hz), 7.87
(1H, d, J=7.3Hz), 8.01(1H, s).

实施例 6 1

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -
甲基 - 3 - [3 - (5 - 噁唑基) 苄氧基] 苄胺 (化合物 7 8)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2968, 1596, 1458, 1263, 1152, 1026,
954, 789, 693.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.19(3H, s), 3.04(2H,
dd, J=6.5Hz, 1.4Hz), 3.47(2H, s), 5.11
(2H, s), 5.65(1H, dt, J=15.9Hz, 1.4Hz),
6.08(1H, dt, J=15.9Hz, 6.5Hz),
6.86-6.93(2H, m), 7.00-7.02(1H, m),
7.23(1H, t, J=7.9Hz), 7.38(1H, s),
7.42-7.43(1H, m), 7.45(1H, t, J=7.6Hz),
7.60-7.64(1H, m), 7.74-7.76(1H, m),
7.93(1H, s).

实施例 6 2

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N -
甲基 - 3 - [3 - (5 - 噁唑基) 苄氧基] 苄胺 (化合物 7 9)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2974, 1590, 1458, 1266, 873, 789,
693.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.19(3H, s), 3.04(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.47(2H, s), 5.10(2H, s), 5.64(1H, dt, J=15.8Hz, 1.5Hz), 6.08(1H, dt, J=15.8Hz, 6.6Hz), 6.88(1H, dd, J=8.1Hz, 1.8Hz), 6.92(1H, d, J=7.8Hz), 7.00(1H, t, J=1.8Hz), 7.23(1H, t, J=7.8Hz), 7.42-7.44(2H, m), 7.53-7.56(1H, m), 7.65-7.66(1H, m), 8.10(1H, d, J=0.6Hz), 8.76(1H, d, J=0.6Hz).

实施例 6 3

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-[3-(3-吡啶基)苄氧基]苄胺(化合物 80)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2968, 1599, 1491, 1458, 1365, 1263, 1152, 1023, 783.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.30(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.47(2H, s), 5.62(2H, s), 5.64(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.07(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.87-6.93(2H, m), 7.01(1H, br), 7.23(1H, t, J=7.9Hz), 7.37(1H, ddd, J=6.8Hz, 5.0Hz, 0.9Hz), 7.48-7.57(3H, m), 7.67(1H, br), 7.87-7.91(1H, m), 8.60(1H, dd, J=4.8Hz, 1.7Hz), 8.86(1H, dd,

$J=2.4\text{Hz}, 0.9\text{Hz}$).

实施例 6 4

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-[3-(1-吡咯基)苄氧基]苄胺(化合物 8 1)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1596, 1506, 1488, 1458, 1341, 1266, 1029, 786, 726.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 3.47(2H, s), 5.11(2H, s), 5.64(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.07(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$), 6.35(2H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.86(1H, ddd, $J=10.8\text{Hz}, 2.3\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.98-6.99(1H, m), 7.22(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.10(2H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 7.25-7.50(4H, m).

实施例 6 5

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-[(3-甲基-2-咪喃基)甲氧基]苄胺(化合物 8 2)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2974, 1602, 1491, 1458, 1368, 1263, 1158, 1017.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.09(3H, s), 2.19(3H, s), 3.04(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.47(2H, s), 4.95(2H, s), 5.65(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.09(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$), 6.24

(1H, d, J=1.9Hz), 6.85-6.98(3H, m),
7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.35(1H, d,
J=1.9Hz).

实施例 6 6

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-[(2-甲基-3-咪喃基)甲氧基]苄胺(化合物 8 3)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2968, 2926, 1599, 1458, 1365, 1265,
1143, 1028.

NMR(CDCl_3) δ : 1.26(9H, s), 2.19(3H, s), 2.32(3H, s),
3.05(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.46
(2H, s), 4.84(2H, s), 5.65(1H, dt,
J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.08(1H, dt, J=15.9Hz,
6.6Hz), 6.48(1H, d, J=2.0Hz), 6.84(1H,
dd, J=6.8Hz, 2.7Hz), 6.90(1H, d,
J=6.8Hz), 6.95-6.96(1H, m), 7.22(1H,
t, J=6.8Hz), 7.86(1H, d, J=2.0Hz).

实施例 6 7

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-(5-异噁唑基甲氧基)苄胺(化合物 8 4)

熔点: 55 - 56 °C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2972, 1600, 1382, 1258, 1164, 1026,
776.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.04(2H, dd,
J=6.5Hz, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.19

(2H, s), 5.65(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz),
6.08(1H, dt, J=15.9Hz, 6.5Hz), 6.33-6.36
(1H, m), 6.81-6.87(1H, m), 6.92-6.99
(2H, m), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 8.24
(1H, d, J=1.8Hz).

实施例 6 8

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-(4-吡啶基甲氧基)苄胺盐酸化物 (化合物 8 5)

IR ν $\overset{\text{KBr}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 3442, 2974, 2626, 1644, 1611, 1266,
792.

NMR(CDC $_2$ H $_2$) δ : 1.25(9H, s), 2.65(3H, s), 3.45-3.77
(2H, m), 3.96-4.31(2H, m), 5.63(2H, s),
5.87(1H, d, J=14.8Hz), 6.10-6.26(1H, m),
6.97(1H, d, J=7.5Hz), 7.15(1H, d,
J=7.8Hz), 7.37(1H, t, J=7.5Hz),
8.00-8.20(3H, m), 8.60-8.80(2H, m).

实施例 6 9

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-
甲基-3-(2-噻吩基甲氧基)苄胺 (化合物 8 6)

IR ν $\overset{\text{neat}}{\text{max}}$ cm^{-1} : 2974, 1587, 1491, 1458, 1365, 1263,
1023, 699.

NMR(CDC $_2$ H $_2$) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd,
J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.22(2H, s),
5.64(1H, dt, J=15.8Hz, 1.5Hz), 6.08(1H,

dt, $J=15.8\text{Hz}$, 6.5Hz), $6.87(1\text{H}$, ddd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.6Hz , 0.8Hz), $6.91(1\text{H}$, d, $J=7.6\text{Hz}$), $6.97-7.02(2\text{H}$, m), $7.10-7.12(1\text{H}$, m), $7.22(1\text{H}$, t, $J=7.8\text{Hz}$), $7.32(1\text{H}$, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.2Hz).

实施例 7 0

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(8-喹啉基甲氧基)苄胺盐酸化物 (化合物 87)

熔点: $99-101^{\circ}\text{C}$

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 2968, 1599, 1506, 1491, 1365, 1269, 1152, 1020, 822, 789.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.17(3H, s), 3.03(1H, dd, $J=6.7\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.64(1H, dd, $J=16.0\text{Hz}$, 1.5Hz), 5.84(2H, s), 6.08(1H, dd, $J=16.0\text{Hz}$, 6.7Hz), 6.91(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.98(1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.23(1H, dd, $J=7.7\text{Hz}$, 6.8Hz), 7.45(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 4.2Hz), 7.57(1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 7.0Hz), 7.83(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J=7.0\text{Hz}$, 0.9Hz), 8.19(1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.6Hz), 8.96(1H, dd, $J=4.2\text{Hz}$, 1.6Hz).

实施例 7 1

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

甲基-3-(2-苯并呋喃基甲氧基)苄胺(化合物88)

熔点: 66-67 °C

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 2968, 1602, 1458, 1260, 1014, 966,
792, 753.

NMR(CDC Cl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd,
J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.47(2H, s), 5.17(2H, s),
5.65(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.08(1H,
dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.79(1H, d,
J=0.6Hz), 6.88-6.94(2H, m), 7.01-7.03
(1H, m).

实施例72

N-[(E)-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基]-N-
甲基-3[(Z)-2-甲基-2-丁烯基氧基]苄胺盐酸化物(化
合物89)

熔点: 141-142 °C

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 2974, 2626, 2494, 1458, 1266, 1164,
1026, 975.

NMR(CDC Cl_3) δ : 1.25(9H, s), 1.72(3H, dd, J=6.8Hz,
1.0Hz), 1.80-1.84(3H, m), 2.62(3H, s),
3.43-3.58(1H, m), 3.62-3.77(1H, m),
3.94-4.06(1H, m), 4.10-4.23(1H, m),
4.59(2H, s), 5.49-5.59(1H, m), 5.84
(1H, d, J=15.6Hz), 6.27(1H, dt,
J=15.6Hz, 7.6Hz), 7.00(1H, dd, J=8.3Hz,

2.1Hz), 7.12(1H, d, J=6.8Hz), 7.29(1H, br), 7.34(1H, dd, J=8.3Hz, 6.8Hz).

实施例 7 3

N - [(E) - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基] - N - 甲基 - 3 - [(E) - 2 - 甲基 - 2 - 丁烯基氧基] 苄胺盐酸化物
(化合物 9 0)

熔点: 119 - 121 °C

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2974, 2920, 2626, 2560, 2506, 1458, 1266, 1251, 1164.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 1.66(3H, dd, J=6.5Hz, 1.0Hz), 1.73-1.76(3H, m), 2.62(3H, s), 3.44-3.78(2H, m), 3.93-4.24(2H, m), 4.46(2H, s), 5.62-5.72(1H, m), 5.83(1H, d, J=15.6Hz), 6.26(1H, dt, J=15.6Hz, 7.3Hz), 6.98(1H, dd, J=8.2Hz, 2.0Hz), 7.08(1H, d, J=7.6Hz), 7.27(1H, m), 7.32(1H, dd, J=8.2Hz, 7.6Hz).

实施例 7 4

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (2 - 乙基 - 2 - 丙烯基氧基) 苄胺 (化合物 9 1)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2968, 1458, 1365, 1266, 1152, 1024.

NMR(CDCl_3) δ : 1.11(3H, t, J=7.4Hz), 1.24(9H, s), 2.13-2.22(5H, m), 3.04(2H, dd, J=6.6Hz, 1.4Hz), 3.45(2H, s), 4.47(2H, s), 4.98

(1H, s), 5.12(1H, s), 5.65(1H, dt, J=15.9Hz, 1.4Hz), 6.09(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.78-6.83(1H, m), 6.86-6.91(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz).

实施例 7 5

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2,3-二甲基-2-丁烯基氧基)苄胺 (化合物 9 2)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 2926, 1458, 1266, 1149, 1017.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 1.74(3H, s), 1.79(6H, s), 2.19(3H, s), 3.04(2H, dd, J=6.6Hz, 1.7Hz), 3.46(2H, s), 4.49(2H, s), 5.65(1H, dt, J=15.9Hz, 1.7Hz), 6.09(1H, dt, J=15.9Hz, 6.7Hz), 6.78-6.84(1H, m), 6.85-6.93(2H, m), 7.20(1H, t, J=7.8Hz).

实施例 7 6

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(4-苯基丁氧基)苄胺 (化合物 9 3)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1602, 1458, 1266, 1152, 696.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 1.75-1.90(4H, m), 2.18(3H, s), 2.62-2.76(2H, m), 3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.6Hz), 3.45(2H, s), 3.92-4.04(2H, m), 5.64(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.09(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.74-6.79(1H, m), 6.84-6.89(2H, m),

7.15-7.24(4H, m), 7.25-7.32(2H, m).

实施例 7 7

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(5-苯基戊氧基)苄胺(化合物 9 4)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2938, 2866, 2788, 1605, 1458, 1266, 696.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 1.44-1.58(2H, m), 1.64-1.76(2H, m), 1.76-1.87(2H, m), 2.18(3H, s), 2.65(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.04(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.45(2H, s), 3.95(2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.64(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.09(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.74-6.79(1H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.14-7.23(4H, m), 7.24-7.31(2H, m).

实施例 7 8

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(3-甲酰基苄氧基)苄胺(化合物 9 5)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2974, 1707, 1590, 1455, 1266, 1155, 783, 756.

NMR(CDCl_3) δ : 2.19(3H, s), 3.04(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.2Hz), 3.47(2H, s), 5.15(2H, s), 5.64(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.08(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.5Hz), 6.86(1H,

dd, $J=8.2\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 6.92(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.99-7.00(1H, m), 7.22(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.57(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.72(1H, dt, $J=8.0\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$), 7.85(1H, dt, $J=7.6\text{Hz}, 1.3\text{Hz}$), 7.96-7.99(1H, m), 10.05(1H, s).

实施例 7 9

制备 (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (3 - 羟甲基苄氧基) 苄胺 (化合物 9 6)

将如上所述得到的 85 mg (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - (3 - 甲酰苄氧基) 苄胺溶于 2 ml 乙醇中, 并在冰冷却下加入 8.6 mg 氢硼化钠, 同时搅拌 30 分钟。在减压下蒸出溶剂。残余物溶于乙酸乙酯和水的混合物中。分离有机层, 并经无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱 (Wakogel C-200, 15 g; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 10/1 → 5/1) 提纯, 得到 40 mg (收率 39%) 无色油状标题化合物。

IR_{max}^{neat} cm^{-1} : 2972, 1588, 1492, 1458, 1366, 1266, 1158, 1028, 784.

NMR(CDC₁₃) δ : 1.24(9H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 3.46(2H, s), 4.73(2H, s), 5.07(2H, s), 5.64(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.07(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}, 6.5\text{Hz}$), 6.84-6.91(2H, m),

6.97-6.99(1H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz),
7.31-7.39(3H, m), 7.46-7.47(1H, m).

实施例 8 0

制备 N - [(E) - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基] -
N - 甲基 - 3 - [(E) - 苯乙烯基] 苄胺盐酸化物 (化合物 9 7)

将 1 3 3 m g (E) - 3 - 溴甲基苄溶于 5 m l 二甲基甲酰胺中, 并加入 8 6 m g (E) - N - 甲基 - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基胺盐酸化物和 2 0 0 m g 碳酸钾, 室温下将混合物搅拌一夜。用水稀释反应混合物, 并用异丙醚萃取。用水洗涤萃取液并经无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂。然后蒸出溶剂。残余物用制备性薄层色谱法 [薄层板: Kieselgel 6 0 F₂₅₄, Art. 5 7 4 4 (E. Merck 公司产品); 展开溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 5 / 1] 提纯, 得到 1 5 0 m g (收率 8 9 . 7 %) 无色油状标题化合物。

IR_{max}^v KBr cm⁻¹: 3020, 2866, 2788, 1500, 1455, 1266,
1134, 963, 768, 696.

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(9H, s), 2.21(3H, s), 3.07(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.51(2H, s), 5.68(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.12(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 7.11(2H, s), 7.19-7.53(9H, m).

除使用相应的溴化衍生物代替原料 (E) - 3 - 溴甲基苄外, 重复实施例 8 0 的方法, 得到实施例 8 1 至 8 4 的化合物

实施例 8 1

N - [(E) - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基] - N -

甲基-3-[(Z)-苯乙烯基]苄胺(化合物98)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 3022, 2866, 2788, 1497, 1455, 1308,
1200, 1026, 837, 774.

NMR(CDC1₃) δ: 1.24(9H, s), 2.11(3H, s), 2.97(1H,
dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.37(2H, s),
5.59(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.02(1H,
dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.59(2H, s),
7.11-7.21(9H, m).

实施例82

N-[(E)-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基]-N-

甲基-3-[(E)-邻-甲基苯乙烯基]苄胺(化合物99)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 3028, 2968, 2866, 2782, 1605, 1491,
1461, 1365, 1266, 1134, 1026, 963,
783, 714, 693.

NMR(CDC1₃) δ: 1.25(9H, s), 2.23(3H, s), 2.45(3H, s),
3.08(2H, dd, J=6.7Hz, 1.5Hz), 3.52
(2H, s), 5.68(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz).
6.12(1H, dt, J=15.9Hz, 6.7Hz), 6.99
(1H, d, J=16.1Hz), 7.17-7.61(9H, m).

实施例83

N-[(E)-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基]-N-

甲基-3-[(E)-2-(1-萘基乙烯基)]苄胺(化合物100)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 3034, 2866, 2788, 1479, 1398, 1266,
1131, 963, 768.

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(9H, s), 2.24(3H, s), 3.10(1H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.54(2H, s), 5.68(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.14(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 7.15(1H, d, J=16.2Hz), 7.24-8.26(11H, m).

实施例 8 4

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2-苯基乙炔基)苄胺(化合物 1 0 1)

IR_{max} $\frac{\text{KBr}}{\text{cm}^{-1}}$: 2968, 2788, 1605, 1497, 1365, 1026, 966, 756, 690.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.19(3H, s), 3.06(2H, dd, J=6.6Hz, 1.4Hz), 3.48(2H, s), 5.66(1H, dt, J=15.9Hz, 1.4Hz), 6.10(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 7.26-7.44(6H, m), 7.50-7.55(3H, m).

实施例 8 5

制备(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苄氨基苄胺(化合物 1 0 2)

将 1 2 5 m g 3-苄氨基苄醇盐酸化物悬浮于 5 m l 氯仿中, 并加入 0. 2 m l 亚硫酸氯。在室温下, 将该混合物搅拌 3 小时。减压浓缩反应混合物。用乙醚洗涤残余物, 然后溶于二甲基甲酰胺中。加入 8 5 m g (E)-N-甲基-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺盐酸化物和 3 0 0 m g 碳酸钾。在室温下, 将混合物搅拌一夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 并经

无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂，减压蒸发溶剂。残余物用制备性薄层色谱〔薄层板：Kieselgel 60 F₂₅₄，Art. 5744（E. Merck公司产品）；展开溶剂：己烷/乙酸乙酯=3/1〕提纯，得到100mg（收率57.5%）浅黄色油状标题化合物。

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹: 3430, 2968, 2788, 1497, 1458, 1335, 1200, 1128, 966, 777, 696.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.17(3H, s), 3.01(2H, dt, J=6.7Hz, 1.5Hz), 3.40(2H, s), 4.32(2H, s), 5.62(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.09(1H, dt, J=15.9Hz, 6.7Hz), 6.50-6.53(1H, m), 6.63-6.66(2H, m), 7.10(1H, t, J=7.5Hz), 7.25-7.39(5H, m).

除使用相应的苄醇盐酸化物代替原料3-苄氨基苄醇盐酸化物外，重复实施例85的方法，得到实施例86和87的化合物（在实施例87中，以常规的方法，用盐酸/甲醇/乙醚溶液处理所得的游离碱，以便将它转化成盐酸化物）。

实施例86

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(2-甲基苄氨基)苄胺盐酸化物(化合物103)

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹: 3432, 2972, 2778, 1608, 1364, 772, 746.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 2.19(3H, s), 2.38(3H, s), 3.03(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.42

(2H, s), 4.27(2H, s), 5.63(1H, dt, J=15.9Hz, 2.8Hz), 6.08(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.52(1H, ddd, J=8.2Hz, 2.5Hz, 1.2Hz), 6.63-6.67(2H, m), 7.09-7.19(4H, m), 7.31-7.34(1H, m).

实施例 8 7

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苯氨基甲基苄胺盐酸化物(化合物 104)

熔点: 120-122°C

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3418, 2632, 1635, 1602, 1461, 1365, 1263, 756, 549.

NMR(CDCl₃) δ: 1.25(9H, s), 2.62(3H, s), 3.65-3.78(2H, m), 4.05(1H, br), 4.31(1H, br), 4.42(2H, s), 5.92(1H, d, J=15.9Hz), 6.10-6.30(1H, m), 7.20-8.00(9H, m).

实施例 8 8

制备 (E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(N-甲基苄氨基)苄胺(化合物 105)

将 250 mg N-苄基-N-甲基-3-羟甲基苄胺盐酸化物溶于 10 ml 氯仿中, 并加入 1 ml 亚硫酸氧。在室温下, 将混合物搅拌 3 小时。减压蒸发该反应混合物。残余物溶于 3 ml 二甲基甲酰胺中。加入 163 mg (E)-N-甲基-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺盐酸化物和 120 mg 碳酸钠, 在室温下, 将该混合物搅拌一夜。向反应混合物加水 (15 ml), 并用 15 ml 乙醚萃取

混合物两次。合并萃取液，将其用 10 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤，然后，经无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并蒸出溶剂。残余物用制备性薄层色谱〔薄层板：Kieselgel 60 F₂₅₄，Art. 5744（E. Merck 公司产品）；展开溶剂：氯仿/乙酸乙酯=10/1〕提纯，从己烷中重结晶，得到 183 mg（收率 58.5%）熔点为 62 至 63 °C 的无色针状标题化合物。

IR ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2974, 1602, 1458, 1383, 1365.

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(9H, s), 3.00(3H, s), 3.43(3H, s), 3.43-3.47(2H, m), 4.53(2H, s), 5.61(1H, dt, J=15.9Hz, 1.4Hz), 6.05(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.61-6.67(2H, m), 6.72-6.73(1H, m), 7.15-7.17(1H, m), 7.21-7.34(5H, m).

实施例 89

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-苄硫基苄胺(化合物 106)

将 3-苄硫基苯甲酸甲酯(120 mg)溶于 5 ml 无水四氢呋喃中，并在冰冷却下进行搅拌，经 5 分钟时间，将 10 mg 氢化铝锂几次加入。在该温度下，将混合物搅拌 10 分钟。加入 20 ml 5% 的氯化铵水溶液，以分解过量的还原剂。然后该混合物用 20 ml 乙醚萃取两次。合并萃取液，并经无水硫酸镁干燥，蒸发溶剂，得到 100 ml（收率 93%）无色油状的 3-苄硫基苄醇。

将上述得到的 100 mg 醇溶于 10 ml 氯仿中，并加入 0.3 ml 亚硫酰氯。在室温下，该混合物反应 2 小时。在减压下浓缩反应

混合物，并将残余物溶于20 ml水和20 ml乙醚中。分离出乙醚层，并蒸出溶剂。残余物用中压液相色谱〔柱：Lobar柱，尺寸A，Lichroprep Si 60 F（E. Merck公司产品）；洗脱溶剂：己烷〕提纯，得到55 mg（收率51%）无色油状的3-苄硫基苄基氯。

将所得氯化物（55 mg）溶于3 ml二甲基甲酰胺中，并加入50 mg（E）-N-甲基-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺盐酸化物和50 mg碳酸钾。在室温下将混合物搅拌一夜。向反应混合物中加入水（20 ml）和20 ml乙醚，并分离有机层，用饱和氯化钠水溶液洗涤，然后经无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并蒸发溶剂。残余物用中压液相色谱〔柱：Lobar柱，尺寸A，Lichroprep Si 60 F（E. Merck公司产品）；洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=20/1〕提纯，得到37 mg（收率46%）无色油状标题化合物。

IR_ν^{neat}_{max} cm⁻¹: 2974, 2788, 1458, 1365, 966, 777, 696.

NMR(CDC₁₃) δ: 1.24(9H, s), 2.13(3H, s), 2.99(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.40(2H, s), 4.11(2H, s), 5.63(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.06(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 7.09-7.30(9H, m).

实施例 90

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-(β-苄乙基)苄胺(化合物107)

将3-苯乙基苯甲酸乙酯(180 mg)溶于2 ml无水四氢呋喃中,并在冰冷却下,经5分钟时间,分几次加入42 mg氯化铝锂。在冰冷却下,将混合物搅拌1小时。向反应混合物中加入水(10 ml),以分解过量的还原剂。然后用20 ml乙醚萃取混合物。分离出萃取液,用饱和氯化钠水溶液洗涤,并经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到140 mg(收率93%)3-苯乙基苄基醇。

将所得到的醇(140 mg)溶于1 ml氯仿中,并加入0.3 ml亚硫酰氯。在室温下,该混合物反应30分钟。在减压下蒸发反应混合物,得到150 mg(收率99%)浅黄色油状的3-苯乙基苄基氯。

将所得氯化物(150 mg)溶于1 ml二甲基甲酰胺中,并加入124 mg(E)-N-甲基-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺盐酸化物和300 mg碳酸钾,在室温下将该混合物搅拌一夜,向反应混合物中加入水(10 ml)和20 ml乙酸乙酯。分离有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂,蒸出溶剂。残余物用硅胶柱色谱[Wakogel C-200, 20 g; 洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=10/1]提纯,得到150 mg(收率58%)无色油状标题化合物。

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 3028, 2866, 1608, 1458, 1365, 1269, 1206, 786, 699.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.16(3H, s), 2.91(4H, s), 3.02(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.45(2H, s), 5.64(1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.08(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 7.05-7.30(9H, m).

实施例 9 1

制备 (E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-[(E)-2-(2-吡啶基)乙烯基]苄胺 (化合物 108)

将 3.9 g 氯化(2-吡啶基)甲基三苯基磷悬浮于 20 ml 四氢呋喃中,并同时 在搅拌下加入 5.3 ml 20% 的碳酸钾水溶液和 0.13 g 间苯二醛。在室温下将该混合物搅拌一夜。加入己烷,并排除形成的水层,并在减压下浓缩。向残余物中加入己烷。过滤除去不溶物质,并在减压下蒸发滤液。残余物用中压液相色谱〔柱: Lobar 柱, 尺寸 B, Lichroprep si 60 (E. Merck 公司产品); 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=7/1→4/1〕提纯,得到 0.76 g (收率 36%) (E)-2-[2-(3-甲酰苯基)乙烯基]吡啶。

将所得乙烯基吡啶 (573 mg) 溶于 5 ml 甲醇中,并在冰冷却下加入 104 mg 氢硼化钠。在室温下将混合物搅拌 30 分钟。在减压下浓缩反应混合物,并向残余物中加入水和乙酸乙酯。分离有机层,并在减压下将其蒸发。残余物溶于 5 ml 氯仿中,在冰冷却下,加入 0.17 ml 亚硫酸氯。室温下将混合物搅拌 1 小时。减压下蒸发反应混合物,残余物用乙醚处理,得到 412 mg (收率 57%) 的熔点为 159-160 °C 的无色针状的 (E)-2-[2-(3-氯甲基苯基)乙烯基]吡啶盐酸化物。将所得盐酸化物溶于 5 ml 二甲基甲酰胺中,并加入 219 mg (E)-N-甲基-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺盐酸化物和 166 mg 碳酸钾,在室温下将混合物搅拌一夜。用水和苯稀释反应混合物,分离有机层并将其蒸发。然后,残余物用中压液相色谱〔柱: Lobar 柱, 尺寸 B,

Lichroprep Si 60 (E. Merck 公司产品); 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=6/1→3/1]提纯, 得到277mg (收率67%) 无色油状标题化合物。

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 2788, 1587, 1473, 1440, 1365, 1266, 966, 792, 756, 696, 552.

NMR(CDCl_3) δ : 1.25(9H, s), 2.21(3H, s), 3.07(2H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.51(2H, s), 5.67(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.11(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 7.12-7.69(9H, m), 8.60(1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 1.1Hz).

实施例 9 2

制备 (E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-2-苄氧基-6-吡啶基甲胺盐酸化物 (化合物 109)

将91mg 2-苄氧基-6-氯甲基吡啶溶于1.2ml 甲基甲酰胺中, 加入110mg (E)-N-甲基-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基胺盐酸化和96mg 碳酸钾, 将该混合物在室温下搅拌一夜。在减压下浓缩反应混合物, 残余物溶于氯仿中。过滤除去无机盐, 并蒸发滤液。残余物用薄层色谱[薄层板: Kieselgel 60 F₂₅₄, Art. 5715 (E. Merck 公司产品); 展开溶剂: 己烷/乙酸乙酯=3/1]提纯, 得到115mg 浅黄色油状的标题化合物的游离碱。

将该产物溶于3ml 甲醇中, 并加入0.26ml 30% 盐酸/甲醇溶液。减压下浓缩混合物。残余物用乙醚和己烷的混合物重结晶, 得到108mg (收率68%) 熔点为103-106°C 的无色晶体

粉末状标题化合物。

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3448, 2968, 2866, 2596, 1635, 1608, 1578, 1458, 1368, 1320, 1266, 969.

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24(9H, s), 2.67(3H, s), 3.54-3.64(1H, m), 3.71-3.80(1H, m), 4.37(2H, s), 5.49(2H, s), 5.80(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 6.25(1H, dt, $J=15.5\text{Hz}$, 7.5Hz), 6.98(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30-7.44(5H, m), 7.49(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.82(1H, t, $J=7.9\text{Hz}$).

除使用相应的氯甲基吡啶代替原料 2-苄氧基-6-氯甲基吡啶外, 重复实施例 9 2 的方法, 得到实施例 9 3 至 9 5 的化合物。

实施例 9 3

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-4-苄氧基-2-吡啶基甲胺盐酸化物(化合物 110)

熔点: 126-128 °C

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 3454, 2968, 2596, 1635, 1500, 1461, 1332, 966.

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24(9H, s), 2.85(3H, s), 3.72-3.77(1H, m), 3.86(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.90(2H, s), 5.52(2H, s), 5.96(1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.27(1H, dt, $J=15.6\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.26-7.54(1H, m), 8.41(1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 8.82-8.84(1H, m).

实施例 9 4

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 2 - (2 - 甲基苄氧基) - 6 - 吡啶基甲胺 (化合物 1 1 1)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1599, 1581, 1455, 1311, 1266, 1005.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.28(3H, s), 2.41(3H, s), 3.14(2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, 1.4Hz), 3.59(2H, s), 5.35(2H, s), 5.68(1H, dd, $J=15.9\text{Hz}$, 1.4Hz), 6.11(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.4Hz), 6.64(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.98(1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.19-7.45(4H, m), 7.54(1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 7.1Hz).

实施例 9 5

(E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 4 - (2 - 甲基苄氧基) - 2 - 吡啶基甲胺 (化合物 1 1 2)

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1596, 1566, 1461, 1365, 1308, 1014, 747.

NMR(CDCl_3) δ : 1.24(9H, s), 2.25(3H, s), 2.38(3H, s), 3.61(2H, s), 5.09(2H, s), 5.66(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.09(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.77(1H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, 2.7Hz), 7.08(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.20-7.31(3H, m), 7.37-7.40(1H, m), 8.35(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$).

实施例 9 6

制备 N - [(E) - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基] - N - 甲基 - 5 - [(E) - 苯乙烯基] - 3 - 吡唑基甲胺 (化合物 1 1 3)

除使用 (E) - 3 - 氯甲基 - 5 - 苯乙烯基吡唑代替 2 - 苄氧基 - 6 - 氯甲基吡啶外, 重复与实施例 9 2 相同的反应。产物用丙酮和乙酸乙酯的混合物重结晶, 得到熔点为 1 9 8 - 2 0 0 °C 的无色针状标题化合物。

IR ν_{max} KBr cm^{-1} : 3130, 2968, 2482, 1464, 966, 750, 696.

NMR (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 2.72 (3H, s), 3.72 (2H, br), 4.23 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=15.6Hz), 6.14-6.24 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=16.6Hz), 7.15 (1H, d, J=16.6Hz), 7.28-7.40 (3H, m), 7.49 (2H, d, J=7.2Hz).

实施例 9 7

N - [(E) - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基] - N - 甲基 - 5 - [(Z) - 苯乙烯基] 糠胺 (化合物 1 1 4)

5 0 m g (Z) - 2 - 羟甲基 - 5 - 苯乙烯基咪喃和 2 4 . 3 μl 无水吡啶溶于 1 . 5 m l 无水乙醚中, 并在 - 3 0 °C 下, 在氮气氛中, 在搅拌的同时, 滴加 1 8 . 2 μl 亚硫酸氯的 0 . 5 m l 无水乙醚溶液。滴加后, 在 1 0 °C 下, 将该混合物搅拌 2 天。然后, 向所得溶液中加入 7 5 m g (E) - N - 甲基 - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基胺盐酸化物、1 1 1 m g 碳酸钾和 1 m l 二甲基甲酰胺, 并在室温下将此混合物搅拌一夜。减压下浓缩该反应混合物, 残余物用硅

胶柱色谱 [Wakogel C-200 5g; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=5/1] 提纯, 得到 45mg (收率 54%) 浅黄色油状标题化合物。

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1455, 1365, 1266, 1020, 966, 795, 696.

NMR(CDC1₃) δ : 1.25(9H, s), 2.20(3H, s), 3.01(2H, dd, J=6.7Hz, 1.4Hz), 3.48(2H, s), 5.60(1H, dt, J=15.7Hz, 1.4Hz), 6.03(1H, dt, J=15.7Hz, 6.7Hz), 6.10(1H, d, J=3.4Hz), 6.17(1H, d, J=3.4Hz), 7.22-7.36(3H, m), 7.42-7.48(2H, m).

实施例 98

制备 N - [(E) - 6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基] - N - 甲基 - 5 - [(E) - 苯乙烯基] 糠胺 (化合物 115)

除使用 (E) - 2 - 羟甲基 - 5 - 苯乙烯基咪喃代替 (Z) - 2 - 羟甲基 - 5 - 苯乙烯基咪喃外, 重复实施例 97。得到浅黄色油状的标题化合物。

IR ν_{\max}^{neat} cm^{-1} : 2968, 1662, 1608, 1266, 756.

NMR(CDC1₃) δ : 1.25(9H, s), 2.29(3H, s), 3.10(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz), 3.59(2H, s), 5.67(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.10(1H, dt, J=15.9Hz, 6.8Hz), 6.22(1H, d, J=16.2Hz), 7.01(1H, d, J=16.2Hz), 7.19-7.24(1H, m), 7.29-7.37(2H, m), 7.42-7.48(2H, m).

实施例 9 9

除使用 (E)-和 (Z)-2-羟甲基-4-苯乙烯基噻唑的混合物代替 (Z)-2-羟甲基-5-苯乙烯基咪喃外, 进行与实施例 9 7 相同的反应。分离含有 (E) 构型和 (Z) 构型混合物的产物, 并用制备性薄层色谱〔薄层板: Kieselgel 60 F₂₅₄, Art. 5744 (E. Merck 公司产品); 展开溶剂: 甲苯/乙酸乙酯/20% 氨水 = 240/100/1〕提纯, 得到下述浅黄色油状化合物。

N-[(E)-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基]-N-甲基-2-[(Z)-苯乙烯基]-4-噻唑基甲胺 (化合物 116)

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2968, 1458, 1365, 1266, 963, 750, 696.

NMR(CDCl₃) δ: 1.23(9H, s), 2.24(3H, s), 3.09(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz), 3.62(2H, s), 5.63(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz), 6.09(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.88(1H, dd, J=11.9Hz, 1.3Hz), 6.91(1H, s), 6.95(1H, d, J=11.9Hz), 7.36-7.40(5H, m).

N-[(E)-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基]-N-甲基-2-[(E)-苯乙烯基]-4-噻唑基甲胺 (化合物 117)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2968, 2926, 1458, 1365, 1266, 960, 750, 690.

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(9H, s), 2.29(3H, s), 3.13(2H, dd, J=6.7Hz, 1.6Hz), 3.67(2H, s), 5.67(1H,

dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.6Hz), $6.19(1\text{H}$, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.7Hz), $7.05(1\text{H}$, s), $7.30(1\text{H}$, d, $J=16.2\text{Hz}$), $7.38(1\text{H}$, d, $J=16.2\text{Hz}$), $7.26-7.40(3\text{H}$, m), $7.51-7.53(2\text{H}$, m).

实施例 100

$N - [(E) - 6, 6 - \text{二甲基} - 2 - \text{庚烯} - 4 - \text{炔基}] - N - \text{甲基} - 2 - [(E) - \text{苯乙烯基}] - 4 - \text{咪唑基甲胺}$ (化合物 118)

除使用 (E) - 2 - 羟甲基 - 5 - 苯乙烯基咪唑代替 (Z) - 2 - 羟甲基 - 5 - 苯乙烯基咪唑外, 重复实施例 97, 得到无色油状标题化合物。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 2968, 1716, 1455, 960, 750, 693.

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24(9H, s), 2.35(3H, s), 3.18(2H, dd, $J=6.7\text{Hz}$, 1.4Hz), 3.74(2H, s), 5.70(1H, dt, $J=15.7\text{Hz}$, 1.4Hz), 6.09(1H, dt, $J=15.7\text{Hz}$, 6.7Hz), 6.87(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 6.99(1H, s), 7.08(1H, d, $J=16.4\text{Hz}$), 7.25-7.40(3H, m), 7.45-7.51(2H, m).

实施例 101

$(E) - N - (6, 6 - \text{二甲基} - 2 - \text{庚烯} - 4 - \text{炔基}) - N - \text{乙基} - 3 - [3 - (1 - \text{吡咯基}) \text{苄氧基}] \text{苄胺}$ (化合物 119)

将 100 mg (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 乙基 - 3 - 羟基苄胺溶于 4 ml 无水四氢呋喃中, 在冰冷却下, 在搅拌的同时加入 20 mg 60% 的油状氢氧化钠。将此混合

物搅拌10分钟。向该溶液中加入100mg甲磺酸3-(1-吡咯基)苄基酯的1ml二甲基甲酰胺溶液,在室温下将混合物搅拌一夜,加水(20ml)和乙醚(30ml)。分离有机层,用饱和氯化钠水溶液洗涤,并经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂,残余物用硅胶柱色谱[Wakogel C-200, 20g; 洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=10/1→5/1]提纯,得到110mg(收率70%)无色油状标题化合物。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 2968, 1596, 1506, 1488, 1455, 1341, 1263, 1071, 786, 726.

NMR(CDCl_3) δ : 0.98(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19(9H, s), 2.45(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.03(2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, 1.6Hz), 3.49(2H, s), 5.06(2H, s), 5.59(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.6Hz), 6.01(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.4Hz), 6.30(2H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.80(1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.6Hz , 0.8Hz), 6.88(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.96-6.98(1H, m), 7.06(2H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 7.17(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.25-7.32(2H, m), 7.39(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.44-7.45(1H, m).

除使用相应的胺衍生物和/或苄基甲磺酰基衍生物代替原料(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-乙基-3-羟基苄胺和/或甲磺酸3-(1-吡咯基)苄基酯外,重复实施例101,得到实施例102至105的化合物。

实施例102

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-乙基-3-[3-(5-噁唑基)苄氧基]苄胺(化合物120)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2968, 1491, 1458, 1263, 1107, 954, 789.

NMR(CDCl_3) δ : 1.03(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.24(9H, s), 2.50(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.09(2H, dd, $J=6.4\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 3.54(2H, s), 5.11(2H, s), 5.64(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.07(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$), 6.84-6.89(1H, m), 6.93(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.03(1H, br), 7.23(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.39(1H, s), 7.40-7.49(2H, m), 7.62(1H, dt, $J=6.6\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.75(1H, br), 7.93(1H, s).

实施例103

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-乙基-3-[3-(5-噁唑基)苄氧基]苄胺(化合物121)

IR ν $\begin{matrix} \text{neat} \\ \text{max} \end{matrix}$ cm^{-1} : 2972, 1588, 1490, 1456, 1364, 1264, 1152, 1046, 874, 788.

NMR(CDCl_3) δ : 0.96(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.19(9H, s), 2.46(2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.04(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 3.50(2H, s), 5.06(2H, s), 5.60(1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 6.02(1H, dt, $J=15.8\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$,

2.1Hz), 6.89(1H, d, J=8.0Hz), 6.98
(1H, br), 7.18(1H, t, J=8.0Hz),
7.38-7.41(2H, m), 7.48-7.52(1H, m),
7.62(1H, s), 8.05(1H, d, J=0.6Hz),
8.71(1H, d, J=0.6Hz).

实施例 1 0 4

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-丙基-3-[3-(1-吡咯基)苄氧基]苄胺(化合物 1 2 2)

IR_v ^{neat} _{max} cm⁻¹: 2968, 1596, 1506, 1488, 1455, 1341,
1263, 1071, 723.

NMR(CDC₁₃) δ: 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.24(9H, s),
1.47(2H, sex, J=7.4Hz), 2.36(2H, t,
J=7.4Hz) 3.06(2H, dd, J=6.4Hz, 1.6Hz),
3.53(2H, s), 5.11(2H, s), 5.63(1H, dt,
J=15.9Hz, 1.6Hz), 6.05(1H, dt,
J=15.9Hz, 6.4Hz), 6.35(1H, t, J=2.2Hz),
6.85(1H, ddd, J=8.2Hz, 2.6Hz, 0.9Hz),
6.92(1H, d, J=7.6Hz), 7.00-7.03(1H, m),
7.11(2H, t, J=2.2Hz), 7.21(1H, t,
J=7.8Hz), 7.28-7.37(2H, m), 7.44(1H, t,
J=7.8Hz), 7.49(1H, t, J=1.5Hz).

实施例 1 0 5

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-

丙基-3-[3-(5-噁唑基)苄氧基]苄胺(化合物123)

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2968, 1596, 1491, 1455, 1263, 1107,
954, 789.

NMR(CDCl₃) δ: 0.85(3H, t, J=7.4Hz), 1.47(2H, sex,
J=7.4Hz), 2.37(2H, t, J=7.4Hz) 3.07(2H,
dd, J=6.4Hz, 1.5Hz), 3.53(2H, s), 5.10
(2H, s), 5.63(1H, dt, J=15.9Hz, 1.5Hz),
6.06(1H, dt, J=15.9Hz, 6.4Hz), 6.84-6.89
(1H, m), 6.92(1H, d, J=7.8Hz), 7.02
(1H, br), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.38
(1H, s), 7.40-7.49(2H, m), 7.62(1H, dt,
(1H, s).

实施例 106

制备(E)-和(Z)-N-甲基-N-(2-壬烯-4-炔基)
-3-苄氧基苄胺

将 200 mg N-甲基-3-苄氧基苄胺盐酸化物溶于 3 ml 二
甲基甲酰胺中, 并加入 152 mg 1-溴-2-壬烯-4-炔(E构
型和Z构型的混合物)和 80 mg 碳酸钠。在室温下将混合物搅拌一
夜。向反应混合物中加水(15 ml), 以将其稀释。混合物用 10 ml
乙醚萃取两次, 合并萃取液, 用 10 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤并经
无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物用制备性薄层色谱(薄层板:
Kieselgel 60 F₂₅₄, Art. 5744 (E. Merck 公司产
品); 展开溶剂: 氯仿/乙酸乙酯=10/1)提纯, 得到无色油状

下述化合物。

(E)-N-甲基-N-(2-壬烯-4-炔基)-3-苄氧基
苄胺(化合物124)

产量: 112 mg (收率42%)

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 2932, 1587, 1491, 1458, 1263, 1026.

NMR(CDCl $_3$) δ : 0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.37-1.54
(4H, m), 2.18(3H, s), 2.30(2H, dt,
J=6.8Hz, 2.0Hz), 3.04(2H, dd, J=6.6Hz,
1.5Hz), 3.46(2H, s), 5.06(2H, s), 5.63
(1H, dm, J=15.9Hz), 6.09(1H, dt,
J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.84-6.91(2H, m),
6.96-6.97(1H, m), 7.18-7.24(1H, m),
7.26-7.46(5H, m).

(Z)-N-甲基-N-(2-壬烯-4-炔基)-3-苄氧基
苄胺(化合物125)

产量: 36 mg (收率: 14%)

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 2932, 1587, 1458, 1263, 1152, 1026,
738, 696.

NMR(CDCl $_3$) δ : 0.92(3H, t, J=7.0Hz), 1.38-1.54
(4H, m), 2.22(3H, s), 2.33(2H, dt,
J=6.8Hz, 1.9Hz), 3.28(2H, dd, J=6.8Hz,
1.5Hz), 3.50(2H, s), 5.06(2H, s), 5.61
(1H, dm, J=11.0Hz), 5.95(1H, dt,
J=11.0Hz, 6.8Hz), 6.85-6.88(1H, m),

6.91-6.93(1H, m), 6.98-6.99(1H, m),
7.19-7.25(1H, m), 7.31-7.46(5H, m).

除了使用相应的溴化烯烃衍生物代替原料 1-溴-2-壬烯-4-炔外, 重复实施例 106, 得到实施例 107 和 108 的化合物。

实施例 107

(E)-N-(6-甲氧基-6-甲基-2-庚烯-4-炔基)
-N-甲基-3-苄氧基苄基(化合物 126)

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 1458, 1260, 1170, 1152, 1077, 1026.

NMR(CDCl $_3$) δ : 1.47(6H, s), 2.19(3H, s), 3.05(2H, dd, J=6.5Hz, 1.6Hz), 3.36(3H, s), 3.47(2H, s), 5.06(2H, s), 5.68(1H, dt, J=15.8Hz, 1.6Hz), 6.17(1H, dt, J=15.8Hz, 6.5Hz), 6.85-6.91(2H, m), 6.97-6.98(1H, m), 7.19-7.26(1H, m), 7.31-7.46(5H, m).

(Z)-N-(6-甲氧基-6-甲基-2-庚烯-4-炔基)
-N-甲基-苄氧基苄胺(化合物 127)

IR ν_{\max}^{neat} cm $^{-1}$: 1458, 1254, 1170, 1152, 1077, 1029.

NMR(CDCl $_3$) δ : 1.47(6H, s), 2.22(3H, s), 3.28(2H, dd, J=6.8Hz, 1.5Hz) 3.35(3H, s), 3.50(2H, s), 5.06(2H, s), 5.65(1H, dt, J=10.6Hz, 1.5Hz), 6.04(1H, dt, J=10.6Hz, 6.8Hz), 6.85-6.92(2H, m), 6.97-6.99(1H, m), 7.20-7.26(1H, m),

7.31-7.46(5H, m).

实施例 108

(E) - N - (5 - 苯基 - 2 - 戊烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 128)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1599, 1491, 1458, 1263, 1026, 756, 693。

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.22(3H, s), 3.12(2H, dd, $J=6.7\text{Hz}$, 1.4Hz) 3.50(3H, s), 5.07(2H, s), 5.88(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 1.4Hz), 6.28(1H, dt, $J=15.9\text{Hz}$, 6.7Hz), 6.85-6.93(2H, m), 6.98-6.99(1H, m), 7.20-7.26(1H, m), 7.28-7.46(10H, m)。

(Z) - N - (5 - 苯基 - 2 - 戊烯 - 4 - 炔基) - N - 甲基 - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 129)

$\text{IR}_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{cm}^{-1}$: 1599, 1491, 1458, 1263, 1026, 756, 738, 693。

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.27(3H, s), 3.39(2H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 1.5Hz), 3.54(2H, s), 5.05(2H, s), 5.84(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 1.5Hz), 6.10(1H, dt, $J=10.7\text{Hz}$, 6.8Hz), 6.84-6.88(1H, m), 6.92-6.95(1H, m), 6.99-7.00(1H, m), 7.19-7.25(1H, m), 7.28-7.42(10H, m)。

实施例 109

(E) - N - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基) - N - 甲基 - 3 - 苄氧基

基苄胺 (化合物 130) 的制备

将 90 mg 的 3-苄氧基苄基氯溶于 2 ml 二甲基甲酰胺中, 并加入 71 mg 的 (E)-N-甲基肉桂酰胺盐酸化物和 45 mg 碳酸钠。将混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水 (15 ml), 并用 10 ml 乙醚萃取两次。将萃取液合并, 用 10 ml 的饱和氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并将溶剂蒸发掉。剩余物用制备薄层色谱法提纯 [薄层板: Kieselgel 60F₂₅₄, Art. 5744 (E. Merck 公司的产品); 展开溶剂: 氯仿/乙酸乙酯 = 10/11], 得到 108 mg (收率 81.3%) 的标题化合物, 无色油状物。

IR ν_{\max}^{neat} cm⁻¹: 1599, 1491, 1455, 1266, 1152, 1026, 741, 693.

NMR(CDCl₃) δ : 2.24(3H, s), 3.18(2H, dd, J=6.6Hz, 1.2Hz) 3.53(2H, s), 5.07(2H, s), 6.30(1H, dt, J=15.9Hz, 6.6Hz), 6.53(1H, dt, J=15.8Hz, 1.2Hz), 6.85-6.89(1H, m), 6.92-6.95(1H, m), 7.00-7.01(1H, m), 7.20-7.46(6H, m)。

实施例 110

(E)-N-甲基-N-[5-(1-甲基环丙基)-2-戊烯-4-炔基]-3-(2-甲基苄氧基)苄胺 (化合物 131)

将四溴化碳 (18.3 g) 和 28.9 g 三苯基膦加入到 350 ml 的二氯甲烷中, 在室温下将混合物搅拌 10 分钟。然后加入 4.629 g 1-甲基环丙醛 [J. Am. Chem. Soc., 97,

2778 (1975)], 并将混合物搅拌10分钟。反应混合物用水洗涤,并在减压下浓缩。向剩余物中加入己烷,将混合物过滤。将滤液浓缩,并在减压下蒸馏,得到5.62g 1-(2,2-二溴乙基)-1-甲基环丙烷。将上面得到的二溴化合物(720mg)溶于10ml四氢呋喃中,并在-80℃的冷却条件下,加入4.0ml 1.57M的丁基锂己烷溶液。将反应混合物在-80℃温度下搅拌1小时,然后在室温下再搅拌1小时。将得到的溶液再冷至-10℃,加入含有168mg丙烯醛的四氢呋喃溶液(4.5ml)。混合物在室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加入氯化铵水溶液和乙醚。分离出有机相,并蒸去溶剂。剩余物在100℃和5mm Hg的减压条件下蒸馏,得到205mg含有1-(1-甲基环丙基)-4-戊烯-1-炔-3-醇作为主要成份的馏份。

将200mg上述馏份溶于5ml二氯甲烷中,在搅拌并在冰冷却下,加入0.42ml三乙胺和0.14ml甲磺酰氯。将混合物搅拌30分钟。然后加入450mg N-甲基-3-(2-甲基苄氧基)苄胺。在室温下将混合物搅拌2小时。用二氯甲烷稀释反应混合物,然后用水洗涤。蒸发掉溶剂,剩余物用中压液相色谱法提纯(柱:Lobar柱,A号Lichroprep Si 60F(E. Merck公司的产品);洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=10/1→7/1),得到标题化合物,无色油状物。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2962, 2926, 2788, 2224, 1599, 1458, 1266, 1152, 1020, 747.

NMR(CDCl₃) δ: 0.58-0.63(2H, m), 0.89-0.93(2H, m), 1.26(3H, s), 2.19(3H, s), 2.38(3H, s),

3.04(2H, dd, J=6.5Hz, 1.4Hz), 3.47
(2H, s), 5.03(2H, s), 5.62(1H, dt,
J=15.8Hz, 1.4Hz), 6.08(1H, dt,
J=15.8Hz, 6.5Hz), 6.85-6.92(2H, m),
6.97(1H, d, J=1.7Hz), 7.20-7.26(5H, m),
7.40-7.43(1H, m)。

实施例 1 1 1

(E), (E)-N-(6,6-二甲基-2,4-庚二烯基)
-N-甲基-3-(2-甲基苄氧基)苄胺(化合物 1 3 2)

用 200 mg 的 (E), (E)-6,6-二甲基-2,4-庚二烯醇, 0.43 ml 三乙胺, 180 mg 甲磺酰氯和 350 mg N-甲基-3-(2-甲基苄氧基)苄胺, 进行与上面实施例 1 1 0 中相同的反应。得到 131 mg (收率 25%) 的标题化合物, 无色油状物。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2962, 1599, 1491, 1461, 1263, 1020,
990, 747.

NMR(CDCl₃) δ: 1.03(9H, s), 2.19(3H, s), 2.38(3H, s),
3.04(2H, dd, J=6.6Hz, 1.5Hz) 3.47(2H, s),
5.03(2H, s), 5.68(1H, d, J=14.9Hz),
5.68(1H, dt, J=14.6Hz, 6.6Hz), 5.98(1H,
dd, J=14.9Hz, 10.1Hz), 6.13(1H, ddt,
J=14.6Hz, 10.1Hz, 1.5Hz), 6.87(1H, ddd,
J=8.4Hz, 2.8Hz, 1.4Hz), 6.90-6.94
(1H, m), 6.98-7.00(1H, m), 7.19-7.26

(4H, m), 7.40-7.44(1H, m).

实施例 1 1 2

(E), (E) - N - (3, 7 - 二甲基 - 2, 6 - 辛二烯基) - N - 甲基 - 3 - 苄氧基苄胺 (化合物 1 3 3)

将牻牛儿基溴 (313 mg), 290 ml N - 甲基 - 3 - 苄氧基苄胺盐酸化物, 200 mg 碳酸钾加入到 3 ml 的二甲基甲酰胺中, 并在室温下将混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入乙醚和水, 分离出有机层, 用饱和的氯化钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 并蒸去溶剂。剩余物用中压液相色谱法提纯 [柱: Lobar 柱, B号, Lichroprep Si 60 F (E. Merck公司的产品); 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 10/1 → 7/1] 得到标题化合物, 无色油状物。

IR_{max}^{neat} cm⁻¹: 2920, 1596, 1491, 1455, 1263, 1152, 1026, 696。

NMR(CDC₁₃) δ: 1.60(3H, s), 1.62(3H, s), 1.66(3H, s), 2.01-2.15(4H, m), 2.18(3H, s), 2.98(2H, d, J=6.8Hz), 3.45(2H, s), 5.06(2H, s), 5.07-5.12(1H, m), 5.27-5.33(1H, m), 6.86(1H, dd, J=7.8Hz, 2.4Hz), 6.91(1H, d, J=7.6Hz), 7.19-7.46(6H, m).

实施例 1 1 3

含有 (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 丙基 - 3 - (2 - 甲基苄氧基) 苄胺盐酸化物 (化合物 4 5) 作为活性组分的片剂, 胶囊剂和颗粒剂

(1) 片剂 (25 mg/片)

将 25 份化合物 45, 70 份乳糖, 30 份玉米淀粉, 23 份结晶纤维素和 2 份硬脂酸镁均匀地混合, 用常规方法压片, 得到每片含有 25 mg 活性组分的片剂。

(2) 胶囊剂 (25 mg/胶囊)

将 25 份化合物 45, 125 份乳糖, 45 份玉米淀粉和 5 份的硬脂酸镁均匀地混合, 然后将 200 mg 混合物装入每个硬的明胶胶囊 (2 号) 中, 得到每个胶囊含有 25 mg 活性组分的胶囊剂。

(3) 颗粒剂 (50 mg/g)

将 50 份化合物 45, 700 份乳糖和 230 份玉米淀粉均匀地混合, 然后与由 20 份羟基丙基纤维素和净化水制得的糊状物一起捏和。将捏和混合物用常规方法造粒, 得到每 g 含有 50 mg 的活性组分的颗粒剂。

下面将描述合成在上面实施例中使用的起始物的常规方法。

参考例 1

3-苄氧基苄胺盐酸化物的制备

将 300 mg 3-苄氧基苯甲醛溶于 1.5% 的氨/乙醇中, 并将溶液搅拌 3 小时。然后加入 100 mg 氢硼化钠, 并将混合物搅拌 1 小时。在减压下蒸馏反应混合物, 加入 20 ml 水和 20 ml 乙醚。分离出有机层, 用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 并蒸出溶剂, 剩余物从含有氯化氢的四氢呋喃和乙醚的混合物中重结晶, 得到 140 mg (收率 40%) 的标题化合物, 无色片状物, 熔点为 155—159°C。

参考例 2

N-甲基-3-苄氧基苄胺盐酸化物的制备

将 15.0 g 间-羟基苯甲醛溶于 200 ml 乙醇中，并加入 25.0 g 碳酸钾和 3.2 g 苄基溴。在搅拌下，将混合物回流加热 6 小时。反应完全后，过滤除去不溶的无机盐，滤液在减压蒸发并用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel C-200, 150 g; 己烷/氯仿 = 1/1)，然后从己烷中重结晶，得到 21.1 g (收率 81.1%) 3-苄氧基苯甲醛，熔点为 56-57°C。

将得到的苄氧基化合物 (7.23 g) 溶于 40 ml 40% 的单甲基胺的甲醇溶液中，并加入 2.4 g 氢硼化钠。在室温下将混合物搅拌 3 小时。在减压下浓缩反应混合物，剩余物溶于 100 ml 水和 100 ml 乙醚的混合物中。分离出有机层，然后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂，并蒸出溶剂。剩余物从含有氯化氢的甲醇和乙醚的混合物中重结晶，得到 7.68 g (收率 85.5%) 的标题化合物，无色针状物，熔点为 127-129°C。

用类似的方法可合成在实施例 4-18 中使用的 N-甲基苄胺衍生物。

参考例 3

N-异丙基-3-苄氧基苄胺盐酸化物的制备

将 300 g 3-苄氧基苯甲醛溶于 10 ml 的乙醇中，并加入 84 mg 的异丙基胺。在室温下将混合物搅拌 3 小时。然后加入 100 mg 氰基氢硼化钠，并将混合物搅拌 1 小时。加入水 (20 ml) 和 20 ml 乙醚，分离出有机层。有机层用无水硫酸镁干燥，过滤除去干燥剂。蒸去溶剂，剩余物从含有氯化氢的四氢呋喃和乙醚的混合物中重结晶，得到 320 mg (收率 78%) 的标题化合物，是无色片状物，熔点为 150~151°C。

用类似的方法可合成实施例 19~30 中使用的 N-取代的苯胺衍生物。

参考例 4

3-苯氧基-4-氟苯基溴的制备

将 54 mg 4-氟-3-羟基苯甲醛溶于 2 ml 的 2-丙醇中，并向该溶液中加入 73 mg 苯基氟，80 mg 碳酸钾和 5 mg 碘化钠。在搅拌下将混合物回流加热 7 小时。用乙醚稀释反应混合物，过滤除去无机盐。滤液在减压下蒸发，并用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel C-200, 5g; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=20/1)，然后从氯仿/己烷中重结晶，得到 77 mg 3-苯氧基-4-氟苯甲醛，无色针状物，熔点为 68~69°C。

将上面得到的苯氧基化合物 (71 mg) 溶于 15 ml 乙醇中，并加入 22 mg 氢硼化钠。在室温下将混合物搅拌 30 分钟。在减压下将反应混合物浓缩，并加入乙醚和水。分离出有机层，用水洗涤，然后用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下蒸发。将剩余物溶于 1.5 ml 二氯甲烷中，然后加入 41 ml 三溴化磷，在室温下将混合物搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入水和二氯甲烷，分离出有机层，用水洗涤，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下浓缩。剩余物用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel, C-200, 5g; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=20/1)，得到 68 mg (收率 25%) 的标题化合物，无色结晶，熔点为 81-82°C。

参考例 5

3-苯氧基-5-甲基苯基溴的制备

将 420 mg 由 3-羟基-5-甲基苯甲酸苯基化得到的 3-苯

氧基-5-甲基苯甲酸苄基酯溶于10 ml 四氢呋喃中，并加入72 mg 氢化铝锂。在冰冷却下将混合物搅拌1.5小时。向反应混合物中加入丙酮以分解过量的还原剂。加入水和乙醚，分离出有机层，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下蒸发，得到3-苄氧基-5-甲基苄醇和苄醇的混合物。

将混合物溶于10 ml 的二氯甲烷中，并加入0.23 ml 的三溴化磷。在室温下将混合物搅拌30分钟。向反应混合物中加入水和二氯甲烷。分离出有机层，并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下浓缩，并用中压液相色谱法提纯〔柱：Lobar 柱，A号，Lichroprep Si 60 (E. Merck 公司的产品)；洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=100/1〕，得到137 mg (收率37.2%) 的标题化合物，无色油状物。

当3-苄氧基-4-羟基苯甲酸被用作起始原料时，类似地还原和溴化，可得到实施例33中使用的3-苄氧基-4-羟基苄基溴。

参考例6

甲磺酸3-(2-甲氧基苄氧基)苄基酯的制备

将530 mg 由3-(2-甲氧基苄氧基)苯甲醛，用氢硼化钠在乙醇中还原而得到的3-(2-甲氧基苄氧基)苄醇溶于8 ml 的二氯甲烷中。溶液在-5至0℃下搅拌，并加入0.20 ml 甲磺酰氯和0.65 ml 三乙胺。在该温度下将混合物搅拌5分钟。用二氯甲烷稀释反应混合物，用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，并用无水硫酸镁干燥，蒸去溶剂，得到660 mg (收率95.3%) 的标题化合物，无色油状物。

用相似的方法，可合成实施例35-46中使用的甲磺酸苄基酯。

参考例7

(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-甲基-3-羟基苄胺的制备

将10.0g的3-羟基苯甲醛和9.55g 40%甲基胺的甲醇溶液混合，然后蒸去溶剂。将得到的席夫碱溶于50ml乙醇中，在搅拌并在冰冷却下，加入10.0g氢硼化钠。在室温下将混合物搅拌过夜。减压下蒸去溶剂，剩余物用乙酸乙酯和饱和氯化钠水溶液萃取。分离出有机层，并用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱法提纯[Wakogel C-100, 100g; 洗脱溶剂：二氯甲烷/甲醇=10/1→5/1]，得到8.88g(收率79%)N-甲基-3-羟基苄胺，浅黄色结晶，熔点为138-140°C。

将得到的N-甲基胺化合物(8.88g)和18.0g的碳酸钾加入到30ml的二甲基甲酰胺中，并且在室温下搅拌着加入含有13.0g 1-溴-6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔(E型和Z型以大约3:1比例的混合物)的二甲基甲酰胺溶液(10ml)。在室温下将混合物搅拌过夜。反应完全后，蒸去溶剂。剩余物用乙酸乙酯和饱和的氯化钠水溶液萃取。分离出有机层，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，蒸去溶剂，剩余物用硅胶柱色谱法提纯(Wakogel C-200, 300g; 洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=10/1)，得到7.94g(总收率39%)的标题化合物，浅黄色的结晶。

当使用乙胺或丙胺代替甲胺而进行上面相同的反应时，得到实施例101~103中使用的(E)-N-(6,6-二甲基-2-庚烯-4-炔基)-N-乙基-3-羟基苄胺或实施例104和105

中使用的 (E) - N - (6, 6 - 二甲基 - 2 - 庚烯 - 4 - 炔基) - N - 丙基 - 3 - 羟基苄胺。

参考例 8

3 - (β - 苯乙基) 苯甲酸乙酯的制备

将 863 mg 溴化 3 - 乙氧基羰基苄基三苯基磷悬浮于 20 ml 的无水四氢呋喃中, 搅拌着并在 -30 °C 冷却下, 滴加 1.6 ml 1.53 M 丁基锂己烷溶液。滴加完后, 在室温下将混合物搅拌 1 小时。将反应混合物倾入水中, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 并蒸去溶剂。剩余物用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel C-200, 50 g; 洗脱溶剂: 甲苯), 得到 260 mg (收率 52%) (E) - 和 (Z) - 3 - 苯乙烯基苯甲酸乙酯的混合物。将 200 mg 上面得到的 1, 2 - 二苯乙烯化合物溶于 2 ml 乙醇中, 并在室温及常压下, 在有 10 mg 10% 的钨 - 碳催化剂的存在下氢化 5 小时。过滤分离出催化剂, 然后在减压下蒸发滤液, 得到 200 mg (收率 99%) 标题化合物, 无色油状物。

参考例 9

(E) - 3 - 苯乙烯基苄基溴的制备

在无水四氢呋喃中, 用氢化铝锂还原参考例 8 中得到的 (E) - 和 (Z) - 3 - 苯乙烯基苯甲酸乙酯的混合物, 得到 (E) - 和 (Z) - 3 - 苯乙烯基苄醇的混合物。将该混合物分离, 并用中压液相色谱法提纯 [柱: Lobar 柱, A 号, Lichroprep Si 60 (E. Merck 公司的产品); 洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 5 / 1], 得到 (E) - 3 - 苯乙烯基苄醇 (无色结晶; m. p. 87 ~ 88 °C) 和 (Z)

— 3 — 苯乙烯基苄醇（无色油状物）。

将上面得到的（E）— 3 — 苯乙烯基苄醇（105 mg）溶于5 ml 氯仿中，加入80 ml 的三溴化磷，并将混合物搅拌40分钟，将反应混合物倾入冰水中，用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发滤液，得到133 mg（收率93.8%）的标题化合物。

用相类似的方法，得到（Z）— 3 — 苯乙烯基苄基溴，（E）— 3 —（邻—甲基苯乙烯基）苄基溴和（E）— 3 —〔2—（1—萘基）乙烯基〕苄基溴。

参考例 10

3 — 苄基氨基苯甲醚缩二甲醇的制备

将334 mg 3 — 氨基苯甲醚缩二甲醇溶于10 ml 无水苯中，并加入212 mg 苯甲醚和2 g 4 A 分子筛（Nippon Chromato Kogyo 有限公司的产品）。在室温下将混合物搅拌4小时。过滤除去分子筛，在减压下蒸发滤液。将剩余物溶于20 ml 甲醇中，并加入100 mg 氢硼化钠。将混合物搅拌2小时。用水稀释反应混合物，并用乙醚萃取。萃取液用无水硫酸钠干燥，蒸去溶剂。剩余物从己烷中重结晶，得到451 mg（收率87.7%）3 — 苄基氨基苯甲醚缩二甲醇，熔点为55 ~ 56 °C。

将得到的醚缩二醇（257 mg）加入到10 ml 1 N 的 HCl 中，并将混合物在80 °C 加热10分钟。在减压下将反应混合物蒸发。将剩余物溶于25 ml 20% 的含水甲醇中。在搅拌下加入200 mg 氢硼化钠。在室温下将混合物搅拌1小时。用碳酸钠碱化反应混合物，并用乙醚萃取。萃取液用无水硫酸钠干燥，并在减压下蒸发。剩余物

用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel C-200, 20g ; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=5/1), 然后用 HCl-甲醇处理, 得到 222 mg (收率 89%) 标题化合物, 熔点为 136~137°C。

参考例 11

3-(2-苯乙炔基)苄基溴的制备

将 213 mg 的 3-乙酰氧基甲基 1, 2-二苯乙烯溶于 4 ml 的乙醚中, 并加入 148 mg 溴。在室温下将混合物搅拌 2 小时, 过滤收集结晶, 干燥后得到 253 mg (收率 73%) 的 1, 2-二溴-2-苯基-(3-乙酰氧基苯基)乙烷, 熔点为 156~157°C。

将得到的二溴化合物 (250 mg) 溶于 1 ml 乙醇中, 并加入 360 mg 氢氧化钾。将混合物回流加热 8 小时。用水稀释反应混合物, 然后用乙醚萃取。在减压下浓缩萃取液, 剩余物用中压液相色谱法提纯 [柱: Lobar 柱, B号, Lichroprep Si 60 (E. Merck 公司的产品); 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=3/1], 得到 120 mg (收率 95%) 的 3-(2-苯基乙炔基)苄醇, 无色油状物。

将得到的乙炔化合物 (116 mg) 溶于 1 ml 氯仿中, 并加入 0.1 ml 三溴化磷。在室温下将混合物搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水和氯仿。分离出有机层, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 滤液在减压下蒸发, 得到 150 mg (收率 99%) 标题化合物, 无色的油状物。

参考例 12

N-甲基-3-苄氧基- α -苯乙基胺的制备

将 1.0 g 3-苄氧基苯甲醛溶于 10 ml 40% 的甲胺甲醇溶液中, 1 小时后, 在减压下将溶液浓缩至干。将剩余物溶于 20 ml

无水乙醚中；并加入12 ml 0.89 M的甲基锂的乙醚溶液。在搅拌下将混合物回流加热3小时。然后使反应混合物冷却，并倾入到20 ml冰水中。然后分离出有机层，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下蒸发，得到800 mg（收率70%）的标题化合物，无色油状物。

参考例 1 3

3-苯胺基甲基苄醇盐酸化物的制备

将1.34 g的间苯二醛溶于20 ml的无水苯中，并加入0.93 g苯胺和10 g 4 A分子筛（Nippon ch. mat o Kogyo有限公司的产品）。在室温下将混合物搅拌4小时，过滤除去分子筛，并在减压下将滤液蒸发。将剩余物溶于10 ml甲醇中，然后加入0.5 g氢硼化钠，将混合物搅拌3小时。用水稀释反应混合物，用乙酸乙酯萃取。萃取液用无水硫酸钠干燥，并蒸去溶剂。剩余物用硅胶柱色谱法提纯（Wakogel C-200, 50g；洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=3/1），并用HCl-甲醇处理，得到1.21 g（收率48.4%）标题化合物，熔点为124-126℃。

参考例 1 4

N-甲基-3-苯甲酰基氨基苄胺盐酸化物的制备

将1.06 g 3-氨基苯甲醛缩二甲醇溶于5 ml的甲苯和10 ml含有0.8 g氢氧化钠的水的混合物中，并加入5 ml含有1.3 g苯甲酰氯的甲苯溶液中。在室温下将混合物搅拌2小时，分离出有机层，并在减压下蒸发。将剩余物溶于10 ml甲醇和10 ml 10%的盐酸的混合物，并在90℃加热30分钟。向反应混合物中加入水（20 ml）以使其冷却。得到1.16 g（收率87.3%）的3

—苯甲酰基氨基苯甲醛，无色针状物，熔点为 $122-123^{\circ}\text{C}$ 。

将上述醛 (314mg) 溶于 5ml 40% 甲胺的甲醇溶液中，并将该溶液在室温下静置。加入氢硼化钠 (110mg)，将混合物搅拌 2 小时，用水稀释反应混合物，并在减压下浓缩以除去甲醇。向剩余物中加入乙醚萃取产物。用饱和的氯化钠水溶液洗涤醚层，并用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂，并用 $\text{HCl}/\text{甲醇}$ 处理剩余物，得到 305mg (收率 79.1%) 标题化合物，无色针状物，熔点为 $213-214^{\circ}\text{C}$ 。

当使用由 3-甲酰苯甲酰氯和苯胺缩合得到的 3-(N-苯甲氨基甲酰基)苯甲醛进行类似的反应时，可合成 N-甲基-3-(N-苯基氨基甲酰基)苯胺盐酸化物。

参考例 15

N-甲基-3-糠氧基苯胺盐酸化物的制备。

将 2g 糠醇溶于 20ml 无水乙醚中，并加入 3ml 含有 2g 三溴化磷的无水乙醚溶液。在冰冷却下将混合物搅拌 30 分钟。用 30% 的氢氧化钠水溶液洗涤反应混合物，并用粒状氢氧化钠干燥。然后将该溶液加入到预先制备的 3-羟基苯甲醛钠盐的溶液中 (该溶液通过将 2.44g 的 3-羟基苯甲醛和 0.8g 60% 的油状氢化钠溶于 5ml 无水二甲基甲酰胺和 10ml 无水乙醚的混合物中而得到)，在室温下将混合物搅拌 1 小时。向反应混合物中加入异丙醚和水，分离出有机层，并用 10% 的氢氧化钠水溶液洗涤，然后用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂，并蒸去溶剂。剩余物用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel C-200, 100g ; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = $3/1$)，得到糠氧基苯甲醛，浅黄色的油状物。

用与参考例 2 中相同的方法，使得到的糠氧基化合物 (0.5 g) 还原胺化，得到 0.38 g (收率 60%) 的标题化合物，结晶状粉末，熔点为 144—146 °C。

参考例 16

2-苄氧基-6-氯代甲基吡啶的制备

将 0.80 g 的 6-氯-2-甲基吡啶-1-氧化物加入到由 0.33 g 60% 油状氢化钠，0.69 ml 苄醇和 5 ml 二甲基亚砷制备的醇化物溶液中，在室温下将混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入 1 N-HCl (1.7 ml)，然后加入水和氯仿。分离出有机层，并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下蒸发。剩余物用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel C-200, 100 g; 洗脱溶剂: 氯仿/甲醇 = 80/1 → 40/1)，得到 0.64 g (收率 54%) 的 6-苄氧基-2-甲基吡啶-1-氧化物。

将得到的苄氧基化合物 (0.42 g) 溶于 12.5 ml 的乙酸酐中。混合物回流加热 1 小时，然后在减压下浓缩。向剩余物中加入水和氯仿以萃取产物。分离出有机层，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下蒸发，剩余物用硅胶柱色谱法提纯 (Wakogel C-200, 40 g; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 4/1)，得到 0.26 g (收率 51%) 2-乙酰氧基甲基-6-苄氧基吡啶。

将上面的乙酰氧基甲基化合物 (151 mg) 溶于 6 ml 乙醇中，并加入 195 ml 40% 的氢氧化钠水溶液。在室温下将混合物搅拌过夜。反应完全后，在减压下蒸去溶剂，向剩余物中加入水和氯仿以萃取产物。分离出有机层，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下蒸发。将剩余物溶于 3 ml 的氯仿中，并加入 90 ml

的亚硫酸氯。在室温下将混合物搅拌过夜。用饱和的碳酸氢钠水溶液和氯仿萃取反应混合物。分离出有机层，用无水硫酸镁干燥，并在减压下浓缩至干。剩余物用硅胶柱色谱法提纯（Wakogel C-100, 10 g；洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=3/1），得到100 mg（收率69%）标题化合物，浅黄色的油状物。

用与上面类似的方法，可以合成实施例93-95中使用的氯代甲基吡啶衍生物。

参考例17

(E)-3-氯代甲基-5-苯乙烯基吡啶的制备

将228 mg (E)-5-苯乙烯基吡啶-3-羧酸〔Ann., 453, 151(1927)〕溶于5 ml 无水四氢呋喃中，并分批加入68 mg 的氢化铝锂。在室温下将混合物搅拌1小时。加入含水的乙醚以分解过量的还原剂，然后用10%的柠檬酸水溶液和乙酸乙酯萃取混合物。分离出有机层，并在减压下蒸发。剩余物用乙醚洗涤，并溶于1 ml 10%的HCl/甲醇中，再一次在减压下蒸发。剩余物用乙醚洗涤，过滤，得到96 mg（收率38%）的(E)-3-羟基甲基-5-苯乙烯基吡啶盐酸化物。

将90 mg 该盐酸化物溶于3 ml 的氯仿中，并加入0.5 ml 的亚硫酸氯。在50℃时将混合物加热20小时。在减压下蒸发反应混合物。剩余物用乙酸乙酯洗涤，过滤，得到60 mg（收率82%）的标题化合物，无色结晶状粉末。

参考例18

(E)-和(Z)-2-羟基甲基-5-苯乙烯基呋喃的制备

将389 mg 氯化苄基三苯基磷悬浮于5 ml 无水四氢呋喃中，

并在氮气氛围下，在 -30°C ，加入 $0.75\text{ ml } 1.59\text{ M}$ 的正-丁基锂己烷溶液。在该温度下将混合物搅拌30分钟。向所得的溶液中加入 $1\text{ ml } 5\text{-羟基甲基糠醛}$ (126 mg)的四氢呋喃溶液。将混合物加热到室温，并加入 6 ml 二氯甲烷。混合物搅拌过夜，反应完全后，向反应混合物中加入水和氯仿。分离出有机层，并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，滤液在减压下蒸发。剩余物先用硅胶柱色谱法进行粗提纯 (Wakogel C-200, 5 g ; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=3/1)，再用高效液相色谱法提纯 (柱: Senshu Pack, 5310 N-硅胶; 洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=3/1)，得到 103 mg (收率51%) E-型和 58 mg (收率29%) Z-型标题化合物，浅黄色油状物

参考例 19

(E)-和(Z)-2-羟基甲基-4-苯乙烯基噻唑的混合物的制备

将噻唑-2,4-二羧酸二乙酯 (1.5 g) 悬浮于 15 ml 乙醇中，并在 -10°C ，加入 3 ml 含有 0.16 g 氢硼化钠和 0.58 g 氯化钙的乙醇溶液。在该温度下将混合物搅拌2小时。加入丙酮以分解过量的还原剂，然后在减压下蒸去溶剂。向剩余物中加入稀硫酸，用过滤分离出不溶的硫酸钙。用碳酸钾水溶液将滤液的pH值调至10，然后用氯仿萃取。氯仿层用无水硫酸镁干燥，然后在减压下进一步浓缩。用异丙醚处理剩余物，得到 0.78 g (收率64%) 2-羟基甲基噻唑-4-羧酸乙酯，无色结晶粉末。

将得到的羟基甲基酯 (0.78 g) 溶于 40 ml 氯仿中，并加入 25 g 活性二氧化锰。在室温下将混合物搅拌5天。过滤除去沉淀

物，滤液在减压下蒸发，得到0.67g（收率87%）2-甲酰基噻唑-4-羧酸乙酯，无色针状物。

将得到的甲酰基化合物（150mg）加入到预先由351mg溴化苄基三苯基磷，56.9mg粉状的甲醇钠和0.8ml甲醇制备的正膦溶液中，并在室温下将混合物搅拌2.5小时。过滤除去不溶的沉淀物。滤液在减压下蒸发，并加入水和二氯甲烷萃取剩余物。分离出有机层，用无水硫酸镁干燥。过滤分离出干燥剂。滤液在减压下蒸发，剩余物用硅胶柱色谱法提纯（Wakogel C-200, 24g；洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=5/1）。将得到的（E）-和（Z）-2-苯乙烯基噻唑-4-羧酸乙酯的混合物溶于4ml的乙醇中。在-5℃，向该溶液中加入1.2ml含有29mg氢硼化钠和100mg氯化钙的乙醇溶液。使混合物的温度恢复至室温，并在室温下将其搅拌过夜。加入丙酮以分解过量的还原剂，然后在减压下蒸去溶剂。向剩余物中加入稀硫酸，过滤除去不溶的硫酸钙。然后，向滤液中加入碳酸钾，将其pH值调至10。该溶液在减压下浓缩，剩余物用硅胶柱色谱法提纯（Wakogel C-200, 15g；洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=2/1→1/1），得到80mg（收率63%）的标题混合物，浅黄色油状物。

参考例20

（E）-2-羟基甲基-5-苯乙烯基噻唑的制备

将150mg（E）-5-苯乙烯基噻唑-2-羧酸乙酯〔Yakugaku Zasshi, Vol. 91, 425页（1971）〕悬浮于15ml的乙醇中，在-10℃，加入5ml含有35mg氢硼化钠和123mg氯化钙的乙醇溶液，并在室温下将混合物搅拌3小时。

反应混合物在减压下进行浓缩，并向剩余物中加入水和乙醚进行萃取。分离出有机层，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下浓缩滤液，得到120 mg (收率97%)的标题化合物，无色油状物。

参考例 21

甲磺酸 3-异丙基苯基酯的制备

将3-甲酰基苯甲酸甲酯(0.67 g)溶于10 ml甲醇中，并加入0.74 g的原甲酸甲酯和8 mg对-甲苯磺酸。在室温下将混合物搅拌10小时。向反应混合物中加入甲醇钠使其呈碱性，然后蒸去溶剂。将剩余物溶于乙酸乙酯中，并用5%的碳酸氢钠水溶液洗涤。然后蒸去溶剂，得到0.75 g 3-甲酰基苯甲酸甲酯缩二甲醇。

将上面得到的0.6 g醛缩醇溶于12 ml无水四氢呋喃中，在-20℃，搅拌下加入3.6 ml 2 N的甲基镁化溴的己烷溶液，并将混合物搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和的氯化铵水溶液使反应停止。向反应混合物中加入乙酸乙酯进行萃取。用常规方法处理萃取液，得到0.48 g 3-(1-羟基-1-甲基乙基)苯甲醛缩二甲醇的粗产物。

将上面得到的0.49 g醇化合物溶于8 ml的纯化的二氯甲烷中，并在冰冷却下，搅拌着加入0.24 g的甲磺酰氯和0.38 g三乙胺。在室温下将混合物搅拌2小时。在减压下蒸发反应混合物，然后加入乙醚和水进行萃取。用常规方法处理萃取液，得到0.35 g 3-异丙烯基苯甲醛缩二甲醇的粗产物，浅黄色油状物。

将上面得到的0.30 g异丙烯基化合物溶于3 ml 50%的含水三氟乙酸中，并在室温下将该溶液放置1小时。蒸去溶剂，向剩余物中加入二氯甲烷和水进行萃取，用常规方法处理萃取液，得到

0.28 g 3-异丙烯基苯甲醛的粗产物。

将0.25 g得到的醛化合物溶于5 ml乙醇中，并加入80 mg氢硼化钠。在室温下将混合物搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物，然后加入乙醚和水进行萃取，用常规方法处理萃取液，并用中压液相色谱法提纯产物〔柱：Lobar柱，A号，Lichroprep Si 60F（E. Merck公司的产品）；洗脱溶剂：己烷/乙酸乙酯=10/1→5/1〕，得到0.07 g（由3-甲酰基苯甲酸算起的总收率23%）3-异丙烯基苯甲醇，无色油状物。

将50 mg得到的醇化合物溶于1 ml氯仿中，在冰冷却下，搅拌着加入43 mg甲磺酰氯和69 mg的三乙胺。在上述温度下将混合物搅拌2小时。在减压下蒸馏反应混合物，并加入乙醚和饱和的氯化钠水溶液对剩余物进行萃取。用常规方法处理萃取液，得到75 mg的标题化合物，浅黄色油状物。

参考例 2 2

3-(3-甲基-2-丁烯基)苄基溴的制备

将金属镁（1.2 g）加入到2 ml四氢呋喃中。在室温下搅拌着，在1小时的时间内滴加20 ml含有2.0 g 3-溴代苯甲醛缩二甲醇的比例为1:1的四氢呋喃和乙醚的混合物溶液。在冰冷却下，搅拌着向得到的溶液中加入15 ml含有2.25 g 3-甲基-2-丁烯基溴的四氢呋喃溶液。将混合物的温度恢复到室温，然后将其搅拌1小时。向反应混合物中加入饱和的氯化铵水溶液使反应停止。加入乙醚，并用常规方法处理反应混合物，得到1.71 g（收率90%）3-(3-甲基-2-丁烯基)-苄基溴缩二甲醇，无色油状物。

将上面得到的250 mg醛缩醇化合物溶于20 ml四氢呋喃和

5 ml 水的混合物中，并加入 1 ml 35% 的盐酸。在 50 °C 将混合物搅拌 1 小时。用水和乙醚稀释反应混合物，并用常规方法处理，得到 188 mg (收率 45%) 3-(3-甲基-2-丁烯基)苯甲醛。

将 170 mg 醛化合物溶于 20 ml 乙醇中，并加入 100 mg 氢硼化钠。在室温下将混合物搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水和乙醚将其稀释，然后用常规方法对其进行处理，得到 158 mg (收率 92%) 3-(3-甲基-2-丁烯基)苯醇。

将 130 mg 得到的醇化合物溶于 20 ml 的乙醚中，并加入 2 ml 吡啶和 270 mg 三溴化磷。在冰冷却下将混合物搅拌 1 小时。将反应混合物倾入冰水中，并加入乙醚。用常规方法处理混合物，得到 109 mg (收率 62%) 的标题化合物，浅黄色的油状物。

实施例 53 和 54 中使用的 3-(2-甲基-1-丙烯基)苄基溴和 3-(2-甲基-2-丙烯基)苄基溴可基本上使用与参考例 21 和 22 中的相同方法制备。

参考例 23

2-(2-咪喃基)苄基氯的制备

将 3-(2-咪喃基)苯甲酸乙酯 [J. Chem. Soc., (B), 1971, 2305] 溶于 5 ml 的无水乙醚中，并在冰冷却下，搅拌着加入 23 mg 的氢化铝锂。将混合物搅拌 40 分钟。反应完全后，加入水和乙醚萃取反应混合物，用常规方法处理萃取液，得到 170 mg (收率 83%) 3-(2-咪喃基)苯甲醇。

将 160 mg 得到的醇化合物溶于 3 ml 无水乙醚中，加入亚硫酸氯 (73 微升)，并在冰冷却下，将混合物搅拌 3 小时，反应完全后，用饱和的氯化钠水溶液和 5% 的碳酸氢钠洗涤反应混合物，得到

标题化合物的乙醚溶液，可直接将它用于实施例 58 的反应中。

参考例 24

3-(2-噁唑基)苄基溴的制备

将 200 mg 3-(2-噁唑基)甲苯 (按照 *Angew. Chem.*, 75, 165 (1963) 中描述的方法合成) 溶于 5 ml 四氯化碳中, 并加入 231 mg N-溴丁二酰亚胺和催化量的过氧化苯甲酰。搅拌下将混合物回流 2 小时。反应完全后, 除去不溶性物质, 并蒸去溶剂, 得到标题化合物。

用类似的方法, 可以合成实施例 60 中使用的 3-(2-噁唑基)苄基溴。

参考例 25

甲磺酸 3-(1-(1-吡咯基)苄基酯)的制备

将间一氨基苯甲酸乙酯 (1.6 g) 溶于 10 ml 冰醋酸中, 并加入 1.3 g 2,5-二甲氧基四氢呋喃。将混合物回流 2 小时, 并蒸去溶剂。剩余物溶于乙酸乙酯和水的混合物中, 分离出有机层, 然后用常规方法处理。最后从己烷中重结晶, 得到 1.7 g (收率 82%) 3-(1-吡咯基)苯甲酸乙酯, 无色针状物, 熔点为 64—65 °C。将得到的吡咯基化合物 (1.1 g) 溶于 30 ml 的乙醚中, 并在冰冷却下, 搅拌着加入 0.2 g 氢化铝锂。将混合物搅拌 1 小时, 加入水和乙醚萃取反应混合物。用常规方法处理萃取液。从乙酸乙酯和乙烷的混合物中重结晶, 得到 0.80 g (收率 91%) 3-(1-吡咯基)苄醇, 无色针状物, 熔点为 66—68 °C。

将 170 mg 得到的醇化合物溶于 10 ml 二氯甲烷中, 并加入 120 mg 的甲磺酰氯和 150 mg 三乙胺。在冰冷却下, 将混合物

搅拌1小时；用水洗涤反应混合物，并用无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂，得到230 mg（收率92%）标题化合物，浅黄色油状物。

用类似的方法，可以合成实施例61，102和105中使用的3-(5-噁唑基)苄基甲磺酸酯（参见Chem. Pharm. Bull. 27, 793 (1979); Tetrahedron, Lett., 1972, 2369]）。

本发明提供的化合物通过抑制哺乳动物的角鲨烯-环氧酶可抑制胆甾醇的生物合成，而降低血液胆甾醇的含量。因此，预期这些化合物可用于治疗和防止因过量的胆甾醇而引起的疾病，例如肥胖症，血脂过多和动脉硬化，以及这些疾病附带的心脏和脑疾病。