



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 89108382.0

[51]Int.Cl⁶

C07D495 / 04

[45]授权公告日 1996年7月3日

[24]颁证日 96.3.23

[21]申请号 89108382.0

[22]申请日 89.9.23

[30]优先权

[32]88.9.23 [33]US[31]249,043

[32]89.9.6 [33]US[31]401,628

[73]专利权人 邻位药品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 杰弗里·B·普雷斯

波林·圣菲利波

詹姆斯·J·麦克纳利

罗伯特·法洛蒂科

A61K 31 / 38

/(C07D495 / 04,311 : 00,333 : 00)

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

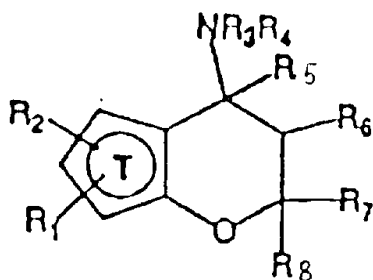
权利要求书 15 页 说明书 82 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备用作抗高血压剂的新的取代的噻吩并吡喃的方法

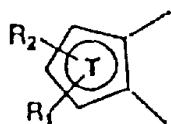
[57]摘要

本发明公开了取代的噻吩并吡喃及其制备方法。噻吩并吡喃可用作抗高血压剂，抗咽炎剂和末梢的血管收缩剂。

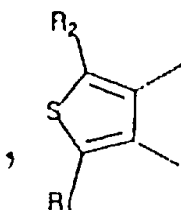
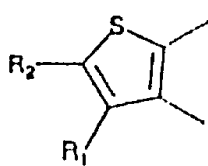
1. 制备下式所示的噻吩并吡喃的方法,



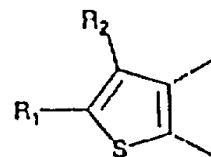
其中



是



或



R_1 和 R_2 选自氢、硝基、氟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烷酰基、 $COCF_3$ 、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 和其中 R 是 C_{1-4} 烷基的 $CON(R)_2$;

R_3 和 R_4 是氢、 C_{2-5} 烷酰基、吡啶基羰基、苯甲酰基或2-F $PhSO_2$ 、呋喃甲酰、2-噻吩甲酰、肉桂酰或 CF_3PhCO 以及由以下取代基任意取代的以上各基团, 所说取代基为硝基、卤素、三氟甲基、氟基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, 或

NR_3R_4 一起形成吡咯、吡咯烷基或在2位或2,5位上由氧任意取代的噁啉、二氧哌嗪基、2-咪唑酮、2-氧代六亚甲基亚胺基或2-

异吲哚酮基;

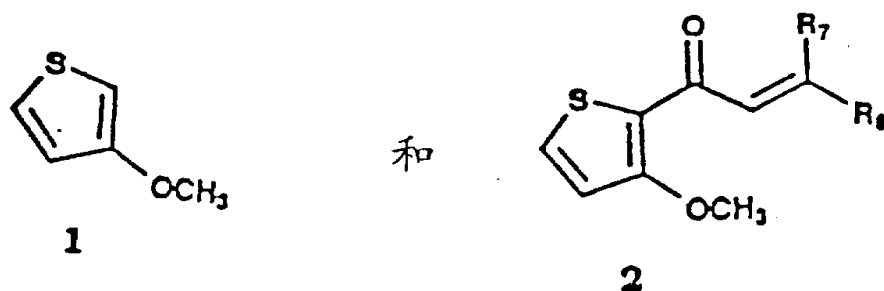
R_5 是氢; R_6 是H、OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-7} 酰基氧基、苯甲酰基或取代的苯甲酰基;

R_7 和 R_8 是氢或 C_{1-4} 烷基;

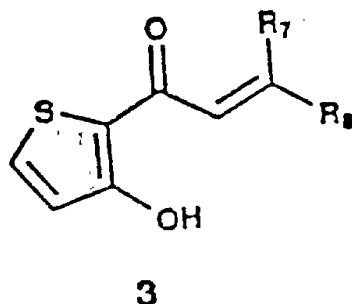
该方法包括方法(1)、(2)和(3):

方法 1:

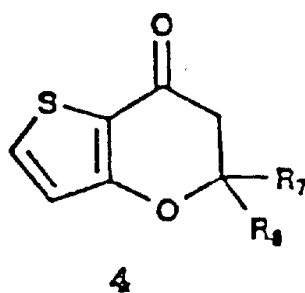
用 3, 3-二取代的烯丙酰氯和路易斯酸催化剂处理由 3-溴代噻吩制备的式(1)的 3-甲氧基噻吩, 得到式(2)的未饱和的酮衍生物, 式(1)和式(2)分别为:



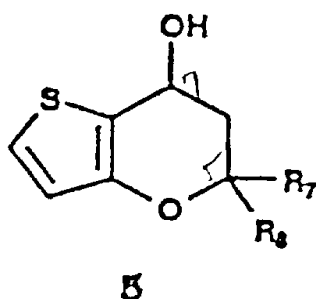
通过三氟化硼、三溴化硼、三氯化硼、吡啶鎓盐酸盐或碘化三甲基硅的作用, 将式(2)化合物上的甲氧基分解, 得到式(3)的醇, 式(3)为:



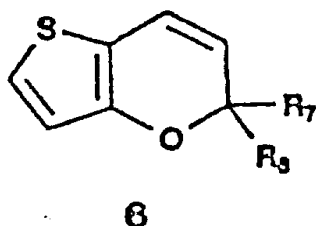
用质子酸处理式(3)化合物, 得到式(4)的 5, 5-二取代的噻吩并[3, 2-b]吡喃-7-酮, 式(4)为:



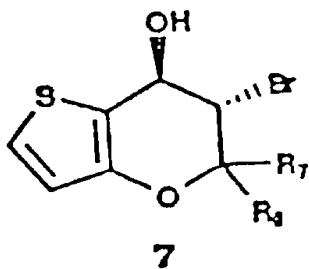
用还原剂还原式(4)的酮,得到式(5)的醇,式(5)为:



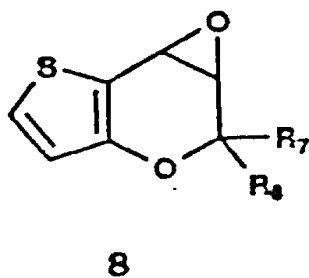
在酸性条件下,用分子筛使式(5)化合物脱去水,得到式(6)的烯烃,或者,将式(4)酮还原,不经提纯离析的式(5)的醇直接转化成式(6)的烯烃,式(6)为:



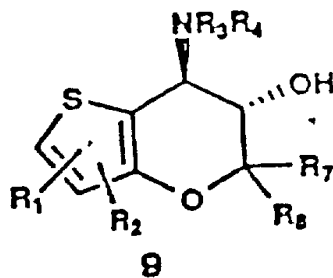
通过 N-溴代琥珀酰亚胺和水的作用,使式(6)烯烃向式(7)溴代醇转化,式(7)为:



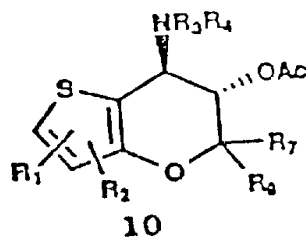
用碱处理式 (7) 溴代醇, 得以式 (8) 的不稳定的环氧化合物, 或者, 用过酸将式 (6) 烯烃直接转化成式 (8) 环氧化合物, 式 (8) 为:



用胺或酰胺阴离子处理式 (8) 环氧化合物, 得到其中 $R_1R_2 = H$ 的式 (9) 化合物, 式 (9) 为:

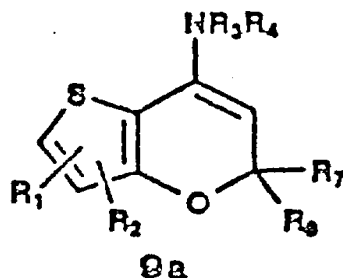


式 (9) 化合物与亲电子试剂反应, 得到相应的其中 $R_1R_2 =$ 溴或硝基的式 (9) 的取代的噻吩并吡喃, 或得到其中 R_1 或 $R_2 =$ 酰基的式 (10) 酰基乙酸酯, 式 (10) 为:



式 (10) 的乙酸酯与甲醇化的氢氧化钠或碳酸钠反应, 得到其中 R_1 或 $R_2 =$ 酰基的式 (9) 化合物;

式 (9) 化合物与碱反应, 生成式 (9a) 烯胺, 式 (9a) 为:

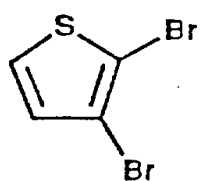


或者, 式 (8) 环氧化合物与叠氮化钠反应, 生成其中 $NR_3R_4 = N_3$ 的式 (9) 叠氮化物, 该叠氮化物用氢化物还原剂进行还原, 或者用金属还原, 得到其中 $R_3, R_4 = H$ 的相应的式 (9) 的氨基醇, 这个胺与酰基化试剂反应, 得到本发明的其中 R_3 或 R_4 是酰基的式 (9) 化合物;

用有机金属试剂处理其中 R_1 或 $R_2 = Br$ 的式 (9) 化合物, 得到其中 R_1 或 $R_2 = CO_2R$, R 为甲基、乙基或丙基的式 (9) 化合物, 将该化合物与氨、氯化铵或氢氧化铵反应, 得到其中 R_1 或 $R_2 = CONH_2$ 的式 (9) 化合物, 再将该化合物用脱水剂处理, 得到其中 R_1 或 $R_2 = CN$ 的式 (9) 化合物;

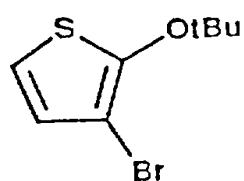
方法 2:

将式 (11) 的 2, 3-二溴代噻吩转化成式 (12) 的 2-叔-丁氧基-3-溴代噻吩, 式 (11) 和 (12) 分别为:



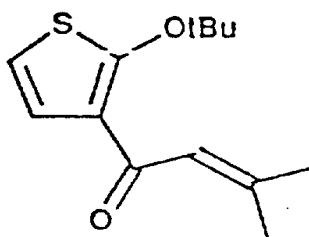
11

和



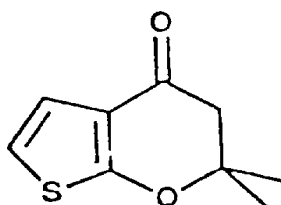
12

然后用叔丁基锂处理式 (12) 化合物, 接着用 3, 3-二取代的丙烯酸酯的衍生物或酰胺衍生物进行酰基化反应, 得到式 (13) 化合物, 式 (13) 为:



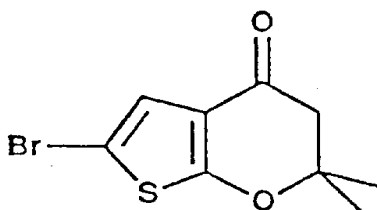
13

加热式 (13) 化合物, 得到式 (14) 的 3, 3-二甲基-噻吩并 [2, 3-b] 吡喃-5-酮, 式 (14) 为:



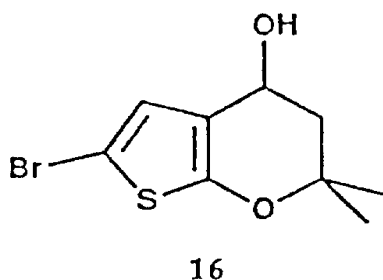
14

使式 (14) 化合物溴化, 得到式 (15) 的 7-溴代-3, 3-二甲基噻吩并 [2, 3-b] 吡喃-5-酮, 式 (15) 为:

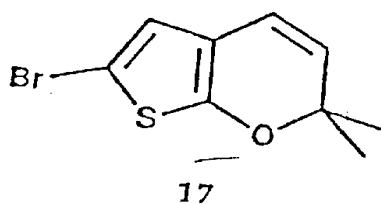


15

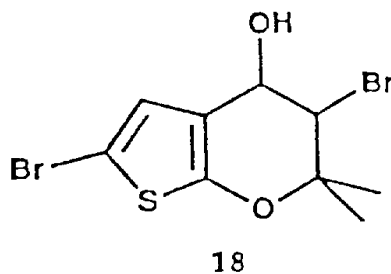
用氢化铝锂或硼氢化钠使式 (15) 化合物转化成式 (16) 醇, 式 (16) 为:



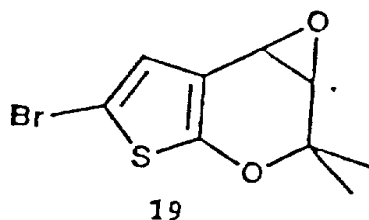
使式 (16) 化合物脱水, 得到式 (17) 烯烃, 可以将式 (15) 酮还原, 将生成的式 (16) 醇, 直接转化成式 (17) 化合物, 式 (17) 为:



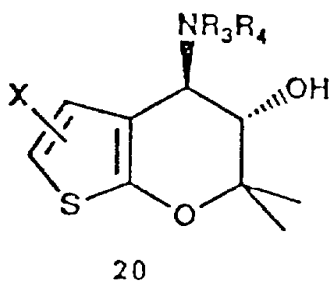
通过 N-溴代琥珀酰亚胺和水的作用, 完成式 (17) 向式 (18) 的溴代醇转化, 式 (18) 为:



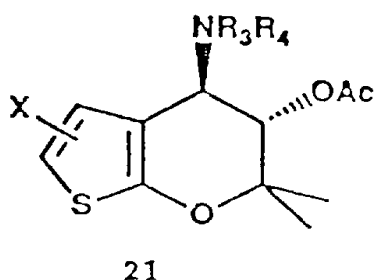
用碱处理溴代醇, 形成不稳定的式 (19) 化合物, 或者, 用过酸将式 (17) 烯烃直接转化成式 (19) 的环氧化合物, 式 (19) 为:



用胺或酰胺阴离子处理式 (19) 的环氧化合物, 得到其中 $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{H}$ 的式 (20) 化合物, 式 (20) 为:



接着, 通过与亲电子试剂反应, 得到其中 R_1 或 $R_2 = \text{硝基}$ 的式 (20) 化合物, 或其中 R_1 或 $R_2 = \text{酰基}$ 的式 (21) 的酰基乙酸酯, 式 (21) 为:



式 (21) 化合物与甲醇化的氢氧化钠或碳酸钠反应, 得到其中 R_1 或 $R_2 = \text{酰基}$ 的式 (20) 的酰基化合物;

用一有机金属试剂处理其中 R_1 或 $R_2 = \text{Br}$ 的式 (20) 化合物, 得到其中 R_1 或 $R_2 = \text{CO}_2\text{R}$, 其中 $\text{R} = \text{甲基、乙基或丙基}$ 的式 (20) 化合

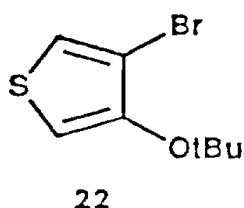
物;

使该式 (20) 的化合物与氨、氯化铵或氢氧化铵反应, 得到其中 R_1 或 $R_2 = \text{CONH}_2$ 的式 (20) 化合物; 用脱水剂处理该式 (20) 化合物, 得到其中 R_1 或 $R_2 = \text{CN}$ 的式 (20) 化合物;

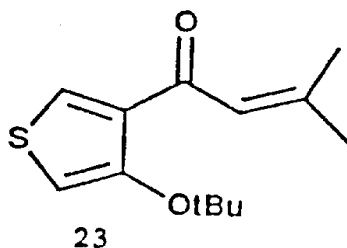
或者, 使式 (19) 的环氧化合物与叠氮化钠反应, 生成其中 $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{N}_3$ 的式 (20) 叠氮化物; 还原这个叠氮化物, 得到其中 $\text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}$ 的式 (20) 的氨基醇。这个胺与酰基化试剂反应, 得到本发明的其中 R_3 或 R_4 是酰基的式 (20) 的化合物;

方法 3:

将 3, 4 - 二溴代噻吩转化成式 (22) 的 3 - 溴 - 4 - 叔 - 丁氧基噻吩, 式 (22) 为:

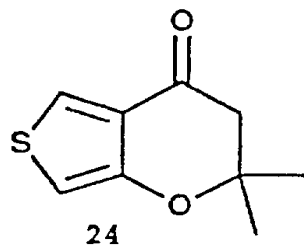


将式 (22) 化合物再转化为 3 - 锂 - 4 - 叔 - 丁氧基噻吩, 然后与 3, 3 - 二取代的丙烯酸酯的衍生物进行反应, 得到不饱和的式 (23) 的酮衍生物, 式 (23) 为:

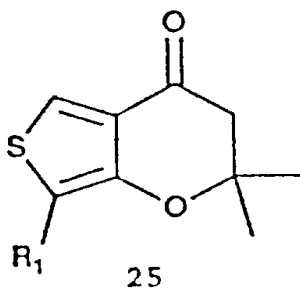


将式 (23) 化合物与质子酸催化剂进行反应, 得到式 (24) 的闭环

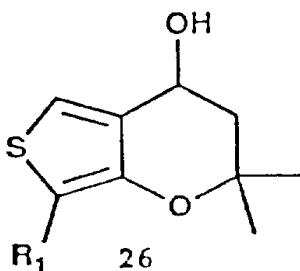
的噻吩并 [3, 4 - b] 吡喃酮衍生物, 式 (24) 为:



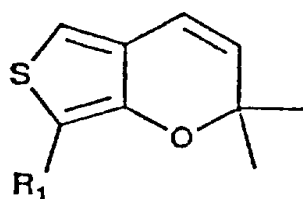
将式 (24) 化合物溴化, 得到式 (25) 的 3 - 溴 - 5, 5 - 二甲基噻吩并 [3, 4 - b] 吡喃 - 7 - 酮, 式 (25) 为:



将式 (25) 酮还原, 得到式 (26) 醇, 式 (26) 为:

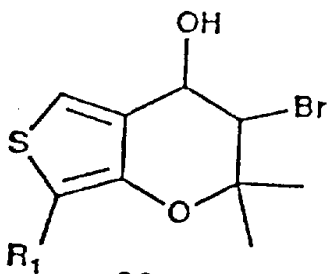


将式 (26) 醇脱水, 得到式 (27) 烯烃, 式 (27) 为:



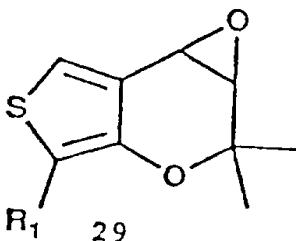
27

用 N-溴代琥珀酰亚胺和水处理式 (27) 烯烃, 得到式 (28) 的溴代醇, 式 (28) 为:



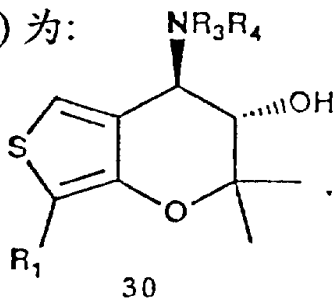
28

将式 (28) 溴代醇转化成式 (29) 的环氧化合物, 式 (29) 为:



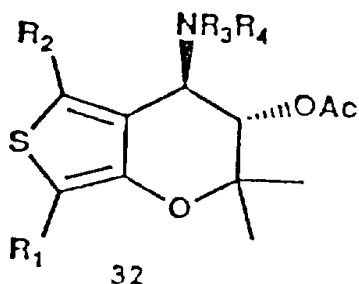
29

将式 (29) 的环氧化合物与叠氮化钠反应, 得到其中 $\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{N}_3$ 的式 (30) 叠氮基醇, 式 (30) 为:



30

将上述叠氮化物用还原剂进行还原, 得到其中 $R_3, R_4 = H$ 的氨基醇, 这个胺与酰基化试剂反应, 得到其中 R_3 或 R_4 是酰基的本发明的式 (30) 化合物, 或者, 用过酸将式 (27) 烯烃直接转化成式 (29) 的环氧化合物, 将 (29) 化合物与各种胺和酰胺的阴离子反应, 得到其中 $R_1, R_2 = H$ 的式 (30) 氨基醇。这些衍生物分别与亲电子试剂反应, 得到其中 R_1 或 $R_2 = Br, Cl, NO_2$ 的式 (30) 的取代的衍生物, 或得到其中 R_1 或 $R_2 =$ 乙酰基的式 (32) 的乙酰基乙酰氧基衍生物, 式 (32) 为:

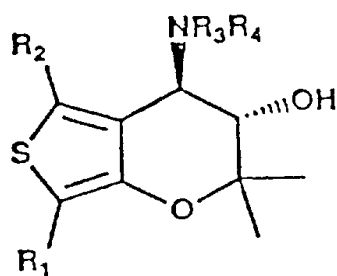


用醇处理式 (32) 化合物, 使之转化成其中 R_1 或 $R_2 =$ 乙酰基的式 (30) 的氨基醇;

式 (30) 化合物与碱反应, 生成相应的烯胺;

用一有机金属试剂处理其中 R_1 或 $R_2 = Br$ 的式 (30) 化合物, 得到其中 R_1 或 $R_2 = CO_2R$, 其中 $R =$ 甲基、乙基或丙基的式 (30) 化合物, 该式 (30) 化合物与氨, 氯化铵或氢氧化铵反应, 得到其中 R_1 或 $R_2 = CONH_2$ 的式 (30) 化合物, 用脱水剂处理该式 (30) 化合物, 得到其中 R_1 或 $R_2 = CN$ 的式 (30) 化合物;

如前所述, 用弱碱处理式 (32) 化合物, 得到式 (31) 化合物, 式 (31) 为:



31

2. 按照权利要求 1 的方法, 其中制得的化合物是:

5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

6-乙酰基-2-乙酰基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

6-乙酰基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃; 或

5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-2-硝基-7-(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃。

3. 按照权利要求 1 的方法, 其中制得的化合物是:

2-溴-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

6-乙酰基-2-乙酰基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

7-(4-氯代苯甲酰氨基)-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

7-(4-氯代苯甲酰氨基)-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-2-硝基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

5, 6-二氢-6-羟基-2-硝基-7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃;

基) - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃;

5, 6 - 二氢 - 6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃;

6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - (2 - 氧代六亚甲基亚胺 - 1 - 基) 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃; 或

6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 2 - 硝基 - 7 - (2 - 氧代六亚甲基亚胺 - 1 - 基) 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃。

4. 按照权利要求 1 的方法, 其中制得的化合物是:

6 - 乙酰基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - (2 - 氧代六亚甲基亚胺 - 1 - 基) 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃;

6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - (2, 5 - 二氧代哌嗪 - 1 - 基) - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃;

5, 6 - 二氢 - 6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - 哌啶 - 1 - 基 - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃; 或

6 - 苯甲酸基 - 5, 6 - 二氢 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - (2 - 氧代吡咯烷 - 1 - 基) - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃。

5. 按照权利要求 1 的方法, 其中制得的化合物是 5, 6 - 二氢 - 6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - (2 - 氧代吡咯烷 - 1 - 基) - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃。

6. 按照权利要求 1 的方法, 其中制得的化合物是 2 - 溴 - 5, 6 - 二氢 - 6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - (2 - 氧代吡咯烷 - 1 - 基) - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃。

7. 按照权利要求 1 的方法, 其中制得的化合物是 5, 6 - 二氢 - 6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 2 - 硝基 - 7 - (2 - 氧代吡咯烷 - 2 - 基) - 7H - 噻吩并 [3, 2 - b] 吡喃。

8. 按照权利要求 1 的方法, 其中制得的化合物是 2 - 乙酰基 - 5, 6 - 二氢 - 6 - 羟基 - 5, 5 - 二甲基 - 7 - (2 - 氧代吡咯

烷-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃。

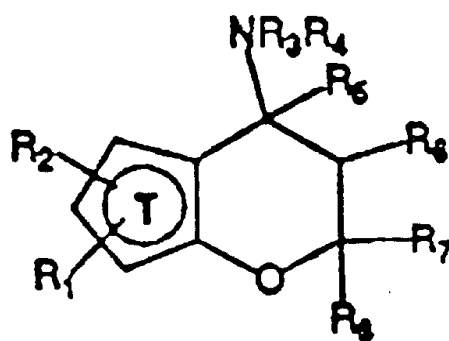
9. 按照权利要求1的方法, 其中制得的化合物是2-乙酰基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃。

10. 按照权利要求1的方法, 其中制得的化合物是5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-2-硝基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃。

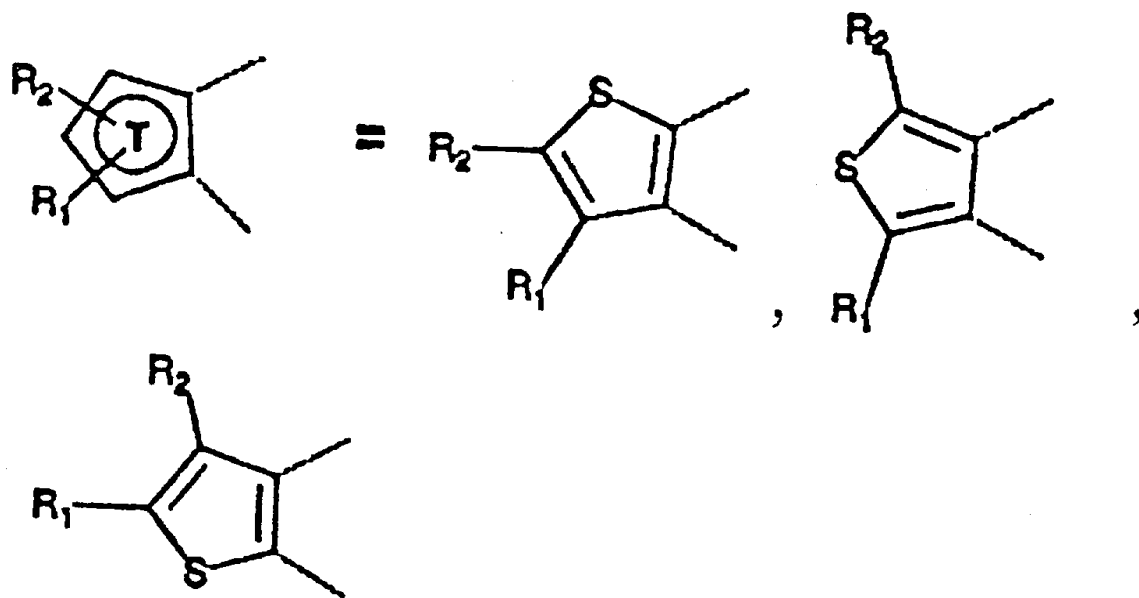
制备用作抗高血压剂的新的
取代的噻吩并吡喃的方法

这是1988年9月23日申请的序号为249,043的延续部分。

本发明涉及具有下式的取代的噻吩并吡喃衍生物及其旋光异构体：



其中：



R_1 和 R_2 选自氢、硝基、氰基、三氟甲基、卤素如溴、氯、碘、烷基 ($C_1 \sim 4$)、酰基 ($C_2 \sim 4$)，取代的酰基 (其中取代基是卤素如溴、氯、氟或碘)，苯甲酰基，取代的苯甲酰基 (其中取代基是卤素如溴、氯、碘，烷基 ($C_1 \sim 4$)，烷氧基 ($C_1 \sim 4$)，酰基 ($C_2 \sim 4$)，硝基、氰基或三氟甲基)，烷氧基 ($C_1 \sim 4$) 羰基， CHO 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $CON(R)_2$ (其中 R 是烷基 ($C_1 \sim 4$))， $NHCOR$ [其中 R 是烷基 ($C_1 \sim 4$)]，烷氧基 ($C_1 \sim 4$)，苯基或取代的苯基 [其中取代基是卤素如溴、氯、碘，低级烷基 ($C_1 \sim 4$)、低级烷氧基 ($C_1 \sim 4$)、硝基、氰基、三氟甲基或低级酰基 ($C_1 \sim 4$)];

R_3 和 R_4 选自氢，酰基 ($C_2 \sim 5$)，取代的酰基 (其中取代基是 CN 或 CF_3)，低级烷基 ($C_1 \sim 4$)，环烷基 ($C_3 \sim 6$)，环烷基羰基 ($C_3 \sim 6$)，吡啶基羰基，苯甲酰基，取代的苯甲酰基 [其中取代基是卤素如溴、氯、碘，低级烷基 ($C_1 \sim 4$)，低级烷氧基 ($C_1 \sim 4$)，低碳酰基 ($C_2 \sim 4$)，三氟甲基，硝基，氰基， $RCONH$ [其中 R 是烷基 ($C_1 \sim 4$)] 或 R_3 、 R_4 、 N 一起可以形成一个杂环，例如吡咯，吡咯烷或哌啶环，或者具有 3~9 个碳原子的内酰胺，包括异吲哚酮，或甘氨酸酐];

R_5 是氢，或与 R_6 一起形成一个双键。

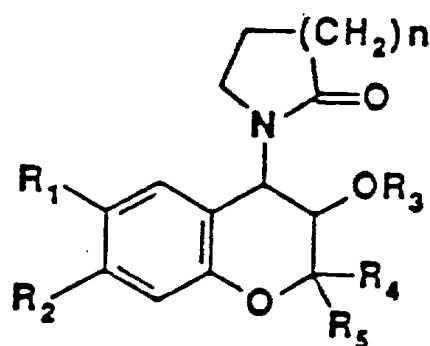
R_6 是氢，羟基，烷氧基 ($C_1 \sim 6$)，酰氧基 ($C_2 \sim 7$)，苯甲酰基，取代的苯甲酰基 [其中取代基是卤素如溴、氯、碘，低级烷基 ($C_1 \sim 4$)，低级烷氧基 ($C_1 \sim 4$)，低级酰基 ($C_2 \sim 4$)，硝基，氰基或三氟甲基];

R_7 和 R_8 是氢或烷基 ($C_1 \sim 4$)，且可以一起形成一个具有

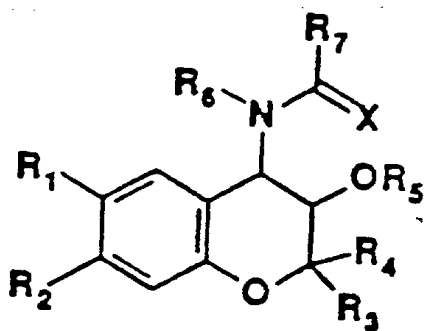
5~8个碳原子的环。

这些取代的噻吩并吡喃衍生物是平滑肌紧张的弛缓药，因此可应用于血管组织，治疗高血压病，咽喉炎和其它的以不良区域灌注为特征的血管病症（例如雷诺氏病）。其它可以使用的还包括支气管扩张、子宫松弛、肠机能性病症、脱发、气喘和失禁的治疗。这些化合物也是制备具有相似药理学性质的制剂的中间体。

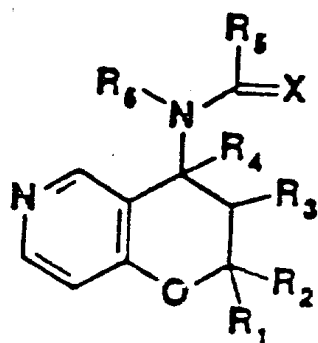
欧洲专利申请 1 2 0 4 2 6 中描述了具有下式的可用作抗高血压剂的取代的苯并吡喃：



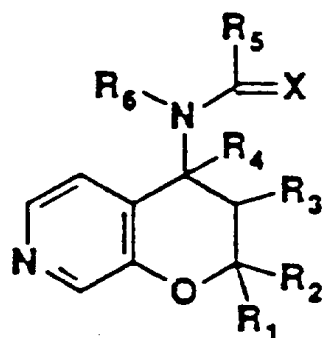
欧洲专利申请 1 3 9 9 9 2 中描述了具有下式的可用作抗高血压剂的取代的苯并吡喃：



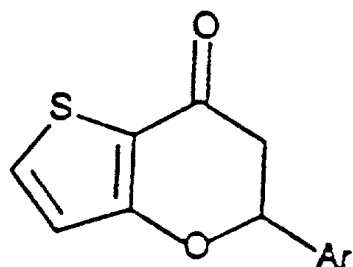
欧洲专利申请 2 0 5 2 9 2 中描述了具有下式的可用作抗高血压剂的取代的吡喃并 [3 , 2 - C] 吡啶衍生物 :



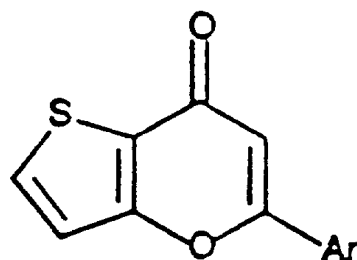
英国专利 0 1 3 7 8 6 中描述了具有下式的可用作抗高血压剂的吡喃并 [3 , 2 - C] 吡啶衍生物 :



在现有技术中具有下式的抗病毒的黄酮 (flavones) 的噻吩类似物是已知的 [Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 70 (1985)]。



在现有技术中具有下式的黄酮和咕吨酮的噻吩电子等排物也是已知的 [Tetrahedron , 33, 191 (1977)]。



本发明最主要的方面涉及了可用作抗高血压剂的取代的噻吩并吡

喃。用来制备噻吩并吡喃的一些中间体也是新的化合物，应被认为是发明的一部分。

本发明的取代的噻吩并吡喃可根据路线 1 概述的方法制备。

从路线 1 中可以得知：在 $0 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 的温度下，在惰性溶剂如二氯甲烷、氯仿或 THF 中，用 3, 3-二取代的烯丙酰氯和路易斯酸催化剂如氯化锡 (IV)、氯化铁、氯化锌等处理由 3-溴代噻吩制备的 3-甲氧基噻吩 (1) [S. Gronowitz, Arkiv. Kemi. 1958, 12, 239] 1~24 小时，得到未饱和的酮衍生物 2。在 -20 至 20°C 的温度下，在惰性溶剂如二氯甲烷或氯仿中，通过试剂如三氟化硼、三溴化硼、三氯化硼、吡啶鎓盐酸盐或碘化三甲基硅的作用，将化合物 2 上的甲氧基分解得到醇 3。在回流温度下，在惰性溶剂如苯、甲苯等中，用质子 (protic) 酸如对一甲苯磺酸处理化合物 3，得到 5, 5-二取代的噻吩并 [3, 2-d] 吡喃-7-酮 4。在适当的溶剂如醇类或 THF 中，用还原剂如硼氢化钠、氢化铝锂等还原酮 (4)，得到醇 5。在 -20 至 20°C 的温度下，在惰性溶剂如二氯甲烷，THF 或苯中，酸性条件下用分子筛使化合物 5 脱去水，得到烯烃 6。或者，将酮 (4) 还原，不经提纯离析的醇 (5) 在上述相似的条件直接转化成烯烃 (6)，烯烃 (6) 向溴代醇 (7) 的转化是通过 N-溴代琥珀酰亚胺和水的作用，在溶剂如 DMSO 或 DMF 中，于 0 至 50°C 的温度下完成的。溴代醇 (7) 一般不需离析出来，在溶剂如 DMSO 或 DMF 中，于 -20 至 20°C 的温度下用碱如氢氧化钠或氢氧化钾处理，得到不稳定的环氧化合物 (8)。或者在溶剂如脂肪醇或二氯甲烷中，用过酸如间一氯过苯甲酸或过三氟乙酸将烯烃 6 直接转化成环氧化合物 (8)。在室

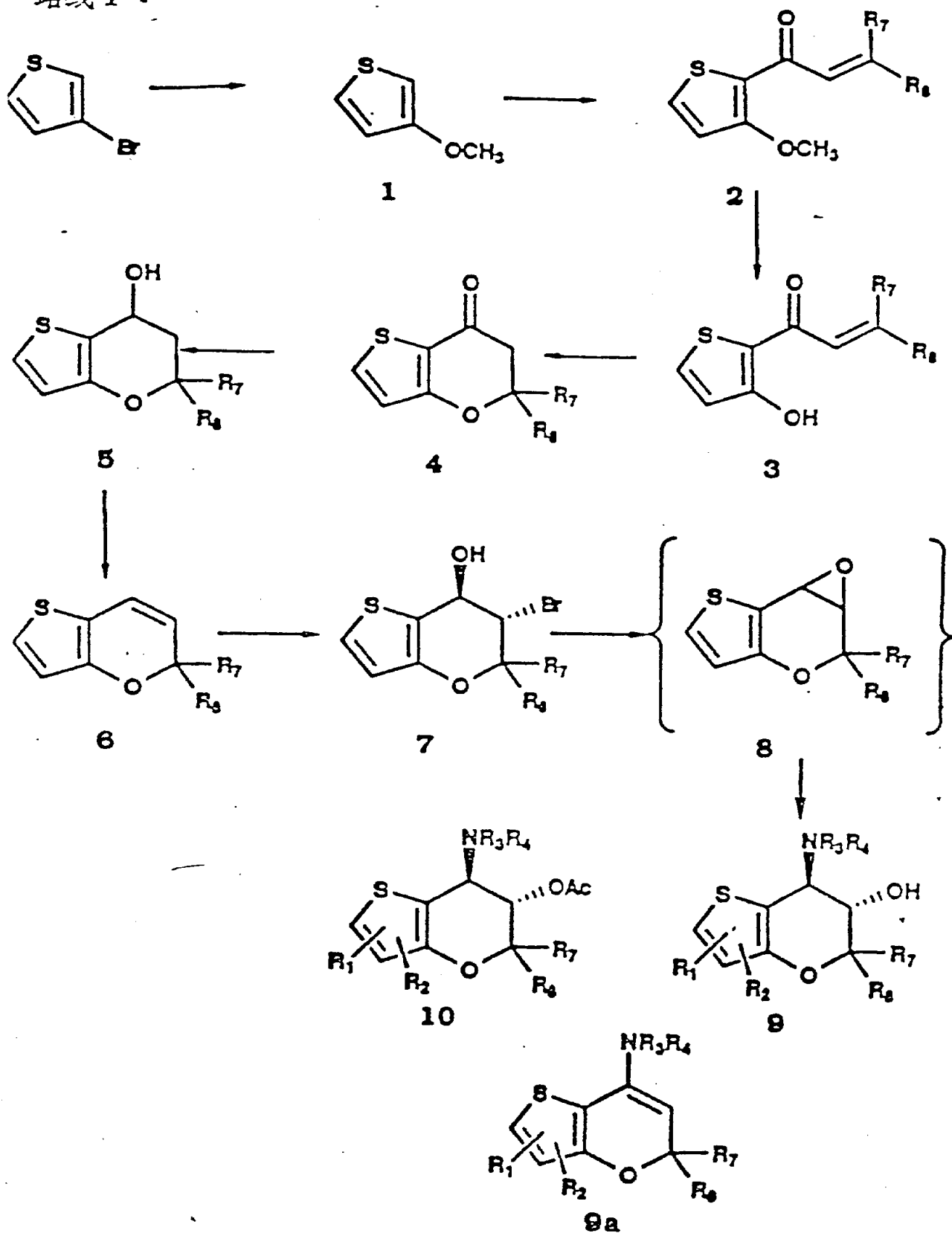
温下，在溶剂如DMF或DMSO中，通过用氢化钠处理各种胺如吡咯烷或哌啶，或酰胺如吡咯烷酮、哌啶酮、己内酰胺、苯甲酰胺和取代的苯甲酰胺如对一硝基苯甲酰胺，可就地制成胺或酰胺衍生物的阴离子。然后，在溶剂如DMF，DMSO等中，在0至20°C的温度下，用上述形成的胺或酰胺阴离子处理环氧化合物(8) 1~8天，形成化合物9 ($R_1 R_2 = H$)。化合物9与亲电子试剂如溴或硝酸等反应，得到相应的其中 $R_1 R_2 =$ 溴或硝基的取代的噻吩并吡喃(9)。当亲电子试剂是酰基化试剂如乙酰氯或乙酸酐时，反应在有路易斯酸或质子酸催化剂的存在下，在大约-20至20°C的温度下进行大约1小时至6天，产物是酰氧基衍生物(10) ($R_1 R_2 = H$)。在相似条件下，用适当的亲电子试剂在类似条件下进行的类似反应生成酰基乙酸酯(10) (R_1 或 $R_2 =$ 酰基，例如，乙酰基)。乙酸酯10与甲醇化的氢氧化钠或碳酸钠在大约0—25°C的温度下反应1~24小时，得到9 (R_1 或 $R_2 =$ 酰基，例如，乙酰基)。

化合物9与碱如氢氧化钠反应，在溶剂如THF，DMF等中，在40~150°C的温度下反应1~16小时，生成烯胺(9a)。

或者，在极性溶剂如DMF或DMSO中，在大约-20至100°C的温度下，环氧化合物8与叠氮化钠反应，生成叠氮化物9 ($N R_3 R_4 = N_3$)。该叠氮化物在大约0至100°C的温度下，在溶剂如乙醚、四氢呋喃或醇中，用常用的氢化物还原试剂如氢化铝锂或硼氢化钠进行还原，或者在乙酸或稀盐酸中用金属如锌或铁还原，得到相应的氨基醇9 ($R_3, R_4 = H$)。这个胺与酰基化试剂如乙酰氯，苯甲酰氯或取代的苯甲酰氯反应，得到本发明的化合物9，其中 R_3 或 R_4 是酰基如乙酰基，苯甲酰基或取代的苯甲酰基。

在 25 至 150 °C 的温度下，在醇溶剂如甲醇、乙醇或丙醇中，在有一氧化碳的存在下，用有机金属试剂如二氯化钡，氯化双(三苯基膦)钡或双乙酸钡处理化合物 $\underline{9}$ (R_1 或 $R_2 = Br$) 得到化合物 $\underline{9}$ (R_1 或 $R_2 = CO_2R$ ，其中 $R =$ 甲基、乙基、丙基)。在 0 至 50 °C 的温度下，在醇溶剂如甲醇、乙醇或丙醇中，化合物 $\underline{9}$ (R_1 或 $R_2 = CO_2R$ ，其中 $R =$ 甲基、乙基、丙基) 与氨、氯化铵或氢氧化铵反应 1~10 天，得到化合物 $\underline{9}$ (R_1 或 $R_2 = CONH_2$)。化合物 $\underline{9}$ (R_1 或 $R_2 = CONH_2$) 用脱水剂如三氟乙酸酐处理得到化合物 $\underline{9}$ (R_1 或 $R_2 = CN$)。

路线 1 :



根据路线 2 制备本发明的噻吩并 [2, 3 - b] 吡喃化合物。从反应路线中得知：通过文献中描述的方法将 2, 3 - 二溴代噻吩 (1 1) 转化成 2 - 叔 - 丁氧基 - 3 - 溴代噻吩 (1 2) [Tetrahedron, 1965, 21, 3331]。然后用叔 - 丁基锂处理化合物 1 2, 接着在 - 7 0 至 5 0 °C 的温度下, 用 3, 3 - 二取代的丙烯酸衍生物如甲基或乙基酯, 酰氯, 酸酐或酰胺衍生物进行酰基化反应, 得到化合物 1 3。在惰性溶剂如苯、甲苯或二甲苯中, 在有催化量的对 - 甲苯磺酸的存在下, 加热化合物 1 3, 除去叔 - 丁基和闭环, 得到 3, 3 - 二甲基 - 噻吩并 [2, 3 - b] 吡喃 - 5 - 酮 (1 4)。在 0 至大约 2 5 °C 的温度下, 在惰性溶剂如二氯甲烷、氯仿或 T H F 中, 使化合物 1 4 溴化大约 1 ~ 2 4 小时, 得到 7 - 溴代 - 3, 3 - 二甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡喃 - 5 - 酮 (1 5)。在大约 0 至 2 5 °C 的温度下, 在溶剂如乙醚、T H F 或脂肪醇中, 用氢化铝锂或硼氢化钠使化合物 1 5 转化成醇 (1 6)。

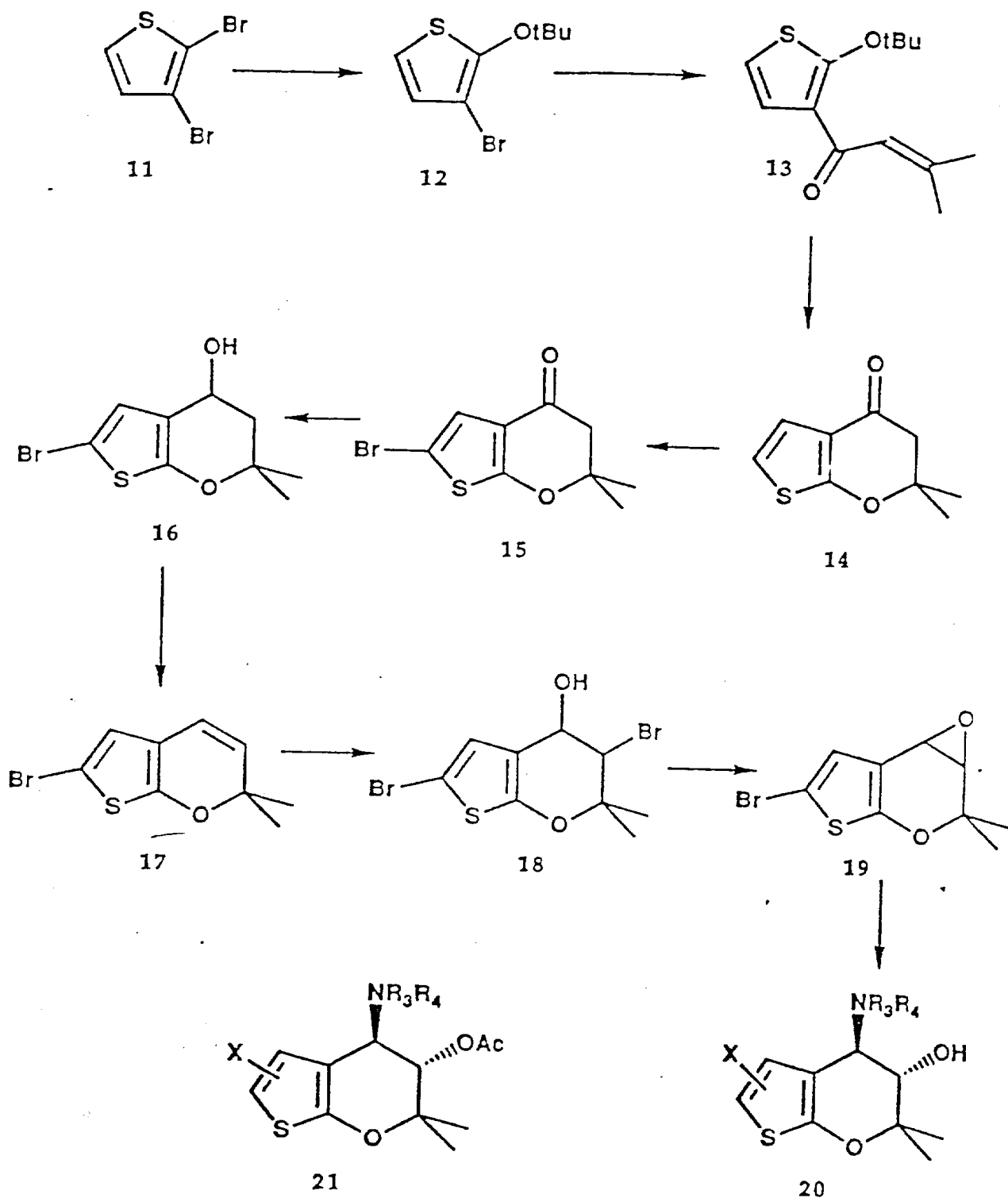
使化合物 1 6 脱水得到烯烃 1 7。或者, 可以将酮 1 5 还原, 并在相似条件下, 将粗制的未经离析的醇 1 6 直接转化成化合物 1 7。然后在极性溶剂中, 通过 N - 溴代琥珀酰亚胺和水的作用, 完成化合物 1 7 向溴代醇 1 8 的转化。通常溴代醇不需离析出来, 可用碱处理形成不稳定的环氧化物 1 9。或者, 在溶剂如脂肪醇或二氯甲烷中, 用过酸如间 - 氯代过苯甲酸或过三氟乙酸, 将烯烃 1 7 直接转化成环氧化物 1 9。用氢氧化钠处理各种胺如吡咯烷或哌啶或酰胺如吡咯烷酮, 哌啶酮、己内酰胺、苯甲酰胺和取代的苯甲酰胺如对 - 硝基苯甲酰胺, 就地制成胺或酰胺衍生物的阴离子。用如此制备的胺或酰胺阴离子处理环氧化物 1 9 形成化合物 2 0 (R₁ = B r, R₂ = H)。接着,

通过与亲电子试剂如硝酸等反应，除去化合物 20 上的溴，得到取代的化合物 20，其中 R_1 或 $R_2 = \text{硝基}$ 。当亲电子试剂是酰基化试剂如乙酰氯，或乙酸酐和反应是在 -20 至 20°C 的温度下，在有路易斯酸或质子酸催化剂的存在下进行 1 小时至 6 天时，产物是酰氧基衍生物 21 (R_1 或 $R_2 = \text{H}$)。在相似的条件下一步反应生成酰基乙酸酯 21 (R_1 或 $R_2 = \text{酰基}$ ，例如乙酰基)。在大约 $0 \sim 25^\circ\text{C}$ 的温度下，化合物 21 与甲醇化的氢氧化钠或碳酸钠反应 1 ~ 24 小时，得到酰基化合物 (20) (R_1 或 $R_2 = \text{酰基}$ ，例如乙酰基)。

在 $25 \sim 150^\circ\text{C}$ 的温度下，在醇溶剂如甲醇、乙醇或丙醇中，在有一氧化碳的存在下，用一有机金属试剂如二氯化钡，氯化双(三苯基膦)钡或双乙酸钡处理化合物 20 (R_1 或 $R_2 = \text{Br}$) 得到化合物 20 (R_1 或 $R_2 = \text{CO}_2\text{R}$ ，其中 $\text{R} = \text{甲基、乙基、丙基}$)。在 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ 的温度下，在醇溶剂如甲醇、乙醇或丙醇中，化合物 20 (R_1 或 $R_2 = \text{CO}_2\text{R}$ ，其中 $\text{R} = \text{甲基、乙基、丙基}$) 与氨，氯化铵或氢氧化铵反应 1 ~ 10 天，得到化合物 20 (R_1 或 $R_2 = \text{CONH}_2$)。用脱水剂如三氯乙酸酐处理化合物 20 (R_1 或 $R_2 = \text{CONH}_2$) 生成化合物 20 (R_1 或 $R_2 = \text{CN}$)。

或者，采用相似于路线 1 的方法，环氧化合物 19 与叠氮化钠反应生成叠氮化物 20 (NR_3 $\text{R}_4 = \text{N}_3$)。还原这个叠氮化物得到氨基醇 20 (R_3 、 $\text{R}_4 = \text{H}$)。这个胺与酰基化试剂如乙酰氯，苯甲酰氯或取代的苯甲酰氯反应，得到本发明化合物 (20)，其中 R_3 或 R_4 是酰基如乙酰基、苯甲酰基或取代的苯甲酰基。

路线 2 :



根据路线 3 制备噻吩并 [3, 4 - b] 吡喃。在这个反应顺序中, 根据文献报导的方法, 将 3, 4 - 二溴代噻吩转化成 3 - 溴 - 4 - 叔 - 丁氧基噻吩 (2 2) [Tetrahedron, 1965, 21, 3331], 然后根据同一文献方法将后者转化成 3 - 锂 - 4 - 叔 - 丁氧基噻吩。在 -70° 至 50°C 的温度下, 3 - 锂化合物与 3, 3 - 二取代的丙烯酰胺的衍生物如甲基或乙基酯, 酰氯, 酸酐或酰胺衍生物进行反应, 得到不饱和的酮衍生物 (2 3)。在大约 $50 \sim 250^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 在没有溶剂的情况下, 或在惰性溶剂如甲苯或二甲苯中, 化合物 2 3 与质子酸催化剂如对 - 甲苯磺酸, 硫酸等进行反应, 得到闭环的噻吩并 [3, 4 - b] 吡喃酮衍生物 (2 4)。在 0 至大约 25°C 的温度下, 在溶剂如二氯甲烷、氯仿或 THF 中, 将化合物 2 4 溴化约 1 ~ 2 4 小时, 得到 3 - 溴 - 5, 5 - 二甲基噻吩并 [3, 4 - b] 吡喃 - 7 - 酮 (2 5)。基本上使用路线 1 描述的反应条件, 将该酮还原, 得到醇 2 6, 后者脱水后得到烯烃 2 7。在极性溶剂中用 N - 溴代琥珀酰亚胺和水处理烯烃 (2 7), 得到溴代醇 2 8, 后者被转化成环氧化合物 2 9。采用相似于路线 1 描述的方法, 环氧化合物 2 9 也可以与叠氮化钠在极性溶剂中反应, 得到叠氮基醇 3 0 ($\text{NR}_3\text{R}_4 = \text{N}_3$) 这个叠氮化物在质子酸中用还原剂如氢化物或金属进行还原, 得到氨基醇 3 0 ($\text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}$)。这个胺与酰基化试剂如乙酰氯, 苯甲酰氯或取代的苯甲酰氯反应, 得到衍生物 3 0, 其中 R_3 或 R_4 是酰基如乙酰基, 苯甲酰基或取代的苯甲酰基。或者, 在溶剂如脂肪醇或二氯甲烷中, 用过酸如间 - 氯过苯甲酸或过三氟乙酸能够将烯烃 2 7 直接转化成环氧化合物 2 9。化合物 2 9 与各种胺和酰胺的阴离子反应, 得到氨基醇 3 0 ($\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}$)。这些衍生物分别与亲

电子试剂如溴、氯、硫酰氯或硝酸反应，得到取代的衍生物 3 0 (R_1 或 $R_2 = Br, Cl, NO_2$)。当亲电子试剂是酰基化试剂如乙酰氯或乙酸酐时，使用路易斯酸或质子酸催化剂，产物是乙酰基乙酰氧基衍生物 3 2 (R_1 或 $R_2 =$ 乙酰基)，通过用醇碱处理，可将后者转化成氨基醇 3 0 (R_1 或 $R_2 =$ 乙酰基)。

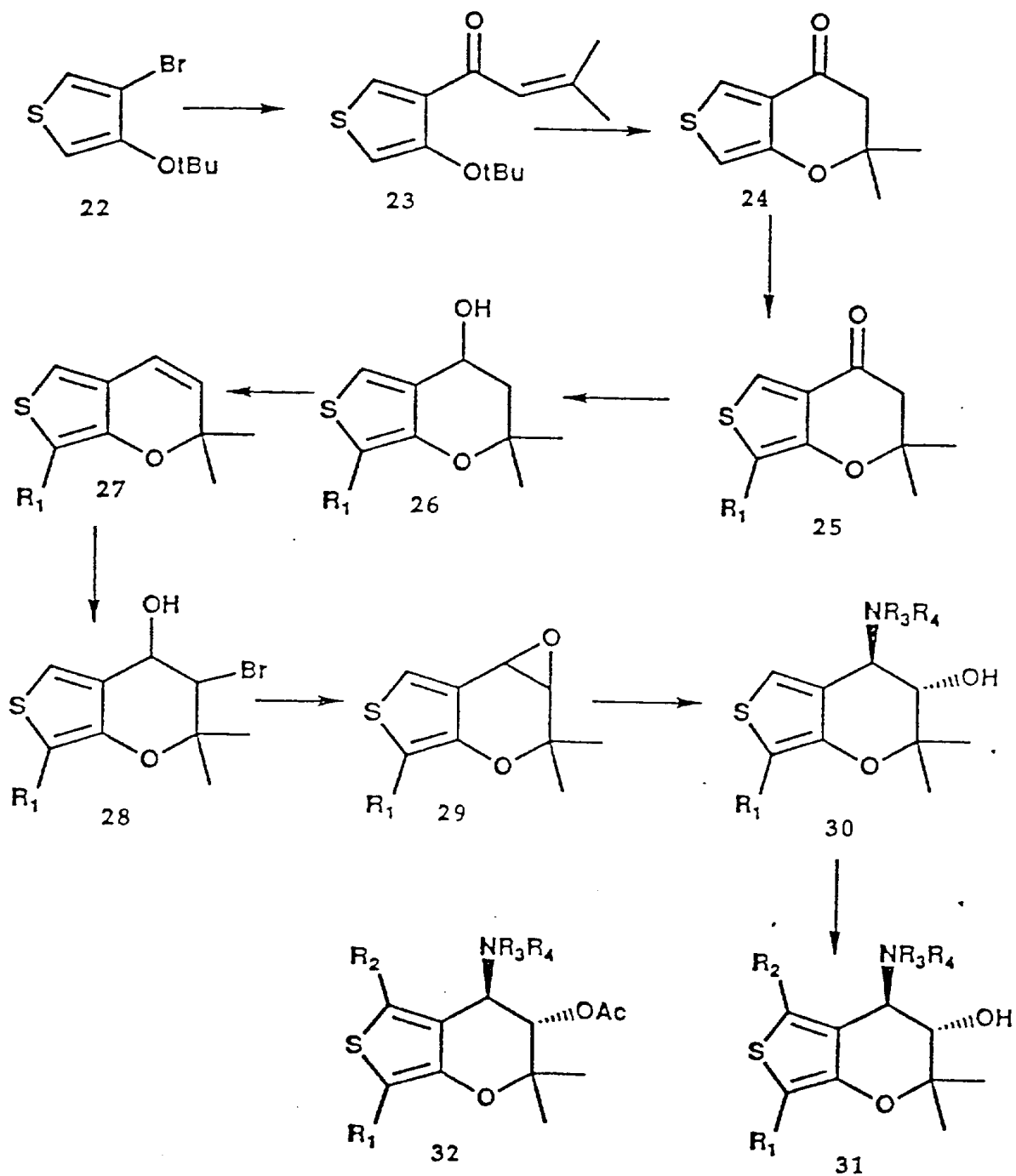
那些其中的 R_7 、 $R_8 =$ 环烷基的化合物可以通过环酮与维梯希滕内翰盐试剂反应生成 3，3—环亚烷基羧酸来制备，后者是用来制备那些其中的 R_7 、 $R_8 =$ 环烷基的化合物的起始物料的丙烯酸成份。

在 $40 \sim 150^\circ C$ 的温度下，在溶剂如 THF, DMF 等中，化合物 3 0 与碱如氢氧化钠反应 $1 \sim 16$ 小时，生成相应的烯胺。

在 $25 \sim 150^\circ C$ 的温度下，在醇溶剂如甲醇、乙醇或丙醇中，在有一氧化碳的存在下，用一有机金属试剂如二氯化钡，氯化双(三苯基磷)钡或双乙酸钡处理化合物 3 0 (R_1 或 $R_2 = Br$)，得到化合物 3 0 (R_1 或 $R_2 = CO_2 R$ ，其中 $R =$ 甲基、乙基、丙基)。在 $0 \sim 50^\circ C$ 的温度下，在醇溶剂如甲醇、乙醇或丙醇中，化合物 3 0 (R_1 或 $R_2 = CO_2 R$ ，其中 $R =$ 甲基、乙基、丙基) 与氨、氯化铵或氢氧化铵反应 $1 \sim 10$ 天，得到化合物 3 0 (R_1 或 $R_2 = CONH_2$)。用脱水剂如三氟乙酸酐处理化合物 3 0 (R_1 或 $R_2 = CONH_2$)，生成化合物 3 0 (R_1 或 $R_2 = CN$)。

如前所述，用弱碱处理化合物 3 2，生成化合物 3 1。

路线 3 :



在适当的溶剂如乙酸中，在有酰基化试剂如乙酸酐，或苯甲酰氯的存在下，用常用的催化剂如钨碳催化剂，通过催化氢化，还原化合物9（路线1， R_1 或 $R_2 = NO_2$ ）生成化合物9（ R_1 或 $R_2 = NH_2$ ， $R =$ 乙酰基，苯甲酰基）。用相似的方法，还原化合物20（路线2， R_1 或 $R_2 = NO_2$ ）和化合物31（路线3， R_1 或 $R_2 = NO_2$ ），得到相应的酰胺。

虽然在反应过程中会形成顺式和反式的异构体，但离析出来的产物基本上是反式异构体。

通过测定自发性高血压老鼠（SHR），表明本发明化合物具有抗高血压活性。通过对 Rb^{86} 溢出物测定，表明这些化合物对钾离子在平滑肌细胞内的渗透性变化也有影响。〔J. M. Smith, A. A. Sanchez and A. W. Jones, Blood Vessels 1986, 23, 297〕。

含有作为活性组份的本发明化合物并直接与药用载体混合的药物组合物可以根据常规的制药配方技术来制备。根据用药所需的制剂形式，如静脉内的、口服的或肠胃外的，其载体可以有很宽的变化形式。例如在口服剂量形式的制剂组合物中，可以使用任何常用的药用介质，例如，在口服液体制剂如悬浮液，酏剂和溶液的情况下，介质可以是水、二醇类、油类、醇类、香味剂、防腐剂、着色剂等；在口服固体制剂如粉剂，胶囊和片剂的情况，载体可以是淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于片剂和胶囊易于服用，所以它们是最优的口服剂量单位形式，在这种情况下显然要使用固体药用载体。如果需要，片剂可以通过标准技术包覆上糖衣或肠衣。对于肠胃外用，载体通常是由无菌水组成，当然，为了有助于溶解性或

防腐目的，也可包括其它成份。也可以制成可注射的悬浮液，在这种情况下，可以使用适当的液体载体，悬浮剂等。药物组合物的剂量单位如片、胶囊、粉、注射剂、茶匙、气雾剂等中通常含有活性组分大约 0.1 至大约 100 mg/kg，优选的是大约 0.1 至大约 20 mg/kg。

下列实施例较详细地描述了本发明，它们应被认为是一种说明方式，而不是对发明的限制。

熔点是采用 Thomas Hoover 毛细管熔点仪测定的，并且未经校准。所有的化合物都提供了与其给定结构相一致的谱图 (IR, ¹H NMR, MS)，并且是薄层色谱单一的。¹H NMR 在 Brucker WP-100 FT 或 GE QE-300 波谱仪上测定。MS 在 Finnigan Mat 8230 上采用解吸化学电离技术测定。使用 Silica Gel 60, 230-400 目，进行快速色谱和中压色谱分析。

实施例 1

3-甲氧基-2-(3-甲基-1-氧代-2-丁烯-1-基)噻吩(2)

在 0~5°C 下，将 3-甲氧基噻吩 (21.3 g, 0.187 mol) [S. Gronowitz, Arkiv. Kemi, 1958, 12, 239] 的二氯甲烷 (50 ml) 溶液慢慢加入到 3,3-二甲基烯丙酰氯 (22 ml, 0.195 mol) 和氯化锡 (IV) (23 ml, 0.195 mol) 的二氯甲烷 (350 ml) 溶液中，在 0~5°C 搅拌 1 小时后，将溶液倾入冰水 (1 l) 中。分离出有机层，用水洗涤，然后用硫酸镁干燥。真空下蒸去溶剂，得到的油状物经快

速色谱提纯，用二氯甲烷作洗脱剂，得到产物 29.6 g (81%) :
mp 49—51°C; IR (KBr): 1671、1628 和 1430 cm⁻¹
MS: m/z 197 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ
1.98 (d, J=1.2 Hz, 3H), 2.23 (d, J=1.1
Hz, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.85 (d, J=5.5
Hz, 1H), 6.89 (dd, J=1.1 Hz, J=1.2 Hz,
1H) 和 7.47 (d, J=5.5 Hz, 1H)。

元素分析: C₁₀H₁₂O₂S

计算值: C, 61.20; H, 6.16; S, 16.34;

实验值: C, 61.19; H, 6.17; S, 16.31。

3-羟基-2-(3-甲基-1-氧代-2-丁烯-1-基)噻吩(3)

在 -10°C 到 5°C 的温度下，将三氯化硼溶液 (1.0 M 的二氯甲烷溶液 800 ml, 0.80 mol) 慢慢加入到 3-甲氧基-2-(3-甲基-1-氧代-2-丁烯-1-基)噻吩 (52.3 g, 0.27 mol) 的二氯甲烷 (400 ml) 溶液中。所得溶液在 -5°C 下再搅拌 1.5 小时。迅速搅拌下慢慢加入冰水。分离出有机层，用硫酸钠干燥，并通过硅胶垫洗提。真空下蒸去溶剂，所得的油状物在 -70°C 下从己烷中结晶，得到产物 40.0 g (82%)，是一黄色固体: mp 32~33°C; IR (KBr): 1641, 1581 和 1541 cm⁻¹; MS: m/z 183 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.00 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.30 (d, J=1.0 Hz, 3H), 6.25 (m, 1H), 6.75 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.37 (d,

$J = 5.3 \text{ Hz}$, 1 H) 和 12.14 (s, 同 D_2O 互换, 1 H)。

元素分析 $\text{C}_9 \text{H}_{10} \text{O}_2 \text{S}$:

计算值: C, 59.32; H, 5.54; S, 17.59

测定值: C, 59.35; H, 5.51; S, 17.62

5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]

吡喃-7-酮 (4)

将 3-羟基-2-(3-甲基-1-氧代-2-丁烯-1-基)噻吩 (39.0 g, 0.214 mol) 和对-甲苯磺酸 (3.5 g, 18 mmol) 的甲苯 (400 ml) 溶液加热回流 3.5 天。所得溶液用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 并用硫酸钠干燥。真空下蒸去溶剂, 得到褐色油状物 38.62 g (99%)。为分析目的取部分所得油状物提纯, 通过在 Kugelrohr 烘箱中蒸馏, 0.35 mmHg

压力 $145 \sim 155^\circ\text{C}$ 时得到琥珀色油状物的产物: IR (纯):

2979 、 1664 、 1530 和 1442 cm^{-1} ; MS: m/z

183 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.51 (s,

6H); 2.67 (s, 2H); 6.67 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$,

1H) 和 7.60 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)。

元素分析 $\text{C}_9 \text{H}_{10} \text{O}_2 \text{S}$:

计算值: C, 59.32; H, 5.54; S, 17.69

实验值: C, 59.39; H, 5.53; S, 17.67

5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并

[3, 2-b]吡喃 (5)

将硼氢化钠 (0.97 g, 25.5 mmol) 加入到 5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并 [3, 2-b] 吡喃-7-酮

(3.1 g, 17.0 mmol) 的乙醇 (50 ml) 溶液中, 并在室温下搅拌 2 小时。再加入 0.97 g 的硼氢化钠, 并将混合物搅拌 16 小时。将混合物倾入水中, 用二氯甲烷萃取。二氯甲烷溶液用水洗涤 (5 x), 并用硫酸镁干燥。真空下蒸去溶剂, 得到产物 2.96 g (95%), 是一褐色油状物: IR (纯): 3373、2976、1561 和 1400 cm^{-1} ; MS: m/z 185 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.34 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.94 (d, $J=7.0$ Hz, 1H, 同 D_2O 交换), 2.16 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.57 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)。在下一步骤中, 这个油状物不需进一步纯化即可使用。

5, 5-二甲基-5H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (6, 方法 A)

在 -5°C 下, 将 5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲苯-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (1.3 g, 7.06 mmol), 对-甲苯磺酸 (0.11 g, 0.58 mmol) 和磨细的分子筛 (1.3 g) 混合物搅拌 1.5 小时。该混合物用 0.1 N 的氢氧化钠水溶液洗涤, 并用硫酸镁干燥。真空下蒸去溶剂, 得到产物 1.17 g (99%), 是一红色油状物: IR (纯): 2976、1504 和 1531 cm^{-1} ; MS: m/z 167 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.45 (s, 6H), 5.27 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=5.3$ Hz, 1H) 和 6.99 (d, $J=5.3$

H z, 1 H)。这个油状物不需进一步提纯即可用于下一步骤。

5, 5-二甲基-5 H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (6, 方法 B)

将硼氢化钠 (3.27 g, 86.3 mmol) 加入到 5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7 H-噻吩并[3, 2-b]吡喃-7-酮 (12.1 g, 66.4 mmol) 的乙醇 (100 ml) 溶液中, 并将所得混合物在室温下搅拌 17 小时。将混合物倾入水 (400 ml) 中, 用二氯甲烷 (2 × 100 ml) 萃取。二氯甲烷溶液用水洗涤 (5 ×), 用硫酸钠干燥, 然后过滤。将分子筛 (12 g) 和对一甲苯磺酸 (1.2 g, 6.3 mmol) 加入到所得溶液中, 并在 0 °C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物过滤, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 并用硫酸钠干燥。真空下蒸去溶剂, 得到产物 11.0 g (99%), 是一红色油状物, 该物在各方面完全与方法 A 描述的产物相同。

6-溴-7-羟基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7 H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (7)

在室温下, 将 N-溴代琥珀酰亚胺 (12.9 g, 72.5 mmol) 分几份加入到 5, 5-二甲基-5 H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (10.95 g, 65.9 mmol) 和水 (1.6 ml, 89.5 mmol) 的二甲基亚砷 (110 ml) 溶液中。所得溶液在室温下搅拌 16 小时后倾入到冰水 (400 ml) 中, 并用二氯甲烷萃取。二氯甲烷溶液用水洗涤 (5 ×), 用硫酸钠干燥, 真空下蒸去溶剂, 剩余物经快速色谱提纯, 用二氯甲烷作洗脱液, 得到产物 11.5 g (66%), 是一褐色油状物: 注意该油状物热稳性极差,

在室温下几小时内即分解： $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ： δ 1.44 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.56 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H, 同 D_2O 交换), 4.10 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.98 (dd, $J=4\text{ Hz}$, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=5\text{ Hz}$, 1H)。这个油状物不需进一步提纯即可用于下一步骤。

5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

在 0°C 下, 将氢化钠(60%的油液, 1.17 g, 29.3 mmol)加入到6-溴-7-羟基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃(7.0 g, 26.6 mmol)的N, N-二甲基甲酰胺(115 ml)溶液中。所得混合物在室温下搅拌2小时。将2-吡咯烷酮(6.1 ml, 79.8 mmol)加入到上述溶液中, 并再加入氢化钠(60%的油液, 1.17 g, 29.3 mmol), 在室温下连续搅拌4天。将溶液倾入冰水(500 ml)中, 并用二氯甲烷萃取。二氯甲烷溶液用水洗涤(5 \times), 并用硫酸钠干燥。真空下蒸去溶剂, 得到的固体在乙醚中研磨, 得到产物3.91 g (55%), 是无色固体: mp 154—155 $^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3263、1665和1562 cm^{-1} ; MS: m/z 268 (MH^+); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.30 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.00 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H, 同 D_2O 交换), 3.35 (m, 2H), 3.78 (dd, $J=5.5\text{ Hz}$, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 单一化至d。

$J = 9.0 \text{ Hz}$), 5.28 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H),
 6.57 (d, 5.4 Hz , 1 H) 和 7.11 (d, $J = 5.4$
 Hz , 1 H)。

元素分析 $\text{C}_{13} \text{H}_{17} \text{NO}_3 \text{S}$:

计算值 : C, 58.40 ; H, 6.41 ; N, 5.24 ;
S, 11.99 ;

实验值 : C, 58.57 ; H, 6.47 ; N, 5.23 ;
S, 12.03 。

实施例 2

5. 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

采用实施例 1 中描述的步骤, 在 N, N -二甲基甲酰胺 (25
 ml) 中用氢氧化钠 (0.50 g , 12.5 mmol) 处理 6-溴-
7-羟基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-
b]吡喃 (1.5 g , 5.7 mmol) 和 δ -戊内酰胺 (1.7
 g , 17.1 mmol), 得到无色固体状的产物 0.681 g
(43%) : mp $151-152^\circ\text{C}$; IR (KBr) : 3195 、
 1610 和 1563 cm^{-1} ; MS : m/z 282 (MH^+);
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.29 (s, 3 H), 1.49
(s, 3 H), 1.81 (m, 4 H), 2.53 (t, $J = 6.5$
 Hz , 2 H), 3.15 (m, 1 H), 3.24 (m, 1 H),
 3.68 (d, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H , 同 D_2O 交换), 3.79
(dd, $J = 5.0 \text{ Hz}$, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H , 用 D_2O 单一化
至 d, $J = 9.1 \text{ Hz}$), 5.84 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H),

6. 57 (d, $J=5.4$ Hz, 1H) 和 7. 11 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)。

元素分析 $C_{14}H_{19}NO_3S$:

计算值: C, 59.76; H, 6.81; N, 4.98;

S, 11.40;

实验值: C, 59.85; H, 7.05; N, 5.11

S, 11.26。

实施例3

5. 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

采用制备 5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃所描述的步骤, 在 N, N -二甲基甲酰胺 (110 ml) 中, 用 60% 的氢氧化钠油液 (2.26 g, 56.8 mmol) 处理 6-溴-7-羟基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (6.8 g, 25.8 mmol) 和 4-硝基苯甲酰胺 (10.7 g, 64.5 mmol)。将反应混合物倾入水中, 并萃取到 10% 的异丙醇二氯甲烷液中。真空下蒸去溶剂, 剩余物经中压色谱提纯, 用 2% 的甲醇二氯甲烷液作洗脱液, 得到产物 4.5 g (50%), 是浅黄色固体: mp 183—186°C 分解; IR (KBr): 3398, 1664, 1644 和 1601 cm^{-1} ; MS: m/z 349 (MH^+); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.35 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.79 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.26 (bs, 1H, 用 D_2O 交换), 5.19 (d, d, $J=7.9$ Hz 和

$J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H), 6.59 (bd, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H , 用 D_2O 位移至 6.66)。 6.63 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.18 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.97 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H) 和 8.32 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2 H)。

元素分析 $\text{C}_{16} \text{H}_{16} \text{N}_2 \text{O}_5 \text{S}$:

计算值: C, 55.16; H, 4.63; N, 8.04;
S, 9.20。

实验值: C, 55.45; H, 4.76; N, 8.25;
S, 9.14。

实施例 4

2-溴-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

在 -5°C 下, 将溴 (0.20 ml, 3.92 mmol) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液慢慢加入到 5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.0 g, 3.74 mmol) 的溶液中。所得混合物在室温下搅拌 2 小时。通过过滤收集得到的沉淀物, 并经中压色谱提纯, 用 5% 的甲醇二氯甲烷液作洗脱液, 得到无色固体状的产物

0.28 g (22%) : mp $162-165^\circ\text{C}$; IR (KBr) : 3287 、 1666 和 1570 cm^{-1} ; MS: m/z 346 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.30 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 3.23 (bs, 1H, 同 D_2O 交换), 3.34 (m, 2H), 3.76 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.16 (d,

$J = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H) 和 $6.56 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$ 。

元素分析 $\text{C}_{13} \text{H}_{16} \text{BrNO}_3 \text{S}$:

计算值: C, 45.10; H, 4.66; N, 4.05;

实验值: C, 45.10; H, 4.40; N, 3.97。

实施例 5

5. 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-2-硝基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

在 18°C 下, 将硝酸 (90%, 1.2 ml, 26.9 mmol) 加入到 5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (1.0 g, 3.74 mmol) 的乙酸 (30 ml) 溶液中, 并在室温下搅拌 1.5 小时。将所得溶液倾入冰水 (200 ml) 中。10 分钟内结晶出黄色固体, 过滤将其收集, 用水洗涤, 并在乙醚中研磨, 得到产物 0.487 g (42%), 是一黄色固体: mp $214-217^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3216、1655 和 1512 cm^{-1} ; MS: m/z 313 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.23 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.98 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.92 (bs, 1H, 同 D_2O 交换) 和 7.75 (s, 1H)。

元素分析 $\text{C}_{13} \text{H}_{16} \text{N}_2 \text{O}_5 \text{S}$:

计算值: C, 49.99; H, 5.16; N, 8.97;

S, 10.27

实验值：C, 49.70; H, 5.00; N, 8.65;
S, 10.33。

实施例 6

6-乙酰基-2-乙酰基-5,6-二氢-5,5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

将 5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.76 g, 6.58 mmol) 和高氯酸 (70%, 10 滴) 的乙酸酐 (15 ml) 溶液在 60 °C 下搅拌 2 小时。将所得的棕色溶液倾入冰水 (100 ml) 中, 产物用二氯甲烷萃取, 用水 (4 x) 洗涤, 用硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂, 所得油液通过中压色谱纯化, 用 1% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 得到产物 0.85 g (37%) : MP 170—172 °C; IR (KBr) : 1755、1690、1666 和 1564 cm^{-1} ; MS : m/z 352 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 1.38 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 5.14 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J=9.3$ Hz, 1H) 和 7.16 (s, 1H)。

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ 计算值：C, 58.10; H, 6.02;

N, 3.99; S, 9.12;

实测值：C, 57.76; H, 5.87;

N, 3.69; S, 9.11

实施例7

2-乙酰基-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

将氢氧化钠水溶液(50%, 0.15 g, 1.87 mmol)加到6-乙酰基-2-乙酰基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃(0.45 g, 1.28 mmol)的甲醇(20 ml)溶液中, 并在室温下搅拌1小时。将溶液倾入水(100 ml)中, 用二氯甲烷萃取。用水(3×)洗涤二氯甲烷溶液, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 所得油液用乙醚和己烷结晶得到产物, 0.327 g(83%), 为无色固体: mp 102—106°C; IR(KBr): 1665和1561 cm^{-1} ; MS: m/z 310 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.31 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.45 (d, $J=6.2$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 3.80 (dd, $J=6.2$ Hz和 $J=9.4$ Hz, 1H, 用 D_2O 单一化成d, $J=9.4$ Hz), 5.29 (d, $J=9.4$ Hz, 1H)和7.14 (s, 1H)。
 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ 计算值: C, 58.23; H, 6.19;
N, 4.53。
实测值: C, 58.30; H, 6.31;
N, 4.45。

实施例8

6-乙酰基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(2-氧代

吡咯烷—1—基)—7 H—噻吩并[3, 2—b]吡喃

将5, 6—二氢—6—羟基—5, 5—二甲基—7—(2—氧代吡咯烷—1—基)—7 H—噻吩并[3, 2—b]吡喃(2.0 g, 7.48 mmol)和高氯酸(70%, 10滴)的乙酸酐(20 ml)溶液在0—5 °C下搅拌1小时。将溶液倾入冰水(100 ml)中,产物用二氯甲烷萃取,用水(4 x)洗涤,真空蒸发。所得的油液通过快速色谱提纯,用1%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液,然后用己烷结晶得到产物,2.12 g(92%),为无色固体: mp 92—93 °C; IR (KBr): 1745和1684 cm^{-1} ; MS: 310 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.37 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.37 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 5.15 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)和7.13 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)。

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$: 计算值: C, 58.23; H, 6.19;
N, 4.52; S, 10.36

实验值: C, 58.11; H, 5.89;
N, 4.31; S, 10.41。

实施例9

5, 6—二氢—6—羟基—5, 5—二甲基—2—硝基—7—(4—硝基—苯甲酰氨基)—7 H—噻吩并[3, 2—b]吡喃

用90%硝酸(2.5 ml, 53.5 mmol)的乙酸(25 ml)溶液处理5, 6—二氢—6—羟基—5, 5—二甲基—7—

(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃(1.5 g, 4.30 mmol), 并在15-20°C下搅拌0.5小时。将所得溶液倾入100 ml冰水中, 用10%异丙醇的二氯甲烷溶液萃取, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤二氯甲烷溶液并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物通过中压色谱纯化, 用2%甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 得到产物, 0.489 g (29%), 为黄色固体: mp 221-225°C分解; IR (KBr): 3345、1647和1602 cm^{-1} ; MS: m/z 394 (MH^+); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.26 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.90 (dd, $J=8.8\text{ Hz}$ 和 $J=5.9\text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 单一化成d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.98 (dd, $J=7.6\text{ Hz}$ 和 $J=8.8\text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 单一化为d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.01 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 交换), 7.75 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.37 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H)和9.38 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 交换)。

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: 计算值: C, 48.85; H, 3.84;
N, 10.68。

实测值: C, 48.91; H, 3.62;
N, 10.46。

实施例10

5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-2-硝基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代

哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃 (1.5 g, 5.33 mmol) 和 90% 硝酸 (2.5 ml) 的乙酸 (25 ml) 溶液为起始原料按照实施例 5 所述方法制备标题化合物, 得到产物 0.837 g (48%), 为黄色固体: mp 210—211°C; IR (KBr): 3231、1613、1515 和 1492 cm^{-1} ; MS: m/z 327 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.32 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.84 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.78 (bs, 1H, 用 D_2O 交换) 5.86 (d, $J=9.5$ Hz, 1H) 和 7.40 (s, 1H): $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 计算值: C, 51.52; H, 5.56; N, 8.58; S, 9.86. 实测值: C, 51.26; H, 5.25; N, 8.32; S, 9.86.

实施例 11

2—溴—5.6—二氢—6—羟基—5.5—二甲基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3.2—b]吡喃

用 5.6—二氢—6—羟基—5.5—二甲基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃 (1.40 g, 5.0 mmol) 和溴 (0.27 ml, 5.2 mmol) 的二氯甲烷 (30 ml) 溶液为起始原料按照实施例 4 所述方法制备标题化合物。通过快速色谱提纯, 用 1% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 然后用二氯甲烷/己烷重结晶得到产物, 3.87 g (78%), 为无色固体: mp 200—202°C; IR (KBr): 3442, 2942, 1616, 1571 和 1488 cm^{-1} ; MS: M/Z 360

(MH⁺): ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.29 (s, 3H),
1.46 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 2.51 (m, 2H),
3.12 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.46 (d,
J=5.0 Hz, 1H, 用D₂O交换), 3.78 (d, d, J=
9.0 Hz, J=5.0 Hz, 1H, 用D₂O单一化为d, J=
9.0 Hz), 5.74 (d, J=9.0 Hz, 1H) 和 7.58
(s, 1H),

C₁₄H₁₈BrNO₃S: 计算值: C, 46.67; H, 5.04; N, 3.89.

实测值: C, 46.99; H, 5.05; N, 3.84.

实施例 12

6-乙酰基-2-乙酰基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(4-硝基-苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

用 5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(4-硝基-苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (1.5 g,
4.31 mmol), 乙酸酐 (15 ml) 和高氯酸 (70%, 10
滴) 为起始原料按照实施例 6 所述方法制备标题化合物, 得到产物
0.86 g (46%), 为浅黄色固体: mp 251-253 °C 分解;
IR (KBr): 1753、1670、1655 和 1530 cm⁻¹
MS: m/z 433 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ
1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.14 (s,
3H), 2.48 (s, 3H), 5.18 (d, J=9.3 Hz,
1H), 5.40 (d, d, J=8.3 Hz, J=9.3 Hz,
1H), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 1H, 用D₂O迁移至
6.91), 7.14 (s, 1H), 7.94 (d, J=7.1 Hz

2 H), 8.30 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H)。

$C_{20}H_{20}N_2O_7S$: 计算值: C, 55.55; H, 4.66;

N, 6.48; S, 7.41;

实测值: C, 55.34; H, 4.69;

N, 6.44; S, 7.31。

实施例 13

2-乙酰基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

在室温下, 甲醇 (10 ml) 中, 用氢氧化钠水溶液 (1 N, 1.5 ml, 1.5 mmol) 处理 6-乙酰基-2-乙酰基-5,6-二氢-5,5-二甲基-7-(4-硝基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (0.60 g, 1.39 mmol), 并搅拌 2 小时。将所得溶液倾入水中, 用 5% 异丙醇的二氯甲烷溶液萃取。用水 (3 x) 洗涤有机相, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 所得固体用乙醚研制, 得到产物 0.36 g (66%), 为浅黄色固体: mp 223—225 °C; IR (KBr): 1647、1601、1530 和 1458 cm^{-1} ; MS: m/z 391 (MH^+); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.23 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.84 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.9$ Hz), 5.01 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.9$ Hz), 5.86 (d, $J=5.9$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 7.47 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 和 9.27 (d, 1H, 用 D_2O 交换)。

$C_{18}H_{18}N_2O_8S$: 计算值 : C, 55.38; H 4.65;
N, 7.18; S, 8.21。

实测值 : C, 55.12; H, 4.63;
N, 6.93; S, 8.11。

实施例 14

7-(4-氯代苯甲酰氨基)-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用 6-溴-7-羟基-5,6-二氢-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (4.75 g, 18.1 mmol) 和 4-氯代苯甲酰胺 (7.0 g, 45 mmol) 的 N,N-二甲基-甲酰胺 (125 ml) 溶液为起始原料按照实施例 3 所述方法制备标题化合物, 得到产物 1.41 (23%), 为黄色固体: mp 196—197°C; IR (KBr): 3483、3317、1632 和 1525 cm^{-1} ; MS: m/z 338 (MH^+); 1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.20 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.79 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.8$ Hz), 4.98 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.8$ Hz), 5.64 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 6.58 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=6.8$ Hz, 2H) 和 8.88 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换)。

$C_{16}H_{16}ClNO_3S$: 计算值 : C, 56.89; H, 4.77;
N, 4.15。

实测值：C, 56.72; H, 4.68;
N, 4.00。

实施例 15

7-(4-氯代苯甲酰氨基)-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-2-硝基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用 7-(4-氯代苯甲酰氨基)-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.23 g, 3.64 mmol) 和 90% 硝酸 (1.5 ml) 的乙酸 (20 ml) 溶液为起始原料按照实施例 9 所述方法制备标题化合物, 得到产物 0.384 g (28%), 为黄色固体: mp 226—229 °C 分解; IR (KBr): 3315、1655、1535 和 1503 cm^{-1} ; MS: m/z 383 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.25 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.90 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.9$ Hz), 4.95 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.9$ Hz), 5.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 7.60 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) 和 9.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换)。

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$: 计算值: C, 50.20; H, 3.94;
N, 7.32; Cl, 9.61;
S, 8.69。

实测值: C, 50.34; H, 3.75;
N, 7.00; Cl, 9.36
S, 8.74。

实施例 16

5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

用 6-溴-7-羟基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (4.5 g, 17.1 mmol) 和 4-三氟甲基苯甲酰胺 (7.43 g, 39.3 mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (75 ml) 溶液为起始原料按照实施例 3 所述方法制备标题化合物, 得到产物 1.96 g (31%), 为无色固体: mp 162—163 °C; IR (KBr): 3396、1664、1534 和 1507 cm^{-1} ; MS: m/z 372 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.21 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.80 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.7$ Hz), 5.01 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.7$ Hz), 5.68 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 6.59 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H) 和 9.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换)。

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$: 计算值: C, 54.98; H, 4.34;
N, 3.77。

实测值: C, 55.01; H, 4.28;
N, 3.70

实施例 17

5, 6-二氢-6-羟基-2-硝基-7-(4-三氟甲基苯甲

酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

用5, 6-二氢-6-羟基-7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃(1.5 g, 4.04 mmol)和90%硝酸(2.5 ml)的乙酸(20 ml)溶液为起始原料按照实施例9所述方法制备标题化合物, 得到黄色固体0.165 g (10%): mp 219-220°C; IR (KBr): 3310, 1661, 1538和1504 cm^{-1} ; MS: m/z 417 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.26 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.92 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成d, $J=8.9\text{ Hz}$), 4.98 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成d, $J=8.9\text{ Hz}$), 5.99 (d, 1H, 用 D_2O 交换), 7.74 (s, 1H), 7.92 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 8.12 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H)和9.30 (d, 1H, 用 D_2O 交换)。

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$: 计算值: C, 49.03; H, 3.63;
N, 6.73。

实测值: C, 49.01; H, 3.27;
N, 6.60。

实施例18

5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-吡咯烷-1-基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

在5°C下, 将氢氧化钠(60%的矿物油液, 0.145 g, 3.64 mmol)加到6-溴-5, 6-二氢-7-羟基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃(0.87 g, 3.31 mmol)的N, N-

二甲基甲酰胺 (30 ml) 溶液中, 将所得溶液在室温下搅拌 1.5 小时。将吡咯烷 (0.91 ml, 10.9 mmol) 加到此溶液中, 并在室温下搅拌 17 小时。将溶液倾入冰水中, 产物用乙醚萃取, 用水和饱和的氯化钠水溶液洗涤数次, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物通过快速色谱提纯, 用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 得到产物, 0.55 g (66%), 为黄色固体: mp 85—89°C; IR (KBr): 3540、2970、2965、1551 和 1394 cm^{-1} ; MS: m/z 254 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.83 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 3.27 (bs, 1H, 用 D_2O 交换), 3.62 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H) 和 7.03 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)。
 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: 计算值: C, 61.63; H, 7.56;
 N, 5.53; S, 12.66;
 实测值: C, 61.38; H, 7.60;
 N, 5.48; S, 12.58;

实施例 19

6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代六亚甲基亚胺-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用溴乙醇 (2.5 g, 9.5 mmol) 和己内酰胺 (2.1 g, 19.0 mmol) 为起始原料按照实施例 3 所述方法制备标题化合物, 得到产物 1.35 g (48%): mp 153—154°C; IR (KBr): 3200、1615、1523 cm^{-1} ; MS: m/z

296 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.13 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.36 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.86 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

C₁₅H₂₁N₃O₃S₂: 计算值: C, 60.99; H, 7.17;
N, 4.74; S, 10.85。

实测值: C, 60.76; H, 6.93;
N, 4.76; S, 10.66。

实施例20

6-羟基-5, 5-二甲基-2-硝基-7-(2-氧代六亚甲基亚胺-1-基)噻吩并[3, 2-b]吡喃

用6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代六亚甲基亚胺-1-基)噻吩并[3, 2-b]吡喃(0.5g, 1.7 mmol)和硝酸(90%, 0.55 ml, 12.3 mmol)的乙酸(15 ml)溶液为起始原料按照实施例5所述方法制备标题化合物, 得到产物410 mg (71%): mp 218-219°C; IR (KBr) 3340、1627、1503 cm⁻¹; MS: m/z 341 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.40 (s, 1H), 5.80 (bd, 1H), 3.73 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.28 (m, 4H), 2.66 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

C₁₅H₂₀N₂O₅S: 计算值: C, 52.93; H, 5.92
N, 8.23。

实测值：C, 52.71; H, 5.74;
N, 7.84。

实施例21

6-乙酰基-5,5-二甲基-7-(2-氧代六亚甲基亚胺-1-基)噻吩并[3,2-b]吡喃

用6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代六亚甲基亚氨基)噻吩并[3,2-b]吡喃(1.5g, 5.1mmol)和70%高氯酸(10滴)的乙酸酐(15ml)溶液为起始原料按照实施例8的方法制备标题化合物得到产物1.5g(87%): mp 153-154°C; IR (KBr): 1668、1615、1563 cm^{-1}
MS: m/z 338 (MH^+): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.11 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.66 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$: 计算值: C, 60.51; H, 6.87;
N, 4.15。

实测值: C, 60.71; H, 6.54;
N, 3.76。

实施例22

6-羟基-5,5-二甲基-7-(2,5-二氧代哌嗪-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用溴乙醇(2.5g, 9.5mmol)和甘氨酸酐(2.2g,

19.0 mmol) 为起始原料按照实施例3所述方法制备标题化合物, 得到产物0.58 g (36%); mp 132—133 °C; IR (KBr): 3210, 1627, 1510 cm^{-1} ; MS: 297 (MH⁺), ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.46 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

C₁₃H₁₆N₂O₄S: 计算值: C, 52.69; H, 5.44; N, 9.45.

实测值: C, 52.53; H, 5.23; N, 9.67.

实施例23

5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-吡啶-1-基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

用6-溴-5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃(1.5 g, 5.7 mmol)和吡啶(1.7 ml, 17.1 mmol)的N, N-二甲基甲酰胺(25 ml)溶液为起始原料按照实施例18所述方法制备标题化合物, 得到灰白色固体0.977 g (64%); mp 68—70 °C; IR (KBr): 2937, 1549和1396 cm^{-1} ; MS: M/Z 162 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.20 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.20 (bs, 1H, 用D₂O交换), 3.55 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 9.3 Hz, 1H),

6.58 (d, $J=5.4$ Hz, 1H) 和 7.04 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

$C_{14}H_{21}NO_2S$: 计算值: C, 62.89; H, 7.92; N, 5.23; S, 11.99.

实测值: C, 62.86; H, 8.10; N, 5.23; S, 12.12.

实施例 2 4

6-苯甲酸基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

将 5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (1.0 g, 3.74 mmol), 苯甲酸酐 (10 g) 和 70% 高氯酸 (10 滴) 的混合物加热至 80°C 持续 2 小时。将混合物倾入冰水中, 用二氯甲烷萃取, 通过快速色谱提纯, 用 1% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 产物用同样的洗脱液通过中压色谱进一步纯化, 得到产物 0.893 g (64%), 为灰色固体:

mp 130-132°C; IR (KBr): 2981, 1721, 1695 和 1561 cm^{-1} ; MS: m/z 372 (MH^+); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.43 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 5.44 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=7.4$ Hz, 1H) 和 8.03 (d, $J=7.4$ Hz, 2H).

$C_{20}H_{21}NO_4S$: 计算值: C, 64.67; H, 5.70; N, 3.77; S, 8.63.

实测值: C, 64.94; H, 5.57; N, 3.59; S, 8.64.

实施例 2 5

6-羟基-5, 5-二甲基-7-(烟酰胺基)-7H-(噻吩并

[3, 2-b] 吡喃

用 6-溴-5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (4.0 g, 15.2 mmol) 和烟酰胺 (3.7 g, 30.4 mmol) 为起始原料按照实施例 3 所述方法制备标题化合物, 得到产物 1.1 g (24%) :

m.p. 248-49°C; IR (KBr): 3329, 3312, 1648, 1594, 1569 cm^{-1} ; MS: m/z 305 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.02 (s, 1H), 8.79 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.18 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=5.6, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.46 (brs, 1H), 3.81 (d, J=9.4 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 计算值: C, 59.19; H, 5.30; N, 9.20.

实测值: C, 58.91; H, 5.10; N, 9.13.

实施例 26

6-羟基-7-(2-咪唑酮-1-基)-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

用 6-溴-5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (4.0 g, 15.2 mmol) 和 2-咪唑酮 (2.9 g, 30.4 mmol) 为起始原料按照实施例 3 所述方法制备标题化合物, 得到产物 630 mg (15%) :

m.p. 156-58°C; IR (KBr): 3390, 1698, 1565, 1489 cm^{-1} ; MS: m/z 309 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.13 (d, J=5.4

Hz, 1H), 6.54 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.79 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

$C_{12}H_{16}N_2O_3S$: 计算值: C, 53.71; H, 6.01; N, 10.44.

实测值: C, 53.78; H, 6.14; N, 10.42.

实施例 27

6-羟基-5, 5-二甲基-7-(异烟酰胺基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

用 6-溴-5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (4.0 g, 15.2 mmol) 和异烟酰胺 (3.7 g, 30.4 mmol) 为起始原料按照实施例 3 所述方法制备标题化合物, 得到产物 510 mg (11%):

m.p. 223-34°C; IR (KBr): 3324, 3304, 1649, 1569, 1536 cm^{-1} ; MS: m/z 305 (MH^+); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.78 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.28 (brs, 1H), 3.79 (d, J=9.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

$C_{15}H_{16}N_2O_3S$: 计算值: C, 59.19; H, 5.30; N, 9.20.

实测值: C, 58.85; H, 5.07; N, 9.05.

实施例 28

5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

将 5, 6-二氢-5, 5-二甲基噻吩并[3, 2-b]吡喃-7-酮 (1.0 g, 5.5 mmol), 吡咯烷 (2.3 ml, 27.4 mmol), 氰基硼氢钠 (0.345 g, 5.5 mmol) 和 1N 盐

酸水溶液 (5.5 ml, 5.5 mmol) 的甲醇 (15 ml) 溶液在室温下搅拌 1 天。补加氰基硼氢钠 (0.345 g, 5.5 mmol) 将此溶液再搅拌 1 天, 再补加氰基硼氢钠 (1.0 g, 15.9 mmol), 将此混合物再搅拌 5 天。将混合物倾入水 (100 ml) 中, 用二氯甲烷萃取。用水洗涤二氯甲烷溶液, 用硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物通过中压色谱纯化, 用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 得到产物 0.70 g (54%), 为黄色固体:

mp 49-50°C; IR(KBr): 2971, 1560 和 1394 cm^{-1} ; MS:m/z 238 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.27(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.80(m, 4H), 1.91(m, 2H), 2.76(m, 4H), 4.09(m, 1H), 6.57(d, J=5.4 Hz, 1H), 和 7.04(d, J=5.4 Hz, 1H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NOS}$: 计算值: C, 65.78; H, 8.07; N, 5.90.
实测值: C, 65.35; H, 8.24; N, 5.97

实施例 29

7-(4-氰基苯甲酰氨基)-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

用 6-溴-7-羟基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (6.73 g, 25.6 mmol), 氢氧化钠 (2.14 g, 53.8 mmol), 4-氰基苯甲酰胺 (12.0 g, 82.1 mmol) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (75 ml) 为起始原料按照实施例 3 所述方法制备标题化合物, 所得产物用二氯甲烷和己烷重结晶, 得到产物 0.82 g (10%), 为无色

固体; mp 177-178°C; IR(KBr): .

3420, 1648, 1545 和 1496 cm^{-1} ; MS: m/z 329 (MH^+);
 ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.35(s, 3H), 1.50(s, 3H), 3.79
(dd, $J=7.8$ Hz, $J=2.5$ Hz, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=7.8$ Hz
) , 4.31 (d, $J=2.5$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换),
5.17 (m, 1H), 6.56(bd, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.63(d, $J=5.4$ Hz,
1H), 7.18(d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 2H) 和
7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 2H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 计算值: C, 62.18;
H, 4.91; N, 8.53 S, 9.75.

实测值: C, 62.10; H, 4.74; N, 8.21;
S, 9.56.

实施例30

6-乙羧基-2-乙酰基-7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-5,6
-二氢-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用 7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-5,6-二氢-6-羟基
-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.5g,
4.04 mmol), 高氯酸 (70%, 10滴) 和乙酸酐 (20
ml) 为起始原料按照实施例6所述方法制备标题化合物, 所得产物
用二氯甲烷和己烷结晶后得到 0.382g (21%), 为无色固体;

mp 225-227°C; IR (KBr): 1755, 1668, 1654, 1541 和 1471
 cm^{-1} ; MS= m/z 456 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.41(s, 3H), 1.43
(s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.47(s, 3H), 5.17 (d, $J=9.3$ Hz, 1H),

5.42(m, 1H), 6.77 (bd, J=7.9Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 2H) 和 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2H). N, 3.08.

$C_{21}H_{20}F_3NO_5S$: 计算值: C, 55.42; H, 4.43;

实测值: C, 55.06; H, 4.28; N, 2.82

实施例 3 1

2-乙酰基-7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

将碳酸钾 (92 mg, 0.67 mmol) 和 6-乙酸基-2-乙酰基-7-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (0.30 g, 0.66 mmol) 的甲醇溶液的混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物倾入冰水中, 在 10 分钟内结晶出白色固体。过滤收集该固体, 用水洗涤, 风干, 用二氯甲烷和己烷重结晶, 得到产物 0.21 g (77%), 为无色固体: mp 227-229°C; IR (KBr): 1652,

1541 和 1414 cm^{-1} ; MS: m/z 414 (MH^+); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.36 4.37(bs, 1H, 用 D_2O 交换), 5.24 (m, 1H), 6.61(bd, 1H), 7.17(s, 1H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 2H) 和 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H).

$C_{19}H_{18}F_3NO_4S$: 计算值: C, 55.20; H, 4.40; N, 3.39.

实测值: C, 55.21; H, 4.21; N, 3.29.

实施例 3 2

5, 6-二氢-6-甲氧基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

将 5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代

吡咯烷—1—基)—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃(1.19, 4.11 mmol)在0℃下加到氢氧化钠(60%的矿物油液, 0.172 g, 4.32 mmol)的N,N—二甲基甲酰胺(20 ml)混合物中, 并搅拌1.5小时。将碘代甲烷(0.28 ml, 4.52 mmol)加到所得的混合物中, 将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物倾入冰水(100 ml)中, 用二氯甲烷萃取。用水(5 X)洗涤二氯甲烷溶液, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物用二氯甲烷和己烷结晶, 得到产物0.825 g(71%), 为无色固体;

mp 117-118°C; IR(KBr): 2979, 1677, 1572 和 1420 cm^{-1} ; MS: m/z 282 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.27 (s, 3H), 1.48(s, 3H), 2.05(m, 2H), 2.50(m, 2H), 3.33(m, 2H), 3.41(d, J=8.8Hz, 1H), 3.51(s, 3H), 5.33(d, J=8.8Hz, 1H), 6.55(d, J=5.4Hz, 1H) 和 7.09 (d, J=5.4Hz, 1H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 计算值: C, 59.76; H, 6.81; N, 4.98.

实测值: C, 59.73; H, 6.46; N, 4.81.

实施例33

7—叠氮基—5, 6—二氢—6—羟基—5, 5—二甲基—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃

将氢氧化钠(60%的油液, 3.77 g, 94.1 mmol)在0℃下加到6—溴—7—羟基—5, 6—二氢—5, 5—二甲基—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃(23.6 g, 89.7 mmol)的N,N—二甲基甲酰胺(275 ml)溶液中。将混合物在室温下搅拌1.5小时并加入叠氮化钠(17.0 g, 0.269 mol)。

所得的混合物在室温下搅拌3天，然后倾入冰水(1200 ml)中，用乙醚萃取。用水(5 X)洗涤乙醚溶液，并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂，剩余物通过快速色谱提纯，用15%己烷的二氯甲烷溶液为洗脱液，得到产物5。1 g (25%)，为棕黄色固体：

mp 48-50°C; IR (KBr): 3471, 2104, 1568 and 1402 cm^{-1} ; MS: m/z 226 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.31 (n, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.29 (d, J=5.8 Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 3.78 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, J=7.0 Hz), 4.44 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J=5.4 Hz, 1H) 和 7.18 (d, J=5.4 Hz, 1H).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 计算值: C, 47.99; H, 4.92; N, 18.65.

实测值: C, 48.36; H, 4.91; N, 18.12

实施例34

7-叠氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡啶

将7-叠氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡啶(2.0 g, 8.88 mmol)以少许小心地加到氢化铝锂(0.67 g, 17.8 mmol)的乙醚(40 ml)混合物中。所得混合物在室温下再搅拌1小时，然后连续滴加水(0.7 ml)、15%氢氧化钠水溶液(0.7 ml)和水(2.0 ml)使其骤冷。过滤除去铝盐，用硫酸镁干燥乙醚溶液。真空蒸发溶剂得到产物，1.64 g (93%)，为灰棕色固体。

mp 111-116°C; IR(KBr):3110, 2971, 1565
和 1403 cm^{-1} ; MS:m/z 200 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ
1.24(s,3H), 1.48(s,3H), 1.85(bs,3H, 用 D_2O 交换),
3.38 (d,J=8.6 Hz,1H), 3.70 (d,J=8.6 Hz,1H), 6.55
(d,J=5.4Hz,1H) 和 7.07(d,J=5.4Hz,1H).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$:

计算值: C,54.25; H,6.58; N,7.03; S,16.09.

实测值: C,54.80; H,6.23; N,6.44; S,15.91

实施例 3 5

7-(4-氟代苯甲酰氨基)-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

将 4-氟代苯甲酰氯(0.91 ml, 7.72 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液在 0°C 下缓慢加到 7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃(1.4 g, 7.03 mmol)和三乙胺(2.9 ml, 21.1 mmol)的二氯甲烷(30 ml)溶液中。将所得的混合物在 0°C 下再搅拌 1 小时,然后用 1 N 盐酸洗涤,再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,剩余物用二氯甲烷和己烷重结晶得到产物 1.91 g (85%),为无色固体:mp 162-164°C; IR (KBr):3365、1648、1604、1535 和 1500 cm^{-1} ; MS:m/z 322 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.35 (s,3H), 1.50 (s,3H), 3.76 (dd, J=2.0 Hz, J=7.9 Hz, 1H, 用 D_2O 单一化成 d,

$J=7.9 \text{ Hz}$), 4.72 (d, $J=2.0 \text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 交换), 5.14 (m, 1H), 6.45 (bd, 1H), 6.62 (d, $J=5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.15 (m, 3H), 和 7.82 (m, 2H)。

$C_{16}H_{16}FN O_3 S$:

计算值: C, 59.80; H, 5.02; N, 4.35。

实测值: C, 59.81; H, 5.07; N, 4.18。

实施例 36

7-苯甲酰氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用苯甲酰氯 (0.95 ml), 三乙胺 (3.30 ml, 23 mmol) 和 7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.55 g, 7.78 mmol) 的二氯甲烷 (35 ml) 溶液为起始原料按照实施例 34 的方法制备标题化合物, 得到产物 1.07 g (45%), 为无色固体; mp $219-220^\circ\text{C}$; IR (KBr): 3398、1657、1526 和 1490 cm^{-1} ; MS: m/z 304 (MH^+); $^1\text{H NMR}$

(DMSO- d_6): δ 1.21 (5, 3H), 1.39 (5, 3H), 3.81 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.8 \text{ Hz}$,), 5.00 (m, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J=8.8 \text{ Hz}$,), 5.61 (d, $J=6.0 \text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 交换), 6.58 (d, $J=5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.92 (dd, $J=1.3 \text{ Hz}$, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H) 和 8.79 (d, $J=8.3 \text{ Hz}$, 1H,

$C_{16}H_{17}NO_3S$: 计算值: C, 63.35; H, 5.65;
 N, 4.62; S, 10.57。
 实测值: C, 63.12; H, 5.28;
 N, 4.24; S, 10.37。

类似地, 按照实施例35所述方法制备下列化合物, 其中

$R_1 = H$, $R_6 = H$, 和 $R_7, R_8 = CH_3$ 。

实施例	NR_3R_4	R_6	R_2	M. P. ($^{\circ}C$)
37	m-ClPhCONH	OH	H	165—167
38	m-FPhCONH	OH	H	225 (分解)
39	p-MeOPhCONH	OH	H	218—219
40	p-MePhCONH	OH	H	226—227
41	m, p-F ₂ PhCONH	OH	H	176—181
42	o, p-F ₂ PhCONH	OH	H	110—113
43	p-Fp h S O ₂ NH	OH	H	156—157
44	2-咪喃甲酰氨基	OH	H	132—134
45	2-噻吩甲酰氨基	OH	H	234—236
46	肉桂酰氨基	OH	H	188—189
47	F ₅ -PhCONH	OH	H	215—217
48	o-FPhCONH	OH	H	172—174
49	乙酰氨基	OH	H	172—174
50	CF ₃ CONH	OH	H	160—161

实施例51

反-5, 6-二氢-6-羟基-7-(2-异吲哚酮-1-基)
-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

将7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃(1.3g, 6.5 mmol)的MeOH(5ml)溶液缓慢加到2-甲酯基苯甲醛(5.4g, 32.7 mmol)的20ml MeOH溶液中,再加入催化量的氯化锌。将混合物在室温下搅拌2小时,加入氰基硼氢钠(0.75g, 12.2 mmol),然后将混合物加热至40℃过夜。将此反应物倾入冰水中,用二氯甲烷萃取两次。真空浓缩后,将油液溶于20ml甲苯中,然后加热至100℃持续5小时。浓缩此混合物,所得油液通过色谱法提纯(快速,9:1二氯甲烷-丙酮),得到标题化合物1.8g(88%):mp 211-212℃;MS:m/z 316(MH⁺);¹H NMR(CDCl₃):δ 1.21(s, 3H), 1.57(s, 3H), 3.99(d, d, J=3.1 Hz, 1H), 4.46(d, J=6.0 Hz, 1H), 5.56(d, J=9.2 Hz, 1H), 6.60(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.09(d, J=5.4 Hz, 1H), 7.23-7.64(m, 4H)。

C₁₇H₁₇N O₃S: 计算值: C, 64.74; H, 5.43;

N, 4.44。

实测值: C, 64.89; H, 5.53;

N, 4.41。

类似地,按照实施例5所述方法制备下列化合物,其中R₁=H, R₅=H, 和R₇, R₈=CH₃。

实施例	$N R_3 R_4$	R_6	R_2	M. P. ($^{\circ}C$)
5 2	3-吡啶基甲酰氨基	O H	2- $N O_2$	212—213
5 3	m-Cl PhCONH	O H	2- $N O_2$	109—111
5 4	p-F PhCONH	O H	2- $N O_2$	198—202
5 5	p-MeOPhCONH	O H	2- $N O_2$	197—198
5 6	m-F PhCONH	O H	2- $N O_2$	178—179
5 7	p-Me PhCONH	O H	2- $N O_2$	107—109
5 8	m, p-F ₂ PhCONH	O H	2- $N O_2$	179—181
5 9	2-噻吩甲酰氨基	O H	2- $N O_2$	196—198
6 0	2-咪唑甲酰氨基	O H	2- $N O_2$	195—197
6 1	o-F PhCONH	O H	2- $N O_2$	98—100
6 2	F ₅ -PhCONH	O H	2- $N O_2$	150—152
6 3	肉桂酰氨基	O H	2- $N O_2$	118—120
6 4	乙酰氨基	O H	2- $N O_2$	220—224
6 5	2-氧代吡啶-1-基	O H	2- $N O_2$	113—114
6 6	2-异吲哚酮	O H	2- $N O_2$	134—136

类似地，按照实施例6和7所述方法制备下列化合物，其中
 $R_1 = H$, $R_5 = H$, 和 R_7 , $R_8 = CH_3$ 。

实施例	$N R_3 R_4$	R_6	R_2	m. P. ($^{\circ}C$)
67	3-吡啶基甲酰氨基	O A C	2-A C	257-258
68	PhCONH	O A C	2-A C	251-253
69	P-FPhCONH	O H	2-A C	191-193
70	PhCONH	O H	2-A C	210-216
71	m-ClPhCONH	O H	2-A C	132-133
72	m, P-F ₂ PhCONH	O H	2-A C	225-227
73	P-ClPhCONH	O A C	2-A C	210-212
74	P-ClPhCONH	O H	2-A C	212-214
75	P-MeOPhCONH	O H	2-A C	156-157
76	O, P-F ₂ PhCONH	O H	2-A C	168-170
77	O-FPhCONH	O H	2-A C	210-212
78	m-NO ₂ PhCONH	O H	2-A C	205-206
79	P-MePhCONH	O H	2-A C	158-160
80	异烟酰氨基	O A C	2-A C	138-139
81	吡咯烷酮-1-基	O M e	2-A C	174-175
82	吡咯烷酮-1-基	O H	2-CF ₃ CO	111-113
83	乙酰氨基	O H	2-A C	165-168
84	哌啶酮-1-基	O H	2-A C	124-126
85	2-异吡啶酮	O H	2-A C	198-201

类似地，按照实施例4所述方法制备下列化合物，其中

$R_1 = H$, $R_5 = H$, 和 R_7 , $R_8 = CH_3$ 。

实施例	$\text{NR}_3 \text{R}_4$	R_6	R_2	M. P. ($^{\circ}\text{C}$)
86	$\text{P}-\text{FPhCONH}$	OH	$2-\text{Br}$	$157-159$
87	$\text{P}-\text{ClPhCONH}$	OH	$2-\text{Br}$	$167-169$
88	$\text{P}-\text{FPhSO}_2\text{NH}$	OH	$2-\text{Br}$	$85-86$
89	吡咯烷酮—1—基	OAc	$2-\text{Br}$	$130-131$
90	哌啶酮—1—基	OMe	$2-\text{Br}$	$171-172$

实施例 9 1

反—2—甲酯基—5, 6—二氢—6—羟基—5, 5—二甲基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2-b]吡喃

将反—2—溴—5, 6—二氢—6—羟基—5, 5—二甲基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2-b]吡喃 (1.35 g, 3.75 mmol), 三乙胺 (0.87 ml, 6.25 mmol) 和双(三苯基膦)一氯化钨(II) (80 mg, 0.11 mmol) 的甲醇 (120 ml) 溶液在以一氧化碳加压 (160 psi) 的不锈钢帕尔 (Parrr) 压力反应器中于 100°C 下加热 4 天。将所得的溶液倾入水中, 用二氯甲烷萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 真空蒸发溶剂。产物通过快速色谱提纯, 用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 得到产物 0.83 g (65%)。为无色固体: mp $104-106^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): 1718、1618 和 1565 cm^{-1} ; MS: m/z 340 (MH^+); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.29 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.52 (d, $J=5.4 \text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 交换), 3.81 (d, d, $J=5.4 \text{ Hz}$,

$J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O 单一化成 d, $J = 9.5 \text{ Hz}$),
3.86 (s, 3H), 5.87 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 1H) 和
7.24 (s, 1H)。

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$: 计算值: C, 56.62; H, 6.24;
N, 4.13; S, 9.45。
实测值: C, 56.60; H, 6.36;
N, 4.02; S, 9.30。

实施例 9 2

反-2-羧酰氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-
7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

将反-2-甲酯基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基
-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃
(1.0 g, 2.94 mmol) 的氢氧化铵 (10 ml) 和甲醇
(10 ml) 溶液在室温下搅拌 5 天。将所得的溶液倾入水 (60
ml) 中。过滤收集所得的沉淀, 用水洗涤, 风干。产物用乙醇重结
晶, 得到无色固体 0.58 g (61%): mp 287-288°C;
IR (KBr): 3200、1660、1626、1615、
1564 和 1480 cm^{-1} ; m/z 325 (MH^+); ^1H
NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.17 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.58-1.79
(m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.71
(m, 1H), 5.60 (bs, 1H), 5.63 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, 用 D_2O
交换), 7.23 (s, 1H), 7.39 (bs, 1H) and 7.87 (bs, 1H)。

$C_{15}H_{20}N_2O_4S$: 计算值 : C, 55.54; H, 6.21;
 N, 8.64; S, 9.88。
 实测值 : C, 55.19; H, 6.46;
 N, 8.63; S, 9.64。

实施例 9 3

反-2-羧基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

将反-2-甲酯基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (0.60 g, 1.76 mmol) 和 1 N 氢氧化钠水溶液 (1.9 ml) 的甲醇 (15 ml) 溶液在室温下搅拌 18 小时。加入另外 5 滴 50% 的氢氧化钠溶液, 然后将溶液再搅拌 6 小时。将此溶液倾入水 (100 ml) 中, 用浓盐酸酸化。过滤收集白色沉淀, 用水洗涤, 风干。产物用乙醚研制得到无色固体 0.505 g (88%) : mp 268—270°C; IR (KBr) : 1672、1612、1582、1565 和 1490 cm^{-1} ; MS : m/z 325 (MH^+); 1H NMR ($DMSO-d_6$) : δ 1.19 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.55—1.84 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.38 (bs, 1H, 用 D_2O 交换), 3.75 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.60 (bs, 1H), 5.69 (bs, 1H, 用 D_2O 交换) 和 7.17 (s, 1H)。

$C_{15}H_{19}NO_5S$: 计算值 : C, 55.37; H, 5.89;
 N, 4.30; S, 9.85。

实测值：C, 55.04; H, 5.95;
N, 4.08; S, 9.64。

实施例 9 4

反-6-苄氧基-2-溴-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7
-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃

在 0℃ 下将氢氧化钠 (60% 的矿物油液, 0.47 g, 11.7 mmol) 加到反-2-溴-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3, 2-b]吡喃 (4.0 g, 11.1 mmol) 的 DMF (50 ml) 溶液中, 并在室温下搅拌 30 分钟。将苄基溴 (1.45 ml, 12.2 mmol) 加到所得的溶液中, 在室温下搅拌 2 小时。将溶液倾入水 (200 ml) 中, 用二氯甲烷萃取。用水洗涤有机相数次, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物通过快速色谱提纯, 用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液。产物用二氯甲烷/己烷重结晶得到无色固体 3.87 g (77%); mp 146—147℃; IR (KBr): 1634 和 1570 cm^{-1} ; MS: m/z 450 (MH^+); ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.32 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.53—1.77 (m, 4H), 2.37—2.45 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.69 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J=11.8 Hz, 1H), 5.90 (bs, 1H), 6.54 (s, 1H) 和 7.26—7.37 (m, 5H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3\text{S}$: 计算值: C, 56.00; H, 5.37;
N, 3.11。

实测值：C, 56.08, H, 5.44;
N, 3.04。

实施例 9 5

反-6-苄氧基-2-甲酯基-5,6-二氢-5,5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

用实施例 9 1 所述同样的方法将反-6-苄氧基-2-溴-5,6-二氢-5,5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.8 g, 4.0 mmol) 转化为产物, 用二氯甲烷/己烷重结晶后得到无色固体 1.25 g (73%); mp 144—145°C; IR (KBr): 1717、1646、1569 和 1472 cm^{-1} ; MS: m/z 430 (MH^+); ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.32 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.61—1.82 (m, 4H), 2.38—2.55 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.80 (bs, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.62 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 6.02 (bs, 1H), 7.22 (s, 1H) 和 7.27—7.38 (m, 5H)。

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$: 计算值: C, 64.31; H, 6.34;
N, 3.26; S, 7.46。

实测值: C, 64.30; H, 6.46;
N, 3.21; S, 7.45。

实施例 9 6

反-6-苄氧基-2-羧酰氨基-5,6-二氢-5,5-二甲

基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2—b]

吡喃 1/4 水合物

用实施例 9 2 所述同样的方法将反—6—苄氧基—2—甲酯基—5, 6—二氢—5, 5—二甲基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃 (4.0 g, 9.31 mmol) 转化为产物, 用乙醚研制后得到无色固体 2.69 g (70%); mp 228—233 °C; IR (KBr): 1667、1658、1638、1613、1600、1568 和 1476 cm^{-1} ; MS: m/z 415 (MH^+);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.21 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.49–1.70 (m, 4H), 2.24–2.35 (m, 2H), 2.93–3.00 (m, 1H), 3.00–3.25 (m, 1H), 3.92 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.76 (bs, 1H), 7.26–7.39 (m, 6H), 7.42 (bs, 1H) 和 7.90 (bs, 1H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

计算值: C, 63.06; H, 6.37; N, 6.68; S, 7.65.

实测值: C, 62.94; H, 6.75; N, 6.61; S, 7.51.

实施例 9 7

反—6—苄氧基—2—氰基—5, 6—二氢—5, 5—二甲基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃
在 0 °C 下将三氟乙酸酐 (1.65 ml, 11.7 mmol) 的二氯甲烷溶液缓慢地加到反—6—苄氧基—2—羧酰氨基—5, 6—二氢—5, 5—二甲基—7—(2—氧代哌啶—1—基)—7H—噻吩并[3, 2—b]吡喃 1/4 水合物 (2.3 g, 5.55 mmol)

和吡啶 (0.49 ml, 6.10 mmol) 的二氯甲烷溶液中, 并在 0 °C 下搅拌 1 小时。将溶液倾入冰水中, 用 1 N 盐酸洗涤有机层, 然后用 1 N 氢氧化钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物通过快速色谱提纯, 用 2 % 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 再用二氯甲烷/己烷重结晶, 得到无色固体 1.85 g (84 %);

mp 174-178 °C; IR(KBr): 2211, 1653, 1644, 1556 and 1483 cm^{-1} ; MS: m/z 397 (MH^+); ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.32 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.60-1.84 (m, 4H), 2.34-2.56 (m, 2H), 2.84-3.10 (m, 2H), 3.82 (bs, 1H), 4.60 (d, J=11.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.8 Hz, 1H), 5.92 (bs, 1H), 7.04 (s, 1H) 和 7.29-7.38 (m, 5H).

反-2-氰基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃

在 0 °C 下, 将三溴化硼 (1.0 M 的二氯甲烷溶液, 17.6 ml, 17.6 mmol) 缓慢加到反-6-苄氧基-2-氰基-5,6-二氢-5,5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.4 g, 3.5 mmol) 的二氯甲烷 (40 ml) 溶液中, 并搅拌 1 小时。将溶液倾入冰水中。用水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物通过快速色谱提纯, 用 3 % 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液。产物用二氯甲烷/己烷重结晶得到无色固体 0.997 g (93 %); mp 212-214 °C; IR(KBr): 2210, 1624, 1558 和 1486 cm^{-1} ; MS: m/z 307 (MH^+);

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.29 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.77-1.90 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.66 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=5.9$ Hz, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.92 (bs, 1H) 和 7.07 (s, 1H).

$\text{C}_{15} \text{H}_{18} \text{N}_2 \text{O}_3 \text{S}$:

计算值: C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14; S, 10.47.

实测值: C, 58.86; H, 5.83; N, 9.55; S, 10.30.

实施例 98

反-3, 4-二氢-3, 3-二甲基-1-(N, N-二甲基羧酰氨基)-5-(2-氧代哌啶-1-基)-5H-噻吩并[2, 3-d]吡喃

将反-2-甲酯基-5, 6-二氢-5, 5-二甲基-7-(2-氧代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[2, 3-d]吡喃 (0.70 g, 2.05 mmol) 的二甲基胺 (40%的水溶液, 20 ml) 和甲醇 (20 ml) 溶液在室温下搅拌4天。所得溶液倾入水 (200 ml) 中, 用5%异丙醇的二氯甲烷溶液萃取, 用水洗涤有机相, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物通过快速色谱提纯, 用3%甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 得到产物0.36 g (50%), 为无色玻璃状物; IR (KBr): 3362、2939、1617、1569和1496 cm^{-1} ; MS: m/z 353 (MH^+); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.30 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.53 (m, 2H), 3.05-3.35 (m, 8H), 3.57 (d, $J=4.6$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 3.81 (dd, $J=4.6$

H z, $J = 9.3$ H z, 1 H), 5.86 (d, $J = 9.3$ H z, 1 H), 6.83 (s, 1 H)。

$C_{17}H_{24}N_2O_4S$:

计算值: C, 57.93; H, 6.86; N, 7.95.

实测值: C, 57.63; H, 6.77; N, 8.40.

实施例 9 9

N-甲氧基-N-甲基-3,3-二甲基丙烯酰胺

在 0 至 30 °C 下, 将 3,3-二甲基丙烯酰氯 (28.2 ml, 0.253 mol) 缓慢加到 N,0-二甲基盐酸胺 (27.2 g, 0.278 mol) 和三乙胺 (75 ml, 0.519 mol) 的二氯甲烷 (300 ml) 混合物中, 并在 0 °C 下搅拌 1 小时。用 1 N 盐酸洗涤所得的混合物, 然后用 1 N 氢氧化钠洗涤, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 剩余物经真空蒸馏 (60 至 70 °C, 于 0.2 mmHg 下) 得到产物 26.8 g (74%), 为无色油液; IR (纯): 2938 和 1660 cm^{-1} ; MS: m/z 144 (MH^+); 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1.91 (d, $J = 1.2$ H z, 3 H), 2.14 (d, $J = 0.9$ H z, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 和 6.12 (bs, 1 H)。

3-叔-丁氧基-4-(3-甲基-1-氧代-2-丁烯-1-基)噻吩 (23)

在 -75 °C 下, 将叔-丁基锂 (1.7 M 的戊烷溶液, 66 ml, 0.112 mol) 加到 4-溴-3-叔-丁氧基噻吩 (Lawesson S., Jakobsen, H. J., Tetrahedron, 1965, 21, 3331) 溶液 (12.49 g, 53.1 mmol) 中, 并搅拌 1

小时。在 -75°C 下，将N—甲氧基—N—甲基—3,3—二甲基丙烯酰胺(16.0g, 0.112mol)加到此溶液中，撤去干冰丙酮浴。将混合物在室温下搅拌过夜。用1N盐酸洗涤混合物，用硫酸镁干燥，真空蒸发溶剂，剩余物通过快速色谱提纯，用5%乙醚的戊烷溶液为洗脱液，得到23，为淡黄色油液，12.25g(97%)；IR(纯)：2977、1655、1612、1520和1470 cm^{-1} ；MS： m/z 239(MH^+)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.37(d, 9H), 1.97(d, $J=1.1\text{ Hz}$, 3H), 2.22(d, $J=1.1\text{ Hz}$, 3H), 6.56(d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H), 6.85(bs, 1H)和7.86(d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H)。

5,6—二氢—5,5—二甲基—7H—噻吩并[3,4—b]吡喃—7—酮(24)

将3—叔—丁氧基—4—(3—甲基—1—氧代—2—丁烯—1—基)噻吩(12.2g, 51.2mmol)和对—甲基苯磺酸(0.5g)的甲苯溶液加热回流2小时。真空蒸发溶剂，剩余物通过快速色谱提纯，用25%己烷的二氯甲烷溶液为洗脱液，得到24，为蜡状棕黄色固体，5.9g(63%)；mp 42—45 $^{\circ}\text{C}$ ；IR(纯)：2977、1692和1554 cm^{-1} ；MS： m/z 183(MH^+)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)： δ 1.44(s, 6H), 2.62(s, 2H), 6.43(d, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H)和8.00(d, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H)。

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}$ ：计算值：C, 59.32；H, 5.53。

实测值：C, 59.40；H, 5.58。

3—溴—5,6—二氢—5,5—二甲基—7H—噻吩并[3,4

—b]吡喃—7—酮 (25, R₁ = Br)。

在 0℃ 下, 将 N—溴代丁二酰亚胺 (15.0 g, 84.3 mmol) 加到 5, 6—二氢—5, 5—二甲基—7H—噻吩并 [3, 4—b] 吡喃—7—酮 (15.0 g, 82.6 mmol) 的二氯甲烷 (300 ml) 溶液中, 将所得的溶液在 0℃ 下搅拌 2 小时, 用水洗涤溶液, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂得到产物, 为黑灰色固体, 15.1 g (70%), mp 63—72℃; IR (纯): 1694、1558 和 1438 cm⁻¹; MS: m/z 261 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.47 (s, 6H), 2.63 (s, 2H), 7.99 (s, 1H)。

C₉H₉BrO₂S: 计算值: C, 41.40; H, 3.47。

实测值: C, 41.30; H, 3.46。

3—溴—5, 6—二氢—7—羟基—5, 5—二甲基—7H—噻吩并 [3, 4—b] 吡喃 (26, R₁ = Br)

在室温下, 将硼氢化钠 (2.61 g, 69.0 mmol) 加到 3—溴—5, 6—二氢—5, 5—二甲基—7H—噻吩并 [3, 4—b] 吡喃—7—酮 (12.63 g, 48.4 mmol) 的乙醇 (200 ml) 溶液中, 将混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后倾入冰水 (600 ml) 中, 用乙醚萃取。用水洗涤有机相, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 得到产物为淡黄色油液, 12.06 g (95%); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.32 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.60—2.20 (m, 3H), 4.81 (m, 1H) 和 7.26 (s, 1H)。

3-溴-5, 5-二甲基-5H-噻吩并[3, 4-b]吡喃
(27, R₁ = Br)

将3-溴-5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 4-b]吡喃(12.06 g, 45.8 mmol)和对一甲苯磺酸(0.26 g, 1.37 mmol)的苯(300 ml)溶液置于装有迪安-斯达克榻分水器的装置中加热回流3小时除去水。将所得溶液冷却至室温, 通过硅胶填充柱过滤, 用二氯甲烷洗涤硅胶柱; 合并有机溶液, 真空蒸发溶剂, 得到产物为棕色油液, 10.23 g (91%); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.38 (s, 6H) 5.65 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 14 Hz, 1H) 和 6.87 (s, 1H)。

反-3, 6-二溴-5, 6-二氢-7-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 4-b]吡喃
(28, R₁ = Br)

在20℃下将N-溴代丁二酰亚胺(7.65 g, 43.0 mmol)分批加到3-溴-5, 5-二甲基-5H-噻吩并[3, 4-b]吡喃(10.23 g, 41.7 mmol)和水(1.13 ml, 62.6 mmol)的二甲亚砷(110 ml)溶液中。将此溶液在室温搅拌1小时, 然后倾入水中。产物用乙醚萃取, 用水洗涤数次, 并用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 得到产物为棕色油液, 12.14 g (85%); IR (纯): 1572 和 1457 cm⁻¹; MS: m/z 341 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.42 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 2.55 (bs, 1H, 用D₂O交换), 4.02 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H) 和 7.29 (s, 1H)。

3-溴-5,6-二氢-6,7-环氧基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,4-b]吡喃 (29, R₁ = Br)

将氢氧化钠(60%的矿物油液, 0.431 g, 10.8 mmol)加到反-3,6-二溴-5,6-二氢-7-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,4-b]吡喃(3.36 g, 9.81 mmol)的DMF(50 ml)溶液中,并在室温下搅拌2小时。将溶液倾入水(150 ml)中,用乙醚萃取,有机相用水洗涤数次,用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,得到产物2.65 g,为棕色油液,该油液不需进一步提纯即可使用。MS: m/z 261 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.27 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.39 (d, J=7 Hz, 1H), 3.98 (d, J=7 Hz, 1H) 和 7.30 (s, 1H)。

反-7-叠氮基-3-溴-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,4-b]吡喃 (20, R₃ R₄ N = N₃, R₁ = Br)

将叠氮化钠(2.63 g, 40.6 mmol)加到29 (R₁ = Br) (2.65 g, 10.1 mmol)的丙酮(40 ml)溶液和水(20 ml)的混合物中,并在室温下搅拌2小时。将所得的溶液倾入水(200 ml)中,用乙醚萃取。有机相用水洗涤数次,用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂,所得油液用己烷结晶得到产物2.0 g (65%),为无色固体: mp 80-87°C分解; IR (KBr) 2106、1576和1465 cm⁻¹; MS: m/z 304 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.28 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.31 (d, J=4.9 Hz, 1H, 用

D₂O 交换), 3.70 (dd, J=4.9 Hz, J=8.7 Hz, 1H, 用D₂O 交换, 单一化成d, J=8.7 Hz), 4.35 (dd, J=1.4 Hz, J=8.7 Hz, 1H) 和 7.23 (d, J=1.4 Hz, 1H)。

C₉H₁₀BrN₃O₂S:

计算值: C, 35.54; H, 3.31; N, 13.81。

实测值: C, 35.77; H, 3.40; N, 13.93。

反-7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,4-b]吡喃 (20, R₃R₄N=NH₂, R₁=H)

将反-7-叠氨基-3-溴-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,4-b]吡喃 (5.32 g, 17.5 mmol) 的四氢呋喃 (60 ml) 溶液缓慢加到氧化铝 (1.99 g, 52.5 mmol) 的四氢呋喃 (100 ml) 的悬浮液中。将混合物加热回流 2 小时, 通过依次加入水 (2 ml), 氢氧化钠水溶液 (15%, 2 ml) 和水 (6 ml), 小心地使反应停止。过滤除去无机物, 并用二氯甲烷洗涤。合并有机层, 用硫酸镁干燥。真空蒸发溶剂, 得到产物 3.07 g, (88%), 为无色固体: mp: 114-116°C; MS: m/z 200 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.22 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.34 (bs, 3H, 用D₂O 交换), 3.36 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, J=1.4 Hz, J=9.8 Hz, 1H), 6.28 (d, J=3.4 Hz, 1H) 和 7.10 (dd, J=1.4 Hz, J=3.4 Hz, 1H)。

反-7-(5-氯代戊酰氨基)-5,6-二氢-6-羟基-

5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 4-b]吡喃

在0℃下, 将5-氯代戊酰氯(2.04 ml, 15.8 mmol)滴加到20 (R₃R₄N=NH₂, R₁=H) (3.0 g, 15.1 mmol)和三乙胺(6.3 ml, 45.2 mmol)的二氯甲烷(50 ml)溶液中。将溶液在0℃下搅拌1小时, 然后倾入硅胶柱中, 产物通过快速色谱提纯, 用3%甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 得到产物4.83 g (100%), 为淡黄色油液; IR (KBr): 3294、1645、1561、1541和1453 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃): δ 1.27 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.68-1.96 (m, 4H), 2.25-2.46 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 3H), 4.60 (bs, 1H), 4.97 (m, 1H), 6.20 (bd, 1H), 6.36 (d, J=3 Hz, 1H) 和 7.08 (dd, J=1 Hz, J=3 Hz, 1H).

反-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7-(2-氯代哌啶-1-基)-7H-噻吩并[3, 4-b]吡喃

在0℃下, 将氢氧化钠(60%的矿物油液, 0.634 g, 15.8 mmol)加到反-7-(5-氯代戊酰氨基)-5, 6-二氢-6-羟基-5, 5-二甲基-7H-噻吩并[3, 4-b]吡喃(4.8 g, 15.1 mmol)的DMF(50 ml)溶液中, 并在0℃下搅拌2小时。将溶液倾入水(250 ml)中, 并用二氯甲烷萃取, 有机相用水洗涤数次, 然后倒入硅胶柱中。产物通过快速色谱提纯, 用3%甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 得到的固体用乙醚研制得到产物2.92 g (69%), 为无色固体: mp 171-172℃; IR (KBr): 3430、2973、1613、

1563 和 1488 cm^{-1} ; MS: m/z 282 (MH^+): ^1H
 NMR (CDCl_3): δ 1.27 (s, 3H), 1.48 (s,
 3H), 1.78—1.88 (m, 4H), 2.56 (m, 2H),
 3.04 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.42 (d,
 $J=4.9$ Hz, 1H, 用 D_2O 交换), 3.75 (dd, $J=$
 4.9 Hz, $J=10.1$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J=$
 1.4 Hz, $J=10.1$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J=3.4$
 Hz, 1H) 和 6.86 (dd, $J=1.4$ Hz, $J=3.4$ Hz,
 1H)。

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: 计算值: C, 59.76; H, 6.81;
 N, 4.98; S, 11.40。
 实测值: C, 59.79; H, 6.84;
 N, 4.87; S, 11.51。

实施例 100

反-7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃二苯甲酰基-L-酒石酸酯

用二苯甲酰基-L-酒石酸 (3.3 g, 8.69 mmol) 处
 理 7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.73 g, 9.69 mmol) 溶液,
 并在室温下搅拌 30 分钟。真空下浓缩混合物。用乙醇重结晶, 得到
 反-7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃二苯甲酰基-L-酒石酸酯 1.8 g
 (37%): mp 171—172°C; MS: m/z 200 (MH^+);
 $\alpha_{\text{D}}^{20} = -84.1^\circ \text{C}$ (MeOH)。

$C_{27}H_{27}NO_{10}S$: 计算值 : C, 58.16; H, 4.88;
N, 2.51。

实测值 : C, 57.90; H, 4.72;
N, 2.41。

实施例 101

反-7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃二苯甲酰基-D-酒石酸酯

用二苯甲酰基-D-酒石酸 (3.3 g, 8.69 mmol) 处理 7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃 (1.73 g, 9.69 mmol) 溶液, 并在室温下搅拌 30 分钟。真空下浓缩混合物, 用乙醇重结晶, 得到反-7-氨基-5,6-二氢-6-羟基-5,5-二甲基-7H-噻吩并[3,2-b]吡喃二苯甲酰基-D-酒石酸酯 2.1 g (43%) : mp 176-177°C; MS : m/z 200 (MH^+); $\alpha_D^{20} = +75.8^\circ$ (MeOH)。

$C_{27}H_{27}NO_{10}S$: 计算值 : C, 58.16; H, 4.88;
N, 2.51。

实测值 : C, 58.14; H, 4.94
N, 2.58。

3-溴-2-叔-丁氧基噻吩 (12)

在 20 分钟内用正-丁基锂 (2.5 M, 16.5 ml) 处理 -78°C 的 2,3-二溴噻吩 (Aldrich, 10.0 g, 41.3 mmol) 的 150 ml 乙醚溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时。分两批加入固体溴化镁 (13.0 g, 49.6 mmol), 将

混合物在 -78°C 下搅拌1小时，在室温下搅拌2小时。在 0°C 下加入叔丁基过苯甲酸酯，在室温下搅拌反应过夜。用冰水(50 ml)和2 N HCl (25 ml)骤冷混合物。分离出有机层，用冰冷的1 N NaOH, 水和盐水洗涤一次。用硫酸镁干燥有机层，真空浓缩得到12 10.5 g (98%) : m/z 236 (MH^+); ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.36 (s, 9H), 6.61 (d, J= 6.1 Hz, 1H) 和 7.23 (d, J= 6.1 Hz, 1H).

2-叔丁氧基-3-(3-甲基-1-氧代-2-丁烯-1-基)噻吩(13)

在20分钟内用叔丁基锂(1.7 M, 27.5 ml)处理 -78°C 的12 (9.5 g, 41.5 mmol)的200 ml乙醚溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌1小时，然后用N-甲氧基-N-甲基-3,3-二甲基丙烯酰胺(18.0 g, 127.0 mmol)处理。将混合物加热至室温过夜。将反应物倾入冰冷的1 N HCl (200 ml)中，分离出有机层，然后用硫酸镁干燥。真空下浓缩滤液，所得的油液经色谱分离(快速，硅胶，二氯甲烷)得到13 3.5 g (37%) : MS : m/z 239 (MH^+); ^1H NMR(CDCl_3): δ 1.42 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 6.63 (d, J= 6.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H) and 7.25 (d, J= 6.1 Hz, 1H)。

3,4-二氢-3,3-二甲基-5H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-酮(14)

将13 (2.5 g, 10.5 mmol)的甲苯(50 ml)和催化量的对-甲苯磺酸溶液加热回流3小时。浓缩混合物，所得油液

经色谱分离(快速, 硅胶, 二氯甲烷)得到酮 14 1. 1 g (58 %): MS: m/z 183 (MH⁺); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1. 53 (s, 6H), 2. 62 (s, 2H), 6. 46 (d, J=6. 1 Hz, 1H) 和 7. 05 (d, J=6. 1 Hz, 1H). C₉H₁₀O₂S: 计算值: C, 59. 32; H, 5. 53.

实测值: C, 59. 33; H, 5. 67.

7-溴-3, 4-二氢-3, 3-二甲基-5H-噻吩并[2, 3-b]吡喃-5-酮 (15)

用N-溴代丁二酰亚胺(2. 0 g, 11. 0 mmol)处理酮 14 (2. 0 g, 11. 0 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液。将混合物在室温下搅拌3小时, 用冰冷的饱和碳酸氢钠溶液(50 ml)骤冷。分离出有机层, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥。真空下浓缩滤液得到 15 2. 2 g (77%): MS: m/z 263、261 (MH⁺, Br存在); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1. 48 (s, 6H), 2. 62 (s, 2H), 和 7. 02 (s, 1H). C₉H₉BrO₂S: 计算值: C, 41. 39; H, 3. 47.

实测值: C, 41. 53; H, 3. 55.

7-溴-3, 4-二氢-5-羟基-3, 3-二甲基-5H-噻吩并[2, 3-b]吡喃 (16)

用硼氢化钠(0. 32 g, 8. 4 mmol)处理酮 15 (2. 2 g, 8. 4 mmol)的乙醇(50 ml)溶液。将混合物在室温下搅拌5小时, 用冰水(100 ml)骤冷, 用二氯甲烷萃取两次。用硫酸镁干燥有机层, 真空下浓缩得到醇 16 2. 0 g: MS: m/z: 265、263 (MH⁺, Br存在); ¹H NMR (CDCl₃):

δ 1.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.84 (d, d, 1H), 2.10 (d, d, 1H), 4.65 (t, 1H) 和 6.91 (s, 1H)。

7-溴-3,4-二氢-3,3-二甲基-5H-噻吩并[2,3-b]吡喃 (17)

将醇 16 (2.0 g, 7.6 mmol) 的甲苯 (10 ml) 溶液和催化量的对一甲苯磺酸在迪安-斯达克条件下加热 1 小时。混合物用二氯甲烷溶解，用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤一次，然后用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层，真空下浓缩得到烯 17 1.7 g (91%)；MS: m/z 247, 245 (MH^+) Br 存在)； 1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.01 (s, 6H), 6.23 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H) 和 7.26 (d, $J=5.8$ Hz, 1H)。

实施例 102

抗高血压活性

抗高血压活性是通过直接测量自发性高血压鼠 (SHR) 的平均动脉血压来评定的。在实验的当天，将导管插入经轻度乙醚麻醉的 SHR 的左颈总动脉和左颈静脉中。导管外置于脖子的颈背并用粘性胶布将其固定。将动物放在置于安静室内的不锈钢约束笼中，收集记录前至少要使动物在手术后苏醒 90 分钟。用连接在 Gould 2800 图记录仪上的 Statham 压力换能器得到动脉压的记录。用管饲法以 0.03 至 20 mg/kg 的剂量给药，使 4—6 只一组的数组 SHR 接受药物或载体 (0.5% 甲基纤维素) 的单一口服剂量。得到了与对照组比较的平均动脉血压的降低百分数。

实施例 103

平滑肌中 Rb^{86} 的溢出

从刚死的兔子中取出其主动脉，将脉管洗净，切成小园环。然后将园环置于不锈钢丝上，并浸入用 95% O_2 / 5% CO_2 鼓泡的生理缓冲液 (37°C) 中。将 Rb^{86} (4—5 $\mu Ci/ml$) 加到 40—50 ml 含有全部主动脉环的缓冲液中。用几乎等量的 Rb^{86} 负载每个环。3—4 小时后，将每两环为一组分别放于装有新缓冲液的 4 ml 小瓶中。在 30—40 分钟内测量本底溢出速度。然后，随着环在指定的时间范围内 (通常为 10 分钟) 从 4 ml 溶液中取出，将测试化合物加到这些小瓶中 (通常为 5 个)。最后，将环放入不含测试化合物的小瓶中 10—20 分钟。在完成上述实验后，将组织在 Prosto1 中消化过夜，然后放入闪烁鸡尾酒中以测定保留在组织中的放射活性总量。从每个溢出物小瓶中取出等份试样，用液体闪烁波谱仪进行测定。以时间来计算并观测在测试化合物存在和不存在时的溢出速率 (或由在先药物速率变化的%)。

噻吩并吡喃衍生物的药理活性总结如下。用自发性高血压鼠 (SHR) 测定血压的降低。 Rb^{86} 溢出测定即为脉管平滑肌细胞中钾离子渗透性变化的测量。

表：噻吩并吡喃衍生物的生物活性

实施例	N R ₃ R ₄	R ₆	R ₂	D O S E ^a	S H R ^b	D O S E ^c	% ^d
1	吡咯烷酮-1-基	OH	H	20PO	-55%	100	25%
4	吡咯烷酮-1-基	OH	2-BR	20PO	-43%	100	90%
5	吡咯烷酮-1-基	OH	2-NO ₂	20PO	-60%	100	114%
2	哌啶酮-1-基	OH	H	20PO	-53%	100	40%
8	吡咯烷酮-1-基	OAC	H	20PO	-10%		
6	吡咯烷酮-1-基	OAC	2-AC	20PO	-33%	100	23%
7	吡咯烷酮-1-基	OH	2-AC	20PO	-62%	100	57%
9	P-NO ₂ PhCONH	OH	2-NO ₂	20PO	-29%	100	30%
17	P-CF ₃ PhCONH	OH	2-NO ₂	20PO	-14%		
12	P-NO ₂ PhCONH	OAC	2-AC	20PO	-20%		
14	P-ClPhCONH	OH	H				
13	P-NO ₂ PhCONH	OH	2-AC	20PO	-63%	100	26%
15	P-ClPhCONH	OH	2-NO ₂	20PO	-42%	100	39%

表：噻吩并吡喃衍生物的生物活性

实施例	N R ₃ R ₄	R ₆	R ₂	DOSHE ^a	SHR ^b	DOSHE ^c	% ^d
19	高哌啶酮-1-基	OH	H	20 PO	-12%		
10	哌啶酮-1-基	OH	2-N O ₂	20 PO	-65%		
24	吡咯烷酮-1-基	O B Z	H	20 PO	-12%		
20	高哌啶酮-1-基	OH	2-N O ₂	20 PO	-34%		
18	吡咯烷-1-基	OH	H	100 PO	-48°C		
11	哌啶酮-1-基	OH	2-B r	20 PO	-64%		
21	2-氧代六亚甲基 亚胺-1-基	O A C	H	20 PO	-9%		
31	P-C F ₃ P h C O N H	OH	2-A C	20 PO	-26%		
35	P-F P h C O N H	OH	H	20 PO	-8%		
52	3-吡啶基甲酰氨基	OH	2-N O ₂	20 PO	-54%	100	19%
53	m-C l P h C O N H	OH	2-N O ₂	20 PO	-60%		
54	P-F P h C O N H	OH	2-N O ₂	1 PO	-60%		

表：噻吩并吡喃衍生物的生物活性

实施例	N R ₃ R ₄	R ₆	R ₂	DOSE ^a	SHR ^b	DOSE ^c	% ^d
55	P—MeOPhCONH	OH	2—NO ₂	20PO	-32%		
56	M—FPhCONH	OH	2—NO ₂	20PO	-55%		
57	P—MePhCONH	OH	2—NO ₂	20PO	-10%		
58	m, P—F ₂ PhCONH	OH	2—NO ₂	20PO	-63%		
59	2—噻吩甲酰氨基	OH	2—NO ₂	20PO	-17%		
60	2—咪喃甲酰氨基	OH	2—NO ₂	20PO	-43%		
61	O—FPhCONH	OH	2—NO ₂	20PO	-56%		
65	2—氧代吡啶—1—基	OH	2—NO ₂	20PO	-57%		
66	2—异吲哚酮	OH	2—NO ₂	20PO	-61%		
67	3—吡啶基甲酰氨基	OAC	2—AC	20PO	-29%		
68	PhCON.H	OAC	2—AC	20PO	-21%		
69	P—FPhCONH	OH	2—AC	20PO	-75%	30	27%
70	PhCONH	OH	2—AC	20PO	-55%		

表：噻吩并吡喃衍生物的生物活性

实施例	$N R_3, R_4$	R_6	R_2	DOSE ^a	SHR ^b	DOSE ^c	% ^d
7 1	m-Cl PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-59%		
7 2	m, P-F ₂ PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-62%		
7 3	P-Cl PhCONH	OAc	2-Ac	20 P 0	-40%		
7 4	P-Cl PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-60%		
7 5	P-Me O PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-20%		
7 6	O, P-F ₂ PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-59%	30	43%
7 7	O-F PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-59%		
7 8	m-NO ₂ PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-63%		
7 9	P-Me PhCONH	OH	2-Ac	20 P 0	-10%		
8 0	异烟酰氨基	OAc	2-Ac	20 P 0	-14%		
8 1	吡咯烷酮-1-基	OMe	2-Ac	20 P 0	-67%		
8 2	吡咯烷酮-1-基	OH	2-CF ₃ CO	20 P 0	-68%		
8 3	乙酰氨基	OH	2-Ac	20 P 0	-65%	100	57%

表：塞吩并吡喃衍生物的生物活性

实施例	N R ₃ R ₄	R ₆	R ₂	DOSE ^a	S H R ^b	DOSE ^c	% ^d
8 4	哌啶酮—1—基	O H	2—A C	2 0 P 0	- 6 7 %	1 0 0	2 6 %
8 5	2—异吲哚酮	O H	2—A C	2 0 P 0	- 5 4 %		
8 6	P—F P h C O N H	O H	2—B r	2 0 P 0	- 5 3 %	3 0	3 6 %
8 7	P—C l P h C O N H	O H	2—B r	2 0 P 0	- 1 6 %		
8 8	P—F P h S O ₂ N H	O H	2—B r	2 0 P 0	- 1 1 %		
8 9	吡咯烷酮—1—基	O A C	2—B r	2 0 P 0	- 1 3 %	1 0 0	2 1 %
9 0	哌啶酮—1—基	O M e	2—B r	2 0 P 0	- 4 5 %	1 0 0	5 4 %
9 1	哌啶酮—1—基	O H	2—C O ₂ M e	2 0 P 0	- 3 7 %	1 0 0	6 3 %
9 2	哌啶酮—1—基	O H	C O N H ₂	2 0 P 0	- 6 8 %	1 0 0	9 2 %
9 3	哌啶酮—1—基	O H	C O ₂ H	2 0 P 0	- 9 %		
9 4	哌啶酮—1—基	O B n	2—B r	2 0 P 0	- 3 5 %		
9 5	哌啶酮—1—基	O B n	C O ₂ M e	2 0 P 0	- 1 5 %		
9 6	哌啶酮—1—基	O B n	C O N H ₂	2 0 P 0	- 5 6 %		

表：噻吩并吡喃衍生物的生物活性

实施例	N R ₃ R ₄	R ₆	R ₂	DOSE ^a	SHR ^b	DOSE ^c	% ^d
97	哌啶酮-1-基	OH	CN	20 PO	-66%		
98	哌啶酮-1-基	OH	CONMe ₂	20 PO	-63%	100	32%
99	哌啶酮-1-基	OH	H	20 PO	-49%	30	37%

a. 3-6只自发性高血压鼠 (SHR) 为一组口服测试化合物的剂量, mg/kg。

b. 与预先处理的对照值比较平均动脉血压降低%。

c. 测试化合物的 m^M 浓度。

d. 平滑肌中 R₂⁸⁶ 溢出的增加%。