

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D317/64



# [12] 发明专利说明书

C07D319/16 C07D321/00

C07D405/04 C07D407/04

A61K 31/36 A61K 31/335

[21] ZL 专利号 99810602. X

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1109029C

[22] 申请日 1999.9.3 [21] 申请号 99810602. X

[30] 优先权

[32] 1998. 9. 3 [33] JP [31] 249685/1998

[32] 1999. 3. 26 [33] JP [31] 82758/1999

[86] 国际申请 PCT/JP99/04788 1999.9.3

[87] 国际公布 WO00/14085 日 2000.3.16

[85] 进入国家阶段日期 2001.3.2

[71] 专利权人 协和发酵工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 大岛悦男 柳川幸治 真部治彦

三木一郎 增田吉昭

[56] 参考文献

WO9822455 1998.05.28 C07D317/64

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

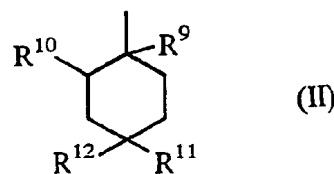
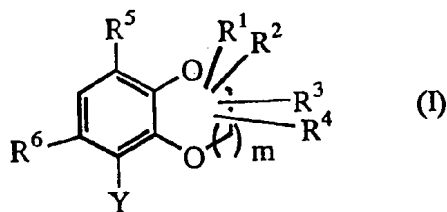
代理人 杨宏军

权利要求书 4 页 说明书 50 页

[54] 发明名称 含氧杂环化合物

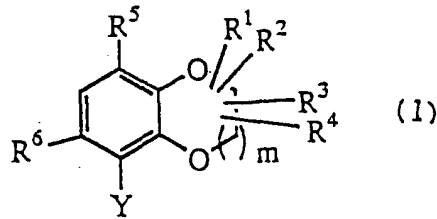
[57] 摘要

本发明涉及式(I)表示的含氧杂环化合物或其可药用盐。(式中, m 表示 0~4 的整数, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>相同或不同, 表示氢原子、取代或非取代的低级烷基等, R<sup>5</sup>表示取代或非取代的低级烷氧基等, R<sup>6</sup>表示氢原子等, Y 表示下式等, (式中, R<sup>9</sup>表示氰基等, R<sup>10</sup>表示氢原子等, R<sup>11</sup>表示羧基等, R<sup>12</sup>表示氢原子等))

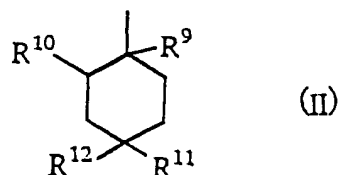


ISSN 1008-4274

1、式 (I) 表示的含氧杂环化合物或其可药用盐，

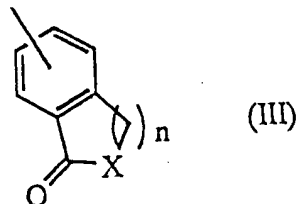


式中， $m$  表示 0~4 的整数， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  相同或不同，表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的环烷基、多环烷基、取代或非取代的低级烷氧基羰基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的低级烷酰氧基、氰基、羟基、取代或非取代的低级烷氧基、取代或非取代的低级烯基、取代或非取代的环烯基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基，或者  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  中存在于同一碳原子上的 2 个基团与该碳原子连在一起形成螺饱和碳环，或者  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  中存在于相邻碳原子上的 2 个基团与相邻的 2 个碳原子连在一起形成饱和碳环，或者  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  中存在于相邻碳原子上的 2 个基团连在一起表示键而与已经存在的键一起形成双键，或表示  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ ，式中  $R^7$  和  $R^8$  相同或不同，表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基，或者  $R^7$  和  $R^8$  与相邻的氮原子连在一起形成取代或非取代的杂环基团， $R^5$  表示羟基或取代或非取代的低级烷氧基， $R^6$  表示氢原子或卤素， $Y$  表示式 (II) 基团

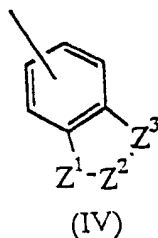


式中， $R^9$  表示氰基、乙炔基或氨基甲酰基， $R^{10}$  表示氢原子，或  $R^9$  和  $R^{10}$  连在一起表示键而与已经存在的键连在一起表示双键， $R^{11}$  表示羟基、甲酰基、取代或非取代的低级烷氧基、取代或非取代的四唑基、

其中  $R^{13}$  和  $R^{14}$  相同或不同并表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基，或者  $R^{13}$  和  $R^{14}$  与相邻的氮原子连在一起形成取代或非取代的杂环基团的  $-NR^{13}R^{14}$ 、其中  $R^{15}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷基的  $-COOR^{15}$ 、其中  $R^{16}$  和  $R^{17}$  相同或不同并表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基，或者  $R^{16}$  和  $R^{17}$  与相邻的氮原子连在一起形成取代或非取代的杂环基团的  $-CONR^{16}R^{17}$  或其中  $R^{18}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷基的  $-CH_2COOR^{18}$ ， $R^{12}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷氧基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连在一起表示其中  $p$  表示 1~3 的整数的  $-OCH_2(CH_2)_pO-$ 、其中  $R^{19}$  和  $R^{20}$  相同或不同并表示氢原子或氰基的  $-CR^{19}R^{20}O-$ 、其中  $R^{21}$  表示取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烯基或者取代或非取代的芳烷基的  $=CHOR^{21}$ 、其中  $R^{22}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷基的  $=CHCOOR^{22}$  或  $=O$ ；式 (III) 基团



式中， $n$  表示 0~4 的整数， $X$  表示  $CH_2$ 、其中  $R^{23}$  表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基的  $NR^{23}$  或  $O$ ；式 (IV) 基团



式中， $Z^1-Z^2-Z^3$  表示  $O-N=CH$ 、 $S-N=CH$ 、 $O-CH=CH$ 、 $S-CH=CH$ 、 $N=CH-S$ 、

$N=CH-O$ 、 $C(=O)-NH-NH$ 、 $C(=O)-N=N$ 、 $C(=O)-CH_2-C(=O)$ 、 $C(=O)-NR^a-C(=O)$ ，式中  $R^a$  表示氢原子、取代或非取代的低级烷基或者取代或非取代的芳烷基或  $CH_2-NR^b-C(=O)$ ，式中  $R^b$  表示氢原子、取代或非取代的低级烷基或取代或非取代的芳基；2, 1, 3-苯并噻二唑基或 2, 1, 3-苯并咪唑基。

2、如权利要求 1 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐，其中 Y 为式 (II)。

3、如权利要求 2 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐，其中  $R^9$  为氰基。

4、如权利要求 1~3 中任意一项所述的含氧杂环化合物或其可药用盐，其中 m 为 0 或 1。

5、如权利要求 1~3 中任意一项所述的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  均为氢原子，或  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  中 1 个基团为取代或非取代的低级烷基而且其余 3 个基团为氢原子。

6、如权利要求 4 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  均为氢原子，或  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  中 1 个基团为取代或非取代的低级烷基而且其余 3 个基团为氢原子。

7、如权利要求 1~3 中任意一项所述的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^{11}$  表示羧基或羟基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连在一起表示=O。

8、如权利要求 4 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^{11}$  表示羧基或羟基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连在一起表示=O。

9、如权利要求 5 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^{11}$  表示羧基或羟基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连在一起表示=O。

10、如权利要求 6 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^{11}$  表示羧基或羟基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连在一起表示=O。

11、如权利要求 1 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐，Y 为式 (III)。

12、如权利要求 11 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐，n 为 1。

13、如权利要求 11 或 12 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐，X

为  $\text{CH}_2$ 。

14、含有至少一种权利要求 1 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐的药物。

15、含有至少一种权利要求 14 所述的含氧杂环化合物或其可药用盐的磷酸二酯酶 (PDE) IV 抑制剂。

## 含氧杂环化合物

## 技术领域

本发明涉及具有磷酸二酯酶 (PDE) IV 抑制作用, 作为支气管哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎、肾炎等炎症变应性疾病, 慢性阻塞性肺疾病、风湿、多发性硬化、克罗恩氏病、干癣、全身性红斑狼疮等自身免疫疾病, 抑郁症、健忘症、痴呆症等中枢神经系统的疾病, 心衰竭、休克、脑血管障碍等引起的缺血再灌注伴有的脏器障碍, 胰岛素抵抗性引起的糖尿病、创伤、艾滋病、骨质疏松、尿路结石、尿失禁等的治疗药, 疲劳、倦怠等的改善剂有用的含氧杂环化合物。

## 背景技术

以前, 已知多种激素或神经传导物质通过使细胞内的第二信使环一磷酸腺苷 (cAMP) 或环一磷酸鸟苷 (cGMP) 的浓度上升发挥其作用。cAMP 和 cGMP 的细胞内浓度通过其生成和分解来控制, 它们的分解通过磷酸二酯酶 (PDE) 进行。因此, 抑制 PDE 可以使这些细胞内第二信使的浓度上升。迄今为止已经明确 PDE 存在 8 种同功酶, 期待同功酶选择性 PDE 抑制剂可以基于其同功酶的生理意义和生物体内分布发挥药理效果。〔Trends in Pharmacological Science, 11 卷, 150 页 (1990 年); 同, 12 卷, 19 页 (1991 年) 以及 Biochemical & Biophysical Research Communications, 250 卷, 751 页 (1998 年)〕。

已知如果使炎症型白细胞的细胞内 cAMP 浓度上升, 可以抑制它们的活化。白细胞的活化会导致以肿瘤坏死因子 (TNF) 为主的炎症性细胞因子的分泌、细胞间粘连分子 (ICAM) 等细胞粘连分子的表达及其引起的细胞浸润〔J. Mol. Cell. Cardiol., 12 卷 (Suppl. II), S61 (1989 年)〕。

已知如果气管平滑肌细胞内的 cAMP 浓度上升可以抑制其收缩〔T. J. Torphy in Directions for New Anti-Asthma Drugs, eds. S. R. O' Donnell and C. G. A. Persson, 37 (1988) Birkhauser

-Verlag]。气管平滑肌的收缩是以支气管哮喘为主的病态。在心肌缺血等缺血再灌注脏器障碍中，在病变部位确认有嗜中性粒细胞等炎症性白细胞的浸润。已经清楚在这些炎症性细胞或气管平滑肌细胞中，主要是 IV 型 PDE (PDE IV) 与 cAMP 的分解有关。因此，可以期待 PDE IV 选择性抑制剂对于炎症性疾病或气管闭塞性疾病、缺血性疾病具有治疗和/或预防效果。

PDE IV 抑制剂伴有 cAMP 上升，可以抑制 TNF $\alpha$ 、白介素 (IL) - 8 等炎症性细胞因子的分泌，因此进一步期待可以防止通过这些细胞因子传播的炎症反应的进展迁延。例如，有报道指出 TNF $\alpha$  使肌肉和脂肪细胞的胰岛素受体的磷酸化机构降低，是胰岛素抵抗性糖尿病的一个原因 [J. Clin. Invest., 94 卷, 1543 页 (1994 年)]。同样，TNF $\alpha$  与风湿、多发性硬化、克罗恩氏病等自身免疫疾病的发病进展有关，提示 PDE IV 抑制剂可能对这些疾病有效 [Nature Medicine, 1 卷, 211 页, (1995 年) 以及同, 1 卷, 244 页 (1995 年)]。

另外，报道了 TNF $\alpha$  与透析后或癌症患者的疲劳感的关系 [Internation Journal of Artificial Organs, 21 卷, 83 页 (1998 年) 以及 Oncology Nursing Forum, 19 卷, 419 页 (1992 年)]。因此，可以期待 PDE IV 抑制剂对疲劳、倦怠等的改善有效。

有报道指出增加 cAMP 的药物可以促进创伤的治愈 [日本药理学会第 68 回年会 (名古屋), 演题 P3 - 116 (1995 年)]。

PDE IV 抑制剂在骨质疏松的动物模型——癌性骨减少模型、坐骨神经切除模型和卵巢摘出模型中显示治疗效果，提示可能成为骨质疏松治疗药 [Jpn. J. Pharmacol., 79 卷, 477 页 (1999 年)]。

已知尿道的松弛可以促进结石的排出，PDE IV 抑制剂可以尿道的蠕动，提示可能对尿路结石的治疗和/或预防有效 [J. Urol., 160 卷, 920 页 (1998 年)]。

特开平 7 - 242543 以及特开平 7 - 242655 中公开了作为肝疾病治疗药的 1, 4 - 苯并二噁烷衍生物。W092/10494 中公开了具有 5 - 羟色胺 (5HT)<sub>3</sub> 受体拮抗作用的 1, 4 - 苯并二噁烷衍生物。

US5166367 中公开了具有抗幻觉作用的 1,4-苯并二噁烷衍生物。

特开昭 63-179868 中公开了具有血管扩张作用的 1,4-苯并二噁烷衍生物。

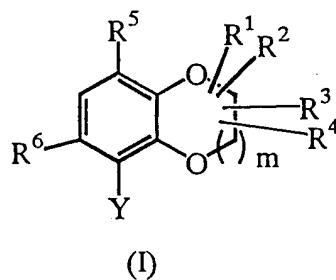
AU521225 中公开了公开了以肉桂酰基哌嗪作为合成中间体的 1,4-苯并二噁烷衍生物。

WO98/22455 中公开了具有 PDE IV 抑制活性的 1,4-苯并二噁烷衍生物。

### 发明公开

期待新型而且有用的 PDE IV 抑制剂对于广泛的疾病具有预防或治疗效果。本发明的目的在于提供具有 PDE IV 选择性抑制作用，通过使细胞内 cAMP 浓度上升显示支气管扩张作用或抗炎症作用的新型含氧杂环化合物。

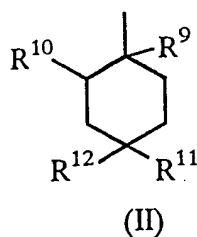
本发明涉及通式 (I) 表示的含氧杂环化合物或其可药用盐。



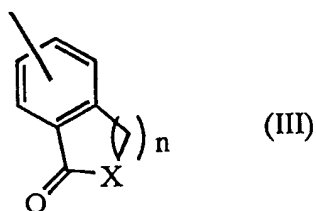
{式中, m 表示 0~4 的整数, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 相同或不同, 表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的环烷基、多环烷基、取代或非取代的低级烷氧基羰基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的低级烷酰氧基、氰基、羟基、取代或非取代的低级烷氧基、取代或非取代的低级烯基、取代或非取代的环烯基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基, 或者 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 中存在于同一碳原子上的 2 个基团与该碳原子连在一起形成螺饱和碳环, 或者 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 中存在于相邻碳原子上的 2 个基团与相邻的 2 个碳原子连在一起形成饱和碳环, 或者 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 中存在于相邻碳原子上的 2 个基团连在一起表示键 (与已经存在的键一起形成双键), 或表示 -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (式中, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 表



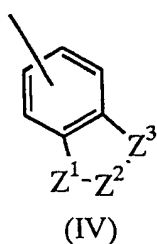
示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基，或者  $R^7$  和  $R^8$  与相邻的氮原子连在一起形成取代或非取代的杂环基团)， $R^5$  表示羟基或取代或非取代的低级烷氧基， $R^6$  表示氢原子或卤素，Y 表示式 (II)



[式中， $R^9$  表示氰基、乙炔基或氨基甲酰基， $R^{10}$  表示氢原子，或  $R^9$  和  $R^{10}$  连在一起表示键（与已经存在的键连在一起表示双键）， $R^{11}$  表示羟基、甲酰基、取代或非取代的低级烷氧基、取代或非取代的四唑基、 $-NR^{13}R^{14}$ （式中， $R^{13}$  和  $R^{14}$  相同或不同，表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基，或者  $R^{13}$  和  $R^{14}$  与相邻的氮原子连在一起形成取代或非取代的杂环基团）、 $-COOR^{15}$ （式中， $R^{15}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷基）、 $-CONR^{16}R^{17}$ （式中， $R^{16}$  和  $R^{17}$  相同或不同，表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基，或者  $R^{16}$  和  $R^{17}$  与相邻的氮原子连在一起形成取代或非取代的杂环基团）或  $-CH_2COOR^{18}$ （式中， $R^{18}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷基）， $R^{12}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷氧基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连在一起表示  $-OCH_2(CH_2)_pO-$ （式中， $p$  表示 1~3 的整数）、 $-CR^{19}R^{20}O-$ （式中  $R^{19}$  和  $R^{20}$  相同或不同，表示氢原子或氰基）、 $=CHOR^{21}$ （式中， $R^{21}$  表示取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烯基或者取代或非取代的芳烷基）、 $=CHCOOR^{22}$ （式中， $R^{22}$  表示氢原子或取代或非取代的低级烷基）或  $=O$ ]、式 (III)



〔式中， $n$  表示 0~4 的整数， $X$  表示  $\text{CH}_2$ 、 $\text{NR}^{23}$ （式中， $R$  表示氢原子、取代或非取代的低级烷基、取代或非取代的低级烷酰基、取代或非取代的环烷基、取代或非取代的芳基、取代或非取代的芳香族杂环基团或者取代或非取代的芳烷基）或  $\text{O}$ 〕、式（IV）



〔式中， $Z^1-Z^2-Z^3$  表示  $\text{O}-\text{N}=\text{CH}$ 、 $\text{S}-\text{N}=\text{CH}$ 、 $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{S}$ 、 $\text{N}=\text{CH}-\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{NH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{N}=\text{N}$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^a-\text{C}(=\text{O})$ （式中， $R^a$  表示氢原子、取代或非取代的低级烷基或者取代或非取代的芳烷基）或  $\text{CH}_2-\text{NR}^b-\text{C}(=\text{O})$ （式中， $R^b$  表示氢原子、取代或非取代的低级烷基或取代或非取代的芳基）〕、2, 1, 3-苯并噻二唑基或 2, 1, 3-苯并咪唑基〕。

本发明优选通式（I）中  $Y$  为式（II）的含氧杂环化合物或其可药用盐。其中，优选  $R^9$  为氰基的含氧杂环化合物或其可药用盐。

本发明中，通式（I）中  $m$  表示 0 或 1 的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  均为氢原子的含氧杂环化合物或其可药用盐， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  中 1 个基团为取代或非取代的低级烷基而且其余 3 个基团为氢原子的含氧杂环化合物或其可药用盐也是优选的例子。

另外，在上述化合物中，也优选  $R^{11}$  表示羧基或羟基，或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连在一起表示  $=\text{O}$  的含氧杂环化合物或其可药用盐。

另外，通式（I）中  $Y$  为式（III）的含氧杂环化合物或其可药用盐也是优选的。其中，更优选  $n$  为 1 的含氧杂环化合物或其可药用盐、 $X$  为  $\text{CH}_2$  的含氧杂环化合物或其可药用盐。

另外, 本发明还涉及含有至少一种通式(I)所示含氧杂环化合物或其可药用盐的药物。

而且, 本发明还涉及含有至少一种通式(I)所示含氧杂环化合物或其可药用盐的磷酸二酯酶(PDE)IV抑制剂。

以下, 通式(I)表示的化合物记作化合物(I)。其他通式的化合物也同样。

通式(I)的各个基团的定义中, 低级烷基以及低级烷氧基、低级烷酰基、低级烷酰氧基和低级烷氧基羰基的低级烷基部分包括直链或支链状碳原子数1~8的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等, 环烷基包括碳原子数3~10的环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基等, 多环烷基包括碳原子数5~12的二环[3.2.1]辛基、二环[4.3.2]十一烷基、金刚烷基、降金刚烷基等。低级烯基包括直链或支链状碳原子数2~8的乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、甲基丙烯基、1-丁烯基、巴豆基、戊烯基、异戊二烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基等, 环烯基包括碳原子数4~10的环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基、环癸烯基等。芳基包括苯基、萘基等, 芳烷基包括碳原子数7~15的苯甲基、苯乙基、二苯甲基、萘甲基等。芳香族杂环基团例如氧原子数1~2的5员或6员单环芳香族杂环基团、硫原子数1~2的5员或6员单环芳香族杂环基团、氮原子数1~4的5员或6员单环芳香族杂环基团、5员和6员构成的缩合2环芳香族杂环基团、6员和6员构成的缩合2环芳香族杂环基团等, 氧、硫、氮也可以混合存在, 具体包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、茶啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、嘌呤基等。

与相邻的氮原子连在一起形成的杂环基团例如5员、6员、7员的单环杂环基团、6员和6员构成的缩合杂环基团等, 具体包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、

四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

存在于同一碳原子上的 2 个基团与该碳原子连在一起形成的螺饱和和碳环以及存在于相邻碳原子上的 2 个基团与相邻的 2 个碳原子连在一起形成的饱和碳环包括碳原子数 3~10 的环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷等。卤素包括氟、氯、溴、碘各种原子。

取代低级烷基、取代低级烷氧基、取代烷氧基羰基、取代低级烷酰基、取代低级烷酰氧基、取代低级烯基、取代环烷基和取代环烯基中的取代基可以相同或不同，取代数为 1~3，包括低级烷基、低级烯基、氰基、环烷基、环烯基、羟基、低级烷氧基、羰基、卤素等，低级烷基、低级烯基、环烷基、环烯基、低级烷氧基和卤素分别与上述含义相同。

取代芳基、取代四唑基、取代芳香族杂环基团、与相邻的氮原子连在一起形成的取代杂环基团以及取代芳烷基中的取代基可以相同或不同，取代数为 1~3，包括取代或非取代的低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰基、低级烷氧基羰基、羰基、氨基甲酰基、三氟甲基、氨基、单或二低级烷基取代氨基、氰基、硝基、卤素等。低级烷基和低级烷氧基、低级烷酰基、低级烷氧基羰基、单或二低级烷基取代氨基的低级烷基部分、卤素分别与上述低级烷基、卤素含义相同，取代低级烷基中的取代基与上述取代基含义相同。

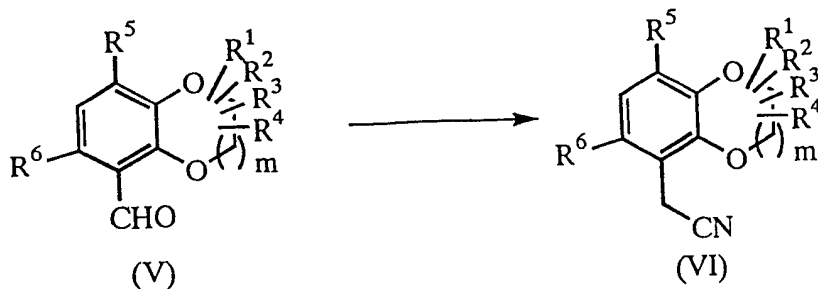
化合物 (I) 的可药用盐例如可药用的酸加成盐、金属盐、铵盐、有机胺加成盐等。

化合物 (I) 的可药用的酸加成盐例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸盐，醋酸盐、马来酸盐、富马酸盐、枸橼酸盐等有机酸盐；可药用的金属盐例如钠盐、钾盐等碱金属盐，镁盐、钙盐等碱土金属盐，铝盐，锌盐等；可药用的铵盐例如铵、四甲基铵等的盐；可药用的有机胺加成盐例如吗啉、哌啶等的加成盐。

其次，说明化合物 (I) 的制备方法。

制备方法：化合物 (I) 可以按照以下所示的制备方法进行制备。

## 步骤 1



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

原料化合物(V)可以按照公知的方法〔Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 12卷, 1614页(1982年)等〕得到。

将化合物(V)的甲酰基转变为直接对应的卤化甲基体后, 或者将化合物(V)的甲酰基还原得到的羟甲基体转变成对应的卤代体或磺酸盐体后, 使之与氰化金属反应, 可以制备化合物(VI)。

使化合物(V)在惰性溶剂中与1当量至大量过剩的卤化三烷基硅烷或卤化三芳基硅烷, 或者与1当量至大量过剩的卤化盐以及1当量至大量过剩的三甲基甲硅烷基氯化物, 在 $-50^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~5小时后, 用1当量至大量过剩的还原剂, 在 $-50^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下处理5分钟~48小时, 可以得到对应的卤代体。

或者, 也可以在惰性溶剂中, 用1当量至大量过剩的还原剂, 在 $-50^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下处理化合物(V)5分钟~48小时, 得到对应的羟甲基体。使得到的羟甲基体在惰性溶剂中与1当量至大量过剩的卤化剂在 $-30^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~120小时, 可以得到对应的卤代体。

或者, 也可以使得到的羟甲基体在惰性溶剂中, 在1当量至大量过剩的碱存在下, 与1当量至大量过剩的烷基磺酰氯或芳基磺酰氯在 $-30^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~120小时, 得到对应的磺酸盐体。

使得到的卤代体或磺酸盐体在惰性溶剂中, 与1当量或大量过剩的氰化金属在 $-30^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~

120 小时，可以得到化合物 (VI)。

卤化三烷基硅烷或卤化三芳基硅烷例如三甲基甲硅烷氯化物、三甲基甲硅烷溴化物、三甲基甲硅烷碘化物、三乙基甲硅烷氯化物、二甲基乙基甲硅烷氯化物、三苯基甲硅烷氯化物等。

卤化盐例如溴化锂、溴化钠、溴化钾、氯化锂、氯化钠、氯化钾、碘化锂、碘化钠、碘化钾等。

还原剂例如 1, 1, 3, 3-四甲基二硅氧烷、三乙基硅烷、硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基氢硼化物、氢化铝锂等。

卤化剂例如盐酸、溴化氢、碘化氢、亚硫酸氯、氧氯化磷、三溴化磷等。

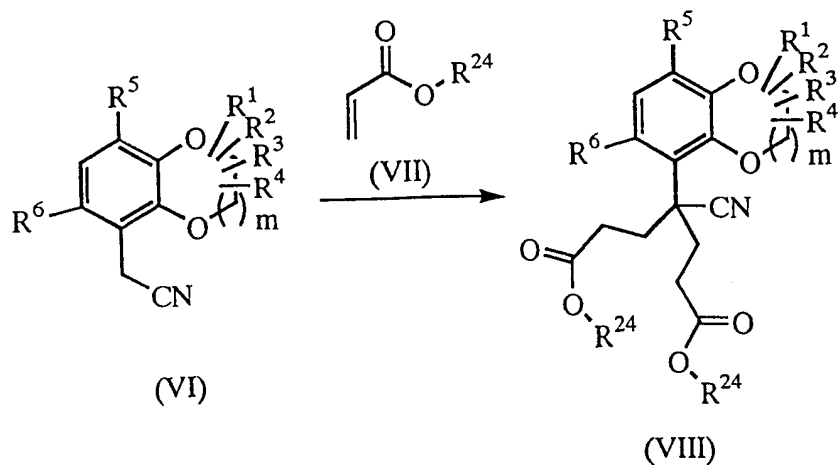
碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、1, 8-二氮杂二环 [5.4.0] - 7-十一碳烯 (以后简记为 DBU)、碳酸钾、氢氧化钠等。

烷基磺酰氯或芳基磺酰氯例如甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、苯磺酰氯等。

氰化金属例如氰化钠、氰化钾、氰化铜等。

惰性溶剂例如四氢呋喃 (以后简记为 THF)、二噁烷、1, 2-二甲氧基乙烷、乙醚、乙腈、二甲基甲酰胺 (以后简记为 DMF)、二甲基亚砷 (以后简记为 DMSO)、甲醇、乙醇、丙醇、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、吡啶、乙酸乙酯等。

步骤 2



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  与上述含义相同,  $R^{24}$  表示与上述含义相同的低级烷基)

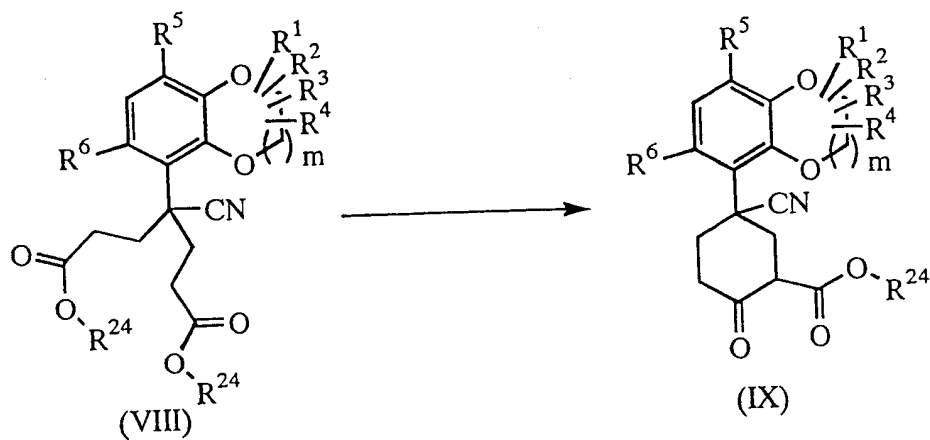
化合物 (VIII) 可以按照以下的方法制备。

使化合物 (VI) 在惰性溶剂中, 在催化量至大量过剩的碱存在下, 与化合物 (VII) 在  $0^\circ\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 48 小时, 可以得到化合物 (VIII)。

碱例如苯甲基三甲基铵氢氧化物 (Triton-B)、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、氢化钾、甲醇钠、二异丙基氨基化锂 (以后简记为 LDA)、吡啶、叔丁醇钾、DBU、三乙胺、二异丙基乙胺等。

惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、正丁醇、叔丁醇、吡啶、乙腈、DMF、DMSO、1, 2-二甲氧基乙烷、二甘醇甲醚、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯等。

步骤 3



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{24}$  与上述含义相同)

化合物 (IX) 可以由化合物 (VIII) 按照以下方法制备。

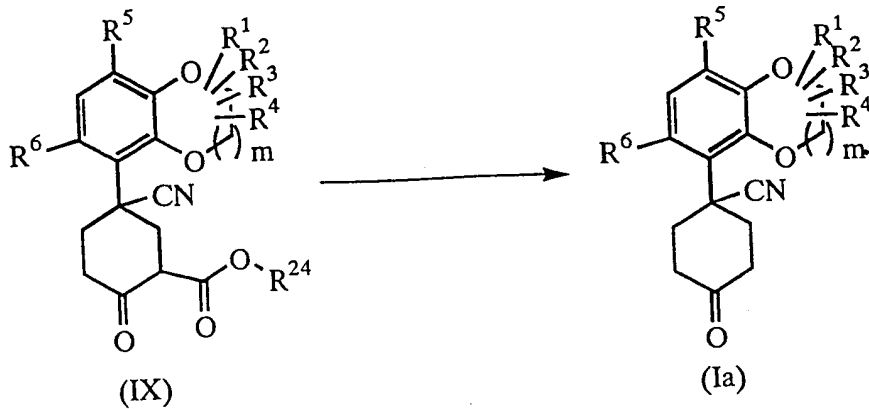
使化合物 (VIII) 在惰性溶剂中, 在 1 当量至大量过剩的碱存在下, 在  $0^\circ\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 48 小时, 可以得到化合物 (IX)。

碱例如氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、LDA、吡啶、叔丁醇钾、DBU、三乙胺、二异丙基乙胺等。

惰性溶剂例如 THF、二噁烷、吡啶、乙醚、甲醇、乙醇、1-丙醇、

2-丙醇、1-丁醇、叔丁醇、乙腈、DMF、DMSO、1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇甲醚、二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯等。

步骤 4



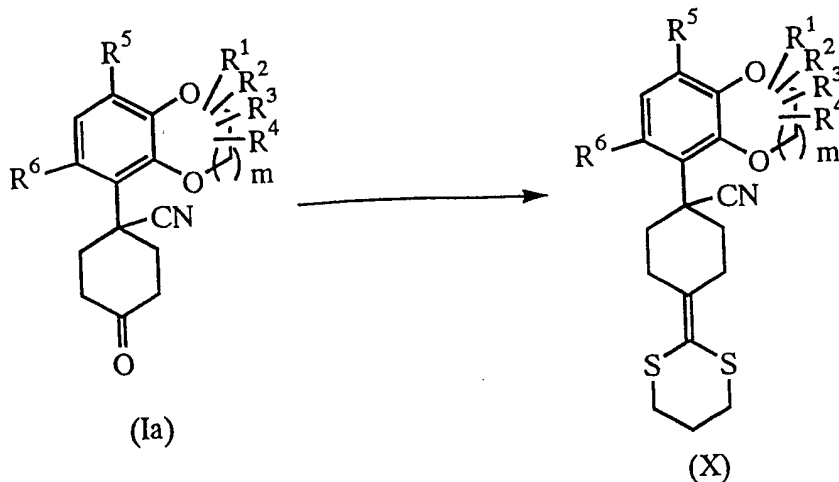
(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{24}$  与上述含义相同)

化合物 (Ia) 可以按照下述反应步骤进行制备。

将化合物 (IX) 在惰性溶剂中, 在 1 当量至大量过剩的水存在下, 在  $60^{\circ}\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下处理 5 分钟 ~ 120 小时, 可以得到化合物 (Ia)。另外, 必要时也可以添加催化量至过剩量的氯化钠、氯化锂、碘化钠、碘化锂、氰化钠等盐类。

惰性溶剂例如二噁烷、甲苯、DMF、DMSO、叔丁醇、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇甲醚、乙二醇、三甘醇和水等。

步骤 5





(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

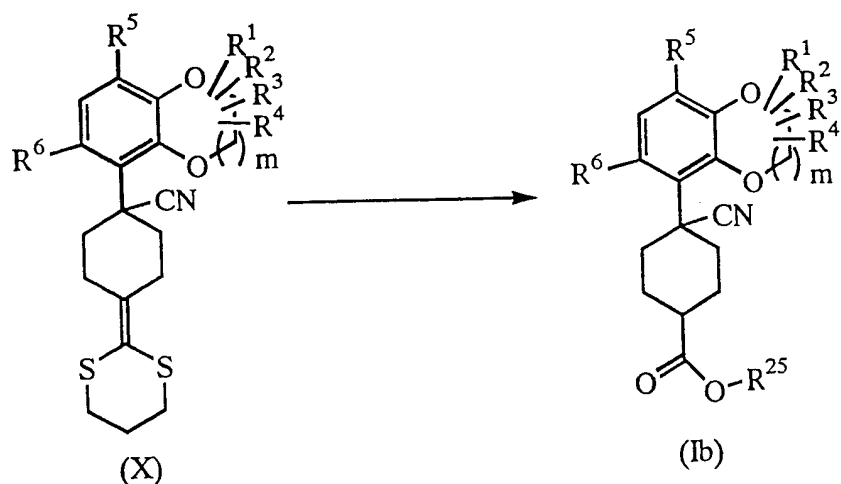
化合物(X)可以按照下述反应步骤制备。

将 2-三甲基甲硅烷基-1,3-二噻烷在惰性溶剂中,在 $-100^{\circ}\text{C}$ ~ $0^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下,用碱处理后,使之与化合物(Ia)在 $-100^{\circ}\text{C}$ ~ $30^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下反应1分钟~12小时,可以得到化合物(X)。

碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、丁基锂、LDA、二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂、二(三甲基甲硅烷基)氨基化钠、二(三甲基甲硅烷基)氨基化钾、叔丁醇钾、DBU、三乙胺、二异丙基乙胺以及溴化乙基镁等。

惰性溶剂例如 THF、二噻烷、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷以及二异丙基醚等。

步骤 6



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 与上述含义相同,  $R^{25}$ 表示与上述含义相同的低级烷基)

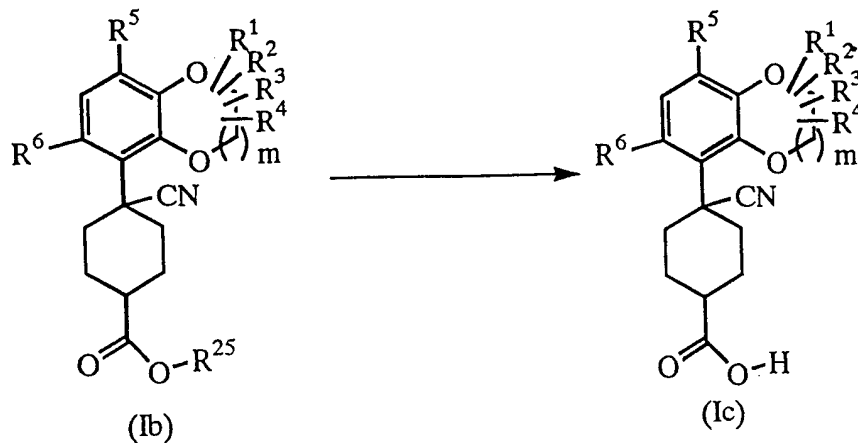
化合物(Ib)可以按照下述反应步骤制备。

将化合物(X)在溶剂中〔作为该溶剂,可以单独使用后述的低级醇,或使用含有低级醇的混合溶剂(二噻烷/低级醇或THF/低级醇等),该低级醇也可以用作使反应生成的羧基酯化的试剂〕,在1当量至过剩余的2价汞盐和酸的存在下,在 $0^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下处理5分钟~48小时,可以得到化合物(Ib)。

2价汞盐例如氯化汞( $\text{HgCl}_2$ )、醋酸汞( $\text{Hg}(\text{OCOCH}_3)_2$ )等。酸例如高氯酸、硫酸、盐酸、三氟醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟化硼等。

溶剂例如低级醇（甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-甲基-1-丙醇、2-丁醇、叔丁醇、1-戊醇、1-己醇、1-庚醇、1-辛醇等）、二噁烷/低级醇（该低级醇与上述含义相同）的混合溶剂、THF/低级醇（该低级醇与上述含义相同）的混合溶剂等。

### 步骤 7



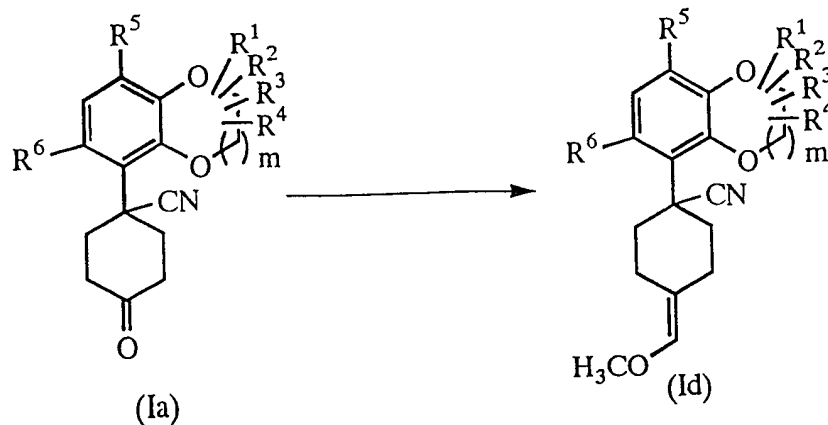
（式中， $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^{25}$  与上述含义相同）

化合物 (Ic) 可以按照下述反应步骤制备。

使化合物 (Ib) 在惰性溶剂中与碱性水溶液在  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 48 小时，可以得到化合物 (Ic)。

碱性水溶液例如氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂的水溶液，惰性溶剂例如乙醇、二噁烷、甲醇、THF、乙醇/THF 的混合溶剂、甲醇/THF 的混合溶剂和 DMSO 等。

### 步骤 8



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

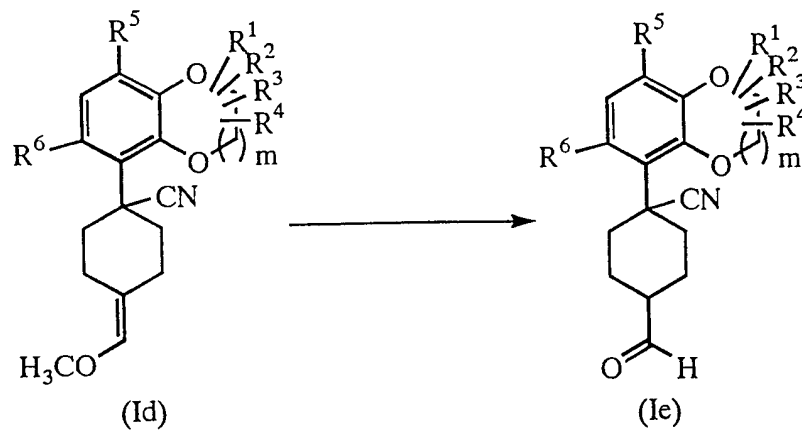
化合物 (Id) 可以按照下述反应步骤制备。

将 1 当量至过剩量的甲氧基甲基三苯基磷氯化物在惰性溶剂中, 在  $-100^\circ\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下, 用 1 当量至过剩量的碱处理后, 使之与化合物 (Ia) 在  $-100^\circ\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 12 小时, 可以得到化合物 (Id)。

碱例如氢化钠、氢化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、丁基锂、LDA、二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂、二(三甲基甲硅烷基)氨基化钠、二(三甲基甲硅烷基)氨基化钾、叔丁醇钾、DBU、氨基化钠以及乙醇钠等。

惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、DMF 以及二异丙基醚等。

#### 步骤 9



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

化合物 (Ie) 可以按照下述反应步骤制备。

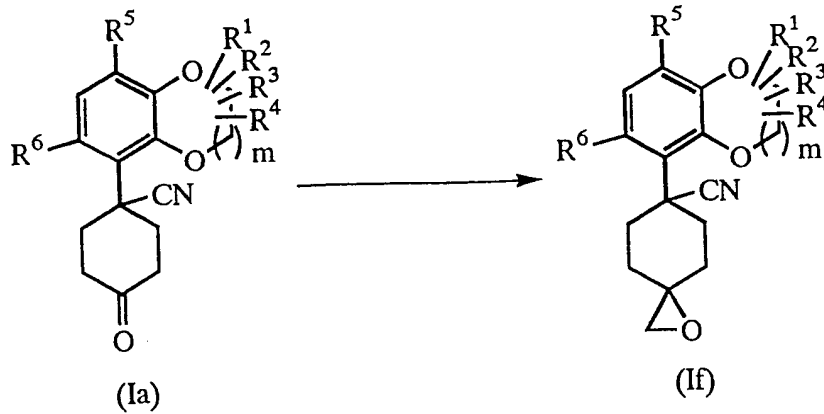
使化合物 (Id) 在没有溶剂或在惰性溶剂中, 与催化量至过剩量的酸在  $0^\circ\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 48 小时, 可以得到化合物 (Ie)。

酸例如盐酸、硫酸、醋酸、三氟醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、10-樟脑磺酸、三氟化硼和氯化铝等。

惰性溶剂例如 THF、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、二噁烷以及这些

惰性溶剂与水的混合溶剂等。

步骤 10



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  与上述含义相同)

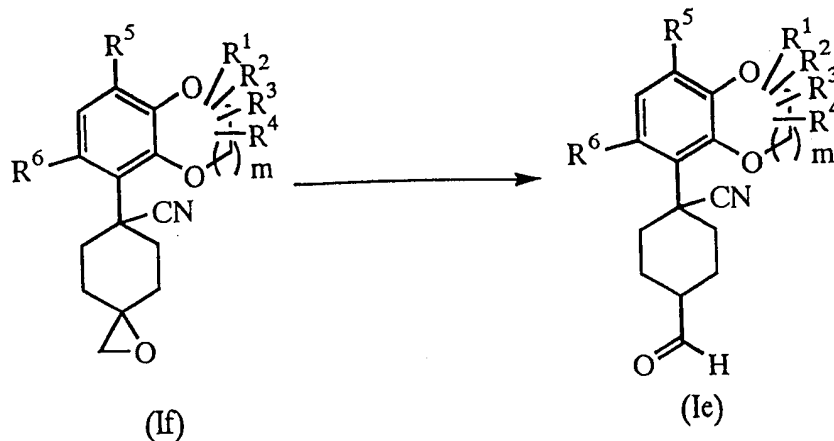
化合物 (If) 可以按照下述反应步骤制备。

使化合物 (Ia) 在惰性溶剂中, 在 1 当量至大量过剩的碱存在下, 与 1 当量至大量过剩的三甲基氧化铈碘化物或三甲基铈碘化物在  $-30^{\circ}\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 48 小时, 可以得到化合物 (If)。

碱例如氯化钠、氯化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、丁基锂、LDA、二(甲基甲硅烷基)氨基化锂、二(三甲基甲硅烷基)氨基化钠、二(三甲基甲硅烷基)氨基化钾、叔丁醇钾、DBU、氨基化钠以及乙醇钠等。

惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、DMF 以及二异丙基醚等。

步骤 11



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

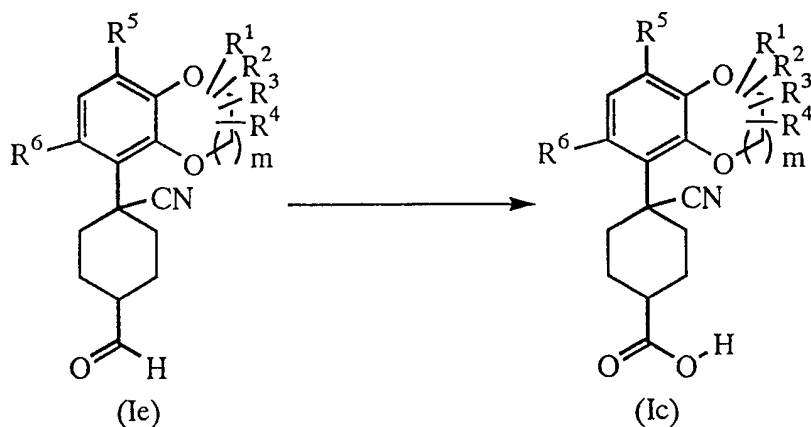
化合物(Ie)可以按照下述反应步骤制备。

使化合物(Ie)在没有溶剂或在惰性溶剂中,与1当量至过剩量的酸在 $0^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~48小时,可以得到化合物(Ic)。

酸例如盐酸、硫酸、溴化氢、氯化镁、溴化镁、溴化锂、三氟醋酸、高氯酸锂、对甲苯磺酸、甲磺酸、10-樟脑磺酸、三氯化硼、氯化铝和硅胶等。

惰性溶剂例如 THF、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇和二噁烷等。

### 步骤 12



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

化合物(Ic)可以按照下述反应步骤制备。

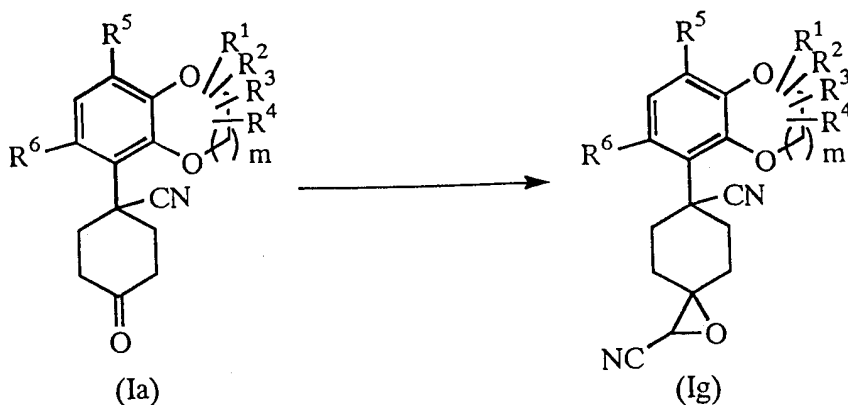
使化合物(Ie)在惰性溶剂中,与1当量至过剩量的氧化剂在 $0^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~48小时,可以得到化合物(Ic)。

氧化剂例如次氯酸、高锰酸钾、双氧水等。

使用次氯酸作为氧化剂使用时,必要时也可以添加1当量至过剩量的2-甲基-2-丁烯、氨基磺酸、DMSO或双氧水等,而且也可以添加1当量至过剩量的磷酸二氢钠。

惰性溶剂例如叔丁醇、醋酸、DMSO、丙酮以及乙腈等。

### 步骤 13



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

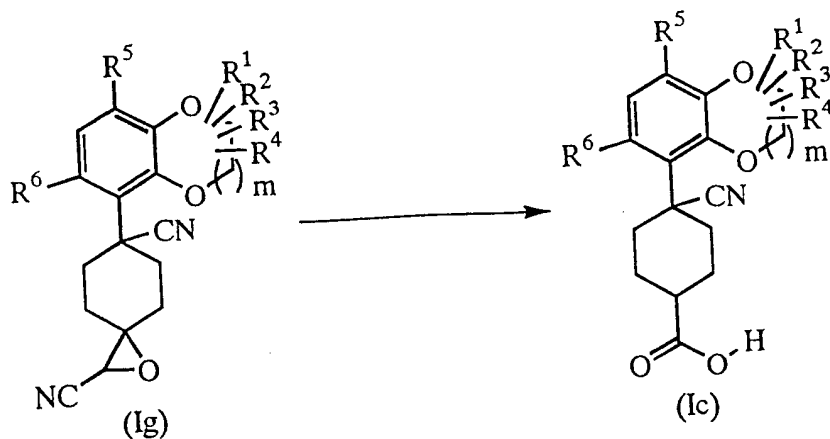
化合物(Ig)可以按照下述反应步骤制备。

使化合物(Ia)在惰性溶剂中,在1当量至大量过剩的碱存在下,与1当量至大量过剩的氯乙腈在 $-10^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~48小时,可以得到化合物(Ig)。必要时也可以添加催化量至过剩量的苯甲基三乙基铵氯化物、苯甲基三乙基铵溴化物、苯甲基三甲基铵氯化物、苯甲基三甲基铵溴化物、四丁基铵氯化物、四丁基铵溴化物、四乙基铵氯化物和四乙基铵溴化物等盐类。

碱例如碳酸钾、碳酸钠、氯化钠、氯化钾、氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、丁基锂、叔丁醇钾、DBU以及乙醇钠等。

惰性溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、乙酸乙酯、甲苯、THF、1,2-二甲氧基乙烷、DMF、DMSO以及二异丙基醚等。

步骤 14



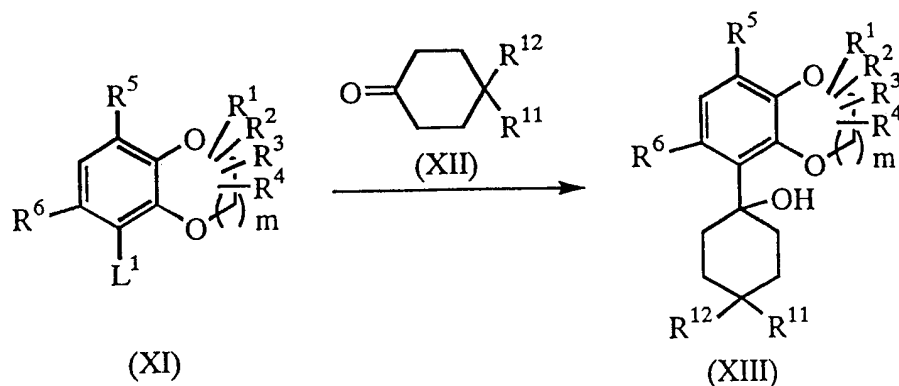
(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

化合物(Ic)可以按照下述反应步骤制备。

使化合物(Ig)在没有溶剂或惰性溶剂中, 在1当量至过剩量的水存在下, 与1当量至过剩量的溴化镁或溴化锂在 $0^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~48小时, 可以得到化合物(Ic)。

惰性溶剂例如 THF、DMF、丙酮、乙腈、甲醇、乙醇、二噁烷和 DMF/乙腈的混合溶剂等。

步骤 15



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 分别与上述含义相同,  $L^1$ 表示氯、溴或碘)

化合物(XIII)可以按照下述反应步骤制备。

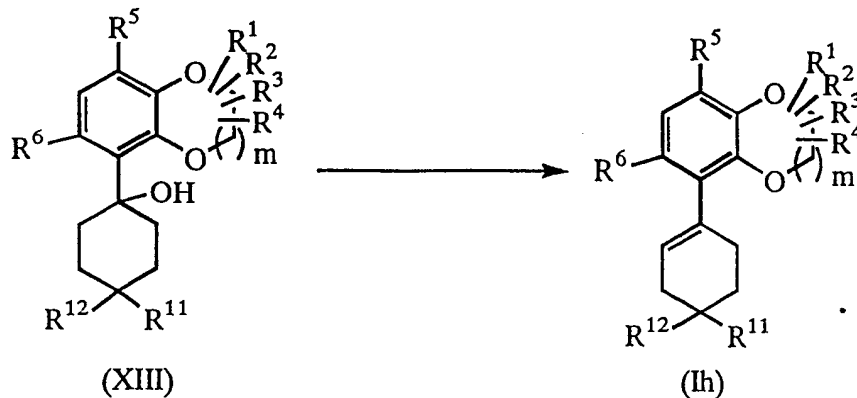
原料化合物(XI)可以按照公知方法(W098/22455)得到。化合物(XII)可以使用市售的化合物。

将化合物(XI)在惰性溶剂中, 在 $-100^{\circ}\text{C}$ ~室温之间的温度下用1当量至过剩量的碱处理5分钟~10小时后, 使之与1当量至过剩量的化合物(XII)在 $-100^{\circ}\text{C}$ ~室温之间的温度下反应5分钟~30小时, 可以得到化合物(XIII)。另外, 必要时也可以添加四甲基乙二胺或氯化铯等。

碱例如锂、镁、甲基锂、溴化甲基镁、溴化乙基镁、丁基锂等。

惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、苯、甲苯、己烷等。

步骤 16



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  与上述含义相同)

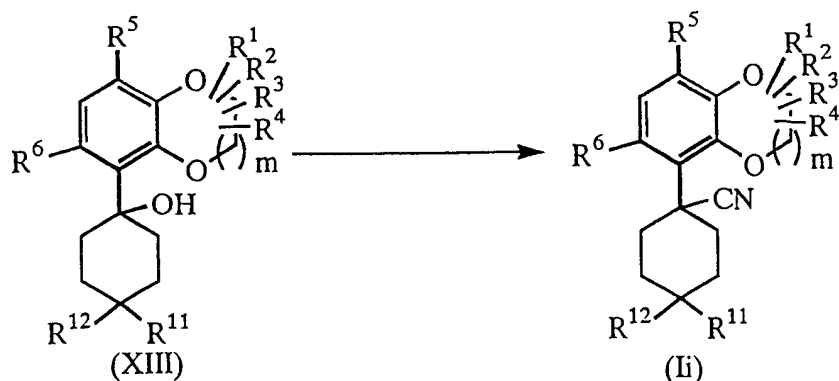
化合物 (Ih) 可以按照下述反应步骤制备。

使化合物 (XIII) 在没有溶剂或惰性溶剂中, 与 1 当量至过剩量的酸在  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 48 小时, 可以得到化合物 (Ih)。另外, 必要时也可以添加水。

酸例如盐酸、硫酸、10-樟脑磺酸、醋酸、甲酸、三氟醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟化硼和氯化铝等。

惰性溶剂例如 THF、丙酮、乙腈、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、1-戊醇、1-己醇、1-庚醇、1-辛醇和二噁烷等。

步骤 17



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  与上述含义相同)

化合物 (Ii) 可以按照下述反应步骤制备。



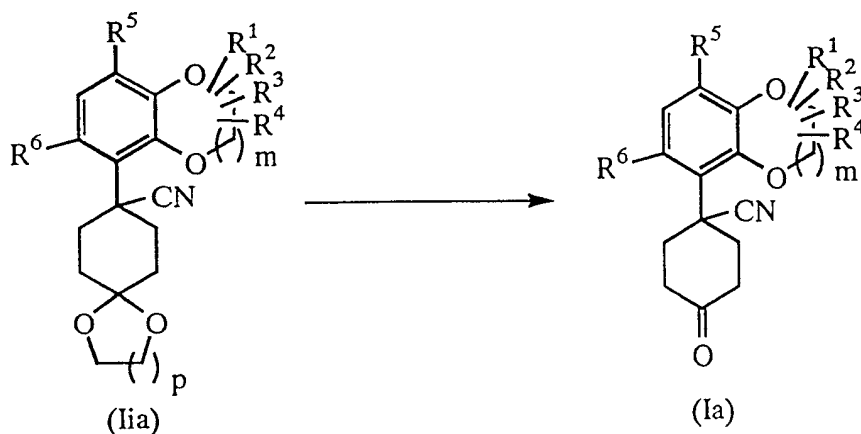
使化合物(XIII)在惰性溶剂中, 在1当量至过剩量的酸存在下, 与1当量至过剩量的氰化物在 $-100^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~48小时, 可以得到化合物(Ii)。

酸例如盐酸、硫酸、10-樟脑磺酸、醋酸、甲酸、三氟醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、四氯化钛、三氟化硼和氯化铝等。

氰化物例如三甲基甲硅烷基氰化物、氰化钠和氰化钾等。

惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、乙腈、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、氯仿和甲苯等。

#### 步骤 18



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 与上述含义相同)

化合物(Ia)可以按照下述反应步骤制备。

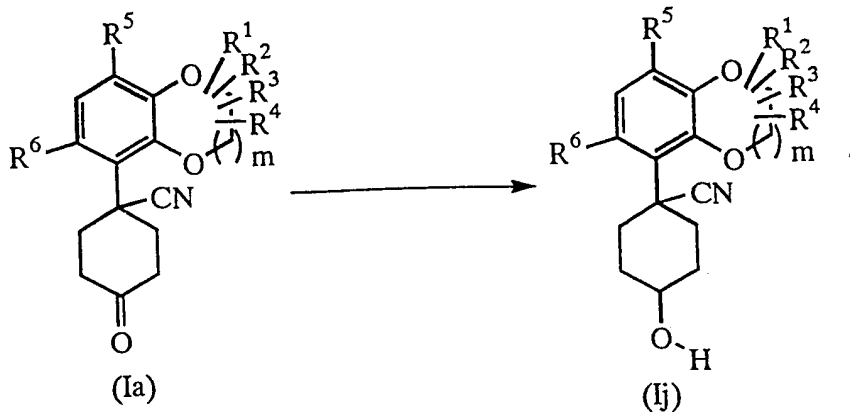
原料化合物(Iia)可以使用步骤15中 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 形成缩酮结构的化合物(XII)作为原料, 得到 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 形成缩酮结构的化合物(XIII)后, 使用 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 形成缩酮结构的化合物(XIII)作为原料, 采用步骤17记载的方法合成。

使化合物(Iia)在没有溶剂或惰性溶剂中, 与1当量至过剩量的酸在 $0^{\circ}\text{C}$ ~所用溶剂的沸点之间的温度下反应5分钟~48小时, 可以得到化合物(Ia)。

酸例如盐酸、硫酸、10-樟脑磺酸、醋酸、甲酸、三氟醋酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟化硼和氯化铝等。

惰性溶剂例如 THF、丙酮、乙腈、甲苯、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、1-戊醇、1-己醇、1-庚醇、1-辛醇、二噁烷以及这些惰性溶剂与水的混合溶剂等。

### 步骤 19



(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  与上述含义相同)

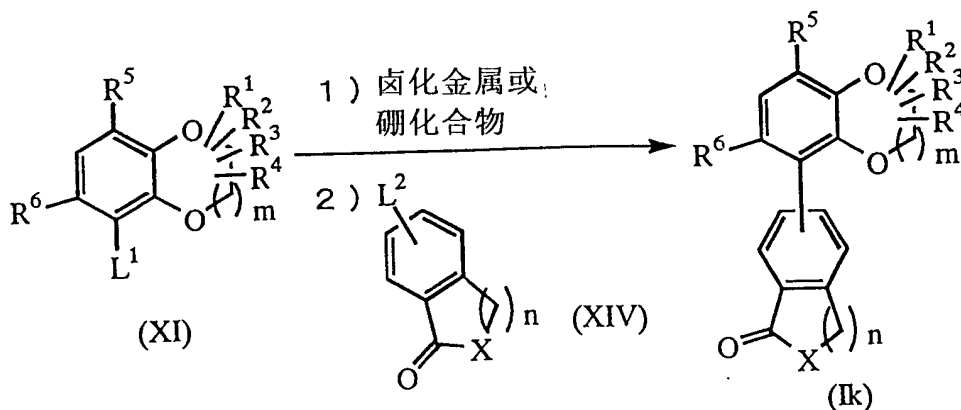
化合物 (Ij) 可以按照下述反应步骤制备。

使化合物 (Ia) 在惰性溶剂中, 与 1 当量至过剩量的还原剂在  $-100^{\circ}\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 48 小时, 可以得到化合物 (Ij)。

还原剂例如 1, 1, 3, 3-四甲基二硅氧烷、三乙基硅烷、硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化物、氢化铝锂等。

惰性溶剂例如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、1-戊醇、1-己醇、1-庚醇、1-辛醇和二噁烷等。

### 步骤 20



(式中,  $m$ 、 $n$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $L^1$  和  $X$  分别与上述含义相同,  $L^2$  表示氯、溴、碘或三氟甲磺酸盐基)

化合物 (Ik) 可以按照下述反应步骤制备。

化合物 (XIV) 可以使用市售品, 或按照公知方法 [Tetrahedron Lett., 30 卷, 5499 页 (1992 年)] 得到。

将化合物 (XI) 在惰性溶剂中在  $-100^{\circ}\text{C}$  ~ 室温之间的温度下用碱处理 5 分钟 ~ 10 小时后, 使之与卤化金属或硼化合物在  $-100^{\circ}\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 30 小时, 再使化合物 (XIV) 在惰性溶剂中, 在催化量至过剩量的钯络合物存在下, 在室温 ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 30 小时, 可以得到化合物 (Ik)。另外, 在上述催化量至过剩量的钯络合物存在下进行的反应中, 必要时也可以添加氯化锂或氧化银等盐类。

碱例如锂、镁、甲基锂、溴化甲基镁、溴化乙基镁、丁基锂等。

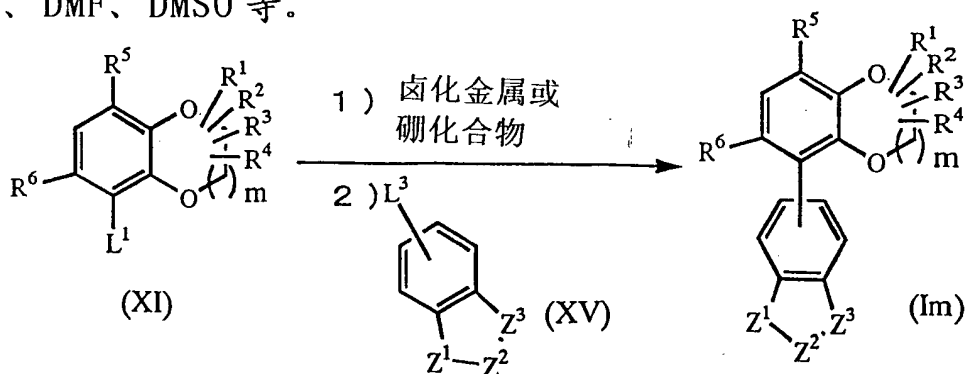
卤化金属例如氯化三丁基锡、氯化三甲基锡等卤化烷基锡化合物类, 氯化锌、溴化锌、碘化锌等卤化锌类等, 硼化合物例如三甲氧基硼、苯基硼酸、硼酸等。

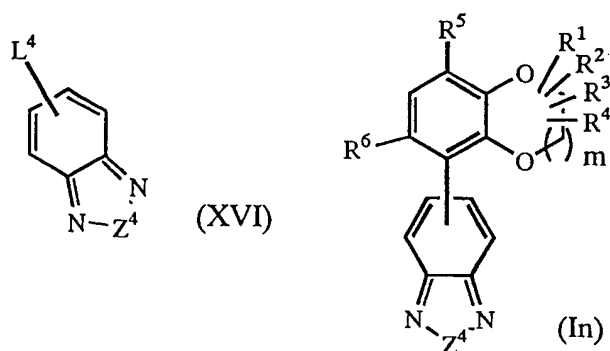
钯络合物例如四(三苯基膦)钯、二氯二(三苯基膦)钯、二氯二(乙腈)钯、[1, 1'-二(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯、醋酸钯等。

与卤化金属或硼化合物反应时使用的惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、苯、甲苯、己烷等。

在钯络合物存在下进行反应时使用的惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、乙二醇、三甘醇、1, 2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、甲醇、乙醇、1-丁醇、2-丙醇、二氯甲烷、氯仿、乙腈、苯、甲苯、二甲基乙酰胺、DMF、DMSO 等。

步骤 21





(式中,  $m$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $L^1$ 和 $Z^1 - Z^2 - Z^3$ 分别与上述含义相同,  $Z^4$ 表示氧原子或硫原子,  $L^3$ 和 $L^4$ 表示氯、溴、碘或三氟甲磺酸盐基)

化合物 (Im) 和化合物 (In) 可以按照下述反应步骤制备。

化合物 (XV) 和化合物 (XVI) 可以使用市售品, 或按照公知方法 [J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1954 页 (1973 年); J. Org. Chem., 60 (7) 卷, 1936 页 (1995 年); Tetrahedron Lett., 30 (42) 卷, 7719 页 (1994 年); Chem. Pharm. Bull., 40 (10) 卷, 2597 页 (1992 年); J. Heterocyclic Chem., 7 卷, 815 页 (1970 年); J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1183 页 (1985 年) 等] 得到。

使化合物 (XI) 在惰性溶剂中在  $-100^\circ\text{C}$  ~ 室温之间的温度下, 用碱处理 5 分钟 ~ 10 小时后, 与卤化金属或硼化合物在  $-100^\circ\text{C}$  ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 30 小时, 再使化合物 (XV) 在惰性溶剂中, 在催化量至过剩量的钨络合物或镍络合物存在下, 在室温 ~ 所用溶剂的沸点之间的温度下反应 5 分钟 ~ 30 小时, 可以得到化合物 (Im)。另外, 用化合物 (XVI) 代替化合物 (XV), 与化合物 (XV) 的场合同样进行反应, 可以得到化合物 (In)。

上述在催化量至过剩量的钨络合物或镍络合物存在下进行的反应中, 必要时也可以添加氯化锂或氧化银等盐类。

碱例如锂、镁、甲基锂、溴化甲基镁、溴化乙基镁、丁基锂等。

卤化金属例如氯化三丁基锡、氯化三甲基锡等卤化烷基锡化合物类，氯化锌、溴化锌、碘化锌等卤化锌类等，硼化合物例如三甲氧基硼、苯基硼酸、硼酸等。

钪络合物例如四(三苯基膦)钪、二氯二(三苯基膦)钪、二氯二(乙腈)钪、〔1, 1'-二(二苯基膦)二茂铁〕二氯合钪、醋酸钪等。

镍络合物例如〔1, 1'-二(二苯基膦)二茂铁〕二氯合镍、二氯二(三苯基膦)镍等。

与卤化金属或硼化合物反应时使用的惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、苯、甲苯、己烷等。

在钪络合物或镍络合物存在下进行反应时使用的惰性溶剂例如 THF、二噁烷、乙醚、乙二醇、三甘醇、1, 2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、甲醇、乙醇、1-丁醇、2-丙醇、二氯甲烷、氯仿、乙腈、苯、甲苯、二甲基乙酰胺、DMF、DMSO 等。

另外，化合物(I<sub>m</sub>)中 Z<sup>1</sup>-Z<sup>2</sup>-Z<sup>3</sup>为 C(=O)-NH-C(=O)的化合物(I<sub>ma</sub>)可以通过使用化合物(XI)和溴代邻苯二甲酸二乙酯等卤代邻苯二甲酸二乙酯，使之按照步骤 21 记载的方法反应后，进行水解，再使得到的产物与尿素反应得到。

化合物(I)中，R<sup>9</sup>为氨基甲酰基的化合物可以使用 R<sup>9</sup>为氰基的化合物，按照公知的方法〔第 4 版实验化学讲座，日本化学会编，22 卷，151-154 页(1992 年)〕得到。

化合物(I)中 R<sup>9</sup>为乙炔基的化合物可以按照公知方法〔第 4 版实验化学讲座，日本化学会编，21 卷，89-94 页(1992 年)〕将 R<sup>9</sup>为氰基的化合物转变为 R<sup>9</sup>相应部分为醛的化合物之后，按照公知方法〔第 4 版实验化学讲座，日本化学会编，19 卷，306-307 页(1992 年)〕得到。

上述各制备方法中的中间体和目的化合物可以用有机合成化学中常用的分离精制法，例如过滤、萃取、洗涤、干燥、浓缩、重结晶、各种色谱法等处理，进行分离精制。另外，中间体也可以不特意进行

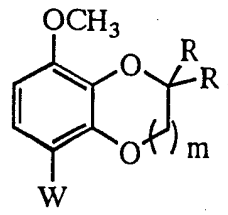
精制直接用于以下的反应。

欲获得化合物(I)的盐时, 只要将化合物(I)溶解或悬浊在适当的溶剂中, 加入酸或碱, 进行分离精制即可。

另外, 化合物(I)及其可药用盐也能够以与水或各种溶剂形成的加成物的形式存在, 这些加成物也包括在本发明中。

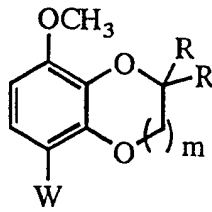
本发明得到的化合物(I)的具体例子如表1所示。

表-1



化合物序号	W	R	m
1		H	1
2		H	1
3		H	1
4		H	1
5		H	1

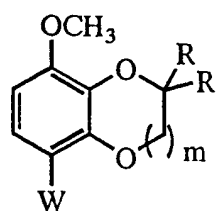
表-2



化合物序号	W	R	m
6		H	1
7		H	1
8		H	1
9		H	1
10		H	1

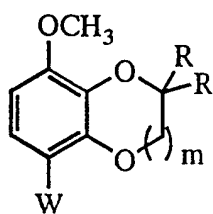


表-3



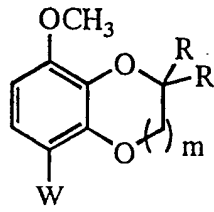
化合物序号	W	R	m
11		H	1
12		CH <sub>3</sub>	0
13		CH <sub>3</sub>	0
14		CH <sub>3</sub>	0
15		CH <sub>3</sub>	0

表-4



化合物序号	W	R	m
16		H	1
17		H	1
18		H	1
19		H	1

表-5



化合物序号	W	R	m
20		H	1
21		H	1
22		H	1
23		H	1

其次，结合试验例更具体地说明代表性化合物（I）的药理作用。

试验例：重组人 PDE IV 酶抑制试验

由精巢分离人磷酸二酯酶 cDNA (HSPDE4A)。预测的氨基酸序列是从 Bolger, G. 等 [Mol. Cell. Biol., 13 卷, 6558 页 (1993 年)] 报道的序列 (HSPDE4A5) 中除去 N 末端侧的 223 氨基酸得到的序列。使用大肠菌表达质粒表达该重组蛋白质, 精制。PDE 活性按照 Kincaid R. L. 以及 Manganiello V. C. 的方法 [Method. Enzymol., 159, 457-470 (1998)] 采用以下两步过程测定。基质中使用 [<sup>3</sup>H]cAMP (最终浓度 1 μmol/L), 反应在含有 N, N-二(2-羟乙基)-2-氨基乙磺酸 (50 mmol/L, pH 7.2)、MgCl<sub>2</sub> (1 mmol/L) 以及 Soybean trypsin inhibitor (0.1 mg/mL) 的标准混合液中进行。通过添加酶开始反应, 在 30℃ 下培养 10~30 分钟。通过盐酸停止反应, 用 5'-核苷酸酶将生成的 5'-AMP 完全分解。用 DEAE-Sephadex A-25 进行色谱分析, 用闪烁计数器计数洗脱出的 [<sup>3</sup>H]腺苷。药物溶解于 DNSO (浓度 1.7%) 后添加。

本试验中, 化合物 5 在药物浓度为 1 μmol/L 时显示 87% 的酶抑制活性。

化合物 (I) 或其可药用盐也可以直接单独给药, 但通常优选作为各种药物制剂提供。另外, 这些药物制剂可以用于动物和人。

本发明涉及的药物制剂中作为活性成分可以单纯含有化合物 (I) 或其可药用盐, 或者含有与任意其它用于治疗的有效成分的混合物。另外, 这些药物制剂可以通过将活性成分与药理学允许的一种或一种以上载体混合, 按照制剂学技术领域公知的任意方法制备。

混合的有效成分例如 5-羟色胺 (5HT)<sub>3</sub> 受体拮抗剂、5-羟色胺 (5HT)<sub>4</sub> 受体激动剂、5-羟色胺 (5HT)<sub>1A</sub> 受体激动剂、多巴胺 (D)<sub>2</sub> 受体拮抗剂、组胺 (H)<sub>1</sub> 受体拮抗剂、毒蕈碱受体拮抗剂、神经激肽 (NK)<sub>1</sub> 受体拮抗剂以及内皮素 (ET)<sub>A</sub> 受体拮抗剂等。

给药途径优选采用治疗时最有效的途径, 例如口服给药, 或口腔内、气管内、直肠内、皮下、肌肉内和静脉内等非口服给药。

给药形式有喷雾剂、胶囊剂、片剂、颗粒剂、糖浆剂、乳剂、栓剂、注射剂、软膏、胶带剂等。

适于口服给药的例如乳剂或糖浆剂等液体配制品可以使用水、蔗糖、山梨醇、果糖等糖类，聚乙二醇、丙二醇等醇类，芝麻油、橄榄油、大豆油等油类，对羟基苯甲酸酯等防腐剂，草莓香料、欧薄荷等香料等制备。另外，胶囊剂、片剂、散剂和颗粒剂等可以使用乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇等赋形剂，淀粉、海藻酸钠等崩解剂，硬脂酸镁、滑石等润滑剂，聚乙烯醇、羟丙基纤维素、明胶等粘合剂，脂肪酸酯等表面活性剂，甘油等可塑剂等制备。

适于非口服给药的制剂优选由与受者的血液等渗的含有活性化合物的灭菌水性剂构成。例如，注射剂の場合，使用盐溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物构成的载体等，配制注射用溶液。用于肠内给药的制剂使用例如可可脂、氢化脂肪或氢化羧酸等载体配制，作为栓剂提供。另外，喷雾剂使用活性化合物自身，或者不刺激受者的口腔和气管粘膜而且使活性化合物作为细微的粒子分散容易吸收的载体等与活性化合物进行制备。该载体具体例如乳糖、甘油等。根据活性化合物和所用载体的性质可以是气溶胶、干粉等制剂。

另外，这些非口服制剂中也可以添加从口服制剂中列举的稀释剂、香料、防腐剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、表面活性剂、可塑剂等中选择的1种或1种以上的辅助成分。

化合物(I)或其可药用盐的有效量和给药次数根据给药形式、患者的年龄、体重、所需治疗的症状的性质或严重程度等有所不同，通常口服的场合成人每人0.01mg~1g，优选0.05~50mg，一日一次至数次给药。静脉给药等非口服给药时，成人每人0.001~100mg，优选0.01~10mg，一日一次至数次给药。但是，这些给药量可以根据上述各种条件变化。

以下通过实施例说明本发明的实施方式。

发明的最佳实施方式

实施例 1: 4-氟基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)

### 环己酮（化合物 1）

（步骤 A）2-（8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基）乙腈（化合物 1a）的合成

在 8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-甲醛（12g, 62mmol）的乙腈（140ml）溶液中加入溴化锂（12g, 110mmol），然后滴加三甲基甲硅烷基氯化物（12mL, 95mmol）。15 分钟后，用冰冷却，滴加 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷（19mL, 110mmol），在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷稀释，通过硅藻土过滤。减压条件下从滤液中蒸馏除去溶剂，得到淡黄色油状物。在该粗产品的 5-溴甲基-8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷的 DMF（180mL）溶液中加入氰化钠（9.2g, 190mmol），在室温下搅拌 60 小时。用冰冷却的条件下加入水，过滤收集析出的固体，得到灰白色固体状化合物 1a（6.8g, 53%）

熔点 121 - 125 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 3.60 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (s, 4H), 6.50 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 205 ( $\text{M}^+$ ).

（步骤 B）4-氰基-4-（8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基）庚二酸二甲酯（化合物 1b）的合成

在步骤 A 得到的化合物 1a（6.2g, 30mmol）的乙腈（94mL）溶液中，加入 Toriton-B 的 40% 甲醇溶液（1.4mL, 3.0mmol）以及丙烯酸甲酯（27mL, 300mmol），加热回流 5 小时。放冷后，注入水中，用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥后，在减压条件下蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法（用己烷/乙酸乙酯 = 2/1 洗脱）精制残渣，得到淡黄色油状化合物 1b（6.4g, 56%）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.05-2.37 (m, 4H), 2.39-2.59 (m, 2H), 2.62-2.82 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.20-4.40 (m, 4H), 6.48 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 377 ( $\text{M}^+$ ).

（步骤 C）4-氰基-4-（8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基）

### - 2 - 甲氧基羰基环己酮 (化合物 1c) 的合成

在步骤 B 得到的化合物 1b (6.4g, 17mmol) 的 1, 2-二甲氧基乙烷 (96mL) 溶液中加入 60% 氢化钠 (2.0g, 50mmol)。加热回流 3 小时后, 放冷, 注入到冰水中, 用 6mol/L 的盐酸水溶液调节为酸性, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 2/1 洗脱) 精制残渣, 得到白色固体状化合物 1c (5.0g, 86%)。

熔点 129 ~ 132 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 2.21-2.50 (m, 3H), 2.61-2.89 (m, 2H), 3.11(d, J = 15 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (s, 4H), 6.49 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 1H), 12.2 (s, 1H).

MASS (m/z) 345 (M<sup>+</sup>).

### (步骤 D) 化合物 1 的合成

将步骤 C 得到的化合物 1c (5.0g, 15mmol)、DMSO (50mL)、水 (5mL) 以及氯化钠 (5.0g) 的混合物在 150 °C 下搅拌 5 小时。放冷后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 3/1 洗脱) 精制残渣, 得到白色固体状化合物 1 (3.6g, 86%)。

熔点 157 ~ 161 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 2.21-2.41 (m, 2H), 2.45-2.72 (m, 4H), 2.81-3.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.37 (s, 4H), 6.51 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9 Hz, 1H).

MASS (m/z) 287 (M<sup>+</sup>).

实施例 2: 4-氟基-4-(8-甲氧基-1, 4-苯并二噁烷-5-基) 环己酮乙二醇缩酮 (化合物 2)

(步骤 A) 4-羟基-4-(8-甲氧基-1, 4-苯并二噁烷-5-基) 环己酮乙二醇缩酮 (化合物 2a) 的合成

将 5-溴-8-甲氧基-1, 4-苯并二噁烷 (10g, 41mmol) 溶解于 THF (65mL), 在 -78 °C 下滴加 1.59mol/L 的正丁基锂己烷溶液 (28mL, 45mmol)。15 分钟后, 滴加 1, 4-环己二酮单乙二醇缩酮 (9.6g, 61mmol)

的 THF (50mL) 溶液, 搅拌 1 小时后, 在室温下搅拌 20 分钟。加入水, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 1/1 洗脱) 精制残渣, 得到白色固体状化合物 2a (9.0g, 68%)。

熔点 94 ~ 96 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.58-1.72 (m, 2H), 1.88-2.28 (m, 6H), 3.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.90-4.07 (m, 4H), 4.35 (s, 4H), 6.46 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 322 ( $\text{M}^+$ ).

(步骤 B) 化合物 2 的合成

将步骤 A 得到的化合物 2a (0.49g, 1.5mmol) 溶解于二氯甲烷 (4.9mL), 在 -78 °C 下加入三甲基甲硅烷基氯化物 (0.26mL, 1.9mmol), 继续滴加三氟化硼乙基醚络合物 (0.20mL, 1.6mmol), 搅拌 10 分钟后, 在室温下, 搅拌 10 分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 2/1 洗脱) 精制残渣, 得到无色油状化合物 2 (0.30g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.79-1.95 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 4H), 2.30-2.46 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.90-4.07 (m, 4H), 4.36 (s, 4H), 6.48 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 9$  Hz, 1H). MASS (m/z) 331 ( $\text{M}^+$ ).

实施例 3: 化合物 1

将实施例 2 得到的化合物 2 (0.29g, 0.87mmol) 溶解于丙酮 (2.9mL), 加入 6mol/L 的盐酸水溶液 (1.2mL, 7.2mmol), 加热回流 3 小时。放冷后, 注入到饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂, 得到白色固体状化合物 1 (0.23g, 92%)。

实施例 4: 顺式-4-氰基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷甲酸甲酯 (化合物 3) 以及反式-4-氰基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷甲酸甲酯 (化合物 4)



(步骤 A) 2-〔4-氨基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)亚环己基]-1,3-二噻烷(化合物 3a)的合成

在冰冷条件下,在 2-三甲基甲硅烷基-1,3-二噻烷(5.0mL, 26mmol)的 THF (50mL) 溶液中滴加 1.54mol/L 的正丁基锂己烷溶液(17mL, 26mmol)。10 分钟后,将混合物冷却到 -78℃,滴加实施例 1 得到的化合物 1(3.6g, 13mmol)的 THF (40mL) 溶液。10 分钟后,加入饱和食盐水,室温下加入水。用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥后,蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯 = 4/1 洗脱)精制残渣,得到白色固体状化合物 3a(3.9g, 79%)。

熔点 164 ~ 166℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.70-1.92 (m, 2H), 2.05-2.24 (m, 2H), 2.28-2.53 (m, 4H), 2.89 (t,  $J = 6$  Hz, 4H), 3.18-3.38 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.36 (s, 4H), 6.47 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 389 ( $\text{M}^+$ ).

(步骤 B) 化合物 3 和化合物 4 的合成

将步骤 A 得到的化合物 3a(3.9g, 10mmol) 悬浊于甲醇(120mL) 中,加入 70% 高氯酸(1.7mL, 20mmol) 以及氯化汞( $\text{HgCl}_2$ )(4.3g, 16mmol), 搅拌 4 小时。用二氯甲烷稀释,通过硅藻土过滤,将滤液注入到饱和碳酸氢钠水溶液中,用二氯甲烷萃取。用饱和食盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥后,蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯 = 1/1 洗脱)精制残渣,得到白色固体状粗制化合物 3 以及无色透明油状的化合物 4(0.18g, 5.5%)。再将化合物 3 用乙酸乙酯重结晶,得到白色晶体(0.57g, 17%)。

化合物 3

熔点 123 ~ 124℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.75-2.22 (m, 6H), 2.27-2.51 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (s, 4H), 6.48 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 331 ( $\text{M}^+$ ).

化合物 4

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.92-2.38 (m, 8H), 2.70-2.88 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.36 (s, 4H), 6.48 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS ( $m/z$ ) 331 ( $M^+$ ).

实施例 5: 顺式-4-氰基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷甲酸(化合物 5)

在实施例 4 得到的化合物 3 (0.55g, 1.7mmol) 和甲醇 (3.3mL) 的混合物中加入 THF (3.3mL), 使之溶解。滴加 1.3mol/L 的氢氧化钾水溶液 (2.6mL), 室温下搅拌 1 小时, 注入到水中, 加入乙酸乙酯萃取水层。用 1mol/L 的盐酸水溶液将水层调节为酸性, 过滤收集析出的固体, 用乙醇再制浆 (reslurry), 得到白色固体状化合物 5 (0.45g, 86%)。

熔点 228 ~ 230 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.59-1.90 (m, 4H), 1.94-2.10 (m, 2H), 2.20-2.45 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.27 (dd,  $J = 5, 12$  Hz, 4H), 6.60 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 12.2 (br s, 1H).

MASS ( $m/z$ ) 317 ( $M^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

实测值 (%) C: 64.09, H: 6.01, N: 4.51

计算值 (%) C: 64.34, H: 6.03, N: 4.41

实施例 6: 1-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-4-甲氧基亚甲基环己烷甲腈(化合物 6)

将甲氧基甲基三苯基磷氯化物 (34g, 99mmol) 悬浊于 THF (320mL) 中, 加入叔丁醇钾 (11g, 99mmol)。室温下搅拌 15 分钟后, 滴加实施例 1 得到的化合物 1 (15g, 52mmol) 的 THF (150mL) 溶液, 在室温下搅拌 45 分钟。将反应液加入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥。减压条件下蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 3/1 洗脱) 精制残渣, 得到白色固体状化合物 6 (14g, 82%)。

熔点 112 ~ 113 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.67-1.82 (m, 2H), 2.08-2.60 (m, 5H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.36 (s, 4H), 5.84 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 315 ( $\text{M}^+$ ).

实施例 7: 顺式-4-氰基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷甲醛(化合物7)以及反式-4-氰基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷甲醛(化合物8)

将实施例6得到的化合物6(10g, 32mmol)溶解于丙酮(100mL)中,滴加6mol/L的盐酸水溶液(210mL),室温下搅拌2小时后,加入5mol/L氢氧化钠水溶液,中和,用乙酸乙酯萃取。依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤有机层。用硫酸镁干燥后,减压蒸馏除去溶剂,用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯=2/1洗脱)精制残渣,同时得到无色油状的化合物7(7.7g, 80%)、化合物8(1.7g, 18%)。

化合物7

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.80-2.35 (m, 7H), 2.38-2.57 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (s, 4H), 6.49 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 9.68 (s, 1H).

MASS (m/z) 301 ( $\text{M}^+$ ).

化合物8

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.75-1.96 (m, 2H), 2.06-2.37 (m, 6H), 2.56-2.65 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (s, 4H), 6.46 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.78 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 9.73 (s, 1H). MASS (m/z) 301 ( $\text{M}^+$ ).

实施例8: 顺式-4-氰基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷甲酸(化合物5)

将实施例7得到的化合物7(7.7g, 26mmol)、磷酸二氢钠(3.1g, 26mmol)以及2-甲基-2-丁烯(12mL, 120mmol)溶解于叔丁醇(155mL)中,冰冷条件下滴加80%次氯酸(3.2g, 28mmol)的水(46mL)溶液,室温下搅拌1小时。加入亚硫酸氢钠(5.3g, 51mmol),搅拌15分钟后,加入2mol/L的氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯洗涤。用6mol/L的盐酸水溶液调节为pH3.5,过滤收集析出的固体,用乙醇重结晶,

得到白色晶体状化合物 5 (5.5g, 67%)。

实施例 9: 顺式-4-氟基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己醇(化合物 9)

将实施例 1 得到的化合物 1 (0.42g, 1.5mmol) 溶解于甲醇 (8.4mL), 在冰冷条件下, 加入硼氢化钠 (0.11g, 3.0mmol)。室温下搅拌 1 小时, 再次在冰冷条件下加入硼氢化钠 (0.057g, 1.5mmol), 室温下搅拌 30 分钟后, 冰浴冷却下加入 1mol/L 盐酸水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 减压条件下蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯 = 1/2 洗脱)精制残渣, 用乙醇重结晶, 得到白色晶体状化合物 9 (0.20g, 48%)。

熔点 137~138℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.75-1.99 (m, 4H), 2.01-2.22 (m, 2H), 2.30-2.54 (m, 2H), 3.56-3.79 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.38 (s, 4H), 6.48 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 289 ( $\text{M}^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

实测值 (%) C: 66.21, H: 6.94, N: 4.82

计算值 (%) C: 66.01, H: 6.65, N: 4.81

实施例 10: 4-氟基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷亚基乙酸乙酯(化合物 10)

将磷酰基醋酸三乙酯 (0.72mL, 3.6mmol) 溶解于 THF (9.4mL), 加入 60% 氢化钠 (0.15g, 3.6mmol)。室温下搅拌 15 分钟后, 冰冷下加入实施例 1 得到的化合物 1 (0.94g, 3.3mmol), 室温下搅拌 30 分钟。冰冷条件下, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥。减压条件下蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯 = 2/1 洗脱)精制残渣, 得到白色固体状化合物 10 (1.4g, 97%)。

熔点 110~112℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.85-2.10 (m, 2H), 2.31-2.60(m,

4H), 2.67-2.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92-4.12 (m, 1H), 4.16 (q,  $J = 7$  Hz, 2H),  
4.36 (s, 4H), 5.71 (s, 1H), 6.48 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 357 ( $M^+$ ).

实施例 11: 4-氨基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷亚基乙酸(化合物 11)

将实施例 10 得到的化合物 10 (0.31g, 0.87mmol) 悬浊于乙醇 (3.1mL) 和 THF (3.1mL) 中, 加入 2mol/L 的氢氧化钠水溶液 (0.65mL, 1.3mmol), 70℃ 下搅拌 1 小时后, 再加入 2mol/L 的氢氧化钠水溶液 (0.65mL, 1.3mmol), 70℃ 下搅拌 1 小时。冰冷条件下, 滴加 1mol/L 盐酸水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后, 减压条件下蒸馏除去溶剂, 用乙醇研磨 (trituration), 得到白色固体状化合物 11 (0.23g, 82%)。

熔点 203 ~ 204℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.75-2.00 (m, 2H), 2.05-2.67 (m, 5H), 3.74 (s, 3H),  
3.80-4.00 (m, 1H), 4.15-4.43 (m, 4H), 5.69 (s, 1H), 6.59 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.81  
(d,  $J = 9$  Hz, 1H), 12.1 (br s, 1H).

MASS (m/z) 329 ( $M^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$

实测值 (%) C: 65.30, H: 6.09, N: 4.19

计算值 (%) C: 65.29, H: 5.84, N: 4.23

实施例 12: 4-氨基-4-(2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)环己酮(化合物 12)

(步骤 A) 2-(2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)乙腈(化合物 12a)的合成

按照特开平 10-147585 记载的方法得到的 2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-甲醛 (9.3g, 45mmol) 的乙腈 (47ml) 溶液中加入溴化锂 (8.9g, 85mmol), 然后滴加三甲基甲硅烷基氯化物 (8.5mL, 67mmol)。15 分钟后, 用冰冷却, 滴加 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷 (13mL, 76mmol), 在室温下搅拌 2 小时。用甲苯稀

释，通过硅藻土过滤。减压条件下从滤液中蒸馏除去溶剂，得到淡黄色油状物。在该粗产品的 7-溴甲基-2,2-二甲基-4-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯的 DMF (73mL) 溶液中加入氰化钠 (5.0g, 102mmol)，在室温下搅拌 18 小时。在冰冷条件下，加入水，用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥后，减压条件下蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 5/1 洗脱) 精制残渣，得到灰白色固体状化合物 12a (9.1g, 92%)

熔点 58 ~ 59°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.71 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.50 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 219 ( $\text{M}^+$ ).

(步骤 B) 4-氰基-4-(2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)庚二酸二甲酯 (化合物 12b) 的合成

在步骤 A 得到的化合物 12a (9.0g, 41mmol) 的乙腈 (135mL) 溶液中，加入 Toriton-B 的 40% 甲醇溶液 (1.9mL, 4.1mmol) 以及丙烯酸甲酯 (37mL, 410mmol)，室温下搅拌 30 分钟。加入水和 1mol/L 的盐酸水溶液，用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥后，在减压条件下蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 5/2 洗脱) 精制残渣，得到淡黄色油状化合物 12b (11g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.69 (s, 6H), 2.05-2.31 (m, 4H), 2.40-2.64 (m, 4H), 3.60 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 6.49 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 391 ( $\text{M}^+$ ).

(步骤 C) 4-氰基-4-(2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)-2-甲氧基羰基环己酮 (化合物 12c) 的合成

在步骤 B 得到的化合物 12b (11g, 27mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (161mL) 溶液中加入 60% 氢化钠 (3.3g, 83mmol)。加热回流 3 小时后，放冷，注入到冰水中，用 6mol/L 的盐酸水溶液调节为酸性，

用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥后，蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法（用己烷/乙酸乙酯 = 3/1 洗脱）精制残渣，得到白色固体状化合物 12c（8.4g，86%）。

熔点 146 ~ 147 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.71 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.32-2.55 (m, 2H), 2.67-3.00 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.51 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9 Hz, 1H), 12.2 (s, 1H).

MASS (m/z) 359 (M<sup>+</sup>).

（步骤 D）化合物 12 的合成

将步骤 C 得到的化合物 12c（8.3g，23mmol）、DMSO（83mL）、水（8.3mL）以及氯化钠（8.3g）的混合物在 150 °C 下搅拌 12 小时。放冷后，加入水，用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥后，蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法（用己烷/乙酸乙酯 = 3/1 洗脱）精制残渣，得到白色固体状化合物 12（5.6g，81%）。

熔点 153 ~ 154 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.72 (s, 6H), 2.35-2.61 (m, 6H), 2.77-2.97 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.53 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9 Hz, 1H).

MASS (m/z) 301 (M<sup>+</sup>).

实施例 13: 顺式-4-氟基-4-(2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)环己烷甲酸甲酯（化合物 13）以及反式-4-氟基-4-(2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)环己烷甲酸甲酯（化合物 14）

（步骤 A）2-[4-氟基-4-(2,2-二甲基-7-甲氧基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)亚环己基]-1,3-二噻烷（化合物 13a）的合成

在冰冷条件下，在 2-三甲基甲硅烷基-1,3-二噻烷（0.56mL，3.0mmol）的 THF（5.6mL）溶液中滴加 1.54mol/L 的正丁基锂己烷溶液（1.9mL，3.0mmol）。15 分钟后，将混合物冷却到 -78 °C，滴加实施例 12 得到的化合物 12（0.42g，1.4mmol）的 THF（0.6mL）

溶液。20 分钟后，加入饱和食盐水，室温下加入水。用乙酸乙酯萃取，用硫酸钠干燥后，蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法（用己烷/乙酸乙酯 = 6/1 洗脱）精制残渣，得到白色固体状化合物 13a（0.53g，93%）。熔点 194 ~ 197 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.72 (s, 6H), 1.86-2.53 (m, 8H), 2.90 (t,  $J = 6$  Hz, 4H), 3.17-3.33 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.48 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS ( $m/z$ ) 403 ( $M^+$ ).

### （步骤 B）化合物 13 和化合物 14 的合成

将步骤 A 得到的化合物 13a（3.0g，7.4mmol）悬浊于甲醇（105mL）中，加入 70% 高氯酸（1.3mL，15mmol）以及氯化汞（ $\text{HgCl}_2$ ）（3.2g，12mmol），在 60 °C 下搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释，通过硅藻土过滤，将滤液注入到饱和碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥后，蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱法（用己烷/乙酸乙酯 = 3/1 洗脱）精制残渣，得到白色固体状化合物 13（1.4g，53%）以及无色透明油状化合物 14（0.31g，12%）。

#### 化合物 13

熔点 79 ~ 80 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.72 (s, 6H), 1.87-2.27 (m, 8H), 2.30-2.43 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.49 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS ( $m/z$ ) 345 ( $M^+$ ).

#### 化合物 14

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 1.71 (s, 6H), 1.90-2.26 (m, 8H), 2.72-2.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.48 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9$  Hz, 1H).

MASS ( $m/z$ ) 345 ( $M^+$ ).

实施例 14: 顺式-4-氟基-4-(2, 2-二甲基-7-甲氧基-1, 3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基)环己烷甲酸（化合物 15）

在实施例 13 得到的化合物 13（1.7g，5.0mmol）和甲醇（10mL）的混合物中加入 THF（5.2mL），使之溶解。滴加 1.3mol/L 的氢氧化钾



水溶液 (7.7mL, 10mmol), 室温下搅拌 2 小时。加入水, 用乙酸乙酯洗涤。用 1mol/L 的盐酸水溶液将水层调节为酸性。用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸馏除去溶剂, 将残渣用乙醇重结晶, 得到白色晶体状化合物 15 (1.1g, 64%)。

熔点 195 ~ 198 °C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 1.50-1.78 (m, 8H), 1.79-2.13 (m, 4H), 2.15-2.37 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.64 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 12.3 (br s, 1H).

MASS (m/z) 331 ( $M^+$ ).

元素分析  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

实测值 (%) C: 65.33, H: 6.40, N: 4.27

计算值 (%) C: 65.24, H: 6.39, N: 4.23

实施例 15: 4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-3-环己烯酮 (化合物 16)

在实施例 2 的步骤 A 得到的化合物 2a (1.2g, 3.6mmol) 以及对甲苯磺酸一水合物 (1.2mg, 0.0063mmol) 中加入水 (70mL) 以及甲苯 (140mL), 加热回流 4 小时。放冷后, 用甲苯萃取, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤。用硫酸钠干燥后, 蒸馏除去溶剂, 用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 2/1 洗脱) 精制残渣, 得到淡黄色固体状化合物 16 (0.88g, 94%)。

熔点 56 ~ 59 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.59 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.25-4.37 (m, 4H), 5.83 (t,  $J = 4$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 260 ( $M^+$ ).

实施例 16: 5-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-1-二氢茛酮 (化合物 17)

氮气环境下, 将参考例 1 得到的化合物 A (0.30g, 1.8mmol) 和市售的 5-溴-1-二氢茛酮 (0.39g, 1.8mmol) 的混合物中加入 DMF

(3.0mL), 使之溶解后, 添加碳酸钠(0.39g, 3.7mmol)、醋酸钯(0.020g, 0.090mmol)。在100℃下搅拌2小时后, 在110℃搅拌0.9小时。在反应液中添加乙酸乙酯, 过滤除去固体物质后, 将得到的溶液分液。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥。过滤除去固体物质后, 减压条件下浓缩, 用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯=3/1洗脱)精制后, 用丙酮重结晶, 得到白色固体状化合物17(0.15g, 28%)。

熔点 168℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.70-2.74 (m, 2H), 3.18 (br t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 6.61 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J = 2, 8$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

MASS ( $m/z$ ) 296 ( $M^+$ ).

实施例 17: 6-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-1-四氢萘酮(化合物18)

氮气环境下, 将参考例1得到的化合物A(0.37g, 1.7mmol)和6-三氟甲磺酰基-1-四氢萘酮(0.51g, 1.7mmol)[Synthetic Communication, 23卷(21), 2965页(1993年)等]的混合物中加入DMF(3.7mL), 使之溶解后, 添加碳酸钠(0.37g, 3.5mmol)、醋酸钯(0.020g, 0.090mmol)。在100℃下搅拌1.5小时后, 在120℃搅拌2.3小时。在反应液中添加乙酸乙酯, 过滤除去固体物质后, 用水和饱和食盐水洗涤得到的溶液, 之后用硫酸钠干燥。过滤除去固体物质后, 减压条件下浓缩, 用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯=3/1洗脱)精制后, 用丙酮重结晶, 再用乙醇重结晶, 得到白色固体状化合物18(0.070g, 8.0%)

熔点 156~158℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 2.12-2.21(m, 2H), 2.67(t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.01(t,  $J = 6$  Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 4.28-4.31 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 2H), 6.59 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 1$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 2, 8$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 310 (M<sup>+</sup>).

实施例 18: 7-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-1-苯并环庚酮(化合物 19)

在氮气环境下,将参考例 1 得到的化合物 A(0.37g, 1.6mmol)和 7-溴-1-苯并环庚酮(0.38g, 1.6mmol)的混合物中加入 DMF(3.3mL),使之溶解后,添加碳酸钠(0.33g, 3.1mmol)、醋酸钨(0.020g, 0.080mmol)。在 100℃下搅拌 6.5 小时后,在反应液中添加乙酸乙酯,过滤除去固体物质。依次用水、饱和食盐水洗涤得到的溶液,之后用硫酸钠干燥。过滤除去固体物质后,减压条件下浓缩,用硅胶柱色谱法(用己烷/乙酸乙酯 = 3/1 洗脱)精制后,用乙醇重结晶,再用丙酮重结晶,得到白色固体状化合物 19(0.16g, 32%)

熔点 124 ~ 126℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.83-1.94 (m, 4H), 2.74-2.78 (m, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.28-4.31 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 6.59 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 1H).

MASS (m/z) 324 (M<sup>+</sup>).

实施例 19: 2-[4-氰基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷-1-基]乙酸乙酯(化合物 20)

将实施例 10 得到的化合物 10(0.55g, 1.5mmol)溶解于乙醇(5.5mL)和丙酮(8.0mL),加入 10%钨碳(50%含水)(0.11g),在常温常压下,进行加氢反应 3 小时。除去催化剂后,在减压条件下从滤液中蒸馏除去溶剂,得到淡黄色油状化合物 20 的异构体混合物(0.54g, 100%)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.18-1.33 (m, 3H), 1.45-1.73 (m, 3H), 1.77-1.97(m, 4H), 2.25-2.42 (m, 4H), 3.87 和 3.88 (各々s, 計 3H), 4.04-4.27 (m, 2H), 4.35(s, 4H), 6.48 および 6.49 (各々d, J = 9 Hz, 計 1H), 6.84 和 6.88 (各々 d, J = 9 Hz, 計 1H).

MASS (m/z) 359 (M<sup>+</sup>).

实施例 20: 2-〔4-氨基-4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)环己烷-1-基〕醋酸(化合物 21)

将实施例 19 得到的化合物 20 (0.41g, 1.1mmol) 溶解于乙醇 (4.1mL), 加入 2mol/L 的氢氧化钠水溶液 (1.1mL), 在室温下搅拌 1 小时后, 在 60℃ 下搅拌 20 分钟。放冷后, 加入水和乙酸乙酯, 分离有机层和水层。用 6mol/L 盐酸水溶液将水层调节为酸性, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 加入甲苯, 减压下蒸馏除去溶剂。在残渣中加入二异丙基醚, 过滤收集析出的固体, 用乙醇重结晶, 得到白色晶体状化合物 21 的异构体混合物 (0.13g, 36%)。

熔点 149 ~ 150℃

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.25-1.57 (m, 2H), 1.63-1.95 (m, 5H), 2.08-2.35 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 4.15-4.42 (m, 4H), 6.59 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.81 和 6.86 (各々d,  $J = 9$  Hz, 計 1H), 12.1 (s, 1H).

MASS (m/z) 359 (M<sup>+</sup>).

实施例 21: 4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-1(3H)-异苯并咪喃酮(化合物 22)

采用与实施例 17 同样的方法处理参考例 1 得到的化合物 A (0.40g, 1.9mmol) 以及参考例 3 得到的化合物 C (0.57g, 1.9mmol), 得到 4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-2-乙酰氧基甲基苯甲酸乙酯 (0.61g), 向其中加入乙醇 (6.0mL)、5mol/L 的氢氧化钾 (1.2mL), 在室温下搅拌 35 分钟, 减压蒸馏除去溶剂后, 添加水。在得到的溶液中加入 6mol/L 盐酸, 调节至 pH2 后, 过滤收集析出的晶体, 减压条件下干燥, 得到白色固体 (0.46g)。

在该固体中加入醋酸 (4.2mL), 在 90℃ 下搅拌。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 将醋酸中和后, 加入乙酸乙酯分液。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤有机层后, 用硫酸镁干燥。过滤除去固体物质后, 在减压条件下浓缩, 用硅胶柱色谱法 (用己烷/乙酸乙酯 = 3/2 洗脱) 精制, 用乙醇重结晶得到白色固体状化合物 22 (0.33g,

70%)。

熔点 158 ~ 160°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 3.94 (s, 3H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

MASS(m/z) 298(M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>

实测值 (%) C:68.55, H: 4.61

计算值 (%) C:68.45, H: 4.73

实施例 22: 4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)-邻苯二甲酰亚胺(化合物 23)

在氩气流下,在参考例 2 得到的化合物 B (0.12g, 0.4mmol) 中加入乙二醇 (0.6mL) 和尿素 (0.02g, 0.4mmol), 在 150°C 下搅拌 5.3 小时。室温下向反应液中加入乙醇, 过滤收集析出的固体, 减压干燥得到黄色固体状化合物 23 (0.8g, 73%)。

熔点 285 ~ 287°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 3.94 (s, 3H), 4.29-4.32 (m, 2H), 4.37-4.40 (m, 2H), 6.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.84-7.88 (br t, 2H), 8.04 (s, 1H).

MASS(m/z) 311(M<sup>+</sup>).

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>

实测值 (%) C:65.49, H: 4.25, N: 4.22

计算值 (%) C:65.59, H: 4.21, N: 4.50

参考例 1

8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-硼酸 (化合物 A)

在 5-溴-8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷 (7.4g, 30mmol) 中加入 THF (74mL), 使之溶解, 冷却到 -78°C 后, 滴加 1.54mol/L 正丁基锂/己烷溶液 (23mL, 35mmol), 在 -78°C 下搅拌 0.5 小时。

在 -78°C 下, 向该反应液中添加硼酸三甲基酯 (4.8mL, 42mmol)

的 THF (15mL) 溶液, 搅拌 1.7 小时后, 再在室温下搅拌 1.8 小时。添加盐酸, 调节为 pH1, 用乙酸乙酯萃取, 用水、饱和食盐水洗涤后, 用硫酸镁干燥。过滤除去固体物质, 在减压条件下从得到的溶液中除去溶剂, 用甲苯重结晶, 得到乳白色固体状化合物 A (4.35g, 68%)。熔点 >300 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm) 3.91 (s, 3H), 4.34-4.41 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 6.59 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

MASS (m/z) 210 ( $\text{M}^+$ ).

### 参考例 2

4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)邻苯二甲酸(化合物 B)

采用与实施例 17 同样的反应处理参考例 1 得到的化合物 A (0.70g, 3.3mmol) 以及由文献 [J. Org. Chem., 58, 239 (1993)] 已知的 4-溴邻苯二甲酸二乙酯 (1.00g, 3.3mmol), 得到 4-(8-甲氧基-1,4-苯并二噁烷-5-基)邻苯二甲酸二乙酯 (0.69g, 1.8mmol), 向其中加入乙醇 (7.0mL) 和 6mol/L 氢氧化钾水溶液 (1.4mL), 室温下搅拌 2 小时后, 减压条件下蒸馏除去乙醇。在得到的溶液中加入水, 用 6mol/L 盐酸调节为 pH2 后, 过滤收集析出的晶体, 减压干燥, 得到白色固体状化合物 B (0.55g, 94%)。

熔点 192 ~ 196 °C

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ , ppm) 3.79(s, 3H), 4.26(s, 4H), 4.37-4.40 (m, 2H), 6.69 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 3H), 13.07 (br s, 1H). MASS(m/e) 312( $\text{M}^+-18$ ).

### 参考例 3

2-乙酰氧基甲基-4-溴苯甲酸乙酯(化合物 C)

(步骤 A) 4-溴-2-溴甲基苯甲酸乙酯(化合物 Ca)

在 4-溴-2-甲基苯甲酸乙酯 (10.0g, 41mmol) 中加入  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟甲苯 (300mL)、N-溴琥珀酰亚胺 (7.54g, 42mmol)、偶氮基二异丁腈 (2.0g, 12mmol), 在 80 °C 下搅拌 5.5 小时。在反应液中加入水, 分液后, 用水、饱和食盐水洗涤有机层。用硫酸镁干燥, 过滤

除去固体物质后，减压条件下浓缩，用硅胶柱色谱法（用己烷/乙酸乙酯 = 20/1 洗脱）精制后，用己烷重结晶，得到白色固体状化合物 Ca（4.07g, 31%）。

熔点 56.0 ~ 57.0 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

MASS(m/e) 300(M<sup>+</sup>).

（步骤 B）化合物 C

在化合物 Ca (1.0g, 3.2mmol) 中加入醋酸 (10mL)、醋酸钠 (4.0g, 49mmol)，在 120 °C 下搅拌 0.5 小时。在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液，中和醋酸后，加入乙酸乙酯分液。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤有机层后，用硫酸镁干燥。过滤除去固体物质后，减压条件下浓缩，用硅胶柱色谱法（用己烷/乙酸乙酯 = 25/1 洗脱）精制，得到白色固体状化合物 C (0.69g, 71%)。

熔点 51.5 ~ 52.5 °C

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.51 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

MASS(m/e) 300(M<sup>+</sup>).

工业实用性

根据本发明可以提供具有磷酸二酯酶 (PDE) IV 抑制作用，作为支气管哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎、肾炎等炎症变应性疾病，慢性闭塞性肺疾病、风湿、多发性硬化、克罗恩氏病、干癣、全身性红斑狼疮等自身免疫疾病，抑郁症、健忘症、痴呆症等中枢神经系统的疾病，心衰竭、休克、脑血管障碍等引起的缺血再灌注伴有的脏器障碍，胰岛素抵抗性引起的糖尿病、创伤、艾滋病、骨质疏松、尿路结石、尿失禁等的治疗药，疲劳、倦怠等的改善剂有用的含氧杂环化合物。