

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780039990.8

[51] Int. Cl.

C07D 307/91 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 11 月 4 日

[11] 公开号 CN 101573348A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.9.10

[21] 申请号 200780039990.8

[30] 优先权

[32] 2006.9.11 [33] IN [31] 1647/CHE/2006

[86] 国际申请 PCT/IB2007/002596 2007.9.10

[87] 国际公布 WO2008/032171 英 2008.3.20

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.27

[71] 申请人 矩阵实验室有限公司

地址 印度塞康德拉巴德

[72] 发明人 B·戈帕兰 D·拉维

H·施里坎特

S·K·H·斯里德哈拉

[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 陈 昕

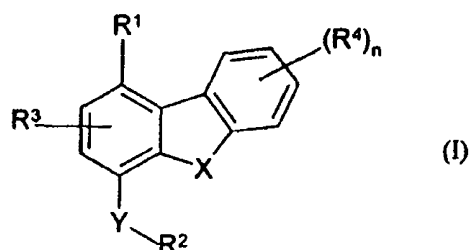
权利要求书 9 页 说明书 49 页

[54] 发明名称

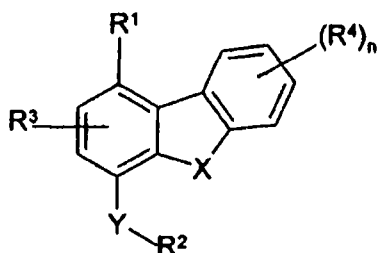
作为 PDE - 4 和 PDE - 10 的抑制剂的二苯并
呋喃衍生物

[57] 摘要

本发明涉及可用作磷酸二酯酶抑制剂 (PDEs), 特别是磷酸二酯酶 4 (PDE IV) 型抑制剂和磷酸二酯酶 10 (PDE 10) 型抑制剂的新的杂环化合物, 它们的制备方法, 包含它们的药物组合物和它们在治疗变应性和炎症疾病以及抑制肿瘤坏死因子 (TNF - α) 产生中的应用。



1. 下式的化合物

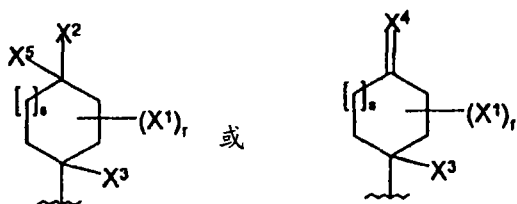


(I)

及其类似物、衍生物、互变异构体、立体异构体、对映体、非对映体、多晶型体、药学可接受的盐、药学可接受的水合物、药学可接受的溶剂化物、N-氧化物和生物电子等排体，其中

X 代表 O、S 或 NR^5 并且 Y 代表 O 或 S；

R^1 是



X^1 选自氢、任选取代的烷基、任选取代的 N, N-二甲基氨基烯基、羧基、 $=\text{CH}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 COOR^6 ；

X^2 选自任选的卤素、氰基、羧基、 COOR^6 、取代的烷基、 NR^5R^6 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ ；

X^3 选自氰基、羧基、烷基、酰氨基或四唑基；

X^4 代表 O、S、 NR^5 、 $\text{N}-\text{OR}^5$ 、 $=\text{N}-\text{OCH}_2\text{COOH}$ 、 $=\text{N}-\text{O}-\text{Me}$ ；

X^5 代表氢、卤素、羟基、氰基或烷基；

当两个 X^1 基互为邻位时，它们可以一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环，芳基，或具有一个或多个选自 O、 NR^5 或 S 的杂原子的杂芳基的 4 至 7 元环系统；和

当 X^1 和 X^2 互为邻位时，它们可以一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环，芳基，或具有一个或多个选

自的 O、NR⁵ 或 S 的杂原子的杂芳基的 4 至 7 元环系统；并且其中 4 至 7 元环系统可以任选被氧代、羧基、R'COOR⁶、R'NR⁵R⁶、OR⁵、烷基、芳基单-或二-取代；

r 是代表 0, 1, 2 或 3 的整数；

s 是代表 0, 1 或 2 的整数；

R² 代表任选取代的选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基的基团、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基的基团；

R³ 和 R⁴ 独立地代表氢、羟基、卤素、氰基、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、烷基氨基、甲酰基、羧基或氨基甲酰基；和

当两个 R⁴ 基互为邻位时，它们可以一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的环，该环可以任选包括最多 2 个选自 O、S 和 NR⁵ 的杂原子；

R⁵ 代表氢、烷氧基、R'COOR⁶、任选取代的烷基或任选取代的芳基；

R⁶ 代表氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基；或

R⁵ 和 R⁶ 一起形成 3 至 12 元单或多环，该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的并且可以任选包含一个或多个选自 O、N, S 的杂原子，并且可以任选是单或二-取代的；

R' 代表直键或任选取代的亚烷基；

n 是代表 0, 1, 2 或 3 的整数；

m 是代表 0, 1 或 2 的整数；和

当 X 是 NR⁵ 时，那么 R² 和 R⁵ 可以连在一起形成饱和或不饱和的 5 至 7 元环，该环任选包含一个或两个其他杂原子并且可以是任选取代的。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 是 O。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 是 S。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 X 是 NR⁵。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中 R⁵ 是氢、任选取代的烷基或

任选取代的芳基。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R^5 是氢、甲基或乙基。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是 O。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是 S。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^1 是 $COOR^6$ 。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R^6 是氢。

11. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^1 是二甲基氨基烯基。

12. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^2 是 $COOR^6$ 。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R^6 是氢。

14. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^2 是 $NR^5S(O)_mR^6$ 。

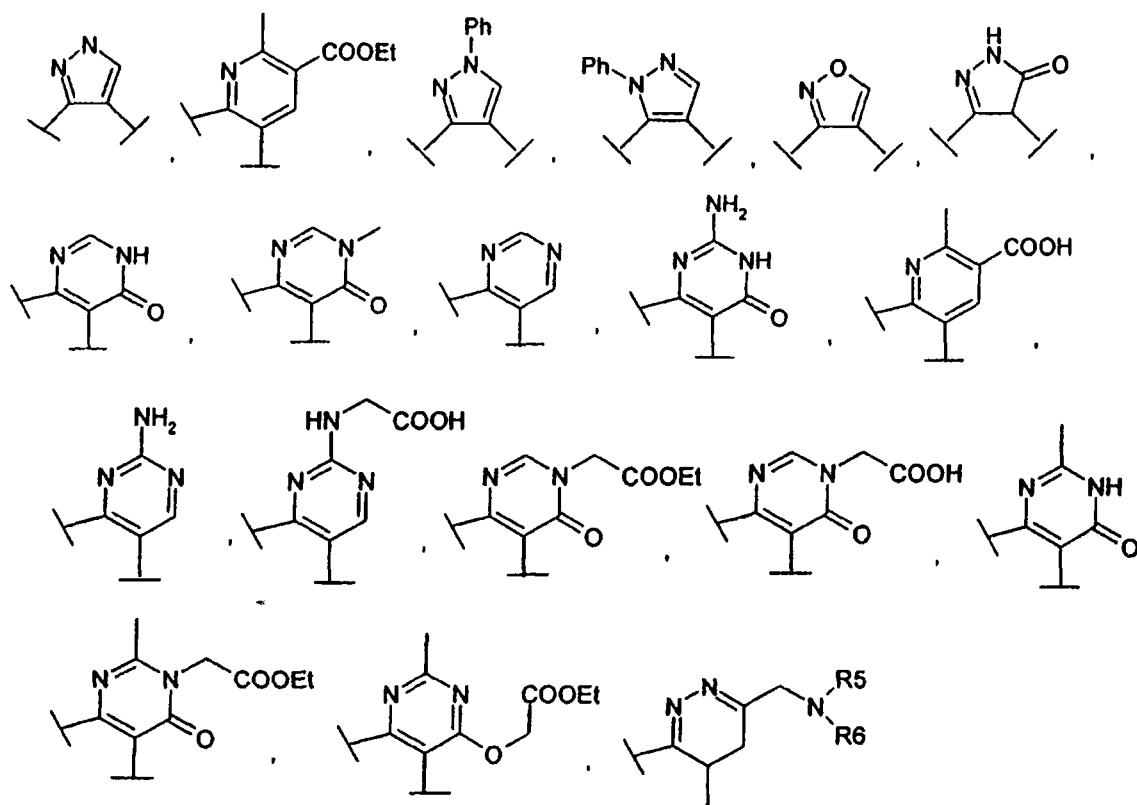
15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 R^5 是氢, m 是 2 和 R^6 是甲基。

16. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^1 和 X^2 互为邻位并且一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环, 芳基, 或具有一个或多个选自 O、 NR^5 或 S 的杂原子的杂芳基的 4 至 7 元环系统, 并且其中 4 至 7 元环系统任选被氧代、羧基、 $R'COOR^6$ 、 $R'NR^5R^6$ 、 OR^5 、烷基或芳基单-或二-取代。

17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 R' 是亚烷基, R^5 和 R^6 独立地是氢、烷基或 R^5 和 R^6 一起形成 3 至 12 元单或多环, 该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的并且可以任选包含一个或多个选自 O、N, S 的杂原子, 并且可以任选是单或二-取代的。

18. 根据权利要求 17 的化合物, 其中 R' 是亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基或亚异丁基。

19. 根据权利要求 1 或 16 的化合物, 其中该 4 至 7 元环系统选自



20. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^3 是氰基。

21. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^4 是 O。

22. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^4 是 S。

23. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^4 是 $N-OR^5$, 其中 R^5 是烷氧基。

24. 根据权利要求 23 的化合物, 其中 R^5 是甲氧基。

25. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^4 是 $=N-OCH_2COOH$ 。

26. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X^5 是氢。

27. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 是烷基。

28. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^2 是甲基或乙基。

29. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 是氢。

30. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是氢。

31. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 NR^5 并且 R^2 和 R^5 可以连在一起形成饱和或不饱和的 5 至 7 元环, 该环任选包含一个或两个其他杂原子并且可以是任选取代的。

32. 根据权利要求 1 的化合物, 其中该化合物选自

5-氟基-5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-氧代环己烷甲酸甲酯,

1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代环己腈,

4-氟基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)环己烷甲酸,

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-2H-吡唑-5-腈,

N-[4-氟基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)环己基]甲磺酰胺,

(3E)-3-[(二甲基氨基)亚甲基]-1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代环己腈,

6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-甲酸乙酯,

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-1-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑-5-腈,

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-2H-吡唑-5-腈,

6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-甲酸,

5-(4-乙氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-2, 1-苯并异噁唑-5-腈,

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-3-氧代-3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2H-吡唑-5-腈,

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈,

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-3-甲基-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈,

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-6-腈,

2-氨基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-3, 4, 5,

6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈,

2-氨基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-6-腈,

{[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-2-基]氨基}乙酸,

[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基]乙酸乙酯,

[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基]乙酸,

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈,

[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基]乙酸乙酯,

{[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-4-基]氧基}乙酸乙酯,

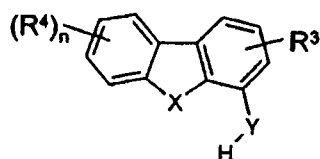
1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-(甲氧基亚胺基)环己腈,

({[4-氟基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)亚环己基]氨基}氧基)乙酸或其药学可接受的盐。

33. 一种参考合成路线 1-7 制备如本文所述的如权利要求 1 定义的通式 (I) 的化合物、其类似物、衍生物的方法。

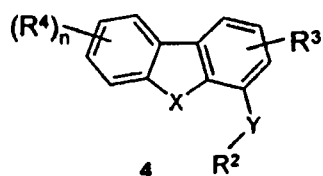
34. 一种制备式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、药学可接受的溶剂化物、对映体、非对映体或 N-氧化物的方法, 包括步骤 a-e 的至少一个:

a. 用适当的烷基化剂将其中 X 可以是 O、S 或 NR^5 和 Y 可以是 O 或 S

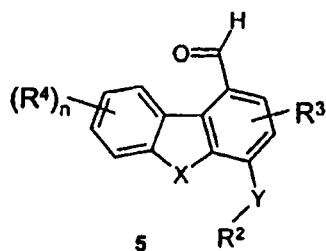


3

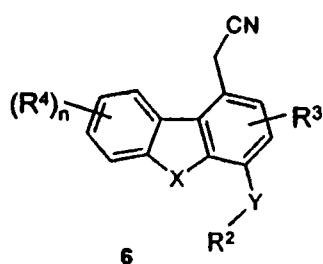
的式 3 的化合物烷基化, 以产生式 4 的化合物



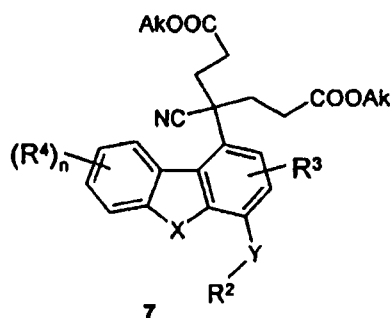
b. 在适当的路易斯酸存在下, 用二氯甲基甲醚将式 4 的化合物甲酰化, 以产生式 5 的化合物



c. 还原式 5 的化合物, 然后氯化 and 氰基化, 以产生式 6 的化合物



d. 式 6 与适当的丙烯酸烷酯反应, 以形成式 7 的化合物



e. 将式 7 的化合物环化并脱酯化, 以形成式 (I) 的化合物。

35. 一种药物组合物, 包含作为活性成分的根据权利要求 1-32 任一的化合物, 或其药学可接受的盐或溶剂化物, 以及药学可接受的载体或稀释剂。

36. 如权利要求 35 所要求保护的组合物, 其中该组合物是片剂、胶囊、扁胶囊、粉末、颗粒、溶液、混悬液、乳剂、大丸剂、锭剂、栓剂、阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫、喷雾剂、气雾

剂、微囊、脂质体、透皮贴剂、软锭剂、糊剂或口腔洗剂的形式。

37. 一种治疗特征在于与 TNF- α 和磷酸二酯酶 4 (PDE IV) 分泌过量有关的炎性疾病、障碍或病症的方法，包括给需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

38. 一种治疗特征在于与磷酸二酯酶 10 (PDE-10) 分泌过量有关的炎性疾病、障碍或病症的方法，包括给需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

39. 根据权利要求 37 或 38 的方法，其中所述炎性病症和障碍选自哮喘、COPD、变应性鼻炎、变应性结膜炎、呼吸窘迫综合征、慢性支气管炎、肾炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、特应性皮炎，嗜酸细胞性肉芽肿、牛皮癣、风湿性败血症性休克、溃疡性结肠炎、多发性硬化症、慢性炎症、克劳恩综合征和中枢神经系统 (CNS) 障碍。

40. 根据权利要求 39 的方法，其中所述炎性病症或障碍是变应性炎性病症。

41. 根据权利要求 40 的方法，其中所述变应性炎性病症或障碍选自肺、关节、眼、肠、皮肤或心脏的炎性病症和障碍。

42. 根据权利要求 39 的方法，其中所述炎性病症选自支气管哮喘、肾炎和变应性鼻炎。

43. 根据权利要求 39 的方法，其中所述中枢神经系统 (CNS) 障碍选自抑郁、健忘症、痴呆、阿尔茨海默病、帕金森病、心力衰竭、休克和脑血管疾病。

44. 权利要求 39 的方法，其中所述炎性病症是慢性阻塞性肺疾患 (COPD)。

45. 权利要求 39 的方法，其中所述炎性病症是哮喘。

46. 根据权利要求 1-32 任一的化合物，或其药学可接受的盐，作为磷酸二酯酶 4 (PDE IV) 抑制剂的用途。

47. 根据权利要求 1-32 任一的化合物，或其药学可接受的盐，作为磷酸二酯酶 10 (PDE10) 抑制剂的用途。

48. 根据权利要求 1-32 的化合物在制备治疗选自哮喘、COPD、

变应性鼻炎、变应性结膜炎、呼吸窘迫综合征、慢性支气管炎、肾炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、特应性皮炎，嗜酸细胞性肉芽肿、牛皮癣、风湿性败血症性休克、溃疡性结肠炎、多发性硬化症、慢性炎症、克劳恩综合征和中枢神经系统 (CNS) 障碍的炎性病症和障碍的药物中的应用。

49. 根据权利要求 1-32 的化合物在治疗选自哮喘、COPD、变应性鼻炎、变应性结膜炎、呼吸窘迫综合征、慢性支气管炎、肾炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、特应性皮炎，嗜酸细胞性肉芽肿、牛皮癣、风湿性败血症性休克、溃疡性结肠炎、多发性硬化症、慢性炎症、克劳恩综合征和中枢神经系统 (CNS) 障碍的炎性病症和障碍的药物中的应用。

作为 PDE-4 和 PDE-10 的抑制剂的二苯并呋喃衍生物

本申请要求 2006 年 9 月 11 日提交的印度专利申请号 1647/CHE/2006 的优先权, 将其内容以整体通过参考引入。

技术领域

本发明涉及新的用作磷酸二酯酶抑制剂 (PDEs), 特别是磷酸二酯酶 4 型抑制剂 (PDE-4) 和 10 型抑制剂 (PDE-10) 的式 (I) 表示的杂环化合物、它们的衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、生物电子等排体、非对映体、多晶型体、对映体、适当的 N-氧化物、药学可接受的盐、药学可接受的水合物、药学可接受的溶剂化物, 包含它们的药学可接受的组合物和它们在治疗变应性和炎症性疾病以及抑制肿瘤坏死因子 (TNF- α) 产生中的应用。

在本发明的另一个方面, 通式 I 表示的化合物用于治疗各种变应性和炎症性疾病, 包括哮喘、COPD、变应性鼻炎、变应性结膜炎、呼吸窘迫综合征、慢性支气管炎、肾炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、特应性皮炎、嗜酸细胞性肉芽肿、牛皮癣、风湿性败血症性休克、溃疡性结肠炎、帕金森病; 多发性硬化症、慢性炎症、克劳恩综合征 (Nature Medicine, 1, 211-214 (1995) 和 *ibid.*, 244-248, 将其以整体通过参考引入本文), 也包括肺、眼、关节、肠、皮肤、心脏和中枢神经系统 (CNS) 的炎症病症。

本发明也涉及制备通式 (I) 的新杂环化合物的方法。

背景技术

支气管哮喘是一种特征在于呼吸道受外界刺激过度而活动过度的复杂的多因素疾病。气道炎症导致很多的肺部疾病包括哮喘和慢性阻塞性肺疾患 (COPD, 也称作慢性阻塞性气道疾病, 慢性阻塞性肺

部疾病或慢性气流通受限以及慢性气流阻塞)。气流受限通常是进行性的, 并且与肺对有害颗粒或气体的异常炎性应答有关。

很多生理反应都是由环核苷酸, 主要是 cAMP 和 cGMP 的水平介导的, 其中 cAMP 和 cGMP 依次是由腺苷酸环化酶 (ACs) 和鸟苷酸环化酶 (GCs) 合成的。为了调节 cAMP 和 cGMP 的水平, 所有细胞都具有磷酸二酯酶 (PDEs), 以将 cAMP 和 cGMP 水解成 5'-AMP 和 5'-GMP。在人体中, 有 21 种不同的 PDE 亚型, 分为 11 个不同的组。基本上这些 PDE 分为 3 类: 1. 对 cAMP 具有特异性的, 2. 对 cGMP 具有特异性的和 3 对 cAMP 和 cGMP 都具有作用的。这 11 组的 PDE 是根据它们的核苷酸选择性分类的。PDE4 具有 4 种亚型, 在所有这些亚型中都存在上游保守区域 (UCRs), 它们显然是调节二聚作用, 并且可以结合信号分子例如脂类。这 4 种 PDE4 亚型有至少 18 种不同的剪接变体。由于 cAMP 在介导细胞因子应答中的关键作用, 也涉及到 cAMP PDE。很多炎症应答的介质例如 T 细胞、B 细胞、单核细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性细胞和巨噬细胞具有 PDE4 酶作为它们主要的 cAMP PDE。这些细胞介质所涉及的炎性疾病是哮喘、慢性阻塞性肺疾患 (COPD)、类风湿性关节炎、炎性肠病、克劳恩病和多发性硬化症。因此, 将 PDE4 抑制剂发展成为这些疾病的治疗剂已经是主要的制药目标。PDE4 间接控制支气管扩张的程度。在炎症细胞中, cAMP 是主要的激活途径例如 T-细胞释放细胞因子的负调节物。在这些细胞中, 抑制 PDE4 同工酶导致 cAMP 水平升高, 结果使炎症应答失活。除了 cAMP 在炎症细胞功能中的直接作用以外, cAMP 水平升高还会导致平滑肌松弛。因此, 产生较高的 cAMP 水平的对 PDE4 活性的抑制导致支气管扩张, 因此改善了呼吸系统疾病例如哮喘或 COPD 的症状。

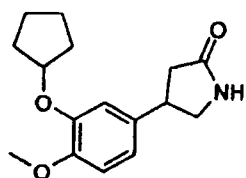
同时抑制 PDE-IV 酶升高了 cAMP 的水平, 并且环 AMP 会调节大多数作用于变应性哮喘的病理生理学的细胞的活性。cAMP 的升高将产生有益效果, 其中一些包括消除气道平滑肌松弛, 抑制肥大细胞介质释放、抑制嗜中性粒细胞脱粒、抑制嗜碱性粒细胞脱粒并抑制单核细胞和巨噬细胞的激活。自从发现果蝇的 cAMP-调节性 duncce 基

因编码 PDE4 同源染色体以来, 人们就推测 PDE4 活性与认知质检的关系 (Nature, 1981, 289, 5793, 79-1; J.mol.biol., 1991, 222, 3, 553-565)。近年来已经鉴定出了 PDE4D 在心血管组织中的另外两种重要作用: 一种是 PDE4 多态性与中风有关, 另一种是其涉及血管平滑肌细胞增殖 (Mol.Pharmacol.2005, 68, 3, 596-605)。最后, 报道了 PDE4D 和骨质疏松症的关系。特别地, 定位于 PDE4D 基因的单核苷酸多态性与骨矿物质密度的变化有关 (BMC Med.Genet, 2005, 6, 1, 9)。

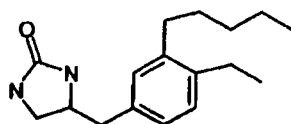
炎性白细胞渗透到主要组分是嗜酸性粒细胞的哮喘患者的气道中, 同时它们在肺中更多地蓄积。当激活时, 它们合成并释放炎症细胞因子例如白细胞介素-1、白细胞介素-2 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及炎症介质。因此, 本发明的化合物也抑制肿瘤坏死因子的产生, 肿瘤坏死因子是一种血清糖蛋白, 涉及很多自免疫和炎症疾病的发病抑制。细胞内环腺苷 3' 5'-单磷酸酯 (cAMP) 的升高会使促炎症细胞中 TNF- α 的产生减少, 接着则受 PDE 家族的酶的调节。

已经使用非选择性的 PDE 抑制剂例如茶碱来治疗支气管哮喘, 其副作用包括心律失常 (cardiac dysarrhythmias) 和恶心, 据信这是对于 PDE 抑制剂没有选择性的结果。在 PDE 家族的 11 种已知的同工酶中, PDE4 显然在各种炎症细胞是主要的, 因此, 近来研究的是选择性的 PDE4 抑制剂。

第一代的 PDE4 抑制剂包括咯利普兰和 Ro20-1724, 它们属于儿茶酚二醚类。由于副作用例如恶心、呕吐和胃酸分泌增多, 它们作为治疗剂的发展已经停止。



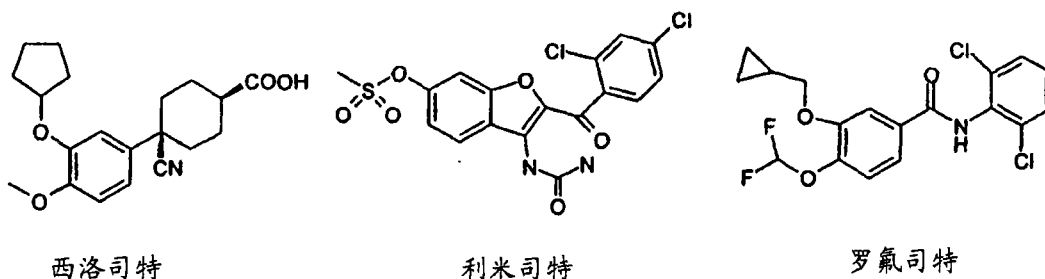
咯利普兰



Ro-20-1724

近来药物发现的成就包括设计具有较小副作用同时保持咯利普兰的抗炎性质的 PDE4 抑制剂。化合物例如西洛司特、罗氟司特、利米司特和 AWD-12-281 属于第二代的 PDE4 抑制剂。一些显示了较小

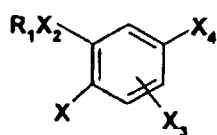
的副作用，罗氟司特和西洛司特已经发展到较高的阶段。



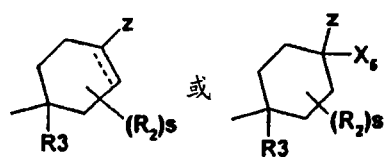
基于分子中存在的结构基序，PDE4 抑制剂可以分为不同的类别，例如黄嘌呤、硝喹宗、儿茶酚二醚等等。它们的例子分别是茶碱、阿罗茶碱、硝喹宗、almirall、吡拉米特和非明司特。一些化合物已经发展成为 PDE4 抑制剂，其没有落入任何一种具体类别的化合物中，例如利米司特 (BAY-19-8004) 是一种新的包含亚磺酸盐的化合物，用于治疗 COPD。Pfizer 出品的妥非司特是一种吡唑衍生物，现在正处于临床研究中。将一种吡咯吡啶化合物异丁司特发展成为血管扩张药，用于治疗最严重期的变应性眼部疾病和多发性硬化症，它正处于 II 期临床试验。Bayer 研究中的 BAY-61-9987 属于咪唑三嗪酮，用于呼吸系统疾病的潜在治疗 (GB2388594A1-2003)。

PDE4 抑制剂已经显示出了可以松弛气道平滑肌并抑制炎症细胞的激活。处于各种临床研究阶段的 PDE4 抑制剂是西洛司特、罗氟司特、A WD-12-281、CC-10004、ONO-6126 和 GRC-3886。GRC3886 抑制 PDE4 同工酶亚型 A, B, C 和 D。在各种动物中它都具有良好的口服生物利用度，在口服剂量高达 100 mg/kg 时仍没有显著的催吐效果。该药物是安全的，耐受良好的并具有良好的药代动力学，半衰期较长。

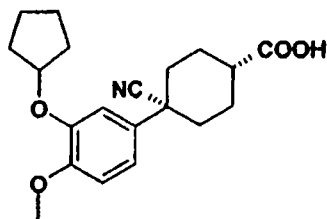
专利申请 WO 93/19749 要求保护式 I 的化合物，其用于变应性和炎性状态。



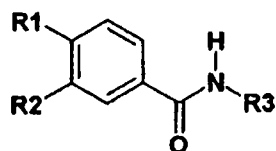
其中 X_4 是



该专利的代表性实施例之一如下所给出。



专利 US 5, 712, 298 要求保护式 I 的化合物，其是磷酸二酯酶抑制剂，用于治疗气道障碍和皮炎。



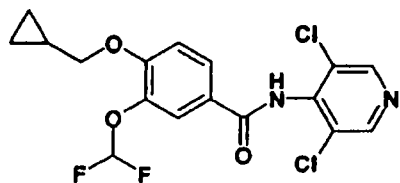
其中

R1 是 1-4C-烷氧基，其被氟完全或部分取代，

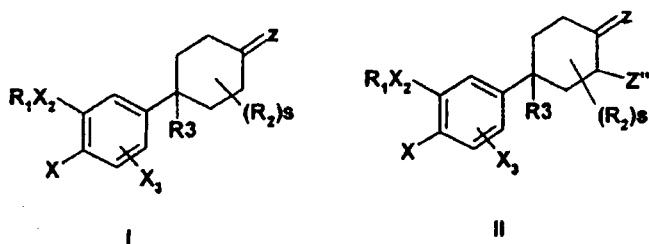
R2 是 3-5C-环烷基甲氧基或苯甲氧基和

R3 是 2-溴苯基、2, 6-二氯-4-乙氧基羰基苯基、2, 6-二甲氧基苯基、4-氟基-2-氟苯基、2, 4, 6-三氟苯基、2-氯-6-甲基苯基、2, 6-二甲基苯基、2, 6-二氟苯基、2, 6-二氯苯基、3, 5-二氯吡啶-4-基、3-甲基吡啶-2-基、2-氯吡啶-3-基、3-5-二溴吡啶-2-基、2, 3, 5, 6-四氟吡啶-4-基、3-氯-2, 5, 6-三氟吡啶-4-基、3, 5-二氯-2, 6-二氟吡啶-4-基或 2, 6-二氯吡啶-3-基或其盐，及吡啶的 N-氧化物或其盐。

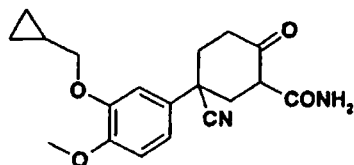
所要求保护的化合物包括



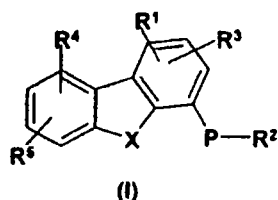
专利 US 5, 811, 455 要求保护式 I 和 II 的化合物



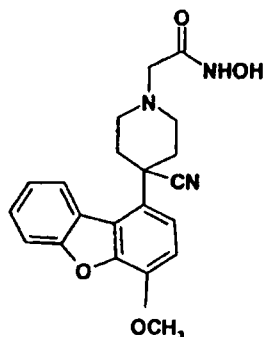
该发明的代表性实施例之一是



国际专利申请 WO 2006/011024 要求保护下列通式的化合物



代表性的化合物之一如下所给出，除其他疾病状态外，该申请要求保护它们在治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾患中的应用。



PDE4 抑制剂的刺激主要是恶性、呕吐、胃酸分泌增加,这是由于对于结合位点的选择性。基于现有技术中报道了对于咯利普兰结合位点具有高亲和力的选择性的化合物导致副作用,而对咯利普兰结合位点具有低亲和力的选择性的化合物则有望具有比咯利普兰更好的治疗效果(J. Biol. Chem. 1992, 267(3): 1798-1804; J. Biol. Chem. 1999, 274(17): 11796 -11810)。其他副作用是心率失常、血管炎和骨质疏松。

首先通过使用来自其他 PDE 基因家族的生物信息学和序列信息鉴定出了 PDE10 序列。EST 数据库的同源性筛选显示 PDE10A 是磷酸

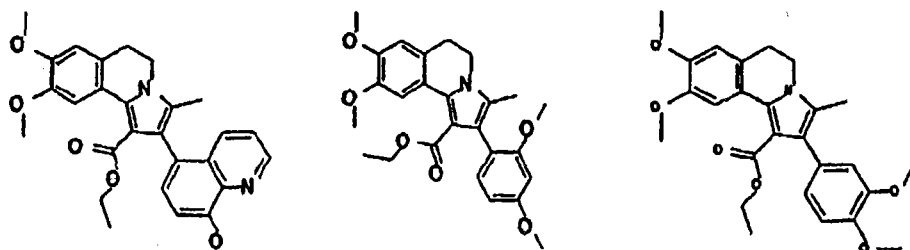
二酯酶的 PDE10 家族的第一个成员。定位研究已经表明, 在所有 11 种已知的 PDE 家族中, PDE10A 的分布最为有限, PDE10A mRNA 仅在脑和睾丸中高度表达 (J. Biol. Chem(1999) 274: 18438-18445; Eur. J. Biochem(1999) 266: 1118-1127)。PDE10A 在脑中的这种独特分布表明 PDE10A 抑制剂可能可以用于治疗神经学和精神病学障碍。但是, 已经提出 PDE10A 抑制剂可以用于治疗癌症、糖尿病, 特别是肥胖。

像所有 PDEs 一样, PDE10A 在 C-末端具有 ~270 个氨基酸的保守片段, 已经证明该片段包括催化部位。人 PDE10 基因较大, 超过 200kb, 编码每个剪接变体是高达 24 个的外显子。氨基酸序列的特征在于 2 个 GAF 区 (其结合 cGMP), 1 个催化区和可替代地, 剪接 N 和 C 末端。由于至少 3 个可替代的外显子编码 N 和 C 末端, 可能有很多的剪接变体。PDE10A1 是 PDE10 的一种剪接变体, 它是具有 779 个氨基酸的蛋白质, 可以水解 cAMP 和 cGMP。cAMP 和 cGMP 的 K_m 值分别是 0.05 和 3.0 微摩尔。PDE10 是一种独特的抑制 cAMP 的 cGMP 酶 (J. Biol. Chem(1999) 274: 18438-18445)。

已经在胰岛中鉴定出了 PDE10A。PDE10A 将 cAMP 水解成 AMP, 因此降低了 cAMP 的细胞内浓度。通过抑制 PDE10A 活性, cAMP 的细胞内浓度会升高, 因此释放出包含胰岛素的分泌粒, 因此增加了胰岛素的分泌。

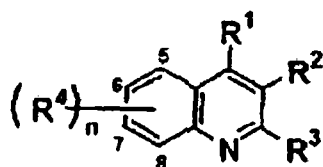
已知 PDE10A 抑制剂在治疗心血管疾病例如高血压、缺血性心脏病、心肌梗塞和缺血性发作中发挥作用。在心脏中可以检测到 PDE10 的表达 (Gene 234: 109-117, 1999; Biochem. Biophys. Res. Comm, 261: 551-557, 1999), cGMP 和 cAMP 是重要的第二信使, 涉及血管平滑肌紧张度的调节。PDE10 家族包含负责在各种组织中降解 cAMP 和 cGMP 的酶, 激活可溶性并与膜结合的鸟苷酸环化酶导致细胞内 cGMP 水平升高, 并诱导血管舒张。在血管平滑肌细胞中表达的各种 GPCRs (G-蛋白偶联受体) 的兴奋诱导腺苷酸环化酶激活, 产生细胞内 cAMP 并产生血管舒张。因此, PDE10A 可能在心血管系统中发挥作用。

Bayer 的 PCT 申请 WO 2005/012485 要求保护 PDE10 抑制剂在治疗糖尿病中的应用，所公开的化合物是



Pfizer 的欧洲专利申请 EP 1 250 923 明确要求保护选择性的 PDE10 抑制剂在治疗 CNS 障碍例如精神病和包含症状为认知缺陷的障碍中的应用。在该专利中仅有的示例性的 PDE10 抑制剂是罂粟碱，它公开了罂粟碱对所有 PDE 家族的 IC_{50} 值。

Kyowa Hakko kogyo Co. 的 PCT 申请 WO 2004/002484 要求保护作为 PDE10 抑制剂的下式的化合物。

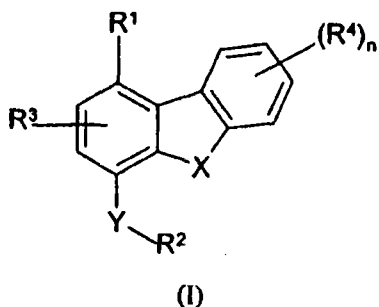


PDE10A 是新出现的 CNS 障碍的特别令人感兴趣的靶点。这是由于 PDE10A 在关键脑区域中的分布是非常有限的。用相对特异性的 PDE10A 抑制剂抑制 PDE10A，罂粟碱的活性降低，对精神性运动兴奋剂的应答降低。抑制也会降低预示临床抗精神病药物活性的条件回避反应。PDE10 抑制剂也显示出是治疗糖尿病及其并发症的潜在靶点，仅有 Bayer pharmaceuticals 的一些现有技术参考 (WO 2002/048144, WO 2003/014117, WO 2003/014116, WO 2003/014115, WO 2003/051877) 显示 PDE10 抑制剂在治疗癌症中发挥作用。由于 PDE10 抑制剂所显示的各种作用，它们已经变成不同治疗领域的未来药物治疗的最有希望的靶点。

如上所述，由于 PDE4 协调细胞内信号的调节，它已经变成了开发炎症性疾病例如哮喘和 COPD 的治疗剂的有效靶点。同时也显示出 PDE4 是 CNS 相关疾病、抑郁、记忆增强、心血管疾病和骨生成的潜在靶点。

发明内容

本发明涉及通式(I)的新的磷酸二酯酶抑制剂,特别是磷酸二酯酶4型(PDE-4)和磷酸二酯酶10型(PDE-10)抑制剂

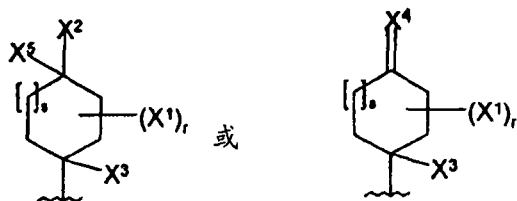


及其类似物、衍生物、互变异构体,立体异构体,对映体,非对映体,多晶型体,药学可接受的盐,药学可接受的水合物,药学可接受的溶剂化物,N-氧化物和生物电子等排体。此外,本发明涉及包含这些化合物的药物组合物。

其中在式(I)中

X代表O、S或NR⁵并且Y代表O或S;

R¹是



X¹选自氢,任选取代的烷基、任选取代的N,N-二甲基氨基烯基、羧基、=CH-NR⁵R⁶、COOR⁶;

X²选自任选的卤素、氰基、羧基、COOR⁶、取代的烷基、NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)_mR⁶;

X³选自氰基、羧基、烷基、酰氨基或四唑基;

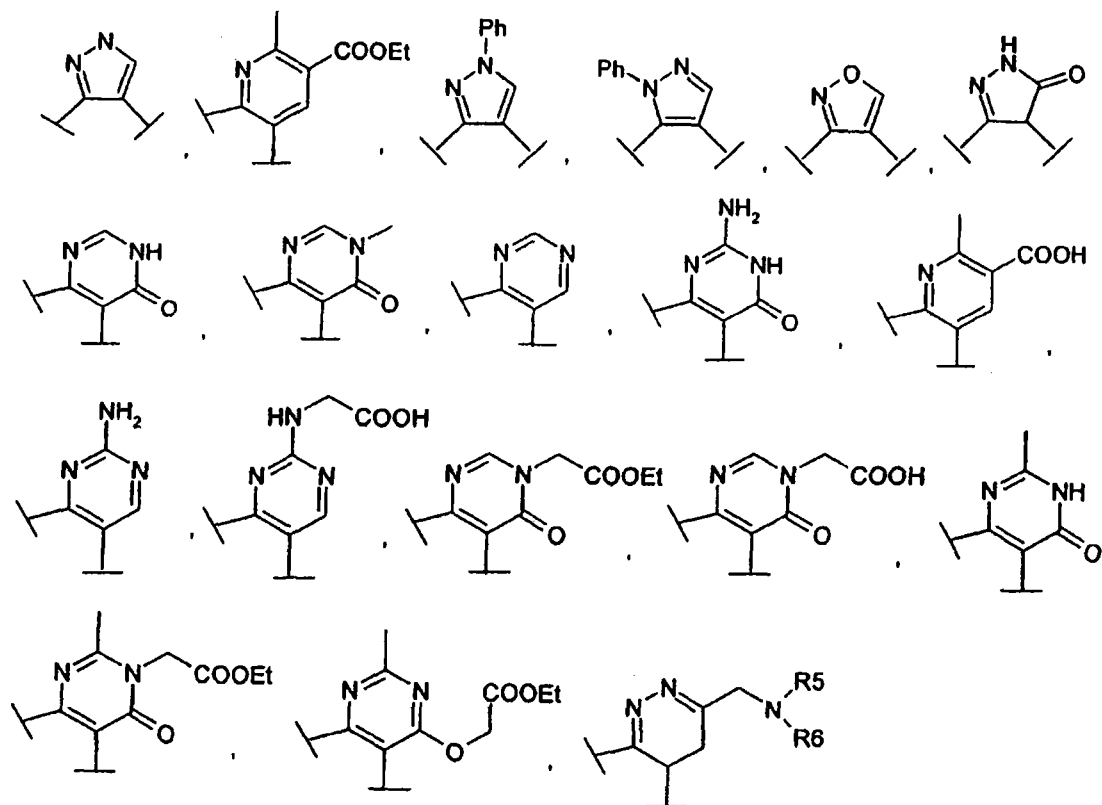
X⁴代表O、S、NR⁵、N-OR⁵、=N-OCH₂COOH、=N-O-Me;

X⁵代表氢、卤素、羟基、氰基或烷基;或

当两个X¹基互为邻位时,它们可以一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环,芳基,或杂芳基的4至7元环系统,所述杂环或杂芳基可以具有一个或多个选自的O、NR⁵或S

的杂原子；或

当 X^1 和 X^2 互为邻位时，它们可以一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环，芳基或杂芳基的 4 至 7 元环系统，所述杂芳基具有一个或多个选自 O、NR⁵ 或 S 的杂原子。该 4 至 7 元环系统可以任选被氧代(=O)、羧基、R'COOR⁶、R'NR⁵R⁶、OR⁵、烷基、或芳基单-或二-取代。具有任选取代基的 4 至 7 元环的代表性例子包括但不限于



r 是代表 0, 1, 2 或 3 的整数；

s 是代表 0, 1 或 2 的整数；

R^2 代表任选取代的选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基的基团、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

R^3 和 R^4 独立地代表氢、羟基、卤素、氰基、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、烷基氨基、甲酰基、羧基或氨基甲酰基；

R^5 代表氢、烷氧基、R'COOR⁶、任选取代的烷基或任选取代的芳基；

R^6 代表氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基；或

R^5 和 R^6 一起可以形成 3 至 12 元单或多环，该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的并且可以任选包含一个或多个选自 O、N、S 的杂原子，并且可以任选是单或二-取代的；

R' 代表直键或任选取代的亚烷基；

n 是代表 0, 1, 2, 或 3 的整数；

m 是代表 0, 1 或 2 的整数；

在本发明的另一个方面，当两个 R^4 基互为邻位时，它们可以连在一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的环，该环可以任选包括最多 2 个选自 O、S 和 NR^5 的杂原子；

在本发明的另一个方面，当 X 是 NR^5 时，那么 R^2 和 R^5 可以连在一起形成饱和或不饱和的 5 至 7 元环，该环可以任选包含一个或两个其他杂原子并且可以是任选取代的；

在另一个方面，本发明涉及一种制备通式 (I) 的新的杂环化合物的方法。

在另一个方面，本发明涉及使用通式 (I) 的化合物的药物组合物。

本发明的化合物抑制或调节 $TNF\alpha$ 产生，可以用于治疗变应性和炎性疾病，包括哮喘、炎性疾病、变应性病症、变应性结膜炎、嗜酸细胞性肉芽肿、牛皮癣、类风湿性关节炎、糖尿病、克劳恩病、变应性鼻炎、内毒素性休克和成人呼吸窘迫综合征。本发明的化合物特别适用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾患 (COPD)。

具体实施方式

术语“烷基”是指直链或支链的饱和脂肪族烃，其可以是任选取代的，具有多种程度的允许的取代。“烷基”的例子包括但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、异丁基等等，取代基可以选自卤素、羟基、烷氧基、酰基、氨基、硝基等等。除非另有例子说明，短语“ C_x-C_y 烷基”是指具有特定数目的碳原子的烷基，在整个说明书中，术语“烷基”是指 C_1-C_6 ，类似的用

语也适用于其他优选的范围。

本文中单用或与其他基团联合使用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳碳双键的直链或支链的 C_2-C_6 脂肪族烃，其可以是任选取代的，具有多种程度的允许的取代。术语“烯基”包括直链和支链的二烯和三烯，选自乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基。

本文中单用或与其他基团联合使用的术语“炔基”是指包含 2 到 8 个碳原子，具有一个或多个三键的直链或支链的脂肪族烃，其可以是任选取代的，具有多种程度的允许的取代。术语“炔基”包括二-和三-炔，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等等。

术语“亚烷基”是指二价烷基连接基团。亚烷基的例子包括但不限于，乙烷-1, 2-二基，丙烷-1, 3-二基、丙烷-1, 2-二基、丁烷-1, 4-二基、丁烷-1, 3-二基、丁烷-1, 2-二基、2-甲基-丙烷-1, 3-二基等等。

术语“烷氧基”是指其中烷基如所定义的-O 烷基。代表性的例子包括但不限于，甲氧基，乙氧基等等。

术语“卤代烷基”是指其中 R_c 是如上定义的烷基的基团 ' R_c -卤素'，卤素选自氟、氯、溴和碘，它可以是卤代烷基，二卤代烷基或三卤代烷基或多卤代烷基，例如二氯甲烷、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_2-CF_3 等等。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘；

术语“芳基”是指 C_5-C_{12} 的芳环，其可以是单环、二环或多环。该术语包括任选取代的环，具有多种程度的允许的取代，取代基可以包括卤素、硝基、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、羧基、烷基羰基、羟基和烷基。示例性的芳基包括苯基、萘基、茚满基、联苯基等等。

本文中单用或与其他基团联合使用的术语“环烷基”是指约 3

到 12 个碳原子的单、二环或多环的饱和、部分饱和的烃环系统，其可以任选被卤素、硝基、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、羧基、烷基羰基、羟基和烷基取代。示例性的“环烷基”包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基、全氢萘基、金刚烷基、去甲金刚烷基 (noradamantyl) 或螺二环基例如螺(4, 4)壬烷-2-基。

术语“杂芳基”是指单环芳香环系统或包含 2 个或多个芳香环优选 2 到 3 个环系统的稠合多环芳香环系统。这些杂芳基环包含一个或多个氮、硫和/或氧原子，其中 N-氧化物、硫氧化物和二氧化物是允许的杂原子取代。该术语包含任选被卤素、硝基、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、烷基羰基氨基、羧基、烷基羰基、羟基和烷基取代的环。杂芳基的例子包括呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、吲唑、色满基、异色满基等等。

术语“杂环基”是指稳定的 3 至 15 元环，其或是饱和的，或具有 1 或多度的不饱和度或者是不饱和的。这些杂环包含一个或多个选自氮、硫和/或氧原子的杂原子，其中 N-氧化物、硫氧化物和二氧化物是允许的杂原子取代。这样的环可以任选稠合到一个或多个另外的杂环、芳环或环烷基环上。这些基团的可以例子选自包括吡啶基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、吡嗪基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、喹啉基、色满基等等。

术语“氨基甲酰基”是指基团 $-C(O)NH_2$ 。

术语“羧基”是指 $-COOH$ 。

术语“立体异构体”是指包含一个或多个手性中心或者能够存在多种立体异构体的某些本文所述的化合物、本发明的范围包括纯立体异构体以及立体异构体的混合物，例如绝对映体/非对映体或富含

对映体/非对映体的混合物。

术语“生物电子等排体”是指具有相近的分子形状和体积、大致相同的电子分布并显示类似的物理性质例如疏水性的化合物或基团。生物电子等排化合物作为激动剂或拮抗剂作用于相同的生化相关系统，因此产生彼此相关的生物学性质。

形成本发明的一部分的术语“药学可接受的盐”包括由无机碱例如 Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn、Al、Mn 得到的盐；有机碱例如 N，N'-二乙酰基乙二胺、2-二甲基氨基乙醇、异丙胺、吗啉、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、二乙胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇、金刚烷胺、二乙醇胺、乙二胺、N，N-苄基苯基乙胺、氢氧化胆碱、二环己胺、二甲双胍、苄胺、苯基乙胺、二烷胺、三烷胺、硫胺、氨基嘧啶、氨基吡啶、嘌呤、嘧啶、精脒、等等的盐；与手性碱例如烷基苯胺、氨基乙醇、苯基氨基乙醇等等的盐，与天然氨基酸例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸、苯丙氨酸的盐；与不饱和的氨基酸例如 D-异构体或取代的氨基酸的盐；与酸性氨基酸例如门冬氨酸、谷氨酸的盐；与胍、取代的胍的盐，其中取代基选自硝基、氨基、烷基、烯基、炔基、铵或取代的铵盐。如果适当，盐可以包括酸加成盐，其是硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、卤化氢盐、乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、巴莫酸盐 (palmoates)、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、羟基萘甲酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐、酮戊二酸盐等等。

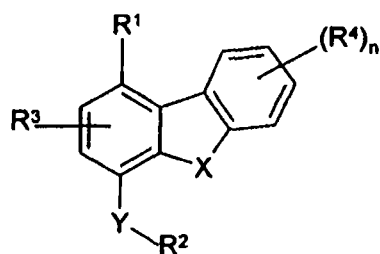
术语“药学可接受的溶剂化物”可以是水合物或包含其他结晶的溶剂例如醇。

术语“适当的药学可接受的载体”包括固体填充剂或稀释剂和无菌水性或有机溶液。活性成分以足以提供如上所述范围的期望的剂量的量存在于药物组合物中。因此，对于口服，该化合物可以与适当的固体、液体载体或稀释剂组合，以形成胶囊、片剂、粉末、糖

浆、溶液、混悬液等等。如果需要，该药物组合物可以包含其他的组分，例如芳香剂、甜味剂、赋形剂等等。

术语“本发明的化合物”或“本发明”涉及如本文的式(I)定义的本发明的化合物，它的衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、生物电子等排体、非对映体、多晶型体、对映体、适当的 N-氧化物、药学可接受的盐、药学可接受的水合物、药学可接受的溶剂化物和包含它们的药学可接受的组合物。

本发明涉及通式(I)的新的磷酸二酯酶抑制剂，特别是磷酸二酯酶 4 型 (PDE-4) 和磷酸二酯酶 10 型 (PDE-10) 抑制剂



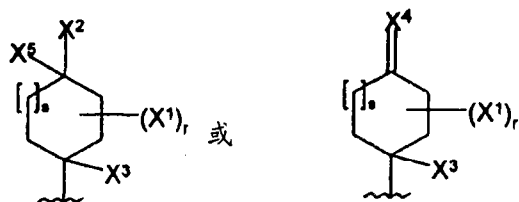
(I)

及其类似物、衍生物、互变异构体，立体异构体，对映体，非对映体，多晶型体，药学可接受的盐，药学可接受的水合物，药学可接受的溶剂化物和生物电子等排体。此外，本发明涉及包含这些化合物的药物组合物。

在式(I)中，

X 代表 O、S 或 NR^5 并且 Y 代表 O 或 S；

R^1 是



X^1 选自氢，任选取代的烷基、任选取代的 N, N-二甲基氨基烯基、羧基、 $=\text{CH}-\text{NR}^5\text{R}^6$ 和 COOR^6 ；

X^2 选自任选的卤素、氰基、羧基、 COOR^6 、取代的烷基、 NR^5R^6 ， $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$ ；

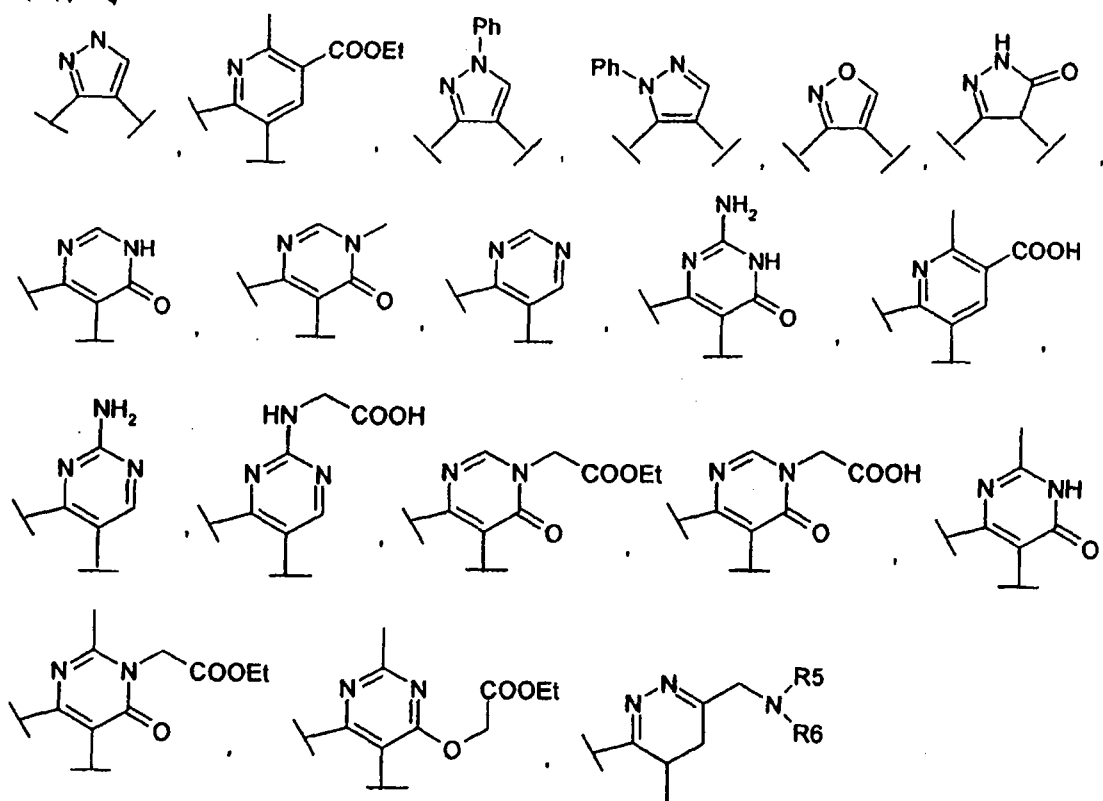
X^3 选自氰基、羧基、烷基、酰氨基或四唑基；

X^4 代表 O、S、 NR^5 、 $N-OR^5$ 、 $=N-OCH_2COOH$ 、 $=N-O-Me$ ；

X^5 代表氢、卤素、羟基、氰基或烷基；或

当两个 X^1 基互为邻位时，它们可以一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环，芳基，或杂芳基的 4 至 7 元环系统，所述杂环或杂芳基可以具有一个或多个选自的 O、 NR^5 或 S 的杂原子；或

当 X^1 和 X^2 互为邻位时，它们可以一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环、芳基、或具有一个或多个选自的 O、 NR^5 或 S 的杂原子的杂芳基的 4 至 7 元环系统。该 4 至 7 元环系统可以任选被氧代(=O)、羧基、 $R'COOR^6$ 、 $R'NR^5R^6$ 、 OR^5 、烷基、芳基单-或二-取代。具有任选取代基的 4 至 7 元环的代表性例子包括但不限于



r 是代表 0, 1, 2 或 3 的整数；

s 是代表 0, 1 或 2 的整数；

R^2 代表任选取代的选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基的基团、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代

的杂环基;

R^3 和 R^4 独立地代表氢、羟基、卤素、氰基、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、烷基氨基、甲酰基、羧基或氨基甲酰基; 或

当两个 R^4 基互为邻位时, 它们可以连在一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的环, 所述环可以任选包括至多 2 个选自 O、S 和 NR^5 的杂原子。

R^5 代表氢、烷氧基、 $R'COOR^6$ 、任选取代的烷基或任选取代的芳基;

R^6 代表氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基; 或

R^5 和 R^6 一起形成 3 至 12 元单或多环, 该环可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的并且可以任选包含一个或多个选自 O、N, S 的杂原子, 并且可以任选是单或二-取代的;

R' 代表直键或任选取代的亚烷基;

n 是代表 0, 1, 2 或 3 的整数;

m 是代表 0, 1 或 2 的整数; 或

当 X 是 NR^5 时, 那么 R^2 和 R^5 可以连在一起形成饱和或不饱和的 5 至 7 元环, 该环可以任选包含一个或两个其他杂原子并且可以是任选取代的。

优选的是其中 X 是 S 的通式 (I) 的化合物;

此外优选的是其中 X 是 O;

此外优选的是其中 X 是 NR^5 , 其中 R^5 是氢、任选取代的烷基或任选取代的芳基;

此外优选的是其中 R^5 是氢;

此外优选的是其中 R^5 是任选取代的选自甲基、乙基、丙基的基团;

此外优选的是其中 Y 是 S;

此外优选的是其中 Y 是 O;

此外优选的是其中 X^1 是羧基;

此外优选的是其中 X^1 是 $COOR^6$, 其中 R^6 是烷基, 优选甲基或乙基;

此外优选的是其中 X^1 是 N, N-二甲基氨基烯基;

此外优选的是其中 X^2 是羧基;

此外优选的是其中 X^2 是 COOR^6 , 其中 R^6 是烷基, 优选甲基或乙基;

此外优选的是其中 X^2 是 $\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_m\text{R}^6$, 其中 R^5 是氢, m 是整数 2 并且 R^6 是甲基;

此外优选的是其中 X^1 和 X^2 当互为邻位时, 一起形成选自可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的脂肪环或杂环、芳基、或具有一个或多个选自的 O、 NR^5 或 S 的杂原子的杂芳基的 4 至 7 元环系统。该 4 至 7 元环系统可以任选被氧代(=O)、羧基、 $\text{R}'\text{COOR}^6$ 、 $\text{R}'\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 OR^5 、烷基、芳基单-或二-取代;

此外优选的是其中 X^3 是氰基;

此外优选的是其中 X^4 是 O;

此外优选的是其中 X^4 是 S;

此外优选的是其中 X^4 是 N-OR^5 , 其中 R^5 是烷氧基, 优选甲氧基;

此外优选的是其中 X^4 是 $=\text{N-OCH}_2\text{COOH}$;

此外优选的是其中 X^5 是氢;

此外优选的是其中 R^2 是烷基, 优选甲基或乙基;

此外优选的是其中 R^3 是氢;

此外优选的是其中 R^4 是氢;

此外优选的是其中当 X 是 NR^5 , 那么 R^2 和 R^5 可以连成一起形成饱和或不饱和的 5 至 7 元环, 该环可以任选包含一个或两个其他杂原子并且可以是任选取代的。

在本发明的另一个方面中也涉及一种制备通式(I)的新的杂环化合物的方法。

在另一个方面中, 本发明还涉及使用通式(I)的化合物的药物组合物。

下面列出的本发明的代表性化合物本质上仅是说明性的, 并不是限制本发明的范围。

1. 5-氟基-5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-氧代环己

烷甲酸甲酯,

2. 1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代环己腈,

3. 4-氰基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)环己烷甲酸,

4. 5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-2H-吡啶-5-腈,

5. N-[4-氰基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)环己基]甲磺酰胺,

6. (3E)-3-[(二甲基氨基)亚甲基]-1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代环己腈,

7. 6-氰基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-甲酸乙酯,

8. 5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-1-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶-5-腈,

9. 5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-2H-吡啶-5-腈,

10. 6-氰基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-甲酸,

11. 5-(4-乙氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-2, 1-苯并异噁唑-5-腈,

12. 5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-3-氧代-3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2H-吡啶-5-腈,

13. 6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹啉-6-腈,

14. 6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-3-甲基-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹啉-6-腈,

15. 6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-6-腈,

16. 2-氨基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹啉-6-腈,

17. 2-氨基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-6-腈,
18. {[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-2-基]氨基}乙酸,
19. [6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基]乙酸乙酯,
20. [6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基]乙酸,
21. 6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈,
22. [6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基]乙酸乙酯,
23. {[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-4-基]氧基}乙酸乙酯,
24. 1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-(甲氧基亚胺基)环己腈,
25. ([4-氟基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)亚环己基]氨基)氧基)乙酸

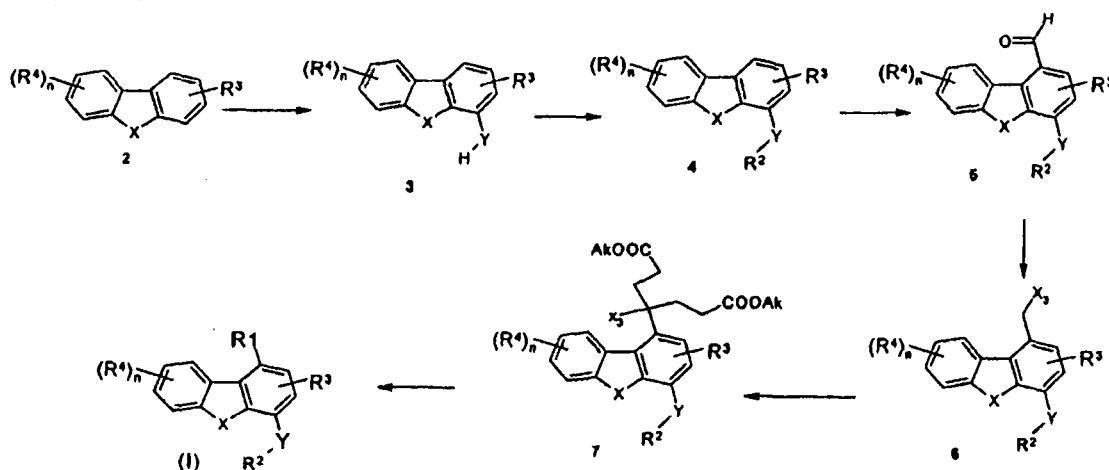
或其药学可接受的盐。

本发明的另一个实施方案是一种在人体中治疗与不希望的炎症免疫应答有关的炎性疾病、障碍或病症或由 TNF- α 和磷酸二酯酶 4 (PDE IV) 的过量分泌诱导或与之有关疾病或病症的方法。该方法包括给人施用治疗有效量的根据通式 I 的化合物。“治疗方法”包括预防或延迟临床症状的出现, 抑制障碍或病症、缓解导致疾病复发的疾病。

优选的炎性病症和免疫障碍选自包括哮喘、COPD、变应性鼻炎、变应性结膜炎、呼吸窘迫综合征、慢性支气管炎、肾炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、特应性皮炎、嗜酸细胞性肉芽肿、牛皮癣、风湿性败血症性休克、溃疡性结肠炎、帕金森病; 多发性硬化症、慢

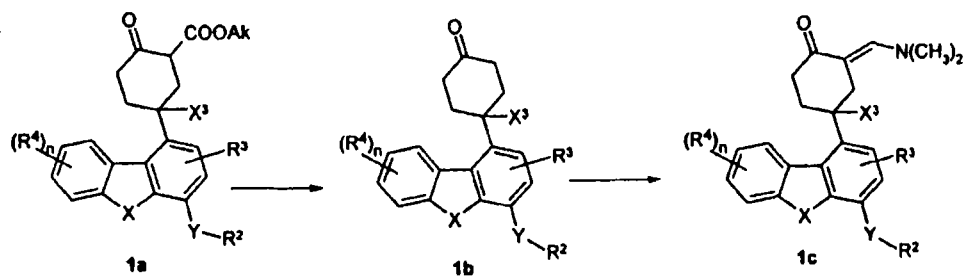
性炎症、克劳恩综合征,也包括肺、眼、关节、肠、皮肤、心脏和中枢神经系统(CNS)的炎性病症。优选的CNS疾病是抑郁、健忘症、痴呆、阿尔茨海默病、心力衰竭、休克和脑血管疾病的病。

合成路线 I



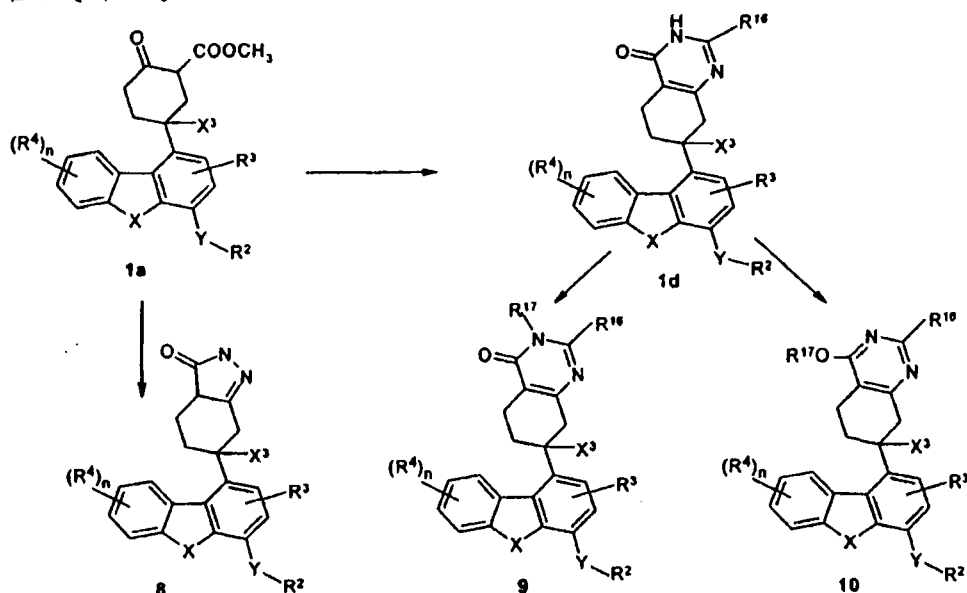
在上述合成路线中,式2的化合物是由商业可购得的化合物例如二苯并呋喃或呋唑合成的。通式3的化合物是在氧源例如氧气或过氧化氢等等存在下,在使用碱例如BuLi的碱性条件下,由式2的化合物制备的。可以用烷化剂例如卤代烷基在碱性条件下将式3的化合物烷基化成式4的化合物(其中R²是烷基)。可以通过在疏质子溶剂例如DMSO、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或n-甲基吡咯烷酮中的钠或钾盐或者氢化钠来达到碱性条件。式5的化合物可以由式4的化合物,通过在路易斯催化剂例如AlCl₃、TiCl₄、SnCl₄、FeCl₃、ZnCl₂存在下用二氯甲基甲醚进行甲酰基化来制备。式6的化合物可以由式5的化合物,通过还原该醛并氯化,然后用任何常规的氯化方法例如用氰化钠等等氯化来得到。在triton B存在下,该氰基化合物与烷基丙烯酸酯进一步反应得到式7的化合物。在二甲氧基甲烷中,在碱例如氢化钠存在下式7的二酯分子内成环,然后在氯化钠存在下,在DMSO-水中脱酯,得到式(1)的化合物。

合成路线 2



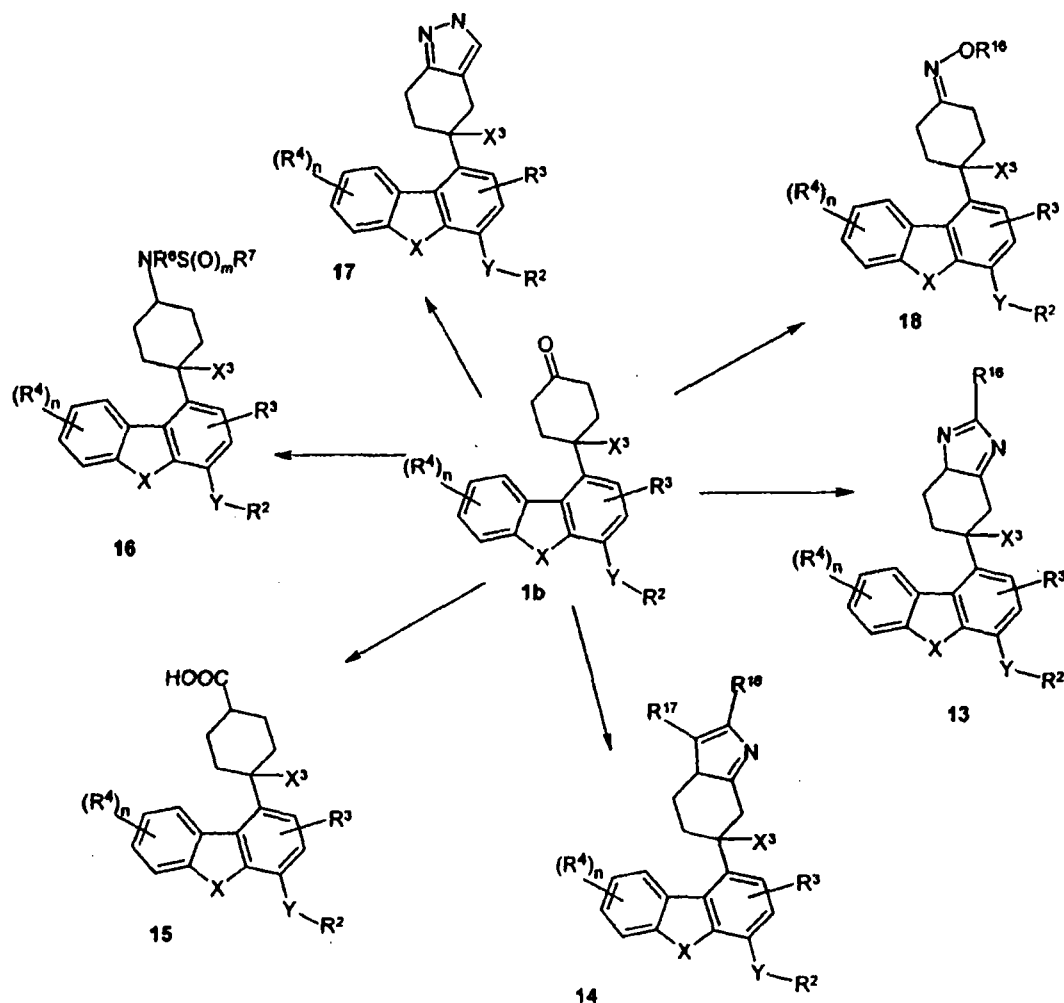
可以根据合成路线 1, 将式 1a 的化合物转化成式 1b 的化合物, 在碱例如三乙胺或四乙胺存在下, 1b 与二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛缩合, 得到式 1c 的化合物。

合成路线 3



式 1a 与通式 $\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{R}^{16}$ 的亲核物质缩合, 得到中间体式 Id 的化合物, 其在碱金属碳酸盐例如碳酸铯存在下烷基化, 得到 N-烷基化和 O-烷基化化合物 9 和 10。选择性一般是基于 X^3 上存在的基团。同时, 当在约 25°C 到 100°C 的温度下在烷醇例如甲醇或 IPA 中与肼缩合时, 式 1a 的化合物形成了式 8 的化合物, 其中 X、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{16} 、 R^{17} 、 X^3 , n 如上定义。

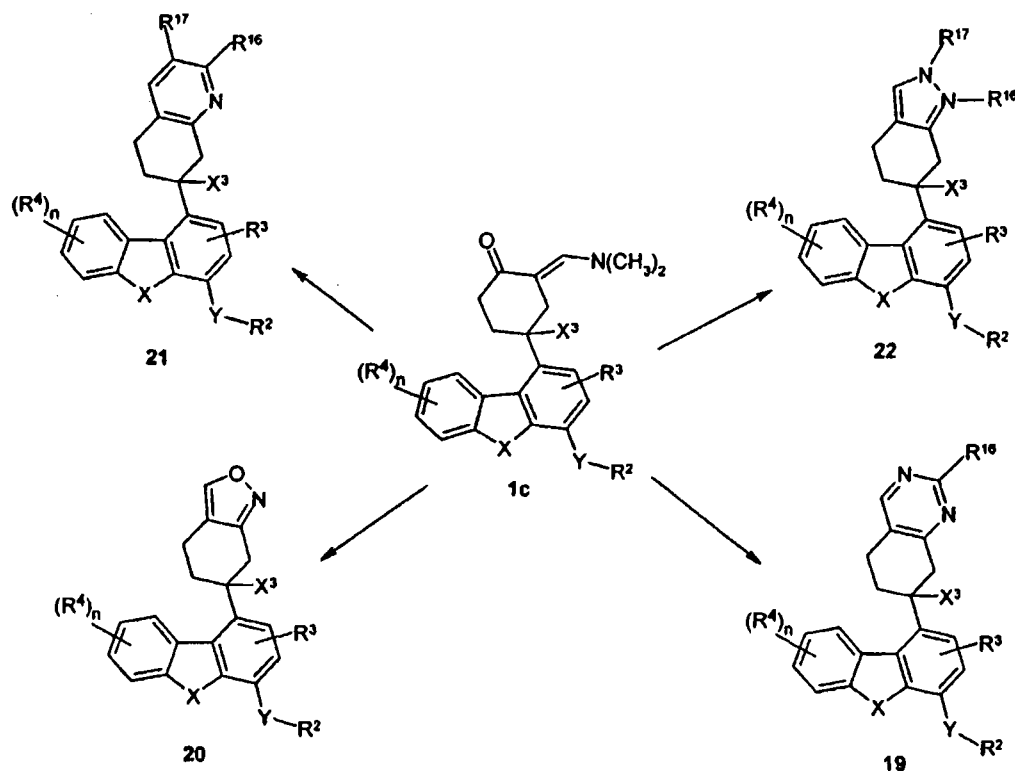
合成路线 4



式 13 的化合物可以由式 (I) 的化合物，通过下列步骤得到的：将环己酮化合物与甲苯磺酰氧基化合物反应，再将甲苯磺酰基化合物与咪类在碱存在下反应。式 14 的化合物可以由式 1b 的化合物，通过下列步骤得到的，所述步骤包括：在碱存在下，环己酮化合物与其中氨基受保护的氨基醛反应，在适当的酸性环境下，该化合物环化成期望的吡啶衍生物。可以进一步官能化以得到式 14 的任选取代的吡啶衍生物。式 15 的化合物可以由下列步骤得到的，所述步骤包括：对式 1b 进行酮保护并酯化，然后水解环氧化酯以得到酸，此外在无机盐和疏质子溶剂例如 DMSO 存在下除去环氧基 (epoxide)。式 16 的化合物可以由式 1b 的化合物，通过下列步骤得到的，所述步骤包括：将环己酮化合物与胺反应，然后在弱碱例如三乙胺和溶剂例如二氯甲烷存在下与烷基磺酰基卤化物反应。式的化合物 17 可以由式 1b 的化合物，通过将式 1b 的环己酮甲酰基化，产物在

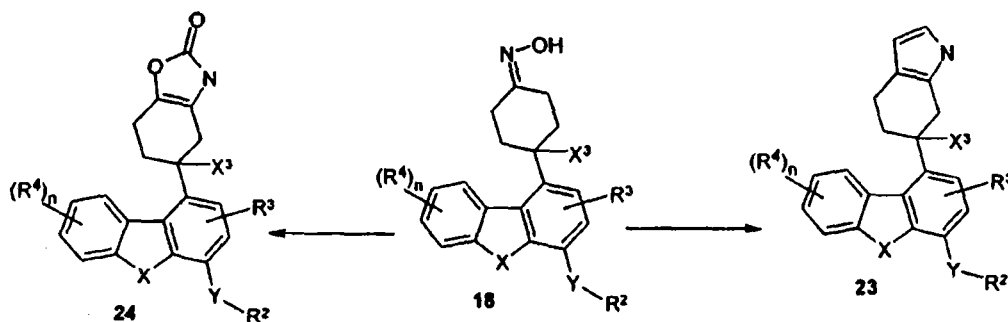
环境温度下，在碱存在下与羟胺或其盐反应而得到的。式 18 的化合物可以由式 1b 的化合物，通过在作为溶剂的醇存在下将环己酮化合物与脞或取代的脞反应而得到的。

合成路线 5



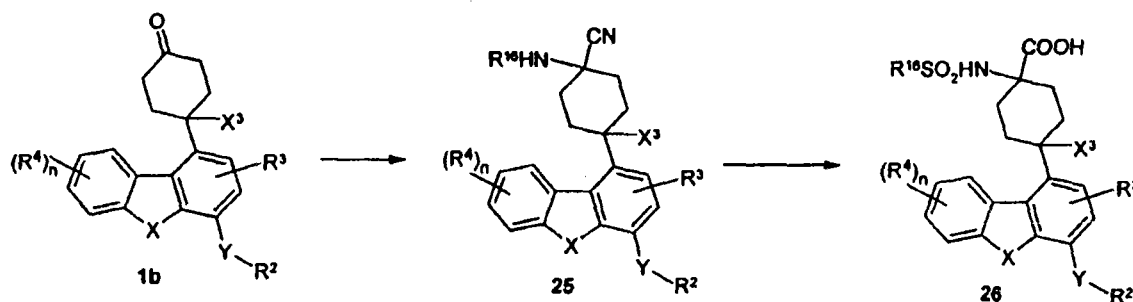
在适当的有机或无机碱例如碱金属碱例如 KOH、碳酸氢盐例如 NaHCO₃ 或有机碱例如三乙胺和吡啶存在下，式 1c 的化合物与脞类反应可以将式 1c 的化合物转化成式 19 的化合物。式的化合物 20 可以由式 1c 的化合物，通过在碱性条件下，在醇存在下与羟胺反应而得到的。在乙酸铵和乙酸存在下，式 1c 的化合物与酯反应形成了中间体化合物，其进一步在碱性条件下水解，得到式 21 的化合物。在约 20℃ 到约 60℃ 的温度下，式 1c 的化合物与式 R¹⁷HN-NHR¹⁶ 的脞或取代的脞在醇溶剂中反应，得到式 22 的化合物。

合成路线 6



式 23 的化合物可以由式 18 的化合物, 通过在碱基 (alkali base) 碱存在下与乙炔气体在疏质子溶剂例如 DMSO 中反应得到的, 其中该反应得到了四氢吡啶衍生物的混合物。通过使用 Hg(II)OAc , 然后与 NaBH_4 反应, 可以将衍生物的一个 N-乙烯基分裂成 NH-吡啶。式 24 的化合物可以由式 18 的化合物, 通过在适当的碱性条件下与碳酸二甲酯反应得到的。

合成路线 7



式的化合物 25 可以由式 1b 的化合物, 通过下列步骤获得的, 所述步骤包括: 在氰化钠或氰化钾存在下, 将环己酮化合物与胺或取代的胺反应, 然后在弱碱例如三乙胺存在下, 将由此形成的氰基化合物与磺酰基卤化物例如甲苯磺酰氯或甲磺酰氯反应, 然后羟基化, 得到最终产物 26。

应当理解的是, 在任意的上述合成路线中, 可以根据本领域已知的任何常规方法来保护底物分子中的任何反应性基团。适当的保护基包括用于保护羟基或酚的羟基的叔丁基二甲基甲硅烷基、甲氧基甲基、三苯基甲基、苯甲氧基羰基、THP 等等; 用于保护氨基或苯胺基的 N-Boc、N-Cbz、N-Fmoc、二苯甲酮亚胺; 用于保护醛的乙缩醛并用于保护酮的缩酮。形成和除去这些保护基的方法是适合所要保

护的分子的常用方法。

可以通过在可能的方法中在它们的单个对映体形式中使用反应试剂或通过它们的单个对映体形式中在反应试剂或催化剂存在下进行反应，或通过常规方法拆分立体异构体的混合物来制备形成本发明的一部分的化合物的立体异构体。一些优选的方法包括使用微生物拆分、拆分由手性酸例如扁桃酸、樟脑磺酸、酒石酸、乳酸等等，不论是否适用，或者手性碱例如马钱子碱、金鸡纳生物碱或它们的衍生物等等形成的非对映体盐。

可以通过在不同条件下将式 I 的化合物结晶来制备本发明的通式 I 的化合物的不同多晶型体。例如，使用常用的重结晶溶剂或它们的混合物，在不同的温度范围下结晶，在结晶过程中使用不同的冷却技术例如非常快非常慢的冷却，暴露于室温，通过加热或融化该化合物然后逐渐冷却等等。可以通过一种或多种方法，例如固体探针 NMR 光谱、DSC、TGA、粉末 X-射线衍射和 IR 来确定多晶型体的存在。

在本发明的另一个实施方案中，可以使用技术，例如用包含至少一种溶剂例如戊烷、二乙醚、异丙醚、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇、水或它们的组合物来精制该化合物，或者可以通过柱色谱，使用矾土或硅胶并用溶剂例如己烷、石油醚、二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯、丙酮、甲醇或其组合洗脱来精制该化合物。

本发明也提供药物组合物，包含如上定义的本发明的化合物、其衍生物、类似物、互变异构体、立体异构体、生物电子等排体、多晶型体、对映体、非对映体、药学可接受的盐或药学可接受的溶剂化物与适当的药学可接受的载体和稀释剂组合。根据本发明的药物组合物可以用于治疗变应性和炎症性疾病，包括哮喘、炎症性疾病、变应性病症、变应性结膜炎、嗜酸细胞性肉芽肿、牛皮癣、类风湿性关节炎、糖尿病、克劳恩病、变应性鼻炎、内毒素性休克和成人呼吸窘迫综合征及相关疾病。该药物组合物可以是片剂、胶囊、粉末、

糖浆、溶液、混悬液、气雾剂等等，它们可以包含芳香剂、甜味剂等等，在适当的固体或液体载体或稀释剂中或在适当的无菌介质中形成注射溶液或混悬液。活性成分以足以提供期望的剂量的量存在于药物组合物中；该组合物可以包含 1 到 20%，优选 1 到 10% 重量的活性化合物，该组合物的剩余部分是药学可接受的载体、稀释剂或溶剂。

适当的药学可接受的载体包括固体填充剂或稀释剂和无菌水性或有机溶液。这样，当口服时，该化合物可以与适当的固体、液体载体或稀释剂组合以形成胶囊、片剂、粉末、糖浆、溶液、混悬液、气雾剂等等。当口服时，如果使用固体载体，那么制剂可以是片剂的形式，或者可以以粉末或药丸的形式位于硬胶囊中，或者它可以是含片或锭剂的形式。如果使用液体载体，该制剂可以是糖浆、乳剂、软胶囊或无菌可注射液例如水性或非水性混悬液或溶液的形式。当鼻内施用时，使用液体载体，特别是水性载体作为气雾剂使用。当胃肠外施用时，特别适合的组合物是优选与无菌水性或有机介质的可注射溶液或混悬液。然后以该方式制备的可注射溶液可以静脉内或腹膜内施用。其中式 I 的化合物以气雾剂的形式减压递送的本发明的制剂对于呼吸道吸入是特别显著的。对于吸入制剂，气雾剂可以与气体或液体抛射剂混合以递送活性物质。这些装置是现有技术中已知的(例如 US 6, 273, 086)。

本发明也包括本发明的化合物的前药，其在施用后，通过代谢过程经化学转化而后变成活性药物。一般地，前药是本发明的化合物的功能化衍生物，以在体内很容易即可转化为本发明的化合物。

本发明也包括本发明的式 1 的化合物的活性代谢产物。

生物测定：

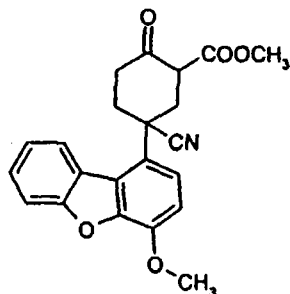
用在杆状病毒系统中表达的重组人 PDE 酶进行磷酸二酯酶测定。用可用的抑制标准抑制剂来测定它们与取自人组织的 PDE 酶的相似性。分析系统是 Thompson 和 Appleman (Biochemistry 10; 311-316; 1971) 的两步法的改进，以适应 96 孔板的模式。制备浓度为的 40nM

的所有化合物的 100% DMSO 母液。随后在 5% DMSO 中进行测定。以 1 μ M 的最终浓度测定所有化合物的抑制效力(%抑制)，重复三次，对于每种酶，包括标准抑制剂咯利普兰。以 100 μ M 的起始浓度在 6 个系列稀释液之一中测定每种化合物的 IC₅₀，重复三次。

下面提供的实施例使得本领域技术人员能够实施本发明，其仅是本发明的解释说明，而不是限制本发明的范围。

实施例 1

5-氰基-5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-氧代环己烷甲酸甲酯



步骤 1

氮气下，在搅拌下，向二苯并呋喃(50g, 0.29 mol)的 1000 ml 干燥二乙醚和 N, N, N', N'-四甲基乙烷-1, 2-二胺(70 ml, 0.43 mol) (TMEDA)溶液中加入 1.6M BuLi(235 ml, 0.32mol) 的己烷溶液。混合物回流 1 小时(黄色沉淀)，然后冷却至 0℃。加入硼酸三丁酯(120ml, 0.43mol)，直至沉淀消失。使反应混合物达到室温。再一次冷却至 0℃后，剧烈搅拌下滴加 125 ml 的 30%过氧化氢(H₂O₂)溶液(淡黄色沉淀)。该混合物回流 1.5 小时，然后冷却至 0℃，用 5M HCl 酸化。用冷 10% 亚硫酸钠溶液洗涤有机相，用 2M 氢氧化钠萃取。酸化合并的水萃取液，用乙酸乙酯萃取并用硫酸钠干燥。蒸发得到橘黄色油，过滤并通过柱色谱分离，用 15% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到呈灰白色固体状的产物二苯并呋喃-4-醇。收率 44g(81%)。

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) 7.95(d, J=7.5, 1H); 7.60(d, J=8.4, 1H); 7.53(dd, J=7.8, 1H); 7.48(t, J=8.4, 1.2, 1H); 7.36(t, J=7.5,

1.2, 1H); 7.23 (t, J=7.8, 1H); 7.03 (dd, J=8.1, 1.0, 1H); 5.50 (s, OH)。

步骤 2

在搅拌和氮气大气下, 在 0-5℃ 下, 向 50% NaH (15.6g, 0.32 mol) 的 DMF (100ml) 溶液中滴加二苯并呋喃-4-醇 (40g, 0.217 mol) 的 DMF (200ml) 溶液。在 N₂ 下, 将反应物在 0-5℃ 的温度下搅拌 15 分钟。在 0-5℃ 下, 滴加碘甲烷 (20.3ml, 0.32mol) 的 DMF (50ml) 溶液, 将反应物在室温下搅拌 1 小时。当 TLC 确认已无起始物质后, 用水使反应停止, 用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层, 真空蒸发, 得到产物 4-甲氧基二苯并呋喃。收率 43g (98%)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 7.95 (d, J=7.5, 1H); 7.64 (d J=8.4, 1H); 7.5 (d J=7.8, 1H); 7.48 (t, J=7.2, 1.2, 1H) 7.36 (t, J=7.2, 0.9, 1H); 7.29 (t, J=7.8, 1H); 7.01 (dd. J=8.1, 0.9, 1H) 4.08 (s, MeO, 3H)

步骤 3

室温下, 将 4-甲氧基二苯并呋喃 (25g, 0.12mol) 溶于 DCM (300ml) 并冷却至 0℃。在 0-2℃ 下, 向该溶液中滴加 TiCl₄ (22.2ml, 0.20mol)。将反应物搅拌 10 分钟, 在 0℃ 下向该溶液中滴加二氯甲基甲醚 (9.7ml, 0.107mol)。将反应物搅拌 10 分钟, 通过 TLC 监测反应。当反应完成时, 用水使反应物停止反应, 并用 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机层并真空浓缩。通过柱色谱分离 4-甲氧基-二苯并呋喃-1-甲醛, 得到白色固体。收率 13.5g (48%)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 10.24 (s, 1H); 9.01 (d, J=8.5, 1H); 7.86 (d, J=8.5, 1H); 7.65 (d, J=8.3, 1H); 7.62 (t, J=7.2, 1H); 7.47 (t, J=7.2, 1H); 7.14 (d, J=8.3, 1H); 4.10 (s, 3H)

步骤 4

在室温和搅拌下，向 4-甲氧基-二苯并呋喃-1-甲醛 (13.5g, 0.059mol) 的乙腈 (200ml) 溶液中加入 LiBr (9.8g, 0.13mol) 和氯化 TMS (11.5ml, 0.089mol)。将反应物冷却至 0℃，在 0℃，滴加 1, 1, 3, 3-四甲基二硅氧烷 (17ml, 0.096mol)。使反应物缓慢恢复至室温，并在室温下搅拌 4 小时。当 TLC 确认已无起始物质时，则用 DCM (300ml) 稀释反应物，并通过 Hyflow 过滤。真空浓缩滤液，再溶于 DCM 并过滤。向该棕色化合物中加入 DMF (150ml)，将反应物搅拌 10 分钟，直至其溶解。向该溶液中加入 NaCN (6.44g, 0.131mol)，反应物在室温下搅拌 4 小时。用水使反应物停止反应，并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥并真空浓缩，得到 (4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-乙腈，收率 12g (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.9 (d, $3=7.2$, 1H); 7.67 (d, $J=8.2$, 1H); 7.55 (ddd, $J=1.2$, 7.3, 8.5, 1H); 7.43 (ddd, $J=1$, 7.8, 8.5, 1H), 7.29 (d, $J=8.2$, 1H), 6.98 (d, $J=8.2$, 1H); 4.15 (s, 2H), 4.0 (s, 3H)

步骤 5

在室温和 N_2 下，向 (4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-乙腈 (7g, 0.029mol) 的乙腈 (200ml) 溶液中加入 Triton B (2.7ml, 0.0147mol)。将反应物加热至回流，在回流下，滴加丙烯酸甲酯 (28.25ml, 0.295mol)。将反应物在 90℃ 下搅拌 4 小时。当形成产物后，用乙酸乙酯稀释反应物并真空浓缩。通过柱色谱分离 4-氰基-4-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-庚二酸二甲基酯。收率 8g (65%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.19 (d, $J=8.0$, 1H) 7.70 (d, $J=8.0$, 1H) 7.60-7.38 (m, 3H); 6.98 (d, $J=8.4$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.55 (s, 6H); 2.95-2.85 (m, 2H); 2.70-2.50 (m, 4H); 2.45-2.10 (m, 2H)

步骤 6

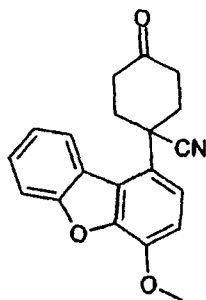
在室温和氮气下，向 50% NaH (4.6g, 0.097mol) 与二甲氧基甲烷

(20ml)的混合物中滴加 4-氟基-4-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-庚二酸二甲基酯(13.3g, 0.032mol)的二甲氧基甲烷(130ml)溶液。反应物在室温下搅拌 3 小时。当形成产物后,用水使反应物停止反应并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空浓缩。通过柱色谱分离 5-氟基-5-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-2-氧代-环己烷甲酸甲基酯。收率 9.8g (80%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 12.34 (s, 1H); 8.17 (d, $J=8.0$, 1H); 7.71 (d, $J=8.0$, 1H); 7.55 (t, $J=7.3$, 1H); 7.42 (t, $J=7.3$, 1H); 7.33 (d, $J=8.5$, 1H); 6.99 (d, $J=8.5$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.8 (s, 3H), 3.60-3.25 (m, 2H); 2.6-2.4 (m, 3H)

实施例 2

1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代环己腈

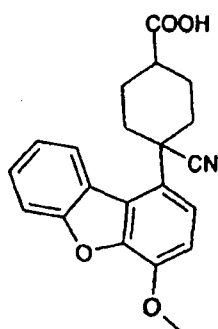


在室温下,向实施例 1 得到的 5-氟基-5-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-2-氧代-环己烷甲酸甲基酯 (7g, 0.0185mol) 在 DMSO (140ml) 溶液和水 (9ml) 的溶液中加入氯化钠 (7g, 0.119mol)。反应物加热至 130-140℃, 共 5 小时。当形成产物后,用水使反应物停止反应并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空浓缩。通过柱色谱分离 1-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-4-氧代-环己腈。收率 4.2g (71%)

M. P. 199.4-202℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.25 (d, $J=8.0$, 1H); 7.72 (d, $J=8.0$, 1H); 7.53 (t, $J=8.0$, 1H); 7.47 (t, $J=8.0$, 1H); 7.26 (d, $J=8.5$, 1H); 7.00 (d, $J=8.0$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.15-2.90 (m, 4H); 2.70-2.60 (m, 2H); 2.40-2.30 (m, 2H)

实施例 3

4-氟基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)环己烷甲酸



步骤 1

在室温下，向实施例 2 得到的 1-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-4-氧代-环己腈(1g, 0.003mol)的干燥 THF(15ml)溶液中加入二氯乙酸甲酯(0.48ml, 0.0047mol)。将反应物冷却至 0℃，分份滴加甲氧基钠(0.254g, 0.0047mol)，反应物在室温下搅拌 1 小时。当形成产物后，用水使反应物停止反应并用乙酸乙酯萃取，得到 2-氯-6-氟基-6-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-1-氧杂(oxa)-螺[2.5]辛烷-2-甲酸甲基酯，收率 0.950g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.26 (d, $J=8$, 1H); 7.65 (d, $J=7.6$, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.0 (d, $J=8.5$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.8 (s, 3H), 2.9-2.55 (m, 4H); 2.45-2.15 (m, 3H); 1.8-1.6 (m, 1H)

步骤 2

在室温和氮气下，向 2-氯-6-氟基-6-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-1-氧杂-螺[2.5]辛烷-2-甲酸甲基酯(0.300g, 0.0007mol) (步骤 1 中得到的)在乙醇(5ml)和水(0.15ml)的混合物中加入甲氧基钠(0.190g, 0.0035mol)。反应物回流 1 小时，当形成产物后，将反应物恢复至室温，用稀 HCl 将 pH 调节至 2，并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空浓缩，得到 2-氯-6-氟基-6-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-1-氧杂-螺[2.5]辛烷-2-甲酸。收率 0.180g (64%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) 8.2 (d, $J=8.2$, 1H); 7.82 (d, $J=7.8$,

1H), 7.62 (t, J=7.8, 1H); 7.51 (t, J=7.8, 1H); 7.48-7.33 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H); 4.1 (s, 3H); 2.8-2.2 (m, 6H); 1.45-1.21 (m, 2H)

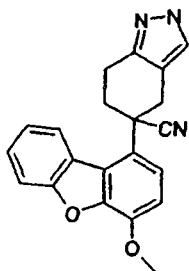
步骤 3

在室温下, 向环氧酸 (0.380g, 0.0009mol) (步骤 2 所形成) 的 DMSO (8ml) / 水 (0.8ml) 的溶液中加入氯化钠 (0.055g, 0.0009mol), 反应物加热至 100℃ 7 小时。当形成产物后, 用水使反应物停止反应并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空浓缩。通过柱色谱分离 4-氰基-4-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-环己烷甲酸。收率 0.035g, (10.8%)

M. P. 193.7-196.1℃; ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 8.28 (d, J=8.0, 1H); 7.69 (d, J=8.0, 1H); 7.52 (t, J=7.8, 1H); 7.43 (t, J=7.8, 1H); 7.21 (d, J=8.5, 1H); 6.96 (d, J=8.5, 1H); 4.1 (s, 3H); 2.99 (m, 1H); 2.72-2.60 (m, 2H); 2.45-2.20 (m, 4H); 2.15-2.05 (m, 2H)

实施例 4

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-2H-吡唑-5-腈



步骤 1

在 0℃ 下, 向环酮 1-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-4-氧代-环己腈 (0.5g, 0.00156mol) (实施例 2 得到的) 的 THF (15ml) 溶液中加入甲氧基钠 (0.093g, 0.0017mol), 将反应物搅拌 15 分钟。在 0℃ 下加入甲酸乙酯 (0.15ml, 0.0018mol), 反应物回流 1 小时。当形成产物后, 用水使反应物停止反应并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机

层并真空浓缩。通过柱色谱分离产物 5-乙炔基-5-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-2-氧代-环己烷甲醛。收率 0.250g (46%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 14.55 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 8.22 (d, $J=7.9$, 1H); 7.74 (d, $J=7.4$, 1H); 7.56 (t, $J=7.4$, 1H); 7.4 (t, $J=7.4$, 1H); 7.3 (d, $J=8.5$, 1H); 7.0 (d, $J=8.5$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.56-3.45 (m, 1H); 3.2-2.9 (m, 2H); 2.8-2.6 (m, 2H); 2.55-2.45 (m, 1H)

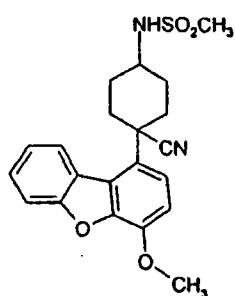
步骤 2

在室温下向氢氧化钠 (0.030g) 在 5 ml 水的溶液中加入水合肼 (0.023ml, 0.0004mol)。将反应物冷却至 5-10℃, 并用分份加入甲酰基化合物 5-乙炔基-5-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-2-氧代-环己烷甲醛。反应物在室温下搅拌 1 小时。当形成产物后, 用水使反应物停止反应并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空浓缩。通过柱色谱分离标题产物 5-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-2H-吡唑-5-腈。收率 0.080g (60%)

M. P. 171.2-174.6℃; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.18 (d, $J=7.9$, 1H); 7.75 (d, $J=7.9$, 1H); 7.60-7.50 (m, 2H); 7.48-7.37 (m, 2H); 7.0 (d, $J=8.5$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.66 (d, $J=16$, 1H); 3.46 (d, $J=16$, 1H); 3.25 (ddd, $J=8.8, 8.8, 16.5$, 1H) 2.95 (ddd, $J=4.2, 4.2, 8.7$, 1H); 2.80-2.70 (m, 2H)

实施例 5

N-[4-氰基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)环己基]甲磺酰胺



步骤 1

在 0℃下, 在 15 分钟的时间里向环酮 1-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-4-氧代-环己腈 (170 mg, 0.53 mmol) (实施例 2 得到的) 和 R-苯基乙胺 (0.073 ml, 0.58 mmol) 的 1, 2-二氯乙烷溶液中加入硼氢化三乙酰氧 (triacetoxymborohydride) (160 mg, 0.8 mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌 2 小时, 直至 TLC 确认该酮化合物已经完全反应。将反应混合物冷却至冰浴温度, 并通过加入 10% aq. NaHCO₃ 溶液来碱化。用 CHCl₃ 萃取反应混合物, 并用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩得到粗产物 1-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-4-(R)-1-苯基-乙基氨基)-环己腈, 将其通过柱色谱精制。收率 200mg (89%)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 8.70 (d, J=8, 1H); 7.70 (d, J=8.0, 1H); 7.52 (t, 3=7.2, 1H); 7.41 (t, J=8.1, 1H); 7.39-7.33 (m, 4H); 7.32-7.25 (m, 1H); 7.19 (d, 8.5, 1H); 6.94 (d, 8.5, 1H); 4.15-4.05 (m, 5H); 2.75-2.62 (m, 2H); 2.20-2.0 (m, 2H); 1.95-1.75 (m, 4H); 1.44 (d, J=6.5, 3H)

步骤 2

在室温下, 向步骤 1 得到的苯基乙基氨基化合物 (200 mg, 0.47 mmol) 的甲醇 (5 ml) 溶液中加入 Pd(OH)₂ (20% wet, 200 mg), 在氢气大气下搅拌 1 小时, 直至 TLC 确认已无起始物质。在甲醇的帮助下, 通过小盒的硅藻土过滤反应混合物。减压蒸发滤液, 柱精制粗混合物, 得到氨基化合物 4-氨基-1-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基)-环己腈。收率 80mg (53%)

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 8.32 (d, 7.8, 1H); 7.71 (d, J=7.8, 1H); 7.55 (ddd, J=1.3, 7.8, 8.5, 1H); 7.46 (ddd, 1.3, 8.5, 9, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.88-3.78 (m, 1H); 2.83-2.74 (m, 2H); 2.35-2.21 (m, 2H), 2.18-1.90 (m, 4H)

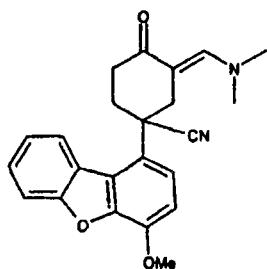
步骤 3

在 0℃ 和 N₂ 大气下, 向步骤 2 中得到的氨基化合物 (70 mg, 0.22 mmol) 的干燥二氯甲烷 (2.2 ml) 溶液中加入三乙胺 (0.32 ml, 2.2 mmol) 和 N, N-二甲基氨基吡啶 (DMAP, 3 mg), 然后加入甲磺酰氯 (0.06 ml, 0.66 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入水使反应停止。分离两层, 用 CHCl₃ 萃取水层。用无水 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层, 真空蒸发溶剂, 得到粗产物, 通过柱色谱精制, 得到纯净的 N-[4-氰基-4-(4-甲氧基-二苯并呋喃-1-基) 环己基]-甲磺酰胺。收率 70mg

M. P. 176.2-177.8℃; ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 8.26 (d, J=7.8 1H); 7.71 (d, J=7.8 1H); 7.54 (ddd, J=1.2, 7.2, 8.2 1H); 7.45 (ddd, J=1.2, 7.2, 8.2 1H); 7.21 (d, J=8.5 1H); 6.99 (d, J=8.5 1H); 4.88-4.75 (m, 1H); 4.10 (s, 3H); 3.11 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H); 2.50-2.30 (m, 4H); 2.05-1.90 (m, 2H)

实施例 6

(3E)-3-[(二甲基氨基)亚甲基]-1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代环己腈



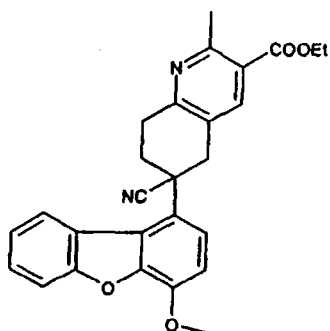
将实施例 2 得到的化合物 (200mg, 0.626 mmol), 二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 (447mg, 3.76 mmol) 和催化量四乙胺在苯 (15ml) 中的溶液蒸馏 3 小时, 以达到原体积的约 1 半。向反应混合物中加入苯 (15ml) 并继续蒸馏。重复该过程, 直至反应显示已无酮起始物质。在所有起始物质都已消耗完以后, 真空完全蒸发溶剂, 通过柱色谱精制残留物, 得到 174mg (74.5% 收率) 的淡黄色固体产物。熔点 (MP)- 在 300℃ 下分解。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) 8.3 (d, J=7.93, 1H); 7.72 (d, J=7.32, 1H); 7.54 (t, J=7.3, 1H), 7.44 (t, J=7.2, 1H); 7.33 (d, J=8.5,

1H); 6.98 (d, J=8.5, 1H); 4.1 (s, 3H) ; 3.92 (d, J=14.7, 1H) ; 3.24 (d, J=14.9, 1H) ; 3.1 (s, 6H); 2.92-2.8 (m, 1H); 2.7-2.5 (m, 3H)

实施例 7

6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-甲酸乙酯

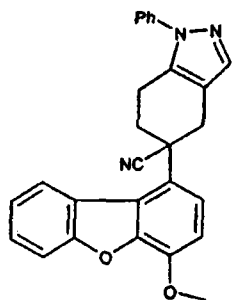


在氮气大气和 100-110℃ 下, 将实施例 6 得到的化合物 (300mg, 0.8mmol), 乙酰乙酸乙酯 (114.4mg, 0.88 mmol) 和乙酸铵 (495mg, 6.4mmol) 在乙酸 (25ml) 中的混合物搅拌 3 小时。将混合物冷却至室温, 并用 100 ml 的水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取 (100ml X 2), 用水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。通过柱色谱精制粗产物, 得到 120mg (收率 34.1%) 的黄色固体。MP-在 221.3℃ 下分解。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3), 8.28 (d J=7.83, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.73 (d, J=7.98, 1H); 7.56 (t, J=7.2, 1H); 7.45 (t, J=7.2, 1H); 7.26 (d, 9.64, 1H); 6.96 (d, J=8.5, 1H); 4.4 (q, J=7.1, 2H); 4.1 (s, 3H); 3.85 (dd, J=16, 2H); 3.6-3.4 (m, 2H); 2.9-2.6 (m, 2H); 2.9 (s, 3H); 1.42 (t, 3H)

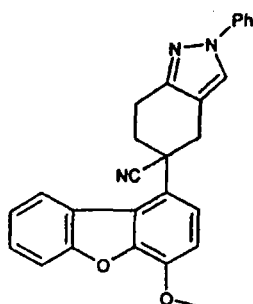
实施例 8

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-1-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑-5-腈



实施例 9

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-苯基-4, 5, 6, 7-四氢-2H-吲唑-5-腈



在氮气大气和室温下，将实施例 7 得到的化合物(100mg, 0.267mmol)和苯基肼(35.7mg, 0.33 mmol)在 10ml 乙醇的混合物搅拌 18 小时。减压蒸发乙醇，并将残留物分配于乙酸乙酯(50ml X 2)和水(50ml)之间。用水，然后用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥并真空蒸发。通过柱色谱用 20%乙酸乙酯/己烷洗脱来精制粗产物，得到产物的区域异构体 (regeoisomeric) 混合物，

以较小极性洗脱实施例 8, 32mg (收率-14.3%), MP-231-233℃

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.23 (d, $J=8$, 1H); 7.73 (d, $J=7.9$, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.7-7.3 (m, 7H); 7.44 (d, $J=8.5$, 1H); 7 (d, $J=8.5$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.7 (dd, $J=16$, 2H); 3.4-3.22 (m, 1H); 3.1-2.9 (m, 1H); 2.8-2.7 (m, 2H)

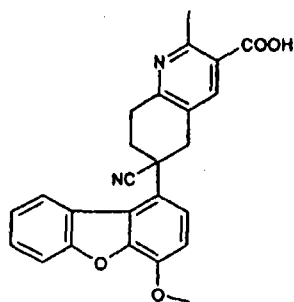
以较大极性洗脱实施例 9, 68mg (收率-30.4%), MP-234.5-236℃

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.2 (d, $J=8$, 1H); 7.73 (d, $J=8.2$, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.6-7.35 (m, 7H); 7.4 (d, $J=8.5$); 7 (d, $J=8.5$ 1H); 4.1 (s, 3H); 3.7-3.4 (dd, $J=16$, 2H); 3.4-3.24 (m, 1H); 2.9-2.82 (m,

1H); 2.75-2.6 (m, 2H)

实施例 10

6-氰基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹啉-3-甲酸

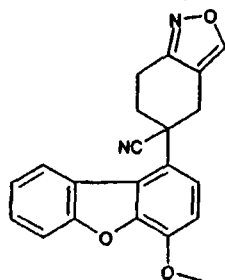


向实施例 7 得到的化合物(50mg, 0.1135 mmol)在乙醇(2ml)中的已搅拌的溶液中加入 2 N NaOH 水溶液(2ml), 将反应物在室温下搅拌 16 小时。真空蒸发溶剂, 用水(10ml)洗涤残留物。用乙醚(10ml X 2)洗涤该碱性水溶液。并用 1N HCl 溶液酸化至 pH 2。用氯仿萃取反应物, 用水(20ml), 然后用盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 40 mg (85%收率)的呈淡黄色固体状的产物。MP-在 195.6 °C 下分解。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.27 (d, J=7.83); 8.1 (s, 1H); 7.85 (d, J=8, 1H); 7.63 (t, J =7.2, 1H); 7.54 (t, J=7.2, 1H); 7.35 (d, J=8, 6, 1H); 7.24 (d, J=8.6, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.85-3.6 (dd, J=16, 2H); 3.2-3.1 (m, 2H); 3-2.8 (m, 2H)

实施例 11

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4, 5, 6, 7-四氢-2, 1-苯并噁唑-5-腈



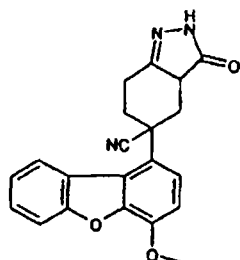
将盐酸羟胺(20mg, 0.3 mmole)加入到乙氧基钠(22mg, 0.3 mmole)在 10 ml 乙醇的经搅拌溶液中, 将实施例 6 得到的化合物(75mg, 0.2mmole)的 5 ml 乙醇溶液和反应物在室温下搅拌 2 小时。真空蒸发溶剂, 将残渣吸收到 50 ml 的乙酸乙酯中, 并用水, 再用盐水洗涤。用硫酸钠干燥有机层并真空浓缩。通过柱色谱精制粗产物, 得到 45 mg (65.4%收率)的黄色固体。

MP-193.5-197°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3); 8.24 (d, $J=8$, 1H); 7.73 (d, $J=8$, 1H); 7.6-7.4 (m, 3H,); 7.2 (d, $J=8.5$, 1H); 6.95 (d, $J=8.4$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.5 (m, 1H); 3 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.2 (m, 1H)

实施例 12

5-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-3-氧代-3, 3a, 4, 5, 6, 7-六氢-2H-吲唑-5-腈



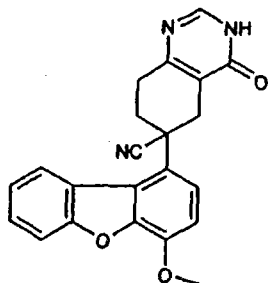
在 60-70°C 下将实施例 1 得到的化合物(50mg, 0.1326mmole), 水合肼(14mg, 0.266mmole)和三乙胺(40mg, 0.4 mmole)的甲醇(5ml)混合物搅拌 45 分钟。真空蒸发甲醇, 将残渣分配于乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)之间。用水, 然后用盐水洗涤乙酸乙酯层, 真空蒸发有机层, 得到 42 mg (88.2%收率)的产物。

MP-超过 300°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3); 11.4 (s, 1H); 8.13 (d, $J=7.6$, 1H); 7.8 (d, $J=7.6$, 1H); 7.62 (t, $J=7.2$, 1H); 7.5 (t, $J=7.1$, 1H); 7.4 (d, $J=8.5$, 1H); 7.2 (d, $J=8.6$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.1-2.4 (m, 6H)

实施例 13

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈

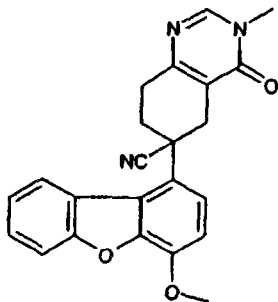


向甲氧基钠(185.3mg, 3.5mmol)的 10 ml 甲醇的经搅拌溶液中加入甲脒乙酸酯(290mg, 2.78mmol)和实施例 1 得到的化合物。在氮气大气下, 将反应物在 60-70℃下搅拌 18 小时。真空蒸发大部分甲醇, 通过柱色谱精制残渣, 得到 200 mg (67.3%收率)的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSC-d_6); 12.6 (s, 1H); 8.2 (d, $J=7.88$, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.85 (d, $J=8$, 1H); 7.63 (t, $J=7.5$, 1H); 7.52 (t, $J=7.5$, 1H); 7.36 (d, $J=8.5$, 1H); 7.26 (d, $J=8.6$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.6 (m, 1H); 3.2-2.9 (m, 3H); 2.8-2.7 (m, 2H)

实施例 14

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-3-甲基-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈



向实施例 13 得到化合物(75mg, 0.2mmol)和碳酸铯(73mg, 0.22mmol)的干燥 DMF (5ml)的良好搅拌浆体中加入碘甲烷(36.92mg, 0.26mol)并在室温和氮气下将混合物搅拌 1 小时。用冰水(50ml)使反应停止, 然后用乙酸乙酯萃取(50ml), 用水, 然后用盐水洗涤有

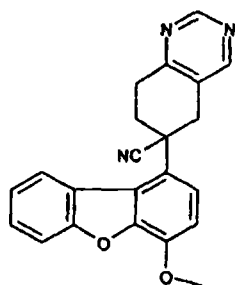
机层并用硫酸钠干燥。真空浓缩有机层，通过柱色谱精制粗产物，得到 40mg 的纯净产物(收率-52%)

MP-235.4-240.8℃。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3); 8.22 (d, $J=7.8$, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.71 (d, $J=8$, 1H); 7.53 (t, $J=8$, 1H); 7.43 (t, $J=8$, 1H); 7.33 (d, 8.5, 1H); 7 (d, $J=8.5$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.75 (d, $J=8.5$, 1H); 3.6 (s, 3H); 3.6-3.5 (m, 1H); 3.3-3.2 (m, 2H); 2.9-2.7 (m, 2H)

实施例 15

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-6-腈



在 70-80℃ 下将实施例 6 得到的化合物(100mg, 0.267mmol)和甲脒乙酸酯(39mg, 0.373mmol)的干燥乙醇(4ml)溶液搅拌 2 小时。真空蒸发溶剂，通过柱色谱精制粗产物，得到 35mg 的产物(收率-14.76%)

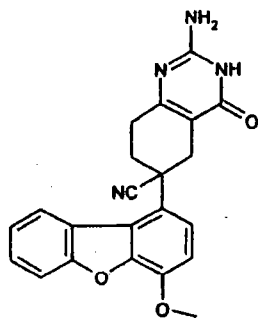
MP-213.8-215.2℃。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3); 9.1 (s, 1H); 8.6 (s, 1H); 8.24 (d, $J=8$, 1H); 7.73 (d, $J=8.2$, 1H); 7.55 (t, $J=7.2$, 1H); 7.44 (t, $J=7.4$, 1H); 7.23 (d, $J=8$, 1H); 6.98 (d, $J=8$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.83 (d, $J=16$, 1H); 3.6-3.4 (m, 2H); 3.2-3.0 (m, 1H); 3-2.9 (m, 1H); 2.7-2.6 (m, 1H)

实施例 16

2-氨基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-3, 4, 5,

6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈

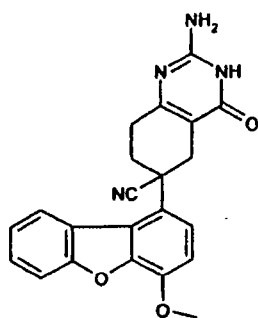


在室温下, 将实施例 1 得到的化合物(200mg, 0.53mmol), 胍盐酸(127mg, 1.326mmol)和甲氧基钠(100mg)的 2 ml 甲醇混合物搅拌过夜。真空蒸发溶剂, 通过柱色谱精制粗残留物, 得到 150mg (73.3% 收率) 的白色固体产物。MP-在 300℃ 下分解。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6); 11 (s, 1H); 8.1 (d, $J=8$, 1H); 7.82 (d, $J=8.2$, 1H); 7.64 (t, $J=7.4$, 1H); 7.5 (t, $J=7.5$, 1H); 7.32 (d, $J=8.55$, 1H); 7.2 (d, $J=8.55$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.5 (m, 2H); 2.9-2.8 (m, 2H); 2.74-2.6 (m, 1H); 2.5-2.32 (m, 1H)

实施例 17

2-氨基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-6-腈

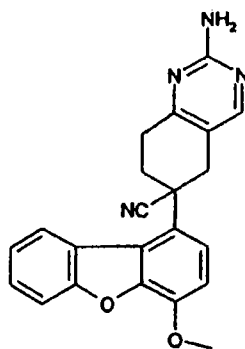


在 70-80℃ 下, 将实施例 6 得到的化合物(100mg, 0.267mmol), 胍盐酸(33.5mg, 0.35mmol)和乙氧基钠(25mg; 0.35mmol)的 5 ml 乙醇混合物搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 并真空蒸发溶剂。通过柱色谱精制粗残留物, 得到 80mg (81%收率) 的白色固体产物。MP-在 300℃ 下分解。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 8.24 (d, $J=7.9$, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.85 (d, $J=8$, 1H); 7.63 (t, $J=7.4$, 1H); 7.5 (t, $J=7.8$, 1H); 7.38 (d, $J=8.5$, 1H); 7.25 (d, $J=8.6$, 1H); 6.55 (s, 2H); 4.1 (s, 3H); 3.6 (d, $J=15.5$, 1H); 3.4 (d, $J=15$, 1H); 3.1-3 (m, 1H); 2.9-2.7 (m, 3H)

实施例 18

{[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-2-基]氨基} 乙酸

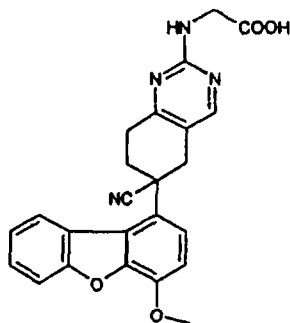


在 60-70℃ 下, 将实施例 6 得到的化合物 (100mg, 0.267mmol), 乙酸脲和氢氧化钠 (54mg, 1 mol) 的 10 ml 甲醇混合物搅拌 8 小时。真空蒸发甲醇, 并用 10 ml 的水稀释反应物。用醚洗涤水层, 用 0.1 N HCl 酸化至 pH 2 并用乙酸乙酯萃取。用水, 然后用盐水洗涤有机层, 并真空浓缩。粗产物在己烷中结晶, 得到 60mg (52.45% 收率) 的黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$); 8.24 (d, $J=6.4$, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.85 (d, $J=8.1$, 1H); 7.63 (t, $J=7.6$, 1H); 7.53 (t, $J=7.4$, 1H); 7.38 (d, $J=8.5$, 1H); 7.25 (d, $J=8.5$, 1H); 6.67 (s, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 3.7-3.5 (m, 2H); 3-3.2 (m, 2H); 2.9-2.8 (m, 2H)

实施例 19

[6-氟基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基] 乙酸乙酯

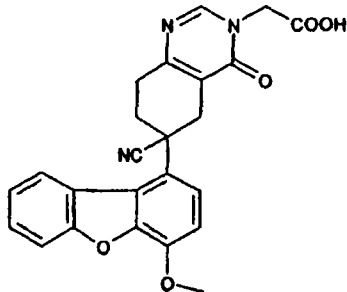


在室温下，在 1 小时内向实施例 13 得到的化合物 (170mg, 0.46mmol) 的 5 ml 干燥 DMF 溶液中加入溴乙酸乙酯 (84.5mg, 0.5mmol) 和碳酸铯 (195.6mg, 0.6 mmol)。当反应完成后，用水稀释反应物并用乙酸乙酯萃取。用水，然后用盐水洗涤有机层，并真空浓缩。通过柱色谱精制粗产物，得到 175mg (83.2% 收率) 的产物。MP-106.2-125.1℃

^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 8.2 (d, $J=7.9$, 1H); 8 (s, 1H); 7.7 (d, $J=8$, 1H); 7.8 (t, $J=7.2$, 1H); 7.43 (t, $J=8$, 1H); 7.3 (d, $J=8.5$, 1H); 7 (d, $J=8.5$, 1H); 4.8-4.5 (dd, $J=16.8$, 2H); 4.3 (q, $J=7$, 2H); 4.1 (s, 3H); 3.7 (d, $J=18$, 1H); 3.4-3.1 (m, 2H); 2.9-2.8 (m, 3H); 1.4-1.3 (t, $J=7$, 3H)

实施例 20

[6-氰基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-氧代-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基] 乙酸



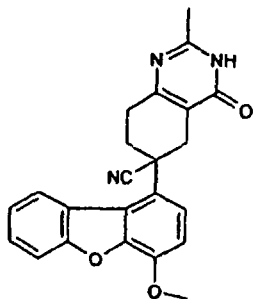
向实施例 19 得到的化合物 (100mg, 0.2188mmol) 的 4 ml 乙醇的经搅拌溶液中加入 1N NaOH 溶液 (3ml)，在室温下将反应物搅拌 4 小时。用 20 ml 水稀释反应物，用 25ml 二乙醚洗涤 3 次。用 1N aq. HCl 将水层酸化至 pH 2-3，用氯仿萃取。用水，然后用盐水洗涤有机层，

并真空浓缩。用醚研磨残渣，得到 45mg (收率-48%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6); 8.24 (d, $J=8.2$, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.84 (d, $J=8$, 1H); 7.63 (t, $J=7.3$, 1H); 7.52 (t, $J=7.4$, 1H); 7.37 (d, $J=8.6$, 1H); 7.24 (d, $J=8.6$, 1H); 4.5 (s, 2H); 4.1 (s, 3H); 3.6 (m, 1H)

实施例 21

6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢喹唑啉-6-腈

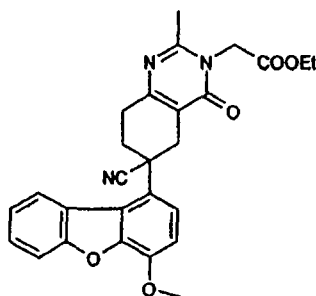


在 60-70℃和氮气大气下，将实施例 1 得到的化合物 (200mg, 0.53mmol)，乙脒盐酸 (124.5mg, 1.32mmol) 和甲氧基钠 (98.3mg, 1.85mmol) 的 7 ml 甲醇混合物搅拌 18 小时。当反应完成后，真空蒸发反应物，用乙酸乙酯和水稀释残渣。用水，然后用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥并真空浓缩。通过柱色谱精制粗产物，得到 200mg (40%收率) 的固体产物。MP-超过 300℃。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6); 12.5 (s, 1H); 8.2 (d, $J=8$, 1H); 7.85 (d, $J=8$, 1H); 7.64 (t, $J=7.5$, 1H); 7.5 (t, $J=7.4$, 1H); 7.34 (d, $J=8.6$, 1H); 7.24 (d, $J=8.6$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.6 (m, 1H); 3 (m, 3H); 2.8-2.6 (m, 2H), 2.3 (s, 3H)

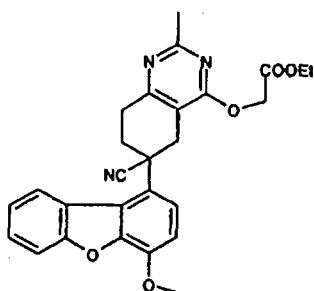
实施例 22

[6-氰基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-4-氧代-3, 4, 5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-3(4H)-基] 乙酸乙酯



实施例 23

{[6-氰基-6-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-2-甲基-5, 6, 7, 8-四氢喹唑啉-4-基]氧基} 乙酸乙酯



向实施例 21 得到的化合物 (150mg, 1.76mmol) 的干燥 DMF (5ml) 溶液中加入溴乙酸乙酯 (322.3mg, 1.93mmol) 和碳酸铯 (688mg, 2.11mmol)。反应物在室温下搅拌 1 小时, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用水, 然后用盐水洗涤有机层和用硫酸钠干燥并真空浓缩。通过柱色谱精制粗产物, 得到两种纯净的化合物。

实施例 22 是以较小极性洗脱, 50mg (收率-27.2%), MP-165.1-175℃。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 8.24 (d, $J=8$, 1H); 7.72 (d, $J=8.1$, 1H); 7.55 (t, $J=7.4$, 1H); 7.44 (t, $J=7.5$, 1H); 7.28 (d, $J=9$, 1H); 6.98 (d, $J=8.5$, 1H); 5.1-4.8 (dd, $J=15.6$, 2H); 4.24 (q, $J=7.1$, 2H); 4.1 (s, 3H); 3.8-3.6 (dd, $J=17.3$, 2H); 3.4-3.2 (m, 1H); 2.9-2.6 (m, 3H); 2.52 (s, 3H)

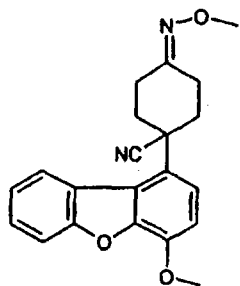
实施例 23 是以较大极性洗脱, 30mg (收率-16.34%), MP-116.2-140℃。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 8.23 (d, $J=8$, 1H); 7.7 (d, $J=8$, 1H); 7.54 (t, $J=7.3$, 1H); 7.4 (t, $J=7.3$, 1H); 7.28 (d, $J=8.5$, 1H); 6.96 (d, $J=8.5$, 1H); 5 (d, $J=17.3$, 1H); 4.7 (d, $J=17.3$, 1H);

4.3 (q, J=7, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.7 (m, 1H); 3.3-3.0 (m, 2H); 2.9-2.8 (m, 2H); 2.5 (m, 1H); 2.5 (s, 3H); 1.35 (t, J= 3H)

实施例 24

1-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)-4-(甲氧基亚胺基)环己腈



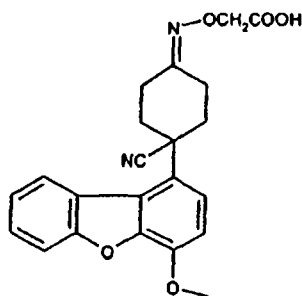
步骤 1-将实施例 2 得到的化合物(50mg, 0.156mmole), 乙酸钠(20mg, 0.238mmol)和盐酸羟胺(17mg, 0.235mmol)的 2ml 乙醇混合物在 85-90℃下回流 3 小时。当反应完成后, 馏出乙醇, 用水稀释反应物, 用碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取。真空蒸发乙酸乙酯层, 得到 45mg 的肟产物(收率-86.5%)

步骤 2-在氮气大气下, 向 50% 氢化钠(24mg, 0.2mmol) 的 2 ml 干燥 DMF 的溶液中滴加该肟产物的干燥 DMF 溶液。反应物在室温下搅拌 30 分钟。滴加碘甲烷溶液, 将反应物搅拌 30 分钟。当反应完成后, 用水使反应物停止反应并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空蒸发, 得到产物 30mg(收率-65%)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 8.27 (d, J=7.8, 1H); 7.73 (d, J=7.5, 1H); 7.55 (ddd, J=1.2, 7.3, 8.2, 1H); 7.46 (m, 1H); 7.26 (d, J=8.4); 7 (d, J=8.5, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 3.6 (m, 1H); 3-2.6 (m, 4H); 2.5 (m, 1H); 2.2-2.1 (m, 2H)

实施例 25

(([4-氟基-4-(4-甲氧基二苯并[b, d]呋喃-1-基)亚环己基]氨基)氧基)乙酸



步骤 1-将实施例 2 得到的化合物(500mg, 1.56mmole), 乙酸钠(190mg, 2.38mmol)和盐酸羟胺(163mg, 2.35mmol)的 10ml 乙醇混合物在 85-90℃ 下回流 3 小时。当反应完成后, 馏出乙醇, 用水稀释反应物, 用碳酸氢钠中和并用乙酸乙酯萃取。真空蒸发乙酸乙酯层, 得到 500mg 的肟产物(收率-95.6%)

步骤 2-将该肟产物(500mg, 1.49mmol), 溴乙酸乙酯(324mg, 1.9mmol)和碳酸钾(61mg, 0.5mmol)的干燥 DMF 混合物加热至 60-70℃ 2 小时。当反应完成后, 用水稀释反应物并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空蒸发, 得到 250mg(收率-40%)的酯产物。

步骤 3-向上述酯产物(200mg, 0.47mmol)的 3.5 ml 乙醇溶液中加入溶于 1 ml 水的 NaOH(28.5mg, 0.71mmol)溶液。反应物在室温下搅拌过夜。当反应完成后, 真空蒸发乙醇并用浓 HCl 将反应物酸化至 pH 2 并用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层并真空蒸发, 得到 40mg 的酸产物(收率-22.2%)。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3); 11.4 (s, 1H); 8.13 (d, $J=7.6$, 1H); 7.8 (d, $J=7.6$, 1H); 7.62 (t, $J=7.2$, 1H); 7.5 (t, $J=7.1$, 1H); 7.4 (d, $J=8.5$, 1H); 7.2 (d, $J=8.6$, 1H); 4.1 (s, 3H); 3.1-2.4 (m, 6H)