

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 98805597. X

[51] Int. Cl.

C07D 249/18 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

C07D 271/12 (2006.01)

C07D 285/10 (2006.01)

C07C 235/26 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 100445272C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 307/88 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

C07D 333/72 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

C07D 311/76 (2006.01)

C07D 265/02 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 237/32 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

[22] 申请日 1998.6.2 [21] 申请号 98805597. X

[30] 优先权

[32] 1997. 5. 30 [33] DE [31] 19723722. 3

[86] 国际申请 PCT/EP1998/003242 1998. 6. 2

[87] 国际公布 WO1998/054159 德 1998. 12. 3

[85] 进入国家阶段日期 1999. 11. 29

[73] 专利权人 舍林公开股份有限公司

地址 联邦德国柏林

[72] 发明人 曼弗雷德·雷曼

克劳斯·舍尔科普夫

彼得·施特雷尔克

尼古劳斯·海因里希

卡尔-海因里希·弗里策迈尔

汉斯-彼得·穆恩

劳尔夫·克拉腾马赫

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 19 页 说明书 68 页

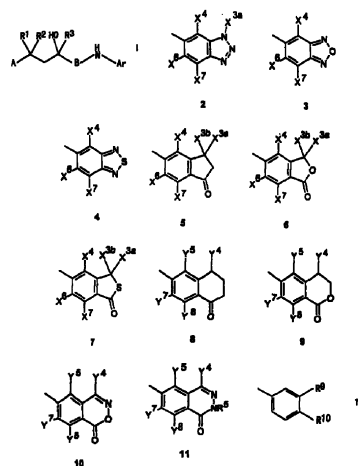
[54] 发明名称

具有促孕激素和雄性激素之混合活性的非甾体(杂)环取代的酰基苯胺

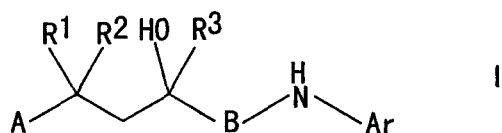
[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的非甾体促孕激素；其中：
 R^1 和 R^2 是相同或不同的，并代表氢原子、 $C_1 - C_5$ 烷基或卤原子，而且还可与链中的碳原子一起形成 3-7 元环； R^3 代表 $C_1 - C_5$ 烷基或者部分或完全氟化的 $C_1 - C_5$ 烷基；A 代表任选被取代的单环或二环系芳香环、酯基 - $COOR^4$ 、烯基 - $CR^5 = CR^6R^7$ 、炔基 - $C \equiv CR^5$ 或者部分或完全氟化的 $C_1 - C_5$ 烷基；B 代表羰基或 CH_2 基团；而 Ar 代表选自以下部分通式 2-11 中的环系；如果通式 I 中的 B 代表 CH_2 基团，则 Ar 另外代表以下部分通式 12 的苯基；这些新化合物对促孕激素受体具有非常强的亲和力。它们可单独或者与雌激素复合用于避孕制剂中。它们还可用于治疗子宫内膜异位。它们可与雌激素一起使用治疗妇科疾病。它们还可用于治疗经前疼痛或用于

替代疗法中。这些化合物的雄性激素作用使得它们可用于雄性生育控制、雄性 HRT 和激素治疗中，以及用于治疗男科疾病。



1、通式 I 的化合物：



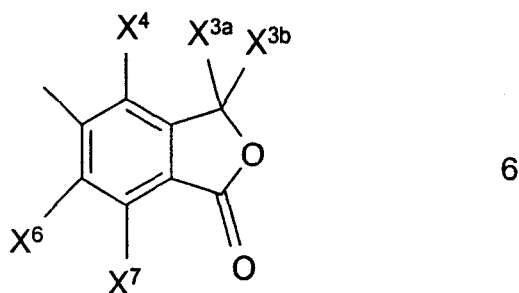
其中： R^1 和 R^2 是相同或不同的，并代表氢原子、 C_1-C_5 烷基或卤原子，或者 R^1 和 R^2 与链中的碳原子一起形成 3—7 元环，

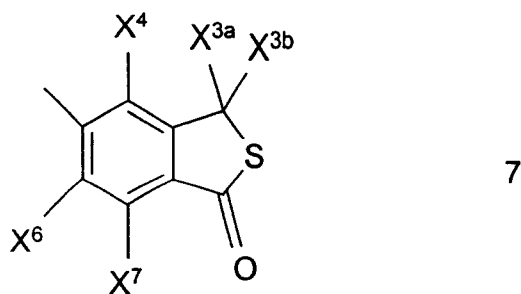
R^3 代表 C_1-C_5 烷基或者部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基，

A 代表单环或二环系碳环或者单环系杂环芳香环，该环任选地被选自以下组中的一种或多种基团所取代：卤素， C_1-C_5 烷基，羟基，带有 C_3-C_{10} 烷氧羰基烷基、 C_2-C_5 氰烷基、烯丙基或炔丙基的羟基，氰基或硝基， C_1-C_5 烷氧基， C_2-C_5 烯基— $CR^5=CR^6R^7$ ，部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基，或者与芳香环 A 中的 2 个相邻碳原子一起形成 $n+2$ 元环并可包含不饱和键的 $(CH_2)_n$ 基团，其中 $n=3, 4, 5$ ，

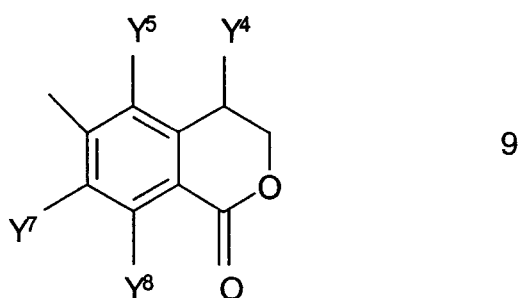
B 代表羰基或 CH_2 基团，以及

Ar 代表选自以下式 6、7 和 9 的环系：





7



9

其中基团 X^{3a} 和 X^{3b} 可相同或不同，并选自于：氢原子、 C_1-C_5 烷基、部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基- $CR^5=CR^6R^7$ ，或者基团 X^{3a} 和 X^{3b} 与式 6 或 7 之苯并稠合环系上的 C 原子一起形成总共 3-7 元的环，

基团 X^4 、 X^6 、 X^7 相同或不同，并选自于氢原子，卤原子， C_2-C_5 烯基- $CR^5=CR^6R^7$ ，或炔基- $C\equiv CR^5$ ，

基团 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 和 Y^8 是氢原子，

R^5 、 R^6 和 R^7 可相同或不同，并相互独立地代表氢原子或 C_{1-5} 烷基，或者

如果 B 代表 CH_2 基团，通式 I 化合物与酸的生理相容盐。

2、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其为外消旋体或非对映体混合物的形式。

3、如权利要求1所述的通式I化合物，其为经分离的光学异构体的形式。

4、如权利要求1所述的通式I化合物，其中 R^1 和 R^2 是相同或不同的，并代表氢原子、甲基或乙基，或者 R^1 和 R^2 与链中的碳原子一起形成环丙基环。

5、如权利要求1所述的通式I化合物，其中 R^3 代表 C_1-C_5 全氟烷基。

6、如权利要求1所述的通式I化合物，其中芳香环A代表苯或噻吩环，它们可被一种或多种选自以下组中的基团取代：氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、可与芳香环A中的2个相邻碳原子一起形成 $n+2$ 元环并可包含不饱和键的 $(CH_2)_n$ 基团、乙烯基、羟基、甲氧基、乙氧基，其中 $n=3, 4, 5$ 。

7、如权利要求1所述的通式I化合物，其中 X^{3a} 代表氢原子或 C_1-C_5 烷基。

8、如权利要求1所述的通式I化合物，其中 X^{3a} 和 X^{3b} 是相同或不同的，并代表氢原子或 C_1-C_5 烷基。

9、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其中 X^4 、 X^6 和 X^7 是相同或不同的，并相互独立地代表氢原子或卤原子。

10、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其中：

R^1 和 R^2 是相同或不同的，并代表氢原子、甲基或乙基，或者与链中的碳原子一起形成环丙基；

R^3 代表 C_1-C_5 全氟烷基；

A 代表苯或噻吩环，它们可被一种或多种选自以下组中的基团取代：氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、可与芳香环 A 中的 2 个相邻碳原子一起形成 $n+2$ 元环并可包含不饱和键的 $(CH_2)_n$ 基团、乙烯基、羟基、甲氧基、或乙氧基，其中 $n=3, 4, 5$ ；

X^{3a} 代表羟基或 C_1-C_5 烷基；或者 X^{3a} 和 X^{3b} 是相同或不同的，并代表氢原子和 C_1-C_5 烷基；

X^4 、 X^6 和 X^7 是相同或不同的，并相互独立地代表氢原子或卤原子；或者它们的组合。

11、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其中 Ar 代表式 6 的环系。

12、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其中 Ar 代表式 7 的环系。

13、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是：

4-溴-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基

氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

6-溴-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基

氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-甲基-2-五氟乙基-4-苯基-戊酰基氨基)

-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊

酰基氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊

酰基氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-(2-羟基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰

基氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基

氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基

氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(4-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基

氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(4-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基

氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-甲基-4-(4-甲苯基)-2-三氟甲基-戊酰基

氨基) -2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-甲基-4-(3-甲苯基)-2-三氟甲基-戊酰基

氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(4-氰基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(3,4-二甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(3,5-二甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(5-氯-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-(2-羟基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并

[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(5-氯-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

6-乙酰基-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

6-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-4,4-二甲基-2-三氟甲基-己烯酰基氨基)-2

一苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-3-(1-苯基-环丙基)-2-三氟甲基-丙酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

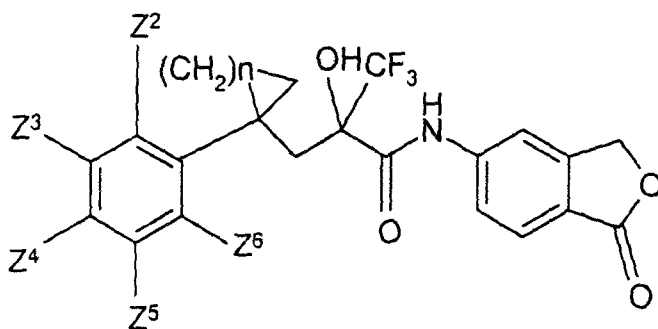
5-(2-羟基-3-(1-苯基-环丁基)-2-三氟甲基-丙酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-3-(1-苯基-环己基)-2-三氟甲基-丙酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(4-(3-氯-4-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮。

14、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物, 其是以下化合物:

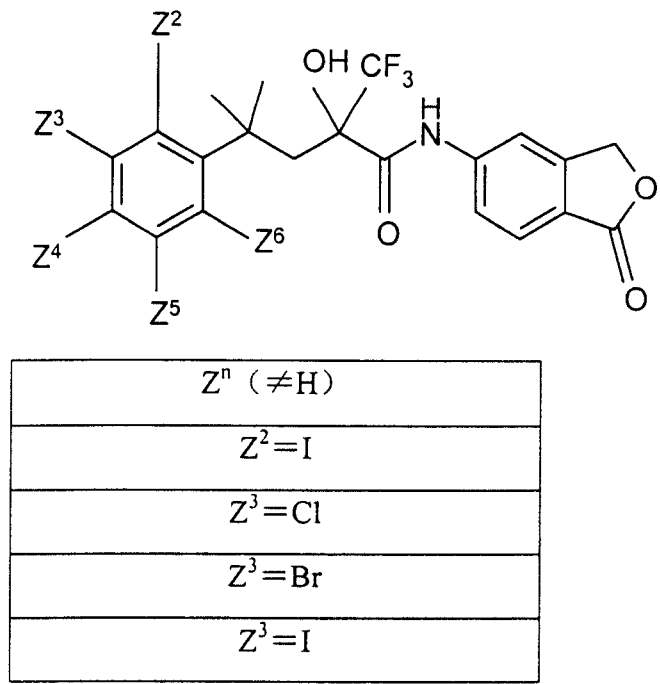


n	Z ⁿ (≠H)	异构体
1		外消旋体
1		(+)-对映体
1		(-)-对映体
1	3-F	外消旋体

1	2-Cl	外消旋体
1	4-Cl	外消旋体
1	4-Cl	(+)-对映体
1	4-Cl	(-)-对映体
1	2-Br	外消旋体
1	3-Br	外消旋体
1	2, 4-Cl ₂	外消旋体
1	2-OCH ₃	(+)-对映体
1	2-OCH ₃	(-)-对映体
1	3-OCH ₃	外消旋体
1	3-CF ₃	外消旋体
2		外消旋体
2		(+)-对映体
2		(-)-对映体
3		(+)-对映体
3	4-CH ₃	外消旋体
4		外消旋体
4		(+)-对映体
4		(-)-对映体

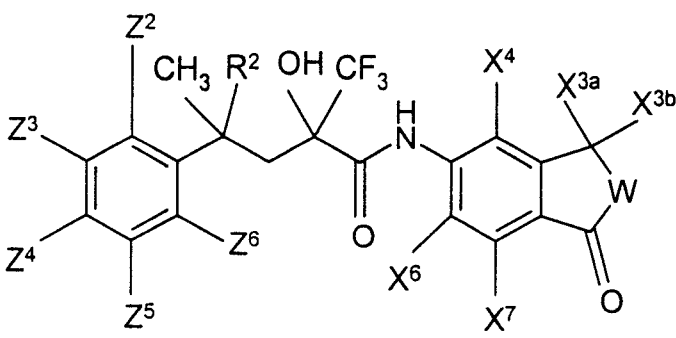
而且其他取代基都是氢。

15、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是以下化合物：



而且其他取代基都是氢。

16、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是以下化合物：



R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	异构体
H	O	X ^{3a} /X ^{3b} =H/CH ₃		非对映体混合物
H	O	X ^{3a} =H, X ^{3b} =CH ₃		(+)-对映体
H	O	X ^{3a} =H, X ^{3b} =CH ₃		(-)-对映体
H	O	X ^{3a} =CH ₃ , X ^{3b} =H		(+)-对映体

H	O	$X^{3a}=CH_3, X^{3b}=H$		(-)-对映体
H	O	$X^{3a}=C_2H_5$		
H	O	$X^{3a}=CH=CH_2$		
H	O	$X^{3a}=CH=CH_2-CH_3$		
H	O	$X^{3a}=CF_3$		
H	O	$X^{3a}=X^{3b}=CH_3$		
H	O	$X^{3a}=X^{3b}=C_2H_5$		
H	O	$X^{3a}+X^{3b}=(CH_2)_4$		
CH ₃	O	$X^4=Br$		
CH ₃	O			

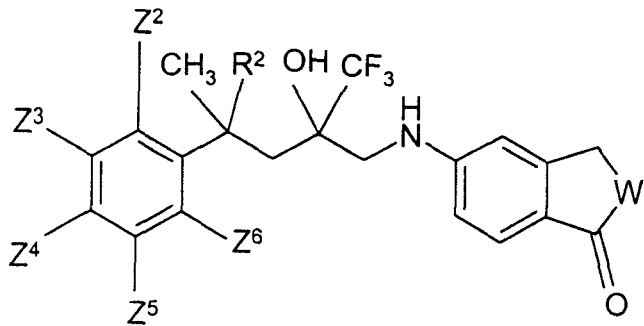
R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	异构体
CH ₃	O	$X^4=Br$		
CH ₃	O		$Z^2=CH_3$	外消旋体
CH ₃	O		$Z^2=CH_3$	(+)-形式
CH ₃	O		$Z^2=CH_3$	(-)-形式
CH ₃	O		$Z^4=CH_3$	
CH ₃	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	外消旋体
CH ₃	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	(+)-形式
CH ₃	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	(-)-形式
CH ₃	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	外消旋体
CH ₃	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	(+)-形式
CH ₃	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	(-)-形式
CH ₃	O		$Z^3/Z^4=(CH_2)_3$	
CH ₃	O		$Z^3/Z^4=-CH=CH-CH=CH-$	
CH ₃	O		$Z^4=F$	
CH ₃	O		$Z^4=Cl$	
CH ₃	O		$Z^4=Br$	
CH ₃	O		$Z^2=OCH_3$	外消旋体
CH ₃	O		$Z^4=OCH_3$	

CH ₃	O		Z ² =Z ⁵ =OCH ₃	
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =CH ₃	外消旋体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =CH ₃	(+)-形式
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =CH ₃	(-)-形式
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =F	

R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	异构体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	
CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ , Z ² =F	
CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ , Z ³ =F	
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =Cl	外消旋体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =Cl	(+)-对映体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =Cl	(-)-对映体
H	S			
CH ₃	S			
H	O-CH ₂ (3)			
CH ₃	O		Z ⁴ =CH=CH ₂	外消旋体
CH ₃	O		Z ⁴ =CN	外消旋体
CH ₃	O		Z ⁴ =COCH ₃	外消旋体
CH ₃	O		Z ⁴ =CONH ₂	外消旋体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	外消旋体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	(+)-对映体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	(-)-对映体
CH ₃	O		Z ² =Br, Z ⁴ =OCH ₃	外消旋体
CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =CN	外消旋体
CH ₃	O		Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OCH ₃	外消旋体
CH ₃	O		Z ³ =COCH ₃ , Z ⁴ =CH(CH ₃) ₂	外消旋体
CH ₃	O		Z ³ =COCH ₃ , Z ⁴ =OCH ₃	外消旋体

而且其他取代基都是氢。

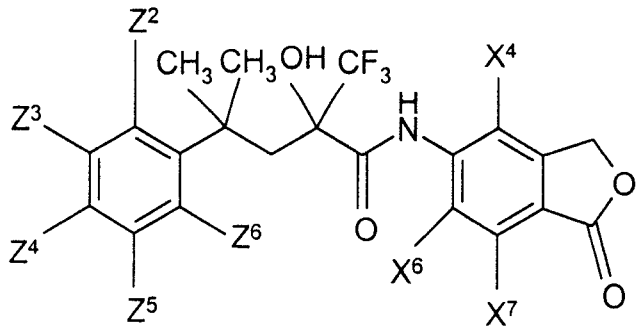
17、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是以下化合物：



R ²	W	Z ⁿ (≠H)	异构体
H	O		外消旋体
H	O		(+)-形式
H	O		(-)-形式
CH ₃	O		外消旋体
CH ₃	O		(+)-形式
CH ₃	O		(-)-形式
CH ₃	O	Z ⁴ =F	外消旋体
CH ₃	O	Z ⁴ =F	(+)-形式
CH ₃	O	Z ⁴ =F	(-)-形式
CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	
H	CH ₂		
H	OCH ₂ (3)		

而且其他取代基都是氢。

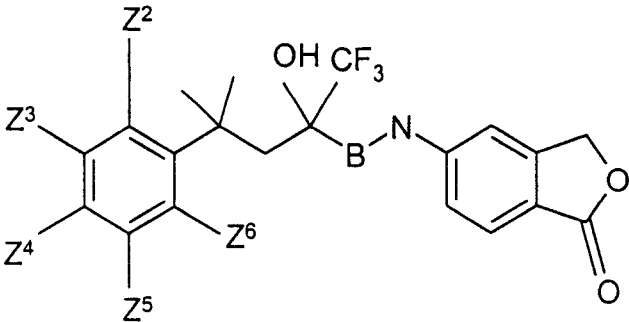
18、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是以下化合物：



$X^n (\neq H)$	$Z^n (\neq H)$
$X^4 = CH=CH_2$	
$X^6 = CH=CH_2$	
$X^6 = C(OC_2H_5)=CH_2$	
$X^6 = C \equiv C-CH_2OH$	
$X^6 = C_6H_5$	
$X^6 =$ 	
$X^6 = C_6H_4OCH_3$ (p-)	
	$Z^3 = CH=CH_2$
	$Z^3 = C_2H_5$
	$Z^3 = COCH_3$
	$Z^3 = CN$
	$Z^4 = CH=CH_2$
	$Z^4 = COCH_3$

而且其他取代基都是氢。

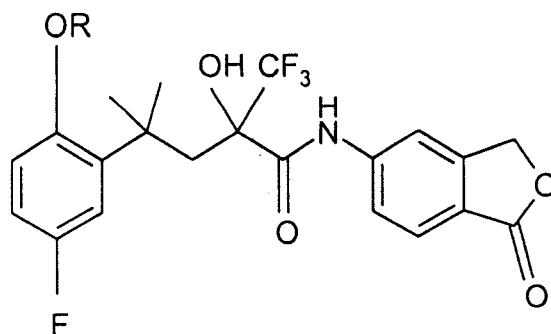
19、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是以下化合物：



B	Z ⁿ (≠H)	异构体
C=O	Z ² =OH	
C=O	Z ⁴ =OH	
C=O	Z ² =Z ⁵ =OH	
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	外消旋体
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	(+)-形式
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	(-)-形式
C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =F	
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =F	
C=O	Z ⁴ =OH, Z ² =F	
C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =Cl	
CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	外消旋体
CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	(+)-形式
CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	(-)-形式
C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =Br	外消旋体
C=O	Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OH	外消旋体
C=O	Z ³ =Cl, Z ⁴ =OH	外消旋体
C=O	Z ³ =Br, Z ⁴ =OH	外消旋体

而且其他取代基都是氢。

20、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其是以下化合物：



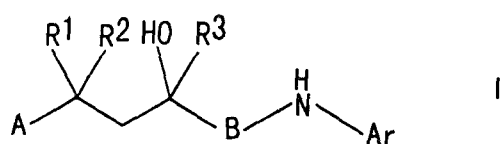
R	异构体
$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	外消旋体
$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	外消旋体
$\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}_2$	外消旋体
CH_2CN	外消旋体
$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	外消旋体
$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	(-)-形式
$\text{CH}_2\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	(+)-形式

而且其他取代基都是氢。

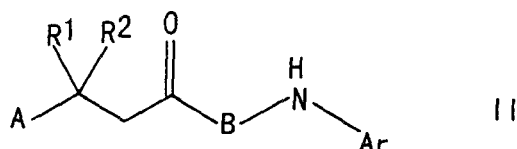
21、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 1 所述的通式 I 化合物以及药物相容性的载体。

22、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物在制备用于避孕、治疗绝经综合症或者保持还孕的药物组合物中的应用。

23、制备通式 I 化合物的方法：



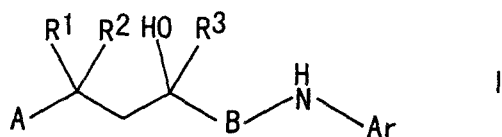
其中 A、B、Ar、 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义，而 R^3 为 CF_3 或 C_2F_5 ，其特征在于，使通式 II 的羰基化合物



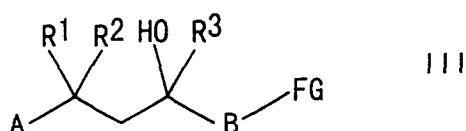
其中 A、B、Ar、 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义，在催化剂存在下与通式 $C_nF_{2n+1}-SiR^3$ 的化合物或者与烷基金属化合物 Grignard 试剂或烷基锂反应，其中 R^3 如权利要求 1 中所定义，形成通式 I 的化合物。

24、如权利要求 23 所述的方法，其中所述催化剂是氟化物盐或碱性碳酸盐。

25、制备通式 I 化合物的方法：



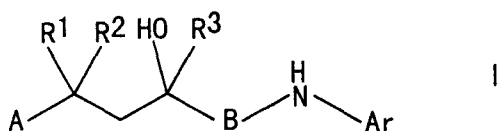
其中 A、B、Ar、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 中所定义，其特征在于，使通式 III 的化合物



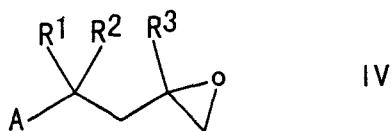
其中 A、B、R¹、R² 和 R³ 如以上通式 I 中所定义，而 FG 代表选自于氯、溴或碘原子、甲苯磺酸或甲磺酸基或者 C₁—C₄ 全氟烷基磺酰氧基的离去基团，与化合物 Ar—NH—R¹¹ 反应，其中 R¹¹ 代表氢原子或 C₁—C₅ 烷酰基，而 Ar 如权利要求 1 中所定义，然后任选地脱除基团 R¹¹。

26、如权利要求 25 所述的方法，其中通式 III 的化合物是由相应的羧酸形成的酰氯中间体产物。

27、制备通式 I 化合物的方法：



其中 A、Ar、R¹、R² 和 R³ 如权利要求 1 中所定义，而 B 代表 CH₂ 基团，其特征在于，使通式 IV 的化合物



其中：A、R¹、R² 和 R³ 如以上通式 I 中所定义，与式 Ar—NH—R¹¹ 反应，其中 R¹¹ 代表氢原子或 C₁—C₅ 烷酰基，而 Ar 如权利要求 1 中所定义，然后任选地脱除基团 R¹¹。

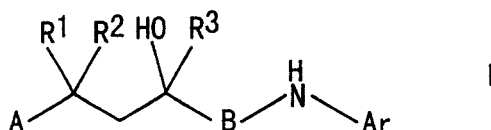
28、如权利要求 1 所述的化合物，其中取代基 A 中的所述杂芳香环是噻吩基。

具有促孕激素和雄性激素之混合混合活性的
非甾体（杂）环取代的酰基苯胺

本发明涉及具有高的促孕激素活性的非甾体化合物。

除许多具有促孕激素活性的甾体化合物外，还已知不是甾体的促孕激素（例如见 EP 0 253 500 B1 和 WO 94/01412，及 J. Med. Chem. 38 (1995) 4878）。

本发明涉及通式 I 的化合物：



其中：R¹ 和 R² 是相同或不同的，并代表氢原子、C₁—C₅ 烷基或卤原子，而且还可与链中的碳原子一起形成 3—7 元环，

R³ 代表 C₁—C₅ 烷基或者部分或完全氟化的 C₁—C₅ 烷基，

A 代表单环或二环系芳香环，其可任选地被选自以下组中的一种或多种基团所取代：卤素，C₁—C₅ 烷基，C₂—C₅ 烯基—CR⁵=CR⁶R⁷（其中 R⁵、R⁶ 和 R⁷ 可相同或不同，并相互独立地代表氢原子或 C₁—C₅ 烷基），羟基，带有 C₁—C₁₀ 酰基、C₃—C₁₀ 烷氧羰基烷基、C₂—C₅ 氰烷基、C₃—C₁₀ 未取代或已取代的烯丙基、C₃—C₁₀ 未取代或已取代的炔丙基、C₂—C₅ 烷氧基烷基、部分或完全被氟原子取代的 C₁—C₅ 烷基的羟基，

氰基或硝基, C_1-C_5 烷氧基, C_1-C_5 烷基硫基, 单或二取代的 C_1-C_{10}

氨基或者部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基,

代表酯基 $-COOR^4$, 其中 R^4 为 C_1-C_5 烷基,

代表烯基 $-CR^5=CR^6R^7$, 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 可相同或不同,

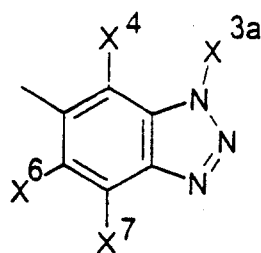
并相互独立地代表氢原子、卤素原子、芳基或 C_1-C_5 烷基,

代表炔基 $-C\equiv CR^5$, 其中 R^5 为氢原子或 C_1-C_5 烷基,

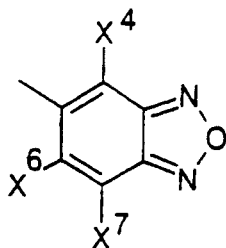
代表部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基,

B 代表羰基或 CH_2 基团, 以及

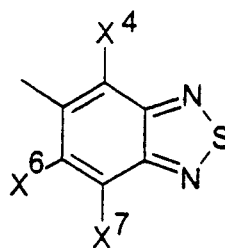
Ar 代表选自以下部分通式 2-11 中的环系:



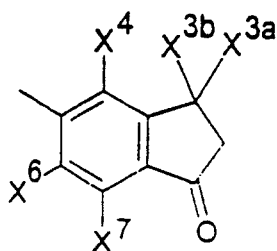
2



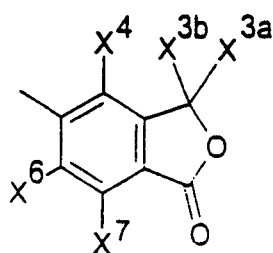
3



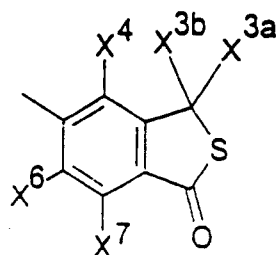
4



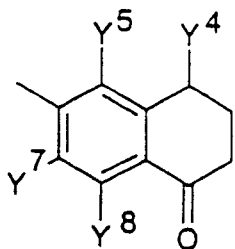
5



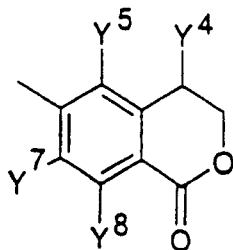
6



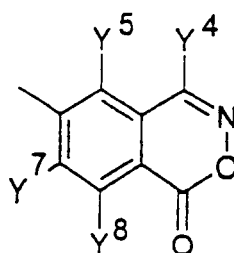
7



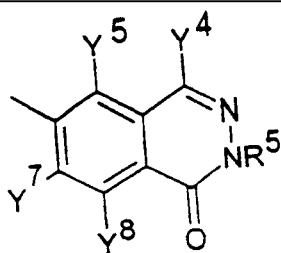
8



9



10



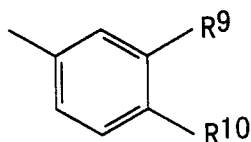
11

其中基团 X^{3a} 、 X^4 、 X^6 、 X^7 (部分通式 2 中), X^4 、 X^6 、 X^7 (部分通式 3 和 4 中), X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^4 、 X^6 、 X^7 (部分通式 5、6 和 7 中) 或 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 、 Y^8 (部分通式 8、9、10 和 11 中) 可相同或不同, 并选自于: 氢原子、可另外包含用 C_1-C_5 烷基醚化或用 C_1-C_5 烷酰基酯化的羟基的 C_1-C_5 烷基、部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基- $CR^5=CR^6R^7$ (其中 R^5 、 R^6 和 R^7 与上述含意相同)、炔基- $C\equiv CR^5$ (其中 R^5 与上述含意相同),

基团 X^{3a} 和 X^{3b} 还可与苯并稠合环系 5、6 或 7 上的 C 原子一起形成总共 3-7 元的环,

而且基团 X^4 、 X^6 、 X^7 (部分通式 2、3、4、5、6 和 7 中) 或 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 、 Y^8 (部分通式 8、9、10 和 11 中) 选自于: 卤原子、羟基、 C_1-C_5 烷氧基或 C_1-C_5 烷酰氧基,

如果通式 I 中的 B 代表 CH_2 基团, 则 Ar 另外代表以下部分通式 12 的苯基:



12

其中 R^9 和 R^{10} 是相同或不同的, 而且代表氰基、硝基、卤原子、 C_1-C_5

烷基、 C_1-C_5 烷氧基、部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷基硫基、 C_1-C_5 烷基亚硫酰基或 C_1-C_5 烷基磺酰基，

以及，如果 B 代表 CH_2 基团，通式 I 化合物与酸的生理相容盐。

本发明化合物与已知具有促孕激素作用的非甾体化合物的区别在于通式 I 之右侧的芳基上的取代模式。在本发明的化合物中，Ar 是苯并稠合的二环环系，而在 EP 0 253 500 B1 中已知的化合物以及被认为最接近的化合物的结构中，处于此点的是在一个、二个或三个位置被取代的苯基。

由于不对称中心的存在，本发明的通式 I 化合物可以是不同的立体异构体。分开的外消旋体和立体异构体也都是本发明的一部分。

在各种情况下，通式 I 化合物中限定的取代基可具有以下含意。

C_1-C_5 烷基可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基、2, 2-二甲基丙基或 3-甲基丁基。甲基或乙基是优选的。

氟、氯、溴或碘原子可代表卤原子。在此优选氟、氯或溴。

如果 R^1 和 R^2 与链中的碳原子一起形成 3-7 元环，则可为例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。优选为环丙基。

对于部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基，可考虑全氟代的上述烷基并主要是三氟甲基或五氟乙基，以及部分氟代的上述烷基如 5, 5, 5, 4, 4-五氟戊基或 5, 5, 5, 4, 4, 3, 3-七氟戊基。

对于 C_2-C_5 烯基，可例如是乙烯基、烯丙基或 2, 3-二甲基-2-丙烯基；如果芳香化合物 A 是被烯基取代的，则优选为乙烯基。

对于 C_2-C_5 烷氧羰基, 例如可是羧甲基、叔丁氧基甲基或者乙氧基甲基, 其中优选前两个。

对于 C_2-C_5 羟基烷基, 可为氰甲基以及 1-和 2-氰基乙基, 优选氰甲基。

C_3-C_{10} 烯丙基优选是未经取代的烯丙基, 如果是取代的烯丙基, 则例如是 1-甲基烯丙基、1, 1-二甲基烯丙基、2-甲基烯丙基、3-甲基烯丙基、2, 3-二甲基烯丙基、3, 3-二甲基烯丙基、肉桂基和 3-环己基烯丙基。

对于 C_3-C_{10} 炔丙基, 可例如是未取代的炔丙基、己基炔丙基、3-甲基炔丙基、3-苯基炔丙基或 3-环己基炔丙基, 优选未取代的炔丙基。

对于 C_2-C_5 烷氧基烷基, 可例如是甲氧基甲基、乙氧基甲基或 2-甲氧基乙基。

C_1-C_5 烷氧基的代表性例子为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基或正戊氧基、2, 2-二甲基丙氧基或 3-甲基丁氧基。优选为甲氧基或乙氧基。

C_1-C_5 全氟烷氧基是上述 C_1-C_5 烷氧基的相应全氟化基团。

单环或二环芳香环 A, 可以是被取代的, 并是碳环或杂环芳香基。

在第一种情况时, 其例如是苯基或萘基, 优选是苯基。

对于杂环, 例如可是单环或二环杂环基团, 如噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、恶唑基、呋咱基 (furazanyl)、吡咯啉基、咪唑啉基、吡

唑啉基、噻唑啉基、三唑基、四唑基、以及相对于杂原子位置所有可能的具体异构体。噻吩基优选作为杂芳香基 A。

对于 R^4 ，优选甲基、乙基、正丙基或异丙基作为酯基 $-COOR^4$ 中的 C_1-C_5 烷基。

作为用于醚化羟基的 C_1-C_5 烷基，上述烷基是合适的，主要是甲基或乙基。

作为用于酯化羟基的 C_1-C_5 烷酰基，合适的是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基或异戊酰基或新戊酰基，优选是乙酰基。

作为用于酯化羟基的 C_1-C_{10} 酰基，可例如是上述烷酰基，还优选是乙酰基、或者苯甲酰基、甲苯酰基、苯乙酰基、丙烯酰基、肉桂酰基或环己基羧基。

如果 X^{3a} 和 X^{3b} 与苯并稠合环系上的碳原子一起形成 3-7 元环，则该环可例如是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。优选为环丙基。

作为 X^4 、 X^6 、 X^7 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 或 Y^8 中的 C_1-C_5 烷酰氧基，合适的是甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基或异戊酰氧基，优选是乙酰氧基。

上述 C_1-C_5 烷基可代表 C_1-C_5 烷基硫基、 C_1-C_5 烷基亚硫酰基或 C_1-C_5 烷基磺酰基中的 C_1-C_5 烷基。

如果通式 I 的化合物 ($B = -CH_2-$) 是以盐存在的，则可为例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、酒石酸盐或苯甲酸盐的形式。

如果本发明的化合物是以外消旋混合物的形式存在，则可根据本

领域技术人员已知的外消旋混合物分离法将它们分离成纯的旋光形式。例如，可通过在旋光性载体材料（CHIRALPAK AD®）上色谱分离出纯的异构体来分离外消旋体。还可利用旋光性酸酯化通式 I 之外消旋化合物中的游离羟基，通过分步结晶或色谱法分离所得到的非对映异构酯，然后将经分离的酯皂化为旋光纯的异构体。例如，可使用苯乙醇酸、樟脑磺酸或酒石酸作为旋光性的酸。

根据本发明优选的通式 I 化合物是：

R^1 和 R^2 是相同或不同的，并代表氢原子、甲基或乙基，还可与链中的碳原子一起形成环丙基，和/或

R^3 代表 C_1-C_5 全氟烷基，和/或

A 代表苯、萘或噻吩环，它们可被一种或多种选自以下组中的基团取代：氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、可与芳香化合物 A 中的 2 个相邻碳原子一起形成 $n+2$ 元环并可包含不饱和键的 $(CH_2)_n$ 基团（ $n=3, 4, 5$ ）、乙烯基、羟基、甲氧基、乙氧基，和/或

X^{3a} 代表羟基或 C_1-C_5 烷基，或者

X^{3a} 和 X^{3b} 是相同或不同的，并代表氢原子和 C_1-C_5 烷基，和/或

X^4 、 X^6 和 X^7 是相同或不同的，并相互独立地代表氢原子或卤原子，和/或

Y^4 代表 C_1-C_5 烷基或 C_1-C_5 全氟烷基，和/或

Y^5 、 Y^7 和 Y^8 是相同或不同的，并相互独立地代表氢原子或卤原子，而其他取代基的含意都如上所述。

另外，其中 Ar 代表部分通式 6、7、10 或 11 之环系的通式 I 化合

物是优选的。

以下化合物是本发明中特别优选的：

4-溴-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

6-溴-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(2-羟基-4-甲基-2-五氟乙基-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(2-羟基-4-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(2-羟基-4-(2-羟基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(4-(2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(4-(4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(4-(4-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5-(4-(4-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮；

5- (2-羟基-4-甲基-4-(4-甲苯基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (2-羟基-4-甲基-4-(3-甲苯基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4-(4-氰基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4-(3, 4-二甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4-(3, 5-二甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (2-羟基-4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4-(5-氯-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4-(5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (2-羟基-4-(2-羟基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4-(2-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5- (4- (3- 氟- 4- 甲氧基苯基)- 2- 羟基- 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 戊酰基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (2- 羟基- 4- 苯基- 2- 三氟甲基- 戊酰基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (2- 羟基- 4- (2- 甲氧基苯基)- 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 戊酰基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (4- (5- 氟- 2- 甲氧基苯基)- 2- 羟基- 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 戊酰基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (2- 羟基- 4- 苯基- 2- 三氟甲基- 戊基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (2- 羟基- 4- 甲基- 4- 苯基- 2- 三氟甲基- 戊基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (4- (4- 氟苯基)- 2- 羟基- 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 戊基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (4- (5- 氟- 2- 羟基苯基)- 2- 羟基- 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 戊基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

6- 乙酰基- 5- (2- 羟基- 4- 甲基- 4- 苯基- 2- 三氟甲基- 戊酰基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (4- (3- 氟- 4- 羟基苯基)- 2- 羟基- 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 戊酰基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

5- (4- (3- 氟苯基)- 2- 羟基- 4- 甲基- 2- 三氟甲基- 戊酰基氨基) - 2- 苯并[c]呋喃酮;

6-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

6-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

6-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-4-三氟甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

4-乙基-6-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

4-乙基-6-(2-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

6-(2-羟基-4-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

4-乙基-6-(2-羟基-4-甲基-4-(4-甲基苯基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

6-(4-(4-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-4-乙基-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

4-乙基-6-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

6-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

1-(4-硝基-3-三氟甲基苯胺基)-4-苯基-2-三氟甲基-2-戊醇;

1-(4-硝基-3-三氟甲基苯胺基)-4-苯基-2-三氟甲基-2-戊醇;

5-(2-羟基-4,4-二甲基-2-三氟甲基-己烯酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-3-(1-苯基-环丙基)-2-三氟甲基-丙酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-3-(1-苯基-环丁基)-2-三氟甲基-丙酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

5-(2-羟基-3-(1-苯基-环己基)-2-三氟甲基-丙酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮;

6-(2-羟基-2,4-二甲基-4-苯基-戊酰基氨基)-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮;

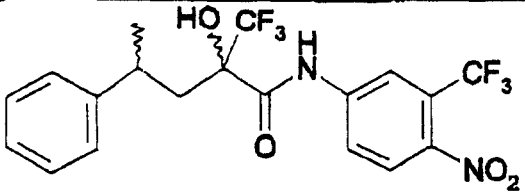
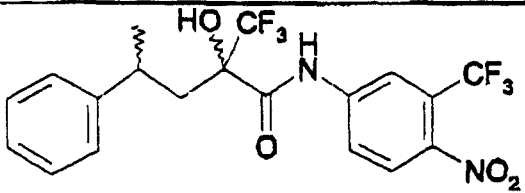
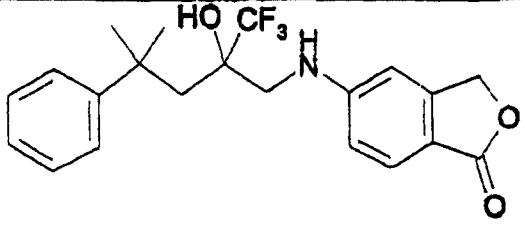
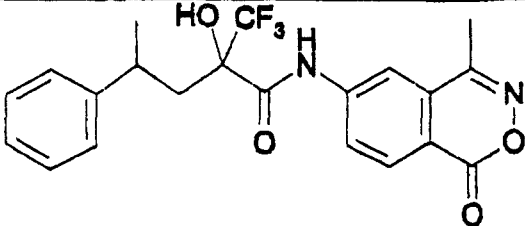
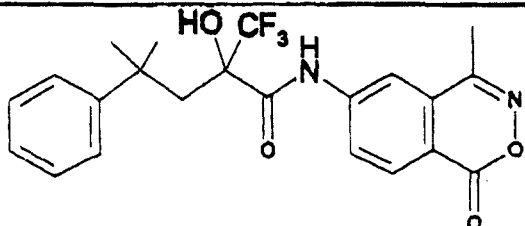
5-(4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮。

还优选表 7-15 中所列的化合物。

上述化合物中特别优选的是它们的光学对映体或经分离的非对映体。

在促孕激素作用的促孕激素受体结合实验中,使用得自于兔子宫匀浆的胞液和作为参考物质的 ^3H -孕酮,本发明的新化合物显示了强至非常强的与促孕激素受体的亲和性(见表 1)。

表 1

实施例	结 构	竞争因子 (参考物质3H-孕酮)
(*) (mp. 141-142 °C)		17
(*) (mp. 161 °C)		2.0
65		0.17
104		0.1
106		0.55

(*) EP 0 253 500 B1, 实施例 2

除促孕激素作用（该作用的不同程度取决于所选用的通式 I 化合物）外，这些新化合物的特征还在于对雄性激素受体具有或多或少的亲和性。使用由大鼠前列腺匀浆组成的胞液和作为参考物质的 ^3H -甲基 trienolone 进行雄性激素受体结合实验，以测试雄性激素作用。

相对于 EP 0 253 500 B1 中的促孕激素化合物，本发明的新化合物也表现为具有相当新颖之混合作用曲线的化合物，其包括促孕激素和雄性激素作用。

对于本发明的通式 I 化合物，可在本发明的范围内将它们分类为以下三种情况，这是根据对孕酮受体 (KF_{Prog}) 和雄性激素受体 (KF_{Andro}) 的竞争系数来划分的：

- 1) 促孕激素作用较强而雄性激素作用较低的化合物 ($\text{KF}_{\text{Prog}} < 1$, $\text{KF}_{\text{Andro}} > 5$),
- 2) 雄性激素作用较强而促孕激素作用较低的化合物 ($\text{KF}_{\text{Andro}} < 5$, $\text{KF}_{\text{Prog}} > 1$),
- 3) 促孕激素作用和雄性激素作用都明显的化合物 ($\text{KF}_{\text{Prog}} < 1$, $\text{KF}_{\text{Andro}} < 5$)。

取决于它们根据上述 1)、2)或 3)的分类，本发明的化合物可用于不同的医疗和药物用途。

对于归类为 1)的化合物，其具有强的促孕激素作用，而雄性激素作用较低，它们是非常有效的促孕激素，与其他已知的许多促孕激素化合物类似，可在非胃肠道给药和口服给药时用于防止怀孕。

与雌激素复合时，所得到的复合制剂可用于避孕和治疗月经性综

合症。

由于具有高的促孕激素作用，分为 1)类的新通式 I 化合物可例如单独或与雌激素复合用于避孕药物。但是，促孕激素的所有其他已知作用也适用于这些新的化合物（例如参见：“激素的避孕作用（Kontrazeption mit Hormonen）”，Hans-Dieter Taubert 和 Herbet Kuhl, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1995）。

可常规确定合适的剂量，例如相对于具体应用的已知促孕激素，如避孕时生物等价于 30—150 μ g 的左旋 18—甲基炔诺酮，在怀孕—保持实验中测定生物等价量。

1)类的本发明化合物在避孕制剂中的剂量优选为 0.01—2 mg/天。

促孕激素和雌激素活性成分优选与避孕制剂一起口服给药。优选一次性给药每日剂量。

对于雌激素，所有已知具有雌激素活性的天然和合成的化合物都是合适的。

对于天然雌激素，它们特别是雌二醇及其长效酯如戊酸酯，或者是雌三醇。

但优选的是合成雌激素如乙炔雌二醇、14 α ，17 α —桥亚乙基—1，3，5（10）—雌三烯—3，17 β —二醇（WO 88/01275）、14 α ，17 α —桥亚乙基—1，3，5（10）—雌三烯—3，16 α ，17 β —三醇（WO 91/08219）或者雌二醇的 15，15—二烷基衍生物、特别是 15，15—二甲基雌二醇（WO 95/04070）。对于合成的雌激素，优选为乙炔雌二醇。

最近已知的雌三烯—3—氨基磺酸酯（WO 96/05216 和 WO

96/05217) 也适合作为与 1) 类之通式 I 化合物共同使用的雌激素, 所述磺酸酯类化合物得自于雌二醇或乙炔雌二醇, 它们的特征是具有低的肝雌激素性 (estrogenicity)。最后, 还可提到雌烷系列中的 14α , 15α - 亚甲基甾体, 特别是 14α , 15α - 亚甲基- 17α - 雌二醇以及相应的 3 - 氨基磺酸酯衍生物。

雌激素的给药量相当于 0.01—0.05 mg 乙炔雌二醇的量。

归类为 1) 的新通式 I 化合物也可作为用于治疗妇科疾病和替代治疗的制剂。由于它们具有有利的作用模式, 本发明的化合物特别适用于治疗经前综合症, 如头痛、抑郁、水储留和乳房痛。治疗经前综合症时的每日剂量为约 1—20 mg。

类似于对其他促孕激素所知晓的, 本发明的新化合物也适用于治疗子宫内膜异位。

最后, 本发明的新化合物还可在最近已知并另外使用竞争性孕酮拮抗剂的雌性生育控制组合物中用作促孕激素成分 (H. B. Croxatto 和 A. M. Salvatierra, 雌性避孕和雄性生育力调节 (Female Contraception and Male Fertility), Runnebaum, Rabe & Kiesel 编辑, 第 2 卷, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group, 1991, 第 245 页; WO 93/17686、WO 93/21927、US 5,521,166)。

剂量范围如上所述, 并可按常规 OC 制备方法进行制剂配制。额外的竞争性孕酮拮抗剂在此可顺序地给药。

归类为 2) 和 3) 的通式 I 化合物, 即、具有强雄性激素作用 (雄性激素作用性促孕激素) 的化合物, 可用于制备雄性生育控制药物组合

物。

目前，在几个 WHO 研究中，在非胃肠道给药雄性激素（庚酸睾酮）的男性身上测试了由几种口服给药的促孕激素（Depot-medroxy 孕酮乙酸酯、左旋 18-甲基炔诺酮酯、环丙氯地孕酮）组成的组合的避孕作用。

相反地，男性生育控制可用这些化合物的一种剂型来进行，所述剂型特别是口服剂型或者可经皮给药的剂型。

另外，根据本发明具有雄性激素作用的化合物可用于老年男性身上作为男性 HRT（激素替代疗法）。

可更类似地归类于 2) 的通式 I 化合物，即、主要具有雄性激素作用而促孕激素作用较弱的化合物，可用于雄性激素治疗。可用它们制备用于治疗性腺机能亢进或者治疗雄性不育及性能力障碍的制剂。

对于用于雄性生育控制和治疗上述雄性激素疾病的药物，本发明化合物的使用剂量应在作用上等于 WHO 研究中所用的庚酸睾酮的量或者是所用化合物之雄性激素治疗中已用的剂量。

作用上相同的量是指在大鼠的精囊和/或前列腺上测试雄性激素作用的实验（Hershberger 实验）中达到相当作用时的量。

对于雄性中的 HRT，目前使用约 10 mg 庚酸睾酮/天的替代剂量。

在 WHO 进行的雄性生育控制研究中，使用了不同的睾酮酯（庚酸、bucyclate、十一烷酸），范围约为 10—30 mg/天。

在此应指出的是，对于本发明之具有混合作用曲线 1)、2) 和 3) 的化合物的各种适应症的相互关系，1)、2) 和 3) 之间的转变是平缓的。以

KF_{Prog} 和/或 KF_{Andro} 为基础在 KF 指定区域边缘的化合物也可容易地用于归类为相邻混合作用曲线的适应症中。

通式 I 的化合物还对糖皮质激素和/或矿物皮质激素受体表现出部分作用。

以本发明的新化合物为基础配制药剂是按照本领域已知的方式进行的，其中将活性成分以及任选的雌激素用格林制剂（galenicals）、稀释剂、任选的遮味剂等中常用的载体处理，然后制成所希望的给药剂型。

在优选的口服给药时，片剂、包衣片、丸剂、混悬剂或溶液剂是特别合适的。

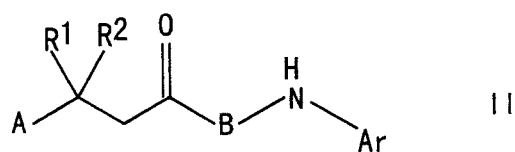
对于非胃肠道途径给药，特别是油溶液如芝麻油、蓖麻油和棉籽油溶液是适合的。为增加溶解度，可添加增溶剂如苯甲酸苄基酯和苄醇。

通式 I 化合物可连续地用宫内释放系统（宫内系统=IUS；如 MIRENA®）给药；在此种情况下，活性化合物释放速率的选择应使每日释放剂量在上述剂量范围内。还可将本发明的物质掺入在透皮给药系统中，并由此经皮给药这些化合物。

本发明的通式 I 化合物可如下制备。

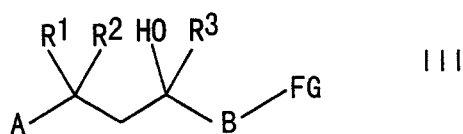
制备方法

1、通式 II 的羰基化合物



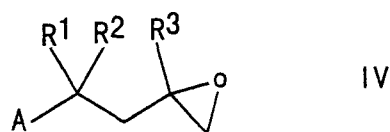
其中：A、B、Ar、 R^1 和 R^2 如上式 I 中所定义，在催化剂存在下与通式 $C_nF_{2n+1}-SiR^3$ 的化合物（其中 R^3 如以上通式 I 中所定义）或者与烷基金属化合物如 Grignard 试剂或烷基锂反应，形成式 I 的化合物。对于催化剂，氟化物盐或碱性化合物如碱性碳酸盐是合适的（J. Amer. Chem. Soc. 111, 393 (1989)）。

2、通式 III 的化合物



其中 A、B、 R^1 、 R^2 和 R^3 如上式 I 中所定义，FG 代表离去基团，与化合物 $Ar-NH-R^{11}$ （其中 R^{11} 代表氢原子或 C_1-C_5 酰基，而 Ar 如以上通式 I 中所定义）反应，并任选地脱除基团 R^{11} ，得到式 I 的化合物。在此情况下，通式 III 的化合物可任选地仅以中间体的形式形成，例如其可为由相应的羧酸形成的酰氯中间体产物。离去基团例如是氯、或溴或甲苯磺酰基。

3、通式 IV 的化合物



其中：A、 R^1 、 R^2 和 R^3 如上式 I 中所定义，与式 $Ar-NH-R^{11}$ （其中 R^{11} 和 Ar 如以上所定义）反应，并任选地脱除基团 R^{11} ，得到式 I 的化合物，其中 B 代表 CH_2 基团。

4、根据本领域已知的方法使式 I 的化合物（其中基团 A 或 Ar 保包含芳基-X 基团，而“芳基”代表相应于通式 I 中所定义的异环或杂环芳香化合物，X 代表溴或碘原子或者基团 $-O-SO_2R^{12}$ ， R^{12} 代表 C_1-C_5 全氟代烷基）在金属催化下与式 $R^{13}-Y$ 的化合物（其中 R^{13} 代表任选被取代的芳基、乙烯基或乙炔基，而 Y 代表氢原子(J. Org. Chem. 43, 2947 (1993))、基团 $B(O-R^{14})_2$ (J. Org. Chem. 58, 2201 (1993)、或者 $Sn(R^{15})_3$ (J. Org. Chem. 52, 422 (1987)， R^{14} 和 R^{15} 代表苯基或 C_1-C_5 烷基，而且 R^{14} 还代表氢、Mg-卤素或碱金属原子）反应，形成芳基- R^{13} 化合物。

5、在 A 或 Ar 中包含烷氧基或酰氧基取代基的通式 I 化合物中，OH 基团是自由的，并可任选地在其他反应中被醚化或酯化，或者在转化为 1-苯基-5-四唑基醚后，通过氢化被完全地除去(J. Amer. Chem. Soc. 88, 4271 (1966))。

在所有上述方法中，1 和 2 适合于制备所有通式 I 中所包括的化合

物。

其中 B 代表 $-\text{CH}_2-$ 基团的通式 I 化合物可用第 3 种方法来制备。

使用第 4 和 5 种方法时，可对现存的通式 I 化合物进行官能化。

根据上述方法之一制备而且其中 A 是任选被取代的芳香环的化合物，可任选地根据已知的方法对所述芳香基进行选择性地取代。该方法的例子有多键的催化氢化、硝化和卤化。

如下制备实施例中所用的起始物：

起始物的制备

4-甲基-4-苯基-2-氧戊酸

在 150 ml 乙醚中由 26.4 mg 镁和 162 ml 的 2-甲基-2-苯基-1-氯丙烷制备 Grignard 溶液，然后在 -30°C 下将该溶液滴加至 600 ml 的草酸二乙酯中。室温下 2 小时后，将其添加至氯化铵溶液中，用乙醚萃取，干燥（硫酸钠），然后蒸馏成各种馏分；得到 84 g 的乙酯（沸点 $115-120^{\circ}\text{C}/0.03\text{ hPa}$ ），将其溶解在 1 升甲醇中，与 500 ml 的 1 M 氢氧化钠溶液混合，并在室温下搅拌 1.5 小时。真空蒸发甲醇后，在水和乙醚之间分配残留物，用盐酸酸化含水相，并用乙醚萃取。蒸发浓缩后，得到稠油状的 4-甲基-4-苯基-2-氧戊酸 57 g。

4, 4-二甲基-2-氧-5-己烯酸

用 10% 氢氧化钾溶液皂化，由 50 g 的 3, 3-二甲基-4-戊烯酸甲酯得到 36 g 油状的 3, 3-二甲基-4-戊烯酸。与亚硫酰氯搅拌（20

小时，室温)，得到酰氯，沸点为 59°C/30 hPa。将 16 g 该物质与 15 g 三甲基甲硅烷基氰化物 and 0.16 g 碘化锌一起搅拌 4 天。蒸馏后，得到 13 g 的 4, 4-二甲基-2-氧-5-己烯酸，沸点为 75-85°C/30 hPa。将 2 g 该物质在 0.6 ml 甲醇之 13 ml 己烷溶液中用盐酸气饱和，并同时用冰冷却，2 小时后与水混合。在干燥（硫酸钠）和蒸发浓缩后，由己烷相中得到 0.558 g 的 4, 4-二甲基-2-氧-5-己烯酸甲基酯，其沸点为 48°C/0.003 hPa。将 0.535 g 该物质用 1.3 ml 的 3 N 氢氧化钠溶液皂化，由此得到 0.32 g 黄色液态的 4, 4-二甲基-2-氧-5-己烯酸。

3-（1-苯基-环丁基）-2-氧丙酸

将 10 g 的 1-苯基-环丁腈溶解在 70 ml 的甲苯中，然后与 56 ml 的二异丁基氢化铝甲苯溶液（1.2 M）在 -72 至 -69°C 下混合。 -75°C 下 4 小时后，滴加 30 ml 的乙酸乙酯。加热至室温后，再添加乙酸乙酯和水。然后过滤，分离有机相，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。在硅胶上色谱分离（己烷和 0-10% 乙酸乙酯）后，得到 7.6 g 的 1-苯基-环丁醛。将 3 g 该物质溶解在 10 ml 四氢呋喃中，并在 0°C 下滴加至一溶液中，该溶液是如下制备的：在 0°C 下将 5 g 三乙基-2-乙氧基膦酰基乙酸酯之 70 ml 四氢呋喃溶液与 10.3 ml 的 2 M 二异丙基酰胺锂之四氢呋喃/己烷/乙苯溶液混合。室温下 20 小时后，添加水，用乙酸乙酯萃取，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。用 28 ml 的 1 N 氢氧化钠溶液皂化 2 g 该物质。得到 1.32 g 的酸，该酸与 25 ml 的 1 M 硫酸一起在 90°C 下加热 20 小时并剧烈搅拌。用乙醚萃取后，干燥（硫酸钠）并蒸发

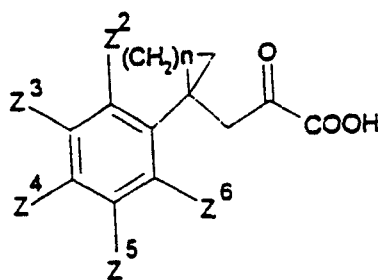
浓缩, 得到 0.89 g 黄色油状的 3-(1-苯基-环丁基)-2-氧-丙酸。

3-[1-(2-甲氧基苯基)-环丙基]-2-氧-丙酸

根据 J. Org. Chem. 40 (1975) 3497 的方法, 在 96 ml 四氢呋喃和 58.6 ml 六甲基磷酸三酰胺中的 16.7 g 2-甲氧基苯基乙腈、158 ml 的三异丙基酰胺锂 (2 M 溶液) 和 46.7 ml 的 1, 2-二氯乙烷相互反应。得到 5.6 g 的 1-(2-甲氧基-苯基)-环丙基腈, 沸点为 104-115°C/0.1 mbar, 该物质进一步如对于 3-(1-苯基-环丁基)-2-氧-丙酸所述进行反应。由此得到油状的 3-[1-(2-甲氧基苯基)-环丙基]-2-氧-丙酸。

类似于 3-(1-苯基-环丁基)-2-氧-丙酸和 3-[1-(2-甲氧基苯基)-环丙基]-2-氧-丙酸所述, 制得表 2 中所列的酸。

表 2



实施例	n	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)
	1	3-F	油状
	1	2-Cl	60-63
	1	4-Cl	油状
	1	2-Br	49-54
	1	3-Br	油状

	1	2, 4-Cl ₂	185—190
	1	3-OCH ₃	油状
	1	3-CF ₃	油状
	3		油状
	3	4-CH ₃	50—61
	4	4-OCH ₃	油状

3—（1—苯基—环丙基）—2—氧—丙酸

用类似于 3—（1—苯基—环丁基）—2—氧—丙酸的方法制备上述化合物。

3—（1—苯基—环己基）—2—氧—丙酸

用类似于 3—（1—苯基—环丁基）—2—氧—丙酸的方法制备上述化合物。

4—（3—甲氧基苯基）—4—甲基—2—氧—戊酸

在-70℃下使 4.2 ml 的 0.6 M 3—甲氧基苯基溴化镁之四氢呋喃溶液与 257 mg 的溴化酮—二甲基硫复合物混合，然后在-40℃下搅拌 20 分钟。冷却至-70℃，缓慢加入 0.33 ml 的 1, 3—二甲基—四氢—2—1H—嘧啶酮及 400 mg 4—甲基—2—氧—3—戊烯酸甲酯（Liebigs Annalen 1974, 477）和 0.71 ml 三甲基氯硅烷在 3.5 ml 四氢呋喃中的混合物。在-70℃下搅拌 1 小时，然后加热至室温。添加 2 N 盐酸和乙酸乙酯，分离乙酸乙酯相，蒸发浓缩，并将残留物溶解在 5 ml 二氯甲烷中。添加 200 mg 的四丁基氟化铵后，室温下放置 1 小时，然后用水洗涤，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩二氯甲烷相。用己烷/乙酸乙酯（97:3）在硅胶上进行色谱分离后，得到 63 mg 的 4—（3—甲氧基苯基）—4—甲基—2—氧—戊酸甲酯，该产物与 1 ml 的氢氧化钾甲醇溶液（10

%) 混合。45 分钟后, 蒸发浓缩, 并将残留物溶解在水中, 用乙醚萃取。用 6 N 盐酸酸化含水相, 并用乙醚萃取。干燥乙醚相 (硫酸钠), 并蒸发浓缩。得到 50 mg 的 4-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸。

2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸

由 1.5 g 的镁和 10 g 的 2-甲基-2-苯基丙基氯在 100 ml 乙醚中制备 Grignard 试剂, 该试剂在与 10 g 三氟丙酮酸乙酯反应后产生 9.5 g 的 2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基戊酸乙酯, 沸点为 90°C /0.045 hPa。

7.5 g 的上述乙酯与 100 ml 的氢氧化钾甲醇溶液 (10%) 一起回流 18 小时。真空蒸发浓缩后, 将残留物溶解在水中, 并用乙醚萃取。用 2 N 盐酸酸化含水相, 然后用乙醚萃取。蒸发浓缩溶剂后, 得到 3.2 g 无色晶体状的 2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸, 熔点为 124-126°C。

4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸

将 1.3 g 的无水氯化锌和 13.2 g 的颗粒锰在 100 ml 四氢呋喃中加热至沸腾, 然后与 0.2 ml 的甲代烯丙基溴沸腾 30 分钟。在沸腾加热下于 2 小时的时间中滴加 25 g 甲代烯丙基溴和 17 g 三氟丙酮酸乙酯在 80 ml 四氢呋喃中的溶液, 然后沸腾另外 1 小时。用冰冷却, 同时添加饱和氯化铵溶液和 300 ml 的乙酸乙酯, 在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后用饱和氯化铵溶液洗涤已分离的乙酸乙酯相, 并用水洗涤三次。干燥 (硫酸钠) 并蒸发浓缩溶剂, 并真空蒸馏残留物。得到 17.6 g 的 2-羟基-

4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯, 沸点为 48°C/1 hPa。

将 0.8 g 的无水氯化铝添加至 5 ml 的 4-氟茴香醚和 0.9 g 的 2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯中。室温下搅拌 40 小时后, 将其添加至冰冷的 2 N 盐酸中, 并用乙酸乙酯萃取。用 1 N 盐酸和水洗涤乙酸乙酯相, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发浓缩。在硅胶上用己烷/乙酸乙酯 (1: 1) 进行色谱分离后, 得到 1 g 的 4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯, 熔点为 38-39°C。

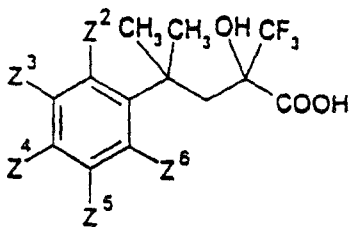
使 1.9 g 的 4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯与 40 ml 的氢氧化钾甲醇溶液 (10%) 回流 2 小时。真空蒸发溶剂后, 添加水, 用己烷萃取, 并用 6 N 盐酸酸化分离的水相。用乙酸乙酯萃取后, 用水洗涤乙酸乙酯相, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发浓缩。由己烷结晶残留物。得到 1.55 g 的 4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸, 熔点为 102-104°C。

2-羟基-4-甲基-4-(2-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酸和 2-羟基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酸

类似地制备 2-羟基-4-甲基-4-(2-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酸和 2-羟基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酸的混合物 (9: 1), 熔点为 150-151°C。

类似地制备表 3 中的酸。

表 3



$Z^n (\neq H)$	熔点 ($^{\circ}C$)
$Z^4=CH_3$	136—138
$Z^3=Z^4=CH_3$	115—117
$Z^3=Z^5=CH_3$	118
$Z^4=Br$	131—132
$Z^4=Cl$	133—135
$Z^4=F$	140—141
$Z^2=OCH_3$	98—99
$Z^4=OCH_3$	129—130
$Z^2=Z^5=OCH_3$	136—147
$Z^2=OCH_3, Z^5=CH_3$	106—107
$Z^2=OCH_3, Z^4=F$	103—106
$Z^2=OCH_3, Z^5=F$	102—104
$Z^4=OCH_3, Z^2=F$	122—124
$Z^4=OCH_3, Z^3=F$	108—109
$Z^2=OCH_3, Z^5=Cl$	103—105
$Z^3/Z^4=(CH_2)_3$	118—119
$Z^3/Z^4= -CH=CH-CH=CH-$	137
$Z^2=OCH_3, Z^4=Br$	115—116
$Z^2=Br, Z^4=OCH_3$	122—124
$Z^4=C_6H_5$	162—163
$Z^2=OCH_3, Z^4=CH(CH_3)_2$	137—138

根据本发明的转化方法，可由上述酸或它们的前体物质制得另外的酸：

2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(4-乙烯基苯基)-戊酸

在二甲基甲酰胺中将 4-(4-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯、三丁基乙烯基锡、三邻甲苯基膦和双-三邻甲苯基膦氯化钡(II)加热至 120℃，制得 2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(4-乙烯基苯基)-戊酸乙酯，碱性皂化该物质形成标题化合物，熔点为 73-74℃。

4-(4-乙酰基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸

类似于上述化合物的制备方法，在二甲基甲酰胺中将 4-(4-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯、三丁基-1-乙氧基乙烯基锡、三邻甲苯基膦和双-三邻甲苯基膦氯化钡(II)加热至 120℃，随后酸解烯醇酯，并进行碱性皂化，得到标题化合物，熔点为 158-162℃。

4-(4-乙酰基-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸

类似于上述化合物的制备方法，在二甲基甲酰胺中将 4-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯、三丁基-1-乙氧基乙烯基锡、三邻甲苯基膦和双-三邻甲苯基膦氯化

钡(II)加热至 120℃, 得到油状标题化合物。

4-(4-氰基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸

用 4-(4-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯、氰化锌和四-三苯基磷钡, 在二甲基甲酰胺中加热至 140℃。皂化后, 得到泡沫状的标题酸。

4-(4-氨基甲酰基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸

用过氧化氢处理上述酸的乙基酯, 然后皂化, 由此得到标题化合物, 熔点为 244-245℃。

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸

用 4-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯、氰化锌和四-三苯基磷钡, 在二甲基甲酰胺中加热至 140℃。皂化后, 得到无定形粉末状的标题酸。

4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸

在 0℃下用 N-溴代琥珀酰胺在二甲基甲酰胺中溴化 2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酸乙酯, 然后皂化, 得到标题化合物, 熔点为 94-96℃。

2-羟基-4-甲基-4-(3-硝基-4-甲氧基苯基)-2-三氟甲基戊酸

于 0℃ 下使 2.5 g 的 2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯与 4 ml 的 100% 硝酸在 12 ml 的三氟乙酸中反应 1 小时，由此得到标题化合物，熔点为 79–80℃。

4-(4-碘-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸

将在 10 ml 乙醚中的 3.2 g 4-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯添加至在 23 ml 乙醚中的 24.2 mmol 甲基溴化镁中。20 小时后，添加氯化铵溶液，分离乙醚相，干燥并蒸发浓缩。将 2.4 g 的残留物溶解在 10 ml 二氯甲烷中，与 714 mg 的 2-三甲基甲硅烷氧基-丙烯酸乙酯混合，冷却至 -70℃，然后与 0.27 ml 的氯化锡 (IV) 混合。15 分钟后，将该溶液添加至碳酸钾溶液中。用乙醚萃取后，用水洗涤有机相，干燥并蒸发浓缩。由此得到的 500 mg 4-(4-碘-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸乙酯用 8.6 ml 的 1 M 氢氧化钠乙醇/水 (2: 1 v/v) 溶液在室温下搅拌 3 小时。添加水，然后用乙醚萃取，用 1 M 盐酸酸化含水相，并用乙醚萃取。干燥并蒸发浓缩后，得到 410 mg 黄色油状的 4-(4-碘-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸。

4-(3-氯苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸

类似于上述实施例制得无定形粉末状的标题化合物。

4- (3-溴苯基) -4-甲基-2-氧-戊酸

类似于上述实施例制得无定形粉末状的标题化合物。

4- (2-碘苯基) -4-甲基-2-氧-戊酸

类似于上述实施例制得无定形粉末状的标题化合物。

4- (3-碘苯基) -4-甲基-2-氧-戊酸

类似于上述实施例制得无定形粉末状的标题化合物。

4- (4-碘苯基) -4-甲基-2-氧-戊酸

类似于上述实施例制得油状的标题化合物。

4- (5-氟-2-甲氧基苯基) -4-甲基-2-氧-戊酸

类似于上述实施例制得标题化合物，熔点为 58-60℃。

4- (4-溴-2-甲氧基苯基) -2-氧-戊酸

类似于上述实施例制得油状的标题化合物。

3- (1-苯基环戊基) -丙酮酸

类似于上述实施例由 1-苯基-环戊醇、2-三甲基甲硅烷氧基丙烯酸乙酯和氯化锡 (IV) 制得油状标题化合物。

4-甲基磺酸-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基)酯

由 2.6 g 的镁屑和 15 ml 的 2-苯基-1-氯丙烷在乙醚中制备 Grignard 溶液, 于 -30°C 下在 30 分钟的时间内向该溶液中添加 15 ml 的草酸二乙酯。在 -20°C 下搅拌 1 小时, 然后在 0°C 下搅拌 2 小时, 接着用饱和氯化铵溶液混合。分离乙醚相, 干燥(硫酸钠)并蒸发浓缩, 最后真空蒸馏。得到 17.7 g 的 2-氧-4-苯基戊酸乙酯, 沸点为 $98-100^{\circ}\text{C}/0.03\text{ hPa}$ 。

将 4.4 g 的 2-氧-4-苯基戊酸乙酯溶解在 40 ml 的四氢呋喃中, 然后在 -78°C 下与 3.6 ml 的三氟甲基-三甲基硅烷和 2 ml 的 2 M 四丁基氟化铵之四氢呋喃溶液混合。在 -78°C 下 24 小时后, 添加另外 20 ml 的 1 M 四丁基氟化铵之四氢呋喃溶液。在 0°C 下搅拌 1.5 小时, 添加乙酸乙酯和饱和氯化钠溶液, 分离有机相, 并用饱和氯化钠溶液和水洗涤。然后干燥(硫酸钠)并蒸发浓缩, 在球形瓶中蒸馏。得到 4.4 g 的 2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸乙酯, 沸点为 $95-100^{\circ}\text{C}/0.04\text{ hPa}$ 。

将 4.35 g 的 2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸乙酯溶解在 100 ml 的乙醚中, 然后在 0°C 下与 1.3 g 的氢化铝锂搅拌 1 小时, 并在室温下搅拌 16 小时。添加少量的水, 并同时冷却, 然后搅拌 1 小时。分离乙醚相, 干燥(硫酸钠)并蒸发浓缩, 在球形瓶中蒸馏。得到 4.1 g 的 4-苯基-2-三氟甲基-1, 2-戊二醇, 沸点为 $120^{\circ}\text{C}/0.04\text{ hPa}$ 。

将在 30 ml 吡啶中的 4.25 g 4-苯基-2-三氟甲基-1, 2-戊二醇

在 0℃下与 3.8 g 的 4-甲苯磺酰氯混合。在 0℃下 16 小时后，真空蒸发浓缩，与乙酸乙酯混合，用水洗涤，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。由乙酸乙酯/己烷中结晶，得到 4.9 g 的 4-甲苯磺酸-（2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基）酯，熔点为 95-96℃。

类似地，制得 4-甲苯磺酸-（2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基）酯，熔点为 78℃。

类似地，制得 4-甲苯磺酸-（4-(4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊基）酯，熔点为 80-81℃、以及 4-甲苯磺酸-（2-羟基-4-(2-甲氧基-5-氟苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊基）酯，熔点为 93-95℃。

2-（2-苯基丙基）-2-三氟甲基-环氧乙烷

在 0℃下将在 5 ml 二甲基甲酰胺中的 400 mg 4-甲苯磺酸-（2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基）酯与 35 mg 的氢化钠（80%，在矿物油中）混合。在 0℃下 1 小时后，用水稀释，并用二氯甲烷萃取。用水洗涤二氯甲烷相，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。蒸馏残留物。得到 200 mg 的 2-（2-苯基丙基）-2-三氟甲基-环氧乙烷，沸点为 110℃/1 hPa。

4-溴-5-氨基-2 苯并[c]呋喃酮

将 23 g 的 3-溴-4-硝基-1,2-二甲苯悬浮在 200 ml 吡啶和 600 ml 水中，并在 60℃下部分地与 260 g 高锰酸钾混合，由此将温度升高

至 90℃。在 95℃下加热另外 2 小时，过滤，滤液用盐酸酸化，并用乙醚萃取。蒸发浓缩溶剂后，得到 27 g 的 3-溴-4-硝基邻苯二甲酸。

将上述酸 12 g 加热至 220℃ 15 分钟，然后在球形瓶中蒸馏。在 0.03 hPa 下，蒸馏 10 g 的 3-溴-4-硝基邻苯二甲酸酐。

将上述酸酐溶解在 120 ml 的二甲基甲酰胺中，并在 0℃下缓慢与 78.8 ml 的 0.5 M 硼氢化钠之二甲基甲酰胺溶液混合。在 0℃下 3 小时后，小心添加 2 N 盐酸，并用乙酸乙酯萃取。用碳酸氢钾溶液洗涤、干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩乙酸乙酯相后，得到 6.6 g 的 4-溴-5-硝基-2-苯并[c]呋喃酮。

将 6.6 g 的 4-溴-5-硝基-2-苯并[c]呋喃酮溶解在 45 ml 乙醇中，并滴加至 65 g 硫酸铁（II）、220 ml 水和 65 ml 氨水（33%）的混合物中，然后加热至 60℃并良好搅拌。在 60℃下 2 小时后，用 200 ml 的乙醚搅拌混合物 5 次。蒸发浓缩乙醚相。得到 4.1 g 作为残留物的 4-溴-5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 176–180℃。

6-溴-5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮

类似于上述 4-溴-5-硝基-1, 2-二甲苯的方法制备 4-溴-5-硝基邻苯二甲酸酐。

用乙醇沸腾，由以上物质得到 2-溴-6-乙氧基羰基-3-硝基苯甲酸和 3-溴-2-乙氧基羰基-4-硝基苯甲酸的混合物。

在 0℃下将 1.2 ml 的草酰氯小心地滴加至 7.2 ml 的 0.66 M 二甲基甲酰胺之二氯甲烷溶液中。在 0℃下搅拌该溶液 1 小时，然后在室温下搅

拌 5 分钟。真空蒸发浓缩后，将残留物悬浮在 7 ml 乙腈中，冷却至 -35°C ，然后逐滴地与 1.5 g 的酯混合物混合。在相同温度下 1 小时后，冷却至 -70°C ，然后滴加 2.4 ml 的 2 M 硼氢化钠之二甲基甲酰胺溶液。在室温下搅拌 20 小时，添加水，用碳酸钾碱化，并用乙醚萃取。干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩乙醚相。得到 5-溴-6-硝基-2-苯并[c]呋喃酮和 6-溴-5-硝基-2-苯并[c]呋喃酮的混合物，在硅胶上用己烷/乙酸乙酯（95: 5）分离。

如上所述进行氨基-2-苯并[c]呋喃酮的还原反应。制得 6-溴-5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 $235-241^{\circ}\text{C}$ 。

5-氨基-3-(1-丙烯基)-2-苯并[c]呋喃酮

将 5 g 的 2-溴-4-硝基苯甲酸与 30 ml 的亚硫酸氯沸腾 2 小时并蒸馏出过量的亚硫酸氯，由此转化为酰氯，然后将该酰氯溶解在 50 ml 的四氢呋喃中，然后滴加至 3 ml 的烯丙基胺在 20 ml 的四氢呋喃中的溶液中，。室温下 20 小时后，将其分配在 1 N 盐酸和乙酸乙酯之间，用水洗涤乙酸乙酯相，干燥（硫酸钠），然后蒸发浓缩。用己烷结晶残留物。得到 5.6 g 的 2-溴-4-硝基苯甲酸-烯丙基酰胺，熔点为 $98-100^{\circ}\text{C}$ 。

将上述物质溶解在 35 ml 的乙醇中，然后滴加至 50 g 硫酸铁（II）、170 ml 水和 50 ml 氨水（33%）的混合物中，将该混合物加热至 60°C 并良好搅拌。在 60°C 下 2 小时后，用 200 ml 乙醚搅拌混合物 5 次，并用己烷结晶残留物。得到 3.1 g 的 4-氨基-2-溴-苯甲酸-烯丙基酰

胺，熔点为 115—117℃。

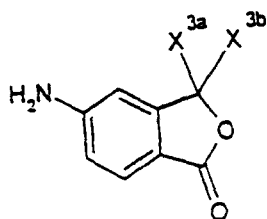
用水分离器回流 11 g 的 4-氨基-2-溴苯甲酸-烯丙基酰胺、5.2 ml 的乙酰基丙酮和 200 mg 的 4-甲苯磺酸 1.5 小时。用乙酸乙酯稀释溶液，用 1 N 盐酸、碳酸钾溶液洗涤，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。用己烷结晶残留物。得到 13.4 g 的 N-烯丙基-2-溴-4-（2, 5-二甲基吡咯 1-基）-苯甲酰胺，熔点为 136—138℃。

将在 100 ml 二甲氧基乙烷中的 3 g N-烯丙基-2-溴-4-（2, 5-二甲基吡咯-1-基）-苯甲酰胺在 -70℃ 下与 14.2 ml 的 1.4 M 丁基锂己烷溶液混合。在 -70℃ 下 30 分钟后，添加 1.63 ml 的巴豆醛。使该溶液加热至室温，并另外搅拌 20 小时，添加 50 ml 的 50% 乙酸，然后加热至 60℃ 共 6 小时。用水稀释，用乙酸乙酯萃取，用碳酸钾溶液洗涤乙酸乙酯相。干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩乙酸乙酯相。在硅胶上用己烷/乙酸乙酯（98: 2）进行色谱分离后，残留物形成 1.1 g 的晶状 5-（2, 5-二甲基-吡咯-1-基）-3-（1-丙烯基）-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 91—95℃。

将 1.1 g 的 5-（2, 5-二甲基-吡咯-1-基）-3-（1-丙烯基）-2-苯并[c]呋喃酮、8.56 g 的盐酸羟胺和 4.58 g 的氢氧化钾在 75 ml 乙醇/水（16: 6.8, vv）中在 120℃ 下加热 24 小时。蒸馏出溶剂，残留物与水混合，并用乙酸乙酯萃取。干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩乙酸乙酯相，然后在硅胶上进行色谱分离。用二氯甲烷/甲醇（99: 1）得到 640 mg 的 5-氨基-3-（1-丙烯基）-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 125—130℃。

类似地制备表 4 中的 2-苯并[c]呋喃酮。

表 4



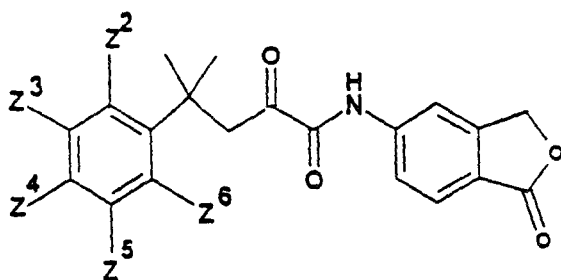
X^{3a}/X^{3b}	熔点 (°C)
CH_3/H	152–156
CH_3/CH_3	94–97
C_2H_5/H	137–140
C_2H_5/C_2H_5	95–96
$CH=CH_2/H$	89–93
$-(CH_2)_4-$	105–110

4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

将 412 mg 的 4-甲基-4-苯基-2-氧戊酸溶解在 10 ml 的二甲基乙酰胺中，然后在氩气氛中于 -8°C 下与 261 mg 的亚硫酰氯混合。在 -3 至 $+3^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 分钟后，添加 228 mg 的 4-溴-5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮。在室温下搅拌 1.5 小时后，与水混合，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤有机相，干燥（硫酸钠），然后在蒸发浓缩溶剂并用乙醚处理后，得到 360 mg 的 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 $150-152^{\circ}\text{C}$ 。

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的制备方法, 制得表 5 和 6 中的化合物。

表 5



实施例	Z ⁿ (Z≠H)	熔点 (°C)
	Z ² =I	205—207
	Z ³ =Cl	170—171
	Z ³ =Br	168—169
	Z ³ =I	155—157

5-[3-(1-苯基-环丙基)-2-氧丙酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮和 3-(1-苯基-环丙基)-2-氧-丙酸制得标题化合物, 熔点为 132—138°C。

5-[3-(1-苯基-环丁基)-2-氧丙酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮和 3-(1-苯基-环丁基)-2-氧-丙酸制得标题化合物, 熔点为 132—138°C。

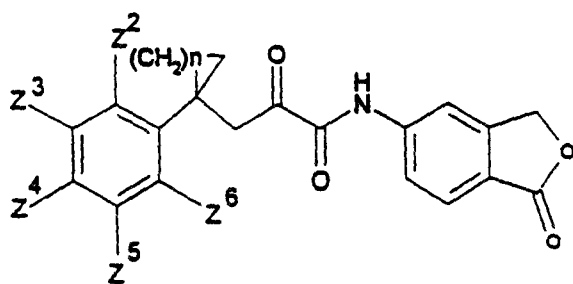
基-环丁基)-2-氧-丙酸制得标题化合物, 熔点为 142—146℃。

5-[3-(1-苯基-环己基)-2-氧丙酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮和 3-(1-苯基-环己基)-2-氧-丙酸制得标题化合物, 熔点为 120—123℃。

还可制备表 6 中的化合物。

表 6



实施例	n	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)
	1	3-F	142—146
	1	2-Cl	148—151
	1	4-Cl	161—170
	1	2-Br	172—178
	1	3-Br	152—159
	1	2, 4-Cl ₂	135—138
	1	3-OCH ₃	140—153
	1	3-CF ₃	166—170
	3		140—144
	3	4-CH ₃	油
	4	4-OCH ₃	129—130

6-[3-(1-苯基-环丙基)-2-氧-丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮

类似于 4-溴-6-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 6-氨基-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮和 3-(1-苯基-环丙基)-2-氧-丙酸制得标题化合物, 熔点为 197-200°C。

6-[3-(1-苯基-环丁基)-2-氧-丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮

类似于 6-[3-(1-苯基-环丙基)-2-氧-丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮的方法由 3-(1-苯基-环丁基)-2-氧-丙酸制得标题化合物, 熔点为 155-156°C。

6-[3-(1-苯基-环己基)-2-氧-丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮

类似于 6-[3-(1-苯基-环丙基)-2-氧-丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮的方法由 3-(1-苯基-环己基)-2-氧-丙酸制得标题化合物, 熔点为 132-134°C。

6-(4,4-二甲基-2-氧-5-己烯酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-

2-苯并[c]呋喃酮的方法由 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮和 4,4-二甲基-2-氧-5-己烯酸制得标题化合物,熔点为 103-104℃。

6-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

类似于上述实施例的方法,由 2.0 g 的 4-甲基-4-苯基-2-氧戊酸和 1.11 g 的 6-溴-5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮及 1.27 g 的亚硫酸氯在 60 ml 的二甲基乙酰胺中制得 1.7 g 的 6-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮,熔点为 148-150℃。

5-[4-(4-碘-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮和 4-(4-碘-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸制得标题化合物,其为泡沫状物质。

5-[4-(4-碘-苯基)-4-甲基-2-氧-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮和 4-(4-碘

—苯基)—4—甲基—2—氧—戊酸制得标题化合物，其为油状物质。

5—[4—（3—碘—苯基）—4—甲基—2—氧—戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮

类似于 4—溴—5—（4—甲基—2—氧—4—苯基—戊酰基氨基）—2—苯并[c]呋喃酮的方法由 5—氨基—2—苯并[c]呋喃酮和 4—（3—碘—苯基）—4—甲基—2—氧—戊酸制得标题化合物，熔点为 160—161 °C。

5—[4—（4—溴—2—甲氧基苯基）—2—氧—戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮

类似于 4—溴—5—（4—甲基—2—氧—4—苯基—戊酰基氨基）—2—苯并[c]呋喃酮的方法由 5—氨基—2—苯并[c]呋喃酮和 4—（4—溴—2—甲氧基苯基）—2—氧—戊酸制得标题化合物，熔点为 136—140 °C。

5—[3—（1—苯基—环戊基）—2—氧—丙酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮

类似于 4—溴—5—（4—甲基—2—氧—4—苯基—戊酰基氨基）—2—苯并[c]呋喃酮的方法由 5—氨基—2—苯并[c]呋喃酮和 3—（1—苯基—环戊基）—2—氧—丙酸制得标题化合物，熔点为 140—144 °C。

6-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮和 4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸制得标题化合物，熔点为 171–173°C。

6-[4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酰基氨基]-4-乙基-2,3-苯并恶嗪-1-酮

类似于 4-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮的方法由 4-乙基-2,3-苯并恶嗪-1-酮和 4-(5-氟-2-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酸制得标题化合物，熔点为 157–158°C。

6-氨基-4-甲基-2,3-苯并恶嗪-1-酮

在 1 升甲苯中用水分离器使 60 g 的 2-甲基-5-硝基乙酰苯、38.5 g 的 2,2-二甲基-1,3-丙二醇和 6 g 的对甲苯磺酸沸腾，直至不再形成水。用碳酸氢钾洗涤该溶液，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。由戊烷得到 71.7 g 的晶状醛。

如制备 4-溴-5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮时所述，在 1.5 升吡啶和 4.5 升水中用 350 g 高锰酸钾氧化上述物质。得到 56.4 g 的 4-硝基-2-(2,5,5-三甲基-1,3-二恶烷-2-基)-苯甲酸。

将 52 g 的上述酸在 500 ml 的甲醇和 500 ml 的乙酸乙酯中用 10 g 的钯/碳（10%）氢化。由戊烷得到 45.5 g 的晶状氨基化合物。

将 10 g 的上述胺用 100 ml 的浓盐酸回流 2 小时。真空蒸发浓缩溶剂，并用 15.7 g 的盐酸羟胺、8.4 g 的氢氧化钾、120 ml 的乙醇和 50 ml 的水回流残留物 12 小时。用水稀释，抽出晶体。干燥后，得到 3.5 g 的 6-氨基-4-甲基-2, 3-苯并恶嗪-1-酮，熔点为 291-296°C。

6-氨基-4-乙基-2, 3-苯并恶嗪-1-酮

类似于上述实施例由 2-甲基-5-硝基丙酰苯制得标题化合物，熔点为 89-93°C。

6-氨基-1-甲基-1H-苯并三唑

如 Heterocycles 36, 259 (1993)所述进行制备。

5-氨基-苯并[1, 2, 5]恶二唑

如 Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna, 22, 33, 36, 37 (1964)所述进行制备。

5-氨基-2, 3-二氢-1-茚酮

如 J. Org. Chem. 27, 70 (1962)所述进行制备。

6-氨基-1, 2, 3, 4-四氢-1-萘酮

如 J. Org. Chem. 27, 70 (1962)所述进行制备。

6-氨基-3, 4-二氢-1H-2 苯并吡喃-1-酮

在乙醇中通过催化氢化（钯/碳）由相应的硝基化合物制备标题化合物（Canad. J. Chem. 61, 2643 (1983)）。

以下实施例用于更为详细地解释本发明。可使用类似的试剂制备其他化合物。所需的起始化合物见以上“起始化合物”部分所述。

实施例 1（方法 1）

4-溴-5-（2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基）-2-苯并[c]呋喃酮

在氩气氛中将 350 mg 的 4-溴-5-（4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基）-2-苯并[c]呋喃酮溶解在 15 ml 的二甲基甲酰胺中，然后与 0.77 ml 的三氟甲基-三氟甲基硅烷和 350 mg 的碳酸铯混合，并同时用冰冷却。在室温下搅拌 3 小时后，添加 5 ml 的 1 M 四甲基氟化铵的四氢呋喃溶液和几滴水，并在室温下搅拌 1 小时。添加 100 ml 水后，用乙酸乙酯萃取，干燥有机相（硫酸钠）并蒸发浓缩。得到 250 mg 的 4-溴-5-（2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基）-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 187-194°C。

实施例 2

6-溴-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

用类似于实施例 1 的方法由 1.6 g 的 6-溴-5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮、3.5 ml 的三氟甲基三甲基硅烷和 1.6 g 的碳酸铯得到上述化合物，熔点为 205–210℃。

实施例 3

5-(2-羟基-4-甲基-2-五氟乙基-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

用类似于实施例 1 的方法由 20 mg 的 5-(4-甲基-2-氧-4-苯基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮、0.1 ml 的三甲基五氟乙基硅烷和 20 mg 的碳酸铯得到上述化合物，熔点为 187–189℃。

实施例 4

5-(2-羟基-4-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

用类似于实施例 1 的方法由 30 mg 的 5-(4-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮、0.13 ml 的三氟甲基三甲基硅烷和 30 mg 的碳酸铯得到上述化合物，熔点为 173–178℃。

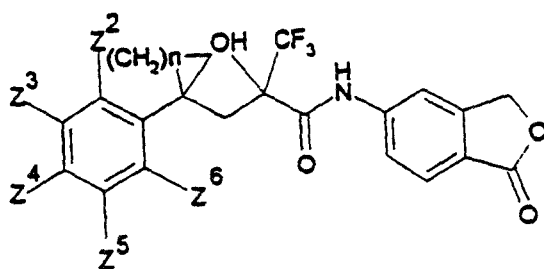
实施例 5

5-(2-羟基-4,4-二甲基-2-三氟甲基-5-己烯酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

用类似于实施例 1 的方法由 200 mg 的 5-(4,4-二甲基-2-氧-5-己烯酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮、0.22 ml 的三氟甲基三甲基硅烷和 258 mg 的碳酸铯得到上述化合物,熔点为 153—157℃。

类似于实施例 1 的方法,制得表 7 中的化合物。

表 7

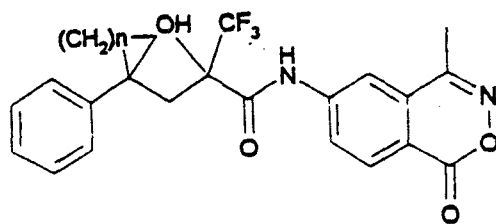


实施例	N	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)	异构体
6	1		168—175	外消旋体
7	1		172—179	(+)-对映体
8	1		172—179	(-)-对映体
9	1	3-F	155—158	外消旋体
10	1	2-Cl	192—194	外消旋体
11	1	4-Cl	148—154	外消旋体
12	1	4-Cl	174—176	(+)-对映体
13	1	4-Cl	173—175	(-)-对映体
14	1	2-Br	163—165	外消旋体
15	1	3-Br	189—191	外消旋体

16	1	2, 4-Cl ₂	216-218	外消旋体
17	1	2-OCH ₃	200-208	(+)-对映体
18	1	2-OCH ₃	195-208	(-)-对映体
19	1	3-OCH ₃	225-228	外消旋体
20	1	3-CF ₃	152-163	外消旋体
21	2		182-188	外消旋体
22	2		187-192	(+)-对映体
23	2		188-192	(-)-对映体
24	3		106-112	(+)-对映体
25	3	4-CH ₃	179-183	外消旋体
26	4		165-171	外消旋体
27	4		170-174	(+)-对映体
28	4		170-174	(-)-对映体

如果在实施例 1 中用 6-氨基-4-甲基苯并恶嗪酮替代氨基-2-苯并[c]呋喃酮, 则制得表 8 中所列的化合物。

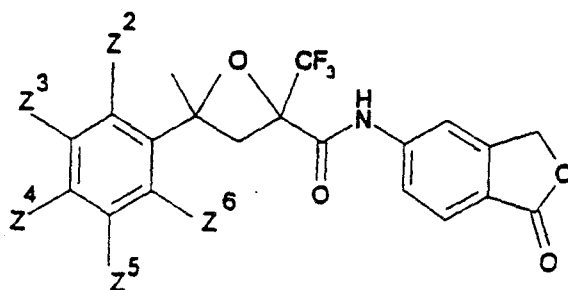
表 8



实施例	n	熔点 (°C)	异构体
29	1	78-84	外消旋体
30	1	227-235	(+)-对映体

31		230—239	(-)-对映体
32	2	174—184	外消旋体
33	4	185—187	外消旋体
34	4	90—97	(+)-对映体
35	4	90—96	(-)-对映体

表 9



实施例	$Z^n (\neq H)$	熔点 (°C)
36	$Z^2 = I$	无定形
37	$Z^3 = Cl$	174
38	$Z^3 = Br$	182—183
39	$Z^3 = I$	190—191

实施例 40

6—(2-羟基-2, 4-二甲基-4-苯基-戊酰基氨基)—4-甲基-2, 3-苯并恶嗪-1-酮

将在 4 ml 四氢呋喃中的 72 mg 6—(4-甲基-4-苯基-2-氧-戊酰基氨基)—4-甲基-2, 3-苯并恶嗪-1-酮在 0°C 下与 3 ml 的甲基溴化镁 (3 M) 混合。30 分钟后, 添加氯化铵溶液, 分离有机相,

干燥并蒸发浓缩。在硅胶上色谱分离（己烷/乙酸乙酯 1: 1）后，得到 6-（2-羟基-2, 4-二甲基-4-苯基-戊酰基氨基）-4-甲基-2, 3-苯并恶嗪-1-酮，熔点 173-175℃。

实施例 41（方法 2）

5-（2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基）-2-苯并[c]呋喃酮

在-15℃下将在 10 ml 二甲基乙酰胺中的 500 mg 2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸（欧洲专利申请 0 253 500 (Imperial Chemical Industries)）与 0.14 ml 的亚硫酸氯混合。在-15℃搅拌 3 小时后，添加 600 mg 的 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮（实验）。在-15℃搅拌溶液 2 小时，然后在室温下静置 18 小时，接着与水混合，并用乙酸乙酯萃取。干燥（硫酸钠）乙酸乙酯相，并蒸发浓缩。用乙醚搅拌残留物，并抽干。得到 290 mg 的 5-（2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基）-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 166-168℃。

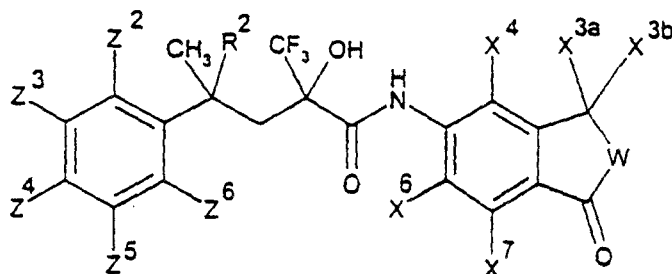
实施例 42

6-（2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基）-4-甲基 2, 3-苯并恶嗪-1-酮

类似于实施例 41 的方法由在 17 ml 二甲基乙酰胺中的 784 mg 2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸和 500 mg 的 6-氨基-4-甲基-2, 3-苯并恶嗪-1-酮得到上述化合物，熔点为 172-173℃。

用类似于实施例 41 的方法制得表 10 中所列的化合物。

表 10



实施 例	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)	异构体或[a] _D (c=0.5)(2)
43	H	O	X ^{3a} /X ^{3b} =H/CH ₃		175—185	非对映体混 合物
44	H	O	X ^{3a} =H, X ^{3b} =CH ₃		175—178	+22.5
45	H	O	X ^{3a} =H, X ^{3b} =CH ₃		210—213	-74
46	H	O	X ^{3a} =CH ₃ , X ^{3b} =H		210—213	+69.5
47	H	O	X ^{3a} =CH ₃ , X ^{3b} =H		175—179	-21.5
48	H	O	X ^{3a} =C ₂ H ₅		169—174	
49	H	O	X ^{3a} =CH=CH ₂		162—174	
50	H	O	X ^{3a} =CH=CH ₂ - CH ₃		160—162	
51	H	O	X ^{3a} =CF ₃		156—166	
52	H	O	X ^{3a} =X ^{3b} =CH ₃		160—171	
53	H	O	X ^{3a} =X ^{3b} =C ₂ H ₅		172—176	
54	H	O	X ^{3a} +X ^{3b} =(CH ₂) ₄		168—170	
55	CH ₃	O	X ⁴ =Br		180—185	
56	CH ₃	O			159—162	

表 10 (续)

实施 例	R^2	W	$X^n (\neq H)$	$Z^n (\neq H)$	熔点 ($^{\circ}C$)	异构体或 $[a]_D$ ($c=0.5$)(2)
57	CH_3	O	$X^1=Br$		187—194	
58	CH_3	O		$Z^2=CH_3$	155—156	外消旋体
59	CH_3	O		$Z^2=CH_3$	148—149	(+)-形式
60	CH_3	O		$Z^2=CH_3$	145—146	(-)-形式
61	CH_3	O		$Z^4=CH_3$	189—190	
62	CH_3	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	206—207	外消旋体
63	CH_3	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	207—209	(+)-形式
64	CH_3	O		$Z^3=Z^4=CH_3$	207—209	(-)-形式
65	CH_3	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	154	外消旋体
66	CH_3	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	188—189	(+)-形式
67	CH_3	O		$Z^3=Z^5=CH_3$	188	(-)-形式
68	CH_3	O		$Z^3/Z^4=(CH_2)_3$	171—173	
69	CH_3	O		$Z^3/Z^4=-CH=CH-$ $CH=CH-$	218—219	
70	CH_3	O		$Z^4=F$	177—178	
71	CH_3	O		$Z^4=Cl$	184—185	
72	CH_3	O		$Z^4=Br$	177—179	
73	CH_3	O		$Z^2=OCH_3$	134—135	外消旋体
74	CH_3	O		$Z^4=OCH_3$	183—84	
75	CH_3	O		$Z^2=Z^5=OCH_3$	145	
76	CH_3	O		$Z^2=OCH_3, Z^5=CH_3$	126—127	外消旋体
77	CH_3	O		$Z^2=OCH_3, Z^5=CH_3$	169—170	(+)-形式
78	CH_3	O		$Z^2=OCH_3, Z^5=CH_3$	169	(-)-形式
79	CH_3	O		$Z^2=OCH_3, Z^4=F$	180—181	

表 10 (续)

实施 例	R ²	W	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)	异构体或[a] _D (c=0.5)(2)
80	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ³ =F	140—141	
81	CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ , Z ² =F	207	
82	CH ₃	O		Z ⁴ =OCH ₃ , Z ³ =F	178—179	
83	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ³ =Cl	141	外消旋体
84	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ³ =Cl	106—108	+105.5 (1)
85	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ³ =Cl	105—207	-97 (1)
86	H	S			189—191	
87	CH ₃	S			173—175	
88	H	CH ₂			161—162	
89	H	O-CH ₂ (3)			192—195	
90	CH ₃	O		Z ⁴ =CH=CH ₂	190—192	外消旋体
91	CH ₃	O		Z ⁴ =CN	230—233	外消旋体
92	CH ₃	O		Z ⁴ =COCH ₃	174—176	外消旋体
93	CH ₃	O		Z ⁴ =CONH ₂	130—132	外消旋体
94	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	144—145	外消旋体
95	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	176—177	(+)-对映体
96	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	177—178	-139.6
97	CH ₃	O		Z ² =Br, Z ⁴ =OCH ₃	197—198	外消旋体
98	CH ₃	O		Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =CN	135—136	外消旋体
99	CH ₃	O		Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OCH ₃	202—206	外消旋体
100	CH ₃	O		Z ³ =COCH ₃ , Z ⁴ =CH(CH ₃) ₂	135	外消旋体
101	CH ₃	O		Z ³ =COCH ₃ , Z ⁴ =OCH ₃	213—214	外消旋体

(1) 表 10 中所列的旋光化合物是用类似于实施例 88 的方法分离的。

(2) 在甲醇中

(3) 形成 1-异苯并二氢吡喃-4-酮

实施例 102

(+) 和 (-) 5-[2-羟基-4-甲基-4-(2-甲氧基苯基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

用己烷/2-丙醇/乙醇 (900: 25: 25, vvv) 在手性载体材料 (CHIRALPAK AD®, DAICEL Company) 上通过色谱法分离实施例 73 的对映体混合物。因此, 由 200 mg 的外消旋体得到:

73 mg 的 (-)-形式, 熔点为 136-137°C, $[\alpha]_D = -194.8^\circ$ (c=0.5, 在氯仿中)

59 mg 的 (+)-形式, 熔点为 135-136°C, $[\alpha]_D = -192.2^\circ$ (c=0.5, 在氯仿中)

实施例 103

5-[2-羟基-4-甲基-4-(2-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮以及

5-[2-羟基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

按照与实施例 41 类似的方法使 2-羟基-4-甲基-4-(2-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酸和 2-羟基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酸 (9: 1) 的混合物与 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮

反应。通过色谱法分离异构体，并类似于实施例 102 分离外消旋体，由此得到：

(+)-5-[2-羟基-4-甲基-4-(2-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 166°C， $[\alpha]_D^{25}=+163.6^\circ$ (c=0.5, 在氯仿中)、(-)-5-[2-羟基-4-甲基-4-(2-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 166°C， $[\alpha]_D^{25}=-160.8^\circ$ (c=0.5, 在氯仿中)、(+)-5-[2-羟基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 135°C、以及 (-)-5-[2-羟基-4-甲基-4-(3-噻吩基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 135°C。

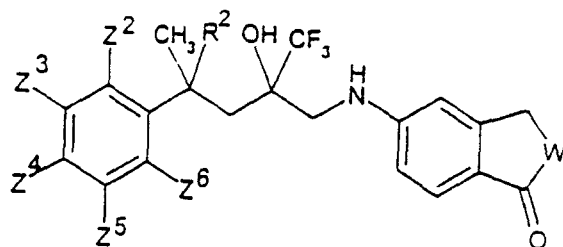
实施例 104 (方法 3)

5-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

在 0°C 下使在 20 ml 二甲基甲酰胺中的 760 mg 5-乙酰胺基-2-苯并[c]呋喃酮与 144 mg 的氢化钠 (80%，在矿物油中) 混合，20 分钟后，与 800 mg 的 4-甲苯磺酸-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基) 酯混合。在 60°C 下放置 16 小时后，真空蒸发浓缩溶剂，用水洗涤，干燥 (硫酸钠)，然后蒸发浓缩。在硅胶上用环己烷/乙酸乙酯 (2:1) 洗脱进行色谱分离，之后得到 266 mg 的 5-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 110°C。

类似于实施例 104 制得表 11 中所列的化合物。

表 11



实施例	R ²	W	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)	异构体 或 [α] _D (c=0.5)(2)
105	H	O		110	外消旋体
106	H	O		123	+18.6
107	H	O		123	-18.4
108	CH ₃	O		139—140	外消旋体
109	CH ₃	O		159—160	+12.0 (4)
110	CH ₃	O		160—161	-12.5 (4)
111	CH ₃	O	Z ⁴ =F	148—149	外消旋体
112	CH ₃	O	Z ⁴ =F	162—164	+9.0
113	CH ₃	O	Z ⁴ =F	162—164	-6.7
114	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁵ =F	148—149	
115	H	CH ₂		161—162	
116	H	OCH ₂ (3)		127—128	

(1) 表 11 中所列的旋光化合物是用类似于实施例 102 的方法分离的。

(2) 在甲醇中

(3) 形成 1-异苯并二氢吡喃-4-酮

(4) 在氯仿中

实施例 117

4-乙基-6-(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊基氨基)-2,3-
-苯并恶嗪-1-酮

用类似于实施例 104 的方法由 151 mg 的 6-乙酰胺基-4-乙基-
2,3-苯并恶嗪-2-酮、208 mg 的 4-甲苯磺酸-(2-羟基-4-苯
基-2-三氟甲基-戊基)酯和 36 mg 的氢化钠制得上述化合物,熔点
为 161-163°C。

实施例 118

1-(4-硝基-3-三氟甲基苯胺基)-4-苯基-2-三氟甲基-2-戊
醇

在 0°C 下使在 2 ml 二甲基甲酰胺中的 100 mg 4-硝基-3-氟甲基
-N-乙酰苯胺与 12 mg 的氢化钠(80%, 在矿物油中)混合, 20 分
钟后, 与 150 mg 的 2-(2-苯基丙基)-2-三氟甲基-环氧乙烷混
合。在 60°C 下搅拌 16 小时后, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。用水洗
涤后, 干燥(硫酸钠)乙酸乙酯相, 然后蒸发浓缩。得到 80 mg 的 N
-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基)-4-硝基
-3-三氟甲基苯胺, 熔点为 119-120°C。

类似于实施例 102 分离外消旋体后, 得到:

(+) 形式, $[\alpha]_D = +49.6^\circ$ (c=0.5, 在氯仿中)

(-) 形式, $[\alpha]_D = -48.8^\circ$ (c=0.5, 在氯仿中)

实施例 119 (方法 4)

6-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

将实施例 2 中的溴化合物 150 mg 与 30 mg 的 2-甲基-3-丁炔-2-醇、0.24 mg 的碘化铜 (I) 和 0.9 mg 的三苯基膦溶解在 1.5 ml 的吡啶中, 并在氩气氛中与 0.25 mg 的双-三苯基膦氯化钯 (II) 混合。回流沸腾 5 小时后, 添加另外 30 mg 的 2-甲基-3-丁炔-2-醇, 并回流 20 小时。用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。干燥 (硫酸钠) 乙酸乙酯相, 并蒸发浓缩。在硅胶上色谱分离粗产物。用己烷/乙酸乙酯 (1: 1) 洗脱, 得到 60 mg 的晶状 6-(3-羟基-3-甲基-1-丁炔基)-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮, 熔点为 162-168°C。

实施例 120

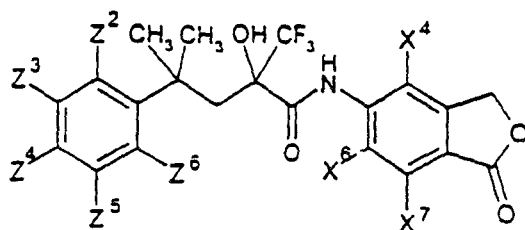
6-乙酰基-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮

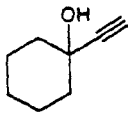
在氩气氛下将实施例 2 中的溴化合物 100 mg 与 95 mg 的三丁基-(1-乙氧基乙烯基)-锡和 8 mg 的双-三苯基膦氯化钯 (II) 一起溶解在 4 ml 的甲苯中。回流沸腾 5 小时后, 添加另外 45 mg 的双-三苯基膦氯化钯 (II), 并回流 20 小时。添加 1 N 盐酸, 并用乙酸乙酯萃取。干燥 (硫酸钠) 乙酸乙酯相, 并蒸发浓缩。在 3 ml 四氢呋喃和 3 ml 的

2 N 盐酸中于室温搅拌粗产物 2 天。与水混合，并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤后，干燥（硫酸钠），并蒸发浓缩。用乙醚/戊烷使残留物成粉末状，并得到 21 mg 的晶状 6-乙酰基-5-(2-羟基-4-甲基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 195-199 °C。

用类似于实施例 119 和 120 的方法制得表 12 中的化合物。

表 12



实施例	X ⁿ (≠H)	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)
121	X ⁴ =CH=CH ₂		泡沫
122	X ⁶ =CH=CH ₂		191-197
123	X ⁶ =C(OC ₂ H ₅)=CH ₂		160-163
124	X ⁵ =C≡C-CH ₂ OH		208-211
125	X ⁶ =C ₆ H ₅		160-163
126	X ⁶ = 		157-158
127	X ⁶ =C ₆ H ₄ OCH ₃ (p-)		125-127
128		Z ³ =CH=CH ₂	178-180
129		Z ³ =C ₂ H ₅ (*)	152-153
130		Z ³ =COCH ₃ (**)	220

131		$Z^3=CN$	112
132		$Z^4=CH=CH_2$	190—192
133		$Z^4=COCH_3$	205—207

(*) 由乙烯化合物通过催化氢化制得的

(**) 由烯醇醚通过温和的酸水解制得的

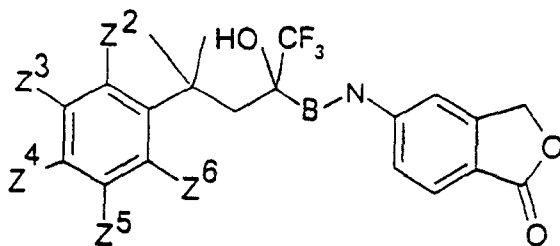
实施例 134 (方法 5)

5-[4-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2 三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

将 132 mg 的 5-[4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2 三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮 (实施例 82) 溶解在 15 ml 二氯甲烷中, 并在 0°C 下与 1.2 ml 的 1 M 三溴化硼之二氯甲烷溶液混合。0°C 下 16 小时后, 在混合物中添加冰、乙酸乙酯和碳酸氢钾, 分离乙酸乙酯相, 干燥 (硫酸钠), 然后蒸发浓缩。由乙酸乙酯/二异丙基醚/己烷中制得 120 mg 的 5-[4-(3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮, 熔点为 139—140°C。

类似于实施例 134 的方法制得表 13 中所列的化合物。

表 13



实施例	B	Z ⁿ (≠H)	熔点 (°C)	异构体 或 [α] _D (c=0.5)(2)
135	C=O	Z ² =OH	222—224	
136	C=O	Z ⁴ =OH	228—230	
137	C=O	Z ² =Z ⁵ =OH	265—267	
138	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	215—217	外消旋体
139	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	173—374	(+)-形式
140	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =CH ₃	173—174	(-)-形式
141	C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =F	240—242	
142	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =F	201—202	
143	C=O	Z ⁴ =OH, Z ² =F	242—243	
144	C=O	Z ² =OH, Z ⁵ =Cl	220—221	
145	CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	156—157	外消旋体
146	CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	157—159	+23.5
147	CH ₂	Z ² =OH, Z ⁵ =F	157—159	-18.7
148	C=O	Z ² =OH, Z ⁴ =Br	224—226	外消旋体
149	C=O	Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OH	167—169	外消旋体
150	C=O	Z ³ =Cl, Z ⁴ =OH	168—169	外消旋体
151	C=O	Z ³ =Br, Z ⁴ =OH	105	外消旋体

(1) 表 13 中所列的旋光化合物是用类似于实施例 102 的方法分离的。

(2) 在甲醇中

实施例 152

5-[4-(3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

在 3 ml 的二甲基甲酰胺中将 66 mg 的 (3-氟-4-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮与 126 mg 的碳酸钾和 108 mg 的 5-氯-1-苯基-1H-四唑搅拌 16 小时。真空蒸馏出二甲基甲酰胺, 然后在 1N 盐酸和乙酸乙酯之间分配残留物。用水洗涤后, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发浓缩乙酸乙酯相, 然后在硅胶上用己烷/乙酸乙酯 (1: 1) 色谱分离残留物。在 10 ml 甲醇中用 30 mg 的钨/碳 (10%) 氢化产物。除去催化剂并蒸发浓缩溶剂后, 在硅胶上用己烷/乙酸乙酯 (1: 1) 色谱分离产物。得到 49 mg 的 5-[4-(3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮, 熔点为 157°C。

类似于实施例 102 对外消旋体进行拆分, 得到 (+)-形式, 熔点为 140-141°C、以及 (-)-形式, 熔点为 141°C。

实施例 153

5-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲苯基)-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

用类似于上述实施例的方法由 57 mg 的 5-[2-羟基-4-(2-羟基-5-甲基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]

呋喃酮制备该化合物，熔点为 152—153℃。

类似于实施例 102 对外消旋体进行拆分，得到 (+) - 形式，熔点为 148—149℃、以及 (-) - 形式，熔点为 145—146℃。

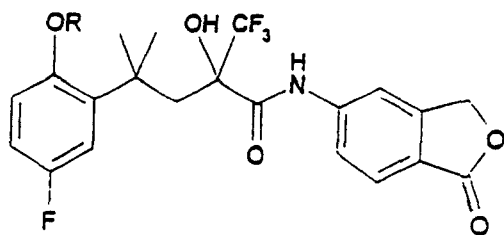
实施例 154

5-[4-(5-氟-2-乙氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

在室温下于 1 ml 二甲基甲酰胺中将 44 mg 的 5-[4-(5-氟-2-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮与 28 mg 的碳酸钾和 50 mg 的碘乙烷混合 24 小时。然后与水混合，用乙酸乙酯萃取，用水洗涤有机相，干燥（硫酸钠），并蒸发浓缩溶剂，得到 35 mg 的 5-[4-(5-氟-2-乙氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-4-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 108℃。

类似于实施例 154 的方法制备表 14 中所列的化合物。

表 14



实施例	R	熔点 (°C)	异构体 或 [a] _D (c=0.5)(2)
155	CH(CH ₃) ₂	153–154	外消旋体
156	CH ₂ CH=CH ₂	152	外消旋体
157	CH ₂ CH≡CH ₂	187–189	外消旋体
158	CH ₂ CN	170–172	外消旋体
159	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	145	外消旋体
160	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	143	-131.5
161	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	142–143	(+)-形式

实施例 162

5-[4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

在 1.5 ml 甲醇中将 22 mg 的 5-[2-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮与 20 mg 的 N-氯琥珀酰胺搅拌 5 小时。然后将该混合物分配在冰水、碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯中，干燥乙酸乙酯相，并蒸发浓缩。由异苯基醚中重结晶后，得到 20 mg 的 5-[4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点

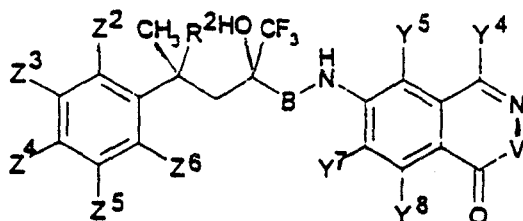
为 189—191℃。

5-[4-(3-氯-4-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

按照类似于实施例 134 的方法进行醚断裂, 由 5-[4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮制得上述化合物, 熔点为 105℃。

根据上述方法制备表 15 中的 2, 3-苯并恶嗪酮和 2-苯并[c]呋喃酮衍生物。

表 15



实施 例	R ²	V	Z ⁿ (≠H)	B	Y ⁿ (≠H)	熔点(°C)	异构体 或 [α] _D (c=0.5)(2)
163	H	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	165—166	外消旋体
164	H	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	159—160	外消旋体
165	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	185	+162
166	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	184—185	-182
167	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	148—153	外消旋体
168	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	159—160	+173
169	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	159—160	-175
170	CH ₃	O	Z ¹ =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	161—163	外消旋体

171	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	173—175	-54.7 (4)
172	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	173—175	+52.2
173	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	164	外消旋体
174	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	190—191	(+)-形式
175	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	190—191	-161.3 (CHCl ₃)
176	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	165	外消旋体
177	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	188—189	(+)-形式
178	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	187—188	-132.8 (CHCl ₃)
179	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	126—128	外消旋体
180	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	170—171	-147.4
181	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	171	(+)-形式
182	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	182—184	外消旋体
183	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	198—199	(+)-形式
184	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ³ =Cl	C=O	Y ⁴ =CH ₃	197—198	-90.2
185	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	206—207	外消旋体
186	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	194—198	(+)-形式
187	CH ₃	O	Z ² =OCH ₃ , Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	196—198	-122.2 (CHCl ₃)
188	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	222—223	外消旋体
189	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	187—188	外消旋体
190	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	160	-63.7
191	CH ₃	O	Z ⁴ =CH ₃	C=O	Y ⁴ =C ₂ H ₅	160	(+)-形式
192	CH ₃	O	Z ⁴ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	188—190	外消旋体
193	CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	219—220	外消旋体
194	CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	231—233	-49.3
195	CH ₃	O	Z ⁴ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	231—233	(+)-形式
196	CH ₃	O		C=O	Y ⁴ =CH ₃	175—183	
197	CH ₃	NH		C=O	Y ⁴ =CH ₃		
198	CH ₃	NCH ₃		C=O	Y ⁴ =CH ₃		
199	CH ₃	O	Z ² =OH, Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	234—236	外消旋体
200	CH ₃	O	Z ² =OH, Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	232—234	(+)-形式
201	CH ₃	O	Z ² =OH, Z ³ =F	C=O	Y ⁴ =CH ₃	232—234	-34.1
202	CH ₃	O	Z ² =OH, Z ³ =Br	C=O	Y ⁴ =CH ₃	248—250	外消旋体

203	CH ₃	O	Z ³ =NO ₂ , Z ⁴ =OCH ₃	C=O	Y ⁴ =CH ₃	215—217	外消旋体
204	H	O		CH ₂	Y ⁴ =CH ₃	148—149	外消旋体
205	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ =CH ₃	132—133	外消旋体
206	CH ₃	O		CH ₂	Y ⁴ =C ₂ H ₅	121—122	外消旋体

(1) 表 15 中所列的旋光化合物是用类似于实施例 102 的方法分离的。

(2) 在甲醇中

实施例 207

5—(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-苯并[1, 2, 5]恶二唑

按照类似于实施例 41 的方法由 2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸和 5-氨基-苯并[1, 2, 5]恶二唑制备上述化合物, 熔点为 192℃。

实施例 208

5—(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-苯并[1, 2, 5]噻二唑

按照类似于实施例 41 的方法由 2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸和 5-氨基-苯并[1, 2, 5]噻二唑制备上述化合物, 熔点为 166—167℃。

实施例 209

6—(2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酰基氨基)-1-甲基苯并

三唑

按照类似于实施例 41 的方法由 2-羟基-4-苯基-2-三氟甲基-戊酸和 6-氨基-1-甲基-苯并三唑制备上述化合物，熔点为 194-196°C。