

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00813150.3

C07C311/14

C07C303/38

C07C317/44

C07C315/00

C07D309/28

A61K 31/235

A61K 31/351

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1210257C

[22] 申请日 2000.8.3 [21] 申请号 00813150.3

[30] 优先权

[32] 1999.8.6 [33] JP [31] 224248/1999

[86] 国际申请 PCT/JP2000/005197 2000.8.3

[87] 国际公布 WO2001/010826 日 2001.2.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.21

[71] 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 田村典一 一川隆史 伊井雅幸

审查员 侯 曜

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

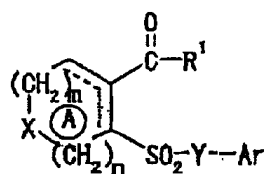
代理人 黄益芬 巫肖南

权利要求书 12 页 说明书 43 页

[54] 发明名称 取代的芳香环化合物及其制备方法和用途

[57] 摘要

下式(1)所代表的化合物或其盐, 式中 R^1 表示可具有取代基的脂肪族烃基、芳香烃基、杂环基、或式 OR^{1a} 所示基团、或式 $N(R^{1b})R^{1c}$ 所示基团; X 表示可具有取代基的亚甲基、氮原子、硫原子或氧原子; Y 表示亚甲基或氮原子; 环 A 表示可具有取代基的 5~8 员环; Ar 表示可具有取代基的芳香烃基, m 表示 0~2 的整数; n 表示 1~3 的整数, m 和 n 之和是 4 或小于 4; 并且当 X 是亚甲基时, Y 表示可具有取代基的亚甲基。这些化合物具有抑制一氧化氮(NO)产生的作用和抑制细胞因子产生的作用。它们因此可用作预防和/或治疗心脏病、自身免疫疾病、炎症疾病、中枢神经系统疾病、感染性疾病、脓毒症、脓毒性休克等疾病的药物。



(1)

1、下式所示化合物或其盐:



5 其中

- R^1 表示式 OR^{1a} 的基团, 式中 R^{1a} 表示 C_{1-6} 烷基, 其任选被选自下列的基团取代: (i) 除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环, 它任选具有 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基; (ii) 氧代基; (iii) 羟基; (iv) C_{1-6} 烷氧基; (v) C_{3-10} 环烷基氧基; (vi) C_{6-10} 芳氧基; (vii) C_{7-19} 芳烷氧基; (viii) 杂环氧基; (ix) C_{1-6} 烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (x) C_{3-10} 环烷基硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xi) C_{6-10} 芳硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xii) C_{7-19} 芳烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xiii) 杂环硫基; (xiv) 杂环亚硫酰基; (xv) 杂环磺酰基; (xvi) 硝基; (xvii) 卤原子; (xviii) 氰基; (xix) 羧基; (xx) C_{1-10} 烷氧-羰基; (xxi) C_{3-6} 环烷氧-羰基; (xxii) C_{6-10} 芳氧-羰基; (xxiii) C_{7-19} 芳烷氧-羰基; (xxiv) 杂环氧羰基; (xxv) C_{6-10} 芳基-羰基; (xxvi) C_{1-6} 烷酰基; (xxvii) C_{3-5} 链烯酰基; (xxviii) C_{6-10} 芳基-羰基氧基; (xxix) C_{2-6} 烷酰氧基; (xxx) C_{3-5} 链烯酰氧基; (xxxi) 氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxii) 硫代氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxiii) 氨基甲酰氧基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxiv) C_{1-6} 烷酰氨基; (xxxv) C_{6-10} 芳基-羰基氨基; (xxxvi) C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基; (xxxvii) C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基; (xxxviii) C_{7-19} 芳烷氧-羧酰胺基; (xxxix) C_{1-10} 烷氧-羰基氧基; (xxxx) C_{6-10} 芳氧-羰基氧基; (xxxxi) C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基; (xxxxii) C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基; (xxxxiii) 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脒基, 和 (xxxiv) C_{6-10} 芳基, 其任选具有 1~4 个选自下列的取代基: 除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环, 它任选具有 1~3 个选自下列的取代基: C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基;

氧代基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-10} 环烷基氧基, C_{6-10} 芳氧基, C_{7-19} 芳烷氧基, 杂环氧基; C_{1-6} 烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{3-10} 环烷基硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{6-10} 芳硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{7-19} 芳烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; 杂环硫基, 杂环亚硫酰基, 杂环磺酰基, 硝基, 卤原子, 氰基, 羧基, C_{1-10} 烷氧-羰基, C_{3-6} 环烷氧-羰基, C_{6-10} 芳氧-羰基, C_{7-19} 芳烷氧-羰基, 杂环氧羰基, C_{6-10} 芳基-羰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{3-5} 链烯酰基, C_{6-10} 芳基-羰基氧基, C_{2-6} 烷酰氧基, C_{3-5} 链烯酰氧基; 氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代; 硫代氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; 氨基甲酰氧基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; C_{1-6} 烷酰氨基, C_{6-10} 芳基-羰基氨基, C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基, C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基, C_{7-19} 芳烷氧-羧酰胺基, C_{1-10} 烷氧-羰基氧基, C_{6-10} 芳氧-羰基氧基, C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基, C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基和任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脒基;

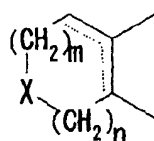
15 X 表示亚甲基, 氮原子, 硫原子或氧原子;

Y 表示(i)任选具有选自 C_{1-6} 烷基, 羟基取代的- C_{1-6} 烷基和 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基的取代基的亚甲基或(ii) 任选具有选自 C_{1-6} 烷基, 羟基取代的- C_{1-6} 烷基和 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基的取代基的氮原子;

20 环 A 表示任选被 1-4 个选自 C_{1-6} 烷基、苯基或卤素的取代基取代的 5~8 员环;

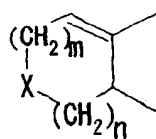
Ar 表示任选具有选自下列取代基的苯基: 卤原子, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氧-羰基, 羧基, 硝基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷酰基氨基, C_{3-6} 环烷基, C_{6-10} 芳基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷酰基, 5 员芳香杂环基, 氨基甲酰基, C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基, C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基和 1, 3-二酰基胍基- C_{1-4} 烷基;

下式所示基团:



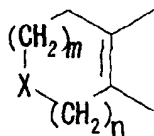
(b)

表示下式所示基团:



(b1)

或下式所示基团:



(b2)

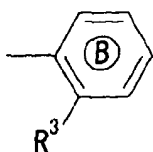
m 表示 0-2 的整数; n 表示 1-3 的整数; m 和 n 之和不大于 4,

- 5 条件是, X 是亚甲基时, Y 表示任选具有选自 C₁₋₆ 烷基, 羟基取代的-C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧-羰基-C₁₋₄ 烷基的取代基的亚甲基。

2、 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{1a} 是乙基。

3、 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是卤代苯基, C₁₋₄ 烷基苯基或 C₁₋₄ 烷基和卤素取代的苯基。

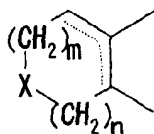
- 10 4、 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 是下式所示基团:



(c)

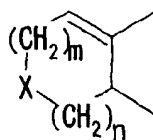
式中, R³ 表示卤原子或 C₁₋₄ 烷基, 环 B 任选进一步被卤原子取代。

5、 权利要求 1 的化合物, 其中下式所示基团:



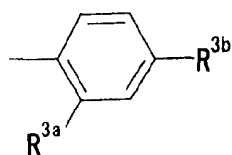
(b)

- 15 是下式所示基团:



(b1)

6、 权利要求 4 的化合物, 其中 Ar 是下式所示基团:



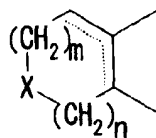
(c1)

式中, R^{3a} 和 R^{3b} 相同或不同, 各自表示卤原子。

7、权利要求 1 的化合物，其中 m 是 1， n 是 1。

8、权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是式 $OR^{1a'}$ 所示基团，其中 $R^{1a'}$ 表示 C_{1-6} 烷基，

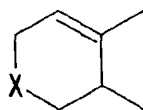
下式所示基团：



(b)

5

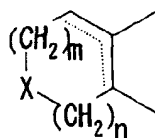
是下式所示基团：



X 表示亚甲基或氧原子， Y 表示亚甲基或 $-NH-$ ， Ar 表示任选具有选自卤原子和 C_{1-4} 烷氧基的 1 或 2 个取代基的苯基。

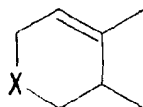
10 9、权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是式 $OR^{1a'}$ 所示基团，其中 $R^{1a'}$ 表示 C_{1-6} 烷基，

下式所示基团：



(b)

是下式所示基团：



15

X 表示亚甲基， Y 表示亚甲基，或 X 表示氧原子且 Y 表示 $-NH-$ ，以及 Ar 表示任选具有 2 个卤原子的苯基。

10、6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯；(+)-6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯或 3-[(2-氯-4-氟苄基)氧磺酰]-3,6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯。

20

11、权利要求 1 的化合物的前药。

12、下式化合物或其盐的生产方法：



其中

下式所示基团:



5 表示下式所示基团:



或下式所示基团:



- R^1 表示式 OR^{1a} 的基团, 式中 R^{1a} 表示 C_{1-6} 烷基, 其任选被选自下列的基团取代:
- 10 (i) 除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环, 其任选具有 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基; (ii) 氧代基; (iii) 羟基; (iv) C_{1-6} 烷氧基; (v) C_{3-10} 环烷基氧基; (vi) C_{6-10} 芳氧基; (vii) C_{7-19} 芳烷氧基; (viii) 杂环氧基; (ix) C_{1-6} 烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (x) C_{3-10} 环烷基硫基, 其中硫原子
- 15 任选被氧化; (xi) C_{6-10} 芳硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xii) C_{7-19} 芳烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xiii) 杂环硫基; (xiv) 杂环亚硫酰基; (xv) 杂环磺酰基; (xvi) 硝基; (xvii) 卤原子; (xviii) 氰基; (xix) 羧基; (xx) C_{1-10} 烷氧-羰基; (xxi) C_{3-6} 环烷氧-羰基; (xxii) C_{6-10} 芳氧-羰基; (xxiii) C_{7-19} 芳烷氧-羰基; (xxiv) 杂环氧羰基; (xxv) C_{6-10} 芳基-羰基; (xxvi) C_{1-6} 烷酰基; (xxvii) C_{3-5} 链烯酰基;
- 20 (xxviii) C_{6-10} 芳基-羰基氧基; (xxix) C_{2-6} 烷酰氧基; (xxx) C_{3-5} 链烯酰氧基; (xxxi) 氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxii) 硫代氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxiii) 氨基甲酰氧基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯

- 基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxiv) C_{1-6} 烷酰氨基; (xxxv) C_{6-10} 芳基-羰基氨基; (xxxvi) C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基; (xxxvii) C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基; (xxxviii) C_{7-19} 芳烷氧-羧酰胺基; (xxxix) C_{1-10} 烷氧-羰基氧基; (xxxx) C_{6-10} 芳氧-羰基氧基; (xxxxi) C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基; (xxxxii) C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基; (xxxxiii)任选
- 5 被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脲基, 和 (xxxiv) C_{6-10} 芳基, 其任选具有 1~4 个选自下列的取代基: 除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环, 它任选具有 1~3 个选自下列的取代基 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基; 氧代基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-10} 环烷基氧基, C_{6-10} 芳氧基, C_{7-19} 芳烷氧基,
- 10 杂环氧基; C_{1-6} 烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{3-10} 环烷基硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{6-10} 芳硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{7-19} 芳烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; 杂环硫基, 杂环亚硫酰基, 杂环磺酰基, 硝基, 卤原子, 氰基, 羧基, C_{1-10} 烷氧-羰基, C_{3-6} 环烷氧-羰基, C_{6-10} 芳氧-羰基, C_{7-19} 芳烷氧-羰基, 杂环氧羰基, C_{6-10} 芳基-羰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{3-5} 链烯酰基, C_{6-10}
- 15 芳基-羰基氧基, C_{2-6} 烷酰氧基, C_{3-5} 链烯酰氧基; 氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代; 硫代氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; 氨基甲酰氧基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; C_{1-6} 烷酰氨基, C_{6-10} 芳基-羰基氨基, C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基, C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基, C_{7-19}
- 20 芳烷氧-羧酰胺基, C_{1-10} 烷氧-羰基氧基, C_{6-10} 芳氧-羰基氧基, C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基, C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基和任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脲基;

X^1 表示氮原子, 硫原子或氧原子;

- 环 A 表示任选被 1-4 个选自 C_{1-6} 烷基, 苯基或卤素的取代基取代的 5~
- 25 8 员环;

R^4 表示氢原子, C_{1-6} 烷基, 羟基取代的 C_{1-6} 烷基, 或 C_{1-4} 烷氧基-羰基- C_{1-4} 烷基;

- Ar 表示任选具有选自下列取代基的苯基: 卤原子, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氧-羰基, 羧基, 硝基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷酰基氨基, C_{3-6} 环烷基, C_{6-10} 芳基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 烷基磺酰基, C_{1-4} 烷酰基, 5 员芳香杂环基, 氨基甲酰基, C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基, C_{1-4}
- 30

烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基和 1, 3-二酰基胍基- C_{1-4} 烷基;

m 表示 0-2 的整数; n 表示 1-3 的整数, m 和 n 之和不大于 4,

该方法包括使下式(II)化合物或其盐:



5 其中 Z^1 表示离去基团, 其他符号定义同前,

与下式所示化合物或其盐反应,



其中每个符号定义同前。

13、下式化合物或其盐的生产方法:



10

其中,

R^1 表示式 OR^{1a} 的基团, 式中 R^{1a} 表示 C_{1-6} 烷基, 其任选被选自下列的基团取代: (i)除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环, 它任选具有 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基; (ii)氧代基; (iii)羟基; (iv) C_{1-6} 烷氧基; (v) C_{3-10} 环烷基氧基; (vi) C_{6-10} 芳氧基; (vii) C_{7-19} 芳烷氧基; (viii)杂环氧基; (ix) C_{1-6} 烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (x) C_{3-10} 环烷基硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xi) C_{6-10} 芳硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xii) C_{7-19} 芳烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xiii)杂环硫基; (xiv)杂环亚硫酰基; (xv)杂环磺酰基; (xvi)硝基; (xvii)卤原子; (xviii)氰基; (xix)羧基; (xx) C_{1-10} 烷氧-羰基; (xxi) C_{3-6} 环烷氧-羰基; (xxii) C_{6-10} 芳氧-羰基; (xxiii) C_{7-19} 芳烷氧-羰基; (xxiv)杂环氧羰基; (xxv) C_{6-10} 芳基-羰基; (xxvi) C_{1-6} 烷酰基; (xxvii) C_{3-5} 链烯酰基; (xxviii) C_{6-10} 芳基-羰基氧基; (xxix) C_{2-6} 烷酰氧基; (xxx) C_{3-5} 链烯酰氧基; (xxxi)氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxii)硫代氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基

25

- 的 1 个或 2 个取代基取代；(xxxiii)氨基甲酰氧基，任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代；(xxxiv) C_{1-6} 烷酰氨基；(xxxv) C_{6-10} 芳基-羰基氨基；(xxxvi) C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基；(xxxvii) C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基；(xxxviii) C_{7-19} 芳烷氧-羧酰胺基；(xxxix) C_{1-10} 烷氧-羰基氧基；(xxxx) C_{6-10} 芳氧-羰基氧基；
- 5 (xxxxi) C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基；(xxxxii) C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基；(xxxxiii)任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脲基，和 (xxxiv) C_{6-10} 芳基，其任选具有 1~4 个选自下列的取代基：除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子，氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环，它任选具有 1~3 个选自下列的取代基： C_{1-4} 烷基，羟基，氧代和 C_{1-4} 烷氧基；
- 10 氧代基，羟基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-10} 环烷基氧基， C_{6-10} 芳氧基， C_{7-19} 芳烷氧基，杂环氧基； C_{1-6} 烷硫基，其中硫原子任选被氧化； C_{3-10} 环烷基硫基，其中硫原子任选被氧化； C_{6-10} 芳硫基，其中硫原子任选被氧化； C_{7-19} 芳烷硫基，其中硫原子任选被氧化；杂环硫基，杂环亚硫酰基，杂环磺酰基，硝基，卤原子，氰基，羧基， C_{1-10} 烷氧-羰基， C_{3-6} 环烷氧-羰基， C_{6-10} 芳氧-羰基， C_{7-19} 芳烷氧-羰基，杂环氧羰基， C_{6-10} 芳基-羰基， C_{1-6} 烷酰基， C_{3-5} 链烯酰基， C_{6-10} 芳基-羰基氧基， C_{2-6} 烷酰氧基， C_{3-5} 链烯酰氧基；氨基甲酰基，任选被选自 C_{1-4} 烷基，苯基， C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代；硫代氨基甲酰基，任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代；氨基甲酰氧基，任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代； C_{1-6} 烷酰氨基， C_{6-10} 芳基-羰基氨基， C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基， C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基， C_{7-19} 芳烷氧-羧酰胺基， C_{1-10} 烷氧-羰基氧基， C_{6-10} 芳氧-羰基氧基， C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基， C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基和任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脲基；

X 表示亚甲基，氮原子，硫原子或氧原子；

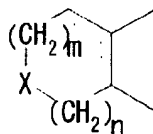
- 25 环 A 表示任选被 1-4 个选自 C_{1-6} 烷基，苯基或卤素的取代基取代的 5~8 员环；

Y^1 表示任选具有选自 C_{1-6} 烷基，羟基取代的 C_{1-6} 烷基，或 C_{1-4} 烷氧基-羰基- C_{1-4} 烷基取代基的亚甲基；

- 30 Ar 表示任选具有选自下列取代基的苯基：卤原子， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧-羰基，羧基，硝基，氰基，羟基， C_{1-4} 烷酰基氨基， C_{3-6} 环烷基， C_{6-10} 芳基，卤代 C_{1-4} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基， C_{1-4} 烷基磺酰

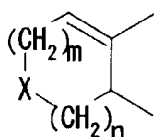
基, C_{1-4} 烷酰基, 5 员芳香杂环基, 氨基甲酰基, C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基, C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基和 1, 3-二酰基胍基- C_{1-4} 烷基;

下式所示基团:



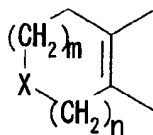
(b)

5 是下式所示基团:



(b1)

或下式所示基团:

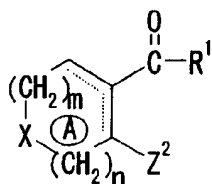


(b2)

m 表示 0-2 的整数;

10 n 表示 1-3 的整数, m 和 n 之和不大于 4,

该方法包括使下式化合物或其盐:



(IV)

其中 Z^2 是离去基, 其它符号同前定义,

与下式(VI)化合物或其盐反应,

15

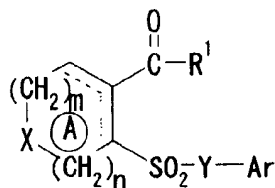


(VI)

其中各符号的定义同前,

然后将所得硫化物氧化。

14、含有下式所示化合物或其盐或其前药的药物组合物:



(I)

20 其中

R^1 表示式 OR^{1a} 的基团, 式中 R^{1a} 表示 C_{1-6} 烷基, 其任选被选自下列的基团取代: (i) 除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环, 它任选具有 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基; (ii) 氧代基; (iii) 羟基; (iv) C_{1-6} 烷氧基; (v) C_{3-10} 环烷基氧基; (vi) C_{6-10} 芳氧基; (vii) C_{7-19} 芳烷氧基; (viii) 杂环氧基; (ix) C_{1-6} 烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (x) C_{3-10} 环烷基硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xi) C_{6-10} 芳硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xii) C_{7-19} 芳烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; (xiii) 杂环硫基; (xiv) 杂环亚硫酰基; (xv) 杂环磺酰基; (xvi) 硝基; (xvii) 卤原子; (xviii) 氰基; (xix) 羧基; (xx) C_{1-10} 烷氧-羰基; (xxi) C_{3-6} 环烷氧-羰基; (xxii) C_{6-10} 芳氧-羰基; (xxiii) C_{7-19} 芳烷氧-羰基; (xxiv) 杂环氧羰基; (xxv) C_{6-10} 芳基-羰基; (xxvi) C_{1-6} 烷酰基; (xxvii) C_{3-5} 链烯酰基; (xxviii) C_{6-10} 芳基-羰基氧基; (xxix) C_{2-6} 烷酰氧基; (xxx) C_{3-5} 链烯酰氧基; (xxxi) 氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxii) 硫代氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxiii) 氨基甲酰氧基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代; (xxxiv) C_{1-6} 烷酰氨基; (xxxv) C_{6-10} 芳基-羰基氨基; (xxxvi) C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基; (xxxvii) C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基; (xxxviii) C_{7-19} 芳烷氧-羧酰胺基; (xxxix) C_{1-10} 烷氧-羰基氧基; (xxxx) C_{6-10} 芳氧-羰基氧基; (xxxxi) C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基; (xxxxii) C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基; (xxxxiii) 任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脲基, 和 (xxxiv) C_{6-10} 芳基, 其任选具有 1~4 个选自下列的取代基: 除碳原子以外还含有 1~4 个选自任选被氧化的氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环, 它任选具有 1~3 个选自下列的取代基 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基; 氧代基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-10} 环烷基氧基, C_{6-10} 芳氧基, C_{7-19} 芳烷氧基, 杂环氧基; C_{1-6} 烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{3-10} 环烷基硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{6-10} 芳硫基, 其中硫原子任选被氧化; C_{7-19} 芳烷硫基, 其中硫原子任选被氧化; 杂环硫基, 杂环亚硫酰基, 杂环磺酰基, 硝基, 卤原子, 氰基, 羧基, C_{1-10} 烷氧-羰基, C_{3-6} 环烷氧-羰基, C_{6-10} 芳氧-羰基, C_{7-19} 芳烷氧-羰基, 杂环氧羰基, C_{6-10} 芳基-羰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{3-5} 链烯酰基, C_{6-10} 芳基-羰基氧基, C_{2-6} 烷酰氧基, C_{3-5} 链烯酰氧基; 氨基甲酰基, 任选被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个

- 取代基取代；硫代氨基甲酰基，任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代；氨基甲酰氧基，任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代； C_{1-6} 烷酰氨基， C_{6-10} 芳基-羰基氨基， C_{1-10} 烷氧-羧酰胺基， C_{6-10} 芳氧-羧酰胺基， C_{7-19} 芳烷氧-羧酰胺基， C_{1-10} 烷氧-羰基氧基， C_{6-10} 芳氧-羰基氧基，
 5 C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基， C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基和任选被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代的脲基；

X 表示亚甲基，氮原子，硫原子或氧原子；

- Y 表示(i)任选具有选自 C_{1-6} 烷基，羟基取代的- C_{1-6} 烷基和 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基的取代基的亚甲基或(ii) 任选具有选自 C_{1-6} 烷基，羟基取代的- C_{1-6}
 10 烷基和 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基的取代基的氮原子；

环 A 表示任选被 1-4 个选自 C_{1-6} 烷基、苯基或卤素的取代基取代的 5~8 员环；

- Ar 表示任选具有选自下列取代基的苯基：卤原子， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷氧-羰基，羧基，硝基，氰基，羟基， C_{1-4} 烷酰基氨基， C_{3-6} 环烷基， C_{6-10} 芳基，卤代 C_{1-4} 烷基，卤代 C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基， C_{1-4} 烷基磺酰基， C_{1-4} 烷酰基，5 员芳香杂环基，氨基甲酰基， C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基， C_{1-4}
 15 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基和 1,3-二酰基胍基- C_{1-4} 烷基；

下式所示基团：



- 20 是下式所示基团：



或下式所示基团：



m 表示 0-2 的整数；

- 25 n 表示 1-3 的整数，m 和 n 之和不大于 4，
 条件是，X 是亚甲基时，Y 表示任选具有 C_{1-6} 烷基，羟基取代的- C_{1-6} 烷

基和 C₁₋₄ 烷氧-羰基-C₁₋₄ 烷基取代的亚甲基。

15、权利要求 14 的药物组合物，是抑制一氧化氮 NO 和/或细胞因子产生的药剂。

16、权利要求 14 的药物组合物，是心脏病、自身免疫疾病或脓毒性休克5 的预防或治疗剂。

17、权利要求 1 的化合物或其前药的用途，用于制备一氧化氮 NO 和/或细胞因子产生的抑制剂。

18、权利要求 1 的化合物或其前药的用途，用于制备心脏病、自身免疫疾病或脓毒性休克的预防或治疗剂。

取代的芳香环化合物及其制备方法和用途

5

技术领域

本发明涉及一种新的环烯衍生物，对产生诱导型一氧化氮合成酶衍生的一氧化氮(NO)具有抑制作用和/或对产生 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症细胞因子具有抑制作用，可用作治疗和预防心脏病，自身免疫疾病、炎症疾病、10 中枢神经系统疾病、感染性疾病、脓毒症、脓毒性休克(septic shock)等疾病的药物，并涉及该环烯衍生物的制备方法及其用途。

背景技术

15 一氧化氮(NO)已被报道在哺乳动物体内的生理活性中起着各种作用，例如，在血管系中作为血管扩张因子 [Pharmacol. Rev. 第 43 卷，109-142 页(1991)]，在白血球系中作为显示杀肿瘤细胞、杀菌作用的因子 [Curr. Opin. Immunol.第 3 卷，65-70 页 (1991)]，以及在神经系中作为神经递质 [Neuron, 第 8 卷，3-11 页(1992)]。NO 基本上是通过 NO 合成酶(NOS)从 L-精氨酸生20 成。现在，已知存在基因的神经型 NOS，血管内皮型 NOS，诱导型 NOS (iNOS) 的 3 种异构型 [Cell, 第 70 卷，705-707 页(1992)]，从其存在方式上，与后者的 iNOS 相比，前两者也称为结构型(constitutive)NOS(cNOS)。

cNOS 被认为存在于血管内皮细胞内，神经细胞内，是钙-钙结合调节蛋白依赖性的，通过各种受体的刺激被活化，产生少量的 NO，并起着上述25 生理调节作用。而另一方面，已知 iNOS 通过各种细胞因子或细菌性脂多糖(LPS)等，在巨噬细胞、中性粒细胞等中被诱导，持续产生大量的 NO，不仅显示上述生理活性，而且在产生部位对细胞和组织有破坏和伤害作用 [Immunol. Today 第 13 卷，157-160 页(1992)]。作为表达 iNOS 的细胞和组织，除了前述细胞外，已知还有肝细胞，枯否氏细胞，神经胶质细胞，30 血管平滑肌细胞，血管内皮细胞，心肌内膜，心肌细胞，肾小球膜细胞，软骨细胞，滑膜细胞，胰腺 β 细胞，破骨细胞等 [FASEB J.第 6 卷，3051-3064

页(1992)、Arch Surg. 第 128 卷, 396-401 页(1993)、J. Biol. Chem.第 44 卷, 27580-27588 页(1994)、(J.Cell. Biochem.)第 57 卷, 399-408 页(1995)]。

到目前为止, 作为抑制 iNOS 的化合物已经报道了 L-精氨酸类似物 [Pharmacol. Rev.第 43 卷, 109-142 页(1991)], 氨基胍 [Br. J. Pharmacol.第 5 110 卷, 963-968 页(1993)], S-乙基异硫脲 [J. Biol. Chem. 第 43 卷, 26669-26676 页(1994)] 等。

另一方面, 也已知 TNF- α , IL-1, IL-6 等细胞因子是由单核细胞, 巨噬细胞, 淋巴细胞, 中性粒细胞, 成纤维细胞, 血管内皮细胞等各种细胞分泌的, 并广泛参与以炎症为基础的生物体防御和免疫系统 [The Cytokine Handbook, 2nd ed Academic Press Limited (1994)、Advances Immunol.第 62 10 卷, 257-304 页(1996)]。

现已阐明 TNF- α 和 IL-1 显示各种活性, 如(1)发热, (2)巨噬细胞或中性粒细胞等炎症细胞的活化或促进趋药性, (3)诱导 IL-1、IL-6、IL-8、TNF、CFS 等炎症细胞因子或急性期蛋白, (4)促进 NO、O₂⁻、PAF、前列腺素、白三烯、蛋白酶等各种化学递质的产生; 并且 IL-6 显示(1)诱导急性期蛋白, (2)增加血小板, (3)分化并活化淋巴细胞和 NK 细胞, (4)增殖破骨细胞等活性。但是, 这些细胞因子过剩产生或在不合适的位置和时间产生, 对于生物体都会带来不便。例如, 在原虫、细菌、真菌、病毒、癌等引起的恶病质, 过敏性疾病, 慢性类风湿性关节炎, 脓肿, 移植排斥反应, 贫血, 动脉硬化, 自身免疫疾病, 糖尿病, 中枢神经系统疾病, 炎症肠疾病, 心脏病, 肝炎, 肝硬化, 肾炎, 骨质疏松症, 牛皮癣, 脓毒性休克等各种疾病中, 已发现有这些细胞因子的参与。有报道说抑制或拮抗一种产生 TNF- α 、IL-1、IL-6 等的物质可成为这些疾病的治疗药[Eur. J. Immunol. 第 18 卷, 951-956(1991)、Immunol.第 83 卷, 262-267 页(1994)、Proc. Natl. Acad. Sci. 第 25 93 卷, 3967-3971 页(1997)、J. Immunol. 第 147 卷, 1530-1536 页(1991), Immunol. Today.第 12 卷, 404-410 页(1991)]。

到目前为止, 为治疗心脏病, 自身免疫疾病, 炎症疾病, 脓毒性休克等的抑制由 iNOS 诱导细胞产生 NO 的物质, 作为预防和治疗各种疾病的药物被认为是有效的, 例如, 动脉硬化, 心肌炎, 心肌病, 脑缺血性障碍, 阿耳茨海默氏病, 多发性硬化症, 脓毒性休克, 慢性类风湿性关节炎, 变形性关节炎, 胃溃疡, 十二指肠溃疡, 溃疡性大肠炎, 糖尿病, 肾小球性

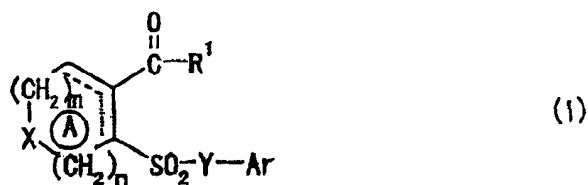
肾炎，骨质疏松，肺炎，肝炎，牛皮癣，移植排斥反应或疼痛等。另外，由于作为细胞因子目标的细胞是多样的，有炎症系，血管系，中枢神经系，造血系，内分泌系等，因此，其生物活性也被认为是多样的，但是，这些化合物，在活性方面不完全令人满意，并且存在不仅抑制 iNOS，还抑制承担生理活性的 cNOS 的问题。因此，基于这一点，本发明是要提供进一步改良的预防或治心脏病、自身免疫疾病、炎症疾病、脓毒性休克等疾病的药物。

发明的公开

10

鉴于以上现状，本发明人探索和研究了一种用于预防或治疗前述疾病的药物，该药物抑制从 iNOS 诱导细胞产生 NO 和/或抑制炎症细胞因子的产生，并首次合成了具有下式(1)的化合物或其盐：

15



其中

R¹ 表示可具有取代基的脂肪族烃基，可具有取代基的芳香烃基，可具有取代基的杂环基，式 OR^{1a} 的基团式中 R^{1a} 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基，或式(a)的基团：

20



25

式中，R^{1b} 和 R^{1c} 可相同或不同，各自表示氢原子，或可具有取代基的脂肪族烃基；

X 表示亚甲基，氮原子，硫原子或氧原子；

Y 表示可具有取代基的亚甲基或可具有取代基的氮原子；以及

环 A 表示被 1-4 个取代基任选取代的 5~8 员环，取代基选自：

(1)可具有取代基的脂肪族烃基，

30

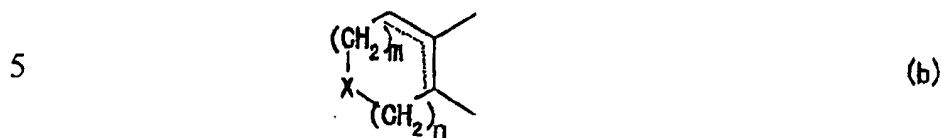
(2)可具有可具有取代基的芳香烃基，

(3)式 OR²，式中 R² 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基，和

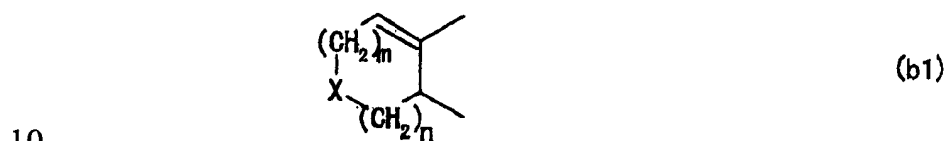
(4) 卤原子；

Ar 表示可具有取代基的芳香烃基；

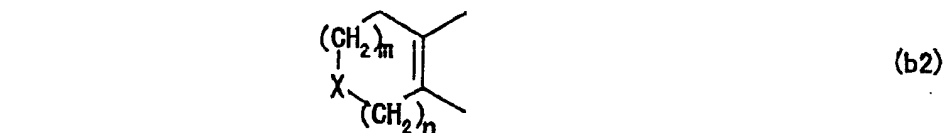
下式所示基团：



是下式所示基团：



或下式所示基团：



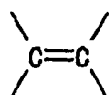
m 表示 0-2 的整数；

n 表示 1-3 的整数，m 和 n 之和不大于 4，

条件是，X 是亚甲基时，Y 表示可具有取代基的亚甲基。

其化学结构的特征是其中的羧酸酯基或羰基、和磺酰胺基或磺酰基中至少一个在以下构成的碳原子上被取代，

20



25 并发现，所得化合物基于其化学结构而对 NO 和/或细胞因子的产生等具有预想不到的优异的抑制活性；其优异的抑制作用不仅抑制从 iNOS 诱导细胞产生 NO，而且抑制炎症细胞因子的产生，能作为一种比常规的药物更有效的预防和治疗剂。还发现，该化合物对于被认为不是 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症细胞因子或 NO 各自单独参与的而是通过它们复杂的相互关系而恶化的心脏病、自身免疫疾病、炎症疾病、脓毒性休克等疾病，作为临床用的药物具有优异的性能。

30 因此，本发明涉及

[1] 下式所示化合物或其盐：



5 其中

R^1 是可具有取代基的脂肪族烃基, 可具有取代基的芳香烃基, 可具有取代基的杂环基, 式 OR^{1a} 的基团式中 R^{1a} 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基, 或式(a)的基团:



式中, R^{1b} 和 R^{1c} 可相同或不同, 各自表示氢原子, 或可具有取代基的脂肪族烃基;

X 表示亚甲基, 氮原子, 硫原子或氧原子;

Y 表示可具有取代基的亚甲基或可具有取代基的氮原子; 以及

15 环 A 表示被 1-4 个取代基任选取代的 5~8 员环, 取代基选自:

(1)可具有取代基的脂肪族烃,

(2)可具有可具有取代基的芳香烃基,

(3)式 OR^2 , 式中 R^2 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基, 和

(4)卤原子;

20 Ar 表示可具有取代基的芳香烃基;

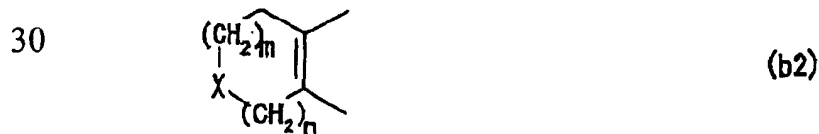
下式所示基团:



25 是下式所示基团:



或下式所示基团:



m 表示 0-2 的整数;

n 表示 1-3 的整数, m 和 n 之和不大于 4,

条件是, X 是亚甲基时, Y 表示可具有取代基的亚甲基。

5 [2] 第[1]项记载的化合物, 其中

- R^1 表示(i)选自 C_{1-20} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-12} 环烷基烷基、 C_{3-6} 链烯基和 C_{3-6} 炔基的脂肪族烃基, 其中这些脂肪族烃基, 可具有 1~4 个选自由杂环基, 氧代基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-10} 环烷基氧基, C_{6-10} 芳氧基, C_{7-19} 芳烷氧基, 杂环氧基, C_{1-6} 烷硫基(该硫原子可被氧化), C_{3-10} 环烷基硫基(该硫原子可被氧化), C_{6-10} 芳硫基(该硫原子可被氧化), C_{7-19} 芳烷硫基(该硫原子可被氧化), 杂环硫基, 杂环亚硫酰基, 杂环磺酰基, 硝基, 卤原子, 氰基, 羧基, C_{1-10} 烷氧-羰基, C_{3-6} 环烷氧-羰基, C_{6-10} 芳氧-羰基, C_{7-19} 芳烷氧-羰基, 杂环氧羰基, C_{6-10} 芳基-羰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{3-5} 链烯酰基, C_{6-10} 芳基-羰基氧基, C_{2-6} 烷酰氧基, C_{3-5} 链烯酰氧基, 氨基甲酰基(可被选自 C_{1-4} 烷基, 苯基, C_{1-7} 酰基和 C_{1-4} 烷氧基苯基的 1 个或 2 个取代基取代), 硫代氨基甲酰基(可被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代), 氨基甲酰氧基(可被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1 个或 2 个取代基取代), C_{1-6} 烷酰氨基, C_{6-10} 芳基-羰基氨基, C_{1-10} 烷氧-酰胺基, C_{6-10} 芳氧-酰胺基, C_{7-19} 芳烷氧-酰胺基, C_{1-10} 烷氧-羰基氧基, C_{6-10} 芳氧-羰基氧基, C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基, C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基和脲基(可被选自 C_{1-4} 烷基和苯基的 1~3 个取代基取代)组成的组(以下称为取代基 A 组)和可具有 1~4 个选自取代基 A 组的取代基的 C_{6-10} 芳基组成的组(以下称为取代基 B 组)的取代基,

- 上述杂环基表示含有碳原子以外的选自氮原子(可被氧化), 氧原子和硫原子的 1~4 个杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环基, 其可具有 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基, 以及

上述取代基可与脂肪族烃基一起形成可具有选自取代基 B 组的 1~4 个取代基的稠合环基,

(ii) C_{6-14} 芳基

- 该 C_{6-14} 芳基可具有 1~5 个取代基, 该取代基选自由卤原子, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氧-羰基, 羧基, 硝基, 氰基, 羟基, C_{1-4} 烷酰基氨基, C_{3-6} 环烷基, C_{6-10} 芳基, 卤代 C_{1-4} 烷基, 卤代 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4}

烷基磺酰基, C_{1-4} 烷酰基, 5 员芳香杂环基, 氨基甲酰基, C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基, C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基-氨基甲酰基和 1, 3-二酰基胍基- C_{1-4} 烷基组成的组(以下称为取代基 C 组),

- (iii) 含有碳原子以外的选自氮原子(可被氧化), 氧原子和硫原子的 1~5 4 个杂原子的 5~8 员杂环基或其稠合环基

该杂环基可具有 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基, 羟基, 氧代和 C_{1-4} 烷氧基的取代基,

- (iv) 式 OR^{1a} 的基团, 式中 R^{1a} 表示氢原子或表示可具有选自 B 组取代基的选自 C_{1-20} 烷基, C_{3-10} 环烷基, C_{4-12} 环烷基烷基, C_{3-6} 链烯基和 C_{3-6} 炔基的脂肪族烃基,

或

(v) 式(a)的基团



- 15 式中, R^{1b} 和 R^{1c} 可相同或不同, 各自表示氢原子或表示可具有选自 B 组取代基的选自 C_{1-20} 烷基, C_{3-10} 环烷基, C_{4-12} 环烷基烷基, C_{3-6} 链烯基和 C_{3-6} 炔基的脂肪族烃基;

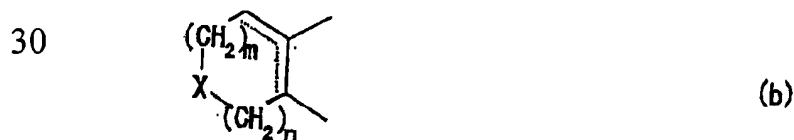
X 表示亚甲基, 氮原子, 硫原子或氧原子;

- Y 表示(i)可具有选自 C_{1-6} 烷基, 羟基取代的- C_{1-6} 烷基和 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基的取代基的亚甲基或(ii) 可具有选自 C_{1-6} 烷基, 羟基取代的- C_{1-6} 烷基和 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基的取代基的氮原子;

- 环 A 表示被 1-4 个选自以下(1)-(4)取代基取代的 5~8 元环: (1)可具有选自 B 组取代基的选自 C_{1-20} 烷基, C_{3-10} 环烷基, C_{4-12} 环烷基烷基, C_{3-6} 链烯基和 C_{3-6} 炔基的脂肪族烃基, (2)可具有选自 C 组取代基的 C_{6-14} 芳基, (3) 25 式 OR^2 的基团, 式中 R^2 表示氢原子或可具有选自 B 组的取代基的选自 C_{1-20} 烷基, C_{3-10} 环烷基, C_{4-12} 环烷基烷基, C_{3-6} 链烯基和 C_{3-6} 炔基的脂肪族烃基, 和(4)卤原子;

Ar 表示可具有选自取代基 C 组取代基的 C_{6-14} 芳基;

下式所示基团:



表示下式所示基团：



或下式所示基团：



10 m 表示 0-2 的整数；n 表示 1-3 的整数；m 和 n 之和不大于 4。

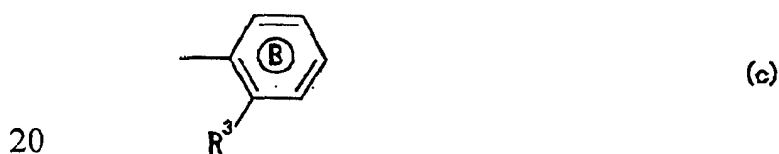
[3] 第[1]项记载的化合物，其中

环 A 是可被低级烷基、苯基或卤原子取代的 5~8 员环，R¹ 是 OR^{1a}，其中 R^{1a} 是可具有取代基的低级烷基，Ar 是可具有取代基的苯基。

[4] 第[3]项记载的化合物，其中 R^{1a} 是乙基。

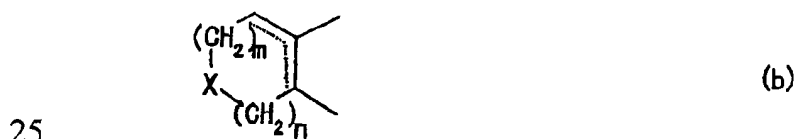
15 [5] 第[3]项记载的化合物，其中 Ar 是卤代苯基，低级烷基苯基，或被卤素和低级烷基取代的苯基。

[6] 第[3]项记载的化合物，其中 Ar 是下式所示基团：



式中，R³ 表示卤原子或低级烷基，环 B 可进一步被卤原子取代。

[7] 第[1]项记载的化合物，其中下式所示基团：



是下式所示基团：



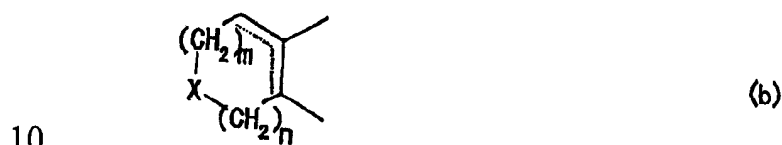
30 [8] 第[6]项记载的化合物，其中 Ar 是下式所示基团：



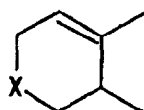
式中, R^{3a} 和 R^{3b} 可相同或不同, 表示卤原子。

[9] 第[1]项记载的化合物, 其中 R^1 是 OR^{1a} (R^{1a} 是氢原子, 或可具有取代基的脂肪族烃基) 所示基团, m 是 1, n 是 1。

[10] 第[1]项记载的化合物, 其中 R^1 是式 $OR^{1a'}$ 的基团 ($R^{1a'}$ 表示 C_{1-6} 烷基), 下式所示基团:



是下式所示基团:

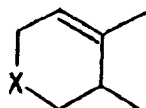


15 X 表示亚甲基或氧原子, Y 表示亚甲基或 $-NH-$, Ar 可具有选自卤原子和 C_{1-6} 烷氧基组成的组的 1 或 2 个取代基的苯基。

[11] 第[1]项记载的化合物, 其中 R^1 是式 $OR^{1a'}$ 的基团 ($R^{1a'}$ 表示 C_{1-6} 烷基), 或下式所示基团:



是下式所示基团:



25 X 表示亚甲基和 Y 表示亚甲基, 或 X 表示氧原子和 Y 表示 $-NH-$, 以及 Ar 可具有 2 个卤原子的苯基(例如, 2-氯-4-氟苯基等)。

[12] 6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯; (+)6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯或 3-[(2-氯-4-氟苄基)氨基磺酰]-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯。

[13] 第[1]项记载的化合物的前药。

[14] 下式化合物或其盐的生产方法：



5

其中

下式所示基团：



10

表示下式所示基团：



15

或下式所示基团：



20 R^1 表示可具有取代基的脂肪族烃基，可具有取代基的芳香烃基，可具有取代基的杂环基，式 OR^{1a} 的基团，式中 R^{1a} 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基，或式(a)的基团：



25 式中 R^{1b} 和 R^{1c} 可相同或不同，各自表示氢原子，或可具有取代基的脂肪族烃基；

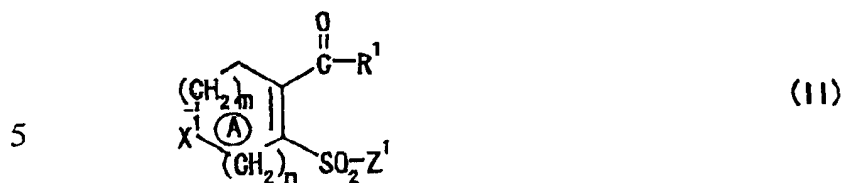
X^1 表示氮原子，硫原子或氧原子；

环 A 表示可被选自(1)可具有取代基的脂肪族烃基，(2)可具有取代基的芳香族烃基，(3)式 OR^2 (式中， R^2 表示氢原子，或可具有取代基的脂肪族烃基)所示基团和(4)卤原子的 1-4 个取代基取代的 5~8 员环；

30 R^4 表示氢原子或可具有取代基的低级烷基；

Ar 表示可具有取代基的芳香烃基；

m 表示 0-2 的整数；n 表示 1-3 的整数，m 和 n 之和不大于 4，
该方法包括使下式(II)化合物：

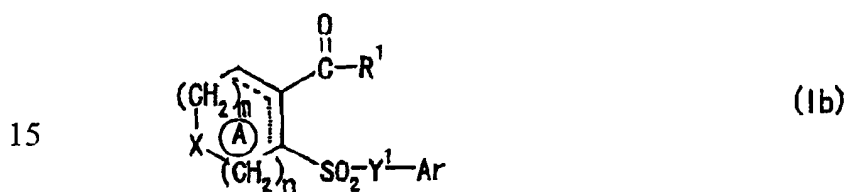


其中 Z¹ 表示离去基团和其他符号定义同前，
与下式所示化合物或其盐反应，



其中每个符号定义同前。

[15] 下式所示化合物或其盐：



式中

R¹ 表示可具有取代基的脂肪族烃基，可具有取代基的芳香烃基，可具有取代基的杂环基，式 OR^{1a}(式中 R^{1a} 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族
20 烃基)所示基团，或式(a)的基团



式中，R^{1b} 和 R^{1c} 可相同或不同，分别表示氢原子，或可具有取代基的脂肪族烃基。所示基团；

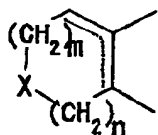
25 X 表示亚甲基，氮原子，硫原子或氧原子；

环 A 表示被选自以下(1)-(4)的 1-4 个取代基取代的 5~8 员环(1)可具有取代基的脂肪族烃基，(2)可具有取代基的芳香烃基，(3)式 OR²(式中 R² 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基)所示基团和(4)卤原子；

Y¹ 表示可具有取代基的亚甲基；

30 Ar 表示可具有取代基的芳香烃基；

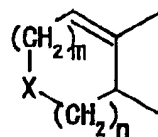
下式所示基团：



(b)

是下式所示基团：

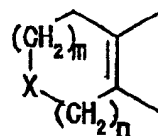
5



(b1)

或下式所示基团：

10



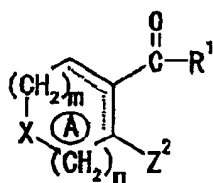
(b2)

m 表示 0-2 的整数；n 表示 1-3 的整数，m 和 n 之和不大于 4，

该方法包括式(IV)化合物或其盐：

式中，各符号定义同前

15



(IV)

与下式化合物或其盐反应：

20

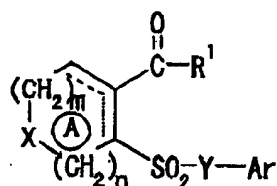


(VI)

其中各符号定义同前，然后将所得硫化物氧化。

[16]含有下式所示化合物或其盐或其前药的药物组合物：

25



(I)

式中，

R¹ 表示可具有取代基的脂肪族烃基，可具有取代基的芳香烃基，可具有取代基的杂环基，式 OR^{1a}(式中 R^{1a} 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基)所示基团，或式(a)的基团

30



(a)

式中, R^{1b} 和 R^{1c} 可相同或不同, 各自表示氢原子, 或可具有取代基的脂肪族烃基;

X 表示亚甲基, 氮原子, 硫原子或氧原子; Y 表示可具有取代基的亚甲基或可具有取代基的氮原子;

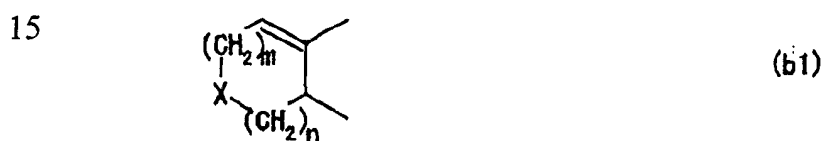
环 A 表示可被以下(1)-(4)的 1-4 个取代基取代的 5~8 员环, 取代基选自(1)可具有取代基的脂肪族烃基,(2)可具有取代基的芳香烃基,(3)式 OR^2 (式中 R^2 表示氢原子或可具有取代基的脂肪族烃基)所示基团, 和(4)卤原子;

Ar 表示可具有取代基的芳香烃基;

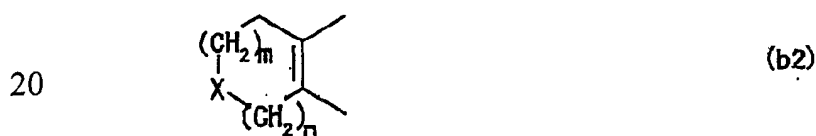
下式所示基团:



是下式所示基团:



或下式所示基团:



m 表示 0-2 的整数; n 表示 1-3 的整数, m 和 n 之和不大于 4。条件是, X 是亚甲基时, Y 表示可具有取代基的亚甲基。

[17]第[16]项记载的药物组合物, 是一氧化氮(NO)和/或细胞因子产生的抑制剂。

[18]第[16]项记载的药物组合物, 是心脏病、自身免疫疾病或脓毒性休克的预防或治疗剂。

[19]抑制一氧化氮(NO)和/或细胞因子产生的方法, 该方法包括, 给哺乳动物服用有效量的第[1]项记载的化合物或其前药。

[20]治疗心脏病、自身免疫疾病或脓毒性休克的方法, 该方法包括给哺乳动物服用有效量的第[1]项记载的化合物或其前药。

[21]第[1]项记载的化合物或其前药的用途，用于制备一氧化氮(NO)和/或细胞因子产生的抑制剂。和

[22]第[1]项记载的化合物或其前药的用途，用于制备心脏病、自身免疫疾病或脓毒性休克的预防或治疗剂。

5

发明实施的最佳方式

在本说明书中， R^1 表示可具有取代基的脂肪族烃基，可具有取代基的芳香烃基，可具有取代基的杂环基，式 OR^{1a} 所示基团，或式(a)所示基团，
10 特别优选式 OR^{1a} 所示基团。

作为 R^1 所代表的“可具有取代基的脂肪族烃基”的“脂肪族烃基”，优选是例如烷基，环烷基，环烷基烷基，链烯基，炔基。

作为该烷基，优选是例如，直链或支链的碳原子数 1~20 的烷基等(例如，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，
15 戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十二烷基等)，特别优选例如，碳原子数 1~6 的低级烷基等(例如，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基等)。

作为该环烷基，优选是例如，碳原子数 3~10 的环烷基等(例如，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环辛基等)，特别优选例如，碳原子数 3~6 的环烷基等(例如，环丙基，环丁基，环戊基，环己基等)。
20

该环烷基烷基，优选是例如，碳原子数 4~12 的环烷基烷基等(例如，环丙基甲基，环戊基甲基，环己基甲基，环庚基甲基等)，特别优选例如，碳原子数 4~8(特别是 4~7)的环烷基烷基等(例如，环丙基甲基，环戊基甲基，环己基甲基等)。

25 作为该链烯基，优选是例如，碳原子数 3~6 的低级链烯基等(例如，丙烯基，丁烯基，戊烯基等)，特别优选例如，碳原子数 3 或 4 的低级链烯基等(例如，丙烯基，丁烯基等)。

作为该炔基，优选是例如，碳原子数 3~6 的低级炔基等(例如，丙炔基，丁炔基，戊炔基等)，特别优选例如，碳原子数 3 或 4 的低级炔基等(例如，丙炔基，丁炔基等)。
30

作为前述“可具有取代基的脂肪族烃基”的“取代基”，是使用杂环基，

氧代基, 羟基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-10} (特别是 C_{3-6}) 环烷基氧基, C_{6-10} 芳氧基, C_{7-19} (特别是 C_{7-12}) 芳烷氧基, 杂环氧基, C_{1-6} 烷硫基(该硫原子可被氧化), C_{3-10} (特别是 C_{3-6}) 环烷基硫基(该硫原子可被氧化), C_{6-10} 芳硫基(该硫原子可被氧化), C_{7-19} (特别是 C_{7-12}) 芳烷硫基(该硫原子可被氧化), 杂环硫基, 杂环亚硫酰基, 杂环磺酰基, 硝基, 卤原子, 氰基, 羧基, C_{1-10} (特别是 C_{1-6}) 烷氧-羰基, C_{3-6} 环烷氧-羰基, C_{6-10} 芳氧-羰基, C_{7-19} (特别是 C_{7-12}) 芳烷氧-羰基, 杂环氧羰基, C_{6-10} 芳基-羰基, C_{1-6} 烷酰基, C_{3-5} 链烯酰基, C_{6-10} 芳基-羰基氧基, C_{2-6} 烷酰氧基, C_{3-5} 链烯酰氧基, 可具有取代基的氨基甲酰基, 可具有取代基的硫代氨基甲酰基, 可具有取代基的氨基甲酰氧基, C_{1-6} 烷酰氨基, C_{6-10} 芳基-羰基氨基, C_{1-10} (特别是 C_{1-6}) 烷氧-酰胺基, C_{6-10} 芳氧-酰胺基, C_{7-19} (特别是 C_{7-12}) 芳烷氧-酰胺基, C_{1-10} (特别是 C_{1-6}) 烷氧-羰基氧基, C_{6-10} 芳氧-羰基氧基, C_{7-19} (特别是 C_{7-12}) 芳烷氧-羰基氧基, C_{3-10} (特别是 C_{3-6}) 环烷氧-羰基氧基, 可具有取代基的脲基, 可具有取代基的 C_{6-10} 芳基。

这些取代基可在前述“脂肪族烃基”的可取代位置取代, 该取代基并不限于1个, 可以是相同或不同的多个(2~4个)。

作为“ C_{1-6} 烷氧基”, 优选是例如, 甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 叔丁氧基, 正戊氧基, 正己氧基等; 作为“ C_{3-10} 环烷基氧基”, 优选是例如, 环丙氧基, 环己氧基等; 作为“ C_{6-10} 芳氧基”, 优选是例如, 苯氧基, 萘氧基等; 作为“ C_{7-19} 芳烷氧基”, 优选是例如, 苄氧基, 1-苯基乙氧基, 2-苯基乙氧基, 二苯甲基氧基, 1-萘基甲基氧基等; 作为“ C_{1-6} 烷硫基(该硫原子可被氧化)”, 优选是例如, 甲硫基, 乙硫基, 正丙硫基, 正丁硫基, 甲基亚硫酰基, 甲基磺酰基等; 作为“ C_{3-10} 环烷基硫基(该硫原子可被氧化)”, 优选是例如, 环丙硫基, 环己硫基, 环戊基亚硫酰基, 环己基磺酰基等; 作为“ C_{6-10} 芳硫基(该硫原子可被氧化)”, 可使用例如, 苯硫基, 萘硫基, 苯基亚硫酰基, 苯基磺酰基等; 作为“ C_{7-19} 芳烷硫基(该硫原子可被氧化)”, 可使用例如, 苄基硫基, 苄基亚硫酰基, 苄基磺酰基等; 作为“卤原子”, 可使用例如, 氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等; 作为“ C_{1-10} 烷氧-羰基”, 可使用例如, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 正丙氧羰基, 异丙氧羰基, 正丁氧羰基, 异丁氧羰基, 叔丁氧羰基等; 作为“ C_{3-6} 环烷氧羰基”, 可使用例如, 环丙氧羰基, 环戊氧羰基, 环己氧羰基, 降冰片烷氧羰基等; 作为“ C_{6-10} 芳氧-羰基”, 可使用例如, 苯

氧羰基, 萘氧羰基等; 作为“ C_{7-19} 芳烷氧-羰基”, 可使用例如, 苄氧羰基, 二苯甲基氧羰基, 2-苯乙基氧羰基等; 作为“ C_{6-10} 芳基-羰基”, 可使用例如, 苯甲酰基, 萘甲酰基, 苯乙酰基等; 作为“ C_{1-6} 烷酰基”, 可使用例如, 甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 戊酰基, 新戊酰基等, 作为“ C_{3-5} 链烯酰基”, 可使用例如, 丙烯酰基, 巴豆酰基等; 作为“ C_{6-10} 芳基-羰基氧基”, 可使用例如, 苯甲酰氧基, 萘甲酰氧基, 苯乙酰氧基等; 作为“ C_{2-6} 烷酰氧基”, 可使用例如, 乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基, 戊酰氧基, 新戊酰氧基等; 作为“ C_{3-5} 链烯酰氧基”, 可使用例如, 丙烯酰氧基, 巴豆酰氧基等。

作为“可具有取代基的氨基甲酰基”, 可使用例如, 可被选自 C_{1-4} 烷基 (例如, 甲基, 乙基等), 苯基, C_{1-7} 酰基 (例如, 乙酰基, 丙酰基, 戊酰基等), C_{1-4} 烷氧-苯基 (例如, 甲氧苯基等) 等的 1 或 2 个取代基取代的氨基甲酰基或环状氨基羰基等, 具体可使用例如, 氨基甲酰基, N-甲基氨基甲酰基, N-乙基氨基甲酰基, N, N-二甲基氨基甲酰基, N, N-二乙基氨基甲酰基, N-苯基氨基甲酰基, N-乙酰基氨基甲酰基, N-苯甲酰基氨基甲酰基, N-(对甲氧苯基)氨基甲酰基, 1-吡咯烷基羰基, 吡啶子基羰基, 1-吡嗪基羰基, 吗啉羰基等。作为“可具有取代基的硫代氨基甲酰基”, 可使用例如, 可被选自 C_{1-4} 烷基 (例如, 甲基, 乙基等), 苯基等的 1 或 2 个取代基取代的硫代氨基甲酰基, 具体可使用例如, 硫代氨基甲酰基, N-甲基硫代氨基甲酰基, N-苯基硫代氨基甲酰基等。作为“可具有取代基的氨基甲酰氧基”, 可使用例如, 可被选自 C_{1-4} 烷基 (例如, 甲基, 乙基等), 苯基等的 1 或 2 个取代基取代的氨基甲酰氧基, 具体可使用例如, 氨基甲酰氧基, N-甲基氨基甲酰氧基, N, N-二甲基氨基甲酰氧基, N-乙基氨基甲酰氧基, N-苯基氨基甲酰氧基等。

作为“ C_{1-6} 烷酰氨基”, 可使用例如, 乙酰氨基, 丙酰氨基, 丁酰氨基, 戊酰氨基, 新戊酰氨基等; 作为“ C_{6-10} 芳基羰基氨基”, 可使用例如, 苯甲酰氨基, 萘甲酰氨基等; 作为“ C_{1-10} 烷氧-酰胺基”, 可使用例如, 甲氧酰胺基 ($CH_3OCONH-$), 乙氧酰胺基, 叔丁氧酰胺基等; 作为“ C_{6-10} 芳氧-酰胺基”, 可使用例如, 苯氧酰胺基 ($C_6H_5OCONH-$) 等; 作为“ C_{7-10} 芳烷氧-酰胺基”, 可使用例如, 苄氧酰胺基 ($C_6H_5CH_2OCONH-$), 二苯甲基氧酰胺基等; 作为“ C_{1-10} 烷氧-羰基氧基”, 可使用例如, 甲氧羰基氧基, 乙氧羰基氧基, 正丙氧羰基氧基, 异丙氧羰基氧基, 正丁氧羰基氧基, 叔丁氧羰基氧基, 正戊

氧羰基氧基, 正己氧羰基氧基等; 作为“ C_{6-10} 芳氧-羰基氧基”, 可使用例如, 苯氧羰基氧基, 萘氧羰基氧基等; 作为“ C_{7-19} 芳烷氧-羰基氧基”, 可使用例如, 苄氧羰基氧基, 1-苯乙基氧羰基氧基, 2-苯乙基氧羰基氧基, 二苯甲基氧羰基氧基等; 作为“ C_{3-10} 环烷氧-羰基氧基”, 可使用例如, 环丙氧羰基氧基, 环己氧羰基氧基等。

5 作为“可具有取代基的脲基”, 可使用例如, 可被选自 C_{1-4} 烷基(例如, 甲基, 乙基等), 苯基等的 1~3 个取代基取代的脲基。其例子包括脲基, 1-甲基脲基, 3-甲基脲基, 3, 3-二甲基脲基, 1, 3-二甲基脲基, 3-苯基脲基等。

10 作为“可具有取代基的脂肪族烃基”的“取代基”, 在使用杂环基, 杂环氧基, 杂环硫基, 杂环亚硫酸基, 杂环磺酰基或杂环氧羰基时, 该杂环基表示一个除去 1 个与杂环连接的氢原子形成的基团, 其例子包括含有 1 至数个, 优选 1~4 个例如氮原子(可被氧化)、氧原子、硫原子等杂原子的 5~8 员环(特别是 5~6 员环), 或其稠合环。杂环基的例子包括, 吡咯基, 吡唑基, 咪唑基, 1, 2, 3-三唑基, 1, 2, 4-三唑基, 四唑基, 呋喃基, 噻吩基, 噁唑基, 异噁唑基, 1, 2, 3-噁二唑基, 1, 2, 4-噁二唑基, 1, 2, 5-噁二唑基, 1, 3, 4-噁二唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 1, 2, 3-噻二唑基, 1, 2, 4-噻二唑基, 1, 2, 5-噻二唑基, 1, 3, 4-噻二唑基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 吡喃基, 噻喃基, dioxynyl, 间二氧杂环戊烯基, 喹啉基, 吡啶并[2,3-d]嘧啶基, 1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-或 2, 7-naphthyridyl, 噻吩并[2,3-d]吡啶基, 苯并吡喃基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 二氧戊环基, 二噁烷基等。

25 这些杂环基可在可取代位置被 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基(例如, 甲基, 乙基等)、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基等)等的取代基取代。

30 作为“可具有取代基的 C_{6-10} 芳基”的“ C_{6-10} 芳基”, 可使用例如, 苯基、萘基等。该 C_{6-10} 芳基, 可被选自前述“可具有取代基的脂肪族烃基”的“取代基”(可具有取代基的 C_{6-10} 芳基除外)的取代基在可被取代的位置取代。这些取代基在该 C_{6-10} 芳基的可取代部位取代, 该取代基并不限于 1 个, 可以有相同或不同的多个(2~4 个)。

另外, 关于“可具有取代基的脂肪族烃基”, 取代基可以与脂肪族烃基

一起形成可被取代的稠合环基，作为这样的稠合环基，可使用 1, 2, 3, 4-四氢萘基等。该稠合环基，可被选自前述“可具有取代基的脂肪族烃基”的“取代基”的取代基在可被取代的位置取代。这些取代基在该稠合环基的可取代部位取代，该取代基并不限于 1 个，可以有相同或不同的多个(2~4 个)。

作为 R^1 所示的“可具有取代基的芳香烃基”中的“芳香烃基”，优选碳原子数 6~14 的芳香烃基等(例如，苯基，萘基，联苯基，蒽基，茚基等)，更优选例如，碳原子数 6~10 的芳基等(例如，苯基，萘基等)，特别优选苯基等。

10 作为 R^1 所示的“可具有取代基的芳香烃基”中的“取代基”，可使用例如，卤原子(例如，氟、氯、溴、碘等)，低级(C_{1-4})烷基(例如，甲基，乙基，丙基，丁基等)，低级(C_{1-4})烷氧基(例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基等)，低级(C_{1-4})烷氧-羰基(例如，甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，丁氧羰基等)，羧基，硝基，氰基，羟基，酰氨基(例如，乙酰氨基，丙酰氨基，丁酰氨基等碳原子数 1~4 的烷酰氨基等)，碳原子数 3~6 的环烷基(例如，环丙基，环戊基等)，碳原子数 6~10 的芳基(例如，苯基，萘基，茚基等)，卤代低级(C_{1-4})烷基(例如，三氟甲基，三氟乙基等)，卤代低级(C_{1-4})烷氧基(例如，三氟甲氧基，1,1,2,2-四氟乙氧基，2,2,3,3,3-五氟丙氧基等)，低级(C_{1-4})烷硫基(例如，甲硫基，乙硫基，丙酰硫基等)，低级(C_{1-4})烷磺酰基(例如，甲磺酰基，乙磺酰基，丙磺酰基等)，低级(C_{1-4})烷酰基(例如，甲酰基，乙酰基，丙酰基等)，5 员芳香杂环基(例如，1, 2, 3-三唑基，1, 2, 4-三唑基，四唑基，噻唑基，异噻唑基，噁唑基，异噁唑基，噻二唑基，噻吩基，呋喃基等)，氨基甲酰基，低级(C_{1-4})烷基-氨基甲酰基(例如，甲基氨基甲酰基，二甲基氨基甲酰基，丙酰基氨基甲酰基等)，低级(C_{1-4})烷氧-羰基-低级(C_{1-4})烷基-氨基甲酰基(例如，丁氧羰基甲基氨基甲酰基，乙氧羰基甲基氨基甲酰基等)，1, 3-二酰基胍基-低级(C_{1-4})烷基(例如，1, 3-二乙酰基胍基甲基，1, 3-双-叔丁氧羰基胍基甲基等)等，优选卤原子(例如，氟原子，氯原子，溴原子，碘原子等)，低级(C_{1-4})烷基(例如，甲基，乙基，丙基，丁基等)，更优选使用氟原子，氯原子，甲基。

30 这些取代基在该芳香烃基的可取代位置取代，其中优选取代基的数目是 1~5 个，更优选 1~3 个，特别优选 1~2 个。存在 2 个以上该取代基时，

这些取代基可相同或不同。

R^1 所示的“可具有取代基的杂环基”中的“杂环基”的例子为含有 1 至数个, 优选 1-4 个选自氮原子(可被氧化)、氧原子、硫原子等杂原子的 5-8 员环, 或其稠合的环。这些杂环基的例子是吡咯基, 吡唑基, 咪唑基, 1, 2, 3-三唑基, 1, 2, 4-三唑基, 四唑基, 呋喃基, 噻吩基, 噁唑基, 异噁唑基, 1, 2, 3-噁二唑基, 1, 2, 4-噁二唑基, 1, 2, 5-噁二唑基, 1, 3, 4-噁二唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 1, 2, 3-噻二唑基, 1, 2, 4-噻二唑基, 1, 2, 5-噻二唑基, 1, 3, 4-噻二唑基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 吡喃基, 噻喃基, dioxynyl, 间二氧杂环戊烯基, 喹啉基, 吡啶并 [2,3-d]嘧啶基, 1, 5-, 1, 6-, 1, 7-, 1, 8-, 2, 6-或 2, 7-naphthyridyl, 噻吩并 [2,3-d]吡啶基, 苯并吡喃基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 二氧戊环基, 二噁烷基等。这些杂环基可在可取代位置被 1~3 个选自 C_{1-4} 烷基(例如, 甲基, 乙基等)、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基等)等的取代基取代。

15 作为 R^{1a} 所示的“可具有取代基的脂肪族烃基”, 例如, 可使用与前述 R^1 所示的“可具有取代基的脂肪族烃基”同样的基团。作为 R^{1a} , 优选使用例如, 可具有取代基的碳原子数 1~6 的低级烷基(例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁氧羰基甲基, 羟乙基等), 特别优选例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基等。尤其是, 优选
20 例如, 甲基, 乙基, 正丙基等, 特别优选乙基。

R^{1b} 和 R^{1c} 所示的“可具有取代基的脂肪族烃基”, 例如, 可使用与前述 R^1 所示的“可具有取代基的脂肪族烃基”同样的基团。作为 R^{1b} 和 R^{1c} , 优选使用例如, 可具有取代基的碳原子数 1~6 的低级烷基(例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁氧羰基甲基, 羟乙基等), 特别
25 优选例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基等。尤其是, 优选例如, 甲基, 乙基, 正丙基等, 特别优选乙基。

作为 R^1 , 可使用例如, 可具有取代基的碳原子数 1~6 的低级烷基(例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 叔丁氧羰基甲基, 羟乙基等), 特别优选例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁
30 基等。尤其是, 优选例如, 甲基, 乙基, 正丙基等, 特别优选乙基。

作为 Y 所示的可取代的亚甲基中的取代基, 可列举例如, 甲基, 乙基,

正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基等 C_{1-6} 烷基, 羟甲基, 羟乙基等羟基取代的- C_{1-6} 烷基, 例如甲氧羰基甲基, 乙氧羰基甲基, 叔丁氧羰基甲基, 甲氧羰基乙基, 乙氧羰基乙基, 叔丁氧羰基乙基等 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基等。其中优选氢原子, 甲基, 特别优选氢原子。

- 5 作为 Y 所示的可取代的氮原子中的取代基, 可列举例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基等 C_{1-6} 烷基, 羟甲基, 羟乙基等羟基取代的- C_{1-6} 烷基, 甲氧羰基甲基, 乙氧羰基甲基, 叔丁氧羰基甲基, 甲氧羰基乙基, 乙氧羰基乙基, 叔丁氧羰基乙基等 C_{1-4} 烷氧-羰基- C_{1-4} 烷基等。其中优选氢原子, 甲基, 特别优选氢原子。

- 10 作为 Ar 所示的“可具有取代基的芳香烃基”中的“芳香烃基”, 优选碳原子数 6~14 的芳香烃基(例如, 苯基, 萘基, 联苯基, 蒽基, 茚基等), 更优选例如, 碳原子数 6~10 的芳基等(例如, 苯基, 萘基等), 特别优选苯基等。

- 作为 Ar 所示的“可具有取代基的芳香烃基”中的“取代基”, 可使用
- 15 例如, 卤原子(例如, 氟、氯、溴、碘等), 低级(C_{1-4})烷基(例如, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基等), 低级(C_{1-4})烷氧基(例如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 丁氧基等), 低级(C_{1-4})烷氧-羰基(例如, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 丙氧羰基, 丁氧羰基等), 羧基, 硝基, 氰基, 羟基, 酰氨基(例如, 乙酰氨基, 丙酰氨基, 丁酰氨基等碳原子数 1~4 的烷酰氨基等), 碳原子数 3~6 的环烷基(例如, 环丙基, 环戊基等), 碳原子数 6~10 的芳基(例如, 苯基, 萘基, 茚基等), 卤代低级(C_{1-4})烷基(例如, 三氟甲基, 三氟乙基等), 卤代低级(C_{1-4})烷氧基(例如, 三氟甲氧基, 1,1,2,2-四氟乙氧基, 2,2,3,3,3-五氟丙氧基等), 低级(C_{1-4})烷硫基(例如, 甲硫基, 乙硫基, 丙酰硫基等), 低级(C_{1-4})烷磺酰基(例如, 甲磺酰基, 乙磺酰基, 丙磺酰基等), 低级(C_{1-4})烷酰基(例如, 甲酰基, 乙酰基, 丙酰基等),
- 25 5 员芳香杂环基(例如, 1, 2, 3-三唑基, 1, 2, 4-三唑基, 四唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻二唑基, 噻吩基, 呋喃基等), 氨基甲酰基, 低级(C_{1-4})烷基-氨基甲酰基(例如, 甲基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基, 丙酰基氨基甲酰基等), 低级(C_{1-4})烷氧-羰基-低级(C_{1-4})烷基-氨基甲酰基(例如, 丁氧羰基甲基氨基甲酰基, 乙氧羰基甲基氨基甲酰基等), 1, 3-二酰基胍基-低级(C_{1-4})烷基(例如, 1, 3-二乙酰基胍基甲基, 1, 3-双-叔丁氧羰基胍基甲基等)等, 优选卤原子(例如, 氟原子,
- 30

氯原子, 溴原子, 碘原子等), 低级(C_{1-4})烷基(例如, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基等), 更优选使用氟原子, 氯原子, 甲基。

这些取代基在该芳香烃基的可取代位置取代, 优选取代基的数目是1~5个, 更优选1~3个, 特别优选1~2个。存在2个或2个以上该取代基时,
5 这些取代基可相同或不同。

作为 Ar, 具体可使用例如, 苯基, 卤代苯基, 低级(C_{1-4})烷基-苯基, 低级(C_{1-4})烷氧基-苯基, 低级(C_{1-4})烷氧基-羰基苯基, 羰基苯基, 硝基苯基, 氰基苯基, 卤代低级(C_{1-4})烷基苯基, 卤代低级(C_{1-4})烷氧基-苯基, 低级(C_{1-4})
10 烷酰基苯基, 5 员芳香杂环取代的苯基, 低级(C_{1-4})烷氧-羰基-低级(C_{1-4})烷基-氨基甲酰基苯基, 1, 3-二酰基胍基-低级(C_{1-4})烷基苯基, 卤素和低级(C_{1-4})烷基取代的苯基, 卤素和低级(C_{1-4})烷氧-羰基取代的苯基, 卤素和氰基取代的苯基, 卤素和 5 员芳香杂环取代的苯基, 卤素和低级(C_{1-4})烷氧-羰基-低级(C_{1-4})烷基-氨基甲酰基取代的苯基。

作为该卤代苯基, 可使用例如, 2, 3-二氟苯基, 2, 3-二氯苯基, 2,
15 4-二氟苯基, 2, 4-二氯苯基, 2, 5-二氟苯基, 2, 5-二氯苯基, 2, 6-二氟苯基, 2, 6-二氯苯基, 3, 4-二氟苯基, 3, 4-二氯苯基, 3, 5-二氟苯基, 3, 5-二氯苯基, 2-氟苯基, 2-氯苯基, 3-氟苯基, 3-氯苯基, 4-氟苯基, 4-氯苯基, 2-氟-4-氯苯基, 2-氯-4-氟苯基, 4-溴-2-氟苯基, 2, 3, 4-三氟苯基, 2, 4, 5-三氟苯基, 2, 4, 6-三氟苯基等。

20 作为该低级(C_{1-4})烷基苯基, 优选使用例如, 2-乙基苯基, 2, 6-二异丙基苯基等, 作为该低级(C_{1-4})烷氧基苯基, 优选使用例如, 4-甲氧苯基等。

作为该低级(C_{1-4})烷氧-羰基苯基, 优选使用例如, 2-乙氧羰基苯基, 2-甲氧羰基苯基, 4-甲氧羰基苯基等, 作为该卤代低级(C_{1-4})烷基苯基, 优选使用
25 例如, 2-三氟甲基苯基等, 作为该卤代低级(C_{1-4})烷氧-苯基, 优选使用例如, 2-三氟甲氧基苯基, 4-(2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧)苯基等。

作为该低级(C_{1-4})烷酰基-苯基, 优选使用例如, 2-乙酰苯基等, 作为该 5 员芳香杂环取代的苯基, 优选使用例如, 4-(2H-1, 2, 3-三唑-2-基)苯基, 4-(2H-四唑-2-基)苯基, 4-(1H-四唑-1-基)苯基, 4-(1H-1, 2, 3-三唑-1-基)苯基等, 作为该低级(C_{1-4})烷氧-羰基-低级(C_{1-4})烷基-氨基甲酰基苯基, 优选使用
30 例如, 4-(N-乙氧羰基甲基氨基甲酰基)苯基等, 作为该1,3-二胍基-低级(C_{1-4})烷基-苯基, 优选使用例如, 4-(1, 3-双叔丁氧羰基胍基甲基)苯基等。

作为卤素和低级(C₁₋₄)烷基取代的苯基, 优选使用例如, 2-氟-4-甲基苯基, 2-氯-4-甲基苯基, 4-氟-2-甲基苯基等, 作为该卤素和低级(C₁₋₄)烷氧-羰基取代的苯基, 优选使用例如, 2-氟-4-甲氧羰基苯基等, 作为卤素和氟基取代的苯基, 优选使用, 2-氯-4-氟基苯基等, 作为该卤素和 5 员芳香杂环取代的苯基, 优选使用例如, 2-氟-4-(1-H-1, 2, 4-三唑-1-基)苯基等, 作为该卤素和低级(C₁₋₄)烷氧-羰基-低级(C₁₋₄)烷基-氨基甲酰基取代的苯基, 优选使用例如, 2-氯-4-(N-叔丁氧羰基甲基氨基甲酰基)苯基, 2-氯-4-(N-乙氧羰基甲基氨基甲酰基)苯基等。

10 作为 Ar, 优选使用卤代苯基, 低级(C₁₋₄)烷基-苯基, 卤素和低级(C₁₋₄)烷氧-羰基取代的苯基。

更具体的, 作为 Ar, 尤其优选苯基, 1~3 个(特别是 1~2 个)卤素取代的苯基(例如, 2, 3-二氟苯基, 2, 3-二氯苯基, 2, 4-二氟苯基, 2, 4-二氯苯基, 2, 5-二氟苯基, 2, 5-二氯苯基, 2, 6-二氟苯基, 2, 6-二氯苯基, 3, 4-二氟苯基, 3, 4-二氯苯基, 3, 5-二氟苯基, 3, 5-二氯苯基, 4-溴-2-氟苯基, 2-氟苯基, 2-氯苯基, 3-氟苯基, 3-氯苯基, 4-氟苯基, 4-氯苯基, 15 2-氟-4-氟苯基, 2-氯-4-氟苯基, 2, 3, 4-三氟苯基, 2, 4, 5-三氟苯基等), 卤素和低级(C₁₋₄)烷基取代的苯基(例如, 2-氯-4-甲基苯基, 4-氟-2-甲基苯基等)。特别优选, 1~3 个(特别是 1~2 个)卤素取代的苯基(例如, 2, 3-二氯苯基, 2, 4-二氟苯基, 2, 4-二氯苯基, 2, 6-二氯苯基, 2-氟苯基, 2-氯苯基, 20 基, 3-氯苯基, 2-氯-4-氟苯基, 2, 4, 5-三氟苯基等), 卤素和低级(C₁₋₄)烷基取代的苯基(例如, 2-氯-4-甲基苯基, 4-氟-2-甲基苯基等)。作为 Ar, 特别优选式(C)所示基团, 特别是式(C1)所示基团。

作为被式(c)和环 B 中 R³ 所示的取代基的卤原子和式(c1)中的 R^{3a} 和 R^{3b} 所示的卤原子, 优选氟原子或氯原子。作为式(c)中 R³ 所示的低级烷基, 可 25 列举甲基, 乙基, 丙基等 C₁₋₄ 烷基。式(c)所示基团中, 优选 2, 4-二氟苯基, 2-氯-4-氟苯基, 2-甲基-4-氯苯基等, 式(c1)所示基团中, 优选 2, 4-二氟苯基, 2-氯-4-氟苯基等。

X 表示亚甲基, 氮原子, 硫原子或氧原子, 其中优选氮原子, 硫原子或氧原子。

30 环 A 是被式-CO-R¹(式中, R¹ 定义同前)所示基团和式-SO₂-Y-Ar(式中, Y 和 Ar 定义同前)所示基团取代的 5-8 员环, 该环进一步可被选自(i)可具有

取代基的脂肪族烃基, (ii)可具有取代基的芳香烃基, (iii)式 OR^2 (式中, R^2 定义同前)所示基团和(iv)卤原子的 1-4 个取代基取代的 5~8 员环; 优选可被选自(i)可具有取代基的脂肪族烃基, (ii)可具有取代基的芳香烃基, 和(iv)卤原子的 1-4 个取代基取代的 5~8 员环。

- 5 这些取代基是在环 A 上的可取代位置被取代。构成环的 X 是氮原子或亚甲基时, 该氮原子或该亚甲基可被取代。环 A 被多个取代基取代时, 这些取代基的种类可相同或不同。另外, 同一碳原子上可被 2 个取代基取代。

作为环 A 取代基的“可具有取代基的脂肪族烃基”和“可具有取代基的芳香烃基”, 可列举例如, 与前述 R^1 所示的“可具有取代基的脂肪族烃基”和“可具有取代基的芳香烃基”各自相同的基团。

作为环 A 的取代基, 优选使用 1 或 2 个 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基, 叔丁基等 C_{1-4} 烷基), 苯基, 卤原子(例如, 氟、氯、溴、碘等)等。

m 表示 0-2 的整数, n 表示 1-3 的整数, m 和 n 之和不大于 4, 但是优选 m 是 1, n 是 1。

- 15 作为 R^4 所示的“可具有取代基的低级烷基”中的“低级烷基”, 可列举例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基等 C_{1-6} 烷基, 作为“取代基”可列举例如, 羟基, C_{1-4} 烷氧羰基(例如甲氧羰基, 乙氧羰基, 叔丁氧羰基甲基等)等。

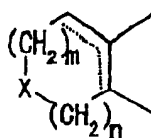
作为 R^4 , 上述中优选氢原子, 甲基, 特别优选氢原子。

- 20 作为 Z^1 所示的离去基团, 优选卤原子(例如, 氯、溴、碘等)等, 特别优选氯原子。

作为 Z^2 所示的离去基团, 可列举(1)式: $-SO_2N(R^2)-Ar$ (式中, R^2 和 Ar 定义同前), (2)如氯、溴、碘、氟等卤原子, (3)如甲磺酰氧, 乙磺酰氧, 丁磺酰氧, 三氟甲磺酰氧等可被 1~4 个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基磺酰氧基, (4)如苯磺酰氧, 对甲苯磺酰氧对溴磺酰氧, 对溴苯磺酰氧, 均三苯磺酰氧等可被 1~4 个卤原子取代的 C_{6-10} 芳基磺酰氧基, (5)如乙酰氧, 丙酰氧, 三氟乙酰氧等可被 1~3 个卤原子取代的 C_{1-6} 酰基磺酰氧基, (6)如苯甲酰羰基氧, 苯基羰基羰基氧等 C_{6-10} 芳基羰基羰基氧基等。

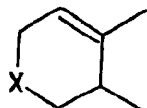
作为式(I)所示化合物, 例如, 优选下面的化合物。

- 30 (1) R^1 表示式 $OR^{1a'}$ ($R^{1a'}$ 表示 C_{1-6} 烷基)所示基团、下式所示基团:



(b)

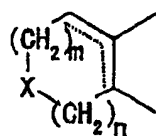
表示下式所示基团：



5

X 表示亚甲基或氧原子，Y 表示亚甲基或-NH-，Ar 表示可具有 1 或 2 个选自卤原子和 C₁₋₆ 烷基的取代基的苯基的化合物(I)。

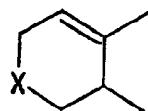
(2)R¹ 表示式 OR^{1a'} (R^{1a'} 表示 C₁₋₆ 烷基)所示基团、下式所示基团：



(b)

10

表示下式所示基团：



15

X 表示亚甲基 Y 表示亚甲基，或 X 表示氧原子 Y 表示-NH-，Ar 表示可具有 2 个卤原子的苯基(例如，2-氯-4-氟苯基等)的化合物(I)。

(3)6-(苄基磺酰基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 1)，6-[(4-甲氧苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 2)，6-[(2, 4-二氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 3)，6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 4)，(-)-6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 5)，(+)-6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 6)，3-[(2, 4-二氟苄基)氨磺酰]-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(化合物 7)或 3-[(2-氯-4-氟苄基)氨磺酰]-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(化合物 8)。

(4)6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 4)，(+)-6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(化合物 6)，或 3-[(2-氯-4-氟苄基)氨磺酰]-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(化合物 8)。

作为式(I)所示化合物的盐，可列举与无机碱成的盐，与有机碱成的盐，与无机酸成的盐，与有机酸成的盐，以及与碱性或酸性氨基酸成的盐。作为与无机碱成的盐，可列举例如，钠盐、钾盐等碱金属盐，钙盐、镁盐等碱土金属盐，铝盐和铵盐等；作为与有机碱成的盐，可列举例如，与三甲

胺，三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，二环己基胺，N，N'-二苄基亚乙基二胺等的盐；作为与无机酸成的盐，可列举例如，与盐酸，氢溴酸，硝酸，硫酸，磷酸等的盐；作为与有机酸成的盐，可列举例如，与甲酸，乙酸，三氟乙酸，富马酸，草酸，酒石酸，马来酸，柠檬酸，琥珀酸，苹果酸，甲磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸等的盐；作为与碱性氨基酸成的盐，可列举例如，精氨酸，赖氨酸，鸟氨酸等的盐；作为与酸性氨基酸成的盐，可列举例如，天门冬氨酸，谷氨酸等的盐。

当式(I)所示化合物或其盐中存在立体异构体时，每种立体异构体或这些立体异构体的混合物都包括在本发明范围内。

10 另外，式(I)所示的化合物或其盐中存在对映体，每种对映体或这些对映体的混合物都包括在本发明范围内。

下面对式(I)所示化合物(I)或其盐“以下称为化合物(I)”的制造方法进行描述。

式(I)中 X 表示氮原子，硫原子，或氧原子，Y 表示可具有取代基的氮原子的化合物或其盐，即式(Ia)所示化合物或其盐(以下称为化合物(Ia))，可通过例如使式(II)所示化合物或其盐(以下称为化合物(II))与式(III)所示化合物或其盐(以下称为化合物(III))反应，根据需要，将生成物用其公知的方法水解来制备。其中式(II)所示化合物的盐和式(III)所示化合物的盐，可列举与前述式(I)所示化合物的盐相同的盐。

20 化合物(II)和化合物(III)的反应，可在无溶剂存在下进行，通常在不阻碍反应的溶剂中进行。作为该溶剂，可列举例如，亚砷类(例如，二甲基亚砷)，醚类(例如，乙醚，四氢呋喃，二噁烷等)，腈类(例如，乙腈)，芳香烃类(例如，苯，甲苯，二甲苯等)，卤代烃类(例如，二氯甲烷，氯仿，1,2-二氯乙烷等)，酯类(例如，乙酸乙酯等)，酰胺类(例如，二甲基甲酰胺，乙酰胺，二甲基乙酰胺，1,3-二甲基-2-咪唑啉酮，1-甲基-2-吡咯烷酮等)等。这些溶剂可单独使用一种，或将两种以上以适当的比例混合使用。对于溶剂的使用量没有特别的限制，相对于化合物(II)，优选通常为 2~300 重量倍。该反应可在碱存在下进行，作为碱，可使用无机碱(例如，氢化钠，氢化钾，氢氧化钠等)，有机碱(例如，三乙胺，吡啶，二异丙基乙基胺，DBU 等)，特别优选使用三乙胺等有机碱。当使用碱时，其用量，相对于化合物(II)，
25 30 优选约 0.5~约 5 倍量(摩尔比)，更优选约 0.9~约 2 倍量(摩尔比)。相对于

化合物(II)，化合物(III)优选为约 1 至约 5 倍量(摩尔比)，更优选约 1 至约 2 倍量(摩尔比)。反应温度优选约-10~约 100℃，更优选约 0~60℃。反应时间优选约 0.5~约 50 小时，更优选约 0.5 至约 30 小时。

在化合物(II)与化合物(III)的反应进行过程中，通过化合物(II)的式(b2)的基团异构化为式(b1)所示基团，可合成化合物(Ia)。

在该反应中，在得到式(Ia)时(式中 R^I 是 OR^{Ia} ， R^{Ia} 是可具有取代基的脂肪族烃基的化合物)，将该化合物水解得到 R^I 是 OH 的式(Ia)。该水解反应可用公知的方法进行。

在这样得到的化合物(Ia)具有游离的酸性基团或碱性基团时，根据需要，通过常规方法可转化为盐。

Y 是可具有取代基的亚甲基的式(I)化合物或其盐的制备，例如可使式(IV)所示化合物或其盐(以下称为化合物(IV))和式(VI)所示化合物或其盐(以下称为化合物(VI))反应，将生成的硫化物用氧化剂氧化，接着根据需要，将生成物水解而制得。其中式(IV)化合物的盐和式(VI)化合物的盐，可列举与作为前述式(I)所示化合物的盐同样的盐。

化合物(IV)和化合物(VI)的反应，可在无溶剂存在下或在不阻碍反应的溶剂中进行。作为该溶剂，可列举例如，亚砷类(例如，二甲基亚砷)，醚类(例如，乙醚，四氢呋喃，二噁烷等)，腈类(例如，乙腈)，芳香烃类(例如，苯，甲苯，二甲苯等)，卤代烃类(例如，二氯甲烷，氯仿，1, 2-二氯乙烷等)，酯类(例如，乙酸乙酯等)，酰胺类(例如，二甲基甲酰胺，乙酰胺，二甲基乙酰胺，1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮，1-甲基-2-吡咯烷酮等)等。这些溶剂可单独使用一种，或将两种以上以适当的比例混合使用。对于溶剂的使用量没有特别的限制，相对于化合物(IV)，优选通常为 2~300 重量倍。

该反应可在碱存在下进行，作为碱，优选使用无机碱(例如，碳酸钾，氯化钠，氯化钾，氢氧化钠等)，有机碱(例如，三乙胺，吡啶，二异丙基乙基胺，DBU，叔丁醇钾等)。碱的使用量，相对于化合物(VI)，优选约 0.5~约 5 倍量(摩尔比)，更优选约 0.9~约 2 倍量(摩尔比)。化合物(VI)的用量，相对于化合物(IV)，优选为约 1 至约 5 倍量(摩尔比)，更优选约 1 至约 2 倍量(摩尔比)。反应温度优选约-10~约 100℃，更优选约 0~60℃。反应时间优选约 0.1~约 50 小时，更优选约 0.5 至约 10 小时。

通过上述反应产生硫化物，该硫化物的氧化反应可在不阻碍通常反应

的溶剂中进行。作为该溶剂,可使用芳香烃类(例如,苯,甲苯,二甲苯等),卤代烃类(例如,二氯甲烷,氯仿,1,2-二氯乙烷等),酯类(例如,乙酸乙酯等)等。这些溶剂可单独使用,也可两种或两种以上以适当比例混合使用。作为氧化剂,可列举光氧化,过氧化氢,如过苯甲酸,间氯过苯甲酸等过苯甲酸类,如高氯酸锂,高氯酸银,高氯酸汞(II),高氯酸四丁基铵等高氯酸盐,亚硝酰硫酸,如异戊基亚硝酸酯等烷基亚硝酸酯,如碘,溴,氯等卤素,N-溴琥珀酰亚胺,磺酰氯,氯胺 T 等。反应温度优选约-30~约30℃,更优选约-10~10℃。反应时间优选约0.1~约50小时,更优选约0.5至约10小时。

- 10 在该反应中,在得到 R^1 是 OR^{1a} (R^{1a} 是可具有取代基的脂肪族烃)的式(Ia)化合物时,可将该化合物水解得到 R^1 是 OH 的式(Ia)化合物。该水解反应可用公知的方法进行。

这样得到的化合物(Ia)具有游离的酸性基团或碱性基团,可根据需要通过常规方法转化为盐。

- 15 这样得到的本发明化合物(I),可通过公知方法,例如萃取,浓缩,中和,过滤,重结晶,色谱法等方法从反应混合物中分离和纯化。

本发明化合物(I)的前药是这样一种化合物其在生物体内生理条件下,通过酶或胃酸等反应转化为化合物,也就是说,经历了酶的氧化,还原,水解等转化为化合物(I)的一种化合物,或通过胃酸引起的水解等转化为化合物(I)的一种化合物。作为化合物(I)的前药,可列举化合物(I)的氨基被酰化、烷基化、磷酸化的一种化合物(例如,化合物(I)的氨基被二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羧基化、(5-甲基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧羧基化、四氢呋喃化、吡咯烷基甲基化、新戊酰氧甲基化、叔丁基化合物等);化合物(I)的羟基被酰化、烷基化、磷酸化、硼酸化的化合物(例如,化合物(I)的羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化、二甲基氨基甲基羧基化等的化合物);化合物(I)的羧基被酯化、酰胺化的化合物(例如,化合物(I)的羧基被乙酯化、苯酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰氧甲基酯化、乙氧羧基氧乙基酯化、肽基酯化、(5-甲基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、环己基氧羧基乙基酯化,甲基酰胺化等的化合物)等。这些化合物均可用公知方法从化合物(I)制备。

另外, 化合物(I)的前药可以是一种在如广川书店(日本)1990 年刊“药品的开发”第7卷分子设计163页~198页中记载的生理条件下可转化为化合物(I)的化合物。

另外, 本发明化合物(I)的前药也可转化为相似的盐。

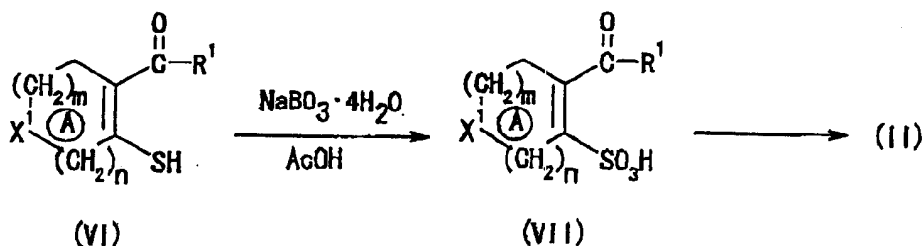
- 5 本发明化合物(I)可以是水合物或酐, 本发明化合物(I)的前药也可以是水合物或酐。

另外, 本发明化合物(I)可被同位素(例如, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I)等标记, 本发明化合物(I)的前药也可同样被标记。

- 10 在本发明化合物(I)中, 环A内存在不对称碳原子时, 至少存在2个立体异构体和对映体, 可根据需要将这些异构体分别制备。

另外, 化合物(I)为2种或2种以上的异构体混合物时, 可使用常规的分离方法, 例如, 与光学活性酸(例如, 樟脑磺酸等)或光学活性碱(例如, 1-甲基苄基胺等)生成盐的方法, 或用各种色谱法(例如, 使用光学活性柱的液相色谱法等), 分步重结晶等分离方法, 将它们分离为单个的异构体。

- 15 本发明中的原料化合物(II), 可用下面反应式所示方法制备。



20

式中各符号定义同前。

将化合物(VI)在乙酸中, 用过硼酸钠氧化, 可制备化合物(VII)。再使化合物(VII)与亚硫酸卤化物(例如, 亚硫酸氯等)或取代的磺酰氯(例如, 甲磺酰氯, 苯磺酰氯等)反应得到化合物(II)。

- 25 用前述方法得到的原料化合物或合成中间体, 可用公知的方法例如, 萃取, 浓缩, 中和, 过滤, 重结晶, 柱色谱法, 薄层色谱法等手段, 从反应混合物中分离、纯化。另外, 也可不分离, 将反应混合物直接作为下一步的原料使用。

- 30 另外, 在上述各反应中, 进行反应的化合物或其盐中, 可用不参与反应的氨基, 羧基, 羟基的保护基, 加保护基和除去保护基可使用公知方法进行。

作为氨基的保护基,可使用例如,甲酰基,分别可具有取代基的 C_{1-6} 烷基羰基(例如,乙酰基,丙酰基等),苯基羰基, C_{1-6} 烷基氧羰基(例如,甲氧羰基,乙氧羰基等),苯氧羰基, C_{7-10} 芳烷基氧羰基(例如,苄氧羰基等苯基- C_{1-4} 烷基氧羰基等),三苯甲基,邻苯二甲酰基或N,N-二甲基氨基亚甲基等。

- 5 作为它们的取代基,可使用卤原子(例如,氟,氯,溴,碘等),甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基,丙酰基,戊酰基等),硝基等,取代基的数量为1~3个左右。

- 10 作为羧基的保护基,可使用例如,可具有取代基的 C_{1-6} 烷基(例如,甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,叔丁基等),苯基,三苯甲基或甲硅烷基等。作为它们的取代基,可使用卤原子(例如,氟,氯等),甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基,丙酰基,戊酰基等),硝基等,取代基的数量为1~3个左右。

- 15 作为羟基的保护基,可使用例如,可具有取代基的 C_{1-6} 烷基(例如,甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,叔丁基等),苯基, C_{7-10} 芳烷基(例如,苄基等苯基- C_{1-4} 烷基等),甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基(例如,乙酰基,丙酰基等),苯氧羰基,苯甲酰基, (C_{7-10} 芳烷基氧基)羰基(例如,苄氧羰基等苯基- C_{1-4} 烷基氧羰基等),吡喃基,呋喃基或甲硅烷基等。作为它们的取代基,可使用卤原子(例如,氟,氯等), C_{1-6} 烷基(例如,甲基,乙基,丙基等),苯基, C_{7-10} 芳烷基(例如,苄基等苯基- C_{1-4} 烷基等),硝基等,取代基的数量为1~4个左右。

20 另外,作为除去保护基的方法,可使用已知的或其类似方法,例如可使用酸,碱,还原,紫外线,胼,苯胼,N-甲基二硫代氨基甲酸钠,四丁基氟化铵,乙酸钨等处理的方法。

- 25 本发明的化合物(I)或其盐或其前药(以下,称为本发明化合物(I))的毒性低,并具有抑制一氧化氮(NO)产生的活性和对TNF- α , IL-1, IL-6等炎症细胞因子的产生具有抑制活性。它们可用作治疗或预防哺乳动物(例如,猫,牛,狗,马,山羊,猴,人等)的心脏病,自身免疫疾病,炎症疾病,中枢神经系统疾病,感染性疾病,脓毒症,脓毒性休克(septic shock)等疾病,例如,败血症,内毒素休克,外毒素休克,心力衰竭,休克,低血压,类
- 30 风湿性关节炎,关节骨炎,胃炎,溃疡性结膜炎,消化性溃疡,压迫性胃溃疡,克罗恩氏病,自身免疫疾病,器官移植后的组织损伤和排斥反应,

缺血性再灌注障碍，急性冠微小血管栓塞，休克性血管栓塞(播散性血管内血液凝固综合征(DIC)等)，缺血性脑障碍，动脉硬化，恶性贫血，范康尼氏病贫血症，镰状红细胞性贫血病，胰腺炎，肾病综合征，肾炎，肾衰竭，胰岛素依赖性糖尿病，非胰岛素依赖性糖尿病，肝性卟啉症，酒精中毒，

5 帕金森氏病，慢性白血病，急性白血病，肿瘤，骨髓瘤，抗癌剂副作用减轻，幼儿和成人呼吸窘迫综合征，肺气肿，痴呆，阿耳茨海默氏病，多发性硬化症，维生素E缺乏症，老化，晒斑，肌营养不良，心肌炎，心肌病，心肌梗塞，心肌梗塞后遗症，骨质疏松症，肺炎，肝炎，牛皮癣，疼痛，

10 白内障，流行性感病毒感染症，疟疾，人免疫缺损病毒(HIV)感染，放射线伤害，烧伤，体外受精高效化，高钙血症，硬直性脊椎炎，骨减少症，骨贝切特氏病，骨软化症，骨折，急性细菌性骨膜炎，*Helicobacter pylori* 感染，侵袭性葡萄球菌感染，结核，全身性真菌感染症，单纯性疱疹病毒感染，水痘-带状疱疹病毒感染，人乳头状瘤病毒感染，急性病毒性脑炎，脑炎，哮喘，特应性皮炎，变应性鼻炎，逆流性食管炎，发烧，高胆甾醇血症，

15 高血糖，高血脂，糖尿病并发症，糖尿病性肾病，糖尿病性神经病，糖尿病性视网膜病，痛风，胃张力缺乏，痔疮，全身性红斑狼疮，脊髓损伤，失眠，精神分裂症，癫痫，肝硬化，肝衰竭，不稳定心绞痛，心脏瓣膜疾病，透析引起的血小板减少症，急性缺血性脑中风，急性期脑血栓，癌转移，膀胱癌，乳腺癌，子宫颈癌，大肠癌，胃癌，卵巢癌，前列腺癌，小

20 细胞肺癌，非小细胞肺癌，恶性黑瘤，何杰金氏病，非何杰金氏淋巴瘤等。

本发明化合物(I)对人给药时，可将该化合物本身与适当的药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂等混合，作为口服给药剂(例如，粉剂，颗粒剂，片剂，胶囊剂等)，非肠胃道给药剂(例如，注射剂，外用剂(例如，经鼻给药剂，透皮给药剂等)，栓剂(例如，直肠栓剂，阴道栓剂等)等药物组合物，

25 经口服或不经口服安全地给药。

这些制剂，例如可适当使用制剂中常用的公知方法制备。

制剂中本发明化合物(I)的含量，可根据其剂型变化，例如在前述口服给药剂型中的含量为约 1~99 重量%，优选为约 10~99 重量%，更优选为约 10~95 重量%；在前述非肠胃道给药剂型中，0.001~99 重量%，优选

30 为约 0.001~95 重量%。

制剂中化合物(I)以外组分的含量通常为约 1~99.999 重量%，优选约

10~90重量%。

例如注射剂，可将本发明化合物(I)与加溶剂(例如， β -环糊精类等)，分散剂(例如，吐温(Tween)80(Atlas Powder Co., USA)，HCO60(日光化学公司制)，羧甲基纤维素，藻酸钠等)，防腐剂(例如，羟苯甲酯，对羟基苯甲酸丙酯，苄基醇，氯丁醇等)，等渗剂(例如，氯化钠，甘油，山梨醇，葡萄糖等)等一起按照常规方法制成水性注射剂。或者，在植物油(例如，橄榄油，芝麻油，花生油，棉籽油，玉米油等)，丙二醇等中，将该化合物适当溶解、悬浮或乳化，形成油性注射剂。

对于口服给药制剂的制备，可向本发明化合物(I)中适当添加例如，赋形剂(例如，乳糖，白糖，淀粉等)，崩解剂(例如，淀粉，碳酸钙等)，粘合剂(例如，淀粉，阿拉伯胶，羧甲基纤维素，聚乙烯基吡咯烷酮，羟丙基纤维素等)或润滑剂(例如，滑石，硬脂酸镁，聚乙二醇 6000 等)等，压缩成形，然后根据需要，为了掩蔽味道、肠溶性或持续释放的目的，用公知方法进行包衣而制备。作为包衣剂，可适当使用例如，羟丙基甲基纤维素，乙基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基纤维素，聚氧乙烯二醇，吐温 80，聚羟亚烃 F68，邻苯二甲酸乙酸纤维素，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素，丁二酸乙酸羟甲基纤维素，Eudragit(Rohm Pharm GmbH, 德国，甲基丙烯酸和丙烯酸的共聚物)，色素(例如，二氧化钛，铁丹(bengara)等)。

本发明化合物(I)可作为固体，半固体或液体的外用剂使用。

例如，固体外用剂，可通过将本发明化合物(I)本身，或添加赋形剂(例如，乙二醇，甘露糖醇，淀粉，微结晶纤维素等)，增粘剂(例如，天然橡胶类，纤维素衍生物，丙烯酸聚合物等)等，将它们混合，制成粉状组合物来制备。半固体状的外用剂，可按照常规方法制造，优选作为水性或油性凝胶剂，或软膏剂使用。液体外用剂，可通过制造注射剂的方法或其类似方法，制成油性或水性悬浮剂来制备。

另外，固体、半固体或液体外用剂中，也可适当添加 pH 调节剂(例如，碳酸，磷酸，柠檬酸，盐酸，氢氧化钠等)，防腐剂(例如，对氧苯甲酸酯，氯丁醇，苯扎氯铵等)等。具体地说，使用凡士林，羊毛脂等作为基质，通常在每 1g 中含有本发明化合物(I)的软膏剂使用约 0.1~约 100mg。

本发明化合物(I)可制成油性或水性的固体、半固体或液体栓剂。作为制造栓剂时的油性基的，可适当使用例如，高级脂肪酸酯的甘油酯(例如，

可可脂, Witepsols(dynamitnobel 公司制)等), 中级脂肪酸(例如, migriol 酸(dynamitnobel 公司制)等), 植物油(例如, 芝麻油, 大豆油, 棉籽油等)等。

另外, 作为水性基的, 可使用例如, 聚乙二醇类, 丙二醇等, 作为水性凝胶基剂, 可适当使用例如, 天然橡胶, 纤维素衍生物, 乙烯基聚合物, 丙烯酸聚合物等。

5 本发明化合物(I)的给药量可根据年龄, 体重, 症状, 剂型, 给药方法, 给药期间等变化, 例如, 对于脓毒症患者(成人, 体重约 60kg)每人通常使用本发明化合物(I)1 日约 0.01~约 1000mg/kg, 优选约 0.01~约 100mg/kg, 更优选约 0.1~100mg/kg, 尤其优选约 0.1~约 50mg/kg, 特别优选约 1.5~
10 30mg/kg, 1 天 1 次至数次口服或肠胃外给药。当然, 前述给药量可根据各种条件变化, 有时比前述给药量少就足够了, 或有时需要超过前述给药范围。

化合物(I)的前药, 可与化合物(I)一样作为药物组合物使用。

下面参考例用、实施例、制剂例和试验例对本发明进行具体说明, 但是
15 这些实例并不限制本发明。

¹H-NMR 谱使用四甲基硅烷作为内标的 Varian Gemini 200(200MHz)型光谱计测定, 所有 δ 用 ppm 表示。混合溶剂在括号内的数值是各溶剂的体积混合比。除非特别指明, 室温为 15~25℃, %为重量百分比。另外, 硅胶柱色谱中的溶剂比, 显示的是混合溶剂的体积比。

20 实施例中各符号具有如下含义。

S: 单峰, d: 双峰, t: 三峰, q: 四重峰, dd: 双双峰, td: 三个双峰, m: 多峰, br: 宽峰, J: 偶合常数

实施例

参考例 1

25 向 6-[N-(2, 4-二氟苯基)氨磺酰]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(1g, 用 JP-A-10-056492 号中记载的方法合成)和苯基甲硫醇(719mg)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液中, 在冰冷却下, 滴加入 1, 8-二氮杂双环[5, 4, 0]-7-十一碳烯(441mg), 在室温搅拌混合物 18 小时。将反应液用乙酸乙酯(100ml)稀释后, 用水(70ml×2)、饱和食盐水(70ml)洗净, 用无水硫酸钠干燥。蒸除
30 溶剂, 所得剩余物用闪蒸硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 甲苯), 得到 6-(苄基硫基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(673mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.27 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.55-2.36 (6H, m), 3.76 (1H, m), 3.86 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.22-7.39 (5H, m).

参考例 2

- 5 使用与参考例 1 同样的操作方法, 使 6- [N-(2, 4-二氟苯基)氮磺酰] -1-环己烯-1-甲酸乙酯(1g)与(4-甲氧苄基)甲硫醇(893mg)反应, 得到 6- [(4-甲氧苄基)硫基] -1-环己烯-1-甲酸乙酯(848mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.28 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.57-2.32 (6H, m), 3.74 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.84 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$).

参考例 3

- 15 使用与参考例 1 同样的操作方法, 使 6- [N-(2, 4-二氟苯基)氮磺酰] -1-环己烯-1-甲酸乙酯(455mg)与(2, 4-二氟苄基)甲硫醇(421mg)反应, 得到 6- [(2, 4-二氟苄基)硫基] -1-环己烯-1-甲酸乙酯(185mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.26 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.60-2.40 (6H, m), 3.78 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.76-6.88 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J = 4.4\text{Hz}$), 7.34-7.46 (1H, m).

20 参考例 4

使用与参考例 1 同样的操作方法, 使 6- [N-(2, 4-二氟苯基)氮磺酰] -1-环己烯-1-甲酸乙酯(835mg)与(2-氯-4-氟苄基)甲硫醇(853mg)反应, 得到 6- [(2-氯-4-氟苄基)硫基] -1-环己烯-1-甲酸乙酯(625mg), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.26 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.56-2.36 (6H, m), 3.82 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, td, $J = 8.6\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$), 6.98 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 2.6\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$).

参考例 5

- 30 使用与 Tetrahedron, 1963 年 19 卷, 1625 页记载的方法同样的操作, 使用 3-吡喃酮(20.0g)进行反应, 得到 5-羟基-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(7.52g), 为无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.31-2.38 (2H, m), 3.79 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 1.8$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 11.85 (1H, s).
SIMS: 172 (M^+).

5 参考例 6

使 5-羟基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(12.9g)使用与 Tetrahedron., 1974 年 30 卷, 3753 页记载的方法同样的操作进行反应, 得到 5-巯基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(12.0g), 为淡蓝色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.42-2.50 (2H, m), 3.70 (1H, s), 3.84 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 2.2$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz).

元素分析值: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$
计算 (%): C, 51.04; H, 6.43; S, 17.03.
实测 (%): C, 50.99; H, 6.54; S, 16.91.

15 参考例 7

将过硼酸钠·四水合物(24.5g)加入乙酸(130ml)中, 将混合物加热至 50-55 $^{\circ}\text{C}$, 用 2 小时向其中滴加入 5-巯基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(10.0g)的乙酸(30ml)溶液。将混合物在 50-55 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时, 将反应液减压浓缩。向残留物中加入乙腈(230ml), 在室温搅拌 2 天, 滤除不溶物。将不溶物用乙腈(70ml)洗净, 合并滤液和洗涤液, 减压浓缩后, 将残留物溶解于乙腈(160ml)中, 在室温搅拌 6 小时。滤除生成的不溶物, 减压浓缩滤液。向残留物中加入异丙醚(100ml), 滤出析出的不溶物, 得到含无机物的 4-(乙氧羰基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-磺酸, 为淡黄色油状物(27.6g)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.17-2.21 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 2.4$ Hz).

参考例 8

将 4-(乙氧羰基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-磺酸(27.5g)溶解于二氯甲烷(82.6ml), 将该混合物在室温至 85 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时。减压下将所得反应液浓缩至干, 将残留物溶于乙酸乙酯(100ml)。向所得溶液中加入稀食盐水(120ml)分液, 乙酸乙酯层用饱和食盐水(50ml)洗涤 2 次后, 用无水硫酸钠干燥。蒸

除溶剂，所得残渣用硅胶柱色谱纯化(洗脱液：乙酸乙酯/己烷 = 1/7→1/5)，将目的产物减压浓缩后，将冷冻下生成的结晶用己烷洗净，得到 5-(氯磺酰基)-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(7.81g)，为淡黄色结晶。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.62-2.70 (2H, m), 3.87 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, t, J = 2.6 Hz).

元素分析值: C₈H₁₁ClO₅S

计算 (%): C, 37.73; H, 4.35.

实测 (%): C, 37.64; H, 4.27.

10 实施例 1

在冰冷却下，向参考例 1 得到的 6-(苄基硫基)-1-环己烯-1-甲酸乙酯(100mg)的二氯甲烷(3ml)溶液中加入间氯苯甲酸(196mg)，将该混合物在室温搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和碳酸钠水溶液(20ml)，用乙酸乙酯(20ml × 2)萃取，乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠水溶液(20ml)，水(20ml)，饱和食盐水(20ml)洗涤，用无水硫酸钠干燥。蒸除溶剂，所得残留物用闪式硅胶柱色谱纯化(洗脱液：己烷→乙酸乙酯/己烷 = 1/30)，从己烷结晶得到 6-(苄基磺酰基)-1-环己烯-甲酸乙酯(化合物 1, 106mg)，为白色结晶。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.2Hz), 1.41-2.50 (6H, m), 4.28 (2H, q, J = 7.2Hz), 4.29 (1H, d, J = 13.8Hz), 4.35 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 13.8Hz), 7.37-7.45 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m).

元素分析值: C₁₆H₂₀O₄S·0.5H₂O

计算 (%): C, 60.55; H, 6.67

实测 (%): C, 60.98; H, 6.32.

25 实施例 2

使用与实施例 1 同样的操作方法，使参考例 2 得到的 6-[(4-甲氧苄基)硫基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(98mg)反应，得到 6-[(4-甲氧苄基)磺酰基]-1-环己烯-甲酸乙酯(化合物 2, 88mg)，为白色结晶。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.34 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.42-2.50 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.21 (1H, d, J = 13.6Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.31 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 13.6Hz), 6.92

(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

元素分析值: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$

计算 (%): C, 60.33; H, 6.55

实测 (%): C, 60.42; H, 6.58.

5 实施例 3

使用与实施例 1 同样的操作方法, 使参考例 3 得到的 6-[(2, 4-二氟苄基)磺基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(161mg)反应, 得到 6-[(2, 4-二氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-甲酸乙酯(化合物 3, 134mg), 为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.59-2.50 (6H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.35 (1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 4.39 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 6.83-6.96 (2H, m), 7.42 (1H, t, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.49-7.61 (1H, m).

元素分析值: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_4\text{S}$

计算 (%): C, 55.80; H, 5.27

实测 (%): C, 55.95; H, 5.40.

15

实施例 4

使用与实施例 1 同样的操作方法, 使参考例 4 得到的 6-[(2-氯-4-氟苄基)磺基]-1-环己烯-1-甲酸乙酯(509mg)反应, 得到 6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-甲酸乙酯(化合物 4, 422mg), 为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.55-2.52 (6H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.41 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 7.03 (1H, td, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 2.6Hz), 7.42 (1H, t, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 6.2Hz).

元素分析值: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClFO}_4\text{S}$

25 计算 (%): C, 53.26; H, 5.03

实测 (%): C, 53.08; H, 4.95.

实施例 5

用高效液相色谱(CHIRALPAK AD; 洗脱剂己烷/乙醇 8/2)将实施例 4 得到的 6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-甲酸乙酯(化合物 4, 100mg)分离为 2 种光学异构体, 用 $0.45\mu\text{m}$ 的薄膜过滤后, 浓缩, 从己烷结晶, 得到 (-)-6-[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-甲酸乙酯(化合物 5, 50mg)和 (+)-6-

30

[(2-氯-4-氟苄基)磺酰基]-1-环己烯-甲酸乙酯(化合物 6, 49mg), 每种均为白色结晶。

化合物 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.56-2.55 (6H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.42 (1H, d, J = 5.6Hz), 4.59 (2H, s), 7.03 (1H, td, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 7.42 (1H, t, J = 4.2Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.6Hz, 6.0Hz).

元素分析值: C₁₆H₁₈ClFO₄S

计算 (%): C, 53.26; H, 5.03

10 实测 (%): C, 53.24; H, 4.85.

$[\alpha]_D^{20}$ -97.0° (c = 0.5, 甲醇).

化合物 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.56-2.55 (6H, m), 4.26 (2H, q, J = 7.0Hz), 4.42 (1H, d, J = 6.2Hz), 4.59 (2H, s), 7.03 (1H, td, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.6Hz, 2.4Hz), 7.42 (1H, t, J = 4.4Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.6Hz, 6.0Hz).

元素分析值: C₁₆H₁₈ClFO₄S

计算 (%): C, 53.26; H, 5.03

20 实测 (%): C, 53.29; H, 4.82.

$[\alpha]_D^{20}$ +95.0° (c = 0.5, 甲醇).

实施例 6

将 2, 4-二氟苯胺(0.45g)溶解于乙酸乙酯(10ml), 在冰冷却下向所得溶液中加入三乙胺(0.55mg), 进一步滴加入参考例 8 得到的 5-(氯磺酰基)-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(0.69g)的乙酸乙酯(4ml)溶液。将反应液在氮气流下, 0℃, 搅拌 30 分钟, 进一步在室温搅拌 5.8 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水(50ml), 0.5N 盐酸(50ml), 水(50ml×2), 饱和食盐水(50ml)洗涤。乙酸乙酯层用硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化(洗脱液: 乙酸乙酯/己烷 = 1/2)。将目的馏分减压浓缩后, 残留物用乙酸乙酯和异丙醚的混合溶液结晶化, 得到 3-[(2, 4-二氟苯基)氯磺酰]-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(化合物 7, 0.57g), 为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 3.0 Hz), 4.08 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.25 (2H, s), 4.33 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 4.41-4.48 (1H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, br), 7.22-7.33 (1H, m), 7.43-7.55 (1H, m), 9.82 (1H, s).

元素分析值: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_5\text{S}$
 计算 (%): C, 48.41; H, 4.35; N, 4.03.
 实测 (%): C, 48.47; H, 4.35; N, 3.96.

实施例 7

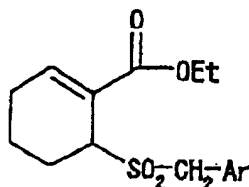
10 使用与实施例 6 同样的操作方法, 使参考例 8 得到的 5-(氯磺酰基)-3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(0.70g)和 2-氯-4-氟苯胺(0.52g)反应, 得到 3-[(2-氯-4-氟苯基)氯磺酰] 3, 6-二氢-2H-吡喃-4-甲酸乙酯(化合物 8, 0.54g), 为白色结晶。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.11 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 12.8$ Hz, 3.0 Hz), 4.07 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 4.37 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 4.46-4.55 (1H, m), 7.15 (1H, br), 7.22-7.26 (1H, m), 7.46-7.59 (2H, m), 9.68 (1H, s).

元素分析值: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClFNO}_5\text{S}$
 计算 (%): C, 46.22; H, 4.16; N, 3.85.
 实测 (%): C, 46.35; H, 4.11; N, 3.73.

可用与前述实施例同样的方法合成的本发明化合物的具体例列于表 1 和表 2, 但本发明并不限于表 1 和表 2 中所示的化合物。

表 1



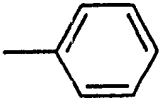
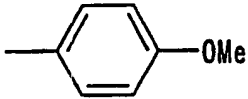
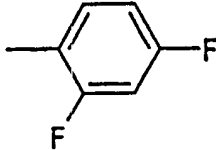
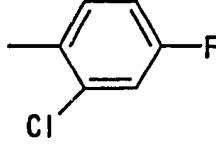
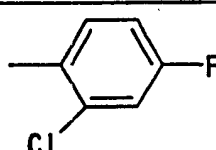
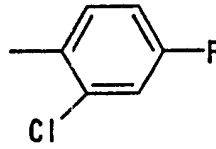
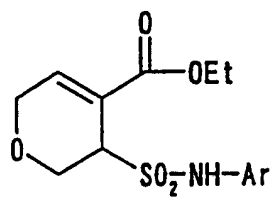
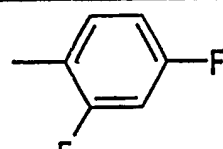
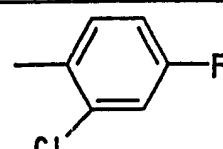
化合物序号	A r
<u>1</u>	
<u>2</u>	
<u>3</u>	
<u>4</u>	
<u>5</u> (-)-体	
<u>6</u> (+)-体	

表 2



化合物序号	A r
<u>7</u>	
<u>8</u>	

制剂例 1

(1)化合物 6	10mg
(2)乳糖	60mg
(3)玉米淀粉	35mg
(4)明胶	3mg
(5)硬脂酸镁	2mg

将化合物 6 10mg 和乳糖 60mg 以及玉米淀粉 35mg 的混合物用 10% 凝胶水溶液 0.03ml(明胶 3mg)，通过 1mm 目筛子颗粒化后，在 40℃干燥，再次过筛。将如此得到的颗粒与硬脂酸镁 2mg 混合，压片。所得核心片用含
5 蔗糖、二氧化钛、滑石和阿拉伯胶的水混悬液包糖衣。将包衣了的片剂用蜂蜡上光，得到包衣片剂。

制剂例 2

(1)化合物 6	10mg
(2)乳糖	70mg
(3)玉米淀粉	50mg
(4)可溶性淀粉	7mg
(5)硬脂酸镁	3mg

将化合物 6 10mg 和硬脂酸镁 3mg 用可溶性淀粉的水溶液 0.07ml(可溶
10 性淀粉 7mg)颗粒化后，干燥，与乳糖 70mg 和玉米淀粉 50mg 混合。将混合物压成片剂。

制剂例 3

(1)化合物 8	10mg
(2)乳糖	60mg
(3)玉米淀粉	35mg
(4)明胶	3mg
(5)硬脂酸镁	2mg

将化合物 8 10mg 和乳糖 60mg 和玉米淀粉 35mg 的混合物用 10% 凝胶
15 水溶液 0.03ml(明胶 3mg)，通过 1mm 目筛子颗粒化后，在 40℃干燥，再次过筛。将如此得到的颗粒与硬脂酸镁 2mg 混合，压片。所得核心片用蔗糖、

二氧化钛、滑石和阿拉伯胶的水混悬液包覆糖衣。将包衣了的片剂用蜂蜡上光，得到包衣片剂。

制剂例 4

(1)化合物 8	10mg
(2)乳糖	70mg
(3)玉米淀粉	50mg
(4)可溶性淀粉	7mg
(5)硬脂酸镁	3mg

- 5 将化合物 8 10mg 和硬脂酸镁 3mg 用可溶性淀粉的水溶液 0.07ml(可溶性淀粉 7mg)颗粒化后，干燥，与乳糖 70mg 和玉米淀粉 50mg 混合。将混合物压成片剂。

试验例 1 对 NO 产生的抑制效果

- 10 使用小鼠巨噬细胞系细胞株 RAW264.7 作为 iNOS 诱导细胞,测定被检化合物对 NO 产生的百分抑制率。将被检化合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺达到 10mM，用 RPMI-1640 培养基稀释到 0.1mM。另外再用培养基稀释 10 倍到最终浓度 $10\mu\text{M}$ 至 10nM ，并加到培养基配制的培养液中。试验前一天，用加热灭活的添加了 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基将细胞浓度调
- 15 制为 5×10^5 个/ml,加入到 96 孔板中每孔 1×10^5 个/0.2ml。在 37°C , 5% CO_2 /95% 空气下培养一夜后，将培养基换到用热灭活的添加了 1%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基，在其中加入配制的被检化合物，并加 LPS 和干扰素- γ ，分别达到最终浓度 5ng/ml, 1U/ml。再培养一夜后，测定培养上清液中的亚硝酸离子(NO 的稳定代谢物)浓度，作为 NO 产生的指标。亚硝酸离子的浓
- 20 度是通过在培养上清液 $50\mu\text{l}$ 中添加 $20\mu\text{g/ml}$ 的 2,3-二氨基萘(DAN) $25\mu\text{l}$ ；在室温保温 10 分钟后；加 0.5N 的 NaOH $25\mu\text{l}$ ；和测定量 450nm(激发波长 365nm)的荧光而定量测定。其结果如表 3 所示。IC₅₀ 表示显示抑制 50%的 NO 产生的被检化合物的浓度。

表 3

化合物序号	IC ₅₀ (μ M)
1	0.24
2	3.2
3	0.047
4	0.029
5	1.0
6	0.0093
7	0.018
8	0.0031

被检化合物可强力抑制由 RAW264.7 细胞产生的 NO，由此可知，本发明的环烯衍生物具有优异的抑制 NO 产生的作用。

5 试验例 2 对细胞因子产生的抑制效果

使用人单细胞系 P31/FUJ(JCRB0091，建立者：Fujioka 从人类科学研究所资源库获得)，测定被检化合物对细胞因子产生的百分抑制率。将被检化合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺到 10mM，用 RPMI-1640 培养基稀释到 0.1mM。另外再用培养基稀释 10 倍到最终浓度 10 μ M 至 10nM，并加到培养基配制的培养液中。试验前一天，用添加了 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基将细胞调制为 2 $\times$ 10⁶ 个/ml，加入到 96 孔板中每孔 2 $\times$ 10⁵ 个/0.1ml。添加含有 40nM 佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯(PMA)的上述培养基 0.1ml，在 37℃，5%CO₂/95%空气下培养一夜。将细胞用上述培养基洗净，除去 PMA 后，加入配制的被检化合物，加入 LPS 和干扰素- γ ，分别达到最终浓度 100ng/ml，10U/ml。再培养一夜后，测定培养上清液中的 TNF- α ，IL-1 β 浓度。对各细胞因子的定量测定是使用 Amersham 社制的试剂盒进行。结果列于表 4，其中 IC₅₀ 表示显示抑制 50%细胞因子产生的被检化合物的浓度。

表 4

化合物序号	IC ₅₀ (μ M)	
	TNF- α	IL-1 β
4	0.20	0.20
6	0.15	0.15
8	0.02	0.011

试验例 3 对血中氮氧化物浓度上升的作用

如果对于感染等的生物体防御反应或免疫异常等伴随生物体内 NO 产生, 它快速代谢为亚硝酸和硝酸, 从而使血中的氮氧化物浓度(NO_x)上升。因此, 使用试验动物, 研究被检化合物对于血中 NO_x 浓度上升的作用。

将雌性 BALB/c 小鼠(7 周龄)分为 1 组 6~8 只。将该化合物组的被检化合物悬浮于 0.5%甲基纤维素水溶液中, 对被检组以 10mg/kg 口服给药。对照组使用溶剂同样给药。1 小时后, 使用 LPS(10mg/kg)对被检组和对照
10 组腹膜内给药, LPS 给药后 6 小时采血, 测定血清中硝酸离子+亚硝酸离子的浓度。硝酸离子用硝酸还原酶转化为亚硝酸, 通过前述使用 DAN 的荧光法定量总亚硝酸离子浓度。相对于对照组的被检化合物的百分抑制率如表 5 所示。

表 5

化合物序号	血中 NO _x 抑制率(%)
4	62
8	80

15

工业实用性

本发明化合物(I)具有对一氧化氮(NO)产生的抑制活性和细胞因子产生的抑制活性, 可用作预防和/或治疗心脏病、自身免疫疾病、炎症疾病、中
20 枢神经系统疾病、感染性疾病、脓毒症、脓毒性休克等疾病的药物。