

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 45/06

A61K 31/57 A61K 31/565

A61P 15/18

//(A61K31/57, 31:535,

31:565)(A61K31/565,

31:535, 31:565)



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00807098.9

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1179753C

[22] 申请日 2000.5.1 [21] 申请号 00807098.9

[30] 优先权

[32] 1999.5.4 [33] US [31] 09/304,712

[32] 2000.4.19 [33] US [31] 09/552,350

[86] 国际申请 PCT/US2000/011643 2000.5.1

[87] 国际公布 WO2000/066164 英 2000.11.9

[85] 进入国家阶段日期 2001.11.2

[71] 专利权人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

共同专利权人 莱加制药公司

[72] 发明人 G·S·格拉布 张普文

E·A·捷烈弗柯 A·芬森

J·E·弗罗贝尔

J·P·爱德华兹 T·K·琼斯

C·M·特格利 智 林

H·A·弗莱彻

审查员 田 芳

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 徐 迅

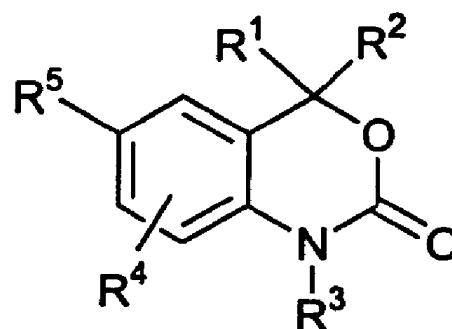
权利要求书 13 页 说明书 94 页

[54] 发明名称 含有抗孕激素和孕激素的避孕组合物

[57] 摘要

本发明涉及用呈通式(I)的孕激素受体拮抗剂的取代吡啶衍生物或其药学上可接受的盐的周期性联用治疗和疗法: 其中 R¹ 和 R² 是单取代基或稠合形成螺环或杂螺环; R³ 是 H、OH、NH₂、C₁-C₆ 烷基、取代的 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 链烯基、取代的 C₁-C₆ 链烯基、炔基、或取代的炔基、COR^c; R^c 是 H、C₁-C₃ 烷基、取代的 C₁-C₃ 烷基、芳基、取代的芳基、C₁-C₃ 烷氧基、取代的 C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 氨烷基、或取代的 C₁-C₃ 氨烷基; R⁴ 是 H、卤素、CN、NO₂、C₁-C₆ 烷基、取代的 C₁-C₆ 烷基、炔基、或取代的炔基、C₁-C₆ 烷氧基、取代的 C₁-C₆ 烷氧基、氨基、C₁-C₆ 氨烷基、或取代的 C₁-C₆ 氨烷基; 和 R⁵ 选自 5 或 6 元三取代的苯环, 其中有 1、2 或 3 个杂原子选自 O、S、SO、SO₂ 或 NR⁶, 并含有 1 或 2 个各选自以下的取代基: H、卤

素、CN、NO₂、氨基、和 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 氨烷基、COR^F、或 NR^GCOR^F。这些治疗方法可用于避孕或用于治疗 and/或预防继发性闭经、功能失调性出血、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位; 多囊性卵巢综合征, 子宫粘膜、卵巢、乳腺、结肠、前列腺的癌和腺癌, 或将周期性月经出血的副作用最小化。本发明的其他用途还包括刺激摄食。



(I)

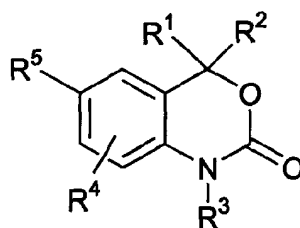
知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 抗孕激素或其药学上可接受的盐的用途，其特征在于，用于制备避孕药，其中所述的抗孕激素化合物为以下(i)或(ii)：

- 5 (i) 选自以下的化合物：5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-4-正丁基-噻吩-2-甲腈；6-(3-氰基-5-氟-苯基)-4,4-二甲基-2-氧代-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-羧酸叔丁酯；2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-吡咯-1-羧酸叔丁酯；2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-硝基-吡咯-1-羧酸叔丁酯；4,4-二甲基-6-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基-苯基)-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；6-(5-溴-1-氧代-吡啶-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；[6-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)吡啶-2-基]乙腈；3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)苯磺胺；5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-2-磺胺；6-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；
10 6-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；6-(5-二乙氧基甲基-呋喃-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮，或者它们药学上可接受的盐；或

(ii) 下式所代表的化合物：



I

20 其中：

R¹ 和 R² 各是选自以下的取代基：H、C₁-C₆ 烷基、卤素或苯基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₈ 环烷基、苄基或苯基；

或 R¹ 和 R² 稠合形成 3-8 元环烷基；

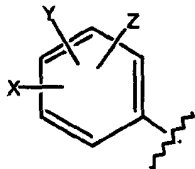
R³ 是 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基或 CORᶜ；

25 Rᶜ 是 C₁-C₄ 烷氧基；

R^4 是 H、卤素、 C_1-C_6 烷氧基或 OH;

R^5 选自(iv)或(v):

(iv)如下所示的含有取代基 X、Y 和 Z 的苯环:



5 其中:

X 选自卤素、CN、 C_1-C_3 烷基、卤素或 CN 取代的 C_1-C_3 烷基、CN 取代的 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_3 烷氧基、卤素取代的 C_1-C_3 烷氧基、 NO_2 、噻唑基、噻吩基、噻二唑基、四唑基、 COR^D 和 $NR^E COR^D$;

R^D 是 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氨烷基或苯基;

10 R^E 是 H;

Y 和 Z 各是选自以下的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 和 C_1-C_3 烷基; 或

(v)选自噻吩、呋喃、吡咯和吡啶的 5 或 6 元环, 环上含有 1-2 个各选自以下独立的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 、氨基、 C_1-C_3 烷基、和 COR^F , R^F 是 H; 其中, 所述吡啶与吡咯上的 N 原子可以被 R^6 取代, R^6 是 H 或 C_1-C_3 烷基;

15 基;

其中将所述的药物按如下步骤给予育龄妇女连续 28 天:

a)第一阶段, 给予 14-24 个日剂量单位的促孕药, 促孕药的促孕活性相当于 35-100 微克左炔诺孕酮;

20 b)第二阶段, 给予 1-11 个日剂量单位的选自所述(i)或(ii)的抗孕激素化合物, 日剂量单位为 2-50 毫克: 和

c)非必要地, 给予用于 28 个连续日的剩余日的第三阶段的药物学上可接受的口服安慰剂, 其中未给予抗孕激素、孕激素或雌激素; 第一、第二和第三阶段的日剂量单位总数等于 28。

25 2. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述的促孕药是左炔诺孕酮和其中:

R^1 是 H、 C_1-C_6 烷基、卤素或苯基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基或苯基;

R^2 是 H、 C_1-C_6 烷基、卤素或苯基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_3-C_8 环烷基或苯基;

R^5 是权利要求 1 中所述的(iv)或(v):

其中, (iv)是所述的取代的苯环, 其中:

X 选自: 卤素、CN、 C_1-C_3 烷基、卤素或 CN 取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、卤素取代的 C_1-C_3 烷氧基、 NO_2 、 COR^D 和 $NR^E COR^D$;

5 Y 和 Z 各是选自以下的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 、和 C_1-C_3 烷基;

(v)是所述的 5 或 6 元环, 其中所述的 1 或 2 个取代基各选自: H、卤素、CN、 NO_2 、氨基和 C_1-C_3 烷基。

3. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述的促孕药是左炔诺孕酮和其中:

10 R^1 是 H、 C_1-C_6 烷基、卤素和苯基取代的 C_1-C_6 烷基或苯基;

R^4 是 H、卤素或 C_1-C_6 烷氧基;

R^5 是权利要求 1 中所述的(iv)或(v):

其中, (iv)是所述的取代的苯环, 其中:

15 X 选自: 卤素、CN、 C_1-C_3 烷基、卤素或 CN 取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、卤素取代的 C_1-C_3 烷氧基、 NO_2 、 COR^D 和 $NR^E COR^D$;

Y 和 Z 各是选自以下的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 、和 C_1-C_3 烷基;

(v)是所述的 5 或 6 元环, 其中所述的 1 或 2 个独立取代基各选自: H、卤素、CN、 NO_2 、氨基和 C_1-C_3 烷基。

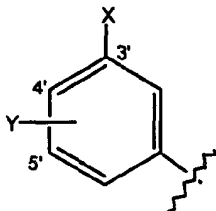
4. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述的促孕药是左炔诺孕酮和其中:

20 R^1 与 R^2 相同且选自 C_1-C_3 烷基、卤素或苯基取代的 C_1-C_3 烷基, 或 R^1 和 R^2 稠合形成 3-6 元环烷基;

R^3 是 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基, 或 COR^C ;

R^5 选自(vii)、(viii)和(ix):

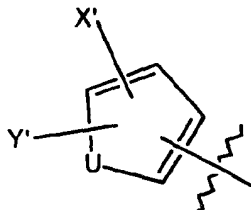
25 (vii)如下结构的取代的苯环:



X 是卤素、CN、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、 NO_2 、噻唑基、噻吩基或噻二唑基;

Y 是 H、卤素、CN、NO₂、或 C₁-C₃ 烷基；

(viii)如下结构的 5 元环：

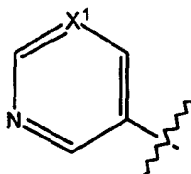


U 是 O、S、或 NR⁶，

5 X'是选自以下的基团：卤素、CN、NO₂ 和 C₁-C₃ 烷基；

Y'是选自以下的基团：H 和 C₁-C₃ 烷基；和

(ix)如下结构的 6 元环：



X¹ 是 CX²；

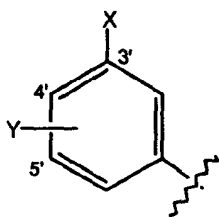
10 X²是卤素、CN 或 NO₂。

5. 如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的促孕药是左炔诺孕酮和其中：

R¹ 和 R² 是 CH₃，或 R¹ 和 R² 稠合形成 6 元环烷基；

R³ 是 H、C₁ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基取代的 C₁ 烷基、或 COR^C；

15 R⁵是下式的取代的苯环：



X 是 NO₂；

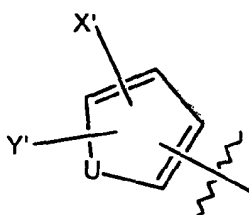
Y 是 H 或 F。

6. 如权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述的促孕药是左炔诺孕酮和其中：

R¹ 和 R² 是 CH₃，或 R¹ 和 R² 稠合形成 6 元环烷基；

R³ 是 H、C₁ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基取代的 C₁ 烷基、或 COR^C；

R⁵是下式的取代的五元环：



其中:

U 是 O、S、或 NH;

X' 是 NO₂;

5 Y' 是 H 或 C₁-C₃ 烷基。

7. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述式 I 化合物选自: 6-(3-氯苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 6-(2-氯-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-苯基)-4-甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-苯基)-4-乙基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-苯基)-4-苯基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈; 4,4-二甲基-6-(3-硝基苯基)-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-溴-5-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟苄腈; 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-烟甲腈; 4-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-2-甲腈; 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-2-甲腈; 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-4-甲基-噻吩-2-甲腈; 4-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-呋喃-2-甲腈; 4,4-二乙基-6-(3-硝基苯基)-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯苯基)-4,4-二乙基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯苯基)-螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1'-环己烷]-2-(1H)-酮; 6-(3-氯苯基)-螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1'-环戊烷]-2-(1H)-酮; 6-(3-硝基苯基)-螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1'-环己烷]-2-(1H)-酮; 4-烯丙基-6-(3-氯苯基)-4-甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯苯基)-4-甲基-4-丙炔-1-基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯苯基)-4-乙炔基-4-甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯苯基)-4-甲基-4-苯基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 4-苄基-6-(3-氯苯基)-4-甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-苯基)-4-环丙基-4-甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-苯基)-4-环丙基-4-丙炔-1-基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-苯基)-4,4-二环丙基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-

酮; 6-(3-氯-苯基)-4,4-二丙炔-1-基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-溴-5-氟苯基)-1,4,4-三甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-4-三氟甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-乙酰基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 6-(3-苯甲酰基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 4,4-二甲基-6-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 4-(4,4-二环丙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-2-甲腈; 6-(3-溴-5-氟-苯基)-4,4-二环丙基-1,4-二氢苯并-[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-(4, 4-二环丙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈; 6-(3-溴-5-甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并-[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-溴-5-三氟甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-甲基-苄腈; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-三氟甲氧基-苄腈; 6-(3,5-二氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并-[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3,5-二氯-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并-[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-甲氧基-苄腈; 6-(3-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-(1-二乙氧基甲基-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈; 3-氟-5-(1-甲氧基甲基-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈; 6-(3-氰基-5-氟-苯基)-4,4-二甲基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基磷酸酯二乙基醚; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-4-氟-苄腈; 6-(3-氯-4-氟-苯基)-8-氟-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 6-(3-溴-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 6-(3-乙炔基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮; 3-[3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苯基]-丙炔腈; 6-(3-氟-5-硝基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氯-5-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-氯-5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈; 6-(3,5-二硝基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-间苯二腈; 4,4-二甲基-6-(3-噻唑-2-基-苯基)-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(5-溴-吡啶-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-2-氟-苄腈; 4-(8-氟-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-2-甲腈; 3-氟-5-(8-氟-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-

- 2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈;5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-3-甲腈;2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-3-甲腈;6-(1,2,4-噻二唑-3-基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮;6-(3-氟-5-噻吩-3-基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮;4,4-二甲基-6-(5-硝基-1H-吡咯-2-基)-1,4-二氢苯并 [d][1,3]噁嗪-2-酮;4,4-二甲基-6-(1H-吡咯-2-基)-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 4,4-二甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1,4-二氢-苯并 [d][1,3]噁嗪-2-酮;4,4-二甲基-6-(1-甲基-5-硝基-1H-吡咯-2-基)-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮;3-(1,2-二氢-2-氧代螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1-环己烷]-6-基)-苄腈;3-(1,2-二氢-2-氧代螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1-环己烷]-6-基)-5-氟苄腈;4-(1,2-二氢-2-氧代螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1-环己烷]-6-基)-2-噻吩甲腈;5-(1,2-二氢-2-氧代螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1-环己烷]-6-基)-2-噻吩甲腈;5-(1,2-二氢-2-氧代螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1-环己烷]-6-基)-4-甲基-2-噻吩甲腈;5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-4-乙基-噻吩-2-甲腈;5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-4-正丙基-噻吩-2-甲腈;6-(4-氰基-3-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮;6-(4-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮;6-(3,4-二氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮;6-(2-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮;3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)苯基乙腈;和 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-呋喃-2-甲腈;3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-2-氟-苄腈;6-(3-甲氧基苯基)螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1-环丁烷]-2(1H)-酮;8-溴-6-(3-氯-4-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮; 3-(8-溴-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈; 5-(8-溴-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2-氟苄腈; 6-(3-溴苯基)-1,4,4-三甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮; 6-(3-氟苯基)-4-甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮; 3-(4,4-二甲基-8-甲氧基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈; 3-(4,4-二甲基-8-羟基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈; 6-(2,3-二氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-(1-乙基-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苯基乙腈; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-4-氟-苯基乙腈; 4-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-2-氟-苯基乙腈; 2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并

[d][1,3]-噁嗪-6-基)苯基乙腈; N-[4-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2-氟-苯基]-乙酰胺; 6-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基)苯基乙腈; 6-(6-氨基-吡啶-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮;和 4-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)呋喃-2-甲醛; 或它们药
5 学上可接受的盐。

8. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述的促孕药选自: 左炔诺孕酮、炔诺孕酮、去氧孕烯、3-酮去氧孕烯、炔诺酮、孕二烯酮、乙酸炔诺酮、诺孕酯、奥沙孕酮、乙酸环丙孕酮、曲美孕酮、地诺孕素、屈螺利酮、诺美
10 孕酮和(17-脱乙酰基)诺孕酯。

9. 如权利要求 1 所述的用途, 其特征在于:

a)用于第一阶段的 21 个日剂量单位的所述的促孕药;

b)用于第二阶段的 3 个日剂量单位的所述的选自(i)或(ii)的抗孕激素化合物; 和

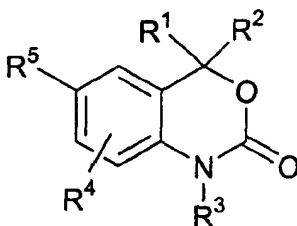
15 c)给予 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂, 在 28 日周期中第一和第二阶段后的每一日给予。

10. 选自下述(i)或(ii)的抗孕激素化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其中,

(i) 选自以下的化合物: 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁
20 嗪-6-基)-4-正丁基-噻吩-2-甲腈; 6-(3-氰基-5-氟-苯基)-4,4-二甲基-2-氧代-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-羧酸叔丁酯; 2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-吡咯-1-羧酸叔丁酯; 2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-硝基-吡咯-1-羧酸叔丁酯; 4,4-二甲基-6-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基-苯基)-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(5-溴-1-氧代-吡啶-3-基)-4,4-二甲
25 基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; [6-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)吡啶-2-基]乙腈; 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基)苯磺胺; 5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基)-噻吩-2-磺胺; 6-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 6-(5-二
30 乙氧基甲基-呋喃-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮; 或者它们

药学上可接受的盐；或

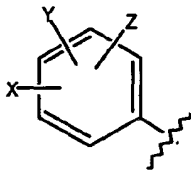
(ii) 下式所代表的化合物：



I

其中：

- 5 R^1 和 R^2 各是选自以下的取代基：H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或苯基取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、苄基或苯基；
 或 R^1 和 R^2 稠合形成 3-8 元环烷基；
 R^3 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基或 COR^C ；
 R^C 是 C_1 - C_4 烷氧基；
 10 R^4 是 H、卤素、 C_1 - C_6 烷氧基或 OH；
 R^5 选自(iv)或(v)；
 (iv)如下所示的含有取代基 X、Y 和 Z 的苯环：



其中：

- 15 X 选自卤素、CN、 C_1 - C_3 烷基、卤素或 CN 取代的 C_1 - C_3 烷基、CN 取代的 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷氧基、 NO_2 、噻唑基、噻吩基、噻二唑基、四唑基、 COR^D 和 $NR^E COR^D$ ；
 R^D 是 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氨烷基或苯基；
 R^E 是 H；
 20 Y 和 Z 各是选自以下的取代基：H、卤素、CN、 NO_2 和 C_1 - C_3 烷基；或
 (v)选自噻吩、呋喃、吡咯和吡啶的 5 或 6 元环，环上含有 1-2 个各选自
 以下独立的取代基：H、卤素、CN、 NO_2 、氨基、 C_1 - C_3 烷基和 COR^F ， R^F 是
 H；其中，所述吡啶与吡咯上的 N 原子可以被 R^6 取代， R^6 是 H 或 C_1 - C_3 烷基；
 其特征在于，制备用于避孕的药物，其中按如下步骤在连续的 28 日内将

所述的药物给予育龄女性，包括：

a)第一阶段，给予 18-21 个日剂量单位的促孕药和乙炔雌二醇，促孕药的促孕活性相当于 35-150 微克左炔诺孕酮，乙炔雌二醇的日剂量范围为 10-35 微克；

5 b)第二阶段，给予 1-7 个日剂量单位的所述的选自(i)或(ii)的抗孕激素，其日剂量为 2-50 毫克；和

c)非必要地，在连续 28 日中剩余的每一日给予药物学上可接受的口服安慰剂。

11. 如权利要求 10 所述的用途，其特征在于：

10 a)第一阶段，给予 21 个日剂量单位的所述的促孕药和乙炔雌二醇；

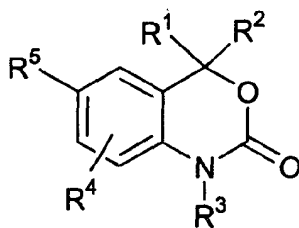
b)第二阶段，给予 3 个日剂量单位的所述的选自(i)或(ii)的抗孕激素；和

c)第三阶段，给予 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂。

12. 下述(i)或(ii)的抗孕激素化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中，

(i) 选自以下的化合物：5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁
15 嗪-6-基)-4-正丁基-噻吩-2-甲腈；6-(3-氰基-5-氟-苯基)-4,4-二甲基-2-氧代-4H-
苯并[d][1,3]噁嗪-1-羧酸叔丁酯；2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]
噁嗪-6-基)-吡咯-1-羧酸叔丁酯；2-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]
噁嗪-6-基)-5-硝基-吡咯-1-羧酸叔丁酯；4,4-二甲基-6-(3-三甲基甲硅烷基乙炔
基-苯基)-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；6-(5-溴-1-氧代-吡啶-3-基)-4,4-二甲
20 基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；[6-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯
并噁嗪-6-基)吡啶-2-基]乙腈；3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪
-6-基)苯磺胺；5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基)-噻吩
-2-磺胺；6-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；
6-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；6-(5-二
25 乙氧基甲基-呋喃-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮；或者它们
药学上可接受的盐；或

(ii) 下式所代表的化合物：



I

其中:

R^1 和 R^2 各是选自以下的取代基: H、 C_1 - C_6 烷基、卤素或苯基取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、苄基或苯基;

5 或 R^1 和 R^2 稠合形成 3-8 元环烷基;

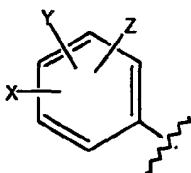
R^3 是 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基取代的 C_1 - C_6 烷基或 COR^C ;

R^C 是 C_1 - C_4 烷氧基;

R^4 是 H、卤素、 C_1 - C_6 烷氧基或 OH;

R^5 选自(iv)或(v):

10 (iv)如下所示的含有取代基 X、Y 和 Z 的苯环:



其中:

X 选自卤素、CN、 C_1 - C_3 烷基、卤素或 CN 取代的 C_1 - C_3 烷基、CN 取代的 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素取代的 C_1 - C_3 烷氧基、 NO_2 、噻唑基、噻吩基、
15 噻二唑基、四唑基、 COR^D 和 $NR^E COR^D$;

R^D 是 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 氨烷基或苯基;

R^E 是 H;

Y 和 Z 各是选自以下的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 和 C_1 - C_3 烷基; 或

(v)选自噻吩、呋喃、吡咯和吡啶的 5 或 6 元环, 环上含有 1-2 个各选自
20 以下独立的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 、氨基、 C_1 - C_3 烷基和 COR^F , R^F 是 H; 其中, 所述吡啶与吡咯上的 N 原子可以被 R^6 取代, R^6 是 H 或 C_1 - C_3 烷基;

其特征在于, 制备用于避孕的药物, 其中按如下步骤在连续的 28 日内将所述的药物给予育龄女性, 包括:

a)第一阶段, 给予 18-21 个日剂量单位的促孕药和乙炔雌二醇, 促孕药的

日剂量在促孕活性上相当于 35-150 微克左炔诺孕酮，乙炔雌二醇日剂量范围为 10-35 微克；和

b)第二阶段，给予 1-7 个日剂量单位，各日剂量单位含有 2-50 毫克的所述选自(i)或(ii)的 抗孕激素和 10-35 微克的乙炔雌二醇；和

5 c)非必要地，第三阶段，给予日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂，日剂量单位总数为 28。

13. 如权利要求 12 所述的用途，其特征在于：

a)第一阶段，给予 21 个日剂量单位，每个日剂量单位含有所述的促孕药和所述的乙炔雌二醇；

10 b)第二阶段，给予 3 个日剂量单位，每个日剂量单位含有所述的选自(i)或(ii)的 抗孕激素和乙炔雌二醇；和

c)第三阶段，给予 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂。

14. 一种适用于口服给药的药学上可用的药盒，其特征在于，所述的药盒包括：

15 a)用于第一阶段的 14-21 个日剂量单位的促孕药，促孕药的促孕活性相当于 35-150 微克左炔诺孕酮；

b)用于第二阶段的 1-11 个日剂量单位的权利要求 1 所述选自(i)或(ii)的 抗孕激素化合物，每个日剂量单位含有日剂量为 2-50 毫克的抗孕激素化合物；和

20 c)用于第三阶段的药物学上可接受的口服安慰剂日剂量单位；

其中第一阶段、第二阶段和第三阶段的日剂量单位总数等于 28。

15. 如权利要求 14 所述的适用于口服给药的药学上可用的药盒，其特征在于，所述的药盒包括：

a) 用于第一阶段的 21 个日剂量单位的促孕药；

25 b)用于第二阶段的 3 个日剂量单位的权利要求 1 所述的选自(i)或(ii)的 抗孕激素化合物；和

c)用于第三阶段的 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂。

16. 一种适用于每天口服给药的药学上可用的药盒，其特征在于，所述的药盒包括：

a)用于第一阶段的 18-21 个日剂量单位的促孕药和乙炔雌二醇，促孕药的促孕活性相当于 35-150 微克左炔诺孕酮，乙炔雌二醇的日剂量范围为 10-35 微克；和

5 b)用于第二阶段的 1-7 个日剂量单位的权利要求 1 所述的选自(i)或(ii)的
抗孕激素化合物，其日剂量为 2-50 毫克；和

c)用于第三阶段的 0-9 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂；
其中第一阶段、第二阶段和第三阶段中的日剂量单位总数等于 28。

17. 如权利要求 16 所述的适用于每天口服给药的药学上可用的药盒，其特征在于，所述的药盒包括：

10 a)用于第一阶段的 21 个日剂量单位的所述的促孕药和所述的乙炔雌二醇；

b)用于第二阶段的 3 个日剂量单位的所述的选自(i)或(ii)的抗孕激素；和

c)用于第三阶段的 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂。

15 18. 一种适用于每天口服给药的药学上可用的药盒，其特征在于，所述
的药盒包括：

a)用于第一阶段的 18-21 个日剂量单位，每个日剂量单位含有促孕药和乙炔雌二醇，促孕药的日剂量在促孕活性上相当于 35-150 微克左炔诺孕酮，乙炔雌二醇的日剂量范围为 10-35 微克；

20 b)用于第二阶段的 1-7 个日剂量单位，每个日剂量单位含有 2-50 毫克的
权利要求 1 所述的选自(i)或(ii)的抗孕激素和 10-35 微克的乙炔雌二醇；和

c)用于第三阶段的 0-9 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂；
其中第一阶段、第二阶段和第三阶段中的日剂量单位总数等于 28。

19. 如权利要求 18 所述的适用于每天口服给药的药学上可用的药盒，其特征在于，所述的药盒包括：

25 a) 用于第一阶段的 21 个日剂量单位，每个日剂量单位含有所述的促孕药
和所述的乙炔雌二醇；

b)用于第二阶段的 3 个日剂量单位，每个日剂量单位含有所述的选自(i)或(ii)的抗孕激素和乙炔雌二醇；和

c)用于第三阶段的 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂。

含有抗孕激素和孕激素的避孕组合物

5 发明领域

本发明涉及给予黄体酮受体拮抗剂的化合物的疗法，该化合物与孕激素、雌激素或这两者联用。

发明背景

10 细胞内受体（IR）形成一类结构相关的基因调节剂，称为“配体依赖性转录因子”（R. M. Evans, *Science*, **240**, 889, 1988）。类固醇受体家族是 IR 家族的一个亚类，包括黄体酮受体（PR）、雌激素受体（ER）、雄激素受体（AR）、糖皮质激素受体（GR）和盐皮质激素受体（MR）。

对 PR 而言天然激素或配体是类固醇黄体酮，但也合成了化合物如甲羟孕酮醋酸酯或左炔诺孕酮作为配体。一旦细胞周围的液体中存在配体，配体就通过被动扩散穿过膜，并与 IR 结合产生受体/配体复合物。这种复合物与细胞 DNA 中存在的特异性基因启动子结合。一旦结合于 DNA，该复合物就调节 mRNA 和该基因编码的蛋白质的产生。

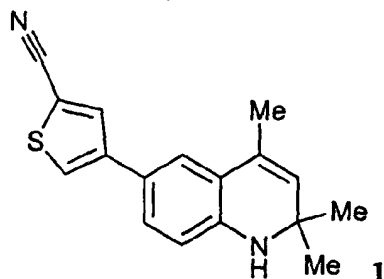
20 将结合于 IR 且模拟天然激素作用的化合物称为促效剂，而抑制激素作用的化合物称为拮抗剂。

PR 拮抗剂可用于避孕。在这种情况下它们可以单独给予(Ulmann 等人, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **261**, 248, 1995),也可与 PR 促效剂联用(Kekkonen 等人, *Fertility and Sterility*, **60**, 610, 1993)或与部分 ER 拮抗剂（如枸橼酸他莫昔芬）联用(WO 96/19997 A1 1996 年 7 月 4 日)。PR 拮抗剂可以用于治疗激素依赖性乳腺癌 (Horwitz 等人, *Horm. Cancer*, 283, 出版商: Birkhaeuser, Boston, Mass 编著 Vedeckis)和子宫和卵巢癌。PR 拮抗剂还可用于治疗非恶性慢性病如纤维瘤 (Murphy 等人, *J. Clin. Endo. Metab.*, **76**, 513, 1993)和子宫内膜异位(Kettel 等人, *Fertility and Sterility*, **56**, 402, 1991)。PR 拮抗剂还可用于激素替代治疗，与部分 ER 拮抗剂（如枸橼酸他莫昔芬）联用治疗绝经后的患者（US5719136）。已显

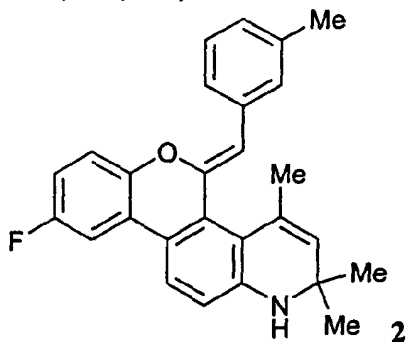
示在激素依赖性前列腺癌模型中, PR 拮抗剂(如米非司酮和奥那司酮)是有效的, 表明它们可用于治疗男性的这类疾病(Michna 等人, Ann. N.Y. Acad. Sci., 761, 224, 1995)。

Jones 等人(美国专利 No. 5,688,810)描述的化合物是 PR 拮抗剂二氢喹啉 1。

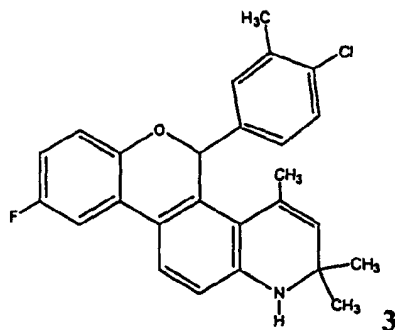
5



Jones 等人(美国专利 No. 5,693,646)描述了作为 PR 配体的烯醇醚 2。

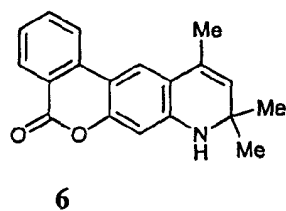
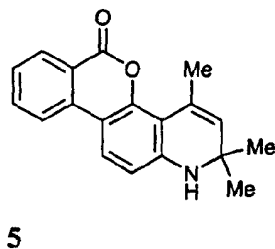
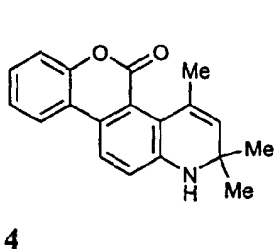


Jones 等人(美国专利 No. 5,696,127)描述了作为 PR 配体的化合物 3。

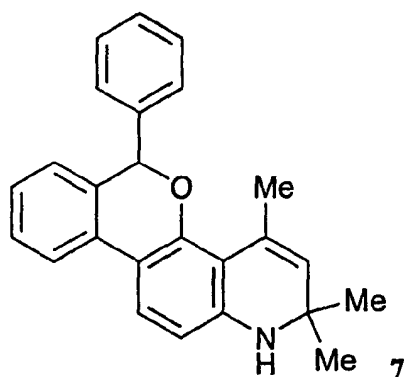


10

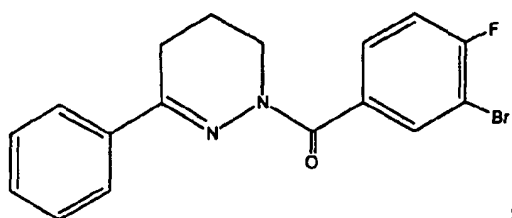
Zhi 等人(J. Med. Chem., 41, 291, 1998).描述了作为 PR 拮抗剂的内酯 4、5 和 6。



Zhi 等人描述了作为 PR 拮抗剂的醚 7(*J. Med. Chem.*, **41**, 291, 1998)。



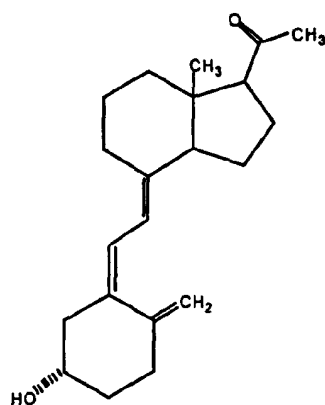
Combs 等人公开了作为 PR 配体的酰胺 8(*J. Med. Chem.*, **38**, 4880, 1995)。



5

8

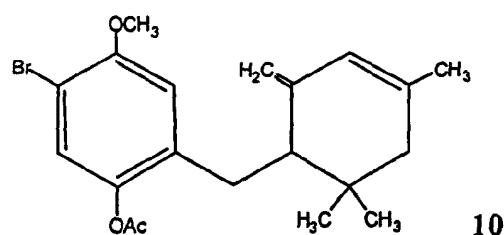
Perlman 等人描述了作为 PR 配体的维生素 D 类似物 9(*Tet. Letters*, **35**, 2295, 1994)。



9

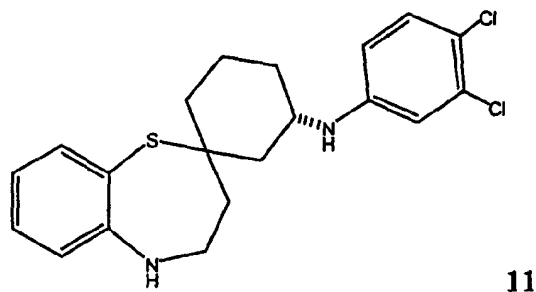
10

Hamann 等人描述了 PR 拮抗剂 10(*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **761**, 383, 1995)。

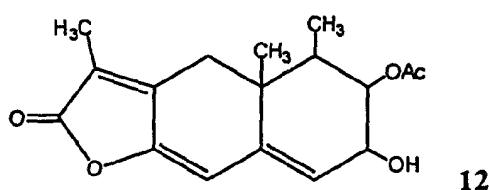


10

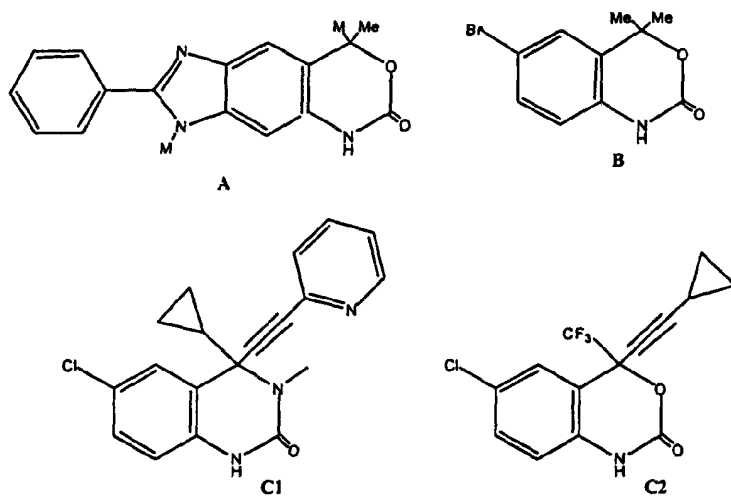
Chen 等人描述了 PR 拮抗剂 11(Chen 等人 POI-37, 16th Int. Cong. Het. Chem., Montana, 1997)。



5 Kurihari 等人描述了 PR 配体 12(*J. Antibiotics*, 50, 360, 1997)。



Narr 等人(德国专利 DE 3633861, CA 109:22973)公开了咪唑并苯并噁嗪酮, 例如 A, 作为强心剂 (Cardotonics); 苯并噁嗪-2-酮如溴苯噁嗪酮(B), 具有
10 Hartmann 等人(*Proc. West. Pharmacol. Soc.* 21, 51-55 (1978))报道的抗焦虑药的活性;最近一些专利(如 Young 等人 WO95/20389;Christ 等人 WO98/14436)公开了喹唑啉-2-酮和苯并噁嗪-2-酮如化合物 C1 和 C2, 用作 HIV 逆转录酶的抑制剂。



15

美国专利 No.5,521,166(Grubb)指出循环阶段性 (cyclophasic) 激素疗法包

括抗孕激素和孕激素，其中孕激素是在抗孕激素存在与不存在的交替中给予的。本文所公开的疗法还包括在 2—4 天过程中雌激素的使用，以预防发生出血。

5 发明详述

本发明提供了利用抗孕药联合一种或多种促孕药的组合治疗和剂量方案。本发明还提供了将这些抗孕药和促孕药与雌激素(如乙炔雌二醇)联用的治疗方法和剂量方案。

可将这些疗法和组合给予哺乳动物，以引起避孕或治疗和/或预防继发性闭经、功能失调性出血、子宫平滑肌瘤、子宫内膜异位；多囊性卵巢综合征，子宫粘膜、卵巢、乳腺、结肠、前列腺的癌和腺癌。本发明的其他用途包括刺激食物摄取。本文用于治疗 and/或预防上述情况或疾病的用途包括，根据本发明连续施用或定期不连续施用，使得有效剂量最小或副作用或周期性经血最少。

本发明的避孕用途包括，将抗孕激素与雌激素或孕激素或两者联用，一起施给(优选口服)育龄妇女。这些给药方案宜连续进行 28 天，在该周期的最终期间不施用孕激素、雌激素或抗孕激素。

在周期头 14-24 日，这些组合中的孕激素可单独给予或联合雌激素给予，给予的孕激素剂量范围在促孕活性上相当于每日约 35-150 微克左炔诺孕酮，较佳的相当于每日约 35-100 微克左炔诺孕酮。然后在第 14-24 日之间的周期日开始单独给予抗孕激素或联合雌激素给予抗孕激素，持续 1-11 日。这些组合中的抗孕激素可以每日约 2-50 微克的剂量给予，雌激素可以每日约 10-35 微克的剂量给予。在口服给药中，含有 28 片片剂的包装或药盒将包括在不给予抗孕激素或孕激素或雌激素的那些日子所给予的安慰剂片剂。

在本发明的一个较佳实施方案中，可在 28 日周期的头 18-21 日单独或联合雌激素给予本发明的孕激素，然后单独或联合雌激素给予抗孕激素，持续 1-7 日。

本发明的组合物和制剂中使用的雌激素优选是乙炔雌二醇。

本发明中有用的促孕药包括，但不限于：左炔诺孕酮、炔诺孕酮、去氧孕烯、3-酮去氧孕烯、炔诺酮、孕二烯酮、乙酸炔诺酮、诺孕酯、奥沙孕酮

(osaterone)、乙酸环丙孕酮、曲美孕酮 (trimegestone)、地诺孕素、屈螺利酮 (drospirenone)、诺美孕酮或(17-脱乙酰基)诺孕酯。用于本发明组合中的较佳孕激素是左炔诺孕酮、孕二烯酮和曲美孕酮。

本发明的在 28 日周期内口服给药的方案例子包括，在前 21 日单独给予促孕药，其日剂量在促孕活性上相当于约 35-100 微克的左炔诺孕酮。然后在第 22-24 日以日剂量为约 2-50 毫克给予本发明的抗孕激素化合物，然后在第 25-28 日不给药或给予安慰剂。最佳的是，将日剂量的各有关活性组分合并成组合的单个日剂量单位中，28 日周期每日一个单位，共 28 个日单位。

在另一方案中，前 21 日可共同给予促孕药(日剂量在促孕活性上相当于约 35-150 微克左炔诺孕酮，较佳的是相当于约 35-100 微克左炔诺孕酮)和雌激素(如乙炔雌二醇，日剂量范围约 10-35 微克)。在这之后可如上所述在第 22-24 日给予日剂量约 2-50 毫克的抗孕激素，然后在第 25-28 日不给药或给予安慰剂。

本发明范围中的其他方案包括：在第 1-21 日联合给予促孕药和雌激素，所述促孕药宜为左炔诺孕酮，其日剂量的促孕活性相当于约 35-100 微克左炔诺孕酮，所述雌激素(如乙炔雌二醇)的日剂量范围约为 10-35 微克。然后，在第 22-24 日联合给予抗孕激素(2-50 毫克/日)和雌激素(如乙炔雌二醇，其日剂量是约 10-35 微克)。在第 25-28 日，不给药或给予安慰剂。

本发明还包括设计用于本发明所述方案的药物制剂的药盒或包装。这些药盒宜设计成用于在 28 日周期内每日口服给药，较佳的是每日口服给药一次，并组织起来，以表明在 28 日周期的每日要服用的单份口服制剂或口服制剂的组合。较佳的是，各药盒包括在指定的每日要服用的口服片剂，较佳的是一片口服片剂将含有标明的各种组合的日剂量。

根据上述方案，一种 28 日药盒可含有：

a)用于第一阶段的 14-21 个日剂量单位的促孕药，其促孕活性相当于约 35-150 微克左炔诺孕酮，较佳的是促孕活性相当于约 35-100 微克左炔诺孕酮；

b)用于第二阶段的 1-11 个日剂量单位的本发明抗孕激素化合物，各日剂量单位含有日剂量约为 2-50 毫克的抗孕激素化合物；和

c)可任选的，用于第三阶段的周期剩余日的药物学上可接受的口服安慰剂，其中未给予抗孕激素、孕激素或雌激素。

该药盒的较佳实施方案可包括：

a) 用于第一阶段的 21 个日剂量单位的促孕药，其促孕活性相当于约 35-150 微克左炔诺孕酮，较佳的是促孕活性相当于约 35-100 微克左炔诺孕酮；

5 b) 用于第二阶段第 22-24 日的 3 个日剂量的本发明抗孕激素化合物，各日剂量单位含有日剂量约 2-50 毫克的抗孕激素化合物；和

c) 可任选的用于第三阶段的 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂，用于第 25-28 日。

本发明另一种 28 日周期包装方案或药盒包含：

10 a) 用于第一阶段的 18-21 个含促孕药和雌激素的日剂量单位，促孕药的促孕活性相当于约 35-150 微克左炔诺孕酮，较佳的是促孕活性相当于约 35-100 微克左炔诺孕酮，作为雌激素的乙炔雌二醇的日剂量范围约为 10-35 微克；和

b) 用于第二阶段的有 1-7 个日剂量约为 2-50 毫克的本发明抗孕激素化合物的日剂量单位；和

15 c) 可任选的，用于 28 日周期剩余 0-9 日中每日的药物学上可接受的口服安慰剂，其中未给予抗孕激素、孕激素或雌激素。

上述药盒的一个较佳实施方案可包括：

a) 用于第一阶段的 21 个日剂量单位的促孕药和雌激素，促孕药的促孕活性相当于约 35-150 微克左炔诺孕酮，较佳的是相当于约 35-100 微克左炔诺孕酮，作为雌激素的乙炔雌二醇日剂量范围约为 10-35 微克；和

20 b) 用于第二阶段第 22-24 日的 3 个日剂量单位的抗孕激素，其每日给予剂量约为 2-50 毫克；和

c) 可任选的，用于第三阶段第 25-28 日中每日的 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂。

本发明另一种 28 日包装方案或药盒包含：

25 a) 用于第一阶段的 18-21 个日剂量单位，各单位含有本发明的促孕药和乙炔雌二醇，促孕药的日剂量在促孕活性上相当于约 35-150 微克左炔诺孕酮，较佳的是相当于约 35-100 微克左炔诺孕酮，乙炔雌二醇日剂量范围约为 10-35 微克；和

b) 用于第二阶段的 1-7 个日剂量单位，各日剂量单位含有浓度约 2-50 毫克

的本发明抗孕激素化合物和浓度为约 10-35 微克的乙炔雌二醇；和

c)可任选的，用于 28 日周期剩余 0-9 日中每日的药物学上可接受的口服安慰剂，其中未给予促孕激素、雌激素或抗孕激素。

上述包装或药盒的一个较佳实施方案包含：

5 a)用于第一阶段的 21 个日剂量单位，各单位含有本发明的促孕药和乙炔雌二醇，促孕药的日剂量相当于约 35-150 微克，优选约 35-100 微克左炔诺孕酮的促孕活性，乙炔雌二醇的日剂量范围是约 10-35 微克；和

b)用于第二阶段第 22-24 日的 3 个日剂量单位，各剂量单位含有浓度约 2-50 毫克的本发明抗孕激素以及浓度约 10-35 微克的乙炔雌二醇；和

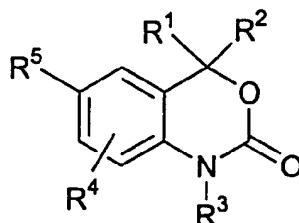
10 c)可任选的，用于第三阶段第 25-28 日中每日的 4 个日剂量单位的药物学上可接受的口服安慰剂。

在上述各方案和药盒中，较佳的是，各方案中药物活性成分的日剂量在每个特定给药阶段中是固定的。还应理解，所述的日剂量单位以所述顺序给予，第一阶段后依次是第二和第三阶段。为了与各方案一致，另外较佳的是药盒还
15 含有在周期最后几日使用的所述安慰剂。另外，每个包装或药盒宜有药物学上可接受的包装，它具有对应于 28 日周期每日的标志，如本领域内已知的带标记的泡罩包装或带刻度的给药器包装。

在该文中，术语抗孕药、抗孕激素和黄体酮受体拮抗剂应理解成同义词。类似的，孕激素、促孕药和黄体酮受体促效剂理解成具有相同活性的化合物。

20 这些剂量方案可作调节，以提供最佳的治疗反应。例如，根据治疗情况，可每日以几个分开的剂量给予每种成分，或按比例增加或减少剂量。在本文的描述中，所谓“日剂量单位”还可包括在周期每日过程中分开给予的剂量单位。

可用作本文所述药盒、方法和方案中的抗孕药的本发明的化合物，是具有式 1 的那些化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中：

R^1 和 R^2 各是选自以下的取代基: H , C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、取代的 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、取代的 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、芳基、取代的芳基、杂环、取代的杂环、 COR^A 或 $NR^B COR^A$;

5 或 R^1 和 R^2 稠合形成:

a)任选取代的 3-8 元螺环烷基环;

b)任选取代的 3-8 元螺环链烯基;或

c)任选取代的 3-8 元杂环, 含有 1-3 个选自 O 、 S 和 N 的杂原子; a)、b)和 c)的螺环可任选地被选自以下的 1-4 个基团取代: 氟、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、

10 C_1-C_6 烷硫基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$;

R^A 是 H 、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、芳基、取代的芳基、 C_1-C_3 烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 氨基烷基、或取代的 C_1-C_3 氨基烷基;

R^B 是 H 、 C_1-C_3 烷基、或取代的 C_1-C_3 烷基;

R^3 是 H 、 OH 、 NH_2 、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 链烯基、

15 取代的 C_1-C_6 链烯基、炔基、或取代的炔基、 COR^C ;

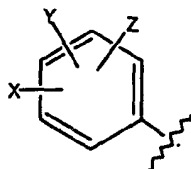
R^C 是 H 、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、芳基、取代的芳基、 C_1-C_3 烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 氨基烷基、或取代的 C_1-C_3 氨基烷基;

R^4 是 H 、卤素、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、炔基、或取代的炔基、 C_1-C_6 烷氧基、取代的 C_1-C_6 烷氧基、氨基、 C_1-C_6 氨基烷基、

20 或取代的 C_1-C_6 氨基烷基;

R^5 选自 a)或 b)

a) R^5 是如下所示的含有取代基 X 、 Y 和 Z 的三取代苯环:



其中:

25 X 选自卤素、 CN 、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、链烯基、取代的链烯基、炔基、取代的炔基、 C_1-C_3 烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 硫

代烷氧基、取代的 C_1-C_3 硫代烷氧基、氨基、 C_1-C_3 氨基烷基、取代的 C_1-C_3 氨基烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 全氟烷基、含 1-3 个杂原子的 5 或 6 元杂环、 COR^D 、 $OCOR^D$ 、或 $NR^E COR^D$;

R^D 是 H、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、芳基、取代的芳基、 C_1-C_3 烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 氨基烷基、或取代的 C_1-C_3 氨基烷基;

R^E 是 H、 C_1-C_3 烷基、或取代的 C_1-C_3 烷基;

Y 和 Z 各是选自以下的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 、氨基、氨基烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、或 C_1-C_3 硫代烷氧基;或

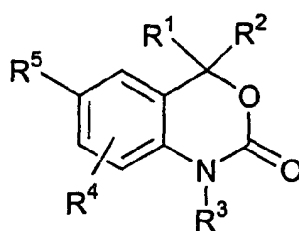
b) R^5 是 5 或 6 元环, 含有 1、2 或 3 个选自以下的杂原子 O、S、SO、 SO_2 或 NR^6 , 并含有 1-2 个各选自以下的取代基: H、卤素、CN、 NO_2 、氨基、和 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 氨基烷基、 COR^F 、或 $NR^G COR^F$;

R^F 是 H、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、芳基、取代的芳基、 C_1-C_3 烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 氨基烷基、或取代的 C_1-C_3 氨基烷基;

R^G 是 H、 C_1-C_3 烷基、或取代的 C_1-C_3 烷基;

R^6 是 H 或 C_1-C_3 烷基。

本发明的优选抗孕激素化合物包括那些式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

R^1 是 H、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、芳基、取代的芳基、杂环、取代的杂环、 COR^A 、或 $NR^B COR^A$;

R^2 是 H、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、取代的 C_2-C_6 链烯基、 C_3-C_8 环烷基、取代的 C_3-C_8 环烷基、芳基、取代的芳基、杂环、取代的杂环、 COR^A 、或 $NR^B COR^A$;

或

R^1 和 R^2 稠合形成螺环烷基如 3-8 元螺环、由 R^1 和 R^2 稠合形成 3-8 元螺环结构的取代螺环烷基、由 R^1 和 R^2 稠合形成 3-8 元螺环结构的螺环链烯基、由 R^1 和 R^2 稠合形成 3-8 元螺环结构的取代的螺环链烯基、由 R^1 和 R^2 稠合形成 3-8 元螺环结构的螺环烷基且含有 1-3 个选自以下的杂原子：O、S 和 N；由 R^1 和 R^2 稠合形成 3-8 元螺环结构的取代的螺环烷基且含有 1-3 个选自以下的杂原子：O、S 和 N；由 R^1 和 R^2 稠合形成的螺环可任选地被选自以下的 1-4 个基团取代：氟、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NH_2 、 $-NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ ；

10 R^A 是 H、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、芳基、取代的芳基、 C_1-C_3 烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 氨基烷基、或取代的 C_1-C_3 氨基烷基；

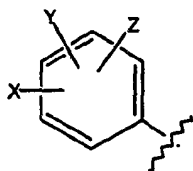
R^B 是 H、 C_1-C_3 烷基、或取代的 C_1-C_3 烷基；

R^3 是 H、OH、 NH_2 、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 链烯基、取代的 C_1-C_6 链烯基、炔基、或取代的炔基、 COR^C ；

15 R^C 是 H、 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基、芳基、取代的芳基、 C_1-C_4 烷氧基、取代的 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 氨基烷基、或取代的 C_1-C_4 氨基烷基；

R^4 是 H、卤素、CN、 NO_2 、 C_1-C_6 烷基、取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、取代的 C_1-C_6 烷氧基、氨基、 C_1-C_6 氨基烷基、或取代的 C_1-C_6 氨基烷基；

20 R^5 是如下所示的含有取代基 X、Y 和 Z 的三取代苯环：



X 选自：卤素、CN、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 硫代烷氧基、取代的 C_1-C_3 硫代烷氧基、氨基、 C_1-C_3 氨基烷基、取代的 C_1-C_3 氨基烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 全氟烷基、含有 1-3 个杂原子的 5 元杂环、 COR^D 、 $OCOR^D$ 、或 $NR^E COR^D$ ；

R^D 是 H、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、芳基、取代的芳基、 C_1-C_3

烷氧基、取代的 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 氨基烷基、或取代的 C_1-C_3 氨基烷基;

R^E 是 H、 C_1-C_3 烷基、或取代的 C_1-C_3 烷基;

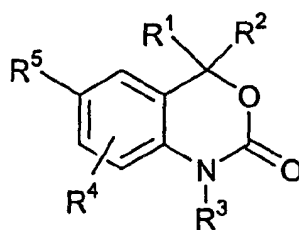
Y 和 Z 各是选自以下的取代基包括: H、卤素、CN、 NO_2 、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、或 C_1-C_3 硫代烷氧基;

5 或

R^5 是 5 或 6 元环, 含有 1、2、或 3 个选自 O、S、SO、 SO_2 或 NR^6 的杂原子, 且含有 1 或 2 个各选自以下的取代基, 包括: H、卤素、CN、 NO_2 、氨基、和 C_1-C_3 烷基、或 C_1-C_3 烷氧基;

R^6 是 H、或 C_1-C_3 烷基。

10 其他优选的受体拮抗剂化合物是那些式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

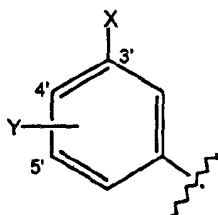
15 $R^1 = R^2$ 且选自: C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、由 R^1 和 R^2 稠合形成的 3-6 元螺环结构的螺环烷基;

R^3 是 H、OH、 NH_2 、 C_1-C_6 烷基、或取代的 C_1-C_6 烷基、 COR^C ;

R^C 是 H、 C_1-C_4 烷基、或 C_1-C_4 烷氧基;

R^4 是 H、卤素、CN、 NO_2 、 C_1-C_3 烷基、取代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷
20 氧基、或取代的 C_1-C_3 烷氧基;

R^5 是如下所示的含有取代基 X 和 Y 的二取代苯环:

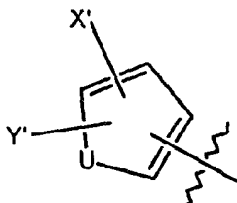


X 是选自以下的基团, 包括: 卤素、CN、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、 NO_2 、 C_1-C_3 全氟烷基、含有 1-3 个杂原子的 5 元杂环、 C_1-C_3 硫代烷氧基;

Y 是选自以下的取代基, 包括: H、卤素、CN、 NO_2 、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_3 硫代烷氧基;

5 或

R^5 是如下结构的 5 元环



U 是 O、S、或 NR^6 ,

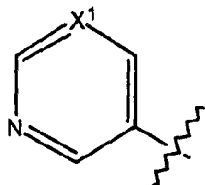
R^6 是 H、或 C_1-C_3 烷基、或 C_1-C_4 CO_2 烷基;

10 X' 是选自以下的基团: 卤素、CN、 NO_2 、或 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基, 条件是当 U 是 NR^6 时 X' 不是 CN;

Y' 是选自以下的基团: H 和 C_1-C_4 烷基;

或

R^5 是如下结构的 6 元环:

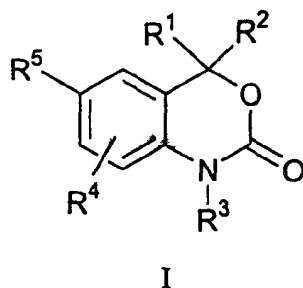


15

X^1 是 N 或 CX^2 ;

X^2 是卤素、CN、烷氧基、或 NO_2 。

其他优选化合物是那些式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

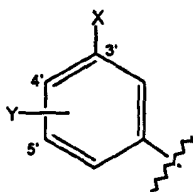
$R^1=R^2$ 且是选自如下的基团: CH_3 和由 R^1 和 R^2 稠合形成的 6 元螺环结构的螺环烷基

5 R^3 是 H、OH、 NH_2 、 CH_3 、取代的甲基、或 COR^C ;

R^C 是 H、 C_1-C_3 烷基、或 C_1-C_4 烷氧基;

R^4 是 H、卤素、 NO_2 、CN、或 C_1-C_3 烷基;

R^5 是如下所示的含有取代基 X 和 Y 的二取代苯环:

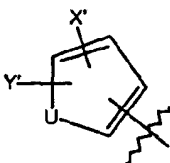


10 X 选自: 卤素、CN、甲氧基、 NO_2 、或 2-噻唑;

Y 是 H 或 F;

或

R^5 是如下结构的 5 元环:



15 U 是 O、S、或 NH、

X' 是卤素、CN、或 NO_2 , 条件是当 U 是 NR^6 时 X' 不是 CN;

Y' 是 H 或 C_1-C_4 烷基。

本发明的抗孕激素化合物可含有不对称碳, 且本发明的一些化合物可含有一个或多个不对称中心, 并因此可以有光学异构体和非对映体。虽然式 I 并未

20 以立体化学显示, 但本发明包括此类光学异构体和非对映体; 以及外消旋的和拆

解的对映体纯 R 和 S 立体异构体;以及 R 和 S 立体异构体的其他混合物和它们药学上可接受的盐。

本文所用的术语“烷基”指直链或支链饱和的含有 1—8 个碳原子的脂族烃类基团,优选地为含有 1—6 个碳原子;“链烯基”包括含有至少一个碳碳双键和 2—8 个碳原子的直链和支链烃基,较佳地含有 2—6 个碳原子;“炔基”包括含有至少一个碳碳三键和 2—8 个碳原子的直链和支链烃基,较佳地含有 2—6 个碳原子。

术语“取代的烷基”、“取代的链烯基”和“取代的炔基”指被至少 1—3 个选自以下的取代基取代的上述烷基、链烯基和炔基:卤素、CN、OH、NO₂、氨基、芳基、杂环、取代的芳基、取代的杂环、烷氧基、芳氧基、取代的烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基、芳硫基。这些取代基可连接于烷基、链烯基或炔基基团的任何碳原子上,但条件是这种连接构成稳定的化学部分。

本文的术语“芳基”指芳族体系,可以是单环或稠合的或连接在一起的单或多芳环,从而稠合或连接环的至少一个部分形成共轭的芳系。芳基基团可包括(但不限制于):苯基、萘基、联苯基、蒽基、四氢萘基、菲基。

术语“取代的芳基”指被 1—4 个选自以下的基团取代的上述芳基:卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、环烷基、链烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、取代的烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基或芳硫基。

本文所用的术语“杂环”指稳定的 4—到 7—元单环或稳定的多环杂环,可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,且由碳原子和选自以下的 1—4 个杂原子构成:N、O 和 S 原子。N 和 S 原子可以被氧化。杂环还可包括任何多环,其中任一上述杂环可稠合于芳环。该杂环可连接于任何杂原子或碳原子,但所生成的结构必须是化学稳定的。这些杂环包括如四氢呋喃、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌啶基、吡啶基、吡咯烷基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、吗啉基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷和异噻啉基。

本文所用的术语“取代的杂环”指被以下 1—4 个取代的取代基上述杂环:卤素、CN、OH、NO₂、氨基、烷基、取代的烷基、环烷基、链烯基、取代的

链烯基、炔基、烷氧基、芳氧基、取代的烷氧基、烷基羰基、烷基羧基、烷基氨基、或芳基硫。本文所用的术语“烷氧基”指 OR 基团，其中 R 是烷基或取代的烷基。本文的术语“芳氧基”指 OR 基团，其中 R 是芳基或取代的芳基。本文的术语“烷基羰基”指 RCO 基团，其中 R 是烷基或取代的烷基。本文的术语“烷基羧基”指 COOR 基团，其中 R 是烷基或取代的烷基。术语“氨基烷基”指仲胺或叔胺，其中烷基或取代的烷基含有 1—8 个碳原子，可以是相同的或不同的，且连接点是在氮原子上。术语“卤素”指 Cl、Br、F 或 I。

本发明的抗孕激素化合物可以由药学上或生理学可接受的酸或碱衍生的盐形式使用。这些盐包括（但不限制于）与如下无机酸形成的盐：如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸，有机酸则指乙酸、草酸、丁二酸和顺丁烯二酸。其他盐包括与碱金属或碱土金属的盐，如钠、钾、钙或镁，以酯、氨基甲酸酯或其他常规的“前体药物”的形式（当给予这种形式时，在体内可转化成活性部分）。

本发明还包括含有本发明一种或多种药物活性成分和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物和疗法。

当本发明的活性化合物用于上述用途时，它们可与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合，如溶剂、稀释剂等，而且可以如下形式口服给药：片剂、胶囊、可分散的粉末、颗粒或悬浮液（含有如约 0.05—5% 悬浮剂）、糖浆（含有如 10—50% 糖）、和酞剂（含有约 20—50% 乙醇）等，或以无菌可注射溶液或悬浮液形式（在等渗介质中含有约 0.05—5% 悬浮剂）肠胃外给药。这些药物制剂可含有如与载体混合的约 25—90% 活性成分，更通常约为 5%—60%（重量）间。

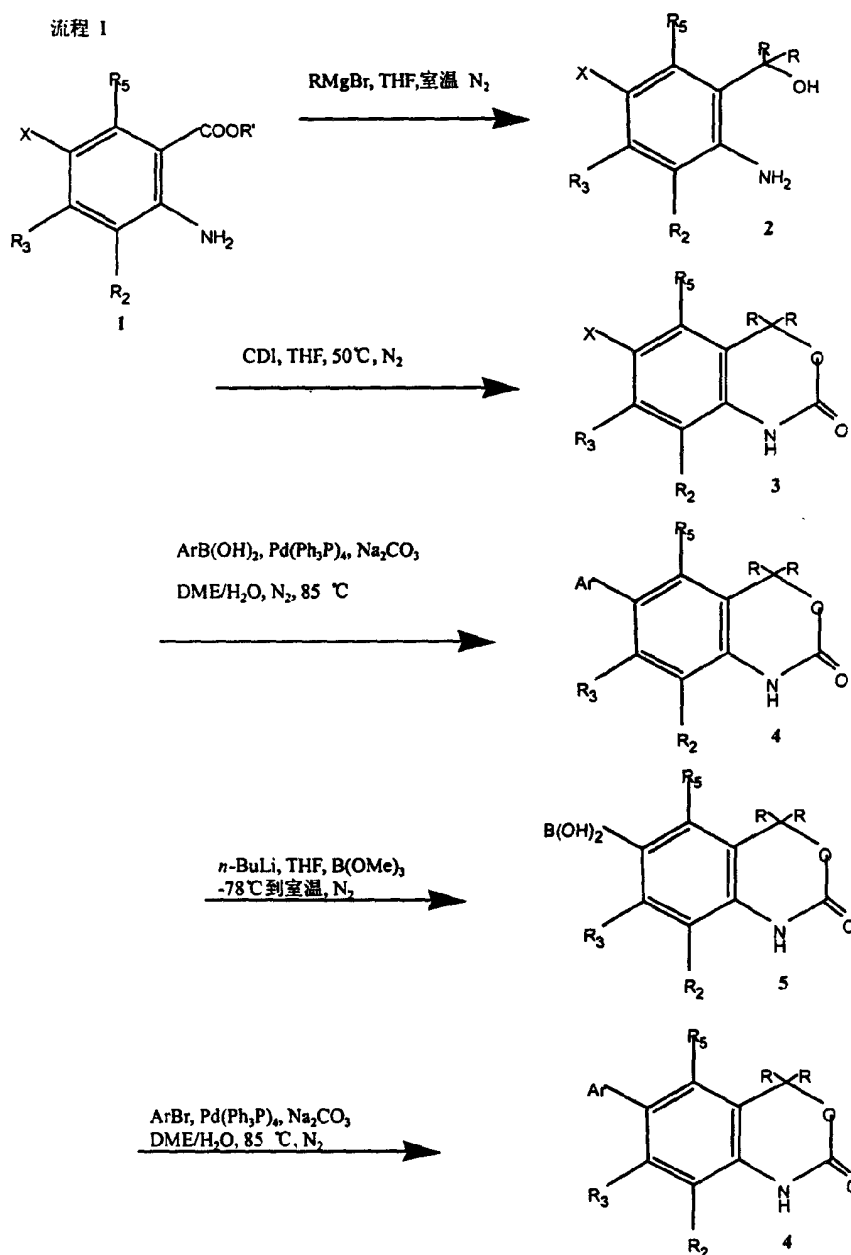
可通过口服以及静脉内、肌内或皮下途径给予这些活性化合物。固态载体包括：淀粉、乳糖、磷酸氢钙、微晶纤维素、蔗糖和白陶土，而液态载体包括：无菌水、聚乙二醇、非离子型表面活性剂和食用油（如玉米油、花生油和芝麻油），只要适应于活性成分的特性和所需的给药形式。可以有利地包含在制备药物组合物中通常使用的佐剂包括如调味剂、色素、防腐剂 and 抗氧化剂如维生素 E、维生素 C、BHT 和 BHA。

从易于制备和给药来看，优选的药物组合物是固态组合物，尤其是片剂和

硬填充的或充液的胶囊。化合物的口服给药是优选的。

这些活性化合物也可肠胃外或腹腔内给药。也可在适当混合有表面活性剂（如羟丙基纤维素）的水中制备这些活性化合物（游离碱或药学上可接受的盐）的溶液或悬浮液。还可在甘油、液体聚乙二醇和它们在油中的混合物中制备分散液。在普通储存和使用条件下，这些制剂中含有防腐剂以防止微生物生长。

可按如下流程制备本发明的抗孕激素化合物：



如流程 I 所示，通常本发明的抗孕激素化合物可用适当的偶联反应作为最后一个步骤来制备。在合适的非质子性（nonprotic）溶剂（包括，但不限制于：

THF 或乙醚), 惰性气氛中(如氩气或氮气) -78°C 到室温, 将适当取代的邻-氨基苯甲酸或其衍生物如乙酯 ($\text{X}=\text{Br}$ 、 I 、 Cl 或潜在的偶联前体如烷氧基, 可在偶联反应中转化成 OTf 基团), 与合适的有机金属试剂(如 Grignard 试剂) 反应, 得到邻氨基甲醇 **2**。在合适的非质子性溶剂(如 THF) 中, 温度范围为

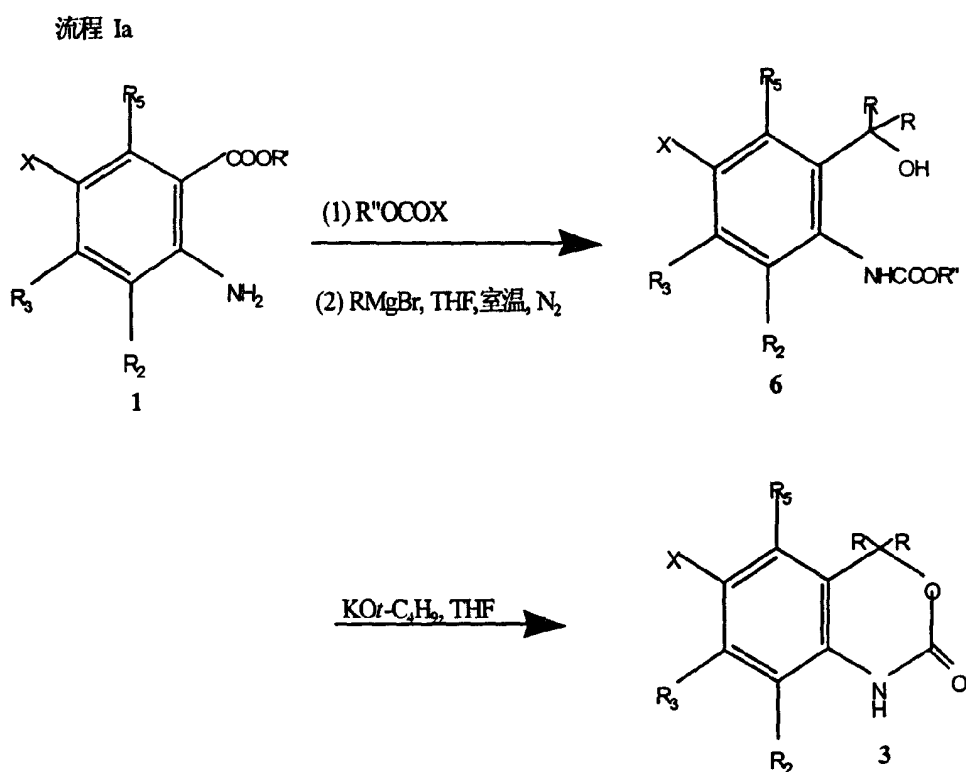
5 室温到 65°C , 通常用缩合剂如羰基二咪唑、光气、碳酸二甲酯或碳酸二乙酯, 将甲醇 **2** 环闭合, 得到苯并噁嗪-2-酮 **3**。用各种偶联反应包括 Suzuki、Stille 反应, 可将苯并噁嗪-2-酮 **3** 芳基化, 得到 **4**。这些反应通常是存在过渡金属催化剂, 如钯、或镍通常与膦基配体(如 Ph_3P 、**1**, **1'**-二(二苯基膦基)二茂铁、**1**, **2**-二(二苯基膦基)乙烷)的复合物、或钯盐(如乙酸钯)存在时

10 进行的。在这种催化条件下, 适当取代的亲核试剂(如芳基硼酸、芳基氢化锡或芳基锌化合物)与苯并噁嗪酮 **3** 偶联, 生成 **4**。如果反应需要碱, 通常使用的碱包括(但不限制于)碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸钾、碳酸钡、醋酸钾或氟化铯。在这些反应中最常用的溶剂包括苯、DMF、异丙醇、甲苯、乙醇、DME、乙醚、丙酮或任一上述溶剂与水的混合物。通常在惰性气氛(如氮气或氩气)

15 中, 温度范围从室温到溶剂或溶剂系统或混合物的沸点, 进行偶联反应。

可将苯并噁嗪酮 **3** 转化成亲核体如硼酸, 它可与合适的亲电体(如芳基溴或芳基碘)偶联, 使用上述的偶联反应条件生成 **4**。在非质子性溶剂如 THF 或乙醚中, 可用有机金属试剂如 $n\text{-BuLi}$ 处理 **3**, 然后在 -78°C 到回流温度的温度范围, 在惰性气氛(如氩气或氮气)下, 用合适的亲电试剂如硼酸三甲酯、

20 硼酸三异丙酯、双六烷基(bishexalkyl)锡试剂、或氯化锌淬灭反应溶液, 从而将 **3** 转化成 **5**。

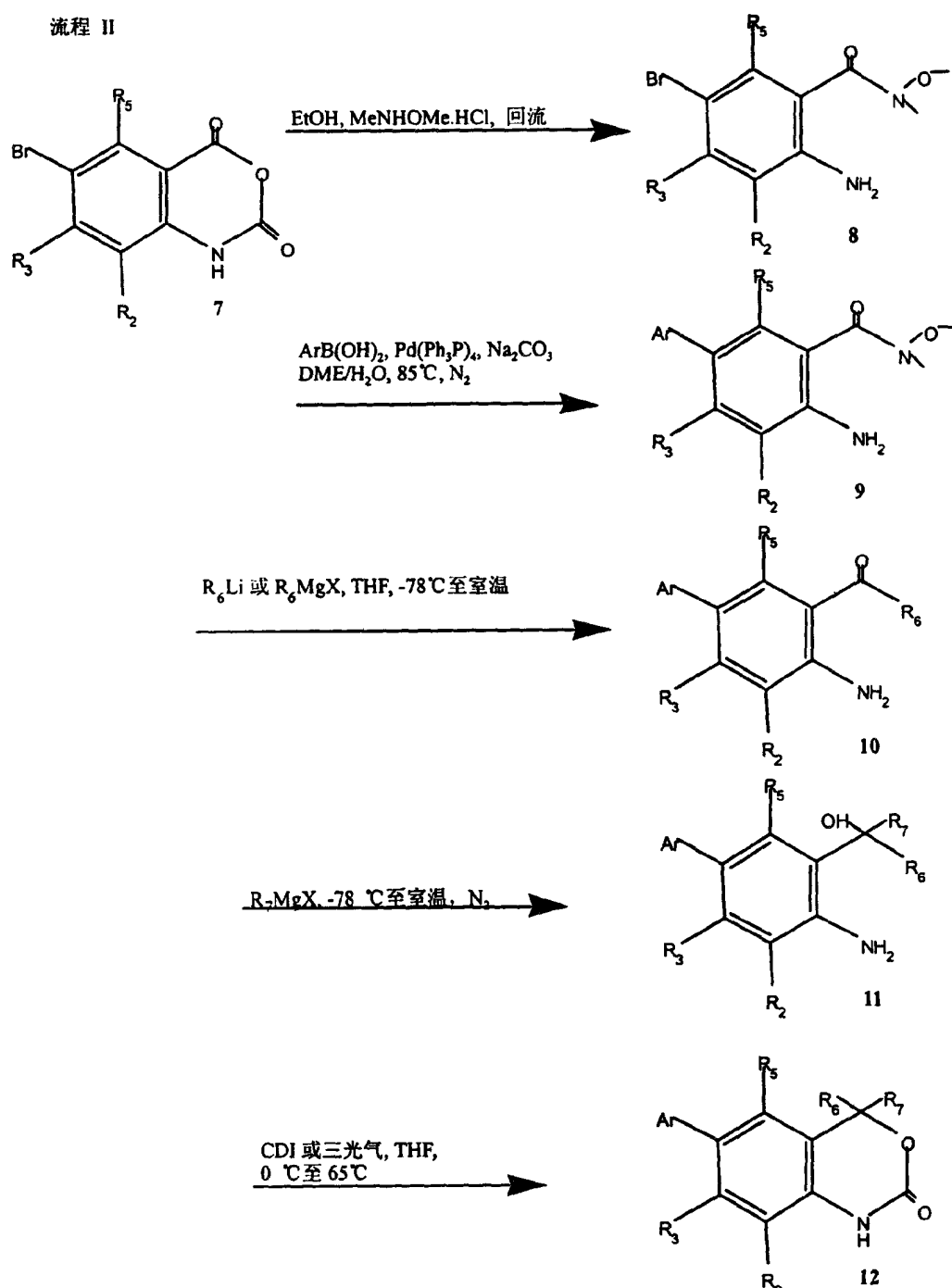


流程 Ia 说明了另一种生成苯并噁嗪酮 3 的方法。在适合的溶剂（如 THF、乙腈）中，存在或不存在碱（作为催化剂或酸清除剂）时，用适当的烷氧基羰基保护基团（包括，但不限制于，烯丙基羰基、叔丁氧基羰基、苯氧基羰基、乙氧基羰基或甲氧基羰基）保护合适的苯胺 1。然后用适当的有机金属试剂（如有机锂试剂或 Grignard 试剂），用与制备化合物 2 相同的方法处理该被保护的苯胺，生成中间 6。在惰性气氛（如氩气或氮气）下，在室温至相关溶剂沸点的温度范围，在合适的溶剂（如甲苯、THF、乙醇）中，用合适的碱（如叔丁醇钾、正丁基锂、氢氧化钾）处理 6，生成苯并噁嗪酮 3。

- 10 流程 II 显示了制备在 4 位带有两个不同取代基的苯并噁嗪酮的方法。在惰性气氛（如氩气或氮气）下，在质子性溶剂（乙醇、异丙醇）中回流，用 N-、O-二甲基羟基胺盐酸盐处理适当取代的靛红酸酐 7，可生成 Weinreb 酰胺 8。通过用典型的偶联反应如 Suzuki、Stille 偶联反应，以与制备苯并噁嗪酮 4 相类似的方式，可将酰胺 8 与芳基亲电试剂（如芳基硼酸或芳基氢化锡）偶联，生成 9。在惰性气氛（如氩气或氮气）下，在 -78°C 到室温的温度范围，在非质子性溶剂（如 THF 或乙醚）中用有机金属化合物（如烷基锂、炔基锂、芳基锂或它们的 Grignard 对应物）处理 Weinreb 酰胺 9，生成氨基酮 10。在惰性气氛

(如氩气或氮气)下, -78°C 至室温的温度范围, 在非质子性溶剂(如 THF 或乙醚)中用有机金属试剂(如烷基、炔基或芳基 Grignard 化合物)处理 10, 可将酮 10 转化成甲醇 11。也可在惰性气氛下, 0°C 至溶剂沸点的温度范围, 在合适的溶剂(如 THF、乙醚或无水乙醇)中, 用适当还原剂(如氢化铝锂、硼氢化钠)将 10 的酮基团还原成 11 的甲醇部分, 从而将酮 10 转化成甲醇 11。在室温至 65°C 温度范围, 在适当的非质子性溶剂(如 THF)中, 用缩合剂(如羰基二咪唑、光气、碳酸二甲酯或碳酸二乙酯)将甲醇 11 环闭合, 可生成本发明的化合物。

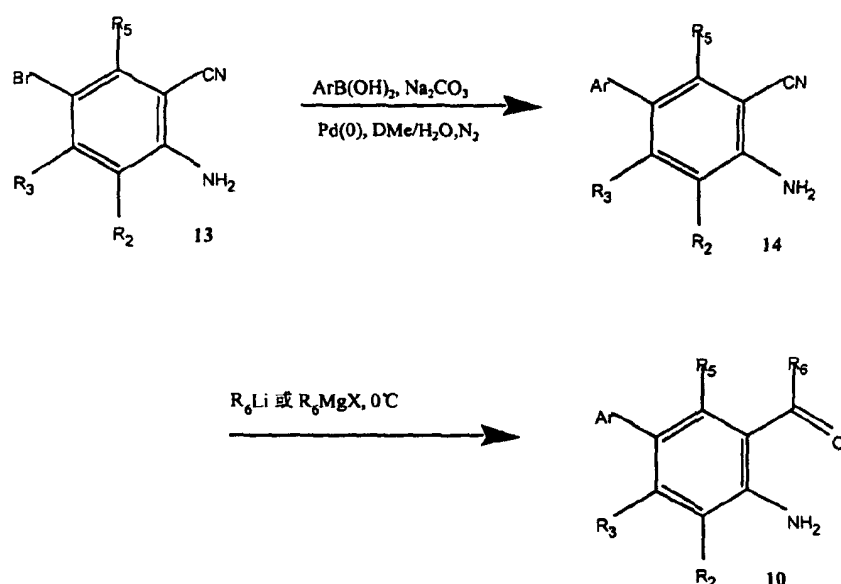
流程 II



另外，如流程 III 所示，还可在惰性气氛（如氩气或氮气）下， -78°C 至室温的温度范围，用在合适溶剂（THF 或乙醚）中，用有机金属化合物（如有机锂试剂或 Grignard 试剂）处理邻-氨基苄腈 **14**，可轻易地制备邻-氨基酮 **10**。

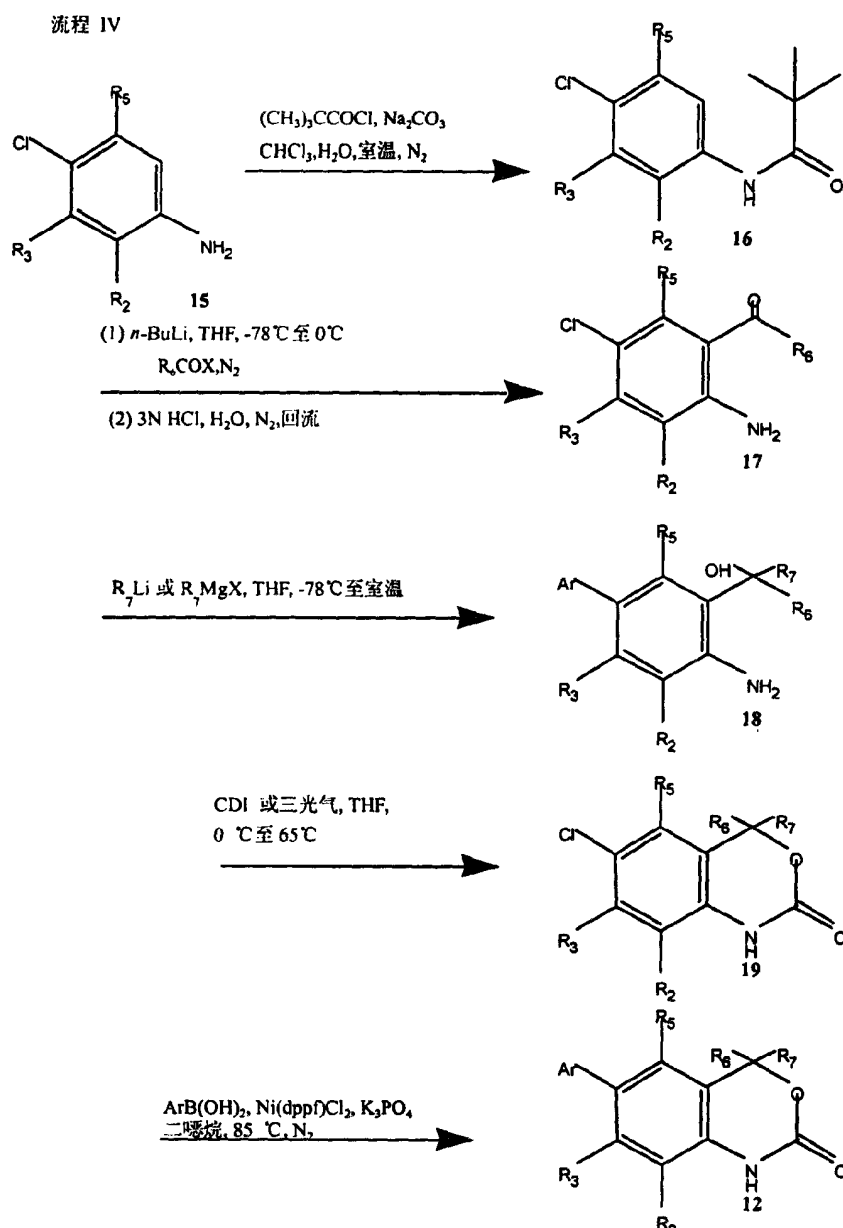
- 5 用合适的偶联反应（如 Stille 或 Suzuki 流程），以与制备 Weinreb 酰胺 **9** 相似的方式，从适当取代的苄腈（如溴化苄腈 **13**）可制备苄腈 **14**。

流程 III



流程 IV 显示了制备在 4 位有低级全氟烷基取代基的苯并噁嗪酮（如 R_6 是三氟甲基基团）的方法。在惰性气氛（如氩气或氮气）下， $0^\circ C - 70^\circ C$ 温度范围中，在适合的溶剂（如乙腈、丙酮、THF、二氯甲烷、或溶剂的混合物如二氯甲烷和水的混合物）中，用适当的保护试剂（如新戊酰氯或焦碳酸二叔丁酯）保护适当取代的氯苯胺 15，得到保护的苯胺 16。当反应产生副产物酸（如盐酸）时，可能需要加入适当的碱如碳酸钠、重碳酸钠或碳酸钾。在惰性气氛（如氩气或氮气）下， $-78^\circ C$ 至室温，将 16 与适当的烷基锂（如正一丁基锂或仲一丁基锂）反应，然后在非质子性溶剂（如乙醚或 THF）中，用低级全氟羧基衍生物（如三氟乙酰氯、1-（三氟乙酰基）-咪唑、或三氟乙酸乙酯）反应，得到保护的邻氨基酮。然后， $0^\circ C$ 至溶剂沸点的温度范围，在合适溶剂（如二氯甲烷或水）中，用适当的酸（如 TFA、2N 盐酸水溶液）与保护的氨基酮反应，以除去保护基团，得到邻-氨基酮 17。用从酮 10 合成苯并噁嗪酮 12 相同的方式从 17 可制备 6-氯苯并噁嗪酮 19。如流程 IV 所示，通过镍复合物催化的偶联反应，可将 19 与芳基偶联得到本发明的化合物 12。已证明钯催化剂在该偶联反应中不是有效的催化剂。存在适当的碱（如磷酸钾）和镍（0 或 II）复合物催化剂（如镍与 dppe、dppf 或三苯基膦的复合物）时，可进行 19 与适当的芳基硼酸的偶联反应。此反应中最常用的试剂包括二噁烷或 THF。通常此

偶联反应在惰性气氛（氮气或氩气）下室温至 95℃ 的温度范围中进行。

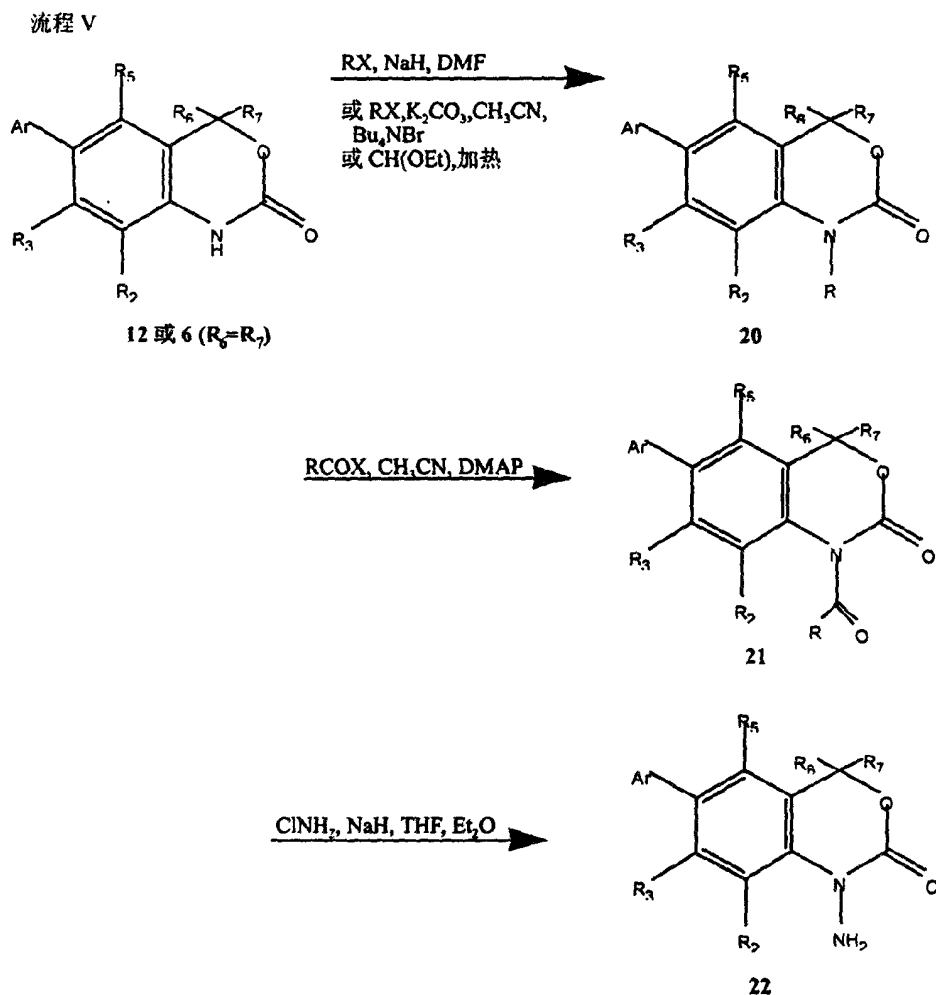


如流程 V 所示，通过多种方法化合物 6 或 12 可在 1 位进一步衍生，生成各种新的环氨基甲酸酯衍生物，包括 1-烷基、1-取代的烷基、1-羰基、1-取代的羰基、1-羧基、取代的 1-羧基衍生物。例如，在惰性气氛（如氩气或氮气）下，通过用在适当溶剂（如 DMF）中，用适当碱（如氢化钠）处理氨基甲酸酯 12 或 6，然后加入适当的亲电试剂（如烷基或取代的烷基溴化物、碘化物或三氟甲磺酸酯），可制得烷基或取代的烷基衍生物 20。还可

5 用流程 V 所示的双相条件在 1 位进行 12 或 6 的转化，例如在适当溶剂（如乙腈）

10 中，用双相催化剂（如三丁基溴化铵）进行烷基化。这种类型的另一个实例包

括（但不限制于）：如流程 V 所示用原甲酸三乙酯加热 12 或 6，生成 12 或 6 的 1-取代的衍生物。



在惰性气氛（如氩气或氮气）下，在适当的溶剂（如乙腈）中，存在合适
 5 的碱性催化剂（如 DMAP）时，用合适的酰化剂或羧化剂（如焦碳酸二叔丁酯）
 处理 12 或 6，易在 1-位酰化或羧化化合物 12 或 6，生成化合物 21。在适宜
 的溶剂（如 THF 或二乙醚）中，在合适的碱如氢化钠存在下，用合适的胺化
 剂（如氯胺）将化合物 12 或 6 的 1-2 位胺化，生成化合物 22，如参考文献
 的流程所述(Metlesics 等人. *J. Org. Chem.* 30, 1311(1965))。

10

实施例 1

2-(2-氨基-5-溴苯基)丙-2-醇

-78℃ 氮气下，用甲基溴化镁的乙醚（3.0M, 90ml, 270mmol）溶液处理 2

一氨基-5-溴苯甲酸 (10g, 46mmol) 的干 THF(200ml) 溶液。将此反应混合物缓慢升温至室温, 氮气下搅拌 48 小时, 然后倾倒入冷的 0.5N 盐酸水溶液 (300ml) 中。用 1N 氢氧化钠水溶液中和此混合物, 加入乙酸乙酯 (300ml)。分开有机层, 用乙酸乙酯 (3×100ml) 提取水层。用盐水洗涤合并的有机层并干燥 (MgSO₄)。真空除去溶剂后, 在硅胶上快速层析残留物 (己烷: 乙酸乙酯/3: 2), 得到呈灰白色固体的 2-(2-氨基-5-溴苯基) 丙-2-醇 (6g, 57%): mp 62-63 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.19 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.12 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.3 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.70 (s, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.65 (s, 6H)。

10 实施例 2

6-溴-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

氮气下在 2-(2-氨基-5-溴苯基) 丙-2-醇的干 THF(150ml) 溶液中加入 1, 1'-羰基二咪唑 (15.5g, 94mmol)。50 °C 加热此反应溶液过夜。真空除去溶剂, 将残留物溶解于乙酸乙酯 (100ml) 中。用 1N 盐酸水溶液 (2×40ml)、盐水 (20ml) 洗涤此溶液, 并用 MgSO₄ 干燥。真空除去溶剂后, 得到呈白色固体的 6-溴-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (20 g, 100%): mp 199-200 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.48 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.5, 2.1 Hz), 6.84 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 1.61 (s, 6H)。

20 实施例 3

6-碘-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1, 3]噁嗪-2-酮

用实施例 1 和 2 的流程, 从 2-氨基-5-碘苯甲酸制备此产物, 呈白色固体: mp 196-197 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.58 (m, 2H), 6.71 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 1.58 (s, 6H)。MS (EI) *m/z* 326 ([M+Na]⁺, 100%)。C₁₀H₁₀INO₂ 的分析值: C, 39.63, H, 3.33, N, 4.62, 实测值: C, 39.25, H, 3.24, N, 4.49。

实施例 4

(1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)

硼酸

—78℃氮气下，在 6-溴-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1, 3]噁
嗪-2-酮 (2g, 7.8mmol) 的无水 THF (60ml) 的溶液中加入 *n*-BuLi 的己烷溶液
(10M, 2.4ml, 24mmol)。—78℃搅拌 30 分钟，得到浆液，用硼酸三异丙酯
5 (6.5ml, 28mmol) 处理。将此反应物缓慢加热至室温，用 1N 盐水水溶液 (60ml)
淬灭。加入乙酸乙酯 (100ml)，分开有机层，用乙酸乙酯 (3×60ml) 提取水
层。用盐水洗涤合并的有机层，并用 MgSO₄ 干燥。真空除去溶剂，用硅胶快速
层析纯化此残留物 (乙酸乙酯: 己烷/2: 1)，得到呈白色固体的 (1, 4-二氢
—4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸 (1.4g, 81%): mp
10 249-250 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.90-7.95 (br s,
2H, D₂O 可交换的), 7.67 (m, 2H), 6.79 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 1.61 (s, 6H); MS (ESI)
m/z 222 ([M+H]⁺, 87%)。

实施例 5

15 6- (3-氯苯基) -4, 4-二甲基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮
(流程 A)

将 DME 和水 (40ml/10ml) 中的 6-溴-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯
并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (1.5g, 5.9mmol)、3-氯苯基硼酸 (1.83g, 11.7mmol)、
四 (三苯基磷) 合-钼(0) (0.35g, 0.3mmol) 和碳酸钠 (2.48g, 23.4mmol) 的混合物脱
20 气以除去氧气，然后在 85℃氮气中加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温，用
饱和氯化铵水溶液 (20ml) 淬灭。加入乙酸乙酯 (50ml)，分开有机层。用乙
酸乙酯 (3×15ml) 提取水层。用盐水洗涤合并的有机层，MgSO₄ 干燥。真空
除去溶剂，硅胶上快速层析纯化残留物 (己烷: 乙酸乙酯/2: 1)，得到呈浅黄
色固体的 6- (3-氯苯基) -4, 4-二甲基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2
25 -酮 (1.4g, 82%): mp 158-159 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H, D₂O 可
交换的), 7.75 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.39 (dd, 1H, *J* = 7.0,
1.1 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 1.68 (s, 6H); C₁₆H₁₄ClNO₂·0.1 H₂O 的分析值: C,
66.37, H, 4.94, N, 4.84。实测值: C, 66.14, H, 4.61, N, 4.71。

实施例 6

6-(3-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

用流程 A, 从 6-溴-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 3-甲氧基苯基硼酸制备。黄色固体: mp 164-165 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.36 (t, 1 H, $J = 7.89$ Hz), 7.20 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, $J = 8.88$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J = 8.13, 2.35$ Hz), 3.8 (s, 3H), 1.7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 284 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 30%); $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 的分析值: C, 72.07, H, 6.05, N, 4.94。实测值: C, 70.58, H, 5.73, N, 4.67。

10

实施例 7

6-(2-氯-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

用流程 A, 从 6-溴-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 2-氯苯基硼酸制备。白色固体: mp 181-182 °C; MS (ESI) m/z 288 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 70%); $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ 的分析值: C, 66.79, H, 4.90, N, 4.87。实测值 C, 66.78, H, 4.82, N, 4.55。

实施例 8

6-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

用流程 A, 从 6-溴-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 4-氯苯基硼酸制备。白色固体 mp 255-257 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 7.7 (d, 2H, $J = 8.52$ Hz), 7.55 (m, 2H), 7.5 (d, 2H, $J = 8.52$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J = 8.52$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 288 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 70%); $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ 的分析值 C, 66.79, H, 4.90, N, 4.87。实测值: C, 66.34, H, 4.76, N, 4.75。

实施例 9

6-(3-氯-苯基)-4-甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

- 室温氮气下，在 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙醇（见实施例 35, 0.15g, 0.61mmol）的无水甲醇溶液中加入硼氢化钠（0.07g, 1.03mmol）。15 分钟后，用冰水处理此反应混合物。然后加入乙酸乙酯（30ml），分开有机层，用乙酸乙酯（3×20ml）提取水层。用盐水（10ml）洗涤合并的有机层，
- 5 MgSO_4 干燥。除去溶剂后，从甲苯结晶得到的残留物，获得呈白色固体的 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙醇（0.087g, 58%）： $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.55 (t, 1H, $J = 1.4$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 7.39 (t, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.31-7.21 (m, 2H), 6.68 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 5.25 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 1.35 (d, 3H, $J = 8.8$ Hz); MS (EI) m/z 247 (M^+)。
- 10 氮气下，搅拌在干 THF(3ml)中的 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙醇（0.03g, 0.13mmol）和三光气（0.01g, 0.04mmol）的混合物 10 分钟。除去溶剂得到呈白色固体的 6-(3-氯-苯基)-4-甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮（0.031 g, 91%）： mp 155-156 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J = 8.00$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 5.50 (q, 1H, $J = 6.82$ Hz), 1.6 (d, 3H, $J = 6.82$ Hz); MS (APCI) m/z 274 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)。
- 15

实施例 10

- 6-(3-氯-苯基)-4-乙基-1, 4-二氢-苯并[d][1, 3]噁嗪-2-酮
- 20 按实施例 9 的流程，用 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-丙醇和三光气制备。白色固体： mp 146-148 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.47 (t, 1H, $J = 8.22$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.28$ Hz), 6.97 (d, 1H, $J = 8.22$ Hz), 5.4 (t, 1H, $J = 10.9$ Hz), 1.9 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, $J = 7.68$ Hz); MS (ESI) m/z 286 ($[\text{M-H}]^-$, 100%)。

25

实施例 11

- 6-(3-氯-苯基)-4-苯基-1, 4-二氢-苯并[d][1, 3]噁嗪-2-酮
- 按实施例 9 的流程，用 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-苯甲醇和三光气制备。灰白色固体： mp 177-178 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.5 (s,

1H), 7.68 (dd, 1H, $J = 8.7, 1.7$ Hz), 7.62 (t, 1H, $J = 1.74$ Hz), 7.54-7.5 (m, 1H), 7.48-7.34 (m, 8H), 7.04 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.6 (s, 1H); MS (ESI) m/z 336 ($[M+H]^+$, 30%)。

5 实施例 12

3- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1, 3]噁嗪-6-基) 苄腈 (流程 B)

将 DME 和水 (70ml/15ml) 中的 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸 (2.22g, 10mmol)、3-溴苄腈 (2.18, 10 12mmol)、四 (三苯基磷) 合钨(0) (0.6g, 0.52mmol) 和碳酸钠 (2.2g, 21mmol) 的混合物脱气, 以除去氧气, 然后在氮气下 85℃ 加热 3 小时。将此反应混合物冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液 (20ml) 淬灭。加入乙酸乙酯, 分开有机层。用乙酸乙酯 (3×30ml) 提取水层。用盐水洗涤合并的有机层, $MgSO_4$ 干燥。真空除去溶剂, 用硅胶快速层析纯化残留物 (己烷: 乙酸乙酯/1: 1), 得到呈 15 灰白色固体的 3- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈 (0.7g, 25%): mp 236-237 °C; ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10.34 (s, 1H, D_2O 可交换的), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.60-7.70 (m, 3H), 6.98 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 1.71 (s, 6H); $C_{17}H_{14}N_2O_2 \cdot 0.1 H_2O$ 的分析值: C, 72.89, H, 5.11, N, 10.00。实测值: C, 72.75, H, 5.05, N, 9.65。

20

实施例 13

4, 4-二甲基-6- (3-硝基苯基) -1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

用流程 A, 从 6-碘-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2- 25 一酮和 3-硝基苯基硼酸制备。浅黄色固体: mp 244-245 °C; ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10.38 (s, 1H, D_2O 可交换的), 8.47 (s, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 3H), 7.01 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 1.68 (s, 6H); MS (EI) m/z 297 ($[M-H]^+$, 100%)。 $C_{16}H_{14}N_2O_4$ 的分析值: C, 64.42, H, 4.73, N, 9.39。实测值: C, 63.93, H, 4.91, N, 8.71。

实施例 14

6-(3-溴-5-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

用流程 B, 从 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1,3-二溴-5-氟化苯制备。白色固体: mp 182-183 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.49 (dd, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 6.96 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 1.69 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ -112.46 (m, 1F); MS (CI) m/z 352 ([M+H]⁺, 78%), 350 ([M+H]⁺, 75%)。C₁₆H₁₃BrFNO₂ 分析值: C, 54.88, H, 3.74, N, 4.00。实测值: C, 54.83, H, 3.82, N, 3.95。

实施例 15

3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟苄腈

将干 DME (20ml) 中的 6-(3-溴-5-氟苯基)-4,4-二甲基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (1g, 2.8mmol)、氰化锌 (0.2g, 1.7mmol) 和四(三苯基膦)合-钯(0) (0.2g, 0.17mmol) 的混合物脱气, 以除去氧气, 然后在 85 °C 氮气下加热 6.5 小时。将此反应混合物冷却至室温, 倾倒入冷的饱和氯化铵水溶液 (100ml) 中。出现白色沉淀, 过滤收集。用蒸馏水 (3×20ml) 洗涤此白色沉淀, 溶解于乙酸乙酯 (10ml) 和甲醇 (10ml) 的混合物中。将此溶液加到硅胶柱上, 用乙酸乙酯和己烷 (1:1) 的混合物洗脱。蒸发后, 得到呈白色固体的 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟苄腈 (0.7g, 84%): mp 253-254 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H, D₂O 可交换的), 8.13 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.98 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 1.68 (s, 6H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ -112.25 (m, 1F); MS (EI) m/z 296 (M⁺, 65%); C₁₇H₁₃FN₂O₂ 的分析值: C, 68.91, H, 4.42, N, 9.45。实测值: C, 68.85, H, 4.58, N, 9.14。

实施例 16

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1, 3]噁嗪-6-基)-烟腈 (nicotinonitrile)

用流程 B, 从 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 3-溴-5-氰基吡啶制备。灰白色固体: mp 290-291°C;

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H, D₂O 可交换的), 9.21 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.97 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 8.68 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.76 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.70 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 278(M-H, 96%)。C₁₆H₁₃N₃O₂·0.2 H₂O 的分析值: C, 67.94, H, 4.77, N, 14.85。实测值: C, 68.04, H, 4.70, N, 14.58。

10 实施例 17

4- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-2-甲腈

用流程 B, 从 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 4-溴-2-噻吩甲腈制备。浅黄色固体: mp 230-231 °C (分解

15 的); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.83 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.9 Hz), 7.29 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 6.85 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.78 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 283(M-H, 100%)。C₁₅H₁₂N₂O₂S·0.2 H₂O 的分析值: C, 62.57, H, 4.34, N, 9.73。实测值: C, 62.48, H, 4.31, N, 9.64。

20

实施例 18

5-溴-2-噻吩甲腈 (carbonitrile)

在氮气下加热回流 5-溴-2-噻吩甲醛 (96.0g, 500mmol)、盐酸羟胺 (111.9g, 500mmol)、吡啶 (500ml) 和乙醇 (500ml) 的混合物 2 小时。将反
25 应混合物冷却至室温, 真空浓缩得到油。用冰水研磨此粗制产物 2 次, 过滤收集得到的固体。将部分上述固体 (44.31g, 215mmol)、乙酸铜四水合物 (4.2g, 21mmol) 在乙腈 (1.4L) 中的混合物加热回流 3 小时。真空除去溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯中。用 5% 硫酸 (2×30ml)、水 (2×30ml)、盐水 (20ml) 洗涤此溶液, MgSO₄ 干燥。真空除去溶剂, 将残留物溶解于最小量的氯仿 (1L)

中，使其结晶。过滤收集得到的晶体，浓缩滤液，层析（硅胶，氯仿）纯化得到呈灰白色固体的标题化合物(31.5g 合并的, 58%)。IR (膜) cm^{-1} 2200。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.39-7.38 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 7.10 (d, 1H, $J = 4.0$ Hz); MS (EI) m/z 187 (M^+ , 98%) 189(M^+ , 100%)。

5

实施例 19

5-溴-4-甲基-2-噻吩甲醛

在二乙胺 (28g, 0.383mol) 的干 THF (400ml) 溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 153ml, 0.383mol) 的己烷溶液。添加完毕后， -40°C 氮气下搅拌此溶液 30 分钟，
10 冷却至 -78°C ，逐滴用 2-溴-3-甲基噻吩 (45g, 0.254mol) 的无水 THF (450ml) 溶液处理。 -78°C 搅拌此反应溶液 30 分钟，用无水 DMF (100ml) 处理。让此混合物升温至室温，用 1N 盐酸水溶液 (1L) 淬灭。用乙酸乙酯 ($3 \times 450\text{ml}$) 提取产物。用水、盐水洗涤提取物，干燥 (MgSO_4)。真空除去溶剂后，得到呈
15 白色固体的标题化合物 (46g, 88.3%)。从己烷结晶出产物样品：mp $63\text{--}65^\circ\text{C}$; IR (KBr) 1654 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.26 (s, 3H); MS (EI) m/z 204/206 (M^+)。C₆H₅BrOS 的分析值：C, 35.14; H, 2.46。实测值：C, 35.00; H, 2.44。

实施例 20

20 5-溴-4-甲基-2-噻吩甲腈

用实施例 18 的流程，从 5-溴-4-甲基-2-噻吩甲醛制备。白色固体：mp $40\text{--}42^\circ\text{C}$; IR (KBr) 2200 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 2.21 (s, 3H)。MS (EI) m/z 201/203 (M^+ , 98%/100%); C₆H₄BrNS 的分析值：C, 35.66; H, 1.99; N, 6.93。实测值：C, 36.00; H, 2.14; N, 6.76。

25

实施例 21

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1, 3]噁嗪-6-基) -噻吩-2-甲腈

用流程 B，从 5-溴-2-噻吩甲腈和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-

氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。灰白色固体: mp 264-266 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.60-7.66 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 1.65 (s, 6H)。MS (APCI) *m/z* 285 (M+H)⁺, 302 (M+NH₄)⁺。C₁₅H₁₂N₂O₂S 的分析值: C, 63.36; H, 4.25; N, 9.85。实测值: C, 63.01; H, 4.36; N, 9.39。

实施例 22

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-苯并[d][1, 3]噁嗪-6-基)-4-甲基-噻吩-2-甲腈

10 按流程 B, 从 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 5-溴-4-甲基-2-噻吩甲腈制备。灰白色固体: mp 195-200 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 1.64 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 299 [M+H]⁺。C₁₆H₁₄N₂O₂S 的分析值: C, 64.41; H, 4.75; N, 8.89。实测值: C, 64.64; H, 4.62; N, 9.39。

实施例 23

4- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-呋喃-2-甲腈

20 用流程 B, 从 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 4-溴-2-呋喃甲腈制备。灰白色固体: mp 255-256 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H, D₂O 可交换的), 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, *J* = 8.3, 1.5 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.65 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 269 (M+H, 72%)。C₁₅H₁₂N₂O₃ 的分析值: C, 67.16, H, 4.51, N, 10.44。实测值: C, 67.14, H, 4.59, N, 10.07。

实施例 24

4, 4-二乙基-6- (3-硝基苯基)-1, 4-二氢苯并[d][1, 3]噁嗪-2-酮

用流程 A, 从 4, 4-二乙基-6-碘-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 3-硝基苯基硼酸制备。灰白色固体: mp 193-194 °C。¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H, D₂O 可交换的), 8.38 (t, 1H, *J* = 1.9 Hz), 8.20 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.50 (dd, 1H, *J* = 8.2, 2.0 Hz), 7.23 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 2.09 (q, 4H, *J* = 7.4 Hz), 0.96 (t, 6H, *J* = 8.3 Hz); MS (EI) *m/z* 325 ([M-H]⁻, 100%)。C₁₈H₁₈N₂O₄·0.3 H₂O 的分析值: C, 65.17, H, 5.65, N, 8.44。实测值: C, 65.31, H, 5.60, N, 8.10。

实施例 25

10 6-(3-氯苯基)-4, 4-二乙基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮
按流程 A, 从 4, 4-二乙基-6-碘-1, 4-二氢苯并[d][1, 3]噁嗪-2-酮和 3-氯苯基硼酸制备。白色固体: mp 150-151 °C。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.52 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.44 (m, 4H), 7.16 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 6.89 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 2.03 (m, 4H), 0.94 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz); MS (EI) *m/z* 315(M⁺, 53%)。C₁₈H₁₈ClNO₂的分析值: C, 68.46, H, 5.75, N, 4.44。实测值: C, 68.16, H, 5.81, N, 4.32。

实施例 26

1-(2-氨基-5-溴-苯基)环己醇

20 用实施例 1 的流程, 从 2-氨基-5-溴苯甲酸和 Grignard 试剂由 1, 5-二溴戊烷制备。澄清的油体: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.07 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.03 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.4 Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 5.49 (s, 2H, D₂O 可交换的), 5.00 (s, 1H, D₂O 可交换的), 2.01 (d, 2H, *J* = 1.8 Hz), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.44-1.61 (m, 4H), 1.16-1.34 (m, 2H)。MS (ESI) *m/z* 270/272 ([M+H]⁺, 98%/100%)。

25

实施例 27

6-溴-螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1'-环己烷]-2-(1H)-酮

用实施例 2 的流程, 从 1-(2-氨基-5-溴-苯基)环己醇和羰基二咪唑制备。灰白色固体: mp 208-210 °C。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.45

(d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.39 (dd, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 1.90-1.97 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 5H), 1.25-1.35 (m, 1H); MS (APCI) m/z 296 ($[M+H]^+$, 68%)。

5 实施例 28

螺-(4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)硼酸

用实施例 4 的流程, 从 6-溴-螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4, 1'-环己烷]-2-(1H)-酮制备。灰白色固体: mp 223-225 °C。¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.92 (s, 2H, D₂O 可交换的), 7.67 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.1$ Hz), 6.81 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 1.96(s, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.57-1.88 (m, 7H), 1.24-1.34 (m, 1H); MS (ESI) m/z 262 ($[M+H]^+$)。

实施例 29

15 6-(3-氯苯基)-螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1'-环己烷]-2-(1H)-酮

用流程 A, 从 6-溴-螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4, 1'-环己烷]-2-(1H)-酮和 3-氯苯基硼酸制备。灰白色固体: mp 165-168 °C。¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 7.74 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.50-7.67 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 1H), 20 7.35-7.38 (m 1H), 6.93-6.95 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 1.91-1.98 (m, 4H), 1.64-1.76 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.29-1.39 (m, 1H); MS (APCI) m/z 328 ($[M+H]^+$, 80%)。

实施例 30

6-溴-螺-[4H-3,1-苯并噁嗪-4, 1'-环戊烷]-2-(1H)-酮

25 用实施例 26 和 27 的流程, 从 2-氨基-5-溴苯甲酸和 Grignard 试剂由 1, 4-二溴丁烷制备。灰白色固体: mp 180-185 °C。¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 10.29 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.45 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.41 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 6.82 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 1.96-2.09 (m, 4H), 1.76-1.87 (m, 4H); MS (EI) m/z 281 (M^+ , 98%)。C₁₂H₁₂BrNO₂ 的分析值: C 51.08; H, 4.29; N, 4.96。实测值: C, 50.53; H,

4.21; N, 4.85。

实施例 31

6-(3-氯苯基)-螺-[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1'-环戊烷]-2-(1H)-酮

- 5 用流程 A, 从 6-溴-螺-[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1'-环戊烷]-2-(1H)-酮和 3-氯苯基硼酸制备。灰白色固体: mp 140-145 °C。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.75 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.44 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.36 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 2.09-2.15 (m, 4H), 1.81-1.89 (m, 4H)。MS (ESI) *m/z* 314 [M+H]⁺。C₁₈H₁₆ClNO₂ 的分析值: C, 68.90; H, 5.14; N, 4.46。实测值: C, 60.94; H, 4.94; N, 3.78。
- 10

实施例 32

6-(3-硝基苯基)-螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4,1'-环己烷]-2-(1H)-酮

- 15 用流程 A, 从 6-溴-螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4,1'-环己烷]-2-(1H)-酮和 3-硝基苯基硼酸制备。灰白色固体: mp 245-246 °C。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.39 (t, 1H, *J* = 1.9 Hz), 8.20 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.4 Hz), 8.11 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.50 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.9 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 2.25 (d, 2H, *J* = 12.7 Hz), 1.60-1.99 (m, 7H), 1.31-1.42 (m, 1H); MS (EI) *m/z* 337 ([M-H]⁻, 100%)。C₁₉H₁₈N₂O₄·0.35H₂O 的分析值: C, 66.21, H, 5.47, N, 8.13。实测值: C, 66.22, H, 5.43, N, 7.86。
- 20

实施例 33

2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基苯酰胺

- 25 室温氮气下, 在乙醇和水 (100ml/10ml) 中的 N,O-二甲基羟胺盐酸 (9.42g, 96mmol) 和三乙胺 (13.5ml, 96mmol) 的混合物中加入乙醇和水 (100ml/10ml) 配的 5-溴 N-羧氨基苯甲酸酐 (20g, 74mmol) 的溶液。加热回流此反应混合物 3 小时。真空除去溶剂, 将残留物溶解于乙酸乙酯 (100ml)

中，用 1N NaOH 水溶液 (2×20ml)、盐水 (30ml) 洗涤，MgSO₄ 干燥。除去溶剂后，通过硅胶快速层析纯化残留物 (己烷: 乙酸乙酯/3: 2)，得到呈灰白色固体的 2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基苯酰胺 (13g, 68%): mp 80-81 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.49 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.26 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 6.59 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.69 (br, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); C₉H₁₁BrN₂O₂ 的分析值: C, 41.72, H, 4.28, N, 10.81。实测值: C, 41.99, H, 4.16, N, 10.82。

实施例 34

4-氨基-3'-氯-联苯基-3-甲腈

10 用流程 A，从 2-氨基-5-溴苄腈和 3-氯苯基硼酸制备。灰白色固体: mp 118-119 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.80 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.31 (m, 1H), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.29 (br, 2H); C₁₃H₉ClN₂ 的分析值: C, 68.28, H, 3.97, N, 12.25。实测值: C, 67.68, H, 4.06, N, 11.89。

15

实施例 35

1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙酮

将在 DME 和水 (150ml/30ml) 中的 2-氨基-5-溴-N-甲氧基-N-甲基苯酰胺 (7.78g, 30mmol)、3-氯苯基硼酸 (5.63g, 36mmol)、四(三苯基磷)合钨(0) (1.73g, 1.5mmol) 和碳酸钠 (7.63g, 72mmol) 的混合物脱气以除去氧气，在 85 °C 氮气下加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温，用盐水 (30ml) 和乙酸乙酯 (100ml) 处理。分开有机层，用乙酸乙酯 (3×40ml) 提取水层。用盐水洗涤合并的有机层，MgSO₄ 干燥。除去溶剂后，快速层析 (硅胶，己烷: 乙酸乙酯/1:1) 纯化残留物，得到呈褐色油性的 5-(3-氯苯基)-N-甲氧基-N-甲基苯酰胺。 -78 °C 氮气下，在此苯酰胺 (5g, 17.2mmol) 的无水 THF 溶液中逐滴加入甲基锂的乙醚 (1.4M, 28.6ml, 40ml) 溶液。搅拌 30 分钟后，反应混合物在 -78 °C 用包含氯化铵水溶液 (50ml) 处理。加入乙酸乙酯 (100ml)，分开有机层，用乙酸乙酯 (3×20ml) 提取水层。洗涤 (盐水) 合并的有机层，干燥 (MgSO₄)。除去溶剂后，快速层析 (硅胶，己烷: 乙酸乙酯/2: 1) 残留

物,得到呈黄色固体的 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙酮(2g, 47%): mp 89-90 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.89 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H), 6.73 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz), 6.38 (br, 2H), 2.65 (s, 3H); MS (EI) *m/z* 268([M+Na]⁺, 60%); C₁₄H₁₂ClNO 的分析值: C, 68.44, H, 4.92, N, 5.70。实测值: C, 5 68.40, H, 4.89, N, 5.61。

实施例 36

4-烯丙基-6-(3-氯苯基)-4-甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (流程 C)

- 10 0°C 氮气下, 在 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙酮 (0.2g, 0.82mmol) 的无水 THF (10ml) 溶液中加入烯丙基溴化镁 (1.0M, 3ml, 3mmol) 的乙醚溶液。将此反应溶液缓慢加热至室温, 在氮气下搅拌 1 小时。加入饱和的氯化铵水溶液 (10ml), 然后再加入乙酸乙酯 (50ml)。分开有机层, 用乙酸乙酯 (3×10ml) 提取水层。用盐水提取合并的有机层, 并用 MgSO₄ 干燥。
- 15 除去溶剂后, 快速层析 (硅胶, 己烷: 乙酸乙酯 3/1) 纯化残留物, 得到氨基甲醇中间体, 其无需进一步纯化可直接使用。

- 室温氮气下, 在上述氨基甲醇的无水 THF 溶液中加入 CDI(0.38g, 2.3mmol)。在 55°C 加热此反应溶液 12 小时, 然后冷却至室温。真空除去溶剂, 快速层析 (硅胶, 己烷: 乙酸乙酯/2: 1) 纯化残留物, 得到呈白色固体的 4-烯
- 20 丙基-6-(3-氯苯基)-4-甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (两步得 130mg, 52%): mp 128-129 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H, D₂O 可交换的), 7.50 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.9 Hz), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 6.92 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 5.70-5.85 (m, 1H), 5.17 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.79 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 314 ([M+H]⁺, 40%); C₁₈H₁₆ClNO₂ 分析值: C, 68.90, H, 5.14, N, 4.46。实测值: C, 68.90, H, 5.18, N, 4.43。
- 25

实施例 37

6-(3-氯苯基)-4-甲基-4-丙炔-1-基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

用流程 C, 从 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙酮和丙炔基
 溴化镁制备然后用 CDI 处理。白色固体: mp 184-185 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18
 (s, 1H, D_2O 可交换的), 7.53 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.49 (s, 1H), 7.31-7.48 (m, 4H),
 6.92 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 2.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); MS (ESI) m/z 304 ($[\text{M-H}]^-$,
 5 100%); $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ 的分析值: C, 69.35, H, 4.53, N, 4.49。实测值: C, 69.19, H,
 4.37, N, 4.41。

实施例 38

6-(3-氯苯基)-4-乙炔基-4-甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪
 10 -2-酮

用流程 C, 从 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙酮 (0.2g,
 0.82mmol) 和乙炔基溴化镁制备, 然后用 CDI 处理。灰白色固体: mp 185-186
 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.18 (s, 1H, D_2O 可交换的), 7.53 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.49 (s,
 1H), 7.31-7.48 (m, 4H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 2.81 (s, 1H), 1.87 (s, 3H); MS (ESI)
 15 m/z 304 ($[\text{M-H}]^-$, 100%); $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ 的分析值: C, 68.58, H, 4.06, N, 4.70。实测
 值: C, 68.24, H, 3.94, N, 4.65。

实施例 39

6-(3-氯苯基)-4-甲基-4-苯基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-
 20 2-酮

用流程 C, 从 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙酮 (0.2g,
 0.82mmol) 和苯基溴化镁制备, 然后用 CDI 处理。白色固体: mp 179-180
 °C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.27 (s, 1H, D_2O 可交换的), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.28-7.45
 (m, 9H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.12 (s, 3H); MS (ESI) m/z 348 ($[\text{M-H}]^-$, 100%);
 25 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ 的分析值: C, 72.10, H, 4.61, N, 4.00。实测值: C, 71.72, H, 4.86, N,
 3.91。

实施例 40

4-苄基-6-(3-氯-苯基)-4-甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪

-2-酮

氮气下搅拌在干 THF(10ml)中的 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-1-苄基-乙醇(用 1-(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-乙醇和苄基溴化镁按流程 C 制备的, 0.14g, 0.42mmol) 和三光气(0.04g, 0.14mmol) 的混合物 10 分钟。反应结束后, 除去 THF, 用快速层析(硅胶, 35% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物得到呈灰白色固体的 4-苄基-6-(3-氯-苯基)-4-甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(0.045g, 30%): mp 187-188°C; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.1 (s, 1H), 7.70 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.6 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.22-7.17 (m, 3H), 7.06-7.0 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, *J* = 9.14 Hz), 3.24 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 3.06 (d, 1H, *J* = 14.3 Hz), 1.68 (s, 3H); MS (ESI) *m/z* 364 ([M+H]⁺, 100%); C₂₂H₁₈ClNO₂ 的分析值: C, 72.63; H, 4.99; N, 3.85。实测值: C, 71.82; H, 5.09; N, 3.58。

实施例 41

6-(3-氯-苯基)-4-环丙基-4-甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

52°C 氮气下, 在环丙基溴化镁的无水 THF 溶液(用环丙基溴和金属镁制备, 70mmol) 中加入 4-氨基-3'-氯-联苯基-3-甲腈(5.2g, 22.7mmol)。52°C 搅拌此反应混合物冷却 1 小时, 冷却至室温, 用 1N 盐酸水溶液(100ml) 淬灭。加入乙酸乙酯(100ml), 用乙酸乙酯(3×40ml) 提取水层。用盐水洗涤合并的有机层, MgSO₄ 干燥。除去溶剂, 通过硅胶柱纯化残留物(己烷: 乙酸乙酯/20: 1), 得到(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-环丙基-甲酮(methanone): ¹H-NMR(盐酸盐, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz), 7.76 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.43 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.32 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 4.50 (bs, 3H), 3.07 (m, 1H), 0.98 (m, 4H); (MS ((+)ESI) *m/z* 272/274 (M⁺))。

-78°C 氮气下, 在(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-环丙基-甲酮(0.67g, 2.5mmol) 的无水 THF(10ml) 溶液中加入甲基溴化镁(3.0M 乙醚溶液, 2.5ml, 7.5mmol) 的溶液。将反应混合物冷却缓慢加热至室温, 在氮气下搅拌 12

小时，用饱和氯化铵水溶液（40ml）淬灭。加入乙酸乙酯，分开有机层，干燥（ MgSO_4 ）。除去溶剂，通过硅胶层析（己烷：乙酸乙酯/7：1）纯化残留物，得到呈黄色油性的 1-（4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基）-1-环丙基-乙醇：MS (EI) m/z 287/289 (M^+)。

- 5 用流程 C，从 1-（4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基）-1-氯丙基-乙醇和 1, 1'-羰基二咪唑制备标题化合物。灰白色固体：mp 158-159 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1H), 7.74 (t, 1H, $J = 1.71$ Hz), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.47 (t, 1H, $J = 7.88$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 8.12$ Hz), 1.7 (s, 3H), 1.45 (m, 1H), 0.48 (m, 2H), 0.28 (m, 2H); MS (APCI) m/z 314 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%);
- 10 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$ 的分析值：C, 68.9; H, 5.14; N, 4.46。实测值：C, 68.13; H, 5.01; N, 4.36。

实施例 42

- 6-（3-氯-苯基）-4-环丙基-4-丙炔-1-基-1, 4-二氢-苯并
- 15 [d][1,3]噁嗪-2-酮

用实施例 41 的流程，用（4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基）-环丙基-甲酮和丙炔基溴化镁制备 1-（4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基）-1-环丙基-1-丙炔基-甲醇。

- 氮气下搅拌在干 THF(10ml)的 1-（4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基）-1-环丙基-1-丙炔基-甲烯酮（0.02g, 0.064mmol）和 1, 1'-羰基二咪唑（0.016g, 0.096mmol）的混合物 10 分钟。反应完成后，除去 THF，通过快速层析（硅胶，40%乙酸乙酯/己烷）纯化残留物，得到呈浅黄色固体的 6-（3-氯-苯基）-4-环丙基-4-丙-1-炔基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮（0.014g, 56%）：mp 178-179 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.6 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.64 (bs, 1H), 7.59 (d, 1H, $J = 7.72$ Hz), 7.49 (t, 1H, $J = 7.82$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 7.95$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 1.86 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 0.82 (m, 1H), 0.66 (m, 3H); MS (ESI) m/z 336 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100%)。
- 25

实施例 43

6-(3-氯-苯基)-4,4-二环丙基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按实施例 41 流程, 用(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-环丙基-甲酮和环丙基溴化镁制备(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-二环丙基-甲
5 醇(mp 90-92 °C; MS ((+)ESI) m/z 314 (M+H)⁺)。

用实施例 41 的流程, 用(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-二环丙基-甲醇和 1,1'-羰基二咪唑制备标题化合物。黄色固体: mp 198-200 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.48 (t, 1H, J = 7.88 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 8.04 Hz), 6.94 (d, 1H, J = 8.27 Hz), 1.55 (m, 2H),
10 0.5 (m, 6H), 0.28 (m, 2H); MS (EI) m/z 339 (M⁺, 40%); C₂₀H₁₈ClNO₂:C, 70.69; H, 5.34 N, 4.12。实测值:C, 69.38; H, 5.07; N, 4.02。

实施例 44

6-(3-氯-苯基)-4,4-二丙炔基-1-基-1,4-二炔基苯并[d][1,3]
15 噁嗪-2-酮

按实施例 41 的流程, 用丙炔基溴化镁处理(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-丙炔基-甲酮(mp 112-114 °C; MS ((+) ESI) m/z 270/272 (M+H)⁺), 得到(4-氨基-3'-氯-联苯基-3-基)-二丙炔基-甲醇, 然后将其与 1,1'-羰基二咪唑反应, 得到标题化合物。黄色固体: mp 151 °C (分解); ¹H-NMR
20 (DMSO-d₆) δ 10.8 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, J = 8.52, 1.94 Hz), 7.69 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J = 7.64 Hz), 7.50 (t, 1H, J = 7.85 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.99 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 8.23 Hz), 2.0 (s, 6H); MS (APCI) m/z 336 ([M+H]⁺, 20%)。

实施例 45

6-(3-溴-5-氟苯基)-1,4,4-三甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁
25 嗪-2-酮

室温氮气下, 在 6-(3-溴-5-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(0.34g, 0.99mmol) 的干 DMF(10ml) 溶液中一次性加入氢化钠(80mg, 2.0mmol)。室温搅拌此混合物 30 分钟, 用碘代甲烷(1ml, 过

量)处理, 搅拌 2 小时。在此反应混合物冷却中加入冷的饱和氯化铵 (30ml) 溶液, 过滤收集形成的白色沉淀, 用蒸馏水洗涤后得到呈白色固体的标题化合物(0.31g, 87%): mp 157-158 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.67 (m, 2H), 7.53 (dt, 1H, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.18 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.33 (s, 3H), 1.67 (s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) δ -111.01 (m, 1F); MS (APCI) m/z 364 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 96%), 366 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%)。

实施例 46

1—(2—氨基—5—氯—苯基)—2, 2, 2—三氟—乙酮

10 0°C 氮气下, 在 N—(4—氯苯基)—2, 2—二甲基丙酰胺 (6.7g, 30mmol) 的无水 THF(100ml) 溶液中逐滴加入 n—BuLi(2.5M, 30ml, 70mmol) 的己烷溶液。添加完毕后, 0°C 搅拌此溶液 40 分钟, 用 1—(三氟乙酰基)咪唑 (9ml, 78mmol) 的无水 THF(10ml) 溶液处理。将反应混合物冷却升温至室温, 并维持 18 小时。在此反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液 (50ml), 然后再加入乙酸乙酯 (100ml)。

15 分开有机层, 真空除去溶剂。将得到的残留物悬浮于 3N 盐酸水溶液 (50ml) 中, 加热回流过夜。将此反应溶液冷却至室温, 用冷氢氧化铵水溶液处理至 pH 在 8 以上。用乙酸乙酯 (3×50ml) 提取此混合水溶液, 用盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4)。除去溶剂后, 快速层析 (硅胶, 己烷: 乙酸乙酯/4: 1) 纯化残留物, 得到呈黄色固体的标题化合物 (1g, 15%): mp 93-94°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ

20 7.70 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz), 6.45 (bs, 2H); MS (ESI) m/z 222 (M-H, 100%), 224 (M-H, 33%)。

实施例 47

6—氯—4—甲基—4—三氟甲基—1, 4—二氢—苯并[d][1,3]噁嗪—2—酮

25 按实施例 2 的流程, 通过在 1—(2—氨基—5—氯—苯基)—2, 2, 2—三氟—乙酮中加入甲基溴化镁, 然后用 1, 1'—羰基二咪唑处理得到的甲醇来制备。白色固体: mp 216-216 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.91 (bs, 1H, D_2O 可交换的), 7.64 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.49 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.95 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 1.91 (s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6) δ -82.0 (s, 1F); MS (EI) m/z 264 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100%),

266 ([M-H]⁺, 33%)。C₁₀H₇ClF₃NO₂ 的分析值: C, 45.22, H, 2.66, N, 5.27。实测值: C, 45.32, H, 2.77, N, 4.83。

实施例 48

5 6-(3-甲氧基苯基)-4-甲基-4-三氟甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

在氮气中将无水二噁烷中的 6-氯-4-甲基-4-三氟甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮 (0.2g,0.75mmol)、3-甲氧基苯基硼酸 (0.13g,0.9mmol)、磷酸钾 (0.23g,1.1mmol) 和二氯化(二苯基膦基)二茂铁基镍 (II) (52mg,0.076mmol) 的混合物用氮气除去氧气, 氮气下在 95℃加热 48 小时。再加入 3-甲氧基苯基硼酸 (0.13g,0.9mmol) 和二氯化(二苯基膦基)二茂铁基镍 (II) (52mg,0.076mmol), 将此反应溶液在 95℃氮气下加热 48 小时。将反应溶液冷却至室温。加入饱和的氯化铵 (30ml) 水溶液和乙酸乙酯 (50ml)。分开有机层, 用乙酸乙酯 (3×20ml) 提取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 并干燥 (MgSO₄)。除去溶剂后, 快速层析 (硅胶, 己烷: 乙酸乙酯/4: 1) 纯化残留物, 得到呈白色固体的标题化合物(50 mg, 20%): mp 178-179 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.85 (bs, 1H, D₂O 可交换的), 7.73 (m, 2H), 7.38 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 6.94 (dd, 1H, J = 8.2, 2.4 Hz), 3.88 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ -81.88 (s, 1F); C₁₇H₁₄F₃NO₃ 的分析值: C, 60.54, H, 4.18, N, 4.15。实测值: C, 60.58, H, 4.44, N, 4.19。

实施例 49

25 7-(3-甲氧基-苯基)-4,4'-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

50℃将二噁烷 (10ml) 中的 7-氯-4,4'-二甲基苯并噁嗪-2-酮 (0.197g,0.93mmol)、3-甲氧基苯基硼酸 (0.21g,1.4mmol)、Ni(dppf)Cl₂ (0.095g, 0.14mmol) 和磷酸钾 (0.59g,2.79mmol) 的混合物置于氮气层中 15 分钟, 然后在 95℃加热 48 小时。将此反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100ml)。

此有机层用氯化铵水溶液(30ml)洗涤2次,盐水(30ml)洗涤一次,硫酸镁干燥。快速层析(硅胶,40%乙酸乙酯/己烷)纯化残留物,得到呈澄清油性的7-(3-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(0.090g,35%)。用乙醚(25ml)研磨此油体,得到白色固体: mp 167-168 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.14 (d, 1H, *J* = 8.11 Hz), 7.11 (bs, 2H), 6.96 (dd, 1H, *J* = 8.11 Hz), 3.56 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 283 ([M+H]⁺, 90%); C₁₇H₁₇NO₃ 的分析值: C, 72.07, H, 6.05, N, 4.94。实测值: C, 71.59, H, 6.08, N, 4.79。

10 实施例 50

6-(3-乙酰基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

将3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)苄腈(0.25g,0.9mmol)溶解于THF(10ml)中,冷却至0℃。在该溶液中加入甲基溴化镁(3.0M,在乙醚中,1.8ml,5.4mmol),氮气下加热回流此反应混合物。反应完毕后,用1N HCl水溶液淬灭此反应混合物,然后冷却至室温。用乙酸乙酯(100ml)提取此混合物, MgSO₄干燥并浓缩。通过层析(硅胶,50%乙酸乙酯/己烷)纯化此残留物得到呈白色固体的6-(3-乙酰基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(0.031 g, 12%): mp 178-179 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.15 (t, 1H, *J* = 1.71 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.95 (dt, 1H, *J* = 8.85, 1.13 Hz), 7.76 (dt, 1H, *J* = 7.90, 1.43 Hz), 7.57 (t, 1H, *J* = 7.72 Hz), 7.52 (dd, 1H, *J* = 8.28, 2.11 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 1.81 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.19 Hz), 2.69 (s, 3H), 1.81 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 295 ([M+H]⁺, 40%)。

25 实施例 51

6-(3-苯甲酰-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

用实施例50的流程,从3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)苄腈和苯基溴化镁制备。白色固体: mp 156-157 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.0-7.96 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.73-7.56 (m, 7H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.06$ Hz), 1.67 (s, 6H); MS (EI) m/z 357 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 40%); $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 的分析值: C, 77.29, H, 5.36, N, 3.92。实测值: C, 75.7, H, 5.28, N, 3.86。

5

实施例 52

4, 4-二甲基-6-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

氮气下加热回流在二噁烷 (20ml) 中的 3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) 苄腈 (0.77g, 2.8mmol)、三甲基甲硅烷基叠氮化物 (0.68g, 5.6mmol) 和二丁基氧化锡 (0.071g, 0.28mmol) 的混合物。反应完毕后, 除去二噁烷, 用乙酸乙酯 (100ml) 提取有机层, NaHCO_3 (100ml) 洗涤。用 1N HCl 水溶液酸化水层, 用乙酸乙酯 (100ml) 提取。 MgSO_4 干燥有机层, 并浓缩。从乙醚 (20ml) 结晶后得到呈浅黄色固体的 4, 4-二甲基-6-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.23 g, 26%); mp 238-240 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.3 (bs, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 7.66$ Hz), 7.9 (d, 1H, $J = 7.91$ Hz), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, $J = 8.75$ Hz), 1.70 (s, 6H); MS (ESI) m/z 320 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100%); $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$ 的分析值: C, 63.54, H, 4.71, N, 21.79。实测值: C, 62.16, H, 4.67, N, 21.31。

20

实施例 53

4-(4, 4-二环丙基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-2-甲腈

用实施例 1、2 和 4 的流程, 用 2-氨基-5-溴苯甲酸制备 (4, 4-二环丙基-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸。白色固体: mp 240-242 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 1.38 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.39 (m, 4H), 0.22 (m, 2H)。

按流程 B, 用 (4, 4-二环丙基-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯

并噁嗪-6-基)硼酸和4-溴-2-噻吩甲腈制备标题化合物。白色固体: mp 244-245 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, *J* = 0.87 Hz), 8.33 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, *J* = 1.44 Hz), 7.67 (dd, 1H, *J* = 8.28, 1.54 Hz), 6.90 (d, 1H, *J* = 8.28 Hz), 1.53 (m, 2H), 0.59-0.41 (m, 6H), 0.31-0.24 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 335 ([M-H]⁺, 100%); C₁₉H₁₆N₂O₂S 的分析值: C, 67.84, H, 4.79, N, 8.33。实测值: C, 64.92, H, 4.66, N, 7.71。

实施例 54

6-(3-溴-5-氟-苯基)-4,4-二环丙基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 用(4,4-二环丙基-1,4-二氢-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)硼酸和1,3-二溴-5-氟化苯制备。白色固体: mp 228-229 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H, *J* = 8.32, 1.74 Hz), 7.60 (d, 1H, *J* = 10.36 Hz), 7.51 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.31 Hz), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.58-0.41 (m, 6H), 0.30-0.28 (m, 2H); MS (APCI) *m/z* 402/404 ([M-H]⁺, 100%); C₂₀H₁₇BrFNO₂ 的分析值: C, 58.48, H, 4.17, N, 3.41。实测值: C, 58.77, H, 4.23, N, 3.32。

实施例 55

3-(4,4-二环丙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈

50°C 将 DMF(20ml) 中的 6-(3-溴-5-氟-苯基)-4,4-二环丙基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.4g, 1.0mmol)、Zn(CN)₂ (0.71g, 0.61mmol) 和四(三苯基磷)合-钯(0) (0.07g, 0.06mmol) 的混合物置于氮气层中 15 分钟, 然后在 85°C 加热 1 小时。冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入 NH₄Cl (100ml) 中, 用乙酸乙酯 (3×50ml) 提取。用盐水洗涤有机层, MgSO₄ 干燥并浓缩。用乙醚研磨得到的清澈的油体, 获得白色固体。从乙酸乙酯重结晶得到 3-(4,4-二环丙基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈 (0.016g, 4.6%): mp 250-252 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 8.12

(s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 10.54$ Hz), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.59$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J = 8.34$ Hz), 1.59 (m, 2H), 0.58-0.42 (m, 6H), 0.30-0.28 (m, 2H); MS (ESI) m/z 347 ($[M-H]^+$, 100%); $C_{21}H_{17}FN_2O_2$ 分析值: C, 72.4, H, 4.92, N, 8.04。实测值: C, 72.4, H, 4.74, N, 7.61。

5

实施例 56

6-(3-溴-5-甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 用 (4,4-二甲基-1,4-二氢-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 3,5-二溴甲苯制备。白色固体: mp 231-233 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J = 8.67$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.67 (s, 6H); MS (ESI) m/z 344/346 ($[M-H]^+$, 100%); $C_{17}H_{16}BrNO_2$ 的分析值: C, 58.98, H, 4.66, N, 4.05。实测值: C, 58.82, H, 4.62, N, 3.94。

15

实施例 57

6-(3-溴-5-三氟甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 用 (4,4-二甲基-1,4-二氢-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1,3-二溴-5-三氟甲氧基苯制备。白色固体: mp 214-216 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 6.97 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 1.68 (s, 6H); MS (ESI) m/z 414 ($[M-H]^+$, 100%); $C_{17}H_{13}BrF_3NO_3$ 的分析值: C, 49.06, H, 3.15, N, 3.37。实测值: C, 49.16, H, 3.05, N, 3.30。

25

实施例 58

3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-甲基-苯腈

按实施例 55 的流程, 用 6-(3-溴-5-甲基-苯基)-4,4-二甲基-

1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮制备。白色固体: mp 256-258 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 3H), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.11 Hz), 2.42 (s, 3H), 1.68 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 293 ([M+H]⁺, 100%); C₁₈H₁₆N₂O₂ 的分析值: C, 73.96, H, 5.52, N, 9.58 实测值: C, 73.26, H, 5.46, N, 9.24。

实施例 59

3- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -5-三氟甲氧基-苄腈

10 按实施例 55 的流程, 用 6- (3-溴-5-三氟甲氧基-苯基) -4, 4-二甲基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮制备。白色固体: mp 227-228 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.11 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 363 ([M+H]⁺, 80%); C₁₈H₁₃F₃N₂O₃ 的分析值: C, 59.67, H, 3.62, N, 7.73。实测值: C, 59.63, H, 3.55, N, 7.58。

实施例 60

6- (3, 5-二氟-苯基) -4, 4-二甲基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

20 按流程 B, 用 (4, 4-二甲基-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-3, 5-二氟苯制备。白色固体: mp 218-219 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.49 (d, 2H, *J* = 7.73 Hz), 7.19 (t, 1H, *J* = 9.29 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 8.88 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 290 ([M+H]⁺, 100%); C₁₆H₁₃F₂NO₂ 的分析值: C, 66.43, H, 4.53, N, 4.84。实测值: C, 66.01, H, 4.46, N, 4.67。

实施例 61

6- (3, 5-二氯-苯基) -4, 4-二甲基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 A, 用 6-溴-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 3, 5-二氯苯基硼酸制备。白色固体: mp 245-246 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.56 (bs, 1H), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.98 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 321 ([M+H]⁺, 40%); C₁₆H₁₃Cl₂NO₂ 的分析值: C, 59.32, H, 4.11, N, 4.32。实测值: C, 59.13, H, 4.29, N, 4.17。

实施例 62

6-(3, 5-二-三氟甲基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 A, 用 6-溴-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和二-三氟甲基苯基硼酸制备。白色固体: mp 258-260 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.01 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (ESI) *m/z* 390 ([M+H]⁺, 20%); C₁₈H₁₃F₆NO₂ 的分析值: C, 55.54, H, 3.37, N, 3.6。实测值: C, 55.5, H, 3.54, N, 3.47。

实施例 63

3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-甲氧基-苄腈

50 °C, 将在 DME(50ml)和水 (25ml) 中的 (4, 4-二甲基-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸 (4.2g, 19.0mmol)、3-氰基-5-甲氧基苯基三氟甲烷磺酸酯 (triflate) (5.1g, 19.0mmol)、四(三苯基磷)合-钼(0)(1.1g, 0.95mmol)、碳酸钠 (4.0g, 38.0mmol) 和溴化锂 (5g, 57mmol) 混合物置于氮气层上 15 分钟, 然后在 85 °C 加热 1 小时。将此反应物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100ml)。用氯化铵 (100ml) 水溶液洗涤有机层 2 次, 用盐水 (100ml) 洗涤 1 次, 硫酸镁干燥, 并浓缩。通过层析 (硅胶, 40% 乙酸乙酯/己烷) 纯化得到呈白色固体的 3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-甲基-苄腈 (0.69 g, 53%): mp 254-255 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.55 (bs, 1H), 7.4 (bs 1H) 6.99 (d, 1H, *J* = 7.94 Hz), 3.88 (s, 3H), 1.67 (s, 6H,); MS (EI) *m/z* 308 ([M

+ H]⁺, 30%); C₁₈H₁₆N₂O₃ 的分析值: C, 68.13, H, 5.40, N, 8.83。实测值: C, 68.03, H, 5.22, N, 8.46。

实施例 64

5 6-(3-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮

按流程 A, 用 6-溴-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 1-溴-3-氟化苯制备。浅黄色固体: mp 181-182 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.62-7.44 (m, 5H), 7.16 (t, 1H, *J* = 2.22 Hz), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.83),
10 1.67 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 271 ([M + H]⁺, 40%); C₁₆H₁₄FNO₂ 的分析值: C, 69.91, H, 5.3, N, 5.1。实测值: C, 70.0, H, 5.32, N, 4.92。

实施例 65

15 6-(3-氯-4-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 A, 用 6-溴-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 1-溴-3-氯-4-氟苯制备。白色固体: mp 211-212 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H, *J* = 7.13, 2.19 Hz), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.49 (t, 1H, *J* = 8.95 Hz), 6.96 (d, 1H, *J* = 8.01 Hz), 1.67 (s, 6H);
20 MS (EI) *m/z* 305 ([M + H]⁺, 20%); C₁₆H₁₃ClFNO₂ 的分析值: C, 62.86, H, 4.29, N, 4.58。实测值: C, 62.52, H, 4.45, N, 4.42。

实施例 66

25 3-(1-二乙氧基甲基-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈

在 160°C 加热 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈 (0.25g, 0.84mmol) 和原甲酸三乙酯 (50ml) 12 小时。真空除去过量的原甲酸三乙酯, 层析 (硅胶, 20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到呈白色固体的 3-(1-二乙氧基甲基-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-

二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈(0.116 g, 33%): mp 123-124 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.97 (d, 1H, *J* = 8.68 Hz), 7.66 (bs, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.27 (t, 6H, *J* = 7.05 Hz); MS (ESI) *m/z* 295 ([M - H]⁻, 100%, 较低的质量离子, 与失去二乙基缩醛相一致); C₂₂H₂₃FN₂O₄ 的分析值: C, 66.32, H, 5.82, N, 7.03。实测值: C, 65.89, H, 5.92, N, 6.66。

实施例 67

3-氟-5-(1-甲氧基甲基-4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈

室温用氢化钠(0.061g, 1.53mmol)处理3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟苄腈(0.150g, 0.51mmol)的DMF(5ml)溶液。搅拌此混合物30分钟, 用氯甲基甲基醚(0.062g, 7.7mmol)处理。反应完毕后, 用水(25ml)淬灭反应混合物, 用乙酸乙酯(3×30ml)提取, MgSO₄干燥, 并浓缩。层析(硅胶, 25%乙酸乙酯/己烷)纯化残留物, 得到呈白色固体的3-氟-5-(1-甲氧基甲基-4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈(0.11 g, 65%): mp 169-171 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8.17 (bs, 1H), 8.03 (dt, 1H, *J* = 10.4, 2.13 Hz), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.31 (d, 1H, *J* = 8.49 Hz), 5.33 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 341 ([M + H]⁺, 50%); C₁₉H₁₇FN₂O₃ 的分析值: C, 65.32, H, 5.19, N, 8.02。实测值: C, 64.92, H, 4.96, N, 7.73。

实施例 68

磷酸 6-(3-氰基-5-氟-苯基)-4, 4-二甲基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基酯二乙基醚

在3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟苄腈(0.25g, 0.84mmol)的DMF(5ml)溶液中加入氢化钠(60%, 在油中, 0.101g, 2.53mmol)。搅拌30分钟后, 用氯代磷酸二乙酯(0.22ml, 1.52mmol)处理反应混合物。反应完毕后, 用水(25ml)淬灭反应溶液, 用乙

酸乙酯 (2×50ml) 提取产物, MgSO_4 干燥并浓缩。通过层析 (硅胶, 25% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物, 得到呈白色固体的磷酸 6-(3-氟基-5-氟-苯基)-4, 4-二甲基-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-2-基酯二乙基醚(0.064 g, 18%): mp 196-198 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.19 (bs, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.9-7.8 (m, 3H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.41$ Hz), 4.33-4.41 (m, 4H), 1.76 (s, 6H), 1.27 (t, 6H, $J = 7.05$ Hz); MS (APCI) m/z 433 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 80%); $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_5\text{P}$ 的分析值: C, 58.33, H, 5.13, N, 6.48。实测值: C, 58.1, H, 5.11, N, 6.25。

实施例 69

10 3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-4-氟-苄腈

按流程 B, 用 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 5-溴-2-氟苄腈制备。白色固体: mp 229-230 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H, $J = 7.39, 2.12$ Hz), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 297 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2$ 的分析值: C, 68.91, H, 4.42, N, 9.45。实测值: C, 68.74, H, 4.83, N, 9.10。

实施例 70

20 8-氟-4, 4-二甲基-二氢-苯并[d][1, 3]噁嗪-2-酮

用三氟乙酸将 N-(叔-丁氧基羰基氨基)-3-氟苯甲酸(Takagishi 等人. *Synlett* 4, 360-2 (1992); mp 159-161 °C)去保护得到邻氨基苯甲酸, 用甲基溴化镁处理得到的邻-氨基苯甲酸, 生成邻-氨基二甲基甲醇。50°C 用 1, 1'-羰基二咪唑 (2.8g, 17.2mmol) 的 THF(20ml) 溶液处理此邻-氨基二甲基甲醇 (2.23g, 13.2mmol) 12 小时。反应完毕后, 将其冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100ml)。用 10% HCl 水溶液 (2×25ml) 洗涤有机层, MgSO_4 干燥, 并浓缩。层析 (硅胶, 10% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物, 得到呈白色固体的 8-氟-4, 4-二甲基-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮(1.3 g, 50%): mp 127-128 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 1.6 (s, 6H); MS

(APCI) m/z 196 ($[M + H]^+$, 100%); $C_{10}H_{10}FNO_2$ 的分析值: C, 61.53, H, 5.16, N, 7.18。实测值: C, 61.27, H, 5.37, N, 7.02。

实施例 71

5 6-(3-氯-4-氟-苯基)-8-氟-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]- -噁嗪-2-酮

室温氮气下, 在 8-氟-4,4-二甲基-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.15g, 0.77mmol) 的乙酸 (5ml) 溶液中逐滴加入溴 (0.37g, 2.31mmol) 的乙酸 (5ml) 溶液。搅拌 10 分钟后, 浓缩此混合物, 硅胶柱纯化得到的残留物 (己烷: 乙酸乙酯/4: 1), 获得呈灰白色固体的 6-溴-8-氟-4,4-二甲基-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.176g, 84%), 无需进一步纯化可直接用于下一步骤。

50℃, 将 DME(10ml)和水 (5ml) 中的 6-溴-8-氟-4,4-二甲基-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.176g, 0.64mmol)、4-氟-3-氯苯基硼酸 (0.15g, 0.84mmol)、四(三苯基磷)合钨(0)(0.04g, 0.032mmol)和碳酸钠 (0.20g, 1.92mmol) 的混合物置于氮气层 15 分钟, 然后在 85℃加热 1 小时。将此反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (100ml)。有机层用氯化铵水溶液 (100ml) 洗涤 2 次, 用盐水 (100ml) 洗涤 1 次, 硫酸镁干燥, 并浓缩。层析 (硅胶, 25% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残留物, 得到呈白色固体的 6-(3-氯-4-氟-苯基)-8-氟-4,4-二甲基-1,4-二氢苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮 (0.13 g, 66%): mp 246-248 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10.5 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, J = 7.09, 2.32 Hz), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H, J = 11.86, 1.77 Hz), 7.7 (t, 2H, J = 9 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 324 ($[M+H]^+$, 100%); $C_{16}H_{12}F_2NO_2 \cdot 0.5 H_2O$ 的分析值: C, 57.76, H, 3.94, N, 4.21。实测值: C, 57.49, H, 3.69, N, 4.03。

25

实施例 72

6-(3-溴-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮

按流程 B, 用 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并

噁嗪-6-基)硼酸和 1, 3-二溴苯制备。白色固体: mp 174-175 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.68 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz), 7.6-7.51 (m, 3H), 7.4 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 6.97 (d, 1H, *J* ≈ 8.57 Hz), 1.64 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 331([M⁺], 60%), 333([M⁺], 60%); C₁₆H₁₄BrNO₂ 的分析值: C, 57.85, H, 4.25, N, 5 4.22。实测值: C, 57.7, H, 4.36, N, 4.09。

实施例 73

4, 4-二甲基-6-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基-苯基)-1, 4-二氢-1-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

10 80°C 氮气下加热在三乙胺 (20ml) 中的 6-(3-溴-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-1-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.8g, 2.4mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (1g, 10mmol)、四(三苯基膦)合钨(0)(0.17g, 0.24mmol)和碘化亚铜(I) (0.05g, 28mmol)的混合物 3 小时。将此反应混合物冷却至室温, 除去溶剂。用乙酸乙酯 (50ml) 提取残留物, 用 1N HCl(3×20ml)和盐水 (20ml) 洗涤。分
15 开有机层, 干燥 (MgSO₄)。除去溶剂后, 通过硅胶层析 (己烷: 乙酸乙酯/3: 1) 纯化残留物, 得到呈白色固体的标题化合物(0.77g, 92%): mp 240-242 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.98 Hz), 1.67 (s, 6H), 0.25 (s, 9H); MS (EI) *m/z* 349([M⁺], 50%); C₂₁H₂₃NO₂Si·0.2 EtOAc 的分析值: C, 71.32, H, 6.75, N, 3.82。实
20 测值: C, 71.08, H, 6.64, N, 3.82。

实施例 74

6-(3-乙炔基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-1-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

25 室温氮气下, 搅拌在无水甲醇中的 4, 4-二甲基-6-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基-苯基)-1, 4-二氢-1-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.7g, 2mmol) 和碳酸钾 (2g, 过量) 的混合物 4 小时。用冰水 (100ml) 处理此混合物, 并用乙酸乙酯 (2×80ml) 提取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥。除去溶剂, 得到呈灰白色固体的标题化合物(0.4g, 72%): mp 171-172 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ

10.3, (s, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.6-7.57 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, $J = 7.98$ Hz), 4.25 (s, 1H), 1.67 (s, 6H); MS (EI) m/z 277($[M^+]$, 100%); $C_{18}H_{15}NO_2 \cdot 0.2$ EtOAc 的分析值: C, 76.56, H, 5.67, N, 4.75。实测值: C, 76.34, H, 5.4, N, 4.7。

5

实施例 75

3-[3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苯基]-丙炔腈

室温氮气下, 在 DMSO、乙腈和水 (9ml/3ml/0.5ml) 的搅拌混合物中加入
 10 氰化亚铜 (0.193g, 2.2mmol)、碘化钠 (11mg, 0.072mmol) 和 6-(3-乙炔基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.2g, 0.72mmol)。然后在上述混合物中逐滴加入氯代三甲基甲硅烷。添加完毕后, 在 50℃ 加热此混合物 72 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用 0.5N HCl 冷水溶液 (50ml) 处理。过滤收集得到的沉淀, 用水洗涤。在硅胶柱上纯化 (己
 15 烷: 乙酸乙酯/2: 1) 此固体, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (10 mg, 4.6 %): mp 212-213 °C; ^1H -NMR ($CHCl_3-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 7.69$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J = 7.77$ Hz), 7.45 (dd, 1H, $J = 8.67$, 2.21 Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 1.55$ Hz), 6.91 (d, 1H, $J = 8.19$ Hz), 1.8 (s, 6H); MS (EI) m/z 302 ($[M^+]$, 30%)。

20

实施例 76

6-(3-氟-5-硝基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 用 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并
 25 噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-3-氟-5-硝基苯制备。白色固体: mp 260-261 °C; ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 10.4 (s, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.14-8.05 (m, 2H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, $J = 7.94$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 315($[M - H]^+$, 100%); $C_{16}H_{13}FN_2O_4$ 的分析值: C, 60.76, H, 4.14, N, 8.86。实测值: C, 60.34, H, 4.2, N, 8.61。

实施例 77

6-(3-氯-5-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

- 5 按流程 B, 用 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-3-氯-5-氟苯制备。白色固体: mp 193-194 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 8.72$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 306($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100%); $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_2$ 的分析值: C, 62.86, H, 4.29, N, 4.58。实测值: C, 62.98, H, 4.1, N, 4.6。

实施例 78

3-氯-5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-苄腈

- 15 按流程 B, 用 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-3-氯苄腈制备。白色固体: mp 256-257 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 8.15 (bs, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, $J = 8.09$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (ESI) m/z 311($[\text{M} - \text{H}]^-$, 100%); $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的分析值: C, 65.29, H, 4.19, N, 8.96。实测值: C, 65.25, H, 3.92, N, 8.71。

实施例 79

6-(3,5-二硝基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

- 25 按流程 B, 用 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-3,5-二硝基苯制备。黄色固体: mp 297-298 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.88 (d, 2H, $J = 1.98$ Hz), 8.78 (bs, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, $J = 8.23$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 343($[\text{M} - \text{H}]^-$, 100%); $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$ 的分析值: C, 55.98, H, 3.82, N, 12.24。实测值: C, 55.65, H, 3.7,

N, 11.92。

实施例 80

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-6-基)-间苯二氰制备。白色固体: mp 288-289 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.40 (d, 1H, *J* = 0.77 Hz), 7.80-7.75 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 303([M⁺], 20%); C₁₈H₁₃N₃O₂·1.65 H₂O 的分析值: C, 64.92, H, 4.93, N, 12.62。实测值: C, 64.74, H, 4.69, N, 12.32。

实施例 81

10 4, 4-二甲基-6-(3-噻唑-2-基-苯基)-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

将 DMF(5ml)中的 6-(3-溴-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.25g, 0.75mmol)、三-正-丁基-噻唑-2-基锡 (0.5g, 1.3mmol) 的混合物脱气以除去氧气, 然后在氮气下 90°C 加热 3 小时。

15 将反应混合物冷却至室温, 用冰水 (70ml) 处理。加入乙酸乙酯, 分开有机层, 用盐水洗涤并干燥 (MgSO₄)。除去溶剂, 在硅胶柱上纯化残留物 (己烷: 乙酸乙酯/1: 1), 得到呈白色固体的标题化合物 (60 mg, 23%): mp 223-224 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.53 (t, 1H, *J* = 7.68 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 8.81 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 337([M + H]⁺, 100%); C₁₉H₁₆N₂O₂S·0.25 H₂O 的分析值: C, 66.94, H, 4.88, N, 8.22。实测值: C, 66.57, H, 4.65, N, 7.92。

实施例 82

25 6-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 从 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 3-溴-5-氟苯甲醚制备。白色固体: mp 181-182 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.97-6.94 (d, 1H, *J* = 8.89 Hz), 6.80 (dt, 1H, *J* = 10.95, 2.12 Hz), 3.8 (s, 3H), 1.7 (s, 6H);

MS (ESI) m/z 302 ($[M + H]^+$, 100%); $C_{17}H_{16}FNO_3 \cdot 0.1 H_2O$ 的分析值: C, 67.36, H, 5.39, N, 4.62。实测值: C, 67.11, H, 5.44, N, 4.48。

实施例 83

5 6-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 从 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-3-氟-5-三氟甲基苯制备。白色固体: mp 207-208 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.94-7.9 (m, 2H), 7.73-7.7 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.58$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 8.68$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (EI) m/z 339 ($[M]^+$, 60%); $C_{17}H_{13}F_4NO_2$ 的分析值: C, 60.18, H, 3.86, N, 4.13。实测值: C, 59.9, H, 3.99, N, 4.06。

实施例 84

15 6-(5-溴-吡啶-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 从 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 3,5-二溴吡啶制备。白色固体: mp 211-212 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 10.4 (s, 1H), 8.92 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 8.66 (d, 1H, $J = 2.09$ Hz), 8.40 (t, 1H, $J = 2.02$ Hz), 7.72-7.68 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) m/z 333 ($[M + H]^+$, 100%), 335 ($[M + H]^+$, 100%); 分析值: $C_{15}H_{13}BrN_2O_2$: C, 54.07, H, 3.93, N, 8.41。实测值: C, 54.15, H, 3.89, N, 8.31。

实施例 85

25 6-(5-溴-1-氧代-吡啶-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

将乙酸 (5ml) 中的 6-(5-溴-吡啶-3-基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.34g, 1mmol)、过氧化氢 (30%, 5ml) 的混合物在 60 °C 加热 3 小时。将此反应混合物冷却至室温, 加入冷的饱和重碳

酸钠溶液中中和。过滤收集形成的白色沉淀，用蒸馏水洗涤，干燥得到呈白色固体的标题化合物(0.35g, 100%): mp 157-159 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.18 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 349([M + H]⁺, 100%), 351([M + H]⁺, 100%); C₁₅H₁₃BrN₂O₃·2.5 H₂O 的分析值: C, 45.70, H, 4.60, N, 7.11。实测值: C, 45.34, H, 4.64, N, 7。

实施例 86

6-(3-氰基-5-氟-苯基)-4,4-二甲基-2-氧代-4H-苯并[d][1,3]噁嗪-1-羧酸叔丁酯

室温氮气下，搅拌在无水乙腈中的 3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟苄腈(0.3g, ~1mmol)、焦碳酸二叔丁酯(0.33g, 1.5mmol)和 DMAP(50mg)的混合物 4 分钟。用 1N HCl 水溶液、盐水洗涤反应混合物，干燥(MgSO₄)。除去溶剂后，得到呈白色固体的标题化合物(0.25g, 63%): mp 139-140 °C; ¹H-NMR (CDCl₃-d₆) δ 7.66-7.63 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.62 (s, 9H); MS (APCI) *m/z* 289([M - H]⁻, 100%); C₂₂H₂₁FN₂O₄ 的分析值: C, 66.66, H, 5.34, N, 7.07。实测值: C, 66.7, H, 5.41, N, 7。

20 实施例 87

5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-2-氟苄腈

按流程 B，从(1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)硼酸和 1-溴-2-氟苄腈制备。白色固体: mp 255-256 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H, *J* = 6.15, 2.41 Hz), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.76-7.58 (m, 3H), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.22 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (APCI) *m/z* 297 ([M+H]⁺, 100%); C₁₇H₁₃FN₂O₂·0.1 H₂O 的分析值: C, 68.50, H, 4.46, N, 9.40。实测值: C, 68.27, H, 4.81, N, 9.1。

实施例 88

4- (8-氟-4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -噻吩-2-甲腈

用实施例 4 的流程, 用 6-溴-8-氟-4, 4-二甲基-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮制备 8-氟- (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸。

按流程 B, 用 8-氟- (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 4-溴-2-氰基噻吩制备标题化合物。白色固体: mp 250-251 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, *J* = 1.42 Hz), 8.43 (d, 1H, *J* = 1.35 Hz), 7.69 (dd, 1H, *J* = 11.71, 1.54 Hz), 7.58 (bs, 1H), 1.7 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 302([M⁺], 50%); C₁₅H₁₁FN₂O₂S·0.45 H₂O 的分析值: C, 58.04, H, 3.86, N, 9.02。实测值: C, 58.4, H, 3.89, N, 8.63。

实施例 89

3-氟-5- (8-氟-4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) 苄腈

按流程 B, 用 8-氟- (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) 硼酸和 5-溴-3-氟苄腈制备。白色固体: mp 256-257 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.06 (dt, 1H, *J* = 10.48, 2.16 Hz), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H, *J* = 11.89, 1.81 Hz), 7.63 (s, 1H), 1.7 (s, 6H); MS (EI) *m/z* 314([M⁺], 60%)。

实施例 90

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -噻吩-3-甲腈

按流程 B, 用 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 2-溴-4-噻吩甲腈制备。灰白色固体: mp 255-260 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, *J* = 1.1 Hz), 7.88-7.87 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.56-7.54 (dd, 1H, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 6.93 (d, 1H, *J* =

8.1 Hz), 1.64 (s, 6H). MS(-ESI) m/z 283 (M-H)⁻.

实施例 91

2-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-噻吩-3-甲腈

- 5 按流程 B, 从 (1, 4-二氢-4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 2-溴-3-噻吩甲腈制备。灰白色固体: mp 200-202 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 7.75(m, 1H), 7.63(d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 1.63(s, 6H); MS(-ESI) m/z 283 (M-H)⁻.

10 实施例 92

6-(1, 2, 4-噻二唑(thiadiazol)-3-基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮.

- 将在邻二甲苯(500ml)中的 5-[3-溴-苯基]-[1, 3, 4]氧杂三噻唑-2-酮(21.25g, 82.3mmol)、氰基甲酸乙酯(32.5ml, 329mmol)的混合物在 150 °C 加热 60 小时。从反应混合物中除去溶剂后, 从乙醇重结晶产物得到呈白色晶体的 3-[3-溴-苯基]-[1, 2, 4]噻二唑-5-羧酸乙酯(17.5 g, 68%): mp 87-90 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.53 (t, 1H, J = 1.76 Hz), 8.28 (dt, 1H, J = 5.4, 1.2 Hz), 7.62 (dq, 1H, J = 5.1, 1.0 Hz), 7.36 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 4.55 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.48 (t, 3H, J = 7.1 Hz); MS ((+)APCI) [M+H]⁺ @ m/z 313/315. C₁₁H₅BrN₂O₂S 的分析值: C, 42.19, H, 2.90, N, 8.94。实测值: C, 41.81, H, 3.08, N, 8.78。

- 20 将 3-[3-溴-苯基]-[1, 2, 4]噻二唑-5-羧酸乙酯(16.8g, 53.5mmol)、氢氧化钠(2.4g, 58.8mmol)、蒸馏水(120ml)和乙醇(20ml)的混合物加热至 100°C 2 小时。将此反应混合物冷却至室温。加热浓盐酸(5.1ml), 将此反应混合物再加热至 100°C 3 小时。将此溶液冷却至室温, 用二乙醚(3×150ml)提取。用蒸馏水(3×100ml)洗涤合并的有机层, MgSO₄ 干燥。除去溶剂后, 得到呈白色针状物的 3-[3-溴-苯基]-[1, 2, 4]噻二唑(12.7 g, 99%): mp 69-71 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 8.52 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 8.28 (dt, 1H, J = 5.2, 1.3 Hz), 7.61 (dq, 1H, J = 4.9, 1.1 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 7.9 Hz); MS ((+)APCI) [M+H]⁺ @ m/z 241/243. C₈H₅BrN₂S 的分析值: C, 39.85, H, 2.09, N, 11.62。实测

值: C, 39.82, H, 2.43, N, 11.33。

按流程 B, 将 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并
 噁嗪-6-基) 硼酸偶联于 3-[3-溴-苯基]-[1, 2, 4]噁二唑, 得到呈灰白
 色固体的 6-(1, 2, 4-噁二唑-3-基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二
 5 氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮(0.5 g, 35%): mp 214-216 °C; ¹H-NMR
 (DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz),
 7.83 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.66 - 7.61 (m, 3H), 7.02 (t, 1H, *J* = 4.4 Hz), 1.70 (s, 6H);
 MS ((+)APCI) [M+H]⁺ @ *m/z* 338。

10 实施例 93

6-(3-氟-5-噁吩-3-基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯
 并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 从 6-(3-溴-5-氟-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢
 15 -苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮和 3-噁吩硼酸制备。棕色-橙色固体: mp 200-203
 °C; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 7.53 (q, 1H, *J* = 1.4 Hz), 7.50 (d, 1H, *J* = 1.5
 Hz), 7.49 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.27 -
 7.24 (m, 2 H), 7.15 (dt, 1H, *J* = 5.8, 2.0 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 1.80 (s, 6H);
 MS ((-)APCI) [M-H]⁻ @ *m/z* 352。C₂₀H₁₆FNO₂S·0.50 H₂O 的分析值: C, 66.28, H,
 4.73, N, 3.87。实测值: C, 66.54, H, 5.03, N, 3.52。

20

实施例 94

2-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-
 基)-吡咯-1-羧酸叔丁酯

在氮气流下, 搅拌在甲苯 (40ml) 中的 6-溴-4, 4-二甲基-1, 4-二
 25 氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.87g, 3.4mmol) 和四(三苯基膦)合钨(0)(96mg,
 0.08mmol)的溶液 25 分钟。在该溶液中顺序加入 1-叔-丁氧基羰基吡咯-2-
 硼酸 (1.4g, 7.0mmol) 的无水乙醇 (10ml) 溶液和碳酸钾 (0.94g, 7.0mmol) 的
 水溶液 (10ml)。在 80°C 加热此混合物 16 小时, 然后冷却至室温。将此反应
 混合物倾倒入饱和的重碳酸钠水溶液 (100ml) 中, 并用乙酸乙酯 (3×100ml)

提取。合并有机层，用水（100ml）和盐水（50ml）洗涤，硫酸镁干燥。将此溶液过滤，在硅胶上快速层析纯化残留物（30%乙酸乙酯/己烷），得到呈灰白色粉末的标题化合物(0.7 g, 62%): mp 176 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (s, 9 H), 1.73 (s, 6 H), 6.17 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 3.3 Hz), 6.22 (dd, 1 H, *J* = 3.3, 3.3 Hz), 6.77 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.13 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.23 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 8.1 Hz), 7.33 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 3.3 Hz), 7.69 (bs, 1 H). MS ((-) ESI) *m/z* 341 [M-H]⁻. C₁₉H₂₂N₂O₄ 的分析值: C, 66.65; H, 6.48; N, 8.18。实测值: C, 65.46; H, 6.51; N, 7.74。

实施例 95

2- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) 5-硝基-吡咯-1-羧酸叔丁酯

室温，在 2- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -吡咯-1-羧酸叔丁酯 (0.7g, 2.0mmol) 的溶液中加入硝酸银 (0.37g, 2.1mmol) 的乙腈 (25ml) 和二氯甲烷 (1ml)。5 分钟后，加入乙腈 (3ml) 配的乙酰氯 (0.15ml, 2.0mmol)，搅拌此溶液 2 小时。将此反应混合物倾倒入水 (50ml) 中，用乙酸乙酯 (2×50ml) 提取。合并有机层，用盐水 (30ml) 洗涤，硫酸镁干燥。将溶液过滤，真空浓缩，并在硅胶使快速层析残留物 (30%乙酸乙酯/己烷)，将得到的黄色油体在 5%乙酸乙酯/己烷中重结晶，获得呈亮黄色粉状的标题化合物(350 mg, 45%): mp 125 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (s, 9 H), 1.75 (s, 6 H), 6.26 (d, 1 H, *J* = 4.2 Hz), 6.87 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz), 7.19 (d, 1 H, *J* = 4.2 Hz), 7.34 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 7.4 (dd, 1 H, *J* = 1.8, 8.1 Hz), 8.17 (bs, 1 H). MS ((+) APCI) *m/z* 388 [M + H]⁺. C₁₉H₂₁N₃O₆ 的分析值: C, 58.91; H, 5.46; N, 10.85。实测值: C, 58.4; H, 5.55; N, 10.18。

25 实施例 96

4, 4-二甲基-6-(5-硝基-1H-吡咯-2-基)-1, 4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

将 2- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -5-硝基-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (0.7g, 1.8mmol) 置于 25ml 圆底烧瓶

中，该烧瓶用橡皮薄膜塞住并且还带有氮气入口和让气体流出的喷针。当将烧瓶置于油浴中时维持剧烈的氮气流动，并加热至 180℃。在此温度 10 分钟后，将此烧瓶从油浴中移出，冷却至室温。用二氯甲烷/乙酸乙酯将褐色残留物冲洗入一个更大的烧瓶中，吸收到少量的硅胶上。在硅胶上快速层析纯化（60% 乙酸乙酯/己烷）得到呈褐色粉末的标题化合物（200mg,40%）：mp 265 °C (dec). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.65 (s, 6 H), 6.81 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz), 6.90 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.25 (d, 1 H, *J* = 4.2 Hz), 7.79 (dd, 1 H, *J* = 2, 8.3 Hz), 7.91 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 10.37 (s, 1 H), 13.17 (bs, 1 H). MS ((-) ESI) *m/z* 286 [M-H]⁻. C₁₄H₁₃N₃O₄ 的分析值：C, 58.53; H, 4.56; N, 14.63。实测值：C, 58.25; H, 5.10; N, 12.57。

10

实施例 97

4, 4-二甲基-6-(1H-吡咯-2-基)-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮

将 2-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-吡咯-1-羧酸叔丁酯 (3.5g,10mmol) 置于 25ml 圆底烧瓶中，该烧瓶用橡皮薄膜塞住并且还带有氮气入口和让气体流出的喷针。当将烧瓶置于油浴中时维持剧烈的氮气流，并加热至 180℃。在此温度 10 分钟后，将此烧瓶从油浴中移出，冷却。用二氯甲烷/乙酸乙酯将褐色残留物冲洗入一个更大的烧瓶中，吸收到一少量的硅胶上。在硅胶上快速层析纯化（60% 乙酸乙酯/己烷）得到呈绿色固体的标题化合物 (2g,80%)：mp 202 °C (dec). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.75 (s, 6 H), 6.30 (m, 1 H), 6.45 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 6.86 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H, *J* = 2 Hz), 7.33 (dd, 1 H, *J* = 2, 8.4 Hz), 8.44 (bs, 1 H), 8.66 (s, 1 H). MS ((+) APCI) *m/z* 243 [M+H]⁺. C₁₄H₁₄N₂O₂ 的分析值：C, 69.41; H, 5.82; N, 11.56。实测值：C, 69.20; H, 5.96; N, 11.29。

25

实施例 98

4, 4-二甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

室温在二甲基甲酰胺 (20ml) 中的 4, 4-二甲基-6-(1H-吡咯-2-

- 基)-1, 4-二氢-1-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (1.5g, 6.2mmol) 的混合物中顺序加入碳酸钾 (4.28g, 31mmol) 和碘化钾溶液 (1.16ml, 19mmol) (在二甲基甲酰胺 (5ml) 中)。1 小时后, 将此反应混合物沸腾。将反应物冷却至室温, 倾倒入水 (50ml) 中, 用乙酸乙酯 (2×50ml) 提取。合并有机层, 用盐水 (30ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。在硅胶上进行开始柱层析纯化 (40% 乙酸乙酯/己烷), 得到呈灰白色粉末的标题化合物 (0.5 g, 31%) mp 230 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.71 (s, 6 H), 3.42 (s, 3 H), 6.31 (dd, 1 H, *J* = 2.9, 5.9 Hz), 6.47 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H, *J* = 8.6 Hz), 7.26 (d, 1 H, *J* = 2.2 Hz), 7.41 (dd, 1 H, *J* = 2.2, 8.6 Hz), 8.43 (bs, 1 H)。MS ((-) ESI) *m/z* 255 [M-H]⁻。C₁₅H₁₆N₂O₂ 的分析值: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93。实测值: C, 68.59; H, 6.16; N, 10.49。

实施例 99

4, 4-二甲基-6-(1-甲基-5-硝基-1H-吡咯-2-基)-1, 4-二氢-1-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

- 在 4, 4-二甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-1, 4-二氢-1-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (0.3g, 1.2mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液中加入硝酸银 (0.21g, 1.26mmol)。将此溶液冷却至 -78°C, 用乙酰氯 (0.08ml, 1.2mmol) 的乙腈 (1ml) 溶液处理。将此反应混合物升温至室温。1 小时后, 将反应混合物倾倒入水 (50ml) 中, 用乙酸乙酯 (2×50ml) 提取。合并有机层, 用盐水 (30ml) 洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。在硅胶上快速柱层析纯化 (40% 乙酸乙酯/己烷), 得到呈黄色固体的标题化合物 (5mg, 1%), mp 180-185 °C。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.75 (s, 6 H), 3.45 (s, 3 H), 6.57 (dd, 1 H, *J* = 2.9, 4.3 Hz), 7.04 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 7.22 (dd, 1 H, *J* = 2.5, 4.3 Hz), 7.36 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.56 (dd, 1 H, *J* = 2.1, 8.5 Hz), 9.67 (bs, 1 H)。MS ((+) APCI) *m/z* 302 [M+H]⁺。

实施例 100

5-溴-4-乙基噻吩-2-甲醛

按与实施例 19 类似的方法, 用 2-溴-3-乙基噻吩制备。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 2.5 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz), 1.15 (t, 3H, *J*

= 7.5 Hz)。

实施例 101

5-溴-4-乙基噻吩-2-甲腈

- 5 按与实施例 18 类似的流程, 用 5-溴-4-乙基噻吩-2-甲醛制备。IR(KBr) 2221 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 7.87 (s, 1H), 2.55 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz). MS (EI) m/z 215/217(M^+)。

实施例 102

- 10 5-溴-4-正丙基噻吩-2-甲醛

按与实施例 19 类似的方法, 用 2-溴-3-正丙基噻吩制备。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9.82 (s, 1H), 2.6-2.5 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.0 (t, 3H, $J = 4.7$ Hz)。

- 15 实施例 103

5-溴-4-正丙基噻吩甲腈

按与实施例 18 相类似的方法, 用 5-溴-4-正丙基噻吩-2-甲醛制备。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 7.87 (s, 1H), 2.5 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 1.64-1.5 (m, 2H), 1.91 (t, 3H, $J = 5.1$ Hz). MS(EI) m/z 229-231(M^+)。

20

实施例 104

5-溴-4-正丁基噻吩甲腈

- 按与实施例 19 相类似的方法, 用 2-溴-3-正丁基噻吩制备。IR(KBr) 1660 cm^{-1} 。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 9.78 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 2.57-2.53 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 2H), 0.88 (t, 3H, $J = 5.2$ Hz). MS (EI) m/z 246(M^+)。
- 25

实施例 105

5-溴-4-正丁基噻吩甲腈

按与实施例 18 相类似的方法, 用 5-溴-4-正-丁基噻吩甲醛制备。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 7.87 (s, 1H), 2.58-2.44 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, $J = 5.3$ Hz)。MS (EI) m/z 243 (M^+)。

5 实施例 106

3-(1, 2-二氢-2-氧代螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1-环己烷]-6-基)-苄腈

按流程 B, 用螺-(4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)硼酸和 3-溴苄腈制备。褐色粉末: mp 245-247°C。10 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 10.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.68-7.61 (m, 3H), 6.97 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 1.98-1.96 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 5H), 1.40-1.32 (m, 1H)。MS (EI) m/z 318 [M^+]。C₂₀H₁₈N₂O₂·1/2 H₂O 的分析值: C 73.38; H, 5.85; N, 8.56。实测值: C, 73.86; H, 5.81; N, 8.22。

15 实施例 107

3-(1, 2-二氢-2-氧代螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1-环己烷]-6-基)-5-氟苄腈

按流程 B, 用螺-(4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)硼酸和 3-溴-5-氟苄腈制备。白色粉末: mp 250-253 °C。20 IR (KBr) 2220 cm⁻¹。1H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 7.80-7.7 (m, 3 H), 6.98-6.95 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 1.99-1.97 (m, 4H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.37-1.33 (m, 1H)。MS (EI) m/z 336 (M^+)。C₂₀H₁₇FN₂O₂·H₂O 的分析值: C, 67.78; H, 5.40; N, 7.90。实测值: C, 67.9; H, 4.93; N, 7.67。

25 实施例 108

4-(1, 2-二氢-2-氧代螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1-环己烷]-6-基)-2-噻吩甲腈

按流程 B, 用螺-(4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)硼酸和 3-溴-5-氰基噻吩制备。白色晶体: mp 230-232 °C。

IR (KBr) 2200 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.93-6.91 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 1.99-1.87 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 5H), 1.38-1.31 (m, 1H). MS(+)APCI m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 的分析值: C, 65.73; H, 5.06; N, 8.52。实测值: C, 65.55; H, 5.06; N, 8.22。

5

实施例 109

5- (1, 2-二氢-2-氧代螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4, 1-环己烷]-6-基) -2-噻吩甲腈

按流程 B, 用螺- (4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-
10 苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 2-溴-5-氰基噻吩制备。褐色粉末: mp 243-245 $^{\circ}\text{C}$ 。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.41(s, 1H), 7.98-7.97 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 7.67-7.60 (m, 3H), 6.97-6.94 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 5H), 1.45-1.21 (m, 1H)。MS (EI) m/z 324 (M^+)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 的分析值: C, 65.08; H, 5.04; N, 8.18。实测值: C, 64.84; H, 5.09; N, 8.40。

15

实施例 110

5- (1, 2-二氢-2-氧代螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4, 1-环己烷]-6-基) -4-甲基-2-噻吩甲腈

按流程 B, 用螺- (4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-
20 苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 2-溴-3-甲基-5-氰基噻吩制备。白色粉末:
mp 200-203 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.0 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 2.27 (s, 3 H), 2.00-1.62 (m, 9H), 1.42-1.23 (m, 1H)。
MS(EI) m/z 338 (M^+)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 的分析值: C, 67.43; H, 5.36, N, 8.28。实测值: C, 67.12; H, 5.45; N, 8.05。

25

实施例 111

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -4-乙基-噻吩-2-甲腈

按流程 B, 用螺- (4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-

苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 2-溴-3-乙基-5-氰基噻吩制备。白色晶体: mp 160-162 °C。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.02-6.99 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 2.61 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.64 (s, 6H), 1.16 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz)。MS (+) APCI *m/z* [M + H]⁺ 313。C₁₇H₁₆N₂O₂S·1/4 H₂O 的分析值: C, 64.43; H, 5.25; N, 8.84。实测值: C, 64.77; H, 5.23; N, 8.68。

实施例 112

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -4-正-丙基-噻吩-2-甲腈

10 按流程 B, 用螺- (4, 1'-环烷基-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 2-溴-3-正-丙基-5-噻吩甲腈制备。白色晶体: mp 160-162 °C。IR (KBr) 2220 cm⁻¹。 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 0.85 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz)。 MS(-ESI) *m/z* [M-H]⁻ 325。 C₁₈H₁₈N₂O₂S·3/4H₂O 的分析值: C, 63.60; H, 5.78, N, 8.24。实测值: C, 63.48; H, 5.59; N, 8.04。

实施例 113

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基) -4-正-丁基-噻吩-2-甲腈

20 按流程 B, 用螺- (4, 1'-环己烷-1, 4-二氢-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 2-溴-3-正-丁基-5-噻吩甲腈制备。白色晶体: mp 167-168 °C。 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.01 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 2.59 (t, 2H, *J* = 8.1 Hz), 1.63 (s, 6H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.48-1.17 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz)。 MS(-ESI) *m/z* [M-H]⁻ 339。 C₁₉H₂₀N₂O₂S·1/4 H₂O 的分析值: C, 66.16; H, 5.99; N, 8.12。实测值: C, 66.33; H, 5.92; N, 7.85。

实施例 114

6- (4-氰基-3-氟苯基) -4, 4-二甲基-1, 4-二氢苯并[d][1,3]-噁嗪

-2-酮

氮气下, 搅拌 4-氰基-3-氟-溴化苯 (0.6g, 3.0mmol) 和四(三苯基磷)合钨(0)(0.2g)的乙二醇二乙醚 (20ml) 溶液 20 分钟。在此混合物中加入 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸
 5 (1.0g, 4.5mmol) 和碳酸钠 (1.1g, 10.6mmol) (在 5ml 水中)。让此溶液回流 18 小时, 然后冷却至室温, 倾倒入 2N NaOH 中, 用 EtOAc (3×50ml) 提取。用水、盐水洗涤合并的提取物, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。柱层析纯化残留物 (SiO₂, EtOAc:己烷=1:2) 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.05g, 6%): mp: 272 - 275 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.4 (s, 1H), 8.0 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.9 (dd, 1H, J = 10.3, 1.3 Hz), 7.8 (dd, 1H, J = 6.8, 1.4 Hz), 7.7 (m, 2H), 6.9 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 1.7 (s, 6H); MS (EI) M⁺ @ m/z 296。

实施例 115

6-(4-氟-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-
 15 2-酮

按流程 B, 用 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-4-氟苯制备。灰白色晶体: mp 232-233 °C. ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 1.63 (s, 6H)。

20

实施例 116

6-(3, 4-二氟-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 用 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-3, 4-二氟苯制备。灰白色晶体: mp 207-208 °C. ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.35 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.40-7.63 (m, 4H), 6.95 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 1.62 (s, 6H)。

25

实施例 117

6-(2-氟-苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-苯并[d][1,3]-噁嗪-2-酮

按流程 B, 用 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸和 1-溴-2-氟苯制备。灰白色晶体: mp 164-165 °C。

5 ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 4H), 6.98 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 1.64 (s, 6H)。

实施例 118

3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基) 苯基乙腈

用 3-溴苯基乙腈和 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。白色固体: mp 188-190 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, *J* = 8.00 Hz), 7.33 (d, 1H, *J* = 7.57 Hz), 6.99 (d, 1H, *J* = 8.81 Hz), 4.09 (s, 2H), 1.67 (s, 6H); MS *m/z* 291 (M-H)。

15 C₁₈H₁₆N₂O₂·0.3 H₂O 分析值: C, 72.61, H, 5.62, N, 9.41。实测值: C, 73.00, H, 5.43, N, 8.81。

实施例 119

5-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基) 呋喃-2-甲腈

按流程 B, 用 2-溴-5-氰基呋喃(1.0 g, 5.6 mmol) (J. Med. Chem. (1997), 40(23), 3804-3819) 和 (1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸 (1.8g, 8.18mmol) 制备标题化合物, 白色固体(0.39 g, 1.45 mmol, 17%): mp. 257 - 260 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 3H), 7.19 (d, 1 H, *J* = 3.8 Hz), 6.98 (d, 1 H, *J* = 8.9 Hz), 1.66 (s, 6H); MS ((+)-APCI) *m/z* = 269 (M+H)⁺。

实施例 120

3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基)-2-氟-苯腈

氮气下，用原甲酸三甲酯（0.22ml,2mmol）和对甲苯磺酸（催化量）处理干甲醇（5ml）中的3-溴-2-氟苯甲酸（0.219g,1mmol），然后加热回流。16小时后，蒸发此混合物，残留物在水和Et₂O间分层。用饱和碳酸氢钠溶液、水、盐水洗涤有机层，干燥（MgSO₄）并蒸发，得到3-溴-2-氟苯甲酸甲酯
5 (0.195 g, 0.84 mmol, 84%): ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.10 (dt, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 3.94 (s, 3H): MS (EI) 232 (M⁺)。

-78℃氮气下，将在干甲苯（80ml）中的上述化合物（3.077g,13.2mmol）的溶液用在甲苯中的二-异-丁基氢化铝（1M,15.7ml,15.7mmol）处理。在-78℃1小时后，用HCl水溶液（3M,16ml）淬灭混合物。将此混合物升温至室
10 温，在EtOAc/H₂O间分层，用EtOAc提取水层，用水洗涤合并的有机层，干燥（MgSO₄）并蒸发得到3-溴-2-氟苯甲醛（2.63g,12.9mmol,98%），其无需进一步纯化可直接用于下一步骤：¹H-NMR (CDCl₃) δ 10.35 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.18 (t, 7.8 Hz)。

将上述化合物（2.63g,12.9mmol）、盐酸羟胺（1.0g,14mmol）和乙酸钾
15 （1.37g,14mmol）的混合物置于乙醇/H₂O（60ml,8:2）中，加热回流此混合物。30分钟后，冷却此混合物，蒸发，在EtOAc和水间分层。用盐水洗涤有机层，干燥（MgSO₄），蒸发得到3-溴-2-氟苯甲醛肟，其无需进一步鉴定可直接用于下一步骤。

室温氮气下，搅拌上述化合物（0.75g,3.43mmol）和四（三苯基磷）合钨
20 (0)(0.2g)在二甲氧基乙烷（30ml）中的溶液。15分钟后，加入（1,4-二氢-4,4-二甲基-2-氧代-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基）硼酸（1.1g,5.0mmol）和碳酸钠（1.35g）的水溶液（10ml），加热回流此混合物。16小时后，冷却此混合物，其在水和EtOAc间分配，用饱和碳酸钠溶液、盐水洗涤有机层，干燥（MgSO₄）并蒸发。然后将残留物溶解于乙腈（50ml）中，用乙酸酐（0.2g）
25 处理，加热回流。16小时后，将混合物冷却并蒸发。残留物在水和EtOAc间分配，然后用稀硫酸（1N）、水、盐水洗涤有机层，干燥（MgSO₄）并蒸发。将残留物进行柱层析（SiO₂,EtOAc/己烷，梯度洗脱），然后从EtOAc-己烷重结晶，得到呈白色固体的标题化合物（0.176g,0.59mmol）：mp. 192-198 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.15 (s, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 1.78 (s, 6H); MS ((+)ESI) 297 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

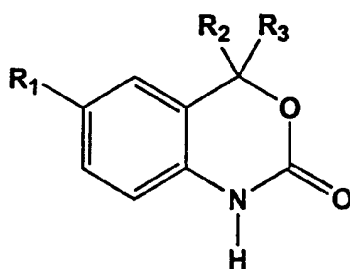
实施例 121

5 药理学

将本发明的化合物用如下所述的相关试验进行测试, 在体外试验中它们的效力范围为 0.01nM 到 5 μM , 体内试验中为 0.001 到 300mg/kg。

表 1

10 在以下体外和体内模型中选定的环氨基甲酸酯衍生物作为 PR 拮抗剂的效力:



15	化合物	R_1	R_2	R_3	hPR 蜕膜化	CV-1
					IC_{50} (nM)	IC_{50} (mg/kg)
	1	3-氰基-4-氟苯基	Me	Me	55	80%@1**
	2	3-氟-5-三氟甲基-苯基	Me	Me	54	50%@1
	3	3-氟苯基	Me	Me	6	80%@3
20	4	3,5-二氯-苯基	Me	Me	134	60%@1
	5	5-氰基-2-氟苯基	Me	Me	68	60%@1
	6	3-氟-5-硝基苯基	Me	Me	11.5	50%@1
	7	4-(2-氰基-呋喃基)	Me	Me	30	75%@3
	8	3-溴-5-氟苯基	Me	Me	11	50%@3
25	9	3-氰基-4-氟苯基	Me	Me	13	6.96 $\pm$ 0.84
	10	5-(2-氰基-4-甲硫基苯基)	螺环己基		2.7	50%@10
	11	5-(2-氰基硫代-苯基)	螺环己基		12	50%@10
	12	5-(2-氰基硫代-苯基)	Me	Me	19	3.34 $\pm$ 0.22

13	3-溴苯基	Me	Me	11.5	3
14	3-氯-5-氟-苯基	Me	Me	22	50% ^{@3}
15	3-氰基-5-氟-苯基	环丙基	环丙基	22	3
16	5-(3-溴-吡啶基)	Me	Me	26	50% ^{@3}
5 17	4-(2-氰基硫代-苯基)	Me	Me	12.7	2.3±0.46
18	5-(2-氰基-4-甲基硫代苯基)	Me	Me	5.23	1.5
19	3-氰基-5-氟-苯基	Me	Me	13.8	0.35
20	3-氯-4-氟-苯基	Me	Me	37	1
10	ND, 未测定; **在所定剂量的抑制百分比				

A. 体外生物学

通过以下方法测定体外生物学：(1)竞争性放射性配体结合：用带有黄体酮作为放射性配体的 A 型人黄体酮受体；(2)共转染试验，可提供以促效剂 EC₅₀和拮抗剂 IC₅₀ 值表达的功能性活力；(3)T47D 细胞增殖，这是提供促效剂和拮抗剂数据的另一种功能性试验；和(4)T47D 细胞碱性磷酸酯酶试验，这也是一种提供促效剂和拮抗剂数据的功能性试验。

1. hPR 结合试验：参考 Pathirana, C.; Stein, R.B.; Berger, T.S.; Fenical, W.; Ianiro, T.; Mais, D.E.; Torres, A.; Glodman, M.E., “来自海藻 *cymoplia barbata* 的非甾类人黄体酮受体调制剂”，J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 1992, 41, 733-738 进行。

2. CV-1 细胞中的 PRE-荧光素酶试验

本试验的目的是基于化合物在用人 PR 和 PRE-荧光素酶质粒共转染的 CV-1 细胞中对 PRE-荧光素酶报道分子活性的影响，确定化合物的促孕或抗孕效果。本试验中所用的材料如下：

a. 培养基：生长培养基如下：含有 10%(v/v)胎牛血清(热灭活)、0.1mM MEM 非必需氨基酸、100U/ml 青霉素、100mg/ml 链霉素和 2mM GlutaMax(GIBCO, BRL)的 DMEM (BioWhittaker)。试验培养基如下：含有 10%(v/v)活性碳解吸的胎牛血清(热灭活)、0.1mM MEM 非必需氨基酸、100U/ml 青霉素、100mg/ml 链霉素和 2mM GlutaMax(GIBCO, BRL) 的无酚红 DMEM (BioWhittaker)。

b. 细胞的培养、转染、处理和荧光素酶试验

将 CV-1 细胞原液维持在生长培养基中。用 1.2×10^7 个细胞、5mg pLEM 质粒(在 SphI 和 BamHI 位点插入 hPR-B)、10mg pGL3 质粒(在荧光素酶序列上游

有两个 PRE), 和 50mg 超声处理过的小牛胸腺 DNA 作为载体 DNA(250ml), 进行共转染。

用 Biorad Gene Pulser II 在 260V 和 1,000mF 进行电穿孔。电穿孔后, 将细胞重悬浮于生长培养基, 并在 96 孔板上以 40, 000 个细胞/孔(200μl)接种。培养过夜后, 将培养基换成试验培养基。然后在试验培养基中用对照或测试化合物处理这些细胞。在 3nM 黄体酮的存在下测定化合物的避孕活性。处理 24 小时后, 弃去培养基, 用 D-PBS(GIBCO,BRL)洗涤这些细胞 3 次。各孔加入 50μl 细胞裂解缓冲液(Promega, Madison, WI), 平板在滴定平板振荡器(Lab Line Instrument, Inc)上振荡 15 分钟。用 Promega 的荧光素酶试剂测定荧光素酶的活性。

c.结果分析

各种处理重复至少 4 次。用对数换算的数据分析匹配于促效剂和拮抗剂模式的方差和非线性剂量应答曲线。用 Huber 加权法降低非正常值(outlier)的影响。用重新换算的数值计算 EC₅₀ 或 IC₅₀。在方差和非线性应答分析的两个单向分析中, 使用 JMP 软件(SAS Institute, Inc.)。

d.对照化合物

黄体酮和曲美孕酮 (trimegestone) 作为对照孕激素, RU486 作为对照抗孕激素。所有对照化合物都在全剂量应答曲线中进行试验, 并计算 EC₅₀ 或 IC₅₀ 值。

表 2.三个独立研究中对照孕激素的预计 EC₅₀、标准偏差(SE)和 95%置信区间(CI)

化合物	实验	EC50	SE	95% CI	
		(nM)		下限	上限
黄体酮	1	0.616	0.026	0.509	0.746
	2	0.402	0.019	0.323	0.501
	3	0.486	0.028	0.371	0.637
曲美孕酮	1	0.0075	0.0002	0.0066	0.0085
	2	0.0081	0.0003	0.0070	0.0094
	3	0.0067	0.0003	0.0055	0.0082

表 3. 三个独立研究中抗孕激素 RU486 的预计 IC₅₀、标准偏差(SE)和 95%置信区间(CI)

化合物	实验	IC ₅₀	SE	95% CI	
		(nM)		下限	上限
RU486	1	0.028	0.002	0.019	0.042
	2	0.037	0.002	0.029	0.048
	3	0.019	0.001	0.013	0.027

促孕活性：与对照载体相比，使 PRE-荧光素酶活性显著增加($p < 0.05$)的化合物认为是有活性的。

抗孕活性：显著降低 3nM 黄体酮诱导的 PRE-荧光素酶的活性($p < 0.05$)的化合物。

EC₅₀：能增加 PRE-荧光素酶活性最大值的一半活性时，化合物的浓度(默认为“nM”)及标准偏差。

IC₅₀：能降低 3nM 黄体酮诱导的 PRE-荧光素酶活性最大值的一半活性时，化合物的浓度(默认为“nM”)及标准偏差。

10 3. T47D 细胞的增殖实验

本实验的目的是用 T47D 细胞的细胞增殖实验来测定促孕和抗孕的效力。测定化合物对 T47D 细胞中 DNA 合成的作用。以下为本实验所用的材料和方法：

a. 生长培养基：补充有 10%(v/v)胎牛血清(未加热灭活)、100U/ml 青霉素、100mg/ml 链霉素和 2mM GlutaMax (GIBCO,BRL) 的 DEME:F12(1:1)(GIBCO, 15 BRL)。

b.处理培养基：补充有 0.5%活性碳解吸的胎牛血清、100U/ml 青霉素、200mg/ml 链霉素和 2mM GlutaMax(GIBCO,BRL)的无酚红的极限必需培养基(MEM)(#51200-038 GIBCO, BRL)。

c.细胞培养

20 将 T47D 细胞原液维持在生长培养基中。对 BrdU 掺入实验而言，将细胞以 10, 000 个细胞/孔的量(在生长培养基中)将细胞置于 96 孔板(Falcon, Becton Dickinson Labware)中。培养过夜后，将培养基换成处理培养基，在处理前再培养这些细胞 24 小时。将化合物原液溶解于适当的载体(100%乙醇或 50%乙醇/50%DMSO)中，然后用处理培养基稀释，加给细胞。孕激素和抗孕激素对照化
25 合物均以全剂量-响应曲线方式进行试验。载体的终浓度为 0.1%。在对照孔中，细胞仅接受载体。在 0.03nM 曲美孕酮(对照孕激素促效剂)存在下测定抗孕激素。处理 24 小时后，弃去培养基，用 10mM BrdU (Amersham Life Science,

Arlington Heights, IL)在处理培养基中标记细胞 4 小时。

d.细胞增殖实验

当 BrdU 标记结束时，弃去培养基，按供应商的说明，用细胞增殖 ELISA 试剂盒(#RPN 250, Amersham Life Science)测定 BrdU 的掺入。简而言之，将细胞在含有固定剂的乙醇中固定 30 分钟，然后在封阻缓冲液中培养 30 分钟以降低背景。将过氧化物酶标记的抗 BrdU 抗体加到孔中，培养 60 分钟。用 PBS 漂洗细胞 3 次，用 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)底物培养 10-20 分钟(取决于所测试的化合物的效力)。然后在各孔中加入 25μl 1M 硫酸以终止显色反应，5 分钟内在 450nm 处用平板读数仪读取光密度。

10 e.结果分析

平方根换算的数据，用于分析匹配于促效剂和拮抗剂模式的方差和非线性剂量应答曲线。用 Huber 加权法降低非正常值的影响。由重新换算的数值计算 EC₅₀ 或 IC₅₀。在方差和非线性剂量应答分析的单剂量和剂量应答分析中，使用 JMP 软件(SAS Institute, Inc.)。

15 f.对照化合物

曲美孕酮和甲羟孕酮醋酸酯(MPA)作为对照孕激素，RU486 作为对照抗孕激素。所有对照化合物以全剂量应答曲线方式进行试验，并计算 EC₅₀ 或 IC₅₀ 值。

表 4.各研究中的预计 EC₅₀、标准偏差(SE)和 95%置信区间(CI)

化合物	实验	EC ₅₀	SE	95% CI	
		(nM)		下限	上限
曲美孕酮	1	0.017	0.003	0.007	0.040
	2	0.014	0.001	0.011	0.017
	3	0.019	0.001	0.016	0.024
MPA	1	0.019	0.001	0.013	0.027
	2	0.017	0.001	0.011	0.024

20

表 5.抗孕激素 RU486 的预计 IC₅₀、标准偏差(SE)和 95%置信区间(CI)

化合物	实验	IC50	SE	95% CI	
		(nM)		下限	上限
RU486	1	0.011	0.001	0.008	0.014
	2	0.016	0.001	0.014	0.020

3 0.018 0.001 0.014 0.022

EC₅₀: 能增加 BrdU 掺入量最大值一半时化合物的浓度和标准偏差;

IC₅₀: 能使 0.1 曲美孕酮诱导的 BrdU 掺入量减少最大值一半时化合物的浓度和标准偏差。

5 4. T47D 细胞碱性磷酸酶实验

本实验的目的是通过测定化合物对 T47D 细胞中碱性磷酸酶酶活性的作用, 来鉴定孕激素或抗孕激素。以下为本实验所用的材料和方法。

a.培养基: 补充有 5%(v/v)活性碳解吸的胎牛血清(未加热灭活)、100U/ml 青霉素、100μg/ml 链霉素和 2mM GlutaMax(GIBCO, BRL) 的
10 DMEM:F12(1:1)(GIBCO, BRL)。

b.碱性磷酸酶实验缓冲液:

I. 0.1M Tris-HCl, pH 9.8, 含有 0.2% Triton X-100

II. 0.1M Tris-HCl, pH 9.8, 含有 4mM 磷酸对-硝基苯酯(Sigma)

c. 细胞培养和处理:

15 将冷冻的 T47D 细胞在 37℃水浴中解冻, 并用培养基稀释至 280, 000 个细胞/ml。在 96 孔板(Falcon, Becton Dickinson Labware)的各孔中加入 180μl 稀释的细胞悬浮液。然后在各孔中加入 20μl 以培养基稀释的对照或测试化合物。当测试孕激素拮抗剂活性时, 在 1nM 黄体酮存在下加入对照抗孕激素或测试化合物。在 37℃, 5%CO₂/湿润气氛中培养这些细胞 24 小时。

20 d.碱性磷酸酶实验

在处理结束时, 弃去平板中的培养基, 在各孔中加入 50μl 实验缓冲液 I。将这些平板在滴定板振荡器上振荡 15 分钟。然后将 150μl 实验缓冲液 II 加到各孔中。在 405nm 测试波长, 以 5 分钟为间隔测定光密度共 30 分钟。

e.结果分析: 分析剂量应答数据

25 对参考和测试化合物, 以剂量(X-轴)对酶反应的速度(斜率)(Y-轴)绘制剂量应答曲线。平方根换算的数据, 用于分析匹配于促效剂和拮抗剂模式的方差和非线性剂量应答曲线。用 Huber 加权法降低非正常值的影响。由重新换算的数值计算 EC₅₀ 或 IC₅₀。在方差和非线性应答分析的单剂量和剂量应答分析中, 使用 JMP 软件(SAS Institute, Inc.)。

30 f.对照化合物

黄体酮和曲美孕酮作为对照孕激素, RU486 作为对照抗孕激素。所有对照

化合物都以全剂量应答曲线方式进行试验，并计算 EC₅₀ 或 IC₅₀ 值。

表 6.三次独立实验中对照孕激素的预计 EC₅₀、标准偏差(SE)和 95%置信区间(CI)

化合物	实验	EC50 (nM)	SE	95% CI	
				下限	上限
黄体酮	1	0.839	0.030	0.706	0.996
	2	0.639	0.006	0.611	0.669
	3	1.286	0.029	1.158	1.429
曲美孕酮	1	0.084	0.002	0.076	0.091
	2	0.076	0.001	0.072	0.080
	3	0.160	0.004	0.141	0.181

5 表 7.三次独立实验中对照抗孕激素 RU486 的预计 IC₅₀、标准偏差(SE)和 95%置信区间(CI)

化合物	实验	IC 50 (nM)	SE	95% CI	
				下限	上限
RU486	1	0.103	0.002	0.092	0.115
	2	0.120	0.001	0.115	0.126
	3	0.094	0.007	0.066	0.134

B.体内生物学

用大鼠蜕膜化模型进行最初的体内实验，它可用于测定促效剂和拮抗剂的促孕作用。二级体内实验是用大鼠排卵抑制模型，由于该模型尚还处于开发阶段因此未能获得流程。

1. 大鼠蜕膜化实验：本流程的目的是评估孕激素和抗孕激素对大鼠子宫蜕膜化的作用，并对各种测试化合物的相对效力进行比较。以下为所用的材料和方法：

a.方法：将测试化合物溶解于 100%乙醇中，并与玉米油(载体)混合。然后通过加热(~80℃)此混合物以蒸发掉乙醇，从而制备在油(Mazola™)中的测试化合物原液。随后在处理动物之前，用 100%玉米油或 10%乙醇(在玉米油中)稀释测试化合物。当这两种载体相比较时，未发现蜕膜应答间的差异。

- b.动物(RACUC 流程#5002)
- 在手术后，从 Taconic(Taconic Farms, NY)得到切除卵巢的成年雌性 Sprague-Dawley 大鼠(~60 天龄和 230g)。在处理前至少 10 天进行卵巢切除以降低循环系统中的性类固醇。将这些动物关养在 12 小时光亮/黑暗循环的房间内，并喂以标准大鼠饲料并任意给水。
- 5 c.处理
- 在处理前将大鼠称重并随机分组，每组 4 或 5 只。用含有测试化合物的 0.2ml 载体皮下注射大鼠的颈背，或以管饲法用 0.5ml 载体进行。每天处理这些动物 1 次，共 7 天。在测试抗孕激素时，在处理的前 3 天动物接受测试化合物和 EC₅₀ 剂量的黄体酮(5.6mg/kg)。在蜕膜刺激后，动物依旧接受黄体酮直至 4 天后解剖尸体。
- 10 d.剂量
- 按基于 mg/kg 平均组体重制备剂量。在所有研究中，包括仅接受载体的对照组。用半对数增加值确定剂量应答曲线(如 0.1、0.3、1.0、3.0mg/kg)。
- 15 e.蜕膜诱发
- 第三次注射约 24 小时，通过用 21G 针刮擦反子宫膜(antimesometrial)腔内皮，从而在子宫的一个角诱发蜕膜。对角不进行刮擦从而作为未受刺激的对照。在最终处理约 24 小时后，通过 CO₂ 窒息处死大鼠，测量体重。取出子宫，清理掉脂肪。分别称重蜕膜(D-角)和对照(C-角)子宫角。
- 20 f.结果分析
- 由 D-角/C-角计算蜕膜子宫角重量的增加，并用对数转换使方差的正态性和同质性最大化。用 Huber M-估计量来降低剂量应答曲线拟合和方差单向分析中所观察到的非正常的转换值的影响。在单向 ANOVA 和非线性应答分析中，使用 JMP 软件(SAS Institute, Inc.)。
- 25 g.对照化合物
- 将所有孕激素对照化合物都以全剂量应答曲线方式进行试验，并计算对于子宫湿重的 EC₅₀ 值。

表 8.各实验的预计 EC₅₀、标准偏差(SE)和 95%置信区间(CI)

化合物	实验	EC50		95% CI	
		(mg/kg, s.c.)	SE	下限	上限
黄体酮	1	5.50	0.77	4.21	7.20
	2	6.21	1.12	4.41	8.76

3-酮去氧孕烯	1	0.11	0.02	0.07	0.16
	2	0.10	0.05	0.11	0.25
	3	0.06	0.03	0.03	0.14
左炔诺孕酮	1	0.08	0.03	0.04	0.16
	2	0.12	0.02	0.09	0.17
	3	0.09	0.02	0.06	0.13
	4	0.09	0.02	0.06	0.14
MPA	1	0.42	0.03	0.29	0.60
	2	0.39	0.05	0.22	0.67
	3	0.39	0.04	0.25	0.61

表 9.三种对照化合物的剂量应答曲线中的预计平均 EC₅₀、标准偏差和 95% 置信区间

化合物	EC50 (mg/kg, s.c.)	SE	95% CI	
			下限	上限
黄体酮	5.62	0.62	4.55	7.00
3-酮去氧孕烯（3— Ketodesogestrel）	0.10	0.02	0.07	0.14
左炔诺孕酮	0.10	0.01	0.08	0.12

5 表 10.抗孕激素 RU486 的预计 IC₅₀、标准偏差和 95%置信区间

化合物	实验	IC50 (mg/kg, p.o.)	SE	95% CI	
				下限	上限
RU 486	1	0.21	0.07	0.05	0.96
	2	0.14	0.02	0.08	0.27

浓度：实验中化合物的浓度(默认为： mg/kg 体重)

给药路径：给予动物化合物的路径。

体重：动物的平均总体重(默认为： kg)。

D-角：蜕膜化子宫角的湿重(默认为： mg)。

C-角：对照子宫角的湿重(默认为： mg)。

蜕膜应答： [(D-C)/C] × 100%

促孕活性： 与对照载体相比， 能显著(p<0.05)诱发蜕膜作用的化合物被认

10

为是有活性的。

抗孕活性：显著降低 EC_{50} 黄体酮所诱发的蜕膜作用的化合物($p < 0.05$)。

子宫重量的 EC_{50} ：使蜕膜应答最大值增加一半时的化合物浓度(默认为 mg/kg)。

5 子宫重量的 IC_{50} ：使 EC_{50} 黄体酮诱发的蜕膜应答最大值减小一半时的化合物浓度(默认为 mg/kg)。

实施例 122

6- (3-甲氧基苯基) 螺[4H-3,1-苯并噁嗪-4, 1-环丁烷]-2 (1H)
10 -酮

-78℃氮气下，用叔丁基锂 (7.4ml, 12.5mmol) 处理在无水 THF 中的 Boc 保护的 4-氯苯胺 (1.15g, 5mmol)。然后将此溶液缓慢升温至 -20℃，搅拌 1.5 小时，用环丁酮 (1ml, 13.4mmol) 处理。将混合物升温至室温，用盐水 (30ml) 淬灭，加入 1N 盐酸水溶液 (10ml)。加入乙酸乙酯，分开有机层，并干燥
15 ($MgSO_4$)。除去溶剂后，快速柱层析 (己烷：乙酸乙酯/3：1) 纯化残留物，得到的醇无需进一步纯化可直接用于下一步骤。

在乙醇中的上述产物的溶液中加入氢氧化钾 (2g)。室温搅拌此反应混合物 18 小时，然后加入盐水 (20ml) 和 1N 冷的盐酸水溶液 (20ml)。过滤收集沉淀，用水相洗涤，得到呈白色固体的 6-氯螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1
20 -环丁]-2 (1H) -酮 (0.13g, 12%，两步) mp 183-184 °C； MS (ESI) m/z 222 $[M - H]^-$ 。

将二噁烷 (5ml) 中的 6-氯螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1-环丁]-2 (1H)
-酮 (0.1g, 0.45mmol)、3-甲氧基苯基硼酸 (0.1g, 0.66mmol)、[1, 1'-二(二
苯基膦基) 二茂铁]二氯合镍 (II) (50mg, 0.073mmol)、磷酸钾 (0.35g, 1.7mmol)
25 的混合物脱气，以除去氧气，在氮气下 85℃加热 72 小时。让此反应混合物冷却至室温。加入乙酸乙酯 (30ml) 和盐水 (20ml)。分开有机层并干燥 ($MgSO_4$)。除去溶剂后，柱层析纯化残留物 (己烷：乙酸乙酯/3：1) 得到呈白色固体的 6- (3-甲氧基-苯基) 螺[4H-3, 1-苯并噁嗪-4, 1-环丁]-2 (1H) -酮 (18 mg, 14%)：mp 145-146 °C； ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J =$

1.6 Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.22 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 6.92 (dd, 1H, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 3.83 (s, 3H), 2.45-2.62(m, 4H), 1.81-2.12 (m, 2H));MS ((+)APCI) m/z 296 [$M + H$]⁺.

5

实施例 123

8-溴-6-(3-氯-4-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮

室温氮气下,在乙酸(5ml)中的6-(3-氯-4-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮(0.2g,0.65mmol)和乙酸钠(0.1g,1.2mmol)的混合物中加入溴(0.04ml,0.78mmol)。搅拌此反应混合物20小时,倾倒入冰水(30ml)中。过滤收集沉淀,用水(3×5ml)洗涤,得到呈灰白色固体的8-溴-6-(3-氯-4-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮(0.18,72%): mp 194-195 °C;¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H, $J = 7.10, 1.81$ Hz), 7.92 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 1.71 (s, 6H). MS (ESI) m/z 384, 386 [$M - H$]⁻.

15

实施例 124

3-(8-溴-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈

用上述流程,从3-(4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈(0.5g,1.7mmol)制备,得到灰白色固体(0.48g,5%): mp 216-217 °C;¹H-NMR (DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 8.02-8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.75 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 1.66 (s, 6H). MS (ESI) m/z 373, 375 [$M - H$]⁻.

25

实施例 125

5-(8-溴-4,4-二甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2-氟苄腈

按上述流程, 用 5-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)-2-氟苄腈 (0.2g, 0.67mmol) 制备得灰白色固体 (0.18g, 72%): mp 235-236 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.78 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H, *J* = 6.1, 2.4 z), 8.14-8.20 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.71 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.62 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz), 1.69 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 373, 375 [M - H]⁻.

实施例 126

6-(3-溴苯基)-1, 4, 4-三甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮

10 室温氮气下, 在无水 DMF 中的 6-(3-溴苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮 (1g, 3.0mmol) 的溶液中加入氢化钠 (60% 在矿物油中, 0.24g, 6.0mmol)。搅拌 20 分钟后, 用碘代甲烷处理反应溶液, 搅拌 1.5 小时。将此混合物倾倒入饱和的硫酸铵水溶液 (40ml) 中, 加入乙酸乙酯 (40ml)。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 蒸发后得到呈灰白色固体的 6-
15 -(3-溴苯基)-1, 4, 4-三甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮 (0.75g, 72%): mp 142-143 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 3.35 (s, 3H), 1.67 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 368, 370 [M + Na]⁺.

20 实施例 127

6-(3-氟苯基)-4-甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮

按流程 A, 用 3-氟苯基硼酸和 2-氨基-5-溴苄腈制备 4-氨基-3'-氟[1, 1'-联苯基]-3-甲腈。室温氮气下在 4-氨基-3'-氟[1, 1'-联苯基]-3-甲腈 (6.65g, 31.3mmol) 的无水 THF (100ml) 溶液中逐滴加入甲基溴化镁
25 (3.0M 在乙醚中, 21ml, 63mmol)。添加完毕后, 将此反应混合物加热缓慢回流 1.5 小时, 冷却至室温, 用 3N 盐酸水溶液 (30ml) 处理。加热回流此混合物 3 小时, 冷却至室温, 加入饱和碳酸钠水溶液将 pH 调节至 5-6。加入乙酸乙酯 (100ml), 分开有机层, 用乙酸乙酯 (3×50ml) 提取水层。干燥合并的有机层 (MgSO₄) 并蒸发。硅胶柱层析纯化残留物 (己烷: 乙酸乙酯/3: 1) 得

到 1-(4-氨基-3'-氟[1, 1'-联苯基]-3-基) 乙酮(3.1g, 43%): mp 156-157°C。

室温氮气下, 用硼氢化钠(分次加入)处理在无水甲醇(60ml)中的 1-(4-氨基-3'-氟[1, 1'-联苯基]-3-基)乙酮(3g, 13mmol)。添加完毕后, 5 搅拌此反应混合物 4 小时, 用饱和硫酸铵水溶液(50ml)和乙酸乙酯(100ml)处理。分开有机层, 干燥(MgSO₄)并蒸发。在硅胶上柱层析纯化残留物(己烷: 乙酸乙酯/3: 1)得到呈白色固体的 1-(4-氨基-3'-氟[1, 1'-联苯基]-3-基)乙醇(2g, 67%): mp 136-137 °C。

室温氮气下搅拌在无水 THF(20ml)中的上述醇(0.2g, 0.87mmol)和三光气的混合物。15 分钟后, 用饱和重碳酸钠水溶液(30ml)和乙酸乙酯(40ml)处理此混合物。分开有机层, 干燥(MgSO₄), 并蒸发得到呈白色固体的 6-(3-氟苯基)-4-甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮(0.18g, 81%): mp 160-161 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.9 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.13-7.20 (m 1H), 6.97 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 5.57 (q, 15 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.63 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz). MS (ESI) *m/z* 256 [M - H]⁻。

实施例 128

3-(4, 4-二甲基-8-甲氧基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈

20 室温氮气下, 在无水 THF(100ml)中的 2-氨基-3-甲氧基苯甲酸(5g, 30mmol)的溶液中加入甲基溴化镁(3.0M 在 THF 中, 50ml, 150mmol)。在 50 °C 加热此反应混合物 18 小时, 冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液(50ml)处理。加入乙酸乙酯(100ml), 分开有机层, 干燥(MgSO₄)并蒸发。将残留物溶解于无水 THF(100ml)中, 室温氮气下用 1, 1'-羰基二咪唑(4.5g, 33mmol) 25 处理。24 小时后, 用 1N 盐酸水溶液(30ml)淬灭混合物。加入乙酸乙酯(100ml), 分开有机层, 干燥(MgSO₄)并蒸发。硅胶柱层析纯化残留物(己烷: 乙酸乙酯/3: 1)得到呈白色固体的 8-甲氧基-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮(3.5g, 56%): MS (ESI) *m/z* 208 [M + H]⁺。

室温在乙酸(30ml)中的 8-甲氧基-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-2H-

3, 1-苯并噁嗪-2-酮 (2.1g, 10.1mmol)、乙酸钠 (1.5g, 18mmol) 的混合物中加入溴 (0.62ml, 12mmol)。30 分钟后, 用浓氢氧化铵溶液 (50ml) 处理此溶液。过滤收集沉淀, 用水 (3×20ml) 洗涤得到呈灰白色固体的 6-溴-8-甲氧基-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮 (2.7g, 93%):

5 MS (ESI) m/z 286, 288 $[M + H]^+$ 。

将 DMF (30ml) 中的 6-溴-8-甲氧基-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-2-酮 (1.6g, 5.6mmol)、二(频哪醇根合 (pinacolato)) 二硼 (1.6g, 6.3mmol)、乙酸钾 (1.5g, 15.3mmol) 和氯化[1, 1'-二(二苯基膦) 二茂铁]合钯(II) (1:1 与二氯甲烷的复合物, 0.5g, 0.6mmol) 的混合物通入正
10 氮气流, 以除去氧气, 然后在氮气下 85℃ 加热 18 小时。让此反应混合物冷却至室温, 用在水中的 3-溴-5-氟-苄腈 (1.2g, 6mmol)、氯化[1, 1'-二(二苯基膦) 二茂铁]合钯(II) (1:1 与二氯甲烷的复合物, 0.5g, 0.6mmol) 和碳酸钠 (2g, 19mmol) 处理。氮气下将得到的溶液在 85℃ 加热 3 小时, 冷却至室温, 用盐水 (50ml) 处理。加入乙酸乙酯 (100ml), 分开有机层, 干燥 (MgSO₄)
15 并蒸发。硅胶柱层析纯化残留物 (THF: 己烷/2: 3) 得到呈白色固体的 3-(4, 4-二甲基-8-甲氧基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈 (0.6g, 33%): mp 252-253 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 325 $[M - H]^-$ 。

20

实施例 129

3-(4, 4-二甲基-8-羟基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈

氮气下加热回流在 2, 4, 6-可力丁中的 3-(4, 4-二甲基-8-甲氧基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)-5-氟苄腈 (0.1g, 0.31mmol)、碘化锂 (0.3g, 2.24mmol) 的混合物 5 小时。真空除去溶剂, 将残留物吸收到盐水 (10ml) 和乙酸乙酯 (30ml) 的混合物中。分开有机层, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发。硅胶柱层析纯化残留物 (己烷: 乙酸乙酯/1: 1) 得到呈白
25

色片状的标题化合物(0.03mg, 31%): mp 197-198 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 1.65 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 311 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

5 实施例 130

6-(2, 3-二氟-苄基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 用(1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)硼酸和 2, 3-二氟苄基三氟甲烷磺酸酯制备。黄色固体: mp 166-167 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 10.4 (s, 1H), 7.5-7.2 (m, 5H), 7.0 (m, 1H), 1.7 (s, 6H); MS (EI) m/z 289 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2$ 的分析值: C, 66.43, H, 4.53, N, 4.84。实测值: C, 66.15, H, 4.37, N, 4.64。

实施例 131

3-(1-乙基-4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈

按实施例 125 的流程, 用 3-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-5-氟-苄腈制备。白色固体: mp 154-155 °C; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 7.84-7.77 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, $J = 8.54$ Hz), 3.97 (q, 2H, $J = 6.89$ Hz), 1.67 (s, 6H) 1.21 (t, 3H, $J = 6.95$ Hz); MS (EI) m/z 324 $[\text{M} + \text{H}]^+$; $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ 的分析值: C, 70.36, H, 5.28, N, 8.64。实测值: C, 70.33, H, 5.51, N, 8.48。

实施例 132

[6-(4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)吡啶-2-基]乙腈

按流程 B, 用(1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)硼酸和(6-溴-2-吡啶基)乙腈(*J. Org. Chem.* 1988, 53, 786-790)制备。灰白色固体: mp 210-212.5 °C。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) 1.68 (s, 6 H),

4.27 (s, 2 H), 7.00 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz), 7.89 – 7.96 (m, 2 H), 8.00 – 8.05 (m, 2 H), 10.42 (s, 1 H). MS (ESI) $[M-H]^+ = 292$. $C_{17}H_{15}N_3O_2$ 的分析值: C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33。实测值: C, 68.49; H, 5.19; N, 13.74

5 实施例 133

3- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基) -5-氟-苄基乙腈

室温在甲醇中的 3-溴-5-氟苯甲醛 (22.25g, 0.11mol) 的溶液中加入 $NaBH_4$ (2.07g, 0.055mol), 室温搅拌 2 小时。用 H_2O 淬灭反应物, 并浓缩。用乙醚稀释残留物, 用 1N HCl、盐水洗涤, $MgSO_4$ 干燥, 浓缩。收集呈无色油体的 3-溴-5-氟苯甲醇 (14.6 g, 65%)。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 4.50 (m, 2H), 5.44 (t, 3H, $J = 5.93$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J = 1.09, 8.79$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H, $J = 2.99, 6.15$ Hz); $C_7H_6Br_2FO$ 的分析值: C, 41.01, H, 2.95。实测值: C, 41.30, H, 3.01。

在 CH_2Cl_2 (15ml) 中的 3-溴-5-氟苯甲醇 (2.3g, 0.011mol) 的溶液中加入 12.4ml 0.1M PBr_3 (3.33g, 0.0123mol) (CH_2Cl_2 中) 溶液, 搅拌 3 小时, 用乙醚 (100ml) 稀释, 用 H_2O (50ml, 3X) 洗涤, $MgSO_4$ 干燥, 浓缩。用 1: 9 乙酸乙酯/己烷作为洗脱溶剂洗脱进行柱层析纯化。得到呈晶体物质的 3-溴-5-氟苄基溴, mp 41-43°C。 ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 4.69 (s, 2H), 7.52 (d, 1H, $J = 1.76$ Hz), 7.54 (d, 1H, $J = 1.91$ Hz), 7.56 (s, 1H); MS (EI): M^+ . m/z 266; $C_7H_5Br_2F$ 的分析值: C, 31.38, H, 1.88。实测值: C, 31.75, H, 1.78。

在 1, 4-二噁烷 (20ml) 中的 3-溴-5-氟苄基溴 (3.2g, 0.0112mol) 的溶液中加入 H_2O (5ml) 和 EtOH (5ml) 中的 KCN (0.82g, 0.013mol) 的溶液, 回流 2 小时。用乙醚提取, 用盐水洗涤, $MgSO_4$ 干燥, 浓缩。用己烷/乙酸乙酯 (19: 1) 进行柱层析。得到无色油状的 3-溴-5-氟苄基乙腈: ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 4.15 (s, 2H), 7.29 (d, 1H, $J = 9.37$ Hz), 7.47 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J = 8.45$ Hz); MS (EI) M^+ m/z 213; C_8H_5BrFN 的分析值: C, 44.89, H, 2.35, N, 6.54。实测值: C, 44.88, H, 2.32, N, 6.46。

按流程 B, 用 3-溴-5-氟苄基乙腈和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备标题化合物。从乙醇/乙醚重

结晶后得到白色固体: mp 218-220. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.67 (s, 6H), 4.11 (s, 2H), 6.98(d, 1H, J = 8.92Hz), 7.18 (d, 1H, J = 9.26), 7.52-7.62 (m, 3H), 10.37 (s, 1H); MS(EI) (M-H) $^-$ m/z 309; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ 的分析值: C, 69.67, H, 4.87, N, 9.03。实测值: C, 69.78, H, 4.97, N, 8.36。

5

实施例 134

3- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基)-4-氟-苯基乙腈

在 CCl_4 (150ml)中的 5-溴-2-氟甲苯 (15g,0.079mol) 的溶液中加入
10 NBS(14.2g,0.080mol)。加热回流此溶液, 起始物反应完全需要 2 小时。减压下除去 CCl_4 , 将残留物稀释溶解于乙醚中, 用盐水 (3X) 洗涤, MgSO_4 干燥, 浓缩。层析/己烷得到 5-溴-2-氟溴化苄。此产物可直接用于以下的反应。

将 5-溴-2-氟溴化苄 (8.0g,0.03mol) 溶解于 1, 4-二噁烷 (60ml), 加入到水 (20ml) 和乙醇 (20ml) 中的 KCN(2.04g,0.031mol)溶液。回流加热
15 得到的混合物 (5 小时)。冷却至室温, 用乙醚 (200ml) 提取产物, 用盐水洗涤, MgSO_4 干燥。从乙醚/己烷结晶得到呈白色晶体的 5-溴-2-氟苯基乙腈(5.6g, 88%):mp 55-58°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.07 (s, 2H), 7.29 (t, 1H, J = 9.23Hz), 7.60-7.69 (m, 2H); MS(EI) M^+ . m/z 213 ; $\text{C}_8\text{H}_5\text{Br}_2\text{FN}$ 的分析值: C, 44.89, H, 2.35, N, 6.54。实测值: C, 44.90, H, 2.24, N, 6.43。

20 用 5-溴-2-氟苯基乙腈和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备标题化合物。白色固体: mp 184-187 °C ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.67 (s, 6H), 4.11 (s, 2H), 6.98(d, 1H, J = 8.92Hz), 7.36(t, 1H, J = 9.13 Hz) 7.54 (d, 2H, J = 7.91 Hz), 7.67-7.75 (m, 2H), 10.37 (s, 1H); MS(EI) (M-H) $^-$ m/z 309; $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ 的分析值: C, 69.67, H, 4.87, N, 9.03。实测值: C, 68.71,
25 H, 4.80, N, 8.54。

实施例 135

4- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-2-氟苯基乙腈

- 按流程 B, 用 4-溴-2-氟苯基乙腈(T. Alessi A.H.P.美国专利 No: 4895862) 和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。灰色固体: mp 253-256⁰ C¹H-NMR(DMSO-d₆) δ10.35 (s,1H) 7.67 - 7.49(m,5H), 6.97(d,1H;J=8.6Hz) 4.09 (s,2H) 1.67(s, 6H); MS [M-H]⁻ m/z309。
- 5 C₁₈H₁₅N₂FO₂. 0.15H₂O 的分析值: C,69.07, H, 4.93, N, 8.95。实测值: C,69.27, H 5.05, N, 8.50。

实施例 136

- 2- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6
10 -基) 苯基乙腈

- 按流程 B, 用 2-溴苯基乙腈和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。白色固体: mp 176-179°C;¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.48(m,2H),7.22-7.32(m,3H), 6.98(d,1H; J=8.0 Hz), 3.90(s,2H), 1.64(s,6H). MS (+)APCI [M+H]⁺ m/z =293。C₁₈H₁₆N₂O₂ 的
15 分析值: C, 73.95, H, 5.52, N, 9.58。实测值: C,73.51, H, 5.70, N, 9.39。

实施例 137

- N-[4- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) -2-氟-苯基]-乙酰胺
- 20 按流程 B, 用 4'-溴-2'-氟乙酰苯胺和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。灰白色固体: mp 245-247°C。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.3 (s,1H), 9.79 (s, 1H), 7.95 (t,1H;J=8.4 Hz), 7.56-7.63(m,3H), 7.47(dd,1H J = 1.64, 8.47Hz), 6.95(d,1H; J=8.9 Hz), 2.1(s, 3H), 1.67(s,6H); MS +APCI [M+H]⁺ m/z 329。C₁₈H₁₇N₂FO₃ 的分析值: C, 65.85, H, 5.22,
25 N, 8.53。实测值: C,65.46, H,5.24, N,8.12。

实施例 138

- 6-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮

按流程 B, 用 4-溴-2-氟苯甲醚和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。白色固体: mp 210-211°C ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.27(s, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.45(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.22 (t, 1H; J=8.9 Hz), 6.94(d, 1H, J=8.8 Hz), 3.87(s, 3H), 1.66(s, 6H)。MS [M-H]⁻m/z = 300。C₁₇H₁₆FNO₃ 的分析值: C, 67.76, H, 5.35, N, 4.65。实测值: C, 67.88, H, 5.39, N, 4.70。

实施例 139

3- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基) 苯基乙腈

按流程 B, 用 3-溴苯基乙腈和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。白色固体: mp 188-190°C。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.33(s, 1H), 7.62(m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.48(d, 1H J=8.00 Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.57Hz), 6.99 (d, 1H, J=8.81 Hz) 4.09 (s, 2H), 1.67 (s, 6H); MS m/z 291(M-H)。 C₁₈H₁₆N₂O₂)₂•0.3 H₂O 的分析值: C, 72.61, H, 5.62, N, 9.41。实测值: C, 73.00, H, 5.43, N, 8.81。

实施例 140

3- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6-基) 苯磺胺

按流程 B, 用 3-溴苯磺胺和 (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基) 硼酸制备。白色固体: mp 242-244°C (dec) ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.28(s, 宽 1H), 8.07(s, 1H), 7.9(d, 1H, J=7.80 Hz), 7.78 (d, 1H J=7.86Hz), 7.64 (t, 1H, J=7.79 Hz), 7.59 (m, 2H), 7.42(s, 宽 2H), 7.02(d, 1H, J=8.86Hz), 1.68(s, 6H); MS m/z 331(M+H)。 C₁₆H₁₆N₂O₄S 的分析值: C, 57.82, H, 4.85, N, 8.43。实测值: C, 57.49, H, 5.08, N, 8.05。

实施例 141

5- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]-噁嗪-6

—基)—噻吩—2—磺胺

按流程 B, 用 5—溴噻吩—2—磺胺和 (1, 4—二氢—4, 4—二甲基—2—氧代—2H—3, 1—6—基) 硼酸制备。白色固体: mp 258-260°C, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.41(s,1H), 7.71(s,2H), 7.58(m,2H), 7.52(d, 1H, J=3.9Hz), 7.48(d, 5 1H J=8.16Hz), 6.95(d, 1H J=8.16), 1.66(s,6H); MS *m/z* 337(M-H)。C₁₄H₁₄N₂O₄S₂ 的分析值: C, 49.69, H, 4.17, N, 8.28。实测值: C, 49.90, H, 4.28, N, 8.12。

实施例 142

6—(6—氨基—吡啶—3—基)—4, 4—二甲基—1, 4—二氢—苯并[d][1,3]—噁嗪—2—酮

按流程 B, 用 2—氨基—5—溴吡啶和 (1, 4—二氢—4, 4—二甲基—2—氧代—2H—3, 1-苯并噁嗪—6—基) 硼酸制备。白色晶体: mp 257-259°C。 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 10.20 (s,1H), 8.22 (d,1H, J=2.38 Hz) 7.69,7.66 (dd, 1H, J=2.5, 2.5 Hz), 7.42 (m,2H), 6.89 (d,1H, J=8.8Hz), 6.49(d,1H, J=8.64Hz), 6.02 (s,2H), 1.64 15 (s,6H); MS *m/z* 269 M⁺。C₁₅H₁₅N₃O₂ · 17 H₂O 的分析值: C, 66.15, H, 5.68, N, 15.43。实测值: C, 66.10, H, 5.81, N, 15.02。

实施例 143

6—(5—二乙氧基甲基—呋喃—3—基)—4, 4—二甲基—1, 4—二氢—苯并[d][1,3]噁嗪—2—酮

按流程 B, 用 4, 4—二甲基—2—氧代—1, 4—二氢—2H—苯并[d][1,3]噁嗪—6—硼酸和 3—溴—5—二乙氧基甲基呋喃制备。褐色胶状物: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.2 (s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 6.93-6.88(m, 2H), 5.56(s, 1H), 3.60-3.38(m, 4H), 1.67(s, 6H), 1.2-1.14 (m, 6H)。MS (ESI) *m/z* 344 [M-H]⁻。 25 C₁₉H₂₃NO₅ 1/2 H₂O 的分析值: C, 64.39; H, 6.77; N, 3.95。实测值: C, 64.90; H, 6.79; N, 3.78。

实施例 144

4- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-呋喃-2-甲醛

在 THF(20ml)和 2N HCl(2ml)中搅拌 6-(5-二乙氧基甲基-呋喃-3-基)-4, 4-二甲基-1, 4-二氢-苯并[d][1,3]噁嗪-2-酮 (1.1g, 3mmol) 1 小时。

- 5 过滤晶状产物, 并干燥(0.52 g, 69%): mp 262-263 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65-7.64 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.61-7.60 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 7.59-7.58 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.94-6.91 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 1.65 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 270 $[\text{M-H}]^-$ 。

10 实施例 145

4- (1, 4-二氢-4, 4-二甲基-2-氧代-2H-3, 1-苯并噁嗪-6-基)-2-呋喃甲醛肟

- 15 在 80%乙醇 (25ml) 中加热回流 4- (4, 4-二甲基-2-氧代-1, 4-二氢-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-基)-呋喃-2-甲醛 (2.7g, 10mmol)、盐
酸羟胺 (0.75g, 10.6mmol) 和乙酸钠 (0.87g, 10.6mmol) 的混合物 2 小时。从冷却的反应混合物结晶出呈褐色晶体的标题化合物(1.5g, 52.4%): mp 236-238°C。
 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.97(s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.52(m, 3H), 6.91-6.88 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 1.66 (s, 6H)。MS ESI m/z 285 $[\text{M-H}]^-$ 。
 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.93; H, 4.93; N, 9.79。实测值: C, 62.77; H, 5.00; N, 9.79。

20

本文将所有引用的出版物都纳入作为参考。虽然本发明是以优选实施例进行描述的, 但可以理解不脱离本发明的精神还可以作一些改进。这些改进是在本发明所附的权利要求范围内的。