

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610129093.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/536 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 265/02 (2006.01)

C07D 307/88 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 21 日

[11] 公开号 CN 1915231A

[22] 申请日 2001.7.23

[21] 申请号 200610129093.3

分案原申请号 01813490.4

[30] 优先权

[32] 2000.7.28 [33] DE [31] 10038639.3

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 斯特凡·雅罗赫 曼弗雷德·莱曼
诺贝特·施梅斯 贝恩特·布赫曼
哈特穆特·雷温克尔
彼得·德勒舍尔 维尔纳·斯库巴拉
康拉德·克鲁利凯维奇
哈特维·亨内克斯 海克·舍克
阿恩特·塑特柳斯

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东

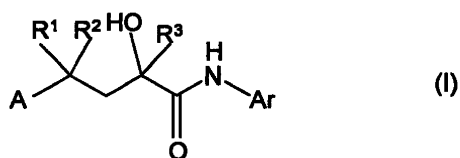
权利要求书 19 页 说明书 87 页

[54] 发明名称

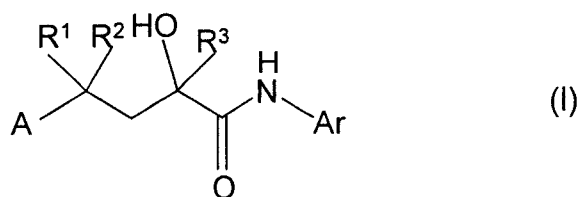
非甾体化合物在制备用于治疗炎症的药物中的应用

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物作为非甾体炎症抑制剂的的应用。



1、通式 I 的化合物以及外消旋体或经分离的立体异构体、和任选生理相容的盐在制备用于治疗炎症的药物中的应用：

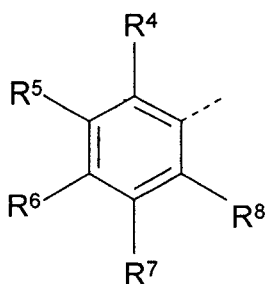


其中

R^1 和 R^2 相同或不同，并代表氢原子、 C_1-C_5 烷基，或者与链中的碳原子一起代表总共有 3—7 个环原子的环，

R^3 代表直链或支链 C_1-C_5 烷基，或者直链或支链、部分或者完全氟化的 C_1-C_5 烷基，

A 代表以下基团



虚线代表连接部位，其中

R^4-R^8 相同或不同，并代表氢原子，卤原子，氰基，硝基，

$COOR^9$ —基团，其中 R^9 代表氢原子、直链或支链 C_1-C_5 烷基或苄基，

$CONR^{10}$ —基团，其中 R^{10} 代表氢原子、直链或支链 C_1-C_5 烷基，

NHR^{11} —基团，其中 R^{11} 代表氢原子、直链或支链 C_1-C_5 烷基、部分或者完全氟化的直链或支链 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 酰基、— $SO_2-(C_1-C_5)$ 烷基或者任选被卤素或 C_1-C_5 烷基取代的— SO_2

—苯基,

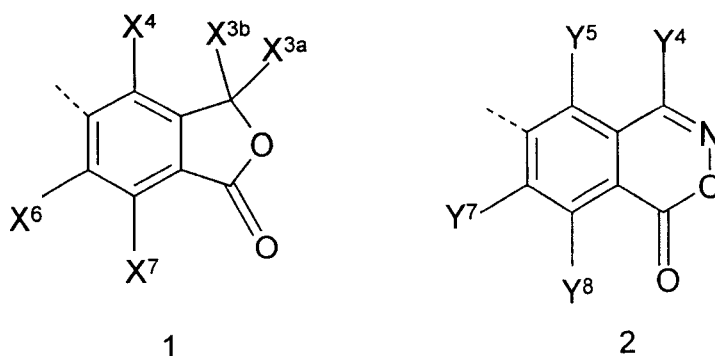
直链或支链 C_1-C_5 烷基, 直链或支链 C_2-C_5 烯基, 直链或支链 C_2

— C_5 炔基, 直链或支链、部分或者完全被氟原子取代的 C_1-

C_5 烷基, C_1-C_5 酰基, 芳基或者杂芳基, 或者

R^4 和 R^5 与环 A 中的两个碳原子一起形成总共具有 5—7 个环原子的饱和或不饱和碳环,

Ar 代表选自于以下部分通式 1 或 2 中的环系:



其中基团 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^4 、 X^6 、 X^7 (部分式 1 中) 和 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 、 Y^8 (部分式 2 中) 可相同或不同, 并代表氢原子, 直链或支链 C_1-C_5 烷基, 或者直链或支链、部分或者完全氟化的 C_1-C_5 烷基,

基团 X^4 、 X^6 、 X^7 (部分式 1 中) 或 Y^5 、 Y^7 、 Y^8 (部分式 2 中) 还可相同或不同, 并代表氢原子、卤原子、羟基、 C_1-C_5 烷氧基或者 C_1-C_5 烷酰氧基。

2、如权利要求 1 所述的应用, 其中所述化合物选自于以下组中:

6—[4—(5—氟—2—甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

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

6—[4—(2—氯—5—氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

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

6-[4-(5-氟-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

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

6-[4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(茚满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(茚满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(茚满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴-3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2-溴-3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2-溴-3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氰基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-乙烯基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-乙基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(5-氟-2-苯基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-{5-氟-2-(呋喃-2'-基)苯基}-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴-3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氯-3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯-3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氯-4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯-4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-6-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-氯-6-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-氯-6-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,3-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,3-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(4-溴-2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(4-溴-2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(4-溴-2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氯-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氯-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3,5-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,3,5-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,3,5-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3,4-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2, 3, 4-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2, 3, 4-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(4-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(5-氯-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2-氯苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2-氯苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氟苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氟苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-氟苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,5-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2,5-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2,5-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2, 3, 5-三氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2, 3, 5-三氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2, 3, 5-三氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2, 3, 5-三氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-溴苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-溴苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-溴苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

6-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

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

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

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

6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

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

(一) 5-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

(十) 5-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

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

(一) 5-[4-(5-氟-2-甲磺酰基氨基-苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

(十) 5-[4-(5-氟-2-甲磺酰基氨基-苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。

非甾体化合物在制备用于治疗炎症的药物中的应用

本申请是于 2001 年 7 月 23 日递交的第 01813490.4 号中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及非甾体化合物在制备用于治疗炎症的药物中的应用。

背景技术

与众多可良好地与糖皮质激素结合并具有炎症抑制作用的甾体化合物（糖皮质激素）相比，已知的非甾体化合物虽然可结合糖皮质激素受体，但没有表现出炎症抑制作用（参见：Nature Medicin 4 (1998) 92, Mol. Pharmacol. 52 (1997) 571）。另外，已知得自于甾体化合物的非甾体化合物对糖皮质激素受体具有亲和性，而且非常有可能是受体介导的抗炎作用（J. Med. Chem. 36, (1993), 3278-3285）。但是，这些化合物在动物实验中相对于糖皮质激素没有表现出优势，也就是说，还不可能将抗炎作用与代谢作用（例如肾上腺功能的抑制作用）分开。

WO 98/54159 公开了具有非常高的孕激素活性的非甾体化合物。该文献中声称，所要求保护的化合物部分地对糖皮质激素和/或盐皮质激素受体具有作用。在此方面，既没有具体地公开化合物，也没有公开实验结果。也就是说，由 WO 98/54159 总的要求保护的化合物范围中没有公开更为具体的化合物，这些化合物既具有高的孕激素活性又对糖皮质激素受体具有作用。但是，对已知作用具有选择性的化合物在商业应用性方面是有优势的。

WO 00/32584 公开了作为非甾体炎症抑制剂的苯酚衍生物，该衍生物在抗炎作用和非所希望的代谢副作用之间具有作用不相关性。

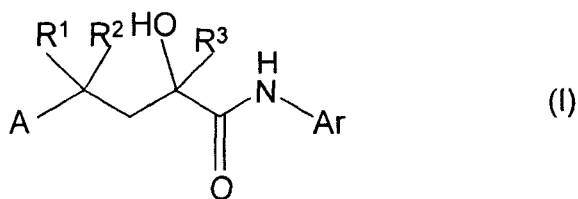
现有技术中公开的化合物尚没有在抗炎作用与非所希望的副作用之间具有更为令人满意的作用不相关性。

因此，本发明的目的是提供一种新型的非甾体炎症抑制剂，其与现有技术中的化合物相比具有至少相当或者更好的作用不相关性。

现在发现一种非甾体化合物，其可良好地与糖皮质激素受体相结合，而且通过该结合作用产生炎症抑制作用。该化合物在实验中表现出明显更好或者至少相同良好的抗炎作用与非所希望的作用之间的作用不相关性，而且优于目前已知的非甾体糖皮质激素或者具有至少相同良好的作用。

发明内容

根据本发明，其提供以下通式 I 的化合物以及外消旋体或经分离的立体异构体、和任选生理相容的盐，本发明的化合物可用于制备具有炎症抑制作用的药物：

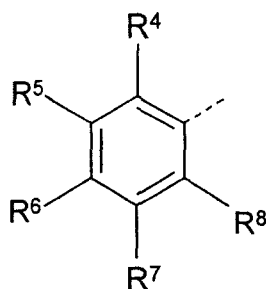


其中

R¹ 和 R² 相同或不同，并代表氢原子、C₁-C₅ 烷基，或者与链中的碳原子一起代表总共有 3-7 个环原子的环，

R³ 代表直链或支链 C₁-C₅ 烷基，或者直链或支链、部分或者完全氟化的 C₁-C₅ 烷基，

A 代表以下基团



虚线代表连接部位, 其中

R^4-R^8 相同或不同, 并代表氢原子, 卤原子, 氰基, 硝基,

$COOR^9$ -基团, 其中 R^9 代表氢原子、直链或支链 C_1-C_5 烷基或苄基,

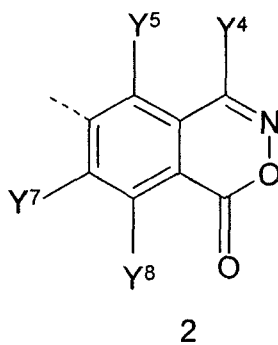
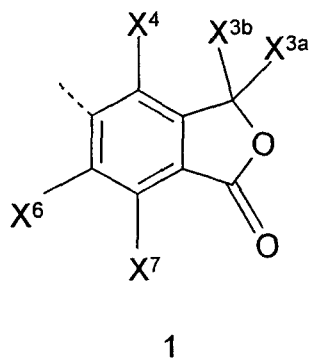
$CONR^{10}$ -基团, 其中 R^{10} 代表氢原子、直链或支链 C_1-C_5 烷基,

NHR^{11} -基团, 其中 R^{11} 代表氢原子、直链或支链 C_1-C_5 烷基、部分或者完全氟化的直链或支链 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 酰基、 $-SO_2-(C_1-C_5)$ 烷基或者任选被卤素或 C_1-C_5 烷基取代的 $-SO_2$ -苯基,

直链或支链 C_1-C_5 烷基, 直链或支链 C_2-C_5 烯基, 直链或支链 C_2-C_5 炔基, 直链或支链、部分或者完全被氟原子取代的 C_1-C_5 烷基, C_1-C_5 酰基, 芳基或者杂芳基,

R^4 和 R^5 与环 A 中的两个碳原子一起形成总共具有 5-7 个环原子的饱和或不饱和碳环,

Ar 代表选自于以下部分通式 1 或 2 中的环系:



其中基团 X^{3a} 、 X^{3b} 、 X^4 、 X^6 、 X^7 (部分式 1 中) 和 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 、 Y^8 (部分式 2 中) 可相同或不同, 并代表氢原子, 直链或支链 C_1-C_5 烷基, 或者直链或支链、部分或者完全氟化的 C_1-C_5 烷基,

基团 X^4 、 X^6 、 X^7 (部分式 1 中) 或 Y^5 、 Y^7 、 Y^8 (部分式 2 中) 还可相同或不同, 并代表氢原子、卤原子、羟基、 C_1-C_5 烷氧基或者 C_1-C_5 烷酰氧基。

根据本发明的通式 I 化合物由于存在不对称中心, 可以各种立体异

构体的形式存在。另外，外消旋体以及分离的立体异构体也属于本发明的主题。

本发明的特别主题还在于偏振光平面旋转表示为 (+) - 化合物的异构体。

在通式 I 的化合物中，各取代基中定义的基团都具有如下的含意。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 X^n 、 Y^0 中的 C_1-C_5 烷基可以是直链或支链的，并可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基、2, 2-二甲基丙基、2-甲基丁基或 3-甲基丁基。优选为甲基或乙基。

当 R^1 和 R^2 与链中的碳原子一起形成 3-7 元环时，则环原子可任选地被 1-2 个氧原子替代，并例如可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

部分或者完全氟化的 C_1-C_5 烷基可考虑部分或者完全氟化的上述烷基。它们中优选的为三氟甲基或五氟乙基，以及部分氟化的烷基如 5, 5, 5, 4, 4-五氟戊基或者 5, 5, 5, 4, 4, 3, 3-七氟戊基。优选为三氟甲基或五氟乙基。

苯基环 A 中的取代基可相互独立地如权利要求中所限定的定义，如氢原子，卤原子，氰基，硝基， NHR^{11} -基团（其中 R^{11} 可代表氢原子，直链或支链 C_1-C_5 烷基，直链或支链的部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基， C_1-C_5 酰基， $-SO_2-(C_1-C_5)$ 烷基，或者任选被卤素或 C_1-C_5 烷基取代的 $-SO_2$ -苯基），直链或支链 C_1-C_5 烷基，直链或支链 C_2-C_5 烯基，直链或支链 C_2-C_5 炔基，直链或支链、部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基， C_1-C_5 酰基，芳基或杂芳基。苯环 A 优选为 1-3 个氢原子带有不同的取代基。

另外， R^4 和 R^5 可与环 A 中的两个碳原子一起形成饱和或者不饱和的 5-7 元碳环，例如茚满、萘、四氢萘、苯并环庚烷。

本发明的主题是通式 I 的化合物的应用，其中 R^4-R^8 可相互相同或者不同并代表氢原子，卤原子，氰基，硝基， $COOR^9$ -基团（其中 R^9

代表氢原子, 直链或支链 C_1-C_5 烷基或者苄基), $CONR^{10}$ -基团 (其中 R^{10} 代表氢原子或者直链或支链 C_1-C_5 烷基), NHR^{11} -基团 (其中 R^{11} 代表氢原子, 直链或支链 C_1-C_5 烷基, 直链或支链的部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基, C_1-C_5 酰基, $-SO_2-(C_1-C_5)$ 烷基, 或者任选被卤素或 C_1-C_5 烷基取代的 $-SO_2$ -苯基), 直链或支链 C_1-C_5 烷基, 直链或支链 C_2-C_5 烯基, 直链或支链 C_2-C_5 炔基, 直链或支链、部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基, C_1-C_5 酰基, 芳基或杂芳基。

卤原子或者卤素是指氟、氯、溴或碘原子。优选为氟、氯或溴原子。

C_2-C_5 烯基例如可以是乙烯基、2-取代的乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-或3-取代的2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基。优选的烯基是在1-或2-位具有双键。甲基或乙基可特别地作为乙烯基或丙烯基的取代基。

C_2-C_5 炔基例如是乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-甲基-1-丁炔基或者1-戊炔基。优选的炔基是在1-或2-位具有叁键。

C_1-C_5 酰基例如是甲酰基、乙酰基、丙酰基、正丁酰基、2-甲基丙酰基、正戊酰基、2-甲基丁酰基、3-甲基丁酰基或者新戊酰基。

R^{11} 中的磺酰基 (C_1-C_5) 烷基例如是甲磺酰基或者乙磺酰基。 R^{11} 中任选被卤素或者 C_1-C_5 烷基取代的磺酰基苯基可以是2-氯(苯基磺酰基)、3-氯(苯基磺酰基)、4-氯(苯基磺酰基)、2-甲基(苯基磺酰基)、3-甲基(苯基磺酰基)、4-甲基(苯基磺酰基)。该磺酰基通过其自由价键结合在 NHR^{11} -基团的氮原子上。

芳基代表苯基或取代苯基。

芳基上的取代基可考虑为卤原子、氰基、硝基、 C_1-C_5 烷氧基、氨基、羟基、羧基和 C_1-C_5 烷酰基、直链或支链 C_1-C_5 烷基、直链或支链并部分或完全氟化的 C_1-C_5 烷基。

杂芳基包括芳香性杂环 5-和 6-元环，在环中可包含 1-3 个选自于氧、氮或硫原子的其他杂原子。优选为 5 元杂环。特别优选为呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、噁唑基、恶二唑基、咪唑基。

杂芳基可任选地被以下基团取代：直链或支链 C_1-C_5 烷基、直链或支链并可被氟化的 C_1-C_5 烷基和/或卤原子。

对于基团 X^n 、 Y^o 有可能的羟基可任选地以醚或者酯的形式存在，其定义如下：

用于羟基醚化的 C_1-C_5 烷基可以是如上所述的烷基，特别是甲基或乙基。

用于羟基酯化的 C_1-C_5 烷酰基可以是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基或者异戊酰基或者新戊酰基，优选为乙酰基。

用于羟基酯化的 C_1-C_5 酰基可以是例如上述的烷酰基，仍优选为乙酰基，或者是苯甲酰基、甲苯酰基、苯乙酰基、丙烯酰基、肉桂酰基或者环己基羧基。

X^4 、 X^6 、 X^7 、 Y^4 、 Y^5 、 Y^7 或 Y^8 中的 C_1-C_5 烷酰基氧基例如是甲酰基氧基、乙酰基氧基、丙酰基氧基、丁酰基氧基、异丁酰基氧基、戊酰基氧基或者异戊酰基氧基，优选为乙酰基氧基。

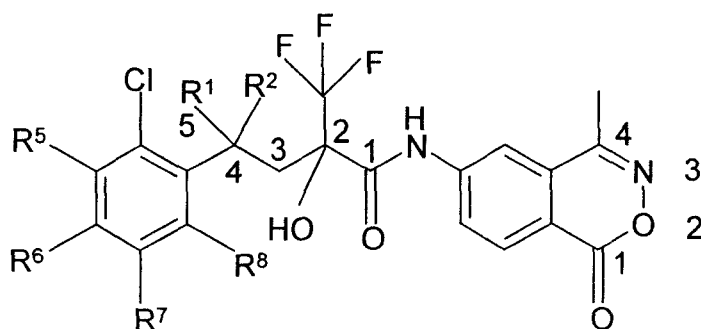
优选的化合物是，其中 Ar 代表部分式 2，而 Y^4 代表甲基。

特别优选的化合物是，其中 Ar 代表部分式 2， Y^4 代表甲基，而其余的取代基 Y^5 、 Y^7 和 Y^8 代表氢原子。

以不同的形式具有孕激素和雄激素活性的混合作用的非甾体化合物是 WO 98/54159 的主题。根据本专利申请制备具有炎症抑制作用的药物所用的根据权利要求 1 的通式 I 化合物，虽然落入 WO 98/54159 所包括的通式的范围，但在该文献中不是优选的，或者并没有直接作为化合物具体公开。因此，其是新的，而且基于炎症抑制作用与非所希望的代谢或其他作用不相关，也具备专利所需要的创造性。

在本发明的范围内非所希望的作用/影响是指代谢作用或者与其他甾体受体的结合性。

以下具体的通式 I 化合物虽然落在 WO 98/54159 之通式的范围内，但在该专利中没有被具体地提出。因此，它们也是新的，而且基于炎症抑制作用与非所希望的代谢或其他作用不相关，满足专利所需要的创造性。这些化合物也属于本发明的主题，并如下所列。本发明化合物的命名参考以下例子将更为清楚：



6-[4-(2-氯-3- R^5 -4- R^6 -5- R^7 -6- R^8 -苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。

本发明的主题在于以下化合物：

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

6-[4-(2-氯-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

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

6-[4-(5-氟-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

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

6-[4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(茚满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]

—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(茚满—4'—基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(茚满—4'—基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(5—氟—2—乙烯基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(5—氟—2—乙烯基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(5—氟—2—乙烯基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基—4—(4—三氟甲基苯基)—戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基—4—(4—三氟甲基苯基)—戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基—4—(4—三氟甲基苯基)—戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(2—溴—3, 5—二氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(2—溴—3, 5—二氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(2—溴—3, 5—二氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(3, 5—二氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(3, 5—二氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(3, 5—二氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基

戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氰基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-乙烯基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-乙基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(5-氟-2-苯基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-{5-氟-2-(呋喃-2'-基)苯基}-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴-3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2-氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2-氯-3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲

基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯-3-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氯-4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯-4-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氯-6-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氯-6-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氯-6-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2,3-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,3-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,4-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,5-二氯苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(2,5—二氯苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(2,5—二氯苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(4—溴—2—氯苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(4—溴—2—氯苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(4—溴—2—氯苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(2—氯—3—甲氧基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(2—氯—3—甲氧基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(2—氯—3—甲氧基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(2—氯—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(2—氯—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(2—氯—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(2—氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(2—氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2,3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(2—氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基

氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2,4-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3,5-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[4-(2,3,5-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲

基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,3,5-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3,4-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2,3,4-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,3,4-三氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(4-氯-2-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-溴苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]

—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(2—溴苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(2—溴苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(4—氟—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(4—氟—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(4—氟—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(5—氟—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(5—氟—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(5—氟—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[4—(5—氯—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[4—(5—氯—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[4—(5—氯—2—三氟甲基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—

三氟甲基戊酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氯苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-氯苯基)-环戊基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+) 6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-) 6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三

氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2-氯-4-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2-氯-5-氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2,4-二氯苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基

丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-三氟甲基-苯基)-环己基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-环丁基}-2-羟基

—2—三氟甲基丙酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[3—{1—(2—氟苯基)—环丙基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环丙基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环丙基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[3—{1—(2—氟苯基)—环丁基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环丁基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环丁基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[3—{1—(2—氟苯基)—环戊基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环戊基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环戊基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[3—{1—(2—氟苯基)—环己基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环己基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(+) 6—[3—{1—(2—氟苯基)—环己基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

6—[3—{1—(2, 3—二氟苯基)—环丙基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

(—) 6—[3—{1—(2, 3—二氟苯基)—环丙基}—2—羟基—2—三氟

甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2,3-二氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,5-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2,5-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2,5-二氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[3-{1-(2,3,5-三氟苯基)-环丁基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[3-{1-(2-溴苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[3-{1-(2-溴苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[3-{1-(2-溴苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

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

(一) 5-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

(十) 5-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(一) 6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(十) 6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2

- 三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- 5—[4—(2—乙酰基氨基—5—氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮
- (—) 5—[4—(2—乙酰基氨基—5—氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮
- (+) 5—[4—(2—乙酰基氨基—5—氟苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮
- 5—[4—(5—氟—2—甲磺酰基氨基—苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮
- (—) 5—[4—(5—氟—2—甲磺酰基氨基—苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮
- (+) 5—[4—(5—氟—2—甲磺酰基氨基—苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—2—苯并[c]呋喃酮
- 6—[4—(2—溴—3—甲氧基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- (—) 6—[4—(2—溴—3—甲氧基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- (+) 6—[4—(2—溴—3—甲氧基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- 6—[4—(2—溴—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- (—) 6—[4—(2—溴—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- (+) 6—[4—(2—溴—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- 6—[4—(2—溴—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟甲基戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮
- (—) 6—[4—(2—溴—3—羟基苯基)—2—羟基—4—甲基—2—三氟

甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-4-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(-)-6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

(+)-6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

本发明具体的方面是如上所述的2,3-苯并噁嗪-1-酮。

本发明的再一个方面是如上所述的化合物，其中2,3-苯并噁嗪-1-酮在3位携带甲基。

如果通式I的化合物以盐的形式存在，其可例如是盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐或者琥珀酸盐的形式。

当本发明的化合物以外消旋混合物存在时，其可通过本领域技术人

员已知的外消旋体分离方法分离成纯的旋光体形式。例如，外消旋混合物可在本身为旋光性的载体材料（CHIRALPAK AD®）上通过色谱法分离为纯的异构体。另外也可如下进行分离：通式 I 的外消旋化合物中的游离羟基用旋光性的酸进行酯化，所得的非对映异构体形式的酯通过分级结晶或者色谱法分离，然后所分离的酯再皂化为光学纯的异构体。上述旋光性酸例如可使用扁桃酸、樟脑磺酸或者酒石酸。

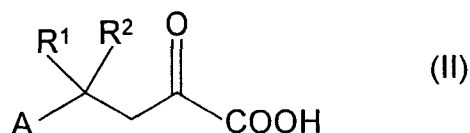
制备本发明化合物的方法

根据本发明的化合物可如下制备：由可市售得到或者通过已知方法得到的苯基化合物，构建 $C(R^1)(R^2)-CH_2-C(OH)(R^3)-B-NH-Ar$ 链，其中在最后的步骤中引入基团 R^3 或者通过形成酰胺键 $B-NH-Ar$ ，引入式 (1) 或 (2) 的环系 ($=Ar$)。

如果需要，化合物可通过以下所述的方法制备，而且其中 A 是取代芳香环，根据已知的方法在该芳香基团上进行选择地取代。这些方法例如是催化氢化多重键、硝化和卤化。此外，卤素和硝基取代提供了其他修饰的可能性。因此，按照本领域技术人员已知的方法，在钯催化剂存在下，用硼、锡或锌试剂可得到芳基溴化物。硝基化合物可被还原为苯胺衍生物，例如氢解，或者用金属如铁或锌。苯胺化合物可按照已知的方法再进行重氮化反应，例如根据 Sandmeyer 反应。

(A)

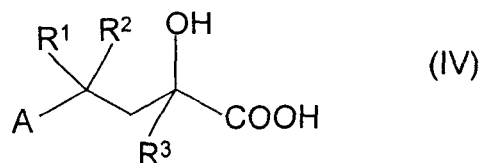
通式 II 的 α -羰基羧酸



式中 A、 R^1 和 R^2 与通式 I 中的定义相同，

或者在催化剂存在下任选地用式 $(R^{12})_3SiR^3$ (III) 的化合物进行酯化，式中 R^3 与通式 I 中的定义相同， R^{12} 为 C_1-C_5 烷基，

或者与烷基金属化合物反应，例如格氏试剂或者烷基锂，形成式 IV 的化合物：



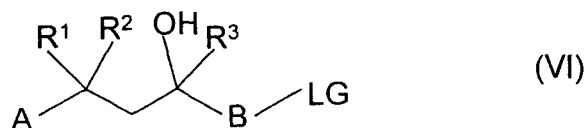
催化剂可以是氟化物—盐或者碱性化合物如碱金属碳酸盐 (J. Am. Chem. Soc. 111, 393 (1989))。

上述酯还可任选地裂开，然后与通式 $\text{Ar}-\text{NH}-\text{R}^{13}$ (V) 的化合物反应，式中 R^{13} 代表氢原子或者 C_1-C_5 酰基，而 Ar 与通式 I 中的定义相同，其中随后可断裂基团 R^{13} ，形成通式 I 的化合物，或者

任选地通过转化为酰氯对酸官能团进行活化后直接与通式 $\text{Ar}-\text{NH}-\text{R}^{13}$ (V) 的化合物反应，式中 R^{13} 代表氢原子或者 C_1-C_5 酰基，而 Ar 与通式 I 中的定义相同，其中随后按照任意的顺序断裂基团 R^{13} ，然后与式 $(\text{R}^{12})_3\text{SiR}^3$ (III) 的化合物反应，式中 R^3 和 R^{12} 与上述定义相同，形成通式 I 的化合物。

(B)

通式 VI 的化合物



式中 A、B、 R^1 、 R^2 和 R^3 与通式 I 中的定义相同，而 LG 代表离去基团，与式 $\text{Ar}-\text{NH}-\text{R}^{13}$ (V) 的化合物反应，式中 R^{13} 代表氢原子或者 C_1-C_5 酰基，而 Ar 与通式 I 中的定义相同，其中随后可断裂基团 R^{13} ，形成通式 I 的化合物。

通式 VI 的化合物可仅以中间产物的形式形成，在需要时进行分离，

或者可原位产生。例如，其可以是由相应的羧酸形成的酰氯中间体。对于离去基团，例如可以是氟、氯或者溴原子，或者在不形成酰氯中间体时，可以是甲磺酸基或者甲苯磺酸基。

物质在糖皮质激素受体（GR）上的结合借助重组受体进行检验。在结合研究中使用 Sf9 细胞的胞溶胶（cytosol）制剂，该细胞用编码 GR 的重组杆状病毒感染。与作为参考物质的 $[^3\text{H}]$ -地塞米松相比，本发明的物质对 GR 表现出高一非常高的亲和性。

另外，使用 Sf9 细胞的胞溶胶制剂，该细胞用编码 GR 的重组杆状病毒感染，进行盐皮质激素受体（MR）的结合测试，与作为参考物质的 $[^3\text{H}]$ -醛甾酮相比表现出对 MR 的亲和性。

糖皮质激素抗炎作用的基本的分子机理是，其通过 GR 介导抑制细胞因子、粘连分子、酶以及其他炎性因子的转录。该抑制作用可通过 GR 与其他转录因子如 AP-1 和 NF- κ B 的相互作用来实现（参见：Cato, ACB 和 Wade E, BioEssays 18, 371-378, 1996）。

在人单核细胞系 THP-1 中，本发明的通式 I 化合物抑制通过脂多糖（LPS）诱发的细胞因子 IL-8 的分泌。细胞因子的浓度通常可通过市售的 ELISA 试剂盒来测定。

本发明通式 I 化合物的抗炎作用在动物实验中通过巴豆油诱发的大鼠和小鼠炎症进行测试（J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108）。在此，在动物的耳朵上局部施用巴豆油的乙醇溶液。测试物质在施用巴豆油的同时或者之前 2 小时进行局部或者全身给药。16-24 小时后，测量耳部的重量作为炎症水肿的量度，过氧化酶活性作为粒细胞移入的量度，以及弹性酶活性作为嗜中性粒细胞移入的量度。在该实验中，本发明的通式 I 化合物在局部以及全身给药后都抑制上述三种炎症参数。

糖皮质激素疗法中最常见的副作用是所谓的“甾体糖尿病”（参见：Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998）。其原因是通过诱发对此负责的酶以及由蛋白质分解产生的游离氨

基酸（糖皮质激素的分解代谢作用）在肝脏刺激葡萄糖异生。肝脏中异化的新陈代谢的密码酶（Schlüsselenzym）是酪氨酸氨基转移酶（TAT）。该酶的活性可通过光度测量肝匀浆来测定，并可作为糖皮质激素之非所希望的代谢作用的良好量度。为测量 TAT 诱导作用，在给药测试物质后 8 小时杀死动物，取出肝脏，并测量匀浆中的 TAT 活性。通式 I 的化合物在具有抗炎作用的剂量时在本实验中没有或者仅是非常小地诱发酪氨酸氨基转移酶。

总之，通式 I 的新化合物与目前使用的甾体糖皮质激素相比具有以下性质：

— 非甾体结构（也就是说，本发明的物质在以下患者中仍是有作用的，这些患者由于对常规糖皮质激素的甾体基本结构具有过敏反应而不再适合用这些激素进行治疗（参见：Lutz, ME, el-Azhary RA, Mayo Clin. Proc. 72, 1141-1144, 1997））

— 类似良好的抗炎作用，但代谢作用小

由于其抗炎以及另外的抗过敏、免疫抑制和抗增殖作用，根据本发明的通式 I 化合物可用作治疗或者预防哺乳动物和人中以下病症的药物（在此术语“病症”是指以下适应症）：

（i）伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的肺病

— 各种原因的慢性阻塞性肺病，特别是支气管哮喘

— 各种原因的支气管炎

— 所有形式的限制性肺病，特别是过敏性肺泡炎

— 所有形式的肺水肿，特别是毒性肺水肿

— 肉样瘤病和肉芽肿病，特别是伯克肉样瘤

（ii）伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的风湿病/自体免疫病/关节病

— 所有形式的风湿病，特别是类风湿关节炎、急性风湿发热、风湿性多肌痛

— 反应性关节炎

— 其他原因的炎性软组织病

—变性关节炎病（关节痛）中的关节炎症状

—创伤性关节炎病

—各种原因的胶原性疾病，如全身性红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、
皮肌炎、斯耶格伦（Sjogren）综合症、斯提尔（Still）综合症、费耳提
（Felty）综合症

（iii）伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的过敏

—所有形式的过敏反应，如昆克（Quincke）水肿、枯草热
（Heuschnupfen）、昆虫叮咬、由药物、血液衍生物、造影剂等产生的过
敏反应、过敏性休克、荨麻疹、接触性皮炎

（iv）血管炎症（血管疾病）

—结节性全动脉炎、颞动脉炎、结节性红斑

（v）伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的皮肤疾病

—特异反应性皮炎（特别是儿童时期）

—牛皮癣

—毛发红糠疹

—由不同病因如辐射、化学品、灼烧等诱发的红斑病

—大泡皮肤病

—形成苔癣样环的疾病

—搔痒（如过敏性的）

—皮脂溢性湿疹

—红斑痤疮

—寻常大疱疮

—多形渗出性红斑

—龟头炎

—女阴炎

—脱发如斑秃

—皮肤 T 细胞淋巴瘤

（vi）伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的肾病

- 肾病综合症
- 所有的肾炎
 - (vii) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的肝病
- 急性肝细胞衰变
- 不同病因如病毒、毒素、药物诱发的急性肝炎
- 慢性攻击性和/或慢性间隙性肝炎
 - (viii) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的胃肠道疾病
- 节段性回肠炎（克罗恩病）
- 溃疡性结肠炎
- 胃炎
- 回流性食管炎
- 其他病因的胃肠疾病，如地方性炎症性腹泻
 - (ix) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的直肠疾病
- 肛门湿疹
- 肛裂
- 痔疮
- 自发性直肠炎
 - (x) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的眼病
- 过敏性角膜炎、色素层炎、虹膜炎
- 结膜炎
- 睑炎
- 视神经炎
- 脉络膜炎
- 交感性眼炎
 - (xi) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的颈—鼻—耳区域的疾病
- 过敏性鼻炎、枯草热
- 外耳炎，例如由接触、感染等引发的
- 中耳炎

(xii) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的神经疾病

—脑水肿，特别是肿瘤引发的脑水肿

—多发性硬化

—急性脑脊髓炎

—脑膜炎

—不同形式的痉挛发作，如 NBS 痉挛

(xiii) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的血液病

—获得性溶血性贫血

—自发性血小板减少症

(xiv) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的肿瘤疾病

—急性淋巴性白血病

—恶性淋巴瘤

—淋巴肉芽肿

—淋巴肉瘤

—特别是乳腺癌、支气管癌和前列腺癌的扩大转移

(xv) 伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的内分泌疾病

—内分泌眶部疾病

—甲状腺毒性危象

—奎尔万氏 (de Quervain) 甲状腺炎

—桥本氏 (Hashimoto) 甲状腺炎

—巴塞多 (Basedow) 病

(xvi) 器官和组织移植，移植物对抗宿主疾病

(xvii) 严重的休克状态，如变应性休克、全身炎症反应综合征 (SIRS)

(xviii) 以下情况中的替代疗法：

—先天性原发性肾上腺机能不全，如先天性肾上腺生殖器综合症

—获得性原发性肾上腺机能不全，如艾狄生 (Addison) 病、自身免疫性肾上腺炎、后感染 (postinfektioes)、肿瘤、转移等

- 先天性并发性肾上腺机能不全，如垂体机能不全
- 获得性并发性肾上腺机能不全，如后感染、肿瘤等
- （xix）伴随炎症、过敏和/或增殖性过程的呕吐
- 例如在与 5-HT₃ 拮抗剂组合时，在细胞损伤毒素（cytostica）诱发的呕吐中
- （xx）炎症中的疼痛，如腰痛

此外，根据本发明的通式 I 化合物还可用于治疗 and 预防目前使用合成糖皮质激素的其他疾病（参见：Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998）。

所有上述适应症（i）—（xx）都详细描述于以下文献中：Hatz, HJ, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998。

在上述病症的治疗中，合适的剂量是不同的并取决于例如通式 I 化合物的作用强度、宿主、给药类型、以及待治疗病症的类型和严重程度，还有就是用于治疗或者预防目的。

本发明还涉及以下方面：

（i）根据本发明的通式 I 化合物或其混合物在制备用于治疗上述疾病的药物中的应用；

（ii）治疗上述疾病的方法，该方法包括给药一定量根据本发明的化合物，其中所述量可抑制所述疾病，并将所述量的化合物给予需要该药物的患者；

（iii）治疗上述疾病的药物组合物，其包括根据本发明的化合物或其混合物以及至少一种药学辅剂和/或载体物质。

通常情况下，当日剂量为 1 μg—100000 μg 本发明化合物/kg 体重时，可预期在动物中产生满意的结果。在更大的哺乳动物如人中，推荐

的日剂量为 $1\text{ }\mu\text{g}$ — $100000\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重。优选的剂量为 10 — $30000\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重，更优选的剂量为 10 — $10000\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重。例如，该剂量可适当地每日给药多次。在治疗急性休克（例如过敏性休克）时，可给药单个剂量，该剂量可明显地超出上述剂量。

本发明的新化合物可按照已知的方式配制出各种制剂，其中活性物质与制剂中常用的载体物质、填料、崩解剂、粘合剂、保湿剂、润滑剂、吸附剂、稀释剂、调味剂、颜料等一起加工，然后转化为所希望的剂型。对此可参考以下文献：Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)。

对于口服给药，可特别考虑片剂、锭剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、糊剂、混悬剂、乳剂或者溶液剂。

对于非胃肠道给药，可使用注射剂和输液剂。

对于关节内注射，可使用相应配制的晶体混悬剂。

对于肌肉内注射，可使用水溶液和油溶液或者混悬剂以及相应的贮库制剂。

在直肠给药时，本发明的新化合物可为栓剂、胶囊、溶液（如灌肠液）和软膏的形式用于全身给药，也可用于局部治疗。

在用于肺部给药时，本发明的新化合物可为气雾剂和吸入剂的形式。

在眼、外听道、中耳、鼻腔和鼻旁窦的局部给药时，本发明的新化合物可以滴剂、软膏和甘香酒剂等相应的药物制剂使用。

在局部给药时，可使用凝胶剂、软膏、脂软膏、乳膏、糊剂、粉剂、乳剂和甘香酒剂等剂型。通式 I 化合物的剂量在这些制剂中的剂量应为 0.001 — 20% ，以达到足够的药理作用。

本发明可包括作为治疗活性物质的根据本发明的通式 I 化合物。另外，本发明还可包括作为治疗活性物质的根据本发明的通式 I 化合物以及药学上可接受的辅剂和载体物质。本发明还可包括药物组合物，该组合物包含药物活性的本发明化合物之一或其混合物和药学上可接受的盐或者药学上可接受的辅剂和载体物质。

具体实施方式

通过以下实施例将更为详细地说明根据本发明的化合物，但这些实施例绝不是用于限制本发明的范围。重要预备步骤的合成如果未在实验部分中公开，则为现有技术，并可例如由 WO 98/54159 得到。

实验部分

实施例 1

6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

实施例 2

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

预备步骤:

2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基-丙腈

将 5.25 g 的 (5-氟-2-甲基苯基) 乙腈和 5.25 ml 的碘甲烷溶解在 70 ml 的二甲基甲酰胺中，然后在冰冷却下与 2.7 g 的氢化钠 (80%) 混合 2.5 小时。在 0℃ 下 3 小时以及室温下 16 小时后，与冰水和乙酸乙酯混合，用 1 M 盐酸进行酸化，乙酸乙酯相用水洗涤，干燥 (硫酸钠)，然后蒸发浓缩。得到 6.1 g 油状的 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙腈。

2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛

6.1 g 的 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙腈溶解在 60 ml 甲苯中，然后在 -70℃ 下与 44 ml 的 1.2 M 二异丁基氢化铝甲苯溶液混合 45 分钟。在 -78℃ 下 4 小时后，滴加 120 ml 的乙酸乙酯。温热至室温，

然后用 2 N 硫酸洗涤三次、用水洗涤一次。乙酸乙酯相干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。蒸馏后得到 5.3 g 的 2-（5-氟-2-甲基苯基）-2-甲基丙醛，沸点：120°C/0.031 hPa。

4-（5-氟-2-甲基苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸

8.04 ml 的 2-乙基磷酰基-2-乙氧基乙酸乙酯在 40 ml 四氢呋喃中的溶液在冰冷下于 20 分钟内与 16.5 ml 的 2 M 异丙基酰胺锂四氢呋喃溶液混合，然后在 0°C 下搅拌 30 分钟。在 30 分钟内，于 0°C 下向其中滴加 5.2 g 的 2-（5-氟-2-甲基苯基）-2-甲基丙醛于 30 ml 四氢呋喃中的溶液。室温下 20 小时后，添加 2 N 硫酸，用乙酸乙酯萃取，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。粗产物用 100 ml 的 2 M 氢氧化钠溶液皂化。得到 5 g 的酸，该酸在强烈搅拌下与 450 ml 的 2 N 硫酸一起回流加热。用乙酸乙酯萃取并用水洗涤后，得到 4 g 淡黄色油状的 4-（5-氟-2-甲基苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸。

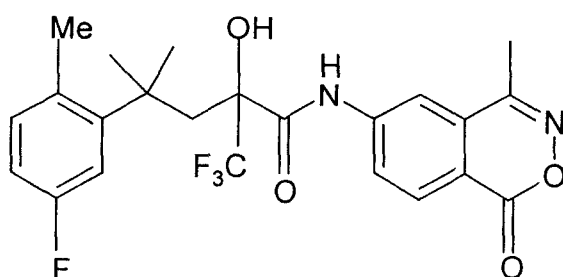
5-[4-（5-氟-2-甲基苯基）-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮

950 mg 的 4-（5-氟-2-甲基苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸在 15 ml 二甲基乙酰胺中的溶液在 -10°C 下与 0.322 ml 的亚硫酰氯混合，在 -10°C 下搅拌 30 分钟，然后在 0°C 下搅拌 1 小时，接着与 750 mg 的 5-氨基 2-苯并[c]呋喃酮混合。在室温下 16 小时后，与 2 M 盐酸和乙酸乙酯混合，有机相用水洗涤至中性，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。在硅胶上进行色谱分离（己烷：乙酸乙酯=3：2）以及用二异丙基醚重结晶后，得到 486 mg 的 5-[4-（5-氟-2-甲基苯基）-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点：153°C。

6-[4-（5-氟-2-甲基苯基）-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

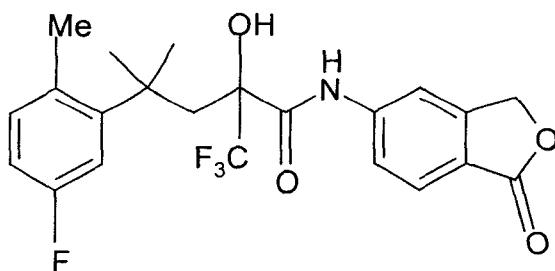
按照类似于 5-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮的方法, 由 4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸和 6-氨基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮得到标题化合物, 熔点: 186°C。

6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮



514 mg 的 6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮溶解在 10 ml 的二甲基甲酰胺中, 在 0°C 下与 192 mg 的碳酸铯及 0.44 ml 的三氟甲基(三甲基)硅烷混合。在 0°C 下 1 小时以及室温下 16 小时后, 重新冷却至 0°C, 然后与 1.3 ml 的 1 M 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液混合。在 0°C 下 30 分钟后, 添加 2 N 硫酸和乙酸乙酯, 乙酸乙酯相用水洗涤, 干燥(硫酸钠)并蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯(3: 2)进行色谱分离后得到 220 mg 的 6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮, 熔点: 175-176°C。

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



类似于实施例 1 的方法，由 5-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮得到标题化合物，熔点：165-168℃。

由实施例 1 分离对映体：

实施例 1 中得到的对映体混合物在手性载体材料上（CHIRALPAK AD®, DAICEL 公司）用己烷/乙醇（9: 1, vv）进行色谱分离。由 140 mg 的外消旋体得到：

（-）6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮，第一馏分：57 mg，熔点：203-204℃， $\alpha_D = -92.7^\circ$ （ $c=0.5$ ，在四氢呋喃中），以及

（+）6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮，第二馏分：56 mg，熔点：202-203℃。

实施例 3

6-[4-(2-氯-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤：

2-(2-氯-5-氟苯基)-2-甲基丙腈

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙腈的制备方法，合成 2-(2-氯-5-氟苯基)-2-甲基丙腈，沸点：100℃/0.04 hPa。

2-(2-氯-5-氟苯基)-2-甲基丙醛

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛的制备方法，得到 2-(2-氯-5-氟苯基)-2-甲基丙醛，沸点：120℃/0.04 hPa。

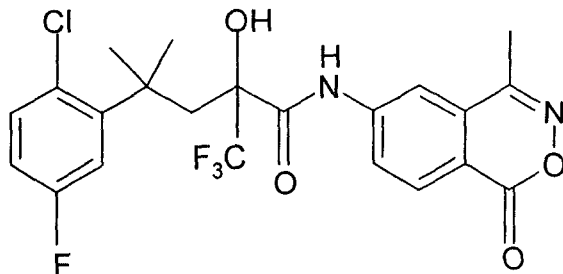
4-(2-氯-5-氟苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸

类似于 4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸的方法，得到油状的 4-(2-氯-5-氟苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸。

6-[4-(2-氯-5-氟苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

按照类似于 5-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮的方法，由 4-(2-氯-5-氟苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸和 6-氨基-2,3-苯并噁嗪-1-酮得到标题化合物，熔点：198-199℃。

6-[4-(2-氯-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于实施例 1，由 6-[4-(2-氯-5-氟苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮得到标题化合物，熔点：201-203℃。

由实施例 3 分离对映体:

实施例 3 中得到的对映体混合物在手性载体材料上 (CHIRALPAK AD®, DAICEL 公司) 用己烷/乙醇 (19: 1, vv) 进行色谱分离。由 190 mg 的外消旋体得到:

(-)-6-[4-(2-氯-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第一馏分: 61 mg, 熔点: 247-249°C, $\alpha_D = -74.2^\circ$ ($c=0.5$, 在四氢呋喃中), 以及

(+)-6-[4-(2-氯-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第二馏分: 74 mg, 熔点: 247-249°C。

类似于实施例 3 制备以下表 1-3 中所示的化合物。

氯化合物

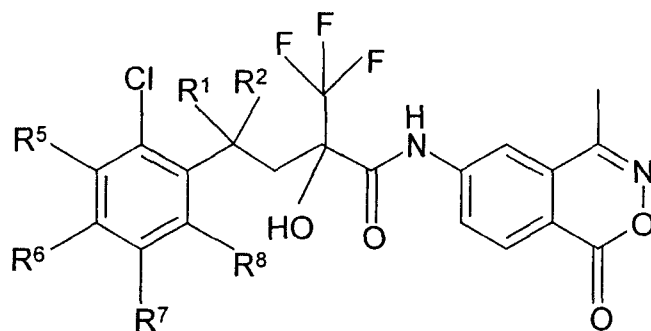


表 1

化合物	R5	R6	R7	R8	R1/R2	熔点 (°C)	异构体或 $[\alpha]_D$
1	H	H	H	H	CH ₃	169-171	外消旋体
2	H	H	H	H	CH ₃	198	-173.3
3	H	H	H	H	CH ₃	199	(+)-形式

4	F	H	H	H	CH ₃	189—192	外消旋体
5	F	H	H	H	CH ₃	189—192	-89.1
6	F	H	H	H	CH ₃	220—223	+78.2
7	H	F	H	H	CH ₃	208—209	外消旋体
8	H	F	H	H	CH ₃	179	-77.1
9	H	F	H	H	CH ₃	181—182	+74.6
10	H	H	H	F	CH ₃	222—224	外消旋体
11	H	H	H	F	CH ₃	232—235	-110.0
12	H	H	H	F	CH ₃	230—233	+106.0
13	Cl	H	H	H	CH ₃	228—230	外消旋体
14	Cl	H	H	H	CH ₃	252—254	-32.8
15	Cl	H	H	H	CH ₃	255—256	+29.3
16	H	Cl	H	H	CH ₃	249—253	外消旋体
17	H	Cl	H	H	CH ₃	253—255	-126.2
18	H	Cl	H	H	CH ₃	252—256	(+)-形式
19	H	H	Cl	H	CH ₃	210—211	-96.7
20	H	H	Cl	H	CH ₃	208—209	100.8
21	H	Br	H	H	CH ₃	155—157	外消旋体
22	H	Br	H	H	CH ₃	151—152	-16.6
23	H	Br	H	H	CH ₃	150—155	(+)-形式
24	OH	H	H	H	CH ₃	235—241	-75.3
25	OH	H	H	H	CH ₃	236—240	+76.0

氟化合物:

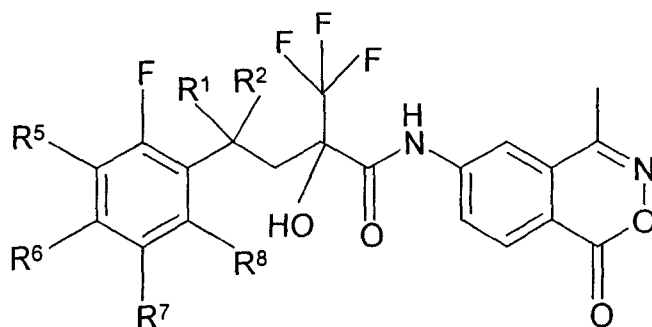


表 2

化合物	R5	R6	R7	R8	R1/R2	熔点 (°C)	异构体或 $[\alpha]_D$
26	H	H	H	H	CH ₃	220	-85.5
27	H	H	H	H	CH ₃	227	(+)-形式
28	F	H	H	H	CH ₃	204	外消旋体
29	F	H	H	H	CH ₃	204—205	-90.3
30	F	H	H	H	CH ₃	204—205	+83.0
31	H	F	H	H	CH ₃	175—176	-83.8
32	H	F	H	H	CH ₃	176—177	(+)-形式
33	H	H	F	H	CH ₃	174	-81.5
34	H	H	F	H	CH ₃	174—176	(+)-形式
35	H	H	H	F	CH ₃	205—210	外消旋体
36	H	H	H	F	CH ₃	230—240	-71.3
37	H	H	H	F	CH ₃	240—245	(+)-形式
38	F	H	F	H	CH ₃	209	外消旋体
39	Cl	H	H	H	CH ₃	189—192	-64.0
40	Cl	H	H	H	CH ₃	184—187	(+)-形式
41	H	Cl	H	H	CH ₃	239—141	外消旋体
42	H	Cl	H	H	CH ₃	210—215	-67.7
43	H	Cl	H	H	CH ₃	198—199	(+)-形式
44	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	197—200	外消旋体

溴化合物

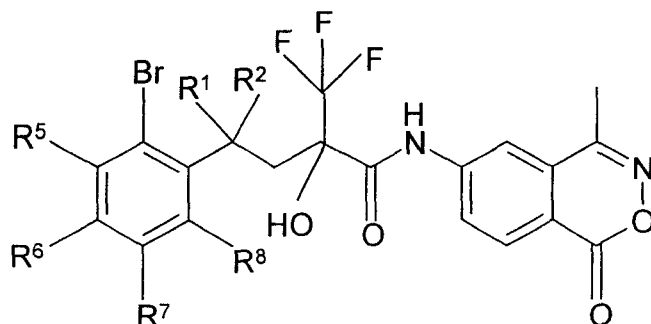


表 3

化合物	R5	R6	R7	R8	R1/R2	熔点 (°C)	异构体或 $[\alpha]_D$
45	H	H	H	H	CH ₃	186—191	外消旋体
46	H	H	H	H	CH ₃	209—211	-65.0
47	H	H	H	H	CH ₃	205—207	+66.0

实施例 4

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

预备步骤:

2-(3-氟苯基)-2-甲基丙腈

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙腈的制备方法, 合成 2-(3-氟苯基)-2-甲基丙腈, 沸点: 102—103°C/0.029 hPa。

2-(3-氟苯基)-2-甲基丙醛

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛的制备方法, 得到 2-(3-氟苯基)-2-甲基丙醛, 沸点: 120°C/0.04 hPa。

4-(3-氟苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸

类似于 4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸的方

法，得到油状的 4-（3-氟苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸。

4-（3-氟苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸乙酯

5.6 g 的 4-（3-氟苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸和 0.197 ml 的硫酸在 150 ml 的乙醇中加热回流 3 小时。蒸馏除去溶剂。残留物放入乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），然后蒸发浓缩。旋转蒸馏后，得到 5.6 g 的 4-（3-氟苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸乙酯，其沸点为 130°C/0.04 hPa。

4-（3-氟苯基）-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

5.3 g 的 4-（3-氟苯基）-4-甲基-2-氧代戊酸乙酯在 60 ml 二甲基甲酰胺中于 0°C 下与 3.25 g 的碳酸铯和 4.63 ml 的三氟甲基（三甲基）硅烷混合。在 0°C 下 1 小时以及室温下 16 小时后，重新冷却至 0°C，并与 20 ml 的 1 M 四丁基氟化铵之四氢呋喃溶液混合。在 0°C 下 30 分钟后，添加 2 N 硫酸和乙酸乙酯，其中乙酸乙酯相用水洗涤，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯（20：1）进行色谱分离并旋转蒸馏后，得到 4.45 g 的 4-（3-氟苯基）-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯（沸点：100°C/0.04 hPa）。

4-（5-氟-2-硝基苯基）-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

4-（3-氟-4-硝基苯基）-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯

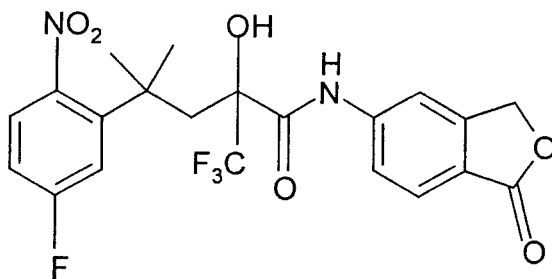
将 3.3 g 的 4-（3-氟苯基）-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯溶解在 20 ml 的三氟乙酸中，然后在 0°C 下与 0.84 ml 的 100% 硝酸混合。在 0°C 下 3 小时以及室温下 16 小时后，在冰上析出沉淀，抽出该结晶体，用水洗涤并干燥。用己烷重结晶，得到 2.5 g 的 4-（5-氟-2-硝基苯基）-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯，熔点为

66–67℃。用己烷–乙酸乙酯（8：1）在硅胶上进行色谱分离，由母液得到作为第一流出物的另外 500 mg 的 4–（5–氟–2–硝基苯基）–2–羟基–4–甲基–2–三氟甲基戊酸乙酯以及作为第二流出物的 800 mg 油状的 4–（3–氟–4–硝基苯基）–2–羟基–4–甲基–2–三氟甲基戊酸乙酯。

4–（5–氟–2–硝基苯基）–2–羟基–4–甲基–2–三氟甲基戊酸

将 2.4 g 的 4–（5–氟–2–硝基苯基）–2–羟基–4–甲基–2–三氟甲基戊酸乙酯溶解在 30 ml 乙醇中，然后与 60 ml 的 1 M 氢氧化钠溶液混合。在室温下 2 天后，蒸发浓缩，将残留物溶解在水中，在 0℃ 下酸化，然后用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相用水洗涤至中性，干燥（硫酸钠），然后蒸发浓缩。用异丙基醚结晶后，得到 4–（5–氟–2–硝基苯基）–2–羟基–4–甲基–2–三氟甲基戊酸，熔点为 130–131℃。

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

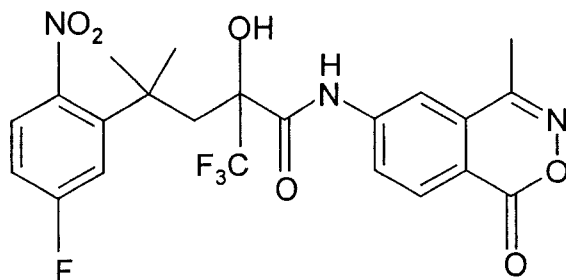


255 mg 的 4–（5–氟–2–硝基苯基）–2–羟基–4–甲基–2–三氟甲基戊酸在 3 ml 的二甲基甲酰胺中于 0℃ 下与 0.105 ml 的亚硫酰氯混合，在 0℃ 下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 45 分钟，接着与 300 mg 的 5–氨基 2–苯并[c]呋喃酮混合。在室温下 16 小时后，与 2 M 盐酸和乙酸乙酯混合，有机相用水洗涤至中性，干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩。在硅胶上用己烷–乙酸乙酯（3：2）进行色谱分离并用二异丙基醚重结晶后，得到 80 mg 的 5–[4–（5–氟–2–硝基苯基）–2–羟基–4–甲

基-2-三氟甲基戊酰基氨基] 2-苯并[c]呋喃酮，熔点为 200—201℃。

实施例 5

5-[4-(5-氟-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于实施例 4，由 4-(5-氟-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸和 6-氨基-2,3-苯并噁嗪-1-酮得到标题化合物，熔点：208—210℃。

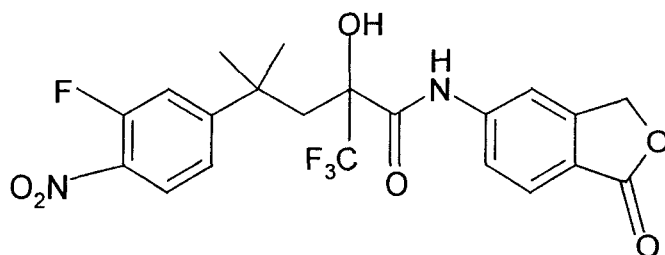
实施例 6

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

4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸

按照实施例 4 中制备 4-(5-氟-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸的类似方法，由 4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸乙酯制得油状的标题化合物。

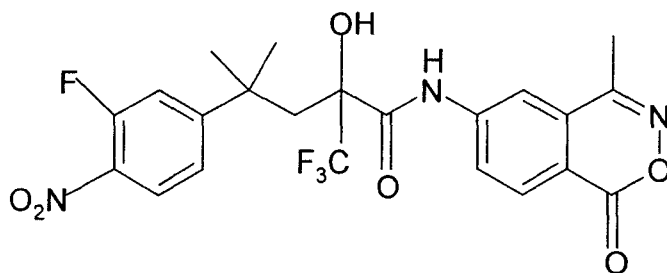
5-[4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基] 2-苯并[c]呋喃酮



按照类似于实施例 4 的方法由 4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸和 5-氨基-2-苯并[c]呋喃酮制得标题化合物, 熔点 188-190℃。

实施例 7

6-[4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于实施例 4, 由 4-(3-氟-4-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酸和 6-氨基-2,3-苯并噁嗪-1-酮得到标题化合物, 熔点: 236-237℃。

实施例 8

6-[4-(2-溴-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤

3-甲基-2-丁烯酸-(4-氟苯基)酰胺

10.0 g (0.1 mol) 的 3-甲基-2-丁烯酸在 200 ml THF 中的溶液在 0℃下与 9.4 ml (0.1 mol) 的氯甲酸乙酯和 14.1 ml (0.1 mol) 的三乙胺

混合。在室温下 10 分钟后，向其中添加 10.6 ml (0.11 mol) 的 4-氟苯胺。反应物在室温下搅拌 1 小时，用水稀释，然后用乙酸乙酯 (1 L) 萃取。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥 (硫酸钠)，并真空蒸发浓缩。残留物在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱纯制。产率为 18.8 g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.92 (d, 3H), 2.25 (d, 3H), 5.71 (sept, 1H), 7.02 (t, 2H), 7.13 (br., 1H), 7.50 (br., 2H)

3, 4-二氢-4, 4-二甲基-6-氟-2-喹诺酮

将 9.4 g (48.7 mmol) 的 3-甲基-2-丁烯酸-(4-氟苯基)酰胺加热至 130-140°C，并分批地与 9.6 g (73.5 mmol) 的三氯化铝混合。在添加完成后，温度在 80°C 保持 30 分钟。冷却至室温，然后用 60 ml 冰水小心地处理。添加 150 ml 的氯仿后，反应物搅拌 15 分钟，用稀盐酸进行酸化，并用氯仿萃取 (3×150 ml)。合并的有机萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥 (硫酸钠)，并真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱纯制，得到 6.0 g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.34 (s, 6H), 2.48 (s, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.88 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 9.02 (br., 1H)

1-叔丁氧基羰基-3, 4-二氢-4, 4-二甲基-6-氟-2-喹诺酮

6.0 g (30.9 mmol) 的 3, 4-二氢-4, 4-二甲基-6-氟-2-喹诺酮在 200 ml THF 中的溶液与 8.8 g (40.2 mmol) 的碳酸二叔丁基酯和 4.9 g (40.2 mmol) DMAP 混合。在室温下 24 小时后，蒸发浓缩，残留物在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱纯制。产率：9.0 g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.34 (s, 6H), 1.61 (s, 9H), 2.50 (s, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H)

3-(2-叔丁氧基羰基氨基-5-氟苯基)-3-甲基-1-丁醇

向 44 g (0.15 mol) 1-叔丁氧基羰基-3, 4-二氢-4, 4-二甲基

—6—氟—2—喹诺酮在 1 L THF 中的溶液内添加 375 ml (0.75 mol) 的 2 M 氢氧化锂水溶液。在室温下 24 小时后，蒸发浓缩反应物，用 10% 柠檬酸使 pH 为 4，然后用乙醚萃取。合并的有机萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠）并真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷—乙酸乙酯对残留物进行柱色谱分离，得到 34.0 g 的 3—（2—叔丁氧基羰基氨基—5—氟苯基）—3—甲基丁酸 [$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.62 (br s, 15H), 2.77 (s, 2H), 6.41 (br. 1H), 6.93 (td, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.20 (br. 1H)], 将该酸溶解在 1 L 的 THF 中，然后在 0°C 下与 17 ml (121 mmol) 的三乙胺和 11.5 ml (121 mmol) 的氯甲酸乙酯混合。在 0°C 下 10 分钟后，向其中添加 20.7 g (546 mmol) 的硼氢化钠，然后缓慢滴加 1 L 的甲醇。反应物在 0°C 下搅拌 30 分钟后，蒸发浓缩，然后用乙酸乙酯稀释。用饱和氯化钠溶液洗涤，在硫酸钠上干燥，然后在硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行柱色谱纯制。产率：6.7 g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) = 1.40 (s, 6H), 1.51 (s, 9H), 2.06 (t, 2H), 3.49 (q, 2H), 6.32 (br s, 1H), 6.91 (ddd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.28 (br, 1H)

2, 2—二甲基丙酸—[3—（2—氨基—5—氟苯基）—3—甲基]丁基酯

6.7 g (22.7 mmol) 3—（2—叔丁氧基羰基氨基—5—氟苯基）—3—甲基—1—丁醇在 200 ml 吡啶中的溶液在 0°C 下与 5.6 ml 的戊酰氯混合。室温下 24 小时后，向其中添加水，然后在室温下搅拌 2 小时。反应物用乙酸乙酯稀释，用 10% 柠檬酸、水、饱和碳酸氢钠溶液及饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），然后真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行柱色谱纯制，得到 9.0 g 的 2, 2—二甲基丙酸—[3—（2—叔丁氧基羰基氨基—5—氟苯基）—3—甲基]丁基酯。将 6.1 g (16 mmol) 的上述物质溶解在 100 ml 的二氯甲烷中，然后与 30 ml 的三氟乙酸混合。在室温下 30 分钟后，反应物用乙酸乙酯稀释，用水、饱和碳酸氢钠溶液及饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），然后真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行柱色谱纯制，得到 4.0 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.15 (s, 9H), 1.46 (s, 6H), 2.15 (t, 2H), 3.67 (br, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.57 (dd, 1H), 6.75 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H)

2, 2-二甲基丙酸-[3-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基]丁基酯

将 1.9 g (8.5 mmol) 溴化铜(II) 和 1.4 ml (7.0 mmol) 叔丁基亚硝酸酯在 10 ml 乙腈中的溶液加热至 65°C, 然后在 10 分钟内与 2.0 g (7.1 mmol) 的 2, 2-二甲基丙酸-[3-(2-氨基-5-氟苯基)-3-甲基]丁基酯在 10 ml 乙腈中的溶液混合。在 65°C 下 5 分钟后, 冷却至室温, 蒸发浓缩, 并在硅胶上用己烷-乙酸乙酯对残留物进行柱色谱纯制: 产率 1.6 g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.12 (s, 9H), 1.52 (s, 6H), 2.41 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 6.79 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H)

3-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基丁醇

在 -20°C 下, 使 1.97 g (5.7 mmol) 2, 2-二甲基丙酸-[3-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基]丁基酯在 20 ml 甲苯中的溶液与 11.9 ml (14.3 mmol) 的 1.2 M 二异丁基氢化铝-甲苯溶液混合。在 -20°C 下 30 分钟后, 将反应物冷却至 -70°C, 然后与 4 ml 异丙醇及 6 ml 水混合。室温下 2 小时后, 过滤反应物, 并真空蒸发浓缩滤液。用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱纯制, 得到 1.25 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.52 (s, 6H), 2.37 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 6.80 (ddd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H)

2-[1-苯甲酰基-3-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基丁基]呋喃

1.0 g (3.8 mmol) 3-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基丁醇在 24 ml 二氯甲烷中的溶液用 8.5 ml 的 DMSO、2.66 ml (19.2 mmol) 的三乙胺和 1.23 g (7.7 mmol) 吡啶-三氧化硫复合物处理。室温下 1 小时后, 反应物与 30 ml 的饱和氯化铵溶液混合, 并在 15 分钟后用 400 ml 的乙醚萃取。

萃取液用饱和氯化钠洗涤,干燥(硫酸钠),然后真空蒸发浓缩。残留物(1.1 g)溶解在8 ml的THF中,并在-70℃下于30分钟内添加至2-呋喃基锂在38 ml THF中的溶液内,该物质是由0.85 ml 呋喃(11.5 mmol)和7.7 ml (12.3 mmol)的1.6 M 正丁基锂-己烷溶液根据 A. Dondoni 等人, J. Org. Chem. 1997, 62, 5484 的方法制得的。在-70℃下1.5小时后,反应物加至50 ml 饱和氯化铵溶液中,并用400 ml 的MTBE萃取。有机相干燥(硫酸钠)并真空蒸发浓缩。残留物(1.1 g)溶解在40 ml 的吡啶中,然后在0℃下与0.9 ml (7.7 mmol) 苯甲酰氯反应。在0℃下2小时以及室温下2小时后,向其中加入30 mg 的DMAP,并在室温下继续2小时后,再添加0.9 ml (7.7 mmol) 的苯甲酰氯。室温下18小时后,反应物与3 ml 的水混合,然后真空蒸发浓缩。残留物放入400 ml 的MTBE中,所得溶液用10%柠檬酸及饱和氯化钠溶液洗涤,干燥(硫酸钠),然后真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯继续柱色谱分离,得到1.46 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.52 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.53 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 6.10 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 6.49 (ddd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.81 (m, 2H)

2-苯甲酰基-4-(2-溴-5-氟苯基)-4-甲基戊酸甲酯

10.9 g (50.8 mmol) 高碘酸钠在140 ml 水-乙腈-四氯甲烷(4: 2: 1) 中的悬浮液与45 mg (0.34 mmol) 的水合氧化钨(IV) 混合。10分钟后,向其中添加2-[1-苯甲酰基-3-(2-溴-5-氟苯基)-3-甲基丁基]呋喃在40 ml 乙腈中的溶液,再搅拌10分钟,并将反应物添加至400 ml 饱和亚硫酸钠溶液中。用10%柠檬酸将pH调节至5,并用乙酸乙酯萃取反应物。合并的萃取液干燥(硫酸钠),然后真空蒸发浓缩。残留物在8 ml 的DMF中处理,然后用0.42 ml (6.8 mmol) 的碘甲烷和2.21 g (6.8 mmol) 的碳酸铯处理。室温下5小时后,反应物用600 ml 的MTBE稀释,用10%硫酸及饱和氯化钠溶液洗涤,干燥(硫酸钠)并真空蒸发

浓缩。在硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行柱色谱纯制，得到 0.9 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.58 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.21 (dd, 1H), 6.58 (ddd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.35-7.47 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.83 (m, 2H)

4—(2—溴—5—氟苯基)—2—羟基—4—甲基戊酸甲酯

0.9 g (2.13 mmol) 的 2—苯甲酰基—4—(2—溴—5—氟苯基)—4—甲基戊酸甲酯在 50 ml 甲醇中的溶液与 1.47 g (10.6 mmol) 碳酸钾混合，然后在室温下搅拌 3 小时。反应物用 10% 硫酸进行酸化 (pH 3)，并用乙酸乙酯萃取。合并的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥 (硫酸钠)，然后真空蒸发浓缩。残留物放入 8 ml 的 DMF 中，然后与 1.92 g (5.9 mmol) 碳酸铯和 0.38 ml (5.9 mmol) 碘甲烷在室温下搅拌 3 小时。反应物与 10% 柠檬酸混合，并用 MTBE 萃取。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥 (硫酸钠)，并真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷—乙酸乙酯进行柱色谱纯制，得到 250 mg 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.57 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.82 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 6.81 (ddd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.55 (dd, 2H)

6—[4—(2—溴—5—氟苯基)—4—甲基—2—氧代戊酰基氨基]—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮

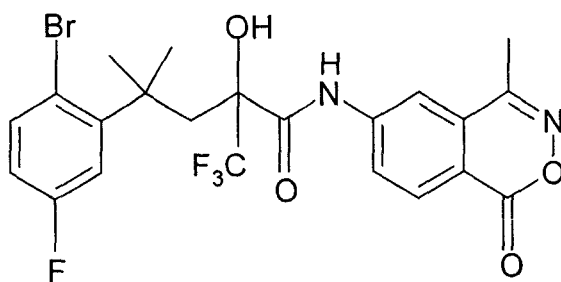
向 250 mg (0.78 mmol) 4—(2—溴—5—氟苯基)—2—羟基—4—甲基戊酸甲酯在 10 ml 二氯甲烷中的溶液内添加 663 mg (1.56 mmol) 的 1, 1, 1—三乙酰氧基—1, 1—二氢—1, 2—benziodoxol—3 (1H)—酮 (Dess-Martin-Periodinan, 参见 D. B. Dess, J. C. Martin, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7277)。室温下 1.5 小时后，反应物用 150 ml 的 MTBE 稀释，用 1.2 g 碳酸氢钠和 4.0 g 亚硫酸钠在 50 ml 水中的溶液、饱和碳酸氢钠溶液及饱和氯化钠溶液洗涤，干燥 (硫酸钠)，然后真空蒸发浓缩。残留

物(250 mg)用 16 ml 的 THF-乙醇(1:1)处理,然后与 3.9 ml(3.9 mmol)的 1 M 氢氧化钠溶液混合。30 分钟后,反应物真空浓缩,用 20 ml 水稀释,然后用 MTBE 洗涤。水相用 10%硫酸进行酸化(pH 2),然后用 100 ml 乙酸乙酯及 100 ml 二氯甲烷萃取。合并的萃取液干燥(硫酸钠)并真空蒸发浓缩。将残留物(230 mg)溶解在 5 ml 二甲基乙酰胺中,然后于-6℃下向该溶液中滴加 0.06 ml(0.92 mmol)亚硫酸氯。-60℃下 20 分钟后,向其中添加 201 mg(1.14 mmol)的 6-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。反应物在室温下搅拌 15 小时,用 50 ml 的 10%柠檬酸进行酸化,然后用 150 ml 的 TMBE 振摇萃取。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,干燥(硫酸钠),并真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱分离,得到 290 mg 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}]_6\text{-DMSO}$), δ (ppm)=1.57 (s, 6H), 2.5 (s, 3H; DMSO 信号), 3.89 (s, 2H), 7.03 (ddd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.33 (m, 2H), 11.03 (br., 1H)

MS (CI) m/z =461, 463 (M^+)

6-[4-(2-溴-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



在 0℃下向 290 mg(0.63 mmol) 6-[4-(2-溴-5-氟苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮在 7 ml DMF 中的溶液内添加 0.23 ml(1.25 mmol)三氟甲基(三甲基)硅烷和 256 mg(0.79 mmol)的碳酸铯。24 小时后,再加入相同量的硅烷和碱,并在室温下继续搅拌 24 小时。反应物用 150 ml 的乙酸乙酯稀释,

用水及饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），并真空蒸发浓缩。在硅胶上进行柱色谱纯制，得到 230 mg 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.55 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.10 (br. s, 1H), 6.63 (ddd, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.52 (br s, 1H)

MS (CI) m/z =531, 533 (M^+)

实施例 9

6-[4-(茛满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤:

4-(1-羟基-1-甲基乙基)茛满

在 0°C 下向 1.6 g (10 mmol) 4-乙酰基茛满 (F. Dallacker, J. Van Wersch, Chem. Ber. 1972, 105, 2565) 在 40 ml THF 中的溶液内滴加 10 ml (14 mmol) 1.4 M 甲基溴化镁的甲苯-THF (3:1) 溶液。在 0°C 下 30 分钟以及室温下 1.5 小时后，反应物用 200 ml 乙酸乙酯稀释，用 1 M 盐酸以及饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠）并真空蒸发浓缩。残留物在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱纯制，得到 0.64 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.64 (s, 6H), 1.74 (s, 1H), 2.07 (pent, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.29 (m, 1H)

4-(茛满-4'-基)-4-甲基-2-氧代戊酸

0.63 g (3.4 mmol) 4-(1-羟基-1-甲基乙基)茛满与 0.96 g (5.1 mmol) 的 2-三甲基甲硅烷氧基丙烯酸乙酯 (H. Sugimura, K. Yoshida, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1992, 65, 3209) 在 20 ml 二氯甲烷混合，然后在一 70°C 下用 0.31 ml (2.6 mmol) 氯化锡 (IV) 处理。在一 70°C 下 20 分钟后，反应物添加至半浓缩的碳酸钾溶液中，然后用乙酸乙酯萃取。合并

的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），然后真空蒸发浓缩。得到 0.89 g 的油状物，将其溶解在 30 ml 的乙醇-THF（2:1）中，并与 12.8 ml（12.8 mmol）的 1 M 氢氧化钠溶液进行反应。室温下 2 小时后，反应物进行真空蒸发浓缩，残留物在 30 ml 水中处理。水相用乙醚洗涤，然后用 50 ml 的 1 M 盐酸进行酸化。用乙酸乙酯萃取，干燥（硫酸钠），然后蒸发浓缩，得到 0.64 g 的酸。

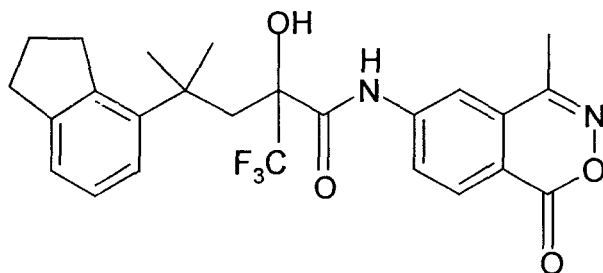
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.52 (s, 6H), 2.07 (pent, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 5.02 (br.), 7.04-7.17 (m, 3H)

6-[4-(茚满-4'-基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

按照实施例 1 的方法，由 0.63 g（2.6 mmol）的 4-(茚满-4'-基)-4-甲基-2-氧代戊酸和 0.69 g（3.9 mmol）的 6-氨基-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮制备标题化合物，得到 0.31 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.56 (s, 6H), 2.08 (pent, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.07-7.17 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.87 (br s, 1H)

6-[4-(茚满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



按照实施例 1 中的预备步骤，使 0.31 g（0.77 mmol）的 6-[4-(茚满-4'-基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮与 0.56 ml（3.1 mmol）的三氟甲基（三甲基）硅烷和 626 mg（1.9 mmol）的碳酸铯在 9 ml 的 DMF 中反应。在硅胶上用己烷-乙酸

乙酯进行柱色谱纯制后，得到 90 mg 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.47 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.76-2.92 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 3.17 (t, 2H), 7.14 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.88 (br s, 1H)

MS (CI) $m/z=475$ (M^+)

由实施例 9 分离对映体：

实施例 9 中得到的对映体混合物在手性载体材料上 (CHIRALPAK AD®, DAICEL 公司) 用己烷/乙醇 (95: 5, vv) 进行色谱分离。由 830 mg 的外消旋体得到：

(-)-6-[4-(茚满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第一馏分: 310 mg, MS (CI) $m/z=475$ (MH^+), $\alpha_D=-55.7^\circ$ ($c=0.5$, 在四氢呋喃中), 以及

(+)-6-[4-(茚满-4'-基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第二馏分: 280 mg, 熔点: $196-197^\circ\text{C}$, $\alpha_D=+55.7^\circ$ ($c=0.5$, 在四氢呋喃中)。

实施例 10

6-[4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

2-苯甲酰基-4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-4-甲基戊酸甲酯

0.53 g (1.25 mmol) 的 2-苯甲酰基-4-(2-溴-5-氟苯基)-4-甲基戊酸甲酯和 77 mg (0.07 mmol) 四(三苯基膦)钯在 40 ml 甲苯中的溶液与乙烯基(三丁基)锡一起加热回流 8 小时。蒸发浓缩, 在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱纯制: 320 mg 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.51 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.44 (dd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.14 (dd, 1H), 5.33 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 6.77 (td, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.80 (d, 2H)

4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-2-羟基-4-甲基戊酸甲酯

类似于实施例 8 进行制备。

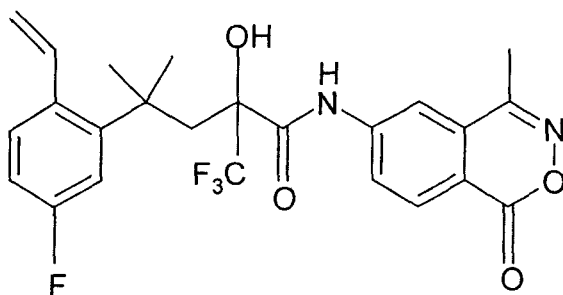
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.48 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.98 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.50 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.96 (ddd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 5.41 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H)

6-[4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

类似于实施例 8 进行制备。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.56 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 5.28 (dd, 1H), 5.34 (dd, 1H), 6.91 (td, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.98 (br, 1H)

6-[4-(5-氟-2-乙烯基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于实施例 8 进行制备。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.47 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 5.45 (dd, 1H), 5.50 (dd, 1H), 6.85 (td, 1H), 7.06 (dd, 1H),

7.25-7.37 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (br s, 1H)

MS (ES+) $m/z=479$ (MH^+)

实施例 11

6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

2-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)丙腈

6.80 g (41.4 mmol) 的 4-氟三氟甲苯在 250 ml 甲苯中的溶液在 0 °C 下与 124 ml (62 mmol) 的 0.5 M 六甲基二硅氮化钾-THF 溶液和 9.44 g (137 mmol) 异丁基酸腈混合。反应物在 60 °C 下搅拌 4 小时，冷却后，用水和乙酸乙酯稀释。分离有机相，用 10% 硫酸及饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），然后真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱分离，得到 7.68 g 的产物。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm)=1.76 (s, 6H), 7.62 (d, 2H), 7.68 (d, 2H)

4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-2-戊烯酸乙酯

7.6 g (36 mmol) 2-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)丙腈在 250 ml 甲苯中的溶液在 -70 °C 下与 57 ml (68 mmol) 的 1.2 M 二异丁基氢化铝-甲苯溶液混合。在 -70 °C 下 1 小时后，向其中滴加 10% 酒石酸，并在室温下搅拌 15 分钟。反应物用乙醚稀释，分离有机相，并用饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥（硫酸钠）、真空蒸发浓缩：7.96 g 的粗 2-甲基-2-(4-三氟甲基苯基)丙醛。将 2.05 g (9.25 mmol) 的该物质溶解在 6 ml 的 DME 中，然后滴加至由 3.10 g (13.9 mmol) 膦酰基乙酸三乙基酯和 0.55 g (13.9 mmol) 60% 氢化钠在 12 ml DME 中制得的溶液中。室温下 1 小时后，反应物与饱和氯化铵溶液混合，然后用乙酸乙酯及水稀释。分离各相，其中的水相用乙酸乙酯萃取，而合并的有机萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），然后真空蒸发浓缩。残留物在硅胶上用

己烷-乙酸乙酯进行纯制：1.72 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.30 (t, 3H), 1.49 (s, 6H), 4.21 (q, 2H), 5.82 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.59 (d, 2H)

2-羟基-4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)戊酸乙酯

在 0.17 g 的 10% 钨/活性炭催化剂存在下，在氢气氛（1 大气压）中搅拌 1.72 g (6.0 mmol) 的 4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-2-戊烯酸乙酯。反应物在 Celite 上过滤，然后真空蒸发浓缩：1.72 g 的 4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)戊酸乙酯。将 0.57 g (2.0 mmol) 的该物质溶解在 7 ml 的 THF 中，然后在 -78°C 下用 5.6 ml (2.8 mmol) 的六甲基二硅氮化钾-甲苯溶液处理。25 分钟后，向其中滴加 0.73 g (2.8 mmol) 3-苯基-2-苯基磺酰基 oxaziridin (F. A. Davis, S. Chattopadhyay, J. C. Towson, S. Lai, T. Reddy J. Org. Chem. 1988, 53, 2087) 在 7 ml THF 中的溶液，并在 -78°C 下搅拌 30 分钟。反应物与饱和氯化铵溶液混合，然后在 1 小时内温热至室温。真空除去 THF，残留物用乙醚处理，过滤除去固体物质，分离各相，其中的水相用乙醚萃取。合并的有机萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤，干燥（硫酸钠），并真空蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯进行柱色谱纯制，得到 0.14 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.26 (t, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.90 (dd, 1H), 2.10 (br, 1H), 2.24 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.15 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.60 (d, 2H)

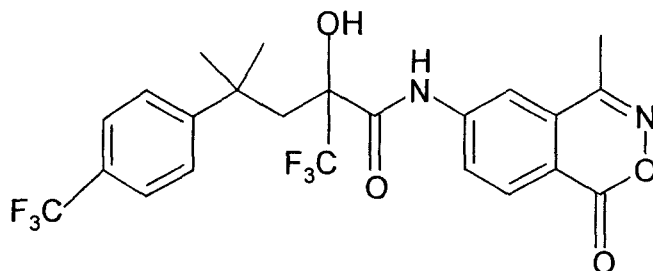
6-[4-甲基-2-氧代-4-(4-三氟甲基苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

类似于实施例 8 进行制备。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.53 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.98 (br, 1H)

MS (CI) $m/z=433$ (MH^+)

6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



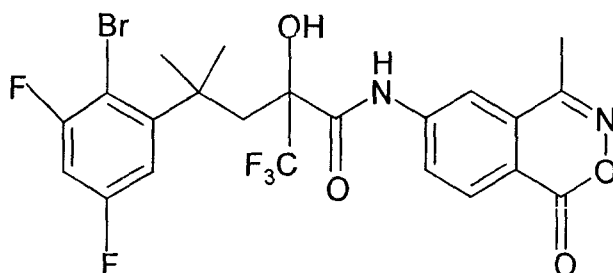
类似于实施例 8 进行制备。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm)=1.47 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.53 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 2.95 (d, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.62 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.73 (br s, 1H)

MS (ES+) $m/z=503$ (MH^+)

实施例 12

6-[4-(2-溴-3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

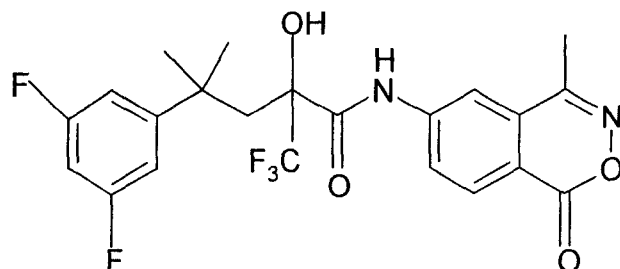


类似于实施例 8 进行制备。

1H -NMR ($CDCl_3$), δ (ppm)=1.56 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.00 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 3.31 (br s, 1H), 6.58 (td, 1H), 6.97 (dt, 1H), 7.64 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.43 (br s, 1H)

实施例 13

6-[4-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



实施例 13 是实施例 12 合成中的副产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.44 (d, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (br s, 1H), 2.89 (d, 1H), 6.53 (tt, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.70 (br s, 1H)

实施例 14

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

2-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-乙腈

将 1.95 g (30 mmol) 氰化钾添加至 5.14 g (20 mmol) 5-氟-2-三氟甲基苄基溴在 45 ml 乙醇/8 ml 水中的溶液内, 然后在室温下搅拌 64 小时。反应溶液用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液萃取。有机相用水洗涤, 干燥并蒸发浓缩。残留物通过旋转蒸发进行纯制, 然后重结晶。产率: 3.6 g (89%)。

熔点: 41-42°C

2-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-甲基丙腈

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙腈的制备方法, 得到油状的 2-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-甲基丙腈, 沸点: 90°C /0.04 hPa。

2-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-甲基丙醛

类似于2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛的制备方法，得到油状的2-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-甲基丙醛，沸点：80°C/0.04 hPa。

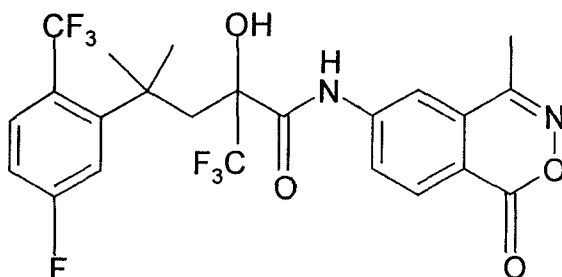
4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸

类似于4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸的方法，得到粘稠油状的4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸。

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

按照类似于6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮的方法，合成6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$), δ (ppm) = 1.47 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 6.92 (dt, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 10.34 (bs, 1H)

6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

按照类似于6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-

2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮的方法, 合成 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.42 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.56 (d, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 3.28 (bs, 1H), 6.85 (dt, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.51 (bs, 1H)

MS (EI) $m/z=520$ (M^+)

由实施例 14 分离对映体:

实施例 14 中得到的对映体混合物在手性载体材料上 (CHIRALPAK AD®, DAICEL 公司) 用己烷/乙醇 (19: 1, vv) 进行色谱分离。由 100 mg 的外消旋体得到:

(-)-6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第一馏分: 40 mg, 熔点: 162-165°C, $\alpha_D=-45.5^\circ$ ($c=0.5$, 在四氢呋喃中), 以及

(+)-6-[4-(5-氟-2-三氟甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第二馏分: 38 mg, 熔点: 160-165°C。

类似于实施例 14 制备表 4 中所示的化合物。

三氟甲基化合物

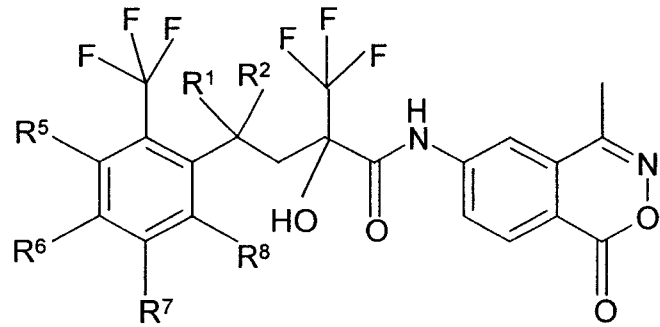


表 4

化合物	R5	R6	R7	R8	R1/R2	熔点 (°C)	异构体或[α] _D
1	H	H	H	H	CH ₃	154—156	外消旋体
2	H	H	H	H	CH ₃	164—170	-72.8
3	H	H	H	H	CH ₃	188—190	+69.0
4	H	F	H	H	CH ₃	170—172	外消旋体
5	H	F	H	H	CH ₃	173—175	-67.5
6	H	F	H	H	CH ₃	174—177	(+)-形式
7	H	H	F	H	CH ₃	170	外消旋体
8	H	H	F	H	CH ₃	162—166	-45.5
9	H	H	F	H	CH ₃	160—165	(+)-形式
10	H	H	Cl	H	CH ₃	172	外消旋体
11	H	H	Cl	H	CH ₃	178—181	-143.1
12	H	H	Cl	H	CH ₃	180—182	(+)-形式

实施例 15

6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

2-甲基-2-(1-萘基)-丙腈

16.7 g (100 mmol) 1-萘基乙腈在 200 ml DMF 和 15 ml (240 mmol) 碘甲烷中的溶液在 0℃下与 10.4 g (260 mmol) 氢化钠(在 2.5 小时内添加)混合。反应物在 0℃下搅拌 3 小时,然后在 25℃下搅拌 18 小时。与冰和乙酸乙酯混合。有机相用 10%硫酸进行酸化,用水洗涤三次,干燥(硫酸钠),然后真空蒸发浓缩。在油泵真空中通过旋转蒸馏(沸腾范围 60-130℃)进行粗的纯制,产率: 18.8 g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=2.00 (s, 6H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.64 (ddd, 1H), 7.87 (d br, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.55 (d, 1H)

4-甲基-4-(1-萘基)-2-戊烯酸乙酯

类似于实施例 11 中 4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-2-戊烯酸乙酯的制备方法,由 8.81 g (45.1 mmol) 的 2-甲基-2-(1-萘基)-丙腈得到 7.62 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.25 (t, 3H), 1.70 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 5.73 (d, 1H), 7.38-7.50 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.81-7.89 (m, 1H), 8.00-8.08 (m, 1H)

2-羟基-4-甲基-4-(1-萘基)-戊酸乙酯

类似于实施例 11 中 2-羟基-4-甲基-4-(4-三氟甲基苯基)-戊酸乙酯的制备方法,由 7.62 g (28.4 mmol) 的 4-甲基-4-(1-萘基)-2-戊烯酸乙酯得到 0.52 g 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.14 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.27 (dd, 1H), 2.52 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 3.95-4.08 (m, 3H), 7.38-7.51 (m,

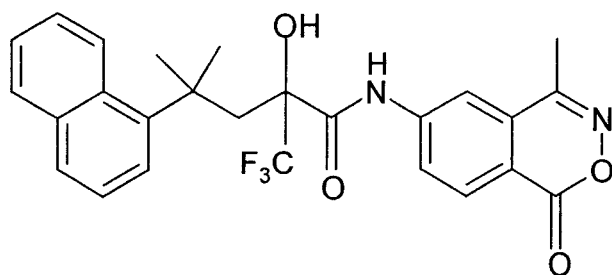
3H), 7.57 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H)

6-[4-甲基-2-氧代-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

按照类似于实施例 11 的方法制备。得到 861 mg 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.59 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d br, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (d br, 1H)

6-[2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基-4-(1-萘基)-戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



按照类似于实施例 11 的方法制备。得到 77.1 mg 的产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.57 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 3.10 (d, 1H), 3.23 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.97 (d br, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.42 (d, 1H)

实施例 16

6-[3-{1-(2-氯苯基)-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤:

1-(2-氯苯基)-环丙烷-脒

13.1 g 的 2-氯苯基乙腈和 20.3 g 的 1,2-二溴丙烷在 142 ml 的 DMF 中的溶液与 9 g 的氢化钠（55-65%，在油中）在室温下混合。搅拌数小时，然后小心加入水中。用乙酸乙酯萃取并用硅藻土过滤后，得到所希望的产物：13.1 g。

MS (ei): $M^{(+)}=177$

1-(2-氯苯基)-1-环丙烷甲醛

13.1 g 的 1-(2-氯苯基)-1-环丙烷-1-腈在 116 ml 甲苯中的溶液于 -70℃ 下逐滴地与 64.5 ml 的二异丁基氢化铝混合。-70℃ 下 4 小时后，与 343 ml 的乙酸乙酯混合。在室温下放置过夜。加入水和乙酸乙酯，在硅藻土上过滤，乙酸乙酯溶液用水洗涤，干燥（硫酸钠），然后蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯（8:2）进行快速色谱分离后得到产物：9.7 g。

MS (ei): $M^{(+)}=180$

2-乙氧基-3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-丙烯酸乙酯

14.3 g 磷酸酯在 40 ml 四氢呋喃中于 0℃ 下与 29 ml 的二异丙基酰胺锂混合。在 0℃ 下搅拌 20 分钟。向其中滴加 9.7 g 的 1-(2-氯苯基)-1-环丙烷甲醛在 40 ml 四氢呋喃中的溶液。室温下 24 小时后，与水混合，用乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯溶液用水洗涤，然后干燥（硫酸钠）。蒸发浓缩后得到产物：15.5 g。

MS (ei): $M^{(+)}=294$

2-乙氧基-3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-丙烯酸

15.4 g 的 2-乙氧基-3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-丙烯酸乙酯在 350 ml 的 1 M 氢氧化钠溶液（乙醇-水 2:1）中于室温下搅拌 24 小时。蒸馏掉溶剂，残留物在水和乙醚之间分配，水溶液用 2 N 盐酸进行酸化，用乙醚萃取。有机相用水洗涤后，干燥（硫酸钠），然后蒸发

浓缩，得到产物：11.2 g。

MS (ei): $M^{(+)}=266$

3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-2-氧代-丙酸

11.2 g 的 2-乙氧基-3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-丙烯酸在 230 ml 的 1 M 硫酸和 42 ml 的浓乙酸中于 110℃ 下搅拌 24 小时。添加水，用乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯溶液用水洗涤。干燥（硫酸钠）并蒸发浓缩后得到产物：10.7 g。

MS (ei): $M^{(+)}=238$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.98 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H)

6-{3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-2-氧代丙酰基氨基}-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

10.7 g 的 3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-2-氧代-丙酸在 175 ml 二甲基乙酰胺中于 -5℃ 下与 4.1 ml 的亚硫酸氯混合，然后搅拌 20 分钟。添加 5.0 g 的 MBO 固体。室温下 20 小时后，添加水和乙酸乙酯，乙酸乙酯溶液用水洗涤，干燥（硫酸钠），然后蒸发浓缩。在硅胶上用己烷-乙酸乙酯（0% - 30%）进行色谱分离后，得到产物：9.6 g。

MS (ei): $M^{(+)}=397$

6-[3-{1-(2-氯苯基)-1-环丙基}-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

9.5 g 的 6-{3-[1-(2-氯苯基)-1-环丙基]-2-氧代丙酰基氨基}-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮在 140 ml 二甲基甲酰胺中于 0℃ 下与 16.9 ml 的三氟甲基-三甲基硅烷和 9.65 g 的碳酸铯混合。室温下 24 小时后，添加一刮勺的四丁基氟化铵水合物，然后搅拌 30 分钟。与水和乙酸乙酯混合，乙酸乙酯溶液用水洗涤，干燥（硫酸钠），然后蒸发浓缩。

在硅胶上用己烷—乙酸乙酯（0%—30%）进行色谱分离后，得到产物：
2.98 g。

熔点：195—196℃

由实施例 16 分离对映体：

实施例 16 中得到的对映体混合物在手性载体材料上（CHIRALPAK AD®, DAICEL 公司）用己烷/乙醇（19: 1, vv）进行色谱分离。由 2.68 g 的外消旋体得到：

（—）6—[3—{1—（2—氯苯基）—环丙基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮，第一馏分：1.3g，熔点：233—235℃， $\alpha_D = -81.4^\circ$ （ $c=0.5$ ，在氯仿中），以及

（+）6—[3—{1—（2—氯苯基）—环丙基}—2—羟基—2—三氟甲基丙酰基]—氨基—4—甲基—2, 3—苯并噁嗪—1—酮，第二馏分：1.25g，熔点：238—240℃。

类似于实施例 16 制备表 5—8 中所示的化合物。

氯化合物

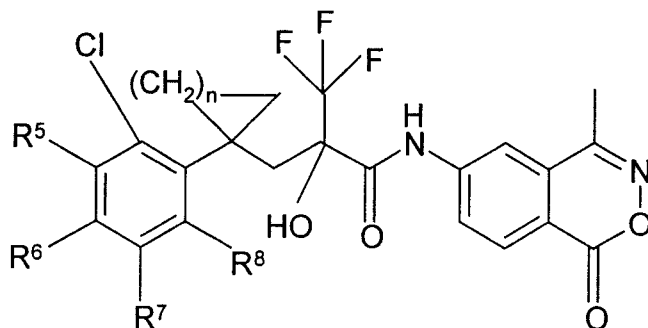


表 5

化合物	R5	R6	R7	R8	n	熔点 (°C)	异构体或 $[\alpha]_D$
1	H	H	H	H	2	231—233	-47.1
2	H	H	H	H	2	230—232	(+)-形式
3	H	H	H	H	3	195—197	-70.5
4	H	H	H	H	3	202—203	(+)-形式
5	H	F	H	H	1	228—230	外消旋体
6	H	F	H	H	1	218—219	-88.6
7	H	F	H	H	1	217—219	(+)-形式
8	H	F	H	H	2	212—214	外消旋体
9	H	F	H	H	2	236—238	+74.2
10	H	F	H	H	2	235—237	-75.0
11	H	H	F	H	1	196	外消旋体
12	H	H	F	H	1	239—240	-95.4
13	H	H	F	H	1	239—240	(+)-形式
14	H	H	F	H	2	222—223	外消旋体
15	H	H	F	H	2	247—249	77.6
16	H	H	F	H	2	247—249	+79.6
17	H	Cl	H	H	1	235—239	-81.6
18	H	Cl	H	H	1	199—201	(+)-形式
19	H	Cl	H	H	2	232	-46.7
20	H	Cl	H	H	2	232—234	(+)-形式

三氟甲基化合物

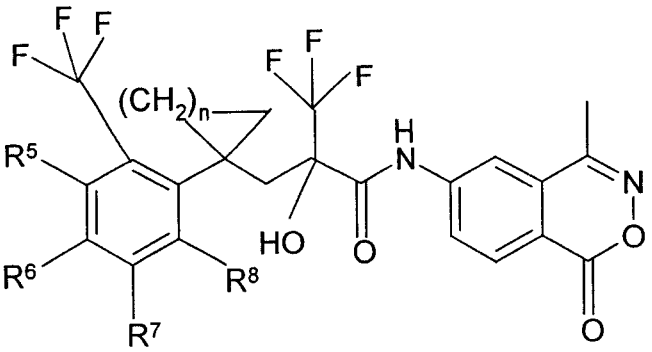


表 6

化合物	R5	R6	R7	R8	n	熔点 (°C)	异构体或[α] _D
21	H	H	H	H	1	205	外消旋体
22	H	H	H	H	1	222—223	-96.5
23	H	H	H	H	1	219—221	(+)-形式
24	H	H	H	H	2	218—222	外消旋体
25	H	H	H	H	2	220—221	-16.4
26	H	H	H	H	2	220—222	(+)-形式
27	H	H	H	H	4	150—153	外消旋体
28	H	H	F	H	1	242—245	外消旋体
29	H	H	F	H	1	235—246	-40.1
30	H	H	F	H	1	244—246	(+)-形式
31	H	H	F	H	2	241—244	外消旋体
32	H	H	F	H	2	242—244	-82.7
33	H	H	F	H	2	242—244	(+)-形式

氟化合物

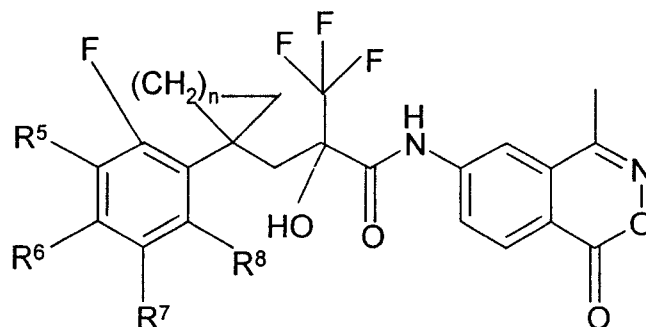


表 7

化合物	R5	R6	R7	R8	n	熔点 (°C)	异构体或 $[\alpha]_D$
34	H	H	H	H	1	215—216	外消旋体
35	H	H	H	H	1	260—262	-113.3
36	H	H	H	H	1	260—263	(+)-形式
37	H	H	H	H	2	190—191	外消旋体
38	H	H	H	H	2	198—201	-103.4
39	H	H	H	H	2	207—209	+103
40	H	H	H	H	3	168—171	-117.6
41	H	H	H	H	3	167—170	+112.3
42	H	H	H	H	4	90—93	外消旋体
43	H	H	H	H	4	178—184	-105
44	H	H	F	H	4	185—187	+102.6
45	F	H	F	H	1	230—232	外消旋体
46	F	H	H	H	1	238—250	-106.3
47	F	H	H	H	1	254—256	(+)-形式
48	F	H	H	H	2	182—185	外消旋体
49	H	H	F	H	1	198—199	外消旋体
50	H	H	F	H	1	240	-130.2

51	H	H	F	H	1	241	(+)-形式
52	F	H	F	H	1	215	外消旋体
53	F	H	F	H	2	205	外消旋体

溴化合物

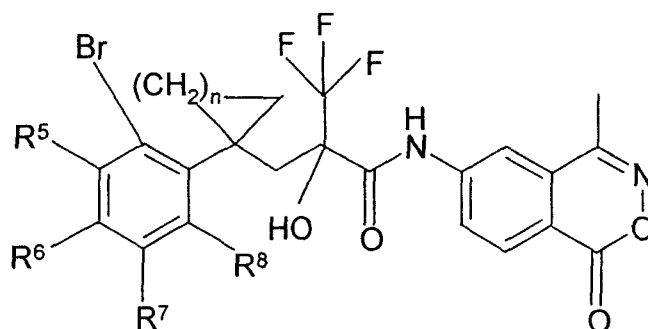


表 8

化合物	R5	R6	R7	R8	n	熔点 (°C)	异构体或 $[\alpha]_D$
54	H	H	H	H	1	196—200	外消旋体
55	H	H	H	H	1	239—241	-56.6
56	H	H	H	H	1	240—241	+56.0

实施例 17

6-[2-羟基-4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤:

2-甲基-2-(3-甲基-2-硝基苯基)-丙腈

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙腈的制备方法, 合成 2-甲基-2-(3-甲基-2-硝基苯基)-丙腈, 沸点: 140°C/0.05 hPa。

2-甲基-2-(3-甲基-2-硝基苯基)-丙醛

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛的制备方法,得到 2-甲基-2-(3-甲基-2-硝基苯基)-丙醛,沸点:140°C/0.05 hPa。

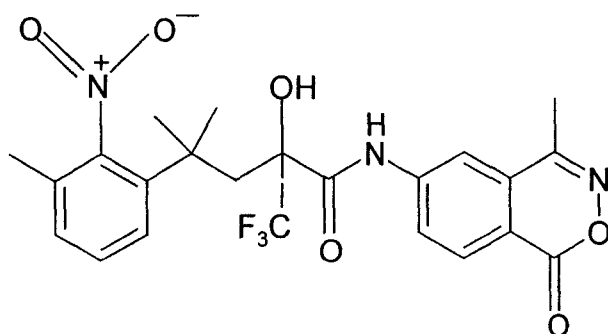
4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-氧代戊酸

类似于 4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸的方法,得到油状的 4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-氧代戊酸。

6-[4-(3-甲基-2-硝基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

按照类似于 5-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮的方法,由 4-甲基-4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-氧代戊酸和 6-氨基-2,3-苯并噁嗪-1-酮得到标题化合物,熔点:184-187°C。

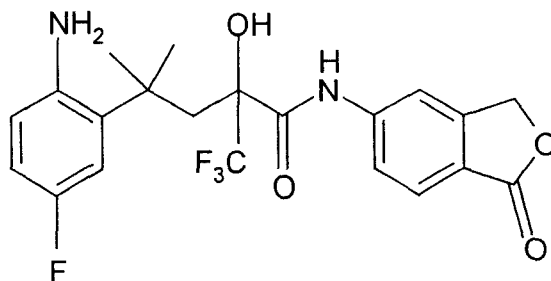
6-[4-(3-甲基-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于实施例 1,由 6-[4-(3-甲基-2-硝基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮得到标题化合物,熔点:201-203°C。

实施例 18

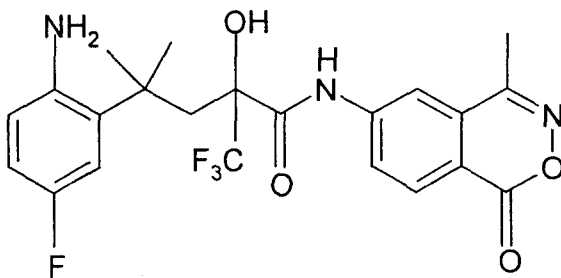
5-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮



在 20 mg 的钯/碳 (10%) 存在下, 使 65.8 mg 的 (5-氟-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮在 15 ml 甲醇中于常压下用氢气还原 3 小时, 在硅藻土上抽滤, 然后蒸发浓缩。由乙酸乙酯/二异丙基醚重结晶后, 得到 51 mg 的 5-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮, 熔点: 174℃。

实施例 19

6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

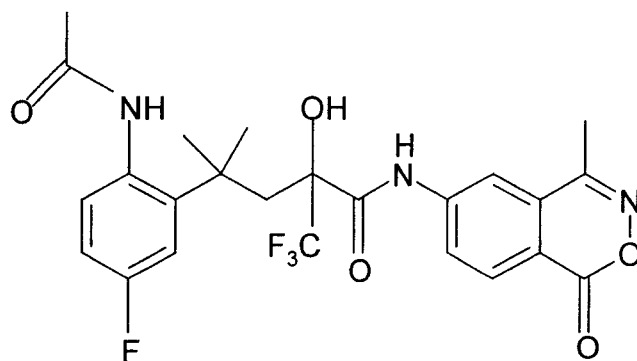


将 42 mg 的 6-[4-(5-氟-2-硝基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮溶解在 1 ml 乙酸和 1 ml 四氢呋喃中, 与 22.5 mg 的铁粉混合, 然后在室温下搅拌 16 小时。在硅藻土上抽滤, 蒸发浓缩, 残留物用乙酸乙酯处理, 并用饱

和碳酸氢钠水溶液洗涤。在硅胶上用己烷/乙酸乙酯（1.5+1）进行色谱纯制并由二异丙基醚重结晶后，得到 10 mg 的 6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮，熔点：208℃。

实施例 20

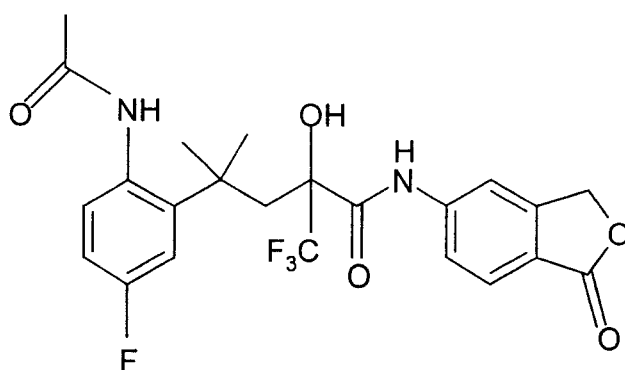
6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



使 9.4 mg 的 6-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮和 0.04 ml 的乙酸酐在 0.5 ml 四氢呋喃中于室温下搅拌 2 天，与乙酸乙酯及碳酸氢钠溶液混合。乙酸乙酯溶液进行干燥及蒸发浓缩。在硅胶上进行色谱纯制后，得到 8 mg 的 6-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。MS (ei): M(+)=510。

实施例 21

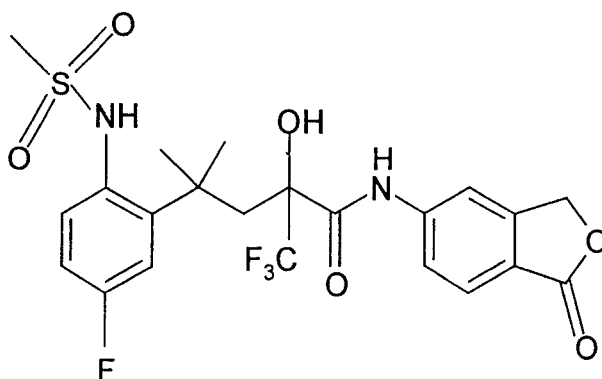
5-[4-(2-乙酰基氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮



类似于实施例 20，由 5-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮制得标题化合物，熔点：125℃。

实施例 22

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



17.7 mg 的 5-[4-(2-氨基-5-氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮、0.4 ml 吡啶和 0.078 ml 甲磺酰氯在室温下搅拌 17 小时，与乙酸乙酯混合，用 1 N 盐酸洗涤 3 次。乙酸乙酯溶液干燥并蒸发浓缩。在硅胶上用乙酸乙酯/己烷 (1: 1) 进行色谱纯制后，得到 11 mg 的 5-[4-(5-氟-2-甲磺酰基氨基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-2-苯并[c]呋喃酮，熔点：218℃。

实施例 23

6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

类似于实施例 3 的方法, 由 6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮制得标题化合物, MS (esi): $M^{(+)}+1=543$ (^{79}Br) 和 545 (^{81}Br)。

由实施例 23 分离对映体:

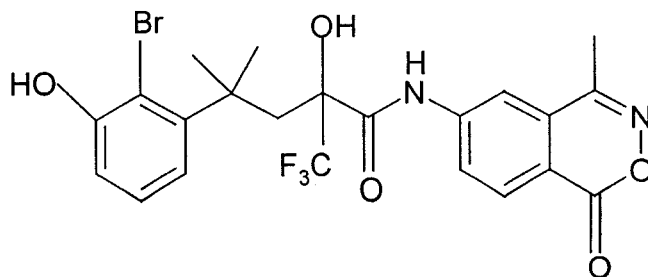
实施例 23 中得到的对映体混合物在手性载体材料上 (CHIRALPAK AD®, DAICEL 公司) 用己烷/乙醇 (93: 7, vv) 进行色谱分离。由 200 mg 的外消旋体得到:

(-)-6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第一馏分: 86 mg, 熔点: $233-235^{\circ}\text{C}$, $\alpha_D=-81.4^{\circ}$ ($c=0.5$, 在氯仿中), 以及

(+)-6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第二馏分: 82 mg。

实施例 24

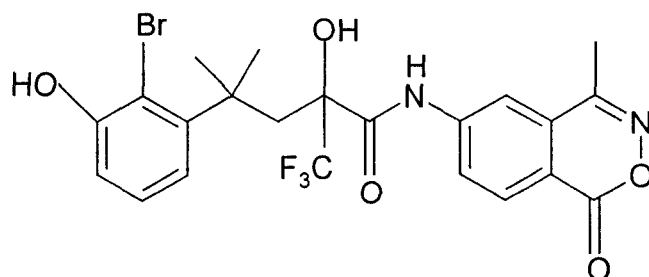
(+)-6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



78 mg 的 (+) 6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮在 1.4 ml 二氯甲烷中于 0℃ 下与 0.71 ml 的 1 M 三溴化硼的二氯甲烷溶液混合。在 0℃ 下搅拌 2 小时后, 混合物倾倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥 (硫酸钠) 并蒸发浓缩。用己烷处理残留物后, 得到晶体形式的标题化合物, 熔点: 226-231℃, $\alpha_D = +91.1^\circ$ ($c=0.5$, 在氯仿中)。

实施例 25

(-) 6-[4-(2-溴-3-羟基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



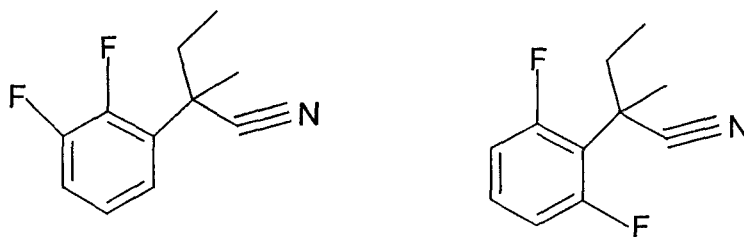
类似于实施例 24, 由相应的 (-) 6-[4-(2-溴-3-甲氧基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮制备实施例 25 的标题化合物, 熔点: 227-231℃, $\alpha_D = -94.3^\circ$ ($c=0.5$, 在氯仿中)。

实施例 26

6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤:

2-甲基-2-(2,3-二氟苯基)丁腈以及 2-甲基-2-(2,6-二氟苯基)丁腈



5.0 g (37.85 mmol) 1, 2, 3-三氟苯、3.30 g (39.74 mmol) 2-甲基丁腈和 75.5 ml (0.5 M 甲苯溶液) 双三甲基甲硅烷基酰胺钾在 182 ml 甲苯中的溶液在 60℃下加热 3 小时。与冰水及乙醚混合。有机相用 10 %硫酸进行酸化, 然后用水洗涤三次, 干燥(硫酸钠)并真空蒸发浓缩。在硅胶上用 0-4% 乙醚-己烷进行色谱纯制后, 得到 3.8 g 的 2-甲基-2-(2, 3-二氟苯基) 丁腈以及 1.6 g 的 2-甲基-2-(2, 6-二氟苯基) 丁腈。

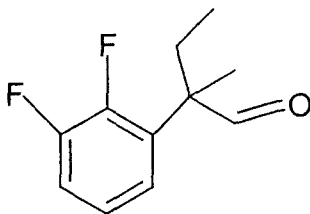
2-甲基-2-(2, 3-二氟苯基) 丁腈:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.88 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.1-2.25 (m, 1H), 7.05-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H)

2-甲基-2-(2, 6-二氟苯基) 丁腈:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=1.06 (t, 3H), 1.89 (t, 3H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.15-2.3 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H)

2-(2, 3-二氟苯基)-2-甲基丁醛

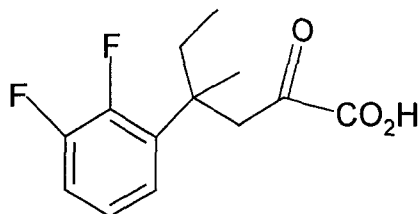


类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛的制备方法, 得到无色油状的 2-(2, 3-二氟苯基)-2-甲基丁醛。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.79 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.85-2.0 (m,

1H), 2.0-2.15 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 3H), 9.68 (d, 1H)

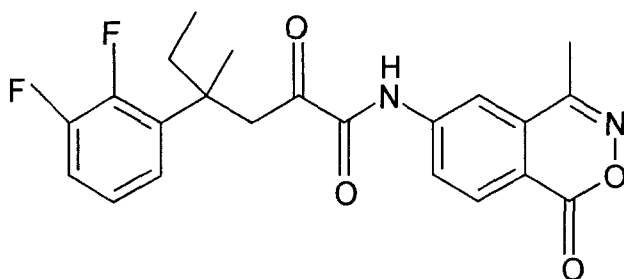
4- (2, 3-二氟苯基) -4-甲基-2-氧代己酸



类似于 4- (5-氟-2-甲基苯基) -4-甲基-2-氧代戊酸的制备方法, 制得 4- (2, 3-二氟苯基) -4-甲基-2-氧代己酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.71 (t, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 6.9-7.1 (m, 3H)

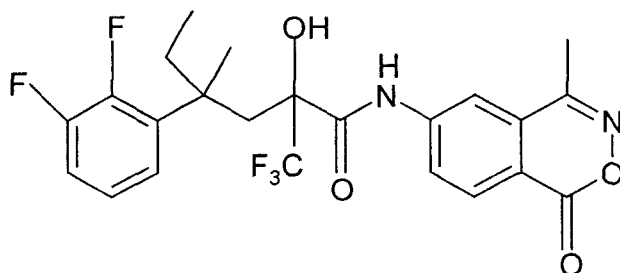
6-[4- (2, 3-二氟苯基) -4-甲基-2-氧代己酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮



类似于 6-[4- (5-氟-2-甲基苯基) -4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮的制备方法, 制得 6-[4- (2, 3-二氟苯基) -4-甲基-2-氧代己酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.73 (t, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.37 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 7.0 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.0 (bs, 1H)

6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于 6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮的制备方法, 得到 6-[4-(2,3-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。在硅胶上用 20-100% 乙酸乙酯/己烷进行色谱分离, 得到非对映异构体混合物。

非对映异构体 1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.66 (t, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 6.9-7.2 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.8 (s, 1H)

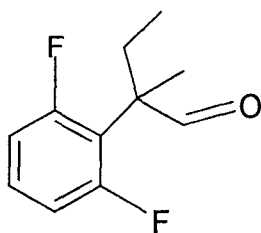
非对映异构体 2: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.62 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.6 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.23 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.07 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.3 (s, 1H)

实施例 27

6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤:

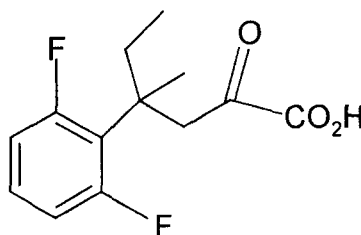
2-(2,6-二氟苯基)-2-甲基丁醛



类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛的制备方法, 得到无色油状的 2-(2,6-二氟苯基)-2-甲基丁醛。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.83 (t, 3H), 1.49 (t, 3H), 1.9-2.1 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 9.69 (t, 1H)

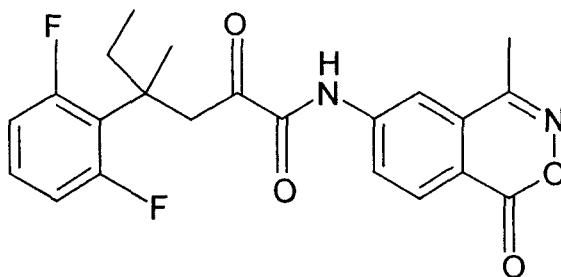
4-(2,6-二氟苯基)-4-甲基-2-氧代己酸



类似于 4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸的制备方法, 制得 4-(2,6-二氟苯基)-4-甲基-2-氧代己酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.76 (t, 3H), 1.62 (t, 3H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 3.0 (dt, 1H), 4.0 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.13 (m, 1H)

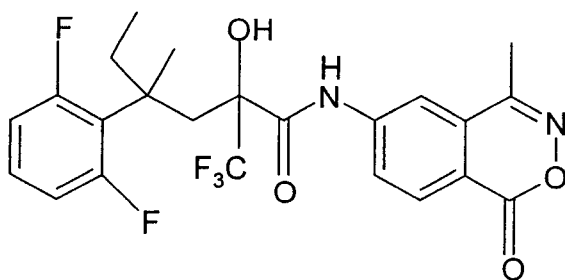
6-[4-(2,6-二氟苯基)-4-甲基-2-氧代己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于 6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮的制备方法,制得 6-[4-(2,6-二氟苯基)-4-甲基-2-氧代己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.81 (t, 3H), 1.64 (t, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 3.12 (dt, 1H), 4.09 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.1 (bs, 1H)

6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮



类似于 6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基戊酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮的制备方法,以非对映异构体混合物的形式得到 6-[4-(2,6-二氟苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基己酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm)=0.7 (m, 3H), 1.4 (m, 1H), 1.5, 1.7, (2t, 3H), 2.0-3.2 (m, 6H), 6.4-7.3 (m, 3H), 7.4-8.4 (m, 3H), 8.5, 8.9 (2bs, 1H)

实施例 28

6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮

预备步骤:**4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-腈**

将 6.76 g 的 (2-氯-5-氟苯基)-乙腈和 5.7 ml 的 2, 2'-二氯二乙基醚溶解在 100 ml 二甲基甲酰胺中, 然后在冰冷却下与 3.7 g 氢化钠 (60%) 混合 2.5 小时。0℃下 3 小时以及室温下 16 小时后, 与冰水及乙酸乙酯混合, 用 1 M 盐酸进行酸化, 乙酸乙酯相用水洗涤, 干燥 (硫酸钠) 并蒸发浓缩。在硅胶上进行色谱分离后, 得到 6.2 g 的 4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-腈, 熔点: 91-93℃。

4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-甲醛

类似于 2-(5-氟-2-甲基苯基)-2-甲基丙醛的制备方法, 得到无色油状的 4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-甲醛, 沸点: 145℃/0.04 hPa。

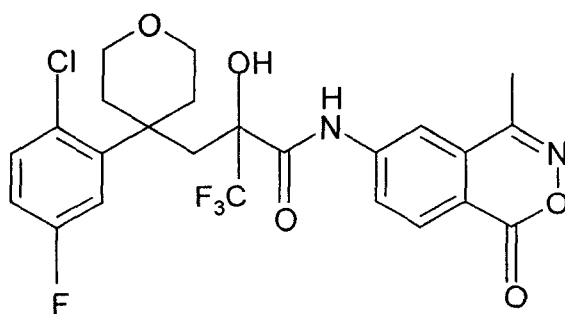
3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-氧代丙酸

类似于 4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酸的制备方法, 得到 3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-氧代丙酸, 熔点: 158℃。

6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-氧代丙酰基氨基}-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮

类似于 6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-4-甲基-2-氧代戊酰基氨基]-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮的制备方法, 得到 6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-氧代丙酰基氨基}-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮, 熔点: 206-208℃。

6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2, 3-苯并噁嗪-1-酮



类似于 6-[4-(5-氟-2-甲基苯基)-2-羟基-4-甲基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮的制备方法, 得到 6-{3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基}-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 熔点: 224-226°C。

由实施例 28 分离对映体:

实施例 28 中得到的对映体混合物在手性载体材料上 (CHIRALPAK AD®, DAICEL 公司) 用己烷/乙醇 (9:1, vv) 进行色谱分离。由 300 mg 的外消旋体得到:

(-)-6-[3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第一馏分: 129 mg, 熔点: 181-183°C, $\alpha_D = -83.2^\circ$ ($c=0.5$, 在四氢呋喃中), 以及

(+)-6-[3-[4-(2-氯-5-氟苯基)-四氢吡喃-4-基]-2-羟基-2-三氟甲基丙酰基氨基]-4-甲基-2,3-苯并噁嗪-1-酮, 第二馏分: 129 mg, 熔点: 181-183°C。

实施例 29

在糖皮质激素受体 (GR) 结合测试中使用 Sf9 细胞的胞溶胶, 该细胞用编码 GR 的重组杆状病毒感染, 然后用 10 nM 的 [^3H]-地塞米松作

为参考物质（Lefebvre 等人，J. Steroid. Biochem., 33, 557-563, 1989），表明式 I 的化合物对 GR 具有高—非常高的亲和性（见表 9）

表 9：GR 结合测试

化合物	IC ₅₀ [mol/l]
实施例 38	$< 3.0 \times 10^{-10}$
实施例 16, 化合物 26	1.6×10^{-8}
实施例 16, 化合物 33	1.1×10^{-9}
实施例 3, 化合物 9	$< 3.0 \times 10^{-10}$
实施例 16, 化合物 16	6.2×10^{-10}
实施例 16, 化合物 13	$< 3.0 \times 10^{-10}$
地塞米松	2.8×10^{-8}
泼尼松龙	4.0×10^{-8}

实施例 30

炎症抑制效力通过细胞测试中对细胞因子 IL-8 分泌的抑制作用来测定。根据本发明的通式 I 化合物抑制人单核细胞系 THP-1 中由脂多糖（LPS）引发的细胞因子 IL-8 分泌。该细胞因子的浓度在后期（Ueberstand）通过市售的 ELISA 试剂盒测定。在此，通式 I 的化合物表现出高—非常高的抑制效力和作用（见表 10）。

表 10: IL-8 值

化合物	IL-8 分泌的抑制作用 IC ₅₀ [mol/l]	对 IL-8 分泌的抑制效力 (%)
实施例 38	8.6×10^{-9}	56
实施例 16, 化合物 26	4.3×10^{-9}	77
实施例 16, 化合物 33	3.0×10^{-8}	45
实施例 3, 化合物 9	6.5×10^{-8}	51
实施例 16, 化合物 16	1.0×10^{-8}	80
实施例 16, 化合物 13	9.6×10^{-9}	58
泼尼松龙	2.4×10^{-8}	95

实施例 31

式 I 化合物的抗炎作用在巴豆油诱发的大鼠和小鼠炎症的动物模型中进行测试 (J. Exp. Med. (1995), 182, 99-108)。在动物的耳部局部施用巴豆油的乙醇溶液。测试物质在巴豆油之前 2 小时进行全身给药。16-24 小时后, 测量耳重作为炎性水肿的量度。在此, 式 I 的化合物可以与标准物 (泼尼松龙) 相媲美, 而且还部分地表现出对巴豆油诱发的炎症具有更高的抑制作用 (见表 11)。

表 11：水肿形成的抑制作用

化合物	3 mg/kg 时的水肿抑制作用 (%)	30 mg/kg 时的水肿抑制作用 (%)
实施例 38	58	101
实施例 16, 化合物 26	11	81
实施例 16, 化合物 33	77	86
实施例 3, 化合物 9	50	92
实施例 16, 化合物 16	54	78
实施例 16, 化合物 13	47	106
泼尼松龙	35	84

实施例 32

光度测量肝匀浆中酪氨酸氨基转移酶 (TAT) 的酶活性, 作为甾体药物诱发的异化新陈代谢副作用的参数。该活性是糖皮质激素之非所希望的代谢作用的良好量度。为测量 TAT 诱导作用, 在给药测试物质后 8 小时杀死动物, 取出肝脏, 并测量匀浆中的 TAT 活性。与甾体药物相比, 通式 I 的化合物在具有抗炎作用的剂量时在本实验中没有或者仅是非常小地诱发酪氨酸氨基转移酶 (表 12)。

表 12：酪氨酸氨基转移酶活性的诱导

化合物	3 mg/kg 时对 TAT 的诱导因 数	30 mg/kg 时对 TAT 的诱导 因数
实施例 38	1.2	6.0
实施例 16, 化合物 26	1.4	3.7
实施例 16, 化合物 16	1.3	2.0
泼尼松龙	2.6	8.0

*诱导因数定义为在经过处理的动物中酪氨酸氨基转移酶的酶活性与未
经过处理的动物中的酶活性相比提高的相应倍数 n。