



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91111083.6

[51] Int.Cl⁵

C07D405/04

[43] 公开日 1992年6月17日

[22] 申请日 91.10.24

[30] 优先权

[32] 90.10.24 [33] JP [31] 286617/90

[71] 申请人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 桥本俊彦 增子英一 小池博之
佐田登志夫

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

A61K 31/405

// (C07D405/04, 311:74, 209:34)

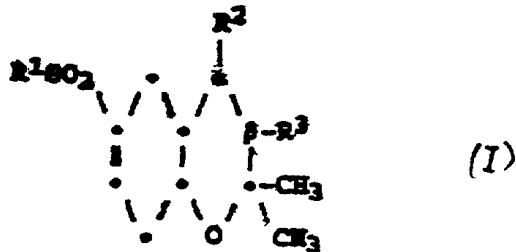
说明书页数: 75

附图页数:

[54] 发明名称 具有降压和血管舒张活性的苯并吡喃
衍生物、其制法及其治疗效用

[57] 摘要

通式(I)的化合物:

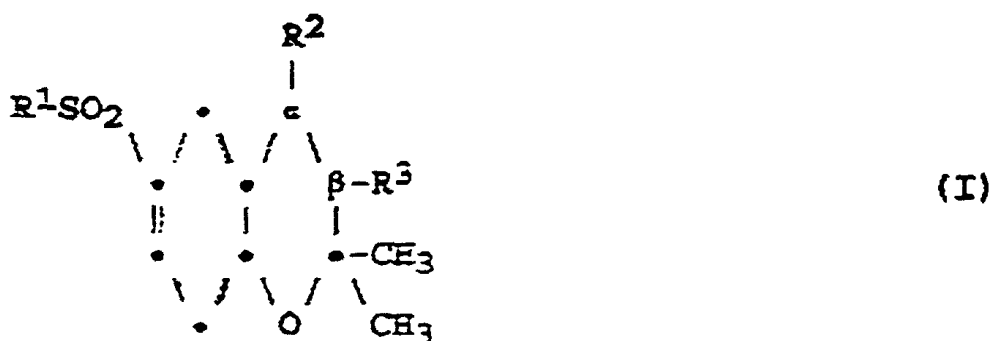


(R¹, R², α-β 和 R³ 的定义详见说明书)及其可作为药物的盐类,它们具有降血压作用,因此可用于心血管疾病的治疗和预防。同时,本发明还提供制备这种化合物的方法、使用这种化合物的组合物以及它们的制备方法。

△
< 20

权 利 要 求 书

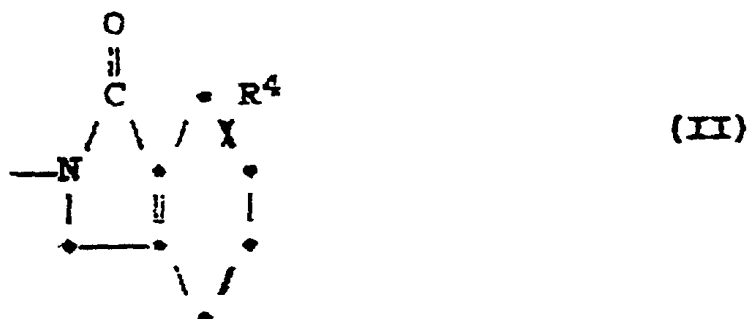
1. 一种制备通式 (I) 化合物及其可作为合格药物的盐的方法，
通式 (I) 为：



〔式中：〕

R^1 代表含 1 至 3 个碳原子的全氟烷基；

R^2 代表通式 (II) 的基团：



式中 R^4 代表氢原子、含 1~4 个碳原子的烷基、含 1~4 个
碳原子的烷氧基、卤原子、三氟甲基、氰基、羟基或硝基；
或通式 (III) 的基团：



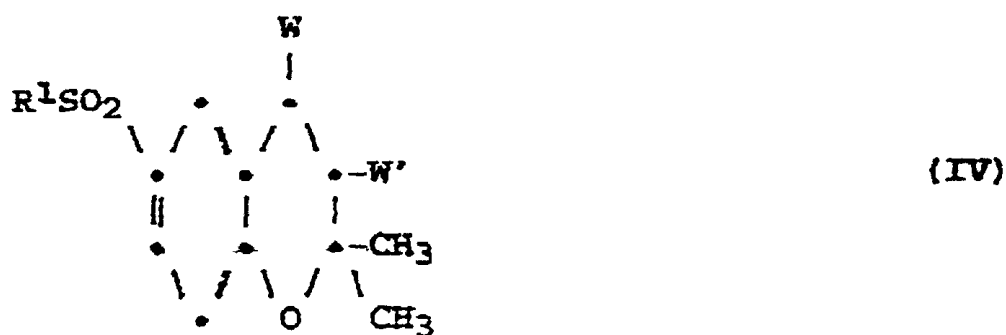
式中 R^5 代表氢原子、含 1~4 个碳原子的烷基、含 1~4 个碳原子的烷氧基、卤原子、三氟甲基、氟基或硝基；

$\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键或碳—碳双键；而当 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键时， R^3 代表羟基或硝基氧基，或者，当 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳双键时， R^3 代表氢原子；

条件是当 R^2 代表通式 (II) 的基团、 $\alpha-\beta$ 代表单键、 R^3 代表羟基和 R^4 代表氢原子时， R^1 不代表三氟甲基），

该方法包括以下步骤：

(i) 使通式 (IV) 的化合物



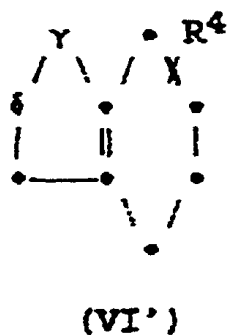
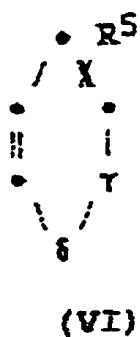
(式中 R^1 如上面规定，而当为情况 (a) 时， W 代表氨基、 W' 代表羟基；或者当为情况 (b) 时， W 和 W' 一起代表一氧

原子以形成环氧基)，

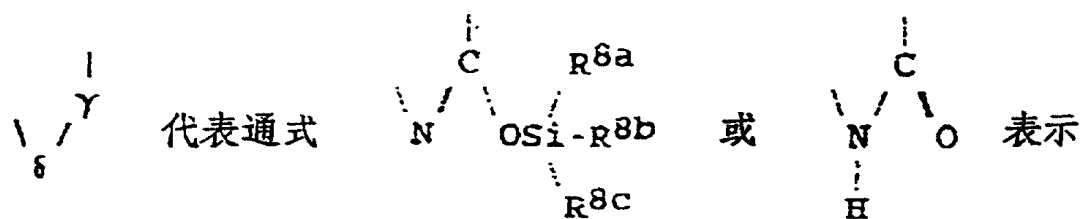
在情况 (a) 时与通式 (V) 化合物反应：



(式中 R^4 如上面规定、 R^6 代表含 1~4 个碳原子的烷基、 R^7 代表甲酰基或卤代甲基)，或在情况 (b) 时与通式 (VI) 或 (VI') 的化合物反应：

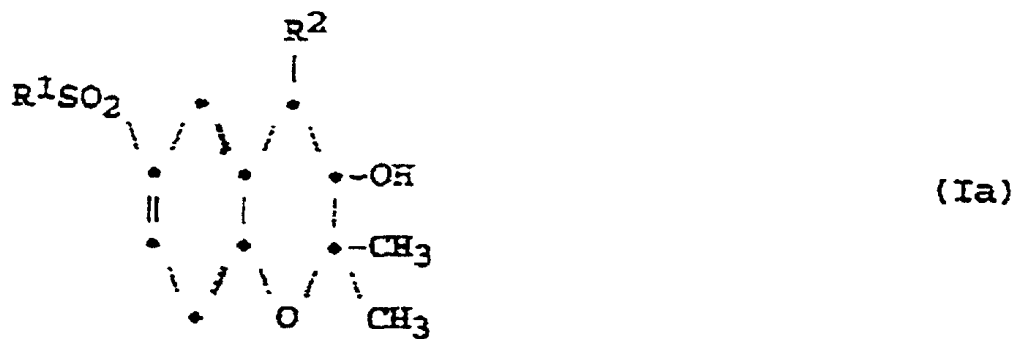


(式中， R^4 和 R^5 如以上规定，而



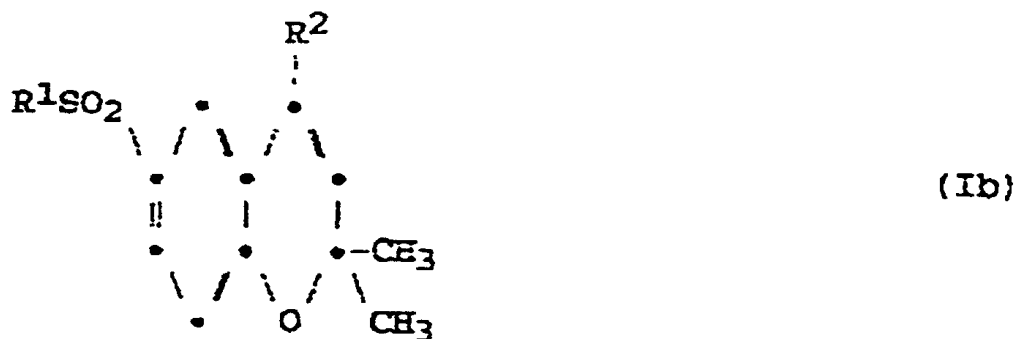
的基团，式中 $R^{\delta a}$ 、 $R^{\delta b}$ 和 $R^{\delta c}$ 可以相同或不同，而每一个代表含 1 ~ 4 个碳原子的烷基），

得到通式 (I a) 的化合物：



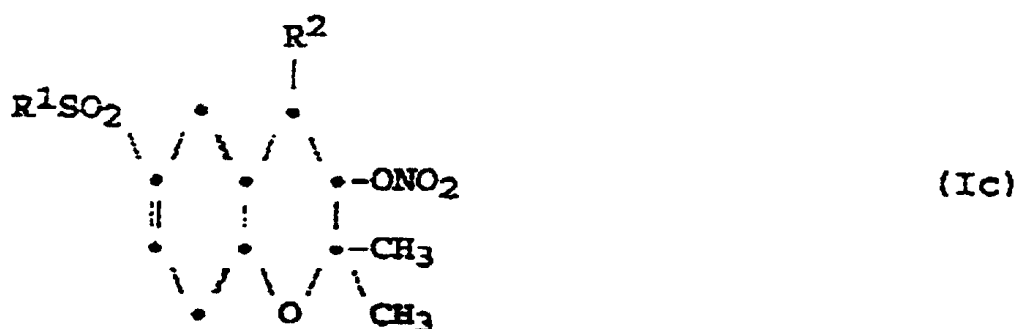
(其中 R^1 和 R^2 如上面规定)：

(ii) 如果需要的话，用一种碱处理通式 (I a) 化合物，得到 (I b) 的化合物：



(式中 R^1 和 R^2 如以上规定)；

(iii) 如果需要的话，使通式 (I a) 的化合物与一种硝化剂反应，得到通式 (I c) 的化合物



(IV) 如果需要的话，可使产物成盐。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中， R^1 为三氟甲基或五氟乙基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中， R^2 代表通式 (II) 或 (III) 的基团，而其中 R^4 或 R^5 代表氢原子、甲基、甲氧

基、卤原子、三氟甲基、氟基或硝基。

4. 根据权利要求1或2的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中， R^2 代表通式(II)的基团，而其中 R^4 代表氟原子、氯原子或硝基。

5. 根据权利要求1或2的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中， R^2 代表通式(III)的基团，而其中 R^5 代表氢原子、氟原子、氯原子或硝基。

6. 根据权利要求1或2的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中， R^2 代表通式(II)的基团，其中 R^4 代表氟原子。

7. 根据权利要求1或2的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中， R^2 代表通式(III)的基团，而其中 R^5 代表氢原子。

8. 根据权利要求1的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中， R^1 代表三氟甲基或五氟乙基； R^2 代表通式(II)或(III)的基团，而其中 R^4 或 R^5 代表氢原子、甲基、甲氧基、卤原子、三氟甲基、氟基或硝基。

9. 根据权利要求1或2的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中， R^2 代表通式(II)的基团，而其中 R^4 代表氢原子、 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键、 R^3 代表硝基氧基。

10. 根据权利要求1或2的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中， R^2 代表通式(II)的基团，而其中 R^4 代表氢原子、 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳双键和

R^3 代表氢原子。

1 1. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中， R^2 代表通式 (II) 的基团，而在其中 R^4 代表氟原子、氯原子或硝基， $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键和 R^3 代表羟基或硝基氧基。

1 2. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中， R^2 代表通式 (II) 的基团，而在其中 R^4 代表氟原子、氯原子或硝基， $\alpha-\beta$ 代表碳—碳双键和 R^3 代表氢原子。

1 3. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中， R^2 代表通式 (III) 的基团，而在其中 R^5 代表氢原子， $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键和 R^3 代表硝基氧基。

1 4. 根据权利要求 1 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中， R^1 代表三氟甲基。

1 5. 根据权利要求 1 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中：

R^1 代表三氟甲基；和

R^2 代表通式 (II) 的基团，而在其中 R^4 代表氟原子、氯原子或硝基， $\alpha-\beta$ 代表碳—碳双键和 R^3 代表氢原子。

1 6. 根据权利要求 1 或 2 的方法，其中的试剂和反应条件应如此选择，以使在所制备的通式 (I) 的化合物或其盐中， R^2 代表通

式(II)的基团,而在其中 R^4 代表氟原子, $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键和 R^3 代表羟基。

17. 根据权利要求1或2的方法,其中的试剂和反应条件应如此选择,以使在所制备的通式(I)的化合物或其盐中, R^1 代表三氟甲基; R^2 代表通式(II)的基团,而其中 R^4 代表氟原子, $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键, R^3 代表羟基。

18. 根据权利要求1的方法,其中的试剂和反应条件应如此选择,以便制备:

3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-基硝酸盐;

3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(6-氟-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇;

3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(4-硝基-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇;

3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(6-硝基-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇;

3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(4-氟-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇;或

2,2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃。

19. 一种制备用于心血管疾病的治疗和预防的组合物的方法，它包括将有效量的至少为一种的活性化合物与载体或稀释剂相混合，其中的活性化合物是至少为一种的如权利要求1至18中的任一项权利要求所要求的通式(I)化合物或其可作为药物的盐。

说 明 书

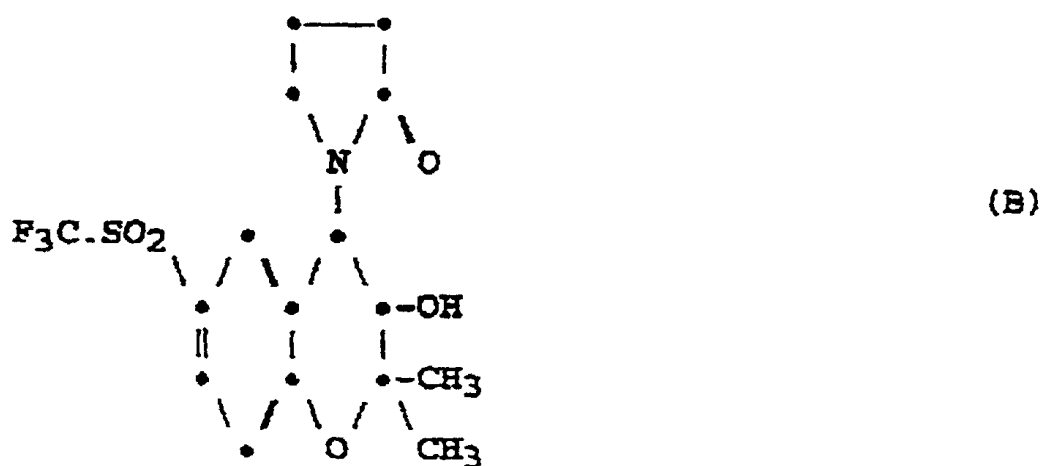
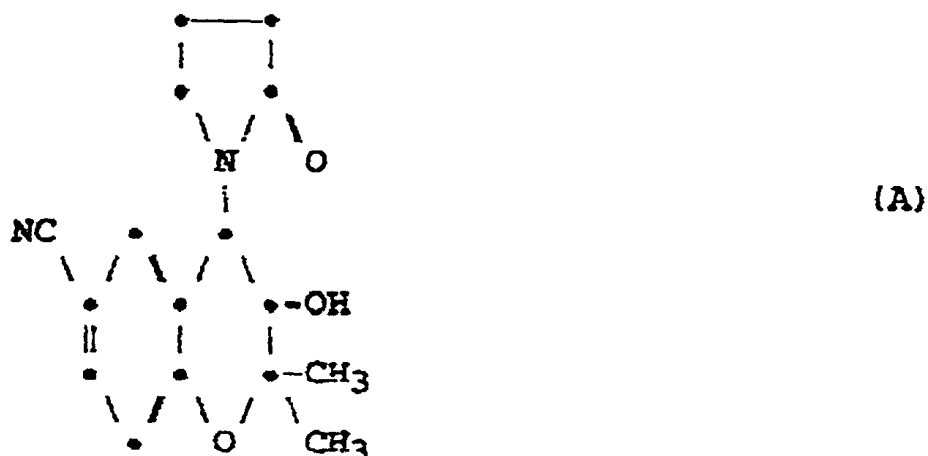
具有降压和血管舒张活性的 苯并吡喃衍生物、其制法 及其治疗效用

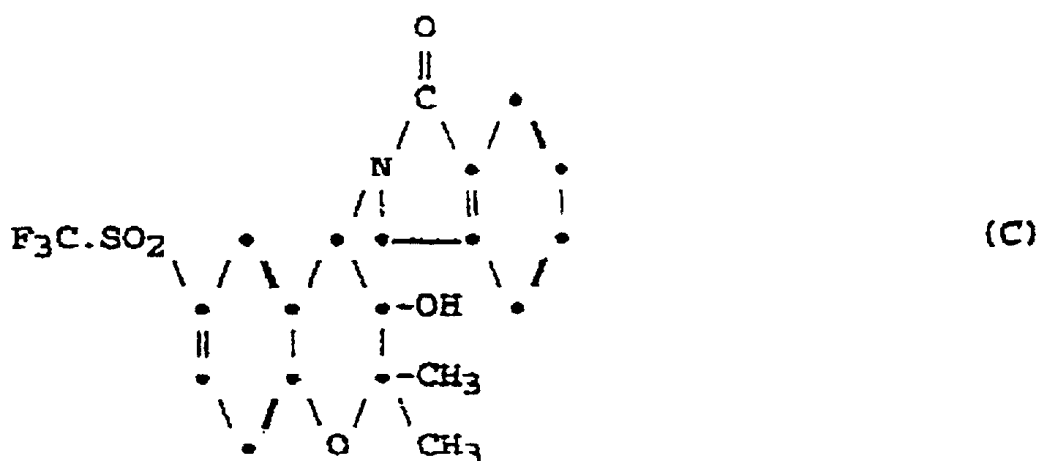
本发明涉及一系列新的苯并吡喃衍生物，它们具有降压活性并因此被用于心血管疾病的治疗和预防。本发明还提供制备这些化合物的方法、使用这种化合物的组合物以及它们的制备方法。

本发明的化合物为 3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-全氟烷基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇化合物类、3, 4-二氢-4-(1, 2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇化合物类、这些化合物的硝酸盐、在吡喃环的 3, 4-位置有一个碳-碳不饱和双键的这些化合物的同类物和这些化合物的衍生物及它们的硝酸盐，其中的异二氢氮杂茛基或吡啶基环是已被取代的。

这种类型的某些化合物及具有这种活性已在 J. Med. Chem., 29, 2194 (1986)、欧洲专利说明书 350805 号、273262 号和 314446 号（相当于美国专利 4925839 号）、以及在美国专利 4908378 号中公开，而在这里所引用的现有技术中所公开的化合物中，最接近于本发明化合物的化合物已在欧洲专利说明书 350805 号和美国专利 4908378 号作了公开，据信是 6-氟基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(2-氧代-1-吡咯烷基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇（其通式为以

下的通式 A)，3，4-二氢-2，2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-4-(2-氧代-1-吡咯烷基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (其通式为以下的通式 B)，以及3，4-二氢-2，2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (其通式为以下的通式 C)：





被称为 Cromakalim 的化合物 A 的异构体〔(±)-6-氟基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-反式-4-(2-氧代-1-吡咯烷基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇, 据信正在被研究作为一种可能商品化的血管扩张剂。

虽然这些现有技术的化合物具有可接受的和有效的活性, 但是它们的活性、特别是作用的持久性比所要求的小。

我们现已惊异地发现一系列受限的化合物, 它们具有相似的活性等级, 而且在 4-位上结合一个 1-氧代异二氢氮杂茛-2-基或 1, 2-二氢-2-氧代-1-吡咯基, 又在 6-位上结合一个全氟烷基磺酰基并因此使它们更为有效和具有更持久的作用。

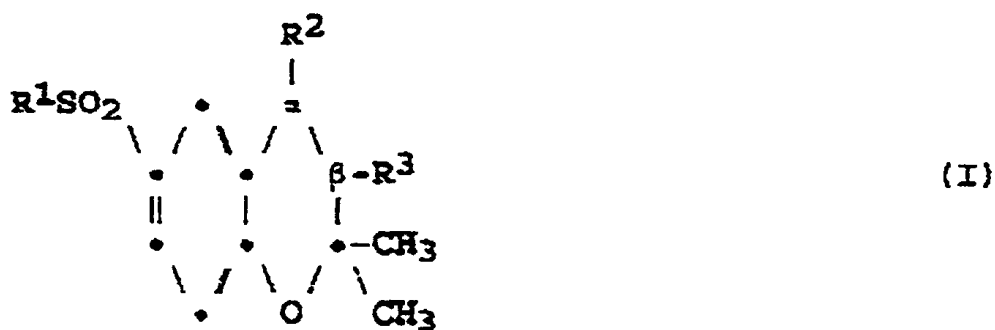
因此, 本发明的一个目的是提供具有血管扩张和降血压作用的一系列新的苯并吡喃衍生物。

本发明的另一目的是提供具有更高活性的这类化合物。

本发明的其他目的和优点随着描述进行将会变得明显起来。

本发明的化合物是通式 (I) 的那些化合物以及它们的可作为合

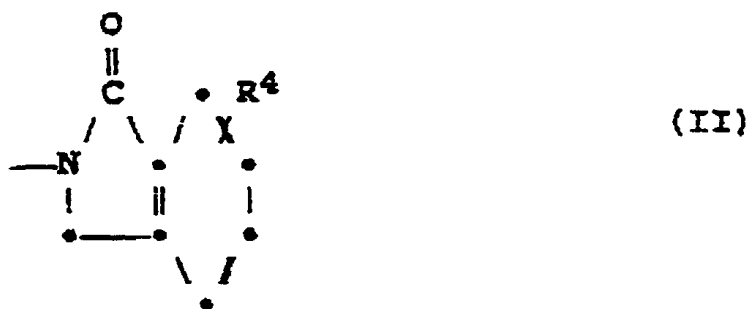
格药物的盐:



式中:

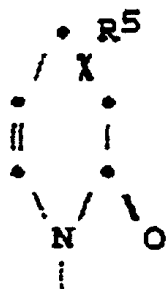
R^1 代表含有 1~3 个碳原子的全氟烷基:

R^2 代表通式 (II) 的基团:



式中 R^4 代表氢原子、含 1~4 个碳原子的烷基、含 1~4 个碳原子的烷氧基、卤原子、三氟甲基、氰基、羟基或硝基:

或通式 (III) 的基团:



(III)

式中 R^5 代表氢原子、含 1~4 个碳原子的烷基、含 1~4 个碳原子的烷氧基、卤原子、三氟甲基、氰基或硝基：

$\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键 (C—C) 或碳—碳双键 (C=C)；
而

当 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键时， R^3 代表羟基或硝基氧基 (—O—NO₂)，或者，当 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳双键时， R^3 代表氢原子：

条件是：当 R^2 代表通式 (II) 的基团， $\alpha-\beta$ 代表单键， R^3 代表羟基和 R^4 代表氢原子时， R^1 不代表三氟甲基。

本发明还提供一种用于心血管病的治疗或预防的组合物，它包含至少为一种的、与载体或稀释剂相混合的、有效量的活性化合物，其中的活性化合物是至少为一种的通式 (I) 化合物或其适于作为药物的盐。

本发明另外还提供一种治疗高血压和心脏功能障碍的方法，它包括对动物 (最好为哺乳动物，可以是人) 施用至少为一种的通式 (I) 的活性化合物或其适用作药物的盐。

本发明也提供制备本发明化合物的方法，在下文中将对它作详细

介绍。

在通式 (I) 的化合物中, R^1 代表全氟烷基, 其烷基部分含 1 ~ 3 个碳原子, 并且可以是直链或支链基, 虽然优选的是直链基: 这样的基团有三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基和七氟异丙基, 其中优选的是三氟甲基和五氟乙基, 而更优选的是三氟甲基。

R^2 可以是通式 (II) 或 (III) 的基团, 而通式 (II) 的基团被优选。

此处 R^4 或 R^5 代表烷基, 它可以是含 1 ~ 4 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基, 优选的是甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基, 而最优选的是甲基。

此处 R^4 或 R^5 代表烷氧基, 它可以是含 1 ~ 4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基, 优选的是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基或丁氧基, 而最优选的是甲氧基。

此处 R^4 或 R^5 代表卤原子, 它可以是, 例如氟、氯、溴或碘原子, 优选的是氟或氯原子, 而最优选的是氟原子。

R^4 优选的为氢原子、甲基、甲氧基、卤原子 (其中氟原子和氯原子被优选)、三氟甲基、氰基或硝基, 更优选的是氟原子、氯原子或硝基, 而最优选的是氟原子。

R^5 优选的为氢原子、甲基、甲氧基、卤原子 (其中氟原子和氯原子被优选)、三氟甲基、氰基或硝基, 更优选的是氢原子、氟原子、氯原子或硝基, 而最优选的是氢原子。

当 R^2 代表通式 (II) 的基团时, 我们倾向于 $\alpha - \beta$ 应代表碳—

碳单键，因而 R^3 应代表羟基或硝基氧基：在这种情况下时，我们也倾向于氧代异二氢氮杂茛应是被取代的，即 R^4 不应为氢原子。当 R^2 代表通式 (III) 的基团时，我们倾向于 $\alpha - \beta$ 应代表碳—碳双键。

在通式 (I) 的化合物中，当 R^2 代表通式 (II) 的基团和 R^4 代表羟基时，化合物是酸性的，并因此能生成盐。对这些盐的性质没有特别的限制，只要当拟将它们用于治疗时，它们应该是适用作药物的。当不打算将它们用于治疗时，例如用于制备其他的、可能更活泼的化合物的中间体时，甚至连这样的限制也不存在。这样盐类的例子包括：与碱金属例如钠、钾或锂的盐；与碱土金属例如钡或钙的盐；与其他金属例如镁或铝的盐；有机碱的盐，例如与二环己胺的盐；与碱性氨基酸例如赖氨酸或精氨酸的盐。

此处当 $\alpha - \beta$ 代表碳—碳单键时，本发明的化合物能形成各种立体异构体和光学异构体。尽管所有的这些立体异构体 (包括外消旋物) 在此处是用一个单一的通式 (I) 表示的，但本发明既面对各别的异构体也面对它们的混合物。优选的化合物是含 3, 4—反式构型，特别是含 (3S, 4R) 构型的化合物。当采用立体有择合成技术或使用光学活性化合物作为原材料时，可以直接制得各别的异构体；另一方面，如果制备的是异构体的混合物，则可以用通常的拆分技术来获得各别的异构体。

本发明化合物的优选类别是那些通式 (I) 的化合物，其中：

- (1) R^1 代表三氟甲基或五氟乙基；
- (2) R^2 代表：

通式 (II) 的基团，其中 R^4 代表氢原子、甲基、甲氧基、卤原子 (其中优选的是氟原子和氯原子)、三氟甲基、氰基或

硝基，更优选的是氟原子、氯原子或硝基，而最优选的是氟原子或硝基：

或通式(Ⅲ)的基团，其中 R^5 代表氢原子、甲基、甲氧基、卤原子(其中优选的是氟原子和氯原子)、三氟甲基、氟基或硝基，更优选的是氢原子、氟原子、氯原子或硝基，而最优选的是氢原子：

并且特别是其中的 R^1 和 R^2 是分别由以上(1)和(2)所定义的那些通式(I)化合物。

本发明更优选的化合物是通式(I)的化合物，其中：

(3) R^2 代表通式(Ⅱ)的基团，其中 R^4 代表氢原子，而 $\alpha-\beta$ 为碳—碳单键和 R^3 为硝基氧基，或者 $\alpha-\beta$ 为碳—碳双键和 R^3 为氢原子；或者

(4) R^2 代表通式(Ⅱ)的基团，其中 R^4 代表氟原子、氯原子或硝基，而 $\alpha-\beta$ 为碳—碳单键和 R^3 代表羟基或硝基氧基，或者 $\alpha-\beta$ 为碳—碳双键和 R^3 代表氢原子；或者

(5) R^2 代表通式(Ⅲ)的基团，其中 R^5 代表氢原子， $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键，而 R^3 代表硝基氧基：

并且特别是其中 R^1 如以上(1)中所规定， R^2 、 R^3 和 $\alpha-\beta$ 如以上(3)、(4)或(5)中所规定的那些通式(I)化合物。

更优选的本发明化合物是那些通式(I)的化合物，其中：

(6) R^1 代表三氟甲基；

并且特别是那些其中 R^1 如以上(6)所规定，而 R^2 、 R^3 和 $\alpha-\beta$ 如以上(4)所规定的通式(I)化合物。

最优选的本发明化合物是通式(I)的化合物，其中：

(7) R^2 代表通式 (II) 的基团, 其中 R^4 代表氟原子, $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键, 而 R^3 代表羟基:

并且特别是那些其中 R^1 如以上 (6) 所规定, 而 R^2 、 R^3 和 $\alpha-\beta$ 如以上 (7) 所规定的通式 (I) 的化合物。

本发明化合物的某些例子用下面的通式 (I-1) 和 (I-2) 表示, 其中通式中所用的符号按表 1 和表 2 的各别表中的规定, 表 1 与通式 (I-1) 有关, 而表 2 与通式 (I-2) 有关。

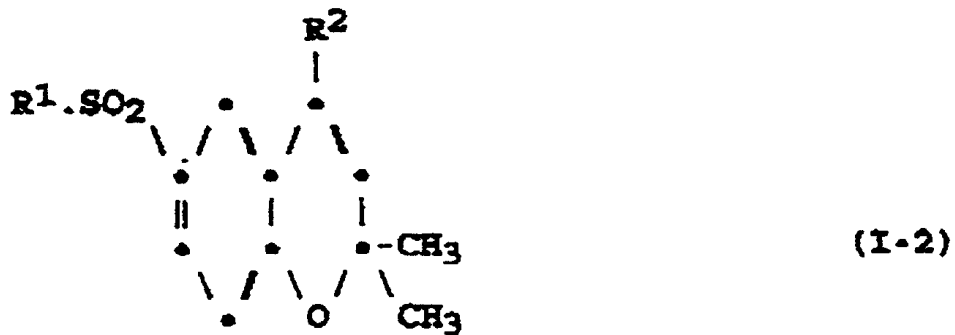
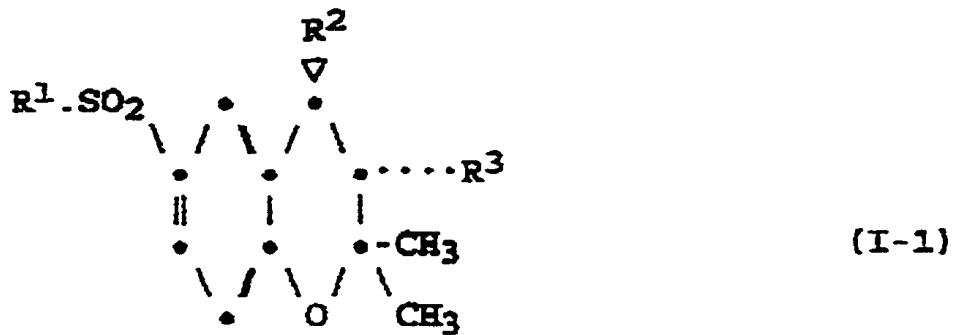


表 1

化合物 No.	R ¹	R ²	R ³
1—1	(CF ₃) ₂ CF—	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—2	CF ₃ CF ₂ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—3	CF ₃ CF ₂ CF ₂ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—4	CF ₃ CF ₂ CF ₂ —	1, 2—二氢—2—氧代—1— 吡啶基	OH
1—5	CF ₃ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂
1—6	CF ₃ CF ₂ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂
1—7	CF ₃ CF ₂ CF ₂ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂
1—8	CF ₃ CF ₂ CF ₂ —	1, 2—二氢—2—氧代—1— 吡啶基	ONO ₂
1—9	CF ₃ —	6—氟—1—氧代异二氢氮杂茛 —2—基	OH
1—10	CF ₃ —	5—氟—1—氧代异二氢氮杂茛 —2—基	OH
1—11	CF ₃ —	6—氟—1—氧代异二氢氮杂茛 —2—基	OH
1—12	CF ₃ —	5—氟—1—氧代异二氢氮杂茛 —2—基	OH
1—13	CF ₃ —	4—硝基—1—氧代异二氢氮杂 茛—2—基	OH

1-14	CF ₃ -	7-硝基-1-氧代异二氢氮杂蒾-2-基	O H
1-15	CF ₃ -	6-硝基-1-氧代异二氢氮杂蒾-2-基	O H
1-16	CF ₃ -	4-氟-1-氧代异二氢氮杂蒾-2-基	O H
1-17	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	3-甲基-1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基	O H
1-18	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	3-甲氧基-1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基	O H
1-19	CF ₃ CF ₂ CF ₂ -	5-氟-1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基	O H
1-20	CF ₃ CF ₂ -	6-氟-1-氧代异二氢氮杂蒾-2-基	O H
1-21	CF ₃ CF ₂ -	4-硝基-1-氧代异二氢氮杂蒾-2-基	O H
1-22	CF ₃ CF ₂ -	6-硝基-1-氧代异二氢氮杂蒾-2-基	O H
1-23	CF ₃ CF ₂ -	4-氟-1-氧代异二氢氮杂蒾-2-基	O H
1-24	CF ₃ -	1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基	O H
1-25	CF ₃ CF ₂ -	1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基	O H

1—26	CF ₃ —	1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基	ONO ₂
1—27	CF ₃ CF ₂ —	1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基	ONO ₂
1—28	CF ₃ —	6—甲基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—29	CF ₃ —	4—甲基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—30	CF ₃ —	6—甲氧基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—31	CF ₃ —	4—甲氧基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—32	CF ₃ —	6—氟基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—33	CF ₂ —	4—氟基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—34	CF ₃ CF ₂ —	6—氟基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—35	CF ₃ CF ₂ —	4—氟基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—36	CF ₃ —	6—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—37	CF ₃ —	4—硝基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂

1—38	CF ₃ —	7—硝基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂
1—39	CF ₃ —	6—硝基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂
1—40	CF ₃ —	4—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂
1—41	CF ₃ —	3—甲基—1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基	OH
1—42	CF ₃ —	3—甲氧基—1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基	OH
1—43	CF ₃ —	5—氟—1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基	OH
1—44	(CF ₃) ₂ CF—	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	OH
1—45	(CF ₃) ₂ CF—	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基	ONO ₂
1—46	(CF ₃) ₂ CF—	1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基	OH
1—47	(CF ₃) ₂ CF—	1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基	ONO ₂

表 2

化合物 No.	R ¹	R ²
2—1	CF ₃ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—2	CF ₃ CF ₂ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—3	CF ₃ CF ₂ CF ₂ —	1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—4	CF ₃ CF ₂ CF ₂ —	1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基
2—5	CF ₃ —	6—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—6	CF ₃ —	5—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—7	CF ₃ —	6—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—8	CF ₃ —	5—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—9	CF ₃ —	4—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—10	CF ₃ —	4—硝基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基
2—11	CF ₃ —	1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶基
2—12	CF ₃ —	6—硝基—1—氧代异二氢氮杂茛—2—基

2—1 3	CF ₃ CF ₂ —	6—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2 —基
2—1 4	CF ₃ CF ₂ —	5—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2 —基
2—1 5	CF ₃ CF ₂ —	6—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2 —基
2—1 6	CF ₃ CF ₂ —	5—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2 —基
2—1 7	CF ₃ CF ₂ —	4—氟—1—氧代异二氢氮杂茛—2 —基
2—1 8	CF ₃ CF ₂ —	4—硝基—1—氧代异二氢氮杂茛— 2—基
2—1 9	CF ₃ CF ₂ —	1, 2—二氢—2—氧代—1—吡啶 基
2—2 0	CF ₃ CF ₂ —	6—硝基—1—氧代异二氢氮杂茛— 2—基
2—2 1	CF ₃ —	4—氟—1, 2—二氢—2—氧代— 1—吡啶基
2—2 2	CF ₃ —	1, 2—二氢—4—硝基—2—氧代 —1—吡啶基
2—2 3	CF ₃ —	6—氟—1, 2—二氢—2—氧代— 1—吡啶基
2—2 4	CF ₃ —	1, 2—二氢—6—硝基—2—氧代 —1—吡啶基

3-25	(CF ₃) ₂ CF-	1-氧代异二氢氮杂茛-2-基
3-26	(CF ₃) ₂ CF-	1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基

在上列的化合物中，以下的化合物被优选，它们是化合物 No.

1-2、1-5、1-6、1-9、1-13、1-15、1-16、1-20、1-21、1-22、1-23、2-1、2-2 和 2-19。最优选的化合物是：

化合物 No. 1-5 3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-基硝酸盐；

化合物 No. 1-9 3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(6-氟-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇；

化合物 No. 1-13 3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(4-硝基-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇；

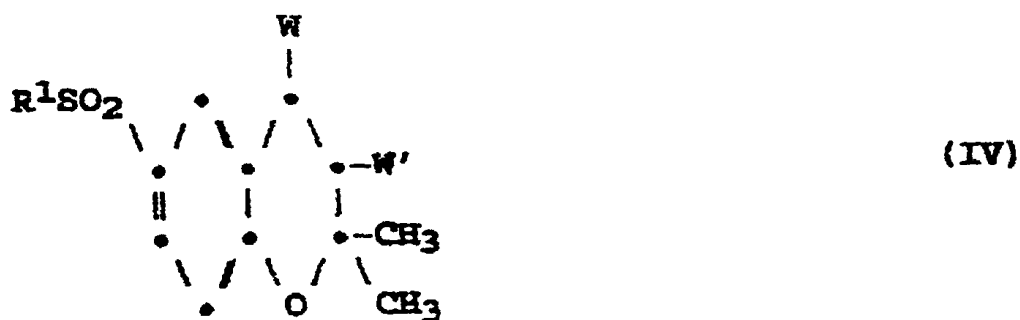
化合物 No. 1-15 3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(6-硝基-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇；

化合物 No. 1-16 3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(4-氟-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇; 和

化合物 No. 2-1 2, 2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃;

以及它们的可作为药物的盐。

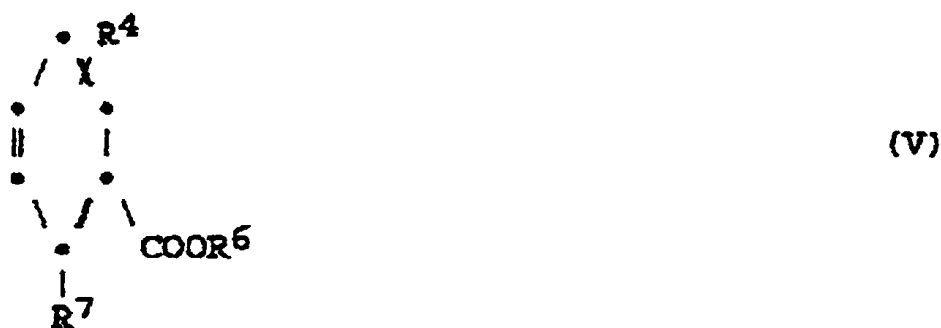
本发明的化合物可用制备此类型化合物的各种公知方法来制备。例如，它们可由通式 (IV) 化合物与下述化合物反应来制备。通式 (IV) 为



(式中 R^1 如上面所规定，而当为情况 (a) 时， W 代表氨基、 W' 代表羟基；或者当为情况 (b) 时， W 和 W' 一起代表一氧原子以形成环氧基)；

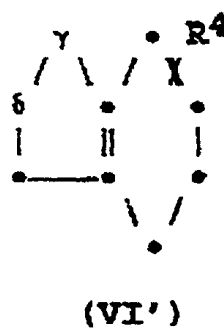
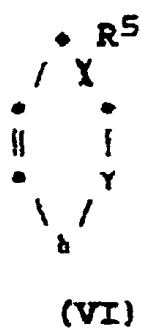
在情况 (a) 时，通式 (IV) 化合物与通式 (V) 化合物反应。

通式 (V) 为

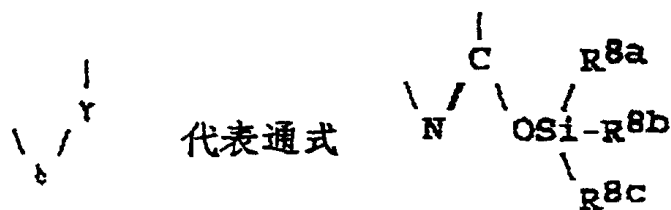


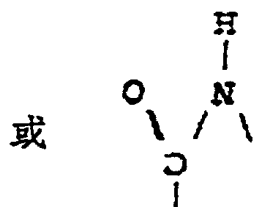
(式中 R^4 如上面所规定, R^6 代表含 1~4 个碳原子的烷基, 而 R^7 代表甲酰基或卤代甲基, 优选的是溴甲基、氯甲基或碘甲基):

或者, 在情况 (b) 时, 通式 (IV) 化合物与通式 (VI) 或 (VI') 化合物反应。通式 (VI) 和 (VI') 如下:



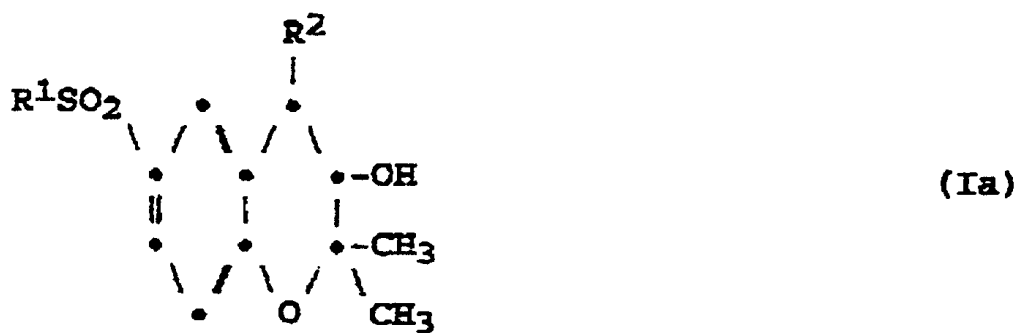
(其中 R^4 和 R^5 如以上所规定, 而





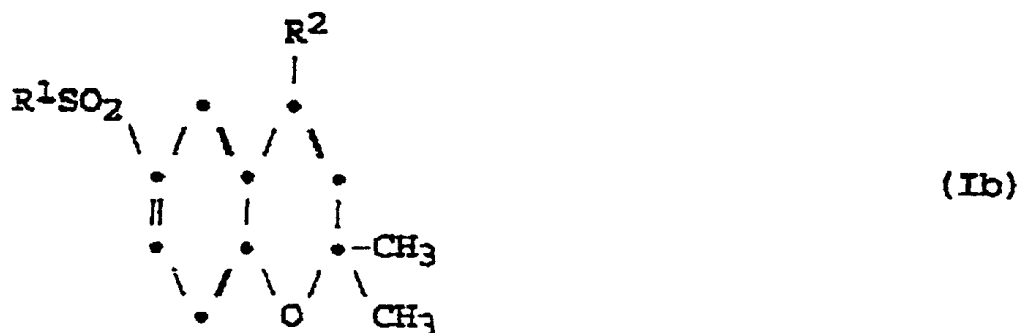
表示的基团，式中 R^{8a} 、 R^{8b} 和 R^{8c} 可以相同或不同，而每一个代表含1~4个碳原子的烷基）；

得到通式(Ia)的化合物：



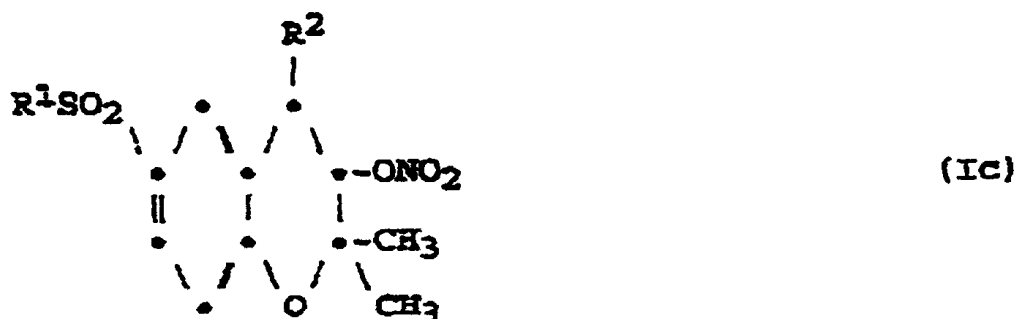
式中的 R^1 和 R^2 如以上规定。

如果需要的话，然后用碱对通式(Ia)的化合物进行处理，得到通式(Ib)的化合物：



式中的 R^1 和 R^2 如上面所规定。

或者，可使通式 (I a) 的化合物与硝化剂反应，得到通式 (I c) 的化合物：

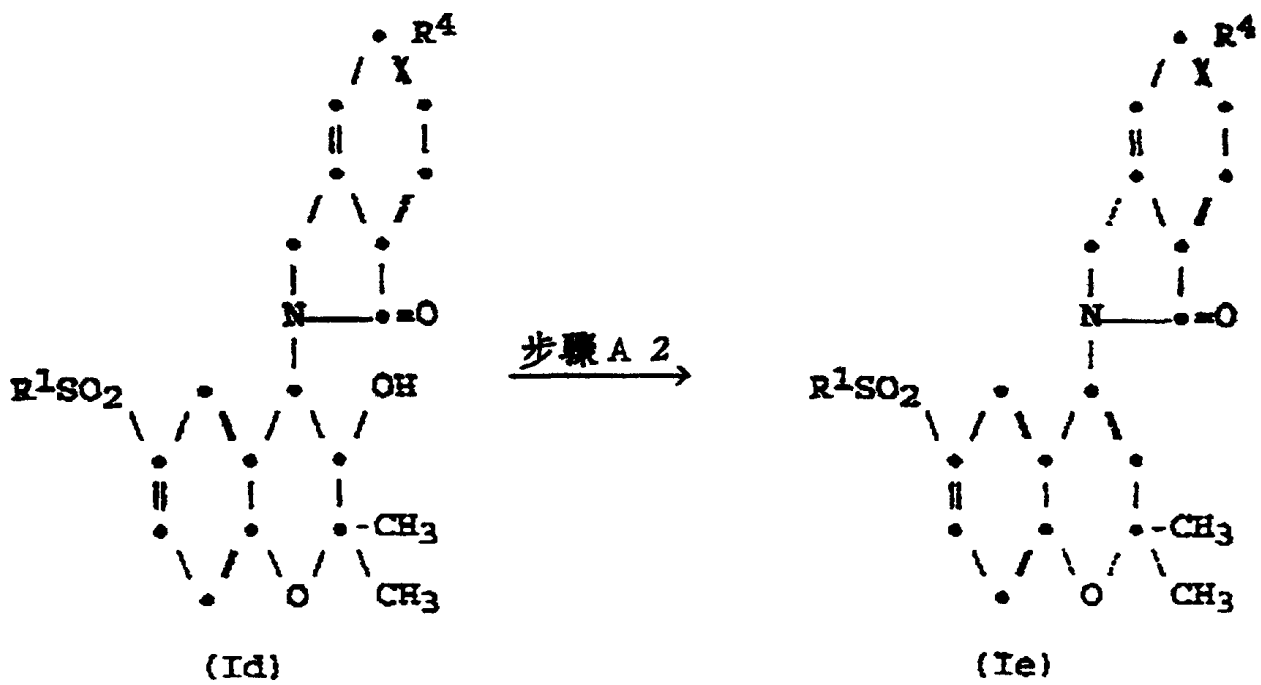
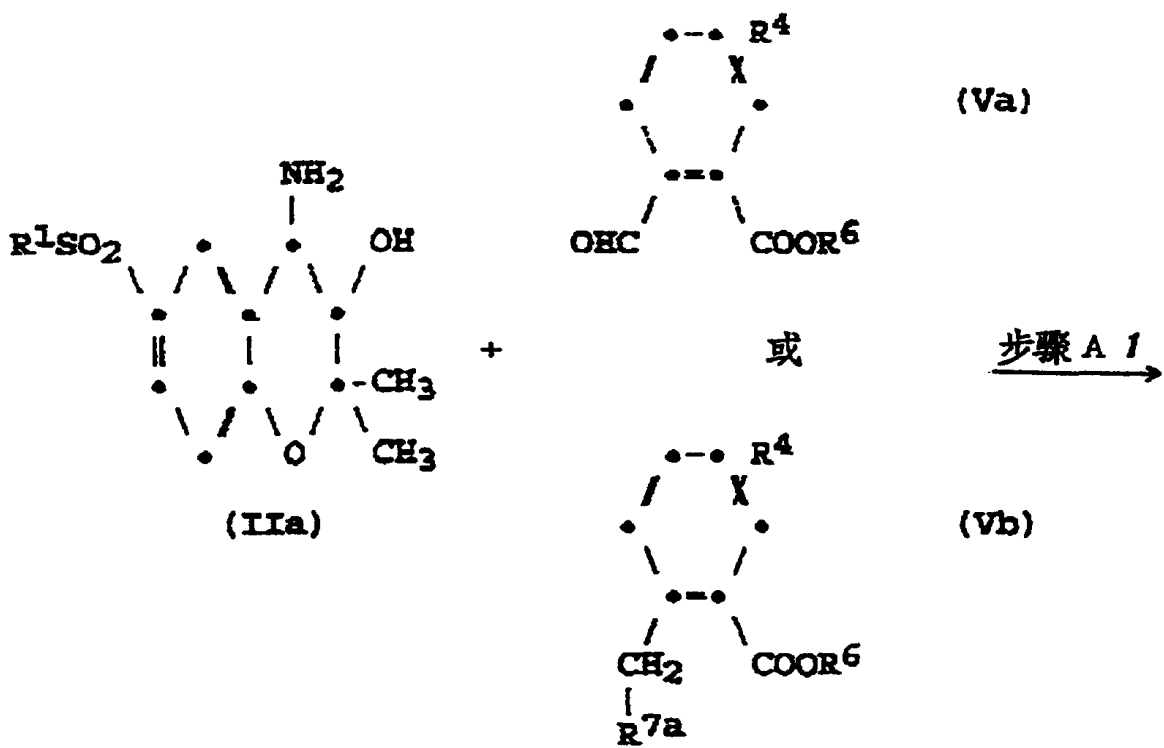


如果需要的话，然后产品也可用通常的方法成盐。

本发明的化合物可详细地按下列反应图解 A 和 B 所说明的那样方式来制备。

反应图解 A 说明通式 (I) 化合物的制备，其中 R^2 代表通式 (II) 的基团、 $\alpha - \beta$ 代表单键、 R^3 代表羟基，这是通式 (I d) 的化合物；而与其相应的化合物，其中的 $\alpha - \beta$ 代表双键，则为通式 (I e) 的化合物。

反应图解 A：



在上述通式中， R^1 、 R^4 和 R^6 如上面所规定，而 R^{7a} 代表卤原子，优选的是溴、氯或碘原子。

在此反应图解的步骤A1中，通式(IIa)的氨基醇化合物或者与通式(Va)的甲酰酯反应，或者与通式(Vb)的卤代酯反应，生成通式(Id)的化合物。

通式(IIa)的氨基醇化合物与通式(Va)的甲酰酯的反应通常并优选地在惰性溶剂中进行；它也优选地在还原剂存在下进行。

对所用溶剂的性质没有特别的限制，只要它对反应或所涉及的试剂没有有害作用，并且只要它至少在某种程度上能溶解试剂的话即可。合适溶剂的例子包括醇类，如甲醇、乙醇或丙醇；羧酸类，例如醋酸或丙酸；酯类，例如醋酸乙酯；酮类，例如丙酮或甲基·乙基酮；水；以及这些溶剂的任何两种或多种的混合物；其中醇类、特别是甲醇和丙醇被优选，而最优选的是丙醇。

可用于此反应中的还原剂的例子包括：氢硼化物类和氢氰硼化物类，例如氢氰硼化钠、氢硼化钠、氢氰硼化锌和氢硼化锌，其中氢氰硼化钠和氢氰硼化锌为最优选。如果需要的话，锌化合物可由相应的钠化合物和锌盐制得，例如氢氰硼化锌可由氢氰硼化钠和氯化锌在反应过程中制备。

反应可在宽广的温度范围内进行。就本发明而言，精确的反应温度并不是关键。一般说来，在 0°C 至 150°C 能方便地进行本反应，更优选的是从室温至 100°C 。反应所需的时间也可在广范围内变动，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。然而，假如反应是在上述的优选条件下进行的话，1至72小时（更优选的是1至36小时）通常是充分的。

或者，在步骤 A 1 中可使通式 (II a) 的氨基醇化合物与通式 (V b) 的卤代酯化合物反应。此反应最好在惰性溶剂中进行，并且最好还在碱的存在下进行。

可用于此反应的碱类例子包括：碱金属的碳酸盐，例如碳酸钾、碳酸钠或碳酸锂；碱金属的碳酸氢盐，例如碳酸氢钠或碳酸氢钾；碱金属的氢化物，例如氢化钠；碱金属的氢氧化物，例如氢氧化钾；叔胺，例如三乙胺或二异丙基乙胺。在这些碱中，我们优选叔胺、碱金属的碳酸盐和碱金属的碳酸氢盐。

对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对反应或对所涉及的试剂没有有害作用，以及只要它至少在某种程度上是能溶解试剂的话即可。合适溶剂的例子包括：腈类，例如乙腈；芳香烃，例如苯、甲苯或二甲苯；醚类，例如二乙醚、四氢呋喃或二噁烷；卤代烃，特别是卤代脂肪烃，例如二氯甲烷或二氯乙烷；酰胺类，例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；在上述溶剂中优选的是腈类和酰胺类。

反应可在宽广的温度范围内进行。就本发明而言，精确的反应温度并不是关键。一般说来，我们发现在 0 °C 至 200 °C 可方便地进行此反应，更优选的反应温度是从室温至 170 °C。反应所需时间也可在广范围内变动，这取决于很多因素，特别是反应温度和试剂的性质。然而，假如反应是在上述的优选条件下进行的话，1 至 48 小时，更优选的是 1 至 10 小时通常是充分的。

反应完成后，可用常规方法自反应混合物中回收所要的化合物。例如，在一种合适的回收程序中，用蒸馏法从反应混合物中除去溶剂，或将它倒入水中并用与水不互溶的有机溶剂进行萃取。然后将萃取物干燥并用蒸馏法除去溶剂。最后，如果必要的话，可将所要的化合物

用惯常的方法，例如重结晶法或用各种色谱技术、特别是柱色谱法进行进一步的提纯。

在反应图解 A 的步骤 A 2 中，其中的式 $\alpha-\beta$ 为双键、 R^3 代表氢原子的通式 (I) 化合物，即通式 (I e) 的化合物，可在惰性溶剂存在下用碱处理通式 (I d) 的醇类化合物而制得。

可用在此反应中的碱类例子包括：碱金属的氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化钾；苏打滑石 (Merck 目录 No. 1567)；碱金属的氢化物，如氢化钠或氢化钾。其中优选的是苏打滑石。

对所用的溶剂的性质没有特别的限制，只要它对反应或对所涉及的试剂没有有害作用，以及只要它至少在某种程度上是能溶解试剂的话即可。合适的溶剂的例子包括：醚类，例如二乙醚、二噁烷或四氢呋喃；亚砷类，例如二甲基亚砷；酰胺类，特别是脂肪酸酰胺，例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺。其中的醚类被优选使用。

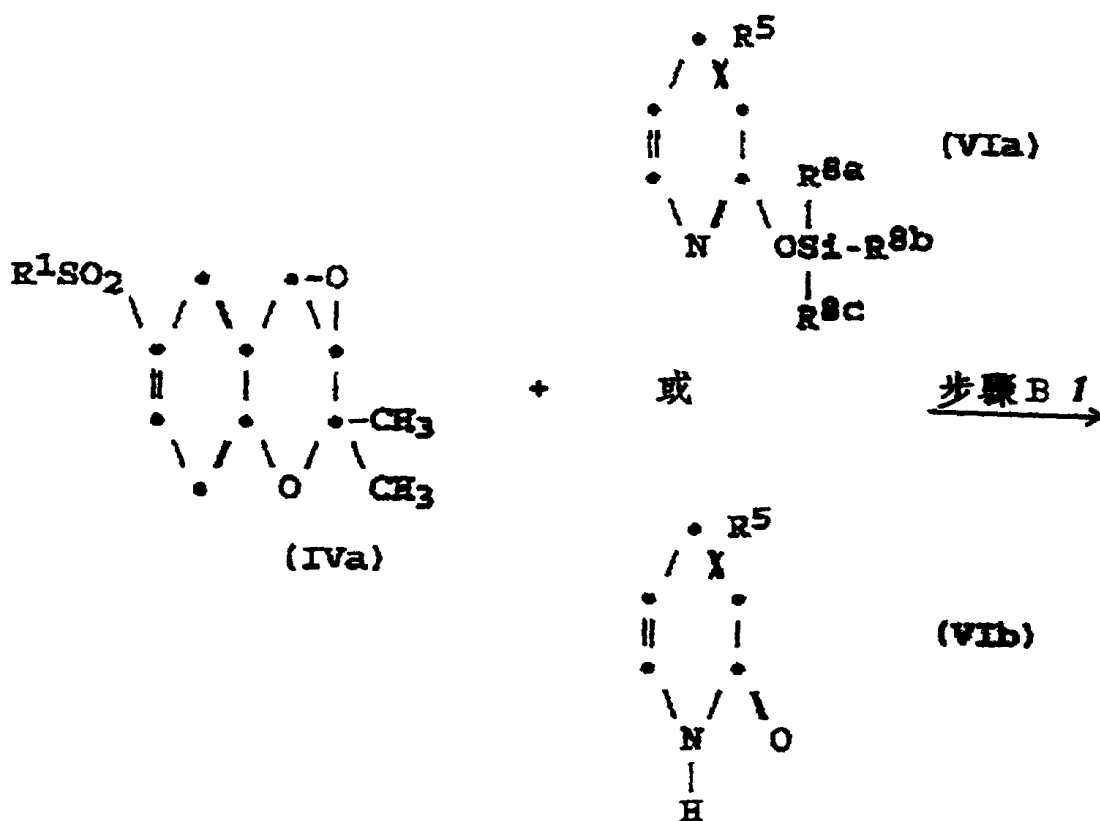
反应可在宽广的温度范围内进行。就本发明而言，精确的反应温度并不是关键。一般说来，我们发现在室温至 180°C 可方便地进行此反应，更优选的反应温度是 50°C 至 150°C 。反应所需的时间也可在广范围内变化，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。然而，只要反应是在上述的优选条件下进行的话，则 5 分钟至 2 小时的时间，更优选的是 10 分钟至 1 小时通常是足够的。

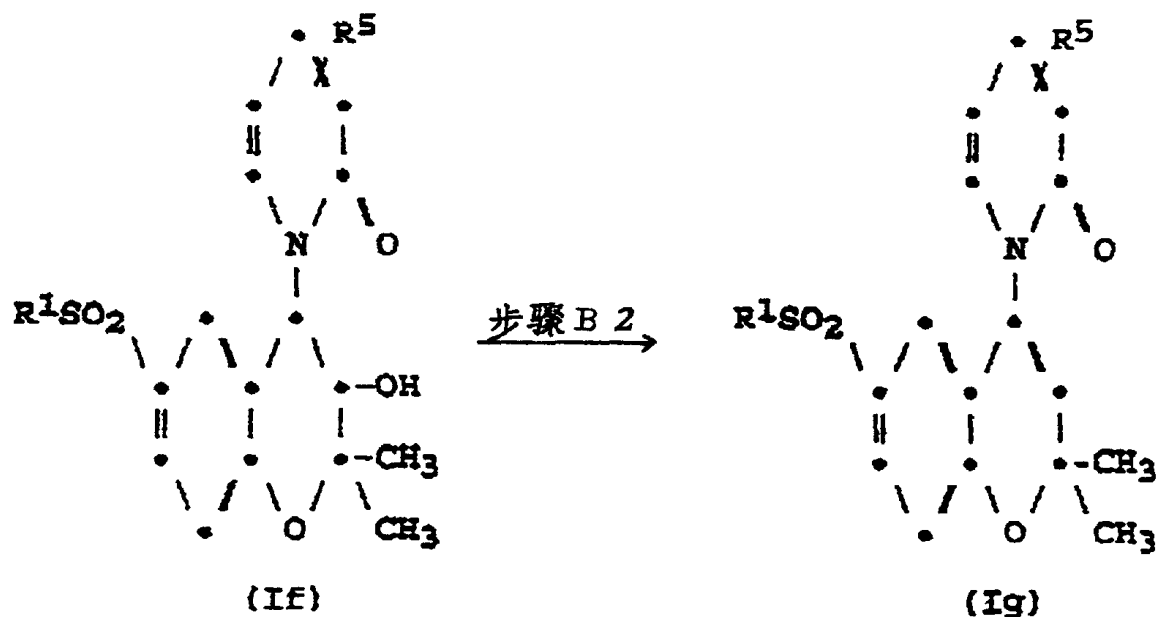
反应完成后，可用常规的方法自反应混合物中回收所要的化合物。例如在一种合适的回收程序中，用蒸馏法从反应混合物中除去溶剂，或将它倒入水中并用与水不互溶的有机溶剂进行萃取。然后将萃取物干燥并通过蒸馏除去溶剂。最后，如果必要的话，可将想要的化合物用惯常的方法，例如重结晶法或各种色谱技术、特别是柱色谱法进行

进一步的提纯。

在反应图解 B 中，我们显示如何制备其中 R^2 代表通式 (III) 的基团、 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳单键、而 R^3 代表羟基的通式 (I) 的化合物，即通式 (I f) 的化合物；或者如何制备其中 R^2 代表通式 (III) 的基团、 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳双键、而 R^3 代表氢原子的通式 (I) 的化合物，即通式 (I g) 的化合物。

反应图解 B:





在反应图解B的步骤B1中，通式(I f)的化合物可以通过使通式(Ⅳ a)的环氧化物与通式(Ⅵ a)的甲硅烷基醚化合物，或与通式(Ⅵ b)的吡啶酮化合物反应来制备。

通式(Ⅳ a)化合物与通式(Ⅵ a)的甲硅烷基醚化合物的反应最好在脱甲硅烷剂存在下，也最好在惰性溶剂中进行。

可用于此反应的脱甲硅烷剂的例子包括氟化四丁基铵和三氟化硼，其中我们优选氟化四丁基铵。

对所用溶剂的性质没有特别的限制，只要它对反应和对于所涉及的试剂没有有害的影响，并且只要它至少在某种程度上能溶解试剂的话即可。合适溶剂的例子包括：醚类，例如二乙醚、四氢呋喃或二噁烷；烃类，特别是芳烃类，例如苯、甲苯或二甲苯，以及脂肪烃类，例如己烷或戊烷：在这些溶剂中醚类被优选。

反应可在宽广的温度范围内进行。就本发明而言，精确的反应温

度并不是关键。一般说来，我们发现反应可在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ （优选的是在室温）的温度下方便地进行。反应所需的时间也可在很广范围内变化，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。然而，只要反应是在上述的优选条件下进行的话，则10小时至96小时（更优选的是12小时至80小时）通常是足够的。

通式(IV a)的化合物与通式(VI b)的吡啶酮化合物的反应最好是在碱存在下的惰性溶剂中进行。

对用于此反应的碱的性质没有特别的限制。可用于此反应的碱类的例子包括：胺类，例如吡啶、三乙胺或4-二甲氨基吡啶；碱金属的氢化物，例如氢化钠或氢化钾；碱金属的醇盐，例如甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾或叔丁醇钾；氢氧化季铵，例如苄基三甲基氢氧化铵、四丁基氢氧化铵或四乙基氢氧化铵；碱金属的碳酸盐，例如碳酸钾、碳酸钠或碳酸锂。在这些碱类之中，我们优选碱金属氢化物类（特别是氢化钠）、氢氧化季铵类（特别是苄基三甲基氢氧化铵）、以及胺类（特别是吡啶）。

对所用溶剂的性质没有特别的限制。只要它对反应或对涉及的试剂没有有害影响，并且只要它至少在某种程度上能溶解试剂的话即可。在将碱金属的氢化物作为碱用于此反应的场合，合适溶剂的例子包括：醚类，例如二乙醚、四氢呋喃或二噁烷；酰胺类，特别是脂肪酸酰胺类，例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺；亚砷类，例如二甲基亚砷。在将碱金属的醇盐类、胺类或氢氧化季铵作为碱用于此反应时，我们优选使用醇类，例如甲醇、乙醇或丙醇作溶剂。在将碳酸盐作为碱用于此反应时，我们优选使用酮类（例如丙酮或甲·乙酮）或醇类（例如甲醇或乙醇）作为溶剂。特别是，在碱金属的氢化物作为碱使用时，

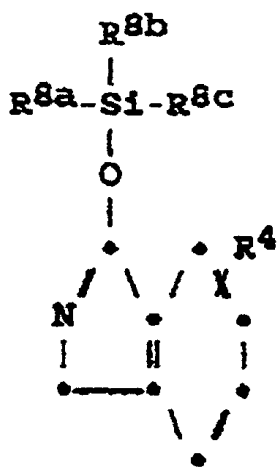
我们最优选使用酰胺（特别是二甲基甲酰胺）或亚砷（特别是二甲基亚砷）作为溶剂；而在其他碱类被用于反应时，我们最优选使用醇（特别是甲醇或乙醇）作为溶剂。

反应可在宽广的温度范围内进行。就本发明而言，精确的反应温度并不是关键。一般说，我们发现在 0°C 至 150°C （更优选的是从 0°C 至 50°C ）的温度进行反应是方便的。反应所需时间也可在非常广泛的范围内变化，这取决于很多因素，特别是反应温度和试剂的性质。然而，只要反应是在上述的优选条件下进行的话，则从30分钟至48小时（更优选的是从1小时至30小时）通常总是足够的。

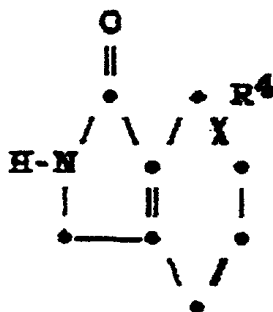
反应完成后，可以用常规方法把本发明所期望的化合物自反应混合物中回收。例如，在一种合适的回收程序中，通过蒸馏使反应混合物与溶剂分离，或将反应混合物倒入水中，并用与水不相混的有机溶剂进行萃取。然后将萃取物干燥，并通过蒸馏除去溶剂。最后，如果须要的话，可以用惯用的方法例如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法，对期望的化合物进行更进一步的提纯。

在反应图解B的步骤B2中，如果想望的话，可以制备其中 R^3 代表氢原子、 $\alpha-\beta$ 代表碳—碳双键的通式(I)的化合物，即通式(Ig)的化合物。此反应与反应图解A的步骤A2所述的反应是基本相同的，并且可使用相同的试剂和在相同的条件下进行。

通式(I d)或(I e)的化合物（参见反应图解A）还可用上述的反应图解B中所描述的方法来制取，但是要将通式(V a)或(V b)的吡啶基化合物改换为通式(V c)或(V d)的相应的异二氢氮杂茛化合物：



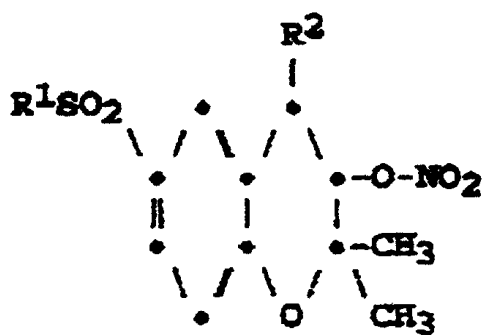
(VIc)



(VIId)

式中 R^4 、 R^{8a} 、 R^{8b} 和 R^{8c} 如上述的规定。

通式 (I) 中 $\alpha-\beta$ 代表的键是碳—碳单键、 R^3 代表硝基氧基 ($-\text{ONO}_2$) 的化合物，即通式 (Ih) 的化合物：



(Ih)

(其中的 R^1 和 R^2 如以上的规定)，它可由通式 (I) 中 R^3 为羟基的相应化合物〔它可按反应图解 A 或 B 所述制得，例如通式 (Id) 或 (If) 的化合物〕与硝化剂反应而制备。

与硝化剂的反应通常和优选地在惰性溶剂存在下进行。

对所用溶剂的性质没有特别的限制。只要它对反应和对所涉及的试剂没有有害影响，以及它至少在某种程度上能溶解试剂即可。适用的溶剂包括：卤代烃类，特别是卤代脂肪烃类，例如二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳或氯仿；醚类，例如二乙醚、二甲氧基乙烷或四氢呋喃；烃类，特别是脂肪烃类，例如己烷或庚烷。它们之中我们优选卤代脂肪烃类。

可用于该反应的硝化剂的例子包括：硝鎓盐类，例如四氟硼酸硝鎓 (NO_2BF_4)、六氟磷酸硝鎓 (NO_2PF_6) 或三氟甲烷磺酸硝鎓 ($\text{NO}_2\text{CF}_3\text{SO}_3$)；以及硝酸本身。在它们之中我们优选硝鎓盐。

该反应可在宽广的温度范围内进行。就本发明而言，精确的反应温度并不是关键。一般说，我们发现在 0°C 至 100°C 、更优选的是从 10°C 至 50°C 可方便地进行该反应。反应所需的时间也可在很宽的范围变化，这取决于许多因素，特别是反应温度和试剂的性质。然而，只要反应是在上述的优选条件下进行的话，则从 10 分钟到 10 小时，更优选的是从 20 分钟至 3 小时的时间通常是足够的。

反应完成后，可以用惯用的方法从反应混合物中回收本发明所要的化合物。例如，在一种合适的回收技术中，将反应混合物进行蒸馏而与溶剂分离，或将它倒入水中，并用与水不相混的有机溶剂进行萃取。然后将萃取物干燥并通过蒸馏除去溶剂。最后，如果必须的话，可将所生成的残留物用惯用方法，例如重结晶或各种色谱技术，特别是柱色谱法进行进一步的提纯。

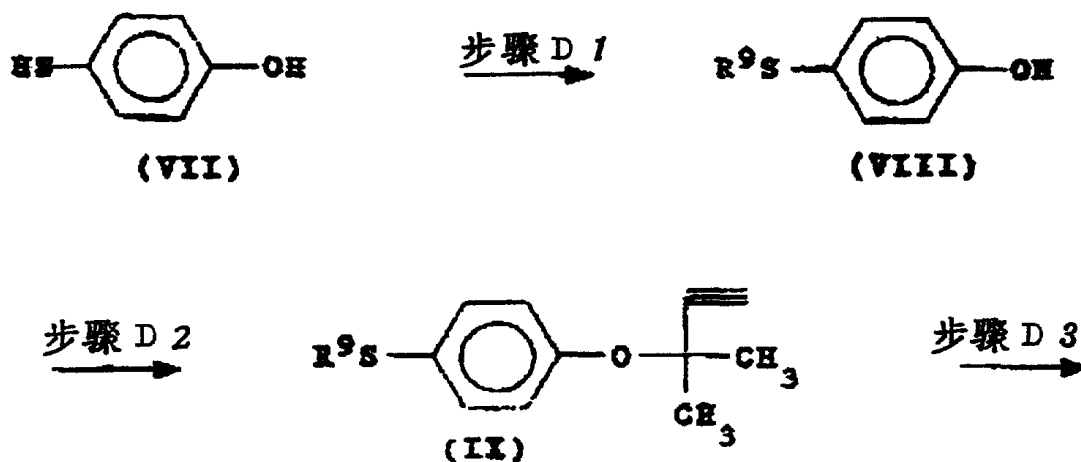
在通式 (I) 的化合物中，当以 $\alpha-\beta$ 表示的键为碳—碳单键时，化合物可形成各种光学活性的异构体。在此情况下，可以用一种通式 (IIa) 的光学活性化合物来制取光学活性异构体。这种通式 (IIa)

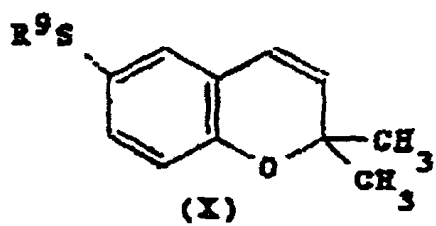
的**光学活性化合物**可以用惯用的方法由外消旋物制得，例如，用一种**光学活性羧酸**〔例如，(+)或(-)-酒石酸、(+)或(-)-二苯甲酰酒石酸、(-)-苹果酸或(-)-扁桃酸〕或用一种**光学活性磺酸**（例如樟脑磺酸）来处理通式(II)化合物的外消旋物，接着将所生成的盐进行重结晶来制取。

如果想望的话，通式(I)化合物的能用作药物的盐类可以按如下方法制得：用一种合适的碱，例如碱金属的氢氧化物（例如氢氧化钠或氢氧化钾）或有机胺（例如三乙胺或吡啶），在惰性溶剂（例如二噁烷、四氢呋喃或二乙醚）的存在下，在合适溶剂中处理游离的酸性化合物，然后蒸去溶剂而制备。

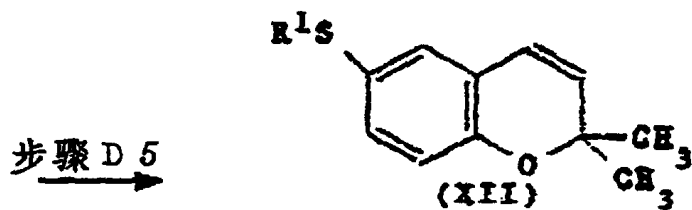
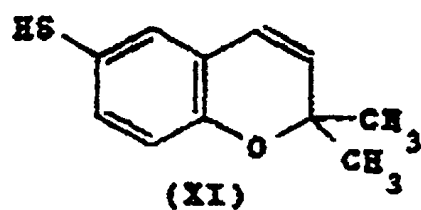
用于反应图解A和B的通式(IIa)和(IVa)的原材料可以方便地用常规方法，例如下面的反应图解D、E和F所说明的方法来制取。

反应图解 D:



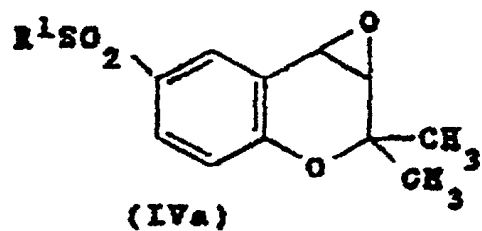


步骤 D 4
→

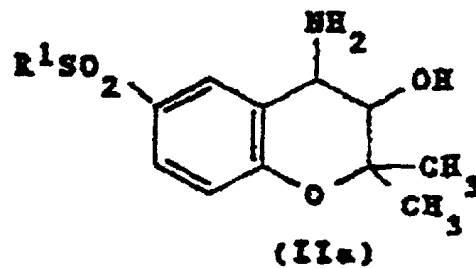


步骤 D 5
→

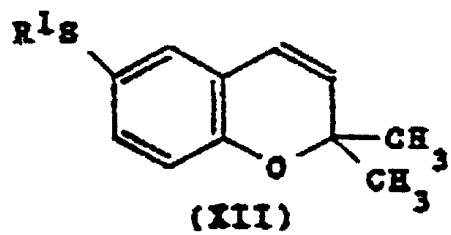
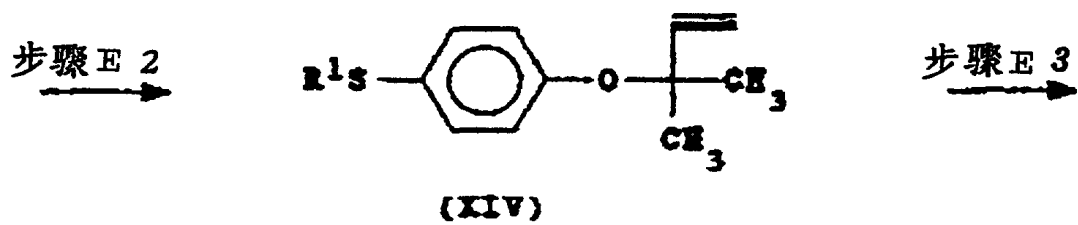
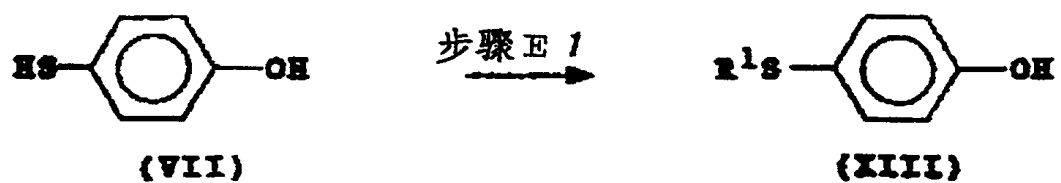
步骤 D 6
→



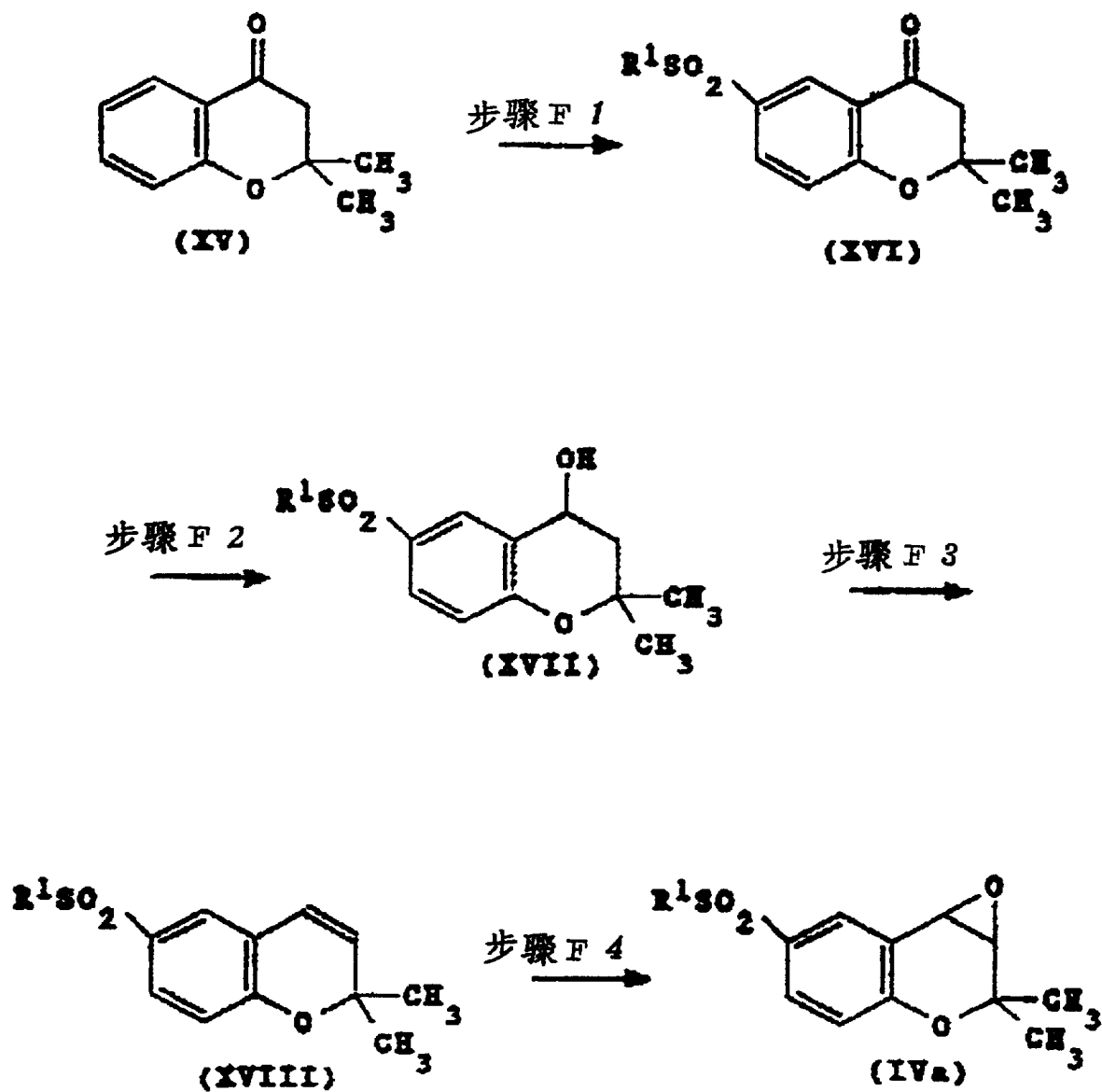
步骤 D 7
→



反应图解 E:



反应图解 F:



在以上的各通式中， R^1 如以上所规定，而 R^0 代表芳烷基，其烷基部分含有 1 至 4 个碳原子并被 1 个或多个、优选的为被 1 个至 3 个的芳基所取代。这些芳基为具有 6 至 10 个、优选的为具有 6 或 10 个、而最优选的为具有 6 个碳原子的碳环芳基并且是被取代或未被取代的。以 R^0 代表的芳烷基优选的是取代的或未取代的苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基、1-苯乙基、2-苯丙基或 3-苯丙基，而更优选的是苄基、甲氧苄基、二苯甲基或三苯甲基。

反应图解 D:

在反应图解 D 的步骤 D 1 中，通式 (VIII) 的芳烷硫基苯酚可以通过在惰性溶剂（例如酰胺，诸如二甲基甲酰胺；或醚诸如四氢呋喃）中，用碱金属的氢化物（例如氢化钠）处理 4-巯基苯酚(VII)，然后用通式 (XIX) 的化合物与所生成的碱金属盐反应而制备：



式中 R^0 如以上所规定，而 X' 代表卤原子。反应最好在 0 °C 至室温的温度下进行，并且在优选的条件下反应通常只需约 30 分钟至 5 小时的时间。

在反应图解 D 的步骤 D 2 中，通式 (IX) 的化合物可以通过在惰性溶剂（例如酮，诸如丙酮或甲·乙酮；醇，诸如甲醇或乙醇；或任何两种或多种上述溶剂的混合物）中，在一种碱（例如碱金属的碳酸盐，诸如碳酸钠或碳酸钾）的存在下，用通式 (XX) 的化合物：



(式中的 X' 如以上的规定) 与通式 (VIII) 的化合物反应而制得。反应最好在 50°C 至 100°C 的温度下进行, 在优选条件下反应通常只需 10 小时至 60 小时。另外, 如果需要的话, 在反应混合物中可以存在碘化合物 (例如碘化钾、碘化钠等等)。

在反应图解 D 的步骤 D 3 中, 在惰性溶剂 (例如芳香烃, 诸如甲苯、氯苯、二氯苯或二甲苯) 和在 100°C 至 200°C 的温度下对通式 (IX) 的化合物进行为时 1 小时至 5 小时的处理, 可以制得通式 (X) 的吡喃化合物。

在反应图解 D 的步骤 D 4 中, 在惰性溶剂 (例如有机羧酸的水溶液, 诸如醋酸水溶液) 中, 用一种汞盐 (例如三氟醋酸汞或醋酸汞) 与通式 (X) 化合物相反应, 可以制得通式 (XI) 的巯基化合物。反应最好在 0°C 至 50°C 的温度下进行, 在优选条件下反应通常只需 30 分钟至 2 小时。然后, 使所得的汞盐与硫化氢或硫化氢的前体 (例如, 硫化钠/盐酸) 反应。反应最好在 0°C 至 50°C 的温度下进行, 在优选条件下, 反应通常只需 10 分钟至 1 小时。在这些步骤的开始, 如果需要的话, 反应混合物中也可存在阳离子稳定剂, 如茴香醚。

在反应图解 D 的步骤 D 5 中, 通式 (XI) 的化合物可在惰性溶剂 (例如酰胺, 诸如二甲基甲酰胺, 或醚, 诸如四氢呋喃) 中, 在碱

(例如碱金属的氢化物, 诸如氢化钠; 碱金属的醇盐, 诸如叔丁醇钾; 或有机胺, 诸如三乙胺) 的存在下, 用一种通式 (XXI) 的化合物:



(其中 R^1 和 X' 如以上规定) 与通式 (X) 的化合物反应来制取。反应最好在 0°C 至 50°C 的温度下进行, 在优选条件下, 此反应通常只需 2 小时至 10 小时。此外, 与其中 R^1 代表三氟甲基的通式 (XXI) 化合物的反应也可以在紫外辐照 (例如由汞灯产生的紫外辐射) 下, 在有机胺 (例如氨或三乙胺) 的存在下、在惰性溶剂 (例如液氨, 或酰胺诸如二甲基甲酰胺) 中, 在较低的温度、最好是在 -78°C 至室温下, 并且最好在 1 小时至 10 小时内进行。

在反应图解 D 的步骤 D 6 中, 可用作制备本发明化合物所需原料之一的通式 (IV a) 的化合物, 可以在惰性溶剂 (例如卤代烃, 诸如二氯甲烷或二氯乙烷) 中, 用氧化剂 (例如过氧化物, 诸如 3-氯过苯甲酸、过醋酸或过氧化氢) 与通式 (X) 的化合物反应来制备。反应最好在 0°C 至 50°C 的温度下进行, 在优选条件下, 该反应通常只需要 30 分钟至 3 小时。在这一反应中, 每摩尔通式 (X) 化合物最好使用 3 摩尔或更多的氧化剂以制备所要的通式 (IV a) 的化合物。

在反应图解 D 的步骤 D 7 中, 最好在 0°C 至 50°C 的温度和最好在 10 小时至 5 天的时间内, 用氨水或用含氨水的乙醇溶液与通式 (IV a) 的化合物反应可制得通式 (II a) 的化合物。

反应图解 E:

反应图解 E 显示制取由反应图解 D 的步骤 D 5 所得的通式 (X) 化合物的另外一种方法。

在反应图解 E 的步骤 E 1 中, 通式为 (VII) 的巯基苯酚, 以与反应

图解 D 的步骤 D 5 中所述的相似方式，与通式 (XXI) 的化合物反应以制备通式 (XIII) 的化合物。

在反应图解 E 的步骤 E 2 中，通式 (XIV) 的化合物可由通式 (XIII) 的化合物与通式 (XX) 的化合物以与反应图解 D 的步骤 D 2 中所述的相似方式反应来制备。

在反应图解 E 的步骤 E 3 中，通式 (XI) 的化合物可由通式 (XIV) 的化合物以与反应图解 D 的步骤 D 3 中所述的相似方式起反应来制备。

反应图解 F:

反应图解 F 显示制取通式 (IV a) 的化合物的另一种方法。通式 (IV a) 化合物是制取本发明化合物的本发明方法中可用的原料之一。

在反应图解 F 的步骤 F 1 中，通式 (XVI) 化合物可以由通式 (XV) 化合物与通式 (XXII) 化合物:



(式中 R^1 与 X' 如以上的规定) 在惰性溶剂 (例如卤代烃, 诸如二氯甲烷; 或硝化烃, 诸如硝基甲烷或硝基苯) 中, 并在路易斯酸 (例如氧化铝或氯化铁) 的存在下进行反应来制备。反应最好在 $0^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 的温度下进行, 而在优选的条件下, 此反应通常需 30 分钟至 24 小时。

在反应图解 F 的步骤 F 2 中, 通式 (XVII) 化合物可由通式 (XVI) 的化合物与还原剂 (例如氢硼化钠或氢化铝锂), 在惰性溶剂 (例如甲醇、含水乙醇、二乙醚或四氢呋喃) 中反应来制取。反应最好在 $0^\circ C$ 至 $40^\circ C$ 下进行, 而在优选的反应条件下, 反应通常需 0.5 小时至 3 小时。

在反应图解F的步骤F 3中，通式(XVIII)化合物可由通式(XVII)化合物与脱水剂(例如吡啶/三氯氧化磷、吡啶/亚硫酸氯、或对甲苯磺酸)，并且最好在惰性溶剂(例如吡啶或苯)中反应来制备。反应最好在-10℃至150℃的温度下进行。在优选的条件下，该反应通常需时0.5小时至3小时。

在反应图解F的步骤F 4中，通式(IVa)化合物可由通式(XVIII)化合物，以与反应图解D的步骤D 6中所述的相似方式反应随后进行氧化来制备。

当这些反应中的任何一个反应完成后，可用惯用方法自反应混合物中回收反应产生的所要的化合物。例如，在一种适用的回收程序中，自反应混合物中蒸去溶剂，或将反应混合物注入水中，用与水不相混的有机溶剂进行萃取并干燥之，然后蒸去溶剂。如果需要的话，所得的残留物可用惯用方法，例如重结晶法或各种色谱技术、特别是柱色谱法作进一步纯化。

本发明的化合物具有优异的、如下面的检验实施例所示的血管舒张作用。因而本发明的化合物被认为对于许多毛病的预防和治疗是很有用的，这种舒张作用特别适合于下列的疾病与失调：

- (1) 高血压、累积性心脏衰竭、心胸腔疾病；
- (2) 可逆性航空阻塞气喘；
- (3) 消化道溃疡；
- (4) 局部脱发；以及
- (5) 失禁；

而特别是用于心血管疾病的治疗。

检验实施例

血管舒张作用

将一只老鼠通过切开静脉放血而杀死之。马上切除胸部的主动脉。除掉粘连组织和脂肪组织后，制取螺旋形的条状制备品（在其中已切去平滑的血管以形成螺旋形条）。将制备品悬浮在马格努斯管（Magnus tube）中，当制备品成为稳定后，加入苯福林（ 1×10^{-6} M）以引起血管收缩。当制备品达到稳定状态后，将含有所研究化合物的试样渐增地供入以观察其松弛响应。响应达到最大值时，加入 10^{-4} M 的罂粟碱并将所产生的诱导响应当作100%。将每种被检验化合物以不同剂量进行试验。测定每一剂量（摩尔/升）下所产生的松弛值并计算出显示30%松弛（IC₃₀ 摩尔/升）的试验化合物的浓度。

在每一试验中，利用Cromakalim 和3,4-二氢-2,2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-4-(2-氧代-1-吡咯烷基)-2H-1-苯并吡喃-3-醇（现有技术的化合物B，参见先前部分）作为对比化合物。相对活性见表3，在该表中，本发明化合物用下面的实施例号标识。在这些实施例中介绍了它们的制备。

表 3
血管舒张活性

被检验化合物	相对活性
实施例 1 的化合物	17
实施例 6 的化合物	61
实施例 12 的化合物	48
实施例 13 的化合物	64
Cromakalim	1
化合物 B	9.6

从上表可以清楚地看出，本发明的化合物表现出有效的降血压作用。在体内口服给药的高血压试验中，它们对原发性高血压老鼠还显示出卓越的持久性。

本发明的化合物可用于心血管及其它疾患包括高血压的预防和治疗。为此目的，如果需要的话，它们可以与其他活性化合物和/或与常用的载体、稀释剂、辅药和/或赋形剂以混合物形式使用，形成药物制剂。另外，如果需要的话，它们可以单独给药。当然，药物制剂的形式将取决于所选择的给药途径。但是，对口服给药来说，该化合物可以，例如配制成粉末、颗粒、糖浆、片或胶囊；对非肠道式给药来说，可将它们配制成注射剂或吸入剂。虽然根据病人的病况、疾病或失调的性质与严重性、以及给药的途径和方式，剂量可以变化。但是，就成年病人口服给药的情况而言，通常的每日剂量为 0.1 至 500 毫克，特别是 0.2 至 100 毫克；而在静脉注射给药的情况下，通常的每日剂量为 0.02 至 100 毫克，特别是 0.1 至 30

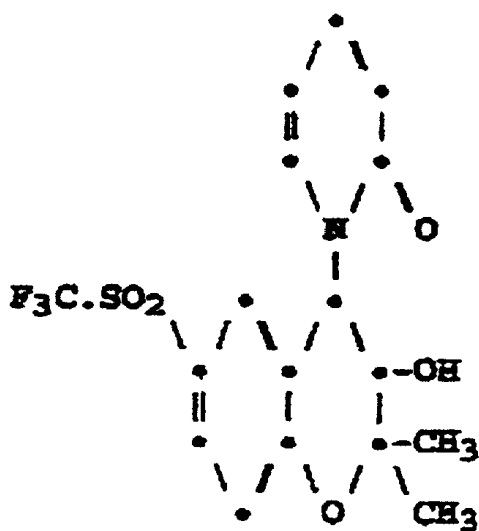
毫克。这些量的化合物可以单剂给药，也可以分成几次给药，例如每日两次。

对本发明化合物的制备将通过下面的非限制性实施例进一步予以说明，而这些实施例中所用的某些原料的制备则通过随后的制备来说明。

实施例 1

反式-3, 4-二氢-4-(1, 2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇

(化合物 No. 1-24)



将 1.63 克的 2-三甲基甲硅基氧代吡啶加至 1.00 克 3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃 (按制备 8 所述的制得) 在 1.2 毫升无水四氢

咪喃的溶液中，并用注射器将 2.54 克四丁基氟化铵的无水四氢咪喃溶液加至所得的混合物中，加的时候进行冰冷和处在氮气氛之下。将反应混合物在室温下搅拌 72 小时，然后将它注入水中并用醋酸乙酯进行萃取。然后用水、用 5% 重量/体积比的盐酸水溶液、用碳酸氢钠水溶液、以及用氯化钠的饱和水溶液洗涤萃取液，洗涤后用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸去溶剂。所得的残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯，以醋酸乙酯和环己烷的 2:1 的体积比混合物作为洗脱剂，得到 503 毫克的标题化合物，它是内旋转异构体的约 1:1 的混合物，在 219~220 °C 融化。

核磁共振谱 (六氟化二甲基亚砷) δ ppm:

- 1.24 (3/2 H, 单峰);
- 1.32 (3/2 H, 单峰);
- 1.47 (3/2 H, 单峰);
- 1.52 (3/2 H, 单峰);
- 4.02~4.13 (1/2 H, 多重峰);
- 4.38~4.47 (1/2 H, 多重峰);
- 5.07 (1/2 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 5.95 (1 H, 双峰, $J=6$ 赫);
- 6.55 (1/2 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 6.1~6.4 (2 H, 多重峰);
- 7.0~7.9 (5 H, 多重峰)。

红外吸收光谱 (KBr) ν 最大 cm^{-1} :

3270, 1663, 1580

实施例 2

反式-3, 4-二氢-4-(1, 2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2 H-1-苯并吡喃-3-醇

(化合物 No. 1~24)

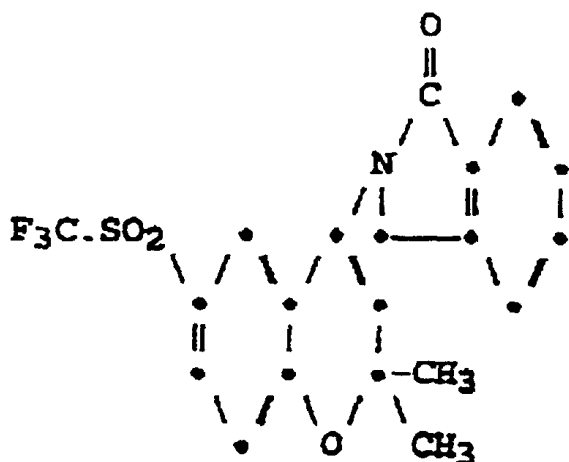
将 105 毫克 2-羟基吡啶加至 48 毫克氯化钠 (作为一种在矿物油中的 55% 重量/重量分散液) 在无二甲基亚砷中的悬浮液之中, 将所得的混合物在室温下搅拌 15 分钟。搅拌终了时, 在氮气氛和室温下, 将 30.9 毫克的 3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2 H-1-苯并吡喃 (按制备 8 所述制备) 加至此混合物中。然后将混合物在室温搅拌 24 小时, 此后将它倒入水中并用醋酸乙酯萃取。萃取液依次用水和用氯化钠的饱和水溶液洗涤; 然后用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸去溶剂, 所得的残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯, 用 3:1 的体积比的醋酸乙酯与环己烷的混合物作为洗脱剂, 得到 95 毫克的标题化合物。

由此得到的化合物之核磁共振谱和红外光谱与实施例 1 所得的化合物是相同的。

实施例 3

2, 2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2 H-1-苯并吡喃

(化合物 No. 2-1)



将200毫克苏打滑石 (Merck 目录No. 1567) 加至200毫克反式-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (按制备13所述而制得) 在6毫升二噁烷中的溶液之中, 并在将所得混合物在140℃油浴上加热的同时对它搅拌30分钟。将反应混合物冷却, 然后通过过滤将不溶性物质除去。减压蒸馏以除去溶剂。将残留物溶于20毫升二氯甲烷中, 所得溶液依次用水、氯化钠饱和水溶液洗涤。该溶液用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下蒸馏以除去溶剂。将如此得到的油状残留物用醋酸乙酯重结晶, 得到81毫克在110~115℃熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃) δ ppm:

- 1. 61 (6H, 单峰);
- 4. 65 (2H, 单峰);
- 5. 89 (1H, 单峰);
- 7. 07 (1H, 双峰, J = 8 赫);

7.5~7.7 (4H, 多重峰);

7.82 (1H, 双重双峰, $J=2$ 和 8 赫);

7.94 (1H, 双峰, $J=8$ 赫)。

红外吸收光谱 (KBr) $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$:

1690

质谱 (m/e): 423 (M^+)

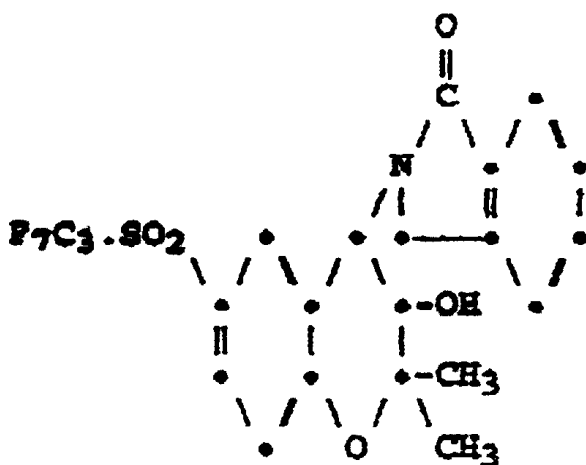
实施例 4

反式-6-七氟丙基磺酰基-3, 4-二氢-2, 2-二甲

基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-2H-1-

苯并吡喃-3-醇

(化合物 No. 1-3)



将 0.142 克氯化锌和 0.065 克氢氟硼化钠在 3 毫升甲醇中的溶液加到 0.40 克反式-4-氨基-6-七氟丙基磺酰基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (按制备 4 所述制得) 和 0.156 克 2-甲酰基苯甲酸甲酯在 6 毫升甲醇中

的溶液中，然后在室温下将所得的混合物搅拌1小时，再在50℃搅拌24小时。搅拌结束后，用冰将混合物冷却，然后与碳酸氢钠的饱和水溶液混合。在减压下蒸去甲醇，生成的残留物用水进行稀释，并用二氯甲烷萃取。萃取液依次用水及氯化钠的饱和水溶液洗涤，并用无水硫酸镁进行干燥，然后在减压下蒸去溶剂。所生成的残留物用醋酸乙酯重结晶，得到0.356克的、在241~249℃熔化的标题化合物。

核磁共振谱（六氟化二甲基亚砷） δ ppm：

- 1.32 (3H, 单峰)；
- 1.54 (3H, 单峰)；
- 3.9~4.2 (2H, 多重峰)；
- 4.59 (1H, 双峰, $J=17$ 赫)；
- 5.32 (1H, 宽的单峰)；
- 5.98 (1H, 双峰, $J=6$ 赫)；
- 7.24 (1H, 双峰, $J=9$ 赫)；
- 7.37 (1H, 宽的单峰)；
- 7.5~7.7 (3H, 多重峰)；
- 7.80 (1H, 双峰, $J=7$ 赫)；
- 7.89 (1H, 双重双峰, $J=2$ 和 9 赫)。

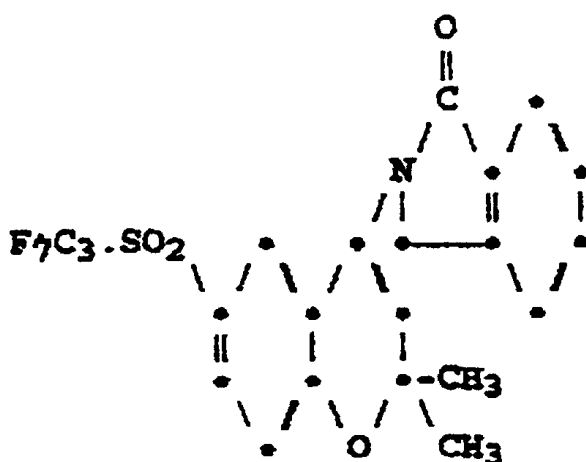
红外吸收光谱 (KBr) $\nu_{\text{最大}}$ cm^{-1} ：

3478, 1667

质谱 (m/e)：541 (M^+)

实施例 5

6—七氟丙基磺酰基—2, 2—二甲基—4—(1—氧代异
二氢氮杂茛—2—基)—2H—1—苯并吡喃
(化合物 No. 2—3)



按与实施例 3 所述的相似制法, 但使用 100 毫克反式—6—七氟丙基磺酰基—3, 4—二氢—2, 2—二甲基—4—(1—氧代异二氢氮杂茛—2—基)—2H—1—苯并吡喃—3—醇 (按制备 4 所述制得) 和 100 毫克苏打滑石, 得到 30 毫克在 164~166℃ 熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃) δ ppm;

1. 61 (6 H, 单峰);

4. 64 (2 H, 单峰);

5. 89 (1 H, 单峰);

7. 07 (1 H, 双峰, J=9 赫);

7. 5~7. 7 (4 H, 多重峰);

7.82 (1H, 双重双峰, J=2和9赫);

7.95 (1H, 双峰, J=7赫)

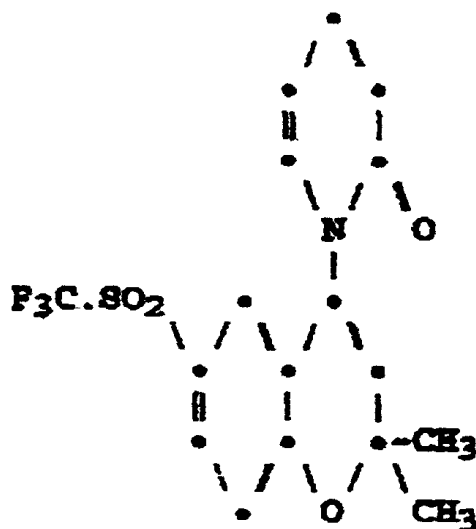
红外吸收光谱 (KBr) $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$:

1686

质谱 (m/e): 523 (M^+)

实施例6

反式-4-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-
2,2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H
-1-苯并吡喃
(化合物 No. 2-11)



按与实施例3所述的相似的制法,但使用406毫克反式-3,4-二氢-4-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-2,2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇(按

实施例 1 所述制得) 和 406 毫克苏打滑石 (Merck 目录, No. 1657), 得到 124 毫克在 214~215 °C 熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃) δ ppm:

- 1.60 (3 H, 单峰);
- 1.67 (3 H, 单峰);
- 5.86 (1 H, 单峰);
- 6.28 (1 H, 三重双峰, J = 1 和 7 赫);
- 6.66 (1 H, 双峰, J = 9 赫);
- 7.06 (1 H, 双峰, J = 9 赫);
- 7.15 (1 H, 双重双峰, J = 2 和 7 赫);
- 7.27 (1 H, 双峰, J = 2 赫);
- 7.46 (1 H, 多重峰);
- 7.82 (1 H, 双重双峰, J = 2 和 9 赫)

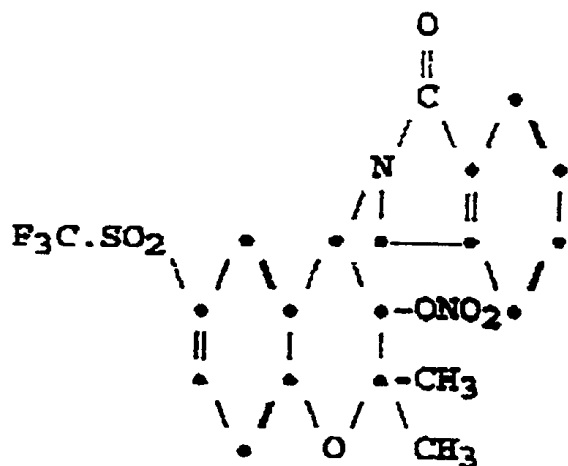
质谱 (m/e): 385 (M⁺)

实施例 7

反式-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(1-氧代异
二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-

苯并吡喃-3-基硝酸盐

(化合物 No. 1-5)



将 116 毫克四氟硼酸硝鎓加到 300 毫克反式-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇(按制备 13 所述制得)在 5 毫升二氯甲烷中的溶液之中, 在室温下对所得的混合物搅拌 1.5 小时。搅拌终了时, 用 20 毫升水稀释反应混合物, 并用 15 毫升二氯甲烷萃取。萃取液依次用水、氯化钠的饱和水溶液洗涤, 洗涤后用无水硫酸镁干燥。然后在减压下蒸去溶剂, 所得的残留物用柱色谱通过硅胶进行提纯, 以醋酸乙酯与环己烷的 1:4 的体积比混合物作为洗脱剂, 得到 88 毫克结晶状的、在 189.5~190℃熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃) δ ppm :

- 1.48 (3 H, 单峰);
- 1.61 (3 H, 单峰);
- 4.06 (1 H, 双峰, J = 17 赫);
- 4.33 (1 H, 双峰, J = 17 赫);

5.54 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);

5.92 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);

7.17 (1 H, 双峰, $J=9$ 赫);

7.4~7.6 (4 H, 多重峰);

7.8~8.0 (2 H, 多重峰)

质谱 (m/e):

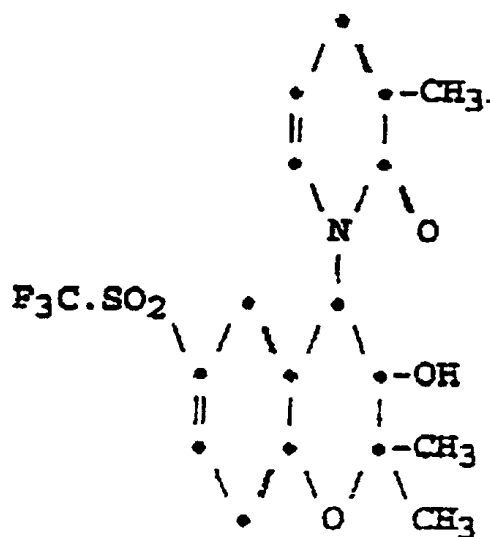
440 ($M^+ - NO_2$), 423 ($M^+ - HNO_3$)

实施例8

反式-3,4-二氢-4-(1,2-二氢-3-甲基-2-氧代-1-吡啶基)-2,2-二甲基-6-三氟甲基磺

酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇

(化合物 No. 1-41)



将441毫克3-甲基-2-三甲基甲硅基氧代吡啶加至200毫克3,4-环氧-3,4-二氢-2,2-二甲基-6-三氟甲基

磺酰基—2 H—1—苯并吡喃（按制备8所述而制得）在0.2毫升无水四氢呋喃中的溶液之中。随后，在冰冷却和氮气氛下，将509毫克四丁基氟化铵在无水四氢呋喃中的溶液加入之。然后将反应混合物在室温下搅拌5天，此后按与实施例1相似的方法加工。然后将产物用柱色谱法通过硅胶进行提纯，用醋酸乙酯与环己烷的体积比为1:2的混合物作为洗脱液，得到135毫克的、在215~216℃熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃) δ ppm:

- 1.41 (3 H, 单峰);
- 1.58 (3 H, 单峰);
- 1.0~2.2 (1 H, 宽);
- 2.24 (3 H, 单峰);
- 3.88 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 6.19 (1 H, 三峰, $J=7$ 赫);
- 6.48 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 6.71 (1 H, 双峰, $J=7$ 赫);
- 7.14 (1 H, 双峰, $J=9$ 赫);
- 7.28 (1 H, 双峰, $J=7$ 赫);
- 7.46 (1 H, 宽的单峰);
- 7.87 (1 H, 双重双峰, $J=2$ 和 9 赫);

红外吸收光谱 (KBr) $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$:

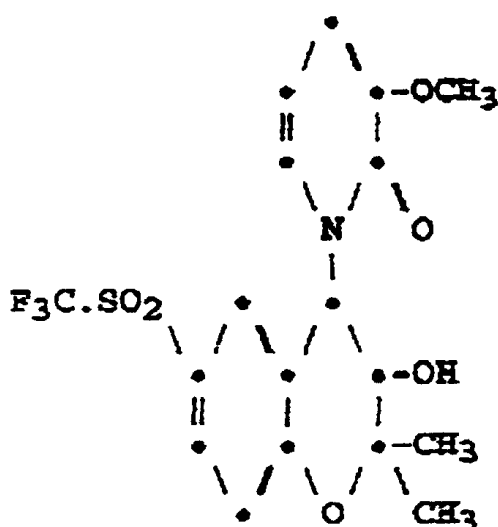
3324, 1652, 1590, 1361

质谱 (m/e): 418 ($M^+ + 1$)

实施例 9

反式-3, 4-二氢-4-(1, 2-二氢-3-甲氧基-2-氧代-1-吡啶基)-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-苯并吡喃-3-醇

(化合物 NO. 1-42)



将 98 毫克 3-甲氧基-2(1H)-吡啶酮加到 38 毫克氢化钠(作为一种在矿物油中的 55% 的重量/重量的分散液)在 3 毫升二甲基亚砷中的溶液之中, 所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。搅拌终了时, 在室温和氮气氛下, 将 200 毫克 3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃(按制备 8 所述制得)在 1.5 毫升二甲基亚砷中的溶液加入之, 反应混合物在室温搅拌 4 天, 此后按与实施例 2 所述的相同方式加工。然后将产物用柱色谱通过硅胶进行提纯, 使用醋酸乙酯与环己烷的体积比为 1:2 的混合物作洗脱剂, 得到 16 毫克的在 223~225℃

熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3), δ ppm:

- 1. 42 (3 H, 单峰);
- 1. 58 (3 H, 单峰);
- 3. 75 (1 H, 双峰, $J = 5$ 赫);
- 3. 88 (1 H, 双重双峰, $J = 5$ 和 10 赫);
- 3. 90 (3 H, 单峰);
- 6. 20 (1 H, 三峰, $J = 7$ 赫);
- 6. 43 (1 H, 双重双峰, $J = 1.5$ 和 7 赫);
- 6. 50 (1 H, 双峰, $J = 10$ 赫);
- 6. 69 (1 H, 双重双峰, $J = 1.5$ 和 7 赫);
- 7. 13 (1 H, 双峰, $J = 9$ 赫);
- 7. 45 (1 H, 宽的单峰);
- 7. 86 (1 H, 双重双峰, $J = 2$ 和 9 赫)

红外吸收光谱 (KBr), $\nu_{\text{最大}}$ cm^{-1} :

3312, 1655, 1603, 1371

质谱 (m/e): 433 (M^+)

实施例 10

反式-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(6-硝基-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇

(化合物 NO. 1-15)

将 0. 164 克氯化锌和 0. 075 克氢氰硼化钠在 3. 3 毫升丙醇中的溶液加到 0. 326 克反式-4-氨基-3, 4-二氢-

2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇
 (由按制备9所述制备的其盐酸盐而制得)和0.224克2-甲酰基-5-硝基苯甲酸甲酯在3.3毫升丙醇中的溶液之中,并将所得混合物在140℃油浴中回流加热1.5小时。在加热终了时,用150毫升醋酸乙酯稀释反应混合物,所得的溶液依次用1N盐酸水溶液、水、饱和的碳酸氢钠水溶液,以及饱和的氯化钠水溶液进行洗涤。然后将混合物用无水硫酸钠干燥之,此后在减压下蒸去溶剂。所得的残留物用醋酸乙酯和己烷的混合物重结晶,得到0.424克的在264~266℃熔化的标题化合物。

核磁共振谱(六氟化二甲基亚砷), δ ppm:

- 1.34 (3H, 单峰);
- 1.54 (3H, 单峰);
- 3.86~4.24 (1H, 多重峰);
- 4.26 (1H, 双峰, $J=20$ 赫);
- 4.84 (1H, 双峰, $J=20$ 赫);
- 5.38 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 5.86~6.16 (1H, 多重峰);
- 7.14 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 7.46~7.60 (2H, 多重峰);
- 7.80~8.14 (2H, 多重峰);
- 8.44~8.74 (2H, 多重峰)

红外吸收光谱(KBr), ν 最大 cm^{-1} :

3300, 1680

质谱(m/e): 487($M^+ + 1$)

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$

计算值%: C, 49.38; H, 3.52; N, 5.76, F, 11.72; S, 6.59

实测值%: C, 49.78; H, 3.84; N, 5.38, F, 11.69; S, 6.74

实施例 11

反式-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(7-硝基-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇
(化合物 No. 1-14)

按实施例 10 所述的方法并加工, 但使用 0.326 克反式-4-氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (由其盐酸盐制得, 而其盐酸盐本身按制备 9 所述制得)、0.224 克 2-甲酰基-6-硝基苯甲酸甲酯、0.164 克氯化锌, 以及 0.075 克氢氟硼酸钠, 得到 0.391 克的在 283~284 °C 熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘化二甲基亚砷), δ ppm:

- 1.34 (3 H, 单峰);
- 1.54 (3 H, 单峰);
- 3.46 (1 H, 宽的单峰);
- 4.02 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 4.22 (1 H, 双峰, $J=18$ 赫);
- 4.76 (1 H, 双峰, $J=18$ 赫);
- 5.34 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 7.29 (1 H, 双峰, $J=8$ 赫);
- 7.46~7.62 (1 H, 多重峰);
- 7.76~8.02 (4 H, 多重峰)

红外吸收光谱 (KBr), ν 最大 cm^{-1} :

3440, 1670

质谱 (m/e): 486 (M^+)

元素分析:

按 $C_{20}H_{17}F_3N_2O_7S$ 计算为

C, 49.39%; H, 3.52%; N, 5.76%;

F, 11.72%; S, 6.59%

实测值: C, 49.43%; H, 3.50%;

N, 5.78%; F, 11.59%;

S, 6.58%

实施例 12

反式-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-4-(4-硝基-

1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-

2H-1-苯并吡喃-3-醇

(化合物 No. 1-13)

将 0.362 克反式-4-氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇 (制自其盐酸盐, 而其盐酸盐本身按制备 9 所述制备) 和 0.30 毫升三乙胺加到 0.367 克 2-溴甲基-3-硝基苯甲酸乙酯在 7.4 毫升二甲基甲酰胺中的溶液之中, 在氮气氛下将所得的混合物在 100 °C 搅拌 1 小时。然后将反应混合物在溶剂回流 (152 °C) 下再搅拌 1 小时, 此后将混合物倒入到稀盐酸水溶液中, 并用醋酸乙酯进行萃取。萃取液用水、碳酸氢钠饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸去溶剂, 残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯, 以醋酸乙酯、环己烷和四氢呋喃的 1:1:1 的体积比混合物作为洗脱剂。自洗脱液得到的产物用四氢呋喃与己烷的混合物进行重结

晶，得到 0.295 克在 292~295 °C 熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (六氘化二甲基亚砷), δ ppm:

- 1.34 (3 H, 单峰);
- 1.54 (3 H, 单峰);
- 4.14 (1 H, 双重双峰, $J=6$ 和 10 赫);
- 4.58 (1 H, 双峰, $J=18$ 赫);
- 5.18 (1 H, 双峰, $J=18$ 赫);
- 5.38 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 5.92 (1 H, 双峰, $J=6$ 赫);
- 7.22 (1 H, 双峰, $J=8$ 赫);
- 7.48~7.64 (1 H, 多重峰);
- 7.74~8.06 (2 H, 多重峰);
- 8.28 (1 H, 双峰, $J=8$ 赫);
- 8.54 (1 H, 双重双峰, $J=2$ 和 8 赫)

红外吸收光谱 (KBr), ν 最大 cm^{-1} :

3460, 1676

质谱 (m/e): 468 ($M^+ - 18$)

元素分析:

以 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ 计算为:

C, 49.39%; H, 3.52%;

N, 5.76%; F, 11.72%;

S, 6.59%

实测值:

C, 49.49%; H, 3.69%;

N, 5.72%; F, 11.69%;

S, 6.58%

实施例 13

反式-4-(4-氟代-1-氧代异二氢氮杂茛-2-基)

-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-

2H-1-苯并吡喃-3-醇

(化合物 No. 1-16)

按实施例 12 所述的方法并加工, 但使用 0.272 克 2-溴甲基-3-氟代苯甲酸甲酯、0.326 克反式-4-氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇和 0.15 毫升三乙胺, 经用柱色谱法通过硅胶进行提纯、以环己烷与醋酸乙酯的 1:1 体积比的混合物作为洗脱剂, 随后用醋酸乙酯与环己烷的混合物进行重结晶, 得到 0.294 克在 259~261℃熔化的标题化合物。

核磁共振谱 (六氟化二甲基亚砷), δ ppm:

1.34 (3H, 单峰);

1.54 (3H, 单峰);

4.08 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);

4.16 (1H, 双峰, $J=18$ 赫);

4.76 (1H, 双峰, $J=18$ 赫);

5.36 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);

5.90 (1H, 宽的单峰);

7.20 (1H, 双峰, $J=8$ 赫);

7.36~8.02 (5H, 多重峰)

红外吸收光谱 (KBr), $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$:

3460, 1670

质谱 (m/e): 460 ($M^+ + 1$)

元素分析:

以 $C_{20}H_{17}F_4NO_5S$ 的计算值:

C, 52.29%; H, 3.73%; N, 3.05%;

F, 16.54%; S, 6.98%

实测值:

C, 52.29%; H, 3.88%; N, 3.05%;

F, 16.81%; S, 7.30%

制 备 1

4-(七氟丙基)硫苯酚

在氮气氛围下将 3.16 克 4-羟基苯硫酚加入到 2.40 克氢氧化钠〔作为在矿物油的 55% (重量/重量) 的分散液〕在 64 毫升二甲基甲酰胺中的悬浮液中, 同时用冰冷却。将所得的混合物搅拌 15 分钟, 然后向混合物加入 3.6 毫升 1-碘七氟丙烷, 随后将混合物在室温下搅拌 5 小时。5 小时终了时, 将反应混合物倒入稀的盐酸水溶液中, 并用醋酸乙酯萃取。萃取物按顺序用水、碳酸氢钠饱和水溶液、氯化钠饱和水溶液洗涤, 萃取后在减压下将溶剂蒸去。将所得的残留物通过硅胶进行柱色谱提纯, 以环己烷与醋酸乙酯的 1:1 体积比混合物为洗脱剂, 得到 3.40 克标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3), δ ppm:

5. 87 (1 H, 宽单峰);

6. 85 (2 H, 双峰, $J = 9$ 赫);

7. 52 (2 H, 双峰, $J = 9$ 赫)

质谱 (m/e): 294 (M^+)

制 备 2

6-(七氟丙基硫代)-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

将 3. 40 克 4-(七氟丙基)硫苯酚 (按制备 1 所述制取) 的 11 毫升二噁烷溶液、1. 85 克 3-氯-3-甲基-1-丁炔和 2. 50 克三甲基苄基氢氧化铵的 40% (重量/体积) 水溶液加入到含 0. 72 克氢氧化钠的 10. 8 毫升水溶液中, 将所得的混合物在回流下加热 15 小时。在加热终了时, 将反应混合物倒入水中并用醋酸乙酯进行萃取。将萃取液依次用稀的氢氧化钠水溶液、水、稀盐酸水溶液及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 洗涤后用无水硫酸钠进行干燥。在减压下蒸去溶剂, 得到 3. 81 克油状残留物。将全部残留物溶于 16 毫升的二氯苯中, 并将所得的溶液在氮气氛下回流加热 2 小时。然后通过减压蒸馏从反应混合物中除去溶剂, 将所得的残留物通过硅胶用柱色谱法提纯、使用环己烷作为洗脱液, 得到 1. 67 克标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl_3), δ ppm:

1. 42 (6 H, 单峰);

5. 64 (1 H, 双峰, $J = 10$ 赫);

6. 30 (1 H, 双峰, $J = 10$ 赫);

7.20~7.46 (2H, 多重峰);

6.78 (1H, 双峰, $J=9$ 赫)

制 备 3

3, 4-环氧-6-七氟丙基磺酰基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

将2.79克3-氯过苯甲酸(纯度85%)加到1.65克6-七氟丙基硫代-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃(按制备2所述制取)在3.3毫升二氯甲烷中的溶液之中, 将所得的混合物在室温下搅拌1.5小时。在搅拌结束时, 用醋酸乙酯稀释反应混合物, 然后依次用1N氢氧化钠水溶液、水和氯化钠的饱和水溶液洗涤。用无水硫酸钠进行干燥, 然后将通过减压蒸馏除去溶剂所得的残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯, 以环己烷与醋酸乙酯的5:1体积比混合物作为洗脱液, 得到1.21克标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3), δ ppm:

1.32 (3H, 单峰);

1.60 (3H, 单峰);

3.66 (1H, 双峰, $J=4$ 赫);

3.98 (1H, 双峰, $J=4$ 赫);

7.00 (1H, 双峰, $J=8$ 赫);

7.90 (1H, 双重双峰, $J=8$ 和 2 赫);

8.05 (1H, 双峰, $J=2$ 赫)

红外吸收光谱(液膜), $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$:

1330, 1100

质谱(m/e): 408 (M^+)

制 备 4

反式-4-氨基-6-七氟丙基磺酰基-3,4-二氢-2,
2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-3-醇

将30毫升28% (体积/体积) 氨水加至1.086克3,4-环氧-6-七氟丙基磺酰基-3,4-二氢-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃(按制备3所述制取)在30毫升乙醇中的溶液之中,并让所得的混合物在室温下放置3天。放置结束后,将反应混合物倒入水中,并用二氯甲烷萃取。萃取液用水洗涤并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸去溶剂,然后将所得的残留物用柱色谱通过硅胶进行提纯,以环己烷与醋酸乙酯的体积比为1:1的混合物作为洗脱液。用醋酸乙酯与己烷的混合物对含有所要化合物的部分进行重结晶,得0.796克标题化合物,其熔点为 $176 \sim 177^{\circ}\text{C}$ 。

核磁共振谱(CDCl_3), δ ppm:

- 1.26 (3H, 单峰);
- 1.54 (3H, 单峰);
- 1.80~2.50 (3H, 多重峰);
- 3.34 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 3.74 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 6.98 (1H, 双峰, $J=8$ 赫);
- 7.80 (1H, 双重双峰, $J=8$ 和 2 赫);
- 8.12 (1H, 双峰, $J=2$ 赫)

红外吸收光谱(KBr), $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$:

3140

质谱(m/e): 426 ($M^+ + 1$)

元素分析:

以 $C_{14}H_{14}F_7NO_4S$ 计算为:

C, 39.54%; H, 3.32%; N, 3.29%;

F, 31.27%; S, 7.54%

实测值: C, 39.85%; H, 3.51%;

N, 3.26%; F, 31.23%;

S, 7.33%

制 备 5

6—(4—甲氧基苄基硫代)—2, 2—二甲基—2H—1

—苯并吡喃

5 (a) 4—(4—甲氧基苄基硫代)苯酚

将 50.47 克对—羟基苯硫酚在 250 毫升四氢呋喃中的溶液加到 38.40 克氢氧化钠〔作为一种在矿物油中的 55% (重量/重量) 分散液〕在 380 毫升二甲基甲酰胺中的悬浮液之中, 添加时用冰冷却并处于氮气氛下, 将所得的混合物搅拌半小时。搅拌終了时, 向所得的混合物逐滴加入 54.2 毫升对—甲氧基苄基氯在 120 毫升四氢呋喃中的溶液, 然后搅拌 1 小时。在冰冷却的情况下加入醋酸中和反应混合物。中和后将它倒入水中。对混合物用醋酸乙酯萃取, 然后按顺序用水、氯化钠的饱和水溶液洗涤萃取液。将所得的溶液干燥, 此后在减压下蒸馏以除去溶剂, 残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯、使用环己烷与四氢呋喃的 1:3 体积比混合物作为洗脱液。洗脱出的产物用四氢呋喃与己烷的混合物进行重结晶, 得到 88.99 克标题化合物。

红外吸收光谱 (商标为 Nujol 的石蜡油), $\nu_{\text{最大}} \text{ cm}^{-1}$:

3 3 8 0, 1 4 5 0, 1 2 5 0

5 (b) 6—(4—甲氧基苄基硫代)—2, 2—二甲基—2 H
—1—苯并吡喃

将 7 3. 8 4 克 3—氯—3—甲基—1—丁炔在 2 2 5 毫升甲醇中的溶液、1 1. 9 5 克碘化钾和 9 9. 5 0 克碳酸钾加到上述步骤 (a) 所制得的全部 4—(4—甲氧基苄基硫代) 苯酚在 0. 9 升甲·乙酮中的溶液之中, 在氮气氛下将所得的混合物回流加热 4 0 小时。加热终了时, 用醋酸乙酯萃取反应混合物, 依次用水和氯化钠的饱和水溶液洗涤萃取液。此后用无水硫酸钠进行干燥, 然后在减压下蒸去溶剂。残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯、用环己烷与醋酸乙酯的 5 : 1 体积比的混合物作为洗脱剂, 得 6 7. 6 8 克油状的醚。将全部这种醚在 3 4 0 毫升邻—二氯苯中的溶液在氮气氛中回流加热 2 小时。加热终了时, 在减压下蒸馏使反应混合物与溶剂分离, 残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯、用环己烷与醋酸乙酯的 2 0 : 1 体积比混合物作洗脱剂。洗脱出的产物用己烷进行重结晶, 得到 4 8. 7 4 克标题化合物, 它在 5 8 ~ 5 9 °C 熔化。

核磁共振谱 (CDCl₃), δ ppm:

1. 3 8 (6 H, 单峰);

3. 7 2 (3 H, 单峰);

3. 9 0 (2 H, 单峰);

5. 5 6 (1 H, 双峰, $J = 10$ 赫);

6. 2 2 (1 H, 双峰, $J = 10$ 赫);

6. 5 8 ~ 7. 2 8 (7 H, 多重峰)

质谱 (m/e): 312 (M^+)

元素分析:

以 $C_{19}H_{20}O_2S$ 计算:

C, 73.04%; H, 6.45%; S, 10.26%

实测值: C, 73.33%; H, 6.49%;

S, 10.39%

制备 6

6-巯基-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃

将 0.313 克 6-(4-甲氧基苄基硫代)-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃在加热下溶于 12 毫升 80% 醋酸中, 向所得的溶液添加 0.12 毫升苯甲醚和 0.512 克三氟醋酸汞, 在 40 °C 将所得的溶液搅拌 1 小时。此后用醋酸乙酯萃取反应混合物, 萃取液依次用水、碳酸氢钠水溶液及氯化钠的饱和水溶液洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥之。减压蒸馏除去溶剂, 而残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯、用环己烷与醋酸乙酯的 5:1 体积比混合物作为洗脱液。将洗脱出的产物自己烷与醋酸乙酯的混合物中重沉淀出, 得 0.283 克结晶状的标题化合物汞盐。

核磁共振谱 ($CDCl_3$), δ ppm:

1.40 (6H, 单峰);

5.58 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);

6.20 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);

6.60 (1H, 双峰, $J=8$ 赫);

7.02~7.28 (2H, 多重峰)

质谱 (m/e): 584 ($M^+ + 1$)

然后将 4.80 克硫化钠九水合物的 48 毫升水溶液逐滴加至 2.33 克此汞盐在 46 毫升四氢呋喃与 46 毫升甲醇混合物的溶液中，并在冰冷却的条件下向所得的混合物加入 4.0 毫升浓盐酸。然后将混合物在室温下搅拌半小时，搅拌后借助活性炭进行过滤，除去不溶性物质。滤液用乙酸乙酯萃取。萃取液依次用水、碳酸氢钠水溶液及氯化钠饱和水溶液进行洗涤，洗涤后用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂，得 1.47 克油状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃)， δ ppm:

1.42 (6H, 单峰);

3.28 (1H, 单峰);

5.58 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);

6.22 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);

6.64 (1H, 双重双峰, $J=8$ 和 2 赫);

6.92~7.30 (2H, 多重峰)

质谱 (m/e): 192 (M⁺)

制备 7

2, 2-二甲基-6-三氟甲基硫代-2H-1-苯并吡喃

将 1.45 克 6-巯基-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃 (按制备 6 所述而制得) 悬浮在 30 毫升的液氨中，然后在氮气氛和在 -60 °C 下向此悬浮液添加 8.23 克碘代三氟甲烷。然后使用低压汞灯在 -65 °C 对所得的混合物辐射 2 小时，又在 25 °C 辐照 2 小时。辐照结束后用醋酸乙酯稀释反应混合物，并依次用稀盐酸水溶液、水、碳酸氢钠水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤反应混合物。然后用无水硫酸钠干燥有机层，并通过减压蒸馏进行浓缩。所得的残留物用柱

色谱通过硅胶进行提纯，以环己烷、氯仿和醋酸乙酯的20 : 2 : 1的体积比混合物作为洗脱液，得到1.17克油状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃)， δ ppm:

- 1.46 (6 H, 单峰);
- 5.62 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 6.28 (1 H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 6.76 (1 H, 双峰, $J=8$ 赫);
- 7.20—7.46 (2 H, 多重峰)

质谱 (m/e): 260 (M⁺)

制 备 8

3, 4—环氧—3, 4—二氢—2, 2—二甲基—6—三氟
甲基磺酰基—2_H—1—苯并吡喃

采用与制备3中所述的相似方法，但使用1.15克2, 2—二甲基—6—三氟甲基硫代—2_H—1—苯并吡喃（按制备7所述方法制得）和4.59克3—氯过苯甲酸（70%纯度），得到0.74克油状标题化合物。

核磁共振谱 (CDCl₃)， δ ppm:

- 1.32 (3 H, 单峰);
- 1.60 (3 H, 单峰);
- 3.56 (1 H, 双峰, $J=4$ 赫);
- 4.00 (1 H, 双峰, $J=4$ 赫);
- 7.02 (1 H, 双峰, $J=8$ 赫);
- 7.92 (1 H, 双重双峰, $J=8$ 和 2 赫);
- 8.06 (1 H, 双峰, $J=2$ 赫)

质谱 (m/e): 308 (M^+)

制备 9

反式-4-氨基-3,4-二氢-2,2-二甲基-6-三
氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3醇盐酸盐

采用与制备 4 所述的相似的方法, 但使用 0.68 克 3,4-环
氧-3,4-二氢-2,2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-
1-苯并吡喃 (按制备 8 所述的方法制得) 和 28% (体积/体积)
氨水, 得到 0.55 克晶体的标题化合物, 它在 256~259°C 熔
化。

核磁共振谱 (六氟化二甲基亚砷), δ ppm:

- 1.22 (3H, 单峰);
- 1.50 (3H, 单峰);
- 3.78 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);
- 4.16—5.26 (2H, 多重峰);
- 7.20 (1H, 双峰, $J=8$ 赫);
- 7.98 (1H, 双重双峰, $J=8$ 和 2 赫);
- 8.62 (1H, 双峰, $J=2$ 赫);
- 9.04 (3H, 宽的单峰)

红外吸收光谱 (KBr), $\nu_{\text{最大}}$ cm^{-1} :

3330, 1360

质谱 (m/e): 326 ($M^+ + 1$)

元素分析:

以 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$ 计算值:

C, 39.84%; H, 4.18%; N, 3.87%;

Cl, 9.80%; F, 15.75%; S, 8.86%

实测值:

C, 40.05%; H, 4.41%; N, 3.89%;

Cl, 9.98%; F, 15.76%; S, 8.79%

制 备 10

2, 2-二甲基-6-五氟乙基硫代-2H-1-苯并吡喃

将1.463克6-巯基-2, 2-二甲基-2H-1-苯并吡喃(按制备6所述制得)在15毫升二甲基甲酰胺中的溶液在氮气氛下逐滴加入到0.366克氢氧化钠〔作为一种在矿物油中的55% (重量/重量)分散液〕在15毫升二甲基甲酰胺中的溶液之中, 同时用冰冷却。当反应混合物被搅拌15分钟后, 向其加入5.53克碘代全氟乙烷。将反应混合物在冰冷却下搅拌1小时, 然后在室温下搅拌2小时。搅拌终了时, 将反应混合物倒入至150毫升稀盐酸中, 并用醋酸乙酯萃取。萃取液依次用水、碳酸氢钠水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤, 洗涤后用无水硫酸钠干燥。通过减压蒸馏除去溶剂, 所得的残留物用柱色谱法通过硅胶进行提纯、用环己烷与醋酸乙酯的20:1体积比混合物作为洗脱液, 得1.935克油状标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃), δ ppm:

1.40 (6H, 单峰);

5.64 (1H, 双峰, J=10赫);

6.30 (1H, 双峰, J=10赫);

6.78 (1H, 双峰, J=8赫);

7. 24 (1 H, 双峰, $J = 2$ 赫);

7. 38 (1 H, 双重双峰, $J = 8$ 和 2 赫)

质谱 (m/e): 310 (M^+)

制 备 11

3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-五氟

乙基磺酰基-2H-1-苯并吡喃

采用与制备3所述的相似的方法, 但使用1.87克2, 2-二甲基-6-五氟乙基硫代-2H-1-苯并吡喃(按制备10所述的方法制得)和5.35克3-氯过苯甲酸, 得到1.70克油状标题化合物。

核磁共振谱 ($CDCl_3$), δ ppm:

1. 34 (3 H, 单峰);

1. 62 (3 H, 单峰);

3. 56 (1 H, 双峰, $J = 4$ 赫);

4. 00 (1 H, 双峰, $J = 4$ 赫);

7. 02 (1 H, 双峰, $J = 8$ 赫);

8. 92 (1 H, 双重双峰, $J = 8$ 和 2 赫);

9. 06 (1 H, 双峰, $J = 2$ 赫)

质谱 (m/e): 358 (M^+)

制 备 12

反式-4-氨基-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-五

氟乙基-2H-1-苯并吡喃-3-醇盐酸盐

采用与制备4所述相似的方法, 但使用0.247克3, 4-环氧-3, 4-二氢-2, 2-二甲基-6-五氟乙基磺酰基-2H-

1-苯并吡喃-3-醇(按制备11所述方法制得)和氨水,得
0.245克结晶的标题化合物。

熔点: 250~252℃

核磁共振谱(六氘化二甲基亚砜), δ ppm:

1.28 (3H, 单峰);

1.48 (3H, 单峰);

3.62~3.92 (1H, 多重峰);

4.36 (1H, 双峰, $J=10$ 赫);

6.46~6.70 (1H, 多重峰);

7.20 (1H, 双峰, $J=8$ 赫);

7.94 (1H, 双重双峰, $J=8$ 和 2 赫);

8.58 (1H, 双峰, $J=2$ 赫);

8.98 (3H, 宽的单峰)

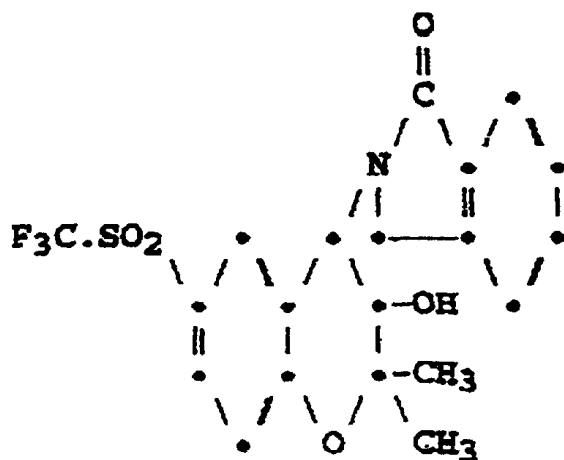
红外吸收光谱(KBr), $\nu_{\text{最大}}$ cm^{-1} :

3230, 3020, 2940, 1220, 1120

质谱(m/e): 374 ($M^+ + 1$)

制备 13

反式-3,4-二氢-2,2-二甲基-4-(1-氧代异
二氢氮杂茛-2-基)-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-
苯并吡喃-3-醇



将 0.18 克氯化锌和 0.083 克氢氟硼化钠在 3 毫升甲醇中的溶液添加到 0.40 克反式-4-氨基-3,4-二氢-2,2-二甲基-6-三氟甲基磺酰基-2H-1-苯并吡喃-3-醇(由按制备 9 所述制得的其盐酸盐制取)和 0.20 克 2-甲酰基苯甲酸甲酯在 6 毫升甲醇中的溶液之中,将所得的混合物在室温搅拌 1 小时,然后在 50℃ 搅拌 24 小时。搅拌终了时,用冰冷却混合物并将其与碳酸氢钠的饱和水溶液相混合。在减压下蒸去甲醇,并用水稀释所得的残留物,然后用二氯甲烷萃取。萃取液依次用水、氯化钠饱和水溶液洗涤,并用无水硫酸镁进行干燥;然后在减压下蒸去溶剂。所得的残留物用醋酸乙酯重结晶,得到 0.34 克在 27.9—28.1℃ 熔化的标题化合物。

核磁共振谱(六氟化二甲基亚砷), δ ppm:

1.35 (3H, 单峰);

1.56 (3H, 单峰);

3.98 (1H, 双重双峰, $J = 6$ 和 11 赫);

4. 0 8 (1 H, 双峰, $J = 17$ 赫);

4. 6 0 (1 H, 双峰, $J = 17$ 赫);

5. 4 3 (1 H, 双峰, $J = 11$ 赫);

5. 8 9 (1 H, 双峰, $J = 6$ 赫);

7. 1 7 (1 H, 双峰, $J = 9$ 赫);

7. 4 ~ 8. 1 (6 H, 多重峰)

红外吸收光谱 (K·B r), ν 最大 cm^{-1} :

3 4 7 3, 1 6 7 1

质谱 (m / e): 4 4 1 (M⁺)

元素分析:

作为 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 的计算值:

C, 5 4. 4 2 %; H, 4. 1 1 %; N, 3. 1 7 %

实测值:

C, 5 4. 5 0 %; H, 4. 3 1 %; N, 2. 8 8 %