

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07C311/37

A61K 31/18



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96197428.1

[43]公开日 1998 年 11 月 11 日

[11] 公开号 CN 1198735A

[22]申请日 96.8.1

[30]优先权

[32]95.8.4 [33]FR[31]95/09503

[86]国际申请 PCT/FR96/01215 96.8.1

[87]国际公布 WO97/06136 法 97.2.20

[85]进入国家阶段日期 98.4.3

[71]申请人 合成实验室公司

地址 法国勒普莱西-罗班松加利莱路22号

[72]发明人 T·普克尔

C·菲利普

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邵红 周慧敏

权利要求书 4 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 苯磺酰胺衍生物以及它们的制备和在医
领域中的应用

[57]摘要

通式 (I) 所示的苯磺酰胺化合物,

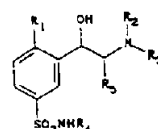
其中:

R₁ 代表氢原子、诸如氯或氟之类的卤原子或者
直链或支链的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基,

R₂、R₃ 和 R₄ 分别代表氢原子或者 C₁₋₄ 直链、
支链或环烷基, 以及

R₅ 代表氢原子或 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 氟代烷基或 C₁₋₂
全氟代烷基,

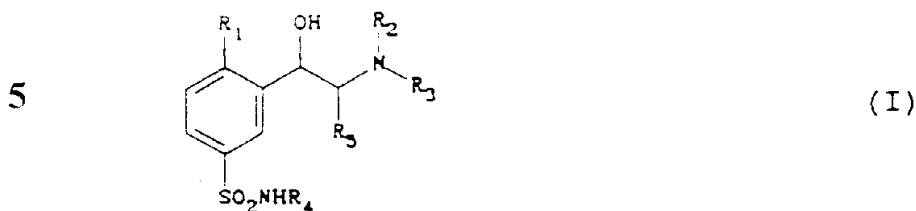
它们以对映体或非对映异构体或这些不同异构
体的混合物, 包括外消旋混合物, 以及它们与药用
酸的加合盐的形式存在。及其在医疗领域中的应
用。



(I)

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 苯磺酰胺化合物



其中:

10 R_1 代表氢原子、诸如氯或氟的卤原子或者直链或支链的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立,代表氢原子或者 C_{1-4} 直链、支链或环烷基, 以及

R_5 代表氢原子或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟代烷基或 C_{1-2} 全氟代烷基,

15 它们以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 以及它们与药用酸的加合盐的形式存在。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_5 代表氢原子、甲基或乙基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_1 代表氢原子、氟原子、
20 氯原子或 C_{1-4} 烷氧基。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_2 和 R_3 彼此独立, 代表氢原子、甲基、乙基或异丙基。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_1 代表氢原子、氟原子、
氯原子或 C_{1-4} 烷氧基,

25 R_2 和 R_3 彼此独立, 代表氢原子、甲基、乙基或异丙基,

R_4 代表氢原子或者 C_{1-4} 直链、支链或环烷基, 以及

R_5 代表氢原子、甲基或乙基。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于 R_1 代表氢原子、氟原子、
氯原子、甲氧基或乙氧基,

30 R_2 和 R_3 代表氢原子,

R_4 代表氢原子或者 C_{1-4} 直链、支链或环烷基,

以及 R_5 代表氢原子或甲基。

7. α - (氨基) - 2 - 甲氧基 - 5 - 氨基磺酰苯甲醇, 它的药用盐及它们的对映体。

8. (+) - α - (氨基) - 2 - 甲氧基 - 5 - 氨基磺酰苯甲醇及其药用盐。

5 9. (-) - α - (氨基) - 2 - 甲氧基 - 5 - 氨基磺酰苯甲醇及其药用盐。

10. α - (氨基) - 2 - 氯 - 5 - 氨基磺酰苯甲醇, 它的药用盐及它们的对映体。

11. α - (氨基) - 2 - 氯 - 5 - 氨基磺酰苯甲醇, 它的药用盐及它们的对映体。

10 12. 医用产品, 其特征在于它包含根据权利要求 1 的通式 (I) 化合物。

13. 药用组合物, 其特征在于它包含与任意合适的赋形剂结合的权利要求 1 的通式 (I) 化合物。

14. 制备通式 (I) 化合物的方法,

15



20 其中:

R_1 代表直链或支链的 C_{1-4} 烷氧基,

R_2 和 R_3 代表氢原子,

R_4 代表氢原子或者 C_{1-4} 直链、支链或环烷基, 以及

R_5 代表氢原子, 所述的化合物以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 以及它们与药用酸的加合盐的形式存在,

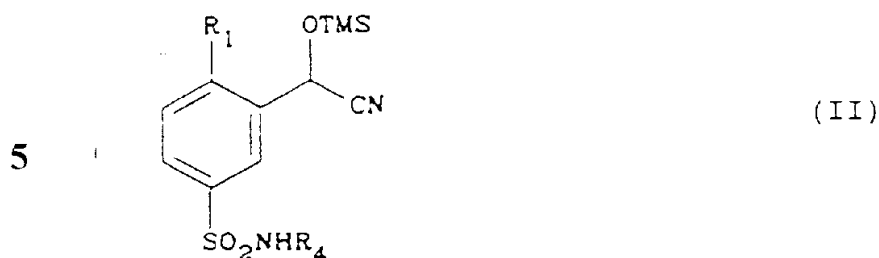
它包括:

(a) 在碘化锌的存在下使通式 (III) 化合物

30



其中 R_1 、 R_4 如上所定义，与三甲基硅基腈反应，得到通式 (II) 衍生物，

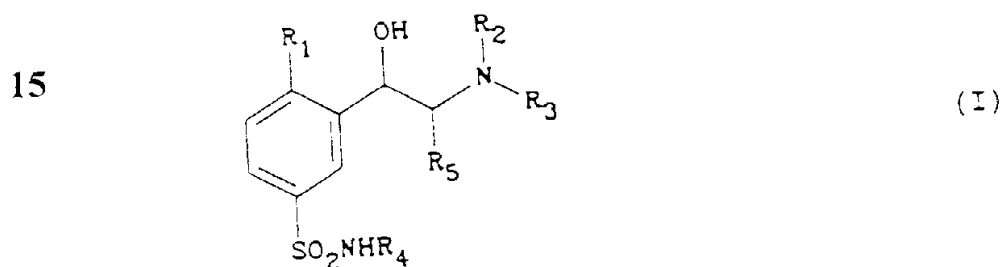


其中 R_1 、 R_4 如上所定义，

(b) 在氯化三甲基硅烷的存在下，用硼氢化锂还原所得的通式 (II) 所示的衍生物，制得通式 (I) 化合物，

(c) 任选地将所得化合物 (I) 转化为它的对映体或非对映异构体或它的药用盐。

15. 制备通式 (I) 化合物的方法，



其中：

20 R_1 代表氢原子、诸如氯或氟的卤原子或者直链或支链的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，

R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立，代表氢原子或者 C_{1-4} 直链、支链或环烷基，以及

R_5 代表氢原子或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟代烷基或 C_{1-2} 全氟代烷基，

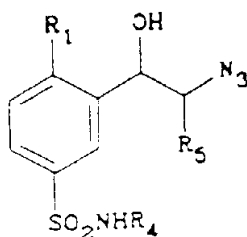
25 它们以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物，包括外消旋混合物，以及它们与药用酸的加合盐的形式存在，

它包括：

(a) 任选地进行如下反应

使通式 (VIII) 衍生物，

5



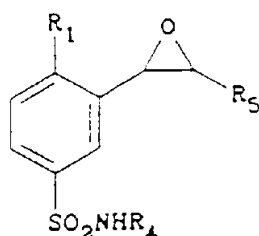
它以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物，包括外消旋混合物的形式存在，其中 R_4 和 R_5 如上所定义，

当 R_1 如上所定义且非氯原子时，在诸如钨-活性炭催化剂存在下与氢反应；或者当 R_1 是氯原子时，依次与三苯膦、氨水反应，

制得通式 (I) 化合物，其中 R_1 、 R_4 和 R_5 如上所定义， R_2 、 R_3 为氢原子，

(b) 或者任选地进行如下反应，

15 使通式 (VII) 衍生物，



(VII)

20

其中 R_1 、 R_4 和 R_5 如上所定义，与式 R_2 (R_3) NH 的胺反应，其中 R_2 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基， R_3 代表 C_{1-4} 烷基，获得 R_2 、 R_3 如上定义的通式 (I) 化合物，或者与式 R_2 (Bn) NH 的胺反应，其中 R_2 代表 C_{1-4} 烷基，Bn 代表苄基；获得通式 (VI) 衍生物，然后在诸如钨-活性炭的催化剂存在下用氢还原，获得 R_2 为 C_{1-4} 烷基的通式 (I) 化合物，

25

(c) 任选地将所得化合物 (I) 转化为它的对映体或非对映异构体或它的药用盐。

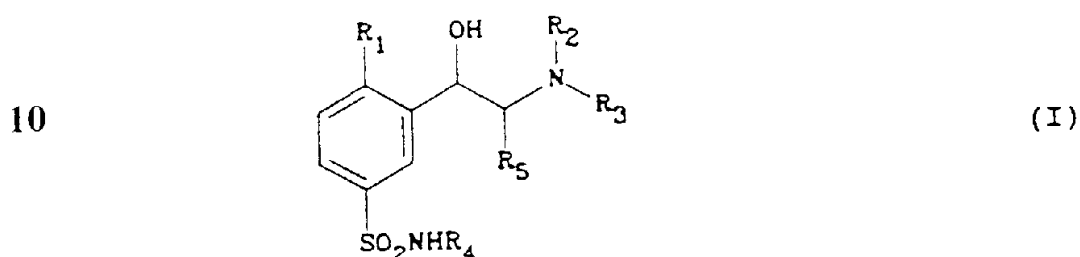
30

说明书

苯磺酰胺衍生物以及它们的制备和 在医疗领域中的应用

5 本发明涉及苯磺酰胺衍生物以及它们的制备和在医疗领域中的应用。

本发明的化合物对应于通式 (I)



其中:

15 R_1 代表氢原子、诸如氯或氟的卤原子或者直链或支链的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R_2 、 R_3 和 R_4 彼此独立, 代表氢原子或者 C_{1-4} 直链、支链或环烷基, 以及

R_5 代表氢原子或 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟代烷基或 C_{1-2} 全氟代烷基。

20 术语 C_{1-4} 烷基包括具有直至 4 个碳原子的直链、支链或环烷基, 包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基, 优选为诸如甲基、乙基之类的 C_{1-2} 烷基。

25 术语 C_{1-2} 氟代烷基包括如上所定义的具有 1 到 2 个碳原子的直链基团, 其中至少一个氢原子被氟取代, 但并非所有氢原子均被氟原子取代。术语 C_{1-2} 全氟代烷基包括如上所定义的具有 1 到 2 个碳原子的直链基团, 其中所有氢原子均被氟原子取代。

术语 C_{1-4} 烷氧基包括通过一个氧原子连接的具有直至 4 个碳原子的直链或支链基团, 包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基, 优选为诸如甲氧基、乙氧基之类的 C_{1-2} 烷氧基。

30 通式 (I) 的化合物包含一个或多个不对称碳原子。它们可以以对映体或非对映异构体的形式存在。这些对映体和非对映异构体以及它们的混合物, 包括外消旋混合物, 构成本发明的一部分。

通式 (I) 的化合物可以以与药用酸的加合盐的形式存在, 这也构成本发明的一部分。根据本发明, 优选的盐为甲磺酸盐、草酸盐和反丁烯二酸盐。

其中 R_5 代表 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 氟代烷基或 C_{1-2} 全氟代烷基的通式
5 (I) 化合物以顺式或反式异构体的形式存在。这些异构体以及它们的混合物构成本发明的一部分。

优选化合物为那些 R_5 代表氢原子、甲基或乙基, 优选为氢原子或甲基的化合物, 它们以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物 (包括外消旋混合物) 以及它们与药用酸的加合盐的形式存在。

10 其它优选的化合物为那些 R_1 代表氢原子、氟原子、氯原子或 C_{1-4} 烷氧基, 优选为甲氧基或乙氧基的化合物, 它们以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物 (包括外消旋混合物) 以及它们与药用酸的加合盐的形式存在。

15 其它可选的化合物为那些 R_2 和 R_3 分别代表氢原子、甲基、乙基或异丙基, 优选为氢原子的化合物, 它们以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物 (包括外消旋混合物) 以及它们与药用酸的加合盐的形式存在。

在上述化合物中, 可以列举如下化合物:

20 R_1 代表氢原子、氟原子、氯原子或 C_{1-4} 烷氧基, 优选为甲氧基或乙氧基,

R_2 和 R_3 分别代表氢原子、甲基、乙基或异丙基, 优选为氢原子,
 R_4 代表氢原子或者 C_{1-4} 直链、支链或环烷基, 以及

25 R_5 代表氢原子、甲基或乙基, 优选为氢原子或甲基, 以对映体或非对映异构体或这些不同异构体的混合物 (包括外消旋混合物) 以及它们与药用酸的加合盐的形式存在,

特例如下:

30 α - (氯甲基) - 2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇及其盐,
(+) - α - (氯甲基) - 2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇及其盐,
(-) - α - (氯甲基) - 2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇及其盐,
 α - (氯甲基) - 2-氯-5-氯磺酰苯甲醇及其盐, 以及
 α - (氯甲基) - 2-氟-5-氯磺酰苯甲醇及其盐。

其中 R_1 代表烷氧基且 R_2 、 R_3 代表氢原子的通式 (I) 化合物可以

根据附件 1 中所示的方法加以制备，该方法包括在氯化铵的存在下用原甲酸乙酯处理通式 (V) 所示的苯甲醛衍生物，其中 R_1 如上所定义，然后加入氯磺酸，用 R_4NH_2 胺处理通式 (IV) 所示的 5-氯磺酰苯甲醛衍生物，其中 R_4 如通式 (I) 所定义，此后在碘化锌的存在下使通式 (III) 所示的 5-氯磺酰苯甲醛衍生物与三甲基硅基腈 (TMSCN) 反应，最后在氯化三甲基硅烷 (TMSCl) 的存在下，用硼氢化锂还原通式 (II) 所示的化合物。

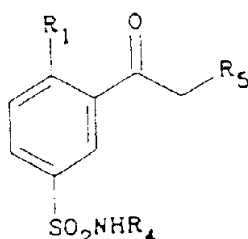
通式 (I) 化合物也可以根据附件 2 中所示的方法，从通式 (XII) 氯磺酰苯乙酮衍生物制备。

10 若 R_1 如通式 (I) 所示而非烷基时，该方法包括用溴处理通式 (XII) 5-氯磺酰苯基酮衍生物，然后使通式 (XI) 化合物与氯化锂反应得到通式 (X) 化合物，然后用硼烷还原得到通式 (IX) 化合物，再与叠氮化钠反应得到通式 (VIII) 化合物；或者使通式 (XI) 与叠氮化钠反应，再与硼氢化钠反应得到通式 (VIII) 化合物；或者在碳酸钾的存在下使通式 (XI) 化合物与硼氢化钠反应得到通式 (VII) 化合物，最后当 R_1 不是氯原子时，在钯-活性炭催化剂存在下用氢处理通式 (VIII) 化合物，或者当 R_1 是氯原子时，依次用三苯膦、氨水处理通式 (VIII) 化合物，获得通式 (I) 化合物，其中 R_2 、 R_3 为氢原子，或者用形如 $R_2(R_3)NH$ 的胺处理通式 (VII) 化合物，其中 R_2 代表氢原子或 C_{1-4} 烷基， R_3 代表 C_{1-4} 烷基，获得 R_2 、 R_3 如上所述的通式 (I) 化合物，或者用式 $R_2(Bn)NH$ 的胺处理通式 (VII) 化合物，其中 R_2 代表 C_{1-4} 烷基， Bn 代表苄基，获得通式 (VI) 化合物，然后在诸如钯-活性炭催化剂存在下用氢还原，获得 R_2 为烷基的通式 (I) 化合物。

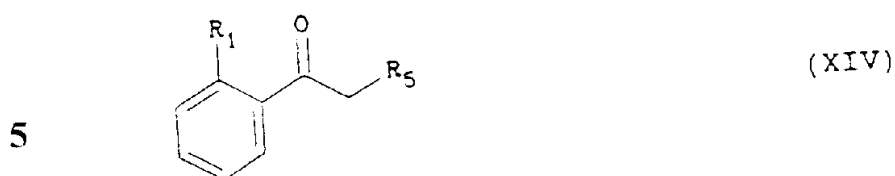
25 若 R_1 为烷基时，该方法包括用二氯化碘化苄基三甲基铵处理通式 (VII) 化合物得到 R_1 为烷基的通式 (X) 化合物，然后用上述方法处理，通过相应于通式 (IX) 和 (VIII) 的中间体化合物得到 R_2 、 R_3 为氢原子、 R_1 为烷基的通式 (I) 化合物。

通式 (VII) 化合物

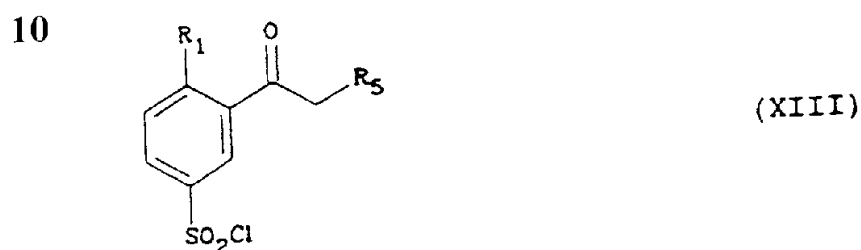
(XII)



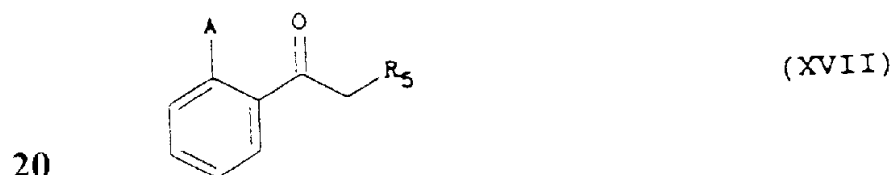
其中 R_1 、 R_4 和 R_5 如通式 (I) 中所定义, 可由通式 (XIV) 所示的苯基酮衍生物



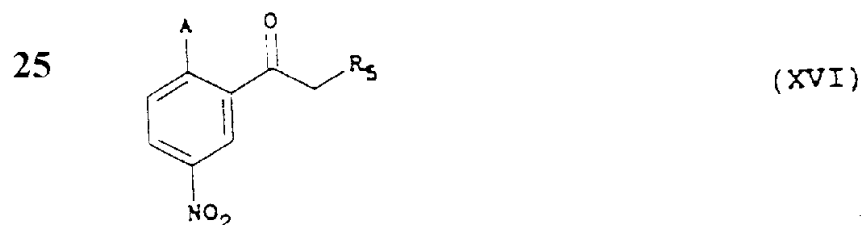
其中 R_1 如通式 (I) 中所定义, 与氯磺酸反应制得形如通式 (XIII) 的氯磺酰苯基酮衍生物



15 然后再用形如 R_4NH_2 的胺处理制得, 其中 R_4 如通式 (I) 中所定义。 R_4 代表氢原子的通式 (XII) 化合物也可通过通式 (XVII) 化合物,

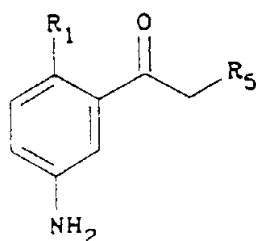


其中 A 为通式 (I) 中所定义的 R_1 或者为羟基, 与硝酸反应制得通式 (XVI) 硝基苯基酮衍生物,



30 该通式 (XVI) 化合物在钨-活性炭的存在下用氢还原, 或用氯化亚锡还原得到氨基苯基酮衍生物, 若 A 为羟基, 应先用碘代烷处理制得 2-烷氧基苯基酮衍生物, 最后用亚硝酸钠、氯化亚铜和二氧化硫处理通式 (XV) 化合物

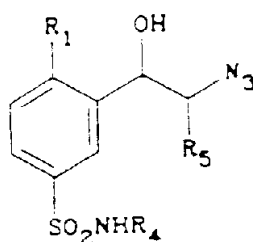
5



(XV)

通式 (I) 化合物的对映体可从通式 (XIII) 化合物的对映体制得

10

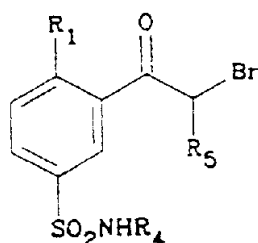


(VIII)

15

通式 (XIII) 化合物可通过对映体选择合成, 它包括用叠氮化钠处理通式 (XI) 化合物,

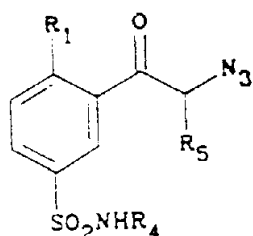
20



(XI)

再用所得通式 (XVIII) 化合物

25

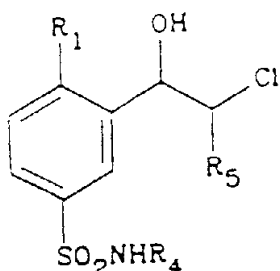


(XVIII)

30

与 (+) - 或 (-) - B-氯代二异松蒎基硼烷 (DIP-Cl) 反应分别得到通式 (XIII) 化合物的 (+) 和 (-) 对映体, 或者用酶拆分通式 (IX) 化合物制得,

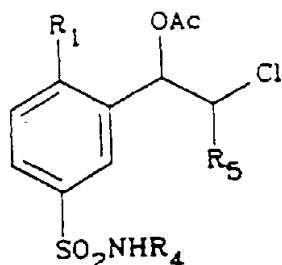
5



(IX)

它包括用乙酸处理通式 (IX) 外消旋化合物, 用脂肪酶 SP 523 (脂肪酶从米曲霉通过再重组 DNA 技术获得) 选择性酶水解由此所得的通式 (XIX) 化合物,

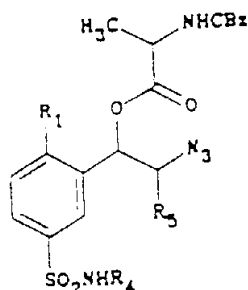
10



(XIX)

- 15 形成通式 (IX) 化合物的 (+) 对映体和未水解通式 (XIX) 化合物的 (-) 对映体, 色谱分离通式 (IX) 化合物的 (+) 对映体和未水解通式 (XIX) 化合物的 (-) 对映体, 水解通式 (XIX) 化合物的 (-) 对映体制得通式 (IX) 化合物的 (-) 对映体, 最后通式 (IX) 化合物的 (+) 和 (-) 对映体与叠氮化钠反应,
- 20 或者用化学拆分通式 (IX) 化合物制得, 它包括通式 (XIII) 化合物与 N-苄氧羰基-L-丙氨酸 (N-CBZ-丙氨酸), 经色谱分离后水解通式 (XX) 对映体

25



(XX)

- 30 通式 (I) 化合物的盐通过通式 (I) 化合物以碱的形式与药用酸反应制得。

初始原料在文献中已知或可从市场直接购得。

以下的实施例说明适合于本发明的制备方法和技术, 而不构成对权

利要求范围的限制。元素微量分析和 NMR 以及红外光谱用来验证所得化合物的结构。

实施例 1：甲磺酸 α - (氯甲基) - 2- 甲氧基 - 5- 氯磺酰苯甲酯

5 1.1 2- 甲氧基 - 5- 氯磺酰苯甲醛

该化合物根据法国专利 FR 73/35277 中的方法，即将氨气通入 2- 甲氧基 - 5- 氯磺酰苯甲醛的氯仿溶液制得。

按照相同的方法，在室温下用 10 当量的通式为 R_4NH_2 的胺处理 2- 甲氧基 - 5- 氯磺酰苯甲醛 3 小时，制得以下化合物：

10 2- 甲氧基 - 5- 甲基氨磺酰苯甲醛，

熔点： 118 $^{\circ}C$ ；

2- 甲氧基 - 5- 环丙基氨磺酰苯甲醛，

熔点： 162 $^{\circ}C$ ；

2- 甲氧基 - 5- 异丙基氨磺酰苯甲醛，

15 熔点： 125 $^{\circ}C$ ；

2- 甲氧基 - 5- 叔丁基氨磺酰苯甲醛，

熔点： 99 $^{\circ}C$ 。

1.2 α - 氯甲基 - 2- 甲氧基 - 5- 氯磺酰苯甲醇

20 向 100 ml 圆底烧瓶中加入 10.4 克 (48.3 mmol) 2- 甲氧基 - 5- 氯磺酰苯甲醛和 18.4 ml (96.6 mmol) 三甲基硅基胺，然后加入 0.5 克 (1.56 mmol) 碘化锌，混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后加入 20 ml 无水四氢呋喃，溶液转移至滴液漏斗。

另外，将 100 ml 无水四氢呋喃和 2.6 克 (119 mmol) 硼氢化锂加入
25 入到 500ml 圆底烧瓶。搅拌，滴加 30 ml (236 mmol) 氯化三甲基硅，混合物在室温下搅拌 10 分钟。

然后滴加以上制备的三甲基硅醇溶液。混合物搅拌 16 小时，然后滴加 20 ml 乙醇，浓缩溶液。然后滴加 120 ml 20% 的氢氧化钾溶液，浓缩溶液。以 90 : 9 : 1 的二氯甲烷、甲醇和氨水混合物为淋洗液，用
30 柱色谱纯化残余物，然后在乙醇中重结晶，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 0.30 克产品。

熔点： 217-220 $^{\circ}C$ 。

1.3 甲磺酸 α -氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯

- 向步骤 1.2 中所得的产品中加入 1 当量 2M 甲磺酸的甲醇溶液。甲醇和乙醚中重结晶后，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得
- 5 0.370 克产品。
- 熔点： 210-212 °C。

实施例 2： 甲磺酸 (-)- α -(氯甲基)-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯

2.1 2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮

- 10 向 1 l 圆底烧瓶中加入 951 克 (8.16 mol) 氯磺酸。混合物冷却至约 -5 °C，然后在不高于 0 °C 下滴加 81.5 克 (0.544 mol) 2-甲氧基苯乙酮。混合物在室温下搅拌 16 小时，然后边搅拌边缓慢倾至碎冰上。滤出产品，用冰冷的水洗涤，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 87.5 克产品。
- 15 熔点： 85-86 °C。

2.2 2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮

- 向 1 l 圆底烧瓶中加入 86 克 (0.344 mol) 2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮和 690 ml 氯仿。搅拌溶解，然后在冰浴中冷却至 0 °C，通氯气 1 小时。混合物升至室温，蒸发溶剂后加入 250 ml 1M 盐酸。所得悬浮液搅拌 3 小时，滤出产品，用冰冷的水洗涤，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 72.8 克产品。
- 20 熔点： 161-162 °C。
- 按照相同的方法，制得 2-甲基-5-氯磺酰苯乙酮。
- 25 熔点： 215 °C。

2.3 α -溴-2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮

- 向 1 l 三口烧瓶中加入 60.36 克 (0.262 mol) 2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮和 530 ml 乙酸。搅拌混合物，加热至 50 °C。滴加 41.95 克 (0.262
- 30 mol) 溴，混合物搅拌 16 小时，同时温度回落至室温，过滤。用尽可能少的乙醇洗涤沉淀，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 49 克产品。

熔点: 154-156 °C。

2.4 α -叠氮基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯乙酮

向 100 ml 三口烧瓶中加入 7 克 (0.023 mol) α -溴-2-甲氧基-5-氮磺酰苯乙酮、2.6 ml (0.045 mol) 乙酸和 23 ml 乙醇。搅拌下悬浮液加热至 50 °C, 再滴加由 2.94 克 (0.045 mol) 叠氮化钠溶于 8 ml 水配成的溶液。50 °C 下搅拌悬浮液 45 分钟, 回降至室温。滤出沉淀, 用尽可能少的冷乙醇洗涤, 在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 5.46 克产品。

10 熔点: 155-160 °C (有分解)。

2.5 (-)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇

向 500 ml 三口烧瓶中加入 16.2 克 (0.060 mol) α -叠氮-2-甲氧基-5-氮磺酰苯乙酮和 240 ml 无水四氢呋喃。溶液冷至 -25 °C, 然后以 1.5 ml/min 的流率加入由 38.5 克 (0.12 mol) (-)-DIP-Cl 溶于 30 ml 无水四氢呋喃配成的溶液。90 分钟后, 溶液回升至室温, 加入 10 ml 甲醇。浓缩反应混合物, 然后以 40: 60 的石油醚和乙酸乙酯混合液为淋洗液, 用柱色谱纯化残余物。异丙醇中重结晶后, 在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 11.55 克产品 (ee=99.9%)。

20 熔点: 122-125 °C。

$[\alpha]_D^{20} = -147.7^\circ$ (c=1, 二甲亚砜)

2.6 (-)- α -氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇

向 1 l 反应器中加入 11 克 (0.040 mol) (-)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇、500 ml 乙醇和 2.2 克 10% 的钨-活性炭。密封反应器并用氮气清洗, 室温下维持 400 kPa 的氢气并搅拌 3 小时。反应混合物用瓦特曼纸过滤, 回收的催化剂悬浮于 200 ml 甲醇, 混合物加热沸腾 30 分钟。然后将其用瓦特曼纸过滤, 合并滤液, 浓缩, 在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥残余物。获得 9.4 克 (-)- α -氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇。

30 产品在 388 ml 甲醇中重结晶后, 获得 5.46 克产品。而且, 通过浓缩母液后用 400 ml 乙醇重结晶, 获得 1.93 克产品, 即总共得产品 7.39

克。

熔点: 217-220 °C。

$[\alpha]_D^{20} = -85.2^\circ$ (甲醇)

5 2.7 甲磺酸(-)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯

将1当量2M甲磺酸的甲醇溶液加入到前步产品中。甲醇和乙醚中重结晶后,在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得(-)-甲磺酸 α -氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯。

熔点: 232-233 °C。

10 $[\alpha]_D^{20} = -41.0^\circ$ (c=0.796, 水)

实施例3: (+)-和(-)-甲磺酸 α -(氯甲基)-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯

15 3.1 α -氯-2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮

向500 ml圆底烧瓶中加入4.36克(14.1 mmol) α -溴-2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮、200 ml无水丙酮和50克氯化锂。混合物加热回流16小时,浓缩溶液,加入200 ml水,用80 ml乙酸乙酯萃取3次。合并有机相,用硫酸镁干燥浓缩。获得3.56克产品。

20 熔点: 162 °C。

3.2 α -氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇

向100 ml圆底烧瓶中加入10 ml无水四氢呋喃和4 ml 1M 硼烷的四氢呋喃溶液。然后滴加由1.0克(3.8 mmol) α -氯-2-甲氧基-5-氯磺酰苯乙酮溶于10 ml四氢呋喃配成的溶液。混合物在室温下搅拌10小时,然后加入10 ml甲醇。浓缩溶液,加入40 ml水,用60 ml乙酸乙酯萃取3次。合并有机相,用硫酸镁干燥浓缩。获得1.0克产品。

熔点: 112 °C。

30 3.3 乙酸($\pm$)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯

向250 ml圆底烧瓶中加入2.64克(9.9 mmol) α -氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇和100 ml二氯甲烷。然后搅拌下依次加入10 ml二

甲基甲酰胺、852 μ l 乙酸、2.56 克二环己基碳化二亚胺和 121 mg 二甲氨基吡啶。混合物在室温下反应 1 小时，过滤，依次用 50 ml 5% 的碳酸氢钠溶液和 50 ml 水漂洗。漂洗液用 20 ml 乙酸萃取 2 次，合并有机相，干燥浓缩。以 25: 75 的乙酸乙酯和环己烷混合液为淋洗液，残余物在硅胶柱上进行色谱分离，获得 1.9 克产品。
5 熔点: 131 $^{\circ}\text{C}$ 。

3.4 (+) - 和 (-) - α - 氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇

向 500 ml 三口烧瓶中加入 2.86 克 (9.3 mmol) ($\pm$) 乙酸 α - 氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯和 110 ml 叔丁基甲基醚。搅拌混合物 15 分钟，然后加入 170 ml 磷酸盐缓冲溶液，剧烈搅拌至形成乳液。然后加入 0.57 克 (20%) 脂肪酶 SP 523，室温下加入 1M 氢氧化钠稳定 pH 值并用手性柱的 HPLC 监测反应，测量酯的翻转度及酯和醇的对映体剩余量。反应 45 小时后，当酯和醇的对映体剩余量高于 95% 时，反应混合物用 800 ml 乙酸乙酯稀释，分离有机相，水相用 500 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相，干燥浓缩，以 30: 70 的乙酸乙酯和环己烷混合液为淋洗液，残余物在硅胶柱上通过 2 级快速色谱操作加以分离，获得 1.32 克乙酸 (-) - α - 氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯 (ee=99%) 和 1.05 克 (+) - α - 氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇。

20 (+) 对映体用 10 ml 乙酸乙酯溶解，加环己烷重结晶 (ee=98%)。
熔点: 117-118 $^{\circ}\text{C}$ 。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40^{\circ}$ (c=0.305, 甲醇)

61 μ l 乙酰氯加入到 100 ml 甲醇中，将混合物搅拌 15 分钟。然后加入 1.32 克 (-) - 乙酸 α - 氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲酯，混合物加热回流 1 小时 (HPLC 表明翻转度为 97%)。蒸发混合物，残余物导入 100 ml 乙酸乙酯中，反应混合物用 5 ml 2% 的碳酸氢乙酯中和。碳酸酯相用 5 ml 乙酸乙酯萃取两次，合并有机相，干燥，浓缩至 30 ml，加入环己烷。室温下过夜，滤出结晶产品。获得 1 克 (-) - α - 氯甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰苯甲醇。

30 熔点: 114-115 $^{\circ}\text{C}$ 。

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.4^{\circ}$ (c=0.295, 甲醇)

3.5 (+)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇

向 250 ml 圆底烧瓶中加入 1.58 克 (5.9 mmol) (+)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇、20 ml 二甲基甲酰胺和 1.54 克叠氮化钠。反应混合物加热至 110 °C 维持 16 小时，加入 200 ml 水，并用 80 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相，用硫酸镁干燥浓缩。获得 1.2 克产品。

熔点: 122 °C。

$[\alpha]_D^{20}=+144^\circ$ ($c=1$, 二甲亚砜)

按照同样方法，从 (-)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇可制得 (-)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇。

熔点: 122 °C。

$[\alpha]_D^{20}=-147.7^\circ$ ($c=1$, 二甲亚砜)

3.6 (+)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇

按照实施例 2 中步骤 6 所述的条件，由 (+)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇可制得 (+)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇。

熔点: 217-220 °C。

$[\alpha]_D^{20}=+40^\circ$ ($c=1$, 二甲亚砜)

按照同样方法，从 (-)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇可制得 (-)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇。

熔点: 217-220 °C。

$[\alpha]_D^{20}=-44^\circ$ ($c=1$, 二甲亚砜)

3.7 (+)-甲磺酸 α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯

(+)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇用 1 当量 2M 甲磺酸的甲醇溶液处理，甲醇和乙醚中重结晶后，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 (+)-甲磺酸 α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯。

熔点: 234 °C。

$[\alpha]_D^{20}=+41^\circ$ ($c=0.9945$, 水)

按照同样方法，从 (-)- α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇可制得 (-)-甲磺酸 α -氯甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯。

熔点: 235 °C。

$[\alpha]_D^{20} = -37.3^\circ$ ($c=0.969$, 甲醇/水 80: 20)

实施例 4: (+)-和(-)-甲磺酸 α -氨基甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲酯

4.1 (±)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲醇

- 5 向 500 ml 圆底烧瓶中加入 5 克 (18.5 mmol) α -叠氮-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯乙酮和 150 ml 甲醇。混合物冷至 0℃, 然后加入 0.963 克 (16.6 mmol) 硼氢化钠。搅拌溶液 10 分钟, 回升至室温, 加入 15 ml 5% 的盐酸。浓缩反应混合物, 然后以 40: 60 的石油醚和乙酸乙酯混合液为淋洗液, 用柱色谱纯化残余物。在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。
- 10 获得 3.85 克产品。
- 熔点: 123℃。

4.2 (+)-和(-)-N-苄氧羰基-L-丙氨酸 α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲酯

- 15 向 250 ml 圆底烧瓶中加入 4.66 克 (20.9 mmol) N-苄氧羰基-L-丙氨酸、25 ml 二氯甲烷和 3.58 克 (17.4 mmol) 1, 3-二环己基碳化二亚胺。混合物室温搅拌 20 分钟, 加入 3.8 克 (13.9 mmol) α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲醇和 0.17 克 (0.14 mmol) 二甲氨基吡啶。反应混合物搅拌 2 小时, 减压浓缩, 以 99: 1 的二氯甲烷和丙酮混合液为淋洗液, 残余物在硅胶柱上通过多级色谱操作加以分离, 获得 1.58 克 (+)-N-苄氧羰基-L-丙氨酸 α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲酯和 2.92 克 (-)-N-苄氧羰基-L-丙氨酸 α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲酯。
- 20 熔点: 170℃ (分解)。

25 4.3 (+)-叠氮甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲醇

- 向 100 ml 圆底烧瓶中加入 0.91 克 (1.9 mmol) (+)-N-苄氧羰基-L-丙氨酸 α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氨基磺酰苯甲酯、20 ml 乙醇和 3 ml 以 1: 1 乙醇和水混合液为溶剂的 1M 氢氧化钾溶液。反应混合物室温搅拌 25 分钟, 减压浓缩, 以 95: 5 的二氯甲烷和甲醇混合液为淋洗液,
- 30 残余物在柱色谱上纯化。获得 0.41 克产品。
- 熔点: 122℃。

按照同样方法, 从 (-)-N-苄氧羰基-L-丙氨酸 α -叠氮甲基-2-甲氧

基-5-氮磺酰苯甲酯可制得(-)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇。
熔点: 122 °C。

4.4 (+)-甲磺酸 α -氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯

将(+)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇按照实施例2中步骤6所述的条件氢化,再用1当量甲磺酸处理,得到(+)-甲磺酸 α -氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯。

熔点: 235 °C。

$[\alpha]_D^{20}=+35^\circ$ (c=1, 甲醇/水 80: 20)

按照同样方法,从(-)- α -叠氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇可制得(-)-甲磺酸 α -氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯。

熔点: 233 °C。

$[\alpha]_D^{20}=-41.8^\circ$ (c=1, 甲醇/水 80: 20)

实施例5: 甲磺酸 α -二乙基氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯

5.1 2-甲氧基-5-氮磺酰基苯乙烯氧化物

向100 ml圆底烧瓶中加入2克(6.5 mmol) α -溴-2-甲氧基-5-氮磺酰苯乙酮、20 ml无水乙醇和1.0克(7.0 mmol)碳酸钾。然后加入0.41克(10.8 mmol)硼氢化钠,混合物室温搅拌20分钟,加入0.1 M氢氧化钠,混合物搅拌30分钟。浓缩溶液,加入30 ml水,用30 ml乙酸乙酯萃取3次。合并有机相,用硫酸镁干燥浓缩。获得1.41克产品。

熔点: 118 °C。

5.2. 甲磺酸 α -二乙基氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯

向100 ml圆底烧瓶中加入1.41克(6.1 mmol)氧化2-甲氧基-5-氮磺酰基苯乙烯、10 ml无水乙醇和17.8克(244 mmol)二乙胺。混合物加热回流16小时,浓缩溶液,以90: 9: 1的二氯甲烷、甲醇和氨水混合物为淋洗液,用柱色谱纯化残余物,在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得1.42克油状产品,用1当量2M甲磺酸的甲醇溶液处理。甲醇和乙醚中重结晶后,在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥,获得0.875克甲磺酸 α -二乙基氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯。

熔点: 90-92 °C。

实施例6: 甲磺酸 α -甲基氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲酯

6.1. α -苄基甲基氮甲基-2-甲氧基-5-氮磺酰苯甲醇

实施例 4 的步骤 1 中得到的氧化 2-甲氧基-5-氯磺酰基苯乙烯, 用苄基甲基胺在实施例 4 的步骤 2 中所述条件下处理, 得到油状 α -苄基甲基氨基甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰基苯甲醇。

6.2. 甲磺酸 α -甲基氨基甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰基苯甲酯

- 5 对 1.90 克 (5.4 mmol) α -苄基甲基氨基甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰基苯甲醇, 按照实施例 2 中步骤 6 所述的条件氢化, 得到 α -甲基氨基甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰基苯甲醇。甲醇和乙醚中重结晶后, 得到的产品用 1 当量 2M 甲磺酸的甲醇溶液处理, 所得盐用甲醇、二氯甲烷和乙醚重结晶获得 0.396 克甲磺酸 α -甲基氨基甲基-2-甲氧基-5-氯磺酰基苯甲酯。
- 10 熔点: 194-196 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 7: 甲磺酸 α -氯甲基-2-氟-5-氯磺酰基苯甲酯

7.1 2-氟-5-硝基苯乙酮

- 15 向装有 60 ml 冷至 -5°C 的浓硫酸的 100 ml 三口烧瓶中加入 25 ml (180 mmol) 2-氟-苯乙酮。然后滴加 14 ml 硝酸 ($d=1.42$) 和 20 ml 浓硫酸的混合物, 并控制温度在 0°C 以下。在 -5°C 搅拌 30 分钟, 然后倾至碎冰上。所得混合物用 60 ml 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用硫酸镁干燥浓缩。以 70: 30 的环己烷和乙酸乙酯混合液为淋洗液, 残余物在色谱柱上纯化, 在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获得 26
- 20 克产品。
- 熔点: 72°C 。

按照同样方法, 得到

-2-氯-5-硝基苯乙酮

熔点: 65°C 。

- 25 -2-羟基-5-硝基苯乙酮

熔点: 98°C ,

它与碘代异丙烷通过相转移催化反应转化为 2-异丙氧基-5-硝基苯乙酮

熔点: 78°C 。

7.2. 5-氨基-2-氟苯乙酮

- 30 向 1 l 三口烧瓶中加入 25.4 克 (152 mmol) 2-氟-5-硝基苯乙酮、343 克 (1.52 mmol) 无水氯化亚锡和 250 ml 乙酸乙酯。反应混合物加热至 70°C , 维持 30 分钟。然后倾至 1 升碎冰上, 加入 30% 的氢氧化钠

溶液，所得混合物用 350 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相，用硫酸镁干燥浓缩。获得 11.26 克油状产品。

按照同样方法，得到下列化合物：

-5-氨基-2-氯苯乙酮，油状，

5 -5-氨基-2-异丙氧基苯乙酮，油状。

7.3. 2-氯-5-氨磺酰苯乙酮

向装有 15.3 克 (100 mmol) 5-氨基-2-氯苯乙酮和 50 ml 乙酸的 250 ml 三口烧瓶中加入 50 ml 浓盐酸。反应混合物冷至 0 ℃，滴加由 10.3 克 (150 mmol) 硝酸钠溶于 25 ml 水配成的溶液，维持在 0 ℃ 30 分钟。然后加入 5 克 (29 mmol) 二水合氯化亚铜与由 30 克 (470 mmol) 二氧化硫溶于 75 ml 乙酸配成的溶液形成的冷至-15 ℃的悬浮液。混合物保持在 0 ℃ 48 小时，然后加入 20 ml 水，用 120 ml 二氯甲烷萃取所得混合物 3 次，合并有机相，用硫酸镁干燥浓缩。

15 残余物溶于 100 ml 四氢呋喃，在 0 ℃滴加 28% 的氨水溶液。反应混合物在室温搅拌 16 小时，浓缩。以 60： 40 的己烷和乙酸乙酯混合液为淋洗液，用柱色谱纯化残余物。在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥，获得 11.23 克产品。

熔点： 112 ℃。

按照同样方法，得到下列化合物：

20 -2-氯-5-氨磺酰苯乙酮，

熔点： 106 ℃；

-2-异丙氧基-5-氨磺酰苯乙酮，

熔点： 85 ℃；

-3-氨磺酰苯乙酮，

25 熔点： 144 ℃。

7.4. α -溴-2-氯-5-氨磺酰苯乙酮

2-氯-5-氨磺酰苯乙酮在实施例 2 步骤 3 所述条件下处理，得到 α -溴-2-氯-5-氨磺酰苯乙酮。

30 熔点： 122 ℃。

按照同样方法，得到下列化合物：

- α -溴-2-氯-5-氨磺酰苯乙酮，

熔点: 126 °C;

- α -溴-2-异丙氧基-5-氯磺酰苯乙酮,

熔点: 105 °C;

- α -溴-3-氯磺酰苯乙酮,

5 熔点: 130 °C。

7.5. α -氯-2-氟-5-氯磺酰苯乙酮

α -溴-2-氟-5-氯磺酰苯乙酮在实施例 3 步骤 1 所述条件下处理, 得到 α -氯-2-氟-5-氯磺酰苯乙酮。

熔点: 114 °C。

10 按照同样方法, 得到下列化合物:

- α -氯-2-氯-5-氯磺酰苯乙酮,

熔点: 124 °C;

- α -氯-2-异丙氧基-5-氯磺酰苯乙酮,

熔点: 98 °C;

15 - α -氯-3-氯磺酰苯乙酮,

熔点: 128 °C。

7.6. α -氯甲基-2-氟-5-氯磺酰苯甲醇

α -氯-2-氟-5-氯磺酰苯乙酮按照实施例 3 步骤 2 所述条件处理, 得到 α -氯甲基-2-氟-5-氯磺酰苯甲醇。

20 熔点: 112 °C。

按照同样方法, 得到下列化合物:

- α -氯甲基-2-氯-5-氯磺酰苯甲醇,

熔点: 115 °C;

- α -氯甲基-2-异丙氧基-5-氯磺酰苯甲醇,

25 熔点: 93 °C;

- α -氯甲基-3-氯磺酰苯甲醇;

熔点: 122 °C。

7.7. α -叠氮甲基-2-氟-5-氯磺酰苯甲醇

α -氯甲基-2-氟-5-氯磺酰苯甲醇按照实施例 3 步骤 4 所述条件处
30 理, 得到 α -叠氮甲基-2-氟-5-氯磺酰苯甲醇。

熔点: 86 °C。

按照同样方法, 得到下列化合物:

- α -叠氮甲基-2-氯-5-氮磺酰苯甲醇,

熔点: 122 °C;

- α -叠氮甲基-2-异丙氧基-5-氮磺酰苯甲醇,

熔点: 95 °C;

5 - α -叠氮甲基-3-氮磺酰苯甲醇,

熔点: 118 °C。

7.8. 甲磺酸 α -氮甲基-2-氯-5-氮磺酰苯甲酯

α -叠氮甲基-2-氯-5-氮磺酰苯甲醇按照实施例 2 步骤 6 所述条件处理, 得到甲磺酸 α -氮甲基-2-氯-5-氮磺酰苯甲酯。

10 熔点: 164 °C。

实施例 8: 甲磺酸 α -氮甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲酯

8.1. α -氯-2-甲基-5-氮磺酰苯乙酮

15 向 500 ml 圆底烧瓶中加入 26.4 克 (76.0 mmol) 二氯化碘化苄基三甲基铵 (参照《合成》第 7 卷 (1988) 第 545 页中所述方法制备)、9.25 克 (43.4 mmol) 2-甲基-5-氮磺酰苯乙酮、90 ml 甲醇和 220 ml 1, 2-二氯乙烷。反应混合物加热回流 16 小时, 浓缩, 加入 200 ml 饱和的碳酸氢钠溶液。所得混合物用 120 ml 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用硫酸镁干燥浓缩。以 60: 40 的己烷和乙酸乙酯混合液为淋洗液, 用柱色谱纯化残余物, 在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥。获
20 得 1.7 克产品。

熔点: 114 °C。

8.2. α -氯甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲醇

α -氯-2-甲基-5-氮磺酰苯乙酮按照实施例 3 步骤 2 所述条件处理,
25 得到 α -氯甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲醇。

熔点: 126 °C。

8.3. α -叠氮甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲醇

α -氯甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲醇按照实施例 3 步骤 4 所述条件处理, 得到 α -叠氮甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲醇。

30 熔点: 98 °C。

8.4. 甲磺酸 α -氮甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲酯

α -叠氮甲基-2-甲基-5-氮磺酰苯甲醇按照实施例 2 步骤 6 所述条件

处理，得到甲磺酸 α -氯甲基-2-甲基-5-氯磺酰苯甲酯。

熔点： 185 °C。

实施例 9： 甲磺酸 α -氯甲基-2-氯-5-氯磺酰苯甲酯

- 5 向 250 ml 圆底烧瓶中加入 1.35 克 (4.9 mmol) α -叠氯甲基-2-氯-5-氯磺酰苯甲醇、 90 ml 无水吡啶和 9.67 克 (29.0 mmol) 沉积于载体上的三苯膦。混合物室温搅拌 9 小时，然后加入 100 ml 28% 的氨水，悬浮液搅拌 16 小时，过滤。滤液浓缩，剩余物用甲醇重结晶。制得 α -氯甲基-2-氯-5-氯磺酰苯甲醇 0.523 克。将 1 当量 2M 甲磺酸的甲醇溶液
- 10 加入到前步产品中。甲醇和乙醚中重结晶后，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥，获得 0.439 克甲磺酸 α -氯甲基-2-氯-5-氯磺酰苯甲酯。
- 熔点： 206-208 °C。

实施例 10： 顺-和反- (2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基) -2-氯基-1-丙醇

15 10.1 2-甲氧基-5-氯磺酰苯丙酮

2-甲氧基苯丙酮按照实施例 2 步骤 1 所述条件处理，得到 2-甲氧基-5-氯磺酰苯丙酮。

熔点： 86-89 °C。

10.2 2-甲氧基-5-磺酰苯丙酮

- 20 2-甲氧基-5-氯磺酰苯丙酮按照实施例 2 步骤 2 所述条件处理，得到 2-甲氧基-5-磺酰苯丙酮。

熔点： 162-165 °C。

10.3. 2-溴-2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯丙酮

- 2-甲氧基-5-磺酰苯丙酮按照实施例 2 步骤 3 所述条件处理，得到 2-溴-2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯丙酮。
- 25 熔点： 108-110 °C。

10.4 2-叠氯-2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯丙酮

α -溴-2-甲氧基-5-氯磺酰苯丙酮按照实施例 2 步骤 4 所述条件处理，得到 2-叠氯-2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯丙酮。

- 30 熔点： 113-114 °C。

10.5. (2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基) -2-叠氯基-1-丙醇

2-叠氯-2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯丙酮按照实施例 4 步骤 1 所述条件处

理，得到（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-叠氮基-1-丙醇。

熔点：109-110 °C。

10.6. 顺-和反-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-氨基-1-丙醇

- 5 （2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-叠氮基-1-丙醇按照实施例2步骤6所述条件处理，得到顺-和反-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-氨基-1-丙醇的混合物，它们以95：5：0.5的二氯甲烷、甲醇和氨为淋洗液，在硅胶柱上通过连续色谱操作加以分离，获得顺-和反-非对映异构体。

异丙醇中重结晶后，在装有五氧化二磷的干燥器中真空干燥，获得顺-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-氨基-1-丙醇，

- 10 熔点：176-177 °C，

并得到反-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-氨基-1-丙醇，

熔点：233-237 °C。

实施例11：（-）-顺-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-氨基-1-丙醇

11.1. （-）-顺-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-叠氮基-1-丙醇

- 15 2-叠氮-2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯丙酮按照实施例2步骤5所述条件处理，经过两次异丙醇重结晶得到（-）-顺-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-叠氮基-1-丙醇。

熔点：143-145 °C。

$[\alpha]_D^{20} = -125^\circ$ （甲醇）

- 20 11.2. （-）-顺-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-氨基-1-丙醇

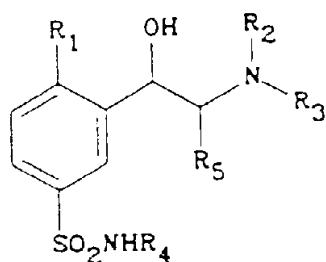
（-）-顺-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-叠氮基-1-丙醇按照实施例2步骤6所述条件处理，经过两次异丙醇重结晶得到（-）-顺-（2'-甲氧基-5'-氯磺酰苯基）-2-氨基-1-丙醇。

熔点：190-191 °C。

- 25 $[\alpha]_D^{20} = -34.1^\circ$ （甲醇）

本发明的化合物及它们的物理特性汇于下表。

表 1



(I)

序号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	碱/盐	熔点 (°C)
1	H	H	H	H	H	MeSO ₃ H	156-161
2	Me	H	H	H	H	MeSO ₃ H	185
3 (±)	OMe	H	H	H	H	碱	217-220
4 (+)	OMe	H	H	H	H	MeSO ₃ H	210-212
5 (-)	OMe	H	H	H	H	碱	217-220
6	O-iPr	H	H	H	H	MeSO ₃ H	234
7	Cl	H	H	H	H	碱	217-220
8	F	H	H	H	H	MeSO ₃ H	235
9	OMe	Me	H	H	H	MeSO ₃ H	92
10	OMe		H	H	H	MeSO ₃ H	206-208
11	OMe	Et	Et	H	H	MeSO ₃ H	164
12	OMe	H	H	Me	H	MeSO ₃ H	194-196
13	OMe	H	H		H	MeSO ₃ H	231
14	OMe	H	H	i-Pr	H	MeSO ₃ H	90-92
15	OMe	H	H	t-Bu	H	草酸盐	154-156
16 反	OMe	H	H	H	CH ₃	草酸盐	199-202
17 顺	OMe	H	H	H	CH ₃	草酸盐	180
18 (-)	OMe	H	H	H	CH ₃	草酸盐	203-205
顺						碱	233-237
						碱	176-177
						碱	143-145

MeSO₃H 代表甲磺酸酯

OMe 代表甲氧基

O-iPr 代表异丙氧基

i-Pr 代表异丙基

代表环丙基

本发明的化合物已经经过了旨在表明它们的 α_1 -肾上腺素能受体促效剂活性的生物测试。

特别地，它们还经过了分别依次在小鼠唾液腺组织、小鼠肝组织和转染 CHO 细胞上的与 α_{1a} 、 α_{1b} 和 α_{1d} 亚受体结合的测试。

用 IC_{50} (50% 结合到 [3H] 哌唑嗪的浓度抑制) 表示的对每一种亚受体的亲和性得到测定，同时计算出了 α_{1b} 和 α_{1d} 受体亲和性对于 α_{1a} 受体亲和性的相对值，以 IC_{50} 值的比表示： $[\alpha_{1b}/\alpha_{1a}]$ 和 $[\alpha_{1d}/\alpha_{1a}]$ 。

对于本发明的化合物，这些比值分别为 9.3-21.6 和 7.8-20.9，表明它们对 α_{1a} 受体具有显著的选择性。

本发明化合物在尿道和动脉平滑肌上进行了体外活性实验。

这些实验是在体重为 3-3.5 千克的雌新西兰兔上进行的。将这些动物用脊椎脱臼杀死，然后从肠系膜动脉和尿道取出组织环。这些组织环浸入改进的 Krebs 溶液并用 95% O_2 和 5% CO_2 的混合物氧化。每份样品经受 1g 的张力，然后加入相应累积剂量的新福林，并且建立了剂量/效应曲线。漂洗样品后，加入相应累积剂量的测试化合物，并且建立了剂量/效应曲线。每个化合物的 α_1 -类肾上腺素效应通过计算 Pd_2 (促效剂剂量值减半需要的拮抗剂浓度的负对数)，以及代表着由新福林引起的最大收缩百分比的最大效应值来评价 (% E_{max})。

对于本发明的化合物，尿道和动脉 Pd_2 值分别为 4.18-4.93 (Pd_2 新福林=5.2-5.5) 和 3.73-4.55 (Pd_2 新福林=5.2-5.5)，尿道和动脉 % E_{max} 分别为 58.4-76 和 76-94.6。

本发明化合物对兔的血压和尿道压进行了体内活性实验。

这些实验是在体重为 3-4 千克的雌新西兰兔上进行的。经过戊巴比妥麻醉后，将导管通过股动脉引入到副主动脉，引入到颈静脉和尿道 (膀胱颈下 1 厘米)。

测试化合物在手术后 5-15 天经静脉注射或口服给药。

静脉注射时，化合物以 5 分钟内单一剂量给药，或通过间隔为 15 分钟的累积方式给药，剂量为 3-100 μ g/kg。

对每个剂量，连续测量了血压 (BP) 和尿道压 (UP)。

对于本发明的化合物，BP 的增加在 10 μ g/kg 剂量下为 5 mmHg，在 100 μ g/kg 剂量下为 15 mmHg，UP 的增加在 10 μ g/kg 剂量下为 14 cmH₂O，在 100 μ g/kg 剂量下为 54 cmH₂O。

在不同的剂量测试中，本发明的化合物在没有明显改变血压的情况下显著地提高了尿道压，而显示了较强的尿道选择性。

口服时,化合物通过管饲法以 1 ml/kg 的体积以 300 μ g/kg-1000 μ g/kg 的单一剂量给药。在管饲后 5、10、30、45 和 60 分钟测量 BP 和 UP。

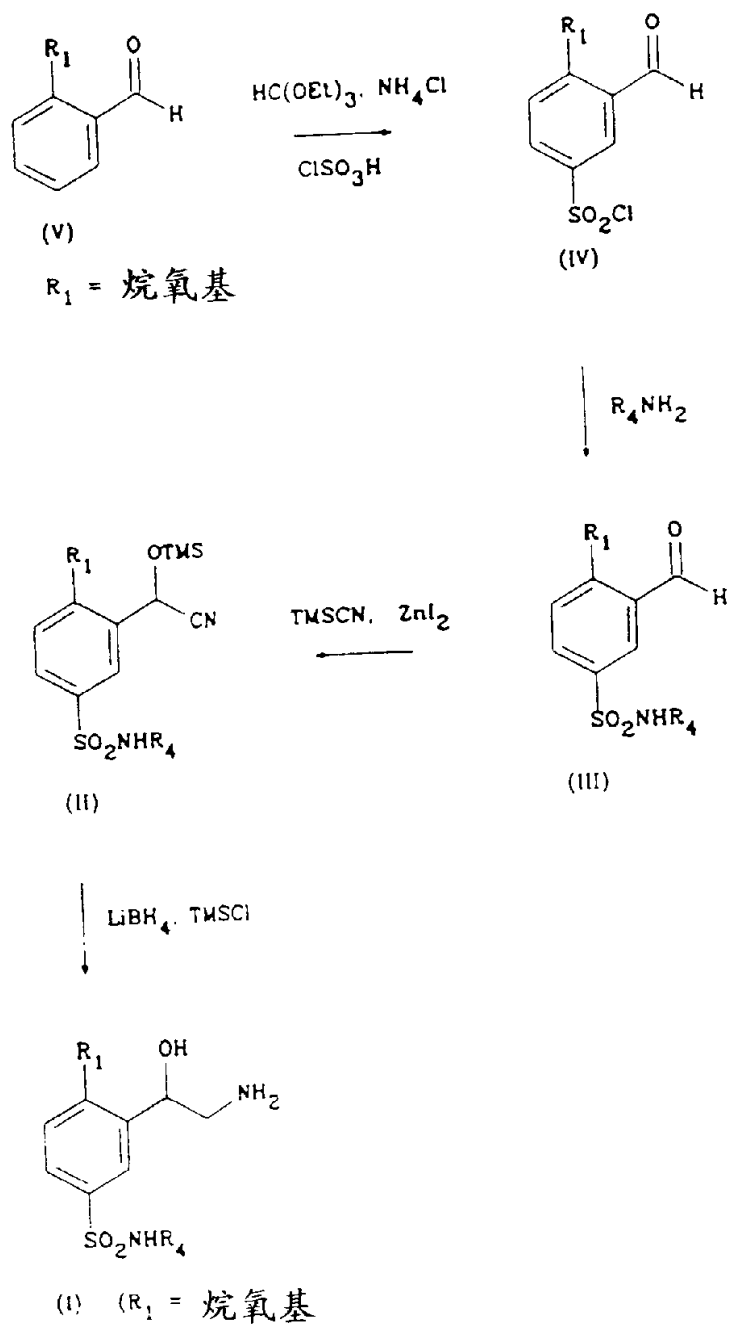
对于本发明的化合物, BP 的改变在 300 μ g/kg、1000 μ g/kg 剂量下, 30 分钟后, 分别大约为 -0.2 mmHg 和 -0.9 mmHg, 60 分钟后, 分别大约为 -5.3 mmHg 和 1.1 mmHg, UP 的改变在 300 μ g/kg、1000 μ g/kg 剂量下, 30 分钟后, 分别大约为 1.6 cmH₂O 和 7.8 cmH₂O, 60 分钟后, 分别大约为 3.7 cmH₂O 和 8.3 cmH₂O。

口服时, 本发明的化合物在没有明显改变血压的情况下显著地提高了尿道压, 而显示了彻底的尿道选择性。

所得结果总体表明, 本发明的化合物具有强的尿道活性和弱的动脉活性。它们是对 α_{1a} 受体具有选择性的 α_1 -肾上腺素能受体促效剂。因此它们可以用于治疗小便失禁。

为此, 它们可以与药用赋形剂一起作成适合于肠道或非肠道给药的形式, 例如药片、糖衣药丸、包括硬明胶胶囊在内的胶囊、口服液或注射液、栓剂, 以使日释放剂量为 0.001-1000 mg 活性物质。

附件 1



附件 2

