

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C309/65
C07C311/08 C07C311/09
A61K 31/18 A61K 31/255
A61P 25/28



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01819527. X

[43] 公开日 2004 年 2 月 18 日

[11] 公开号 CN 1476427A

[22] 申请日 2001.9.13 [21] 申请号 01819527. X
[30] 优先权
[32] 2000. 9. 26 [33] DE [31] 10047486. 1
[86] 国际申请 PCT/EP01/10564 2001.9.13
[87] 国际公布 WO02/26702 德 2002.4.4
[85] 进入国家阶段日期 2003.5.26
[71] 申请人 拜尔公司
地址 德国莱沃库森
[72] 发明人 M·黑尔 H·梅尔 P·纳尔布
A·维尔斯特
J·-M·-V·德弗里
D·登策尔 F·毛勒 K·卢斯蒂
J·-B·伦费尔斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 张元忠 邵 红

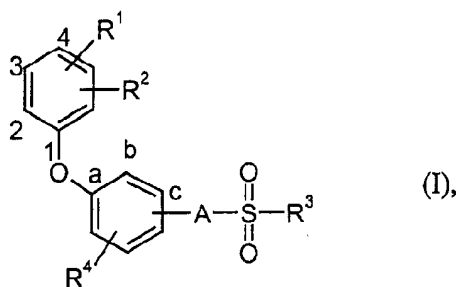
权利要求书 2 页 说明书 32 页

[54] 发明名称 烷烃磺酸苯氧基苯基酯
[57] 摘要

本发明涉及式(I)烷烃磺酸苯氧基苯基酯, 其中 A 代表氧或 NH, 且 R³代表(C₄-C₇)烷基, 所述烷基可被氟或氯单取代或多取代。 本发明还涉及制备所述磺酸酯的方法, 所述磺酸酯在制备用于治疗 and/或预防疾病, 尤其是用于治疗疼痛和神经变性疾病药物中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 通式(I)化合物,



5 其中

R^1 代表氢、 C_1 - C_4 -烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基,

R^2 代表卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基,

R^3 代表 C_4 - C_7 -烷基, 其中所述烷基可被氟或氯取代一次或多次,

10 R^4 代表氢或卤素, 且

A 代表氧或 NH.

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 代表氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基,

R^2 代表氟、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基,

15 R^3 代表正丁基、正戊基、4, 4, 4-三氟丁-1-基或 5, 5, 5-三氟戊-1-基,

R^4 代表氢, 且

A 代表氧。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

20 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 具有权利要求 1 或 2 所述的含义, 且
在被 R^1 和 R^2 取代的苯环的 4-位有氢原子。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

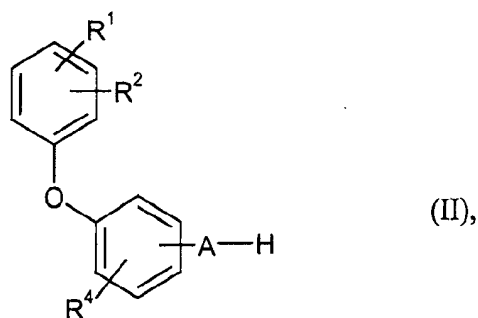
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 具有权利要求 1 或 2 所述的含义, 且

R^1 和 R^2 在苯环的 2 和 3-位。

25 5. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 具有权利要求 1-4 任一项所述的含义, 且
A 在苯基的 c 位。

6. 制备权利要求 1 的化合物的方法，其特征在于，在惰性溶剂中，在合适的碱存在下，以及如果适当的话，在相转移催化剂存在下，将通式 (II) 化合物



5

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 具有权利要求 1 所述含义，与通式 (III) 化合物反应



其中

10 X^1 代表合适的离去基团，且 R^3 具有上述含义。

7. 根据权利要求 6 中的通式 (II) 化合物。

8. 用于治疗 and/或预防疾病的权利要求 1 - 5 任一项的化合物。

15 9. 药物，其中含有至少一种权利要求 1 - 5 任一项的化合物和与其混合的至少一种基本上无毒的可药用载体或赋形剂。

10. 权利要求 1 - 5 任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防疼痛 and/或神经变性病症的药物中的应用。

11. 权利要求 1 - 5 任一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防帕金森氏病的药物中的应用。

烷烃磺酸苯氧基苯基酯

本发明涉及新的烷烃磺酸苯氧基苯基酯，其制备方法，其在制备用于治疗和/或预防疾病、特别是用于治疗疼痛和神经变性病症的药物中的应用。

在大麻类植物(大麻(*Cannabis sativa*))的成分当中，在药理方面最重要的是 Δ^9 -四氢大麻酚酸(Δ^9 -THC)，其引起影响人中枢神经系统(CNS)的特发性大麻作用。大麻产品的可能的历史和现在的治疗应用特别包括治疗疼痛、呕吐、厌食、青光眼和运动障碍。

迄今为止，已经鉴定出了大麻素受体的两种亚型和一种剪接变体。CB1和CB2受体具有7个跨膜区域，并属于G蛋白偶联受体家族。CB1受体和剪接变体CB1a主要位于中枢神经系统中。CB2受体主要是在周围组织、尤其是白细胞、脾和巨噬细胞中发现的。

迄今为止，已经公开了大麻素受体激动剂的几类结构：典型的大麻素例如 Δ^9 -THC，非典型大麻素例如氨基烷基吲哚和类花生酸(Eicosanoide)。后者包括内源性CB1受体激动剂Anandamid。

WO-A-98/37061、WO-A-00/10967和WO-A-00/10968描述了一些作为大麻素受体激动剂用于治疗神经变性病症的烷烃磺酸芳氧基苯基酯化合物。

U.S. 专利 3,462,473, Biochem. Pharmacol. 1972, 21, 1127-1134, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 1971, 30, 841-847 和 J. Pharm. Sci. 1973, 62, 1780-1784 公开了一些烷烃磺酸对苯氧基苯基酯及其血胆固醇过少或促使血清脂质减少的作用。

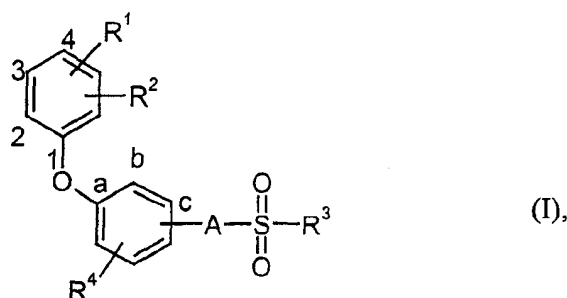
此外，一些烷烃磺酸苯氧基苯基酯化合物及其作为除草剂(1)、抗微生物剂(2)、润滑剂(3)、热敏纸的敏化剂(4)和合成中间体(5)的应用是已知的：(1) EP-A-0 023 725; U.S.-A-3,929,903; U.S.-A-4,415,354; Chem. Abstr. 1979, 91, 175034 (JP-A-54066631); Chem. Abstr. 1981, 94, 156552 (JP-A-55154953); Chem. Abstr. 1981, 95, 168773 (JP-A-56046859); Chem. Abstr. 1981, 95, 168789 (JP-A-56079665); Chem. Abstr. 1989, 111, 2678 (JP-A-63104903); (2) DE-A-14 93 776; DE-A-21 31 754; U.S.-A-

- 3, 629, 477; U. S. -A-3, 772, 445; U. S. -A-3, 850, 972; CH-B-450 347; CH-B-459 656; Chem. Abstr. 1975, 83, 72725 (JP-B-50003375); (3) U. S. -A-3, 346, 612; (4) U. S. -A-4, 837, 197; (5) Chem. Abstr. 1997, 127, 26629 (JP-A-09087210); Tetrahedr. 1990, 46. 5 4161-4164, J. Am. Chem. Soc. 1998, 39, 435-436.

本发明的目的是提供具有改善的作用的大麻素受体激动剂。

本发明的新化合物实现了该目的。

因此, 本发明涉及通式(I)新化合物,



10

其中

R^1 代表氢、 C_1 - C_4 -烷基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基,

R^2 代表卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基,

R^3 代表 C_4 - C_7 -烷基, 其中所述烷基可被氟或氯取代一次或多次,

15 R^4 代表氢或卤素, 且

A 代表氧或 NH。

本发明化合物可以以立体异构的形式存在, 它们成像和镜像关系 (对映异构体), 或者不成像和镜像关系 (非对映异构体)。本发明涉及对映异构体和非对映异构体及其各自的混合物。这些对映异构体和非对映异构体的混合物可以用已知的方式拆分为立体异构的单一组分。 20

本发明的化合物还可以以其盐的形式存在。一般来说, 可以在此处提及的为与有机或无机碱或酸形成的盐。

在本发明中, 优选生理可接受的盐。本发明化合物的生理可接受盐可以是本发明物质与无机酸、羧酸或磺酸形成的盐。例如, 特别优选的实例是与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、枸橼酸、富马酸、马来酸或苯甲酸形成的盐。 25

生理可接受盐还可以是本发明化合物的金属盐或铵盐。例如，特别优选钠、钾、镁或钙盐，以及由氨或有机胺衍生的铵盐，例如，有机胺为乙胺、二乙胺和三乙胺、二乙醇胺和三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、精氨酸、赖氨酸、乙二胺或2-苯基乙胺。

- 5 本发明还包括可通过烷基化反应由游离的胺转化制备的铵化合物。

在本发明中，取代基一般具有下列含义：

- 在本发明范围内，(C₁-C₄)-烷基代表具有1-4个碳原子的直链或支链烷基。可提及的实例是：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、
10 异丁基、仲丁基和叔丁基。

在本发明范围内，(C₄-C₇)-烷基代表具有4-7的碳原子的直链或支链烷基。可提及的实例是：正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、正戊基、己基或庚基。正丁基、正戊基和正己基是优选的。

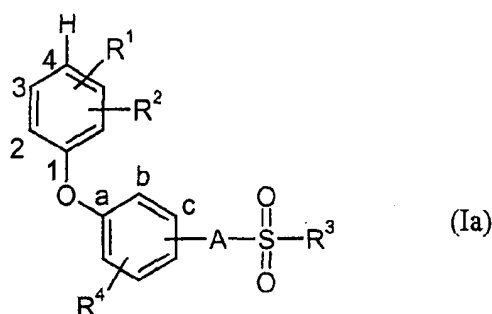
在本发明范围内，卤素包括氟、氯、溴和碘。氯或氟是优选的。

- 15 定义如下的通式(I)化合物是优选的，其中
R¹代表氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基，
R²代表氟、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基或硝基，
R³代表正丁基、正戊基、4,4,4-三氟丁-1-基或5,5,5-三氟戊-1-基，
R⁴代表氢，且
20 A代表氧。

定义如下的通式(I)化合物是特别优选的，其中
R¹、R²、R³、R⁴和A具有上述含义，且
在被R¹和R²取代的苯环的4-位有氢原子。

这样的化合物可通过下式表示：

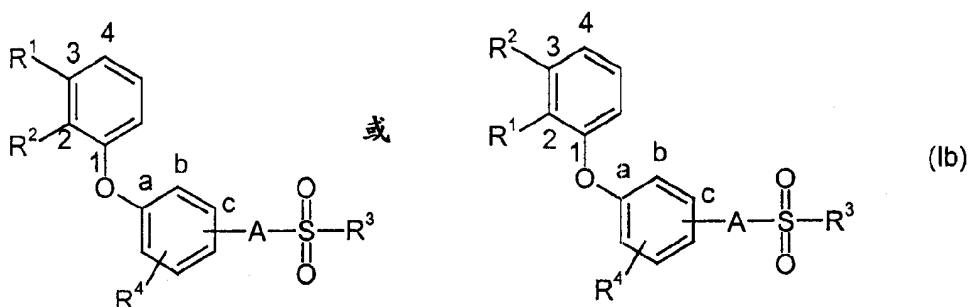
25



定义如下的通式(I)化合物是非常特别优选的, 其中
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和A具有上述含义, 且
 R^1 和 R^2 在苯环的2和3-位。

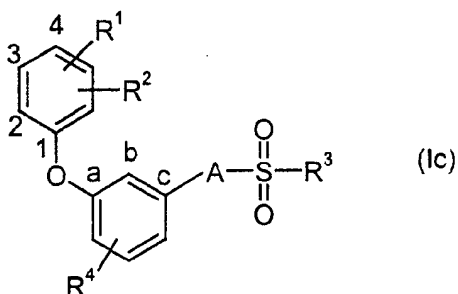
R^1 和 R^2 在苯环上的位置可通过下式表示:

5



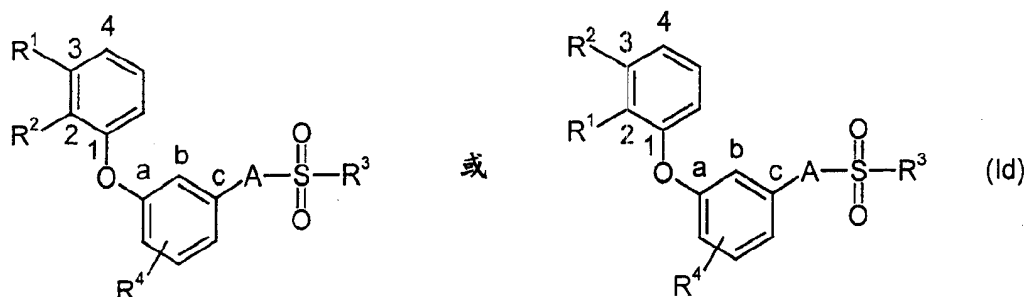
定义如下的通式(I)化合物也是非常特别优选的, 其中
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和A具有上述含义, 且
A在苯基的c-位。

10 A在苯环上的位置通过下式表示:



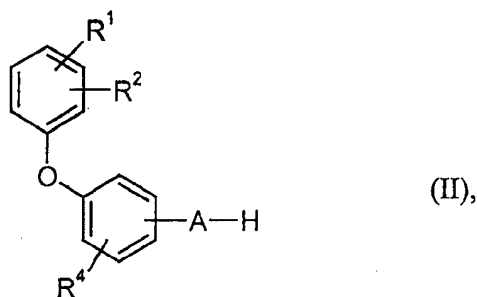
定义如下的通式(I)化合物是非常特别优选的, 其中
 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和A具有上述含义,
15 R^1 和 R^2 在苯环的2和3-位, 且
A在苯基的c-位。

R^1 、 R^2 和A的位置可通过下式表示:



此外，已经发现了制备通式(I)化合物的方法，其特征在于：在惰性溶剂中，在合适的碱存在下，以及如果适当的话，在相转移催化剂存在下，将通式(II)化合物

5



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 A 具有上述含义，
与通式(III)化合物反应

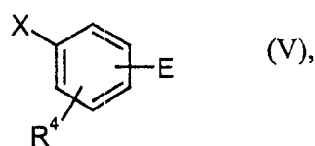
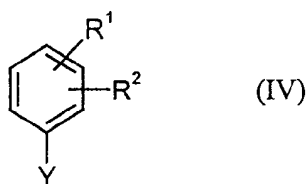


10 其中

X^1 代表合适的离去基团，且

R^3 具有上述含义。

通式(II)化合物是新的，并且可以按照类似于通常已知的方法的方法以下述方式制得：首先在惰性溶剂中，在合适的碱存在下，以及
15 如果适当的话在铜(I)或铜(II)化合物存在下，将通式(IV)化合物与通式(V)化合物反应



其中 R^1 、 R^2 和 R^4 具有上述含义，

a) Y 代表羟基，且 X 代表合适的离去基团，或者相反

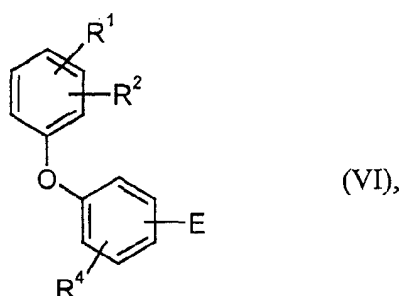
b) Y 代表合适的离去基团，且 X 代表羟基，且

E 代表硝基或式 $-O-R^5$ 所示基团，

5 其中

R^5 代表合适的羟基保护基，

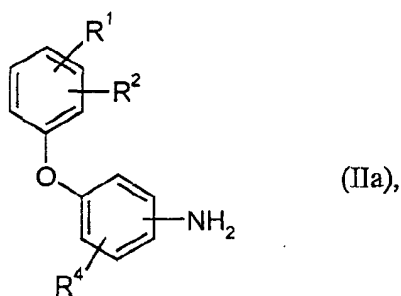
以生成通式 (VI) 化合物



10 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 E 具有上述含义，

然后，

[A] 当 E 代表硝基时，在合适的条件下通过常规方法将其还原，以获得通式 (IIa) 化合物



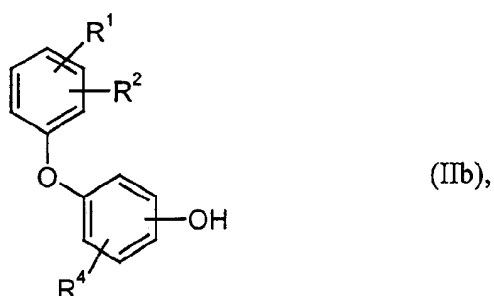
15

其中 R^1 、 R^2 和 R^4 具有上述含义，

或者

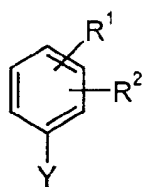
[B] 当 E 代表式 $-O-R^5$ 所示基团时，在合适的条件下通过常规方法除去保护基 R^5 ，以生成通式 (IIb) 化合物

20

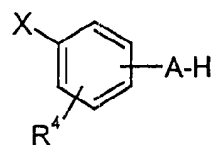


其中 R^1 、 R^2 和 R^4 具有上述含义。

通式 (II) 化合物还可以这样制得：在惰性溶剂中，在合适的碱存在下，以及如果适当的话在铜 (I) 或铜 (II) 化合物存在下，将通式 (IV) 化合物与通式 (VII) 化合物反应



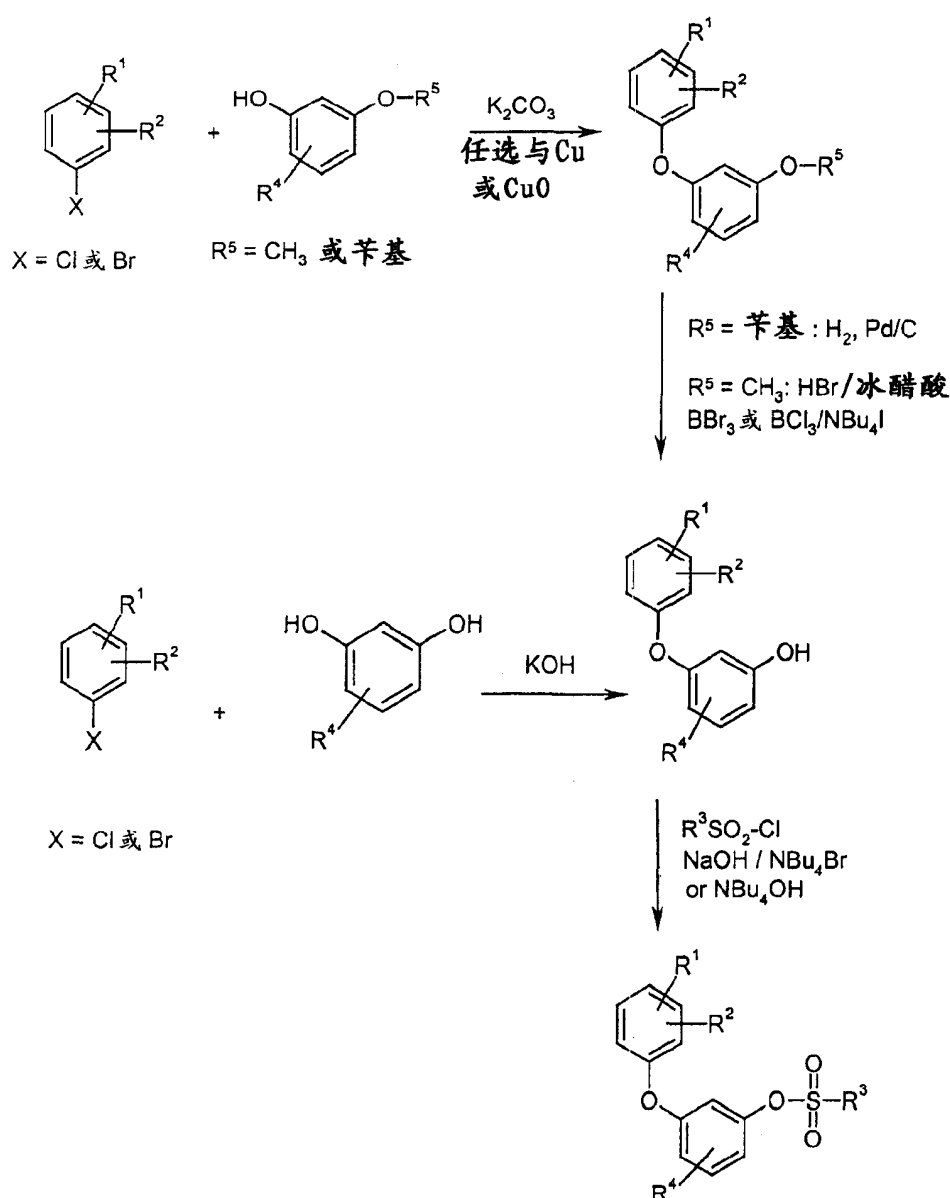
(IV)



(VII)

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、A、X 和 Y 具有上述含义。

10 本发明方法可通过下述反应路线图表示：



在本发明中,惰性溶剂是在所选的反应条件下不改变或仅有轻微改变的溶剂。

- 适用于方法(II)+(III)→(I)的惰性溶剂是例如醚,例如乙醚、乙
- 5 二醇一甲醚或二甲醚、二氧杂环己烷或四氢呋喃,或烃,例如苯、甲苯、二甲苯、环己烷或石油馏分或卤代烃,例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳,或二甲亚砆,二甲基甲酰胺、六甲基磷三酰胺、乙酸乙酯、吡啶、三乙胺或甲基吡啶。还可以使用所述溶剂的混合物,如果适当的话与水混合。二氯甲烷、二氯甲烷/水、四氢呋喃、二氧杂环己烷和
 - 10 二氧杂环己烷/水是特别优选的。

适于反应 (II) + (III) $\rightarrow$ (I) 的碱是有机胺，特别是三-(C₁-C₆)-烷基胺，例如三乙胺或二异丙基乙胺或杂环，例如吡啶、甲基哌啶、哌啶或 N-甲基吗啉，碱金属和碱土金属氢氧化物或碳酸盐，例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾或醇化物，例如甲醇钠或乙醇钠。三乙胺、吡啶和氢氧化钠是优选的。

各按通式 (II) 化合物的量为 1 摩尔计，碱通常以 0.1 摩尔 - 5 摩尔的量、优选 1 摩尔 - 3 摩尔的量使用。

如果适当的话，方法 (II) + (III) $\rightarrow$ (I) 也可以在相转移催化剂存在下进行。例如，季铵盐，优选溴化四丁基铵是合适的相转移催化剂。

合适的离去基团 X¹ 是例如卤素，优选氯。

这些反应可在常压下进行，但是也可以在升压下或减压条件下（例如 0.5 - 3 巴）进行。通常在常压下反应。

方法 (II) + (III) $\rightarrow$ (I) 在 0℃ - 100℃、优选 0℃ - 30℃ 的温度下进行。

已被证实适于方法 (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) 和 (IV) + (VII) $\rightarrow$ (II) 的惰性溶剂的实例是下列溶剂：有机溶剂，例如醚，如乙醚、乙二醇一甲醚或二甲醚、二氧杂环己烷或四氢呋喃，或烃，例如苯、甲苯、二甲苯、环己烷或石油馏分或卤代烃，例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳，或二甲亚砆，二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、六甲基磷三酰胺、乙酸乙酯、吡啶、三乙胺或甲基吡啶。还可以使用所述溶剂的混合物，如果适当的话与水混合。吡啶、N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺和二甲亚砆 20 是特别优选的。

如果适当的话，方法 (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) 和 (IV) + (VII) $\rightarrow$ (II) 也可以在铜 (I) 或铜 (II) 化合物存在下进行。碘化铜 (I) 和氧化铜 (II) 是优选的。

适于方法 (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) 和 (IV) + (VII) $\rightarrow$ (II) 的碱是碱金属碳酸盐和碳酸氢盐，特别是碳酸钠和碳酸钾，碱金属氢氧化物，特别是氢氧化钠，或有机胺，特别是三-(C₁-C₆)-烷基胺，例如三乙胺。氢氧化钾、氢氧化钠和碳酸钾是特别优选的。

各按通式 (IV) 或 (V) 化合物的量为 1 摩尔计，碱通常以 0.1 摩尔 - 5 摩尔的量、优选 1 摩尔 - 3 摩尔的量使用。

在方法 (IV) + (V) $\rightarrow$ (VI) 变型 a) 中的合适离去基团 X 或方法

(IV)+(V)→(VI) 变型 b) 中的合适离去基团 Y 是例如卤素或磺酸酯基例如三氟甲磺酸酯。氟、氯或溴是优选的。

这些反应可在常压下进行,但是也可以在升压下或减压条件下(例如 0.5-5 巴)进行。通常在常压下反应。

5 这些反应在 20℃-200℃、优选 100℃-160℃ 的温度下进行。

关于步骤 (VI)→(IIa) 还原芳族硝基的方法是已知的(例如 R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", New York, 1989, 411-415 页以及其中所引用的文献)。

10 引入羟基保护基及其除去方法是已知的(例如 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., New York, 1991 以及其中所引用的文献; J. Org. Chem. 1999, 64, 9719-9721)。

15 对于反应 (IV)+(V)→(VI)→(IIb), 合适的保护基 R⁵ 的实例有甲基、苄基、烯丙基、甲氧基甲基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基或三甲基甲硅烷基。甲基和苄基是优选的。

通式 (III) 化合物可商购获得,是文献中已知的,或者可按照类似于文献中已知的方法合成(参见例如 J. Chem. Soc. C 1968, 1265; Chem. Ber. 1967, 100, 1696; 氟代烷烃磺酰氯可按照例如 WO-A-98/37061 或 DE-A-19 422 64 中描述的方法制得)。

20 通式 (IV)、(V) 和 (VII) 化合物是已知的或者可按照已知方法制得。

通式 (IV) 和 (V) 化合物可商购获得,是文献中已知的,或者可按照类似于文献中已知的方法合成(参见例如 J. March, "Advanced Organic Chemistry", 4th Ed., Wiley, 1992, 531-534 页和 1295
25 以及其中所引用的文献; Synthesis 1990, 1145-1147)。

令人惊奇的是,本发明化合物表现出有价值的不可预测到的药理作用谱。

它们的突出之处在于,它们是高效的大麻素受体激动剂,具有高的代谢稳定性和高的口服生物利用度。因此它们特别适于口服治疗。

30 它们可单独使用,或者与用于预防和治疗下列疾病的其它药物联合使用: 急性和/或慢性疼痛(关于分类参见 "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and

Definitions of Pain Terms", 第2版, Meskey and Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994)和神经变性疾病,特别是癌症引起的疼痛和慢性神经病性疼痛,例如与神经病性糖尿病、带状疱疹后神经痛、周围神经损害、中枢疼痛(例如脑缺血所致的大脑疼痛)和三叉神经痛有关的慢性疼痛,和其它慢性疼痛,例如腰痛、背痛(低背痛)或风湿性疼痛。此外,这些物质还适于治疗任何起源的原发性急性疼痛和由其导致的继发性疼痛,以及用于治疗以前是急性的、但是已变成慢性的疼痛。

适于与本发明化合物联合使用来治疗急性和/或慢性疼痛的药物是例如镇静剂,如曲马多、吗啡、双氢可待因、右旋丙氧吩,三环类抗抑郁剂,例如阿米替林,抗惊厥剂,例如卡马西平、加巴喷丁,非甾族抗炎药物(NSAID)例如阿司匹林、布洛芬、萘普生,包括COX-2抑制剂;例如Rofecoxib、Celecoxib。

本发明化合物还适于治疗脑的原发性和/或继发性病症,例如脑血管痉挛期间或之后、偏头痛、痉挛状态、开始原因不明的低氧症或缺氧症、周期性窒息、自身免疫性疾病、可与脑损害有关的代谢和器质性病症、和作为原发性脑病症例如癫痫和动脉粥样硬化和/或动脉硬化性改变的后果的脑损害。本发明化合物也适于治疗慢性或精神病症,例如抑郁症、胃溃疡、神经变性病症,例如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病或亨廷顿氏舞蹈病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、由于急性和/或慢性病毒或细菌感染引起的神经变性和多梗塞性痴呆。

它们也可用于治疗下列疾病的药物中:呕吐、恶心、青光眼、哮喘、厌食、惊厥、风湿病、镇静和运动性病症。

本发明的物质还适于治疗细菌和/或病毒感染引起的疾病,这些疾病基于免疫系统的直接和/或间接的改变或基于免疫系统参与的免疫调节障碍,例如,局部或系统性自身免疫性疾病(例如,所有变型的红斑狼疮)、炎症和/或与自身免疫有关的关节疾病(例如,类风湿性关节炎、与外伤有关的炎症)、与炎症和/或自身免疫有关的骨骼和肌肉系统疾病、与炎症和/或自身免疫有关的内部器官的病理过程(如局限性回肠炎、肾小球性肾炎)、外部器官的病理过程(如由于在空气中吸入抗原造成的过敏反应)、中枢神经系统的病理过程(如多发性硬化、早

老性痴呆、神经病)、及感觉器官的病理过程、造血系统的原发性和/或继发性和/或自身免疫性疾病的病理过程以及免疫系统本身的病理过程(如排斥反应、AIDS)、还有人或动物炎症和/或免疫性皮肤病。这些物质还作用于这些疾病的间接症状,如疼痛。

5 本发明化合物优选用于治疗疼痛、痉挛、脑缺血和颅脑创伤。

可通过下列生物测定来证实本发明化合物在体外对大麻素受体的作用:

1. 大鼠 CB1 萤光素酶报道基因测试

10 通过 WO-A-98/37061 第 55 页及以下中描述的方法制备大鼠 CHO CB1 报道细胞系的贮备培养物。

使用下述测试方案进行物质筛选:在 37℃、10%二氧化碳下,将贮存培养物在含有 10% FCS 的 50% Dulbecco 改性 Eagle 培养基/50% F-12 (DMEM/F12)中培养,2 至 3 天后每种情况都 1:10 分裂。将测试培养物以每孔 5000 个细胞接种到 96-孔板中,并在 37℃培养 70 小时。
15 然后,用磷酸缓冲盐水小心洗涤此培养物,并用不含血清的 Ultra-CHO 培养基(Bio-Whittaker)重新配制。将溶解于 DMSO 中的测试物在培养基中进行 1×稀释,并吸移到测试培养物中(在测试混合物中 DMSO 的最大浓度为 0.5%)。20 分钟后,加入毛喉菇,然后将此培养物在培养箱中于 37℃培养 3 小时。然后,除去上清液并通过加入 25 μl 溶解试剂
20 (25 mM 三磷酸盐, pH7.8, 含有 2 mM DTT, 10%甘油, 3% Triton×100)将细胞溶解。之后立即加入萤光素酶底物溶液(2.5 mM ATP, 0.5 mM 荧光素, 0.1 mM 辅酶 A, 10 mM 麦黄酮(Tricin), 1.35 mM 硫酸镁, 15 mM DTT, pH7.8),简单地摇动并用 Hamamatzu 照相系统检测萤光素酶活性。

25 为了灭活 G_i 蛋白,测试前用 5 ng/ml(终浓度)的百日咳毒素将测试培养物处理 16 小时。

用 GraphPad Prism™ 程序(Hill 方程,特别针对:一点竞争)计算 IC₅₀ 值。

在该测试中,实施例 17 表现出的 IC₅₀ 为 0.81 nM。

30 2. hCB2 萤光素酶报道基因测试

用人 CB2 受体将 CHO luc9 细胞稳定地转染。转染、克隆选择和测试进行是按照类似于大鼠 CB1 受体的操作进行的。使用下述测试方案

来测定细胞的药理特征和进行物质测试:

- 在 37℃、10% 二氧化碳下, 将贮存培养物在含有 10% FCS 的 50% Dulbecco 改性 Eagle 培养基/50% F-12 (DMEM/F12) 中培养, 2 至 3 天后每种情况都 1:10 分裂。在含有 5% FCS 的 DMEM/F12 培养基中将测试培养物以每孔 5000 个细胞接种到 96-孔板中, 并于 37℃ 培养 70 小时。然后, 取出培养物, 用不含血清的 Ultra-CHO 培养基 (Bio-Whittaker) 替代。将溶解于 DMSO (200× 终浓度) 中的所述物质吸移到测试培养物中 (在测试混合物中 DMSO 的最大浓度为 0.5%)。20 分钟后, 加入毛喉菇, 然后将此培养物在培养箱中于 37℃ 培养 3.5 小时。然后, 除去上清液并通过加入 25 μl 溶解试剂 (25 mM 三磷酸盐, pH7.8, 含有 2 mM DTT, 10% 甘油, 3% Triton × 100) 将细胞溶解。之后立即加入 50 μl 浓度成双倍的荧光素酶底物溶液 (5 mM ATP, 1 mM 荧光素, 0.2 mM 辅酶 A, 10 mM 麦黄酮, 1.35 mM 硫酸镁, 15 mM DTT, pH7.8), 简单地摇动并用光电倍增管照相测定系统 (Hamamatsu) 检测荧光素酶活性。
- 15 用 GraphPadPrism™ 程序 (Hill 方程, 特别针对: 一点竞争) 计算 IC₅₀ 值。

3. 与大鼠皮层膜结合

- 通过标准方法由不同的组织和细胞制备膜蛋白。通过吸移将缓冲液、标记的配位体、DMSO 或测试物混合在一起, 然后加入 100 μg 蛋白, 将该混合物充分混合, 并在 30℃ 的水浴中培养 60 分钟。该培养时间结束后, 通过向每个管中加入冰冷的培养缓冲液来停止该反应。过滤, 然后用 3/4 ml 培养缓冲液洗涤。将滤器转移到小瓶 (minivials) 内, 并在液体闪烁计数器中测定放射性。
- 20

可在下列体外测定中发现本发明化合物的代谢稳定性:

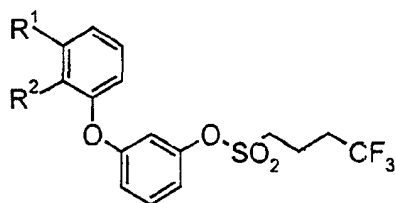
25 4. 微粒体稳定性测定

- 可在大鼠肝脏微粒体中测定本发明化合物的代谢稳定性 (按照类似于 J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 283. 46-58 中描述的方法)。
- 为了测定微粒体稳定性和外推出由于肝脏的首过效应 (first-pass) (一期反应) 所致的最大可能生物利用度 (F_{max}), 加入辅因子, 将测试物以低浓度与微粒体蛋白于 37℃ 培养 15 分钟。
- 30

培养和取样是在得自 Canberra Packard 的改进的自动吸移器上进行的。

通过与 WO-A-98/37061 的实施例相比可发现, 本发明化合物在该测试中具有更强的代谢稳定性:

表 1



5

	R ¹	R ²	F _{max} [%]
WO-A-98/37061 的实施例 304	CH ₃	CH ₃	2
实施例 15	Cl	CH ₃	4
实施例 17	H	OCF ₃	40

可通过下列方法在体内测定本发明化合物的生物利用度以及其它药动学参数:

5. 在大鼠中的药动学

a) 静脉内输注

10 用 15 分钟将测试物经由侧尾静脉中的 Braunüle 直接输注到血流内。使用校准的 20 ml 注射器来准确地施用所选的剂量和体积。使用 Braun Melsungen No. 152440/1 泵来进行输注。

b) 口服给药

通过管饲法将测试物作为大丸剂施用。

15 c) 取样和后处理

血液和血浆

从插入导管的动物(颈静脉)采集血样并置于肝素化的管中。将血液离心, 并以合适的方法制备血浆以进行分析(LC-MS-MS)。将血浆在<-15℃贮存直至分析。

20 d) 药动学结果

微粒体数据(大鼠肝脏微粒体)预测最高达 100%的最大可能利用度。

从体内实验(大鼠)得到的实施例 22 的药动力学参数是:

口服数据: (剂量: 3 mg/kg): AUC_{标准}: 0.102 kg·h/l, C_{最大, 标准}: 0.0198 kg/l, t_{最大}: 2.29 h, t_{1/2}: 2.36 h, F: 33%。

静脉内给药数据: (剂量: 0.3 mg/kg): AUC_{标准}: 0.307 kg·h/l, C_{最大, 标准}: 0.5978 kg/l, V_{ss}: 4.12 l/kg, t_{1/2}: 1.6 h。

它们在本文中的含义是:

AUC_{标准}: 血浆浓度/时间曲线下的标准化至 1 mg/kg 剂量的面积;

C_{最大, 标准}: 标准化至 1 mg/kg 剂量的单次给药后的最大血浆浓度;

t_{最大}: 单次给药后的达到最大血浆浓度的时间;

10 t_{1/2}: 最终的半衰期;

F: 生物利用度; 这里, 是与可全身利用的静脉内施用的剂量相比所获得的百分比;

V_{ss}: 在稳定状态的表观分布体积。

本发明化合物的体内作用可在例如下列动物模型中证实:

15 6. 降体温(大鼠)

在大鼠降体温测定中测试对 CB1 受体的体内激动作用。

通过食管温度探针测定基础体温 5 分钟后, 将测试物给药(口服给药)。对照组仅口服接受测试物的溶剂(Cremophors EL 1-10%+蒸馏水)。口服给药 120 和 240 分钟后测定体温。每一剂量的组大小是 5 - 7 只动物(大鼠)。

大鼠降体温激动测试

实施例	ED _{1°C} ^{a)} [mg/kg]
22	10

^{a)} 将体温降低 1°C 的有效剂量

可在下列动物模型中证实本发明化合物治疗疼痛的适当性:

25 7. 大鼠坐骨神经分支的轴突切开术 (Axotomie von Ischiasverzweigungen) (慢性疼痛模型)

在戊巴比妥麻醉下, 将坐骨神经的三叉暴露, 将邻近轴突切开位点的神经结扎后, 把腓骨和胫骨神经分支的轴突切开。对照动物接受假手术。手术后, 轴突切开的动物发展成慢性机械性痛觉过敏。借助于压力传感器(electronic von Frey anesthesiometer, IITC Inc. - Life Science Instruments, Woodland Hills, CA., USA)测试该痛

觉过敏，与假手术的动物相比。

在疼痛测试之前在不同时间通过不同的给药途径(i.v.、i.p.、口服、i.t.、i.c.v.、透皮)施用测试物。

实施例 22 的化合物以 1 mg/kg 的最小有效口服剂量(测试前 60 分钟快速给药)减轻了模型中的痛觉过敏。

本发明化合物例如治疗神经变性病症的适当性可在大鼠持久病灶性脑缺血模型(MCA-O)或大鼠硬膜下血肿模型(SDH)(WO-A-98/37061, p. 60 及以下)中证实。

可通过已知方法,使用惰性无毒可药用载体或溶剂将本发明的新活性物质转化成常规制剂,例如片剂、包衣片剂、丸剂、粒剂、气雾剂、糖浆剂、乳剂、悬浮液和溶液。在这些制剂中,治疗活性化合物应当分别以占整个混合物重量约 0.5 - 90% 的浓度存在,也就是说,以足以达到所规定的剂量范围的量存在。

制剂是通过用溶剂和/或载体,如果适当的话使用乳化剂和/或分散剂将活性物质扩展来制得的,例如当使用水作为稀释剂时,如果适当的话可使用有机溶剂作为辅助溶剂。

给药是以常规方法进行,优选通过口服、透皮或非胃肠道给药途径进行,特别是经舌或静脉内给药。然而,还可以通过经由口或鼻子吸入,例如借助于喷雾经由口或鼻子吸入来进行,或者经由皮肤局部给药。

通常,已经证实,对于口服给药,为了获得有效结果,施用药 0.001 - 10 mg/kg、优选约 0.005 - 1 mg/kg 体重的量是有利的。

然而,如果适当的话,可能必须偏离所述的量,这特别取决于体重和给药途径,个体对药物的反应,制剂的性质以及进行给药的时间或间隔。因此,在某些情况下,使用低于上述最小量的剂量可能就已足够,而在另外一些情况下,必须超过上述最大的量。在更大量施用的情况下,在一天期间将这些剂量分成几个单独剂量可能是合适的。

通过 HPLC 原料化合物和制备实施例的保留时间是在下列条件下测定的:

柱: Kromasil C18 60*2; 注射体积: 1.00 μ l; 流速: 0.75 ml/分钟; 洗脱剂: A=0.01M aq H_3PO_4 , B= CH_3CN ; 梯度[t(分钟): A/B]: 0: 90/10; 0.5: 90/10; 4.5: 10/90; 6.5: 10/90; 7.5: 90/10。

缩写

	aq.	含水的
	CH	环己烷
	TLC	薄层色谱法
5	DCI	直接化学电离(在 MS 中)
	DCM	二氯甲烷
	EA	乙酸乙酯
	EI	电子冲击电离(在 MS 中)
	ESI	电子喷雾电离(在 MS 中)
10	HPLC	高压-, 高效液相色谱法
	Me	甲基
	MW	分子量
	MS	质谱
	NMR	核磁共振色谱法
15	R _f	保留指数(在 TLC 中)
	R _t	保留时间(在 HPLC 中)

原料化合物

实施例 I

- 20 3-甲氧基-1-(3-甲基-2-硝基苯氧基)苯
(二苯基醚合成-方法 A)

- 将 14.7 g (96.0 mmol) 3-甲基-2-硝基苯酚、53.9 g (288 mmol) 3-溴茴香醚和 18.3 g (96.0 mmol) 碳酸钾预先置于约 600 ml 吡啶内, 并加热至约 140℃。再让该混合物稍微冷却, 加入 18.3 g (96 mmol) 碘化铜(I)。将该混合物在约 140℃搅拌约 60 小时。真空除去溶剂后, 将残余物置于甲苯中, 并再次蒸发。将残余物置于二氯甲烷中, 并经由硅藻土过滤。再用二氯甲烷洗涤, 然后依次用 5N HCl、2N NaOH、5N HCl、水和盐水溶液洗涤。用硫酸镁干燥后, 真空浓缩, 通过球形管 (Kugelrohr) 蒸馏来纯化所获得的粗产物。
- 25 产量: 3.50 g (13%; HPLC 纯度 94%)
R_f: 0.28 (环己烷/乙酸乙酯 5:1)
MS (EI): 259 (100%, [M]⁺)
- 30

HPLC: 保留时间=4.94 分钟

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 2.37 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.1-6.65 (m, 2H), 6.67-6.74 (m, 1H), 6.83 (d, J=8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8 Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 2H)。

5 实施例 II

3-甲氧基-1-[2-(三氟甲基)苯氧基]苯
(二苯基醚合成-方法 B)

将 50.0 g (222 mmol) 2-溴三氟甲苯、27.6 g (222 mmol) 3-甲氧基苯酚和 30.7 g (222 mmol) 碳酸钾预先置于约 450 ml 吡啶内，并在约 100℃ 短暂加热。再让该混合物稍微冷却，加入 17.7 g (222 mmol) 氧化铜(II)。将该混合物在回流状态下(约 140℃ 的浴温)搅拌约 48 小时。真空除去溶剂后，将残余物置于二氯甲烷中，并用 2N 盐酸振荡萃取。然后将有机相用 1N 氢氧化钠和水洗涤。用硫酸镁干燥，真空浓缩，通过球形管蒸馏来纯化所获得的粗产物。

15 产量: 37.2 g (62%; HPLC 纯度 98%)

R_f: 0.47 (环己烷/乙酸乙酯 5:1)

MS (EI): 268 (100%, [M]⁺)

HPLC: 保留时间=5.14 分钟

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ/ppm = 3.79 (s, 3H), 6.56-6.65 (m, 2H), 6.71 (ddd, J=8 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8 Hz, 1H), 7.17 (t, J=8 Hz, 1H) 7.25 (t, J=8 Hz, 1H), 7.46 (td, J=8 Hz, 1 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8 Hz, 1H)。

实施例 III

1-[2-氟基-3-(三氟甲基)苯氧基]-3-甲氧基苯
(二苯基醚合成-方法 C)

在氩气氛下，将 10.7 g (52.1 mmol) 2-氟-6-(三氟甲基)苄腈 [DE-A-38 36 159 中的实施例 5; 2-氟-6-(三氟甲基)苄腈可如 DE-A-2 214 058 的实施例 3 中所述由 2,6-二甲基苄腈制得] 预先置于无水 DMF 中，加入 7.19 g (52.1 mmol) 碳酸钾和 6.46 g (52.1 mmol) 3-甲氧基苯酚，在 100℃ 搅拌 5 小时。然后加入 500 ml 2N NaOH 和 200 ml 饱和盐水溶液。用约 300 ml 乙醚萃取 2 次后，将合并的有机相用硫酸镁干燥，真空蒸发，在 450 g 硅胶上通过快速色谱法纯化，使用甲苯

作为流动相。将产物级分蒸发至干，向剩余油状物中加入少量乙醚。抽滤出所形成的晶体，并用戊烷再洗涤。

产量：9.36 g (57%；HPLC 纯度 96%)

R_f: 0.39 (甲苯)

5 熔点：68℃

HPLC: 保留时间=4.89 分钟

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ/ppm=3.72 (s, 3H), 6.62-6.87 (m, 3H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8 Hz, 1H), 7.57 (t, J=8 Hz, 1H)。

10 实施例 IV

1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-3-硝基苯
(二苯基醚合成-方法 D)

在氩气氛下，将 1.00 g (5.09 mmol) 2-氯-3-(三氟甲基)苯酚预先置于 10 ml DMF 中，加入 0.72 g (5.09 mmol) 3-氯硝基苯和 0.70 g (5.09 mmol) 碳酸钾。将该混合物加热回流约 16 小时。冷却后，将该混合物加到 50 ml 2N 氢氧化钠溶液中，再搅拌 1 小时后，加入 20 ml 氯化钠溶液，并继续搅拌 30 分钟。然后用二氯甲烷萃取该混合物，用硫酸镁将有机相干燥，并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化，使用环己烷/乙酸乙酯 20:1 作为流动相，获得了 0.69 g (42%，HPLC 纯度：100%) 目标化合物。

R_f: 0.39 (环己烷/乙酸乙酯 2:1)

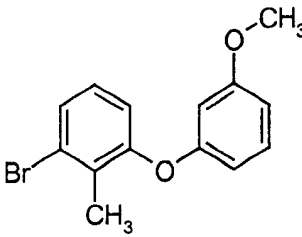
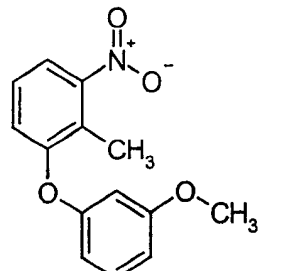
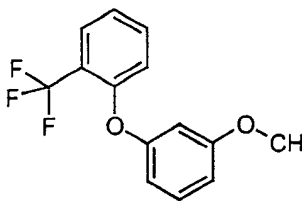
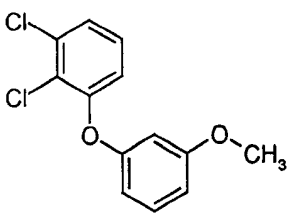
MS (EI): 317 (100%, [M]⁺)

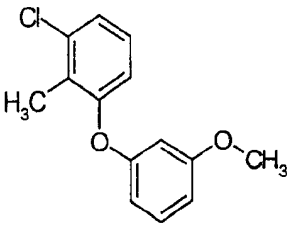
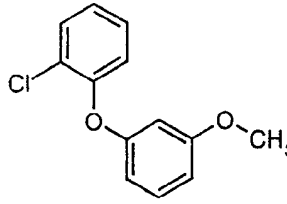
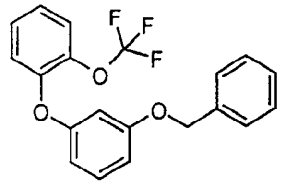
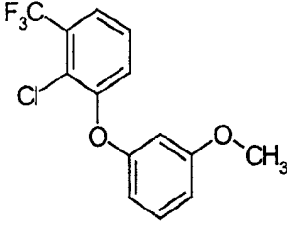
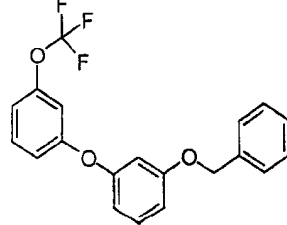
HPLC: 保留时间=5.22 分钟

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm=7.51 (dd, J=8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.56-7.83 (m, 5H), 8.05 (dd, J=8 Hz, 2 Hz, 1H)。

下列实施例 V-XIII 是按照相当于原料化合物的方法 A 和 B 的类似方法制得的：

表 I:

实施例序号	目标结构	MW	方法/产率 (%)	HPLC 纯度 (%) / R _t (分钟)	R _f 值 (流动相)	MS
V		293.2	B / 15	94 / 5.55	0.53 (CH/EA 20:1)	DCI/NH ₃ : 293 (100%, [M+H] ⁺)
VI		259.3	A / 59	96 / 5.05	0.31 (CH/EA 2:1)	EI: 259 (100%, [M] ⁺)
VII		268.2	B / 62	98 / 5.14	0.47 (CH/EA 5:1)	EI: 268 (100%, [M] ⁺)
VIII		269.1	A / 45	78 / 5.36	0.51 (CH/EA 2:1)	EI: 268 (90%, [M] ⁺)

实施例 序号	目标结构	MW	方法/产 率 (%)	HPLC 纯 度 (%) / R _t (分钟)	R _f 值 (流动 相)	MS
IX		248.7	A / 70	96 / 5.54	0.55 (CH/EA 5:1)	EI: 248 (100%, [M] ⁺)
X		234.7	A / 61	73 / 5.09	0.46 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 235 (100%, [M+H] ⁺)
XI		360.3	B / 45	96 / 5.67	0.53 (CH/EA 5:1)	ESI: 361 (100%, [M+H] ⁺)
XII		302.7	A / 77	89 / 5.36	0.55 (CH/EA 2:1)	EI: 302 (100%, [M] ⁺)
XIII		360.3	B / 57	96 / 5.83	0.14 (CH/EA 2:1)	EI: 360 (26%, [M] ⁺)

实施例 XIV

3-(3-甲基-2-硝基苯氧基)苯酚

(甲基醚裂解-方法 A)

在氩气氛下, 将 500 mg (1.93 mmol) 1-甲氧基-3-(3-甲基-2-硝基苯氧基) 苯预先置于 2 ml 无水二氯甲烷中, 该溶液冷却至-20℃。在该温度下, 加入 5.8 ml 1M 三溴化硼在二氯甲烷中的溶液。让该混合物达到 0℃, 并搅拌 1 小时。加入水, 然后用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机相用碳酸氢钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 30:1 作为流动相, 获得了 424 mg (89%) 目标化合物。

R_f: 0.18 (环己烷/乙酸乙酯 2:1)

10 MS (EI): 245 ([M]⁺)

HPLC: 保留时间=4.40 分钟

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm=2.37 (s, 3H), 4.88 (宽的 s, 1H), 6.54 (t, J=2 Hz, 1H), 6.57-6.66 (m, 2H), 6.85 (d, J=8 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8 Hz, 1H), 7.27 (t, J=8 Hz, 1H)。

实施例 XV

3-[2-氟基-3-(三氟甲基)苯氧基]苯酚

(甲基醚裂解-方法 B)

在氩气氛下, 将 10.0 g (34.1 mmol) 1-(2-氟基-3-三氟甲基苯氧基)-3-甲氧基苯预先置于无水二氯甲烷中, 并加入 13.9 g (37.5 mmol) 碘化四正丁基铵。冷却至-78℃, 缓慢地滴加 120 ml 1N 三氯化硼在二氯甲烷中的溶液, 让温度不超过-70℃。在 2 小时内让该混合物温热至室温。将该反应混合物倒入 300 ml 冰水中, 用二氯甲烷将该混合物萃取 3 次, 将有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 用盐水溶液洗涤 1 次。用硫酸镁干燥, 然后在约 400 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用二氯甲烷洗脱。将戊烷加到所得油状产物中, 放置让其结晶。

产量: 7.75 g (96%; HPLC 纯度 96%)

R_f: 0.16 (CH₂Cl₂)

熔点: 108℃

30 HPLC: 保留时间=4.41 分钟

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ/ppm=5.13 (s, 1H), 6.59-6.78 (m, 3H), 7.11 (d, J=8 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8 Hz,

1H), 7.58 (t, J=8 Hz, 1H)。

实施例 XVI

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]苯酚

(甲基醚裂解-方法 C)

- 5 将 600 mg (1.98 mmol) 3-甲氧基-1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-苯预先置于 6 ml 乙酸中, 加入 3.60 ml 48% 浓度的氢溴酸水溶液中, 加热回流 4 小时。冷却, 然后用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。用水将有机相洗涤 3 次, 然后用硫酸镁干燥, 并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化, 使用二氯甲烷/环己烷 2:1 作为流动相, 获得了 484 mg (81
10 %, HPLC 纯度 96%) 目标化合物。

R_f: 0.39 (环己烷/乙酸乙酯 2:1)

MS (EI): 288 ([M]⁺)

HPLC: 保留时间=4.80 分钟

- ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ/ppm=6.37 (t, J=2 Hz), 6.44 (ddd, J=8 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H), 6.59 (ddd, J=8 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H),
15 7.20 (t, J=8 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8 Hz, 1 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8 Hz, 1 Hz, 1H), 9.69 (s, 1H)。

实施例 XVII

3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯酚

- 20 (苄基醚裂解-方法 D)

- 在氢化容器中, 将 1.70 g (4.72 mmol) 3-苄氧基-1-[3-(三氟甲基)苯氧基]-苯悬浮在 135 ml 四氢呋喃和 15 ml 乙醇中, 加入 170 mg 10% 披钨炭, 在 1 atm 氢气下于室温氢化过夜。为了后处理, 将催化剂经由硅藻土过滤, 将滤液浓缩, 在 130 g 硅胶上通过快速色谱法纯化,
25 用 10:1-1:1 的环己烷/乙酸乙酯进行梯度洗脱。

除去溶剂后, 获得了 1.27 g (99%, HPLC 纯度 95%) 目标化合物。

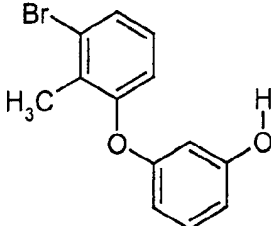
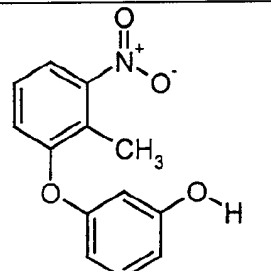
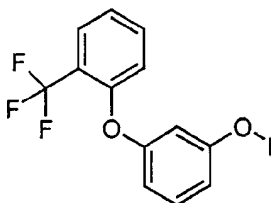
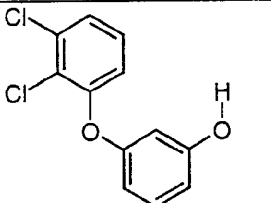
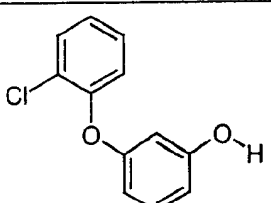
R_f: 0.28 (环己烷/乙酸乙酯 5:1)

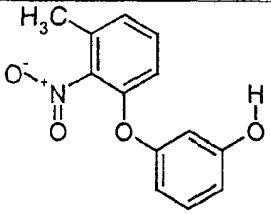
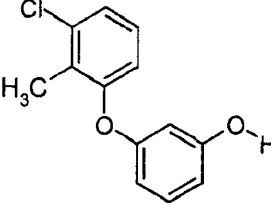
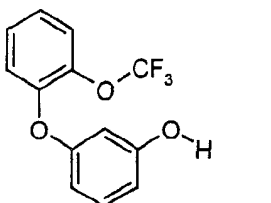
MS (EI): 270 ([M]⁺)

HPLC: 保留时间=4.78 分钟

- 30 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ/ppm=4.97 (s, 1H), 6.53 (t, J=2 Hz, 1H), 6.56-6.67 (m, 2H), 6.85-7.01 (m, 3H), 7.22 (t, J=8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8 Hz, 1H)。

按照相当于方法 A、C 或 D 的类似方法制备下列实施例 XVIII - XXV:
表 II

实施例序号	目标结构	MW	方法/产率 (%)	HPLC 纯度 (%) / R _t (分钟)	R _f -值 (流动相)	MS
XVIII		279.1	C / 79	92 / 4.93	0.21 (CH/EA 10:1)	EI: 278 (100%, [M] ⁺)
XIX		245.2	C / 75	100 / 4.46	0.24 (CH/EA 5:1)	DCI/NH ₃ : 263 (100%, [M+NH ₄])
XX		254.2	C / 99	98 / 4.56	0.56 (CH/EA 2:1)	EI: 254 (100%, [M] ⁺)
XXI		255.1	C / 49	91 / 4.72	0.20 (CH/EA 5:1)	EI: 254 (43%, [M] ⁺)
XXII		220.7	C / 80	94 / 4.44	0.21 (CH/EA 5:1)	EI: 220 (61%, [M] ⁺)

实施例序号	目标结构	MW	方法/产率 (%)	HPLC 纯度 (%) / R_t (分钟)	R_f -值 (流动相)	MS
XXIII		245.2	A / 89	99 / 4.4	0.18 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 263 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
XXIV		234.7	C / 64	96 / 4.83	0.39 (CH/EA 2:1)	EI: 234 (100%, [M] ⁺)
XXV		270.2	D / 98	95 / 4.65	0.29 (CH/EA 2:1)	EI: 270 (100%, [M] ⁺)

实施例 XXVI

3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]苯胺

- 5 在氩气氛下，将 630 mg (1.98 mmol) 1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]-3-硝基苯与 625 mg (9.09 mmol) 甲酸铵和 31.5 mg 10% 钨炭催化剂一起预先置于 7 ml 甲醇中。将该混合物加热回流 2 小时。冷却，然后经由硅藻土过滤，用甲醇再洗涤，将滤液浓缩。再置于二氯甲烷中，用水萃取 3 次，用硫酸镁将有机相干燥，并再浓缩。通过硅胶色谱纯化，用环己烷/乙酸乙酯 6:1 作为流动相，获得了 458 mg (72 %，HPLC 纯度 90 %) 目标化合物。

R_f : 0.48 (环己烷/乙酸乙酯 1:1)

MS (ESI): 288 (22 %, [M+H]⁺)

HPLC: 保留时间=4.41 分钟

- 15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ /ppm=5.28 (s, 2H), 6.11–6.19 (m, 2H), 6.38 (ddd, J=(Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8 Hz, 1H),

7.33 (dd, $J=8$ Hz, 1 Hz, 1H), 7.54 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8$ Hz, 1 Hz)。

实施例 XXVII

1-[2-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]-3-羟基苯

5 (二苯基醚合成-方法 E)

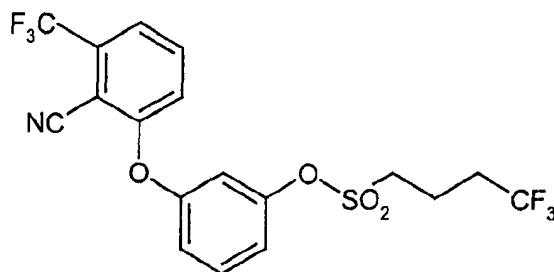
将间苯二酚[44.0 g (0.4 mol)]部分溶解在 170 ml N-甲基吡咯烷酮中, 加入氢氧化钾[纯度至少为 85%; 34.5 g (0.52 mol)], 然后加入 2-氯-6-(三氟甲基)苄腈[20.5 g (0.1 mol)]。将该混合物在 60-65℃搅拌 2.5 小时。加入 300 ml 甲苯和 400 ml 水, 分离出水相, 10 用 300 ml 甲苯再萃取一次。用硫酸镁将合并的有机相干燥, 过滤, 然后浓缩。用 150 ml 水将该油状残余物消溶(Digerieren), 过滤, 干燥, 获得了浅棕色晶体。

产量: 22 g (理论值的 79%; 与实施例 XV 比较)

制备实施例

15 实施例 1

4,4,4-三氟-1-丁磺酸 3-[2-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基酯



(磺酸酯-方法 A)

20 在氩气氛下, 将 7.70 g (27.6 mmol) 3-[2-氰基-3-(三氟甲基)苯氧基]苯酚溶解在 60 ml 二氯甲烷中, 然后向该溶液中加入 4.32 g (13.1 mmol) 溴化四丁基铵和 3.95 ml 45% 浓度的 NaOH。在 0℃, 一次性加入溶解在 20 ml 二氯甲烷中的 6.64 g (31.5 mmol) 4,4,4-三氟-1-丁磺酰氯。将其搅拌 1 小时, 该溶液变为黄色至橙色。用水稀释 25 后, 用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机相用盐水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。在 360 g 硅胶上通过快速色谱法纯化, 用 1:1-1:4 的环己烷/二氯甲烷作为流动相进行梯度洗脱。进行旋转蒸发, 获得了油状残余

物，通过加入戊烷将其结晶。

产量：第一批 9.21 g (74%，HPLC 纯度 100%)

第二批 2.29 g (18%，HPLC 纯度 97%)

R_f : 0.56 (CH_2Cl_2)

5 熔点: 60–61 °C

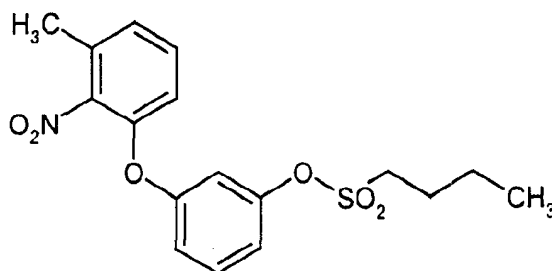
MS (ESI): 454 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

HPLC: 保留时间=5.08 分钟

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm =2.2–2.5 (m, 4H), 3.39 (t, $J=7$ Hz, 2H), 7.0–7.3 (m, 4H), 7.50 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8$ Hz)。

实施例 2

正戊烷磺酸 3-(3-甲基-2-硝基-苯氧基)苯基酯



15 (磺酸酯-方法 B)

在室温，首先在 5 ml 二氯甲烷中向 200 mg (0.82 mmol) 3-(3-甲基-2-硝基苯氧基)苯酚中加入 1 ml 40% 浓度的氢氧化四丁基铵溶液，搅拌 5 分钟后，加入 153 mg (0.90 mmol) 正戊烷磺酰氯。搅拌 1.5 小时后，加入 0.5 ml 10% 浓度的碳酸氢钠溶液，将该混合物经由 3 g -Extrelut-筒 (Merck Darmstadt, Order No. 115095) 过滤，并再用二氯甲烷洗涤数次。通过硅胶色谱纯化，使用环己烷/乙酸乙酯 30:1 作为流动相，获得了 255 mg (82%，HPLC 纯度 99%) 目标化合物。

R_f : 0.35 (环己烷/乙酸乙酯 2:1)

25 MS (ESI): 380 (100%， $[\text{M}+\text{H}]^+$)

HPLC: 保留时间=5.29 分钟

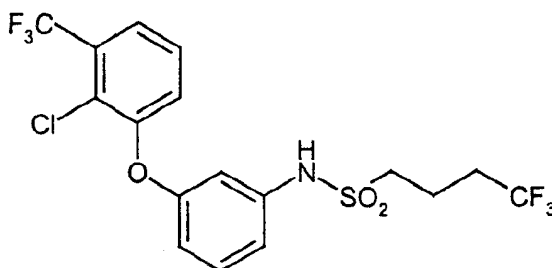
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ/ppm =0.93 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.30–

1.51 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 6.85-7.42 (m, 7H)。

实施例 3

N-{3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}-4,4,4-三溴丁-1-磺酰胺

5



(磺酰胺-方法 C)

在氩气氛下，将 100 mg (0.35 mmol) 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苯氧基]苯胺预先置于 1 ml 二氯甲烷内。加入 106 mg (1.04 mmol) 三乙胺和溶解在 1 ml 二氯甲烷中的 77 mg (0.37 mmol) 4,4,4-三氟丁-1-磺酰氯，将该混合物在室温搅拌。4 天后，再加入 0.3 当量的 4,4,4-三氟丁-1-磺酰氯，并继续搅拌 3 天。然后用 2N 盐酸将该混合物萃取 3 次，用饱和盐水溶液萃取 1 次。用硫酸镁将有机相干燥，并真空浓缩。通过硅胶色谱纯化，用二氯甲烷/环己烷 7:2 作为流动相，获得了 96 mg (54%，HPLC 纯度 90%) 目标化合物。

R_f : 0.33 (环己烷/乙酸乙酯 2:1)

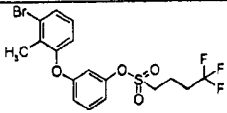
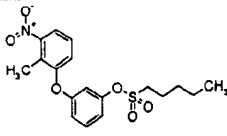
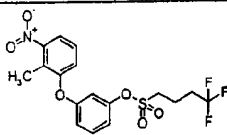
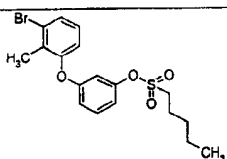
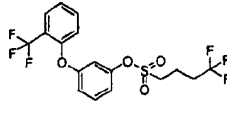
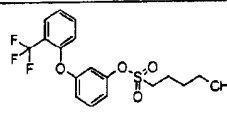
MS (DCI/ NH_3): 479 (100%, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

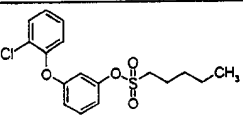
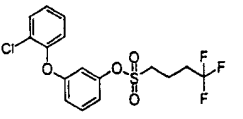
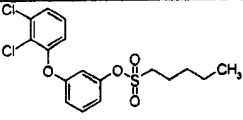
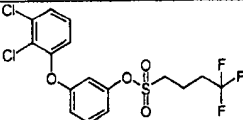
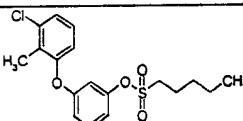
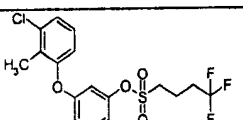
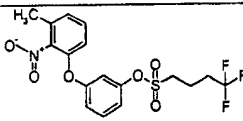
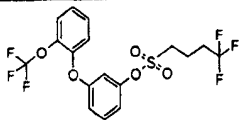
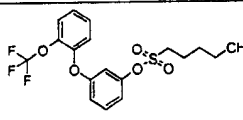
HPLC: 保留时间=8.34 分钟

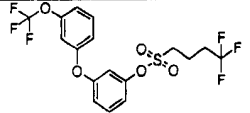
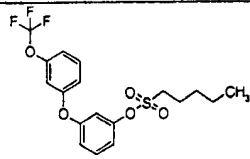
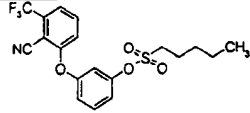
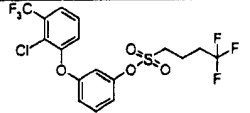
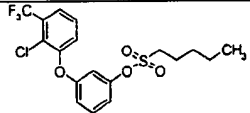
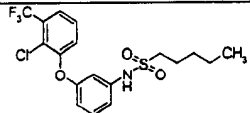
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ/ppm =1.80-1.93 (m, 2H), 2.31-2.50 (m, 2H), 3.25 (t, $J=8$ Hz, 2H), 6.75 (dd, $J=8$ Hz, 2 Hz, 1H), 6.85 (t, $J=2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=8$ Hz, 1 Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8$ Hz, 1 Hz, 1H), 7.58 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8$ Hz, 1 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H)。

按照相当于制备实施例方法 A、B 和 C 的类似方法由合适的原料化合物制备下列实施例 4-24:

表 3:

实施例序号	目标结构	MW	方法/产率 (%)	HPLC 纯度 (%) / R _t (分钟)	R _f -值 (流动相)	MS
4		453.3	A / 61	97 / 5.15	0.33 (CH/EA 5:1)	ESI: 453 (79%, [M+H] ⁺)
5		379.4	A / 76	94 / 5.36	0.63 (CH/EA 1:1)	DCI/NH ₃ : 397 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
6		419.4	B / 78	100 / 5.12	0.69 (甲苯 /EA 5:1)	ESI: 420 (100%, [M+H] ⁺)
7		413.3	A / 103	89 / 5.83	0.52 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 430 (100%, [M+H] ⁺)
8		428.4	A / 67	97 / 5.24	0.32 (CH/EA 2:1)	ESI: 451 (100%, [M+Na] ⁺), ESI: 429 (89%, [M+H] ⁺)
9		388.4	A / 79	94 / 5.47	0.53 (CH/EA 2:1)	ESI: 349 (35%, [M+H] ⁺)

实施例序号	目标结构	MW	方法/产率 (%)	HPLC 纯度 (%) / R _t (分钟)	R _t -值 (流动相)	MS
10		354.9	B / 63	81 / 5.44	0.45 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 372 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
11		349.8	B / 67	81 / 5.2	0.37 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 412 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
12		389.3	B / 76	100 / 5.64	0.48 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 406 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
13		429.2	B / 72	97 / 5.38	0.31 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 446 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
14		368.9	B / 84	93 / 5.77	0.49 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 386 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
15		408.9	B / 69	92 / 5.5	0.38 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 426 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
16		419.4	B / 81	98 / 5.07	0.23 (CH/EA 2:1)	ESI: 420 (100%, [M+H] ⁺)
17		444.4	A / 91	93 / 5.33	0.25 (CH/EA 5:1)	ESI: 445 (100%, [M+H] ⁺)
18		404.4	A / 17	98 / 5.65		DCI/NH ₃ : 422 (100%, [M+NH ₄] ⁺)

实施例序号	目标结构	MW	方法/产率 (%)	HPLC 纯度 (%) / R _t (分钟)	R _t -值 (流动相)	MS
19		444.4	A / 29	96 / 5.4	0.26 (CH/EA 5:1)	ESI: 445 (57%, [M+H] ⁺)
20		404.4	A / 24	70 / 5.7		DCI/NH ₃ : 422 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
21		413.4	A / 95	100 / 5.1	0.33 (DCM/MeOH 100:3)	ESI: 414 (100%, [M+H] ⁺)
22		462.8	A / 86	97 / 5.4	0.36 (CH/DCM 2:1)	ESI: 463 (80%, [M+H] ⁺)
23		422.9	A / 97	100 / 5.62	0.49 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 440 (100%, [M+NH ₄] ⁺)
24		421.9	C / 48	91 / 7.94	0.42 (CH/EA 2:1)	DCI/NH ₃ : 439 (100%, [M+NH ₄] ⁺)

上述实施例化合物表现出下列 $^1\text{H-NMR}$ 光谱:

表 4

实施例	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz): δ/ppm
17	CDCl_3 ; 2.17-2.42 (m, 4H); 3.33 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H); 6.88 (t, $J=2\text{Hz}$; 1H) 6.92-6.95 (m, 1H); 7.01-7.05 (ddd, $H=8\text{ Hz}$, 2Hz, 0.5Hz; 1H); 7.09 (dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz, 1H); 7.18-7.39 (m, 4H).
21	DMSO-d_6 ; 0.86 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); 1.24-1.43 (m, 4H); 1.80 (五重峰, 2H) ; 3.56 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 7.29-7.38 (m, 4H); 7.61 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H); 7.77 (d, $H=7.5\text{Hz}$, 1H); 7.88 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H).
22	DMSO-d_6 ; 2.02 (五重峰, 2H) ; 2.46 (m, 2H); 3.69 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 7.02-7.08 (m, 3H); 7.17-7.20 (dd, $J=8\text{Hz}$, 2Hz, 1H); 7.48-7.63 (m, 3H); 7.72-7.75 (dd, $J=8\text{Hz}$, 1Hz, 1H).
23	DMSO-d_6 ; 0.86 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H); 1.33 (m, 4H); 1.78 (五重峰, 2H) ; 3.52 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H); 7.02-7.06 (m, 2H); 7.15-7.18 (m, 1H); 7.48-7.64 (m, 3H); 7.72-7.75 (dd, $J=8\text{*Hz}$, 1Hz, 1H).