

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D261/08

[12] 发明专利说明书

C07D413/04 C07D261/18

C07D261/12 C07D261/10

A61K 31/42



[21] ZL 专利号 96193240.6

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1107058C

[22] 申请日 1996.2.12 [21] 申请号 96193240.6

[30] 优先权

[32] 1995. 2. 13 [33] US [31] 08/387,680

[32] 1995. 6. 7 [33] US [31] 08/473,884

[86] 国际申请 PCT/US96/01869 1996.2.12

[87] 国际公布 WO96/25405 英 1996.8.22

[85] 进入国家阶段日期 1997.10.10

[71] 专利权人 G·D·瑟尔公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 R·S·罗格尔斯 J·J·塔尔赖

D·L·布朗恩 S·拿加拉雅

J·S·卡尔特尔 R·M·维也

M·A·斯蒂赖 P·W·科林斯

K·塞伯特 M·J·格拉尼托

X·D·徐 R·帕尔蒂斯

[56] 参考文献

WO9500501 1995.01.05 C07C311/29

审查员 陈 真

[74] 专利代理机构 隆天国际专利商标代理有限公司

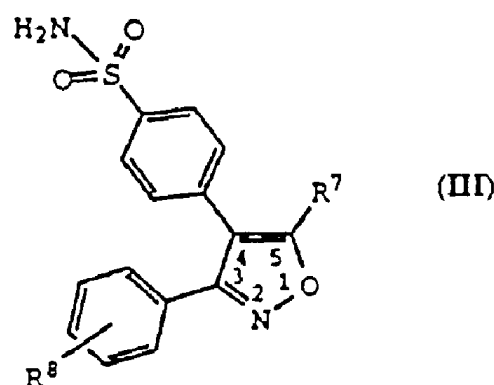
代理人 杨淑媛

权利要求书 10 页 说明书 108 页

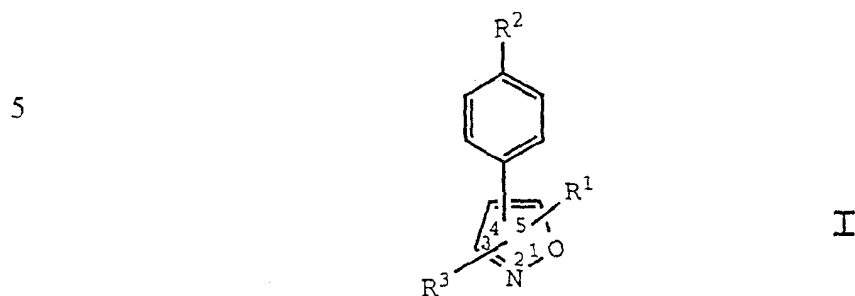
[54] 发明名称 用于治疗类症的取代的异噻唑

[57] 摘要

本申请叙述了一类取代的异噻唑化合物用于治疗炎症和与炎症有关的疾病。通式(III)是特别有意义的化合物,其中 R⁷选自羟基、低级烷基、羧基、卤素、低级羧烷基、低级烷氧羰基烷基、低级烷氧基烷基、低级羧基烷氧基烷基、低级卤代烷基、低级卤代烷基磺酰氧基、低级羟基烷基、低级芳基(羟基烷基)、低级羧基芳氧基烷基、低级烷氧羰基芳氧基烷基、低级环烷基、低级环烷基烷基和低级芳烷基;其中 R⁸是 1 个或多个独立选自氢、低级烷基亚磺酰基、低级烷基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟基烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷基氨基、低级芳基氨基、低级氨基烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、氨基磺酰基和低级烷硫基的基;或通式(III)的化合物的药用盐类。



1. 通式 I 的化合物或它们可以药用的盐类:



- 10 其中 R^1 选自烷基、羧烷基、烷氧羰基、氨基羰基、氨基羰烷基、烷氧羰烷基、羧基、氰基、烷氧基、卤代烷氧基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、环烷基烷氧基、烷硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基烷硫基、烷氧烷基、芳烷氧烷基、烷硫基烷基、芳烷硫基烷基、烷氨基烷基、芳氧烷基、芳硫烷基、羟基、氨基、羟烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳烷基、卤素、烷氨基、芳烷氨基、N-烷基-N-芳烷氨基、杂芳烷氨基、N-烷基-N-杂芳烷氨基、N-烷基-N-环烷基烷氨基、烷氧烷氧烷基、芳基(羟烷基)、卤代烷磺酰氧基、芳基羧氧基烷基、芳基羧硫烷基、烷氧羧氧烷基、羧烷氧烷基、羧芳氧烷基、烷氧羧基芳氧烷基、烷氨基羧氧烷基、烷氧羧硫烷基、和烷氨基羧硫烷基;
- 15
- 20

其中 R^2 选自烷磺酰基、羟磺酰基、和氨磺酰基; 和

- 其中 R^3 选自环烷基、环烯基、芳基和杂环基; 其中 R^3 是在可以取代的位置上被 1 个或多个独立选自下述基团的基团随意取代的基团: 烷基、氰基、羧基、烷氧羰基、卤代烷基、羟基、羟烷基、卤代烷氧基、氨基、烷氨基、芳氨基、氨烷基、硝基、烷氧烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨磺酰基、卤素、烷氧基和烷硫基;
- 25

当 R^2 取代的苯基在异噻唑的 3 位时, R^2 是氨磺酰基。

2. 权利要求 1 的化合物或它们的可以药用的盐类, 其中 R^1 选自羟基、氨基、低级烷基、低级羧烷基、低级烷氧羰基、氨基羰基、羧基、氰基、低级氨基羰基烷基、低级烷氧羰基烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、低级芳基烷氧基、低级杂芳烷氧基、低级环烷基烷氧基、低级烷硫基、低级芳烷硫基、低级杂芳烷硫基、低级环烷基烷硫基、低级烷氧
- 30

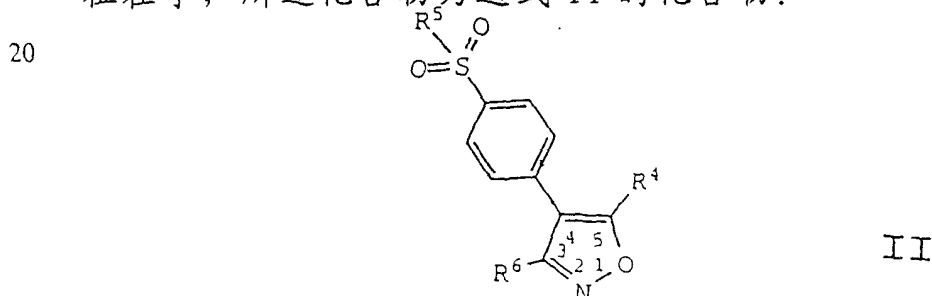
烷基、低级烷氧烷氧烷基、低级芳烷氧烷基、低级烷硫烷基、低级芳烷硫烷基、低级烷氨基烷基、低级芳氧烷基、低级芳硫烷基、低级羟烷基、低级卤代烷基、低级环烷基、低级环烷基烷基、5-或6-员杂环基、低级杂环烷基、低级芳烷基、卤素、低级卤代烷磺酰氧基、低级芳基(羟烷基), 低级烷氨基、低级芳烷氨基、低级N-烷基-N-芳烷氨基、低级杂芳烷氨基、低级N-烷基-N-杂芳烷氨基、低级N-烷基-N-环烷基烷氨基、低级芳羰氧烷基、低级烷氧羰氧烷基、低级烷氨基羰氧烷基、低级羧烷氧烷基、低级羧芳氧烷基、低级烷氧羧芳氧烷基、低级烷氧羧硫烷基、和低级烷氨基羧硫烷基; 其中 R^2 选自低级烷磺酰基, 羟磺酰基、和氨基磺酰基; 和 R^3 选自低级环烷基, 低级环烯基, 芳基、和杂芳基; 其中 R^3 是在可以取代的位置上用1个或多个独立选自下述基团的基随意取代的基团: 低级烷基亚磺酰基, 低级烷基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷氨基、低级芳氨基、低级氨烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、低级烷磺酰基、氨基磺酰基、和低级烷硫基。

3. 权利要求2的化合物或它们的可以药用的盐类, 其中 R^1 选自羟基、低级烷基、羧基、卤素、低级羧烷基、低级烷氧羰基烷基、低级芳烷基、低级烷氧烷基、低级烷氧烷氧烷基、低级芳烷氧烷基、低级卤代烷基、低级卤代烷磺酰氧基、低级羟烷基、低级芳基(羟烷基), 低级羧基烷氧烷基、低级羧基芳氧烷基、低级烷氧羰基芳氧烷基、低级环烷基和低级环烷基烷基; 其中 R^2 选自甲磺酰基、羟基磺酰基、和氨基磺酰基; 和其中 R^3 选自苯基和5-6员环杂芳基; 其中 R^3 是在可以取代的位置上用1个或多个独立选自下述基团的基随意取代的基: 低级烷基亚磺酰基, 低级烷基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷氨基、低级芳氨基、低级氨烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、氨基磺酰基, 和低级烷硫基。

4. 权利要求3的化合物和它们的可以药用的盐类, 其中 R^1 选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、氯、羧基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基、甲氧甲基、甲氧乙氧甲基、苄氧甲基、苄乙氧甲基、氟甲基、二氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯

丙基、羟甲基、羟丙基、羟乙基、三氟甲磺酰氧基、2-(4-氯苯基)-2-羟乙基、羧甲氧甲基、(4-羧苯基)氧甲基、(4-甲氧羧苯基)氧甲基、环己基、环丁基、环戊基、环庚基、环己基甲基、环己基乙基、环丁基乙基、环戊基甲基、环庚基丙基、和选自苄基和苯乙基的低级芳烷基，其中苯环在可以取代的位置上可被氟、氯、溴、碘、甲基和甲氧基随意取代；其中 R^2 选自甲磺酰基、羟磺酰基、和氨磺酰基；和其中 R^3 选自苯基、吡啶基、噻吩基、咪唑基和呋喃基；其中 R^3 是在可以取代位置上被 1 个或多个独立取自下述基团的基随意取代的基：三氟甲氧基、N-甲氨基、N, N-二甲氨基、N-乙氨基、N, N-二丙胺基、N-丁胺基、N-甲基-N-乙氨基、苯氨基、N-甲基-N-苯氨基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基、乙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、氰基、羧基、甲氧羰基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、羟基、羟甲基、氨基、硝基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、戊氧基、己氧基、二氯代亚甲基、氨磺酰基、甲硫基、乙硫基、丁硫基和己硫基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或它们的可以药用的盐类，其特征在于，所述化合物为通式 II 的化合物：



25 其中 R^4 选自羟基、低级烷基、羧基、卤素、低级羟烷基、低级烷氧羰基烷基、低级芳烷基、低级烷氧烷基、低级烷氧烷氧烷基、低级芳烷氧烷基、低级卤代烷基、低级卤代烷磺酰氧基、低级羟烷基、低级芳基(羟烷基)、低级羧烷氧烷基、低级羧芳氧烷基、低级烷氧羰基芳氧烷基、低级环烷基和低级环烷基烷基，其中 R^5 选自甲基、羟基、和氨基；和其中 R^6 选自芳基和 5-6 员杂芳环；其中 R^6 是在可以取代的位置上被 1 个或多个独立选自下述基团的基随意取代的基：低级烷基亚磺酰基，

30

低级烷基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷氨基、低级芳氨基、低级氮烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、氨基磺酰基、和低级烷硫基。

6. 权利要求5的化合物或它们的可药用的盐类，其中 R^4 选自羟基、
- 5 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、氯、羧基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基、甲氧甲基、甲氧乙氧甲基、苄氧甲基、苄乙氧甲基、氟甲基、二氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、
- 10 羟甲基、羟丙基、羟乙基、三氟甲磺酰氧基、2 - (4 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基，(4 - 羧苯基) 氧甲基、羧甲氧甲基、(4 - 甲氧羰基苯基) 氧甲基、环己基、环丁基、环戊基、环庚基、环己基甲基、环己基乙基、环丁基乙基、环戊基甲基、环庚基丙基、和选自苄基和苄乙基的低级芳烷基，其中苯环在可以被取代的位置上可被氟、氯、溴、碘、甲基和甲
- 15 氧基随意取代；和其中 R^6 选自苯基和3 - 吡啶基；其中 R^6 是在可以取代的位置上被独立选自下述基团的1个或多个取代基随意取代的基：三氟甲氧基、N - 甲氨基、N, N - 二甲氨基、N - 乙氨基、N, N - 二丙氨基、N - 丁氨基、N - 甲基 - N - 乙氨基、苯氨基、N - 甲基 - N - 苯氨基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基、乙基、异丙基、丁基、
- 20 叔丁基、异丁基、戊基、己基、氰基、羧基、甲氧羰基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、羟基、羟甲基、氨基、氮甲基、硝基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、戊氧基、己氧基、二氧代亚甲基、甲硫基、乙硫基、丁硫基、
- 25 和己硫基。

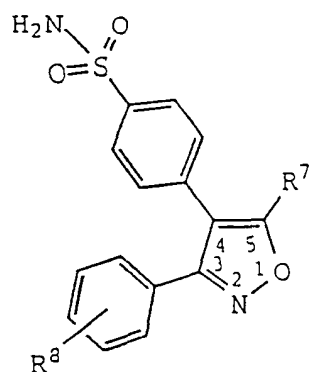
7. 选自下面一组化合物的权利要求6的化合物，和它们的药用可以接受的盐：

- [4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基丁 - 1 - 酸；
- 30 [[4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 甲氧基] 乙酸；
- 4 - [4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基]] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 丁酸；

- 4 - [5 - 氟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 氯 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 苯基 - 5 - (三氟甲磺酰氧基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3,5 - 二氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
5 4 - [3 - (4 - 溴苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲氧苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
10 5 - 二氟甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 3 - 苯基异噁唑;
4 - [3 - (3 - 氯苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3,4 - 二氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [4 - [4 - (氨磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 甲氧基]苯甲酸甲酯;
15 4 - [[4 - [4 - (氨磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]甲氧基]苯甲酸;
4 - [5 - 乙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 苯基 - 5 - 丙基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 异丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
20 4 - [5 - 丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 异丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 环己基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 新戊基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 环己基甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
25 4 - [5 - (4 - 氯苯基)甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 氯甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酸;
4 - [3 - 苯基 - 5 - 丙基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酸;
30 4 - [5 - 甲氧甲基] - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - (3 - 羟丙基) - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (4 - 氯苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

- 4-[3-(4-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
4-[3-(3-氟-4-甲苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
4-[3-(3-氯-4-甲苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
4-[5-甲基-3-(3-吡啶基)异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
5 4-[3-(3-氟苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
4-[5-羟甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
[4-[4-(氨磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]羧酸;
4-[5-羟基-3-苯基-4-异噁唑基]苯磺酰胺;
4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
10 4-[3-(3-氟-4-甲氧苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
5-甲基-4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-异噁唑;
3-(3-氯-4-甲氧苯基)-5-甲基-4-[4(甲磺酰基)苯基]异噁唑;
4-[4-(氨磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]乙酸;
4-[4-(氨磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]丙酸;
15 4-[4-(氨磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]丙酸乙酯;
[3-(3-氟-4-甲氧苯基)-4-[4(甲磺酰基)苯基]异噁唑-5-基]乙酸;
和
[4-[4-(氨磺酰基)苯基]-3-(3-氟-4-甲氧苯基)异噁唑-5-基]丙
酸;
20 8. 权利要求 6 的化合物, 为 4-[5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰
胺; 或它们的药用可以接受的盐。
9. 权利要求 6 的化合物, 为 4-[5-羟甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺
酰胺; 或它们的药用可以接受的盐。
10. 如权利要求 1 所述的化合物或它们可以药用的盐, 其特征在于,
25 所述的化合物为通式 III 的化合物:

5

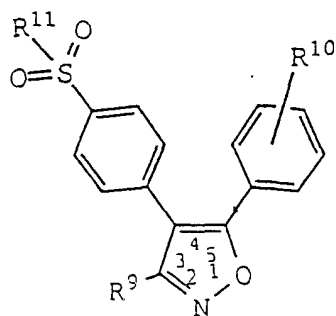


III

其中 R^7 选自羟基、低级烷基、羧基、卤素、低级羧烷基、低级烷氧羰烷基、低级烷氧烷基、低级羧烷氧烷基、低级卤代烷基、低级卤代烷磺酰氧基、低级羟烷基、低级芳基(羟烷基)、低级羧芳氧烷基、低级烷氧羰基芳氧烷基、低级环烷基、低级环烷基烷基、和低级芳烷基；和其中 R^8 是 1 或多个独立选自下列基团的基团：氢，低级烷亚磺酰基、低级烷基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷氨基、低级芳氨基、低级氧烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、氨基磺酰基、和低级烷硫基。

11. 如权利要求 1 所述的化合物或它们可以药用的盐，其特征在于，所述的化合物为通式 IV 的化合物：

20



IV

其中 R^9 选自低级烷基、低级羧烷基、低级烷氧羰烷基、低级烷氧烷基、低级羟烷基，和低级芳烷基；其中 R^{10} 是 1 个或多个独立选自下列基团的基团：氢，低级烷基，低级卤代烷基，卤素和低级烷氧基；和其中 R^{11} 选自甲基和氨基。

12. 权利要求 11 的化合物或它们的可以药用的盐类，其中 R^9 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰甲基、

- 甲氧羰乙基、甲氧乙氧甲基、羟甲基、羟丙基、羟乙基、和选自苄基和苯乙基的低级芳烷基，其中苯环上可以取代的位置被氟、氯、溴、碘、甲基和甲氧基随意取代；其中 R^{10} 是 1 个或多个独立选自下列基团的基团：氢、甲基、乙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、
- 5 氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、戊氧基，和二氧代亚甲基；和其中 R^{11} 为甲基或氨基。

13. 权利要求 12 的选自下面一组化合物的化合物，和它们的药用可
- 10 以接受的盐：
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 异丙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [5 - 苯基 - 3 - 丙基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 甲苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 15 4 - [3 - 丁基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [5 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 20 4 - [3 - 甲基 - 5 - (3 - 氯苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 羟甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - (4 - 氨磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑 - 3 - 乙酸；
- 3 - 甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑；
- 4 - [3 - [2 - (4 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]
- 25 苯磺酰胺；
- 3 - 乙基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑；
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 氟苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 氟苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 甲苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 30 4 - [3 - 乙基 - 5 - (2 - 氟苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (2 - 甲苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；
- 4 - [5 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 3 - 乙基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺；

4-[3-乙基-5-(3-氯-4-甲氧苯基)异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

4-[3-乙氧乙氧甲基-5-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

4-[3-乙基-5-(3-氟-4-甲氧苯基)异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

4-[3-异丁基-5-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

5 [4-[3-苄基-5-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

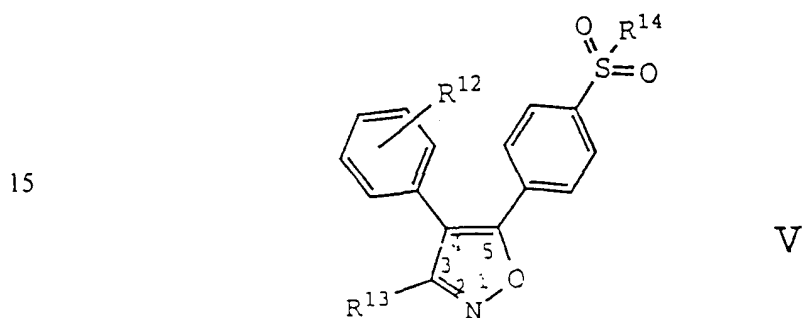
4-(4-氯磺酰基苯基)-5-苯基异噁唑-3-丙酸;

4-(4-氯磺酰基苯基)-5-苯基异噁唑-3-丁酸;

4-(4-氯磺酰基苯基)-5-苯基异噁唑-3-戊酸; 和

4-(4-氯磺酰基苯基)-5-苯基异噁唑-3-己酸。

10 14. 如权利要求 1 所述的化合物或它们可以药用的盐, 其特征在于,
所述的化合物为通式 V 的化合物:



20 其中 R^{12} 是 1 个或多个独立选自下述基团的基: 氢, 卤素、低级卤代烷基、低级烷氧基和低级烷基; 其中 R^{13} 选自低级烷基、低级羧烷基、低级烷氧羧基烷基和低级芳烷基; 和其中 R^{14} 选自甲基和氨基。

25 15. 权利要求 14 的化合物和它们的可以药用的盐类, 其中 R^{12} 是 1 个或多个独立选自下述基团的基: 氢、甲基、乙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、戊氧基、和二氧代亚甲基; 和其中 R^{13} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰甲基、甲氧羰乙基和选自苄基和苯乙基的低级芳烷基, 其中苯环上可以取代的位置随意被氟、氯、溴、碘、甲基和甲氧基随意取代。

30

16. 权利要求 15 的选自下面一组化合物的化合物, 和它们的药用可

以接受的盐:

- 4-[4-(4-氯苯基)-3-甲基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[4-(4-氟苯基)-3-甲基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
3-甲基-5-(4-甲磺酰苯基)-4-苯基异噁唑;
5 4-[3-甲基-4-苯基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
5-(4-氯磺酰苯基)-4-苯基-异噁唑-3-丙酸;
5-(4-氯磺酰苯基)-4-苯基-异噁唑-3-丁酸;
5-(4-氯磺酰苯基)-4-苯基-异噁唑-3-戊酸;
5-(4-氯磺酰苯基)-4-苯基-异噁唑-3-己酸;
10 4-[3-乙基-4-苯基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[3-异丙基-4-苯基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[3-异丁基-4-苯基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[3-苄基-4-苯基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[3-丙基-4-苯基异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
15 4-[3-甲基-4-(4-甲苯基)异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[3-甲基-4-(4-三氟甲苯基)异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[3-乙基-4-(4-甲苯基)异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
4-[3-乙基-4-(4-三氟甲苯基)异噁唑-5-基]苯磺酰胺;
和
20 4-[3-乙基-4-(4-氟甲苯基)异噁唑-5-基]苯磺酰胺。

17. 一种药物组合物, 包含有治疗有效量的化合物, 所述化合物选自权利要求 1-16 中的任意一种化合物, 或药用可以接受的它们的盐。

25 18. 权利要求 1-16 中的任意一种化合物, 或药用可以接受的它们的盐在制备治疗炎症或与炎症有关的疾病、或在制备对所述疾病抗敏感的药物中的应用。

19. 权利要求 1-16 中的任意一种化合物, 或药用可以接受的它们的盐在制备治疗炎症的药物中的应用。

30 20. 权利要求 1-16 中的任意一种化合物, 或药用可以接受的它们的盐在制备治疗与炎症有关的疾病的药物中的应用。

21. 如权利要求 20 所述的应用, 其中与炎症有关的疾病是关节炎。

22. 如权利要求 20 所述的应用, 其中与炎症有关的疾病是疼痛。

23. 如权利要求 20 所述的应用, 其中与炎症有关的疾病是发热。

用于治疗类症的取代的异噁唑

发明领域

- 5 本发明的领域是抗炎症药物并特别涉及治疗炎症和与炎症有关的疾病如治疗关节炎的化合物，组合物以及方法。

发明背景

- 前列腺在炎症过程中起重要作用，抑制前列腺分泌，特别是抑制前列腺分泌 PGG₂、PGH₂ 和 PGE₂ 是发明抗炎药物的共同靶点。不过，减轻
10 前列腺引起的疼痛以及与炎症过程有关的肿胀有效的普通的非甾体抗炎药（NSAIDs）也可以有效地影响与炎症过程无关的前列腺调控过程。于是，大剂量使用大多数 NSAIDs 都可以产生严重的副作用，包括引起威胁生命的溃疡，从而限制了它们的治疗潜力。代替 NSAIDs 的途径是使用皮质类固醇，甚至会导致更强烈的副作用，特别是长期治疗时是如此。
15 此。

已经发现以前的 NSAIDs 通过抑制人花生四烯/前列腺通路的酶，包括抑制环氧化酶（COX）阻断前列腺的分泌。近来发现的与为症有关的诱导酶（即“环氧化酶 - 2（COX - 2）”或“前列腺 G/H 合成酶 II”）为更有效地减少炎症并产生更少和更低的副作用提供了可行的抑制靶。

- 20 下面的参考文献公开了抗炎活性，表明了寻找安全有效的抗炎药所作的持续努力。这里发明的异噁唑既是这类安全有效的抗炎药，也是这类努力的继续。发现本发明的化合物可用作体内抗炎剂，副作用很小。这里发明的取代异噁唑化合物对环氧化酶 - 2 抑制的选择性超过环氧化酶 - 1。

- 25 已经描述了包括治疗炎症在内的异噁唑的各种用途。DE 4, 314, 966, 1994 年 11 月 10 日公开，描述了 3 - （2 - 羟基苯基）异噁唑，用于治疗炎症。WO 92/05162, 1992 年 4 月 4 日公开，描述了 5 - 哌嗪基 - 3, 4 - 二芳基异噁唑，用于医疗。

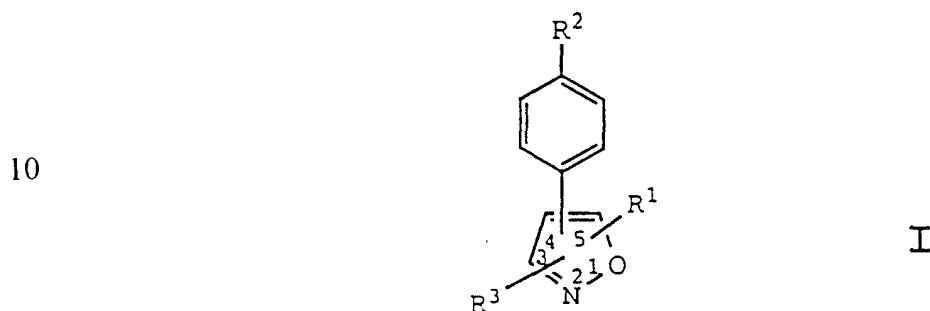
- WO 92/19604, 1992 年 11 月 12 日公开，描述了 5 - 链烯基 - 3, 4
30 - 二芳基 - 异噁唑，具有环氧化酶抑制活性。EP 26928, 1981 年 4 月 15 日公开，描述了 3, 4 - 二芳基 - 异噁唑 - 5 - 乙酸，具有抗炎活性。WO 95/00501, 1995 年 1 月 5 日公开，一般地描述了 3, 4 - 二芳基 - 异

噁唑作为环氧化酶抑制剂。

发现本发明的异噁唑化合物在体内作为抗炎剂有用，而且副作用很小。

本发明的描述

- 5 通式 I 定义的一类取代的异噁唑基化合物或它们的可以药用的盐类对于治疗与炎症有关的疾病有用：



- 其中 R^1 选自烷基、羧烷基、烷氧羰基、氨基羰基、氨基羰烷基、烷氧羰基烷基、羧基、氰基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基烷氧基、烷基硫基、芳烷基硫基、杂芳烷基硫基、环烷基烷基硫基、烷氧基烷基、芳烷基氧基烷基、烷硫基烷基、芳烷基硫基烷基、烷基氨基烷基、芳氧基烷基、芳硫基烷基、羟基、氨基、羟烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳烷基、卤素、烷基氨基、芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、杂芳烷基氨基、N-烷基-N-杂芳烷基氨基、N-烷基-N-环烷基烷基氨基、烷氧基烷氧基烷基、芳基（羟烷基）、卤代烷磺酰氧基、芳羧氧基烷基、芳羧硫烷基、烷氧羧氧烷基、羧基烷氧烷基、羧基芳氧烷基、烷氧羧基芳氧烷基、烷基氨基羧氧烷基、烷氧羧硫烷基、和烷基氨基羧硫烷基；

- 25 其中 R^2 选自烷磺酰基、羟磺酰基、和氨磺酰基；和

- 其中 R^3 选自环烷基、环烯基、芳基和杂环基；其中 R^3 是在可取代位置上随意取代，可以是一次和多次取代，取代基独立选自烷基、氰基、羧基、烷氧羰基、卤代烷基、羟基、羟烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、氨烷基、硝基、烷氧烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨磺酰基、卤素、烷氧基和烷硫基；

若在异噁唑 3 位上是 R^2 -取代的苯基， R^2 是氨磺酰基。

通式 I 的化合物对于治疗炎症和治疗与炎症有关的疾病是有用的，

例如可用于疼痛和头痛时止痛，或用于治疗发烧但不限于此。例如，本发明的化合物治疗关节炎是有用的、包括但不限于治疗风湿性关节炎，脊椎关节病，痛风性关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮和青少年关节炎。本发明的这类化合物治疗下述疾病是有用的：哮喘、支气管炎、痛经性痉挛、腱炎、粘液囊炎、和与皮肤相关的疾病，例如，牛皮癣、湿疹、5 烧伤和皮炎。本发明的化合物还可治疗下述疾病，例如胃肠疾病，炎症性肠疾病、Crohn's 疾病、胃炎、过敏性肠综合症和溃疡性结肠炎，本发明化合物还可预防或治疗癌，例如结肠直肠癌。本发明的化合物可治疗在下述疾病中的炎症，例如，血管疾病、偏头痛、动脉外膜结节，甲状腺炎、再生障碍性贫血、何杰金疾病、硬皮病、风湿热、I型糖尿病、10 神肌经接点疾病包括重症肌无力，白质疾病包括多发性硬化、肉样瘤病、肾病综合症、贝切特综合症、多肌炎、龈炎肾炎，过敏，外伤后肿胀，心肌缺血，等等。本发明化合物还可用于治疗眼炎疾病，例如，视网膜炎，视网膜病，眼色素层炎，结膜炎，以及对眼组织的急性伤害。本发明化合物还可用于治疗病毒感染和囊纤维变性有关的肺炎。本发明的化合物还可用于治疗某些中枢神经系统的疾病，例如皮质性痴呆，包括早15 老性痴呆。本发明的化合物还可作为抗炎症药物，例如治疗关节炎，此外，还具有的优势就是明显小的有害的副作用。这些化合物也可用于治疗过敏性鼻炎、呼吸窘迫综合症，内毒素休克综合症，动脉粥样硬化和休克缺血及操作引起的中枢神经系统。

除用于人的治疗外，这些化合物还可用作哺乳动物的兽药，包括治疗家养宠物和农用动物。例如用于治疗马、狗、猫、牛、羊和猪，但不限于此。

本发明的化合物也可用于配合治疗，部分的或全部代替其它常用的25 抗炎药，例如与甾体一起，NSATDs，5-脂肪氧合酶抑制剂，LTB₄受体拮抗剂和LTA₄水解酶抑制剂联合用药。

在其它化合物中适宜的LTB₄受体拮抗剂包括：ebselen，拜尔 Bay-x-1005，Ciba Geigy 化合物 CGS-25019，Leo 丹麦化合物 ETH-615，Lilly 化合物 LY-293111，Ono 化合物 ONO-4057，Terumo30 化合物 TMK-688，Lilly 化合物 LY-213024，264086 和 292728，ONO 化合物 ONO-LB457。Searle 化合物 SC-53228，Calcitrol，Lilly 化合物 LY-210073，LY223982，LY233469，和 LY255283，

- ONO 化合物 ONO - LB - 448, Searle 化合物 SC - 41930, SC - 50605 和 SC - 51146, 和 SK&F 化合物 SKF - 104493。优选的 LTB₄ 受体拮抗剂选自 ebselen, 拜尔 Bay - x - 1005, Ciba Geigy 化合物 CGS - 25019C, Leo 丹麦化合物 ETH - 615, Lilly 化合物 LY - 293111, 5 Ono 化合物 ONO - 4057, 和 Terumo 化合物 TMK - 688。

在其它化合物中适宜的 5 - LO 抑制剂包括: masoprocil、tenidap、zileuton、pranlukast、tepoxalin、rilopirox、flezalastine 盐酸盐、enazadrem 磷酸盐和 bunaprolast。

- 本发明优选包括的化合物对环氧化酶 - 2 的选择性抑制作用超过环氧化酶 - 1, 优选地本发明的化合物对环氧化酶 - 2 的 IC₅₀ 大约小于 0.5 μm, 对环氧化酶 - 2 抑制与对环氧化酶 - 1 抑制的选择性比至少 50, 更优选至少为 100 倍。其它更优选本发明的化合物对环氧化酶 - 1 的 IC₅₀ 大于大约 1 μm, 最优选大于 20 μm。这种优选的选择性可以说明减少普通的 NSAID - 引起的副作用的能力。

- 15 优选的一类化合物由通式 I 的化合物或它们的可以药用的盐类组成, 其中 R¹ 选自羟基、氨基、低级烷基、低级羧基烷基、低级烷氧羰基、氨基羰基、羧基、氰基、低级氨基羰基烷基、低级烷氧羰基烷基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、低级芳基烷氧基、低级杂芳基烷氧基、低级环烷基烷氧基、低级烷硫基、低级芳基烷硫基、低级杂芳基烷硫基、低级环烷基烷硫基、低级烷氧烷基、低级烷氧烷氧烷基、低级芳基烷氧烷基、低级烷硫基烷基、低级芳基烷硫基烷基、低级烷基氨基烷基、低级芳基烷氧基、低级芳基硫烷基、低级羟基烷基、低级卤代烷基、低级环烷基、低级环烷基烷基、5 - 或 6 - 员杂环, 低级杂环烷基, 低级芳基, 卤素, 低级卤代烷基磺酰氧基、低级芳基 (羟基烷基), 低级烷基氨基、低级芳基氨基、低级 N - 烷基 - N - 芳基氨基、低级杂芳基氨基、低级 N - 烷基 - N - 杂芳基氨基、低级 N - 烷基 - N - 环烷基烷基氨基、低级芳基羧基烷基、低级烷氧羰基烷基、低级烷基氨基羧基烷基、低级羧基烷氧基、低级羧基芳基烷氧基、低级烷氧羰基芳基烷氧基、低级烷氧羰基硫烷基和低级烷基氨基羧基硫烷基; 其中 R² 选自低级烷基磺酰基, 羟基磺酰基和氨基磺酰基; 和其中 R³ 选自低级环烷基, 低级环烯基, 芳基和杂芳基; 其中 R³ 是在可以取代的位置上随意取代一个或多个基团, 这些基团独立选自低级烷基亚磺酰基, 低级烷基、氨基、羧基、低级烷氧羰基、
- 20
- 25
- 30

低级卤代烷基、羟基、低级羟基烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷基氨基、低级芳氨基、低级氨基烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、低级烷基磺酰基、氨基磺酰基、和低级烷硫基。

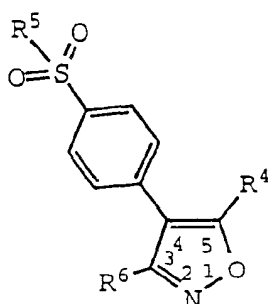
通式 I 的那些化合物或它们的可以药用的盐类中更优选的一类化合物，其中 R^1 选自羟基、低级烷基、羧基、卤素、低级羧基烷基、低级烷氧羰基烷基、低级芳烷基、低级烷氧基烷基、低级烷氧基烷氧烷基、低级芳烷氧烷基、低级卤代烷基、低级卤代烷磺酰氧基、低级羟基烷基、低级芳基（羟基烷基），低级羧基烷氧烷基、低级羧基芳氧烷基、低级烷氧羰基芳氧烷基、低级环烷基和低级环烷基烷基；其中 R^2 选自甲磺酰基、羟磺酰基、和氨磺酰基；和其中 R^3 选自苯基和 5 - 6 员杂芳基；其中 R^3 在可以取代的位置上随意取代一个或多个基团，这些取代基各自独立选自低级烷基亚磺酰基，低级烷基、氟基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟基烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷基氨基、低级芳氨基、低级氨基烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、氨基磺酰基，和低级烷硫基。

通式 I 的化合物或它们的可以药用的盐类中一类特别有意义的化合物，其中 R^1 选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、氯、羧基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰基甲基、甲氧羰乙基、甲氧甲基、甲氧乙氧甲基、苄氧甲基、苄乙氧甲基、氟甲基、二氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、羟甲基、羟丙基、羟乙基、三氟甲磺酰氧基、2 - (4 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基、羧甲氧甲基、(4 - 羧苯基)氧甲基、(4 - 甲氧羰基苯基)氧甲基、环己基、环丁基、环戊基、环庚基、环己基甲基、环己基乙基、环丁基乙基、环戊基甲基、环庚基丙基、和选自苄基和苄乙基的低级芳烷基，其中苯环的可以取代的位置上可随意被氟、氯、溴、碘、甲基和甲氧基取代；其中 R^2 选自甲磺酰基、羟基磺酰基，和氨基磺酰基；和 R^3 选自苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、咪唑基和呋喃基；其中 R^3 在可以取代位置上随意取代一个或多个基团，这些取代基各自独立选自三氟甲氧基、N - 甲基、N，N - 二甲氨基、N - 乙氨基、N，N - 二丙胺基、N - 丁胺基、N - 甲基 - N - 乙氨基、苯氨基、N - 甲基 - N - 苯氨基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲基、

乙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、氰基、羧基、甲氧羰基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、羟基、羟甲基、氨基、硝基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、戊氧基、己氧基、亚甲二氧基、氯磺酰基、甲磺基、乙磺基、丁磺基和己磺基。

通式 I 中有一个用通式 II 表示的有高度意义的化合物亚族或它们的可以药用的盐类：

10



II

15

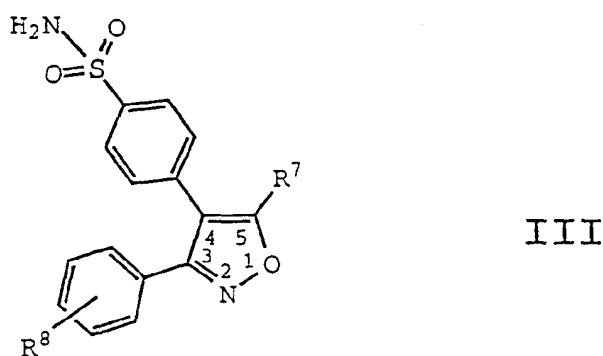
其中 R^4 选自羟基、低级烷基、羧基、卤素、低级羧基烷基、低级烷氧羰基、低级芳烷基、低级烷氧烷基、低级烷氧烷氧烷基、低级芳烷氧烷基、低级卤代烷基、低级卤代烷基磺酰氧、低级羟基烷基、低级芳基（羟基烷基）、低级羧基烷氧烷基、低级羧基芳氧烷基、低级烷氧羰基芳氧烷基、低级环烷基和低级环烷基烷基，其中 R^5 选自甲基、羟基、和氨基；以及其中 R^6 选自芳基和 5 - 6 员杂芳环；其中 R^6 在可以被取代的位置上被一个或多个取代基随意取代，取代基独立选自低级烷基亚磺酰基、低级烷基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷基氨基、低级芳氨基、低级氨基烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、氯磺酰基和低级烷磺基。

通式 II 的化合物或它们的可以药用的盐类组成一类特别有意义的化合物，其中 R^4 选自羟基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、氯、羧基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰甲基、甲氧羰乙基、甲氧甲基、甲氧乙氧甲基、苄氧甲基、苄乙氧甲基、氟甲基、二氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、

二氯乙基、二氯丙基、羟甲基、羟丙基、羟乙基、三氟甲磺酰氧基、2-
 - (4-氯苯基)-2-羟乙基, (4-羧苯基)氧甲基、羧甲氧甲基、
 (4-甲氧羧苯基)氧甲基、环己基、环丁基、环戊基、环庚基、环己
 5 甲基、环己乙基、环丁乙基、环戊甲基、环庚丙基、和选自苄基和苯乙
 基的低级芳烷基, 其中苯环上可以取代的位置被氟、氯、溴、碘、甲基、
 和甲氧基随意取代; 和其中 R^6 选自苯基和 3-吡啶基; 其中 R^6 在可以
 取代的位置上被 1 个或多个取代基随意取代, 取代基各自独立选自三氟
 甲氧基、N-甲基氨基、N,N-二甲氨基、N-乙氨基、N,N-二丙
 10 氨基、N-丁氨基、N-甲基-N-乙氨基、苯氨基、N-甲基-N
 -苯氨基、甲基亚磺酰基、乙亚磺酰基、甲基、乙基、异丙基、丁基、
 叔丁基、异丁基、戊基、己基、氟基、羧基、甲氧羧基、氟甲基、二氟
 甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、戊氟乙基、七氟丙基、
 氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、羟基、羟甲基、
 氨基、氨甲基、硝基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、n
 15 -丁氧基、戊氧基、己氧基、亚甲二氧基、甲硫基、乙硫基、丁硫基和
 己硫基。

通式 I 中有由通式 III 表示的一类高度有意义的一亚族化合物或它们的
 可以药用的盐类:

20

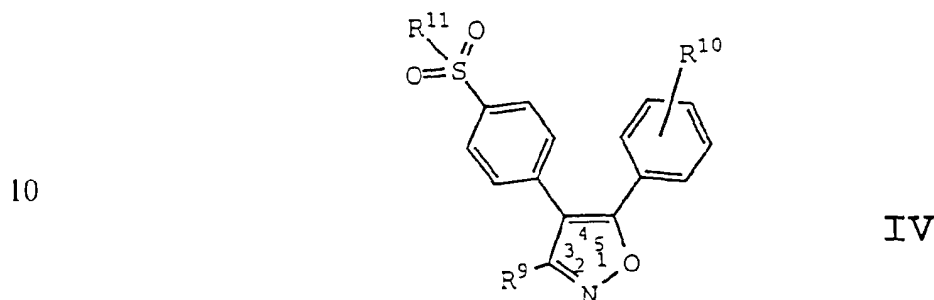


25

其中 R^7 选自羟基、低级烷基、羧基、卤素, 低级羧烷基、低级烷氧
 羧基烷基、低级烷氧烷基、低级羧烷氧烷基、低级卤代烷基、低级卤代
 30 烷磺酰氧基、低级羟烷基、低级芳基 (羟烷基)、低级羧芳氧烷基、低
 级烷氧羧基芳氧烷基、低级环烷基、低级环烷基烷基、和低级芳烷基;
 和其中 R^8 是一个或多个独立选自下述基团的取代基: 氢, 低级烷亚磺酰

基、低级烷基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、低级卤代烷基、羟基、低级羟烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷氨基、低级芳氨基、低级氮烷基、硝基、卤素、低级烷氧基、氨基磺酰基、和低级烷硫基。

通式 I 中有由通式 IV 表示的高度有意义的一亚族化合物或它们的可以药用的盐类：



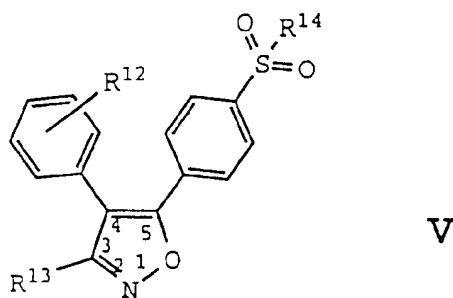
其中 R^9 选自低级烷基、低级羧烷基、低级烷氧羰烷基、低级烷氧烷氧烷基、低级羟烷基、和低级芳烷基；其中 R^{10} 是独立选自下述基团的一个或多个取代基：氢，低级烷基，低级卤代烷基，卤素和低级烷氧基；和其中 R^{11} 选自甲基和氨基。

通式 IV 的化合物或它们的可以药用的盐类中一类特别有意义的化合物，其中 R^9 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基、甲氧乙氧甲基、羟甲基、羟丙基、羟乙基、和选自苄基和苯乙基的低级芳烷基，其中苯环上可以取代的位置被氟、氯、溴、碘、甲基和甲氧基随意取代；其中 R^{10} 是 1 个或多个独立选自下述基团的取代基：氢、甲基、乙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、戊氧基，和亚甲二氧基；和其中 R^{11} 为甲基或氨基。

通式 I 中由通式 V 表示的一组化合物或其可药用盐特别有益，

30

5



其中 R^{12} 是 1 个或多个独立选自氢, 卤素, 低级卤代烷基, 低级烷氧基和
 10 低级烷基的基, 其中 R^{13} 选自低级烷基、低级羧烷基、低级烷氧羰基烷基
 和低级芳烷基; 和其中 R^{14} 选自甲基和氨基。

通式 V 的化合物或它们的可以药用的盐类中一类特别有意义的化合
 物, 其中 R^{12} 为 1 个或多个独立选自氢, 甲基、乙基、异丙基、丁基、叔
 丁基、异丁基、戊基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲
 15 基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、
 二氯乙基、二氯丙基、氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正
 丁氧基、戊氧基、和亚甲二氧基; 和其中 R^{13} 选自甲基、乙基、丙基、异
 丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、羧丙基、
 羧甲基、羧乙基、羧丁基、羧戊基、甲氧羰基甲基、甲氧羰基乙基和选
 20 自苄基和苯乙基的低级芳烷基, 其中苯环可被取代的位置上可随意被
 氟、氯、碘、甲基和甲氧基取代。

通式 I 中特别有意义的特殊化合物为如下的化合物和其可以药用的
 盐:

{4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基} - 3 - 甲基丁
 25 - 1 - 酸;

{[4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 甲氧基} 乙
 酸;

4 - [4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 丁酸;

4 - [5 - 氟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;

30 4 - [5 - 氯 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;

4 - [3 - 苯基 - 5 - 三氟甲磺酰氧基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;

4 - [3 - (3,5 - 二氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;

- 4 - [3 - (4 - 溴苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
5 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
5 - 二氟甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 3 - 苯基异噁唑;
4 - [3 - (3 - 氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3,4 - 二氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [[4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]甲氧基苯
10 甲酸甲酯;
4 - [[4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]甲氧基]苯
甲酸;
4 - [3 - 乙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 异丙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
15 4 - [5 - 苯基 - 3 - 丙基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 丁基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
20 4 - [5 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲磺酰苯基) - 4 - 苯基异噁唑;
4 - [3 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 甲基 - 5 - (3 - 氟苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 羟甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
25 4 - (4 - 氨磺酰苯基) - 5 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 乙酸;
3 - 甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑;
4 - [3 - [2 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟乙基] - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]
苯磺酰胺;
3 - 乙基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑;
30 4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 氟苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 氟苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (2 - 氟苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (2 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 3 - 乙基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 5 4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙氧乙氧甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 氟 - 4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 异丁基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 10 4 - [3 - 苄基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - (4 - 氨磺酰苯基) - 5 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 丙酸;
- 4 - (4 - 氨磺酰苯基) - 5 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 丁酸;
- 4 - (4 - 氨磺酰苯基) - 5 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 戊酸;
- 4 - (4 - 氨磺酰苯基) - 5 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 己酸;
- 15 4 - [5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺;
- 5 - (4 - 氨磺酰苯基) - 4 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 丙酸;
- 5 - (4 - 氨磺酰苯基) - 4 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 丁酸;
- 5 - (4 - 氨磺酰苯基) - 4 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 戊酸;
- 5 - (4 - 氨磺酰苯基) - 4 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 己酸;
- 20 4 - [3 - 乙基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 异丙基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 异丁基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 苄基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 丙基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 25 4 - [4 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 甲基 - 4 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 甲基 - 4 - (4 - 三氟甲苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙基 - 4 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙基 - 4 - (4 - 三氟甲苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 30 4 - [3 - 乙基 - 4 - (4 - 氟苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑 - 5 - 基] 乙酸;

- [3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧苯基) - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑 - 5 - 基] 乙酸;
- 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基 - 异噁唑;
- 3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 5 3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 乙基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 乙基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 10 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 3 - (3, 5 - 二氯 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 15 3 - (4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 3 - (4 - 氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 3 - (4 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 3 - (4 - 甲苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑;
- 20 4 - [5 - 乙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 异丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 异丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 25 4 - [5 - 环己基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 新戊基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 环己基甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - (4 - 氯苯基) 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 三氟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 30 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 氯甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;

- 4 - [5 - 丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲氧甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [5 - (3 - 羟丙基) - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (4 - 氯苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- ; 4 - [3 - (4 - 氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲基苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (3 - 氯磺酰基 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 0 4 - [3 - (3 - 氯 - 4 - 甲苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲基 - 3 - (3 - 吡啶基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲基 - 3 - (4 - 吡啶基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (3 - 氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 羟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 5 [4 - [4 - (氯磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]羧酸;
- 4 - [5 - 羟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 10 胺;
- 4 - [3 - (4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (3, 5 - 二氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 25 胺;
- 4 - [3 - (3, 5 - 二氯 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (4 - 甲苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲基 - 3 - (4 - 三氟甲氧苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 30 4 - [5 - 甲基 - 3 - (4 - 三氟甲苯基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (4 - 氯苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (4 - 甲基亚磺酰苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

- 4 - [3 - (4 - 甲硫苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (4 - 羟甲基苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [5 - 乙基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
5 4 - [5 - 苄基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲氧基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 苯氧基甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
10 4 - [5 - 苄氧甲基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲氧甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
15 4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲硫基甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - (3 - 噻吩基) 甲硫基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - 甲氧羰甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
20 4 - [5 - (氨羰甲基) - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - (甲硫基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
25 4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - (三氟甲氧基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) - 5 - (N - 甲氨基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
[4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]乙酸;
30 [4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]甲酰胺;
[4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]乙酸甲基;
[4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]丙酸;

[4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]丙酸乙酯; 和
[4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 -
5 - 基]丙酸。

通式 I 中特别有意义的特殊化合物组成的第二组化合物和药用可以

5 接受的它们的盐:

[4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基丁
- 1 - 酸;

[[4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 甲氧基]乙酸;

4 - [4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]丁酸;

10 4 - [5 - 氟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [5 - 氯 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [3 - 苯基 - 5 - (三氟甲磺酰氧基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [3 - (3, 5 - 三氟苯基) 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [3 - (4 - 溴苯基) 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

15 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯
磺酰胺;

4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲氧苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

5 - 二氟甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 3 - 苯基异噁唑;

20 4 - [3 - (3 - 氯苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [3 - (3, 4 - 二氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 甲氧基]苯甲酸
甲酯;

4 - [4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 甲氧基]苯甲酸;

25 4 - [3 - 乙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [3 - 异丙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [5 - 苯基 - 3 - 丙基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [3 - 丁基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

30 4 - [3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

4 - [5 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;

- 3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲磺酰苯基) - 4 - 苯基异噁唑;
- 4 - [3 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 甲基 - 5 - (3 - 氯苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 羟甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 5 4 - (4 - 氯磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑 - 3 - 乙酸;
- 3 - 甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑;
- 4 - [3 - [2 - (4 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 3 - 乙基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 5 - 苯基异噁唑;
- 10 4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 氯苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 氯苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 乙基 - 5 - (2 - 氯苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺;
- 15 4 - [5 - 乙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - 苯基 - 5 - 丙基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 异丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 异丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 20 4 - [5 - 环己基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 新戊基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 环己甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - (4 - 氯苯基) 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 三氟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 25 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 氯甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酸;
- 4 - [5 - 丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酸;
- 4 - [5 - 甲氧甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 30 4 - [5 - (3 - 羟丙基) - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (4 - 氯苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;
- 4 - [3 - (4 - 氯苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺;

- 4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [3 - (3 - 氯磺酰基 - 4 - 甲氧基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 5 4 - [5 - 甲基 - 3 - (3 - 吡啶基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [5 - 甲基 - 3 - (4 - 吡啶基)异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [3 - (3 - 氟苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [5 - 羟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 [4 - [4 - (氯磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]羧酸;
 10 4 - [5 - 羟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [3 - 甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺;
 15 [3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基) - 4 - [4 - (甲磺酰基)苯基]异噁唑 - 5 - 基]乙酸;
 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基)苯基] - 3 - 苯基 - 异噁唑;
 3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基)苯基]异噁唑;
 20 [4 - [4 - (氯磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]乙酸;
 [4 - [4 - (氯磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]丙酸;
 [4 - [4 - (氯磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]丙酸乙酯;
 [4 - [4 - (氯磺酰基)苯基] - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基)异噁唑 - 5 - 基]丙酸; 和
 25 [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基) - 4 - [4 - (甲磺酰基)苯基]异噁唑 - 5 - 基]乙酸。

术语“氢”代表单个氢原子(H)。这个氢基团可被连接,例如,与氧连接形成羟基,或两个氢与碳连接形成亚甲基(-CH₂-)。使用时可以单独用或用在其他术语中,例如“卤代烷基”,“烷基磺酰基”,
 30 “烷氧烷基”和“羟烷基”,术语“烷基”包含直链或支链,具有1到大约20个碳原子的基团,或优选含1到12个碳原子。更优选的烷基是“低级烷基”,含1到大约10个碳原子。最优选的低级烷基有1到大约

6 个碳原子。这类基团的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等等。术语“环烷基”包括饱和的具有 3 到 12 个碳原子的碳环基团。更优选的环烷基具有 3 到大约 8 个碳的“低级环烷基”，这类基团的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。术语“环烯基”包括具有 3 到 12 个碳的部分饱和碳环基，更优选的环烯基是具有 3 到大约 8 个碳的“低级环烯基”。这类基团的例子包括环丁烯、环戊烯、和环己烯基。术语“卤素”指例如氟、氯、溴或碘这些卤素。术语“卤代烷基”包括任何 1 个或多个烷基碳原子被如上定义的卤素取代的基团。特别包括单卤代烷基、二卤代烷基和多卤代烷基。单卤代烷基，例如，基团中可能有一个碘、溴、氯或氟原子。二卤代烷基和多卤代烷基基团可能有 2 个或多个相同的卤原子或是不同的卤原子组合在一起的基团。“低级卤代烷”包括具有 1 到 6 个碳原子的基团，卤代烷基团的例子包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氟氯甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。术语“羟烷基”和“羟基烷基”包括具有 1 到大约 10 个碳原子的直链或支链烷基，其中任何一个碳原子可能被 1 个或多个羟基取代。更优选的“羟烷基”是具有 1 到 6 个碳原子和 1 个或多个羟基的“低级羟烷基”。这类基团的例子包括羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基和羟己基。术语“烷氧基”和“烷氧烷基”包括含氧的直链或支链基团，每一个烷基部分具有 1 到大约 10 个碳原子。更优选的烷氧基团是具有 1 到 6 个碳原子的“低级烷氧基”。这类基团的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。术语“烷氧烷基”包括具有 1 个或多个与烷基连接的烷氧基的烷基，即形成单烷氧基烷基和二烷氧基烷基。“烷氧基”可能进一步用 1 个或多个卤原子取代，例如氟、氯或溴，得到卤代烷氧基。更优选的卤代烷氧基为具有 1 到 6 个碳原子和 1 个或多个卤素的“低级卤代烷氧基”。这类基团的例子包括氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基和氟丙氧基。术语“环烷基烷氧基”包括具有如上述定义环烷基与烷氧基连接的基团。更优选的“环烷基烷氧基”是有一个 3 到 6 个碳原子的烷氧基相连接的具有 3 - 6 个碳原子的环烷基基团。这类基团的例子包括环己基甲氧基。术语“芳基”，单独或合在一起使用，是指含有 1、2 或 3 个环的碳环的芳香体系，其中这些环可能以侧基连接的方式或以并合的

方式连接起来。术语“芳基”包括芳香基团，例如苯基、萘基、四氢萘基、1,2-二氢化茚、联苯基。术语“杂环的”和“杂环”包括饱和的，部分饱和的和不饱和的含杂原子的环状基团，其中杂原子可选自氮、硫和氧。饱和的杂环基团的例子包括饱和的3到6员杂单环基且含1到4个氮原子（例如，吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶基、吡嗪基等等）；饱和的3到6员杂单环基且含1到2个氧原子和1到3个氮原子（例如，吗啉基等等）；饱和的3到6员杂单环基且含1到2个硫原子和1到3个氮原子（例如，噻唑烷基等等）。部分饱和的杂环基的例子包括二氢噻吩、二氢吡喃、二氢呋喃和二氢噻唑。术语“杂芳基”包括不饱和杂环基。不饱和杂环基团例子，术语也称“杂芳基”的例子包括不饱和的3到6员杂单环基且含1到4个氮原子，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基（例如，4H-1,2,4-三唑、1H-1,2,3-三唑、2H-1,2,3-三唑等等），四唑基（例如，1H-四唑、2H-四唑等），等等；不饱和的并合杂环基且含1到5个氮原子，例如，吲哚基、异吲哚基、中氮茚、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并三唑基、四唑并哒嗪基（例如，四唑并[1,5-b]哒嗪，等等），等等；不饱和3到6员杂单环基且含1个氧原子，例如，吡喃基、呋喃基，等等；不饱和3到6员杂单环基且含1个硫原子，例如，噻吩基等等；不饱和3到6员杂单环基且含1到2个氧原子和1到3个氮原子，例如，噁唑基、异噁唑基、噁二唑基（例如，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基，等等）等等；不饱和并合杂环基且含1到2个氧原子和1到3个氮原子（例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基，等等）；不饱和3到6员杂单环基且含1到2个硫原子和1到3个氮原子，例如，噻唑基、噻二唑基（例如，1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基，等等）等等；不饱和并合杂环基且含1到2个硫原子和1到3个氮原子（例如，苯并噻唑基、苯并噻二唑基，等等）等等。该术语也包括杂环基与芳环相并合的基团，这种并环的双环基的例子包括苯并呋喃、苯并噻吩等。所说的“杂环基”可有1到3个取代基，例如低级烷基、羟基、氧代、氨基和低级烷氨基。术语“烷硫基”包括含1到大约10个碳原子的直链或支链烷基与二价硫原子相连。更优选的烷硫基是具有1到6个碳原子的烷基的“低级烷硫基”。这类低级烷硫基的例子有甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基和己

5 硫基。术语“烷硫基烷基”包括一个烷硫基通过二价硫原子与 1 到大约 10 个碳原子的烷基相连的基团，更优选的烷硫基烷基是具有 1 到 6 个碳原子的烷基的“低级烷硫基烷基”。这类低级烷硫基烷基的例子包括甲硫基甲基。术语“环烷基烷硫基”包括如上述定义的具有环烷基的基团，该环烷基与烷硫基连接，更优选的环烷硫基是具有 3 到 6 个碳原子的环烷基的“低级环烷基烷硫基”。术语“烷基亚磺酰基”包括含 1 到 10 个碳原子的直链或支链烷基与二价基团 $-S(=O)-$ 连接，更优选的烷基亚磺酰基是具有 1 到 6 个碳原子的烷基的“低级烷基亚磺酰基”。这类低级烷基亚磺酰基的例子包括甲亚磺酰基、乙亚磺酰基、丁亚磺酰基和己亚磺酰基。术语“磺酰基”的基团可以单独使用或与其它术语相连例如称烷磺酰基，都代表二价基团 $-SO_2-$ 。“烷磺酰基”包括烷基与磺酰基连接，其中的烷基定义如上所述，更优选的烷磺酰基是具有 1 到 6 个碳原子的“低级烷磺酰基”，这类低级烷磺酰基的例子包括甲磺酰基、乙磺酰基和丙磺酰基。“烷基磺酰基”可再被 1 个或多个卤原子进一步取代，卤原子可以是氟、氯或溴，取代后得到卤代烷磺酰基。术语“氯磺酰基”，“氨基磺酰基”和“氮磺酰基”均代表 H_2NO_2S- 。术语“羟磺酰基”代表 $HO(O_2)S-$ 。术语“羧基”或“羧基”，不论单独使用或是与其它术语一起使用，例如“羧基烷基”，代表 $-CO_2H$ 。术语“羧烷基”包括用羧基取代的烷基，更优选的是包括定义如上所述的低级烷基的“低级羧烷基”，这类低级羧烷基的例子包括羧甲基、羧乙基、羧丙基和羧丁基。术语“羰基”用 $-(C=O)-$ 表示，可单独使用或与其它术语一起使用，例如“烷氧羰基”。术语“烷氧羰基”指含如上定义的烷氧基，它通过一个氧原子与一个羰基相连，这类“烷氧羰基”酯基的例子包括取代的或未取代的甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基和己氧羰基。术语“烷氧羰基烷基”指含如上定义的含一个烷氧羰基的基团与一个烷基连接，这类“烷氧羰基烷基”酯基的例子包括取代的或未取代的甲氧羰基甲基、丁氧羰基甲基和乙氧羰基乙基。术语“烷基羰基”，“芳基羰基”和“芳烷基羰基”包括具有如上定义的烷基、芳基和芳烷基通过一个氧原子与一个羰基相连。这类基团的例子包括取代的或未取代的甲基羰基、乙基羰基、苯基羰基和苄基羰基。术语“芳烷基”包括芳基取代的烷基。更优选的芳烷基是具有如上定义的芳基取代的低级烷基的“低级芳烷基”。例子包括苄基、二苯基甲基、三苯基

甲基、苯乙基、和二苯乙基。在所说的芳烷基中的芳基可能另被卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基取代。术语苄基和苯甲基可互换。术语“杂环烷基”包括杂环取代的烷基，例如吡咯烷基、哌嗪甲基、哌啶甲基、呋喃乙基、四氢呋喃乙基和杂芳烷基。术语“杂芳烷基”包括杂芳基取代的烷基，例如吡啶甲基、喹啉甲基、噻吩甲基、呋喃乙基、和喹啉乙基。在所说的杂芳烷基中的杂芳基可能是被卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基再取代。术语“环烷基烷基”包括如上定义

5 的环烷基与一个烷基相连的基团。更优选的“环烷基烷基”是具有3到6个碳原子的环烷基与含1至6个碳原子的烷基相连的“低级环烷基烷基”。术语“环烷基烷基”包括环烷基取代的烷基，例如，环己甲基、环戊乙基、环戊甲基、环己乙基和环丁丙基。术语“芳烷氧基”包括通过一个氧原子与其它基团连接的芳烷基。术语“芳烷氧基烷基”包括通过一个氧原子连接到烷基的芳烷氧基。术语“芳烷基”包括连到一个硫原子的芳烷基。术语“芳烷基烷基”包括通过一个硫原子连到烷基

10 上的芳烷基。术语“杂芳烷氧基”包括通过一个氧原子连接到其它基团上的杂芳烷基。术语“杂芳烷基”包括通过一个硫原子与其它基团连接的杂芳烷基。术语“氨基烷基”包括氨基取代的烷基。术语“烷氨基”代表被1个或2个烷基取代的氨基。适宜的“烷氨基”可能是单烷氨基或二烷氨基，例如N-甲氨基、N-乙氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基等等，术语“环烷基氨基”代表被1个或2个如上定义

15 的环烷基取代的氨基，术语“芳氨基”代表被1个或2个芳基取代的氨基，例如N-苯氨基。术语“芳氨基”可以在基团的芳环部分进一步取代。术语“芳烷基”包括芳烷基通过氮原子与其它基团连接。术语“杂芳烷基”包括如上定义的杂芳烷基，通过氮原子与其它基团连接。术语“氨基羰基”代表通式 $-C(=O)NH_2$ 的酰胺基。术语“烷基羰基”包括具有1个或多个烷基连接到进一步与氨基相连的羰基上的基团。术语“烷基氨基”包括具有1个或多个烷基连接到氨基的基团。术语“芳氧烷基”包括通过二价氧原子使芳基和烷基连接的基团。术语“芳硫烷基”包括通过二价硫原子使芳基和烷基相连的基团。术语“N-烷基-N-芳烷基”，“N-烷基-N-杂芳烷基氨基”，和“N-烷基-N-环烷基烷基氨基”包括被1个烷基和分别被1个芳烷基、杂芳烷基或环烷基烷基取代的氨基。术语“烷氧烷氧烷基”或“烷氧基烷

20 25 30

氧基烷基”代表具有如上定义的与烷氧烷基连接的烷氧基的基团。术语“芳基（羟烷基）”代表芳基与羟烷基连接的基团。芳基部分可随意进一步被烷基、卤素、烷氧基等取代。术语“卤代烷磺酰氧基”代表具有被磺酰基取代的卤代烷基的基团，该基团通过一个二价氧原子再与其它基团相连接。卤代烷基磺酰氧基的例子是“三氟磺酰氧基”。术语“芳基羧氧烷基”，“烷氨基羧氧烷基”，和“烷氧羧氧烷基”代表 - C (O) - O - 烷基分别被芳基、烷氨基和烷氧基取代的基团。术语“烷氧羧基硫烷基”，“芳羧基硫烷基”，和“烷基氨基羧基硫烷基”代表分别被烷氧基、芳基和烷氨基取代的 - C (O) - S - 烷基。术语“羧基烷氧烷基”代表被烷氧烷基取代的如上定义的羧基。术语“羧芳氧烷基”代表被芳氧烷基取代的如上定义的羧基。术语“烷氧羧基芳氧烷基”代表被烷氧羧基取代的烷氧烷基。

通式 I 的化合物，其中 R³ 是含氮的杂芳基，也可能抑制细胞因子，例如抑制 TNF、IL - 1、IL - 6 和 IL - 8。这样一来，本发明的化合物可用来制造预防或治疗由细胞因子介导的疾病的药物或用于预防或治疗细胞因子介导的疾病的方法，这类细胞因子有，例如 TNF、IL - 1、IL - 6 和 IL - 8。

本发明包括药物组合物，该药物组合物由治疗有效量的通式 I - V 的化合物以及至少一种可以药用的载体、赋形剂或稀释剂组成。

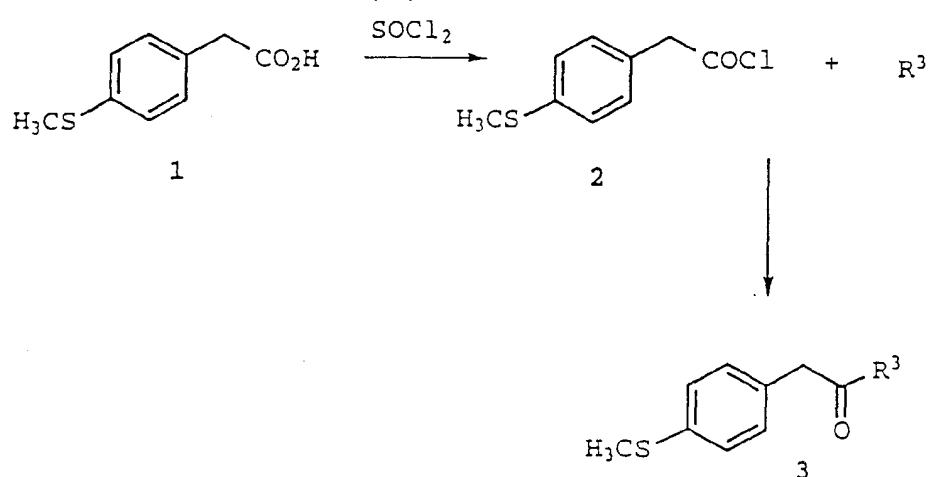
本发明还包括治疗被治疗主体的炎症或炎症相关的疾病的方法，该方法包括给被治疗主体以治疗有效量的通式 I - V 的化合物。

通式 I - V 的化合物家族中还包括它们的可以药用的盐类。术语“可以药用的盐类”是指通常用来与游离酸或游离碱形成的碱金属盐或形成的加合盐。盐的性质无根本的重要性，条件是它们可以药用。适宜的通式 I - V 的化合物的可以药用的酸加合盐可由无机酸或有机酸制备。这类无机酸的例子有盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适宜的有机酸可以选自脂肪酸、脂环酸、芳酸、芳基脂肪酸、杂环羧酸、羧酸和磺酸，例子有甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、氨基酸、甲磺酸、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、embonic acid (pamoic acid)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2 - 羟基乙磺酸、磺胺酸、硬

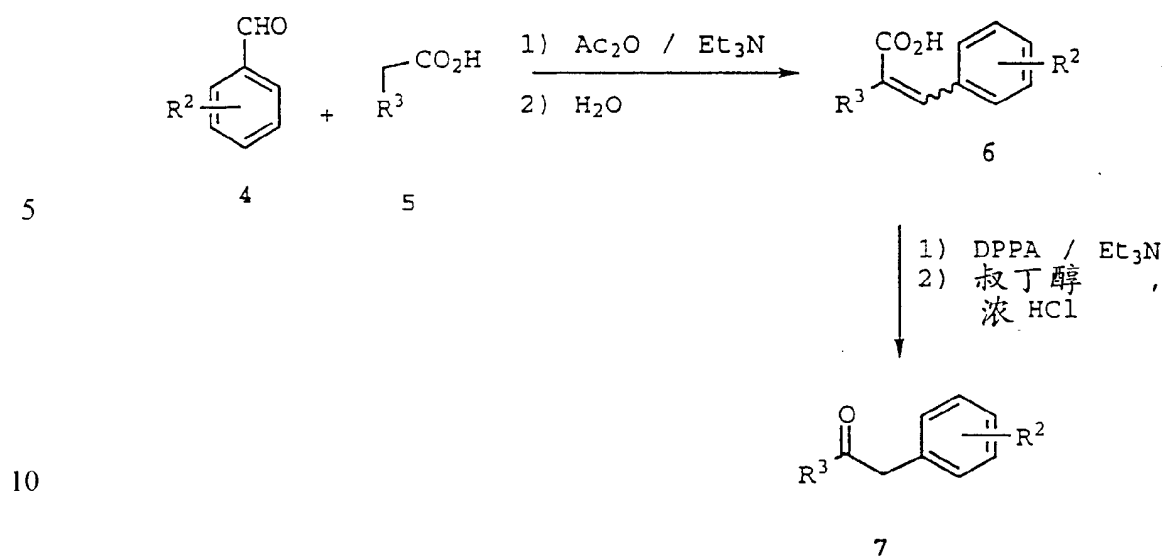
脂酸、环己基氨基磺酸、algenic acid、 β -羟基丁酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。适宜的药物上可以接受的通式 I - IV 的化合物的碱加合盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌的金属盐或由 N, N'-二苄基亚乙基二胺、氯代普鲁卡因、胆碱二乙醇胺、亚乙基二胺、麦格鲁明 (N-甲基葡萄糖胺) 和普鲁卡因制备的有机盐。所有这些盐都可以按照常规方法由对应的通式 I - V 的化合物例如与合适的酸或碱反应来制备。

通用的合成方法

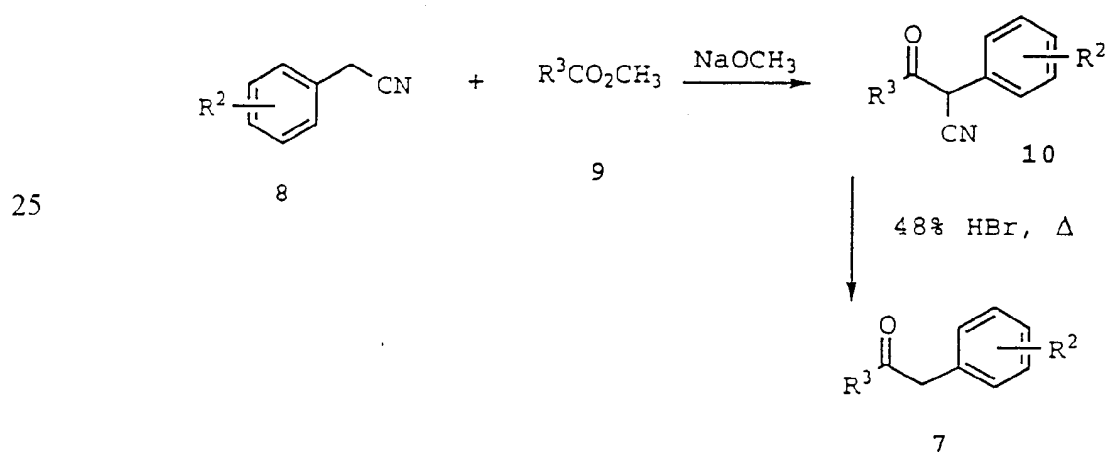
本发明的化合物可根据反应 I - XVII 的方法合成, 其中取代基 R^1 和 R^4 只要不说明, 定义就应与上面通式 I - V 相同。



反应式 I 说明制备取代的脱氧苯偶姻衍生物 3 常用的两步反应方法, 在步骤 1 中, 4-甲基硫代苯基乙酸 1 用氯化亚砷转变成相应的酰氯 2, 然后用 2 乙酰化各种芳香化合物, 反应在例如氯化铝样路易斯酸的存在下得到高收率的期待的脱氧苯偶姻 3, 该 F - C 酰化反应可以在惰性溶剂中进行, 例如在二氯甲烷、氯仿、硝基苯、1, 2 - 二氯乙烷、1, 2 - 二氯苯和类似的溶剂中进行。

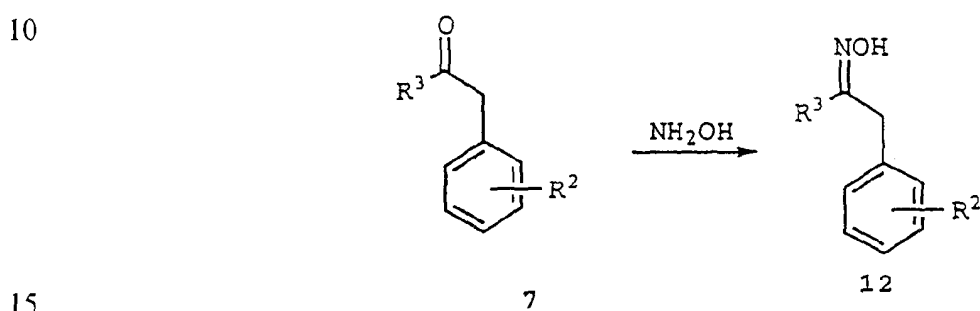


合成反应式 II 说明了通常从醛 4 和酸 5 制备取代的酮化合物 7 的 4 步反应方法。在步骤 1 中，醛 4 和取代的乙酸 5 一起在醋酐和三乙胺中加热，通过 Perkin 缩合形成 2, 3 - 二取代丙烯酸 6。在步骤 2 中，加入水，生成不含任何混合乙酸丙烯酸混合酸酐的酸 6。在大约 0 °C 和甲苯中，丙烯酸 6 与二苯基磷酰基叠氮 (DPPA) 和三乙胺反应，然后在室温下形成酰基叠氮，粗酰基叠氮物加热通过 Curtius 重排形成异氰酸乙酯、异氰酸乙酯与叔丁醇得到 N - 叔丁氧羰烯胺衍生物。用浓盐酸酸解得到取代的酮 7 中间体。

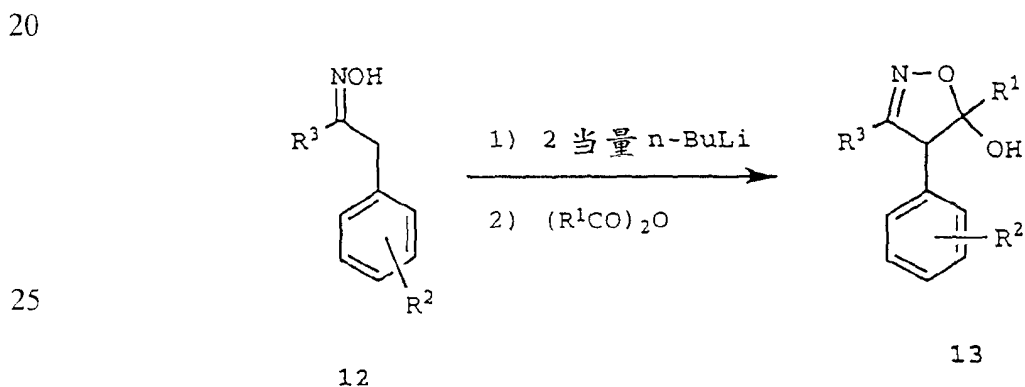


合成反应式 III 说的另一种方法, 取代苯基乙腈 8 和酯 9 通过 Claisen 反应可用于制备取代的酮 7 中间体。第一步, 取代的苯基乙腈 8 和酯 9 的混合物在甲醇等质子性溶剂中用甲醇钠一类的碱处理得到氰基酮 10。第二步, 氰基酮 10 在酸水溶液 (如在浓 HBr) 中水解。腈水解及
5 使端位的羧酸脱羧制得取代的酮中间体 7。

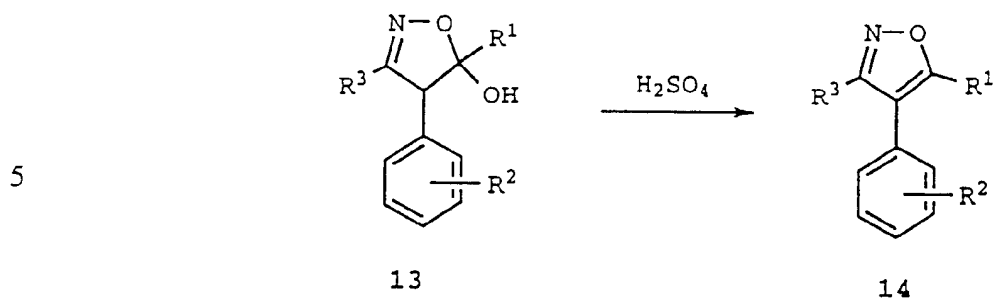
另一种合成方法可以形成期待的酮 7。这种可选方法包括合适的格氏试剂或锂试剂与取代的酸或乙酸的 Weinreb 酰胺反应。Weinreb 方法学在 Tetrahedron letters, 4171 (1977) 已有报道。



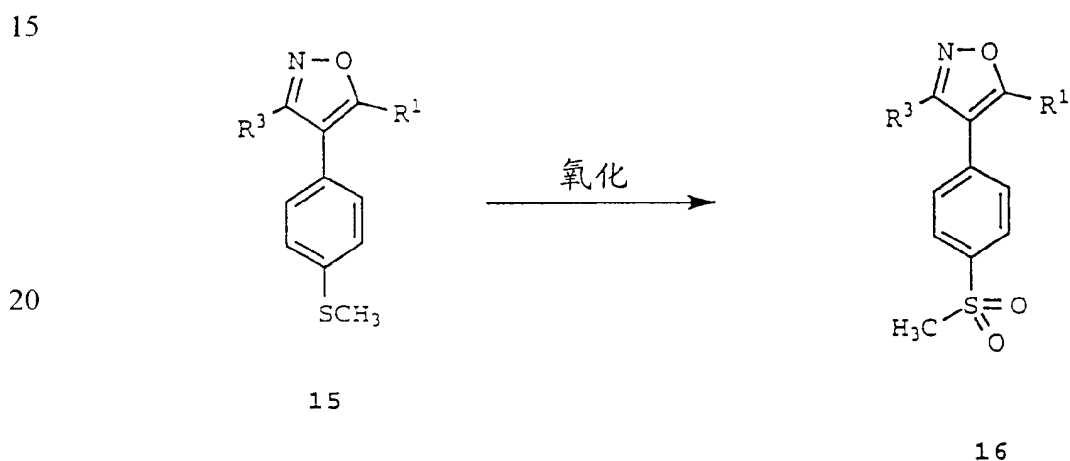
合成反应式 IV 说明常用于制备肟中间体 12 的方法。酮中间体 7 与羟胺 (常用羟胺盐酸盐与醋酸钠反应制备) 反应, 得到肟中间体 12。该反应使用的溶剂范围大, 如乙醇、甲苯和四氢呋喃。



合成反应式 V 说明了常用于制备水合异噁唑衍生物 13 的方法。取代肟 12 与两个当量的碱, 例如与正丁基锂的己烷溶液反应产生一个二价阴离子, 随后被酰化。适宜的酰化剂是酸酐、酰基咪唑、酯等等。反应混合物用稀酸水溶液淬灭, 水合异噁唑衍生物 13 可用结晶或层析方法分离。
30

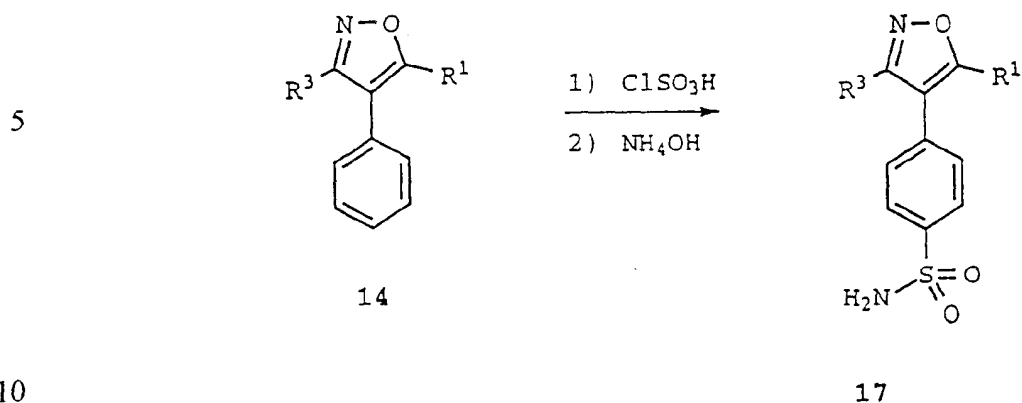


合成反应式 VI 说明常用于制备异噁唑类似物 14 的方法，即用水合
 10 异噁唑衍生物 13 脱水。取代的水合异噁唑 13 溶解于适宜的溶剂如甲苯
 中，与催化量至化学计算量的浓硫酸反应，使脱水，得到异噁唑衍生物
 14，其它酸例如浓 HCl、浓 HBr，以及许多其它酸也可用于这种转变作
 用。



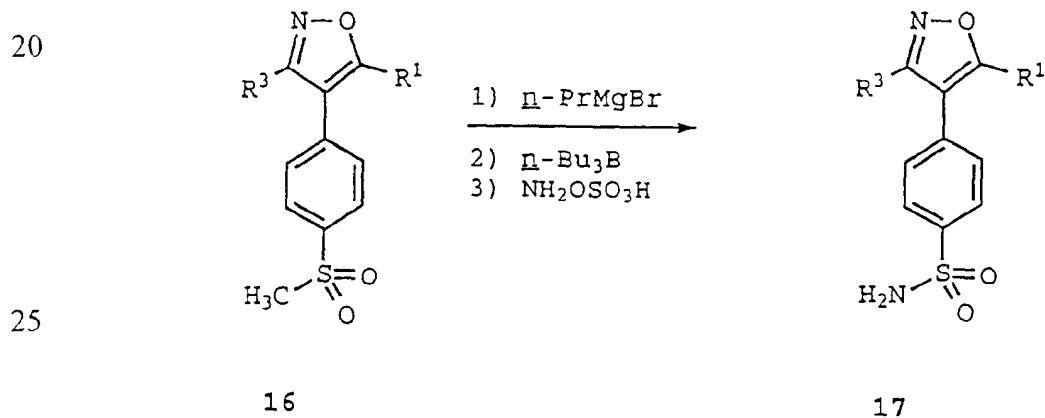
25 合成反应式 VII 说明从相应的 4 - [4 - (甲硫基) 苯基] 异噁唑
 15 制备取代的 4 - [4 - (甲基磺酰基) 苯基] 异噁唑类似物 16 的常用
 方法。芳香甲硫基衍生物 15 氧化成相应的芳香甲磺酰基化合物 16 可用
 多种方式完成，例如用两个当量的间氯过氧苯甲酸 (MCPBA)、两个
 当量的 Oxone (过氧单硫酸钾) 和许多其它氧化剂可完成此氧化反应。

30



合成反应式 VIII 说明从相应的 4 - 苯基异噁唑 14 制备取代的 4 - (4 - 氨基磺酰基) 苯基异噁唑类似物 17 的常用方法。该方法为将磺酰氨基直接导入得到 4 - 苯基异噁唑 14 或水合异噁唑 13 的两步方法。第

15 一步, 异噁唑 14 或水合异噁唑 13 在 0 °C 与 2 当量或 3 当量的氯磺酸反应形成相应的磺酰氯。第二步, 形成的磺酰氯加浓氨水得到磺酰胺衍生物 17。



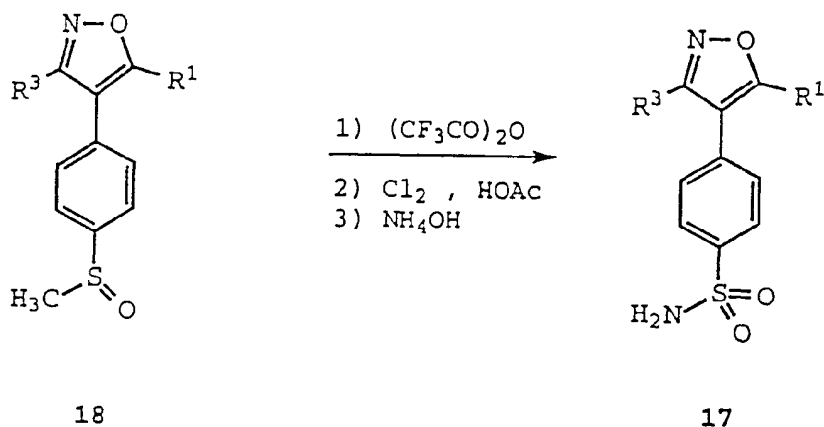
合成反应式 IX 说明从相应的甲基磺 16 制备氨基磺酰抗炎症药 17 的三

30 步方法。第一步, 在 - 78 °C 甲基磺 16 的 THF 溶液与烷基锂或烷基镁(格氏)试剂, 如与正丙基溴化镁反应。第二步, 第一步产生的阴离子在 - 78 °C 与有机硼烷, 例如与三正丁基硼烷反应, 然后升温至室温, 然后加

热至回流。第三步，加入羟胺 - O - 磺酸的水溶液得到相应的氨磺酰抗炎症药 17。该方法基本来自 Huang et al., Tetrahedron letters, 35, 7204 (1994)。

5

10

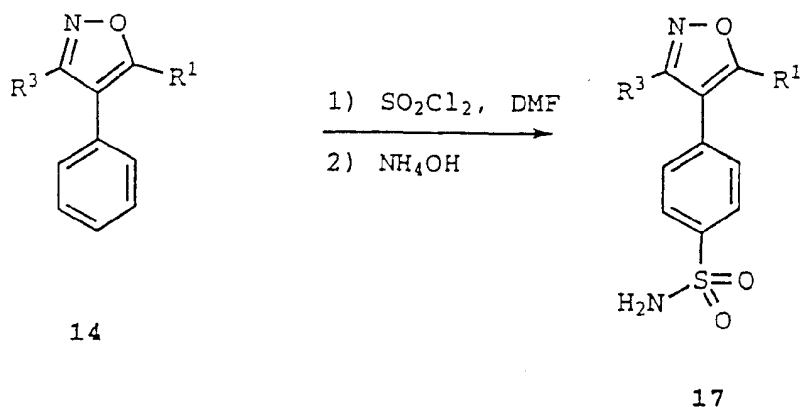


15

20

合成反应式 X 说明了从相应的甲基亚磺酰基类似物 18 制备磺酰胺抗炎症药 17 的三步方法。甲基亚磺酰基衍生物 18 可从相应的甲磺基化合物 15 用 1 当量氧化剂例如 MCPBA 氧化制得。第一步，甲基亚磺酰基化合物 18 与三氟醋酐进行 Pummerer 重排反应。第二步，粗 Pummerer 重排产物溶解在乙酸中并与氯气反应得到磺酰氯。第三步，磺酰氯与浓氨反应转变成相应的磺酰胺抗炎症药 17。该方法取自 Kharash, J. Am. Chem. Soc., 73, 3240 (1951)。

25

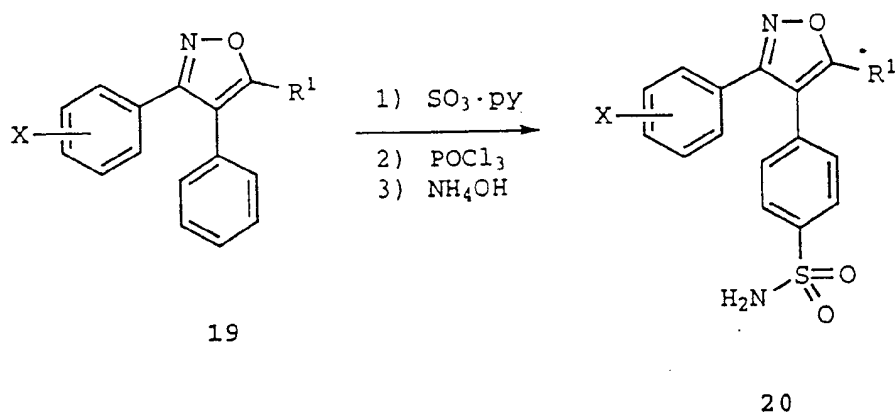


30

合成反应式 XI 说明从相应的 4 - 苯基异噁唑衍生物 14 制备磺酰胺
 抗炎药 17 常用的两步方法。第一步，磺酰氯和 DMF 的混合物在室温
 反应，然后与 4 - 苯基异噁唑 14 混合加热至大约 100 °C。这样形成的磺
 酰氯与过量的浓氨反应得到抗炎剂磺酰胺 17。

5

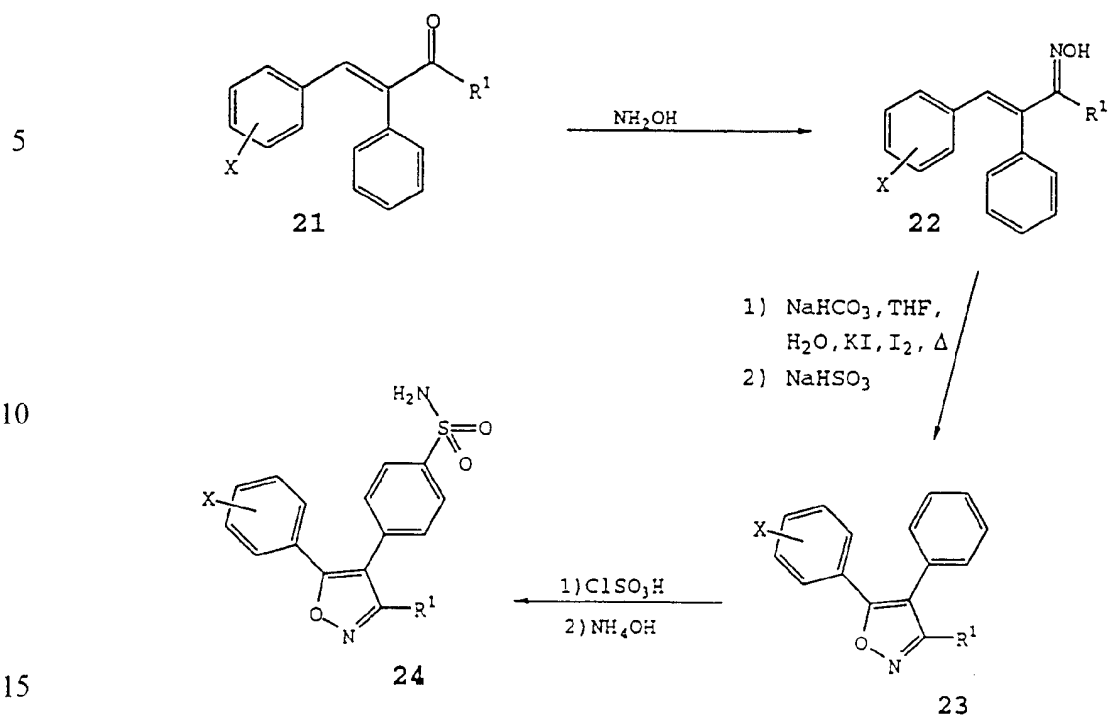
10



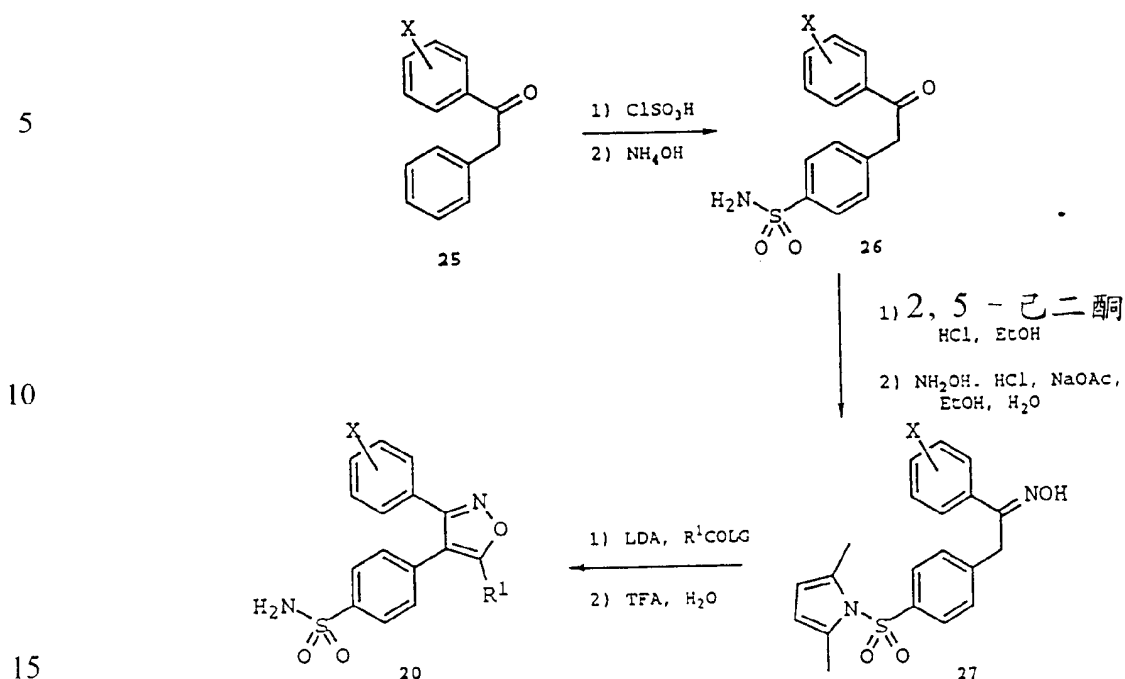
15

20

合成反应式 XII 说明从 4 - 苯基异噁唑 19 制备磺酰胺抗炎药 20
 的常用三步方法。第一步，在大约 100 °C 时与三氧化硫吡啶络合物反应
 将 4 - 苯基异噁唑 19 转变成相应的磺酸。第二步，通过与氯化氧磷作用
 该磺酸转变成磺酰氯。第三步，磺酰氯与过量的浓氨反应得到抗炎药
 磺酰胺 20。



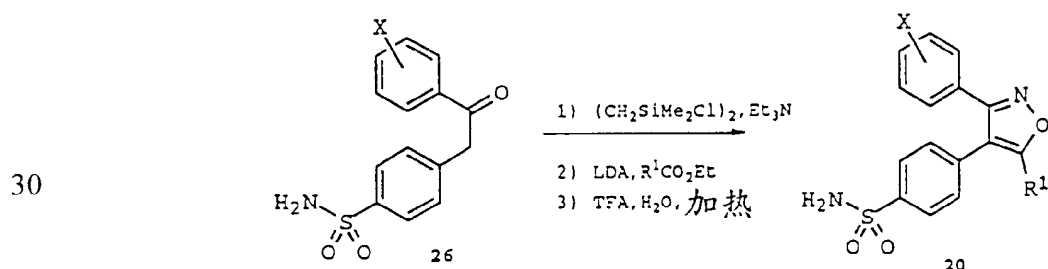
合成反应式 XIII 说明了从 1,2 - 二苯基丁烯酮 21 制备 4,5 - 二苯基异噁唑抗炎药 24 的常用三步方法。第一步，通过与反应式 IV 类似的方法，将 1,2 - 二苯基酮 21 用羟胺处理转变成相应的肟 22。第二步，
20 两步将肟 22 转变成 4,5 - 二苯基异噁唑 23。肟 22 在碱的存在下，如在碳酸氢钠存在下，与碘化钾和碘反应，加热生成卤化物中间体。加入亚硫酸氢钠形成异噁唑 23。异噁唑 23 通过反应式 VIII、XI 或 XII 中的任一方法转变成磺酰胺。



反应式 XIV 说明了制备取代的异噁唑衍生物的 5 步方法，第一步，取代的苯基苄基酮 25 首先与氯磺酸反应，随后与氨水反应使端位的磺酰氯转变成磺酰胺，得到相应的磺酰胺衍生物 26。第二步，在盐酸和乙醇存在下磺酰氨 26 与 2, 5 - 己二酮反应以 2, 5 - 二甲基吡咯衍生物的形式保护起来。在醋酸钠的乙醇水溶液的存在下，这样得到的 2, 5 - 二甲基吡咯与羟胺盐酸盐反应转变成肟 27。肟 27 与稍多于 2 当量的二异丙基氨基锂 (LDA) 反应，然后将得到的二价阴离子用适当的酰化剂淬灭，如用酸酐、酰氯、酯、乙酰咪唑等等淬灭，得到水合异噁唑。最后一步，水合异噁唑用酸脱水，未保护的磺酰胺与温热的三氟醋酸 (TFA) 水溶液反应，最后形成磺酰胺衍生物 20。

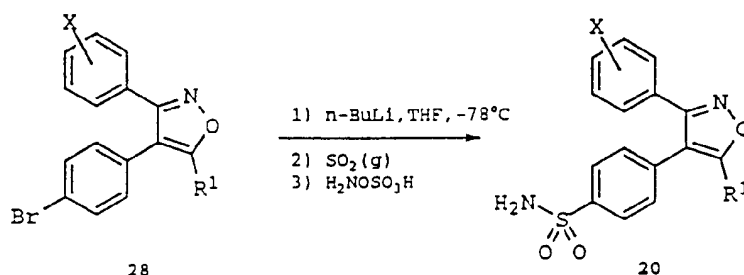
20

25



合成反应式 XV 说明了制备取代的异噁唑衍生物 20 的三步合一的方法。第一步, 苯基苄基酮磺酰胺衍生物与 1,2-双(氯二甲基硅基)乙烷在三乙胺存在下反应, 以环二硅胺衍生物的形式保护; 第二步, 环二硅胺保护的磺酰胺与过量的二异丙基氨基锂反应, 随后将得到的二价阴离子用酯淬火, 得到相应的水合异噁唑衍生物。第三步, 反应混合物与三氟醋酸水溶液反应使水合异噁唑的脱水和氨磺酰基脱保护, 得到期待的异噁唑衍生物 20。

10



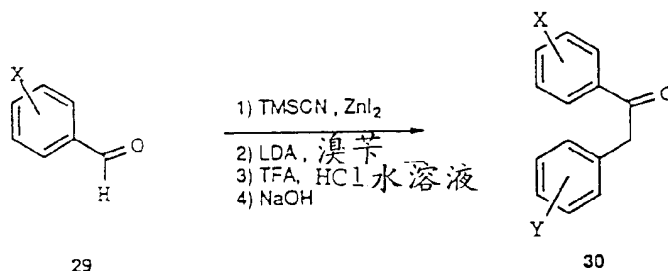
15

合成反应式 XVI 说明了从芳香溴化物制备芳香磺酰胺的三步方法, 第一步, 芳香溴化物以发生金属转移作用, 生成相应的锂衍生物, 该衍生物然后立即与二氧化硫气体反应生成芳香亚磺酸, 该亚磺酸与羟胺-O-磺酸和醋酸钠反应直接转变成磺酰胺。

20

类似地, 由在异噁唑 3 位上有(4-溴苯)取代基的化合物开始, 用该方法可以制备在该位置上有苯磺酰胺的异噁唑。

25



30

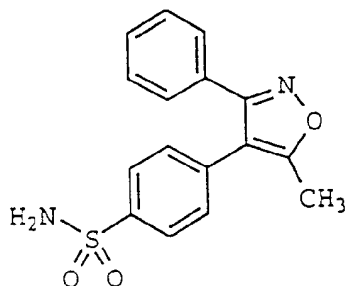
合成反应式 XVII 说明了制备选择的苯基苄基酮衍生物 30 的四步一锅烴方法。第一步, 在催化量的碘化锌的存在下, 取代的苯甲醛 29 与三甲基硅基氰化物缩合, 转变成相应的三甲基硅基氰醇。第二步, 三甲基

硅基氰醇与二异丙基氨基锂反应形成相应的酰基阴离子，再被取代的溴苄烷基化，得到苯基苄基酮 30 的三甲基硅基氰醇。第三步和第四步，三甲基硅基氰醇先用三氟醋酸和盐酸水溶液水解，得到相应的氰醇，再与氢氧化钠反应转变成 30。

- 5 下面的实施例详细描述了制备通式 I - V 的化合物的方法。这些详细描述属于本发明的范围，并用作属于本发明一部分的上面描述的一般的合成方法的例证。这些详细描述只是为了达到解释的目的，而不限制本发明的范围。除另有说明外，本文的使用的所有的份都用重量表示、所有温度都是摄氏度。所有化合物的 NMR 光谱都与它们指定的结构相
- 10 符。

实施例 1

15



20

4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. 苯基苄基酮 - 肟的制备

- 肟胺盐酸盐 (9.21g, 0.132mol) 和氢氧化钾 (7.43g, 0.132mol) 悬浮在绝对乙醇 (50ml) 中，室温搅拌 30 分钟，一次加入苯基苄基酮 (20.0g, 0.102mol) 的甲苯 (200ml) 溶液，黄色悬浮液在氮气套内回流 16 小时。悬浮液冷至室温，倾入水中 (200ml)，体系用乙酸乙酯 2 × 150mL 萃取，合并有机溶液，用饱和食盐水 (200mL) 洗涤，无水硫酸镁干燥、过滤。减压除去溶剂得到粗产品固体。固体用热乙醇/水重结晶，过滤，用水洗涤，干燥后得到苯基苄基酮 - 肟的白色晶体 (17.7g, 82 %)：mp 87 - 90 °C，质谱， $MH^+ = 212$ ，高分辨质谱计算值：
- 25 $C_{14}H_{13}NO$ ：211.0997，实测值：211.0949。
- 30

步骤 2. 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

步骤 1 得到的苯基苄基酮肟 (6.00g, 28.40mmol) 的无水四氢呋

喃 (THF , 80mL) 的溶液冷至 -20°C 。 35 分钟内通过注射器往上述冷溶液中加入正丁基锂 (1.6N 的己烷溶液 44.4mL) , 反应温度维持在 -10 或低于 -10°C 。该深红色溶液在 -10°C 搅拌 1 小时, 回温至室温, 然后在室温再搅拌 1 小时。一次性加入醋酐 (3.2mL , 34.1mmol) , 得到的悬浮液不控制温度搅拌 2 小时。加入水 (100mL) , 溶液倾到 1N HCl (100mL) 中, 用乙酸乙酯 ($2 \times 200\text{mL}$) 萃取。合并有机溶液, 用盐酸 (1N HCl , 100mL) 洗涤, 饱和食盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤。得到的溶液减压浓缩, 得到粗油状物, 该油状物用硅胶柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (10 - 50 % 乙酸乙酯) 洗脱, 适当的组分浓缩得到 5.0g 的 3,4 - 二苯基 - 4 - 氢化 - 5 - 羟基 - 5 - 甲基异噁唑。该固体冷至 0°C , 然后溶解在冷的氯磺酸 (15mL) 中。该棕色溶液在 0°C 搅拌 2 小时, 然后滴加到搅拌着的悬浮的冰 (200mL) 和二氯甲烷 (200mL) 中。分层, 在 0°C 将有机相直接加到饱和的氢氧化铵 (100mL) 溶液中。二相溶液在 0°C 激烈搅拌 2 小时, 分层, 水层用二氯甲烷 (50ml) 洗涤。合并有机溶液, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸发除去大约原来体积一半的溶剂。形成结晶。搅拌的悬浮液冷至 0°C 并维持 30 分钟。过滤晶体, 用冷的二氯甲烷洗涤, 干燥得到 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺 (2.7g , 30 %) : mp $172 - 173^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{CN}/500\text{MHz}$) δ 7.86 (d , $J = 8.39\text{Hz}$, 2H), 7.45 (m , 1H), 7.39 (s , 4H), 7.37 (d , $J = 8.39\text{Hz}$, 2H), 5.70 (s , 2H), 2.46 (s , 3H) 。质谱: $\text{MH}^+ = 315$ 。

用相同的方法, 只是用其它适当的取代的酸酐和酯代替酸酐, 制备下述化合物:

1a) 4 - [5 - 己基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp $140-141^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.93 (d , $J = 8.66\text{Hz}$, 2H), 7.28 - 7.42 (m , 7H), 4.81 (s , 2H), 2.83 (q , $J = 7.65\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t , $J = 7.45$, 3H) , 质谱: $\text{M}^+\text{H} = 329$ 。元素分析计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C , 62.18 ; H , 4.91 ; N , 8.53 ; S , 9.76 。实测值: C , 62.07 ; H , 4.88 ; N , 8.42 ; S , 9.61 。

1b) 4 - [5 - 丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp $147 - 148^{\circ}\text{C}$, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (d , $J = 8.46\text{Hz}$, 2H) , 7.28 - 7.44 (m , 7H) , 4.83 (s , 2H) , 2.77 (t , $J = 7.25$,

- 2H), 1.71 - 1.85 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.45$, 3H), 元素分析计算值 $C_{18}H_{18}N_2O_3S_1$: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18; S, 9.36。实测值: C, 63.19; H, 5.32; N, 8.23; S, 9.44。质谱 M^+H 343。
- 5 1c) 4 - [5 - 异丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 166 - 168 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J = 8.46Hz$, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 7H), 4.80 (s, 2H), 3.08 - 3.20 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.58Hz$, 6H), 质谱: M^+H 343。
- 1d) 4 - [5 - 丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 129 - 131 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J = 8.46Hz$, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 2.79 (t, $J = 7.45$, 2H), 1.67 - 1.79 (m, 2H), 1.30 - 1.42 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.25$, 3H), 元素分析计算值 $C_{19}H_{20}N_2O_3S_1$: C, 64.02; H, 5.66; N, 7.86; S, 8.99。实测值: C, 63.22; H, 5.52; N, 7.51; S, 8.67。
- 15 1e) 4 - [5 - 异丁基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 159 - 160 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J = 8.46Hz$, 2H), 7.28 - 7.42 (m, 7H), 4.84 (s, 2H), 2.66 (d, $J = 7.25Hz$, 2H), 2.08 - 2.22 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.65$, 6H), 高分辨质谱计算值 $C_{19}H_{20}N_2O_3S$: 221.0841, 实测值: 221.0827。元素分析计算值: $C_{19}H_{20}N_2O_3S$: C, 64.02; H, 5.66; N, 7.86; S, 8.99。实测值: C, 63.94; H, 5.65; N, 7.86; S, 8.90。
- 20 1f) 4 - [5 - 环己基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 191 - 193 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (d, $J = 8.46Hz$, 2H), 7.27 - 7.41 (m, 7H), 4.85 (s, 2H), 2.62 - 2.85 (m, 1H), 1.67 - 1.95 (m, 7H), 1.22 - 1.38 (m, 3H), 质谱: M^+H 383 高分辨质谱计算值 $C_{21}H_{22}N_2O_3S$: 383.1429, 实测值: 383.1452。
- 25 1g) 4 - [5 - 新戊基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.94 (d, $J = 8.46Hz$, 2H), 7.26 - 7.39 (m, 7H), 4.82 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 0.94 (s, 9H)。质谱 M^+H 371。
- 30 1h) 4 - [5 - 环己基甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 151 - 153 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, $J = 8.46Hz$, 2H),

7.29 - 7.43 (m, 7H), 4.82 (s, 2H), 2.67 (d, J = 7.05Hz, 2H), 1.60 - 1.92 (m, 5H), 0.85 - 1.30 (m, 6H)。质谱 M^+H 397。

li) 4 - [5 - (4 - 氯苯基) 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 107 - 108 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$ 和 CD_3OD) δ 7.91 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.26 - 7.42 (m, 9H), 7.14 (d, J = 8.46Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 质谱: M^+H = 425, 高分辨质谱计算值 $C_{22}H_{17}ClN_2O_3S$: 425.0727, 实测值: 425.0736。

lj) 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 172 - 175 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.30 - 7.50 (m, 7H), 6.72 (t, J = 52.57Hz, 2H), 4.87 (s, 2H)。 ^{19}F NMR ($CHCl_3$) - 116.45 (d, J = 53.02Hz) 质谱 M^+H 351。

lk) 4 - [5 - 氯甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 131 - 133 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.34 - 7.46 (m, 7H), 4.84 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 质谱: M^+H 349, 高分辨质谱计算值 $C_{16}H_{13}ClN_2O_3S$: 348.0335, 实测值: 348.0316。

ll) 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 260 - 269 °C, ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.038 (s, >1H exch), 8.42 (d, J = 8.06HZ, 2H), 8.12 - 8.28 (m, 5H), 7.97 (d, J = 8.26Hz, 2H), 质谱 M^+H 316。

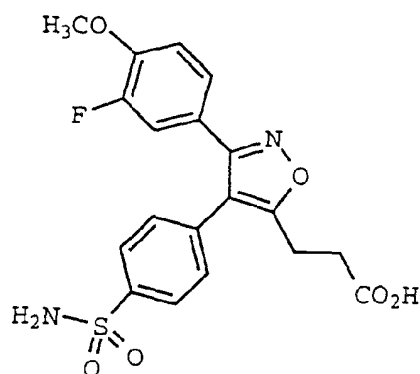
lm) 4 - [5 - 丙基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: ^1H NMR ($CDCl_3$ 和 CD_3OD) δ 7.95 - 7.78 (m, 2H), 7.10 - 7.40 (m, 7H), 2.65 - 2.78 (m, 2H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 0.88 - 0.99 (m, 3H)。质谱 M^+H 344。

ln) 4 - [5 - 甲氧基甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 82 - 118 °C, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.93 (d, J = 8.66Hz, 2H), 7.31 - 7.45 (m, 7H), 4.81 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 质谱: M^+H 345, 高分辨质谱计算值 $C_{17}H_{16}N_2O_4S$: 344.0831, 实测值: 344.0807。

lo) 4 - [5 - (3 - 羟基丙基) - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰

胺: mp 88 - 142 °C, ^1H NMR (CDCl_3 和 CD_3OD) δ 7.90 (d, J = 8.66Hz, 2H), 7.26 - 7.42 (m, 7H), 3.66 (t, J = 6.04Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.45Hz, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 质谱: M^+H 349, 高分辨质谱计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: 358.0987, 实测值: 358.0958。

实施例 2



[4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 丙酸

步骤 1. 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制
备

氯化铝 (9.4g, 70.5mmol) 悬浮在 2 - 氟苯甲醚 (6.6mL, 58.8mmol) 和无水氯仿 (200mL) 的溶液中, 在干燥的氮气套内冷至 0 °C。20 分钟内将苯乙酰氯 (8.6mL, 64.7mmol) 的无水氯仿 (50mL) 溶液加入到激烈搅拌下的上述悬浮溶液中, 维持反应温度低于 5 °C。该浅黄色溶液在 0 °C 搅拌 1 小时, 然后倾到冰 (200mL) 中, 不控制温度搅拌 16 小时。分层, 水层用二氯甲烷 (2 × 100mL) 萃取。合并的有机溶液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂。得到的固体用沸己烷重结晶, 过滤干燥, 得 12.9g (90 %) 的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮白色晶体。 ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300\text{ MHz}$) δ 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 8.46, 8.26 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。 ^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/282.2\text{ MHz}$) - 134.875 (m)。

步骤2: 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟
的制备

羟胺盐酸盐 (3.7g, 53.2mmol) 和氢氧化钾 (2.98g, 53.2mmol) 悬浮在绝对乙醇 (25mL) 中搅拌 30 分钟。将从步骤 1 得到的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (10.0g, 40.9mmol) 的甲苯 (150mL) 悬浮液一次性加入到上述溶液中。该黄色悬浮液加热回流 16 小时, 然后将悬浮液冷至室温。加水 (100mL), 得到的溶液用乙酸乙酯 (2 × 100mL) 萃取。合并有机溶液, 用饱和食盐水 (100mL) 洗涤有机相, 用无水硫酸镁干燥、过滤, 得到的溶液减压蒸去溶剂得到残留物粗品。残留物用沸乙醇/水结晶、过滤、干燥, 得 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟, 为象牙色结晶 (10.0g, 94 %): ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300 \text{ MHz}$) δ 7.42 (dd, $J = 12.69, 2.01, 1\text{H}$), 7.36 - 7.19 (m, 6H), 6.89 (dd, $J = 8.66, 8.46 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 4.16 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). ^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/282.2 \text{ MHz}$) 135.517 (m)。

步骤3: [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 4 - 苯基 - 异噁唑 - 5 - 基] 丙酸的制备

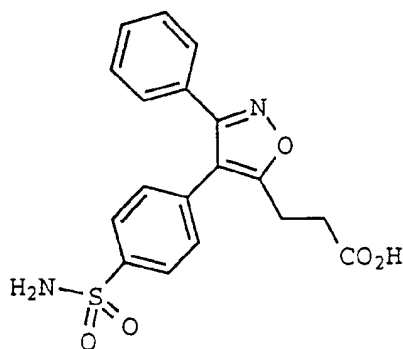
由步骤 2 制得的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟 (2.00g, 7.71mmol) 和无水四氢呋喃 (80mL) 在氮气套内冷至 -20°C , 在 20 分钟内通过注射器加入正丁基锂 (1.6N, 12.0mL), 维持反应温度低于 -10°C 。该深红色的悬浮液在 -20°C 搅拌 1 小时, 回温至室温, 再在室温搅拌 1 小时。一次性加入丁二酸酐 (926mg, 9.26mmol), 不控制温度将该黄色反应液搅拌 16 小时。加入浓硫酸 (2.1mL), 反应加热至回流。回流 2 小时后, 棕色混合物冷至室温, 用水 (100mL) 稀释, 用乙醚 (2 × 100mL) 萃取。醚溶液加稀氢氧化钠溶液 (2 × 100mL) 萃取, 合并碱萃取液, 用浓盐酸酸化至 $\text{pH} < 2$ 。酸性水溶液用乙醚 (2 × 100mL) 萃取。该醚溶液减压蒸发得到残留物。残留物用硅胶柱 (200cm) 纯化, 用 10 % 的甲醇/二氯甲烷溶液洗脱, 浓缩适当的组分, 得到粗产物固体。该固体用热乙醇和 0.1N HCl 重结晶、过滤、干燥, 得到 [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 丙酸, 为象牙色结晶 (367mg, 14 %): mp $129 - 131^\circ\text{C}$ (分解), 质谱: $\text{MH}^+ = 342$, ^1H NMR

($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$) δ 7.39 (m, 3H), 7.22 - 7.12 (m, 4H), 6.87 (t, $J = 8.46\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 8.05\text{Hz}$, 2H), 2.80 (t, $J = 8.05\text{Hz}$, 2H), ^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/282.2\text{MHz}$): - 135.466 (m)

5 步骤4. [4 - [4 - (氨基磺酰基)苯基] - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基)异噁唑 - 5 - 基]丙酸的制备

从步骤3制得的[3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]丙酸 (250mg, 0.73mmol) 和硫酸 (1mL) 溶解在绝对乙醇 (10mL) 中。该无色溶液加热至回流并回流 16 小时。该溶液冷至室温, 加水 (20mL) 稀释。水溶液用乙醚 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取, 合并醚溶液, 用稀氢氧化钠 (30mL) 洗涤醚溶液。有机溶液用硫酸镁干燥、过滤、减压蒸发得到油状物。该油状物冷至 0°C , 然后加入氯磺酸 (0°C , 12mL)。在氮气套内将反应在 0°C 维持 2 小时, 然后小心地倾到冰中。冰层用二氯甲烷 ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取, 有机层直接加到搅拌的 0°C 饱和的 NH_4OH 溶液 (40mL) 中。两相反应在 0°C 反应 3 小时。分层, 水层用二氯甲烷 (30mL) 萃取。合并有机相溶液, 用硫酸镁干燥、过滤、减压蒸发得到粗产品泡状物。该泡状物溶于二氧六环 (30mL), 加入氢氧化钠水溶液 (10%, 0.9mL), 溶液加热回流 1 小时。溶液冷至室温, 加水 (20mL) 稀释。水层用乙醚 ($2 \times 30\text{mL}$) 萃取, 合并醚溶液, 加稀氢氧化钠溶液 (5%, $2 \times 30\text{mL}$) 萃取。合并醚溶液, 用稀氢氧化钠溶液 (5%, $2 \times 30\text{mL}$) 萃取。合并水溶液, 用浓盐酸酯化至 $\text{pH} < 2$ 。酸水溶液用乙醚 ($2 \times 30\text{mL}$) 萃取。最后得到的乙醚溶液用硫酸镁干燥、过滤、减压蒸发得到粗产物固体。该固体用乙醇/0.1N HCl 重结晶、过滤、干燥、得到 [4 - [4 - (氨基磺酰基)苯基] - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基)异噁唑 - 5 - 基]丙酸, 为奶油色结晶 (182mg, 59%): mp $159 - 161^\circ\text{C}$ (分解), ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$) δ 7.91 (d, $J = 8.66\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 8.66\text{Hz}$, 2H), 7.14 (dd, $J = 11.88, 2.01\text{Hz}$), 7.02 (d, $J = 8.46\text{Hz}$), 6.87 (t, $J = 8.46\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 7.45\text{Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 7.45\text{Hz}$, 2H), ^{19}F NMR ($\text{CDCl}_3/282.2\text{MHz}$): - 135.020 (m)

实施例 3



10

[4-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]丙酸
 步骤 1. [3,4-二苯基异噁唑-5-基]丙酸的制备

[3,4-二苯基异噁唑-5-基]丙酸的制备可根据实施例 2，步骤 3 的方法，从实施例 1，步骤 1 得到的苯基苄基酮肟与丁二酸酐反应制得，收率 45 %。mp 123 - 125 °C (分解)，元素分析计算值：
 C₁₈H₁₅NO₃: C, 73.71; H, 5.15; N, 4.78; 实测值: C, 73.78; H, 5.18; N, 4.72。

步骤 2. [4-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]丙酸乙酯的制备

在催化量硫酸的存在下，[3,4-二苯基异噁唑-5-基]丙酸与乙醇反应制得相应的乙酯，根据实施例 2 步骤 4 的方法，该乙酯立即与氯磺酸反应，随后与氨反应。得到磺酰胺粗产品用闪式色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷 (10 - 50 % 乙酸乙酯) 洗脱，浓缩适当的组分，得到 [4-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]丙酸乙酯
 的玻璃状固体 (248mg, 60 %)：质谱: MH⁺ = 401, ¹H NMR (CDCl₃/300MHz) δ 7.93 (d, J = 8.46Hz, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 7H), 4.84 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.04Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.45, 2H), 2.81 (t, J = 7.45Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.04Hz, 3H)。该产品未经纯化直接用于下步反应。

步骤 3. [4-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]丙酸的制备

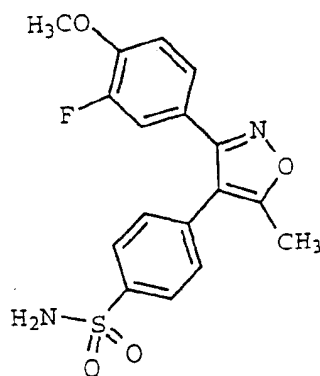
从步骤 2 得到的 [4-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3-苯基异

噁唑-5-基]丙酸乙酯和氢氧化钠水溶液(10%, 0.30mL)溶解在二氧六烷(15mL)中。该溶液加热回流16小时。冷至室温,加水(20mL),溶液用乙醚(2×30mL)萃取。合并的醚溶液用稀氢氧化钠溶液(5%, 2×30mL)萃取。合并所有水溶液,用浓盐酸酸化至pH<2。酸性水溶液用乙醚(2×30mL)萃取。最后的醚层用硫酸镁干燥、过滤、减压蒸发得到粗产物固体。该固体用二氯甲烷研磨得到结晶。该悬浮液冷至0℃、过滤、和己烷洗涤、干燥、得到[4-[4-(氨基磺酰基)苯基]-3-苯基异噁唑-5-基]丙酸,为白色结晶固体(135mg, 73%): mp 207℃, 质谱: $MH^+ = 373$, 元素分析: 计算值: $C_{18}H_{16}N_2O_5S$: C, 58.06; H, 4.33; N, 7.52; S, 8.61。实测值: C, 57.87; H, 4.35; N, 7.49; S, 8.54。

实施例4

15

20



4-[3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯磺酰胺

25 步骤1. 3-[3-氟-4-甲氧基苯基]-5-甲基-4-苯基异噁唑的制备

从实施例2步骤2中得到的1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-苯基-乙-1-酮肟(2.50g, 9.64mmol)与无水四氢呋喃(100mL)在氮气套内冷至-20℃,通过注射器在20分钟内加入正丁基锂(1.6N, 15.0mL),维持反应温度<-10℃。在-20℃该深红色的悬浮液搅拌1小时,回温至室温,在室温搅拌1小时。一次性加入醋酐(1.1mL, 11.6mmol)。黄色反应液在不控温下搅拌2小时。反应液倾到盐酸水溶

液 (1N, 100mL) 中, 用乙酸乙酯 (2 × 100mL) 萃取。合并有机相, 用盐酸水溶液 (1N, 100mL) 和饱和食盐水 (100mL) 各洗涤一次, 用硫酸镁干燥、过滤、减压蒸发得到粗产品油状物。该油状物用硅胶柱 (250mL) 纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (10 - 40 % 乙酸乙酯) 洗脱, 浓缩适当的组分得到 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 4 - 氢 - 5 - 羟基 - 4 - 苯基 - 5 - 甲基异噁唑 (986mg)。该中间体溶解在四氢呋喃 (40mL) 中。加入浓硫酸 (0.9mL), 反应液加热至回流。1 小时后, 溶液冷至室温, 加水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (2 × 50mL) 萃取。合并的有机相用盐酸水溶液 (1N, 50mL) 洗涤, 饱和碳酸氢钠水溶液 (2 × 50mL) 洗涤和饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 硫酸镁干燥、过滤减压蒸发得到粗产品, 为黑色油状物。用 50 % 的二氯甲烷/己烷溶液洗涤油状物, 化合物溶解于溶液中, 而黑色杂质不溶。得到的溶液减压蒸发得到 >97mg (29 %) 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑的泡泡糖状物: 质谱: $MH^+ = 284$, 元素分析: 计算值: $C_{17}H_{14}NO_2F$: C, 72.07; H, 4.98; N, 4.94。实测值: C, 72.13; H, 4.98; N, 4.92。

步骤 2. [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

氯磺酸 (8mL) 冷至 0 °C。一次性加入从步骤 1 得到的 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 (375mg, 1.32mmol)。该棕色溶液在氮气套内于 0 °C 搅拌 2 小时, 然后滴加至冰 (50mL) 中。冰层用二氯甲烷 (2 × 30mL) 萃取, 有机萃取液直接加入到 0 °C 的饱和氢氧化铵水溶液中。该二相反应液在 0 °C 剧烈搅拌 2 小时, 分层。水层用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用硫酸镁干燥、过滤、减压蒸发得到粗产物固体。该固体用乙醇和水重结晶, 过滤、干燥, 得到 4 - [3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺, 为象牙色结晶 (275mg, 55 %): mp 175 °C (分解), 质谱: $MH^+ = 363$, 元素分析: 计算值: $C_{17}H_{15}N_2O_4FS$: C, 56.47; H, 4.17; N, 7.73; S, 8.85。实测值: C, 56.47; H, 4.19; N, 7.66; S, 8.81。

用类似的方法, 只是用其它适当的取代的酮代替苯基苄基酮, 制备下列化合物:

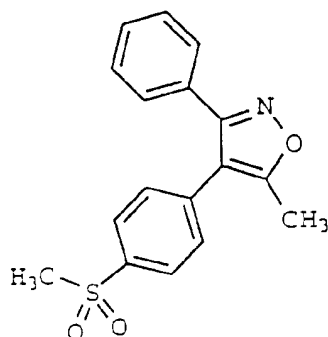
- 4a) 4 - [3 - (4 - 氯苯基) - 5 - 甲基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 162 - 164 °C, ^1H NMR (CDCl_3) 7.97 (d, 2H, $J = 8.46\text{Hz}$), 7.33 - 7.26 (m, 7H), 2.48 (s, 3H), 元素分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{SCl}$: C, 55.1; H, 3.76; N, 8.03。实测值: 5 C, 55.12; H, 3.78; N, 8.03。
- 4b) 4 - [3 - (4 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 152 - 156 °C, ^1H NMR (CDCl_3) 2.48 (s, 3H), 4.84 (bs, 2H), 7.04 (t, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.33 - 7.40 (m, 4H), 7.94 (d, 2H, $J = 8.4$)。高分辨质谱计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: 10 333.0709。实测值: 333.0704。
- 4c) 4 - [3 - (4 - 氟 - 4 - 甲基苯基) - 5 - 甲基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 146 - 150 °C, ^1H NMR (CDCl_3) 2.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.97 (bs, 2H), 6.93 (t, 1H, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.04 (m, 1H), 7.26 - 7.37 (m, 3H), 7.94 (d, 2H, $J =$ 15 8.3)。高分辨质谱计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: 347.0866。实测值: 347.0865。元素分析计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 58.95; H, 4.37; N, 8.03。实测值: C, 58.09; H, 4.47; N, 8.03。
- 4d) 4 - [3 - (3 - 氯 - 4 - 甲基苯基) - 5 - 甲基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 120 - 122 °C, ^1H NMR (CD_3OD) 2.30 (s, 3H), 20 2.48 (s, 3H), 4.84 (bs, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 4H), 7.92 (d, 2H, $J = 8.4$)。高分辨质谱计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: 363.0570。实测值: 363.0584。元素分析: 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 56.28; H, 4.17; N, 7.72。实测值: C, 56.02; H, 4.38; N, 7.54。
- 25 4e) 4 - [5 - 甲基 - 3 - (3 - 吡啶基) - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 110 - 115 °C (分解), ^1H NMR (CDCl_3) 8.57 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.88, 7.24 (AB quartet, 4H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。质谱: $\text{M}^+\text{H} = 316$ 。
- 4f) 4 - [5 - 甲基 - 3 - (4 - 吡啶基) - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰 30 胺: mp 108 - 110 °C (分解), ^1H NMR (CDCl_3) 8.51 (d, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.9 (d, 2H, $J = 8.46\text{Hz}$), 7.30 - 7.26 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。质谱 $\text{M}^+\text{H} = 316$, 元素分析:

计算值: $C_{15}H_{13}N_3O_3S \cdot H_2O$: C, 54.05; H, 4.54; N, 12.62。

实测值: C, 53.65; H, 4.08; N, 12.42。

4g) 4 - [3 - (3 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺: mp 130 - 136 °C (分解), ^1H NMR ($CDCl_3$) 7.95 (d, 2H, $J = 8.5Hz$), 7.33 (d, 2H), 7.33 - 7.11 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。质谱 $M^+H = 333$, 元素分析: 计算值: $C_{16}H_{13}N_2O_3SF$: C, 57.82; H, 3.94; N, 8.43。实测值: C, 57.42; H, 4.57; N, 7.50。

实施例 5



5 - 甲基 - 4 - [4 - 甲磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑

20 步骤 1. 1 - 苯基 - 2 - [4 - (甲磺基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮的制备:

在氯化铝的存在下, 4 - 甲磺基苯乙酰氯与苯进行 FC 酰化反应制得标题化合物酮: ^1H NMR ($CDCl_3/300 MHz$) δ 7.92 (d, $J = 8.66Hz$, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 7H), 4.24 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)。

25 步骤 2. 1 - 苯基 - 2 - [4 - (甲磺基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮肟的制备:

用实施例 1 步骤 1 的方法, 用步骤 1 得来的 1 - 苯基 - 2 - [4 - (甲磺基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮与羟胺反应制得标题化合物肟, 收率 80%。 ^1H NMR ($CDCl_3/300 MHz$) δ 7.54 (d, $J = 8.66Hz$, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 7H), 4.19 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)。

30 步骤 3. 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑的制备:

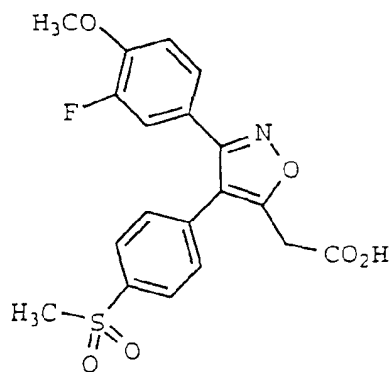
根据实施例 4, 步骤 1 的方法, 从步骤 2 制得的 1 - 苯基 - 2 - [4

- (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮肟与酞酐反应制备 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑, 收率 48 %。质谱: $MH^+ = 282$ 。高分辨质谱计算值: $C_{17}H_{15}NOS$: 281.0874。实测值: 281.0875。分析, 计算值: C, 72.57; H, 5.37; N, 4.98; S, 11.39。实测值: C, 72.56; H, 5.41; N, 5.00; S, 11.34。

步骤 4. 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑的制备:

从步骤 3 得来的 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 (100mg, 0.355mmol) 溶于甲醇 (20mL) 中。加入 Oxone[®] (0.765g, 1.24mmol) 和水 (2mL), 悬浮液在室温搅拌 2 小时。加水 (30mL), 得到的悬浮液冷至 0 °C, 维持 0 °C 30 分钟, 使产物结晶。过滤分离出产物, 用水洗涤、干燥、得 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 (32mg, 29 %): mp 54 - 56 °C, 质谱 $MLi^+ = 320$, 高分辨质谱计算值: $C_{17}H_{15}NO_3S$: 313.077。实测值: 313.078。

实施例 6



[3 - [3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基] - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑 - 5 - 基] 乙酸

步骤 1. 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮的制备

在氯化铝的存在下, 2 - 氟苯甲醚与 4 - (甲硫基) 苯乙酰氯进行 FC 酰化反应制得 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮: ^1H NMR ($CDCl_3/300MHz$) δ 7.80 - 7.70

(m , 2H) , 7.24 - 7.15 (m , 4H) , 6.98 (t , J = 8.26Hz) , 4.17 (s , 2Hz) , 3.95 (s , 3H) , 2.46 (s , 3H) , ^{19}F NMR (CDCl_3 /282.2 MHz) : - 134.804 (m)

5 步骤 2.1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮肟的制备

从步骤 1 制得的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮与羟胺反应制得 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮肟, 收率 91 %。

^1H NMR (CDCl_3 /300MHz) δ 7.40 (dd , J = 12.69 , 2.22Hz , 1H) , 7.30 (d , J = 8.66Hz , 1H) , 7.18 - 7.12 (m , 4Hz) , 6.88 (dd , J = 8.66 , 8.46Hz , 1H) , 4.10 (s , 2H) , 3.87 (s , 3H) , 2.43 (s , 3H)

15 步骤 3.3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲硫基) 苯基] 异噁唑的制备

用实施例 4 步骤 1 的方法, 从步骤 2 制得的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮肟与醋酐反应制得 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲硫基) 苯基] 异噁唑, 收率 30 % , 直接用于下步反应。

20 步骤 4. [3 - [3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基] - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑 - 5 - 基] 乙酸的制备

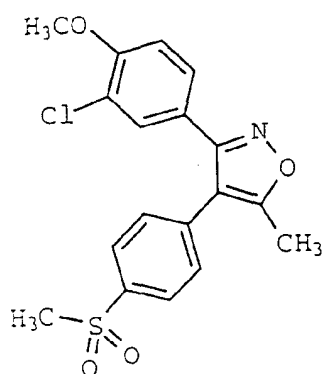
3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲硫基) 苯基] 异噁唑 (326mg , 0.99mmol) 加无水 THF (35mL) , 溶液在干燥的氮气套内冷至 - 78 $^{\circ}\text{C}$ 。大约 3 分钟内通过注射器往上述溶液中加入正丁基锂 (1.6N 的己烷溶液 0.74mL) , 维持反应温度低于 - 75 $^{\circ}\text{C}$ 。该深红色的悬浮液在 - 78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。同时, 无水 THF (80mL) 冷至 - 78 $^{\circ}\text{C}$ 并用二氧化碳气体饱和。红色反应液加到二氧化碳饱和的 THF 中停止反应。黄色反应液回温至室温, 历时 2 小时。然后用水 (50mL) 和乙醚 (80mL) 稀释。该溶液用氢氧化钠水溶液 (5 % , 2 $\times$ 50mL) 萃取, 合并水相, 用浓盐酸酸化水层至 pH<2。酸性溶液用二氯甲烷 (2 $\times$ 50mL) 萃取, 合并有机相, 用硫酸镁干燥、过滤、减压蒸发得到粗产品固体。该固体溶解在甲醇 (20mL) 中, 加入肟[®] (2.13g , 3.47mmol) 和水 (3mL)。悬浮液在室温搅拌 2 小时, 加热至回流并维

持回流 2 小时。冷至室温,加入水 (35mL)和盐酸水溶液 (6N, 1mL)。得到的悬浮液冷至 0 ℃, 并维持 30 分钟, 过滤, 用冷水洗涤、干燥、得到 [3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] 异噁唑 - 5 - 基] 乙酸, 为白色结晶 (173mg, 43 %): mp 89
 5 ℃, 质谱: $MH^+ = 406$ 。分析, 计算值: $C_{19}H_{16}NO_6FS$: C, 56.29; H, 3.98; N, 3.46; S, 7.91。实测值: C, 56.22; H, 4.00; N, 3.44; S, 7.85。

实施例 7

10

15



20

3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 -

甲基 - 4 - [4 - 甲磺酰基苯基] 异噁唑

步骤 1. 3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基甲基酮

25

无水氯化铝 (281g, 2.104mol) 和 1 升不含乙醇的氯仿用冰浴维持 0 ℃, 在 25 分钟内用漏斗加入乙酰氯 (162g, 2.28mol) 的氯仿 (300mL) 溶液。用 1 小时往该溶液中加入 2 - 氯苯甲醚 (250g, 1.75mol) 的氯仿 (250mL) 溶液。反应溶液在室温搅拌 16 小时, 然后倾到冰和水的混合物中。分层, 水层用二氯甲烷萃取, 合并原来的有机相, 用无水 $MgSO_4$ 干燥、过滤、减压浓缩, 得到的固体再用二氯甲烷/己烷析晶, 得到 3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基甲基酮 (246g, 76 %), 不经纯化直接用于下步反应。

30

步骤 2. 3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基乙酸的制备

从步骤 1 得到的 3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基甲基酮 (10.0g, 54.2mmol) 与三氟化硼醚络合物 (26.6mL, 0.216mol) 及甲醇 (20mL)

的混合物加到四醋酸铅 (24g, 54.2mmol) 与甲苯 (50mL) 的悬浮溶液中。混合物在室温下搅拌 16 小时, 加水 (50mL) 处理。分层, 水层用甲苯洗。甲苯溶液用无水 MgSO_4 干燥、过滤、减压浓缩, 得到的油状物溶解在 40mL 的二氧六环中, 加过量的 2.5N 氢氧化钠溶液处理。该溶液在室温下搅拌 2 小时, 减压浓缩。残留物用二氯甲烷萃取, 水相用浓 HCl 酸化。酸性溶液用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取液用无水 MgSO_4 干燥、过滤、减压浓缩, 得到纯 3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基乙酸 (9.11g, 84 %), 直接用于下步反应。

10 步骤 3.2 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 3 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 2 - 丙烯酸的制备

从步骤 2 得到的 3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基乙酸 (4.50g, 22.4mmol), 4 - 甲硫基苯甲醛 (2.70g, 20.4mmol) 和三乙胺 (2.8mL, 20.4mmol) 的混合物溶于 40mL 的醋酐中, 加热回流 3 小时。溶液冷至 110 $^{\circ}\text{C}$, 小心加入 70mL 水处理, 冷至室温, 形成 2 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 3 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 2 - 丙烯酸结晶, 过滤分离, 空气干燥得到 5.68g (75 %) 的纯化合物, 直接用于下步反应。

20 步骤 4.1 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮的制备

从步骤 3 制得的 1 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 3 - [4 - (甲硫基) 苯基] 丙烯酸 (5.00g, 14.9mmol) 和三乙胺 (2.20g, 15.7mmol) 与 50mL 甲苯的溶液冷至 0 $^{\circ}\text{C}$, 用注射器加入二苯基磷酰基叠氮 (3.20g, 14.9mmol) 进行反应。该溶液在 0 $^{\circ}\text{C}$ 维持 30 分钟, 然后加水稀释。分层, 水相用乙醚洗涤。原来的甲苯溶液与醚萃取液合并, 用无水 MgSO_4 干燥、过滤、浓缩除去乙醚。剩余的甲苯溶液加热至 115 $^{\circ}\text{C}$ 加热 90 分钟。用叔丁醇 (1.50g, 16.4mmol) 处理, 再维持这个温度 30 分钟。该溶液冷至 90 $^{\circ}\text{C}$, 用 1.4mL 浓盐酸处理, 冷至室温。溶液用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥、过滤、浓缩, 得到 1 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 乙 - 1 - 酮, 该固体直接用于下步反应: ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$) δ 7.90 (d, $J = 8.66\text{Hz}$, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 8.46, 2.21\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 8.46\text{Hz}$,

1H), 4.19 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。

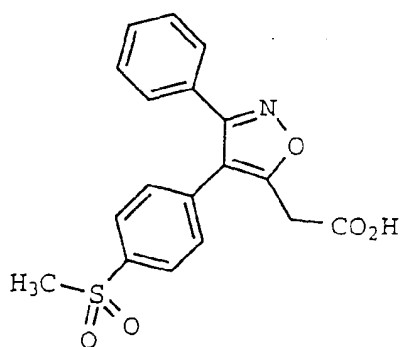
步骤 5. 1 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基)苯基] - 乙 - 1 - 酮肟的制备

用实施例 1 步骤 1 的方法, 从步骤 4 制得的 1 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基)苯基] - 乙 - 1 - 酮与羟胺反应制备 1 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基)苯基] - 乙 - 1 - 酮肟, 收率 41%。¹H NMR (CDCl₃/300MHz) δ 7.69 (d, J = 2.22Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.66, 2.22Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.66Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

步骤 6. 3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 4 - [4 - 甲磺酰基苯基] - 5 - 甲基异噁唑的制备

用实施例 4 步骤 1 描述的方法, 从步骤 5 得到的 1 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - [4 - (甲硫基)苯基] - 乙 - 1 - 酮肟与醋酐反应制备 3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - (甲硫基)苯基] 异噁唑, 收率 26%, 然后用实施例 5 步骤 4 描述的方法, 用过硫酸氢钾制剂 (Oxone[®]) 氧化成 3 - (3 - 氯 - 4 - 甲氧基苯基) - 5 - 甲基 - 4 - [4 - 甲磺酰基苯基] 异噁唑, 质谱: MLi⁺ = 384, 高分辨质谱计算值: C₁₈H₁₇ClNO₄S (M + H): 378.0567, 实测值: 378.0573。

实施例 8



[4 - [4 - (甲磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 乙酸

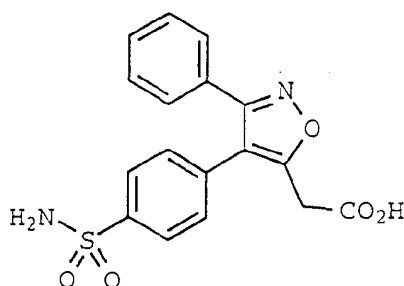
步骤 1. [4 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 乙酸的制备

根据实施例 6 步骤 4 的详细方法, 实施例 5 步骤 3 的 4 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑羧化制备 [4 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 乙酸, 收率 35 %。质谱: $MH^+ = 326$, 高分辨质谱计算值: $C_{18}H_{15}NO_3S$: 325.0773, 实测值: 325.0776。

步骤 2. [4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 乙酸的制备

根据实施例 5 步骤 4 详尽的方法, 步骤 1 的 [4 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 乙酸用过硫酸氢钾制剂氧化制备 [4 - [4 - (甲磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 乙酸, 收率 80 %。质谱: $MH^+ = 326$, 高分辨质谱计算值: $C_{18}H_{16}NO_5S$ ($M + H$): 358.0749, 实测值: 358.0769。

实施例 9



[4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基) 异噁唑 - 5 - 基] 乙酸

步骤 1. 3, 4 - 二苯基 - 5 - 甲基异噁唑的制备

苯基苄基酮 (实施例 1 步骤 1) (6.00g, 28.40mmol) 的无水 THF (80mL) 溶液冷至 $-20^{\circ}C$ 。35 分钟内通过注射器将正丁基锂 (1.6N/己烷, 44.4mL) 加到上述溶液中, 反应温度维持在 $-10^{\circ}C$ 或低于 $-10^{\circ}C$ 。深红色溶液在 $-10^{\circ}C$ 搅拌 1 小时, 回温至室温, 然后在室温再搅拌 1 小时。一次性加入醋酸 (3.2mL, 34.1mmol), 得到的悬浮液在不控制温度下搅拌 2 小时。加水 (100mL), 该溶液倾到 1N HCl (100mL)

中,用乙酸乙酯(2 × 200mL)萃取。合并有机溶液,用盐酸(1N HCl, 100mL)和饱和食盐水(100mL)洗涤,用无水 MgSO₄ 干燥、过滤。得到的溶液减压浓缩,得到粗产物油状物。该油状物上硅胶柱,用乙酸乙酯/己烷(10 - 50 % 乙酸乙酯)洗脱,浓缩适当的组分,得到 5.0g 3,4 - 二苯基 - 4 - 氢 - 5 - 羟基 - 5 - 甲基异噁唑。3,4 - 二苯基 - 4 - 氢 - 5 - 羟基 - 5 - 甲基异噁唑(5.00g, 19.74mmol)加到 300mg 浓硫酸和 30mL 甲苯中。该溶液加热回流 1 小时,用水洗涤。甲苯溶液用无水 MgSO₄ 干燥、过滤减压浓缩,残留物不经纯化直接用于下步反应。

步骤 2. (3,4 - 二苯基异噁唑 - 5 - 基)乙酸的制备

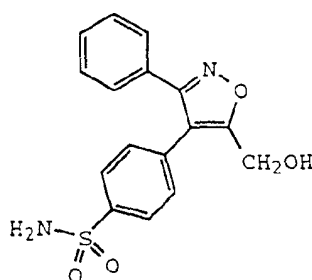
根据实施例 6 步骤 4 的方法, 3,4 - 二苯基 - 5 - 甲基 - 异噁唑(步骤 1)经过羧化制备(3,4 - 二苯基异噁唑 - 5 - 基)乙酸,收率 53 %。质谱: $MH^+ = 280$, 高分辨质谱计算值: $C_{17}H_{14}NO_3$ (M + H): 280.0894, 实测值: 280.0897。分析: 计算值: $C_{17}H_{13}NO_3$: C, 73.11; H, 4.69; N, 5.01。实测值: C, 72.91; H, 4.73; N, 4.97。

15 步骤 3. [4 - [4 - (氨基磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]乙酸的制备

根据实施例 2 步骤 4 的方法, 1 - (3,4 - 二苯基异噁唑 - 5 - 基)乙酸经氯磺酰化, 随后氨解制备[4 - [4 - (氨基磺酰基)苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]乙酸, 收率 60 %, mp 61 °C, 质谱: $MH^+ =$
20 359。

实施例 10

25



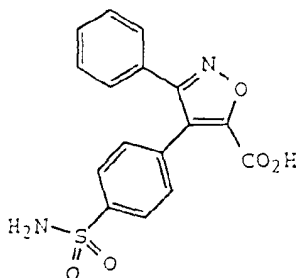
4 - [5 - 羟甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺

30 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基 - 4 - 基]苯磺酰胺(实施例 1)(20.965g, 66.69mmol)和 THF(1.4L)冷至 - 78 °C(干冰/丙酮浴)加入事先量好体积的 Z - BuLi(167mL, 266.76mmol), 使反应液变

成亮红色。15 分钟后, 用 NaCl/冰/水浴替换干冰/丙酮浴。反应液在 15 分钟内回温至 -5°C , 并维持在 -5°C 30 分钟。用干冰/丙酮浴替换 NaCl/冰/水浴, 使反应液冷至 -71°C 。用二个 14[#] 针 (Ca, 4psi) 和相似的导管将氧气加入到上述溶液中。10 分钟内原来的红色悬浮反应液变成
 5 ocre - 黄色悬浮液。加氧连续 30 多分钟。移开氧气管和出 O_2 , 通过注射器加入三甲基亚磷酸酯 (67mL, 566.97mmol)。15 分钟后, 一次性加入醋酸 (125mL) 和水 (125mL) 溶液, 使反应液变成模糊的亮黄色, 反应温度升至 -50°C 。移去干冰浴, 反应回温至室温。加入饱和食盐水 (700mL), 分层。水层用乙酸乙酯 (150mL) 洗涤, 合并有机相。
 10 有机相用水, NaHCO_3 (5 × 100mL) 和饱和食盐水洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥、过滤。得到的有机相加甲苯 (125mL) 稀释, 减压浓缩, 反复三次, 得到棕色粘油状物。该粗产品用闪式层析柱 (硅胶, 10 × 18cm 柱, 己烷/乙酸乙酯 (1/2) 至己烷/乙酸乙酯 (1/2) 逐步梯度洗脱) 纯化得到黄色固体 (11.25g)。该固体溶解于乙酸乙酯 (500mL) 和丙酮
 15 (60mL)。浓缩部分溶液, 加入己烷得到黄色固体, 减压过滤收集该产品。该固体溶解于少量丙酮, 加至热水 (800mL, 70°C) 中, 得到期待的产品, 为极细结晶的黄色产物 (7.89g, 36%): mp $188 - 189^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$) δ 7.81 (d, $J = 8.26\text{ Hz}$, 2H), 7.26 - 7.55 (m, 9H), 5.77 (t, $J = 4.84$, 1H), 4.54 (d, $J =$
 20 4.84, 2H)。分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 58.17; H, 4.27; N, 8.48。实测值: C, 58.22; H, 4.31; N, 8.50。质谱: $\text{M} + \text{H}$: 331。

实施例 11

25



30

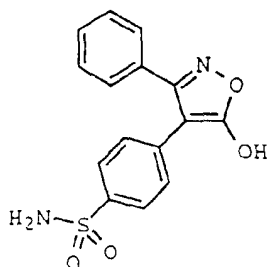
[4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基]
 - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 羧酸,

4 - [5 - 羟甲基 - 3 - 苯基 - 4 - 基] 苯磺酰胺 (实施例 10)
 (0.64g , 1.94mmol) 的丙酮溶液于 - 78 °C (干冰 - 丙酮浴) 小心加入 Jones 试剂 (0.7mL , 2.44M CrO₃ 的 H₂SO₄ 水溶液) 反应液升温至 0 °C , 再加 0.7ml Jones 试剂 (2.44M CrO₃ 的硫酸水溶液) 。 反应液
 5 回温至室温 , 搅拌过夜 , 加入异丙醇 (2mL) , 搅拌 2 小时。反应液加乙酸乙酯稀释 , 用水洗涤 , 无水硫酸镁干燥 , 用硅藻土过滤 , 减压浓缩得到固体。该固体用甲苯重结晶得到期待的产物 (0.075g , 11 %) 为褐色固体 : mp >300 °C 。 ¹H NMR (DMSO - d₆) δ 7.70 (d , J = 8.46Hz , 2H) , 7.08 - 7.50 (m , 9H) 。

10

实施例 12

15



4 - [5 - 羟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. 3,4 - 二苯基异噁唑啉 - 5 - 酮的制备

20 在氮气套内 , 苯基苄基酮肟 (50.59g , 239mmol) 的无水 THF (1L) 溶液冷至 - 78 °C (干冰/丙酮浴) , 15 分钟内 , 通过套管加正 - BuLi (375mL 的 1.6M 己烷 , 599mmol) 。在 - 78 °C 20 分钟后 , 干冰/丙酮浴用 NaCl /冰/H₂O 替换 , 反应温度回温至 0 °C 历时 1 小时。再用干冰/丙酮浴替换 NaCl /冰/H₂O 浴。温度达到 - 78 °C 时 , 将反应液转移
 25 至 1500mL 的干冰粉中 , 得到的黄色混合物室温放置液过夜。该清亮淡黄色溶液与 700mL 3N HCl 混合。反应液加热回流 1 小时 , 冷至室温。反应液用饱和食盐水稀释 (500mL) , 分层。水层用二氯甲烷/乙酸乙酯 (2/1) 萃取 (400mL) 。合并有机相 , 用饱和食盐水 (200mL) 洗涤 , 无水 MgSO₄ 干燥 , 过滤 , 浓缩得到棕色固体。该固体再溶解于热 THF
 30 中 , 加入己烷得到蓬松的灰白色结晶固体 (30.4g , 54 %) 。第二次得到产品 (12.66g , 22 %) : mp 162 - 163 °C (分解) , 该产品不经纯化可直接使用。

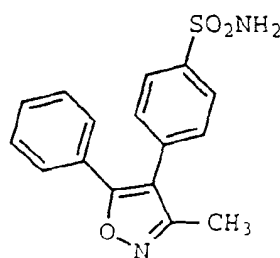
步骤 2.4 - [5-羟基-3-苯基-4-基]苯磺酰胺的制备

从步骤 1 得到的 3,4-二苯基异噁唑啉-5-酮 (15.6g, 65.75mmol) 小心地加至 ClSO_3H (160mL) 中用 NaCl /冰/水浴冷却。2 小时后, 粗反应混合物小心倾到冰中, 得到粗产物磺酰氯沉淀, 减压液
5 过滤收集。收集到的固体溶解于二氯甲烷中, 得到的二相分层, 有机相用无水 MgSO_4 干燥。该清亮的淡黄色溶液慢慢加到冷的 (0℃) 饱和 NH_3 /二氯甲烷溶液中。得到的悬浮液用甲醇稀释, 用 KHSO_4 (0.25M) 洗涤。有机相用无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩得到棕黄色固体, 减压过滤收集。该固体溶解于少量 1N NaOH 溶液, 过滤, 用二氯甲烷洗
10 涤。水层用浓 HCl 酸化, 得到灰白色固体 (3.70g, 18%): mp 207℃(分解)。 ^1H NMR (D_2O with NaOD) δ 7.48 (d, $J = 8.46$ Hz, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 8.26$, 2H)。甲醇性/水 KHSO_4 洗涤相部分蒸发, 另外得到 8.94g (43%) 棕黄色固体。

15

实施例 13

20



4-[(3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺

步骤 1. 1,2-二苯基-1-丁烯-3-酮肟的制备

25 1,2-二苯基-1-丁烯-3-酮 (1.5g, 7mmol) 的乙醇 (15mL) 溶液加到肟胺盐酸盐 (500mg, 7mmol) 和 NaHCO_3 (1g) 的水 (7mL) 溶液中。混合物加热回流 5 小时, 期间薄层色谱表明未反应完全。再加入肟胺盐酸盐 (500mg, 7mmol), 继续加热回流过夜。反应液冷却, 倾到水 (100mL) 中, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用
30 硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液。粗产品在硅胶上层析, 用 5% 乙酸乙酯/甲苯洗脱得到 450mg (30%) 期待的肟, 为结晶性固体: mp 138 - 141℃。分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 80.98; H, 6.37; N,

5.90。实测值：C，80.79；H，6.25；N，6.09。

步骤 2.3, 4 - 二苯基 - 5 - 甲基异噁唑的制备

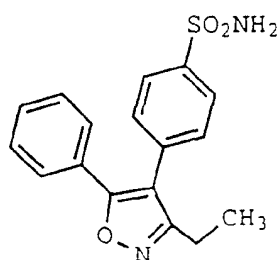
从步骤 1 得来的脞 (450mg, 1.9mmol) 与 NaHCO_3 (650mg, 7.7mmol) 的 THF (6mL) 和水 (6mL) 溶液与在铝箔包装的容器内加入碘化钾 (1.1g, 6.6mmol) 和碘 (525mg, 2mmol) 的水 (4mL) 溶液。反应液加热回流 7 小时, 然后室温搅拌过夜。加入饱和的硫酸氢钠水溶液 (5mL), 反应混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤和浓缩滤液后得到粗产物。粗产物用硅胶层析纯化, 甲苯洗脱得到 290mg (57%) 的异噁唑油状物, 放置后结晶: mp 92 - 94 °C。分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 81.31; H, 5.57; N, 5.95。实测值: C, 81.31; H, 5.71; N, 6.18。

步骤 3.4 - [3 - 甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

从步骤 1 得到的异噁唑 (255mg, 1.1mmol) 的氯磺酸 (1mL) 溶液在 0 °C 搅拌 3 小时。0 °C 反应液小心加到浓 NH_4OH (6mL) 中。得到的反应混合物在 0 °C 搅拌 1 小时。反应液用水小心稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩滤液得到粗产物。该产品用硅胶层析纯化, 用 25% 乙酸乙酯/甲苯洗脱得到期待的磺酰胺结晶性固体 (110mg, 40%)。mp 185 - 187 °C。分析: 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91; S, 10.20。实测值: C, 60.88; H, 4.61; N, 8.55; S, 10.40。

实施例 14

25



4 - [3 - 乙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1.1, 2 - 二苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮的制备

溴化氢 (30% 的乙酸溶液, 30mL) 在 15 分钟内于 0 °C 加到 1 - 苯基 - 2 - 丁酮 (14.8g, 0.10mol) 和苯甲醛 (10.6g, 0.10mol) 的乙

酸 (100mL) 溶液中, 在室温搅拌 20 小时。微红色混合物倾到 750mL 冷水中搅拌 15 分钟。反应混合物用乙酸乙酯萃取。合并的乙酸乙酯萃取液用水 ($5 \times 100\text{mL}$) 洗涤, 硫酸钠干燥、过滤、浓缩。用硅胶层析纯化, 得到酮的油状物, 可直接用于下步反应。

5 步骤 2. 1, 2 - 二苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮肟的制备

氢氧化钾 (0.77g , 0.014mol) 加到羟胺盐酸盐 (0.95g , 0.014mol) 的水 (4mL) 溶液中。加入乙醇 (40mL) , 过滤掉白色固体。滤液加到 1, 2 - 二苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮 (步骤 1) (2.7g , 0.011mol) 的乙醇 (10mL) 溶液中。75 °C 加热 3.5 小时后, 溶液浓缩成油状固体。硅胶层析纯化, 用己烷重结晶得到肟, 为白色固体。元素分析计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ (251.33) : C, 81.24 ; H, 6.82 ; N, 5.57。实测值: C, 81.37 ; H, 6.87 ; N, 5.50。

步骤 3. 4, 5 - 二苯基 - 3 - 乙基异噁唑的制备

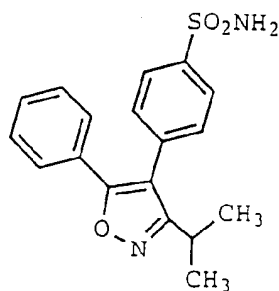
NaHCO_3 (1.34g , 0.016mol) 的水 (13mL) 溶液加到 1, 2 - 二苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮肟 (步骤 2) (1.0g , 0.004mol) 的 THF (14mL) 溶液中。反应容器用铝箔盖上。在 5 分钟内滴加碘化钾 (2.31g , 0.014mol) 和碘 (1.11g , 0.0044mol) 的水 (8.5mL) 溶液, 得到的溶液加热回流 5 小时。冷至室温后, 加入饱和的硫酸氢钠溶液 (10mL) 。加入水 (50mL) , 混合物用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。乙酸乙酯层用 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩至油状物。硅胶层析纯化得到标题异噁唑。元素分析计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$ (249.32 : C, 81.90 ; H, 6.06 ; N, 5.62。实测值: C, 82.08 ; H, 5.83 ; N, 5.62。

步骤 4. 4 - [3 - 乙基 - 5 - 苯基异噁唑基] 苯磺酰胺的制备

异噁唑 (步骤 3) (14g , 0.043mol) 的氯磺酸 (15mL) 溶液在 0 °C 搅拌 4 小时。该冷溶液非常缓慢地滴加到 NH_4H (100mL) 中。搅拌 1 小时后, 加入水 (100mL) , 混合物用乙酸乙酯 ($2 \times 250\text{mL}$) 萃取。合并的乙酸乙酯萃取液用 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩得到固体。该粗产物固体用硅胶层析纯化, 得到磺酰胺固体: mp 167 (分解)。元素分析: 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 62.18 ; H, 4.91 ; N, 8.53。实测值: C, 62.20 ; H, 4.75 ; N, 8.48。

实施例 15

5



10

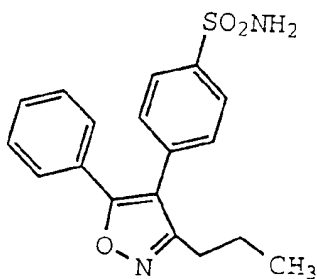
4 - [3 - 异丙基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

用实施例 14 的方法, 用 3 - 甲基 - 1 - 苯基 - 2 - 丁酮代替 1 - 苯基 - 2 - 丁酮, 得到标题化合物: mp 205 °C (分解)。元素分析计算值: $C_{18}H_{18}N_2O_3S$: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18。实测值: C, 62.80; H, 5.37; N, 7.89。

15

实施例 16

20



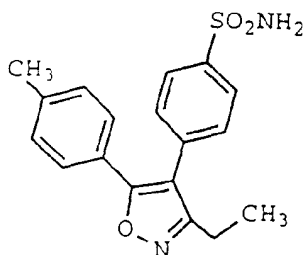
25

4 - [5 - 苯基 - 3 - 丙基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

用实施例 14 的方法, 用 1 - 苯基 - 2 - 戊酮代替 1 - 苯基 - 2 - 丁酮, 得到标题化合物: mp 167 °C (分解)。元素分析计算值: $C_{18}H_{18}N_2O_3S$: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18。实测值: C, 62.95; H, 5.51; N, 8.01。

实施例 17

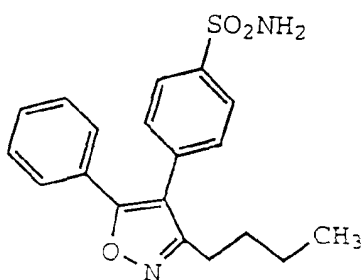
5



4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 甲基苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺
 10 用实施例 14 的方法, 用对甲苯甲醛代替苯甲醛, 制到标题物质:
 mp 191 °C (分解)。元素分析计算值: $C_{18}H_{18}N_2O_3S$: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18。实测值: C, 63.06; H, 5.26; N, 8.10。

实施例 18

15



20

4 - [3 - 丁基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺
步骤 1. 1 - 苯基 - 2 - 己酮的制备

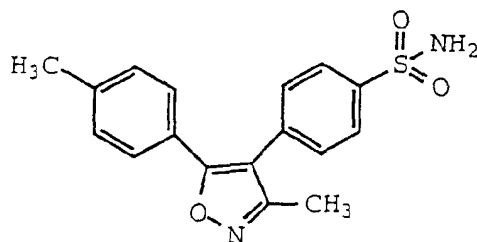
25 在 1.5 小时内, 溴化丁基镁 (2.M /THF, 200mL, 0.4mol) 滴加
 至搅拌的冷 (- 5 °C) 苯乙酸甲酯 (9.8g, 0.065mol) 和 N, O - 二甲
 基羟胺盐酸盐 (7g, 0.072mol) 的 600mL THF 泥浆中。在室温搅拌
 20 小时后, 滴加 1N HCl (100mL)。1.5 小时后, 加水 (100mL),
 分层。有机相用 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩成油状物。该己酮用硅胶层析
 纯化。

30 步骤 2. 4 - [3 - 丁基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

按实施例 14 的方法, 用 1 - 苯基 - 2 - 己酮代替 1 - 苯基 - 2 - 丁
 酮, 得到标题产物。mp 150 °C (分解)。元素分析计算值: $C_{19}H_{20}N_2O_3S$:

C, 64.02; H, 5.66; N, 7.86。实测值: C, 63.70; H, 5.93; N, 7.75。

实施例 19



4 - [3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲基苯基)

异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

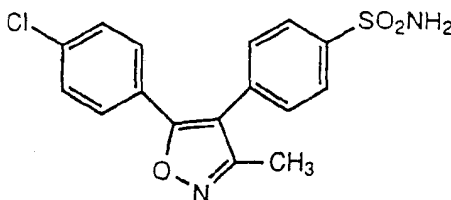
步骤 1. 4 - (4 - 甲基苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮的制备

苯基丙酮 (5g, 37mmol), 对甲苯甲醛 (4.5g, 37mmol) 和吡啶 (125mg) 的苯溶液 (30mL) 加热回流 24 小时。混合物浓缩, 粗产品用硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯和己烷的混合物洗脱, 得到 3g 期待的酮油状物。该油状物不经纯化可直接使用。

步骤 2. 4 - [3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲基苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

按实施例 14 的方法, 用 4 - (4 - 甲基苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮 (步骤 1) 代替 1, 2 - 二苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮, 得到标题产物: mp 191 - 193 °C。元素分析计算值: C₁₇H₁₆N₂O₃S (328.39): C, 62.18; H, 4.91; N, 8.53; S, 9.76。实测值: C, 61.93; H, 4.95; N, 8.36; S, 9.40。

实施例 20



4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 3 -

甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺

步骤 1. 4 - (4 - 氯苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮的制备

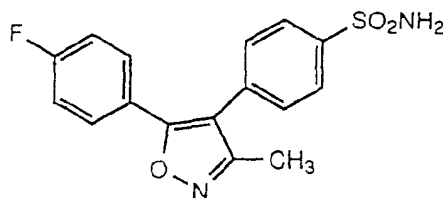
按上述实施例 19 步骤 1 的方法, 在哌啶 (125mg) 的存在下, 苯基丙酮 (7.9g, 58mmol) 在苯 (40mL) 中与对氯苯甲醛 (8.15g, 58mmol) 反应, 粗产物用乙醇重结晶纯化得到 5.5g (45%) 期待的酮的结晶固体: mp 126 - 127 °C。元素分析计算值: C₁₆H₁₃OCl (256.73): C, 74.85; H, 5.10; Cl, 13.81。实测值: C, 74.75; H, 5.01; Cl, 13.61。

10 步骤 2. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺的制备

按实施例 14 的方法, 用 4 - (4 - 氯苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮 (步骤 1) 代替 1, 2 - 二苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮, 得到标题产物 (950mg, 31%): mp 194 - 197 °C。元素分析计算值: C₁₆H₁₃N₂O₃ClS (348.81): C, 55.10; H, 3.76; N, 8.03; S, 9.19。实测值: C, 55.16; H, 3.87; N, 7.72; S, 9.33。

实施例 21

20



25

4 - [5 - (4 - 氟苯基) - 3 -

甲基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺

步骤 1. 4 - (4 - 氟苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮的制备

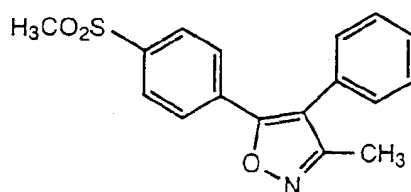
按实施例 19 步骤 1 的方法, 在哌啶 (125mg) 的存在下, 苯基丙酮 (6.75g, 50mmol) 在苯 (40mL) 中与 4 - 氟苯甲醛 (6.25g, 50mmol) 反应, 粗产物用己烷重结晶得到 7.9g (66%) 的期待的产物的结晶固体。mp 88 - 89 °C。元素分析计算值: C₁₆H₁₃FO (240.28): C, 79.98; H, 5.45。实测值: C, 79.66; H, 5.50。

步骤 2. 4 - [5 - (4 - 氟苯基) - 3 - 甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

按实施例 14 的方法, 用 4 - (4 - 氟苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮 (步骤 1) 代替 1, 2 - 二苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮, 得到标题
5 浓缩产物 (225g, 40 %): mp 174 - 175 °C。元素分析计算值: $C_{16}H_{13}N_2FO_3S$ (332.36): C, 57.82; H, 3.94; N, 8.43; S, 9.65。实测值: C, 57.66; H, 3.84; N, 8.22; S, 9.78。

实施例 22

10



15

3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲磺酰基苯基) - 4 - 苯基异噁唑

步骤 1. 4 - (4 - 甲磺基苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮的制备

按实施例 19 步骤 1 的方法, 在吡啶 (125mg) 的存在下, 苯基丙酮
(5g, 35mmol) 在苯 (40mL) 中与 4 - 甲磺基苯甲醛 (5.25g, 35mmol) 反应, 粗产物用乙酸乙酯和己烷重结晶得到酮 (3g, 32 %):
20 mp 67 - 68 °C。元素分析计算值: $C_{17}H_{16}OS$ (268.38): C, 76.08; H, 6.01; S, 11.95。实测值: C, 75.80; H, 5.91; S, 11.89。

步骤 2. 4 - (4 - 甲磺基苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮肟的制备

25 从步骤 1 得到的酮 (3g, 11mmol), 羟胺盐酸盐 (765mg, 11mmol) 和乙酸钠 (905mg, 11mmol) 的乙醇 (30mL) 和水 (3mL) 溶液加热回流 95 分钟。反应液冷却, 加水 (25mL), 粗肟过滤。用乙醇和水重结晶, 得到纯肟 (2.65g, 85 %): mp 151 - 152 °C。元素分析计算值: $C_{17}H_{17}NOS$ (283.39): C, 72.05; H, 6.05; N, 4.94; S, 11.31。实测值: C, 71.96; H, 6.10; N, 4.71; S, 11.45。

30

步骤 3. 5 - (4 - 甲磺基苯基) - 4 - 苯基 - 3 - 甲基异噁唑的制备

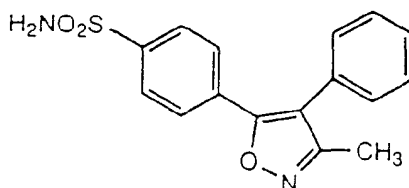
按实施例 13 步骤 2 的方法, 在 $NaHCO_3$ (600mg, 7mmol) 的存

在下, 步骤2制得的肟(500mg, 1.7mmol)在THF(10mL)和水(10mL)中与碘(450mg, 1.7mmol)和KI(1g, 6mmol)反应。粗产物用硅胶层析纯化, 甲苯洗脱。产物用乙酸乙酯和己烷重结晶, 分离得到期待的异噁唑(460mg, 96%): mp 88 - 90 °C。元素分析计算值: C₁₇H₁₅NOS (281.38): C, 72.57; H, 5.37; N, 4.98; S, 11.40。实测值: C, 72.19; H, 5.49; N, 4.66; S, 11.79。

步骤4.3 - 甲基 - 5 - (4 - 甲磺酰基苯基) - 4 - 苯基异噁唑的制备

步骤3得到异噁唑(450mg, 1.6mmol)溶解于THF(6mL)和甲醇(12mL)中, 室温下往里滴加进硫酸氢钾制剂(1.6g)的水(6mL)溶液。反应液搅拌2小时, 用水稀释、过滤。粗产物用乙酸乙酯和己烷重结晶, 得到纯砵(475mg, 95%): mp 183 - 185 °C。元素分析计算值: C₁₇H₁₅NOS (313.38): C, 65.16; H, 4.82; N, 4.47; S, 10.23。实测值: C, 65.06; H, 4.93; N, 4.31; S, 10.37。

实施例 23



4 - [3 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺

步骤1. 3 - (4 - 三甲基硅乙基磺酰基苯基) - 4 - 苯基 - 5 - 甲基异噁唑的制备

在 - 70 °C 和氩气保护, 在 THF (15mL) 中, 从二异丙胺 (850mg, 8.4mmol) 和正丁基锂 (4.2mL 1.84M/THF, 7.7mmol) 制备二异丙胺锂。将实施例22得到的5 - (4 - 甲磺酰基苯基) - 4 - 苯基 - 3 - 甲基异噁唑 (2.0g, 6.4mmol) 的 THF (15mL) 溶液在 - 70 °C, 10 分钟内加到上述溶液, 再搅拌45分钟。在10分钟内加入冷三甲基硅碘甲烷 (2.0g, 9.6mmol) 的 THF (10mL) 溶液, 搅拌15分钟, 回温至 25 °C。搅拌24小时后, 加水, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸镁

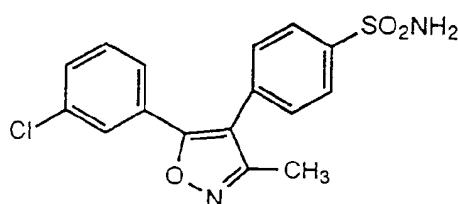
干燥。过滤，浓缩，粗产物甲基硅烷醚用硅胶层析法纯化，用乙酸乙酯和甲基混合物洗脱得到 2.0g 期待的化合物，不经进一步纯化可直接使用。

步骤 2.4 - [3 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]苯磺酰胺的制备

- 5 从步骤 1 得到的甲基硅烷醚 (2.0g , 5mmol) 和氯化四正丁基铵 (15mL , 1M/THF , 15mmol) 在 THF (16mL) 中在氩气保护下加热回流 2 小时。冷至室温后，加入乙酸钠 (1.85g , 22.5mmol) 的水 (10mL) 溶液，随后加入羟胺 - O - 硫酸 (2.85g , 25mmol) 。反应混合物在室温搅拌 18 小时。加入水和乙酸乙酯，分出有机相，用硫酸镁干燥。干燥的溶液过滤，减压浓缩。粗产物层析纯化，用乙酸乙酯和甲
- 10 苯混合物洗脱，层析的产物用乙酸乙酯和己烷重结晶得到期待的磺酰胺 (1.0g , 64 %) : mp 187 - 188 °C。元素分析计算值: $C_{16}H_{14}N_2O_3S$ (314.36) : C , 61.13 ; H , 4.49 ; N , 8.91 ; S , 10.20 。实测值: C , 61.19 ; H , 4.57 ; N , 8.82 ; S , 10.23 。

15

实施例 24



20

4 - [3 - 甲基 - 5 - (3 - 氯苯基) 异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺

- 25 步骤 1.4 - (3 - 氯苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮的制备

按实施例 19 步骤 1 的方法，在吡啶 (125mg) 的存在下，苯基丙酮 (5g , 37mmol) 在苯 (30mL) 中与 3 - 氯苯甲醛 (5.25g , 37mmol) 反应，粗产物酮用乙酸乙酯和己烷重结晶，得到期待的酮 (5.5g , 57 %) : mp 91 - 92 °C。元素分析计算值: $C_{16}H_{13}N_2ClO$ (256.73) : C , 74.85 ; H , 5.10 。实测值: C , 74.67 ; H , 5.19 。

30

步骤 2.4 - (3 - 氯苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮肟的制备

按实施例 22 步骤 2 的方法，从步骤 1 得到的酮 (5.5g , 20mmol) ，

羟胺盐酸盐 (1.5g, 20mmol) 和乙酸钠 (1.7g, 20mmol) 的乙醇和水溶液加热回流。粗产物用乙醇和水重结晶, 得到纯肟 (5g, 89 %): mp 161 - 163 °C。元素分析计算值: $C_{16}H_{14}ClNO$ (271.75): C, 70.72; H, 5.19; N, 5.15。实测值: C, 70.55; H, 5.25; N, 5.09。

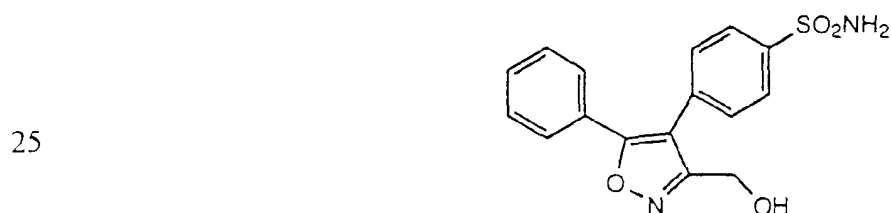
步骤 3.5 - (3 - 氯苯基) - 4 - 苯基 - 3 - 甲基异噁唑的制备

按实施例 13 步骤 2 的方法, 从步骤 2 (5g, 18mmol) 得到的肟在 $NaHCO_3$ (6.3g, 74mmol) 的存在下, 在 THF (100mL) 和水 (80mL) 中, 与碘 (4.7g, 18mmol) 和碘化钾 (10.6g, 63mmol) 反应。粗产物异噁唑用乙酸乙酯和己烷重结晶, 得到纯异噁唑 (4.8g, 95 %): mp 101 - 103 °C。元素分析计算值: $C_{16}H_{12}ClNO$ (269.73): C, 71.25; H, 4.48; N, 5.19。实测值: C, 71.10; H, 4.28; N, 5.00。

步骤 4.4 - [3 - 甲基 - 5 - (3 - 氯苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

按实施例 14 步骤 4 的方法, 从步骤 3 得到的异噁唑 (2g, 7.4mmol) 与氯磺酸 (18mL) 反应, 用 NH_4OH 淬灭。粗产物用乙酸乙酯重结晶, 得到纯磺酰胺 (220mg): mp 176 - 178 °C。元素分析计算值: $C_{16}H_{13}ClN_2O_3S$ (348.81): C, 55.10; H, 3.76; N, 8.03; S, 9.19。实测值: C, 54.60; H, 3.63; N, 7.77; S, 9.21。

实施例 25



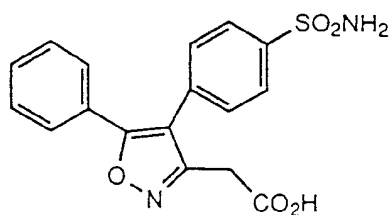
4 - [3 - 羟甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

在氩气保护下, 往 4 - [3 - 甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺 (实施例 13) (500mg, 1.6mmol) 和四甲基 1,2 - 乙二胺 (560mg, 4.8mmol) 的 THF (15mL) 溶液中加入正丁基锂 (2.6mL 的 1.84M/乙烷, 4.8mmol)。混合物回温至 - 30 °C 5 分钟, 再冷至 - 70 °C。加入 (1R)

- (-) - (10 - 樟脑磺酰基) oxaziridine (1g , 4.5mmol) 的 THF (5mL) 溶液。 - 70 °C 搅拌 10 分钟后反应回温至室温。反应液倾入水, 用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用丙酮和己烷混合物洗脱。层析产物用乙酸乙酯和己烷重结晶, 得 90mg 期待的醇: mp 198 - 200 °C。元素分析计算值: $C_{16}H_{14}N_2O_4S$ (330.36): C, 58.17; H, 4.27; N, 8.48; S, 9.71。实测值: C, 58.18; H, 4.51; N, 8.14; S, 9.58。

实施例 26

10



15

4 - (4 - 氯磺酰基苯基)

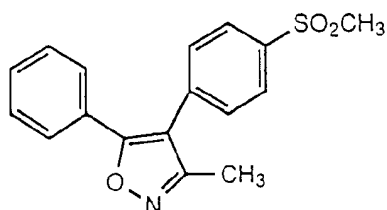
- 5 - 苯基 - 异噁唑 - 3 - 乙酸

在氩气保护, 往冷 (- 70 °C) 的 4 - [3 - 甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基]苯磺酰胺, 实施例 13 (500mg , 1.6mmol) 和四甲基 1,2 - 乙二胺 (5mL) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液中加入正丁基锂 (2.6mL , 1.84M/己烷, 4.8mmol) 的溶液, 历时 5 分钟。反应液回温至 - 30 °C 5 分钟。再冷至 - 70 °C。经混合物中通二氧化碳气泡 10 分钟, 温度回温至 25 °C。反应液倾到 1MHCl 中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯和含 1 % 乙酸的甲苯混合液洗脱, 得到 45mg 期待的羧酸, 为玻璃状物。元素分析计算值: $C_{17}H_{14}N_2O_5S$ (358.37): C, 56.98; H, 3.94; N, 7.82; S, 8.95。实测值: C, 56.65; H, 4.09; N, 7.61; S, 9.11。

25

实施例 27

30



3 - 甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰基苯基)

- 5 - 苯基异噁唑

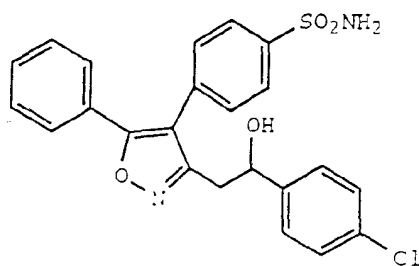
步骤 1. 4 - 苯基 - 3 - (4 - 甲磺基苯基) - 3 - 丁烯 - 2 - 酮的制备

根据美国专利 4, 517, 192, Jan 31, 1983, G. Y. Lesher 描述的方法合成 4 - 甲磺基苯基丙酮。随后用实施例 19 (步骤 1) 的方法, 在哌啶的存在, 4 - 甲磺基苯基丙酮 (11.2g, 62mmol) 在苯 (75mL) 中与苯甲醛 (6.6g, 62mmol) 反应。粗产品层析纯化, 用乙酸乙酯和己烷混合物洗脱得到期待的酮结晶固体 (14g, 82 %): mp 91 - 93 °C。元素分析计算值: C₁₇H₁₆OS (268.38): C, 76.08; H, 6.01; S, 11.95。实测值: C, 76.15; H, 6.08; S, 11.79。

步骤 2. 3 - 甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰基苯基) - 5 - 苯基异噁唑的制备

按实施例 22 的方法, 用 4 - 苯基 - 3 - (4 - 甲磺基苯基) - 3 - 丁烯 - 2 - 酮代替 4 - (4 - 甲磺基苯基) - 3 - 苯基 - 3 - 丁烯 - 2 - 酮, 得到标题化硅产物 (250mg, 79 %): mp 144 - 145 °C。元素分析计算值: C₁₇H₁₅NO₃S (313.38): C, 65.16; H, 4.82; N, 4.47; S, 10.23。实测值: C, 65.26; H, 4.78; N, 3.99; S, 10.22。

实施例 28



4 - {3 - [2 - (4 - 氯苯基) - 2 - 羟乙基] - 5 -

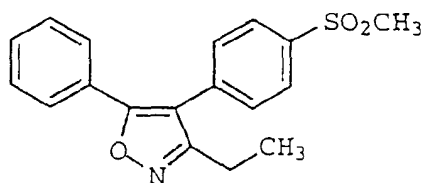
苯基异噁唑 - 4 - 基} 苯磺酰胺

在氩气保护下, 往冷 (- 70 °C) 4 - (3 - 甲基 - 5 - 苯基异噁唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺 (实施例 13) (250mg, 0.8mmol) 和四甲基 1,2 - 乙二胺 (277mg, 2.4mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入正丁基锂 (1.3mL, 1.84M/己烷, 2.4mmol)。溶液回温至 - 40 °C 15 分钟, 再

冷却至 -70°C ，加入 4-氯苯甲醛 (337mg, 2.4mmol) 的 THF (3mL) 溶液。混合物在 30 分钟内回温至室温，倾到水 (25mL) 中，用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸镁干燥。粗产物用硅胶层析纯化，用丙酮和己烷混合物洗脱得到 165mg 描述产物，为结晶固体：mp $165 - 167^{\circ}\text{C}$ 。元素分析计算值： $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (454.93)：C, 60.72；H, 4.21；N, 6.16；S, 7.05。实测值：C, 60.33；H, 4.34；N, 5.87；S, 6.74。

实施例 29

10



15

3-乙基-4-(4-甲磺酰基苯基)-5-苯基异噁唑

步骤 1. N-甲氧基-N-甲基-4-(甲磺基)苯磺酰胺的制备

往 4-(甲磺基)苯乙酸 (18.3g, 0.100mol) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液中分次加入 1,1'-羰基二咪唑 (16.3g, 0.100mol)。混合物在室温搅拌 20 分钟，加入 N, O-二甲基羟胺盐酸盐 (9.8g, 0.100mol)，反应混合物室温搅拌过夜，加乙醚 (500mL) 稀释，依次用 1N HCl，饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和食盐水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥，过滤滤液减压浓缩得到 20.9g N-甲氧基-N-甲基-4-(甲磺基)苯磺酰胺，为清亮油状物 (93%)。

20

步骤 2. 1-(4-甲磺基苯基)-2-丁酮的制备

25

-10°C 下，往溴化乙基镁 (29mL, 1.0M/THF, 0.029mol) 的无水 THF (10mL) 中迅速加入从步骤 1 中得到的 N-甲氧基-N-甲基-4-(甲磺基)苯磺酰胺 (2.15g, 9.5mmol) 与 10mL 无水四氢呋喃的溶液。反应混合物在 -10°C 搅拌 10 分钟，在 1 小时内回温至室温。反应用 100mL 5% KHSO_4 淬灭，用二氯甲烷萃取。有机相用水洗，饱和食盐水洗涤， MgSO_4 干燥，过滤。浓缩滤液得到丁酮 (1.4g, 76%) 无色油状物，放置后结晶：mp $39 - 41^{\circ}\text{C}$ 。元素分析计算值： $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OS}$ ：C, 68.00；H, 7.26；S, 16.50。实测值：C, 68.10；H, 7.38；

30

S, 16.27。

步骤 3.2 - (4 - 甲硫基苯基) - 1 - 苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮的制备

1 - (4 - 甲硫基苯基) - 2 - 丁酮(步骤 2) (9.74g, 50mmol), 苯甲醛 (5.85g, 55mmol) 和吡啶 (0.5mL) 的甲苯 (200mL) 混合物用 Dean - Stark 阱加热回流 16 小时。冷却混合物减压除去溶剂。残留物在二氯甲烷和水间分配。有机相依次用饱和 NH_4Cl 溶液, 水和饱和食盐水洗涤, MgSO_4 干燥、过滤。粗产物戊烯酮用乙酸乙酯和己烷重结晶, 得到 8.64g 2 - (4 - 甲硫基苯基) - 1 - 苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮 (60%), 为亮黄色结晶: mp 98 - 99 °C。元素分析计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{OS}$: C, 76.56; H, 6.42; N, 11.35。实测值: C, 76.58; H, 6.17; N, 11.35。

步骤 4. 2 - (4 - 甲硫基苯基) - 1 - 苯基 - 1 - 戊烯 - 3 - 酮肟的制备

往步骤 3 制得的戊烯酮 (8.6g, 0.031mol) 的乙醇 (100mL) 悬浮液中加入乙酸钠 (2.5g, 0.031mol) 的水 (10mL) 溶液, 随后加入羟胺盐酸盐 (2.1g, 0.031mol)。混合物加热 4 小时。除去溶剂后, 残留物在乙酸乙酯和水间分配。有机相用饱和食盐水洗涤, MgSO_4 干燥、过滤。浓缩滤液, 粗产物用乙酸乙酯和己烷重结晶, 得到 2.28g 肟 (25%), 为黄色结晶: mp 174 - 177 °C (分解)。元素分析计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NOS}$: C, 72.69; H, 6.44; N, 4.71; S, 10.78。实测值: C, 72.52; H, 6.23; N, 4.58; S, 10.63。

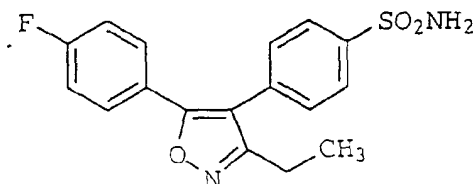
步骤 5.3 - 乙基 - 4 - (4 - 甲硫基苯基) - 5 - 苯基异噁唑的制备

往步骤 4 得到的肟 (2.21g, 0.0074mol) 的 25mL THF 溶液中加入 NaHCO_3 (2.62g, 0.031mol) 的 20mL 水溶液, 随后加入 KI (4.56g, 0.028mol) 和 I_2 (2.07g, 0.0082mol) 的水 (30mL) 溶液。反应混合物加热回流 3 小时。冷却后, 混合物用 100mL 饱和 KHSO_4 水溶液处理, 用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤。浓缩滤液, 残留物用硅胶层析纯化 (乙酸乙酯/己烷, 5:95) 得到 2.1g (96%) 的异噁唑, 为棕色固体: mp 85 - 87 °C (分解)。元素分析计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOS}$: C, 73.19; H, 5.80; N, 4.74; S, 10.85。实测值: C, 73.03; H, 5.49; N, 4.55; S, 10.86。

步骤 6.3 - 乙基 - 4 - (4 - 甲磺酰基苯基) - 5 - 苯基异噁唑的制备

往步骤5得到的异噁唑(1.88g, 6.4mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入过硫酸氢钾制剂(7.82g, 0.012mol)的水(35mL)溶液。混合物在室温搅拌2小时, 然后加500mL水稀释。过滤沉淀, 用硅胶层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 1:1)得到1.73g(83%)3-乙基-4-(4-甲磺酰基苯基)-5-苯基异噁唑, 为白色固体: mp 130 - 131 °C(分解)。元素分析计算值: C₁₈H₁₇NO₃S: C, 66.03; H, 5.23; N, 4.28; S, 9.79。实测值: C, 66.07; H, 5.20; N, 4.28; S, 9.85。

实施例 30



4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 氟苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. 3 - 乙基 - 5 - (4 - 氟苯基) - 4 - 苯基异噁唑的制备

按实施例 29 (步骤 3 - 5) 的方法用 4 - 氟苯甲醛替换苯甲醛, 用 1 - 苯基 - 2 - 丁酮替换 1 - (4 - 甲硫基苯基) - 2 - 丁酮, 得到异噁唑为黄色固体(9.5g, 95%): mp 61 - 63 °C。元素分析计算值: C₁₇H₁₄FN₂O: C, 76.39; H, 5.28; N, 5.24。实测值: C, 75.75; H, 4.98; N, 5.06。

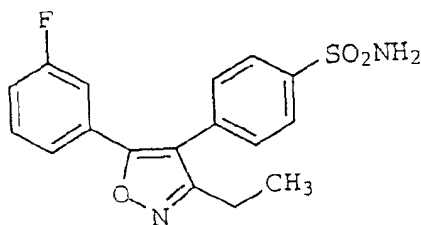
步骤 2. 4 - [3 - 乙基 - 5 - (4 - 氟苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

0 °C 下, 往步骤 1 得到的异噁唑(4.83g, 0.018mol)中慢慢加入氯磺酸(20mL)。0 °C 下混合物搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 3 小时。反应混合物小心地加到冷的氢氧化铵水溶液中, 历时 40 分钟。搅拌 15 分钟后, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水, 饱和食盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残留物用硅胶层析纯化(乙酸乙酯/己烷, 3:7), 得到磺酰胺白色固体(3.5g, 56%): mp 171 - 172 °C(分解)。元素分析计算值: C₁₇H₁₅FN₂O₃S: C, 58.95; H, 4.36; N, 8.09;

S, 9.26。实测值: C, 58.75; H, 4.43; N, 7.99; S, 9.42。

实施例 31

5



4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 氟苯基)

10

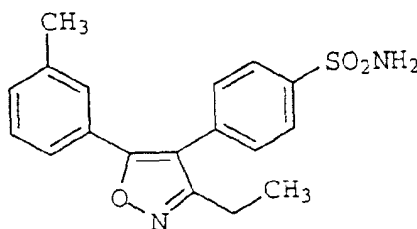
异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

用 3 - 氟苯甲醛替换 4 - 氟苯甲醛, 按实施例 30 的方法得到异噁唑, 为黄色固体 (0.97g, 34 %): mp 152 - 154 °C (分解)。元素分析计算值: $C_{17}H_{15}FN_2O_3S$: C, 58.95; H, 4.36; N, 8.09; S, 9.26。实测值: C, 58.58; H, 4.39; N, 7.88; S, 9.27。

15

实施例 32

20

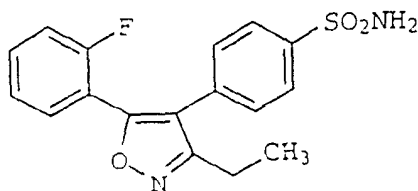


4 - [3 - 乙基 - 5 - (3 - 甲苯基)

异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

按实施例 30 的方法用 3 - 甲基苯甲醛替换 4 - 氟苯甲醛, 得到异噁唑为黄色固体 (2.45g, 38 %) mp 80 - 83 °C (分解)。元素分析计算值: $C_{18}H_{18}N_2O_3S$: C, 63.14; H, 5.30; N, 8.18; S, 9.36。实测值: C, 62.71; H, 5.25; N, 8.16; S, 9.56。

30



4 - [3 - 乙基 - 5 - (2 - 氟苯基)

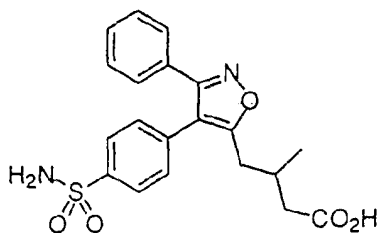
异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

用 2 - 氟苯甲醛替换 4 - 氟苯甲醛, 按实施例的 30, 得到异噁唑, 为黄色固体 (1.25g, 34 %): mp 150 - 151 °C。元素分析计算值:

5 $C_{17}H_{15}FN_2O_3S$: C, 58.95; H, 4.36; N, 8.09; S, 9.26。实测值: C, 58.88; H, 4.48; N, 8.01; S, 9.52。

实施例 34

10



15

[4 - [4 - (氯磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基

异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基丁 - 1 - 酸

步骤 1. 2 - [4 - 氯磺酰基苯基] - 1 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制备

苯基苄基酮 (400g, 2.04mol) 分次加到氯磺酸 (1781g, 1018mL, 15.29mol) 中, 加入的速度以保持内部温度在 5 至 15 °C 为准。

20 混合物回温至室温, 在室温再反应 14 小时。混合物慢慢倾到冰水中。粗磺酰氯过滤, 分次加到丙酮 (600mL) 和浓 NH_4OH (551mL, 8.15mol) 的溶液中, 得到浅黄色悬浮液。减压过滤、收集粗沉淀, 用沸腾的丙酮 (1.5L) 研磨。过滤得到 2 - [4 - 氯磺酰基苯基] - 1 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (162g, 29 %) 的白色粉末。 ^1H NMR (DMSO - d_6 , 300MHz) 8.05 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.85 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.85 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.30 (br s, 2H), 4.52 (s, 2H)。

25

步骤 2. 2, 5 - 二甲基 - 1 - [[4 - (2 - 氧代 - 2 - 苯乙基) 苯基] 磺酰基] - 1H - 吡咯的制备

30

亚硫酸氯 (25mL, 0.34mol) 滴加到乙醇 (540mL) 中。反应液加热回流 15 分钟, 冷却。溶液中再加入 2 - [4 - 氯磺酰基苯基] - 1 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (步骤 1) (20.0g, 72.64mmol) 和 2, 5 - 己二酮

(12.8mL, 108.96mmol), 再加热至回流 30 分钟。冷至室温后, 溶液迅速倾到搅拌着的饱和 Na_2CO_3 和冰水溶液中。水相用乙酸乙酯 (2 × 700mL) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到棕色油状物。该油状物用乙酸乙酯 (200mL) 和己烷 (2000mL) 稀释, MgSO_4 干燥, 自然过滤, 用短硅胶柱纯化, 己烷和乙酸乙酯 (1:1) 洗脱, 减压浓缩馏分, 用己烷/乙酸乙酯重结晶。过滤分离固体, 空气干燥得到 2, 5 - 二甲基 - 1 - [[4 - (2 - 氧代 - 2 - 苯乙基) 苯基] 磺酰基] - 1H - 吡咯 (12.2g, 49 %), 为棕色固体。mp 94.6 - 98.8 °C。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6/300\text{MHz}$) 8.05 (d, J = 7.25 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.85 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.85 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.30 (br s, 2H), 4.52 (s, 2H)。质谱: $\text{M} + \text{H}$ obs. at $m/z = 354$ 。

步骤 3. 2 - [4 - [N - [2, 5 - 二甲基吡咯] 磺酰基] 苯基] - 1 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟的制备

步骤 2 得到的 2, 5 - 二甲基 - 1 - [[4 - (2 - 氧代 - 2 - 苯乙基) 苯基] 磺酰基] - 1H - 吡咯 (15.87g, 46.48mmol), 羟胺盐酸盐 (6.46g, 92.96mmol) 与醋酸钠 (7.63g, 92.96mmol) 混合, 加热回流 14 小时。停止加热, 溶液趁热自然过滤。滤液用水 (10mL) 稀释, 产物析晶。过滤分离出肟得到 2 - [4 - [N - [2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 1 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟, 得到蓬松的棕黄色固体 (13.65g, 80 %): mp 123.2 - 125.7 °C。 ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/300\text{MHz}$) 7.73 (br s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 4H), 7.39 - 7.32 (m, 5H), 5.84 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.36 (s, 6H), 元素分析计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 3.66 \% \text{H}_2\text{O}$: C, 62.81; H, 5.68; N, 7.32; 实测值: C, 62.78; H, 5.25; N, 7.25。

步骤 4. [4 - [4 - [N - [2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基丁 - 1 - 酸的制备

往二异丙胺 (4.64mL, 35.42mmol) 的 THF (20mL) 冷 (0 °C) 溶液中, 搅拌下通过注射器加入正丁基锂 (6.20mL 的 10.0M/己烷溶液, 35.42mmol), 历时 5 分钟。该溶液在 0 °C 搅拌 15 分钟, 得到 LD4 的 THF 和己烷的约 1.8M 溶液。往步骤 3 得到的 2 - [4 - [N - [2, 5

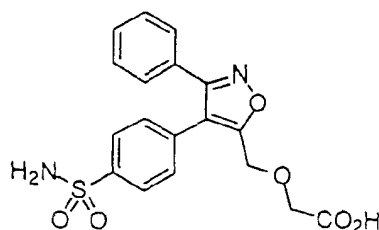
- 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 1 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟 (3.97g, 10.77mmol) 的 THF (40mL) 的冷 (- 78 °C) 溶液中, 通过注射器加入 LD4 贮存溶液 (15.0mL, 27.0mmol)。反应液在 - 78 °C 搅拌 20 分钟, 回温至 - 5 °C, 然后再冷至 - 78 °C。该黑色溶液中加入 3 - 甲基戊二酸酐 (2.07g, 16.16mmol)。移开冷浴, 反应液回温至室温 2 小时。加入饱和 NH₄Cl 和浓 HCl 使 pH<2。反应液用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用 KHSO₄ 溶液 (0.25M) 和饱和食盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥、过滤、浓缩。粗产品用闪式色谱纯化(己烷/乙酸乙酯, 1:1, 含 2 % 醋酸), 得到 [4 - [4 - [N - [2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基 - 丁 - 1 - 酸, 棕色泡泡糖状物 (2.40g), 不经进一步纯化即可使用。

步骤 5. [4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基 - 丁 - 1 - 酸的制备

将步骤 4 得到的 [4 - [4 - [N - [2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基]] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基 - 丁 - 1 - 酸溶解在三氟醋酸 (20mL) 和水 (7mL) 中, 加热回流 6 小时。反应液冷至室温, 高真空下浓缩, 用乙醇稀释, 减压浓缩, 得到黑色油状物。粗产物溶解于 NaHCO₃ 溶液 (pH 用 1N NaOH 调 pH 至 12) 中, 用乙醚洗涤。水相用浓 HCl 酸化至 pH 2, 用二氯甲烷/乙酸乙酯 (1:1) 萃取。合并有机相, 用 MgSO₄ 干燥、过滤、减压浓缩, 得到深棕色油状物。粗产物分步用硅胶管纯化, 用己烷/乙酸乙酯 (1:1) (含 2 % 乙酸) 洗脱, 得到清亮的油状物。用二氯甲烷研磨油状物, 减压过滤, 收集得到 [4 - [4 - (氨磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 3 - 甲基 - 丁 - 1 - 酸 (0.299g, 5 %), 为灰白色固体: mp 147.9 - 149.0 °C。¹H NMR (CDCl₃ 和 DMSO - d₆/300MHz) δ 7.80 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 9H), 6.35 (s, 2H), 2.88 - 2.55 (m, 2H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.85 Hz, 3H), 质谱: M + H obs at m/z 401。高分辨质谱计算值: 401.1171, 实测值: 401.1174。

实施例 35

5



10

〔〔4-〔4-（氨基磺酰基）苯基〕-
3-苯基异噁唑-5-基〕-甲氧〕乙酸

步骤 1.5 - 〔4-〔4-〔N-〔2,5-二甲基吡咯〕-磺酰基〕苯基〕
- 3-苯基异噁唑-5-基〕〕-甲氧乙酸的制备

15

2,5-二甲基-1-〔〔4-（2-肟基-2-苯乙基）苯基〕磺酰基〕-1H-吡咯（实施例 34，步骤 3）（5.19g，14.09mmol）的 THF（90mL）溶液冷至 -78℃，通过注射器加入 LDA（22.0mL，30.99mmol/THF）。搅拌 30 分钟后，移去干冰浴，反应液回温至 0℃，历时 40 分钟。该溶液冷至 -78℃，通过注射器加入乙醇酸酐（1.80g，15.50mmol）的 THF（10mL）溶液。反应液回温至室温搅拌 2 小时。

20

反应用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭，加浓 HCl 至 pH 为 1。分层，水层用二氯甲烷萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤，MgSO₄ 干燥、过滤、减压浓缩，得到深棕色油状物。该油状物用闪式层析法纯化，用己烷/乙酸乙酯（1：1）（含 2% 乙酸）洗脱，得到棕色泡泡糖状物（3.035g，45%）。棕色泡泡糖状物溶解于 THF（50mL）中，加浓 H₂SO₄（2mL）处理。溶液加热至回流 1 小时，冷至室温，倾到冰中，用二氯甲烷萃取。

25

合并有机相，用硫酸氢钾水溶液（0.25M）洗涤，MgSO₄ 干燥、过滤、浓缩，得到 5-〔4-〔4-〔N-〔2,5-二甲基吡咯〕-磺酰基〕苯基〕-3-苯基异噁唑-5-基〕甲氧乙酸，为棕色泡泡状物（2.28g，35%）。¹H NMR（CDCl₃/300MHz）7.66（d，J = 8.57 Hz，2H），7.47 - 7.35（m，7H），5.88（s，2H），4.71（s，2H），4.26（s，2H），2.39（s，6H）。质谱：M + H obs. at m/z = 467。高分辨质谱计算值：467.1277，实测值：467.1268。元素分析计算值：C₂₄H₂₂N₂O₆S：C，61.79；H，4.75；N，6.00；实测值：C，62.32；

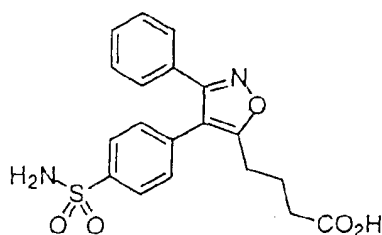
30

H, 5.07; N, 5.82。

步骤 2. [4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基]] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 0 - 甲基乙醇酸的制备

步骤 1 得来的 5 - [4 - [4 - [N - [2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 甲氧乙酸 (1.097g, 2.35mmol) 溶解于 TFA (12mL) 和水 (4mL) 的混合液中, 60 °C 加热 6 小时。清亮的棕色溶液冷至室温, 高真空下浓缩得到固体。该固体溶解于乙酸乙酯中, 用 KHSO₄ 水溶液 (0.25M) 和饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥、过滤、用碳脱色, 加热缓慢回流。悬浮液冷至室温, 通过硅藻土过滤, 减压浓缩, 得到棕色固体。该固体溶解于少量 NaHCO₃ 水溶液中, 用乙酸乙酯洗涤。得到的水溶液用浓盐酸酸化至 pH 2, 形成沉淀。通过减压过滤收集沉淀, 得到 5 - [4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] - 甲氧乙酸 (0.94g, 100%), 为蓬松粉末。mp 186.7 - 191.5 °C。¹H NMR (DMSO - d₆/300MHz) 13.5 - 12.0 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.50 - 7.33 (m, 9H), 4.68 (s, 2H), 4.13 (s, 2H)。质谱: (M + H obs. at m/z 389)。高分辨质谱计算值: 388.0729, 实测值: 388.0722。元素分析计算值: C₁₈H₁₆N₂O₆S · 0.94 % H₂O: C, 55.14; H, 4.22; N, 7.14; 实测值: C, 55.16; H, 4.06; N, 6.83。

实施例 36



4 - [4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 丁酸

步骤 1. 4 - [4 - [4 - [N - [2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基]] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 丁 - 1 - 酸的制备

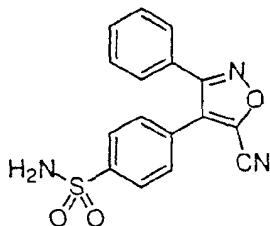
2, 5 - 二甲基 - 1 - [[4 - (2 - 肟基 - 2 - 苯乙基) 苯基] 磺酰基]

基]-1H-吡咯(实施例34, 步骤3)(6.21g, 16.85mmol)的THF
(100mL)溶液冷至(-78℃), 通过注射器加入正丁基锂(23.17mL,
37.08mmol)。反应液回温至0℃, 冷至-40℃, 加入一当量戊二酸酐
的THF(5mL)溶液。溶液回温至室温, 保持温度2小时。粗反应液用
5 饱和NH₄Cl和浓HCl淬火至pH为2。得到的混合物用乙酸乙酯萃取,
合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, MgSO₄干燥、过滤、减压浓缩, 得到
棕色油状物。棕色油状物(3.10g)的THF(50mL)溶液加浓H₂SO₄
(2mL), 加热回流2小时。反应液冷至室温, 用饱和食盐水稀释, 分
层。水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相。合并的有机相用水洗涤, 直到
10 pH为5或稍高。有机相用MgSO₄干燥、过滤、减压浓缩, 得到棕色油
状物。该油状物通过闪式硅胶纯化, 用己烷/乙酸乙酯(3:1)(含22
%乙酸)洗脱, 得到4-[4-[4-[N-[2,5-二甲基吡咯]-
磺酰基]苯基]]-3-苯基异噁唑-5-基]丁-1-酸(1.327g, 以
肼计, 收率17%), 为蓬松状泡泡糖状物, 不需进一步纯化即可使用。
15 ¹H NMR (CDCl₃/300MHz) 7.65 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.43
- 7.25 (m, 7H), 5.88 (s, 2H), 2.88 (t, J = 8.4 Hz, 2H),
2.48 - 2.37 (m, 8H), 2.18 - 2.02 (m, 2H)。

步骤2.4-[4-[4-(氨基磺酰基)苯基]]-3-苯基异噁唑-5-基]丁酸的制备

20 将步骤1得到的4-[4-[4-[N-[2,5-二甲基吡咯]-
磺酰基]苯基]]-3-苯基异噁唑-5-基]丁-1-酸(1.27g,
2.734mmol)溶解于TFA(20mL)和水(6.7mL)中, 于72℃加热7
小时。反应液高真空浓缩, 用甲苯带走痕量的TFA。粗产品溶解于少量
NaHCO₃水溶液, 用乙醚洗涤。得到的水相用浓HCl酸化, 得到的沉淀
25 过滤分离得到4-[4-[4-(氨基磺酰基)苯基]]-3-苯基异
噁唑-5-基]丁-1-酸(0.756g, 72%), 为粉末: mp 203.8 -
206.9℃。¹H NMR (DMSO-d₆/300MHz) 12.13 (br s, 1H),
7.82 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.50 - 7.25 (m, 9H), 2.82 (t,
J = 8.46 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.25, 2H), 1.95 - 1.75 (m,
30 2H)。元素分析计算值: C₁₉H₁₈N₂O₅S: C, 59.06; H, 4.70; N,
7.25; 实测值: C, 59.10; H, 4.78; N, 7.18。

实施例 37



4 - [5 - 氰基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. [4 - [4 - [N - 2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 羧酸

往冷 (- 78 °C) 的, 搅拌的 2, 5 - 二甲基 - 1 - [[4 - (2 - 肟基 - 2 - 苯乙基) 苯基] 磺酰基] - 1H - 吡咯 (实施例 34, 步骤 3) (6.41g, 17.40mmol) 的 THF (100mL) 溶液中加入新制备的 LDA 的 THF / 己烷 [用正丁基锂 (3.8mL, 10.0M) 的己烷和二异丙基胺 (5.02mL, 38.27mmol) 的 THF (25mL) 溶液制备]。得到的黑色溶液在 - 78 °C 搅拌 30 分钟, 在 40 分钟内回温至 0 °C, 再冷至大约 - 25 °C。通过注射器加入草酸二甲酯 (2.88g, 24.36mmol) 的 THF (5mL) 溶液。得到的溶液回温至室温, 搅拌 2 小时。反应用饱和的 NH₄Cl 溶液淬灭, 随后加入足够量的浓 HCl 调 pH 至 2。分层, 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用 KHSO₄ (0.25M 水溶液) 和饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥、过滤、减压浓缩。得到的粗产品用硅胶管纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 减压浓缩, 得到 [4 - [4 - [N - 2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 羧酸棕色泡泡糖状物 (6.021g), 不经纯化, 纯度完全达到可以直接使用。质谱: M + H obs. at m/z 423。元素分析计算值: C₂₂H₁₈N₂O₅S · 0.55 % H₂O : C, 62.20; H, 4.33; N, 6.59; 实测值: C, 62.28; H, 4.78; N, 6.32。

步骤 2. [4 - [4 - [N - 2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 羧酸甲酯的制备

步骤 1 得到的 [4 - [4 - [N - 2, 5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 羧酸 (4.99g) 溶解于 TFA (75mL) 和水 (25mL), 于 50 °C 加热 11 小时。反应液冷至室温, 高真空浓缩得到棕色固体。一部分固体 (3.75g) 加入新制备的 SOCl₂ (13mL) 和

甲醇 (250mL) 的溶液中。反应液加热回流 2 小时, 冷至室温, 减压浓缩, 得到黑色固体。粗产品用闪式层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯 (2:1 梯度洗至 1:1) 洗脱得到 [4 - [4 - [N - 2,5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 羧酸甲酯 (1.30g, 25 %) 的绿色油状物, 纯度足可以不经纯化直接使用。¹H NMR (CDCl₃/300MHz) 7.65 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.46Hz, 3H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 5.88 (s, 2H) 3.90 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)。

10 步骤 3. [4 - [4 - [N - 2,5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 酰胺的制备

往步骤 2 得到的 [4 - [4 - [N - 2,5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 羧酸甲酯 (1.25g, 2.86mmol) 的 THF (5mL) 和乙醇 (10mL) 溶液在 5 °C 通氨气 20 分钟。封闭反应容器并在室温搅拌 60 小时 (23 psi 压力), 反应液小心排气, 减压浓缩, 粗产品用乙酸乙酯/异辛烷结晶, 减压过滤收集得到 [4 - [4 - [N - 2,5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 酰胺 (96mg, 80 %) 为蓬松粉末。mp 196 °C (分解)。¹H NMR (DMSO - d₆/300MHz) 8.44 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.46, 2H), 5.96 (s, 2H), 2.30 (s, 6H)。

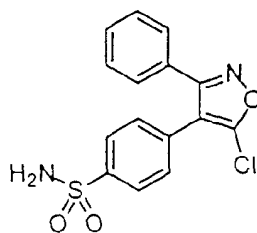
步骤 4. [4 - [4 - 氨基磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 酰胺的制备

步骤 3 得到的 [4 - [4 - [N - 2,5 - 二甲基吡咯] - 磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 酰胺 (carboxamide) (0.692g, 1.64mmol) 溶解于 TFA (15mL) 和水 (5mL), 得到的溶液于 81 °C 加热 6 小时。溶液冷至室温, 高真空浓缩得到棕色固体。得到的固体用乙酸乙酯研磨, 减压过滤收集固体, 得到 [4 - [4 - 氨基磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 酰胺 (0.388g, 69 %), 为灰色粉末。mp 236.7 - 278.6 °C。¹H NMR (DMSO - d₆/300MHz) 8.40 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 9H)。

步骤 5.4 - [5 - 氨基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

步骤 4 得到的 [4 - [4 - 氨基磺酰基] 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 酰胺的 POCl_3 (5mL) 的搅拌悬浮液于 105 °C 加热 5 小时。反应液冷至室温, 在高真空下浓缩。加入甲苯后混合物再浓缩。得到的固体通过硅胶柱, 用乙酸乙酯洗脱。洗脱液用 NaHCO_3 溶液, KHSO_4 溶液和饱和食盐水洗涤, MgSO_4 干燥、过滤、减压浓缩, 得到 4 - [5 - 氨基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺, 为棕黄色粉末 (0.204g, 70 %)。mp 218.0 - 219.4 °C。 ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6/300\text{MHz}$) 7.93 (d, $J = 8.26$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.26$, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 7H)。元素分析计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 59.07; H, 3.41; N, 12.92; 实测值: C, 59.01; H, 3.65; N, 12.44。

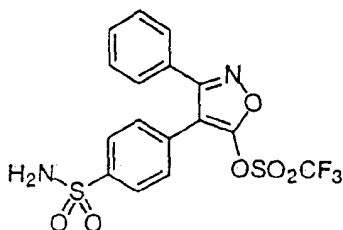
实施例 38



4 - [5 - 氯 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

POCl_3 (15mL) 加到 4 - [5 - 羟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 苯磺酰胺 (实施例 12) (1.117g, 3.53mmol) 和三乙胺 (0.73mL, 0.53g, 5.30mmol) 中, 于 70 °C 加热 5 小时。冷至室温后, 反应液减压浓缩。加入甲苯, 得到的溶液减压浓缩, 得到棕色油状物。该油状物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中, 用 1N HCl 溶液和饱和食盐水洗涤, MgSO_4 干燥、过滤、减压浓缩, 得到 4 - [5 - 氯 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺, 为棕色固体 (0.943g, 84 %): mp 186.1 - 187.4 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 with CD_3CN) 7.85 (d, $J = 8.46$ Hz, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 9H)。质谱: $\text{M} + \text{H}$ obs. at m/z 335。高分辨质谱计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$): 335.0274, 实测值: 335.0271。

实施例 39



5

4 - [5 - 三氟甲磺酰氧 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

4 - [5 - 羟基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺 (实施例 12)

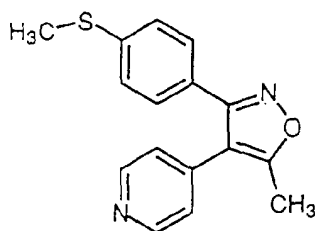
10 (0.275g, 0.869mmol)、吡啶 (0.077mL, 0.076g, 0.956mmol) 和 DMAP (0.011g, 0.087mmol) 的二氯甲烷悬浮液冷至 - 78 °C, 用注射器加入三氟甲磺酸酐 (0.160mL, 0.270g, 0.956mmol)。反应液在 - 78 °C 搅拌 1 小时, 室温搅拌 3 小时。得到的混合物用 NaHCO₃ 溶液, KHSO₄ 水溶液洗涤, MgSO₄ 干燥、过滤、减压浓缩, 得到蓬松半固体物。

15 该产品用闪式层析柱纯化得到 4 - [5 - 三氟甲磺酰氧 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺 (0.123g, 32 %), 为白色结晶性固体。

mp 129.9 - 135.3 °C。¹H NMR (DMSO - d₆) 7.70 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.65 - 7.35 (m, 7H), 7.31 (br s, 2H)。 ¹⁹F NMR (DMSO - d₆) 74.19。质谱: M + H obs. at m/z 449。高分辨质谱计算值 C₁₆H₁₂F₃N₂O₆S₂ (M + H): 449.0089, 实测值: 449.0084。

20

实施例 40



25

[5 - 甲基 - 3 - (4 - 甲硫基苯基) 异噁唑 - 4 - 基] - 4 - 吡啶
30 步骤 1. 1 - (4 - 硫代甲基苯基) - 2 - (4 - 吡啶基) - 乙 - 1 - 酮
的制备

4 - (甲硫基) 苯甲酸甲酯 (8.77g, 48mmol), 4 - 甲基吡啶

(4.47g, 48mmol) 和二甲氧基乙基醚 (150mL) 在室温搅拌, 加入
氢化钠 (60 %) 甘油溶液 (5.76g, 144mmol)。混合物加热回流 72
小时, 倾到冰水中, 用乙酸乙酯 (3 × 100mL) 萃取。合并有机相, 和
水 (2 × 50mL) 洗涤, MgSO₄ 干燥。慢慢加入己烷, 直到沉淀出黄色
5 固体, 过滤收集产品 (4.1g, 35 %)。¹H NMR (DMSO - d₆/300MHz)
8.5 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.9 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.4 (d,
J = 8.3 Hz, 2H), 7.3 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.4 (s, 2H),
2.5 (s, 3H)。

10 步骤 2. 1 - (4 - 硫代甲基苯基) - 2 - (4 - 吡啶基) - 乙 - 1 - 酮
- 肟的制备

步骤 1 得到的 1 - (4 - 硫代甲基苯基) - 2 - (4 - 吡啶基) -
乙 - 1 - 酮 (3.0g, 12mmol) 与盐酸羟胺 (0.9g, 13mmol) 溶解在
乙醇 (150mL) 中, 加热回流过夜。混合物冷却, 加入水, 用乙酸乙酯
(2 × 100mL) 萃取所得溶液。合并的萃取液用水 (2 × 50mL) 洗涤,
15 MgSO₄ 干燥、浓缩。该产物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到黄色固体
(3.1g), 不经纯化或定性可直接用于下步。

步骤 3. 4 - [5 - 甲基 - 5 - 羟基 - 4 - (4 - 吡啶基) 异噁唑啉 - 3
- 基] 硫苯甲醚的制备

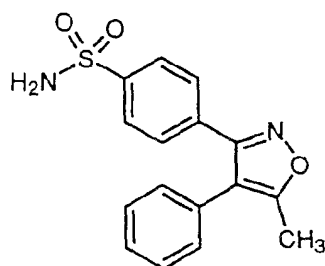
步骤 2 得到的 1 - (4 - 硫甲基苯基) - 2 - (4 - 吡啶基) - 乙
20 - 1 - 酮 - 肟 (3.0g, 12mmol) 溶解在四氢呋喃 (150mL) 中, 在氮
气保护下冷却至 - 78 °C。温度维持在 - 65 °C 下滴加二异丙基氨基锂
(2.0M 的庚烷/四氢呋喃/乙苯溶液, 13.2mL, 26.4mmol)。搅拌 0.5
小时后加入乙酸酐 (3.68g, 36mmol)。反应混合物慢慢回温至 - 30
°C, 然后倾到冰水中。得到的水溶液用乙酸乙酯 (3 × 50mL) 的萃取。
25 合并的萃取液用饱和食盐水和水洗, 用 MgSO₄ 干燥。得到的粗产物不
经纯化和/或定性直接用于下步反应。

步骤 4. 4 - [5 - 甲基 - 4 - (4 - 吡啶基) 异噁唑 - 3 - 基] 苯甲硫
醚的制备

硫酸 (30mL) 冷于 - 78 °C, 加入步骤 3 得到的 4 - [5 - 甲基 -
30 5 - 羟基 - 4 - (4 - 吡啶基) 异噁唑啉 - 3 - 基] 苯甲硫醚 (3.2g,
11mmol)。撤除冷浴, 混合物搅拌 1 小时。倾到冰水中。混合物用二氯
甲烷 (50mL) 稀释, 加固体 NaHCO₃ 处理直到用 pH 试纸表明为中性。

该溶液用二氯甲烷 (3 × 50mL) 萃取。合并的萃取液用水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩。得到的粗产物用闪式层析法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1:1) 洗脱。浓缩适宜的组分, 用乙酸乙酯/己烷重结晶得到黄色固体 (0.4g, 7.5 %)。 mp 120.6 - 125.5 °C。 ¹H NMR (CDCl₃/300MHz) 8.6 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.3 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.2 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.1 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.5 (s, 3H)。高分辨质谱计算值 C₁₆H₁₅N₂SO (M + H): 283.0905, 实测值: 283.0861。

实施例 41



4 - [5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1.1 - (4 - 溴苯) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制备

在氮气保护下, 4 - 溴苯甲醛 (10.0g, 54mmol), 二氯甲烷 (100mL) 和碘化锌 (5mg) 在 0 °C 搅拌, 滴加三甲基氰化硅 (5.95g, 60mmol) 处理。反应液搅拌 16 小时, 然后滴加水 (5mL)。混合物用饱和食盐水洗涤 (2 × 30mL), MgSO₄ 干燥, 高真空浓缩。得到的油状残留物溶解在 THF (150mL) 中, 在氮气保护下冷至 - 78 °C。滴加二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF /乙苯溶液, 30mL, 60mmol), 维持反应温度在 - 60 °C 下, 溶液搅拌 0.5 小时, 然后加入溴苄 (10.26g, 60mmol) 处理。溶液回温至 - 15 °C, 然后倾到搅拌着的 1N HCl (150mL) 和三氟醋酸 (10mL) 溶液中。搅拌 1 小时后, 混合物用乙酸乙酯 (2 × 50mL) 萃取。合并的萃取液用饱和食盐水 (2 × 50mL) 洗涤、浓缩。得到的黑色油状残留物用 2.5 N 的 NaOH 处理, 过滤, 用丙酮/乙醇/水重结晶, 得到亮棕色固体 (11.5g, 77 %): mp 111.4 - 111.5 °C。

步骤 2.1 - (4 - 溴苯) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟的制备

步骤 1 得到的 1 - (4 - 溴苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮

(10.16g, 37mmol)、乙醇 (100mL)、水 (50mL)、羟胺盐酸盐 (5.14g, 74mmol) 和醋酸钠 (10.07g, 74mmol) 合并, 于 75 °C 加热 2 小时。混合物加到水 (100mL) 中, 过滤分离沉淀的脞得到黄色固体 (7.07g, 66 %): mp 136.5 - 136.9 °C。

5 步骤 3.4 - [5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 3 - 基] 溴苯的制备

步骤 2 得到的 1 - (4 - 溴苯) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮脞 (5.8g, 20mmol) 和 THF (150mL) 在氮气保护下于 - 78 °C 搅拌。滴加二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF /乙苯溶液, 22mL, 22mmol), 维持温度在 - 50 °C 以下。该溶液回温至 - 30 °C, 加 N - 乙酰基咪唑 (2.42g, 22mmol) 处理。混合物搅拌, 直到温度达到 0 °C。然后将溶液倾到 1N HCl (50mL) 中, 用乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 分层。有机层用饱和食盐水 (2 × 50mL) 洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩。得到的混合物用闪式柱层析纯化, 用乙酸乙酯 : 己烷 (1 : 4) 洗脱。浓缩适宜的组分后, 产物溶解在; 甲醇中, 加入结晶的对甲苯磺酸。加热回流 16 小时后, 浓缩混合物, 用乙醇/水重结晶。过滤收集白色固体 (3.8g, 60 %)。 mp 108.1 - 108.7 °C。¹H NMR (丙酮 - d₆/300MHz), 7.6 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.3 (m, 2H), 2.4 (s, 3H)。元素分析计算值: C₁₆H₁₂BrNO: C, 61.17; H, 3.85; N, 4.46; 实测值: C, 61.07; H, 3.88; N, 4.45。

20 步骤 4.4 - [5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 3 - 基] 苯磺酰胺的制备

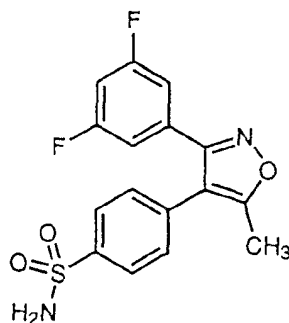
步骤 3 得到的 4 - [5 - 甲基 - 4 - 苯基异噁唑 - 3 - 基] 溴苯 (1.73g, 5.5mmol) 和 THF (100mL) 在氮气保护下于 - 78 °C 搅拌。滴加丁基锂 (1.6M 的己烷溶液, 4.1mL, 6.6mmol), 维持温度在 - 60 °C 以下。 - 78 °C 搅拌 0.5 小时以后, 溶液表面上用不锈钢针头通二氧化硫气体。1 分钟后, 溶液从桔黄色变清亮, 10 分钟后 pH 试纸表明为酸性。停止通气, 除去冷浴。1 小时后, 混合物浓缩至 25mL, 加入己烷 (100mL)。形成的白色沉淀过滤分离。该固体溶解在水 (50mL) 中, 加入醋酸钠 (4.5g, 55mmol) 和羟胺 - O - 硫酸 (0.75g, 6.6mmol)。得到的混合物地室温搅拌过夜, 用乙酸乙酯 (2 × 50mL) 萃取。合并的萃取液用饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩。白色固体用二氯甲烷/己烷重结晶 (0.8g, 46 %): mp 150.9 - 152.3 °C。¹H NMR (丙酮 - d₆/300MHz) 7.9 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.6 (d,

$J = 9.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.4 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 6.7 (bs, 2H), 2.5 (s, 3H)。元素分析计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91; 实测值: C, 61.18; H, 4.52; N, 8.85。高分辨质谱计算值 ($\text{M} + \text{H}$): 315.0803, 实测值: 315.0793。

5

实施例 42

10



15

4 - [3 - (3,5 - 二氟苯基 - 5
- 甲基异噁唑 - 4 - 基) 苯磺酰胺

步骤 1. 1 - (3,5 - 二氟苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制备

在氮气保护下 3,5 - 二氟苯甲醛 (10.0g, 70mmol), 二氯甲烷 (100mL) 和碘化锌 (5mg) 在 0°C 搅拌。滴加二甲基氰化硅, 伴有轻微放热。反应进行 16 小时, 然后滴加水 (5mL)。混合物用饱和食盐水 ($2 \times 30\text{mL}$) 洗涤, MgSO_4 干燥, 高真空下浓缩。得到的油状残留物溶解在 THF (150mL) 中, 在氮气保护下冷至 -78°C 。滴加进二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF/乙苯溶液, 38.5mL, 77mmol), 维持温度在 -60°C 以下。溶液搅拌 0.5 小时, 加入溴苯 (13.17g, 77mmol)。除去冷浴, 混合物搅拌直到温度达到 -15°C , 混合物倾到搅拌的 1N HCl (150mL) 和三氟醋酸 (10mL) 溶液中。搅拌 1 小时后, 混合物用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的萃取液用饱和食盐水 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤。浓缩。得到的黑色油状物用 2.5N NaOH 处理, 用乙醚萃取 ($3 \times 50\text{mL}$)。合并的萃取液用水洗涤, MgSO_4 干燥。浓缩溶液, 残留物用乙醚/己烷析晶, 得到黄色固体 (15.0g, 92%)。该固体不经纯化或定性可直接用于下步反应。

步骤 2.1 - (3,5-二氟苯基)-2-苯基-乙-1-酮肟的制备

步骤 1 得到 1 - (3,5-二氟苯基)-2-苯基-乙-1-酮 (5.00g, 21.6mmol)、乙醇 (110mL)、水 (30mL)、羟胺盐酸盐 (3.00g, 43.1mmol) 和醋酸钠 (5.87g, 43.1mmol) 混合, 于 75 °C 加热 2 小时。混合物加到水 (100mL) 中, 过滤分离沉淀, 得到黄色固体 (2.1g, 39%)。该固体不经纯化或定性可直接用于下步反应。

步骤 3.3 - (3,5-二氟苯基)-4-苯基-5-甲基异噁唑的制备

步骤 2 得到的 1 - (3,5-二氟苯基)-2-苯基-乙-1-酮肟 (1.9g, 7.7mmol) 和 THF (100mL) 在氮气保护下于 -78 °C 搅拌。往里滴加二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF/乙苯溶液, 9.5mL, 19mmol), 维持温度在 -50 °C 以下。溶液回温至 -20 °C, 加入 N-乙酰咪唑 (1.06g, 9.6mmol), 反应液再维持在 -20 °C 1 小时。溶液倾到 1N HCl (50mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (100mL), 分层。有机相用饱和食盐水 (2 × 50mL) 洗涤, MgSO₄ 干燥, 浓缩。得到的混合物用闪式柱层析纯化, 用乙酸乙酯: 己烷 (1:4) 洗脱。浓缩适当的组分后, 该产物溶解于甲醇中, 加入对甲苯磺酸 (10mg)。溶液加热回流 16 小时, 减压浓缩。残留物溶解在乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩, 得到亮棕色油状物 (1.3g, 62%)。该油状物不经纯化或定性该产物可直接使用。

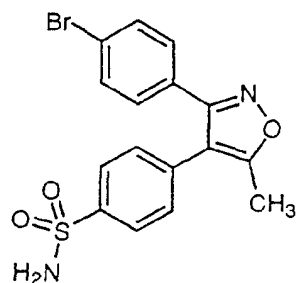
步骤 4.4 - [5-甲基-3-(3,5-二氟苯基)异噁唑-4-基]苯磺酰胺的制备

氯磺酸 (40mL) 冷至 -78 °C, 滴加步骤 3 得到的 3 - (3,5-二氟苯基)-4-苯基-5-甲基异噁唑与少量二氯甲烷 (6mL) 配成的溶液进行反应。除去冷浴, 混合物搅拌 6 小时, 然后将该混合物滴加至冰水 (500mL) 中, 将氢氧化铵 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 加入到混合物中, 室温搅拌 16 小时。分层, 有机相用饱和食盐水和水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩。产物用闪式柱层析纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1:1) 洗脱, 浓缩适当的组分得到黄色油状物, 该油状物经放置后析晶 (0.3g, 21%): mp 58.9 - 62.2 °C。¹H NMR (丙酮-d₆/300MHz) 8.0 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.7 (bs, 2H), 2.8 (s, 3H)。元素分析计算值: C₁₆H₁₂F₂N₂O₃S: C, 53.80; H, 3.60; N, 7.84; 实测值: C,

53.86 ; H , 3.72 ; N , 7.56 。高分辨质谱计算值 (M + H) :
351.0615 , 实测值: 351.0626 。

实施例 43

5



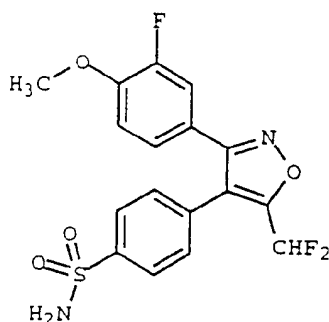
10

4 - [3 - (4 - 溴苯基) - 5 - 甲基 - 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

氯磺酸 (25mL) 冷至 - 78 °C , 然后用 4 - [5 - 甲基 - 4 - 苯基
15 异噁唑 - 3 - 基] 溴苯 (实施例 41 , 步骤 3) (1.5g , 4.8mmol) 处
理。除去冷浴, 混合物搅拌 4 小时, 然后滴加到冰水 (500mL) 中。加
入氢氧化铵 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) , 混合物在室温搅拌 16
小时。分层, 有机相用饱和食盐水和水洗滌, MgSO₄ 干燥、浓缩。产物
用乙醇/水结晶得到白色固体 (0.6g , 32 %) 。 mp 151.9 - 153.2 °C。
20 ¹H NMR (丙酮 - d₆/300MHz) 7.9 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.6
(d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.4 (d , J = 8.7 Hz , 2H) , 7.3 (d ,
J = 8.7 Hz , 2H) , 6.7 (bs , 2H) , 2.5 (s , 3H) 。元素分析计
算值: C₁₆H₁₃BrN₂O₃S : C , 48.87 ; H , 3.33 ; N , 7.12 ; 实测值:
C , 48.90 ; H , 3.37 ; N , 7.04 。高分辨质谱计算值 (M + H) :
25 392.9909 , 实测值: 392.9887 。

30

实施例 44



4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制备

氯化铝 (42.17g, 316mmol) 和二氯甲烷 (350mL) 冷至 2 °C, 加入苯乙酰氯 (40.50g, 262mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液。加入 2 - 氟苯甲醚 (32.77g, 260mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液。除去冷浴, 混合物搅拌 1 小时。反应混合物倾到浓盐酸 (150mL) 中, 通过硅藻土过滤, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, MgSO₄ 浓缩。用二氯甲烷/己烷结晶得到白色固体 (29.2g, 4.6 %): mp 105 - 106 °C。

步骤 2. 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰基苯基) - 乙 - 1 - 酮的制备

氯磺酸 (75mL) 冷至 0 °C, 分次加入步骤 1 得到的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (15.24g, 62.4mmol) 处理。除去冷浴, 混合物在室温搅拌 3 小时。反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 然后滴加到冰水 (500mL) 中。加入氢氧化铵 (250mL), 混合物再搅拌 16 小时。过滤收集白色固体 (8.1g, 40 %)。不经纯化或定性, 该产物可直接用于下步反应。

步骤 3. 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰基苯基) - 乙 - 1 - 酮肟的制备

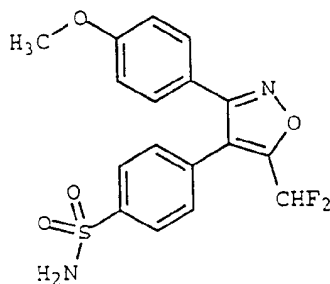
步骤 2 得到的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰基) 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (3.0g, 9.3mmol)、乙醇 (100mL)、水 (10mL)、羟胺盐酸盐 (1.29g, 18.6mmol) 和醋酸钠 (1.53g,

18.6mmol) 混合, 于 75 °C 加热 2 小时。混合物加到水 (100mL) 中, 过滤分离得到肼, 为白色固体 (2.8g, 89 %): mp 183.9 - 186.0 °C。¹H NMR (丙酮-d₆/300MHz) 10.7 (s, 1H), 7.8 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.1 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 6.5 (bs, 2H), 4.3 (s, 2H), 3.9 (s, 3H)。元素分析计算值: C₁₅H₁₅FN₂O₄S: C, 53.25; H, 4.47; N, 8.28; 实测值: C, 53.01; H, 4.51; N, 8.12。

步骤 4. 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

步骤 3 得到的 1 - (3 - 氟 - 4 - 甲氧基苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰基苯基) - 乙 - 1 - 酮肼 (2.0g, 5.9mmol) 与三乙胺 (0.60g, 5.9mmol) 溶解在 THF (100mL) 中, 在室温用双 (1,2 - 氯二甲基硅基) 乙烷 (1.27g, 5.9mmol) 处理。15 分钟后, 该溶液冷至 - 78 °C, 滴加二异丙基氨基锂 (2.0 M 的庚烷/THF/乙苯溶液, 7.75mL, 19.5mmol)。该溶液升温至 - 15 °C, 加二氟乙酸乙酯 (0.89g, 6.5mmol)。搅拌 0.5 小时后, 加入三氟醋酸 (40mL) 和水 (10mL)。得到的黑色混合物加热回流 20 小时、浓缩、溶解在乙酸乙酯 (100mL) 中, 用饱和食盐水, 饱和 NaHCO₃ 水溶液和水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩。用乙酸乙酯/己烷使黑色油状固体结晶, 得到白色固体 (0.3g, 13 %): mp 188.2 - 190.0 °C。¹H NMR (丙酮-d₆/300MHz) 8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.1 (t, J = 51.9 Hz, 1H), 6.7 (bs, 2H), 3.9 (s, 3H)。元素分析计算值: C₁₇H₁₃F₃N₂O₄S: C, 51.26; H, 3.29; N, 7.03; 实测值: C, 51.35; H, 3.33; N, 6.89。

实施例 45



4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基)

异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制备

在氮气保护下 4 - 甲氧基苯甲醛 (7.35g, 54mmol), 二氯甲烷
 5 (100mL) 和碘化锌 (10mg) 在 0 °C 搅拌, 并滴加三甲基氯基硅
 (5.95g, 60mmol) 处理。反应液搅拌 4 小时, 然后滴加水 (5mL)。
 混合物用饱和食盐水洗涤 (2 × 30mL), MgSO₄ 干燥, 高真空浓缩。
 得到的油状残留物溶解在 THF (150mL) 中, 在氮气保护下冷至 - 78
 °C。滴加二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF /乙苯溶液, 30mL ,
 10 60mmol), 维持温度在 - 60 °C 以下。该溶液搅拌 1 小时, 然后用溴苯
 (10.26g, 60mmol) 处理。除去冷浴, 混合物搅拌至温度为 - 10 °C。
 溶液倾到搅拌的 1N HCl (150mL) 和三氟乙酸 (10mL) 中。搅拌 1
 小时后, 混合物用乙酸乙酯 (2 × 50mL) 萃取。合并的萃取液用饱和
 食盐水 (2 × 50mL) 洗涤, 浓缩。加入氢氧化钠 (2.5N), 直到 pH
 15 试纸表明碱性。混合物搅拌 2 小时, 用乙醚 (2 × 50mL) 萃取。合并
 的萃取液用饱和食盐水, 水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩。用乙醚/己烷重结
 晶后, 过滤收集蓬松固体 (4.2g, 34 %): mp 76.7 - 77.7 °C。¹H NMR
 (丙酮 - d₆/300MHz) 8.0 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.3 (m, 5H),
 7.0 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 4.3 (s, 2H), 3.9 (s, 3H)。
 20 元素分析计算值: C₁₅H₁₄O₂: C, 79.62; H, 6.24; 实测值: C,
 79.39; H, 6.25。

步骤 2. 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 4 - (4 - 氯磺酰基苯基) - 乙 - 1 - 酮的制备

氯磺酸 (30mL) 冷至 - 78 °C, 与步骤 1 得到的 1 - (4 - 甲氧基
 25 苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (4.0g, 18mmol) 反应。混合物回温
 至 0 °C 搅拌 2 小时, 然后滴加到冰水 (500mL) 中。加入氢氧化铵
 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL), 溶液搅拌 16 小时。过滤分离得到
 的粘状白色固体溶解在沸丙酮水中, 放置过夜。过滤分离白色固体
 (2.4g, 44 %): mp 253.7 - 257.7 °C。¹H NMR (DMSO -
 30 d₆/300MHz) 8.0 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.7 (d, J = 7.5 Hz,
 2H), 7.4 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.2 (bs, 2H), 7.0 (d,
 J = 7.8 Hz, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)。元素分析计

算值: $C_{16}H_{13}BrN_2O_3S$: C, 48.87; H, 3.33; N, 7.12; 实测值: C, 48.77; H, 3.21; N, 6.99。

步骤 3. 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰基苯基) - 乙 - 1 - 酮肟的制备

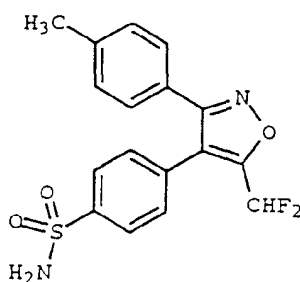
5 步骤 2 得到的 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰基苯基) - 乙 - 1 - 酮 (1.8g, 5.9mmol)、乙醇 (100mL)、水 (10mL)、羟胺盐酸盐 (0.82g, 11.8mmol)、和乙酸钠 (0.97g, 11.8mmol) 混合, 于 75 °C 加热 2 小时。混合物加到水 (100mL) 中, 过滤分离形成白色固体 (1.3g, 69 %): mp 142.5 - 144.3 °C。¹H NMR (丙酮 - d₆/300MHz) 10.5 (s, 1H), 7.8 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.7 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.8 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.5 (bs, 2H), 4.3 (s, 2H), 3.8 (s, 3H)。

步骤 4. 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲氧基苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

15 步骤 3 得到的 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰基苯基) - 乙 - 1 - 酮肟 (1.2g, 3.7mmol)、THF (100mL)、和三乙胺 (0.37g, 3.7mmol) 室温搅拌, 与双 (1, 2 - 氯二甲基硅基) 乙烷 (0.80g, 3.7mmol) 反应。反应液在氮气保护下冷至 - 78 °C。往里滴加二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF / 乙苯的溶液, 6.1mL, 12.2mmol), 除去冷浴。温度达到 - 15 °C 时, 加入二氟乙酸乙酯 (0.51g, 4.1mmol)。搅拌 0.5 小时后, 加入三氟醋酸 (30mL) 和水 (10mL)。得到的黑色混合物加热回流 20 小时, 浓缩, 溶解在乙酸乙酯 (100mL) 中, 用饱和食盐水洗涤, 饱和 NaHCO₃ 洗涤, 水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓
20 缩。黑色油状固体用闪式柱层析纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (1:1) 洗脱。适宜的组分浓缩, 用乙酸乙酯结晶, 得到白色固体 (0.21g, 15 %): mp 181.6 - 182.6 °C。¹H NMR (丙酮 - d₆/300MHz) 8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.1 (t, J = 51.9 Hz, 1H),
25 6.7 (bs, 2H), 3.8 (s, 3H)。元素分析计算值: $C_{17}H_{14}F_2N_2O_4S$: C, 53.68; H, 3.71; N, 7.36; 实测值: C, 53.71; H, 3.74; N, 7.27。

实施例 46

5



10

4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲基苯基)
异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. 1 - (4 - 甲苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制备

过氮气保护下 4 - 甲苯甲醛 (12.01g , 100mmol) , 二氯甲烷 (200mL) 和碘化锌 (10mg) 在 0 °C 搅拌下与三甲基氯化硅 (10.91g , 110mmol) 反应。反应液搅拌 4 小时, 然后滴加入水 (5mL) 。混合物用饱和食盐水 (2 × 50mL) 洗涤, MgSO₄ 干燥, 高真空浓缩。得到的油状残留物溶解在 THF (200mL) 中, 在氮气保护下冷于 - 78 °C 。滴加二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF / 乙苯的溶液, 55mL , 110mmol) , 维持温度在 - 60 °C 以下。该溶液搅拌 1 小时, 然后加入溴苄 (18.8g , 110mmol) 。混合物回温至 - 10 °C , 然后将溶液倾到搅拌着的 1N HCl (150mL) 和三氟醋酸 (10mL) 的溶液中。搅拌 1 小时后, 混合物用乙酸乙酯 (2 × 100mL) 萃取。合并的萃取液用饱和食盐水 (2 × 50mL) 洗涤, 浓缩。加入氢氧化钠 (2.5N , 75mL) , 过滤分离形成的黄色固体。该黄色固体溶解在沸丙酮/乙醇中, 并通过滴加水析晶。过滤收集亮黄色固体 (16.7g , 79 %) : mp 109.6 - 112.0 °C。

25

¹H NMR (丙酮 - d₆/300MHz) 8.0 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.3 (m , 7H) , 4.3 (s , 2H) , 2.4 (s , 3H) 。元素分析计算值: C₁₅H₁₄O : C , 85.68 ; H , 6.71 ; 实测值: C , 85.77 ; H , 6.70 。

30

步骤 2. 1 - (4 - 甲苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰苯基) - 乙 - 1 - 酮的制备

氯磺酸 (30mL) 冷至 - 78 °C , 加入步骤 1 得到的 1 - (4 - 甲苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (4.0g , 18mmol) 。混合物回温至 0 °C

搅拌 2 小时。然后滴加至冰水 (500mL) 中。加入氢氧化铵 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL)，混合物搅拌 16 小时。过滤分离形成的白色固体。粗产物酮溶解在沸丙酮/乙醇/水，并放置过夜，过滤收集形成的白色固体 (4.2g, 31 %)：mp 250.4 - 255.2 °C。¹H NMR (DMSO -
 5 d₆/300MHz) 8.0 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.7 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.3 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.2 (bs, 2H), 4.5 (s, 2H), 2.4 (s, 3H)。高分辨质谱计算值 C₁₅H₁₅NO₃S: 290.0851, 实测值: 290.0834。

10 步骤 3. 1 - (4 - 甲苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰苯基) - 乙 - 1 - 酮肟的制备

1 - (4 - 甲苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰苯基) - 乙 - 1 - 酮 (步骤 2) (3.5g, 12mmol)、乙醇 (100mL)、水 (10mL)、羟胺盐酸盐 (1.67g, 24mmol) 和乙酸钠 (1.97g, 24mmol) 混合，于 75 °C 加热 2 小时。该混合物加到水 (100mL) 中，过滤分离得到的产物，为
 15 白色固体 (2.1g, 57 %)：mp 163.4 - 165.8 °C。

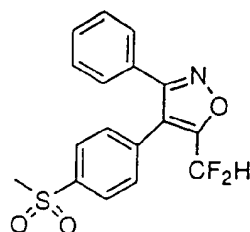
步骤 4. 4 - [5 - 二氟甲基 - 3 - (4 - 甲苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

步骤 3 得到的 1 - (4 - 甲苯基) - 2 - (4 - 氯磺酰苯基) - 乙 - 1 - 酮肟 (2.0g, 6.6mmol)，THF (100mL)，和三乙胺 (0.67g, 6.6mmol) 在室温搅拌下与双 (1, 2 - 氯二甲基硅基) 乙烷 (1.42g, 6.6mmol) 反应。在氮气保护下该溶液冷至 - 78 °C。滴加二异丙基氨基锂 (2.0M 的庚烷/THF /乙苯溶液, 10.9mL, 21.8mmol)，除去冷浴。温度达到 - 15 °C 时，立即加入全部二氟乙酸乙酯 (0.82g, 6.6mmol)。搅拌 0.5 小时后，加入三氟醋酸 (30mL) 和水 (10mL)。得到的黑色
 25 混合物加热回流 20 小时，浓缩，溶解在乙酸乙酯 (100mL) 中，用饱和食盐水，饱和 NaHCO₃ 水溶液和水洗涤，MgSO₄ 干燥、浓缩。黑色油状固体用闪式柱层析纯化，用乙酸乙酯 : 己烷 (1 : 1) 洗脱。浓缩适当的组分，用乙酸乙酯/己烷析晶得到白色固体 (0.23g, 10 %)：mp 169.0 - 172.3 °C。¹H NMR (丙酮 - d₆/300MHz) 8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.5 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.3 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.2 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.1 (t, J = 51.9 Hz, 1H), 6.7 (bs, 2H), 2.4 (s, 3H)。高分辨质谱计算值 C₁₇H₁₅F₂N₂O₃S (M

+ H) : 365.0771 , 实测值: 365.0779。

实施例 47

5



10 5 - 二氟甲基 - 4 - (4 - 甲磺酰苯基) - 3 - 苯基异噁唑

步骤 1.2 - 苯基丙烯酸的制备

苯乙酸 (45.46g , 334mmol) , 4 - (甲磺基) 苯甲醛 (50.35g , 331mmol) 、 三乙胺 (34.54g , 341mmol) 和醋酐 (200mL) 混合 , 加热回流 0.9 小时。反应液冷至 90 ℃ , 慢慢加入水 (200mL) 。形成黄色沉淀 , 冷至室温后 , 过滤收集固体 , 用甲苯重结晶得到二芳基丙烯酸 , 为黄色针状物 (48.04g , 61 %) : mp 164 - 168 ℃。¹H NMR (丙酮 - d₆) 300 MHz 7.82 (s , 1H) , 7.38 (m , 3H) , 7.26 (m , 2H) , 7.05 (m , 4H) , 2.45 (s , 3H) 。

步骤 2.2 - (4 - 甲磺苯基) - 1 - 苯乙酮的制备

20 步骤 1 得到的二芳基丙烯酸 (54.10g , 200mmol) 和三乙胺 (22.92g , 226mmol) 溶解在甲苯 (260mL) 中 , 冷到 0 ℃ , 与二苯基磷酸叠氮化物 (55.35g , 201mmol) 反应。反应液在室温搅拌 4.4 小时 , 倾到水中 , 用乙醚萃取 , MgSO₄ 干燥 , 减压浓缩。该溶液加热至回流并剧烈放出产生的气体。1.67 小时后 , 反应液中加入叔丁醇 (10mL , 120mmol) 。再过 1 小时后 , 加入浓盐酸 (16.5ml) , 反应在 75 ℃ 加热过夜 (14 小时) 。冷却后 , 形成白色沉淀。过滤沉淀 , 用水 , 乙酸乙酯洗涤 , 干燥得到酮。滤液用水 , 饱和食盐水洗涤 , MgSO₄ 干燥、减压浓缩 , 用乙酸乙酯/己烷重结晶得到另一部分酮 , 为黄色粉末 (总量 : 33.58g , 69 %) : mp 123 - 127 ℃。¹H NMR (丙酮 - d₆) 300 MHz 8.06 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.51 - 7.62 (m , 3H) , 7.25 (m , 4H) , 4.35 (s , 2H) , 2.46 (s , 3H) 。

步骤 3.2 - (4-甲硫苯基)-1-苯乙酮肟的制备

羟胺盐酸盐 (9.76g, 140mmol) 溶解在乙醇 (40mL) 中, 在室温下加入氢氧化钾 (7.98g, 142mmol) 搅拌反应 0.67 小时。加入甲苯 (200mL) 和步骤 2 得到的酮 (33.58g, 139mmol), 反应液加热回流 4 小时。趁热过滤反应混合物。冷至室温, 过滤得到的白色沉淀, 干燥得到的肟, 为白色粉末 (20.19g, 57 %): mp 122 - 123.5 °C. ¹H NMR (丙酮-d₆) 300 MHz 10.61 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

10 步骤 4.5 - 二氟甲基-4-(4-甲硫苯基)-3-苯基异噁唑的制备

步骤 3 得到的肟 (14.13g, 54.9mmol) 溶解在 THF (150mL) 中, 冷至 -78 °C, 与 2.1 当量正丁基锂反应。反应液回温至 10 °C, 历时 1.9 小时, 与二氟乙酸乙酯 (7.03g, 56.7mmol) 反应, 在室温搅拌 3.2 小时。反应用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液, 和饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥、减压浓缩得到棕色油状物 (12.17g)。该油状物溶解在 THF (50mL) 中, 加三乙胺 (8.02g, 79.2mmol), 二甲基氨基吡啶 (1.13g, 9.2mmol) 和对甲苯磺酰氯 (7.72g, 40.5mmol)。溶液加热回流 1.8 小时, 加入乙酸乙酯, 反应混合物用 3N HCl, 饱和 NaHCO₃, 饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥、减压浓缩。该产物纯化 (硅胶, 用 25 % 乙酸乙酯/己烷洗脱) 得到异噁唑, 为棕色油状物 (6.12g, 35 %): ¹H NMR (CDCl₃) 300 MHz 7.32 - 7.45 (m, 5H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。¹⁹F NMR (丙酮-d₆) 282 MHz -116.26 (d)。质谱: M⁺ = 317。

25 步骤 5.5 - 二氟甲基-4-(4-甲磺酰苯基)-3-苯基异噁唑的制备

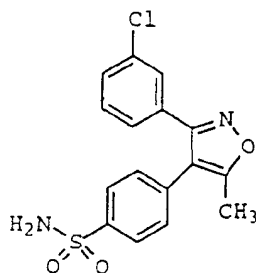
步骤 4 得到的异噁唑 (6.29g, 19.8mmol) 溶解在 THF, 乙醇, 和水 (1:1:1, 60mL) 的混合溶液中。反应液与过硫酸氢钾制剂 (24.43g, 39.7mmol) 反应, 在室温搅拌 1.25 小时, 过滤并减压浓缩。残留物溶解在乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃、和饱和食盐水洗涤, MgSO₄ 干燥、减压浓缩, 通过硅胶柱, 用 50 % 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到的砜为白色固体 (4.74g, 68 %): mp 126 - 128 °C. ¹H NMR (丙酮-

d_6) 300 MHz 8.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 - 7.46 (m, 5H), 7.18 (t, $J = 52.0$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H). ^{19}F NMR (丙酮- d_6) 282 MHz - 118.36 (d). 高分辨质谱计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{154}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$: 350.0662, 实测值: 350.0664。

5

实施例 48

10



4 - [3 - (3 - 氯苯基) - 5 -
甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

15 步骤 1. 1 - (3 - 氯苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮的制备

搅拌下将氰基三甲基硅烷 (13.36mL, 105.6mmol) 加入到 3 - 氯苯甲醛 (15.0g, 108.3mmol) 和碘化锌 (0.75g) 的无水二氯甲烷 (100mL) 溶液中 (氮气下, 10 °C)。反应混合物搅拌 90 分钟, 倾到碳酸氢钠水溶液 (200mL) 中。有机相用饱和食盐水 (200mL) 洗涤、干燥、浓缩得到氰醇。 THF (100mL) 和六甲基二硅基氨基锂 (96.4mL, 1N, 96.4mmol) 的溶液冷至 - 78 °C。氰醇为 THF (50mL) 溶液, 慢慢加到上述混合物中。在 - 78 °C 15 分钟后, 加入溴苄 (15.11g, 88.4mmol)。反应混合物搅拌 1 小时, 回温至室温。混合物倾到含 10 % 水的三氟醋酸 (200mL) 中, 搅拌 2 小时。混合物用固体 NaHCO_3 中和, 用乙酸乙酯萃取 (300mL), 用饱和食盐水 (200mL) 洗涤、干燥、浓缩。残留物与 NaOH 水溶液 (2N, 200mL) 搅拌。形成的固体过滤收集。用水洗涤、干燥、用己烷重结晶得到期待的酮 (19.5g, 78 %): mp 153 - 156 °C. ^1H NMR (CDCl_3) 7.99 - 7.82 (m, 4H), 7.51 - 7.19 (m, 5H), 4.03 (s, 2H),

30 步骤 2. 1 - (3 - 氯苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肟的制备

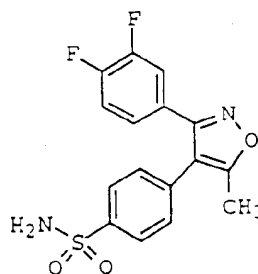
1 - (3 - 氯苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮 (步骤 1) (9.3g, 40.4mmol), 羟胺盐酸盐 (7.29g, 105.0mmol), 乙酸钠 (20.6g,

251mmol), 乙醇 (90mL) 和水 (90mL) 的混合物加热回流 4 小时, 用水 (200mL) 稀释、冷却。形成的沉淀过滤、干燥、用己烷/乙酸乙酯重结晶得到期待的肼 (8.2g, 83 %): mp 120 - 121 °C, ^1H NMR (CDCl_3) 7.62 - 7.21 (m, 9H), 4.20 (s, 2H)。

5 步骤 3. 4 - [5 - 甲基 - 3 - (3 - 氯苯基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

在 - 78 °C, 将丁基锂 (11.8mL, 1.6N, 18.9mmol) 加到步骤 2 得到的 1 - (3 - 氯苯基) - 2 - 苯基 - 乙 - 1 - 酮肼 (2.11g, 8.60mmol) 的无水 THF (45mL) 溶液中。反应混合物在 - 78 °C 搅拌 30 分钟, 回温至 0 °C, 然后再冷至 - 78 °C。乙酸乙酯 (0.832g, 9.45mmol) 加到反应混合物中并回温至室温。反应混合物用饱和 NH_4Cl 淬火, 用乙酸乙酯萃取, MgSO_4 干燥、过滤、减压浓缩。残留物层析纯化 (硅胶闪式层析, 己烷: 乙酸乙酯 (2:1)) 得到期待的水合物。在 0 °C 将该水合物加到氯磺酸 (10mL) 中, 搅拌 3 小时。反应液用二氯甲烷 (25mL) 稀释, 然后小心地倾到冰水混合物中。停止反应的混合物用二氯甲烷 (200mL) 萃取。有机相加到氢氧化铵 (200mL) 中搅拌 18 小时。有机相分层, 用饱和食盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4)、浓缩、残留物用闪式硅胶层析纯化 (1:1, 乙酸乙酯: 己烷), 得到期待的产物为结晶性产物 (0.40g): mp 72 - 83 °C. ^1H NMR (CDCl_3) 7.93 (d, 2H, $J = 8.5$), 7.46 - 7.13 (m, 6H), 5.4 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。FABMS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: 348 (M^+), 实测值 = 348。

实施例 49



4 - [3 - (3, 4 - 二氟苯基) -
5 - 甲基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1.1 - (3,4-二氟苯基)-2-苯基-乙-1-酮的制备

氨基三甲基硅烷 (13.36mL, 105.6mmol) 加到搅拌的 3,4-二氟苯甲醛 (15.0g, 105.6mmol) 和碘化锌 (0.90g) 的无水二氯甲烷 (100mL) 混合物中 (氮气保护下, 10 °C)。混合物搅拌 90 分钟后倾
5 到 NaHCO₃ 水溶液 (200mL) 中。有机相用饱和食盐水洗涤 (200mL), MgSO₄ 干燥、过滤和浓缩得到氟醇、THF (100mL) 和六甲基二硅基氨基锂 (118.0mL, 1N, 118.0mmol) 的溶液冷至 -78 °C。将氟醇的 THF (50mL) 溶液慢慢加到上述混合物中。-78 °C 15 分钟后加入溴苄 (18.06g, 106.67mmol)。混合物搅拌 1 小时然后回温至室温。混合
10 物倾到三氟乙酸 (90 %) 中, 搅拌 2 小时, 用固体 NaHCO₃ 中和。混合物用乙酸乙酯 (300mL) 萃取, 用饱和食盐水 (200mL) 洗涤、干燥、浓缩。残留物与 NaOH 水溶液 (2N, 200mL) 搅拌。形成的固体过滤, 用水洗涤、干燥、己烷重结晶得到期待的酮 (13.55g, 55 %)。mp 116 - 121 °C。¹H NMR (CDCl₃) 7.86 - 7.5 (m, 2H), 7.37 - 7.18
15 (m, 7H), 4.23 (s, 2H)。

步骤 2.1 - (3,4-二氟苯基)-2-苯基-乙-1-酮肟的制备

1 - (3,4-二氟苯基)-2-苯基-乙-1-酮(步骤 1) (12.5g, 53.88mmol), 羟胺盐酸盐 (9.4g, 135.4mmol) 和乙酸钠 (268.5mmol) 与乙醇/水 (1:1, 250mL) 混合物加热回流 4 小时。加水 (200mL)
20 形成沉淀。过滤沉淀, 干燥、己烷重结晶得到期待的肟 (10g, 75 %): mp 81 - 82 °C, ¹H NMR (CDCl₃) 7.5 - 7.06 (m, 9H) 4.18 (s, 2H)。

步骤 3.4 - [5-甲基-3-(3,4-二氟苯基)异噁唑-4-基]苯磺酰胺的制备

25 -78 °C 下丁基锂 (18.1mL, 1.6N, 45mmol) 加到 1 - (3,4-二氟苯基)-2-苯基-乙-1-酮肟(步骤 2) (5.505g, 20.5mmol) 的无水 THF (200mL) 溶液中。-78 °C 反应混合物搅拌 30 分钟, 回温至 0 °C, 然后冷至 -78 °C。反应混合物中加入乙酸乙酯 (1.801g, 20.45mmol), 混合物回温至室温。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。纯化残留物 (硅胶闪式层析) 己烷: 乙酸乙酯 (2:1) 得到期待的水合物, 0 °C 下水合物加到氯磺酸
30 (10mL) 中搅拌 3 小时。混合物用二氯甲烷 (25mL) 稀释, 小心倾到

冰-水混合物中。混合物用二氯甲烷(200mL)萃取,有机相加到氢氧化铵(200mL)中搅拌18小时。分离有机层,用饱和食盐水(100mL)洗涤, MgSO_4 干燥、减压浓缩。硅胶闪式层析(1:1 乙酸乙酯/己烷)纯化得到的残留物,得到期待的产物,为结晶性产物(0.360g):

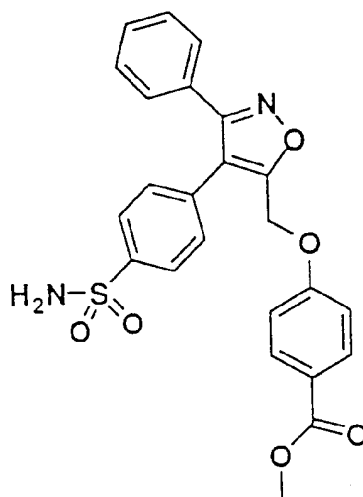
- 5 mp 149 - 153 °C. ^1H NMR (CDCl_3) 7.88 (d, 2H, $J = 7.85$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J = 8.25$ Hz), 7.04 - 7.19 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。FABMS 计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 350 (M^+), 实测值 = 350。

实施例 50

10

15

20

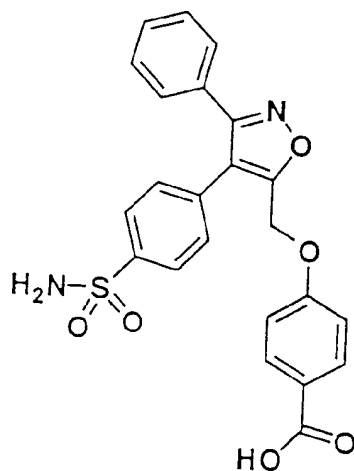


4 - [[4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 甲氧基] 苯甲酸甲酯

- 25 4 - 羟基苯甲酸甲酯 (152.0mg, 1.00mmol), 4 - [5 - 氯甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺 [实施例 1 (k), 300.0mg, 0.86mmol] 和 K_2CO_3 (200mg, 1.44mmol) 与二甲基甲酰胺 (5.0mL) 混合后室温反应 168 小时。该溶液倾到乙酸乙酯 (100mL) 中, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2 × 50mL) 和饱和食盐水 (2 × 50mL) 洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥、过滤、减压浓缩。粗产物用硅胶闪式层析纯化, 己烷和乙酸乙酯洗脱。合并适当的组分浓缩得到 4 - [[4 - [4 - (4 - 氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 甲氧基] 苯甲酸甲酯,
- 30

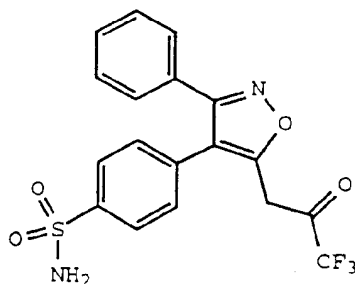
为白色泡泡糖状物 (149mg, 37 %): ^1H NMR (CDCl_3) 3.90 (s, 3H), 4.87 (bs, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.96 (d, 2H, $j = 8.7 \text{ Hz}$), 7.35 - 7.44 (m, 7H), 7.91 (d, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$), 7.98 (d, 2H, $j = 9.1 \text{ Hz}$)。质谱计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 464, 实测值 = 465 ($m + \text{H}^+$)。

实施例 51



4 - [[4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基]
- 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 甲氧基] 苯甲酸
4 - [[4 - [4 - (氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基]
甲氧基] 苯甲酸甲酯 (实施例 50) (65.0mg, 0.14mmol) 溶解在 THF
/ 甲醇 / 水 (5.0mL, 7:2:1) 中, 加入氢氧化锂 (10mg, 0.250mmol)。
溶液加热回流 4 小时, 冷至室温。减压除去溶剂, 粗产物用制备型高压
液相色谱 C_{18} 反相柱纯化。合并适当组分, 浓缩得到纯 4 - [[4 - [4 -
(氨基磺酰基) 苯基] - 3 - 苯基异噁唑 - 5 - 基] 甲氧基] 苯甲酸,
为白色结晶产物 (38mg, 60 %): mp 206.4 - 207.9 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR
(CD_3OD) 5.29 (s, 2H), 7.01 (d, 2H, 8.4 Hz), 7.25 -
7.45 (m, 7H), 7.84 - 7.97 (m, 4H)。质谱计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$:
450, 实测值 = 451 ($m + \text{H}^+$)。

实施例 52



4 - [3 - 苯基 - 5 - (3,3,3 - 三氟 -
2 - 氧代丙基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺

步骤 1. [[4 - (5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基) 苯基] 磺酰基]
氨基甲酸, 1,1 - 二甲基乙基酯的制备

往搅拌着的 4 - [5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺
(实施例 1) (10.42g, 33.1mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 悬浮液中
加入二碳酸二叔丁酯 (7.59g, 34.80mmol), 二甲基氨基吡啶
(0.202g, 1.66mmol) 和三乙胺 (5.07mL, 3.68g, 36.4mmol)。得
到的均相溶液搅拌过夜。反应液用乙酸乙酯和二氯甲烷稀释, 用 KHSO_4
溶液 (0.25M) 和饱和食盐水洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得
到白色粉末。该粉末溶解在热乙酸乙酯中, 用异辛烷稀释, 得到 [[4
- (5 - 甲基 - 3 - 苯基异噁唑 - 4 - 基) 苯基] 磺酰基] - 氨基甲酸,
1,1 - 二甲基乙基酯, 为细白色粉末 (9.94g, 72 %): mp 167.6 - 170.5
 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) 8.01 (d, $J = 8.66$ Hz, 2H), 7.51 (s,
1H), 7.46 - 7.30 (m, 7H), 2.50 (s, 3H), 1.40 (t, 9H)。
LRMS $\text{M} + \text{H}$ obs at m/z 415。元素分析计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:
C, 60.86; H, 5.35; N, 6.76。实测值: C, 60.79; H, 5.40;
N, 6.75。

步骤 2. [[4 - [3 - 苯基 - 5 - (3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 异
异噁唑 - 4 - 基] 苯基] 磺酰基] - 氨基甲酸, 1,1 - 二甲基乙基酯的
制备

冷的 (- 78 $^{\circ}\text{C}$), 搅拌的, 步骤 1 得到的 [[4 - (5 - 甲基 - 3
- 苯基异噁唑 - 4 - 基) 苯基] 磺酰基] - 氨基甲酸, 1,1 - 二甲基乙

基酯 (2.344g, 5.655mmol) 的 THF (50mL) 溶液与正丁基锂 (7.8mL 的 1.6M 的己烷溶液, 12.44mmol) 反应。得到的红色溶液回温至 0 ℃, 冷至 - 24 ℃, 与三氟乙酸乙酯 (0.34mL, 0.40g, 2.83mmol) 反应并升温至室温。反应用饱和 NH₄Cl 淬火, 溶液用 1N HCl 调 pH 至 2。混合物用乙酸乙酯萃取, MgSO₄ 干燥、过滤、减压浓缩。粗产物用闪式层析纯化, 得到 [[4 - [3 - 苯基 - 5 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯基] 磺酰基] - 氨基甲酸, 1, 1 - 二甲基二乙基酯 (1.38g, 48 %), 为粘性油状物, 纯度适合于进一步使用。

10 步骤 3. 4 - [3 - 苯基 - 5 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺的制备

步骤 2 得到的 [[4 - [3 - 苯基 - 5 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯基] 磺酰基] - 氨基甲酸, 1, 1 - 二甲基二乙基酯溶解在三氟乙酸 (25mL) 和水 (2mL) 中。4 小时后反应在高真空下浓缩, 加入甲苯, 混合物再浓缩除去痕量的三氟乙酸。得到的白色半固体溶解在热的乙酸乙酯中, 加入异辛烷, 混合物部分浓缩, 得到结晶性固体。悬浮液减压过滤, 得到 4 - [3 - 苯基 - 5 - (3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 异噁唑 - 4 - 基] 苯磺酰胺, 为白色粉末 (0.302g, 29 %): mp 132.1 - 138.7 ℃。¹H NMR (CD₃CO₂D) 8.01 - 7.90 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.50 - 7.30 (m, 6H), 6.02 (s, 0.4H), 3.37 (s, 1H)。LRMS M + H obs at m/z 411。元素分析计算值 C₁₈H₁₃N₂O₄SF · 0.5H₂O: C, 51.58; H, 3.45; N, 6.64, 实测值: C, 51.28; H, 3.45; N, 6.64。

生物评价

25 大鼠角叉菜胶足垫浮肿试验

完成角叉菜胶足垫浮肿试验所用的材料, 试剂和方法基本上与 Winter et al. 描述的相同 (见于 Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962))。每组选定的雄性 Sprague - Dawley 大鼠的平均体重尽可能接近。实验前 16 小时大鼠禁食, 自由饮水。大鼠口服剂量 (1mL) 是化合物悬浮在 0.5 % 甲基纤维素和 0.025 % 表面活性剂的赋形剂中, 或只口服赋形剂。1 小时后, 在脚底下面注射给药, 注射 0.1mL 的角叉菜胶无菌的 0.9 % 生理盐水的 1 % 溶液, 接受注射的脚的体积用连接到数字

显示的压力换能器的置换式体积描记仪测量。注射了角叉菜胶 3 小时后，再测量注射过角叉菜胶的足的体积。用药动物组平均足促胀程度与对照动物组相比较，测量浮肿的百分抑制率（Otterness and Bliven, Laboratory Models for Testing NSAIDS, in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (J. Lombardino, ed. 1985)）。抑制百分数说明用该方法测定的垫体积相对对照组降低的百分数。表 I 总结了选定的本发明的化合物的数据。

大鼠角叉菜胶诱导的止痛法试验

完成大鼠角叉菜胶的止痛试验所用的材料，试剂和方法基本上按照 Hargreaves et al., (Pain, 32, 77 (1988)) 描述的。雄性 Sprague-Dawley 大鼠用前面描述过的角叉菜胶足垫浮肿试验方法预先处理。注射角叉菜胶 3 小时后，大鼠放在特殊的有机玻璃容器内，底部透明，下面有一个高强度灯作为照射的热源。最初的 20 分钟周期后，开始对注射过的足和另一个未注射过的足进行热刺激。足垫收缩切断光线时光电池关闭灯和计时器。然后计算大鼠收回它的足的等待时间。测定对照组和用药组收回足延续时间秒数，并测定痛觉过敏足收回的抑制百分数。结果见表 I

		大鼠足垫水肿抑制百分数	痛觉抑制百分数
		@ 10mg/kg 体重	@ 10mg/kg 体重
20	实施例		
	1	29	33
	1(j)	37	28
	14		27*
	10	57	74
25	47	24	
		* @ 30mg/kg	

COX - 1 和 COX - 2 体外活性评价

本发明的化合物显示体外抑制 COX - 2。实施例中说明的本发明的化合物的 COX - 2 抑制活性用下述方法测定。

a、重组 COX 杆状病毒的制备

重组的 COX - 1 和 COX - 2 用 Gierse 等描述的方法 [J. Biochem.,

305, 479 - 84 (1995)] 制备。含有人或鼠的 COX - 1 或人或鼠的 COX - 2 的编码区域的 2.0kb 片断克隆到杆状病毒转移载体 PVL 1393 (Invitrogen) 的 BamH I 位置, 使产生 COX - 1 和 COX - 2 的杆状病毒转移载体, 使用的方法与 D. R. O'Reilly 等 (杆状病毒表达载体: 实验室手册 (1992)) 方法类似。用磷酸钙方法将 4 μ g 杆状病毒转移载体 DNA 与 200ng 的线性化的杆状病毒质粒 DNA 一道转染到 SF9 昆虫细胞 (2×10^8) 内, 分离重组的杆状病毒。见 M. D. Summers and G. E. Smith, A Manual of Methods for Baculovirus Vectors and Insect Cell Culture Procedures, Texas Agric. Exp. Station Bull. 1555 (1987)。用三轮噬菌斑纯化重组病毒, 制备高滴定率 ($10^7 - 10^8$ pfu/mL) 品系的病毒。对于大规模的生产, 在 10 升发酵罐 (0.5×10^6 /mL) 中用重组杆状病毒品系转染 SF9 昆虫细胞, 使转染的多样性为 0.1。72 小时后, 离心细胞, 细胞团均匀分布在含 1 % 3 - [(3 - 乙醇胺酰胺基丙基) 二甲基氨基] - 1 - 丙磺酸盐 (CHAPS) 的 Tris/蔗糖 (50mM: 25 % pH 8.0) 中的匀浆在 10000XG 离心 30 分钟, 得到的上层清液在测定 COX 活性前贮存在 -80°C 。

b、测定 COX - 1 和 COX - 2 活性

用 ELISA 测定形成的 PGE_2 / μ g 蛋白/时间作为 COX 活性以确定前列腺释放能力。在含肾上腺素, 苯酚, 和加入花生四烯酸 ($10\mu\text{M}$) 的血红素的磷酸钾缓冲液 (50mM, pH 8.0) 中孵化含合适的 COX 酶的 CHAPS 可溶的昆虫细胞膜。化合物在加入花生四烯酸前用酶预孵化 10 - 20 分钟。在 37°C /室温条件下于 10 分钟后通过转移 40 μ l 的反应混合物到 160 μ l ELISA 缓冲液和 25 μ M 消炎痛, 终止花生四烯酸和酶之间的任何反应。用标准的 ELISA 技术测定形成的 PGE_2 (Cayman Chemical)。结果见表 II。

表 II

	实施例	COX-2	COX-1
		ID ₅₀ μ M	ID ₅₀ μ M
5	1	<0.1	>100
	1a	<0.1	17.4
	1b	<0.1	13.2
	1c	<0.1	6.2
	1d	<0.1	25.8
	1e	<0.1	37.7
	1f	0.2	54
10	1g	<0.1	>100
	1h	<0.1	4.7
	1i	<0.1	8.6
	1j	<0.1	>100
	1k	<0.1	50.7
	1l	1.5	>100
	1m	51	>100
15	1n	<0.1	>100
	1o	0.1	>100
	2	0.9	17.4
	3	2.6	0.6
	4	3	>100
	4a	<0.1	90.5
	4b	<0.1	>100
20	4c	<0.1	66.5
	4d	<0.1	44
	4e	2	>100
	4f	>100	>100
	5	4.0	>100
	6	35.7	>100
	7	86.7	>100
25	8	>100	>100
	9	1.4	>100
	10	0.2	>100
	11	35	
	12	2.5	>100
	13	<0.1	6.4

表 II (续)

	实施例	COX-2	COX-1
		ID ₅₀ μ M	ID ₅₀ μ M
5	14	<0.1	100
	15	0.1	59
	16	3.1	>100
	17	2.1	>100
	18	0.6	>100
	19	8.7	>100
	20	4.7	>100
10	21	5.2	>100
	22	5.3	>100
	23	0.2	56
	24	8.4	>100
	25	79	>100
	26	69.5	>100
15	27	46	>100
	28	0.1	>100
	29	0.3	>100
	30	<0.1	41
	31	1.3	>100
	32	0.5	76
20	33	<0.1	26
	34	3.5	>100
	35	5.1	>100
	36	1.5	>100
	37	20	>100
	38	<0.1	>100
25	39	0.9	>100
	40	91	2.3
	41	57.5	81
	42	22.5	>100
	43	0.6	>100
	44	1.7	>100
30	45	<0.1	16
	46	0.5	100
	47	<0.1	>100

表 II (续)

	实施例	COX-2	COX-1
		ID ₅₀ μ M	ID ₅₀ μ M
5	48	0.3	93
	49	1.0	>100
	50	<0.1	>100
	51	19	>100
	52		

10 检测这些化合物的细胞因子抑制活性的生物试验范例见于 WO 95/13067, 1995 年 5 月 18 日公开。

本发明还包括一类药物组合物, 这类药物组合物包括这种联合治疗的活性化合物与 1 个或多个与之有关的非毒性、药物可以接受的载体和/或稀释剂和/或辅助剂(这里统称为“载体”材料)和, 希望的话还包括
15 其它活性成分。本发明的活性化合物可用任何适当的途径给药, 优选的药物组合物的剂型应适于这种途径, 并以治疗所需的有效剂量使用。例如, 活性化合物和组合物可以口服、血管内给药、腹膜内给药、皮下给药、肌肉内给药或局部给药。

口服给药, 药物组合物的剂型可以是, 例如片剂、胶囊、悬浮剂或
20 液体剂。药物组合物最好制成含特殊量活性成分的剂量单元的剂型。这种剂量单元的例子有片剂或胶囊剂。该活性成分也可以以这里的组合物的形式注射给药, 例如, 生理盐水、葡萄糖或水也可作为适宜的载体。

用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病所使用的治疗活性化合物的量和剂型取决于多种因素, 包括年龄、体积、性别和客观医疗条件、
25 疾病的严重性、给药途径和次数, 以及使用特定的化合物, 这样因素可能非常多。药物组合物可能含活性成分范围大约在大约 0.1 到 2000mg, 优选的范围大约为 0.5 到 500mg, 最优选为大约 1 到 100mg 之间。每天剂量比较合适的是大约在 0.01 到 100mg/kg 体重, 优选为大约 0.5 到大约 20mg/kg 体重, 最优选为大约 0.1 到 10mg/kg 体重之间。每天的剂量可以
30 是每天 1 到 4 次给药。

在牛皮癣和其它皮肤病的情况下, 优选将用本发明的化合物的局部制剂用到感染部位, 每天用药 2 到 4 次。

对于眼部或其它外面组织的炎症，例如，嘴和皮肤，配方优选以局部软膏或乳膏应用，或作为栓剂，按重量计的所含的活性成分占总量的量为，例如，0.075到30 % w/w，优选为0.2到20 % w/w，最优选为0.4到15 % w/w。以软膏配方时，活性成分或与石蜡可混溶的软膏基质一块应用或与水可混溶的软膏为基质一块应用。另外，活性成分也可用水包油乳膏为基质配方到乳膏中。如果需要，乳膏基质的水相可以包括，例如至少30 % w/w的多元醇，例如丙二醇，例如丁-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨醇、甘油、聚乙二醇和它们的混合物。局部配方可能需要包括通过皮肤或其它有影响的区域使活性成分的吸收或渗透增加的化合物。这种使皮肤渗透性增加的化合物例子包括二甲基亚砷和相关的类似物，本发明的化合物也可以用透皮剂型给药。优选的局部给药方式或是储存器和多乳膜型的膏药或是固体基型的膏药。无论使用何种膏药，活性化合物都是从贮器或微囊中通过膜不连续地释放到活性化合物可渗透的与患者的皮肤或肌肉接触的胶粘剂内。如果活性化合物通过皮肤吸收，给患者施用的活性化合物的量是受到控制和预测定的。若活性化合物由微囊释放，那么包裹剂也有膜的功能。

本发明的乳化剂的油相按已知方法由已知成分组成。尽管油相可以仅含一种乳化剂，但油相仍然可以由含至少一种乳化剂和一种脂肪或者一种油的混合物组成或者由含至少一种乳化剂和一种脂肪及一种油的混合物组成。亲水乳化剂优选包括起稳定剂作用的亲脂乳化剂。优选包括油和脂肪。总合地，含稳定剂或不含稳定剂的乳化剂构成所谓的乳化蜡，该蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质。该乳化软膏基质形成乳剂配方的油分散相。适合用于本发明的配方的乳化剂和乳化稳定剂包括吐温60、Span 80、cetostearyl 醇、十四烷醇、单硬脂酸甘油酯，和十二烷基硫酸钠，以及其它适用的醇。

选择适用于配方的油或脂肪的根据是需要的美容性质，因为活性化合物在类似的药用乳化配方中使用的油中的溶解度都非常低。因此，乳膏应当优选为非油脂性的，非染色的和可以洗掉的产品，且产品具有适当的稠度以避免从试管或其它容器中漏出。直链或支链，单或二元烷基酯，例如异己二酸二酯、硬脂酸异十六烷基酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、十四烷酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或用支链混合酯。这些酯是单独使用还是联合使用取决于需

要的性能。另外，高熔点的脂类例如白色的软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油也可以使用。

5 适合于局部给药到眼部的配方还包括眼滴剂，其中活性化合物溶解或悬浮在适当的载体中，特别适用的载体是活性化合物的水性溶剂。存在于这样的配方中的抗炎症活性成分浓度优选为 0.5 至 20 %，有利的是 0.5 到 10 %，特别优选为大约 1.5 % w/w。

10 为了治疗目的，本发明的组合物中活性化合物常与 1 个或多个适合于指定的给药途径的赋形剂组合。如果经口给药，化合物可与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸纤维素酯、纤维素烷基酯。滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠和钙盐、明胶、阿拉伯胶、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、和/或 聚乙烯醇掺合，然后压片或装胶囊以便给药。这种胶囊或片子，由于以使活性化合物在羟丙甲基纤维素中分散，因而可以含有控释配方。非肠道给药的配方可能是水溶液或非水溶液等渗无

15 菌的注射溶液或注射用的悬浮液。这些溶液和悬浮液可能从含有 1 种或多种提到的用于口服给药的配方的载体或稀释剂的无菌粉末或颗粒制备。化合物可能溶解在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苜醇、氯化钠、和/或各种缓冲液中。其它赋形剂和给药方式是药学专业人员的广为了了解的。

20 虽然本发明已经用特定的实例作了描述，但这些实例的细节不能解释为对本发明的限制。