

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680022057.5

[51] Int. Cl.

C07D 317/46 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 6 月 18 日

[11] 公开号 CN 101203502A

[22] 申请日 2006.6.12

[21] 申请号 200680022057.5

[30] 优先权

[32] 2005.6.22 [33] EP [31] 05105516.8

[86] 国际申请 PCT/EP2006/063075 2006.6.12

[87] 国际公布 WO2006/136502 英 2006.12.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.19

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 比特·弗赖 让-马克·普朗谢

斯蒂芬·勒韦尔 丹尼尔·齐默利

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 柳春琦

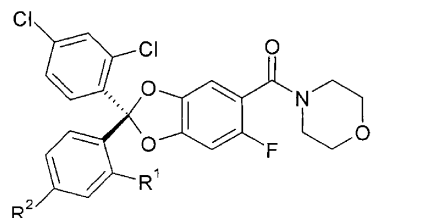
权利要求书 3 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

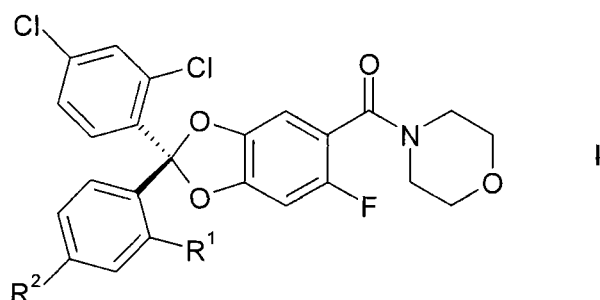
(6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基)-
吗啉-4-基-甲酮和它们作为 CB1 配体的用
途

[57] 摘要

本发明涉及用作治疗活性物质的式(I)化合物，
其中 R¹和 R²如说明书和权利要求书中所定义，以及
它们的药用盐。这些化合物可用于治疗和/或预防
与 CB1 受体调节有关的疾病。



1. 式(I)的化合物



其中

R^1 选自氢、氟或氯,

R^2 是氢或氯;

及其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氟或氯并且 R^2 是氢。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 是氟并且 R^2 是氢。

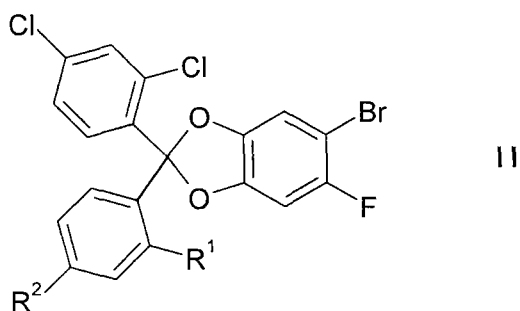
4. 根据权利要求 3 的化合物, 该化合物是(R)-2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-氟苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮, 或其药用盐。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是氢并且 R^2 是氯。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 该化合物是(R)-2-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氯苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮, 或其药用盐。

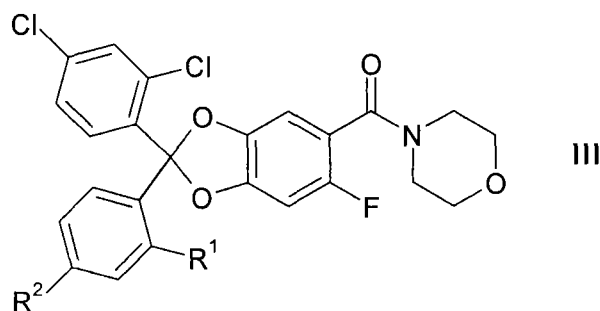
7. 一种用于制备如权利要求 1~6 中任何一项所定义的式 I 化合物的方法, 该方法包括:

将式 II 化合物



其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义, 在强碱存在下与 4-吗啉甲酰氯

反应, 获得式 III 化合物

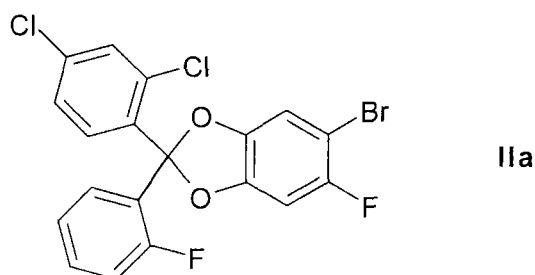


其中 R^1 和 R^2 如权利要求 1 中所定义;

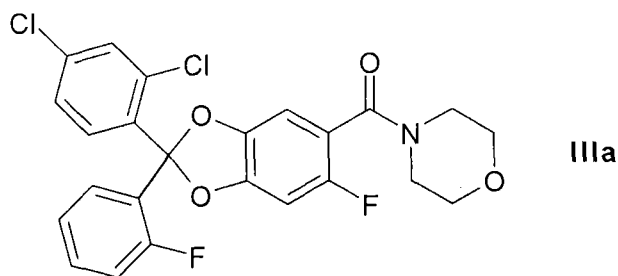
并且通过制备型手性 HPLC 分离式 I 的异构体。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其用于制备(R)-2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-氟苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮, 该方法包括:

将式 IIa 化合物



在强碱存在下与 4-吗啉甲酰氯反应, 获得式 IIIa 化合物



并且通过制备型手性 HPLC 分离式 I 的 R-异构体。

9. 式 IIIa 的化合物, 该化合物是 2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-氟苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮。

10. 用根据权利要求 7 的方法制备的根据权利要求 1~6 中任何一项的化合物。

11. 药物组合物, 其包含根据权利要求 1~6 中任何一项的化合物和药用载体和/或辅剂。

12. 用作治疗活性物质的根据权利要求 1~6 中任何一项的化合物。

13. 用作治疗活性物质的根据权利要求 1~6 中任何一项的化合物,所述治疗活性物质用于治疗 and/or 预防与 CB1 受体的调节有关的疾病。

14. 一种治疗和/or预防与 CB1 受体的调节有关的疾病的方法,该方法包括将根据权利要求 1~6 中任何一项的化合物向人或动物给药。

15. 根据权利要求 1~6 中任何一项的化合物的用途,其用于治疗 and/or 预防与 CB1 受体的调节有关的疾病。

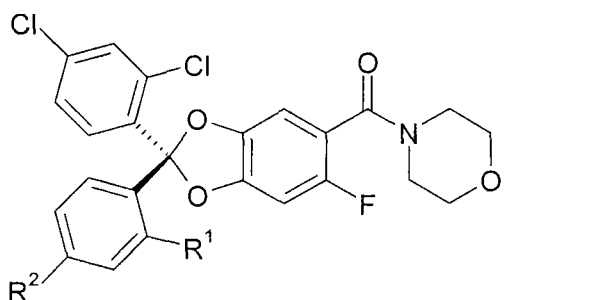
16. 根据权利要求 1~6 中任何一项的化合物的用途,其用于制备用于治疗 and/or 预防与 CB1 受体的调节有关的疾病的药物。

17. 基本上如此前所述的新型化合物、工艺和方法以及这些化合物的用途。

(6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基)-吗啉-4-基-甲酮
和它们作为 CB1 配体的用途

本发明涉及新型的立体有择 2-取代的苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基衍生物，它们的制备，含有它们的药物组合物和它们作为药物的用途。本发明的化合物可用于治疗肥胖和其它病症。

具体而言，本发明涉及式(I)化合物：



其中

R^1 选自氢、氟或氯；

R^2 是氢或氯，

及其药用盐。

本发明的式 I 化合物是 CB_1 受体的调节剂。它们一般性地描述于 PCT 专利申请 No. WO 2004/013120 (Hoffmann-La Roche AG) 中。

已经分离两种不同亚类的大麻素受体(CB_1 和 CB_2)，两种都属于 G 蛋白偶联的受体超家族。还已经描述了 CB_1 的可变剪接形式， CB_1A 和 CB_1B ，但是它们在测试组织中只是低水平表达。(D.Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. 270 (8) (1995) 3726-31; E. Ryberg, H. K. Vu, N. Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjögren, P. J. Greasley, FEBS Lett. 579 (2005) 259-264)。 CB_1 受体主要位于脑内并且较少存在于一些外周器官中，而 CB_2 受体优势分布在外周且主要位于脾和免疫系统的细胞中(S. Munro, K. L. Thomas, M. Abu-Shaar, Nature 365 (1993) 61-61)。因此，为了避免副

作用, CB1-选择性的化合物是理想的。

Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -THC)是印第安大麻中主要的对精神起作用的化合物 (Y. Gaoni, R. Mechoulam, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 1646), 印第安大麻为 *canabis savita* (大麻), 其用于医学上已经很多年(R. Mechoulam (Ed.) "*Cannabinoids as therapeutic Agents*", 1986, pp. 1-20, CRC Press)。 Δ^9 -THC 是非选择性的 CB1/2 受体激动剂, 且在 USA 作为屈大麻酚(marinol®)提供, 用于缓解癌症化疗诱发的呕吐(CIE)和通过刺激食欲来逆转 AIDS 患者的体重减轻。在 UK, Nabolinone (LY-109514, Cesamet®), 一种合成的 Δ^9 -THC 的类似物, 用于 CIE (R.G Pertwee, Pharmaceut. Sci. 3 (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, Drugs 60 (6) (2000) 1303-1314)。

Anandamide (花生四烯酰乙醇酰胺)被鉴定为 CB1 的内源性配体(激动剂) (R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem., 6 (8) (1999) 635-664; W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, Science 258 (1992) 1946-9)。Anandamide 和 2-花生四烯酰甘油(2-AG)在突触前的神经末梢负调节腺苷酸环化酶和电压敏感的 Ca^{2+} 通道, 并激活向内调整的 K^{+} 通道(V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends in Neuroscience 21 (12) (1998) 521-8), 由此影响神经递质释放和/或作用, 这降低了神经递质的释放(A. C. Porter, C. C. Felder, Pharmacol. Ther., 90 (1) (2001)45-60)。

作为 Δ^9 -THC 的 anandamide 也通过 CB₁ 受体-介导的机制增加摄食。CB1 选择性拮抗剂阻止与 anandamide 给药相关的摄食增加(C. M. Williams, T. C. Kirkham, Psychopharmacology 143 (3) (1999) 315-317 ; C. C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J. T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90 (16) (1993) 7656-60)并导致食欲抑制和体重减轻(G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G. L. Gessa, Life Sci. 63 (8) (1998) L113-PL117)。

瘦素是下丘脑感知营养状态和调节摄食和能量平衡的主要信号。在暂时食物限制后, CB1 受体剔除小鼠比它们的野生型同窝出生仔畜吃得少, CB1 拮抗剂 SR141716A 减少野生型的摄食, 但是对于剔除小鼠则不减少。另外, 在肥胖 db/db 和 ob/ob 小鼠和 Zucker 大鼠中, 缺陷的瘦素信号传导

与升高的下丘脑而不是小脑的内大麻素(endocannabinoid)水平有关。正常大鼠和 ob/ob 小鼠的急性瘦素治疗减少了下丘脑中的 anandamide 和 2-花生四烯酰甘油。这些发现显示下丘脑中的内大麻素可以强烈激活 CB1 受体以保持摄食和形成受瘦素调节的神经网络的一部分(V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, Nature 410 (6830) 822-825)。

目前,至少两种 CB1 选择性拮抗剂/反向激动剂(SR-141716 和 SLV-319)正在进行治疗肥胖症和/或戒烟的临床试验。在双盲安慰剂-对照的研究中,在每日 10 和 20 mg 的剂量下,与安慰剂相比,SR 141716 显著降低体重(F. Barth, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur, "Cannabinoid antagonists : From research tools to potential new drugs."论文摘要, 222nd ACS National Meeting, 芝加哥, 伊利诺伊, 美国, 2001 年 8 月 26-30 日)。在一些 III 期研究中, SR-141716 降低体重、腰围并且改善代谢参数(血浆 HDL、甘油三酯和胰岛素敏感性)(RIO-lipids, RIO-Europe and RIO-North America)。另外, SR-141716 在 III 期试验中还显示出戒烟效果(STRATUS-US)。

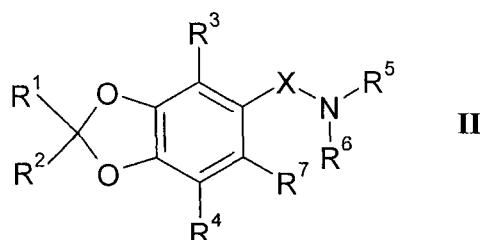
具有抗大麻素受体活性的取代的吡唑类公开于美国专利 5624941、6028084 和 6509367, PCT 专利申请 WO 98/031227、WO 98/041519、WO 98/043636、WO 98/043635、WO 04/192667、WO 04/0099157 和专利申请 EP 658546 中。

具有抗大麻素受体活性的取代的吡啶类、嘧啶类和吡嗪类公开于美国专利申请 US 04/0259887 和 PCT 专利申请 WO 03/051850、WO 03/051851、WO 03/084930、WO 04/110453、WO 04/111033、WO 04/111034、WO 04/111038、WO 04/111039 和专利申请 FR 2856684 中。

已经分别提议为 CB1 受体拮抗剂(反向激动剂)的其它化合物有氨基烷基吡啶 (AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Pharmacol. Exp. Ther. 257(1)(1991) 170-183)。其实例为 6-溴-(WIN54661; F. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. 105 (1991) 295-6)或 6-碘普拉多林 (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R. M. Hosohata, T. H. Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W. R. Roeske, H.I.

Yamamura, Life Sci. 61 (1997)115-118 ; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, Life Sci. 56 (23-24) (1995) 1949-55)。此外，在 WO96/02248 或 US5596106 中公开的芳基苯并[b]噻吩和苯并[b]呋喃衍生物(LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, J. Pharmacol. Exp. Ther. 284 (1) (1998) 291-7), 3-烷基-(5,5-二苯基)咪唑烷二酮(M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D.M. Lambert, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (15) (1999) 2233-2236.) 以及 3-烷基-5-芳基咪唑烷二酮(F. Ooms, J. Wouters, O. Oscar. T. Happaerts, G. Bouchard, P. -A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, J. Med. Chem. 45 (9) (2002) 1748-1756)已知分别拮抗 CB₁ 受体，用作 hCB₁ 受体的反向激动剂。WO 00/15609 (FR2783246-A1), WO 01/64634 (FR2805817-A1), WO 02/28346, WO 01/64632 (FR2805818-A1)和 WO 01/64633 (FR2805810-A1)中公开了作为 CB₁ 的拮抗剂的取代的 1-二(芳基)甲基-氮杂环丁烷衍生物。在 WO 01/70700 中，将 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物描述为 CB₁ 拮抗剂。在几个专利文件中，公开了作为 CB₁ 拮抗剂/反向激动剂的桥连和非桥连的 1,5-二苯基-3-吡唑氨甲酰衍生物(WO 01/32663, WO 00/46209, WO 97/19063, EP 658546, EP 656354, US 5624941, EP 576357 和 US3940418)。但是，仍需要具有适合用于人用药物的改善的药物动力学和药效性质的有效的低分子量 CB₁ 调节剂。

具有通式 II 的 CB₁ 受体拮抗剂(相应的反向激动剂)



其中

R¹ 和 R² 独立为未取代的苯基，或独立地被羟基、低级烷基、低级烷氧基、全氟-低级烷基、全氟-低级烷氧基、烷酰基、氰基、硝基或卤素单取代、二取代或三取代的苯基；或 R¹ 和 R² 与它们所连接的碳原子一起形

成 10',11'-二氢-2,5'-[5H]二苯并[a,d]环庚烯残基;

R^3 和 R^4 独立为氢、卤素、羟基、低级烷基、低级烷氧基、全氟-低级烷基、烷酰基或氰基;

R^5 为氢、低级烷基、低级烷基磺酰基、环烷基低级烷基或羟基-低级烷基;

R^6 为 $Y-R^8$ 、低级烷基、低级烷氧基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷基羰基-低级烷基、杂环基、环烷基、苯基或苯基低级烷基, 其中所述的苯基部分可以任选独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、全氟-低级烷基、羟基、烷酰基或氰基单取代、二取代或三取代; 或

当 X 为 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ 时, R^6 为氢; 或

R^5 和 R^6 与它们所连接的氮原子一起形成 4-、5-、6-或 7-元单环或 8-、9-、10-或 12-元双环饱和或不饱和杂环, 其可以任选含有一个或两个独立地选自 O、N 和 S 的其它杂原子, 所述的杂环任选独立地被低级烷基、低级烷氧基、羟基低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、二-低级烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基、低级烷基羰基氨基、氧代、二氧代、烷酰基、氨基低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素、全氟-低级烷基、氰基、杂芳基、或被苯基或苯基低级烷基单取代、二取代或三取代, 其中所述的苯基部分可以任选独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、全氟-低级烷基、羟基、烷酰基或氰基单取代、二取代或三取代;

R^7 为氢、卤素、低级烷基或氰基;

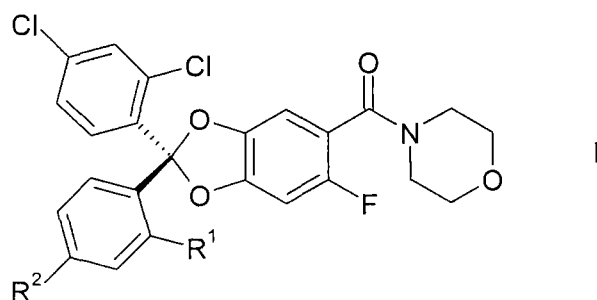
R^8 为苯基、环烷基、杂环基或杂芳基;

X 为单键、 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2NH-$;

Y 为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 或 $-SO_2-$;

及其药用盐, 描述于 WO 2004/013120 (Hoffmann-La Roche AG) 中。

现在已经发现式 I 的对映异构体



其中

R^1 选自氢、氟或氯；

R^2 是氢或氯；及其药用盐

对 CB1 受体具有特异选择性并且因此具有有利的性质。

出人意料地发现，尽管此处描述的对映异构体化合物可能仅在一个卤素原子的位置上有差别，但是描述 CB1 受体依赖功效的体内性质却可能实质性地不同。更有效的对映异构体与其对映体以及与 WO 2004/013120 中所述的紧密相关的内消旋-化合物的比较显示，如下所述的更有效的对映异构体对于低体温实验显示出意料不到的强大的优点。

低体温模型中的体内功效转化为疾病相关模型中的功效，即高脂肪饮食饲养的肥胖 Spague-Dawley 大鼠的体重减轻(类似于 Vickers 等, *Psychopharmacology* 2003, 167, 103-11 for obese *fa/fa* rats)。具体地，每天一次施用 3 mg/kg po 的 R-(-)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮导致优于每天一次 10 mg/kg po 利莫那班的 BW 减轻(17 天减轻 9.7%对 6.6%)。

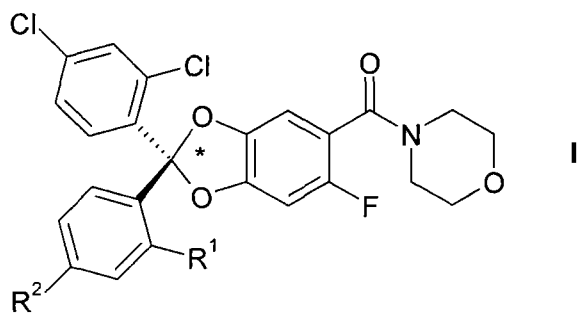
除非另外指出，阐明下列定义以举例说明和定义本文用于描述本发明的各术语的含义和范围。

术语“卤素”是指氟，氯，溴和碘，优选氯和氟。

术语“药用盐”包括式(I)化合物与无机或有机酸的盐，所述无机或有机酸如盐酸，氢溴酸，硝酸，硫酸，磷酸，柠檬酸，甲酸，马来酸，乙酸，富马酸，琥珀酸，酒石酸，甲磺酸，水杨酸，对甲苯磺酸等，其对活生物体是非毒性的。优选的与酸形成的盐是甲酸盐，马来酸盐，柠檬酸盐，盐酸盐，氢溴酸盐和甲磺酸盐，特别优选盐酸盐。

术语“不对称碳原子”(C*)是指具有四个不同取代基的碳原子。根据 Cahn-Ingold-Prelog-Convention，不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

优选式 I 的手性化合物



其中不对称碳原子 C* 是 R 构型。

在一个实施方案中，本发明涉及如上定义的式 I 化合物，其中 R¹ 是氟或氯并且 R² 是氢。

在优选实施方案中，本发明涉及如上定义的式 I 化合物，其中 R¹ 是氟并且 R² 是氢。

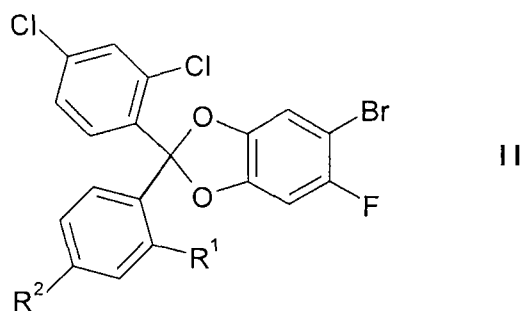
因此，特别优选(R)-2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-氟苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮。

在另一优选实施方案中，本发明涉及如上定义的式 I 化合物，其中 R¹ 是氢并且 R² 是氯。

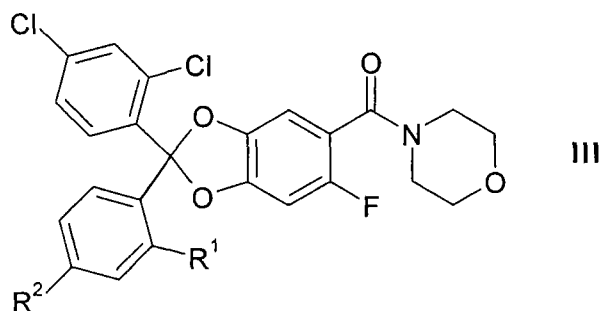
因此，特别优选(R)-2-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氯苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮。

制备式 I 化合物的方法也是本发明的一个目的。因此，本发明还涉及用于制备式 I 化合物的方法，该方法包括：

将式 II 化合物



其中 R¹ 和 R² 如此前所定义，在强碱存在下与 4-吗啉甲酰氯反应，获得式 III 化合物

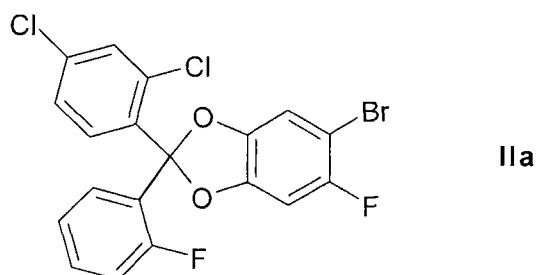


其中 R^1 和 R^2 如此前所定义；

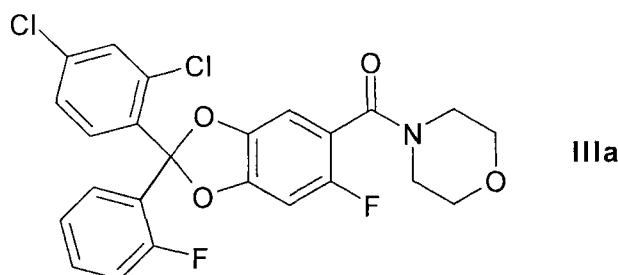
并且通过制备型手性 HPLC 分离式 I 的异构体。

更优选地，本发明涉及制备(R)-2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-氟苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮的方法，该方法包括：

将式 IIa 化合物



在强碱存在下与 4-吗啉甲酰氯反应，获得式 IIIa 化合物，



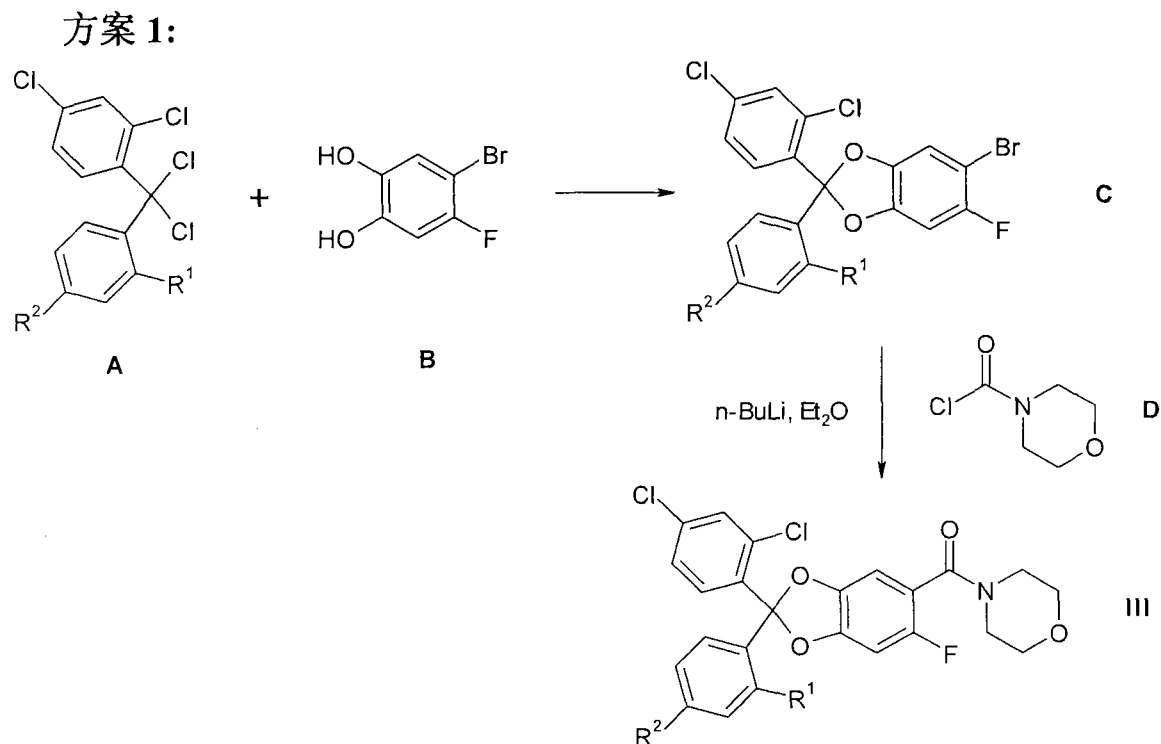
并且通过制备型手性 HPLC 分离式 I 的 R-异构体。

本发明因此还涉及式 IIIa 的新中间体，即 2-(2,4-二氯苯基)-2-(2-氟苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-吗啉-4-基-甲酮。

具体而言，可以使用如下面进一步描述的方案 1 所示的通用方法，或者通过实施例中的给出的方法或通过类似方法，制备式 I 化合物，其中 R^1 和 R^2 如上定义。各个反应步骤的合适反应条件是本领域技术人员已知的。原料是可商购的，或者可以通过与下面给出的或实施例中的方法类似的方法或者通过本领域已知的方法制备。

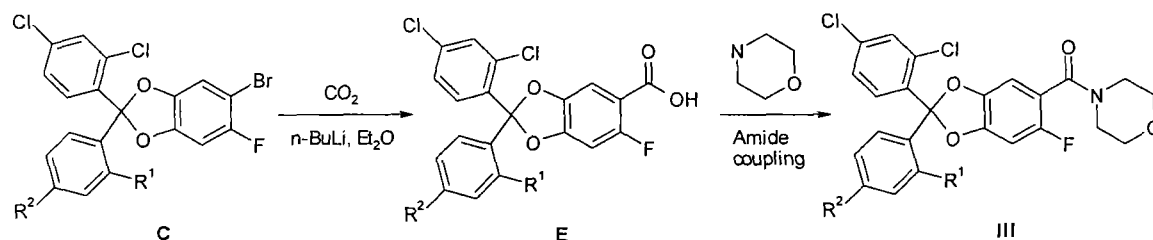
根据方案 1，可以在惰性溶剂(例如甲苯或吡啶)中或不用溶剂，在碱(例

如吡啶)存在或不存在下, 在升高的温度(例如 $>100^{\circ}\text{C}$), 用式(A)的二取代的二氯甲烷衍生物将式(B)的儿茶酚中间体酮缩醇化, 得到式(C)的产物。然后可以在强碱如正丁基锂($n\text{-BuLi}$)存在下, 在合适的惰性溶剂(例如乙醚)和低温(-78°C), 将式(C)化合物与合适的式(D)酰氯(4-吗啉甲酰氯)偶合, 得到式(III)的苯并间二氧杂环戊烯。



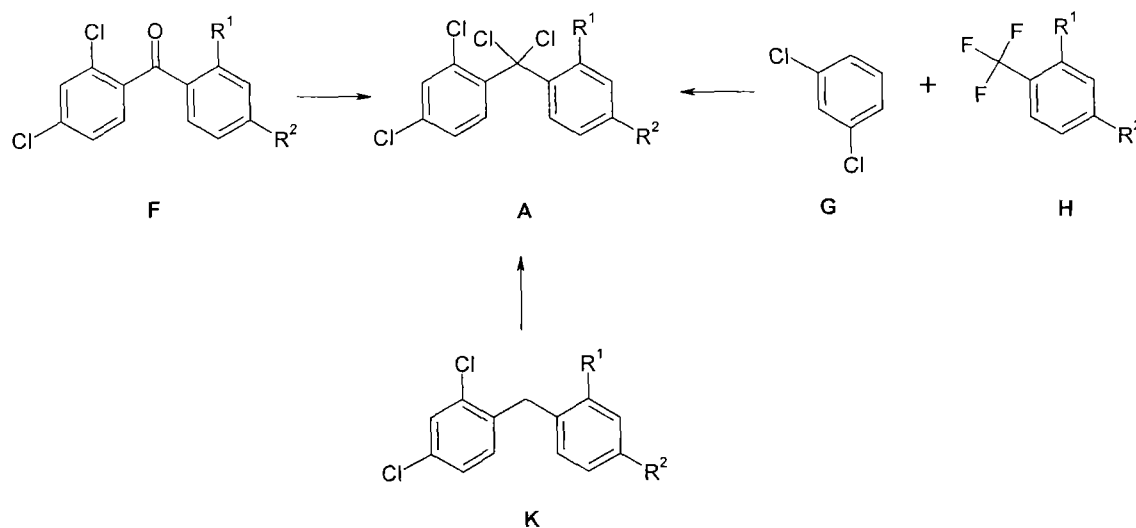
备选地, 可以通过在强碱如正丁基锂($n\text{-BuLi}$)存在下, 在合适的惰性溶剂(例如乙醚)中, 与固体二氧化碳在低温(-78°C)下反应, 将式(C)化合物转化成相应的式(E)的羧酸。然后在合适的溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷、二噁烷或四氢呋喃中, 用合适的偶联剂活化后, 将式(E)的羧酸与吗啉偶合, 得到式 III 的酰胺(方案 2), 其中偶联剂如 $\text{N,N}'$ -羰二咪唑(CDI)、 $\text{N,N}'$ -二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、1-[双(二甲基-氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b] 吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、1-羟基-1,2,3-苯并三唑(HOBT)或 O-苯并三唑-1-基- $\text{N,N,N}',\text{N}'$ -四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)。

方案 2:



如方案3所示, 式(A)的二取代的二氯甲烷衍生物可以由相应的式(F)的酮通过本领域已知的方法容易地制备, 其制备方法包括: 在DMF或另一N-甲酰化试剂存在下与亚硫酸二氯反应; 在存在或不存在合适的溶剂(例如三氯化磷)的情况下、在升高的温度(例如 $>100^{\circ}\text{C}$)与五氯化磷反应; 在路易斯酸(例如三氯化铝)存在下, 在惰性溶剂(例如1,2-二氯乙烷)中, 用1,3-二氯苯(G)亲电芳香化取代式(H)的三氟甲基衍生物(例如 R. K. Ramchandani, R. D. Wakharkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **37** (23) (1996) 4063); 或者氯化式(K)的双芳基甲烷衍生物(例如 US 5578737 或 W. Deuschel, *Helv. Chim. Acta* **34** (1951) 2403)。

方案 3:



本发明涉及在不对称中心处基本上是纯的异构体形式的式I化合物。可以通过本领域熟知的方法, 例如, 手性HPLC柱如ChiralPAK AD上的色谱法, 或者采用手性洗脱剂的色谱法, 将式III化合物分成光学纯的对映异构体。备选地, 可以用光学纯的醇将中间体羧酸(E)衍生以形成非对映异构的酯, 其可以通过常规的HPLC色谱法分离, 然后转化回对映体纯的酸并

且进一步偶联到式I的酰胺。另外，可以通过用光学纯的醇如(+)-和(-)-甲醇进行结晶，经由非对映异构的盐，将外消旋的式(E)化合物分离成它们的对映体。

如上所述，式(I)化合物或其药用盐可以用作治疗活性物质，尤其是用作治疗和/或预防与 CB1 受体的调节有关的疾病的治疗活性物质。

在一个实施方案中，本发明因此涉及如上定义的化合物，其用作治疗活性物质，尤其是用作治疗和/或预防与 CB1 受体的调节有关的疾病的治疗活性物质。

本发明还涉及药物组合物，其包含治疗有效量的如上定义的化合物和药用载体和/或辅剂。

在另一个实施方案中，本发明涉及一种治疗和/或预防与 CB1 受体的调节有关的疾病的方法，该方法包含将如上定义的化合物向人或动物给药。

本发明还涉及如上定义的化合物用于治疗 and/或预防与 CB1 受体的调节有关的疾病的用途。

另外，本发明涉及如上定义的化合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗 and/或预防与 CB1 受体的调节有关的疾病。这种药物包含如上定义的化合物。

在本文中，表述“与 CB1 受体的调节有关的疾病”是指可以通过调节 CB1 受体来治疗和/或预防的疾病。这些疾病包括但不限于，精神疾病，特别是焦虑，精神病，精神分裂症，抑郁，精神作用物质的滥用，例如物质滥用和/或依赖，包括酒精依赖和尼古丁依赖，神经病，多发性硬化，偏头痛，紧张，癫痫，运动障碍，帕金森氏病，健忘症，认知障碍，记忆缺失，老年性痴呆，阿尔茨海默氏病，摄食障碍，肥胖症，II 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDD)，胃肠疾病，呕吐，腹泻，泌尿疾病，心血管疾病，不育病症，炎症，感染，癌症，神经炎症，特别是动脉粥样硬化，或格-巴(Guillain-Barré)综合征，病毒性脑炎，脑血管发病和颅创伤。

在一个优选的方面，表述“与 CB1 受体的调节有关的疾病”涉及摄食障碍，肥胖症，II 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDD)，神经炎症，腹泻，物质滥用和/或依赖，包括酒精依赖和尼古丁依赖。在更优选的方面，

所述术语涉及摄食障碍，肥胖症，II 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDD)，物质滥用和/或依赖，包括酒精依赖和尼古丁依赖，特别优选肥胖症。

另一个优选目的是提供治疗或预防肥胖症及和肥胖症相关的病症的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的其它用于治疗肥胖症或摄食障碍的药物组合或联合给药，以使它们一起提供有效缓解。适当的其它药物包括但不限于食欲抑制剂，脂酶抑制剂和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)。上述药剂的组合或联合可以包括分开、顺序或同时给药。

优选的脂酶抑制剂是四氢一制胰脂菌素。

与本发明化合物组合使用的合适的食欲抑制剂包括但不限于：阿米雷司，安非氯醛，苯丙胺，苄非他明，对氯苯丁胺，氯苄雷司，氯福雷司，氯氨雷司，氯特胺，环己异丙甲胺，右芬氟拉明，右苯丙胺，安非拉酮，二苯甲哌啶乙醇，N-乙基苯异丙胺，芬布酯，芬氟拉明，非尼雷司，芬普雷司，氟多雷司，氟氨雷司，糠基甲基苯异丙胺，左苯丙胺，左法哌酯，马咧啉，美芬雷司，甲胺苯丙酮，去氧麻黄碱，去甲伪麻黄碱，喷托雷司，苯甲曲秦，芬美曲秦，芬特明，苯丙醇胺，匹西雷司和西布曲明，和它们的药用盐。

最优选的食欲抑制剂是西布曲明和芬特明。

与本发明化合物组合使用的合适的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂包括：氟西汀，氟伏沙明，帕罗西汀和舍曲林，和它们的药用盐。

另一个优选目的是提供治疗或预防人的 II 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM))的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的脂酶抑制剂组合或联合给药，特别是，其中所述脂酶抑制剂是奥利司他。本发明的还一个目的是如上所述的方法，用于同时、分开或顺序给药根据式 I 的化合物和脂酶抑制剂，特别是四氢一制胰脂菌素。

另一个优选目的是提供治疗或预防人的 II 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM))的方法，该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的抗糖尿病药剂组合或联合给药，所述抗糖尿病药剂选自：1) PPAR γ 激动剂，如吡格列酮或罗西格列酮等；2) 双胍类，如二甲双胍等；

3) 磺酰脲类, 如格列本脲等; 4) PPAR α / γ 激动剂, 如 GW-2331 等; 5) DPP-IV-抑制剂, 如 LAF-237 (Vildagliptin)或 MK-0431 等; 6) 葡糖激酶活化剂, 如在例如 WO 00/58293 A1 中公开的化合物等。本发明的还一个目的是如上所述的方法, 用于同时、分开或顺序给药根据式 I 的化合物和治疗有效量的抗糖尿病药剂, 如: 1) PPAR γ 激动剂, 如吡格列酮或罗西格列酮等; 2) 双胍类, 如二甲双胍等; 3) 磺酰脲类, 如格列本脲等; 4) PPAR α / γ 激动剂, 如 GW-2331 GW-2331 等; 5) DPP-IV-抑制剂, 如 LAF-237 (Vildagliptin)或 MK-0431 等; 6) 葡糖激酶活化剂, 如在例如 WO 00/58293 A1 中公开的化合物等。

再一个优选目的是提供治疗或预防人血脂异常的方法, 该方法包括将治疗有效量的根据式 I 的化合物与治疗有效量的降脂药剂组合或联合给药, 所述降脂药剂如 1) 胆汁酸螯合剂, 如消胆胺等; 2) HMG-CoA 还原酶抑制剂, 如阿托伐他汀等; 3) 胆甾醇吸收抑制剂, 如依泽替米贝等; 4) CETP 抑制剂, 如 torcetrapib, JTT 705 等; 5) PPAR α -激动剂, 如苧氯贝特 (beclofibrate), 非诺贝特等; 6) 脂蛋白合成抑制剂, 如烟酸等; 和 7) 烟酸受体激动剂。本发明的还一个目的是如上所述的方法, 用于同时、分开或顺序给药根据式 I 的化合物和治疗有效量的降脂药剂, 如 1) 胆汁酸螯合剂, 如消胆胺等; 2) HMG-CoA 还原酶抑制剂, 如阿托伐他汀等; 3) 胆甾醇吸收抑制剂, 如依泽替米贝等; 4) CETP 抑制剂, 如 torcetrapib, JTT 705 等; 5) PPAR α -激动剂, 如苧氯贝特, 非诺贝特等; 6) 脂蛋白合成抑制剂, 如烟酸等; 和 7) 烟酸受体激动剂。

本发明化合物的另外的生物学活性的证明可以通过本领域公知的体外、离体、和体内测定完成。例如, 为了证明药剂治疗与肥胖症有关的病症如糖尿病、综合征 X, 或动脉粥样硬化病和相关病症如高甘油三酯血症和高胆固醇血症的功效, 可以使用下列测定。

测量血糖水平的方法

将 db/db 小鼠(获自 Jackson 实验室, Bar Harbor, ME)抽血(通过眼睛或尾静脉)并且按照相等的平均血糖水平分组。将它们每日口服给药(在药用载体中通过管饲法)试验化合物一次, 共 7~14 天。此时, 将动物再次通过

眼睛或尾静脉抽血并测定血糖水平。

测量甘油三酯水平的方法

将 hApoA1 小鼠(获自 Jackson 实验室, Bar Harbor, ME)抽血(通过眼睛或尾静脉)并且按照相等的平均血清甘油三酯水平分组。将它们每日口服给药(在药用载体中通过管饲法)试验化合物一次, 共 7~14 天。此时, 将动物再次通过眼睛或尾静脉抽血并测定血清甘油三酯水平。

测量 HDL-胆固醇水平的方法

为了测定血浆 HDL-胆固醇水平, 将 hApoA1 小鼠抽血并按照相等的平均血浆 HDL-胆固醇水平分组。将小鼠每日口服载体或试验化合物一次, 共 7~14 天, 然后在次日抽血。分析血浆的 HDL-胆固醇。

另外, 为了证明本发明化合物的 CNS 活性, 可以使用下列体内测定:

测试任务学习和空间记忆的方法

将 Morris 水迷宫(Water Maze)常规用于评估任务学习和空间记忆(Jaspers 等, Neurosci. Lett. 117: 149-153, 1990; Morris, J. Neurosci. Methods 11: 47-60, 1984)。在该测定中, 将动物放置在水池中, 水池分成几个象限(quadrant)。1 个平台隐藏在象限之一中。将动物放置在水池中并期望在预定时间内找出隐藏的平台。在多次训练试验过程中, 动物了解到平台的位置并从池中逃脱。动物在该任务中接受多次试验。对于每只动物记录行进的总距离, 找出平台的试验次数, 发现平台的潜伏期, 和游泳路线。通过发现隐藏平台所需的时间长度和试验次数来测量动物的学习能力。记忆缺失或改善通过在试验次数或获知后预定延迟时间下发现平台的潜伏期来测定。学习和记忆可以通过在获知阶段动物穿过平台位于的象限的次数来测量。

检测药物依赖性的方法

动物的自给药(self-administration)是化合物在人类中可能滥用的预示。对于该方法的改进也可以用于鉴定防止或阻止具有滥用可能的药物的增

强性能的化合物。消除药物自给药的化合物可以防止药物的滥用或其依赖性(Ranaldi 等, *Psychopharmacol.* 161: 442-448, 2002 ; Campbell 等, *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 8: 312-25, 2000)。在自给药的试验中, 将动物放置在含有能动杆和非能动杆的工作室中。对于能动杆的每次响应产生试验化合物或已知是自给药的药物的输注。对非能动杆的按压没有效果, 但是也作记录。然后通过每日活动期间有接触药物的机会, 在固定时期内来训练动物自给药化合物/药物。该室房屋灯的照明表示活动时间的开始和可以获得化合物/药物。当活动时间结束时, 房屋灯被关闭。最初, 每按压一次能动杆发生一次药物输注。一旦杆-按压行为已经建立, 增加要产生药物输注的按压的次数。在获得稳定的化合物/药物自给药以后, 可以评估第二种化合物对药物增强行为的影响。在活动时间前该第二种化合物的给药可以加强或消除自给药行为, 或对其不产生变化。

进行下列测试以便测定式(I)化合物的活性。

使用人胚肾(HEK)细胞的膜制备物来测定本发明的化合物对大麻素 CB1 受体的亲合力, 其中使用泽姆利基森林病毒(Semliki Forest Virus)系统结合作为放射性配体的[3H]-CP-55,940 瞬时转染人大麻 CB1 受体。在加入或不加入本发明的化合物下, 将新鲜制备的细胞膜制备物和[3H]-配体温育后, 通过在玻璃纤维过滤器上过滤来进行结合的和游离的配体的分离。过滤器上的放射性通过液体闪烁计数来测量。

使用人胚肾(HEK)细胞的膜制备物来测定本发明的化合物对大麻素 CB2 受体的亲合力, 其中使用泽姆利基森林病毒系统结合作为放射性配体的[3H]-CP-55,940 瞬时转染人大麻 CB₂ 受体。在加入或不加入本发明的化合物下, 将新鲜制备的细胞膜制备物和[3H]-配体温育后, 通过在玻璃纤维过滤器上过滤来进行结合的和游离的配体的分离。过滤器上的放射性通过液体闪烁计数来测量。

通过使用 CHO 细胞的功能研究来测定本发明化合物的大麻素 CB1 拮抗剂活性, 在所述 CHO 细胞中稳定地表达人大麻素 CB1 受体(参见 M. Rinaldi-Carmona 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 278 (1996) 871)。细胞系统中人大麻素受体的稳定表达最初分别在 *Nature* 1990, 346, 561-564(CB1)和

Nature 1993, 365, 61-65 (CB2)中描述。使用毛喉素刺激腺苷酸环化酶并通过将累积的环 AMP 的量定量进行测量。CB1 受体被 CB1 受体激动剂(例如 CP-55,940 或(R)-WIN-55212-2)的伴随激活可以以浓度依赖性的方式减少毛喉素诱导的 cAMP 的累积。这种 CB1 受体介导的反应可以被 CB1 受体拮抗剂如本发明的化合物所拮抗。

如从下面的表 1 可见, 式(I)化合物显示对 CB1 受体的极好的亲合力。这些数据是采用 Devane 等在 Mol. Pharmacol. 34 (1988) 605-613 中描述的实验条件测定的。R-异构体或它们的药用盐是拮抗剂并且对于 CB1 受体是选择性的, 其亲合力低于 $IC_{50} = 0.01 \mu M$, 而 S-异构体具有超过 $IC_{50} = 0.01 \mu M$ 的亲合力。它们显示对 CB2 受体的至少 100 倍的选择性。

表 1

化合物	$IC_{50} [\mu M]$
R-(+)-[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.005
S-(-)-[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.033
R-(-)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.0025
S-(+)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.017
R-(+)-[2-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.007
S-(-)-[2-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.075

CB1 受体拮抗剂/反向激动剂对 NMRI 小鼠中 CP 55,940-诱导的低体温的作用

动物

将雄性 NMRI 小鼠用于该研究, 这些小鼠获自 Füllinsdorf (瑞士)的研

究咨询有限公司(RCC)。将重 30-31g 的小鼠用于该研究。环境温度约为 20-21°C, 相对湿度为 55-65%。在房间中保持 12 小时的明-暗周期, 所有试验在光亮阶段进行。任意获得自来水和食物。

方法

所有测量在上午 12:00 和下午 5:00 之间进行。在实验开始前将小鼠放置在该环境中并习惯至少两小时。它们始终自由接触食物和水。对于每个剂量, 使用 8 只小鼠。通过直肠探头(Physitemp 的 RET2)和数字温度计(Cole Parmer, Chicago USA 的 Digi-sense n°8528-20)记录直肠体温测量值。将探头插入每只小鼠中约 3.5 cm。

在载体或 CB1 受体拮抗剂/反向激动剂给药之前 15 分钟测体温。分别在该化合物的 i.p.或 p.o.给药之后 30 或 90 分钟时记录直肠体温, 以便评估化合物本身的任何影响。立即静脉内给药 CB 受体激动剂 CP 55,940 (0.3 mg/kg), 然后在 CP 55940 的 i. v.给药后 20 分钟, 再次测量体温。

本发明化合物和它们的对映异构体的 ID_{50} 值或最小有效剂量示于下面的表 2 中。

表 2

化合物	CB1 受体亲和力 IC ₅₀ [μM]	NMRI 小鼠的低体温 ID ₅₀ 或 最小有效剂量(MED) [mg/kg po]
R-(+)-[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.005	ID ₅₀ : 4.0
S-(-)-[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.033	在 30 仍不起作用
R-(-)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.0025	ID ₅₀ : 1.6
S-(+)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.017	MED: 10
内消旋-[2,2-双-(4-氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮	0.026	在 30 仍不起作用

通过记录缺乏食物的动物中的食物消耗来评估式(I)化合物调节摄食行为的能力的体内活性。

每日训练大鼠接触食物 2 小时，并缺食 22 小时。当它们根据该计划表训练时，每日在这 2 小时摄食活动期间内摄取的食物量日复一日恒定。

为了检测式(I)化合物减少摄食的能力，在交叉(cross-over)研究中使用8只动物。将大鼠单独收养在 Plexiglas 盒中，在底面上有栅格，将纸放置在笼底之下收集任何溢出物。将装有预先称重的食物的食物分配器(烧杯)提供给它们2小时。在摄食活动时间结束时，大鼠返回它们的养笼中。在实验开始前称量每只大鼠，记录在该2小时摄食活动期间食物的消耗量。在2小时摄食活动时间之前60分钟口服给药各种剂量的试验化合物或载体。在实验中包括阳性对照利莫那班(SR141716)。使用采用重复测量的方差分析(Anova analysis)，接着 posthoc 检验 Student Neumann-Keuls。与盐水处理的大鼠相比 $*P < 0.05$ 。

此外，式(I)化合物在疾病或病症中的效用可以在已经在文献中报道的动物疾病模型中证明。下面是这些动物疾病模型的实例：a) 猫的甜食摄取的减少(Behavioural Pharm, 1998, 9, 179-181)；b) 小鼠中的蔗糖和乙醇摄取的减少(Psychopharm. 1997, 132, 104-106)；c) 大鼠中增加的运动效能和位置调节(Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30)；d) 小鼠中的自发运动活性(J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594)；e) 小鼠中鸦片剂自给药的减少(Sci. 1999, 283, 401-404)。

式(I)化合物和/或它们的药用盐可以用作药物，例如用于肠内、肠胃外或局部给药的药物制剂的形式。例如，它们可以例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式经口给药，例如以栓剂形式直肠给药，例如以注射液或输注液的形式肠胃外给药，或例如以软膏剂、乳膏剂或油剂的形式局部给药。优选口服给药。

药物制剂的制备可以以本领域任何技术人员熟悉的方式进行，将所述式(I)化合物和/或它们的药用盐，任选地组合其它有治疗价值的物质，与适当的非毒性、惰性的、治疗上相容的固体或液体载体材料和常规药用辅剂(如果需要)一起形成盖仑给药形式。

适当的载体物质不仅有无机载体材料，而且有有机载体材料。因此，例如乳糖，玉米淀粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其盐可以用作片剂、包衣剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的适当的载体材料为，例如植物油，蜡，脂肪和半固体和液体多元醇(然而，根据活性成分的性质，

在软明胶胶囊的情形中可以不需要载体)。用于制备溶液剂和糖浆的适当的载体材料为,例如水,多元醇,蔗糖,转化糖等。注射液的适当载体材料为,例如水,醇,多元醇,甘油和植物油。栓剂的适当载体材料为,例如天然或硬化油,蜡,脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的适当的载体材料为甘油酯,半合成的和合成的甘油酯,氢化油,液体蜡,液体石蜡,液体脂肪醇,甾醇类,聚乙二醇和纤维素衍生物。

常规的稳定剂,防腐剂,润湿剂和乳化剂,稠度改善剂,调味剂,改变渗透压的盐,缓冲物质,增溶剂,着色剂和掩蔽剂和抗氧化剂被考虑作为药物辅剂。

式(I)化合物的剂量可以在宽限度内变化,这取决于控制的疾病,患者的年龄和个体条件,和给药方式,当然在每个具体的情形中将适合个体需要。对于成人患者,考虑约 1~1000 mg,特别是约 1~100 mg 的日剂量。根据疾病的严重程度和精确的药代动力学曲线,化合物可以以 1 个或几个日剂量单位、例如 1~3 个剂量单位给药。

药物制剂便利地含有约 1-500 mg,优选 1-100 mg 的式(I)化合物。

下列实施例用来更详细地阐明本发明。然而,它们不是意欲以任何方式限制本发明的范围。

实施例

MS = 质谱, EI = 电子碰撞, ISP = 离子喷雾(正离子)。

所有实验均在惰性气氛(氮气或氩气)下进行。

实施例 1

R-(+)-[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮

a) 4-溴-5-氟-苯-1,2-二醇的制备

向冷却的(-78°C) 4-氟藜芦醚 (5.0 g, 32 mmol)在二氯甲烷 (106 ml)中的溶液中缓慢加入三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1M, 96 ml, 96 mmol, 3.0 eq.)。将反应混合物温热到 20°C 并且搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取(3 次)。合并的有机层用碳酸氢钠水溶液洗涤,硫酸钠干

干燥并且过滤。在真空中除去挥发物。用氯仿 (50 ml)和二氯甲烷 (10 ml)稀释棕色固体。缓慢加入溴的四氯化碳溶液 (5 ml)。在 3h 后,在真空中除去挥发物。经过快速色谱纯化,得到标题化合物 (6.51 g, 98%),为棕色固体。

MS: $m/e = 207.9$ ($[M+H]^+$)。

b) 2,4-二氯-2'-氟-二苯基二氯甲烷的制备

向冷却的(0 °C)三氯化铝(46.4 g, 348 mmol, 3.0 eq.)在 1,2-二氯乙烷 (160 mL)中的悬浮液中缓慢加入 2-氟三氟甲苯(19.0 g, 116 mmol),接着加入 1,3-二氯苯(17.1 g, 116 mmol, 1.0 eq.)。将反应混合物在 0-5 °C 搅拌 3h,然后倒入冰中并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,硫酸钠干燥并且过滤。在真空中除去挥发物,得到标题化合物(39.9 g, 定量),为黄色油状物。

MS: $m/e = 287.0$ ($[M-Cl]^+$)。

c) 5-溴-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯的制备

将 4-溴-5-氟-苯-1,2-二醇(15.0 g, 72.5 mmol, 1.2 eq.)和 2,4-二氯-2'-氟-氯二苯基二氯甲烷(19.6 g, 60.5 mmol, 1.0 eq.)的混合物在搅拌下于 180 °C 加热 20 min。将反应混合物冷却到 20 °C,用二氯甲烷稀释并且吸附到二氧化硅上。经快速色谱纯化,得到标题化合物(20.8 g, 75.1 %),为白色无定形固体。

MS: $m/e = 459.0$ ($[M+H]^+$)。

d) [2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮的制备

向冷却的(-78 °C) 5-溴-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(7.0 g, 15.3 mmol)在乙醚(100 mL)中的溶液缓慢加入正丁基锂的己烷溶液(1.6M, 9.55 mL, 15.3 mmol, 1.0 eq.)。将反应混合物在-78°C 搅拌 1h,之后加入 4-吗啉-甲酰氯(3.43 g, 22.9 mmol, 1.5 eq.)。将反应混合物温热到 20 °C 并且倒入碳酸氢钠水溶液中。将水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤。在真空中除去挥发物。经快速色谱纯化,得到标题化合物(5.49 g, 73%),为无定形的白色固体。

MS: $m/e = 493.3$ ($[M+H]^+$).

e) R-(+)-[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮的制备

由外消旋的[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(4-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮(实施例 1d)通过制备型手性 HPLC (分析 HPLC: ChiralPak AD 0.46 x 25 cm; 流速: 1 mL.min⁻¹; 溶剂: 庚烷/异丙醇 85:15)分离标题化合物。白色固体。

MS: $m/e = 493.3$ ($[M+H]^+$).

比旋: 在 589 nm 为 +7.39 °.mL.g⁻¹.dm⁻¹。

保留时间: 17.8 min

不希望得到的对映异构体 S-(-)-[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(2-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮:

MS: $m/e = 493.3$ ($[M+H]^+$)

比旋: 在 589 nm 为 -7.46 °.mL.g⁻¹.dm⁻¹。

保留时间: 12.6 min。

实施例 2

R-(-)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮

a) 2,4-二氯-4'-氯-二苯基二氯甲烷的制备

按照实施例 1b 的一般方法由 2,4-二氯三氟甲苯和氯苯制备标题化合物。棕色油状物。

MS: $m/e = 338$ ($[M]^+$).

b) 5-溴-2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯的制备

按照实施例 1c 的一般方法由 2,4-二氯-4'-氯-二苯基二氯甲烷和 4-溴-5-氟-苯-1,2-二醇制备标题化合物。白色无定形固体。

MS: $m/e = 473.9$ ($[M]^+$).

c) [2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮的制备

按照实施例 1d 的一般方法由 5-溴-2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯制备标题化合物。白色无定形固体。

MS: $m/e = 508.3$ ($[M]^+$)。

d) R-(-)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮的制备

由外消旋的[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮(实施例 2c)，通过制备型手性 HPLC (分析 HPLC: ChiralPak AD 0.46 x 25 cm; 流速: 1 mL.min⁻¹; 溶剂: 庚烷/异丙醇 80:20)分离标题化合物。白色固体。

MS: $m/e = 508.3$ ($[M]^+$)

比旋: 在 589 nm 为 $-5.94^{\circ} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ 。

保留时间: 20.5 min

不希望得到的对映异构体 S-(+)-[2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮:

MS: $m/e = 508.3$ ($[M]^+$)

比旋: 在 589 nm 为 $+5.45^{\circ} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ 。

保留时间: 25.6 min。

按照实施例 1d 的一般方法，由(S)-5-溴-2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯的独立合成，确定(R)-对映异构体的绝对构型。由外消旋的 5-溴-2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(实施例 2b)，通过制备型手性 HPLC 分离(S)-5-溴-2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(分析 HPLC: ChiralPak AD 0.46 x 25 cm; 流速: 1 mL.min⁻¹; 溶剂: 庚烷/异丙醇 98:2; 比旋: 在 589 nm 为 $+3.32^{\circ} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$; 保留时间: 6.7 min; (R)-对映异构体的比旋: 在 589 nm 为 $-3.44^{\circ} \cdot \text{mL} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$; 保留时间: 7.8 min)，并且通过 X-射线晶体学明确测定其绝对构型。

实施例 3

R-(+)-[2-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮

a) 2,4-二氯-4'-氟-二苯基二氯甲烷的制备

向冷却的(0°C)三氯化铝(2.02 g, 15 mmol, 3.0 eq.)在 1,2-二氯乙烷(7 mL)中的悬浮液缓慢加入 2,4-二氯三氟甲苯(1.1 g, 5 mmol), 接着加入氟苯(0.483 g, 5 mmol, 1.0 eq.)。将反应混合物在 0-5 °C 搅拌 5h, 然后倒入冰中并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸钠干燥并且过滤。在真空中除去挥发物, 得到标题化合物(1.63 g, 定量), 为黄色油状物。

MS: $m/e = 325.0$ ($[M+H]^+$)。

b) 5-溴-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(4-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯的制备

将 4-溴-5-氟-苯-1,2-二醇(6.43 g, 31.1 mmol)和 2,4-二氯-4'-氟-氯二苯基二氯甲烷(10.07 g, 31.1 mmol, 1.0 eq.)的混合物在搅拌下于 180°C 加热 20 min。将反应混合物冷却到 20°C, 用二氯甲烷稀释并且吸附到二氧化硅上。经快速色谱纯化, 得到标题化合物(9.98 g, 70 %), 为淡黄色固体。

MS: $m/e = 457.9$ ($[M+H]^+$)。

c) [2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(4-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸的制备

向冷却的(-78 °C) 5-溴-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(4-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(16.5 g, 36.0 mmol)在乙醚(250 mL)中的溶液缓慢加入正丁基锂的己烷溶液(1.6M, 23 mL, 36.0 mmol, 1.0 eq.)。在-78°C 1h 后, 向溶液中加入固体二氧化碳(约 50 g), 并且让反应温热到 20°C。在 20°C 16h 后, 将反应混合物在水(150 mL)、乙酸乙酯(1.5 L)和盐酸(1N, 150 mL)之间分配。用乙酸乙酯萃取水层, 并且将合并的有机层用水洗涤。在真空中除去挥发物。经快速色谱纯化, 得到标题化合物(10.73 g, 69 %), 为淡黄色固体。

MS: $m/e = 422.3$ ($[M-H]^-$)。

d) [2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(4-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮的制备

向[2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-2-(4-氟-苯基)-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-羧酸(380 mg, 0.898 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(7 mL)中的溶液加入羰二咪唑(189 mg, 1.17 mmol, 1.3 eq.)。将反应混合物在 20°C 搅拌 16h。

加入吗啉(196 mg, 2.24 mmol, 2.5 eq.), 并且将反应物在 90°C 搅拌 8h。将反应混合物在盐酸(1N)和乙酸乙酯之间分配。用盐水和水洗涤有机层, 并且在真空中除去挥发物。经快速色谱纯化, 得到标题化合物(367 mg, 83 %), 为白色固体。

MS: $m/e = 493.43$ ($[M+H]^+$)。

e) R-(+)-[2-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮

由外消旋的[2-(4-氟-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮, 通过制备型手性 HPLC (ChiralPak AD) (分析 HPLC: ChiralPak AD 0.46 x 25 cm; 流速: 1 mL.min⁻¹; 溶剂: 庚烷/异丙醇 90:10)分离标题化合物。白色固体。

MS: $m/e = 493.3$ ($[M+H]^+$)。

比旋: 在 589 nm 为 +7.33 °.mL.g⁻¹.dm⁻¹。

保留时间: 35.0 min

不希望得到的对映异构体 S-(-)-[2-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-吗啉-4-基-甲酮

MS: $m/e = 508.3$ ($[M]^+$)

比旋: 在 589 nm 为 -6.62 °.mL.g⁻¹.dm⁻¹。

保留时间: 31.0 min。

按照实施例 1d 的一般方法, 由(R)-5-溴-2-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯独立合成, 确定(S)-对映异构体的绝对构型。从外消旋的 5-溴-2-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(实施例 3b), 通过制备型手性 HPLC 分离(R)-5-溴-2-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-6-氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(分析 HPLC: ChiralPak AD 0.46 x 25 cm; 流速: 1 mL.min⁻¹; 溶剂: 乙腈/乙醇 96:4; 保留时间: 5.4 min; (S)-对映异构体的保留时间: 7.6 min), 并且通过 X-射线晶体学明确测定其绝对构型。

盖仑制剂实施例

实施例 A

可以以常规的方式制备含有下列成分的薄膜包衣片剂:

<u>成分</u>	<u>每片</u>	
核:		
式(I)的化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纤维素	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮K30	12.5mg	15.0mg
淀粉羟乙酸钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(核重量)	120.0 mg	350.0 mg
薄膜包衣:		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇6000	0.8mg	1.6mg
滑石	1.3mg	2.6mg
氧化铁 (黄色)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

将活性成分筛分并且与微晶纤维素混合，混合物用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液制粒。将颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混合，并且压制，得到分别为120或350 mg的核。将该核用上面所述的薄膜包衣的水溶液/悬浮液包衣。

实施例B

可以以常规的方式制备含有下列成分的胶囊：

<u>成分</u>	<u>每个胶囊</u>
式(I)的化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

筛分组分并且混合，填充入2号胶囊中。

实施例C

注射液可以具有下面的组成：

式(I)的化合物	3.0 mg
聚乙二醇400	150.0 mg
乙酸	适量添加至pH 5.0
注射液用水	加至1.0 ml

将活性成分溶解于聚乙二醇400和注射用水(部分)的混合物中。通过加入乙酸调节pH至5.0。通过加入剩余量的水，将体积调节至1.0 ml。过滤溶液，并且使用适宜过量填充入小瓶中，且灭菌。