

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.⁴



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 88 1 00650 A

C07D 257 / 04

C07D 59 / 353

C07D 121 / 76

C07C 149 / 36

A61K 31 / 395

A61K 31 / 12

A61K 31 / 19

[43] 公开日 1988 年 10 月 19 日

[21] 申请号 88 1 00650

[22] 申请日 88.1.11

[30] 优先权

[32] 87.1.12 [33] US [31] 002,542

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 南希·格雷斯·博林杰

小西奥多·古德森 戴维·肯特·赫伦

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

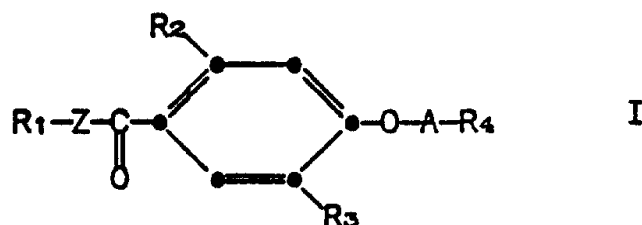
代理人 林玉贞 马崇德

[54] 发明名称 抗炎剂

[57] 摘要

本发明提供了苯的衍生物, 这些衍生物的药物配方, 以及用这些衍生物治疗哺乳动物炎症的方法。

1. 制备式 I 化合物或其可供药用的盐的方法，



其中：

R_1 为氢或 $R'OO C-$ ；

Z 为 $-(CH_2)_n-$ 或亚苯基；

n 为 1-8；

R_2 为羟基、卤素、或 $-O-(CH_2)_m-Y$ ；

R_3 为 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷酰基， C_2-C_4 链烯基， C_1-C_4 烷氧基，羟基取代的 C_1-C_3 烷基，或 $-CH_2-D$ ；

A 为一个链或直链或支链 C_1-C_{10} 亚烷基；

R_4 为 C_1-C_6 烷基， C_2-C_6 链烯基， C_2-C_6 链炔基，羟基， $-CN$ ，卤素， $-N_3$ ， $-NR_6R_6$ ， $-COR_7$ ，

$-S(O)_p(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ，1,2,4-三唑-1-基，可被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_q-COOR'$ 任意取代的 5-四唑基，或可被一个或二个选自下列基团任意取代的苯基，这些基团为：

卤素，氰基， C_1-C_3 烷基，三氟甲基， $-CH_2CN$ ， $-CH_2Br$ ， $-C_1-C_4$ 烷氧基， $-S(O)_p-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ，乙酰基， $-COOR'$ ，5-四唑基，或被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_q-COOR'$

取代的 5 - 四唑基;

其中每个 R' 各自独立地为氢或 $C_1 - C_4$ 烷基;

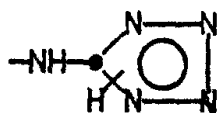
m 为 1 - 4;

q 为 1 - 4;

Y 为氢或 $-CN$;

D 为卤素, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 或 $-S-(C_1 - C_4 \text{ 烷基})$; R_5 和 R_6 各自独立地为氢, $C_1 - C_3$ 烷基, 或 $C_2 - C_4$ 烷酰基, 或者与它们相连的氮原子一起形成吗啉代环;

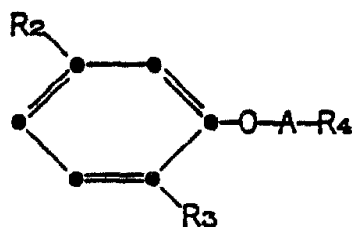
R_7 为羟基, $C_1 - C_4$ 烷氧基, 卤素, $-NR_5R_6$, $-NHOH$,

 , 或 $C_1 - C_3$ 烷基; 而各个 p 为 0, 1 或 2,

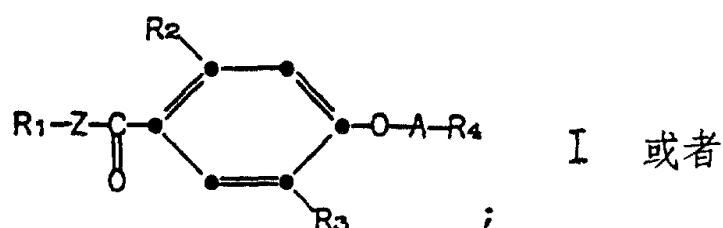
当 A 为一个键时, 则 R_4 必须是 $C_1 - C_6$ 烷基或一个可被任意取代的苯基; 当进一步假定 R_5 和 R_6 之一为 $C_2 - C_4$ 烷酰基时, 则 R_5 和 R_6 的另一个为氢,

该方法包括:

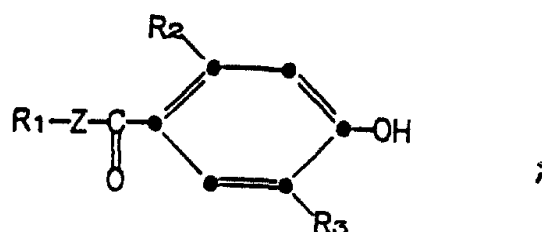
(a) 将下式的化合物 (其中 R_2 , R_3 , R_4 和 A 如式 I 中所定义)



在弗瑞德 - 克来福特反应条件下酰化以生成式 I 的化合物



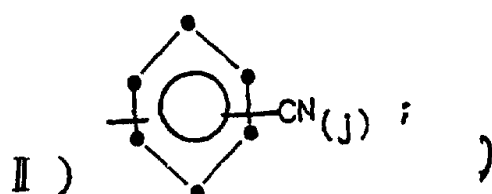
(b) 将下式的酚 (其中 R_1 , R_2 , R_3 和 Z 定义如前)



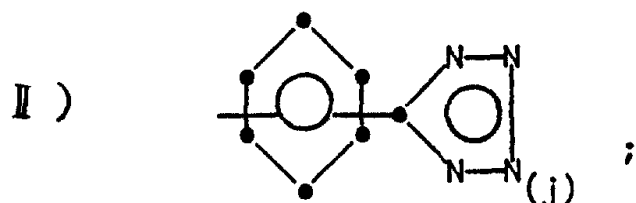
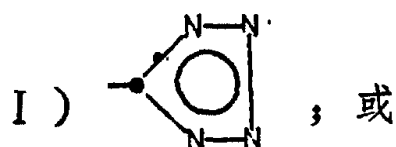
在一种碱 (其碱性强到足以产生酚的阴离子) 存在下进行烷基化; 或者

(c) 将式 I 的化合物 (其中 R_1 , Z , R_2 , R_3 和 A 定义如前而 R_4 是下式的基团:

I) $-CN$; 或

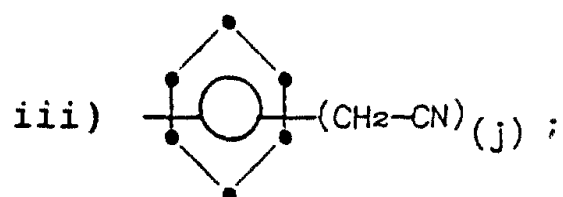
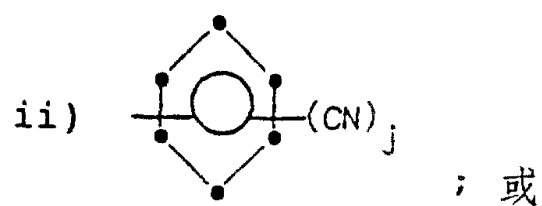


与一叠氮化物试剂反应, 得到式 I 的化合物, 其中 R_4 为下式的一个基团:



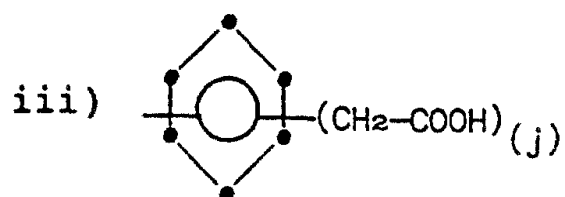
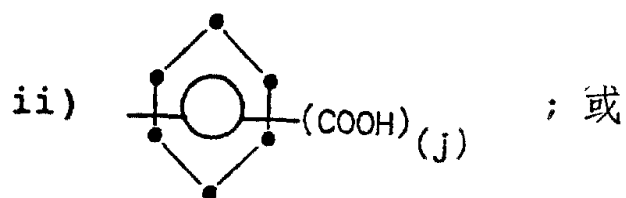
d) 水解式 I 的化合物 (其中 R_4 为下式的一个基团)

i) $-\text{CN}$; 或



而生成式 I 的化合物，其中 R_4 相应为下式的一个基团：

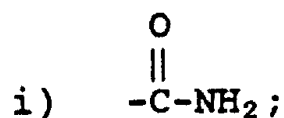
i) $-\text{COOH}$; 或



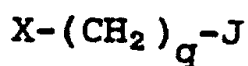
e) 将式 I 的化合物 (其中 R_1 , Z , R_2 , R_3 和 A 如式 I 定义而 R_4 为下式的基团) :

I) $-\text{C N}$;

用碱水液水解，生成式 I 的化合物其中 R_4 为下式的一级酰氨基：

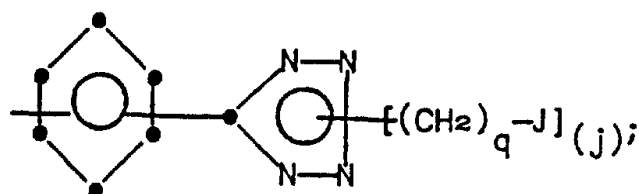
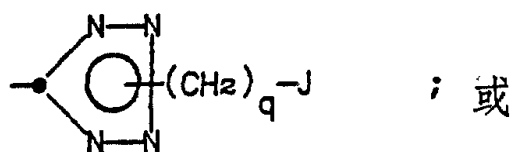


f) 将式 I 的化合物〔其中 R_1 , Z , R_2 , R_3 和 A 定义如前而 R_4 为 5-四唑基或被一个或二个 (5-四唑基) 基团取代的苯基〕用下式的烷化剂



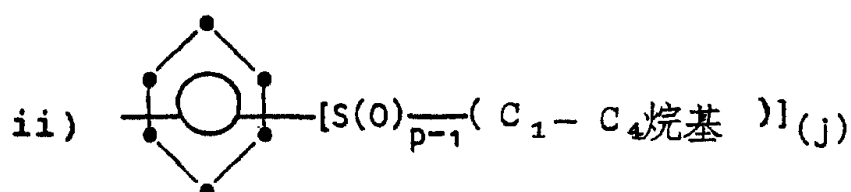
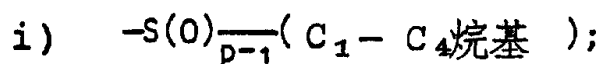
在一种酸清除剂存在下进行烷基化，得到式 I 的化合物，上式中，X 为一好的离去基团如卤素基团而 J 为一氢原子或式 $-\text{COOR}''$ 的基团，其中 R'' 为 C_1 至 C_4 烷基：

产物式 I 中， R_4 为下式的基团：

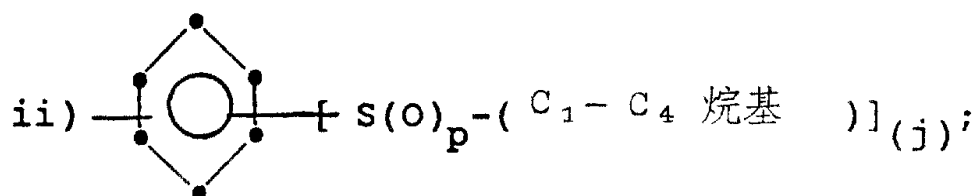
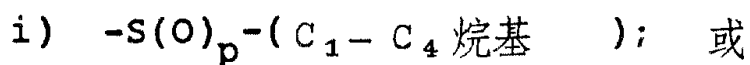


其中 q 定义如前，而 j 为一或二；或者

g) 氧化式 I 的化合物 (其中 R_1 , R_2 , R_3 , Z 和 A 定义如前，而 R_4 是下式的基团)：



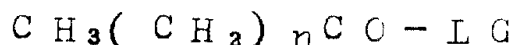
而生成式 I 的化合物 (其中 R_4 为下式的基团) :



其中 j 为 1 或 2 而 p 为 1 或 2; 或者

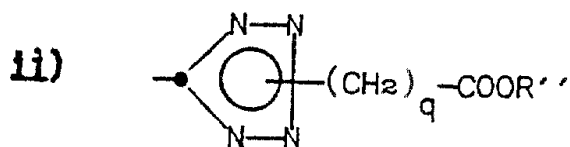
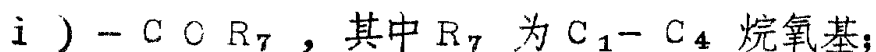
h) 还原式 I 的化合物 (其中 R_1 , Z , R_2 , R_3 和 A 定义如前, 而 R_4 为一叠氮基) 而生成相应的化合物, 其中 R_4 为伯胺基;

i) 将式 I 的化合物 (其中 R_1 , Z , R_2 , R_3 和 A 定义如前, 而 R_4 为伯胺基或一级酰胺基) 用下式的酰化剂:

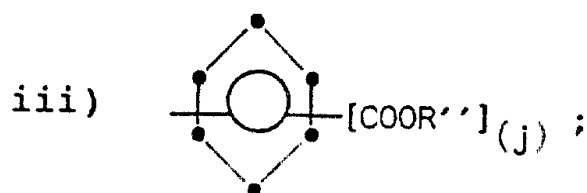


(其中 n 为 1 到 3, 而 “ LG ” 为氯、溴或碘或可形成酸酐的基团) 在一种酸清除剂存在下进行酰化, 生成式 I 的化合物 [其中 R_4 为相应的一 C_2 到 C_4 烷酰氨基或 $N-(C_2-C_4 \text{ 烷酰基})$ 酰胺基团];

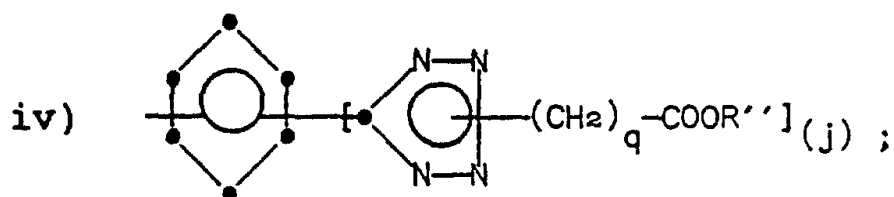
j) 将式 I 的化合物脱酯化 (其中 R_1 , Z , R_2 , R_3 和 A 定义如前, 而 R_4 为下式的基团:



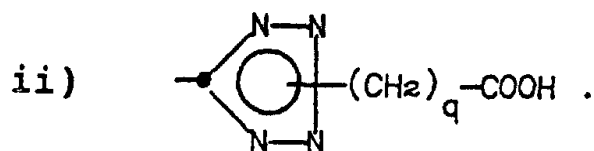
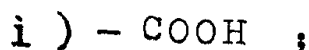
其中 q 定义如前, 而 R'' 为 C_1-C_4 烷基;



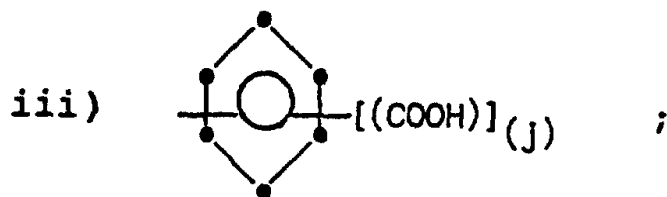
其中 R'' 为 $C_1 - C_4$ 烷基而 (j) 为 1 或 2;
或者,



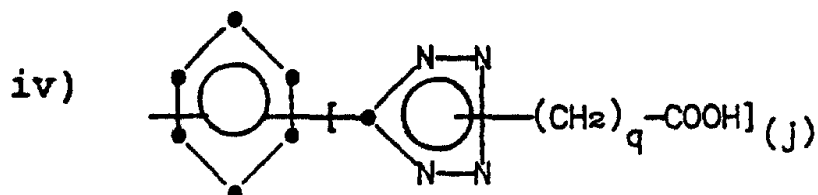
其中 (j) 为 1 或 2, q 定义如前, 而 R'' 为 $C_1 - C_4$ 烷基);
得到式 I 的化合物, 其中 R_4 为下式的一个基团:



其中 q 为 1 到 4;

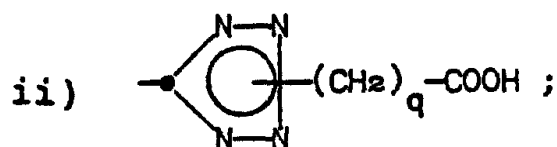
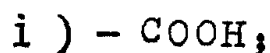


其中 (j) 为 1 或 2; 或者

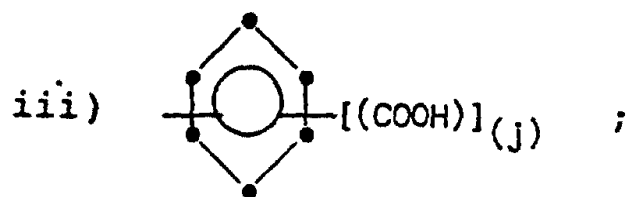


其中 q 为 1 到 4, 而 (j) 为 1 或 2;

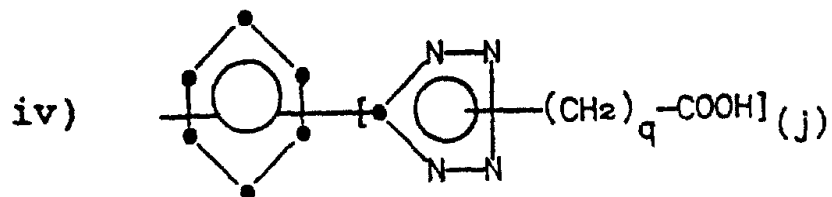
k) 将式 1 的化合物 [其中 R_1 , Z , R_2 , R_3 和 A 定义如前,
而 R_4 为下式的一基团:



其中 q 自 1 到 4;

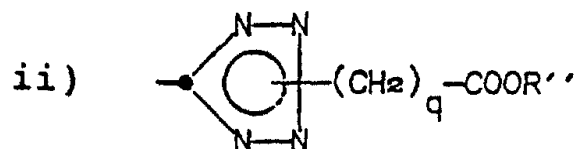


其中 (j) 为 1 或 2; 或

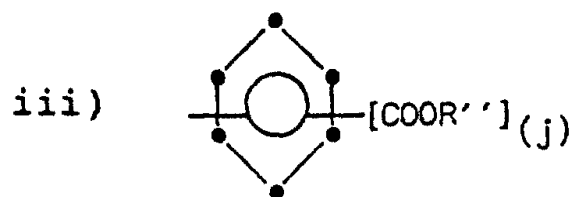


其中 q 为 1 到 4, 而 (j) 为 1 或 2]; 通过与式 $\text{X—(CH}_2)_d\text{—CH}_3$ 的化合物 (其中 X 为一个好的离去基团, d 为 1 到 3) 反应而酯化, 以生成式 I 的化合物, 其中 R_4 为下式的一个基团:

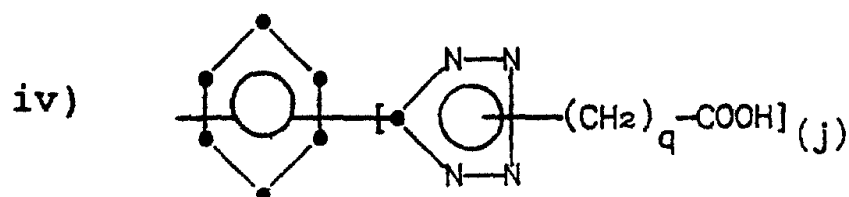
i) C O R_7 , 其中 R_7 为 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基;



其中 q 的定义如前, 而 R'' 为 C_1 至 C_4 烷基;

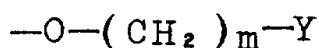


其中 R'' 为 C_1 至 C_4 烷基, 而 (j) 为 1 或 2; 或者



其中 (j) 为 1 或 2, q 定义如前, 而 R'' 为 C₁ 至 C₄ 烷基;

l) 将式 I 的化合物 (其中 R₁, Z, R₃, A 和 R₄ 定义如前, 而 R₂ 为下式的一个基团:



其中 m 为 1, Y 是一个氢原子) 在标准的脱甲基条件下进行脱甲基反应而生成式 I 的化合物, 其中 R₂ 为羟基; 或者

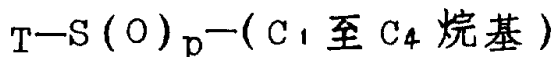
m) 将式 I 的化合物 (其中 R₁, R₂, R₃, Z 和 A 定义如前, 而 R₄ 为式 -C(=O)R₇ 的基团, 其中 R₇ 为羟基) 与卤化剂如 POCl₃, POBr₃, PCl₅, PBr₅, SOCl₂, (C₆H₅)₃PCl 等反应, 生成式 I 的化合物, 其中 R₄ 为式 -C(=O)R₇ 的一个基团而 R₇ 为卤素基团;

n) 将式 I 的化合物 (其中 R₁, Z, R₂, R₃, Z 和 A 定义如前, 而 R₄ 为卤素) 与下列试剂反应:

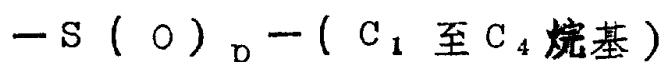
i) 与碱金属氰化反应以生成式 I 的化合物 (其中 R₄ 为氰基);

ii) 与式 HN(R₅)R₆ 的伯胺或仲胺反应以生成式 I 的化合物, 其中 R₄ 为式 -N(R₅)R₆ 的基团; 或

iv) 与下式的硫醇或硫羧酸盐阴离子反应:



(其中 T 为一个氢原子或碱金属原子) 以生成式 I 的化合物, 其中 R₄ 为下式的一个基团:



其中 p 为 0; 或者

o) 将式 I 的化合物 (其中 R₁, Z, R₂, R₃ 和 A 定义如前,

而 R_4 为式 $-CO R_7$ 的一个基团, 其中 R_7 为卤代基团) 与下列试剂反应:

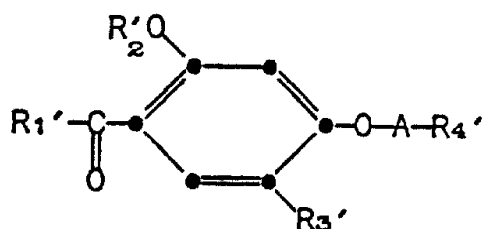
I) 与式 $NH R_5 R_6$ 的胺 (其中 R_5 和 R_6 定义如前) 反应, 生成其中 R_7 为 $N R_5 R_6$ 的化合物; 或者

II) 与羟胺反应生成式 I 的化合物 (其中 R_7 为式 $-NHOH$ 的基团), 或者

III) 与 5-氨基四唑反应生成式 I 的化合物, 其中 R_7 为通过氨基的氮与酰基相键合的 5-氨基四唑; 或者

IV) 与 C_1-C_4 烷醇或 C_1-C_4 醇盐反应生成式 I 的化合物, 其中 R_7 为 C_1 至 C_4 烷氧基。

2. 制备如式 Ia 的权利要求 1 的化合物或其可供药用的盐的方法, 其中:



R_1' 为甲基或乙基;

R_2' 为氢或甲基;

R_3' 为乙基, 丙基, $-CH_2-S-CH_3$, 或烯丙基;

R_4' 为羟基, 氰基, $-COOR'$, $-CONR_5R_6$, $-CO(C_1-C_3 \text{ 烷基})$, $-S(O)_p-(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 可被 C_1-C_4 烷基任意取代的 5-四唑基, 或在其间位上可被下列基团任意取代的苯基, 这些基团是: 卤素, 氰基, C_1-C_3 烷基, 三氟甲基, $-CH_2CN$,

$-\text{CH}_2\text{Br}$, C_1-C_4 烷氧基, $-\text{S}(\text{O})_p-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$, 乙酰基或 $-\text{COOR}'$ 。

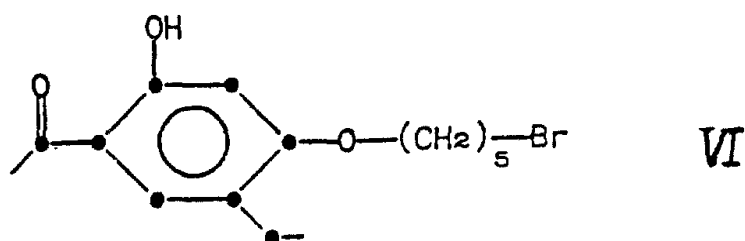
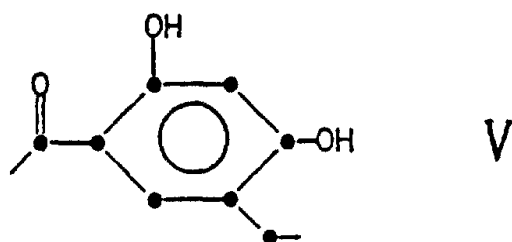
3. 制备如权利要求 2 的式 I a 化合物的方法, 其中化合物为 2-羟基-4-〔4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丁氧基〕-5-乙基苯乙酮, 2-羟基-4-〔6-(甲磺酰基)己氧基〕-5-乙基苯乙酮, 或 7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基庚酸或其可供药用的盐。

4. 制备 3-〔(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)甲基〕苄腈的方法。

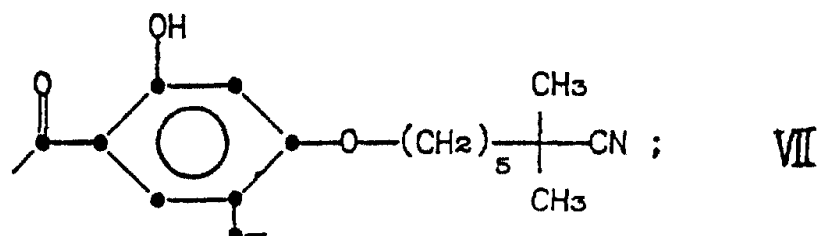
5. 制备 5-乙基-2-羟基-4-〔6-甲基-6-(1H-四唑-5-基)庚氧基〕苯乙酮或其可供药用的盐的方法。

6. 制备权利要求 5 中的化合物的方法, 它包括:

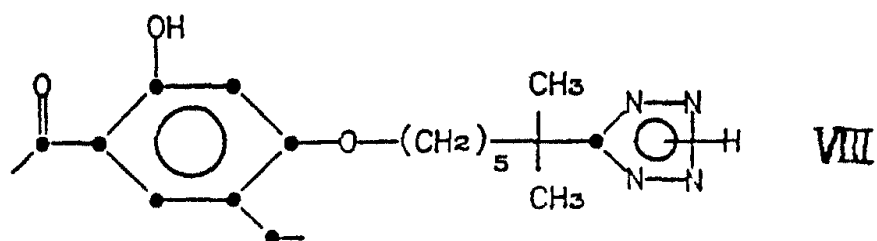
a) 将式 V 的二酚用 1,5-二溴戊烷烷基化, 生成式 VI 的化合物:



b) 将式Ⅵ的化合物用 2-氰基丙烷-2-钠烷基化，生成下式的氰基化合物，



c) 将式Ⅶ的氰基化合物与一叠氮化物试剂如三(正-丁基)锡叠氮化物反应以生成式Ⅷ的四唑化合物。



抗 炎 剂

本发明是关于一些新颖的白三烯拮抗剂。这些白三烯拮抗剂在酚环上具有不寻常的 2, 4, 5-取代形式 (相对于标准的 2, 3, 4 形式)。本发明的拮抗剂化合物不仅作为过敏性反应的慢反应物质 (SRS-A) 白三烯 (LTC_4 , LTD_4 , 和 LTE_4) 的拮抗剂有效, 同时作为白三烯 LTB_4 的拮抗剂也有效。而 LTB_4 已被指明是炎症疾病 (例如牛皮癣和炎性肠疾病) 的致病物质。

在肺的变态反应领域中的研究已提供证据证明, 在脂 (肪) 氧合酶作用下生成的花生四烯酸衍生物与各种疾病状态有关。这种花生四烯酸的一些代谢物已被归类为二十碳四烯酸族的成员并命名为白三烯。这些物质中的三种 (即白三烯 C_4 , D_4 和 E_4) 近年来已被认为是以前称之为过敏反应的慢反应物质 (SRS-A) 的主要成分。

白三烯 B_4 (LTB_4) 为前体炎症脂类, 它已与牛皮癣, 关节炎, 慢性肺疾病, 炎性肠疾患和其他炎症状态 (其特征为多形核白细胞的浸润和聚集) 的发病机理有关。这种聚集, 使多形核白细胞释放出组织一降解酶和活性化学物而引起炎症。因此, LTB_4 的拮抗剂应可提供治疗这些疾病的一种新的治疗途径。

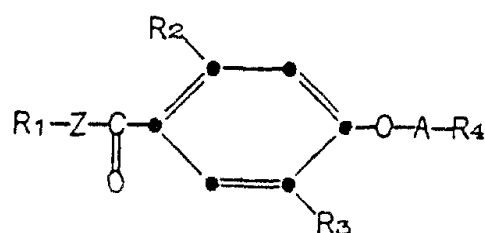
有许多化合物可以拮抗 sulfido 肽白三烯 (sulfidopeptido-leukotriene) LTC_4 , LTD_4 和 LTE_4 的作用。例如, 见 Marshall 等; 美国专利 NO. 4, 661, 505 和 R.D. Dillalyd, 欧洲专利申请 NO. 132, 366。这些参考文献中的化合物, 以及该领域中的许多其他化合物, 都局限在或明显的优选于酚环上的 2, 3, 4-取代类型。确实,

取代在酚环的 5-位被认为将大大地降低或失去该化合物对 LTD_4 的拮抗作用。

使我们惊异的是，我们发现本发明的 2, 4, 5-取代的酚化合物不仅是 LTD_4 拮抗剂，而且很多申请专利的化合物也是 LTB_4 的拮抗剂。 LTB_4 在慢性炎症疾病中〔例如牛皮癣和炎性肠疾患 (IBD)〕是一主要致病物质。对该牛皮癣和 IBD 目前尚无合适的疗法。

因而，本发明的新颖的 2, 4, 5-取代的酚白三烯拮抗剂可用于治疗炎症。同样，大多数化合物也是 LTB_4 拮抗剂，因而应该也可用于治疗一些病症如牛皮癣，炎性肠疾患和过敏性疾病例如哮喘，在这些病症中白三烯被认为是致病介质。

具体地说，本发明提供了式 I 的化合物及其可供药用的盐类，其



I

中

R_1 为氢或 $\text{R}'\text{OOC}-$;

Z 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或亚苯基;

n 为 1-8;

R_2 为羟基，卤素，或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}$;

R_3 为 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷酰基， C_2-C_4 链烯基， C_1-C_4 烷氧基，羟基-取代的 C_1-C_3 烷基，或 $-\text{CH}_2-\text{D}$;

A 为一个键或直链或支链 C_1-C_{10} 亚烷基;

R_4 为 C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 链烯基, C_2-C_6 链炔基, 1, 2, 4-三唑-1-基, 羟基, $-ON$, 卤素, $-N_3$, $-NR_5R_6$, $-COR_7$, $-S(O)_p-(C_1-C_4$ 烷基), 可被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_g-COOR'$ 任意取代的 5-四唑基, 或可被一个或二个选自下列基团任意取代的苯基, 这些基团为: 卤素, 氰基, C_1-C_3 烷基, 三氟甲基, $-CH_2CN$, $-CH_2Br$, $-C_1-C_4$ 烷氧基, $-S(O)_p-(C_1-C_4$ 烷基), 乙炔基, $-COOR'$, 5-四唑基, 或被 C_1-C_4 烷基或 $-(CH_2)_g-COOR'$ 取代的 5-四唑基;

其中每个 R' 各自独立地为氢或 C_1-C_4 烷基;

m 为 1-4;

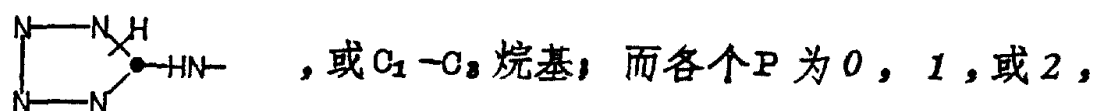
g 为 1-4;

Y 为氢或 $-CN$;

D 为卤素, C_1-C_4 烷氧基, 或 $-S-(C_1-C_4$ 烷基);

R_5 和 R_6 各自独立地为氢, C_1-C_3 烷基, 或 C_2-C_4 烷酰基, 或者与它们相连的氮原子一起形成吗啉代环;

R_7 为羟基, C_1-C_4 烷氧基, 卤素, $-NR_5R_6$, $-NHOH$,

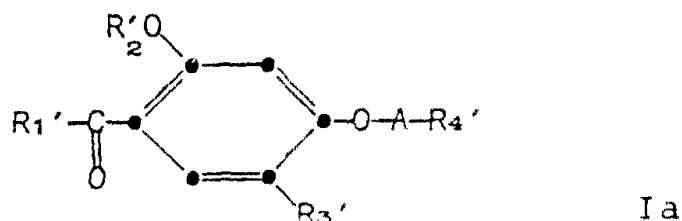


当 A 为一个键时, 则 R_4 必须是 C_1-C_6 烷基或一个可被任意取代的苯基; 当进一步假定 R_5 和 R_6 之一为 C_2-C_4 烷酰基时, 则 R_5 和 R_6 的另一个为氢。

本发明的第二方面为药物配方, 它包括上述定义的式 I 化合物或其可供药用的盐作为活性组份, 并与一个或多个可供药用的载体或赋形剂

相结合。

优选的一组化合物为式 Ia 的化合物：



或其可供药用的盐，其中：

R₁' 是甲基或乙基；

R₂' 是氢或甲基；

R₃' 是乙基，丙基，-CH₂-S-CH₃，或烯丙基；和

R₄' 是羟基，氰基，-COOR'，-CONR₅R₆，-CO(C₁-C₃烷基)，-S(O)_p-(C₁-C₄烷基)；可被C₁-C₄烷基任意取代的5-四唑基，或在间位可被上面所列基团之一（特别是CN）任意取代的苯基。

本发明全文中所用的各种术语的定义有如下述。

术语“C₁-C₆烷基”指的是1-6碳原子的直链和支链脂肪基，如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，叔丁基，仲丁基，异丁基，戊基，己基等。该术语中也包括术语“C₁-C₃烷基”和“C₁-C₄烷基”。术语“C₁-C₄烷氧基”指的是甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，仲-丁氧基，异丁氧基和叔丁氧基。术语“C₁-C₄烷氧基”包括在它定义内的术语“C₁-C₃烷氧基”。术语“卤素”指的是氟，氯，溴和碘。

术语“C₂-C₆链烯基”指的是例如乙烯基，烯丙基，丁烯基，己烯基等的基团。而术语“C₂-C₆链炔基”指的是诸如乙炔基，丙炔基，

丁炔基，己炔基等的基团。术语“ C_1-C_6 烷酰基”指的是1至6碳原子的直链和支链脂肪酰基，例如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，2-甲基丙酰基，戊酰基，己酰基等。

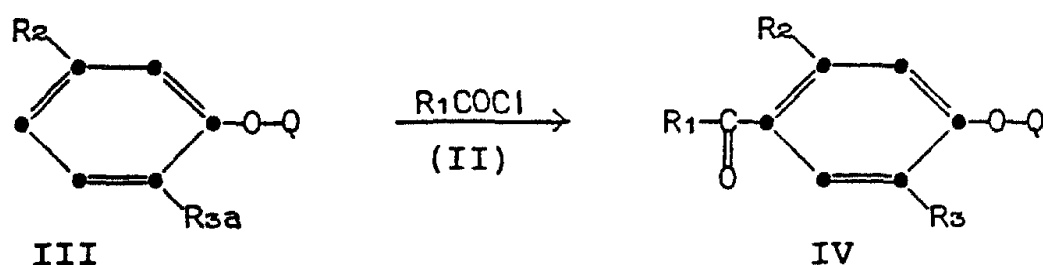
术语“ C_1-C_{10} 亚烷基”和“亚苯基”为从相应的 C_1-C_{10} 烷烃或苯衍生出的二价基团。

当式I中的任一取代基为羧酸或5-四唑基部分时，则本发明的化合物包括其可供药用的碱加成盐。这种盐包括从无机碱衍生而得的盐，例如铵盐以及碱和碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、重碳酸盐等等，也包括从碱性有机胺衍生而得的盐，如从脂肪的和芳香的胺，脂肪族二胺，羟基烷基胺等。因此，可用于制备本发明的盐的这种碱包括氢氧化铵，碳酸钾，碳酸氢钠，氢氧化钙，甲胺，二乙胺，乙二胺，环己胺，乙醇胺等等。而钾和钠盐形式是最好的。

已认识到当任一烷基分支时，则可存在各种立体异构体产物。本发明并不局限于任一特定的立体异构体但包括所有可能的各异构体及其混合物。

本发明的化合物可按文献中已知的标准方法制备。因此，本发明的进一步内容还包括制备式I的化合物的下述方法。例如，最终产物和中间体可通过酰化苯的衍生物加以制备，如图I所示：

图 I

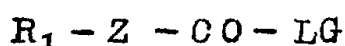


其中:

R_3, a 为 R , 或氢, 而 Q 为 $-A-R_4$ 或氢。

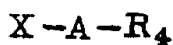
按照该反应图, 式 II 的一种酰基氯在弗瑞德-克莱福特酰化反应条件下与苯衍生物 III 反应, 而得酰化衍生物 IV。可影响该转化反应的任一组反应条件在文献中均是已知的并且是可行的。较好的一组条件包括 II 与 III 的反应是与路易斯酸例如三氯化铝在无反应活性的溶媒存在下, 最好是二氯甲烷中进行。反应最好是在从 0 至约 25°C 温度下进行并一般在 2-4 小时内完成。或者, 也可用一种酸酐或其他的酰基卤以代替酰基氯 III。当 R_3, a 为氢时, 有可能得到二酰化合物。如果希望得到两个不同的酰基部分, 则该酰化反应可逐一依次进行。

典型的是, 酰化反应可用下式的一种酰化剂进行:



其中 LG 为一离去基团例如氯, 溴或碘或可形成酸酐的一基团。

当 Q 为氢时, 则酚可在酰化前或之后用标准方法烷基化。酚是在典型的双分子亲核性取代反应 (“ S_N2 ”) 条件下进行烷基化的——即在极性的, 非质子传递溶剂〔例如酮类 (丙酮, 甲基乙基酮); 酰胺 (二甲基甲酰胺), 六甲基磷酰胺, 乙腈和二甲基亚砷〕; 最好是与下式的一种烷化剂反应:



其中 X 为一好的离去基团——诸如一卤原子 (氯、溴、碘) (即威廉逊氏合成); 一磺酸酯基 (对甲苯磺酸酯, 甲基磺酸酯, 三氟甲基磺酸酯); 一铊基团 (二甲基铊) 等等。烷化反应最好是在有足够的 pK_a 以使酚的羟基脱质子化的非亲核性碱的存在下进行, 例如氢氧化钠。而且最好是将烷化剂上存在的任一其他的活性功能基, 例如羧基或四唑基应先加以保护——例如将羧基转化为相应的酯基。而且也可

采用较新的烷化反应，例如应用甲基、乙基或二-异丙基偶氮二羧酸酯和烷基或芳基腓以将酚与式为 $\text{HO}-\text{A}-\text{R}_4$ 的烷醇在一种芳烃或醚溶剂中进行偶合。相似的方法在美国专利 NO. 4, 604, 386 中有描述。当 R_2 是羟基时，也采用相似的方法以在 R_2 位上引入 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}$ 功能基。

含有酯或腓功能基的式 IV (或 I) 的衍生物可按标准方法转化成本发明的相应的酸和/或四唑化合物。例如，酯类的水解可通过任一种酸或碱性条件，最好是在含水条件下加以完成。两种较好的方法包括应用氢氧化锂在丙酮/水溶剂混合物中或氢氧化钾在甲醇/水混合液中。在前一种条件下，水解一般是在约 $20-30^\circ\text{C}$ 温度下，约 12-18 小时内完成，而后者通常是在 $20-30^\circ\text{C}$ ，1 小时内完成。

同样，本发明的腓类转化成相应的四唑类也可按任一种标准方法完成。一般是将腓与叠氮化物试剂在非活性溶媒中反应。较好的条件包括使用叠氮化铵在二甲基甲酰胺中或三(正丁基)甲锡烷基叠氮化物在非活性溶剂中如二甲氧基乙烷或四氢呋喃中。在后一条件下，反应通常加热在或接近反应混合物的迴流温度。在这些条件下转化反应一般在 2-3 天内完成。

当化合物含有腓基和酯基二功能基时，一般较好的是，在酯基水解前，先把腓基转换成四唑物。

当 $\text{A}-\text{R}_4$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}$ 为甲基时，相应的酚类可通过标准的脱甲基方法而得到。用于这种转换的标准方法包括在醋酸中使用氢溴酸或者用熔融的吡啶盐酸盐处理。这种方法通常也可将羧酸酯转换成相应的游离羧酸。

化合物间的其他转换对于熟练的化学家来说也早已是熟悉的。例

如，当 R_4 为卤素时，用氰化物（如氰化钠或钾）在非活性溶剂中（例如二甲基甲酰胺）处理化合物，则可转换成其中 R_4 为 $-CN$ 的同系物。使用催化量的碘化物是为了加速反应。这种腈类可如上述转换成四唑类，或者在碱（诸如氢氧化钾和钠）存在下在醇性水中进行水解，给出相应的羧酸。另外一种将卤化物转变成腈的方法包括通过用碳负离子在胺钠和液氨中的置换反应，如后边实例68中所述。

在其他的互换中，式I的卤代衍生物（ R_4 为卤素）可与一种叠氮化物（如叠氮化钠），胺（如 R_5R_6NH ），或硫醇〔如 (C_1-C_4) 烷基 $-SH$ 〕反应，相应地得到其中 R_4 为 $-N_3$ ， $-NR_5R_6$ ，和 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基的类似物。这些适当的试剂通常是在非活性溶剂存在时（如二甲基甲酰胺）选用，而转换反应通常在约 $25^{\circ}C$ 进行时，一般可在约12-18小时内完成。当使用硫醇试剂时，则最好也加入一种强碱，如氢氧化钠。伯胺化合物（例如 R_4 为 $-NH_2$ ）也可通过将相应的叠氮化物还原（例如通过催化氢化）而得。用任一这种方法生成的伯胺可以用标准方法酰化，例如在非活性的酸清除剂存在下用烷酰基卤或酸酐处理。

其他的转换也是熟知的。羧酸可用标准方法酯化，或转换成酰基卤而后再与式 R_5R_6NH 的胺反应，得到相应的酰胺。相似地，酯，酰胺和腈也可通过前述方法水解成羧酸。腈也可通过用含水碱处理水解生成一级酰胺。

四唑物的烷基化，例如用 (C_1-C_4) 烷基卤 $X-(CH_2)_q-COOR'$ 在一种酸清除剂（如碳酸钾）和一种惰性溶媒中（如二甲基甲酰胺）存在下，可给出1-和2-取代的四唑-5-基衍生物，它们可用标准方法，例如用高压液相色谱层析加以分离。

虽然许多化合物（其中 R_4 为羟基）可以直接通过将相应的酚与卤

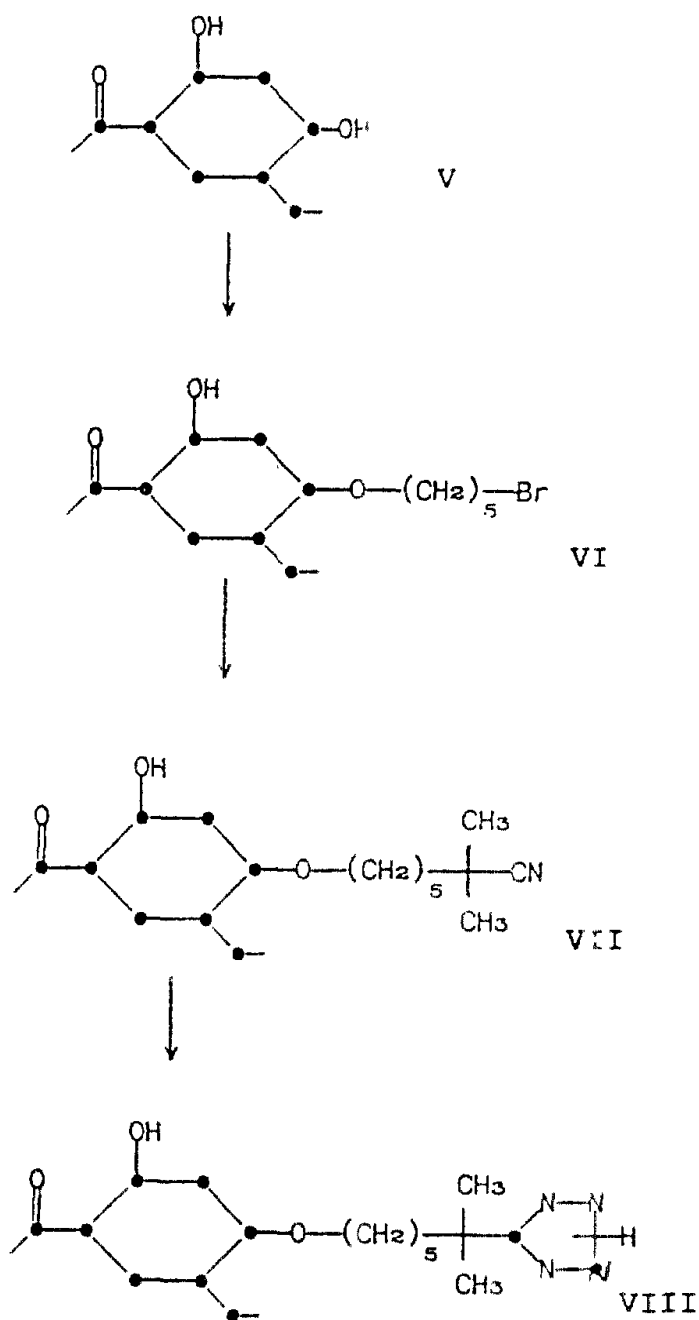
代烷基醇反应烷基化而制得，但是一些甲醇物也可通过还原相应的酯或酮而制得，或者也可通过将酰基卤衍生物烷基化而制得，如后边实例 102 和 103 所述。

相似的转换也可用 R_1 中任意被取代的苯环上的取代基进行，也可用各种相应于 R_1 的取代基进行。例如，当 R_1 是链烯基时，双键可用一种过酸氧化成相应的环氧化物中间体，它在催化氢化后，则转换成羟基烷基衍生物。还原烷酰基衍生物也可得到甲醇类似物。氢化一种链烯衍生物或进一步还原甲醇物可得烷基取代的化合物。在将苯甲醛转变成甲醇的特例中，用氯化锂和可力丁在二甲基甲酰胺中处理甲醇时，可给出通用的氯甲基衍生物，它在被烷硫醇或甲醇/高氯酸银处理时，可作为一种中间体而相应的得到本发明的烷硫基甲基和甲氧甲基化合物。

本发明的含硫衍生物和中间体 (P 为 0)，在用温和的氧化剂处理后，例如用过氧化氢在甲醇中，间-氯代过苯甲酸 (MCPBA) 在 0°C 下在二氯甲烷中，或者用碱金属高碘酸盐在含水醇中，可转换成相应的亚砷 (P 为 1)。而相应的砷 (P 为 2) 可自含硫 (醚型) 或亚砷化合物用强氧化剂如过氧化氢在乙酸中或间-氯代过苯甲酸于 $20-30^\circ\text{C}$ 在二氯甲烷中处理而制得。此外，式 I 的各种化合物可自其他式 I 的化合物、前体、或中间体用标准的方法例如水解，酯化，烷基化，氧化，还原等制得，而这些方法对于熟悉本领域的人是熟知的。

本发明的较好的方法如反应图 II 所示：

图 II



在上面图 II 中，二酚 V 与 1,5-二溴戊烷用约 1:1 化学计算量进行烷基化而得羟基苯乙酮 VI。羟基苯乙酮然后又与 2-氰基丙烷-2-钠盐（将钠溶于氨混合物中就地生成）反应而得氰基化合物 VII。该氰基化合物再与叠氮试剂反应〔例如三(正-丁基)锡叠氮化物〕而生成四唑化合物 VIII。

中间体化合物 II 和 III 和任一其他必需的试剂或者可自市场购得，或文献中为已知，或者可按文献中已知的方法制备，如下面实例中所示。下面的实例进一步说明了本发明的化合物和中间体的制备。这些实例只是供示范说明，但绝不是用以限制本发明的范围。当结构是用红外光谱、核磁共振氢谱或质谱分析证实时，该化合物相应用“IR”，“NMR”或“MS”注明。

制备 1

2-烯丙基-4-乙酰基-5-甲氧基苯酚

A. 4-烯丙氧基-2-羟基苯乙酮的制备

将 60.8 克 2,4-二羟基苯乙酮，38.0 毫升烯丙基溴，60.7 克碳酸钾，5 克碘化钾和 500 ml 甲乙酮的混合物加热回流 24 小时，将混合物过滤，滤液真空浓缩，残留物溶在乙酸乙酯/石油醚 B 中，再用碳酸钾和氯化钠溶液依次洗涤，硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得小标题中间体油状物 69.4 克，无需进一步纯化即可使用。

B. 4-烯丙氧基-2-甲氧基苯乙酮的制备

将 10.6 克 50% 氢氧化钠（分散在油中）和 18.7 毫升碘甲烷溶在 150 毫升二甲基甲酰胺的混合物，外部用冰浴冷却到 0℃，然后在 30 分钟期间加入 38.4 克 4-烯丙氧基-2-羟基苯乙酮在 100 毫升二甲基甲酰胺的溶液，将混合物温至室温，然后在 50~60℃ 加热 5 小时，混合物冷却后，将反应混合物加入至乙酸乙酯和稀的盐酸中，分离液层，有机层用饱和氯化钠溶液洗涤，硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，残留物溶解在最少量的热的庚烷中，并随后冷却到室温，得所需的小标题中间体 13.63 克，熔点 < 25℃。

元素分析 $C_{12}H_{14}O_3$

计算值: C 70.23 H 6.38

实测值: C 70.02 H 6.56

C. 2-烯丙基-4-乙酰基-5-甲氧基苯酚的制备

在氮气氛下, 将7.4克4-烯丙氧基-2-甲氧基苯乙酮于210℃下加热搅拌。冷却后, 将残留物溶解在二氯甲烷/庚烷中, 并在冰箱中(约-20℃)冷却过夜, 将形成的结晶过滤, 得小标题中间体1.78克, 核磁共振谱。

元素分析 $C_{12}H_{14}O_3$

计算值: C 69.89 H 6.84

实测值: C 68.81 H 6.42

制备2

5-烯丙基-2,4-二羟基苯乙酮

在-78℃氮气氛下, 将1.5毫升1.0摩尔三溴化硼的二氯甲烷溶液加入到106毫克2-烯丙基-4-乙酰基-5-甲氧基苯酚在15毫升二氯甲烷的溶液中, 然后在30分钟内将混合物温到-45℃, 而后加到乙酸乙酯和饱和氯化钠的溶液中, 分离液层, 有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残留物用制备薄层层析(硅胶G)纯化, 用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得所需小标题中间体51毫克, 用乙醚/己烷结晶, 得产物, 熔点为74~76℃, 核磁共振谱。

制备3

6-(5-乙基-2,4-二羟基苯基)-6-氧代己酸甲酯

将3.08克的6-(5-乙基-2,4-二甲氧基苯基)-6-氧代己酸

甲酯（见实例6）加入到冷却至0℃的50毫升的1摩尔三溴化硼在二氯甲烷溶液的混合物中，当温度升至室温时，将该混合物搅拌24小时，再加入另外的25毫升三溴化硼，反应混合物再搅拌过夜，将反应混合物在冷的氯化铵和乙酸乙酯层之间分层，有机层再用冷的氯化铵溶液洗涤，有机层用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，残留物溶在200毫升甲醇中，在氮气氛下，加入2毫升硫酸，并将混合物加热回流3小时，真空除去甲醇，残留物溶在乙酸乙酯中，用饱和的氯化钠洗涤二次，硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，所得残留物用高压液相层析（硅胶G）纯化，用0~40%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱，合并适当的部分，真空浓缩，得所要的小标题中间体0.36克，熔点62~64℃。

按照相同的操作（在某些情况下，可减少再成酯步骤），下面的中间体可从相应的例1~5和7~9的二甲氧基化合物制备。

3-(5-乙基-2,4-二羟基苯甲酰基)苯甲酸甲酯，产率43%，熔点146~147℃。

元素分析 $C_{17}H_{16}O_5$

计算值：C, 67.99；H, 5.37；

实测值：C, 66.77；H, 5.56；

4-(5-乙基-2,4-二羟基苯甲酰基)苯甲酸甲酯，产率21%，熔点150~153℃。

2-(5-乙基-2,4-二羟基苯甲酰基)苯甲酸甲酯，产率39%。

5-正丁基-2,4-二羟基苯乙酮，产率64%。

5-戊基-2,4-二羟基苯乙酮，产率53%。

5-甲基-2,4-二羟基苯乙酮，产率48%。

5-(5-乙基-2,4-二羟基苯基)-5-氧代戊酸甲酯, 产率49%。

5-乙基-2,4-二羟基苯乙酮, 产率36%。

5-己基-2,4-二羟基苯乙酮, 产率70%。

制备4

4,6-二乙酰基间苯二酚

3克4,6-二乙酰基间苯二酚, 二甲醚(见实例10), 50毫升醋酸和50毫升48%氢溴酸的混合物回流2小时, 在真空浓缩之后, 将残留物在乙酸乙酯和饱和氯化钠溶液层之间分配。分离液层, 有机溶液用饱和碳酸氢钠洗涤, 蒸发溶剂, 所得粗产物用高压液相层析(硅胶G)纯化, 用0~50%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱、合并适当的部分, 真空浓缩得所需标题中间体0.9克, 熔点182~184℃。

元素分析 $C_{10}H_{10}O_4$

计算值: C, 61.85; H, 5.19;

实测值: C, 62.74; H, 5.45。

制备5

5-乙酰基-2,4-二羟基苯甲醛

将49.8克2,4-二甲氧基苯甲醛, 23.6毫升乙酰氯和1000毫升二氯甲烷的混合物冷至约0℃, 在搅拌及氮气氛下, 加入119.7克氯化铝。升温至室温并搅拌过夜, 将混合物加到冰和浓盐酸的淤浆中。分出有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 真空浓缩。残留物用高压液相层析(硅胶G)纯化, 用0~40%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 合并适当部分并浓缩, 得所需标题中间体5.85克, 熔点142~143℃。

制备 6

5-乙酰基-2,4-二羟基苯醇

1 克 5-乙酰基-2,4-二羟基苯甲醛在 1 克 10% 钯碳存在下于 150 毫升乙醇中氢化。约 1 小时后, 停止吸氢, 氢化反应结束, 反应混合物过滤并真空浓缩, 残留物溶在约 30 毫升乙酸乙酯中, 放入冰箱冷却, 将形成的固体过滤收集, 得所需标题中间体 0.66 克, 熔点 $151 \sim 152^{\circ}\text{C}$ 。当用 5 倍规模继续相同反应时得 27.6 克。

元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$

计算值: C, 59.34; H, 5.53;

实测值: C, 59.29; H, 5.74。

实例 1

5-丁基-2,4-二甲氧基苯乙酮

A. 2,4-二甲氧基丁酰苯的制备

100 克间-二甲氧基苯和 84.86 克丁酰氯加到 1000 毫升二氯甲烷中, 该溶液外用丙酮/冰浴冷却到 0°C 。于搅拌下, 将 144.76 克氯化铝在 1 小时内分批加入, 全部氯化铝加完后, 混合物在 0°C 搅拌 2.5 小时, 然后倾入到冰和浓盐酸的混合物中。分离液层, 有机层用饱和碳酸钾液和饱和氯化钠液依次洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得粗的油状物 142.3 克, 无需进一步纯化即可在下一步的反应使用。

B. 1-(2,4-二甲氧基苯基)-1-丁醇的制备

将 142.3 克实例 1 A 的粗产品溶在 800 毫升甲醇中。在冷却到约 0°C 后, 分批加入 31.02 克硼氢化钠。反应混合物升到室温, 并搅拌过夜。再加入 6.46 克硼氢化钠, 反应物在室温下搅拌 2 天。反应混

合物加热回流三小时，并真空浓缩，残留物用冷的 1 当量盐酸研磨并用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤，硫酸镁干燥，真空浓缩，得小标题中间体 137.5 克，无需进一步纯化即可使用。

C. 1-丁基-2,4-二甲氧基苯的制备

137.5 克实例 1 B 的中间体分 5 批在冰醋酸中催化氢化，每批用 5 克 5% 的钨碳作催化剂，每批氢化反应在约 30~40 分钟完成，合併反应物，过滤，真空浓缩，残留物用冷的 1 当量的盐酸研磨，并用乙酸乙酯提取，分离液层，有机层用碳酸氢钠溶液洗涤，继而用氯化钠溶液洗涤。硫酸镁干燥后，溶液真空浓缩，得所需小标题中间体 106.1 克，无需进一步纯化，即可在下一步使用。

D. 5-丁基-2,4-二甲氧基苯乙酮

106.1 克实例 1 C 的中间体和 42.87 克乙酰氯溶在 1000 毫升二氯甲烷中。反应混合物外用乙二醇/干冰浴冷却到 -15°C 。将 8006 克氯化铝在 90 分内分批加入，其加入速度以保持温度在 -12°C 和 -18°C 之间。反应混合物倾入冰和浓盐酸的混合物中。分离液层，有机层用碳酸钾溶液洗涤，继而用饱和氯化钠溶液洗涤，在硫酸镁干燥之后，有机溶液真空浓缩，得油状物 120.1 克（放置后固化），20 克的这种产物经高压液相层析（硅胶 G）纯化，用 0~100% 乙酸乙酯和己烷梯度洗脱，得纯的标题产物 8.42 克。

实例 2~9

按实例 1 D 的操作，下面的化合物从适当的苯衍生物和相应的酰基氯或酸酐制备。

2. 5-己基-2,4-二甲氧基苯乙酮，产率 39%。

3. 5-戊基-2,4-二甲氧基苯乙酮，产率 19%。

4. 5-甲基-2,4-二甲氧基苯乙酮, 产率32%。

5. 3-(5-乙基-2,4-二甲氧基苯甲酰基)苯甲酸甲酯, 产率63%, 熔点116~118℃。

元素分析 $C_{19}H_{20}O_5$

计算值: C, 69.50; H, 6.14;

实测值: C, 67.59; H, 5.43。

6. 6-(5-乙基-2,4-二甲氧基苯基)-6-氧代己酸甲酯, 产率56%, 熔点57~58℃。

元素分析 $C_{17}H_{24}O_5$

计算值: C, 66.21; H, 7.85;

实测值: C, 63.09; H, 6.57。

7. 4-(5-乙基-2,4-二甲氧基苯甲酰基)苯甲酸甲酯, 产率53%, 熔点128~130℃。

元素分析 $C_{19}H_{20}O_5$

计算值: C, 69.50; H, 6.14;

实测值: C, 67.62; H, 7.38。

8. 2-(5-乙基-2-羟基-4-甲氧基苯甲酰基)-苯甲酸, 产率24%, 熔点194~197℃。

元素分析 $C_{17}H_{16}O_5$

计算值: C, 67.99; H, 5.37;

实测值: C, 67.70; H, 5.65。

9. 5-(5-乙基-2-羟基-4-甲氧基苯基)-5-氧代戊酸, 产率29%, 熔点124~128℃。

元素分析 $C_{14}H_{18}O_5$

计算值: C, 63.14 ; H, 6.81 ;

实测值: C, 64.48 ; H, 7.22 。

实例 10

4,6-二乙酰基间苯二酚二甲醚

按照实例 1 D 的一般操作, 将 100 克间二甲氧基苯, 62.5 克乙酰氯和 106.16 克氯化铝在 1000 毫升二氯甲烷中反应, 后处理后, 产物从乙酸乙酯/己烷结晶, 得粗产物 89.8 克。45 克该粗产物用高压液相层析 (硅胶 G) 纯化, 用 0~20% 乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 收集极性低的产物, 证明为 2,4-二甲氧基苯乙酮。将留在层析柱中的物质用乙酸乙酯洗脱, 得 10 克所需标题的产物。

实例 11~15

按照实例 1 D 的操作, 下面化合物可从适当的苯衍生物和相应的酰基氯或酸酐制备。

11. 5-乙酰基-2,4-二羟基苯甲醛, 产率 12.8%, 熔点 134~136℃。

元素分析 $C_9H_6O_4$

计算值: C, 60.00 ; H, 4.98 ; O, 35.52 ;

实测值: C, 59.87 ; H, 4.55 ; O, 35.61 。

12. 5-[4-(4-氰基丁氧基)-5-烯丙基-2-甲氧基苯基]-5-氧代戊酸, 产率 8.4%。

13. 5-(2-烯丙基-4-丙酰基-5-甲氧基苯氧基)戊腈, 产率 22.8%。

元素分析 $C_{18}H_{23}NO_3$

计算值: C, 71.73 ; H, 7.69 ; N, 4.65 ;

实测值: C, 71.56 ; H, 7.59 ; N, 4.44 。

14. 5-(2-烯丙基-4-苯甲酰基-5-甲氧基苯氧基)-戊腈, 产率 11.2%。

15. 5-(4-乙酰基-5-氯-2-丙基苯氧基)戊腈, 产率 40.8%, 油状物。

元素分析 $C_{15}H_{20}ClNO_2$

计算值: C, 65.41 ; H, 6.86 ; N, 4.77 ;

Cl, 12.07 ;

实测值: C, 66.26 ; H, 7.06 ; N, 5.04 ;

Cl, 11.84 。

实例 16

5-(2,4-二乙酰基-5-羟基苯氧基)戊腈

582毫克4,6-二乙酰基间苯二酚, 460毫克碳酸钾, 530毫克5-溴戊腈和0.2克碘化钾的混合物加热回流过夜。混合物真空浓缩并在乙酸乙酯和稀盐酸层之间分层。分出有机层, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 残留物用制备的薄层层析(硅胶G)纯化, 用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得所需标题产物200毫克, 熔点 $105\sim 106^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $C_{15}H_{17}NO_4$

计算值: C, 65.44 ; H, 6.22 ; N, 5.09 ;

实测值: C, 65.61 ; H, 6.28 ; N, 5.33 。

实例 17~67

下面化合物按照实例 16 的操作并用适当的苯酚和相应的卤代烷衍生物制备

17. 5-[4-乙酰基-5-羟基-2-(羟甲基)-苯氧基]戊腈, 产

率44%，熔点72~74℃。

元素分析 $C_{14}H_{17}NO_4$

计算值： C, 63.87 ; H, 6.51 ; N, 5.32 ;

实测值： C, 63.67 ; H, 6.34 ; N, 5.31 。

18. 5-(4-乙酰基-5-羟基-2-甲酰苯氧基)戊腈, 产率3%。

元素分析 $C_{14}H_{15}NO_4$

计算值： C, 64.36 ; H, 5.79 ;

实测值： C, 63.04 ; H, 6.02

19. 5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)戊腈, 产率50%,
熔点83~84.5℃。

元素分析 $C_{15}H_{19}NO_3$

计算值： C, 68.94 ; H, 7.33 ; N, 5.36 ;

实测值： C, 69.74 ; H, 6.94 ; N, 5.17 。

20. 7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)庚腈, 产率50%,
熔点56~57℃。

元素分析 $C_{17}H_{23}NO_3$

计算值： C, 70.56 ; H, 8.01 ; N, 4.84 ;

实测值： C, 70.60 ; H, 8.31 ; N, 4.70 。

21. 6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)己腈, 产率
45.8%，熔点70~71℃。

元素分析 $C_{17}H_{21}NO_3$

计算值： C, 71.06 ; H, 7.37 ; N, 4.87 ;

实测值： C, 70.87 ; H, 7.47 ; N, 4.70 。

22. 5,5'-[(4-乙酰基-6-甲酰基-1,3-亚苯基)双(氧

基)]双[戊腈]。产率75%，熔点86~88℃。

元素分析 $C_{19}H_{23}N_2O_4$

计算值: C, 66.65 ; H, 6.48 ; N, 8.18 ;

实测值: C, 66.98 ; H, 6.25 ; N, 7.96 。

23. 9-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)壬腈, 产率6%, 熔点50~52℃。

元素分析 $C_{20}H_{27}NO_3$

计算值: C, 72.92 ; H, 8.26 ; N, 4.25 ;

实测值: C, 72.65 ; H, 8.49 ; N, 4.00 。

24. 7-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)庚腈, 产率39%, 熔点54~55℃。

元素分析 $C_{18}H_{23}NO_3$

计算值: C, 71.73 ; H, 7.69 ; N, 4.65 ;

实测值: C, 71.85 ; H, 7.66 ; N, 4.51 。

25. (4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)乙腈, 产率45%, 熔点66~68℃。

元素分析 $C_{13}H_{13}NO_3$

计算值: C, 67.52 ; H, 5.67 ; N, 6.06 ;

实测值: C, 67.31 ; H, 5.39 ; N, 5.92 。

26. 4-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)丁腈, 产率7%, 熔点92~94℃。

元素分析 $C_{15}H_{17}NO_3$

计算值: C, 69.48 ; H, 6.61 ; N, 5.40 ;

实测值: C, 69.96 ; H, 7.74 ; N, 6.46 。

27. 5-[4-(4-氟基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯]-5-氧代戊酸甲酯, 产率79%, 熔点50~52℃。

元素分析 $C_{19}H_{25}NO_5$

计算值: C, 65.69; H, 7.25; N, 4.03;

实测值: C, 65.82; H, 7.48; N, 4.26。

28. 5-(4-乙酰基-2-甲基-5-羟基苯氧基)戊腈, 产率71%, 熔点86~87℃。

元素分析 $C_{14}H_{17}NO_3$

计算值: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66;

实测值: C, 67.77; H, 6.84; N, 5.38。

29. 5-(4-乙酰基-2-己基-5-羟基苯氧基)戊腈, 产率75%, 熔点45~49℃。

元素分析 $C_{19}H_{27}NO_3$

计算值: C, 71.89; H, 8.57; N, 4.41;

实测值: C, 71.82; H, 8.74; N, 4.29。

30. 5-(4-乙酰基-2-丁基-5-羟基苯氧基)戊腈, 产率73%, 熔点57~60℃。

元素分析 $C_{17}H_{23}NO_3$

计算值: C, 70.56; H, 8.01; N, 4.84;

实测值: C, 70.79; H, 7.79; N, 4.89。

31. 5-(4-乙酰基-5-羟基-2-戊基苯氧基)戊腈, 产率58%, 熔点34~37℃。

元素分析 $C_{18}H_{25}NO_3$

计算值: C, 71.26; H, 8.31; N, 4.62;

实测值: C, 71.49 ; H, 8.41 ; N, 4.70 。

32. 6-[4-(4-氰基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯]-6-氧代己酸甲酯, 产率77.8%, 熔点90~94℃。

33. 2-[4-(4-氰基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯甲酰基]苯甲酸甲酯, 产率31.5%。

34. 3-[4-(4-氰基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯甲酰基]苯甲酸甲酯, 产率85.7%, 熔点88~90℃。

35. 4-[4-(4-氰基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯甲酰基]苯甲酸甲酯, 产率31.5%。

36. 7-[4-乙酰基-5-羟基-2-(羟甲基)-苯氧基]庚腈, 产率69%, 熔点58~60℃。

元素分析 $C_{16}H_{21}NO_4$

计算值: C, 65.96 ; H, 7.27 ; N, 4.81 ;

实测值: C, 65.96 ; H, 7.04 ; N, 4.70 。

37. 4-(庚氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮, 产率40%, 油状物。

元素分析 $C_{18}H_{26}O_3$

计算值: C, 74.45 ; H, 9.02 ;

实测值: C, 74.31 ; H, 8.79 。

38. 4-(辛氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮, 产率21%, 油状物。

元素分析 $C_{19}H_{28}O_3$

计算值: C, 74.96 ; H, 9.27 ;

实测值: C, 74.99 ; H, 9.00 。

39. 4-(己氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮, 产率36%, 熔点42~44℃。

元素分析 $C_{17}H_{24}O_3$

计算值: C, 73.88; H, 8.75;

实测值: C, 73.96; H, 8.93。

40. 4-丁氧基-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮, 产率60%, 油状物。

元素分析 $C_{15}H_{20}O_3$

计算值: C, 72.55; H, 8.12;

实测值: C, 72.60; H, 7.83。

41. 4-戊氧基-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮, 产率44%, 油状物。

元素分析 $C_{16}H_{22}O_3$

计算值: C, 73.25; H, 8.45;

实测值: C, 73.52; H, 8.41。

42. 2-羟基-4-甲氧基-5-烯丙基苯乙酮, 产率41%。

元素分析 $C_{12}H_{14}O_3$

计算值: C, 69.89; H, 6.84;

实测值: C, 69.87; H, 6.72。

43. 2,4-二甲氧基-5-烯丙基苯乙酮, 产率2%。

元素分析 $C_{13}H_{16}O_3$

计算值: C, 70.89; H, 7.32;

实测值: C, 70.14; H, 7.00。

44. 4-(4-羟基丁氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮, 产率5%, 熔点117~119℃。

元素分析 $C_{15}H_{20}O_2$

计算值: C, 68.16 ; H, 7.63 ;

实测值: C, 68.38 ; H, 7.85 。

45. 4-(3-丁烯氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮, 产率26%,
熔点 $< 25^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $C_{15}H_{18}O_3$

计算值: C, 73.15 ; H, 7.37 ;

实测值: C, 72.88 ; H, 7.45

46. 4-(5-己烯氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮, 产率
30%, 熔点 $< 25^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $C_{17}H_{22}O_3$

计算值: C, 74.42 ; H, 8.08 ;

实测值: C, 74.16 ; H, 8.13 。

47. 2-羟基-4-苄氧基-5-烯丙基苯乙酮, 产率60%, 熔点
 86°C 。

元素分析 $C_{18}H_{18}O_3$

计算值: C, 76.57 ; H, 6.43 ;

实测值: C, 76.47 ; H, 6.19 。

48. 4-[(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)-甲基] 苄
腈, 产率63%, 熔点 $158.5 \sim 159^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $C_{19}H_{17}NO_3$

计算值: C, 74.25 ; H, 5.58 ; N, 4.56 ;

实测值: C, 74.48 ; H, 5.80 ; N, 4.67 。

49. 2-[(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)甲基] 苄腈。

产率 77% , 熔点 159℃。

元素分析 $C_{19}H_{17}NO_2$

计算值: C, 74.25 ; H, 5.58 ; N, 4.56 ;

实测值: C, 74.37 ; H, 5.86 ; N, 4.39 。

50. 3-[(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)甲基]苄腈,
产率 51% , 熔点 131.5℃。

元素分析 $C_{19}H_{17}NO_3$

计算值: C, 74.25 ; H, 5.58 ; N, 4.56 ;

实测值: C, 74.39 ; H, 5.55 ; N, 4.28 。

51. 2-羟基-4-(3-甲基苄氧基)-5-烯丙基苯乙酮, 产率
50% , 熔点 87~88℃。

元素分析 $C_{19}H_{20}O_3$

计算值: C, 77.00 ; H, 6.80 ;

实测值: C, 77.03 ; H, 7.05 。

52. 4-[4-(溴甲基)苄氧基]-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮,
产率 18% , 油状物。

元素分析 $C_{19}H_{19}BrO_3$

计算值: C, 60.81 ; H, 5.10 ; Br, 21.29 ;

实测值: C, 60.74 ; H, 5.11 ; Br, 21.57 。

53. 2-羟基-4-(3-苯丙氧基)-5-丙基苯乙酮, 产率 26% ,
熔点 60℃。

元素分析 $C_{20}H_{24}O_3$

计算值: C, 76.89 ; H, 7.74 ;

实测值: C, 76.68 ; H, 7.69 。

54. 5-乙基-4-(3-氟苄氧基)-2-羟基苯乙酮, 产率18%, 熔点104-105℃。

元素分析 $C_{17}H_{17}FO_3$

计算值: C, 70.82; H, 5.94;

实测值: C, 70.54; H, 6.10。

55. 3-[(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)甲基]苄腈, 产率80%, 熔点155-155.5℃。

元素分析 $C_{18}H_{17}NO_3$

计算值: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74;

实测值: C, 72.92; H, 5.98; N, 4.68。

56. 4-(3-氟苄氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮, 产率47%。

元素分析 $C_{17}H_{17}FO_3$

计算值: C, 67.00; H, 5.62;

实测值: C, 67.13; H, 5.33。

57. 4-(5-己炔氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮, 产率20%, 熔点<25℃, 核磁共振谱。

58. 5-乙基-2-羟基-4-(3-三氟甲基苄氧基)苯乙酮, 产率11%。

元素分析 $C_{18}H_{17}F_3O_3$

计算值: C, 63.90; H, 5.06;

实测值: C, 62.9; H, 5.53。

59. 4-(3-甲基巯基苄氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮, 产率18.5%, 熔点89℃, 核磁共振谱。

60. 3-[(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)甲基]苯乙

腈,核磁共振谱。

61. 4-(2-溴乙氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮,产率42.5%,熔点58-59℃,核磁共振谱。

62. 4-(3-溴丙氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮,产率80.3%,熔点126-127℃,核磁共振谱。

63. 4-(5-溴戊氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮,产率59.7%,熔点60-62℃,核磁共振谱。

64. 4-(10-溴癸氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮,产率18%,熔点<25℃,核磁共振谱。

元素分析 $C_{21}H_{31}BrO_3$

计算值: C, 61.31; H, 7.60; Br, 19.42;

实测值: C, 58.76; H, 6.59; Br, 21.02。

65. 4-(7-溴庚氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮,产率70%,油状物。

元素分析 $C_{18}H_{25}BrO_3$

计算值: C, 58.54; H, 6.82; Br, 21.64;

实测值: C, 56.92; H, 6.33; Br, 22.32。

66. 4-(6-溴己氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮,产率42%。

元素分析 $C_{17}H_{23}BrO_3$

计算值: C, 57.47; H, 6.53; Br, 22.49;

实测值: C, 57.37; H, 6.63; Br, 22.60。

67. 4-(4-溴丁氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮,产率56%,熔点<25℃。

元素分析 $C_{15}H_{19}BrO_3$

计算值: C, 55.03 ; H, 5.85 ; Br, 24.42 ;

实测值: C, 54.43 ; H, 5.87 ; Br, 24.93 。

实例 68

4-(6-氰基-6-甲基庚氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮

于1升烧瓶上配置机械搅拌和回流冷凝管,于其内冷凝约300毫升氨,在搅拌下加入一小撮三氯化铁,继而再加入一小块一小块的0.69克金属钠,将1.36毫升异丁腈在30毫升乙醚的溶液逐步滴加入,并随之再加入4.935克4-(5-溴戊氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮在乙醚的淤浆物,反应物搅拌过夜,在这期间;氨蒸发留下油状物,此油状物在乙酸乙酯和稀冷盐酸层之间分层,分出有机层,硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,残留物用高压液相层析(硅胶G)纯化,用0~25%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱,得2.91克所需的标题中间体,熔点168-169℃。

元素分析 $C_{19}H_{27}NO$,

计算值: C, 71.89 ; H, 8.57 ; N, 4.41 ;

实测值: C, 71.58 ; H, 8.70 ; N, 4.08 。

实例 69

8-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)辛腈。

1.845克4-(7-溴庚氧基-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮,0.651克氰化钾、0.2克碘化钾和25毫升二甲基甲酰胺的混合物于70℃加热约六天,而后,混合物在乙酸乙酯和冷的稀盐酸层之间分层,分离液层,有机层经硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,残留物用制备的薄层层析(硅胶G)纯化,所得产物通过从乙醚/己烷结晶纯化,得所需的

标题产物 190毫克, 熔点 46-48℃。

元素分析 $C_{19}H_{25}NO_3$

计算值: C, 72.35 ; H, 7.99 ; N, 4.44 ;

实测值: C, 72.29 ; H, 7.72 ; N, 4.64 。

实例 70 和 71

下面化合物按照实例 69 的操作, 用适当的溴衍生物和氰化钠或氰化钾制备。

70. 11-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)十一腈, 产率 3.9%。

元素分析 $C_{22}H_{31}NO_3$

计算值: C, 73.92 ; H, 8.74 ; N, 3.92 ;

实测值: C, 73.83 ; H, 8.53 ; N, 3.93 。

71. 4-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)甲基)苯乙腈, 产率 20%, 熔点 142-144℃, 核磁共振谱。

实例 72

4-(3-叠氮基丙氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮

2.107克 4-(3-溴丙氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮和 0.5 克叠氮化钠在 30毫升二甲基甲酰胺的混合物室温搅拌过夜, 混合物在乙酸乙酯和稀盐酸层之间分配, 分离液层, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得所需的标题中间体, 核磁共振氢谱、质谱分析和所需产物结构一致。

实例 73

4-(2-叠氮基乙氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮

按实例 72 的操作用 2 克 4-(2-溴乙氧基)-5-乙基-2-羟基苯

乙酰制备标题产物，核磁共振氢谱和质谱分析与所需产物的结构一致。

实例 74

4-(4-氨基丁氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮盐酸盐

1.64克4-(4-溴丁氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮,0.325克叠氮化钠,25毫升二甲基甲酰胺的混合物按实例72的方法反应,后处理后,所得产物用1克5%钯碳在100毫升的2B乙醇的溶液氢化4小时。将反应混合物过滤,真空浓缩,残留物溶在乙醚中,并提取到酸中。将酸性部分碱化,用乙醚提取,有机溶液用硫酸钠干燥并真空浓缩。残留物溶在乙醚中,通入氯化氢气泡至该溶液中,蒸发溶剂,残留物用乙醇/乙醚结晶,得所需产物0.36克,熔点87-88℃。

元素分析 $C_{15}H_{23}NO_3 \cdot HCl$

计算值: C, 60.10; H, 7.40; N, 4.67;

实测值: C, 60.22; H, 7.60; N, 4.68。

实例 75

2-羟基-4-[4-(4-吗啉基)丁氧基]-5-烯丙基苯乙酮盐酸盐

1.64克4-(4-溴丁氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮和15毫升吗啉的混合物搅拌过夜,加入乙醚,溶液用饱和氯化钠溶液洗涤二次,有机层用冷的稀盐酸溶液提取,酸性溶液用碳酸钾碱化并用乙醚提取。有机层用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。产物用氯化氢气体的乙醚溶液处理,用乙醇/乙醚结晶,得所需的标题产物1.28克,熔点140-141℃。

元素分析 $C_{19}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

计算值: C, 61.70; H, 7.63; N, 3.79;

实测值: C, 60.14 ; H, 7.06 ; N, 3.55 。

实例 76

4-[4-(二甲胺基)丁氧基]-2-羟基-5-烯丙基苯乙酮盐酸盐

按实例 75 的操作, 当 100 克二甲胺 代替吗啉时, 得所需的标题产物 1.32 克, 熔点 88~90℃。

元素分析 $C_{17}H_{25}NO_3 \cdot HCl$

计算值: C, 62.28 ; H, 7.99 ; N, 4.27 ;

实测值: C, 61.06 ; H, 9.19 ; N, 5.53 。

实例 77

N-[4-(4-乙酰基-5-羟基-2-丙基苯氧基)丁基]乙酰胺

约 100 毫克 4-(4-氨基丁氧基)-5-丙基-2-羟基苯乙酮盐酸盐用乙酰氯和碳酸氢钠的丙酮溶液处理, 在搅拌 48 小时后, 将混合物真空浓缩, 并在乙酸乙酯和饱和氯化钠溶液之间分配, 分离有机层, 用稀盐酸溶液洗涤。继而用饱和碳酸钾溶液洗涤并浓缩至干, 行制备薄层层析(硅胶 G)并用 1:1 乙酸乙酯/己烷溶液洗脱, 得所需标题产物 10 毫克。

元素分析 $C_{17}H_{25}NO_4$

计算值: C, 66.43 ; H, 8.20 ; N, 4.56 ;

实测值: C, 65.73 ; H, 7.60 ; N, 3.83 ;

实例 78

2-羟基-4-[6-(甲硫基)己氧基]-5-烯丙基苯乙酮

10 克甲硫醇在 25 毫升二甲基甲酰胺的溶液用 0.83 克 50% 氢氧化钠分散在油中的悬浮液处理(在 0℃ 及氮气氛下), 反应升到室温并在

搅拌2小时后,加入1.5克4-(6-溴己氧基)-5-烯丙基-2-羟基苯乙酮在25毫升二甲基甲酰胺溶液的混合物,混合物在氮气氛下于70℃加热24小时,在冷却至室温后,将混合物在乙酸乙酯和稀盐酸层之间分配,分出有机层,用硫酸钠干燥,真空浓缩,残留物用制备薄层层析(硅胶G)纯化,得所需的标题产物0.73克,熔点42℃。

元素分析 $C_{18}H_{26}O_3S$

计算值: C, 67.04; H, 8.13; S, 9.94;

实测值: C, 67.13; H, 8.39; S, 10.16。

实例79和80

2-羟基-4-[6-(甲亚磺酰基)己氧基]-5-烯丙基苯乙酮和
2-羟基-4-[6-(甲磺酰基)己氧基]-5-烯丙基苯乙酮。

将0.322克2-羟基-4-[6-(甲磺基)己氧基]-5-烯丙基苯乙酮在50毫升二氯甲烷的混合物冷却至0℃,在30分钟内加入0.216克80%间一氯代过苯甲酸在50毫升二氯甲烷的溶液。反应混合物温至室温并搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并在乙酸乙酯和碳酸氢钠溶液层之间分配。分出有机层,用硫酸钠干燥,真空浓缩。残留物用制备薄层层析(硅胶G)纯化,用1:1乙酸乙酯和己烷洗脱,得到标题亚砷30毫克和标题砷70毫克。

79. 2-羟基-4-[6-(甲亚磺酰基)己氧基]-5-烯丙基苯乙酮。

元素分析 $C_{18}H_{26}O_4S$

计算值: C, 63.88; H, 7.74; S, 9.47;

实测值: C, 62.29; H, 7.45; S, 10.42。

80. 2-羟基-4-[6-(甲磺酰基)己氧基]-5-烯丙基苯乙酮。

元素分析 $C_{18}H_{26}O_5S$

计算值: 60.99 ; H, 7.39 ; S, 9.05 ;

实测值: 60.75 ; H, 7.25 ; S, 9.17 。

实例 81-83

下面化合物是按照实例 78-80 的操作, 由相应的溴衍生物制备。

81. 2-羟基-4-[6-(甲硫基)己氧基]-5-乙基苯乙酮, 产率 77.8%, 熔点 52-53℃, 核磁共振谱。

82. 2-羟基-4-[6-(甲亚磺酰基)己氧基]-5-乙基苯乙酮, 产率 17%, 熔点 87-90℃。

元素分析 $C_{17}H_{26}O_4S$

计算值: C, 62.55 ; H, 8.03 ; S, 9.82 ;

实测值: C, 62.46 ; H, 7.78 ; S, 9.65 。

83. 2-羟基-4-[6-(甲磺酰基)己氧基]-5-乙基苯乙酮, 产率 70%, 熔点 124-126℃。

元素分析 $C_{17}H_{26}O_5S$

计算值: C, 59.62 ; H, 7.65 ; S, 9.36 ;

实测值: C, 59.66 ; H, 7.57 ; S, 9.42 。

实例 84

3-[(4-乙酰基-5-羟基-2-乙基苯氧基)甲基]苯甲酸。

将 1.5 克 3-[(4-乙酰基-5-羟基-2-乙基苯氧基)甲基]苄腈, 1.14 克氢氧化钾, 75 毫升乙醇, 75 毫升水的混合物加热回流过夜。将混合物用盐酸酸化, 用乙酸乙酯提取, 有机层用 1 当量的氢氧化钠提取, 碱层用盐酸酸化并用乙酸乙酯提取。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得 1.06 克所需的标题产物, 熔点 161-164℃。

元素分析 $C_{18}H_{18}O_5$

计算值: C, 68.78 ; H, 5.77 ;

实测值: C, 68.62 ; H, 5.65 。

实例 85-87

下面的酸按照实例 84 操作可由相应的腈制备。

85. 7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)庚酸, 产率 89%, 熔点 86-88°C。

元素分析 $C_{17}H_{24}O_5$

计算值: C, 66.21 ; H, 7.85 ;

实测值: C, 65.31 ; H, 8.00 。

86. 6-(4-乙酰基-2-烯丙基-5-羟基苯氧基)己酸, 产率 73%, 熔点 90-92°C, 核磁共振谱。

87. 7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基庚酸, 产率 28%, 熔点 110-112°C。

元素分析 $C_{19}H_{28}O_5$

计算值: C, 67.83 ; H, 8.39 ;

实测值: C, 66.68 ; H, 8.41 。

实例 88

5-[(4-氟基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯]-5-氧代戊酸。

将 1.5 毫升水并随之 50 毫克氢氧化锂逐一加入到 3.47 毫克 5-[(4-氟基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯]-5-氧代戊酸甲酯在 6 毫升丙酮的溶液中。在搅拌 1 小时后, 加入 2 毫升水, 反应物再搅拌 3 小时。将溶液真空浓缩, 用水稀释至 30 毫升, 用稀盐酸处理。形成的沉淀用乙酸乙酯震荡, 分出有机层并提取至碳酸钾溶液中。碳酸钾层用稀盐酸处理, 所形成的沉淀用乙酸乙酯提取, 有机层用硫酸钠干燥, 过滤

真空浓缩，形成的固体用乙醚结晶，得所需的标题产物 0.19 克，熔点 $140\sim 142^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

计算值： C, 64.85 ; H, 6.95 ; N, 4.20 ;

实测值： C, 64.73 ; H, 7.18 ; N, 4.46 。

实例 89-92

下面酸按照实例 88 的操作由相应的酯制备。

89. 2-[4-(4-氰丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯甲酰基]苯甲酸，产率 14%，熔点 $162\sim 166^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

计算值： C, 68.65 ; H, 5.76 ; N, 3.81 ;

实测值： C, 68.38 ; H, 5.51 ; N, 4.10 。

90. 6-[(4-氰基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯]-6-氧代己酸，产率 63%，熔点 $120\sim 121^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$

计算值： C, 65.69 ; H, 7.25 ; N, 4.03 ;

分析值： C, 65.70 ; H, 6.99 ; N, 3.77 。

91. 4-[4-(4-氰基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯甲酰基]苯甲酸，产率 2%，核磁共振谱。

92. 3-[4-(4-氰基丁氧基)-5-乙基-2-羟基苯甲酰基]苯甲酸，产率 49%，熔点 $136\sim 139^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

计算值： C, 68.65 ; H, 5.76 ; N, 3.81 ;

实测值： C, 68.87 ; H, 5.91 ; N, 3.53 。

实例 93

3-[(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)甲基]苯甲酸甲酯

将 0.25 克 3-[(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)甲基]苯甲酸，六滴硫酸和 50 毫升甲醇的混合物加热回流过夜。真空蒸除溶剂，残留物溶在乙酸乙酯中，有机溶液用碱洗，真空浓缩。残留物用丙酮结晶，得所需的标题产物 210 毫克，熔点 132.5℃。

元素分析 $C_{19}H_{20}O_5$

计算值: C, 69.5 ; H, 6.14 ; N, 0 ;

实测值: C, 68.6 ; H, 6.18 ; N, 1.19 。

实例 94

6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)己酸甲酯

标题产物按实例 93 的操作由相应的酸制备，产率 78.4%，熔点 64-65℃。

元素分析 $C_{18}H_{24}O_5$

计算值: C, 67.48 ; H, 7.55 ;

实测值: C, 67.08 ; H, 6.98 。

实例 95

6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)己酰氯。

3.06 克 6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)己酸，1.74 毫升草酰氯，100 毫升二氯甲烷，10 滴二甲基甲酰胺的混合物于 0℃ 下混合并让其温至室温。在搅拌 4 小时后，蒸去溶剂，得所需的标题产物，核磁共振谱。

实例 96

6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)己酰胺

约 3 毫摩尔的酰氯在 25 毫升二氯甲烷的溶液 (实例 95) 通入氨气冒泡, 在 10 分钟后, 停止通气, 反应物搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩而后在乙酸乙酯和稀盐酸层之间分配并加入氯化钠。分出有机层, 用碳酸钾溶液洗, 硫酸钠干燥, 浓缩至干。残留物用制备薄层层析纯化, 乙酸乙酯洗脱, 得所需的标题产物 110 毫克, 熔点 $122-124^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

计算值: C, 66.86 ; H, 7.59 ; N, 4.59 ;

实测值: C, 67.13 ; H, 7.57 ; N, 4.88 。

实例 97-100

下面的酰胺衍生物按实例 96 操作, 用相应的酰氯和适当的胺制备。

97. 6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基) N,N-二甲基己酰胺, 产率 21%, 熔点 76°C 。

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

计算值: C, 68.44 ; H, 8.16 ; N, 4.20 ;

实测值: C, 69.65 ; H, 8.39 ; N, 4.36 。

98. 7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基) N,N-二甲基庚酰胺, 产率 48%, 熔点 $127-129^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4$

计算值: C, 68.03 ; H, 8.71 ; N, 4.18 ;

实测值: C, 67.74 ; H, 8.70 ; N, 4.20 。

99. 7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基) N-甲基庚酰胺, 产率 6%, 熔点 $55-57^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

计算值: C, 67.26 ; H, 8.47 ; N, 4.36 ;

实测值: C, 67.05 ; H, 8.23 ; N, 4.21 。

100. 6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)N-羟基己酰胺, 产率7%, 熔点90-94℃。

元素分析 $C_{17}H_{23}NO_5$

计算值: C, 63.54 ; H, 7.21 ; N, 4.36 ;

实测值: C, 63.69 ; H, 7.05 ; N, 4.61 。

实例 101

7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基庚酰胺

将500毫克7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基庚腈在150毫升5当量的氢氧化钠和50毫升乙醇的混合物加热回流过夜。蒸去乙醇,加100毫升水,溶液用乙醚提取。分出有机层,干燥,真空浓缩。残留物用制备薄层层析(硅胶G)纯化,用1:1乙酸乙酯/己烷洗脱,得所需的标题产物34毫克,熔点73-74℃。

核磁共振氢谱和质谱分析与所需产物的结构一致。

实例 102-103

7-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)-2-庚酮和2-羟基-4-(6-羟基-6-甲基庚氧基)-5-烯丙基苯乙酮

将约5毫摩尔6-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)己酰氯在100毫升乙醚中的混合物用干冰/丙酮浴冷却到-78℃。在氮气氛下,加入8.56毫升1.8当量甲基锂的乙醚溶液。反应物在一小时内升温至-50℃。将混合物倾入稀盐酸中,并用乙酸乙酯提取。有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。残余物用制备薄层层析纯化(硅胶G),用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得标题甲醇130毫克,标题酮30毫克。

102. 7-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)-2-庚酮

元素分析 $C_{18}H_{24}O_4$

计算值: C, 71.03 ; H, 7.95 ;

实测值: C, 70.75 ; H, 7.86 。

103. 2-羟基-4-(6-羟基-6-甲基庚氧基)-5-烯丙基苯乙酮

元素分析 $C_{20}H_{28}O_4$

计算值: C, 71.22 ; H, 8.81 ;

实测值: C, 70.95 ; H, 8.95 。

实例 104

5-(4-苯甲酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)戊腈

将 0.22克 5-(4-苯甲酰基-5-甲氧基-2-烯丙基苯氧基)戊腈, 2.52毫升 1 摩尔三溴化硼的二氯甲烷溶液和 50毫升二氯甲烷的混合物于 -78°C 下搅拌二小时。将溶液倾入冷的饱和氯化铵溶液和冰中。混合物用乙酸乙酯提取, 有机层用冷的饱和氯化铵溶液洗涤, 继而用饱和的氯化钠溶液洗涤, 干燥并真空浓缩。残留物用制备薄层层析(硅胶G)纯化, 用 1:1 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得所需的标题产物 50毫克, 熔点 $60-62^{\circ}\text{C}$, 核磁共振氢谱, 质谱。

实例 105-107

下面化合物按照实例 104 操作, 可由相应的甲氧基衍生物制备

105. 5-[5-羟基-4-(1-氧代丙基)-2-烯丙基苯氧基]戊腈, 产率 4%, 核磁共振谱, 质谱。

106. 5-[4-(4-氰基丁氧基)-2-羟基-5-烯丙基苯基]-5-氧代戊酸, 产率 11%, 核磁共振谱, 质谱。

107. 5-[5-羟基-4-(1-氧代癸基)-2-烯丙基苯氧基]戊腈, 产率4%, 熔点49-51℃, 核磁共振谱, 质谱。

实例 108

5-乙基-2-羟基-4-[6-甲基-6-(1H-四唑-5-基)庚氧基]苯乙酮

317毫克7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基庚腈和996毫克三丁基叠氮化锡的混合物于80℃下加热9天。冷却后, 反应混合物和几毫升甲醇再搅拌约15分钟, 混合物真空浓缩, 残留物用高压液相层析(硅胶G)纯化, 用0-70%乙酸乙酯在己烷并加入0-1%的醋酸溶液梯度洗脱。合并适当部分, 真空浓缩, 形成的残留物用二氯甲烷/己烷结晶, 得所需的标题产物16毫克, 熔点160-162℃, 核磁共振谱, 质谱。

实例 109

2-羟基-5-烯丙基-4-[4-(1H-四唑-5-基)丁氧基]苯乙酮

8.19克5-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)戊腈, 4.86克氯化铵, 5.85克叠氮化钠在50毫升的二甲基甲酰胺的混合物在120℃加热过夜。再加入4.86克氯化铵和5.85克叠氮化钠, 反应物再搅拌6小时。真空蒸除溶剂, 残留物在乙酸乙酯和冷的稀盐酸层之间分层。有机层用碳酸钾溶液提取, 水层用稀盐酸酸化并用乙酸乙酯提取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 残留物用乙醚/己烷结晶, 得所需的标题产物1.1克, 熔点140-141℃。

元素分析 $C_{16}H_{20}N_4O_3$

计算值: C, 60.75; H, 6.37; N, 17.71;

实测值: C, 60.55; H, 6.57; N, 17.61。

实例 110

5-乙基-2-羟基-4-[4-(1H-四唑-5-基)丁氧基]苯乙酮

标题化合物是按实例 109 操作由相应的腈制备, 产率 29%, 熔点 171-172°C。

元素分析 $C_{15}H_{20}N_4O_3$

计算值: C, 59.20; H, 6.62; N, 18.41;

实测值: C, 58.95; H, 6.35; N, 18.44。

实例 111

5,5'-[(4-乙酰基-6-甲氧基甲基-1,3-亚苯基)双(氧基)]双[戊腈]

将 688 毫克 5,5'-[(4-乙酰基-6-羟甲基-1,3-亚苯基)双(氧基)]双[戊腈]在 15 毫升二甲基甲酰胺的混合物于 0°C 下加入到 0.184 克 50% 的氢氧化钠分散在油中的悬浮液和 0.62 毫升甲基碘在 45 毫升的二甲基甲酰胺的溶液中。反应物温至室温并搅拌过夜。反应混合物在乙酸乙酯和稀盐酸层之间分层, 并加入氯化钠。分出有机层, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩, 所得残留物用高压液相层析(硅胶 G)纯化, 用 0~70% 乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱, 得所需的标题产物 110 毫克, 核磁共振谱, 质谱。

实例 112

7-(4-乙酰基-5-甲氧基-2-甲氧基甲基苯氧基)庚腈

标题产物按照实例 111 的操作, 可由相应的羟甲基类似物制备, 得产率 25.1%, 核磁共振谱。

实例 113

5-(4-乙酰基-5-甲氧基-2-烯丙基苯氧基)戊腈

将 1.365 克 5-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)戊腈, 0.996 克碳酸钾和 1.42 克碘甲烷在 50 毫升二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 5 小时。混合物在稀盐酸和乙酸乙酯层之间分配。分出有机层, 硫酸钠干燥并真空浓缩, 得所需的标题产物 1.2 克, 熔点 40-42℃, 核磁共振谱, 质谱。

实例 114

3-[(4-乙酰基-2-乙基-5-甲氧基苯氧基)甲基]苯腈

标题化合物按实例 16 操作, 可由实例 55 的化合物和碘甲烷制备, 产率 30%, 熔点 124-126℃。

元素分析 $C_{19}H_{19}NO_3$

计算值: C, 73.77 ; H, 6.19 ; N, 4.53 ;

实测值: C, 73.51 ; H, 6.22 ; N, 4.51 。

实例 115

5-(4-乙酰基-5-甲氧基-2-烯丙基苯氧基)戊腈

标题化合物按实例 111 操作, 可由相应的酚制备, 产率 14%, 熔点 41-42℃。

元素分析 $C_{17}H_{21}NO_3$

计算值: C, 71.06 ; H, 7.37 ; N, 4.87 ;

实测值: C, 70.89 ; H, 7.17 ; N, 4.83 。

实例 116

2-羟基-5-丙基-4-[4-(1-四唑-5-基)-丁氧基]苯乙酮

1 克 2-羟基-5-烯丙基-4-[4-(1H-四唑-5-基)丁氧基]苯乙酮在 0.5 克 5% 钯碳存在下在 50 毫升乙醇中氢化 1 小时。反应混合物过滤并真空浓缩。残留物用乙醚结晶, 得 0.7 克所需的标题产物,

熔点 135-136℃。

元素分析 $C_{16}H_{22}N_4O_3$

计算值: C, 60.36 ; H, 6.97 ; N, 17.60 ;

实测值: C, 60.65 ; H, 7.12 ; N, 17.46 。

实例 117和 118

下面化合物按照实例 116的操作由相应的烯丙基衍生物制备

117. 6-(4-乙酰基-5-羟基-2-丙基苯氧基)己酸, 产率 60%,
熔点 90-92℃。

元素分析 $C_{17}H_{22}O_5$

计算值: C, 66.65 ; H, 7.24 ;

实测值: C, 66.48 ; H, 7.29 。

118. 5-(4-乙酰基-5-羟基-2-丙基苯氧基)戊腈, 产率
77%, 熔点 64-66℃。

元素分析 $C_{16}H_{21}NO_3$

计算值: C, 69.79 ; H, 7.69 ; N, 5.09 ;

实测值: C, 70.00 ; H, 7.56 ; N, 5.27 。

实例 119-120

2-羟基-4-[4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-5-烯丙基苯乙酮和 2-羟基-4-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丁氧基]-5-烯丙基苯乙酮

将 632 毫克 2-羟基-4-[4-(1H-四唑-5-基)丁氧基]-5-烯丙基苯乙酮, 0.249 毫升碘甲烷, 0.29 克碳酸钾和 50 毫升二甲基甲酰胺反应过夜。在氮气氛下将混合物加热到 50℃ 反应 4 小时, 冷却并在稀盐酸和乙酸乙酯层之间分配, 分出有机层, 硫酸钠干燥, 真空

浓缩，残留物用制备薄层层析（硅胶G）纯化，用100%乙酸乙酯洗脱，得170毫克所需1-甲基衍生物和100毫克所需2-甲基化合物。

119. 2-羟基-4-[4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-5-烯丙基苯乙酮，熔点38-40℃。

元素分析 $C_{17}H_{22}N_4O_3$

计算值： C, 61.80 ; H, 6.71 ; N, 16.74 ;

实测值： C, 61.53 ; H, 6.99 ; N, 16.74 。

120. 2-羟基-4-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丁氧基]-5-烯丙基苯乙酮，熔点80-81℃。

元素分析 $C_{17}H_{22}N_4O_3$

计算值： C, 61.80 ; H, 6.71 ; N, 16.96 ;

实测值： C, 62.05 ; H, 6.97 ; N, 16.77 。

实例121-125

下面化合物按照实例119-120的操作，由相应的四唑衍生物制备

121. 2-羟基-4-{[3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)苯基]甲氧基}-5-烯丙基苯乙酮，产率10%，核磁共振谱。

122. 2-羟基-4-[4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)丁氧基]-5-乙基苯乙酮，产率38%，熔点90-91℃。

元素分析 $C_{16}H_{22}N_4O_3$

计算值： C, 60.36 ; H, 6.97 ; N, 17.60 ;

实测值： C, 60.69 ; H, 7.25 ; N, 17.27 。

123. 2-羟基-4-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)丁氧基]-5-乙基苯乙酮，产率27%，熔点65-66℃。

元素分析 $C_{16}H_{22}N_4O_3$

计算值: C, 60.36 ; H, 6.97 ; N, 17.60 ;

实测值: C, 60.53 ; H, 6.59 ; N, 17.43 。

实例 124

5, 5'-{ [4-乙酰基 -6-(羟甲基)-1,3-亚苯基]双(氧基)} 双
〔戊腈〕

2 克 5, 5'-{ [4-乙酰基 -6-甲酰基 -1,3-亚苯基] 双(氧基)}
双〔戊腈〕在 1 克 10% 钨碳存在于 400 毫升乙醇中氢化。反应混合
物过滤, 真空浓缩, 用乙醚研磨, 得所需产物 1.6 克, 熔点 98-99℃。

元素分析 $C_{19}H_{24}N_2O_4$

计算值: C, 66.26 ; H, 7.02 ; N, 8.13 ;

实测值: C, 65.96 ; H, 6.76 ; N, 8.01 。

实例 125

5-[4-乙酰基 -5-羟基 -2-(2-羟基丙基)苯氧基]戊腈

A. 5-[4-乙酰基 -5-羟基 -2-(2,3-环氧基 -丙基)苯氧基]
戊腈的制备。

5.46 克 5-[4-乙酰基 -5-羟基 -2-烯丙基苯氧基]戊腈在
100 毫升二氯甲烷的溶液中加入 6.1 克 85% 间-氯代过苯甲酸。在搅
拌 5 小时后, 将反应混合物真空浓缩。残余物在乙酸乙酯和冷的碳酸
氢钠溶液层之间分配。分出有机层, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩到约 35
毫升。溶液放在冰箱过夜, 过滤得所需标题产物的结晶为 4.08 克,
熔点 86-87℃。

B. 5-[4-乙酰基 -5-羟基 -2-(2-羟基 -丙基)苯氧基]戊腈
的制备

将上述实例 125A 的环氧化物中间体约 (0.9) 克在 0.5 克 5% 钨

碳存在于50毫升乙醇中氢化。反应混合物过滤并从乙醚中结晶，得所需的标题产物190毫克，熔点86-88℃。

元素分析 $C_{16}H_{21}NO_4$

计算值: C, 65.96 ; H, 7.27 ; N, 4.81 ;

实测值: C, 65.79 ; H, 4.32 ; N, 4.56 。

实例126

5,5'-{[4-乙酰基-6-(氯甲基)-1,3-亚苯基]双(氧基)}
双[戊腈]

实例124(688毫克)的化合物溶在50毫升二甲基甲酰胺中。于其内逐一加入0.29毫升4-乙基-2-甲基吡啶及0.252克氯化锂。反应物外用冰浴冷却并将0.507毫升甲磺酰氯加入。在搅拌2小时后，反应物升温到室温。将混合物倒入冷的稀盐酸中，并加入氯化钠，该溶液用乙酸乙酯提取。有机层用冷的盐酸/氯化钠洗涤二次，硫酸钠干燥，真空浓缩。浓缩溶液所得的残留物用二氯甲烷/己烷结晶，得所需的标题产物180毫克，熔点100-110℃，(分解)。

元素分析 $C_{19}H_{23}ClN_2O_3$

计算值: C, 67.02 ; H, 7.31 ; N, 7.83 ;

实测值: C, 67.02 ; H, 7.04 ; N, 7.73 。

实例127

7-[4-乙酰基-5-羟基-2-(氯甲基)苯氧基]庚腈

标题产物按照实例126操作，由相应的羟甲基化合物制备，产率70%，核磁共振谱。

实例128

7-[4-乙酰基-5-羟基-2-(甲磺基甲基)苯氧基]庚腈

600毫克实例127中的化合物的混合物溶在50毫升二氯甲烷中并冷却到0℃。加15克甲硫醇，并随之加入2毫升三乙胺。反应物温至室温并搅拌过夜，将反应混合物真空浓缩，并在乙酸乙酯和酸性的氯化钠溶液层之间分配。分出有机层，硫酸钠干燥，真空浓缩，残留物用制备薄层层析（硅胶G）纯化，用40%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱，得所需的标题产物200毫克，熔点78℃。

元素分析 $C_{17}H_{23}NO_3S$

计算值： C, 63.52 ; H, 7.21 ; N, 4.36 ;
S, 9.98 ;

实测值： C, 63.64 ; H, 6.98 ; N, 4.60 ;
S, 9.71 。

实例129

7-[4-乙酰基-5-羟基-2-(甲氧基甲基)苯氧基]庚腈

约3毫摩尔实例127中的氯代物在0℃下用0.624克高氯酸银在50毫升甲醇中处理。反应混合物在2小时内升温到室温，然后混合物在乙酸乙酯和酸性氯化钠溶液层之间分配。分出有机层，硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，残留物用制备薄层层析（硅胶G）纯化，用1:1乙酸乙酯/己烷洗脱，得到标题化合物50毫克，核磁共振谱，质谱。

实例130

5-(4-苯甲酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)戊腈

按实例16操作，将0.726克5-乙基-2,4-二羟基苯酮和0.53克5-溴戊腈反应，得所需的标题产物0.37克，熔点42-44℃。

元素分析 $C_{20}H_{21}NO_3$

计算值： C, 74.28 ; H, 6.55 ; N, 4.33 ;

实测值: C, 74.14 ; H, 6.62 ; N, 4.51 ;

实例 131

5-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)戊酸

2克5-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)戊腈按实例84水解,得所需的标题产物1.98克,熔点110-111℃。

元素分析 $C_{16}H_{20}O_5$

计算值: C, 65.97 ; H, 6.57 ;

实测值: C, 65.86 ; H, 6.81 。

实例 132

5-(4-乙酰基-5-羟基-2-丙基苯氧基)戊酸

将实例131中的化合物(1.46克)加入到150毫升乙醇中并在1.5克5%钨碳存在下氢化。在吸收理论量的氢气后,停止反应,反应混合物过滤,滤液真空浓缩,得所需的标题产物1.49克,熔点106℃。

元素分析 $C_{16}H_{22}O_5$

计算值: C, 65.51 ; H, 7.22 ;

实测值: C, 66.77 ; H, 8.12 。

实例 133

5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基戊腈

按实例68的操作,将4.52克的4-(3-溴丙氧基)-5-乙基-2-羟基苯乙酮和1.36毫升异丁腈反应,得所需的标题化合物1.72克,熔点55-56℃。

元素分析 $C_{17}H_{23}NO_3$

计算值: C, 70.56 ; H, 8.01 ; N, 4.84 ;

实测值: C, 69.19 ; H, 8.05 ; N, 4.33 。

实例 134-135

5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基戊酸
和 5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基戊酰胺

按实例 84 的操作, 将 114 毫克实例 133 中的腈, 15 毫升 5 当量的氢氧化钠和 50 毫升乙醇加热回流 24 小时。后处理后, 用制备薄层层析(硅胶 G) 纯化, 得标题酰胺 11 毫克和标题酸 13 毫克。

134. 5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基) 2,2-二甲基戊酸, 熔点 128-131°C。

元素分析 $C_{17}H_{24}O_5$

计算值: C, 66.21; H, 7.85; N, 0;

实测值: C, 63.14; H, 7.55; N, 0.60。

135. 5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-2,2-二甲基戊酰胺, 熔点 104-105°C。

元素分析 $C_{17}H_{25}NO_4$

计算值: C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56;

实测值: C, 65.76; H, 8.57; N, 3.97。

实例 136

1-(5-乙基-2-羟基-4-{[4-甲基-4-(1H-四唑-5-基)戊基]氧基}苯基)乙酮

标题的四唑物可按实例 108 操作, 由实例 133 中的腈制备, 产率 48%, 熔点 156-157°C。

元素分析 $C_{17}H_{24}N_4O_3$

计算值: C, 61.43; H, 7.28; N, 16.86;

实测值: C, 61.60; H, 7.02; N, 16.80。

实例 137

1-{4-[(5-氨基戊基)氧基]-5-乙基-2-羟基苯基}乙酮

将 2.0 克 5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)戊腈, 50 毫升乙酸和 2.0 克 10% 钨碳的混合物进行氢化约 2 小时, 将反应物过滤, 真空浓缩, 残留物用乙醚研制, 得所需的标题产物 2 克, 熔点 $75-76^{\circ}\text{C}$, 核磁共振谱。

实例 138

N-[5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)戊基]乙酰胺

按照类似于实例 77 的操作, 将 265 毫克实例 137 中的胺用乙酰氯和吡啶酰化, 得 158 毫克所需的标题产物, 熔点 $115-116^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

计算值: C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56;

实测值: C, 66.24; H, 8.29; N, 4.47。

实例 139

5-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基苯氧基)戊腈

标题产物可按实例 16 的操作, 由 5-烯丙基-2,4-二羟基苯乙酮和 5-溴戊腈制备, 产率 88%, 熔点 54°C 。

元素分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

计算值: C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12;

实测值: C, 69.38; H, 7.54; N, 4.80。

实例 140

1-(5-乙基-2-羟基-4-{[6-(1-H-四唑-5-基)己基]氧基}苯基)乙酮

标题化合物可按实例 108 的操作, 由实例 20 的腈制备, 得产率

63%, 熔点 126-127°C。

元素分析 $C_{17}H_{24}N_4O_3$

计算值: C, 61.43 ; H, 7.28 ; N, 16.86 ;

实测值: C, 61.47 ; H, 7.11 ; N, 16.88 。

实例 141-142

5-[4-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)丁基]-2H-四唑-2-乙酸乙酯和 5-[4-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)丁基]-1H-四唑-1-乙酸乙酯

标题产物按 119-120 提供的方法, 用 2-羟基-4-[4-(1H-四唑-5-基)丁氧基]-5-乙基苯乙酮和溴乙酸乙酯制备。

141. 5-[4-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)丁基]-2H-四唑-2-乙酸乙酯, 产率 29%, 熔点 118-121°C。

元素分析 $C_{19}H_{26}N_4O_5$

计算值: C, 58.44 ; H, 6.71 ; N, 14.35 ;

实测值: C, 58.15 ; H, 6.56 ; N, 14.52 。

142. 5-[4-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)丁基]-1H-四唑-1-乙酸乙酯, 产率 18%, 熔点 86-87°C。

元素分析 $C_{19}H_{26}N_4O_5$

计算值: C, 58.44 ; H, 6.71 ;

实测值: C, 58.66 ; H, 6.89 。

实例 143-144

下面酸的衍生物是用相应的实例 141-142 中相应的酯在含水醇中用氢氧化钾水解而制得。

143. 5-[4-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-丁基]

-2H-四唑-2-乙酸, 产率80%, 熔点 $>230^{\circ}\text{C}$ 。核磁共振谱, 质谱。

144. 5-[4-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-丁基]-1H-四唑-1-乙酸, 产率80%, 熔点 $161-162^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$

计算值: C, 56.35; H, 6.12; N, 15.46;

实测值: C, 56.62; H, 6.30; N, 15.25。

实例 145

7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)-N-1H-四唑-5-基庚酰胺

616毫克的7-(4-乙酰基-5-羟基-2-乙基苯氧基)庚酸的酰基氯是按实例95的操作制备的。于该酰氯中加入2.06克5-氨基四唑水合物, 16.4克碳酸氢钠和100毫升丙酮。将反应物搅拌2天, 溶剂真空除去, 残留物在乙酸乙酯和水层之间分配。分出水层, 并用盐酸酸化, 用乙酸乙酯提取。分出有机层, 硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残留物用甲醇/水结晶, 得所需产物76毫克, 熔点 $196-200^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$

计算值: C, 57.59; H, 6.71; N, 18.65;

实测值: C, 57.42; H, 6.60; N, 18.38。

实例 146

1-(5-乙基-2-羟基-4-[[5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)戊基]氧基]苯基)乙酮

将0.3克5-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)戊基溴化物, 0.06克三唑和0.13克碳酸钾在二甲基甲酰胺的混合物于 $80-90^{\circ}\text{C}$ 加热约18小时。反应混合物倾入酸水中并用乙酸乙酯和二氯甲烷提取。

合併提取液，用稀的氢氧化钠溶液洗涤，硫酸钠干燥，真空浓缩。残留物用乙酸乙酯／己烷结晶二次，得到标题产物，熔点87℃。

元素分析 $C_{17}H_{23}N_3O_3$

计算值： C, 64.33 ; H, 7.30 ; N, 13.24 ;

实测值： C, 64.07 ; H, 7.23 ; N, 13.06 。

实例 147

4-[(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)甲基]-2-羟基苯甲酸乙酯

将0.75克2,4-二羟基-5-乙基苯乙酮，1.23克2-乙酰氧基-4-溴甲基苯甲酸乙酯，0.57克碳酸钾和催化量的碘化钾在甲乙酮中加热回流过夜。趁热过滤，滤液浓缩至干，残留物用乙酸乙酯／己烷结晶，得所需的标题产物130毫克，熔点145-146℃。

元素分析 $C_{20}H_{22}O_6$

计算值： C, 67.02 ; H, 6.18 ;

实测值： C, 68.16 ; H, 6.15 。

实例 148

4-[(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)甲基]2-羟基苯甲酸

标题产物可由相应的乙酯和氢氧化钾在含水乙醇中加热反应制得，产率69%，熔点214-216℃。

元素分析 $C_{18}H_{18}O_6$

计算值： C, 65.45 ; H, 5.49 ;

实测值： C, 65.67 ; H, 5.60 。

本发明的化合物在体内在各种设计用以检测有效的抗炎症剂的试

验系统中表明有活性。这些药效学效应显示在下列试验系统中。

角叉菜胶试验

化合物的抗炎活性是用C .A .Winter, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111卷, 544页 (1962年)描述的试验方法评价的。在这个试验中, 将角叉菜胶注入大白鼠后爪引起炎症反应。待测化合物在注射前给药, 并与对照动物相比较以确定对继发性炎症的抑制率。结果见表I。

表 I

角叉菜胶试验中的抗炎活性

<u>化合物实例号</u>	<u>百分抑制率</u>
19	26%
20	19%
47	53-65%
48	30%
49	43%
50	50-82%
51	79%
53	50-60%
55	70%
68	33%
82	31%
83	26%
87	15%
100	38%
108	61%
110	64%
122	53%
123	55%
136	41%
140	31%

* 化合物按剂量 50毫克/千克腹腔注射给药。

花生四烯酸诱发的耳水肿试验

将雌性BALB/C小鼠(Charles River; 18-20克)分为五组。将花生四烯酸溶于乙醇,浓度为200毫克/毫升。每只小鼠在右耳内表面接受2毫克/耳的花生四烯酸。这个炎症剂量可用10微升体积的自动吸量管给药。左耳(对照)给予乙醇。在施用花生四烯酸前1小时,将在乙醇基质的凝胶中的药物局部施用于两耳的整个外表面。水肿可用耳重量的增加来测定。在施用花生四烯酸溶液或赋形剂1小时后,从两耳中获得直径为7毫米的耳朵样本。耳朵的水肿可如下计算:左耳重(对照)减去右耳样本(治疗的耳朵)的重量,再被左(对照)耳重量除,并按化合物和浓度,将每组小鼠的结果平均。结果见下表II。

表 II

对花生四烯酸诱发的耳水肿的抑制作用

化合物实例	剂量 *	耳水肿抑制百分率
20	1%	
47	0.05%	52
48	0.05%	13.6
49	0.05%	31
50	0.05%	29-47
51	0.05%	43
	0.1%	31
53	0.05%	24
55	0.05%	43-59
	1%	57
56	0.05%	6
59	0.05%	0

* 化合物在乙醇凝胶中的浓度

表 II (续)

对花生四烯酸诱发的耳水肿的抑制作用

化合物实例	剂量 *	耳水肿抑制百分率
68	1%	46
78	1%	46
82	1%	9
83	0.028%	59
87	1%	3
98	1%	17
100	1%	18
108	1%	60
110	1%	58
114	0.05%	40
	0.01%	44
121	0.05%	0
122	1%	10
123	1%	58

* 化合物在乙醇凝胶中的浓度

抗白细胞介素-1(IL-1)的作用(胸膜细胞试验)

取3-4星期年龄的C3H/HeJ雄性小白鼠的胸腺并通过#100网筛制成单细胞悬浮液。将这些细胞悬浮于RPMI-1640并补充 2×10^{-5} M的2-巯基乙醇、3%小胎牛血清和1%青霉素/链霉素。细胞悬浮液放在一个组织培养瓶中并在含有5%二氧化碳的空气中于37℃孵育1-2小时。倾去上面的胸腺细胞,留下粘细胞,该液体于1400转/分离心10分钟。倾去上清液后将细胞重新悬浮,并用血细胞计数器计数。将浓度调至 2×10^7 细胞数/毫升。微量滴度盘有96个槽,每个槽中加入50微升的悬浮液,然后在每槽中加入25微升的植物凝集素

和25微升的白细胞介素-1(IL-1)(10微克/毫升贮存液按1:25稀释)。

将每个待测化合物溶解于30%二甲基亚砷/70%磷酸缓冲盐水(PBS)中制成1毫克/毫升的贮存液。将15微升的各化合物加入到连续稀释盘中的300微升培养基中。将各25微升药物按一式四份加到试验盘的槽里。这个盘在含有5%二氧化碳的空气中于37℃孵育48小时。这些槽在用Skatron细胞收集机收集前,先用氚化胸苷(5 μ ci/槽)脉冲4小时。将过滤片放在微型小瓶中,加入闪耀液(Tol-Pop),并对小瓶计数。每个化合物在每个小瓶中的计数百分数是通过与不加化合物的对照样品(只有赋形剂)相比较后测定的,并作为T-细胞的百分抑制率列于下面表III中。

表 III

IL-1诱导的T-细胞增殖的抑制率

<u>化合物实例号</u>	<u>T 细胞抑制百分率</u>	
	<u>10微克/毫升</u>	<u>1微克/毫升</u>
15	91	33
20	99	39
30	91	32
36	75	15
38	28	-8
68	99	13
76	79	39
82	88	21
83	43	29
89	39	9
90	47	3

表Ⅲ (续)

IL-1诱导的T-细胞增殖的抑制率

化合物实例号	T 细胞抑制百分率	
	10微克/毫升	1微克/毫升
92	5	38
98	14	85
107	47	26
109	7	56
115	29	96
122	37	87
123	36	90
125	30	85
130	41	99
132	15	59

小鼠内毒素休克试验

根据给药方式用各种给药方案将化合物对重 18-20克 C57BL/6 雄性小鼠给药。对照动物只给予相应的赋形剂。然后给小鼠皮下注射 (颈后) 0.2毫升色谱纯制的 0111:B₄ 大肠杆菌 LPS 和盐酸半乳糖胺 (GALN), 进行激发。GALN 的近似剂量为 500毫克/千克, 而 LPS 剂量范围大约在 0.3-1.2 微克/小鼠 (15-60 微克/千克)。小鼠在给 LPS/GALN 后一般在 7-15 小时死于休克, 虽然少数小鼠 (0-5%) 在这样给药后的 24-48 小时死去。将注射后 48 小时的结果用 Reed Muench 法计算每个化合物的 ED₅₀。结果概括在下面表 N 中。

表 N
小鼠内毒素休克试验

<u>化合物的实例号</u>	<u>ED₅₀ (毫克/千克)</u>
47	24
48	18.6
49	>50
50	9.5
51	27
54	21
55	3.1
68	>50
82	>50
83	>50
93	25
108	>50
122	42

式 I 化合物用于治疗各种症状，包括对以过量释放白三烯 B₄ (LTB₄) 为特征的临床症状有效。这些症状包括牛皮癣、关节炎、慢性肺疾病、肠炎、和其他其特征是多形核白细胞浸润和聚集的炎症。

术语白三烯 B₄ (LTB₄) 的“过量释放”是指白三烯的量足以引起与这些量有关的特定症状。LTB₄ 的量被认为是否过量取决于各种因素，这包括可引起特定症状所需的白三烯的量，和所涉及的哺乳动物的种属。如同熟悉本领域的工作者所知道的那样，用式 I 化合物来治疗那些遭受或对过量释放 LTB₄ 为特征的状况易感的哺乳动物的成功率，可用预防或消退这种状况的症状来测定。LTB₄ 拮抗剂可由下列实验操作说明：

对 ³H-LTB₄ 与外周人体中性白细胞结合的抑制作用

化合物对抑制 LTB₄ 与人体中性白细胞膜上的特定受体相结合的效应是用 Goldman 和 Goetzl, J. Immunol., 129 卷, 1600 页

(1982年)改良的放射—配体结合试验来测定的。其它研究者也改进了相似的试验(例如,看: Kreisle, 等, J. Exp. Med., 157卷, 628页(1983年)和 Lin, 等, Prostaglandins, 28卷, 837页(1984))。

用于该试验的细胞是用 Ficoll-Hypaque 离心、葡聚糖70沉降、低渗溶胞等标准技术来分离的。使用了以下操作。用从当地血液供应中心获得的两个个体样本新鲜制备的血沉棕黄层。细胞先混合,然后用含肝素(10单位/毫升)和热失活的小牛血清(5%)的磷酸盐缓冲盐水液稀释到484毫升。将其分为每份20毫升,并平铺在Ficoll-Paque(12毫升)顶部。然后将这些物质在500g下于室温离心40分钟。弃去生成的血小板和单核细胞的上清液。保留含有红细胞和中性白细胞的下层液。加入缓冲液(每4毫升下层液中加入1毫升),并将悬浮液混合。每毫升该混合物中加入0.33毫升6%的Macrodex。搅拌后,细胞在37℃沉积1小时。弃去生成的红细胞小片。将富集在上清液中的中性白细胞在500g下于4℃离心10分钟。仍存留于该细胞小片中的红细胞通过将细胞与5-8毫升冰冻的蒸馏水一块孵育30-45秒钟来进行溶胞。然后加入冰冻缓冲液使体积达到50毫升,并将细胞重新悬浮。悬浮液而后在300g于4℃离心10分钟。细胞液最终在测试缓冲液中以 2×10^7 细胞/毫升的细胞密度重新悬浮。这个缓冲液是由Hank的平衡盐溶液和0.1%卵清蛋白(PH7.3)所组成。此分离操作可制得 $\geq 90\%$ 的中性白细胞的细胞制备液,其活力 $\geq 90\%$ 。

放射—配体结合试验是通过将中性白细胞(1×10^7 细胞)与0.1-0.2 nM的 ^3H -LTB₄(比放射性150-220居里/毫摩尔)及试验化合物(1×10^{-6} M和 1×10^{-6} M于4℃孵育10分钟进行的。然后测定结

合的 $^3\text{H-LTB}_4$ 的量并与在没有试验化合物存在情况下的结合量相比较。此试验在微型离心试管中进行，先加入 10 微升溶解于二甲基亚砷的待测化合物，再加入 20 微升稀释在试验缓冲液中的 $^3\text{H-LTB}_4$ ，最后加入 500 微升细胞悬浮液。孵育 10 分钟后，加入 300 微升邻苯二甲酸二丁酯和二壬酯的混合物 (7:2)，将试管在微型离心机上离心 2 分钟。和细胞小片结合的放射活性通过闪耀光谱计测定。适当校正 $^3\text{H-LTB}_4$ 的非特异性结合率。结果列于表 V。

表 V
LTB₄ 结合的抑制率
药物浓度 *

实例号	<u>10⁻⁵M</u>	<u>10⁻⁶M</u>	<u>10⁻⁷M</u>
15	35	13	
16	8	-7	
18	5	3	
19	90	61	
20	102	72	
21	81	32	
23	85	50	
24	94	59	
25	19	2	
26	46	5	
28	77	32	
29	51	12	
30	37	7	
31	30	14	
36	40	7	

表V (续)
 LTB₄ 结合的抑制率
药物浓度 *

<u>实例号</u>	<u>10⁻⁵M</u>	<u>10⁻⁶M</u>	<u>10⁻⁷M</u>
37	31	8	
38	16	8	
39	50	9	
40	31	8	
41	59	22	
42	6	12	
44	47	9	
45	51	15	
46	72	26	
47	32	5	
48	22	28	
49	47	15	
50	67	66	25
51	24	32	
53	5	13	
54	42	32	
55	60	71	25
56	42	15	
57	73	29	
58	67	22	
59	58	23	
60	12	6	
68	84	53	

表V (续)
 LTB₄ 结合的抑制率
药物浓度 *

<u>实例号</u>	<u>10⁻⁵M</u>	<u>10⁻⁶M</u>	<u>10⁻⁷M</u>
69	88	51	
70	50	14	
71	30	17	
74	0	0	
75	0	0	
76	0	0	
77	71	23	
78	78	38	
79	96	51	
80	100	62	
81	71-94	14-59	
82	91	50	
83	98	61	
84	81	28	
85	86	37	
86	73	23	
87	104	73	20
88	19	-1	
89	11	15	
90	1	-2	
91	26	20	
92	40	20	
93	64	22	
94	106	64	
96	87	37	
97	91	53	
98	100	61	
99	97	54	

表V (续)
LTB₄ 结合的抑制率

<u>实例号</u>	<u>药物浓度 *</u>		
	<u>10⁻⁵M</u>	<u>10⁻⁶M</u>	<u>10⁻⁷M</u>
100	84	28	
101	101	82	45
102	97	57	
103	97	59	
104	32	5	
105	76	35	
106	9	1	
107	10	6	
108	105	96	60
109	41	3	
110	49	19	
114	52	8	
115	12-16	7-8	
118	83	38	
119	57	13	
120	97	55	
121	27-38	34-38	
122	66	24	
123	98	60	
125	10	6	
128	97	64	
129	47	7	
130	48	23	

表V (续)
LTB₄ 结合的抑制率

<u>实例号</u>	<u>药物浓度 *</u>		
	<u>10⁻⁵M</u>	<u>10⁻⁶M</u>	<u>10⁻⁷M</u>
132	0	0	
133	89	48	
134	93	45	
135	95	55	
136	100	77	
137	43	22	
138	98	58	
139	92	53	
140	94	59	
141	90	57	
142	34	5	
143	69	27	
144	63	20	
145	101	85	
146	81	29	
147	2	3	
148	44	14	

本项发明的化合物或制剂可以通过口服和直肠途径，局部、非肠胃道、例如，注射、连续或间断动脉内输注给药，制剂型式有，例如，片剂、锭剂、舌下片剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、凝胶剂、悬浮剂、喷雾剂、油膏剂（例如，含1~10%重量的有效成分，在适当的基质中），软质和硬质胶囊剂、栓剂、在生理学上可接受的介质中的注射液和悬

浮液，吸附在支持物上的无菌包装粉末以用于制造注射液。为有利于这个目的，组合物可按单位剂量形式供应，最好每个剂量单位含有约5到500毫克式I的化合物。（在肠胃外或吸入给药时约为5到50毫克，口服或直肠给药时约为25到500毫克）。有效成分的剂量可以每天约0.5到约300毫克/千克，最好是0.5到20毫克/千克，当然，不难理解，化合物或式I化合物的用量实际上是由医生根据所有有关情况，包括待治疗的病情，所选择的给药化合物和给药途径等决定的，因而上述的优选剂量范围在任何情况下都不用于限制本发明的范围。

本发明的制剂一般至少包括是由式I的一个化合物与一种载体相混合，或被一种载体稀释，或与一种可摄入的载体封闭或胶囊灌装，其剂型可以是胶囊、小药囊、扁囊剂、纸及其它容器，或用如安瓿那样易于处理的容器。载体或稀释剂可以是固体、半固体或液体物质，它们是做为有效治疗物质的载体、赋形剂或介质。

可用于本发明的药物组合物的稀释剂或载体的一些例子是：乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、丙二醇、液体石蜡、白软石蜡、白陶土、微粉硅胶、微晶纤维素、硅酸钙、硅石、聚乙烯吡咯烷酮、乙酰硬脂醇、淀粉、改良淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、可可脂、乙氧基脂、可可油、花生油、藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、糖浆、甲基纤维素、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、乳酸乙酯、羧苯甲酸甲酯和丙酯、脱水山梨醇三油酸酯、脱水山梨醇倍半油酸酯、和油醇，以及象三氟一氟甲烷、二氟二氟甲烷和二氟四氟乙烷那样的推进剂。在片剂情况下，可加入润滑剂以防止粉末成分在压片机的模子里和冲头上粘附和结合。为达到这一目的，也可加入例如硬脂酸的铝盐、镁盐和钙盐，滑石粉或矿物油。

本发明的优选的药物剂型是胶囊、片剂、栓剂、注射液、乳膏和软膏。特别优选的配方是供吸入应用的配方（如喷雾剂）、外用配方和一些供口服用的配方。

下列配方将使用本发明的任一化合物作为有效化合物。这些例子只供示范说明，但绝不用于限制本发明的范围。

实例 149

用下列成分制备硬质胶囊：

	<u>用量(毫克/胶囊)</u>
3-[(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基苯氧基)甲基]苄腈	250
淀粉	200
硬脂酸镁	10

以上成分混合，按460毫克的量装入硬质胶囊中。

实例 150

片剂用下列成分制备：

	<u>用量(毫克/片)</u>
5-乙基-2-羟基-4-[6-甲基-6-(1H-四唑-5-基)庚氧基]苯乙酮钾盐	250
微晶纤维素	400
微粉二氧化硅	10
硬脂酸镁	5

将各成分混匀，压片。每片重665毫克。

实例 151

含有下列成分的喷雾液的制备:

	重量 (%)
2-羟基-4-[4-(2-甲基-2H-四唑-5-基) 丁氧基]-5-乙基-苯乙酮	0.25
乙醇	30.00
推进剂 11 (三氯-氟甲烷)	10.25
推进剂 12 (二氯二氟甲烷)	29.75
推进剂 114 (二氯四氟乙烷)	29.75

将活性化合物溶于乙醇中,此溶液加入到推进剂 11 中,冷却至 -30°C ,并转移到一灌充器中。然后将所需量装入一个容器中,用冷灌注法或加压法将预先混合好的推进剂 12 和 114 进一步灌注入。最后将阀门元件安装在容器上。

实例 152

每片含有 60 毫克有效成分的片剂由下列步骤制成:

7-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基-苯氧基)	60 毫克
-2,2-二甲基-庚酸	
淀粉	45 毫克
微晶纤维素	35 毫克
聚乙烯吡咯烷酮	4 毫克

(10%水溶液)

羧甲基淀粉钠	4.5毫克
硬脂酸镁	0.5毫克
滑石粉	<u>1 毫克</u>
总计	150 毫克

将有效成分、淀粉和纤维素过45目网筛(美国)并彻底混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与该粉末混合而后过14目网筛(美国)。这样制得的颗粒在50-60℃干燥并过18目网筛(美国)。然后将预先通过60目网筛(美国)的羧甲基淀粉钠,硬脂酸镁和滑石粉加入到颗粒中,混合后,在压片机上压成每片重150毫克的片剂。

实例 153

各含有80毫克药物的胶囊如下制备:

2-羟基-4-[6-(甲基磺酰基)- 己氧基]-5-乙基苯乙酮	80毫克
淀粉	59毫克
微晶纤维素	59毫克
硬脂酸镁	<u>2毫克</u>
总计	200毫克

将有效成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合,通过45目网筛(美国),按每200毫克量填入硬质胶囊中。

实例 154

各含有225毫克有效成分的栓剂由下列方法制备:

5-[4-(4-乙酰基-2-乙基-5-羟基-苯氧基) 225毫克
丁基]-2H-四唑-2-乙酸, 钠盐

不饱和或饱和脂肪酸甘油酯加至 2,000毫克

将有效成分通过60目网筛(美国), 并悬浮于预先用所需最小热度熔化的脂肪酸甘油酯中, 然后将混合物倾入标定为2克容量的栓模中, 放冷。

实例 155

每5毫升剂量含50毫克药物的悬浮剂制备如下:

5-(4-乙酰基-5-羟基-2-烯丙基- 50毫克
苯氧基)戊腈

羧甲基纤维素钠 50毫克

糖 1克

尼泊金M 0.05毫克

尼泊索 0.03毫克

芳香剂 适量

色素 适量

纯化水 加至 5毫升

药物通过45目网筛(美国), 与羧甲基纤维素钠、糖和一部分水混合形成悬浮液。用一些水溶解和稀释尼泊金等、芳香剂、色素, 并在搅拌下加入到悬浮液中。然后加入足量水至所需体积。