

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

C07D317 / 46

C07D413 / 06

A61K 31 / 36

[21] ZL 专利号 91102965.6

[45]授权公告日 1998 年 2 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1037348C

[22]申请日 91.5.4 [24]颁证日 97.12.19

[21]申请号 91102965.6

[30]优先权

[32]90.5.4 [33]US[31]07 / 519,192

[73]专利权人 美国氰胺公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 乔那森·大卫·布鲁姆

托马斯·哈里森·克劳斯

费恩·高顿·德费赖斯

裘·阿伦·多兰

密努·德海齐沙·杜提亚

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 全永留

[56]参考文献

FRA2310749

GBA2002765

USA4374149

审查员 4319

权利要求书 4 页 说明书 54 页 附图页数 2 页

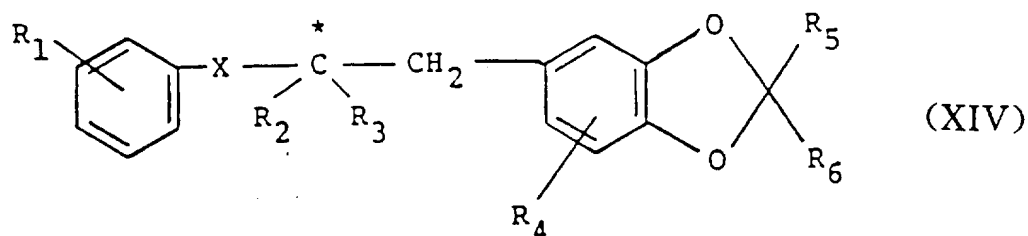
[54]发明名称 取代的5-(2-((2-芳基-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯的制备方法

[57]摘要

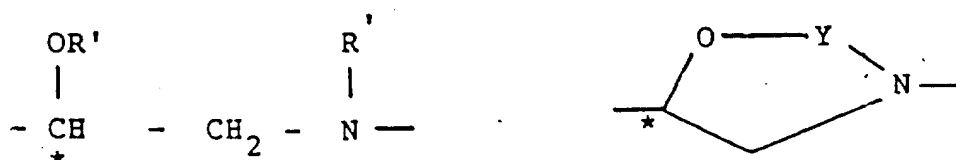
本发明涉及在哺乳动物中有抗糖尿病和/或抗高血糖性质的新颖的1,3-苯并间二氧杂环戊烯的制备方法。更具体地涉及新颖的取代的5-(2-[(2-芳基-2-羟乙基)氨基]丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯的制备方法。

权 利 要 求 书

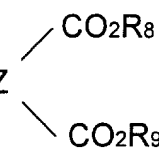
1.一种制备下式化合物或其药学上可接受的盐、其对映体、其外消旋混合物及其非对映异构体的混合物的方法:

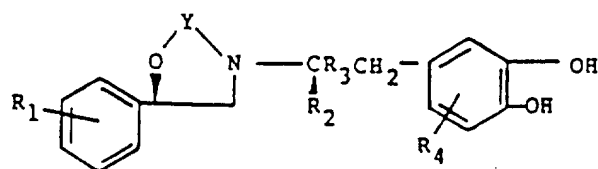


其中 R_1 和 R_4 , 相同或不同, 为一个或多个基团, 选自氢、 $C_1 - C_4$ 烷基、卤素; X 是

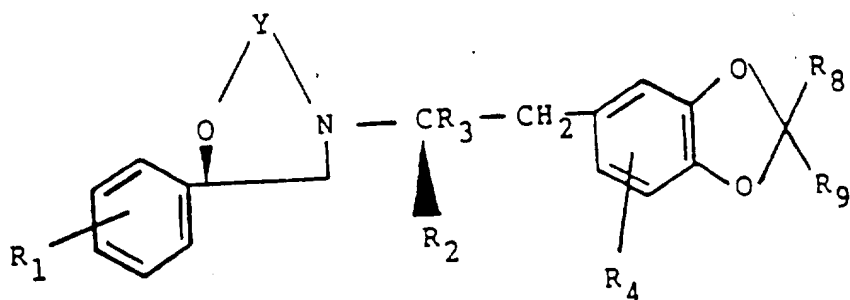


的两价基团, 其中 R' 是氢, Y 是羰基; R_2 和 R_3 , 相同或不同, 选自由氢和 $C_1 - C_4$ 烷基所组成的组; R_5 和 R_6 选自由氢、羧基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基羰基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_7$ 所组成的组, 其中 R_7 是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基, 条件是 R_5 和 R_6 不可同时为氢原子; 星号表示不对称碳原子, 所述的方法包括

(a) 使下式化合物与式 Z  缩酮化试剂反应:

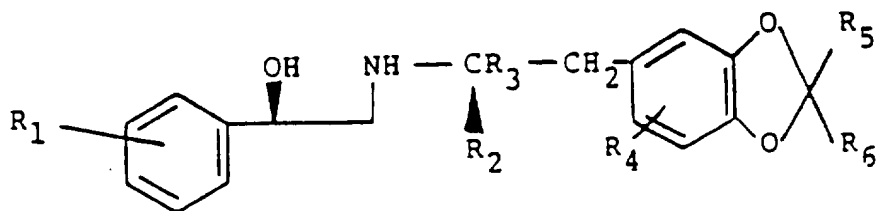


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 Y 的定义同上, R_8 和 R_9 是 $C_1 - C_4$ 的烷基, Z 是二卤亚甲基、羰基或硫代羰基, 产生了下式的化合物



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_8 、 R_9 和 Y 的定义同上, 或

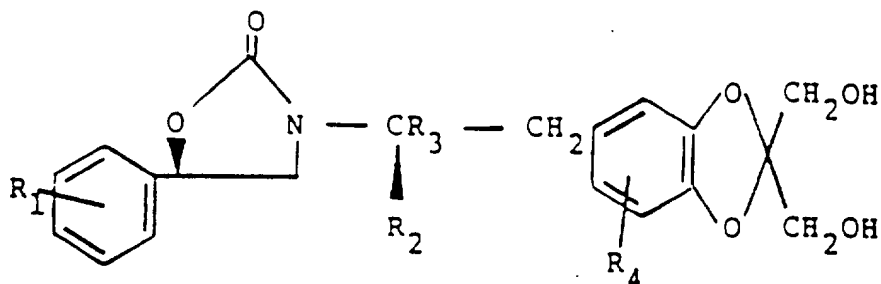
(b) (i) 使步骤(a)的产物与碱反应, 然后用酸和醇反应以产生下式化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义同上, R_5 和 R_6 是 $C_1 - C_4$ 烷氧基羰基; 及

(b) (ii) 使步骤(b)(i)的产物与用来将 R_5 或 R_6 代表的基团转变成羧基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基羰基、 $-CH_2O-CH_2COOR_7$ 和 $-CH_2OCH_2COOR_7$ 的试剂进行反应, 其中 R_7 是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基; 或者

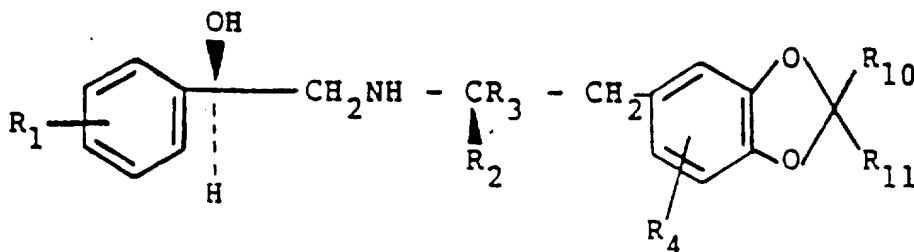
(c) (i) 将步骤(a)的产物与羰基还原剂反应形成下式化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义如上; 及

(c) (ii)使(c)(i)的产物与将 CH_2OH 基团转化成 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_7$ 基团或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_7$ 基团的试剂反应,其中 R_7 的定义如上;或者

(c) (iii)使步骤(c)(ii)的产物与碱反应产生下式化合物:



其中 R_{10} 和 R_{11} 选自 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_7$ 基团、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_7$, R_7 的定义如上;

(d)需要时,使所述的化合物与金属氢氧化物反应,形成它的加成盐。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其中所制备的化合物为5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)双(亚甲基氧基)二乙酸二甲酯。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其中所制备的化合物为5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二钠盐。

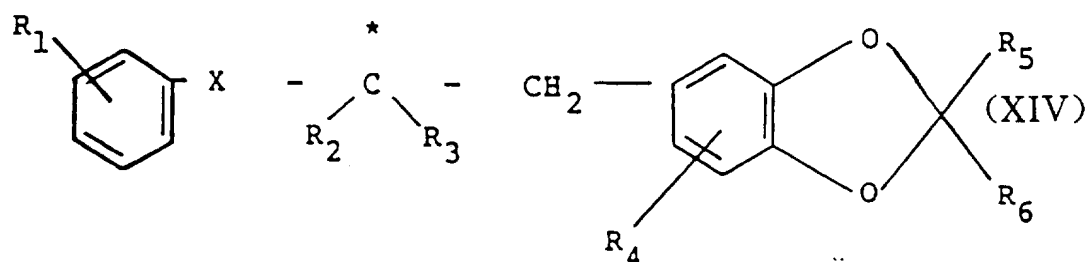
4. 根据权利要求1所述的制备方法,其中所制备的化合物为((5-(2-(2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)双(亚甲基氧基)二乙酸二甲酯。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其中所制备的化合物为 α -(((2-(2,2-双((2-羟乙氧基)甲基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲基)氨基)甲基)-3-氯代苯甲醇。

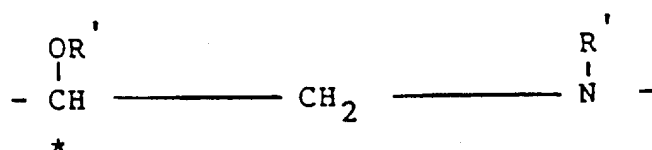
6. 根据权利要求1所述的制备方法,其中所制备的化合物为5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯。

7. 一种生成下列所需结构的基本纯的(+)或(-)对映体或其衍生

物或盐的方法:



其中 R_1 和 R_4 ，相同或不同,为一个或多个基团,选自氢、 $C_1 - C_4$ 烷基、卤素; X 是



的两价基团,其中 R' 是氢, Y 是羰基; R_2 和 R_3 ，相同或不同,选自由氢和 $C_1 - C_4$ 烷基所组成的组; R_5 和 R_6 选自由氢、羧基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基羰基、 $-CH_2-O-CH_2CH_2OR_7$ 和 $-CH_2OCH_2COOR_7$ 所组成的组,其中 R_7 是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基;条件是 R_5 和 R_6 不可同时为氢原子;星号表示不对称碳原子;其特征在于所述的方法包括:

(a)通过与手性化合物反应在所述化合物(+)和(-)对映体混合物的 $N - 9$ 位置连续上一个手性辅助基团;

(b)用 HPLC 分离出所述的新的一对非对映异构体,回收新的(+)或(-)对映体;以及

(c)加入酸或碱将基本纯的新对映体转化成相应所需的、基本纯的(+)或(-)对映体衍生物或盐。

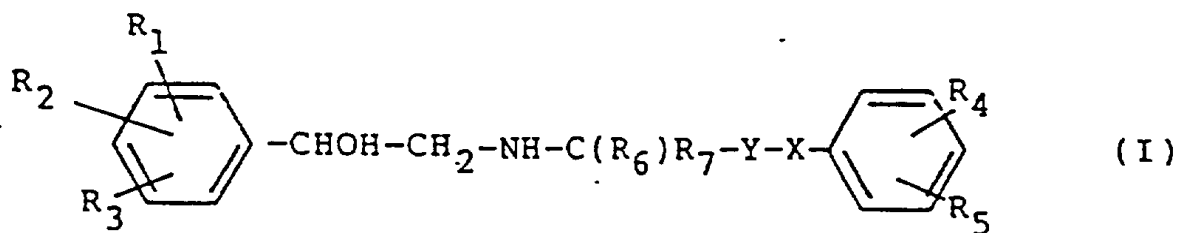
说明书

取代的 5-(2-((2-芳基-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯的制备方法

本发明涉及新颖的 1,3-苯并间二氧杂环戊烯化合物，它们对哺乳动物有抗糖尿病和/或抗高血糖性质，更具体地是本发明涉及新颖取代的 5-{2-[(2-芳基-2-羟乙基)氨基]丙基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯。本发明也涉及包括这些化合物的药物组合物、这些化合物的制备方法以及用这些化合物治疗哺乳动物的糖尿病和/或高血糖症和/或肥胖症。

众所周知，可用药物来治疗患有糖尿病，高血糖和肥胖症的病人。

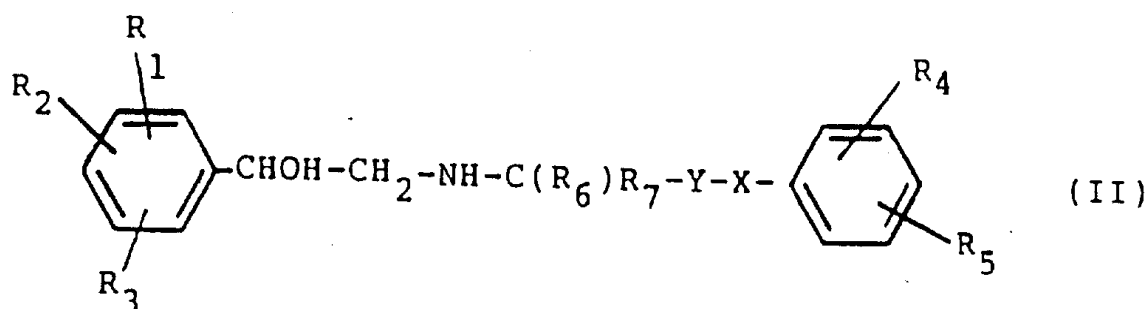
Ainsworth et al，美国专利第 4,478,849 号揭示了有通式(I)结构的仲胺化合物：



其中 R₁ 是氢、氟或氯原子或是羟基、羟甲基、甲基、甲氧基、酰氨基甲酰氨基、乙酰氨基、甲磺酰氨基、硝基、苄氧基、甲磺酰甲基、脲基、三氟甲基或甲氧基苄氨基；R₂ 是氢、氟或氯原子或是羟基；R₃ 是氢或氯原子或是羟基；R₄ 是羧基或其盐、酯或酰氨基；R₅ 是氢、氯或氟原子或是甲基、甲氧基或羟基或是羧基或是其盐、其酯或其酰氨基；R₆ 是氢原子或甲基或丙基；X 是氧原子或一个锂；Y 是直至 6 个碳原子

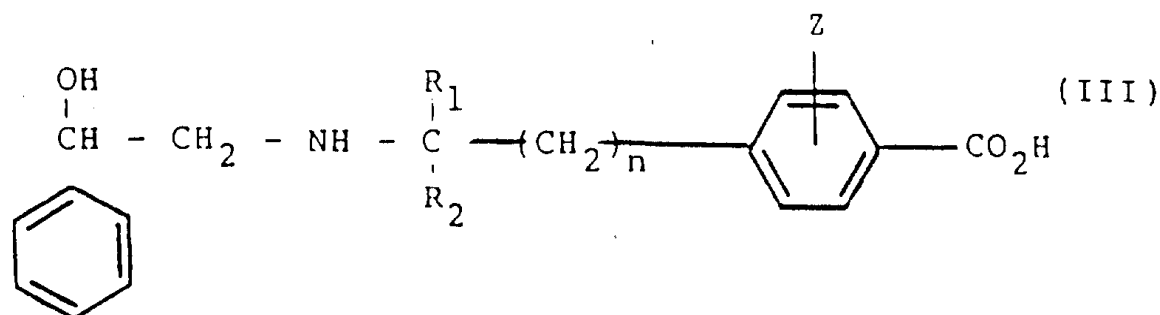
的烯基或一个键，该化合物有抗肥胖和/或抗高血糖活性。

Ainsworth et al, 美国专利第 4,396,627 号揭示了式 (II) 的仲胺化合物:



其中、 R_1 、 R_2 和 R_3 与式 (I) 中相应的定义相同或各自代表溴原子； R_4 是被羟基取代的 1—10 个碳原子的烷基、低级烷氧基、氧基、低级酰氧基或是 OCH_2CO_2H 基团或其低级烷酯； R_5 是氢、氯或氟原子或甲基、甲氧基或羟基或羧基或其盐、其酯或其酰胺； R_6 是氢原子或甲基、乙基、丙基；X 是氧原子或一个键；Y 是直至 6 个碳原子的烯基或一个键；该化合物用于降低人或动物的高血糖和脂质水平。

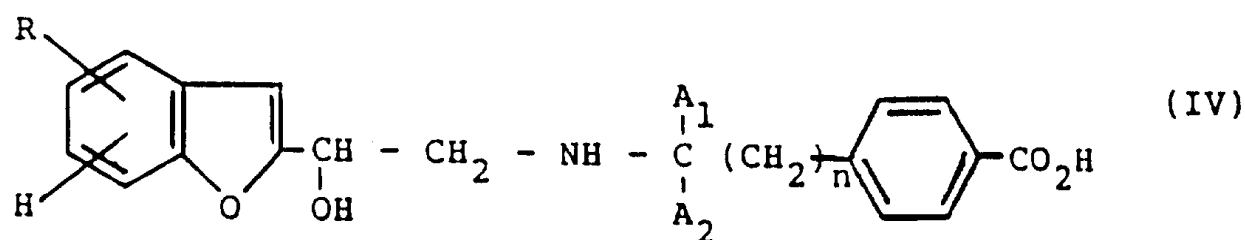
Ainsworth et al, 美国专利第 4,385,066 号揭示了 (III) 的芳基乙醇胺衍生物:



其中 R_1 和 R_2 是氢或甲基；n 是 1, 2 或 3, Z 是 1—6 个碳原子的烷基、1—6 个碳原子的烷氧基、卤素或氢；该化合物可用来治疗哺乳动物中肥胖症和/或高血糖和/或炎症。

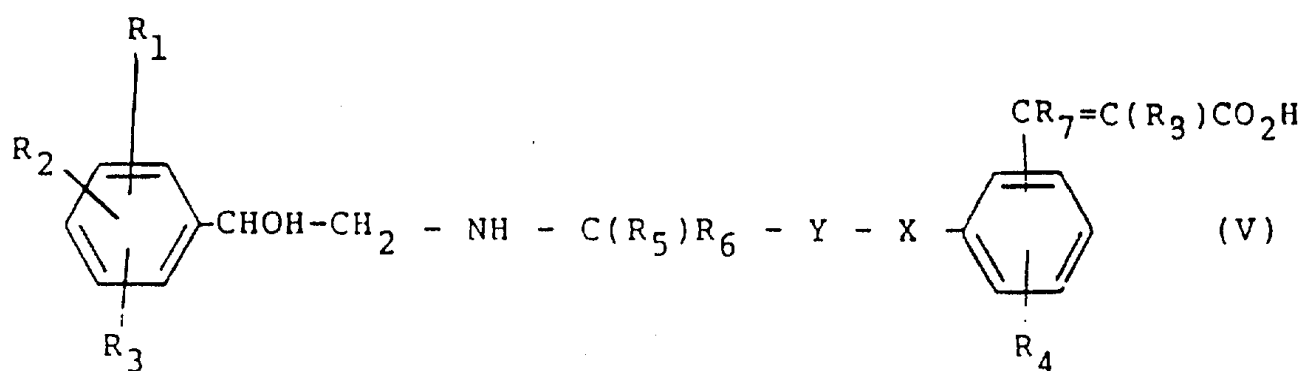
Ferris, 美国专利第 4,341,793 号揭示了式 (IV) 的仲胺化合

物：



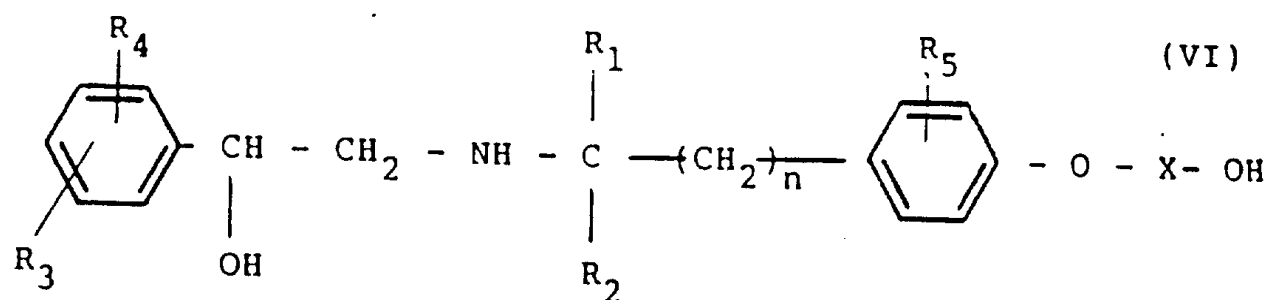
其中 A₁ 和 A₂ 是氢或甲基；n 是 1, 2 或 3；R 是氢、氯、溴、羟基、硝基、酰氨基或三氟甲基；该化合物用作抗高血糖剂或抗肥胖症剂。

Smith et al.，美国专利第 4,309,443 号揭示了式 (V) 的肉桂酸衍生物：



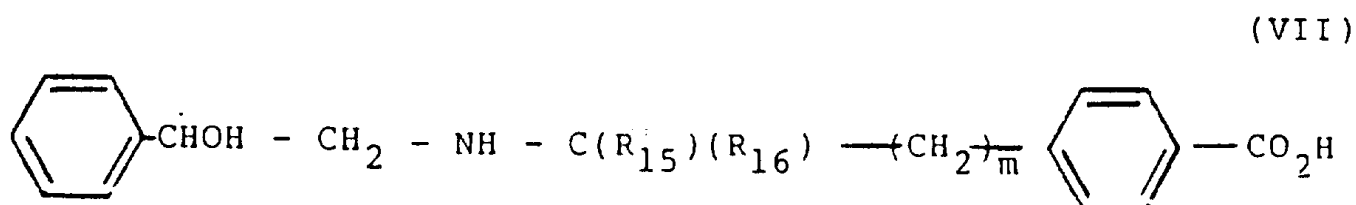
其中 R₁ 和 R₂ 和 R₃ 的定义与相应的式 (I) 中定义相同；R₄ 是氢、氯或氟原子或甲基、甲氧基或羟基或羟基或其盐、其酯或其酰氨基；R₅ 和 R₆ 是氢原子或甲基；R₇ 和 R₈ 是氢原子或甲基或乙基；X 是氧原子或一个键；Y 是直至 5 个碳原子的烯基；已发现该化合物有抗肥胖和/或抗高血糖活性。

Duckworth, 美国专利第 4,382,958 号揭示了式 (VI) 的仲胺组合物：



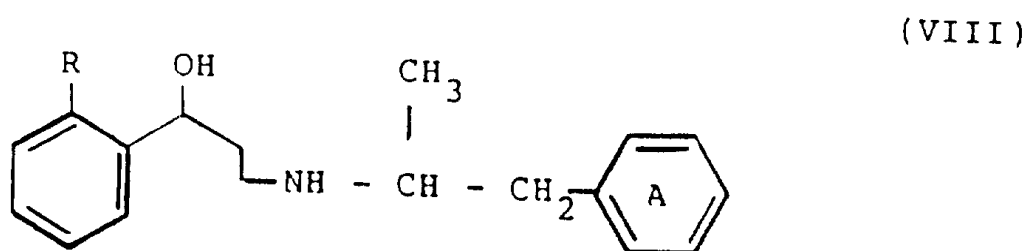
其中 R_1 和 R_2 各自是氢、甲基或乙基； R_3 是氢、氟、氯、溴或三氟甲基； R_4 和 R_5 各自是氢、氟、氯、溴、有 1—6 个碳原子的烷基或有 1—6 个碳原子的烷氧基； n 是 1 或 2； X 是有 1 至 12 个碳原子的直链或支链烯基；该化合物是抗肥胖剂、降血糖剂、抗炎剂和血小板凝集抑制剂。

Ainsworth et al.，美国专利第 4,654,371 号揭示了式 (VII) 的仲胺化合物：



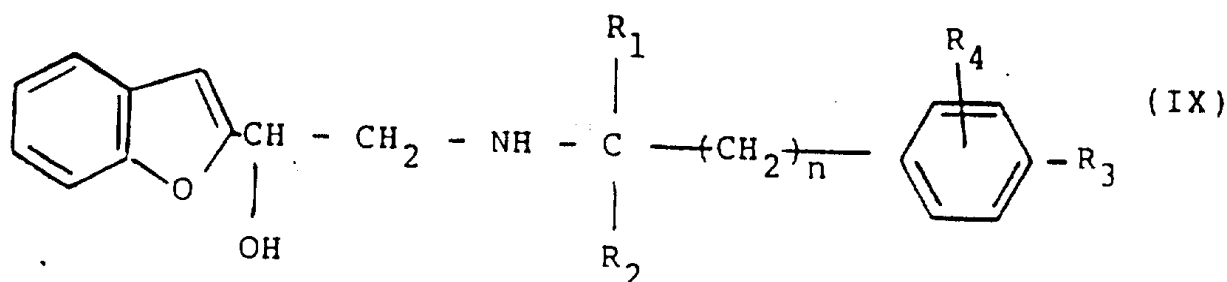
其中 R_{15} 是氢原子或甲基； R_{16} 是氢原子或甲基， m 是 1；它可用来治疗人或动物的肥胖症和高血糖症。

Ikezaki et al.，美国专利第 4,490,392 号揭示了式 (VIII) 的苯甲醇衍生物：



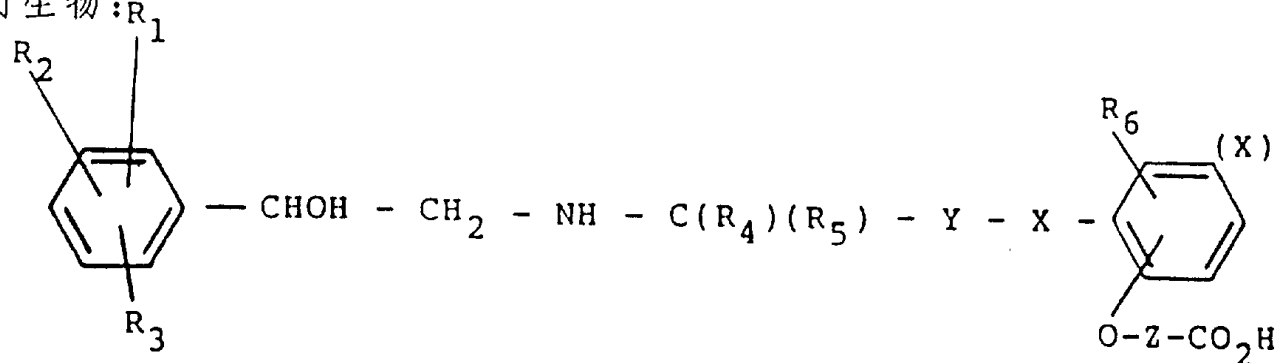
其中 R 是羟基、苄氧基、卤素或有 1—4 个碳原子的烷氧基, A 环是单甲氧苯基、二甲氧苯基、三甲氧苯基或 3,4-亚甲基二氧基苯基; 该化合物用作为抗糖尿病药。

Ferris, 美国专利第 4,432,993 揭示了式 (IX) 的 2-(2- 苯并呋喃基) 乙醇胺衍生物:



其中 R_1 是氢或甲基; R_2 是氢或甲基; R_3 是羟基、羟基 (C_1-C_6) 烷氧基、苄氧基或 $X-Y-Z$ 基团, 其中 (i) X 是一个键或氧, Y 是 C_1-C_6 直链或支链的烯基, Z 是氢或羧基; 或 (ii) X 是一个键或 $-O-CH_2-$, Y 是 C_2-C_6 直链或支链烯基, Z 是羧基; R_4 是氢、羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基; n 是 1, 2 或 3; 该化合物有抗肥胖活性, 降低血糖活性、抗炎活性及血小板聚集抑制活性。

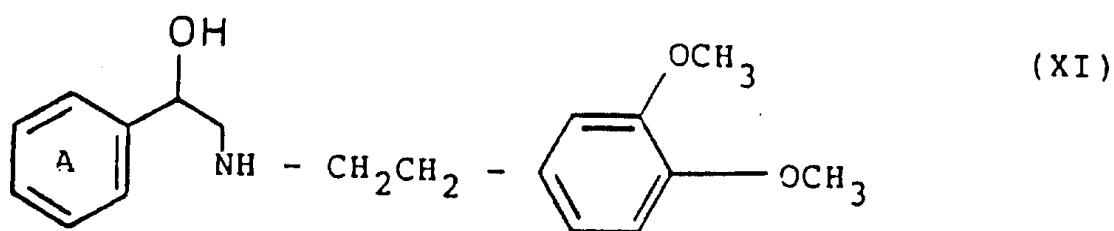
Aimsworth et al., 美国专利第 4,338,333 号揭示了 (X) 的乙胺衍生物:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与相应的式 (I) 中定义相同或各自代表溴原子; R_4 是氢原子或甲基; R_5 是氢原子或甲基; R_6 是氢、氟或氯原

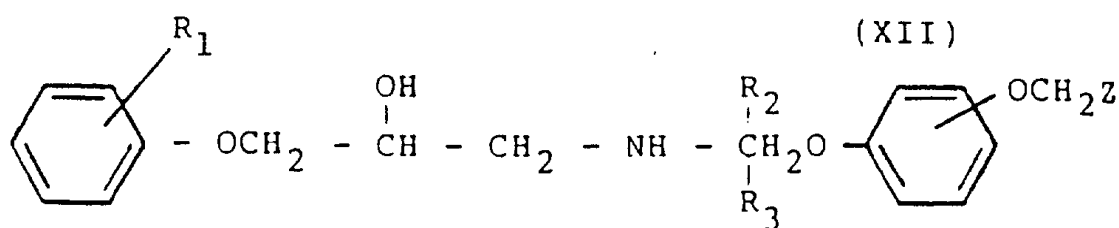
子或甲基、甲氧基或羟基；X 是氧原子或一个键；Y 是直至 6 个碳原子的烯基或一个键；Z 是烯基、炔基或直至 10 个碳原子的炔基、烯基或炔基；该化合物有抗肥胖症和抗高血糖特性。

Ikezaki et al. , 美国专利第 4,032,575 揭示了式 (XI) 的苯甲醇胺衍生物：



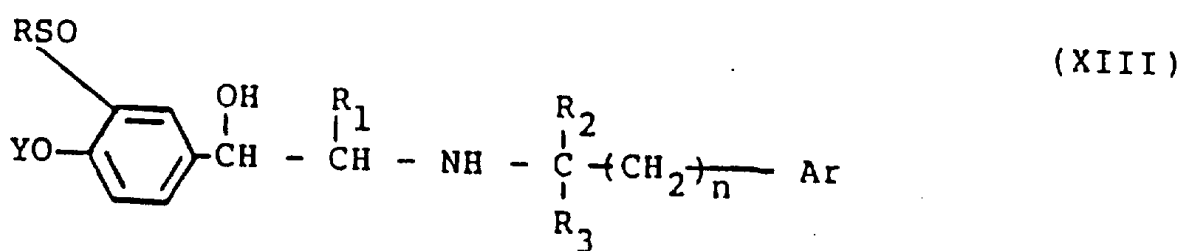
其中 A 环是单羟基苯基；该化合物的 A 环是 2-羟基苯基时可降低血糖水平。

Holloway et al. , 美国专利第 4,772,631 号揭示了式 (XII) 的苯氧基乙酸醚。



其中 R_1 是氢或氟； R_2 和 R_3 是氢或有 1—3 个碳原子的烷基；Z 是 CH_2OH 或 $-COR_4$ 基团，其中 R_4 是 OH 、 NH_2 或有 1—6 个碳原子的烷氧基；该化合物用来治疗肥胖症和有关疾病。

Philion, 美国专利第 4,751,246 号揭示了式 (XIII) 的苯甲醇和乙胺化合物：



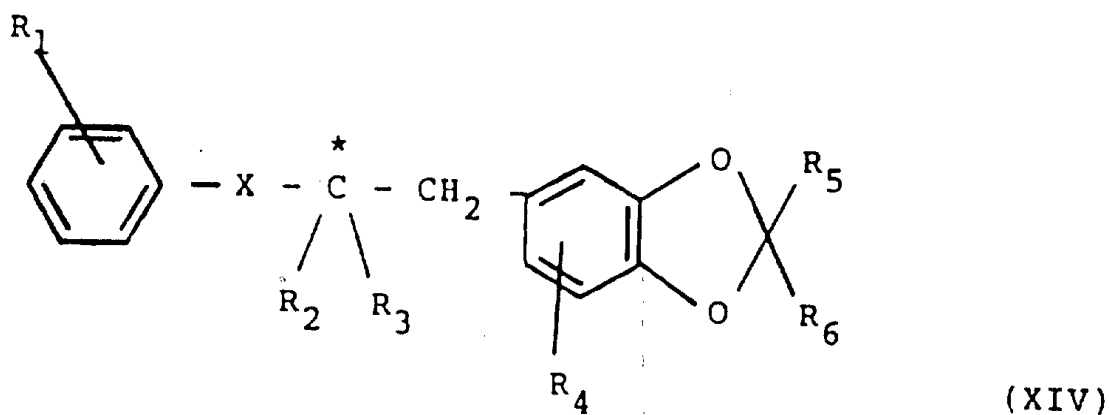
其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自为氢或低级烷基； n 是 1—3 的整数； Ar 是苯基、亚甲基二氧苯基或带 1—3 个选自卤素、低级烷基、羟基和低级烷氧基所取代的苯基； R 是低级烷基； Y 是氢、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基；低级烷酰基、芳酰基、苯磺酰基或甲苯磺酰基；该化合物是有用的抗高血压剂。

与前述化合物相比，现已揭示新颖的一类取代 5-{2-[(2-芳基-2-羟乙基)氨基]丙基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯大大地增加了抗血高糖和抗肥胖症的特性，具有较大的 β_3 选择性。因此，这些化合物制成药物组合物时可用来治疗糖尿病和高血糖肥胖症，显示出最小的副作用，如使人和动物的心率增加及肌肉颤抖。

图 1 显示了本发明化合物及现有技术化合物间选择性的比较。

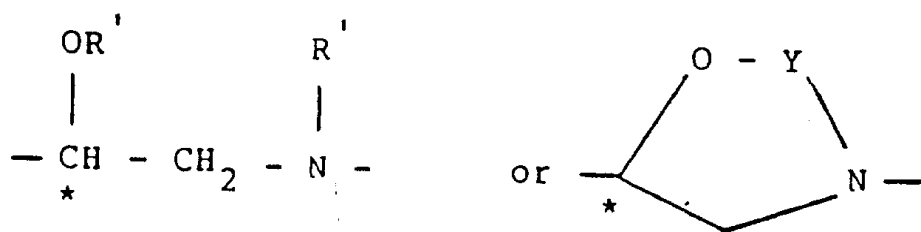
图 2 显示了本发明化合物和现有技术化合物间选择性的比较。

本发明提供了式 (XIV) 的新化合物：



其中 R_1 和 R_4 可相同或不同，为一个或多个基团，选自氢、 C_1 — C_4 烷基、 C_1 — C_4 烷氧基、羟基、卤素、三氟甲基、羟基、羟烷基、烷氧羰基、

C₁—C₄ 硫代烷基、磺酰基和亚磺酰基；X 是



的两价基团，其中 R' 选自由氢、C₁—C₄ 烷基及 C₁—C₄ 酰基所组成的组，Y 选自由碳基和硫代羰基所组成的组；R₂ 和 R₃ 可相同或不同，选自由氢和 C₁—C₄ 烷基所组成的组；R₅ 和 R₆ 选自由氢、羧基、烷氧基羰基、羟甲基、-CH₂OCH₂COOR₇ 和 -CH₂OCH₂CH₂OR₇ 所组成的组，其中 R₇ 是氢或 C₁—C₄ 烷基；条件是 R₅ 和 R₆ 不可同时为氢原子；本发明也提供了该化合物在药学上可接受的盐及其酯、其对映体、其外消旋混合物及其非对映异构体的混合物。

上式化合物的碳原子上标上星号的是手性中心。因此，化合物可能存在至少两种，通常为四种的立体异构体形式。本发明包括化合物的所有立体异构体，不论是没有其他异构体混杂的单一立体异构化合物或以任何比例相混合的立体异构体，因此包括，例如对映体的外消旋混合物及异构体的非对映混合物。

本发明较好的实例是 R₁ 为如上定义的一个或两个基团的化合物。本发明最好的实例是 R₁ 是两个所定义基团的化合物。

较好的是两个手性碳原子具有 R 型的绝对立体化学构型。

任何化合物的绝对构型可用常规的 X-射线结晶学来测定。

较好的化合物是 (R^{*}, R^{*})-(+/—)-5-(2-{[2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基}丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸，二甲酯；(R^{*}, R^{*})-(+/—)-5-(2-{[2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基}丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸，二乙酯；(R^{*}, R^{*})-(+/—)-5-(2-{[2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基}丙基)-1,3-苯并

间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸,二异丙酯; ($\underline{R}^*$, $\underline{R}^*$)-(+/—)-5-(2-{[2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基}丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸,二钠盐; ($\underline{R}^*$, $\underline{R}^*$)-(+/—)-5-(2-{[2-(3-氯代苯基)-2-羰基-3-咪唑烷基]丙基}-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)-双-(亚甲氧基)二乙酸,二甲酯; ($\underline{R}^*$, $\underline{R}^*$)-(+/—)-3-(2-(2,2-双(2-羟基乙氧基)甲基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲乙基)-5-(3-氯代苯基)-2-咪唑烷酮; ($\underline{R}^*$, $\underline{R}^*$)-(+/—)-((5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)双(亚甲氧基))双乙酸,二甲酯; ($\underline{R}^*$, $\underline{R}^*$)-(+/—)- α -((2-(2,2-双羟基乙氧基)甲基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲乙基)氨基)R甲基)-3-氯代苯甲醇; 它们的光学活性衍生物。

本发明也提供了治疗人或其它哺乳动物的糖尿病和/或高血糖症和/或肥胖症的方法,它包括给人或其它哺乳动物使用抗肥胖症有效量或抗高血糖有效量的本发明化合物。

进一步地说,根据本发明,提供了药物组合物,它包括有效量的本发明化合物与制药上常用的载体的组合;以及提供一种增可加食哺乳动物的瘦肉含量,它包括给可食的哺乳动物使用有效量的化合物。

本发明也提供了生产本发明化合物的方法以及拆分本发明光学异构体和盐及其酯的方法。

糖尿病的特征在于生成和利用葡萄糖的代谢紊乱,导致不能保持适当的血糖水平。这些紊乱的结果增加了血糖水平或产生高血糖。对糖尿病治疗的研究集中在使禁食正常化并维持血糖水平。治疗包括非肠胃道使用外源胰岛素,口服药物及节食疗法。

现有两种重要形式的糖尿病。I型糖尿病,或依赖胰岛素的糖尿病,它是缺少胰岛素绝对量的结果,胰岛素是调节葡萄糖利用的

激素。Ⅱ型糖尿病或不依赖胰岛素，它常发生于正常的、甚至增高的胰岛素水平，似乎是组织不能对胰岛素产生适当反应性的结果。大多数的Ⅱ型糖尿病人也是肥胖的。

根据下列过程试验本发明化合物的降血糖活性和抗肥胖活性。

肥小鼠(C57B1/6J(0b/0b))，和/或糖尿病小鼠(C57B1(sJKsJ(db/db))从 Jackson 实验室(Bar Harbor)缅因州)中提到。从 Charles River 实验室(威明顿，马萨诸塞州)中得到肥鼠(fa/fa)。在试验开始时肥胖小白鼠为 8 周龄，糖尿病小鼠为 9 周龄，肥大白鼠为 12—14 周龄。

将试验化合物溶于甲醇中，在化合物重量比食物重量的基础上使其与粉末化的 Purina 的嘴嚼食物混合并完全干燥。

6 个对照小白鼠或大白鼠的组接受用赋形剂(甲醇)处理的食物。

给 6 个试验小白鼠的组任意喂养直至 7 周，并在添加新鲜食物前和后称重食物贮存器，以此来测量所耗费的食物。例如，40 克小鼠以含 0.02% 浓度的食物喂养，每天吃 4 克食物，将接受 20mg/kg/天的剂量。

给 6 个试验鼠的组每天喂 25 克食物，持续 1 个月，除了第 1 天或头 2 天外，小鼠每天吃完所有食物。当任意喂养这些动物时，它们每天吃掉 26 克食物，化合物对食物消耗量无作用。

在第一次处理前及每个指定处理期间结束时马上称重小白鼠或大白鼠的体重。

在第一次处理前及每个指定处理期间的结束时马上用肝素化的毛细管通过眼后穿刺来收集血样。

通过在 Beckman 微离心中离心 5 分钟来分离血浆。用采用葡萄糖氧化酶方法的 Beckmana 葡萄糖分析仪来测定血浆中葡萄糖的浓度。

表 I — III 列出了对本发明代表化合物及用以前技术的对照化合物的试验结果。

表 1
血 糖

化合物	小白鼠类型	剂量(重量%)	血糖水平(mg/100ml)			
			星期			
			0	1	4	
(R*, R*)-(- / -)-5-(2- ((2-(3-氟代苯基)-2- 羟乙基)氨基)丙基)- 1,3-苯并间二氧杂环戊 烯-2,2-二羧酸,二甲酯 溴氢酸盐	ob/ob	0(对照)	233	283	275	
		0.0005	270	164	179	
		0.002	276	150	156	
		0.005	237	143	157	
			0	1	5	7
	db/db	0(对照)	445	496	543	566
		0.0005	452	162	164	170
		0.002	453	151	150	161
		0.005	447	148	138	180
			0	1	4	
(R*, R*)-(+ / -)-5- (2-((2-(3-氟代苯基)- 2-羟乙基)氨基)丙基)- 1,3-苯并间二氧杂环戊 烯-2,2-二羧酸,二钠盐	ob/ob	0(对照)	232	283	245	
		0.0005	218	193	240	
		0.002	220	162	197	
		0.005	220	145	165	
			0	1	5	7
	db/db	0(对照)	445	496	543	566
		0.002	453	236	190	250
		0.005	452	155	145	165
			0	5	10	
(R*, S*)-(+ / -)-5- (2-((2-(3-氟代苯基)- 2-羟乙基)氨基)丙基)- 1,3-苯并间二氧杂环戊 烯-2,2-二羧酸,二甲 酯;	ob/ob	0(对照)	227	284	213	
		0.005	218	162	174	
		0.002	219	135	153	

表 I
体重改变

化合物	小白鼠或大 白鼠的类型	剂量 (重量%)	体重改变(克)				平均每天 食物消耗 (克/动物)
			星期				
			1	2	3	4	
(R*, R*)-(+/-)-5- (2-((2-(3-氯代苯基)- 2-羟乙基)氨基)丙基)- 1,3-苯并间二氧杂环戊 烯-2,2-二羧酸,二甲酯 氢溴化物	ob/ob	0(对照)	1.4	3.7	5.4	7.2	4.5
		0.0005	0.5	2.2	3.2	5.2	5.6
		0.002	-0.3	1.1	1.6	3.2	5.6
		0.005	-1.1	-0.7	-0.2	1.6	5.8
	fa/fs	0(对照)	18	39	57	72	25
		0.0006	14	20	27	26	25
		0.002	1	2	3	4	25
		0.006	10	4	-12	-8	25
	ob/ob	0(对照)	3.1	5.6	7.0	9.3	4.5
		0.002	1.6	4.1	4.7	7.3	5.2
		0.005	0.2	1.6	2.4	4.7	5.9

表 II
血糖

化合物	小白鼠或大 白鼠的类型	剂量(重量%)	0	血糖水平(mg/100ml)	
				星期	
				1	2
(R*, R*)-(+/-)-(4- (2-((2-4-卤代苯基)-2- 羟乙基)氨基)丙基)乙 酸, 甲酯**	ob/ob	0(对照)	233	183	252
		0.0005	232	140	126
		0.0001	231	143	119
		0.0005	231	137	138
	db/db	0(对照)	444	349	604
		0.005	440	138	132
		0(对照)	217	217	
		0.002	226	234	
(R*, R*)-(+/-)-α- (((2-(1,3-苯氧间二氧 杂环戊烯-5-基)-1-甲 乙基)氨基)甲基)-3-氯 代苯甲醇和(R*, S*)- (+/-)-α-(((2-(1,3-苯 并间二氧杂环烯-5- 基)-1-甲乙基)氨基)甲 基)-3-氯代苯甲醇的混 合物	ob/ob	0.005	227	175	
		0.02	227	149	
		0(对照)	217	217	
		0.002	228	204	
(R*, S*)-(+/-)-α- (((2-(1,3-苯并间二氧 杂环戊烯-5-基)-1-甲 乙基氨基)甲基)-3-氯 代苯甲醇	ob/ob	0.005	226	176	
		0.02	229	128	
		0(对照)	217	217	
		0.002	228	204	

** 已有技术化合物

上表 I 表明当给作为 II 型糖尿病动物模型的遗传性高血糖小白鼠口服本发蛤化合物及其药学上活性盐可有效地降低血糖水平。从表 II 中也可看出当作为肥胖症动物模型的遗传小鼠或大白鼠使用本发明化合物可以降低体重增加。它们作用精确机制现还未知, 本发明也设对任何特定的作用机制作出限定。

作为有效的降低血糖剂和或减体重剂, 这些化合物对于治疗 II 型糖尿病的血糖过高症及肥胖症是有用的。

选择性

β -肾上腺素受体可划分成 $\beta_1\beta_2$ 和 β_3 类型, β_1 -受体的活性可产生心率增加而 β_2 -受体活化会刺激肌肉中糖原分解, 从而阻止糖原合成。 β_3 -受体的活化可刺激脂类分解(使脂肪组织三甘油酯分解成甘油及游离脂肪酸), 从而促进了脂肪块的失去。兴奋 β_3 -受体的化合物具有抗肥胖症活性。另外, 它们具有降低血糖或抗糖尿病活性, 但该用途机制是未知的。能选择性地兴奋 β_3 -受体的化合物, 即对 β_1 或 β_2 只有一点活化作用或无活性, 则该化合物具有所需的抗糖尿病和/或抗肥胖症的活性, 但没有增加心率(β_1 -作用)或肌肉由震颤(β_2 -作用)的副作用。

用下列过程可以测定化合物的选择性。用离体的右心房来测定对心率的作用(β_1 -作用)。将豚鼠心效于含有下列组合物(mM): NaCl, 112.9; KCl, 4.7; KH_2PO_4 , 1.2; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1.2; NaHCO_3 , 25.0; CaCl_2 , 2.4 和葡萄糖, 11.5 的充气的 Kerbs Henseleit 碳酸氢盐缓冲液(KHB)的佩特里细菌培养皿中。缓冲液不断地用 95% O_2 —5% CO_2 充气。分割出右心房并夹持其一端至于组织托架及电极(MRA 公司)上, 将另一端系于力一位移转换器上(Gould Statham, Burco)。在 32°C 将组织保持在用 0.5 克张力预负担的 50ml 容量的玻璃小室(MRA 公司)中。通过 Grass 复写器监测心率。平衡两小时后, 让心房暴露于 $1 \times 10^{-6}\text{M}$ 异丙基肾上腺素 5 分钟。计算所增长的心率, 并

被认为是该组织的最大应答应。然后洗涤组织并平衡 90 分钟。然后对每个化合物或赋形剂测出累积浓度—反应曲线。暴露后 5 分钟测量所有的反应。每个化合物的反应，用对异丙基肾上腺素应答的百分数表达。摩尔 EC_{50} 值是使心率提高到最大值的 50% 时的该化合物浓度。

通过化合物在分离的肌肉中抑制胰岛素传递的¹⁴C-葡萄糖结合为糖原的能力来测定化合物的 β_2 -作用。从小鼠中分割出单一肌肉，系于每端并放在夹持器中保持紧张。将夹持的肌肉加入小瓶中，小瓶中含有 1.5% 牛血清白蛋白，(0.3mcl/ml) 胰岛素、5mM(U-¹⁴C) 葡萄糖的 2ml KHB 及加入适量化合物或赋形剂。小瓶用 95%O₂—5% CO₂ 充气、盖盖，让组织在 37℃ 旋转水浴中孵化一小时。然后除去肌肉，在冰冷的盐水中喷淋，堵注并称重。然后将它加到含有 5mg/ml 牡蛎糖原的 1ml 30%KOH 中，煮沸 10 分钟，并加入 0.4ml 2% Na₂SO₄ 和 3.2ml 100% 乙醇。在 4℃ 静置过夜后，糖原用离心成丸，用 60% 乙醇洗涤一次，再成丸。让丸溶于 1ml 水中并通过液体闪烁器来测定放射活性百分比。由于每个化合物的作用而使掺入糖原的放射活性的减少是通过在 $1 \times 10^{-7}M$ 异丙基肾上腺素存在下所得减少的百分率来表达的。摩尔 EC_{50} 值是胰岛素传递的¹⁴C-葡萄糖结合入糖原的最大百分率减少 50% 时的化合物浓度。

化合物 β_3 -作用通过刺激其脂肪分解的能力。将大白鼠附睾脂垫切除并放置于 0.9% 盐水中。将 4 克组织转移至瓶中，其中有含有 3% 脂肪酸- 游离牛血清白蛋白的 20ml 充气的 Krebs-Henseleit 碳酸氢盐(KHB) 缓冲液，在瓶中已经加入了 75mg 粗制的细菌胶原酶(Worthington)。将组织在 37℃ 下轻摇约 45 分钟进行孵化。然后细胞用 2 体积 KHB 缓冲液洗涤三次，通过两层纱布过滤并加 KHB 缓冲液至最后体积为 80ml。将 1ml 细胞悬浮样液加至含有适量赋形剂或化合物的塑料试管。细胞用 95%O₂—5%CO₂ 通气 1 分钟，加盖并持

续振摇总共 30 分钟而在 37℃ 孵化。通过加入 0.1ml 30% 过氯酸和 0.1ml 氯仿停止反应。离心后，将 0.5ml 悬浮液转移至另一个试管中并用 0.04ml 3M K_2CO_3 —0.5M- 三乙醇胺来中和。从内源性的甘油三酯水解产生的甘油量在酶联用的分光光度仪中测定。将中和萃取液的 1/10 加入至包括下列混合物的试管中：0.84M 甘氨酸、0.42M 硫酸胍、4.2mMEDTA、0.9mM β -NAD、9.9mM $MgCl_2$ 、1mM ATP、17U 甘油磷酸酯脱氢酶和 4.3U 甘油激酶。让试管在 37℃ 下不断振摇孵化 40 分钟。所产生的 NADH 量其相应于甘油量，可从 340nm 处吸光度的增加来测得。用相同试验混合物，但不含甘油激酶来孵化另一部分中的萃取液，在无甘油时产生这样测缘的 NADH 量可用于纠正上面测得的值。摩尔 EC_{50} 值是指能使脂肪分解的最大速率的 50% 时所需化合物浓度。

图 1 显示了本发明化合物 $CL_1(R^*, R^*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸$ ，二甲酯的氢溴酸盐与用相应的现有技术化合物， $BRL_1(R^*, R^*)-(+/-)-(4-(2-((2-(4-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)苯氧基)-乙酸$ ，甲酯 (Beecham) 之间选择性的比较。

结果表明用以前技术合成的化合物 BRL 具有稍大 β_3 效力，但它也有比 CL_1 更大 β_1 和 β_2 活性的副作用。图 2 显示了本发明化合物 $CL_2(R^*, R^*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸$ ，二钠盐与相应的现有技术化合物， $BRL_2(R^*, R^*)-(+/-)-\alpha-(((2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲乙基)氨基)甲基)-3-氯代苯甲醇$ (Beecham) 之间选择性的比较。

结果表明 CL_2 比 BRL_2 有稍大的 β_3 效力。 CL_2 没有可测得的 β_1 活性，而 BRL_2 有明显的 β_1 活性。 CL_2 只在 $1 \times 10^{-4}M$ 时显示出最小的 β_2 活性，而 BRL_2 在 $1 \times 10^{-7}M$ 时是一个完全 β_2 激动剂。因此，用以

前技术的两种化合物比本发明相应化合物具有更大的副作用活性。这些结果归纳在表 IV 中。

表 IV 也归纳了盐 (CL₂) 和甲酯 (CL₁) 两种拆分形式 (RR 和 SS) 的相对 β_3 强度。从这些数据中可见在每个例子中 RR 对映体具有重要的活性。如果是二钠盐, RR 对映的活性比 SS 对映体强 47 倍。若是甲酸, RR 异构体有 36 倍效力。

表 IV

β_3 -选择性比较

化合物	脂肪分解 (β_3) (EC ₅₀ , M)	R. A. 速率 (β_1) (EC ₅₀ , M)	糖原全成 (β_2) (EC ₅₀ , M)
盐			
CL ₂	6×10^{-9}	$> 10^{-3}$	$> 1 \times 10^{-4}$
CL ₃	3×10^{-9}	—	—
CL ₄	1.4×10^{-7}	—	—
BRL ₂ * *	9×10^{-9}	5.6×10^{-6}	8×10^{-7}
酯			
CL ₁	3×10^{-8}	1.4×10^{-8}	8×10^{-7}
CL ₅	8×10^{-9}	—	—
CL ₆	2.9×10^{-7}	—	—
BRL ₁ * *	1.3×10^{-8}	2×10^{-7}	1.2×10^{-7}
异丙基肾上腺素	1.2×10^{-8}	1.5×10^{-9}	8×10^{-9}

β_3 -选择 $((EC_{50}-\beta_1 \text{ 或 } \beta_2)/(EC_{50}-\beta_3))$

	脂肪分解的选择性		相对的选择性 (CL/BRL)	
	<u>心房</u>	<u>糖原合成</u>	<u>心房</u>	<u>糖原合成</u>
盐:				
CL ₂	>167,000	>16,700	>268	>188
BRL ₂ * *	622	89		
酯:				
CL ₁	47	27	3.1	3.0
BRL ₁ * *	15	9		
异丙基肾上腺素	0.1	0.7		
CL ₁	= (R*, R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸, 二甲酯溴氢酸盐			
CL ₂	= (R*, R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸, 二钠盐			
BRL ₁	= (R*, R*)-(+/-)-4-((2-(4- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)苯氧基)-乙酸, 甲酸			
BRL ₂	= (R*, R*)-(+/-)-4-(2-((3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)- 乙酸, 一钠盐			
* *	=比较实施例			
CL ₃	= (R, R)-(+/-)-5-(2-{[2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基]-氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸, 二钠盐			
CL ₄	= (S, S)-(+/-)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸, 二钠盐			
CL ₅	= (R, R)-(+/-)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸, 二甲酯溴氢			

酸盐

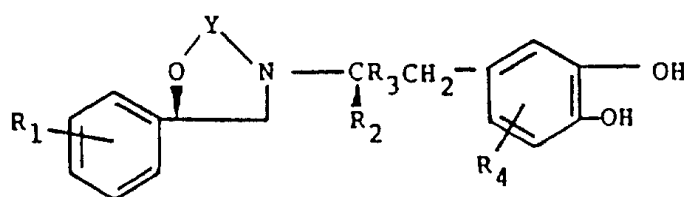
CL₆ = (S,S)-(+/)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯溴氢酸盐

结果表明本发明的化合物 CL₂ 和 CL₁ 比现有技术的化合物 BRL₂ 和 BRL₁ 在脂解活性方面分别大 200 和 3 倍选择性。

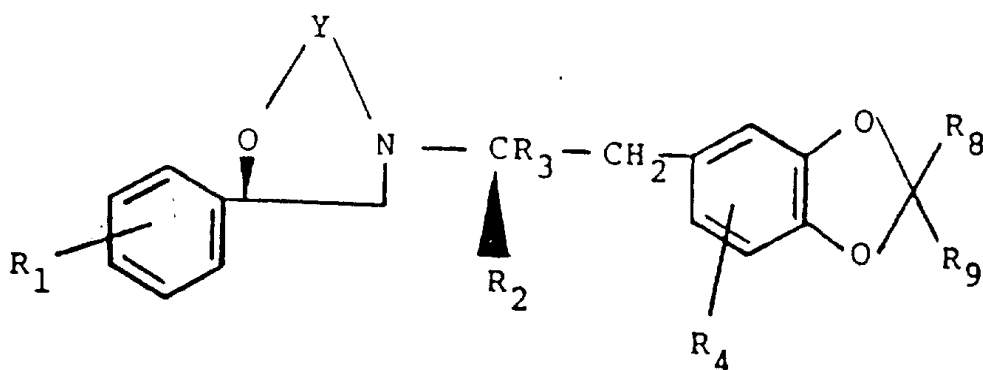
除了上述的本发明化合物的能力外,本发明的某些化合物可用于制备本发明的其它化合物。

本发明的化合物一般可根据下列方法来制备:

(a)使下式化合物与式
$$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{R}_8 \\ | \\ \text{Z} \\ | \\ \text{CO}_2\text{R}_9 \end{array}$$
 的缩酮化试剂反应:

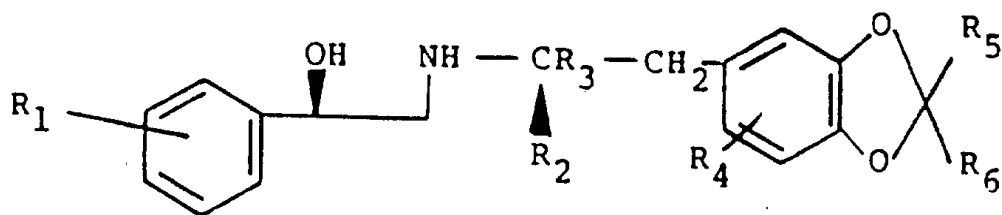


(其中 R₂、R₂、R₃ 和 R₄ 的定义与式(XIV)的相应定义相同,R₈ 和 R₉ 是 C₁—C₄ 的烷基,Z 是二卤亚甲基、羰基或硫代羰基),生成了下式的化合物



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_8 和 R_9 的定义同上，或

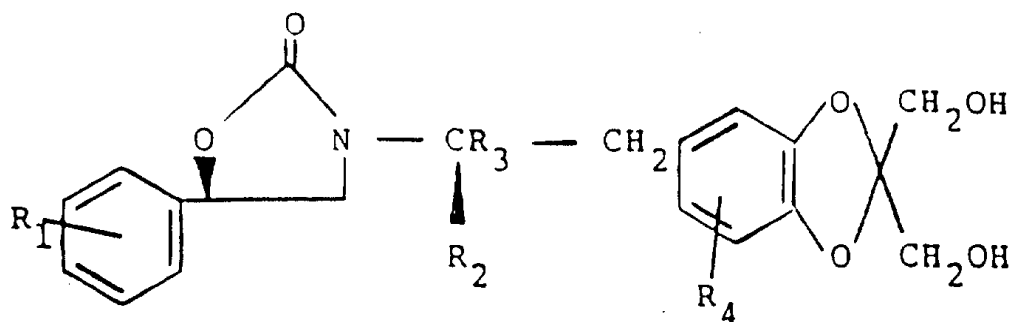
(b)(i)使步骤(a)的产物与碱反应，然后用酸和醇反应以生成下式化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义同上， R_5 和 R_6 是烷氧基羰基；及任意地

(b)(ii) 使步骤(b)(i)的产物与一种试剂或由 R_5 或 R_6 代表的基团转变成羧基、羟甲基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_7$ 和 $\text{CH}_2\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{OR}_7$ 的试剂进行反应，其中 R_7 是氢或 C_1-C_4 烷基；或者

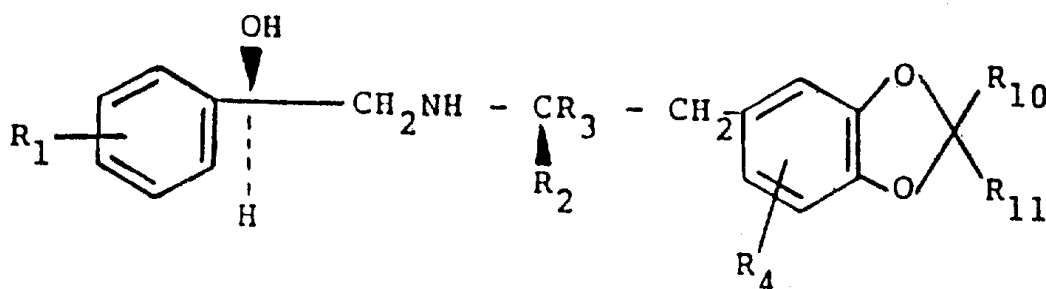
(c)(i)将步骤(a)的产物与羰基还原剂反应形成下式化合物：



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义如上；及

(c)(ii) 使(c)(i)的产物和一个试剂，或一个将 CH_2OH 基团转化成 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_7$ 基团或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_7$ 基团的试剂反应，其中 R_7 的定义如上；或者

(c)(iii)使步骤(c)(ii)的产物与碱反应产生下式化合物：



其中 R_{10} 和 R_{11} 选自 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{COOR}_7$ 基团、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}_7$, R_7 的定义如上。

任何常规的缩酮化试剂、碱、酸醇，以及该技术领域人员所熟知的转化成确定基团及羰基还原剂的试剂均可用于本发明，并可被本发明所考虑。

在本发明较好的实施例中可用附图反应式。

根据上述较好反应式中，2-(3-氯代苯基)-2-羟乙胺 1 和 3,4-二甲氧基苯基丙酮 2 与在甲醇中的氰基氢硼化物得到 3-氯-2-(((2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲乙基)氨基)甲基)苯甲醇 3，使之与羰基二咪唑及二乙胺在四氢呋喃中反应，然后分离出异构体，得到环化衍生物 4，使 4 与三溴化硼在二氯甲烷中，反应得到 (R^*, R^*) -(+/-)-5-((3-氯代苯基)-3-(2-(3,4-二羟苯基)-1-甲乙基)-2-咪唑烷酮 5。然后使化合物 5 与二溴丙二酸二乙酯及无水碳酸钾在丙酮中，反应得到 (R^*, R^*) -(+/-)-5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-羰基-3-咪唑烷基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯 6，然后首先与氢氧化钠在乙醇中反应，再与氯化氢气体在甲醇中反应生成产物 (R^*, R^*) -(+/-)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)-氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯 7。

化合物 6 可另外与硼氢化锂在无水四氢呋喃中反应，然后与氯化钠和溴代乙酸甲酯在无水四氢呋喃中反应，得到 (R^*, R^*) -(+/-)-

一)-((5-(2-((5-(3- 氯代苯基)-2-氧基)-3-噁唑烷基)-丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)双(亚甲氧基))二乙酸二甲酯 8, 然后在无水四氢呋喃中与硼氢化锂反应生成(R*,R*)-(+/-)-3-(2-((2-双((2-羟乙基)甲基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲乙基)-5-(3-氯代苯基)噁唑烷酮 9。化合物 9 然后在乙醇中与氢氧化钠放氙气流下回流, 得到(R*,R*)-(+/-)- α -(((2-(2,2-(双((2-羟乙氧基)-甲基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲乙基)氨基)甲基)-3-氯代苯甲醇 10。

可替换的, 是化合物 8 可在乙醇中与氢氧化钠回流, 然后在甲醇中用氯化氢气体中和反应, 而生成产物 11。

在另一个较好实例中, 通过一个方法包括:

(a)在(+)和(-)的对映异构混合物的 N-9 位上连接一个手性辅助基团以形成一对新的非对映异构体;(b)分离出这对新的非对映异构体, 并回收此新的(+)或(-)对映体;(c)将基本纯的新非对映异构体转化成相应所需的基本上纯的(+)或(-)对映衍生物。

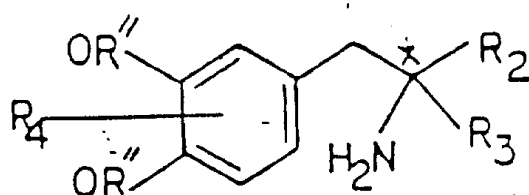
在较好实施例可用附图的反应式 II。

根据反应式 II 所列出的反应顺序, 用(s)-(-)-2-甲氧基-2-三氟甲基苯乙酸(Mosher's 酸)中衍生而得的酰氯处理(R*,R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯, 溴氢酸盐(12)。通过准备 HPLC 分离出非对映体酰胺13和14, 用氢氧化钠处理, 二钠盐 15 和 16(纯对映体)分别通过反相柱色谱层极分离。每种盐用氢溴酸在甲醇中处理得到两种二酯, (R,R)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸, 二甲酯溴氢酸盐(17)和(S,S)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸, 二甲酯溴氢酸盐(18)。用相似的方法, 可制备相应的二乙酯和二异丙酯。

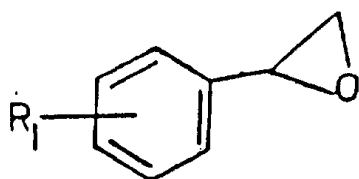
重复上述顺序, 从 $(R^*, S^*)-(+/-)-5-(2-((2-(3- \text{氯代苯基})-2\text{-羟乙基})\text{氨基})\text{丙基})-1,3\text{-苯并间二氧杂环戊烯}-2,2\text{-二羧酸}$, 二甲酯溴氢酸盐可得到 $(R, S)-(+/-)-5-(2-((2-(3- \text{氯代苯基})-2\text{-羟乙基})\text{氨基})\text{丙基})-1,3\text{-苯并间二氧杂环戊烯}-2,2\text{-二羧酸}$, 二甲酯溴氢酸盐和 $(S, R)-5-(2-((2-(3- \text{氯代苯基})-2\text{-羟乙基})\text{氨基})\text{丙基})-1,3\text{-苯并间二氧杂环戊烯}-2,2\text{-二羧酸}$, 二甲酯溴氢酸盐的两种对映体。用相似的方法, 可制备相应的二乙酯和二异丙酯。

可替换的是, 发明化合物的手性合成一般可通过下列过程, 其包括:

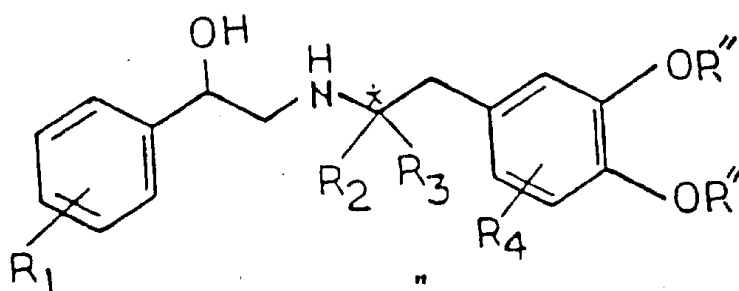
(a)(i) 下式的光学活性化合物



(其中 R_2 、 R_3 和 R_4 的定义与式(XIV)中相关的定义相同, R 是 C_1-C_4 烷基)与式为



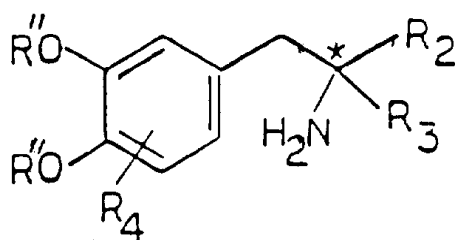
的化合物进行反应(其中 R_1 的定义与式(XIV)中相关的定义相同)而产生了下式化合物



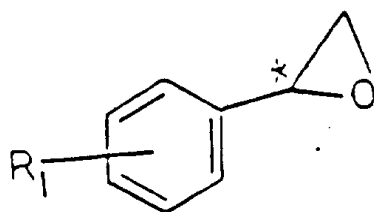
(其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R'' 的定义同上);

(b)(i)使步骤(a)(i)的产物与环化试剂反应,然后分离出非对映异构体,并回收新的(+)或(-)对映体;或

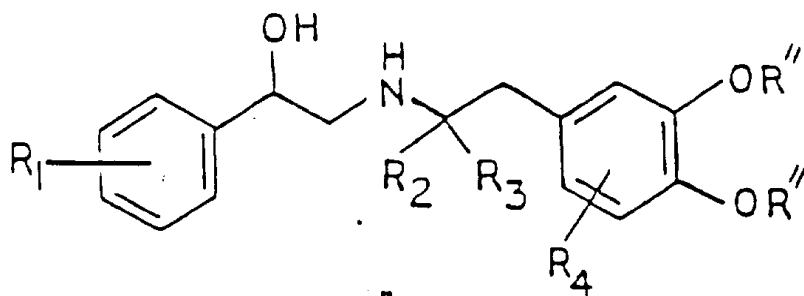
(a)(ii)使下式光学活性化合物



(其中 R_2, R_3, R_4 和 R'' 的定义同上)与式为

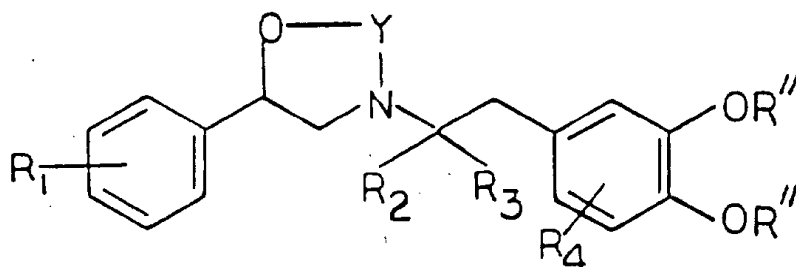


的光学活性化合物反应(其中 R_1 的定义同上)以产生下式化合物:



其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 R'' 的定义同上,以及

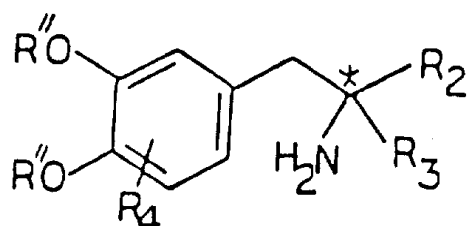
(b)(ii)任意地,使所述化合物与环化试剂反应以产生下式化合物:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 Y 和 R'' 的定义同上，以及

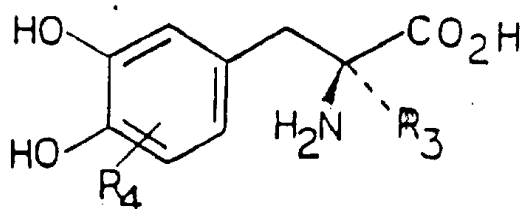
(c) 回收基本纯的步骤 (b) (i)、(a) (ii) 或 (b) (ii) 的新对映体，如果需要，可将所述基本纯的 (+) 或 (-) 对映体转化成本发明相应的光学活性衍生物、盐或酯。

进一步说，本发明提供了一种方法以产生上述方法的起始反应物，它具有下列通式：

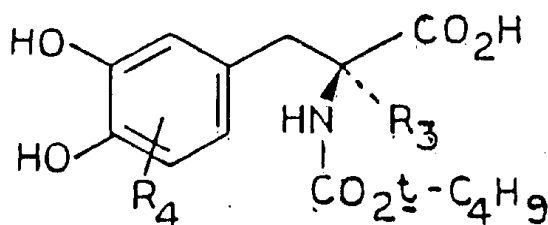


其中 R_2 和 R_3 可相同或不同，是选自由氢和 C_1-C_4 烷基所组成组的基团， R'' 是选自由 C_1-C_4 烷基所组成组成的基团， R_4 是选自由氢、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、羟基、卤素、三氟甲基、羧基、羟烷基、烷氧基羰基、 C_1-C_4 硫代烷基、磺酰基和亚磺酰基所组成组的基团；该方法包括：

(a) 使下式化合物与羧基化试剂反应，

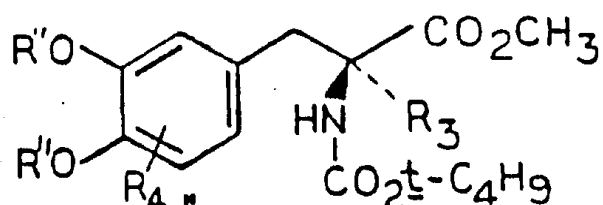


形成了下式化合物：



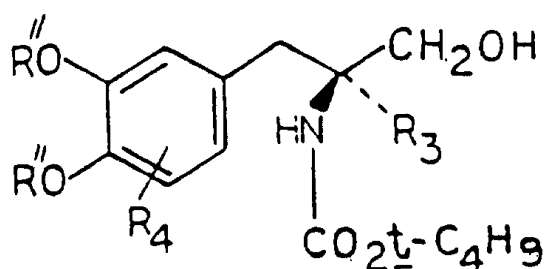
其中 R_3 和 R_4 的定义同上, 以及

(b) 使步骤(a) 的产物与烷基化试剂反应产生下式化合物:



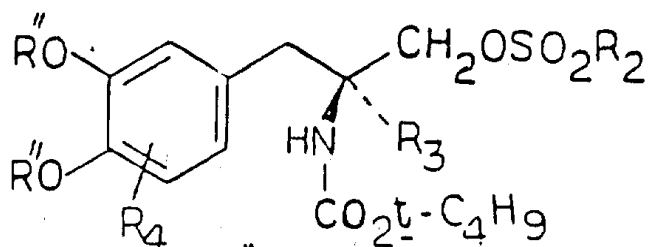
其中 R_3 、 R_4 和 R'' 的定义同上, 以及

(c) 使步骤(b) 的产物与选择性还原剂反应产生下式化合物:



其中 R_3 、 R_4 和 R'' 的定义同上, 以及

(d) 使步骤(c) 的产物与磺酰基化试剂反应以形成下式化合物:



其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R'' 的定义同上, 以及

(e) 使步骤(d) 的产物与酸反应, 然后与氢和钯反应以产生所述的化合物。

更特异性的是，可通过式Ⅲ中合成反应次序来进行手性合成。在二甲基甲酰胺中 L-DOPA 19 用二-叔丁基二碳酸酯处理可得到 (S)-N-(1-(1,1-二甲基乙氧基)羰基)-3-羟基-L-酪氨酸 20，在丙酮中它和碘甲烷、无水磺酸钾反应，可得到 (S)-N-(1,1-二甲基乙氧基)羰基)-3,4-二甲氧基-L-苯基丙氨酸甲酯 21，再用硼氢化锂对其进行还原，得到 (S)-1,1-二甲基乙基-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(羟甲基)乙基)碳酸酯 22，在二氯甲烷中，它和甲磺酰氯、三乙胺反应后得到 (S)-1,1-二-甲乙基-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(((甲磺酰基)氧基)甲基)乙基)氨基甲酸酯 23。化合物 23 用三氟乙酸处理，然后用 10%pd/C 和氢还原得到 (R)-3,4-二甲氧基--甲基-苯乙胺 24。化合物 24 用 3-氯代苯乙烯氧化物 25 和 N-(三甲基甲硅烷基)乙酰胺处理得到 (R,S)-和 (S,S)-3-氯-((2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲乙基)氨基)甲基)苯甲醇 26 混合物。在四氢呋喃中，26 和羰基二咪唑、三乙胺反应，然后用层析分离非对映异构体，可得到环化衍生物 27，使之与三溴化硼在二氯甲烷中反应得到 (R,R-5-(3-氯代苯基)-3-(2-(3,4-二羟基苯基)-1-甲乙基)-2-咪唑烷酮 28。化合物 28 然后与在丙酮中的二溴代丙二酸二乙基和无水碳酸钾反应得到 (R,R-5-(2-((5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-咪唑烷基)-丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯 29。化合物 29 与在乙醇中的 5N 氢氧化钠反应，然后通过反相色谱层析分离，得到 (R,R)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二钠盐 15。

可替换的是，使化合物 24 与 (R)-3-氯代苯乙烯氧化物反应而制得对映体纯的 15。正如 Corey, J, Am. Chem, Soc., 109, 5551 (1987) 所述的使相应的 X-氯代酮不对称还原，然后通过碱催化闭合成环氧化物可制备对映体纯的环氧化物。

本发明的活性化合物可作为药物组合物而口服，例如药物组合

物是本发明活性化合物与惰性稀释剂或与可吸收可食用的载体一起的组合物，或它们可包含于硬或软壳胶囊，或它们可包含于片剂中，或它们每天直接掺合至食用的食物中。对于口服治疗给药，这些活性化合物可与赋形剂相混合而形成片剂、丸剂、胶囊剂、安瓿剂、香粉剂、酏剂、悬浮液、糖浆剂等。这类组合物及制剂应至少含有0.1%活性化合物。当然，在这些组合物中的活性化合物的百分比可不同，通常是单位重量约2%—60%之间。在这类治疗有用的组合物中活性化合物的量必是能得到有效剂量的量。

活性组分的有效剂量视使用的特定化合物、使用类型、治疗的病情及病情的严重性不同而不同。

当每天使用本发明化合物的剂量为0.1mg—1mg/kg动物体重，较好地每天分成2—6次或呈缓释形式使用，一般可以满意地得到治疗糖尿病和/或高血糖症。对于大多数哺乳动物，每天的总剂量为3.5—140mg，较好地为约3.5mg—5mg。对于70公斤的成人，每天总剂量一般从约7mg—约70mg调整该剂量范围可以提供最佳治疗反应。

当治疗与糖尿病和/或高血糖结合的肥胖症或单独治疗肥胖症时，若本发明化合物的每天剂量为约1mg—10mg/kg动物体重，较好地划分成一天两至六次或呈缓释形式进行使用，则通常可得到满意的效果。对于大多数大的哺乳动物，每天的总剂量是约35mg—1,400mg，较好地为约35mg至50mg。对于70kg成人而言，每天总剂量一般为约70mg—700mg。对该剂量范围进行调节以得到最佳治疗反应。

片剂、丸剂、胶囊剂等也含有诸如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶的粘合剂；诸如磷酸二钙的赋形剂；诸如玉米淀粉、土豆淀粉、藻酸的分散剂；诸如硬脂酸镁的润滑剂以及诸如蔗糖、乳糖或糖类的甜味剂。当剂型为胶囊时，它除了含有上述类型的物质外，还含

有诸如脂肪油那样的液体载体。

还有种种其它物质可作为剂型包衣或改进剂型的物理性能。例如，片剂可用紫胶、糖或紫胶及糖两者进行包衣。除了活性组分、作为甜味剂的糖类、作为防腐剂的 α -羟基苯甲酸甲酯和丙酯外，糖浆剂或酏剂可含有染料及诸如樱桃或橙调味的调味剂。

这些活性化合物也可非肠胃道给药。在水中使这些活性化合物与诸如羟丙基纤维素的表面活性剂混合可制得这些化合物的溶液或悬浮液，分散剂也可在甘油、液体聚乙二醇以及它们在油中的混合物中制得。在普通贮存及使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

适合注射用的药剂包括消毒的水溶液或分散剂以及用于即刻配制成消毒注射溶液或分散液的消毒粉末。在所有的情况下，剂型必须进行消毒并成为易于注射的流体。在制备和贮备条件下必须稳定并必须保护其不受诸如细菌和真菌的侵袭污染作用。载体可以是溶剂或分散介质，包括诸如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇及液体聚乙二醇）、其适当的混合物用及蔬菜油。

本发明的化合物也可用来增加食用动物，即有蹄动物和家禽中瘦肉的沉积和/或增加瘦肉与脂肪的比率。

通常使本发明化合物与充足量的动物喂料相混合使化合物在喂料中为 1—1000ppm，这样动物喂料组合物可有效地增加家禽、猪、羊、山羊家庭宠物和牛的瘦肉沉积并改善瘦肉与脂肪的比率。

通过使约 75%—95%（重量）本发明化合物与约 5%—25%（重量）合适的载体或稀释剂相混合来制得动物喂料。适合于组成喂料组合物的载体包括：苜蓿粉、大豆粉、棉花籽饼膳食、亚麻子油膳食、氯化钠、玉米粉、甘蔗糖蜜、脲素、骨粉、玉米棒子粉等。载体促进了活性组分均匀地分散于所掺入的喂料中。因此，它使活性组份充分地分配于喂料中，保证其良好分散性，这是一个重要作用。

若原料用于食物的顶部勾芡调料，它可以有助于使活性材料均匀地分散在勾芡食物的上部。

猪、牛、羊和山羊的较好药用喂料通常含有 0.01—400 克活性组分/吨喂料，对这些动物喂料的最适最通常为约 50—300 克/吨喂料。

较好的家禽和家庭宠物喂料常含有约 0.01—400 克活性组分/吨喂料，较好地是 10—400 克活性组份/吨喂料。

对于非胃肠道使用，本发明化合物可制备成糊剂或丸剂并作为插入使用，通常在动物的头或耳朵的皮肤下插入，它增加了瘦肉沉积并改善了瘦肉与脂肪比率。

通常，非肠道胃给药包括：注射足量的本发明化合物，使动物剂量为 0.001—100mg 活性物质/kg 动物体重/天。对于猪、牛、羊和山羊的优选剂量范围是 0.001—50mg 活性组份/kg 体重/天；而对于家禽和家庭宠畜物的剂量水平范围是 0.001—35mg/kg 体重/天。

通过将活性化合物分散入诸如花生油、芝麻油、玉米油或类似物的药学上可接受的油中而制成糊剂。

通过使本发明化合物与诸如聚乙二醇、巴西棕榈蜡等的稀释剂相混合并加入诸如硬脂酸镁或硬脂酸钙的润滑剂以改善丸化剂过程而制得含有效量本发明化合物的丸剂。

当然，可以给动物使用多于 1 个的丸药以达到所需的剂量水平从而提供出增长的瘦肉沉积并改善瘦肉与脂肪的比率。此外，已发现在动物治疗期间为了维持动物体内适当的药物水平也可定期地进行插入剂使用。

本发明的方法有几个优点：对于希望宠畜增加瘦肉并从宠畜中除去脂肪的主人或兽医来说，本发明提供了实现这样愿望的方法，用本发明的方法可得到瘦肉型动物使在肉类工业中有较高的价格。

表 V 列出了本发明化合物对动物生长调节评估的结果。

试验化合物抗脂肪形成的评估—小白鼠研究

对 55 天的 CFI 雌性小鼠称重,5 个为一组分配至笼中使各笼间的体重差别最少。对任意指定的笼子进行处理。

每次处理在 1—3 个实例中进行,即对 3 个笼中的各自 5 个小鼠进行处理。有 10 个笼子中的各自 5 个对照小鼠。将试验化合物以指定的剂量水平混入食物中。在 12 天的试验期间随意地供给食物和水。称重 5 个一组的小鼠并测定体重增加。通过使颈部断开来杀死小鼠。除去每个小鼠的子宫右侧脂肪垫。将每笼 5 个小鼠的脂肪垫作为一个单位称重。用脂肪垫的绝对重量和绝对体重来测定脂肪对体重比率。

可见动物脂肪垫重量减少一般表明处理动物总体内脂肪的减少。

表 V

试验化合物的重新分配效果

化合物	剂 量	对 照 上 的 增 长	对 照 物 上 的 减 少 脂 肪 %	脂 肪 对 体 重 比
PPM	AGR%			
1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸 5-[2-[(2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基]丙基]-,二钠盐,(R*,R*)-(+/—)	200	—3.47	56.76	1:29
1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸 5-[2-[(2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基]丙基]-,二甲酯,氢溴化物(R*,R*)-(+/—)	200	12.90	65.51	1:43
1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸 5-[2-[(2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基]丙基]-,二钠盐,(R-(R*,R*))]	200 100 50	14.3 4.36 —9.23	53.65 58.19 54.35	1:33 1:33 1:26
1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸 5-[2-[(2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基]氨基]丙基]-,二(1-甲基)酯,氢氯化物,[R-(R*,R*)]	200 100 50	23.92 9.74 15.58	60.25 60.90 68.01	1:43 1:40 1:32 1:13

* AGR- 动物生长调节增长

化合物显示出良好的减肥活性而不干扰正常动物的生长。
下列特定实施例阐述了本发明。它们不以任何方法来限定权利要求书。

实施例 1

(R^{*}, R^{*})-(+/−)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基) 氨基) 丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二甲酯。

在氩气氛下向 53.2 克三甲基硅氟化物和 0.5 克无水氯化铝的混合物中滴加 75.3 克 3-氯代苯甲醛，滴加速率是保持反应温度不超过 80℃。让混合物搅拌 30 分钟，然后过滤并用醚洗涤。将合并的滤液及洗液蒸发，得到一个油状物，使其在 Kugelrohr 上蒸馏得到 107.4 克 O-三甲基硅烷基-3- 氯代苯乙醇腓(70 —77℃) 的淡黄色液体。

在 40 分钟并在 20℃水浴中，搅拌下向 34.7 克硼氢化钠和 500ml 四氢呋喃的混合物中加入 104.6 克三氟乙酸。在 45 分钟内分批加入 110 克- 三甲基硅烷基-3- 氯代苯乙醇腓，然后加入 1.50ml 四氢呋喃。使混合物在 20℃水浴中搅拌过夜，然后在冰浴冷却下滴加 500ml 水。然后使混合物在室温下搅拌 1 小时，通过硅藻土过滤，用四氢呋喃洗涤，合并滤液和洗液减压浓缩直至除去大多数四氢呋喃。加入 250ml 水及 150ml 浓盐酸，在蒸气浴中使溶液加热 1.5 小时，冷却并用二氯甲烷萃取两次。合并萃取的水相，在冰浴中用 200ml 10N 氢氧化钠成强碱性，并用二氯甲烷萃取四次。合并二氯甲烷萃取液，用水洗涤两次，干燥并蒸发成黄色油。使该油状物溶于醚中，通过硅藻土过滤并蒸发成油状物。该油状物在 Kugelrohr 上得到 58.73 克 2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙胺的稠厚橙色油。

使 4 克 2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙胺，4.53 克 3,4-二甲氧基苯基丙酮，2 克氰基硼氢化钠和 40ml 甲醇的混合物搅拌 3 小时，后经后处理得到 7.5 克油状物。该油状物通过层析纯化，用己烷：乙酸乙酯

(1:1),然后用乙酸乙酯洗脱,得到 5.35 克 3-氯- α -(((2-(3,4-二甲氧苯基)-1-甲乙基)氨基)甲基)苯甲醇,为稠厚黄色浆液体。

使 4.39 克 3-氯- α -(((2-(3,4-二甲氧苯基)-1-甲乙基)氨基)甲基)苯甲醇、4.5 克羰基二咪唑、13ml 三乙胺和 45ml 四氢呋喃的混合物搅拌过夜,然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。合并萃取液,用 2N 盐酸洗涤两次,用盐水洗涤一次,干燥并蒸去溶剂,得一油状物。该油状物经层析分离,用己烷:乙酸乙酯(3:1 至 2:1)洗脱。合并 16—19 馏份并蒸发,得到 2.02 克无色糖浆。向 1.71 克该浆状物在 70ml 二氯甲烷中的冰冷却溶液中滴加入 1.3ml 三溴化硼。使混合物在 0°—5 °C 下搅拌 15 分钟,然后在室温下搅拌 20 分钟,加入少许水,搅拌 20 分钟,分离出二氯甲烷层,用盐水洗涤,干燥并蒸发,得到 1.6 克(R*,S*)-(+/-)-5-(3-氯代苯基)-3-(2-(3,4-二羟苯基)-1-甲乙基)-2-咪唑烷酮的泡沫固体。

使 0.8 克上述咪唑烷酮、0.74 克二溴代丙二酸二乙酯、1.2 克无水碳酸钾和 20ml 丙酮在加入几滴二溴代丙二酸二乙酯下搅拌过夜。过滤混合物,用丙酮洗涤,合并滤液和洗涤液,蒸发得一黄色油。使该油状物通过快速层析纯化,用 5%丙酮-甲苯洗脱。合并纯的馏分,并蒸发得到 766mg (R*,S*)-(+/-)-5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧代-3-咪唑烷基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯,为一无色油。

使 636mg 上述二乙酯,23ml 5N 氢氧化钠和 44ml 乙醇在氩气下加热回流过夜,然后冷却,蒸发,使残留固体放于甲醇中,放在冰浴中并将氯化氢气体通入溶液中达 3—4 分钟。将该混合物搅拌 1.5 小时,然后小心倒入饱和的碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤乙酸乙酯萃取液,干燥,过滤并蒸发,得油状物,该油状物通过快速层析纯化,用乙酸乙酯洗脱,合并纯化的部分并蒸发得到 264mg 无色油,即所需产物。

实施例 2

(R^{*},S^{*})-(+/—)-((5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷基)丙基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)双(亚甲氧基)二乙酸二甲酯。

使 1.63 克(R^{*},S^{*})-(+/—)-5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷基)丙基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯和 2.5 克硼氢化锂在 25ml 无水四氢呋喃中反应,得到 1.26 克白色泡沫状的相应醇。

590mg 60% 氢化钠用己烷洗涤三次,在氩气氛下在 5 分钟期间向内加入 10ml 无水四氢呋喃以及 1.24 克(R^{*},R^{*})-(+/—)-15-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸在 10ml 无水四氢呋喃中的溶液。使该溶液搅拌 5 分钟,然后在 10 分钟期间加入 1.36 克溴化乙酸甲酸。该混合物搅拌过夜后倒入氯化铵水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次,合并萃取液,干燥并蒸发成油状物,经层析纯化得到 1.03 克淡黄色油状的所需产物。

实施例 3

(R^{*},R^{*})-(+/—)-3-2-(2,2-双((2-羟乙氧基)-甲基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲乙基)-5-(3-氯代苯基)-2-噁唑烷酮

使 420mg (R^{*},R^{*})-(+/—)-((5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷基)丙基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)双(亚甲氧基)二乙酸二甲酯、0.75 克硼氢化锂和 10ml 无水四氢呋喃的混合物反应 1.5 小时,得到 340mg 乳白色状所需产物。

实施例 4

(R^{*},R^{*})-(+/—)-((5-(2-2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)二(亚甲氧基)二乙酸二甲酯,使 370mg (R^{*},R^{*})-(+/—)-5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷

基)丙基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二基)双(亚甲氧基)二乙酸二甲酯、9ml5N 氢氧化钠和 19ml 无水乙醇混合物回流过夜,然后冷却,用浓盐酸酸化至 pH5 并真空蒸发至干燥。将残留物溶于 20ml 甲醇中,然后用氯化氢气体饱和并搅拌 1.5 小时。将混合物倒入碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯萃取两次。合并萃取液,用盐水洗涤,干燥并蒸发。残留物通过快速层析纯化,用乙酸乙酯洗脱得到 220mg 淡黄色稠厚油的所需产物。

实施例 5

(R^{*},R^{*})-(+/)- α -(((2-(2,2-双((2-羟乙氧基)-甲基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-甲乙基)氨基)甲基)-3-氯代苯甲醇

在氩气下使 270mg (R^{*},R^{*})-(+/)-3-(2-(2,2-双((2-羟乙氧基)甲基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)-1-(甲乙基)-5-氯代苯基)-2-噁唑烷酮,200ml 乙醇和 5ml 5N 氢氧化钠的混合物回流 8 小时,然后倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取两次,合并萃取液,用盐水洗涤,干燥并蒸发,残留物用快速层析纯化,用二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵(250:35:5)洗脱。合并馏分 3 和 4,蒸发得到 170mg 稠厚黄色油的所需产物。

实施例 6

(R^{*},R^{*})-(+/)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二钠盐

使(R^{*},R^{*})-(+/)-5-(2-(5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷基)丙基)-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯), (550mg, 1.09mmol)、5N NaOH (15ml)和蒸馏水(15ml)的溶液在氩气氛下回流加热 17 小时。让溶液冷却,然后用浓盐酸酸化至 pH9 得到大量白色固体沉淀。过滤混合物,固体用水洗涤。将合并的滤液和水洗涤液(53ml)进样到 C 反相硅胶(75ml)柱,首先用 MeOH(150ml)洗涤,然后用 pH8.5 溶液洗脱产物然后用 MeOH:水(1:1)洗脱下

来。蒸发含有产物的馏份得到黄色油，加入 MeOH 后成为粉末固体。收集该固体并用乙醚洗涤得到干燥的白色粉末，395mg(78%)。

实施例 7

(R*,R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸，二甲酯，溴氢酸盐

在无水甲醇(20ml)中滴加入蒸馏过的乙酰溴(20 滴)并搅拌此溶液 5 分钟。向该溶液中加入(R*,R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸，二钠盐(500mg,1.09mmol)，使溶液在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶液得到褐色油，使之溶于氯仿中并过滤以除去溴化钠。蒸发氯仿，向所得的褐色油中加入乙醚得到米色固体。收集固体并用乙醚洗涤得到干燥粉末(520mg,90%)。用乙腈- 醚重结晶得到分析纯样品，熔点 145 —147 °C。

实施例 8

(R,R)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二钠盐和(S,S)-5-(2-((2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸，二钠盐，

使(R*,R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3- 氯代苯基)-2-羟乙基氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二甲酯溴氢酸盐(1.00 克,1.88mmol 三乙胺(0.48 克,4.71mmol)和(S)-(-)-2-三氟甲基-2- 甲氧基苯基乙酰氯(0.54 克,2.26mmol)在 10ml 二氢甲烷中的溶液在室温下搅拌 3 天。用 50ml 醚稀释此黄色溶液并依次用 2N HCl、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。对有机溶液进行干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩到黄色油。通过制备 HPLC(硅胶，己烷：乙酸乙酯 4:1)纯化，得到：(1)较小极性的异构体，229mg(18%) 和(2) 较大极性的异构体 248mg(20%)，两者均为干燥泡沫物。

使较大极性的异构体(235mg, 0.353mmol)在氩气下于乙醇(4ml)和5N NaOH(2ml)的溶液中加热回流24小时。使溶液冷却并用浓盐酸酸化至pH9,形成了很白的固体。使整个混合物在快速层析上进样,该闪蒸快速层析柱是如同在(R*,S*)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二钠盐实验中所述的那样制备的C₁₈硅胶(40ml)来装柱。用前述的相同方法分离产物。得到了白色粉末(117mg,71%)的产物(单一对映体),通过使较小极性的非对映异构体进行相似的水解而得到另一种对映体。

实施例 9

(R,R)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸,二钠盐

使25克L-DOPA、27.7克二碳酸二叔丁酯在300ml二甲基甲酰胺中的混合物在65℃下加热22小时,冷却,倒入5%枸橼酸溶液中,用乙酸乙酯萃取两次。乙酸乙酯萃取液用盐水洗涤,干燥,过滤并蒸发得到31.0克(S)-N-(1,1-二甲基乙氧基)羰基-3-羟基-L-酪氨酸的褐色油。

使31.0克上述碳酸叔丁酯衍生物、52ml碘甲烷和145克无水碳酸钾在300ml丙酮中的混合物加热回流20小时,冷却,过滤并蒸去溶剂,得到残留物。然后残留物在水和二氯甲烷间分配。用盐水洗涤二氯甲烷萃取物,干燥,过滤并蒸发得到27克(S)-N-(1,1)-二甲基乙氧基)羰基-3,4-二甲氧基-L-苯基-丙氨酸甲酯的黄色固体。

使27.0克上述酯的衍生物,3.7克硼氢化锂和180ml四氢呋喃反应18小时,得到22.0克(S)-1,1-二甲乙基-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-(羟甲基)乙基)氨基甲酸酯的白色固体。

使7ml甲磺酰氯加至22.0克上述羟甲基衍生物、15ml三乙胺在140ml无水四氢呋喃中。在室温下搅拌2小时,用水稀释,用乙酸

乙酯萃取。用 2N 盐酸、1N 氢氧化钠、盐水洗涤乙酸乙酯萃取液，然后干燥、过滤并蒸发得到 25.0 克(S)-1,1-二甲乙基-(2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-((甲磺酰基)氧基)甲基)乙基)氨基甲酸酯的白色固体。

使 18.0 克上述甲磺酰基衍生物和 35ml 三氟乙酸在 80ml 氯甲烷中的混合物反应 18 小时，蒸去溶剂得到灰色油。使油溶于乙醇中，加入 15 克乙酸钠及 1.8 克 10% 钨炭，然后使所得的混合物在 Parr 振荡器中氢化反应过夜。滤去催化剂，蒸发滤液得到油状物，该油状物通过 Kugelrohr 蒸馏纯化得到 5.8 克(R)-3,4-二甲氧基-甲基苯乙胺的白色固体。

使 420mg 上述胺及 311mg N-(三甲基硅烷基)乙酰胺在 2ml 二甲亚砜中的混合物在室温下搅拌 1 小时。将 349mg 3-氯代苯乙烯氧化物在 0.3ml 二甲亚砜中的溶液加至上述混合物中，让所得的混合物在 65℃—70℃ 间反应 20 小时，冷却，倒入冰和浓盐酸的混合物中，搅拌，用 10N NaOH 碱化并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤乙酸乙酯萃取物，干燥，过滤并蒸发得到油状物，使之通过快速层析化得到 489mg(R,S)和(S,S)-3-氯- α -(((2-(3,4-二甲氧基苯基)-1-甲乙基)-氨基)甲基)苯甲醇。

使 1.4 克上述苯甲醇衍生物、1.39 克羰基二咪唑、3.5ml 三乙胺和 15ml 四氢呋喃的混合物搅拌过夜，然后倒入水中并用乙酸乙酯萃取两次。乙酸乙酯萃取液用 2N 盐酸、盐水洗涤，干燥并蒸发成油状物，使油状物经层析分离，用己烷：乙酸乙酯(3:1—2:1)洗脱，合并含有底部油渍的馏份并蒸发得到 318mg 无色油。向 300mg 该油的冰冷溶液中滴加入 0.23ml 三溴化硼。使混合物在 0℃—5℃ 下搅拌 15 分钟，然后在室温下搅拌 20 分钟，加入少许水以中止反应并搅拌 20 分钟。分离出二氯甲烷层，用盐水洗涤，干燥并蒸发 254mg (R,R)-5-(3-氯代苯基)-3-(2-(3,4-二羟基苯基)-1-甲乙基)-2-咪唑烷

酮的泡沫状固体。

使上述的 240mg 噁唑烷酮、234mg 溴代丙二酸二乙酯、450mg 无水碳酸钾和 10ml 丙酮的混合物搅拌过夜，过滤，用丙酮洗涤并蒸发成褐色油。该油通过快速层析纯化，用 5% 在甲苯中的丙酮洗脱，合并纯化的馏份并蒸发得到 237mg (R,R)-5-(3-氯代苯基)-2-氧基-3-噁唑烷基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯的无色油。

使 234mg 上述二乙酯、8.5ml 5N 氢氧化钠和 17ml 乙醇的混合物在氩气下加热回流过夜，冷却，然后用浓盐酸酸化至 pH9，形成大量白色固体沉淀。过滤混合物，固体用水洗涤。使合并的滤液及水洗涤负载至 C₁₈ 反相硅胶装柱的柱上，首先用甲醇 64(ml)，然后用 pH8.5 溶液洗涤。产物用甲醇：水(1:1)洗脱。蒸发含有产物的馏份得到黄色油，加入甲醇后则形成了粉状固体。收集固体并用醚洗涤得到 8.5mg 该实施例的化合物，为白色固体。

实施例 10

(R*,R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯，溴氢酸盐

重复实施例 7 中制备二甲酯的过程，用乙醇代替甲醇以产生本实施例化合物的白色粉末，熔点 174—176 °C。

实施例 11

(R*,R*)-(+/-)-5-(2-((2-(3-氯代苯基)-2-羟乙基)-氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二异丙酯溴氢酸盐

重复实施例 7 中二甲酯的制备过程，用 2-丙醇代替甲醇以产生本实施例化合物的米色粉末，熔点 170—172 °C

实施例 12—107

除了起始化合物上取代基有所不同外，重复实施例 1 的过程。表 A 列出了根据本发明所产生的化合物。

表 A

实施例

化合物

- 12 5-(2-((2-(2,3-二氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二甲酯
- 13 5-(2-((2-(3-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二乙酯
- 14 5-(2-((2-(3-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二丁酯
- 15 5-(2-((2-(3-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二甲酯
- 16 5-(2-((2-(3,4-二氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二乙酯
- 17 5-(2-((2-(3-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二丁酯
- 18 5-(2-((2-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二甲酯
- 19 5-(2-((2-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二乙酯
- 20 5-(2-((2-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二丁酯
- 21 5-(2-((2-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二甲酯
- 22 5-(2-((2-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二乙酯
- 23 5-(2-((2-(3-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二丁酯
- 24 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3- 苯并间二氧杂环戊烯-2,2- 二羧酸二甲酯

- 25 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 26 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 27 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 28 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 29 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)戊基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 30 5-(2-((2-(3-三氟甲基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 31 5-(2-((2-(3-三氟甲基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 32 5-(2-((2-(3-三氟甲基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 33 5-(2-((2-(3-三氟甲基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,4-二羧酸二甲酯
- 34 5-(2-((2-(3-三氟甲基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 35 5-(2-((2-(3-三氟甲基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 36 5-(2-((2-(3-甲氧基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯
并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸，二甲酯
- 37 5-(2-((2-(3-甲氧基-4-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-
1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 38 5-(2-((2-(3-甲氧基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯
并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯

- 39 5-(2-((2-(3-甲氧苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 40 5-(2-((2-(3-甲氧苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 41 5-(2-((2-(3-甲氧苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 42 5-(2-((2-(3-甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 43 5-(2-((2-(3-甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 44 5-(2-((2-(3-甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 45 5-(2-((2-(3-甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 46 5-(2-((2-(3-甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 47 5-(2-((2-(3-甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 48 5-(2-((2-(3-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 49 5-(2-((2-(3-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 50 5-(2-((2-(3-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 51 5-(2-((2-(3-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 52 5-(2-((2-(3-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯

- 53 5-(2-((2-(3-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 54 5-(2-((2-(3-甲酯基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 55 5-(2-((2-(3-甲酯基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 56 5-(2-((2-(3-甲酯基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 57 5-(2-((2-(3-甲酯基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 58 5-(2-((2-(3-甲酯基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 59 5-(2-((2-(3-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 60 5-(2-((2-(3-甲酯基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 61 5-(2-((2-(3-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 62 5-(2-((2-(3-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 63 5-(2-((2-(3-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 64 5-(2-((2-(3-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 65 5-(2-((2-(3-甲基硫代-4-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丁
基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 66 5-(2-((2-(3-氰基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯
并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯

- 67 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 68 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 69 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 70 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 71 5-(2-((2-(3-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丁酯
- 72 5-(2-((2-(2-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 73 5-(2-((2-(2-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 74 5-(2-((2-(2-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 75 5-(2-((2-(2-溴苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二丙酯
- 76 5-(2-((2-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 77 5-(2-((2-(2-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 78 5-(2-((2-(2-三氟甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 79 5-(2-((2-(2-三氟甲基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 80 5-(2-((2-(2-甲氧基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯

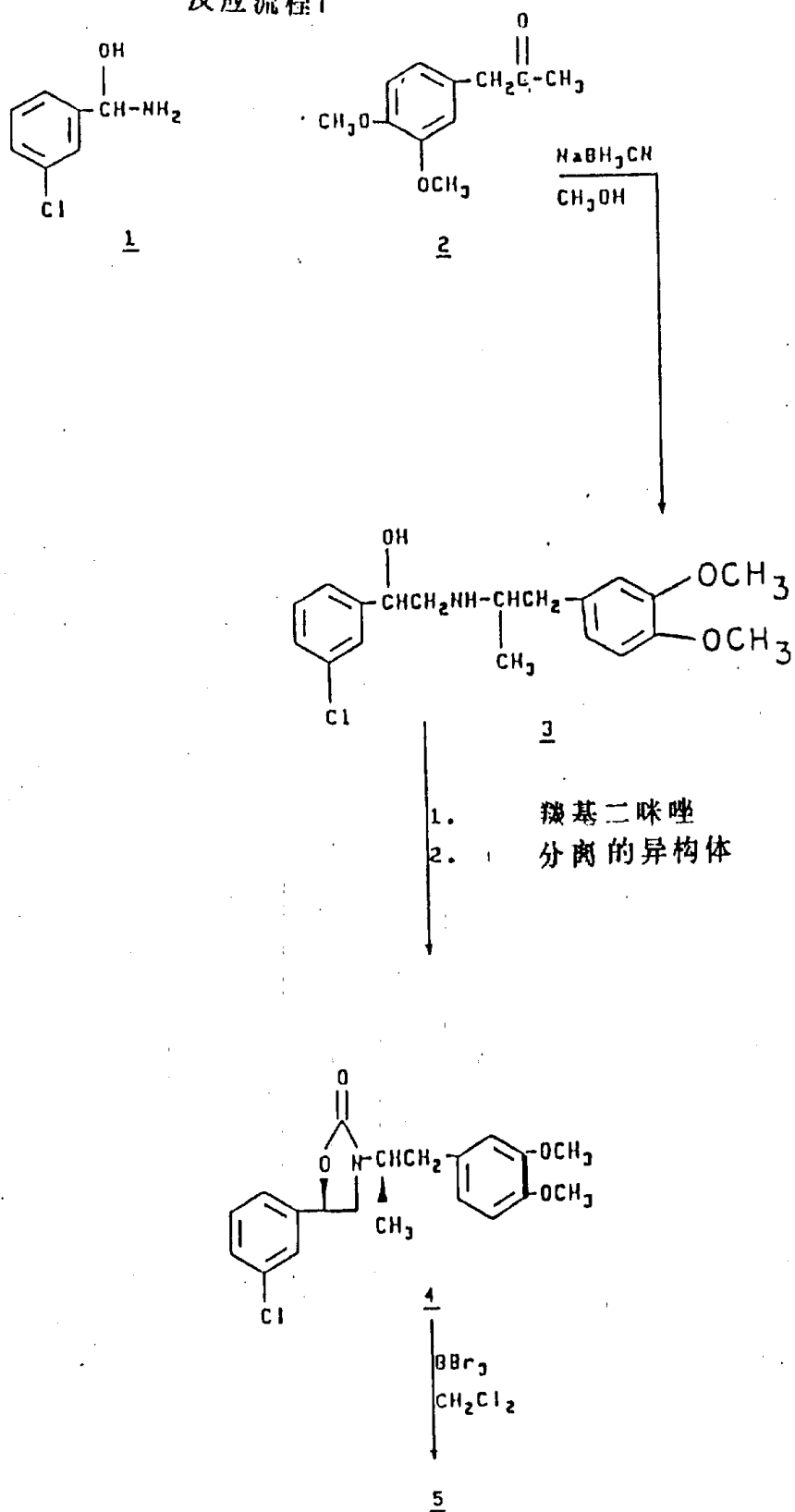
- 81 5-(2-((2-(2-甲氧基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 82 5-(2-((2-(2-甲苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 83 5-(2-((2-(2-甲苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 84 5-(2-((2-(2-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 85 5-(2-((2-(2-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 86 5-(2-((2-(2-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 87 5-(2-((2-(2-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 88 5-(2-((2-(2-乙氧基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 89 5-(2-((2-(2-乙氧基-3-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二乙酯
- 90 5-(2-((2-(4-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 91 5-(2-((2-(4-氯苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 92 5-(2-((2-(4-碘代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 93 5-(2-((2-(4-碘代苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 94 5-(2-((2-(4-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯

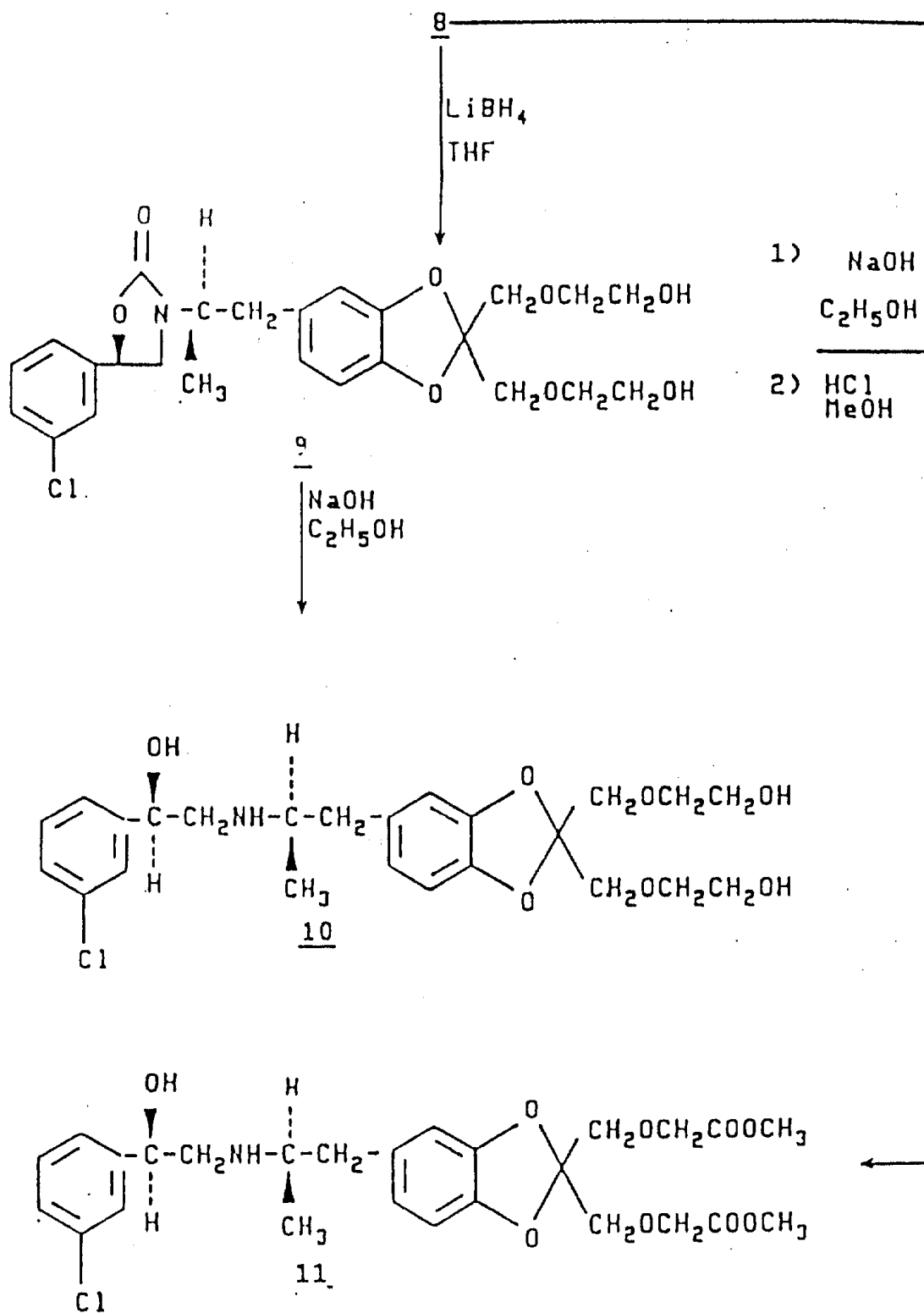
- 95 5-(2-((2-(4-氟苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 96 5-(2-((2-(4-三氟甲苯)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯
并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 97 5-(2-((2-(4-三氟甲苯)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯
并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 98 5-(2-((2-(4-甲氧基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烷-2,2-二羧酸二甲酯
- 99 5-(2-((2-(4-甲氧基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 100 5-(2-((2-(4-乙苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 101 5-(2-((2-(4-乙苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-苯并
间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 102 5-(2-((2-(4-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 103 5-(2-((2-(4-二甲氨基苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 104 5-(2-((2-(4-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 105 5-(2-((2-(4-甲基硫代苯基)-2-羟乙基)氨基)丁基)-1,3-
苯并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 106 5-(2-((2-(4-氟基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯
并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯
- 107 5-(2-((2-(4-氟基苯基)-2-羟乙基)氨基)丙基)-1,3-苯
并间二氧杂环戊烯-2,2-二羧酸二甲酯

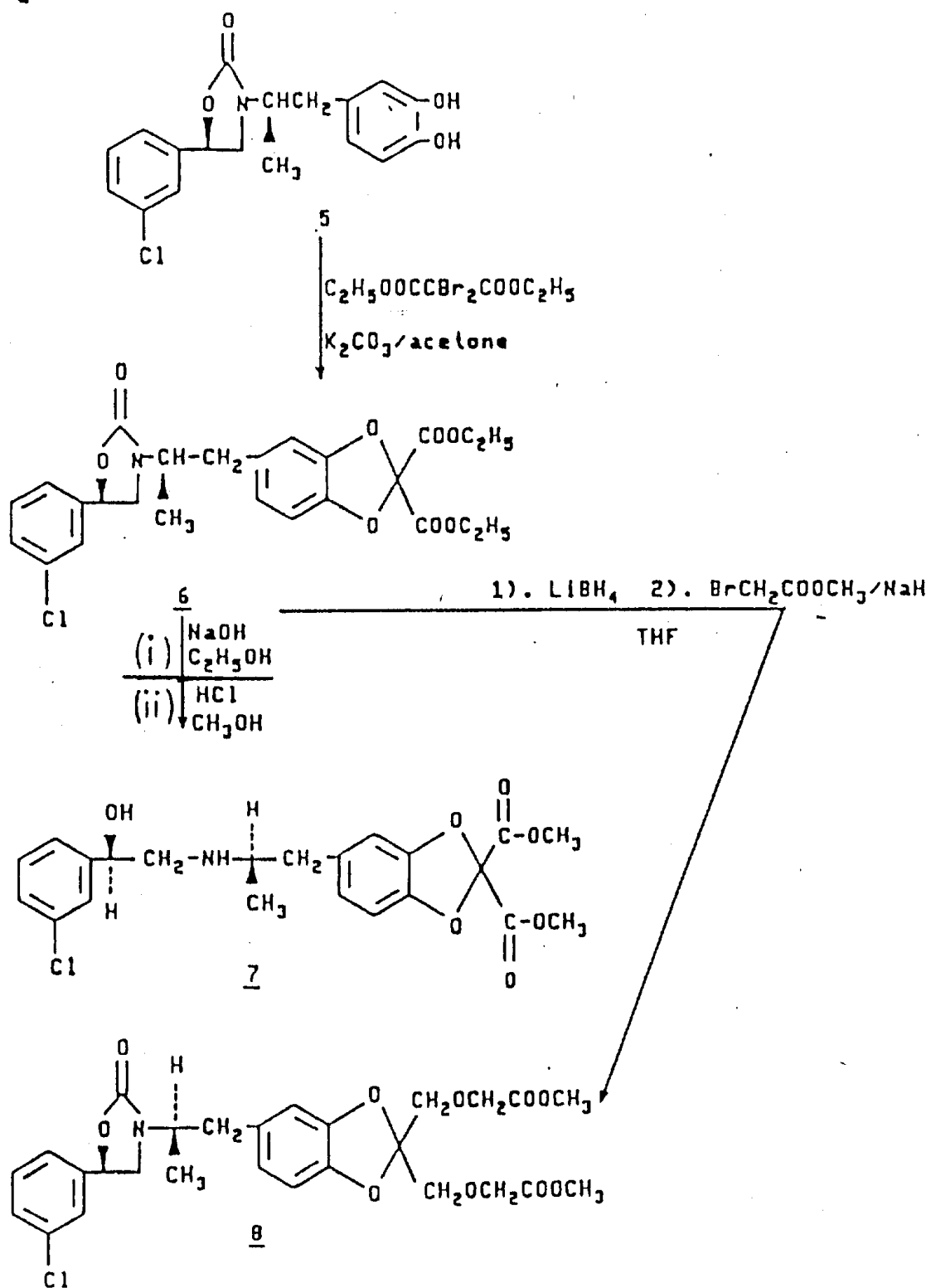
本文列出了上述提及的专利及公开发表文章作为参考。

该技术领域的人员根据上述详细的说明书可对本发明作出许多变动。所有这类显而易见的改进属于权利要求书的范围。

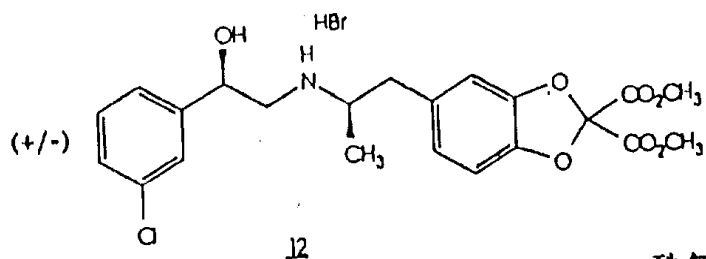
反应流程 I





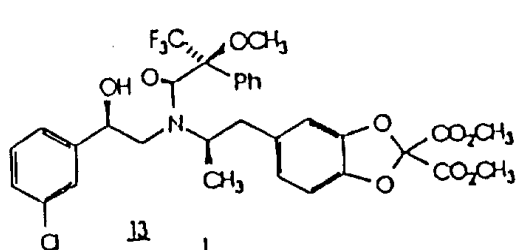


反应流程 II

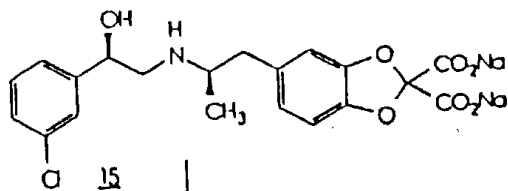


酰氯/4-二甲基氨基吡啶

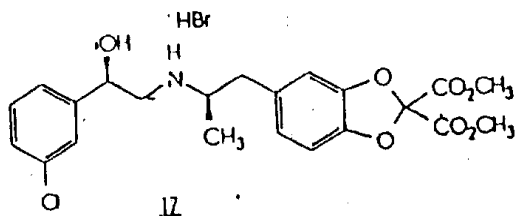
1.
 2. HPLC Separation



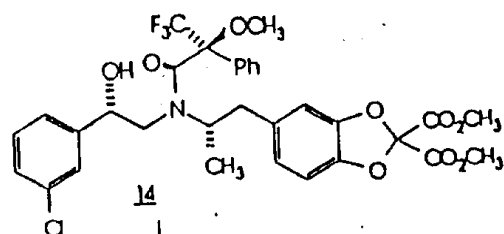
1. NaOH/EtOH
 2. 反相



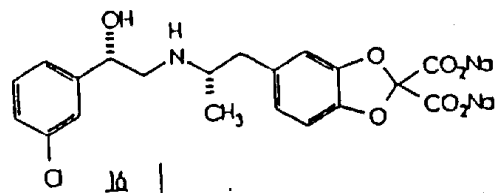
HBr/MeOH



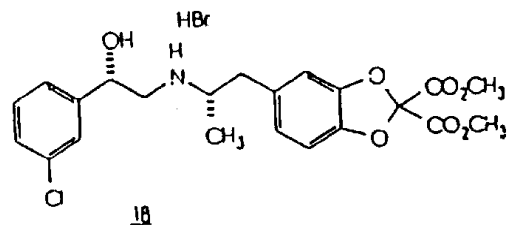
+



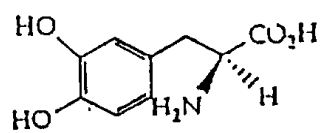
1. NaOH/EtOH
 2. 反相



HBr/MeOH



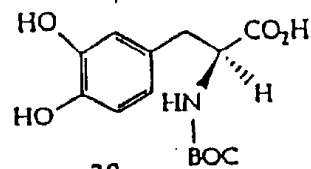
流程 III



19

二-叔丁基的碳酸酯

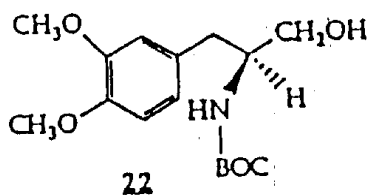
DMF



20

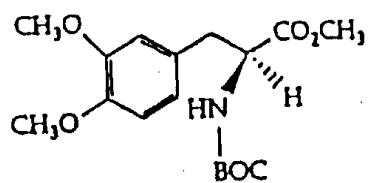
CH₃I

anhy. k₂CO₃



22

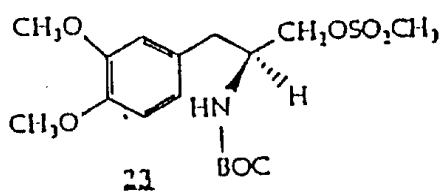
LiBH₄



21

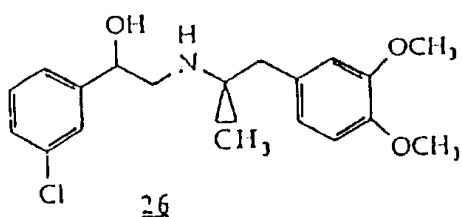
CH₃SO₂Cl

Et₃N

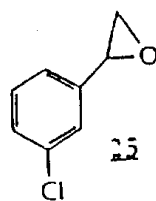


23

1) CF₃CO₂H
2) 10% Pd/C, EtOH
N₂oAC

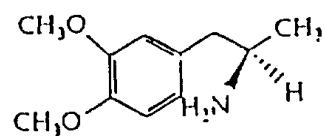


26



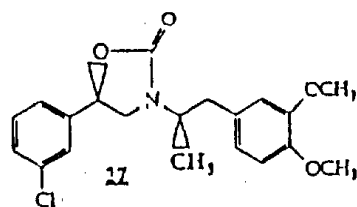
25

CH₃CONHSi(CH₃)₃

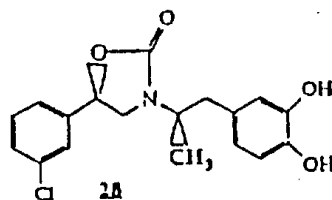


24

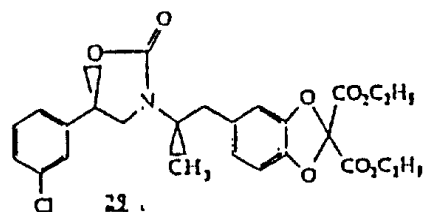
- 1) 羧基二咪唑
- 2) 分离异构体



$\text{BBr}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2$

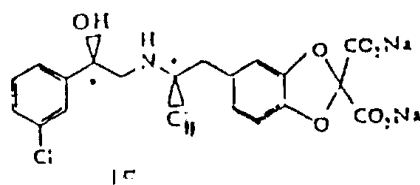


$\text{Br} \begin{array}{c} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$



1) 5N. NaOH, EtOH

2) 反转相



说明书附图

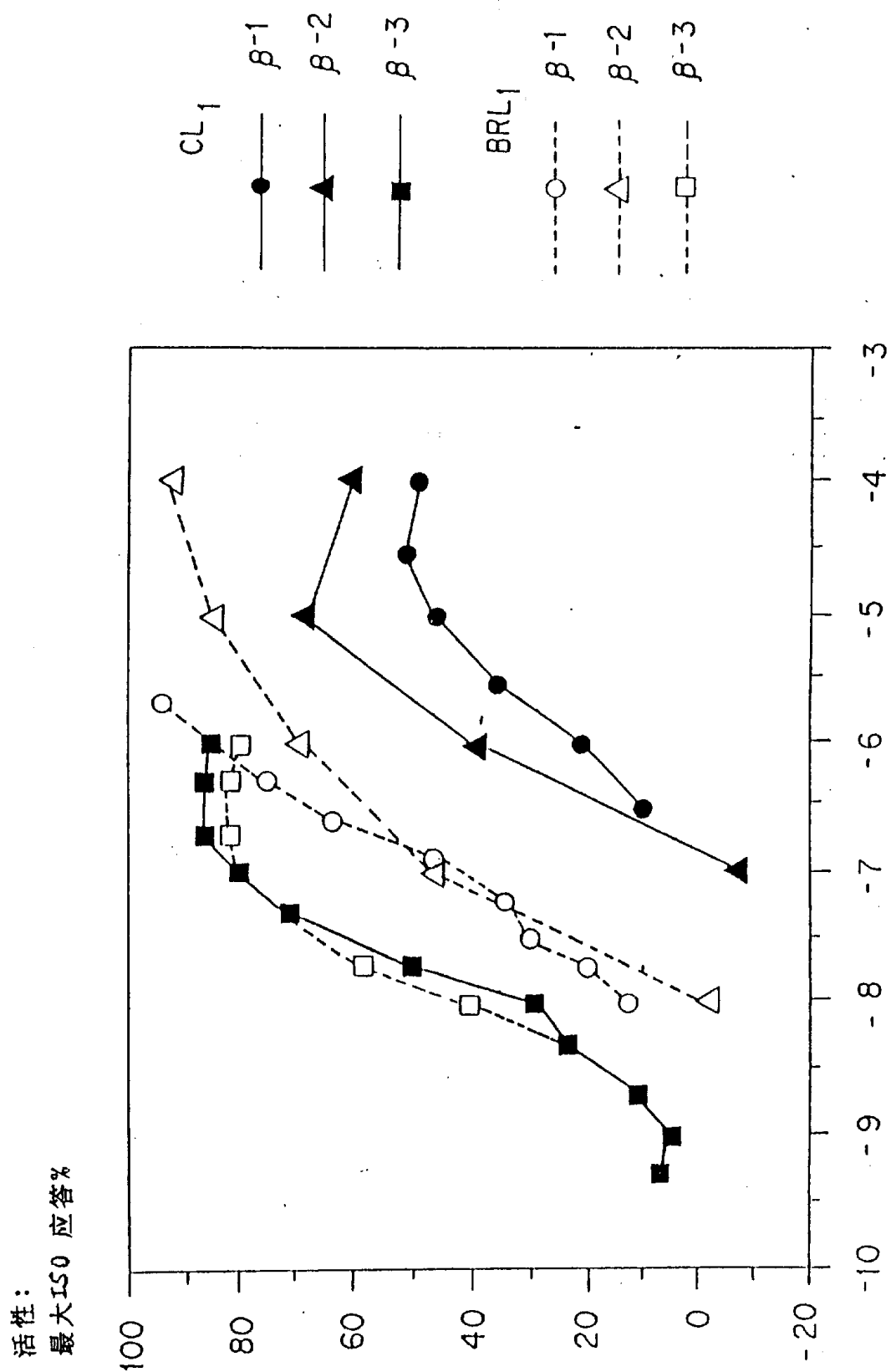


图1

活性：
最大的ISO 应答%

