

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02827953.0

[51] Int. Cl.

C07C 43/23 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
C07C 33/26 (2006.01)
C07C 215/68 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100376530C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 8/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.12.6 [21] 申请号 02827953.0

[30] 优先权

[32] 2001.12.10 [33] FR [31] 01/15924

[86] 国际申请 PCT/FR2002/004216 2002.12.6

[87] 国际公布 WO2003/050067 法 2003.6.19

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.9

[73] 专利权人 盖尔德马研究及发展公司

地址 法国瓦尔邦尼索菲亚安蒂波利斯

[72] 发明人 J·-M·博纳东 T·比亚达蒂

[56] 参考文献

WO01/38303A2 2001.5.31

审查员 张 靖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

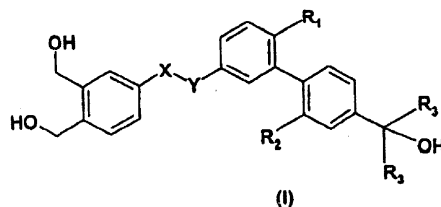
权利要求书 4 页 说明书 39 页 附图 7 页

[54] 发明名称

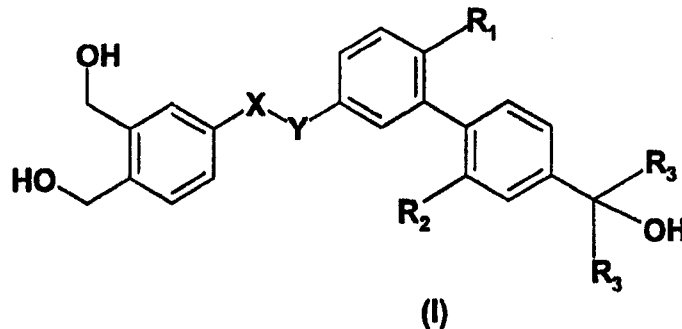
维生素 D 类似物

[57] 摘要

本发明涉及作为新的和有用的工业产物的通式 (I) 的三芳族化合物维生素 D 类似物, 及其制备方法和它们在人体或兽医药物中的药用组合物或化妆品组合物方面的用途。



1. 式(I)的化合物或所述式(I)化合物的光学或几何异构体或它们的盐, 其特征在于所述对应于下面的通式(I):



其中:

-X-Y 表示选自以下结构的键:

-CH₂-CH₂-

-CH₂-O-

-O-CH₂-

-CH₂-N(R₄)-

R₄ 具有以下给出的意义,

- R₁ 表示甲基或乙基,

- R₂ 表示乙基、丙基或异丙基,

- R₃ 表示乙基或三氟甲基,

- R₄ 表示氢原子、甲基、乙基或丙基

前提条件是所述化合物不为{5-[2'-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基联苯基-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇、{5-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-异丙基-6-甲基联苯基-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇、{2-羟甲基-5-[2'-异丙基-6-甲基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯基-3-基氧基甲基]苯基}甲醇。

2. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于它们为无机酸或有机酸的盐形式。

3. 权利要求 2 的化合物, 其特征在于所述化合物为盐酸、硫酸、乙酸、富马酸、半琥珀酸、马来酸和扁桃酸的盐形式。

4. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于它们为选自下列化合物的单一化合物或为选自下列化合物的混合物:

1- {5-[4'-(1-乙基-1-羟基丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟基-甲基苯基} 甲醇;

2- {5-[6,2'-二乙基-4'-(1-乙基-1-羟基丙基)联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基-苯基} 甲醇;

3- {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟基丙基)-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟基-甲基苯基} 甲醇;

4- {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟基丙基)-2'-异丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟基-甲基苯基} 甲醇;

5- (4-{2-[4'-(1-乙基-1-羟基丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-2-羟基-甲基苯基) 甲醇;

6- (4-{[4'-(1-乙基-1-羟基丙基)-6,2'-二甲基联苯-3-基氨基]甲基}-2-羟基甲基苯基) 甲醇。

5. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于它们具有下列特征之一:

(i) -X-Y-是-CH₂-CH₂-;

(ii) R₁ 是乙基;

(iii) R₂ 是丙基;

(iv) R₃ 是乙基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其特征在于它们具有下列特征:

(i) -X-Y-是-CH₂-CH₂-;

(ii) R₁ 是乙基;

(iii) R₂ 是丙基;

(iv) R₃ 是乙基。

7. 一种或多种权利要求 1-6 中任一项的化合物在制备治疗下列疾病的药用组合物中的用途:

- 1- 与角质细胞或皮脂细胞的分化或增殖异常有关的皮肤病症;
- 2- 角质化疾病;
- 3- 与炎症和/或免疫变应性角质化异常有关的皮肤病症;
- 4- 没有角质化异常的炎性病症;
- 5- 皮肤或表皮增殖病症;
- 6- 皮肤病;
- 7- 皮肤老化;
- 8- 瘢痕形成病症和伸展纹;
- 9- 皮脂功能异常;
- 10- 免疫性皮肤病症。

8. 权利要求 7 的用途, 其特征在于所述皮肤老化为光诱导的或是随着年岁的增加引起的皮肤老化、或者光化性角化病和色素沉着; 或与年岁的增加或光化性老化有关的任何皮肤病。

9. 权利要求 7 的用途, 其特征在于所述皮肤病为大疱皮肤病和胶原病。

10. 权利要求 7 的用途, 其特征在于所述皮脂功能异常为高脂溢性痤疮、单纯性皮脂溢或脂溢性湿疹。

11. 权利要求 7 的用途, 其特征在于所述与角质细胞或皮脂细胞的分化或增殖异常有关的皮肤病症为寻常痤疮、粉刺、多形核白细胞、酒渣鼻、结节囊肿性痤疮、聚合性痤疮、老年痤疮、继发性痤疮。

12. 权利要求 11 的用途, 其特征在于所述继发性痤疮为日光性痤疮、药物痤疮或职业性痤疮。

13. 权利要求 7 的用途, 其特征在于所述角质化疾病为鱼鳞癣、鱼鳞癣样疾病、达里埃氏病、掌跖角化病、粘膜白斑病和粘膜白斑病样病症, 以及皮肤苔癣或颊粘膜苔癣。

14. 权利要求 7 的用途, 其特征在于所述与炎症和/或免疫变应性角质化异常有关的皮肤病症为所有形式的银屑病; 银屑病性风湿病; 以及皮肤特应性疾病, 或特应性呼吸道疾病, 或齿龈肥大。

15. 权利要求 14 的用途, 其特征在于所述银屑病为皮肤银屑病、粘膜银屑病或指甲银屑病。

16. 权利要求 14 的用途, 其中所述皮肤特应性疾病为湿疹。

17. 权利要求 7 的用途, 其特征在于所述皮肤或表皮增殖病症可以是良性或恶性的, 无论是非病毒起源的还是病毒起源的, 所述增殖病症由紫外线诱发。

18. 权利要求 17 的用途, 其中所述皮肤或表皮增殖病症为寻常疣、扁平疣和疣状表皮发育不良、口腔乳头状瘤病或茂盛性乳头状瘤病、或者为基底细胞癌和棘细胞上皮瘤。

19. 药用组合物, 其特征在于它包含药学上可接受的载体和至少一种权利要求 1-6 中任一项所定义的化合物。

20. 权利要求 19 的组合物, 其特征在于权利要求 1-6 中任一项的化合物的浓度为相对于所述组合物总重量的 0.0001%- 5%重量。

21. 化妆品组合物, 其特征在于它包含化妆品学上可接受的载体和至少一种权利要求 1-6 中任一项所定义的化合物。

22. 权利要求 21 的组合物, 其特征在于所述化合物的浓度为相对于所述组合物总重量的 0.001%- 3%重量。

23. 权利要求 21 和 22 中任一项所定义的化妆品组合物在身体或毛发卫生方面的化妆用途。

24. 权利要求 21 和 22 中任一项所定义的化妆品组合物在预防和/或治疗光诱发的或随着年岁的增加引起皮肤老化方面的化妆用途。

维生素 D 类似物

本发明涉及作为新的和有用的工业产物的三芳族化合物，所述化合物为维生素 D 类似物。

本发明还涉及它们的制备方法，涉及它们在用于人或兽药的药物组合物或化妆品组合物中的用途。

本发明的化合物在细胞增殖和分化方面具有显著的活性，特别是发现可用于与角质化病症有关的皮肤病学(或其它)疾病、与炎症和/或免疫变应组分有关的疾病和源于外胚层的组织(皮肤、上皮等)的良性或恶性过度增殖的局部和系统治疗。这些化合物也可用于无论是光诱发的还是随着年岁的增加引起的皮肤老化的治疗，以及用于结痂病的治疗。

本发明的化合物也可用于人体和头发卫生的化妆品组合物。

维生素 D 是预防和治疗软骨的矿化缺陷(佝偻病)和骨的矿化缺陷(骨软化)及老年人某些类型的骨质疏松症的必需维生素。然而，现在认为它的作用完全超出了调节骨代谢和钙动态平衡的范围。在这些功能中，值得一提的是它对细胞增殖和分化的作用及对免疫防御的控制。为皮肤病学、癌学方面和自身免疫性疾病和器官或组织移植领域的新的治疗途径开辟了道路。

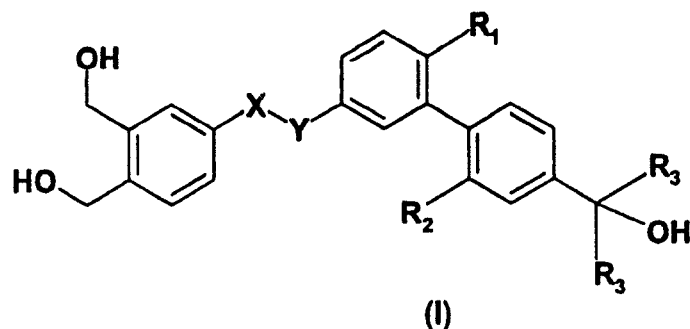
有效的治疗应用长期受这种维生素毒性的制约(偶尔发生致命的高钙血症)。目前合成了维生素 D 的结构类似物，其中一些只保持了分化性质，而对钙代谢并无作用。

本申请已经提出(在专利申请 WO 01/38303 中)为维生素 D 类似物的新化合物，其对细胞增殖和分化表现出选择活性而无促高血钙的(hypercalcaemiant)特性。

该申请令人惊奇地发现在专利申请 WO 01/38303 中未具体描述的某些化合物表现出比具体描述过的化合物高得多的生物活

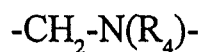
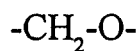
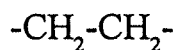
性。这种活性如此之强，以致它大于或等于 1,25-二羟基维生素 D₃ 的活性。

因此，本发明涉及下面的通式(I)的化合物及其光学和几何异构体及其盐



其中：

- X-Y 表示选自下列结构的键：



R₄ 具有如下给出的意义，

- R₁ 表示甲基或乙基，

- R₂ 表示乙基、丙基或异丙基，

- R₃ 表示乙基或三氟甲基，

- R₄ 表示氢原子、甲基、乙基或丙基。

本发明还涉及上述化合物的无机或有机酸(尤其是盐酸、硫酸、乙酸、富马酸、半琥珀酸、马来酸和扁桃酸)的盐的形式。

在落入本发明的范围内的式(I)化合物中，可以特别提及的化合物如下：

- 1- {5-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基} 甲醇；
- 2- {5-[6,2'-二乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲

- 基苯基}甲醇;
- 3- {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇;
- 4- {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-异丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇;
- 5- (4-{2-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-2-羟甲基苯基)甲醇;
- 6- {4-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基甲氧基]-2-羟甲基苯基}甲醇;
- 7- (4-{[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基氨基]甲基}-2-羟甲基苯基)甲醇;
- 8- [4-({[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]甲基氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 9- [4-({乙基-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 10- [4-({[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]丙基氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 11- (2-羟甲基-4-{2-[6-甲基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]乙基}苯基)甲醇;
- 12- {2-羟甲基-4-[6-甲基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基氧基甲基]苯基}甲醇;
- 13- {2-羟甲基-4-[6-甲基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基甲氧基]苯基}甲醇;
- 14- (2-羟甲基-4-{[6-甲基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基氨基]甲基}苯基)甲醇;
- 15- [2-羟甲基-4-({N-甲基[6-甲基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟代-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]氨基}甲基)苯基]甲醇;
- 16- [4-({N-乙基[6-甲基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;

- 17- [2-羟甲基-4-({[6-甲基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]N-丙基氨基}甲基)苯基]甲醇;
- 18- (4-{2-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-2-羟甲基苯基)甲醇;
- 19- {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基甲氧基]-2-羟甲基苯基}甲醇;
- 20- (4-{[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基氨基]甲基}-2-羟甲基苯基)甲醇;
- 21- [4-({[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基]甲基氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 22- [4-({乙基-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基]氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 23- [4-({[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基]丙基氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 24- (4-{2-[6-乙基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]乙基}-2-羟甲基苯基)甲醇;
- 25- {4-[6-乙基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇;
- 26- {4-[6-乙基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基甲氧基]-2-羟甲基苯基}甲醇;
- 27- (4-{[6-乙基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基氨基]甲基}-2-羟甲基苯基)甲醇;
- 28- [4-({[6-乙基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]甲基氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 29- [4-({N-乙基[6-乙基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 30- [4-({[6-乙基-2'-丙基-4'-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)联苯-3-基]-N-丙基氨基}甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇;
- 31- (4-{[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6,2'-二甲基联苯-3-基氨基]甲基}-2-羟

甲基苯基)甲醇。

根据本发明,更优选的式(I)化合物为那些满足至少一个(优选全部)下列条件的化合物:

- (i) -X-Y 代表 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;
- (ii) R_1 是乙基;
- (iii) R_2 是丙基;
- (iv) R_3 是乙基。

根据图 1 表示的反应流程制备式(I)化合物的方法也是本发明的目的。

当-X-Y-表示结构 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_4)-$ 的键时,式(Ia)化合物优选由根据图 2 的反应流程得到的化合物(1)和(2)制备。

首先在三氟甲磺酸酐和碱例如三乙胺的存在下,在二氯甲烷中,生成三氟甲磺酸酯衍生物(分别为(5)和(10)),由化合物(4)和(9)分别得到所述化合物(1)(当 $\text{Y}=\text{O}$ 时)和(2)。接着,在催化剂例如四(三苯磷)钯(0)的存在下,通过与硼酸衍生物(6)的 Suzuki 偶合反应,分别得到衍生物(7)和(11),然后在碳酸钾的存在下,在甲基乙基酮中,与溴代衍生物(8)进行偶合反应。当 $\text{Y}=\text{NR}_4$ 时,首先在催化剂例如四(三苯磷)钯(0)的存在下,通过与硼酸衍生物(13)的 Suzuki 偶合反应,得到衍生物(14),然后在氢化钠的存在下,在二甲基甲酰胺中,经与溴代衍生物(8)的偶合反应,可由化合物(12)得到化合物(1)。

当-X-Y-表示结构 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 的键时,由根据图 3 所示的反应流程得到的化合物(3)制备示于图 1 中的式(Ia)化合物。

在催化剂例如四(三苯磷)钯(0)和碱例如碳酸钾的存在下,在溶剂例如1,2-二甲氧基乙烷中,经三氟甲磺酸酯衍生物(5)与硼酸衍生物(15)的 Suzuki 反应,得到化合物(16)。通过与化合物(17)的 Horner-Emmons 反应使这些化合物转化为化合物(18),再通过以二

氧戊环形式保护酮官能团(乙二醇、对甲苯磺酸、甲苯)转化为化合物(19)。在披钨碳的存在下,在溶剂例如甲醇中,还原双键得到化合物(3)。

根据图 4 的反应流程可得到化合物(6)。

根据图 5 的反应流程可得到化合物(8)和(17)。

根据图 6 的反应流程可得到化合物(12)和(13)。

根据图 7 的反应流程可得到化合物(15)。

当 R_3 表示三氟甲基时,通过生成有机镁或有机锂衍生物,然后与六氟丙酮反应,可由相关的溴代衍生物得到化合物(I)。

根据本发明的化合物表现出类似于维生素 D 的生物学特性,尤其是维生素 D 效应元件(VDRE)的反式激活的性质,例如对维生素 D 或其衍生物受体的激动剂或拮抗剂活性。词“维生素 D 及其衍生物”指,例如,维生素 D_2 或 D_3 的衍生物,具体是 1,25-二羟基维生素 D_3 (骨化三醇)。

通过基因转录的研究领域内已知的方法可“体外”示范对维生素 D 或其衍生物受体的激动剂活性 (Hansen 等, *The Society For Investigative Dermatology*, vol.1, N° 1, 1996 年 4 月)。

也可通过所述产物诱发早幼粒细胞性白血病细胞 HL60 的分化的能力,测定类似于维生素 D 的生物学特性。本专利申请的实施例 8 描述了根据本发明的化合物得到的方案和结果。

举例来说,通过人 VDR 受体和报道质粒 p240Hase-CAT 的表达型载体的共转染,可在海拉细胞系上测出 VDR 激动剂活性。通过确定达到所述产物(AC50)的最大活性的 50%的所需剂量,可以鉴定在该共转染系统中激动剂的活性。本专利申请的实施例 9 详细描述了用于该试验的方案和使用根据本发明的化合物得到的结果。

也可通过所述产物抑制普通人的角质细胞(培养中的 NHK)增殖的能力,测定类似于维生素 D 的生物学特性。在提高增殖状态条件下,将所述产物加到培养的 NHKs 中。使产物与细胞接触 5

天。通过将溴脱氧尿苷(BRdU)结合进 DNA 测出增殖细胞的数量。该试验方案和用本发明化合物得到的结果描述于本发明申请的实施例 10 中。

作为一种药品,上述化合物也是本发明的一个目的。

根据本发明的化合物特别适用于下列治疗领域:

- 1) 用于治疗与角质细胞或皮脂细胞(sebocytes)的分化或增殖疾病有关的皮肤病,特别是治疗寻常痤疮、粉刺、多形核白细胞、酒渣鼻、结节囊肿性痤疮、聚合性痤疮、老年性痤疮和继发性痤疮例如日光性痤疮、药物痤疮或职业性痤疮;
- 2) 用于治疗角质化疾病,特别是鱼鳞癣、鱼鳞癣样疾病、Darier 氏病、掌跖角化病、粘膜白斑病和粘膜白斑病样病症,以及皮肤或粘膜(颊的)苔癣;
- 3) 用于治疗与具有炎症和/或免疫变应成分的角质化疾病有关的其它皮肤病,特别是所有形式的银屑病,无论是皮肤银屑病、粘膜银屑病还是指甲银屑病,甚至是银屑病风湿病,或皮肤特应性,例如特应性湿疹或特应性呼吸道疾病,或齿龈肥大;
- 4) 用于治疗不表现出角质化病症的某些炎性疾病,例如特应性湿疹和接触性变态反应;
- 5) 用于治疗所有皮肤或表皮增殖,无论是良性还是恶性的,无论是否是病毒起源的或非病毒起源的,例如寻常疣、扁平疣和疣状表皮发育不良、口腔或鲜红的乳头状瘤病和可由紫外线诱发的增殖,尤其是基底细胞和棘细胞上皮瘤;
- 6) 用于治疗其它皮肤病例如大疱性皮肤病和胶原病;
- 7) 用于预防或治疗皮肤老化,无论是光诱发的还是随着年岁的增加引起的老化的体征,或用于减轻光化性角化病和色素沉着,或与年岁的增加或光化性老化有关的任何皮肤病理学;
- 8) 用于预防或治疗结痂病或预防或修复牵张的疤痕(stretch marks);
- 9) 用于控制皮脂功能障碍例如高脂溢性痤疮或单纯性皮脂溢或脂

溢性湿疹;

10) 用于治疗某些眼科疾病, 尤其是角膜病;

11) 表现为或能够由维生素 D 受体诱导的的癌性的或癌前期疾病, 例如, 但不限于, 乳腺癌、白血病、脊髓发育不良综合征和淋巴瘤、马耳皮基氏上皮细胞癌和胃肠道癌、黑素瘤和骨肉瘤的治疗或预防;

12) 炎症例如关节类或类风湿性关节炎的治疗;

13) 病毒起源的任何皮肤或全身病的治疗;

14) 各种原因的脱发, 尤其是化学治疗诱发的或放射治疗诱发的脱发的预防和治疗;

15) 免疫学成分的皮肤病或全身病的治疗;

16) 免疫性疾病例如自身免疫性疾病(例如, 但不限于, 1 型糖尿病、多发性硬化、狼疮和狼疮型疾病、哮喘、肾小球肾炎等)、免疫系统的选择性功能障碍(例如 AIDS)的治疗和免疫排斥的预防[例如移植排斥(例如肾、心脏、骨髓、肝、胰岛或整个胰、皮肤等)或移植物抗宿主疾病的预防];

17) 在所述维生素 D 类似物能调节激素分泌例如增加胰岛素的分泌或选择性地抑制甲状旁腺素的分泌(例如在肾功能不全和继发性甲状旁腺功能亢进症方面)的条件下, 对内分泌疾病的治疗;

18) 以细胞内钙的异常控制为特征的疾病的治疗; 和

19) 维生素 D 缺乏和其它的血浆和骨中矿物质动态平衡紊乱的疾病如佝偻病、骨软化、骨质疏松症(尤其是在绝经妇女病例中)、肾性骨营养不良和甲状旁腺功能障碍的治疗。

包含在药学上可接受的载体中的至少一种如上定义的化合物的药用组合物也是本发明的一个目的。

本发明的化合物可肠内、肠胃外、局部或眼部给药。

经肠内途径, 所述药用组合物可呈片剂、胶囊、糖衣片、糖浆剂、悬液、溶液、散剂、颗粒剂、乳剂、提供控释的聚合物或脂囊泡的悬液或纳米球或微球的形式。

经肠胃外途径，所述组合物可以为用于输注或注射的溶液或悬液的形式。

本发明的化合物一般以日剂量约 0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，优选约 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重，分 1-3 个剂量给药。

经局部途径，基于本发明化合物的药用组合物可计划用于治疗皮肤、头皮和粘膜，因此呈软膏、霜剂、乳剂、发膏剂、散剂、浸渍垫、溶液、凝胶、喷雾剂、洗剂或悬液的形式。它们也可呈提供控释的聚合物或脂载体的悬液或纳米球或微球或聚合物贴剂和水凝胶的形式。取决于临床适应症，这些经局部途径给予的组合物可以为无水形式或含水形式。

经眼途径给予，它们主要是眼洗液。

用于局部或眼部途径的这些组合物含至少一种本发明的化合物，其浓度优选相对于该组合物总重量的0.0001% - 5%之间，更优选在0.001% - 1%之间。

在免受阳光有害作用或治疗皮肤干燥方面，发现本发明的化合物也可应用于化妆品，特别是在身体和头发卫生方面，尤其是治疗易于患痤疮的皮肤、头发再生、防止头发脱落、控制皮肤或头发的油脂外观，及预防和/或治疗光诱发的或随着年岁的增加引起的皮肤老化

因此，本发明也涉及一种含有在化妆品可接受的载体中的至少一种上述化合物的化妆品组合物。

这种化妆品组合物尤其可以为霜剂、乳剂、洗剂、凝胶、聚合物或脂载体的悬液或纳米球或微球、肥皂或洗发剂的形式。

本发明的化妆品组合物中通式(I)的化合物的浓度可以为相对该组合物总重量的0.001% - 3%重量。

在药物和化妆品领域，本发明的化合物可有利地与惰性添加剂或甚至药效学或化妆品学上的活性添加剂或这些添加剂的混合物组合使用，具体有：

- 湿润剂；

- 增味剂;
- 防腐剂例如对羟基苯甲酸酯;
- 稳定剂;
- 水分调节剂;
- pH 调节剂;
- 渗透压调节剂;
- 乳化剂;
- UV-A 和 UV-B 光屏蔽剂;
- 抗氧化剂例如 α -维生素 E、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、超氧化物歧化酶、泛醌醇(ubiquinol)或某些金属螯合剂;
- 脱色剂例如氢醌、壬二酸、咖啡酸或曲酸;
- 软化剂;
- 增湿剂, 例如甘油、PEG 400、硫代吗啉酮及其衍生物和脲;
- 抗皮脂溢药或抗痤疮药, 例如 S-羧甲基半胱氨酸、S-苄基-半胱胺、其盐和其衍生物, 或苯甲酰基过氧化物;
- 抗生素, 例如红霉素及其酯、新霉素、克林霉素及其酯和四环素;
- 抗真菌剂, 例如酮康唑或聚-4,5-亚甲基-3-异噻唑啉酮;
- 促进头发再生的药物, 例如米诺地尔(2,4-二氨基-6-哌啶子基嘧啶 3-氧化物)及其衍生物、二氮嗪(7-氯 3-甲基-1,2,4-苯并噻二嗪 1,1-二氧化物)和苯妥英(5,4-二苯基咪唑烷-2,4-二酮);
- 非-甾体抗炎剂;
- 类胡萝卜素, 尤其是 β -胡萝卜素;
- 抗银屑病药例如地蒽酚及其衍生物;
- 二十碳-5,8,11,14-四炔酸(tetraynoic acid)和二十碳-5,8,11-三炔酸(triynoic acid), 及其酯和酰胺;
- 视黄醛衍生物(retinoids), 即天然或合成 RAR 或 RXR 受体配体;
- 皮质类固醇或雌激素;

- α -羟基酸和 α -酮酸或其它衍生物, 例如乳酸、苹果酸、柠檬酸、乙醇酸、扁桃酸、酒石酸、甘油酸或抗坏血酸, 和它们的盐、酰胺或酯, 或它们的 β -羟基酸或衍生物例如水杨酸及其盐、酰胺或酯;
- 离子通道阻断剂例如钾通道阻断剂;
- 或者, 特别是药用组合物, 与已知干扰免疫系统的药品(例如, 环孢菌素、FK 506、糖皮质类固醇、单克隆抗体、细胞因子或生长因子等)联合使用。

不用说, 本领域的技术人员会小心选择要添加到这些组合物中的任选化合物, 以使本发明化合物的优异性质不会(或基本不会)受到所计划添加的不利影响。

现在给出本发明通式(I)的活性化合物和各种基于这些化合物和评估本发明化合物生物活性的试验的具体制剂的制备的实施例, 用于说明的目的, 但并不给予限制。

实施例1: {5-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基氧基-甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇。

(a) 1-(4-羟基-3-丙基苯基)丙-1-酮

在氮气流下, 在圆底烧杯中, 将 7.1 g (53 mmol)氯化铝置于 70 ml 硝基苯中。在 70°C 下加热至完成稀释。再冷却到 0°C, 加入 7.2 ml (52 mmol) 2-丙基苯酚。加热该混合物至室温, 然后加热至 40°C。然后逐滴加入 4.6 ml (52 mmol)丙酰氯。加热该反应介质至 40°C 2 小时, 然后于室温下搅拌 48 小时。然后与 20 ml 浓盐酸一起倾入冰中。用乙醚萃取后, 用 2N 氢氧化钠洗涤有机相。用盐酸酸化含水相, 再用乙醚萃取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤, 然后蒸发。在庚烷中研制得到的黑色固体, 滤出并干燥。得到 3.5 g (35%) 黑色粉末的所需产物。

(b) 1,1,1-三氟甲烷磺酸 4-丙酰基-2-丙基苯酯

在氮气流下, 在圆底烧杯中, 将 3.4 g (18 mmol) 1-(4-羟基-3-丙

基苯基)-1-丙酮置于 100 ml 二氯甲烷中。冷却反应介质至 0℃，然后加入 3.3 ml (23 mmol) 三乙胺。15 分钟后，加入 4.3 ml (26 mmol) 三氟甲磺酸酐。1 小时后，将该混合物倾入氯化铵饱和水溶液中，再用二氯甲烷萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤然后蒸发。得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用庚烷和乙酸乙酯(70/30)的混合物洗脱。蒸发出其溶剂后，得到 5.4 g (93%) 棕色油形式的所需产物。

(c) 3-溴代-4-甲基苯胺

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 30 g (139 mmol) 2-溴代-4-硝基甲苯置于 180 ml 水、400 ml 乙醇和 110 ml 乙酸中。加热该介质到 70℃，分批加入 31 g (556 mmol) 铁。回流该混合物 2 小时，冷却后，缓慢加入 180 ml 34% 氨水。经硅藻土过滤该混合物，用水和乙酸乙酯萃取有机相。然后经硫酸镁干燥，过滤然后蒸发。得到 25.5 g (100%) 棕色油的所需产物。

(d) 3-溴代-4-甲基苯酚

在圆底烧杯中，将 25 g (134 mmol) 2-溴代-4-氨基甲苯置于 400 ml 1M 硫酸中，然后冷却该混合物至 0℃。加入溶解于 30 ml 水的 13 g (190 mmol) 亚硝酸钠，然后加入 21 ml 浓硫酸。回流该混合物 4 小时。再用乙醚萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用庚烷和乙酸乙酯(90/10)的混合物洗脱，得到 12.1 g (48%) 棕色油的所需产物。

(e) 2-溴代-4-乙氧基甲氧基-1-甲基苯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 12.1 g (65 mmol) 3-溴代-4-甲基苯酚置于 100 ml 干燥二甲基甲酰胺中。0℃ 下，缓慢加入 3.1 g (78 mmol) 60% 氢化钠。1 小时后，逐滴加入 7.3 ml (78 mmol) 甲氧基乙基氯。于室温下彻夜搅拌该混合物。再倾入水中，用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用庚烷和乙酸乙酯(85/15)的混合物洗脱，得到 13.2 g (83%) 油形式的所需产物。

(f) 5-乙氧基甲氧基-2-甲基苯基硼酸

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 1.4 g (59 mmol) 镁屑置于四氢呋喃中。缓慢加入稀释于少量 THF 中的 13.2 g (54 mmol) 的 2-溴-4-乙氧基甲氧基-1-甲基苯。回流该介质 20 分钟。再经套管加到 15 ml (65 mmol) 硼酸三异丙酯中。使混合物放置成固体，倒入 1N 盐酸溶液中，用乙醚萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。得到 9.8 g (87%) 棕色油形式的所需产物。

(g) 1-(5'-乙氧基甲氧基-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基)丙-1-酮

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 1.56 g (7.4 mmol) 5-乙氧基甲氧基-2-甲基苯基硼酸、2 g (6.2 mmol) 1,1,1-三氟甲磺酸 4-丙酰基-2-丙基苯酯、517 mg (12 mmol) 氯化锂和 7.4 ml 2M 碳酸钾溶液溶解于 50 ml 1,2-二甲氧基乙烷中。回流加热该混合物 10 小时。再倾入水中并用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。得到棕色油，它无须纯化而直接用于其它的合成中。

(h) 1-(5'-羟基-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基)丙-1-酮. CS 755.064

将由步骤(g)得到的 1-(5'-乙氧基甲氧基-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基)丙-1-酮溶解于甲醇，加入几滴硫酸。彻夜持续搅拌，再用乙酸乙酯和水萃取该反应介质。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用庚烷和乙酸乙酯(75/25)的混合物洗脱，得到 1.53 g (88%) 棕色油的所需产物。

(i) 4-羟甲基邻苯二甲酸二甲酯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 50 g (260 mmol) 偏苯三酸酐置于 500 ml 二噁烷中。逐滴加入 520 ml (520 mmol) 硼烷(1M/THF)，室温下，搅拌该混合物 48 小时。再将反应介质缓慢倒入饱和氯化铵水溶液中，用二氯甲烷萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。将残留物溶解于 400 ml 甲醇，加入 5 ml 硫酸。加热(80°C)生成的混合物过夜。蒸发出甲醇，残留物溶于乙酸乙酯中，用水洗涤。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。得到 52.7 g (90%) 黄色油形式的所需产物。

(j) 4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)邻苯二甲酸二甲酯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 19 g (84.8 mmol) 4-羟甲基邻苯二甲酸二甲酯置于 250 ml 二甲基甲酰胺中。加入 14 g (93 mmol) 叔丁基二甲基甲硅烷基氯和 8 g (118 mmol) 咪唑。室温下搅拌反应介质 3 小时，再浓缩，使残留物溶解于乙醚中，再过滤。蒸发滤液，产物经硅胶柱层析纯化，用庚烷和乙酸乙酯(50/50)的混合物洗脱，得到 23.7 g (83%)黄色油形式的所需产物。

(k) [4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)-2-羟甲基苯基]甲醇

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 17.8 g (469 mmol) 氯化铝锂置于 800 ml 乙醚中。0℃下，逐滴加入 66.4 g (196 mmol) 4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)邻苯二甲酸二甲酯的 200 ml 乙醚和 100 ml THF 溶液。0℃下，搅拌反应介质 2 小时。很缓慢地加入 18 ml 水、18 ml 15% 氢氧化钠溶液，然后加入 54 ml 水。滤出生成的沉淀，用乙醚漂洗，蒸发滤液。得到 52 g (94%) 无色油形式的所需产物。

(l) 苯甲酸 2-苯甲酰氧基甲基-4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)苄基酯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 40 g (141 mmol) [4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)-2-羟甲基苯基]-甲醇置于 400 ml THF 中。0℃下，加入 49 ml (352 mmol) 三乙胺，然后逐滴加入 34.5 ml (297 mmol) 苯甲酰氯。反应介质发生沉淀，再加入 350 mg (2.8 mmol) 二甲基氨基吡啶。加热该混合物至室温过夜。过滤该介质，用乙酸乙酯洗涤该固体。蒸发滤液，将残留物溶于二氯甲烷中。用饱和氯化铵水溶液和水先后洗涤有机相。经硫酸镁干燥，过滤，蒸发。得到 69.5 g (100%) 橙色油形式的所需产物。

(m) 苯甲酸 2-苯甲酰氧基甲基-4-羟甲基苄基酯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 69 g (140 mmol) 苯甲酸 2-苯甲酰氧基甲基-4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)苄基酯置于 450 ml 乙酸乙酯中。加入 178 ml 氟化四丁基铵(1M/THF)。室温下搅拌该介质 30 分钟。再倒入饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化，用

庚烷和乙酸乙酯(40/60)的混合物洗脱, 得到 46.6 g (88%)熔点 92℃ 的白色粉末的所需产物。

(n) 3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰溴

在氮气流下, 在圆底烧杯中, 将 40 g (106 mmol) 苯甲酸 2-苯甲酰氧基甲基-4-羟甲基苄酯置于 500 ml 二氯甲烷和 77.6 g (234 mmol) 四溴化碳中。0℃下, 逐滴加入 61.3 g (233 mmol)三苯磷的 200 ml 二氯甲烷溶液。经 2 小时加热该混合物至室温。将该反应介质倒入水中, 用二氯甲烷萃取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤再蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化, 用庚烷和乙酸乙酯(70/30)的混合物洗脱, 得到 32.6 g (70%)白色粉末形式的所需产物。

(o) 1-{5'-[3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄氧基]-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基}-1-丙酮

在氮气流下, 在圆底烧杯中, 将 1.5 g (5.4 mmol) 1-(5'-羟基-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基)-1-丙酮、2.5 g (5.7 mmol)的(3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄基溴和 750 mg (5.4 mmol)碳酸钾置于 50 ml 甲基乙基酮中。将该混合物回流过夜, 冷却后, 经硅藻土过滤。用水和乙酸乙酯萃取滤液。经硫酸镁干燥有机相, 过滤再蒸发。残留物得到的残留物经硅胶柱层析纯化, 用庚烷和乙酸乙酯(85/15)的混合物洗脱, 得到 1.93 g (56%)深黄色油形式的所需产物。

(p) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄氧基]-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基}-1-丙酮

在圆底烧杯中, 将 1.9 g (3 mmol) 1-{5'-[3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄氧基]-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基}-1-丙酮溶解于 40 ml 甲醇制的 2%碳酸钾溶液中。室温下搅拌彻夜该混合物。再倒入水中用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相, 过滤再蒸发。残留物经硅胶柱层析纯化, 用庚烷和乙酸乙酯(70/30)的混合物洗脱, 得到 890 mg (69%)所需产物。

(q) {5-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇

在氮气流下, 在圆底烧杯中, 将 890 mg (2 mmol) 1-{5'-[3,4-

双(羟甲基)苄氧基]-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基}-1-丙酮置于 40 ml 无水 THF 中。0℃下，加入 4.1 ml (12 mmol)溴化乙基镁。室温下搅拌反应介质 1 小时 30 分钟，再倒入饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。残留物得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用庚烷和乙酸乙酯(50/50)的混合物洗脱，得到 550 mg (64%)白色晶体形式的{5-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇，熔点 97℃。

实施例2: {5-[6,2'-二乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇

(a) 4-溴代-2-乙苯酚

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 5.57 g (45 mmol) 2-乙苯酚置于 250 ml 氯仿中。分批加入 43.4 g (90 mmol)三溴化四丁铵。室温下搅拌该介质 1 小时，再用饱和硫代硫酸钠水溶液水解。用水洗涤有机相，经硫酸镁干燥，过滤再蒸发。得到 9.1 g (100%)黄色油形式的所需产物。

(b) (4-溴-2-乙基苯氧基)-叔丁基二甲基硅烷

用类似于实施例 1 (j)的方法，用 9.1 g (45 mmol)的 4-溴-2-乙苯酚作为起始原料，在经以庚烷为洗脱液的硅胶柱层析纯化后，得到 11.9 g (83%)无色油形式的所需产物。

(c) 1-[4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-3-乙基苯基]丙-1-醇

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 11.9 g (38 mmol) (4-溴-2-乙基苯氧基)-叔丁基二甲基硅烷置于 200 ml THF 中。冷却该反应介质到-78℃，逐滴加入 16.6 ml (41 mmol)正丁基锂(2.5 M/THF)。30 分钟后，逐滴加入 3.2 ml (45 mmol)丙醛。-78℃下搅拌该介质 3 小时。再倾入饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯萃取有机相。经硫酸镁干燥有机相，过滤再蒸发。得到 11.1 g (100%)无色油形式的所需产物。

(d) 1-[4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-3-乙基苯基]丙-1-酮

在圆底烧杯中，将 11.1 g (37 mmol) 1-[4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-3-乙基苯基]丙-1-醇置于 100 ml 二氯甲烷中，加入 32.8 g (377 mmol) 二氧化锰。室温下彻夜搅拌该介质。再经硅藻土过滤，用二氯甲烷漂洗。蒸发滤液，残留物经硅胶柱层析纯化，用庚烷和乙酸乙酯(90/10)的混合液洗脱，得到 6.8 g (62%) 橙色油形式的所需产物。

(e) 1-(3-乙基-4-羟基苯基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (m) 的方法，用 6.8 g (23 mmol) 1-[4-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)-3-乙基苯基]丙-1-酮的 50 ml THF 溶液作为起始原料，得到 4.1 g (100%) 米黄色油形式的所需产物。

(f) 1,1,1-三氟甲磺酸 2-乙基-4-丙酰基苯酯

用类似于实施例 1 (b) 的方法，通过 4.6 g (26.3 mmol) 1-(3-乙基-4-羟基苯基)丙-1-酮与 4.8 ml (28.9 mmol) 三氟甲磺酸酐的反应，得到 8.1 g (99%) 棕色油形式的所需产物。

(g) 1-溴-2-乙基-5-硝基苯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 25 g (165 mmol) 4-乙基硝基苯置于 200 ml 二氯甲烷中。加入 20 ml (230 mmol) 三氟甲磺酸和 33 g (115 mmol) 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲，室温下搅拌该反应介质 2 小时。再加入饱和氢硫化钠水溶液。分离各相，用 2M 碳酸钠水溶液中和有机相，再用水洗涤。再经硫酸镁干燥，过滤并蒸发。得到 35 g (92%) 黄色油形式的所需产物。

(h) 3-溴-4-乙基苯胺

用类似于实施例 1 (c) 的方法，通过 34 g (148 mmol) 1-溴-2-乙基-5-硝基苯与 33 g (591 mmol) 铁反应，经以庚烷和乙酸乙酯(90/10) 混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后，得到 27 g (89%) 黄色油形式的所需产物。

(i) 3-溴-4-乙苯酚

用类似于实施例 1 (d) 的方法，通过 27 g (135 mmol) 3-溴-4-乙基苯胺与 11 g (162 mmol) 亚硝酸钠的反应，在经以庚烷和乙酸乙

酯(90/10)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 13 g (49%)棕色油形式的所需产物。

(j) 1-溴-2-乙基-5-乙氧基甲氧基苯

用类似实施例 1 (e)的方法,通过 13 g (65 mmol) 3-溴-4-乙苯酚与 6.7 ml (72 mmol)甲氧基乙基氯的反应,经以庚烷和乙酸乙酯(90/10)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 12 g (76%)黄色油形式的所需产物。

(k) 2-乙基-5-乙氧基甲氧基苯基硼酸

在氮气流下,在圆底烧杯中,将 12 g (49 mmol) 1-溴-2-乙基-5-乙氧基甲氧基苯置于 200 ml 无水 THF 中。冷却该反应介质至-78 °C,逐滴加入 23 ml (58 mmol) 2.5M 正丁基锂己烷溶液。20 分钟后,缓慢加入 13.6 ml (59 mmol)硼酸三异丙基酯。-78 °C下,持续搅拌 1 小时。再将混合物倒入盐酸水溶液中,再用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相,过滤并蒸发。残留物得到的残留物经硅胶柱层析纯化,用庚烷和乙酸乙酯(50/50)的混合物洗脱。蒸发出溶剂后,得到 6.7 g (65%)白色晶体形式的所需产物。

(l) 1-(5'-乙氧基甲氧基-2,2'-二乙基联苯-4-基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (g)的方法,通过 2 g (8.9 mmol) 2-乙基-5-乙氧基甲氧基苯基硼酸与 2.1 g (6.9 mmol) 1,1,1-三氟甲磺酸 2-乙基-4-丙酰基苯酯的反应,得到黑色油,无需纯化直接用于其它合成。

(m) 1-(2,2'-二乙基-5'-羟基联苯-4-基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (h)的方法,用 1-(5'-乙氧基甲氧基-2,2'-二乙基联苯-4-基)丙-1-酮作为起始原料,经以庚烷和乙酸乙酯(50/50)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 1.6 g (86%)黄色油形式的所需产物。

(n) 1-{5'-[3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄氧基]-2,2'-二乙基联苯-4-基}-1-丙酮

用类似于实施例 1 (o)的方法,通过 1.67 g (5.9 mmol) 1-(2,2'-二乙基-5'-羟基联苯-4-基)-1-丙酮与 2.73 g (6.2 mmol) 3,4-双(苯甲酰

氧基甲基)苄基溴的反应,经以庚烷和乙酸乙酯(95/5)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 1.88 g (50%)油形式的所需产物。

(o) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄氧基]-2,2'-二乙基联苯-4-基}-1-丙酮

用类似于实施例 1 (p)的方法,用 1.8g (2.9 mmol) 1-{5'-[3,4-双(苄甲酰氧基甲基)苄氧基]-2,2'-二乙基联苯-4-基}-1-丙酮作为起始原料,经以庚烷和乙酸乙酯(40/60)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 840 mg (68%)无色油形式的所需产物。

(p) {5-[6,2'-二乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基-苯基}甲醇

用类似于实施例 1 (q)的方法,通过 840 mg (1.9 mmol) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄氧基]-2,2'-二乙基联苯-4-基}-1-丙酮与 5.2 ml (16 mmol)溴化乙基镁 (3M/乙醚)的反应,经以庚烷和乙酸乙酯(40/60)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 254 mg (29%)白色结晶形式的{5-[6,2'-二乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇,熔点 93°C。

实施例3 : {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇

(a) 1-(5'-乙氧基甲氧基-2'-乙基-2-丙基联苯-4-基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (g)的方法,通过在 2(j)中得到的 1.58 g (7.1 mmol) 2-乙基-5-乙氧基甲氧基苯基硼酸与 1 (b)中的 1.76 g (5.4 mmol) 1,1,1-三氟甲磺酸 4-丙酰基-2-丙基苯酯的反应,得到无须纯化而直接使用的棕色油。

(b) 1-(2'-乙基-5'-羟基-2-丙基联苯-4-基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (h)的方法,用 1-(5'-乙氧基甲氧基-2'-乙基-2-丙基联苯-4-基)-1-丙酮作为起始原料,经以庚烷和乙酸乙酯(90/10)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 1.28 g (80%)油形式的所需产物。

(c) 1-{5'-[3,4-双(苄甲酰氧基甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-丙基联苯-4-

基}-1-丙酮

用类似于实施例 1 (o)的方法,通过 1.28 g (4.3 mmol) 1-(2'-乙基-5'-羟基-2-丙基联苯-4-基)-1-丙酮与 1.98 g (4.5 mmol) 3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄基溴的反应,得到无须纯化而直接使用的油。

(d) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-丙基联苯-4-基}-1-丙酮

用类似于实施例 1 (p)的方法,用 1-{5'-[3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-丙基联苯-4-基}-1-丙酮作为起始原料,经以庚烷和乙酸乙酯(30/70)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 830 mg (43%)无色油形式的所需产物。

(e) {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇

用类似于实施例 1 (q)的方法,通过 830 mg (1.9 mmol) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-丙基联苯-4-基}-1-丙酮与 5.1 ml (15.2 mmol)溴化乙基镁 (3M/乙醚)的反应,经以庚烷和乙酸乙酯 (40/60)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 700 mg (77%)熔点 101℃的白色晶体形式的{4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇。

实施例4 : {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-异丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇.

(a) 1-(4-羟基-3-异丙基苯基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (a)的方法,通过 10 g (73 mmol) 2-异丙基苯酚与 6.3 ml (73 mmol)丙酰氯的反应,得到 4.5 g (32%)熔点 105℃的白色晶体形式的所需产物。

(b) 1,1,1-三氟甲磺酸 2-异丙基-4-丙酰基苯酯

用类似于实施例 1 (b)的方法,通过 4.5 g (24 mmol) 1-(4-羟基-3-异丙基苯基)-1-丙酮与 4.4 ml (26 mmol)三氟甲磺酸酐的反应,得到 7.5 g (100%)所需产物。

(c) 1-(5'-乙氧基甲氧基-2'-乙基-2-异丙基联苯-4-基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (g)的方法,通过 2(j)中得到的 1.8 g (8 mmol) 2-乙基-5-乙氧基甲氧基苯基硼酸与 2 g (6.2 mmol) 1,1,1-三氟甲磺酸 2-异丙基-4-丙酰基苯酯的反应,得到无须纯化而直接使用的棕色油。

(d) 1-(2'-乙基-5'-羟基-2-异丙基联苯-4-基)丙-1-酮

用类似于实施例 1 (h)的方法,用 1-(5'-乙氧基甲氧基-2'-乙基-2-异丙基联苯-4-基)丙-1-酮作为起始原料,经以庚烷和乙酸乙酯(80/20)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 660 mg (35%)无色油形式的所需产物。

(e) 1-{5'-[3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-异丙基联苯-4-基}-1-丙酮

用类似于实施例 1 (o)的方法,通过 660 mg (2.2 mmol) 1-(2'-乙基-5'-羟基-2-异丙基联苯-4-基)丙-1-酮与 1 g (2.3 mmol) 3,4-双-(苯甲酰氧基甲基)苄基溴的反应,得到无须纯化而直接使用的油。

(f) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-异丙基联苯-4-基}-1-丙酮

用类似于实施例 1 (p)的方法,用 1-{5'-[3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-异丙基联苯-4-基}-1-丙酮作为起始原料,经以庚烷和乙酸乙酯(50/50)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 810 mg (83%)无色油形式的所需产物。

(g) {4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-异丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇

用类似于实施例 1 (q)的方法,通过 810 mg (1.8 mmol) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄氧基]-2'-乙基-2-异丙基联苯-4-基}-1-丙酮与 4.8 ml (15 mmol)溴化乙基镁(3M/乙醚)的反应,经以庚烷和乙酸乙酯(35/65)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到 600 mg (70%)白色晶体形式的{4-[6-乙基-4'-(1-乙基-1-羟丙基)-2'-异丙基联苯-3-基氧基甲基]-2-羟甲基苯基}甲醇,熔点 109℃。

实施例5: (4-{2-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-

2-羟甲基苯基)甲醇.

(a) (3-溴-4-甲基苯基)甲醇

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 15 g (70 mmol) 3-溴-4-甲基苯甲酸置于 150 ml 无水 THF 中。逐滴加入 84 ml 1M 硼烷/THF，室温下彻夜搅拌该反应介质。0℃ 下缓慢加入 THF/水(50/50)溶液，再将该混合物倒入饱和氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤，再蒸发。得到 14.4 g (100%)黄色油形式的所需产物。

(b) 3-溴-4-甲基苯甲醛

在圆底烧杯中，将 14.4 g (72 mmol) (3-溴-4-甲基苯基)甲醇置于 200 ml 二氯甲烷中。加入 62.6 g (72 mmol)氧化锰，室温下彻夜搅拌该介质。该混合物经硅藻土过滤，蒸发出溶剂。得到 11.8 g (85%)油形式的所需产物。

(c) 2-(3-溴-4-甲基苯基)[1,3]二氧戊环

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 11.8 g (60 mmol) 3-溴-4-甲基苯甲醛置于 150 ml 甲苯中。加入 16.5 ml (300 mmol)乙二醇和 571 mg (3 mmol)对甲苯磺酸。将该混合物回流 36 小时，用 Dean-Stark 装置分离出生成的水。室温下，将该反应介质倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，再用乙醚萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤，再蒸发。得到 13 g (89%)棕色油形式的所需产物。

(d) 5-[1,3]二氧戊环-2-基-2-甲基苯基硼酸

用类似于实施例 2(k)的方法，通过 11.1 g (46 mmol) 2-(3-溴-4-甲基苯基)[1,3]二氧戊环与 12.3 ml (55 mmol)硼酸三异丙基酯的反应，得到 6 g (88%)油形式的所需产物。

(e) 6-甲基-4'-丙酰基-2'-丙基联苯基-3-甲醛

用类似于实施例 1 (g)的方法，通过 2 g (6.2 mmol) 1,1,1-三氟甲磺酸 4-丙酰基-2-丙基苯酯与 1.2 g (8 mmol) 5-[1,3]二氧戊环-2-基-2-甲基苯基硼酸的反应，经以庚烷和乙酸乙酯(90/10)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后，得到 1.42 g (78%)浅黄油形式的所需产

物。

(f) 4-溴代甲基邻苯二甲酸二甲酯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将由 1 (i) 得到的 10 g (44.6 mmol) 4-羟甲基邻苯二甲酸二甲酯置于 75 ml 二氯甲烷中。5℃下，加入 2.1 ml (22 mmol) 三氯化磷溶液。2 小时后，缓慢加入水。静置分离各相后，用二氯甲烷萃取含水相，合并有机相，经硫酸镁干燥，过滤，再蒸发。得到 8.8 g (69%) 黄色油形式的所需产物。

(g) 4-(二乙氧基磷酰基甲基)邻苯二甲酸二甲酯

在圆底烧杯中，将 65.7 g (229 mmol) 4-溴代甲基邻苯二甲酸二甲酯置于 100 ml (583 mmol) 亚磷酸三乙酯中。回流该混合物 4 小时。再蒸馏该介质除去亚磷酸三乙酯。得到 60.7 g (77%) 黄色油所需产物。

(h) 4-[(Z)-2-(6-甲基-4'-丙酰基-2'-丙基联苯-3-基)乙烯基]邻苯二甲酸二甲酯

在氮气流下，在圆底烧杯中，将 2 g (6 mmol) 4-(二乙氧基磷酰基甲基)邻苯二甲酸二甲酯置于 50 ml THF 中。加入 3 ml 二异丙基氯化锂(2M/THF)，然后加入 1.42 g (5 mmol) 6-甲基-4'-丙酰基-2'-丙基联苯基-3-甲醛。室温下持续搅拌 3 天。再将反应介质倒入水中，用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相，过滤，再蒸发。所得残留物经以庚烷和乙酸乙酯(90/10)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化。蒸发出溶剂后，得到 900 mg (39%) 黄油形式的所需产物。

(i) 4-[(Z)-2-[4'-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙烯基]-邻苯二甲酸二甲酯

用类似于实施例 6(c) 的方法，用 900 mg (1.9 mmol) 4-[(Z)-2-(6-甲基-4'-丙酰基-2'-丙基联苯-3-基)乙烯基]邻苯二甲酸二甲酯作为起始原料，得到 700 mg (70%) 黄色油形式的所需产物。

(j) 4-[2-[4'-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基]-邻苯二甲酸二甲酯

在反应器中，将 700 mg (1.3 mmol) 4-[(Z)-2-[4'-(2-乙基[1,3]二

氧戊环-2-基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}邻苯二甲酸二甲酯置于15 ml 甲醇、15 ml 乙酸乙酯和1 ml 三乙胺中。对反应介质脱气,于80℃下,加入100 mg 披钨碳(10%)和氢使压力为3.5巴。过滤反应介质,蒸发得到640 mg (93%)油形式的所需产物。

(k) (4-{2-[4'-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-2-羟甲基苯基)甲醇

在氮气流下,在圆底烧杯中,将182 mg (4.8 mmol)氯化铝锂置于20 ml无水THF中。0℃下,逐滴加入640 mg (1.2 mmol) 4-{2-[4'-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}邻苯二甲酸二甲酯的5 ml THF溶液。室温下搅拌该反应介质1小时。再非常慢地加入200 μl水,然后加入200 μl 15%氢氧化钠溶液,再加入600 μl水。过滤该介质,蒸发滤液。得到640 mg (100%)无色油形式的所需产物。

(l) 1-{5'-[2-(3,4-双(羟甲基)苯基)乙基]-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基}丙-1-酮

在圆底烧杯中,将640 mg (1.4 mmol) (4-{2-[4'-(2-乙基[1,3]二氧戊环-2-基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-2-羟甲基苯基)甲醇置于15 ml 丙酮和15 ml 水中。加入一刮勺尖的对甲苯磺酸,回流该溶液2小时30分。室温下,将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中,用乙酸乙酯萃取。经硫酸镁干燥有机相,过滤,再蒸发。所得残留物经以庚烷和乙酸乙酯(30/70)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化。得到300 mg (50%)无色油形式的所需产物。

(m) (4-{2-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-2-羟甲基苯基)甲醇

用类似于实施例1 (q)的方法,通过300 mg (0.7 mmol) 1-{5'-[2-(3,4-双(羟甲基)苯基)乙基]-2'-甲基-2-丙基联苯-4-基}丙-1-酮与1.9 ml (5.6 mmol)溴化乙基镁(3M/乙醚)反应,经以庚烷和乙酸乙酯(40/60)混合物为洗脱液的硅胶柱层析纯化后,得到180 mg (56%)白色晶体的(4-{2-[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6-甲基-2'-丙基联苯-3-基]乙基}-2-羟甲基苯基)甲醇

基}-2-羟基-甲基苯基)甲醇, 熔点76℃。

实施例6 : (4-{[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6,2'-二甲基联苯-3-基氨基]-甲基}-2-羟甲基苯基)甲醇

(a) 1-(4-溴-3-甲基苯基)丙-1-酮

使 24.7 g (126 mmol) 4-溴-3-甲基苜睛溶解于 400 ml 无水二噁烷中, 再冷却该介质至 0℃。逐滴加入 124 ml (372 mmol) 溴化乙基镁, 再将该介质加热至室温, 搅拌 4 小时。用 250 ml 3N HCl 处理该反应介质, 再用水/乙醚混合物萃取。在从庚烷中研磨后得到白色固体(M= 14.5 g, Y = 52%)。

(b) 2-(4-溴-3-甲基苯基)-2-乙基[1,3]二氧戊环

使 13 g (57 mmol) 1-(4-溴-3-甲基苯基)-1-丙酮溶解于 130 ml 甲苯中。加入 54 ml (800 mmol) 乙二醇, 然后加入 1.4 g (7.4 mmol) 对甲苯磺酸。将该介质装入 Dean-Stark 型蒸馏装置, 加热至 125℃ 14 小时。在稀氢氧化钠溶液处理后, 用水洗涤有机相, 减压浓缩。得到黄色油(M= 13.6 g, Y = 88%)。

(c) 2-甲基-4-丙酰基苯硼酸

使 1.6 g (65 mmol) 镁悬浮于 5 ml THF 中, 加入 0.5 ml 1,2-二溴乙烷。加入碘晶体。缓慢加入 13.6 g (50 mmol) 2-(4-溴-3-甲基苯基)-2-乙基[1,3]二氧戊环和 0.4 ml 1,2-二溴乙烷的 70 ml THF 溶液。在所述添加结束后, 回流该介质 45 分钟, 再冷却到 -78℃。加入 6.2 ml (55 mmol) 硼酸三甲酯, 使该介质保持该温度 45 分钟。再加入 100 ml 1N HCl, 加热该介质至室温。经放置分离各相后, 浓缩有机相, 从庚烷中研磨残留物, 得到米黄色的固体(M= 5.1 g, Y = 54%)。

(d) 1-(2,2'-二甲基-5'-硝基联苯-4-基)丙-1-酮

在圆底烧杯中, 将 2.5 g (13 mmol) 2-甲基-4-丙酰基苯硼酸置于 100 ml 二甲氧基乙烷中, 加入 2.2 g (10 mmol) 2-溴-4-硝基甲苯 13 ml 2M 碳酸钾水溶液。用氮气流使该介质脱气 10 分钟, 再加入

580 mg (0.5 mmol)四(三苯磷)钼。90℃下, 搅拌该介质 14 小时, 再按常规处理。硅胶柱层析(洗脱液: 1 份乙酸乙酯/9 份庚烷)所得残留物后, 得到 2.3 g (81%)黄色油形式的所需产物。

(e) 1-(5'-氨基-2,2'-二甲基联苯-4-基)丙-1-酮

使 2.2 g (7.8 mmol) 1-(2,2'-二甲基-5'-硝基联苯-4-基)-1-丙酮溶解于 80 ml 乙醇和 40 ml 水和 10 ml 乙酸混合物中。当加入 1.7 g (31 mmol)铁粉时, 回流该混合物。加热该介质 1 小时, 再加入氨水处理, 冷却, 经硅藻土过滤。用乙酸乙酯稀释所得溶液, 再用水洗涤, 干燥有机相, 减压浓缩。硅胶柱层析(洗脱液: 60 份庚烷/40 份乙酸乙酯)后, 得到黄色油(M= 1.9 g; Y= 96%)。

(f) (6,2'-二甲基-4'-丙酰基联苯-3-基)氨基甲酸叔丁基酯

使 800 mg (3.15 mmol) 1-(5'-氨基-2,2'-二甲基联苯-4-基)-1-丙酮溶解于 50 ml 二氯甲烷中。加入 500 μ l (3.5 mmol)三乙胺, 然后加入 760 mg (3.5 mmol)二碳酸二叔丁基酯。室温下搅拌该介质 12 小时, 再于 50℃下, 搅拌 2 小时。用水处理该介质, 再用硅胶柱层析(洗脱液: 3 份庚烷/1 份乙酸乙酯)纯化其残留物, 得到黄色结晶固体(m.p. 119℃, M= 1.05 g, Y= 94%)。

(g) 苯甲酸 2-苯甲酰氧基甲基-5-[[叔丁氧基羰基(6,2'-二甲基-4'-丙酰基联苯-3-基)-氨基]甲基]苄基酯

使 900 mg (2.5 mmol) (6,2'-二甲基-4'-丙酰基联苯-3-基)氨基甲酸叔丁基酯溶解于 30 ml 二甲基甲酰胺中。加入 110 mg (2.8 mmol) 60%氢氧化钠, 搅拌该介质 15 分钟。再加入 1.23 g (2.8 mmol) 3,4-双(苯甲酰氧基甲基)苄基溴, 室温下搅拌该介质 12 小时。经常规处理后, 所得残留物经硅胶柱层析(洗脱液: 8 份庚烷/2 份乙酸乙酯)纯化。得到无色油(M= 1 g, Y= 55%)。

(h) 苯甲酸 2-苯甲酰氧基甲基-5-[[叔丁氧基羰基(6,2'-二甲基-4'-丙酰基联苯-3-基)氨基]甲基]苄基酯

使 1 g (1.4 mmol)苯甲酸2-苯甲酰氧基甲基-5-[[叔丁氧基羰基(6,2'-二甲基-4'-丙酰基-联苯-3-基)氨基]甲基]苄基酯溶解于 50 ml 二

氯甲烷中。加入1,1 ml (14 mmol)三氟乙酸, 室温下搅拌该介质 6 小时。用水/二氯甲烷萃取后, 得到淡黄色油形式的所需产物(m= 820 mg, Y = 95%)。

(i) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄基氨基]-2,2'-二甲基联苯-4-基}-1-丙酮

使 800 mg (1.3 mmol)苯甲酸 2-苯甲酰氧基甲基-5-[(6,2'-二甲基-4'-丙酰基联苯-3-基氨基)甲基]苄基酯溶解于甲醇的 2%碳酸钾溶液中, 搅拌该介质 1 小时。在水/二氯甲烷萃取后, 所得残留物经硅胶层析(洗脱液: 30 份庚烷/70 份乙酸乙酯)纯化。得到黄色油(M= 470 mg, Y = 88%)。

(j) (4-{[4'-(1-乙基-1-羟丙基)-6,2'-二甲基联苯-3-基氨基]甲基}-2-羟甲基苯基)甲醇

使 450 mg (1.1 mmol) 1-{5'-[3,4-双(羟甲基)苄基氨基]-2,2'-二甲基联苯-4-基}-1-丙酮溶解于 30 ml THF。加入 1.5 ml (4.5 mmol)溴化乙基镁, 室温下搅拌该介质 1 小时。经常规处理后, 所得残留物经硅胶层析(洗脱液: 1 份庚烷/1 份乙酸乙酯)纯化。得到白色固体 (M= 130 mg; Y = 27%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.80 (t, 6H, J = 7.4 Hz); 1.85 (q, 4H, J = 7.5 Hz); 1.91 (s, 3H); 2.06 (s, 3H); 2.86 (bs, 2H); 4.30 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 4.73 (s, 2H); 6.45 (d, 1H, J = 2.4 Hz); 6.55 (dd, 1H, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.1 Hz); 7.04 (m, 2H); 7.15 (m, 1H); 7.24-7.37 (m, 4H)。

实施例7:制剂

1)口服途径

(a) 按 0.2 g 片剂的形式制备下列组合物

实施例 2 的化合物.....	0.005 g
预凝胶化淀粉.....	0.065 g
微晶纤维素.....	0.075 g
乳糖.....	0.050 g
硬脂酸镁.....	0.005 g

对鱼鳞癣的治疗, 取决于要治疗的病情的严重程度, 对成人

患者 1-12 个月的给药量为每日 1-3 片。

(b) 制备包装在 5 ml 安瓿中的饮用悬液。

实施例 6 的化合物	0.050 mg
甘油.....	0.500 g
70%山梨醇.....	0.500 g
糖精钠.....	0.010 g
对羟基苯甲酸甲酯.....	0.040 g
矫味剂 q.s. (适量)	
净化水 q.s.....	5 ml

对痤疮的治疗，取决于要治疗的病情的严重程度，对成人患者 1-12 个月的给药量为每日 1 安瓿。

(c) 制备包装在凝胶胶囊中的下列制剂：

实施例 5 的化合物.....	0.0001 mg
玉米淀粉.....	0.060 g
乳糖 q.s.....	0.300 g

所用胶囊由明胶、二氧化钛和防腐剂组成。

在银屑病的治疗中，对成人患者 1-12 个月的给药量为每日 1 粒凝胶胶囊。

(d) 制备包装在凝胶胶囊中的下列制剂：

实施例 1 的化合物	0.02 mg
环孢菌素.....	0.050 g
玉米淀粉.....	0.060 g
乳糖 q.s.....	0.300 g

所用凝胶胶囊由明胶、二氧化钛和防腐剂组成。

在银屑病的治疗中，对成人患者 1-12 个月的给药量为每日 1 粒凝胶胶囊。

2) 局部用药途径

(a) 制备下列油包去离子水的霜剂:

实施例 5 的化合物.....	0.100 g
由 Beiersdorf 公司以商品名“Anhydrous eucerin”出售的 乳化羊毛酯醇类、蜡和精练油的混合物	39.900 g
对羟基苯甲酸甲酯.....	0.075 g
对羟基苯甲酸丙基酯.....	0.075 g
灭菌软化水 q.s.....	100.000 g

该霜剂每日 1-2 次用于患银屑病的皮肤，疗程 1-12 个月。

(b) 通过配制下面的配方制备凝胶剂:

实施例 2 的化合物.....	0.001 g
红霉素基质.....	4.000 g
丁基羟基甲苯.....	0.050 g
由 Hercules 公司以商品名“Klucel HF” 出售的羟丙基纤维素.....	2.000 g
乙醇(95°) q.s.....	100.000 g

取决于要治疗的病情的严重性，这种凝胶剂每日 1-3 次用于患有皮炎或痤疮的皮肤，疗程 6-12 周。

(c) 通过将下列成分混合在一起制备抗皮脂溢的洗剂:

实施例 1 的化合物.....	0.030 g
丙二醇.....	5.000 g
丁基羟基甲苯.....	0.100 g
乙醇(95°) q.s.....	100.000 g

该洗剂每日两次用于皮脂溢的头皮，在 2-6 周内可观察到明显的改善。

(d) 通过将下列成分混合在一起制备抗日光有害作用的化妆品组合物:

实施例 3 的化合物.....	1.000 g
亚苾基樟脑.....	4.000 g
脂肪酸甘油三酯.....	31.000 g
甘油单硬脂酸酯.....	6.000 g
硬脂酸.....	2.000 g
鲸蜡醇.....	1.200 g
羊毛脂.....	4.000 g
防腐剂.....	0.300 g
丙二醇.....	2.000 g
三乙醇胺.....	0.500 g
香料.....	0.400 g
软化水 q.s.....	100.000 g

该组合物每日使用，有助于对抗光诱发的老化。

(e) 制备下列水包油霜剂：

实施例 5 的化合物.....	0.500 g
视黄酸.....	0.020 g
鲸蜡醇.....	4.000 g
甘油单硬脂酸酯.....	2.500 g
PEG-50 硬脂酸.....	2.500 g
Karite 脂.....	9.200 g
丙二醇.....	2.000 g
对羟基苯甲酸甲酯.....	0.075 g
对羟基苯甲酸丙基酯.....	0.075 g
灭菌软化水 q.s.....	100.000 g

发作期治疗，该霜剂每日 1-2 次用于患银屑病的皮肤 30 天，维持治疗无限期。

(f) 将下列成分混合在一起制备局部用的凝胶剂：

实施例 2 的化合物.....	0.050 g
乙醇.....	43.000 g
α -生育酚.....	0.050 g
“Goodrich”公司以商品名“Carbopol 941” 出售的羧基乙烯基聚合物.....	0.500 g
20%重量三乙醇胺水溶液.....	3.800 g
水.....	9.300 g
丙二醇 q.s.....	100.000 g

取决于要治疗的病情的严重性，该凝胶每日 1-3 次用于治疗
痤疮，疗程 6-12 周。

(g) 将下列成分混合在一起制备防止脱发和促进头发再生的洗剂：

实施例 4 的化合物.....	0.05 g
以商品名“Minoxidil”出售的化合物.....	1.00 g
丙二醇.....	20.00 g
乙醇.....	34.92 g
聚乙二醇(分子量 = 400).....	40.00 g
丁基羟基苯甲醚.....	0.01 g
丁基羟基甲苯.....	0.02 g
水 q.s.....	100.00 g

该洗剂每日用于脱发的头皮 1-2 次，疗程 3 个月，维持治疗
无限期。

(h) 通过将下列成分混合在一起制备抗痤疮霜剂：

实施例 6 的化合物.....	0.050 g
视黄酸.....	0.010 g
“Gattefosse”公司以商品名“Gelot 64”出售的硬脂酸甘油酯 和硬脂酸聚乙二醇酯的混合物(75 mol).....	15.000 g
由“Gattefosse”公司以商品名“Labrafil M2130 CS”出售的、 含 6 mol 环氧乙烷的聚氧基亚乙基化的核油.....	8.000 g
全氢角鲨烯.....	10.000 g

防腐剂.....	q.s.
聚乙二醇(分子量= 400).....	8.000 g
乙二胺四乙酸二钠盐.....	0.050 g
净化水 q.s.....	100.000 g

该霜剂每日 1-3 次用于患皮炎或痤疮的皮肤 6-12 周。

(i) 通过配制下列配方来制备水包油霜剂:

实施例 2 的化合物	0.020 g
17-戊酸倍他米松.....	0.050 g
S-羧甲基半胱氨酸.....	3.000 g
“Atlas”公司以商品名“Myrj 52”出售的聚氧乙烯硬脂酸酯 (40 mol 环氧乙烷).....	4.000 g
“Atlas”公司以商品名“Tween 20”出售的用 20 mol 环氧乙烷 聚氧乙烯化的脱水山梨糖醇单月桂酸酯.....	1.800 g
“Gattefosse”公司以“Géléol”出售的硬脂酸甘油酯和 甘油二硬脂酸酯的混合物.....	4.200 g
丙二醇.....	10.000 g
丁基羟基苯甲醚.....	0.010 g
丁基羟基甲苯.....	0.020 g
十六醇十八醇混合物.....	6.200 g
防腐剂.....	q.s.
全氢角鲨烯.....	18.000 g
“Dynamit Nobel”公司以商品名“Miglyol 812”出售的 辛酸/癸酸甘油三酯混合物.....	4.000 g
三乙醇胺(99%重量).....	2.500 g
水 q.s.....	100.000 g

该霜剂每日两次用于患炎症性皮炎的皮肤 30 天。

(j) 制备下面的水包油霜剂:

乳酸.....	5.000 g
实施例 1 的化合物.....	0.020 g

“Atlas”公司以商品名“Myrj 52”出售的聚氧乙烯硬脂酸酯 (40 mol 环氧乙烷).....	4.000 g
“Atlas”公司以商品名“Tween 20”出售的用 20 mol 环氧乙烷 聚氧乙烯化的脱水山梨糖醇单月桂酸酯.....	1.800 g
“Gattefosse”公司以商品名“Geleol”出售的硬脂酸甘油酯 和甘油二硬脂酸酯的混合物.....	4.200 g
丙二醇.....	10.000 g
丁基羟基苯甲醚.....	0.010 g
丁基羟基甲苯.....	0.020 g
十六醇十八醇混合物.....	6.200 g
防腐剂.....	q.s.
全氢角鲨烯.....	18.000 g
“Dynamit Nobel”公司以商品名“Miglyol 812”出售的辛酸/ 癸酸甘油三酯混合物.....	4.000 g
水 q.s.....	100.000 g

该霜剂每日使用一次，有助于对抗无论是由光诱发的还是随着年岁增加引起的老化。

(k) 制备下面的无水软膏剂：

实施例 5 的化合物	5.000 g
液态凡士林.....	50.00 g
丁基羟基甲苯.....	0.050 g
白凡士林.....	q.s. 100 g

该软膏剂用于患鳞状皮炎的皮肤每日两次，疗程 30 天。

3) 病灶内的途径

(a) 制备下面的组合物：

实施例 1 的化合物.....	0.002 g
油酸乙酯.....	q.s. 10 g

为治疗恶性黑素瘤，以每周 1-7 次的频度将该组合物注射入

成年患者，疗程 1-12 个月。

(b) 制备下面的组合物：

实施例 2 的化合物..... 0.050 g

橄榄油.....q.s. 2 g

为治疗基底细胞癌，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组合物，疗程 1-12 个月。

(c) 制备下面的组合物：

实施例 3 的化合物..... 0.1 mg

芝麻油.....q.s. 2 g

为治疗棘细胞癌，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组合物，疗程 1-12 个月。

(d) 制备下面的组合物：

实施例 4 的化合物.....0.001 mg

苯甲酸甲酯.....q.s. 10 g

为治疗结肠癌，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组合物，疗程 1-12 个月。

4) 静脉内途经

(a) 制备下面的注射用脂类乳液：

实施例 5 的化合物.....0.001 mg

大豆油.....10.000 g

卵磷脂.....1.200 g

甘油.....2.500 g

注射用水 q.s.....100.000 g

为治疗银屑病，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组合物，疗程 1-12 个月。

(b) 制备下面的注射用脂类乳液：

实施例 6 的化合物.....0.010 g

棉子油.....10.000 g

大豆卵磷脂.....0.750 g

山梨糖醇.....5.000 g

DL, α -生育酚.....0.100 g

注射用水 q.s.....100.000 g

为治疗鱼鳞癣，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组合
物，疗程 1-12 个月。

(c) 制备下面的注射用脂类乳液:

实施例 1 的化合物0.001 g

大豆油.....15.000 g

乙酰化单甘油酯.....10.000 g

Pluronic F-108.....1.000 g

甘油.....2.500 g

注射用水 q.s.....100.000 g

为治疗白血病，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组合
物，疗程 1-12 个月。

(d) 制备下面的混合的胶团组合物:

实施例 2 的化合物.....0.001 g

卵磷脂.....16.930 g

甘氨酸.....8.850 g

注射用水 q.s.....100.000 g

为治疗恶性黑素瘤，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该
组合物，疗程 1-12 个月。

(e) 制备下面的环糊精组合物:

实施例 5 的化合物.....0.1 mg

β -环糊精.....0.100 g

注射用水 q.s.....10.000 g

为治疗移植排斥，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组
合物，疗程 1-12 个月。

(f) 制备下面的环糊精组合物:

实施例 3 的化合物0.010 g

2-羟丙基- β -环糊精.....0.100 g

注射用水 q.s.....10.000 g

为治疗肾癌，以每周 1-7 次的频度向成人患者注射该组合物，疗程 1-12 个月。

实施例8: 评估本发明化合物生物学活性的试验- 对HL60细胞分化的活性

骨化三醇诱发早幼粒细胞的白血病细胞(HL60)分化为单核细胞/巨噬细胞。这种分化-诱发作用是细胞维生素 D 的显著特征性标志。巨噬细胞的最重要的抗菌产物之一是过氧化氢，它可通过 NBT (氮蓝四唑(Nitroblue Tetrazolium))的还原经实验进行分析。

所用方法如下： HL60 细胞被接种于 6-孔培养皿中，再立即用试验化合物处理。培养 4 天后，用佛波醇 TPA 酯和 NBT 短期培养该细胞，对分化的细胞，即对 NBT 呈阳性的细胞计数。

本发明化合物和对照化合物骨化三醇对HL60细胞的分化诱导作用列于表I中。

结果表明，实施例1-4的化合物对HL60细胞的分化诱导作用类似于骨化三醇，实施例5的化合物甚至有明显更高的活性

就实施例6的化合物而言，与骨化三醇比较，它表现出不太好的活性，但与现有技术的化合物相比仍然是很有优势的化合物。

试验化合物	AC50-HL60 (nM)
骨化三醇	10.7
实施例 1 的化合物	7.6
实施例 2 的化合物	15.0
实施例 3 的化合物	11.0
实施例 4 的化合物	27.0
实施例 5 的化合物	1.8
实施例 6 的化合物	147

表 I

实施例9: 评估本发明化合物生物学活性的试验 - VDR 激动剂活性(AC50 hVDR)的测定

通过人体VDR受体和报道质粒p240Hase-CAT (它含克隆于氯霉素乙酰基转移酶(CAT)基因编码期的上游的-1399至+76区域的大鼠24-羟化酶增强子)表达载体的转染, 可测试本发明化合物的VDR激动剂活性。转染后18小时, 将试验化合物加入培养基中, 处理18小时后, 通过ELISA试验(Roche Molecular Biochemicals出售的酶联免疫吸附试验试剂)测定细胞溶胞产物的CAT活性。通过测定达到试验化合物最大活性的50% (AC50)所需的剂量, 确定所述激动剂在该转染系统中的活性。

本发明化合物和参照化合物骨化三醇的VDR激动剂活性的测定列于表II。

这些结果表明, 本发明化合物的活性可与骨化三醇的活性相比, 其中实施例5的化合物有更高的活性。

这些结果再次表明, 尽管实施例6的化合物与骨化三醇相比, 显示不太好的活性, 但与现有技术的化合物相比, 仍然是很有优势的化合物。

试验化合物	AC50-hVDR (nM)
骨化三醇	2.5
实施例1的化合物	2.4
实施例2的化合物	4.1
实施例3的化合物	2.2
实施例4的化合物	3.2
实施例5的化合物	0.6
实施例6的化合物	50

表 II

实施例10：评估本发明化合物生物学活性的试验 - 对人体角质细胞增殖的活性

已知 1,25-二羟基维生素 D3 (称作骨化三醇, 相对于天然维生素 D 而言)抑制培养中的人体角质细胞的增殖。

所用方法如下: 将正常人体角质细胞以低密度接种在 24-孔培养皿中。4 小时后, 向培养介质中加入试验化合物。培养 5 天后, 通过将 5-溴-2'-脱氧尿苷(BrdU)结合进 DNA 测定角质细胞的增殖。然后用 ELISA 试验(Roche Molecular Biochemicals 出售的酶联免疫吸附试验试剂)测定结合的 BrdU 的量。

本发明化合物和用作参照化合物的骨化三醇对角质细胞增殖的抑制作用概括于表 III 中。

IC50 值表示试验化合物抑制角质细胞增殖 50%时的试验化合物的浓度。

这些结果可能表明, 本发明化合物对角质细胞增殖的抑制活性与骨化三醇的值在同样的范围内; 实施例 5 的化合物的活性高于骨化三醇的活性的 5 倍。

就实施例6的化合物而言, 尽管它与骨化三醇相比, 显示不太好的活性, 但与现有技术的化合物相比, 仍然是很有优势的化合物。

测定活性	IC50 -KHNS 的增殖 (nM)
骨化三醇	15.3
实施例 1 的化合物	16.0
实施例 2 的化合物	53.0
实施例 3 的化合物	15.0
实施例 4 的化合物	26.0
实施例 5 的化合物	2.4

实施例 6 的化合物	122
------------	-----

表 III

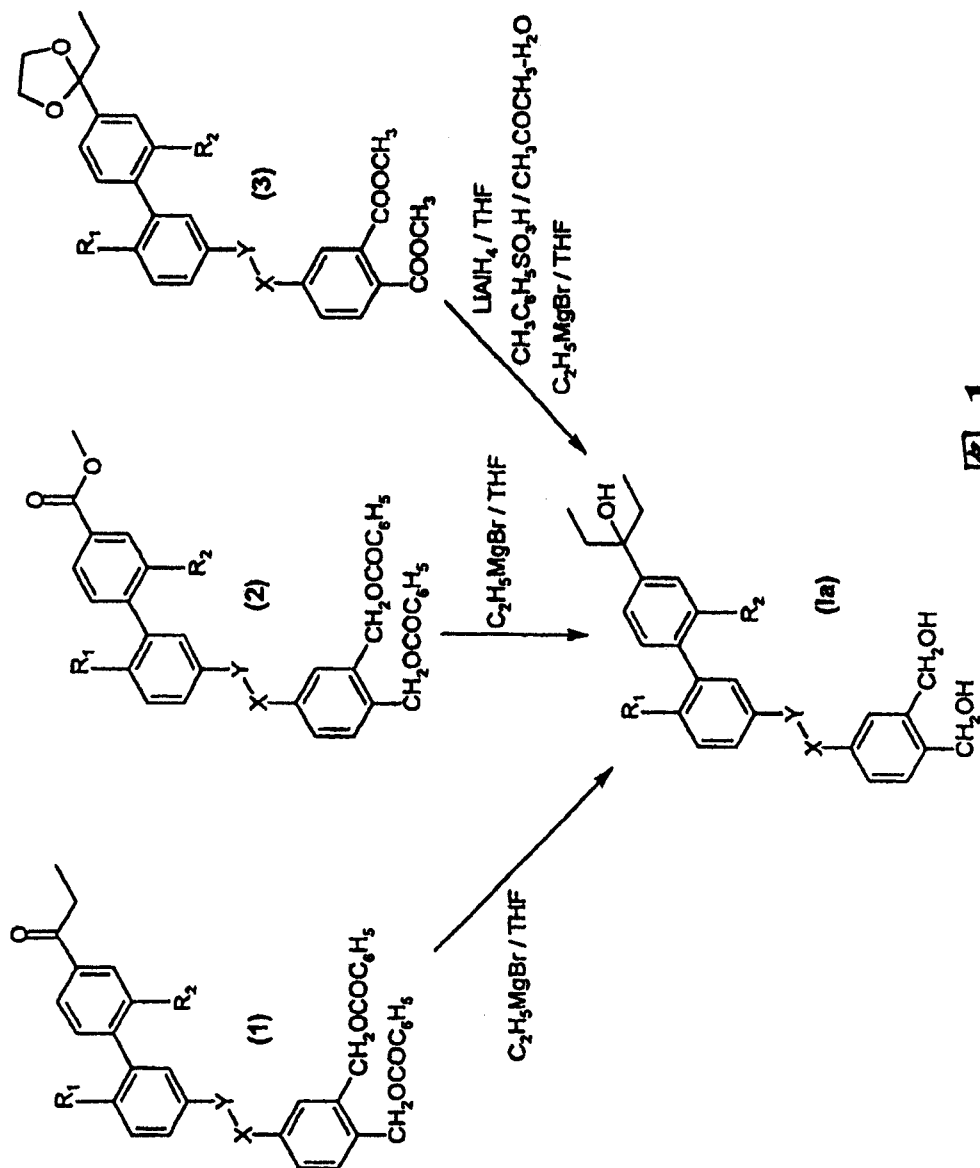


图 1

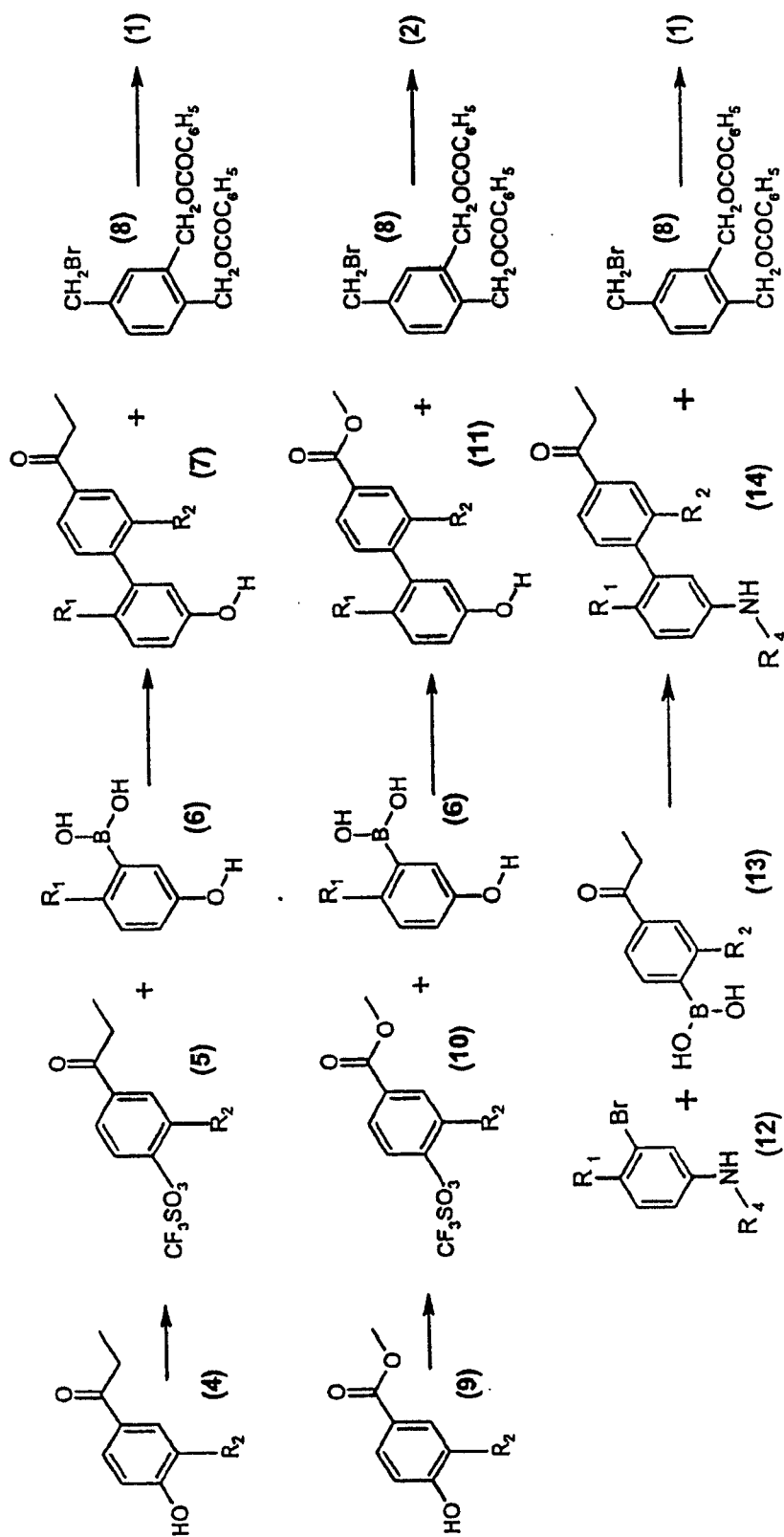


图 2

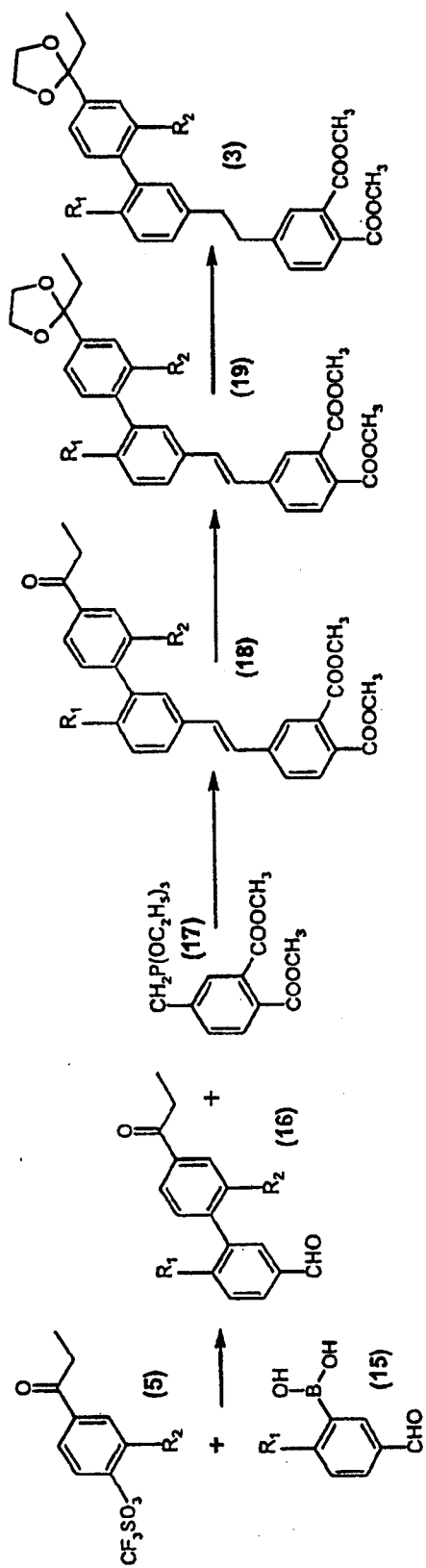
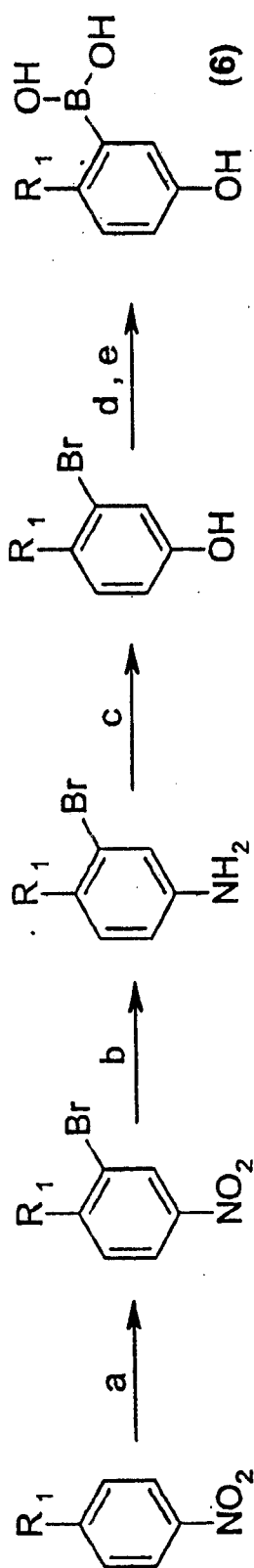
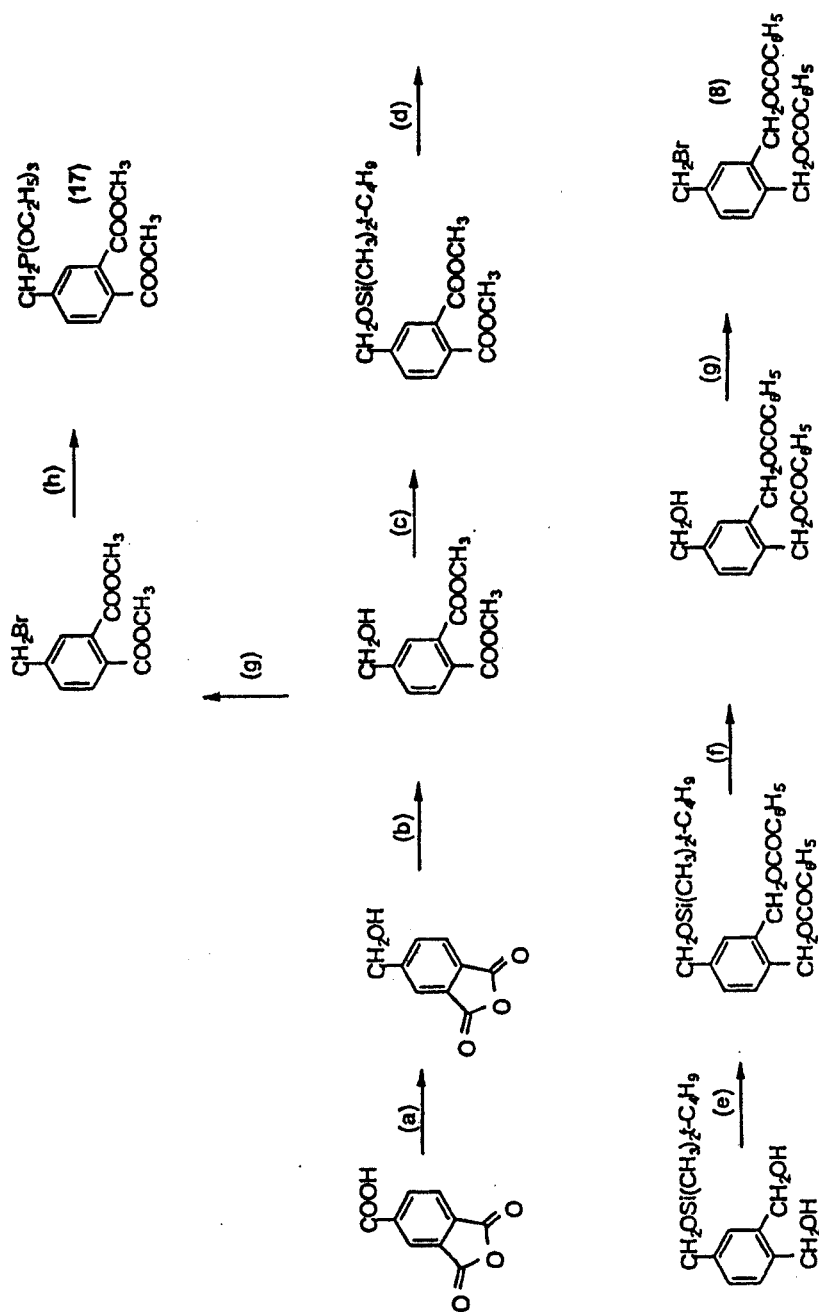


图 3



a. DBMH, TfOH; b. Fe, AcOH; c. NaNO_2 , H_2SO_4 ; d. NaH, EOMCl; e. BuLi, $\text{B}(\text{OiPr})_3$, HCl.

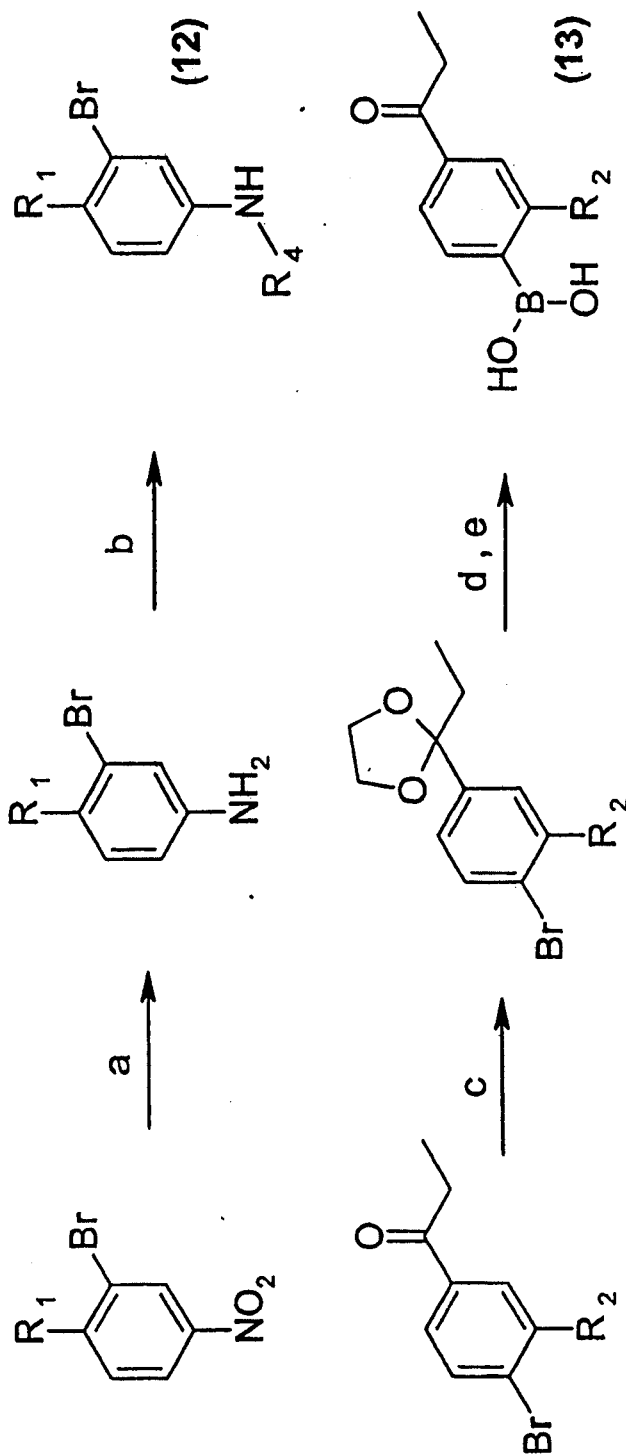
图 4



(a) BH₃ - 二噁烷 (b) H₂SO₄ - CH₃OH (c) t-C₄H₉(CH₃)₂SiCl - 咪唑 - DMF (d) LiAlH₄ - (C₂H₅)₂O

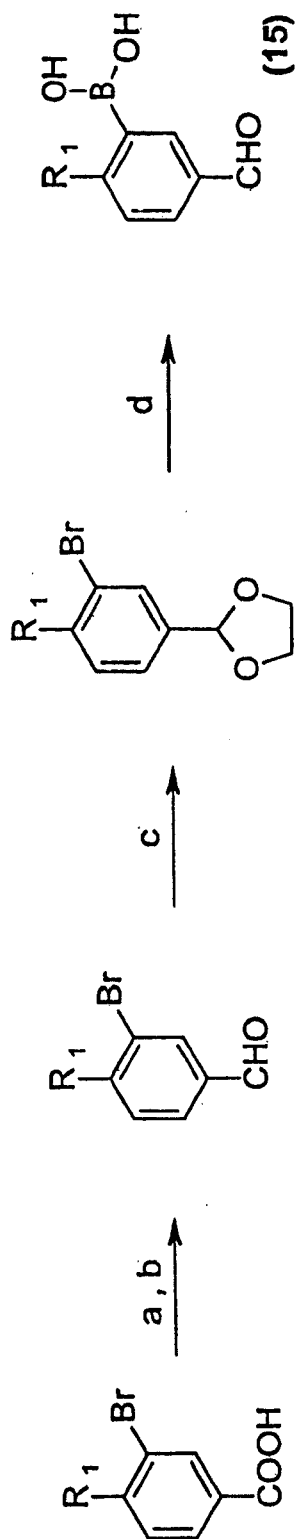
(e) C₆H₅COCl - (C₂H₅)₂N - THF (f) (C₄H₉)₄NF - THF (g) PBs - CH₂Cl₂ (h) P(OC₂H₅)₃

图 5



a. Fe, AcOH; b. NaH, R_4Br 或 Et_3N , R_4Br ; c. $HOCH_2CH_2OH$, TsOH;
d. BuLi, $B(OiPr)_3$; e. HCl/ H_2O .

图 6



a. BH₃; b. MnO₂; c. OHCH₂CH₂OH, TsOH; d. BuLi, B(OiPr)₃, HCl.

图 7