

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

C07D471/04

C07D213/50

## [12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94193336.9

[45]授权公告日 1999 年 7 月 7 日

[11]授权公告号 CN 1043992C

[22]申请日 94.9.6 [24]颁证日 99.3.25

[21]申请号 94193336.9

[30]优先权

[32]93.9.10 [33]GB [31]9318790.4

[86]国际申请 PCT/JP94/01465 94.9.6

[87]国际公布 WO95/07279 英 95.3.16

[85]进入国家阶段日期 96.3.8

[73]专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 冈田达 泽田弘造 黑田昭雄

渡边真也 田中洋和

[56]参考文献

CN1067893 1993. 1.13 C07D471/04

审查员 吴顺华

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

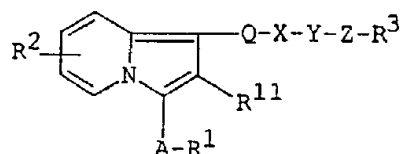
代理人 关立新 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备中氮茛苳衍生物的新方法

[57]摘要

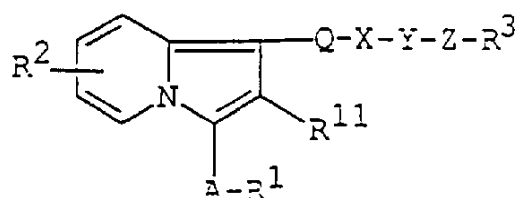
制备以下化学式的化合物的一种新方法:



ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 一种制备化学式如下的化合物或其盐的方法:



其中  $R^1$  是羧基或被保护的羧基;

$R^2$  是氢;

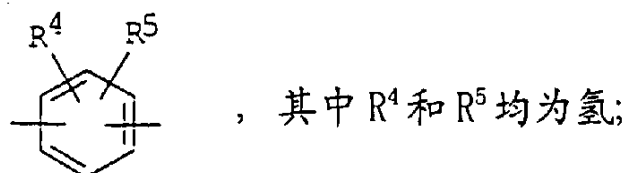
$R^3$  是低级烷基芳基低级烷基;

$R^{11}$  是氢;

A 是低级亚烷基;

Q 是羰基;

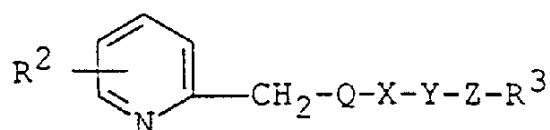
X 是



Y 是化学键; 和

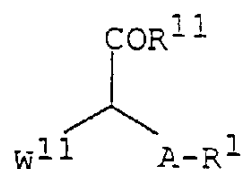
Z 是  $-O-$ ;

所述的方法包括: 使化学式如下的化合物或其盐



其中  $R^2$ 、 $R^3$ 、Q、X、Y 和 Z 的定义同上,

与化学式如下的化合物或其盐反应



其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{11}$  和  $\text{A}$  的定义同上， $\text{W}^{11}$  是酸残基。

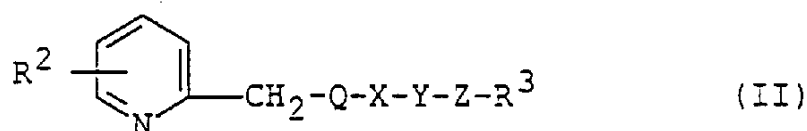
# 说明书

## 制备中氮茛苳衍生物的新方法

本发明涉及一种制备中氮茛苳衍生物的新方法，该中氮茛苳衍生物具有药理活性，例如对甾酮 5 $\alpha$ -还原酶及类似物质有抑制活性。

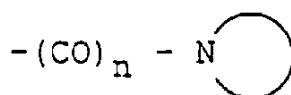
CN1067893 中已公开了一种制备中氮茛苳类衍生物的方法。

本发明方法的特征在于，通式 (II) 化合物或其盐与式 (III) 化合物或其盐反应，得到式 (I) 化合物或其盐：



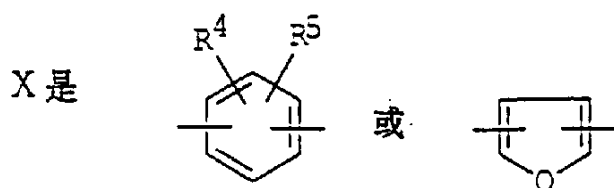
其中  $R^2$  是氢、低级烷基或卤素，

$R^3$  是可以有合适取代基的芳基或芳（低级）烷基，[取代的氨基甲酰基]（低级）烷基，或是化学式如下的一个基团：



其中  $-\text{N} \bigcirc$  是含氮原子的杂环基， $n$  为 0 或 1，

Q 是羰基或低级亚烷基，



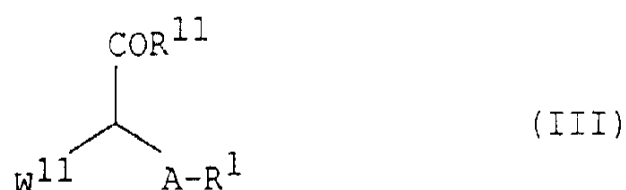
其中  $R^4$  是氢或低级烷基， $R^5$  是氢、低级烷基或  $Y-Z-R^3$ ，

$Y$  是化学键或低级亚烷基，

$R^6$

|

$Z$  是低级亚烷基、低级亚烯基、 $-O-$  或  $-N-$ ，其中  $R^6$  是氢、低级烷基、可以有合适取代基或氨基保护基的芳（低级）烷基，

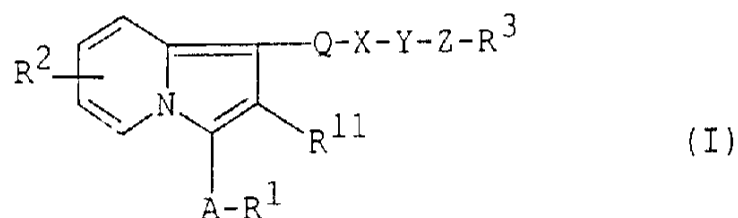


其中  $R^1$  是羧基或被保护的羧基，

$R^{11}$  是氢或低级烷基，

$A$  是可以被氧取代的低级亚烷基，或是低级亚烯基，

$W^{11}$  是酸基



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、 $A$ 、 $Q$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $Z$  的定义均如上。

本发明的方法很适合中氮茚衍生物的工业制备。

化合物 (I)、(II) 和 (III) 的合适的盐是常用的药学上可接受的无毒的盐，包括与碱形成的盐或酸加成盐，例如与无机碱形成的盐，如碱金属盐（例如钠盐、钾盐、铯盐等）、碱土金属盐（例如钙盐、镁盐等）、铵盐；与有机碱形成的盐，例如有机胺盐（如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、

N, N' - 二苄基乙二胺盐等)等;无机酸加成盐(如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等);有机羧酸或磺酸加成盐(例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等);与碱性或酸性氨基酸(例如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)形成的盐,以及类似物质;其优选实例是酸加成盐。

在本发明的上述说明和随后的说明中,对于包括在本发明范围内的各种定义的合适实例和示例说明详细解释如下。

除非另外说明,“低级”一词是指1到6个碳原子,优选1到4个碳原子。

合适的“低级烷基”可以包括有1到10个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等,优选有1到6个碳原子的烷基,最好是有1到4个碳原子的烷基。

“卤素”一词是指氟、氯、溴和碘。

合适的“低级亚烷基”是指直链或支链的二价低级烷烃,例如亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基、1,5-亚戊基、1,6-亚己基、1,2-亚丙基等,它们可以被氧取代。

合适的“酸基”可以包括卤素(例如氟、氯、溴、碘)、酰氧基(例如乙酰氧基、甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基等)等。

合适的“低级亚烯基”可以包括有2到6个碳原子的亚烯基,例如1,2-亚乙烯基、1,3-亚丙烯基等。

合适的“可以有合适取代基的芳基”可以包括常规的基团,例如芳基(如苯基、萘基等)、取代的芳基(例如低级烷基芳基,如甲基、二甲苯基、苄基、枯烯基、异丁苯基等;卤代芳基,如氯苯基等)等。

在“可以有合适取代基的芳（低级）烷基”中的芳（低级）烷基”是指被芳基取代的直链或支链的  $C_1 - C_{10}$  烷基，而合适的“可以有合适取代基的芳（低级）烷基”可以包括常规的基团，例如芳（低级）烷基（如三苯甲基、二苯甲基、苄基、苯乙基、蔡甲基、1-苯乙基、苯丙基、苯丁基、苯戊基、苯己基、苯庚基、苯辛基、苯癸基、2,2-二甲基-1-苯丙基等），取代的[芳（低级）烷基]，例如被一个或多个取代基取代的芳（低级）烷基，这些取代基包括：上述的低级烷基、上述的卤素、氰基、羧基、如下所述的被保护的羧基、上述的可以有合适取代基的芳基、下述的酰胺化的羧基、低级烷氧基（如甲氧基、乙氧基、丙氧基等）、羟基（低级）烷基（例如羟基异丁基等）、被保护的羟基（低级）烷基如低级烷酰氧基（低级）烷基（例如乙酰氧基异丁基等）、环（低级）烷基（低级）烷基（例如环丙基甲基、环丁基甲基等）、低级链烯基（例如乙烯基、丙烯基、丁烯基等）和低级炔基（例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等）。这样定义的“可以有合适取代基的芳（低级）烷基”的具体实例可以是甲基苄基、异丁基苄基、（甲基苯基）乙基、（异丁基苯基）乙基、（甲基苯基）丙基、（异丁基苯基）丙基、（异丁基苯基）丁基、（甲基苯基）戊基、（异丁基苯基）戊基、（异丁基苯基）己基、（异丁基苯基）庚基、（异丁基苯基）辛基、二（甲基苯基）甲基、二（丙基苯基）甲基、二（丁基苯基）甲基、二（异丁基苯基）甲基、二（氟苯基）甲基、（氟基）（异丁基苯基）甲基、（羧基）（异丁基苯基）甲基、（苄氧基羰基）（异丁基苯基）甲基、（N,N-二乙基氨基甲酰基）（异丁基苯基）甲基、（叔丁基氨基甲酰基）（异丁基苯基）甲基、（苯基氨基甲酰基）（异丁基苯基）甲基、（异丁基苯基氨基甲酰基）（异丁基苯基）甲基、（丁基氨基甲酰基）（异丁基苯基）甲基、

(庚基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(乙氧基)(异丁基苯基)乙基、(异丁基苯基)三氟丁基、(苯基)(异丁基苯基)甲基、[(异丁基)(甲氧基)苯基]戊基、[(氟代)(异丁基)苯基]戊基、[(氟代)(羟基异丁基)苯基]戊基、[(氟代)(乙酰氧基异丁基)苯基]戊基、(环丙基甲基苯基)丁烯基、(异丁基苯基)丁炔基、(异丁基苯基)丁烯基、(异丁基苯基)戊烯基等。

合适的“氨基保护基”可以是有机化学中常用的保护基，即，可以包括酰基，例如低级烷酰基（如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基、己酰基等）、低级烷氧羰基（如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基等）等。

合适的“被保护的羧基”可以包括酯化的羧基。

“酯化的羧基”的酯部分的合适实例有例如低级烷基酯（例如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、己酯、1-环丙基乙酯等），它们可以有至少一个合适的取代基，例如低级烷酰氧基（低级）烷基酯（如乙酰氧基甲酯、丙酰氧基甲酯、丁酰氧基甲酯、戊酰氧基甲酯、新戊酰氧基甲酯、己酰氧基甲酯、1（或2）-乙酰氧基乙酯、1（或2或3）-乙酰氧基丙酯、1（或2或3或4）-乙酰氧基丁酯、1（或2）-丙酰氧基乙酯、1（或2或3）-丙烯氧基丙酯、1（或2）-丁酰氧基乙酯、1（或2）-异丁酰氧基乙酯、1（或2）-新戊酰氧基乙酯、1（或2）-己酰氧基乙酯、异丁酰氧基甲酯、2-乙基丁酰氧基甲酯、3,3-二甲基丁酰氧基甲酯、1（或2）-戊酰氧基乙酯等）、低级烷磺酰基（低级）烷基酯（如2-甲磺酰乙酯等）、一（或二或三）卤代（低级）烷基酯（如2-碘乙酯、2,2,2-三氯乙酯等）、低级烷氧羰氧基（低级）

烷基酯（如甲氧羰氧基甲酯、乙氧羰氧基甲酯、2-甲氧羰氧基乙酯、1-乙氧羰氧基乙酯、1-异丙氧基羰氧基乙酯等）、苯并[c]呋喃酮亚基（低级）烷基酯、（5-低级烷基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）（低级）烷基酯（例如（5-甲基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）甲酯、（5-乙基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）甲酯、（5-丙基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基）乙酯等）；低级烯基酯（例如乙烯基酯、烯丙基酯等）；低级炔基酯（例如乙炔基酯、丙炔基酯等）；可以有至少一个合适取代基的芳（低级）烷基酯（例如苄酯、4-甲氧基苄酯、4-硝基苄酯、苄乙酯、三苯甲基酯、二苯甲基酯、二（甲氧苯基）甲酯、3,4-二甲氧基苄酯、4-羟基-3,5-二叔丁基苄酯等）；可以有至少一个合适取代基的芳基酯（例如苯酯、4-氯苯酯、甲苯酯、叔丁基苯酯、二甲苯酯、苯基酯、枯烯基酯等）；2-苯并[c]呋喃酮基酯等。

上述的酯化羧基的优选实例包括低级烷氧羰基（例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、叔戊氧羰基、己氧羰基、1-环丙基乙氧羰基等）。

合适的“含氮原子的杂环基”包括其中含至少一个氮原子的饱和或不饱和的单环或多环杂环基。特别优选的杂环基是5元或6元脂族杂单环基（例如吗啉基、吡咯烷基、咪唑基、哌啶基、哌嗪基等）、不饱和的稠合的杂环基，例如二苯并[6或7元不饱和的]杂单环基（如吩噻嗪基、吩噻嗪基、10,11-二氢-5H-二苯并氮杂革基等）。

合适的“[取代的氨基甲酰基]（低级）烷基”是指其中的氨基甲酰基部分被一或两个取代基取代的氨基甲酰基（低级）烷基，合适的取代基包括常规的基团，例如上述的低级烷基、上述的可以有合适

的取代基的芳基。这样定义的“[取代的氨基甲酰基](低级)烷基”的具体实例有丁基氨基甲酰基甲基、1-(庚基氨基甲酰基)乙基、异丁基苯基氨基甲酰基甲基、1-(异丁基苯基氨基甲酰基)乙基等。

具体地说， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{11}$ 、A、Q、X、Y和Z的优选实施方案如下：

$R^1$  是羧基，酯化的羧基，例如低级烷氧基羰基，更优选 $C_1 - C_4$ 烷氧基羰基（例如甲氧基羰基、乙氧基羰基等）；或是芳（低级）烷氧基羰基，更优选一或二或三苯基（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基羰基（例如苄氧基羰基等）；

$R^2$  是氢；低级烷基，更优选 $C_1 - C_4$ 烷基（例如甲基等）；或是卤素（例如氟等）；

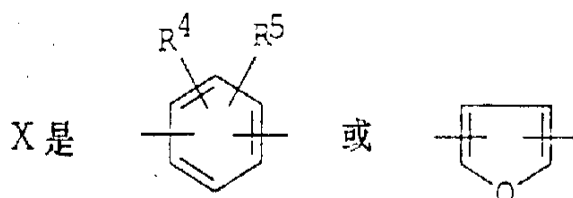
$R^3$  是可以被低级烷基取代的芳基，更优选被 $C_1 - C_4$ 烷基取代的苯基（例如异丁基苯基等）；可以被一个或多个取代基取代的芳（低级）烷基，这些取代基选自低级烷基、卤素、氰基、羧基、被保护的羧基、酰胺化的羰基、低级烷氧基、羟基（低级）烷基、被保护的羟基（低级）烷基、环（低级）烷基、低级烯基和低级炔基，更优选可以被1到4个取代基取代的一或二或三苯基（低级）烷基，这些取代基选自低级烷基、卤素、氰基、羧基、苯基（低级）烷氧基羰基、一或二（低级）烷基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、低级烷基苯基氨基甲酰基、低级烷氧基、羟基（低级）烷基、低级烷酰氧基（低级）烷基、环（低级）烷基（低级）烷基、低级链烯基和低级炔基，最好是可以被1到4个取代基取代的一或二或三苯基（ $C_1 - C_{10}$ ）烷基，这些取代基选自（ $C_1 - C_{10}$ ）烷基、卤素、氰基、羧基、苯基（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基羰基、一或二（ $C_1 - C_{10}$ ）烷基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、（ $C_1 - C_4$ ）烷基苯基氨基甲酰基、（ $C_1 - C_4$ ）烷氧基、羟基

( $C_1 - C_4$ ) 烷基、( $C_1 - C_4$ ) 烷酰氧基 ( $C_1 - C_4$ ) 烷基、环 ( $C_3 - C_6$ ) 烷基 ( $C_1 - C_4$ ) 烷基、( $C_2 - C_4$ ) 烯基和 ( $C_2 - C_4$ ) 炔基, (例如苄基、异丁基苄基、(异丁基苯基)乙基、(异丁基苯基)丙基、(异丁基苯基)丁基、(异丁基苯基)戊基、(异丁基苯基)己基、(异丁基苯基)庚基、(异丁基苯基)辛基、二(异丁基苯基)甲基、二(氟苯基)甲基、(氟基)(异丁基苯基)甲基、(羧基)(异丁基苯基)甲基、(苄氧羰基)(异丁基苯基)甲基、(N,N-二乙基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(叔丁基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(苯基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(异丁基苯基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(丁基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(庚基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(乙氧基)(异丁基苯基)乙基、(异丁基苯基)(三氟)丁基、(苯基)(异丁基苯基)甲基、[(异丁基)(甲氧基)苯基]戊基、[(氟代)(异丁基)苯基]戊基、[(氟代)(羟基异丁基)苯基]戊基、[(氟代)(乙酰氧基异丁基)苯基]戊基、(环丙基甲基苯基)丁烯基、(异丁基苯基)丁炔基、(异丁基苯基)丁烯基、(异丁基苯基)戊烯基等); 氨基甲酰(低级)烷基, 其中氨基甲酰部分被一或二个取代基取代, 该取代基选自低级烷基和低级烷基苯基, 更优选( $C_1 - C_{10}$ )烷基氨基甲酰( $C_1 - C_4$ )烷基或( $C_1 - C_4$ )烷基苯基氨基甲酰基( $C_1 - C_4$ )烷基(例如庚基氨基甲酰乙基、异丁基苯基氨基甲酰甲基、异丁基苯基氨基甲酰乙基等); 5或6元的脂族杂单环羰基(例如哌啶基羰基等); 或者是不饱和的稠合杂环基(例如吩噻嗪基、吩噻嗪基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂萘基等);

R<sup>11</sup> 是氢; 或低级烷基, 更优选  $C_1 - C_4$  烷基(例如甲基等);

A是可以被氧取代的低级亚烷基，更优选可以被氧取代的C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>亚烷基（例如亚乙基、1,3-亚丙基、氧代1,3-亚丙基等）；或是低级亚烯基，更优选C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>亚烯基（例如亚丙烯基等）；

Q是羰基；或是低级亚烷基，更优选是C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>亚烷基（例如亚甲基等）；



其中R<sup>4</sup>是氢，或是低级烷基，更优选C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷基（例如甲基等）；R<sup>5</sup>是氢，低级烷基，更优选C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷基（例如甲基等）；或是可以被取代的芳（低级）烷基氨基，取代基选自低级烷基或低级烷氧羰基，更优选C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷基苄氨基或N-C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷氧羰基-N-C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷基苄氨基（例如异丁基苄氨基、N-叔丁氧基羰基-N-异丁基苄氨基等）；

Y是化学键；或低级亚烷基，更优选C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>亚烷基（例如亚甲基等），

Z是低级亚烷基，更优选C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>亚烷基（例如亚甲基等）；低级亚烯基，更优选C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>亚烯基（例如亚乙烯基等）；-O-；或

$\begin{array}{c} R^6 \\ | \\ -N- \end{array}$ ，其中R<sup>6</sup>是氢，低级烷基、优选C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷基（例如甲基、乙基等），低级烷氧羰基、优选C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷氧羰基（例如叔丁氧羰基等），可以被低级烷基取代的芳（低级）烷基、更优选可以被低级烷基取代的一或二或三苯基（低级）烷基、最优选可以被C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>烷基取代的一或二或三苯基（C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>）烷基（例如苄基、异丁基苄基等）。

下面详细解释制备本发明目标化合物 ( I ) 的方法。

## 方法

目标化合物 ( I ) 或其盐可以通过化合物 ( II ) 或其盐与化合物 ( III ) 或其盐反应来制备。

此反应经常在溶剂中进行，例如醇类（如甲醇、乙醇等）、二氯甲烷、苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醚或对反应无不利影响的任何其它溶剂。

此反应可以在无机或有机碱存在下进行，例如碱金属氢氧化物（如氢氧化钠、氢氧化钾等）、碱金属碳酸盐（如碳酸钠、碳酸钾等）、碱金属碳酸氢盐（如碳酸氢钠、碳酸氢钾等）、碱金属氢化物（如氢化钠、氢化钾等）、三（低级）烷基胺（如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺等）、吡啶或其衍生物（如甲基吡啶、二甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶等）或类似物质。如果所用的碱是液体，也可以用它作为溶剂。

反应温度并无严格要求，反应可以在冷却、室温、温热或加热下进行。

本发明的目标化合物 ( I ) 可以用常规方式分离和纯化，例如萃取、沉淀、分级结晶、重结晶、层析等。

这样得到的目标化合物 ( I ) 可以用常规方法转化成它的盐。

本发明的目标化合物 ( I ) 可作为睾酮 5  $\alpha$ -还原酶抑制剂，对于睾酮 5  $\alpha$ -还原酶作为媒介的疾病有效，这些疾病包括前列腺病、前列腺肥大、前列腺癌、脱发、多毛症（例如女性多毛症等）、男性化的脱发症（或男性图案式秃发）、痤疮（例如寻常痤疮、丘疹等）、其它的雄激素过多症等。

对于治疗性或预防性用药，本发明的目标化合物 ( I ) 以常规的

药物制剂的形式使用，该制剂中含有所说的化合物作为活性组分，并且混合有药学上可接受的载体，例如适合口服、非肠道用药和外用的有机或无机的固体或液体赋形剂。该药物制剂可以是固体形式，例如片剂、粒剂、粉剂、胶囊、或者是液体形式，例如溶液、悬浮液、糖浆、乳状液、柠檬水、洗剂等。

如有必要，上述制剂中可以包含辅助物质、稳定剂、润湿剂和其它常用的添加剂，例如乳糖、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、硬脂酸镁、石膏粉、蔗糖、玉米淀粉、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、花生油、橄榄油、可可脂、乙二醇等。

化合物 ( I ) 的剂量可以随患者的年龄和状况、疾病的种类或症状、所服用的化合物 ( I ) 的种类等而变。一般来说，患者每天可服用从 0.01mg 到约 500mg 或更多。在用于治疗疾病时，平均单个剂量中可以含有本发明目标化合物 ( I ) 约 0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、1mg、20mg、50mg、100mg。

给出以下制备例和实施例用以示例说明本发明。

#### 制备例 1

向己二酸单甲醚 ( 8.0g ) 在四氯化碳 ( 5 ml ) 中的溶液里加入亚硫酸氯 ( 14.4ml )。将混合物在 65℃ 下搅拌 30 分钟。向此混合物中加入 N-溴丁二酰亚胺 ( 10.7g )、四氯化碳 ( 25 ml ) 和 48% 的氢溴酸水溶液 ( 0.5ml )。将混合物回流 1.5 小时，在室温冷却，过滤。将该滤液蒸发，减压蒸馏，得到油状的 5-溴-5-氯甲酰戊酸甲酯 ( 9.02g )。

bp : 87-91°C/0.5 mmHg

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4.55 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.40  
(2H, t, J=7Hz), 2.0-2.3 (2H, m), 1.6-2.0 (2H, m)

## 制备例 2

向 5-溴-5-氯甲酰戊酸甲酯 (2.75g) 在乙醚 (15 ml) 中的溶液里加入苯酚 (0.94g) 和二异丙基乙胺 (1.30g) 在乙醚 (10ml) 中的溶液。将该混合物在室温搅拌 15 分钟, 倒入冰水和稀盐酸中。有机层用水洗, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物在硅胶上层析, 用正己烷和乙酸乙酯 (5:1) 的混合物洗脱, 得到油状的 5-溴-5-苯氧羰基戊酸甲酯 (2.33g)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.3-7.5 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m),  
7.1-7.2 (2H, m), 4.43 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.40  
(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.1-2.4 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m)

## 制备例 3

在 0℃ 向 5-溴-5-苯氧羰基戊酸甲酯 (1.0g) 在四氢呋喃 (20 ml) 中的溶液里加入三叔丁氧基氢化铝锂在四氢呋喃中的 1.0M 溶液 (3.1ml)。将混合物搅拌 2 小时, 倒入稀盐酸和乙酸乙酯的混合物中。有机层用盐水洗, 用硫酸镁干燥, 蒸发。残余物在硅胶上层析, 用正己烷和乙酸乙酯 (5:1) 的混合物洗脱, 得到 5-溴-5-甲酰戊酸甲酯, 为油状物 (0.64g)。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 9.47 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 4.25 (1H, m),  
3.68 (3H, s), 2.40 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.7-2.2 (4H,  
m)

## 制备例 4

在 -20℃ 向 1-(R)-(4-异丁基苯基)丁醇 (1.13g)、4-羟基苯甲酸甲酯 (917mg) 和三苯膦 (1.58g) 在甲苯 (40 ml) 和四氢呋喃 (10 ml) 中的溶液里加入偶氮二甲酸二乙酯 (0.95ml)。该混合物在 -15~-20℃ 搅拌 1.5 小时, 然后加水 (0.5ml)。将混

合物蒸发，溶解在正己烷和乙酸乙酯（4：1）的混合物中，过滤并蒸发。残余物在硅胶上层析，用正己烷和二氯甲烷（1：1）的混合物洗脱，得到油状的4-[1-(S)-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酸甲酯（1.48g）。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 7.89 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.85 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.15 (1H, m), 3.33 (3H, s), 2.42 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.9-2.0 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.3-1.6 (2H, m), 0.95 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.89 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

### 制备例 5

在0℃向4-[1-(S)-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酸甲酯（283mg）和2-甲基吡啶（0.09ml）在四氢呋喃（5ml）中的溶液里加入二（三甲硅烷基）氨基化锂在四氢呋喃中的1.0M溶液（2.7ml）。将该混合物在室温搅拌18小时。向混合物中加入乙酸（0.18ml）和乙酸乙酯（15ml）。混合物用水和碳酸氢钠水溶液洗。用硫酸镁干燥并蒸发之。残余物在硅胶上层析，用正己烷和乙酸乙酯（2：1）的混合物洗脱，得到4-[1-(S)-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯基2-吡啶基甲基酮，为黄色油状物（216mg）。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 8.52 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.5-7.7 (1H, m), 7.0-7.3 (6H, m), 6.88 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 5.15 (1H, m), 4.39 (2H, s), 2.44 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.9-2.1 (1H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.3-1.6 (2H, m), 0.94 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 0.89 (6H, d,  $J=7\text{Hz}$ )

### 实施例 1

向4-[1-(S)-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯基2-吡啶基甲基酮（211mg）和5-溴-5-甲酰基戊酸甲酯（123mg）在

1,4-二噁烷 ( 3 ml ) 中的溶液里加入二异丙基乙胺 ( 0.1ml ) 。在 80 °C 搅拌该混合物 3.5 小时, 倒入乙酸乙酯和稀盐酸的混合物中。分离出有机层, 用水洗, 用硫酸镁干燥并蒸发之。残余物在硅胶上层析, 用正己烷和乙酸乙酯 ( 2 : 1 ) 的混合物洗脱, 得到 4 - [ 1 - [ 4 - [ 1 - ( S ) - ( 4 - 异丁基苯基 ) 丁氧基 ] 苯甲酰 ] 中氮茛 - 3 - 基 ] 丁酸甲酯, 为油状物 ( 187mg ) 。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 8.43 (1H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.25 (2H, d, J=9Hz), 7.11 (2H, d, J=9Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 5.18 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 2.4-2.5 (4H, m), 1.9-2.15 (3H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 1.4-1.6 (2H, m), 0.98 (3H, t, J=7Hz), 0.90 (6H, d, J=7Hz)

## 实施例 2

向 4 - [ 1 - [ 4 - [ 1 - ( S ) - ( 4 - 异丁基苯基 ) 丁氧基 ] 苯甲酰 ] 中氮茛 - 3 - 基 ] 丁酸甲酯 ( 182mg ) 在乙醇 ( 4 ml ) 中的溶液里加入 1 N 的氢氧化钠水溶液 ( 0.6ml ) 。在 50 °C 搅拌该混合物 40 分钟, 然后倒入乙酸乙酯和稀盐酸的混合物中。分离出有机层, 用水洗, 用硫酸镁干燥并蒸发之。残余物用二异丙醚结晶, 得到白色粉末状的 4 - [ 1 - [ 4 - [ 1 - ( S ) - ( 4 - 异丁基苯基 ) 丁氧基 ] 苯甲酰 ] 中氮茛 - 3 - 基 ] 丁酸 ( 89 mg ) 。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 8.42 (1H, d, J=9Hz), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.05-7.3 (5H, m), 6.8-6.95 (4H, m), 5.16 (1H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 2.4-2.55 (4H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 1.3-1.65 (2H, m), 0.8-1.05 (9H, m)