

[51] Int. Cl.⁷

C07C 53/50

C07C 69/63

C07C233/05 A61K 31/16

A61K 31/19 A61K 31/22

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94106203.1

[45] 授权公告日 2002 年 4 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1083419C

[22]申请日 1994.6.1 [24]颁证日 2002.4.24

[21] 申请号 94106203.1

[30] 优先权

[32]1993.6.1 [33]JP [31]154331/93

[32]1993. 11. 5 [33]JP [31]301067/93

[32]1994.3.28 [33]JP [31]80982/94

[73]专利权人 小野药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 大内田修一 岸本一雄 立石成人
大野博之

[56] 参考文献

EP252736 1988. 1.13 C07C67/38

US3325361 1967. 6.13 C07C53/128

审查员 唐铁军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

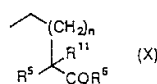
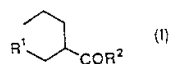
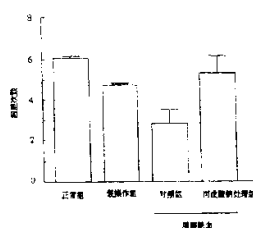
代理人 吴大建 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 80 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 戊酸衍生物,其制备方法,含该衍生物的药物组合物及其用途

[57] 摘要

式(I)和(X)化合物及其无毒盐或酸加成盐可用于预防和治 疗神经变性疾病(如 Alzheimer 病等)以及因中 风或外伤引起的神经 元机能障碍(如多发性硬化等)等 各种病症,式(I)和(X)中 $R^1, R^2, R^5, R^6, R^{11}$ 和 n 均如说 明书所述。

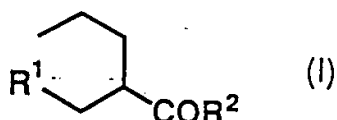


ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 化合物或其无毒性盐或酸加成盐:

5



其中 R^1 为有 1 个碳原子被 1—3 个氟原子取代的 C 1—10 烷基;

10

R^2 为羟基, C 1—4 烷氧基, 被 1 个苯基取代的 C 1—4 烷氧基或 NR^3R^4 , 其中

R^3 和 R^4 独立地代表

(i) 氢,

(ii) C 1—4 烷基,

(iii) 苯基,

15

(iv) 被 C 1—4 烷氧基或羧基取代的苯基,

(v) 含 1 个氮原子的 4—7 元杂环或

(vi) 被苯基取代的 C 1—4 烷基, 被 C 1—4 烷氧基或羧基取代的苯基或含 1 个氮原子的 4—7 元杂环或 R^3 和 R^4 与其连接氮原子一起为含 1 或 2 个氮原子或 1 个氮原子和 1 个氧原子的 4—7 元饱和杂环或氨基酸残基;

20

只是 R^1 不是 $F-(CH_2)_4-$, $F-(CH_2)_5-$, $F-(CH_2)_6-$, F_3C-CH_2- 。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为有 1 个碳原子被 1—3 个氟原子取代的 C 1—7 烷基。

25

3. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为羟基, C 1—4 烷氧基, 被 1 个苯基取代的 C 1—4 烷氧基。

4. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 NR^3R^4 , 其中

R^3 和 R^4 相互独立地代表

(i) 氢,

30

(ii) C 1—4 烷基,

(iii) 苯基,

(iv) 被 C 1—4 烷氧基或羧基取代的苯基,

(v) 含 1 个氮原子的 4—7 元杂环或

(vi) 被苯基取代的 C 1—4 烷基, 被 C 1—4 烷氧基或羧基取代的苯基或含 1 个氮原子的 4—7 元杂环。

35

5. 如权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 NR^3R^4 , 其中 R^3 , R^4 与

其连接氮原子一起为含 1 或两个氮原子或 1 个氮原子和 1 个氧原子的 4—7 元饱和杂环或氨基酸残基。

6. 如权利要求 1 的化合物, 该化合物为

5—氟—2—丙基戊酸,

6—氟—2—丙基己酸,

5, 5—二氟—2—丙基戊酸,

7, 7—二氟—2—丙基庚酸,

8, 8—二氟—2—丙基辛酸,

6, 6—二氟—2—丙基己酸,

9, 9—二氟—2—丙基壬酸,

6, 6, 6—三氟—2—丙基己酸,

8, 8, 8—三氟—2—丙基辛酸,

7, 7, 7—三氟—2—丙基庚酸,

9, 9, 9—三氟—2—丙基壬酸,

4, 4, 4—三氟—2—丙基丁酸,

6, 6, 6—三氟—2—丙基己酸 2—苯乙酯。

7. 如权利要求 1 的化合物, 该化合物为

6, 6, 6—三氟—2—丙基—N—(4—甲氧基苯基)己酰胺,

6, 6, 6—三氟—2—丙基—N—苯甲基己酰胺,

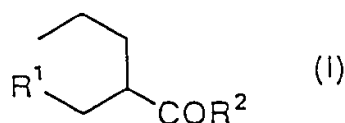
6, 6, 6—三氟—2—丙基—N—(3—吡啶基)己酰胺,

6, 6, 6—三氟—2—丙基—N—(3—羧基苯基)己酰胺。

8. 如权利要求 1 的化合物, 该化合物为

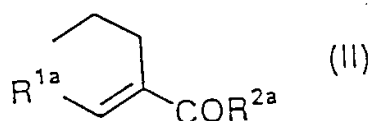
N—(1—羧基乙基)—6, 6, 6—三氟—2—丙基己酰胺。

9. 式 (I) 化合物制备方法:



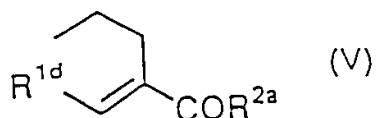
其中所有符号如权利要求 1 所述, 其特征在于,

(i) 将式 (II) 化合物:



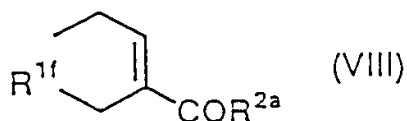
其中 R¹ᵃ 为有 1 个碳原子被 1 或 2 个氟原子取代的 C 1—10 烷基, 而 R²ᵃ 为 C 1—4 烷氧基;

或式 (V) 化合物:



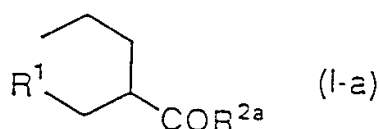
其中 R^{1d} 为有 1 个碳原子被 3 个氟原子取代的 C 1 — 10 烷基, 而 R^{2a} 如上述;

或式 (VIII) 化合物氢化:



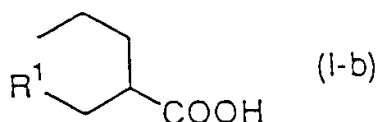
其中 R^{1f} 为有 1 个碳原子被 3 个氟原子取代的 C 1 — 10 烷基, 而 R^{2a} 如上述,

(ii) 在碱性条件下将式 (I-a) 化合物的酯水解:



其中所有符号如上述,

(iii) 将式 (I-b) 的酰氯化合物:



其中 R^1 如上述;

(iii-1) 与式 (A) 化合物反应:



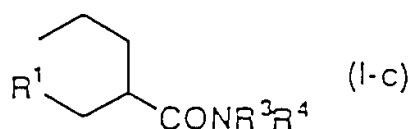
其中 R^3 和 R^4 如上述或

(iii-1) 与式 (H) 化合物反应:



其中 R^{2b} 为被 1 个苯基取代的 C 1 — 4 烷基; 或

将反应 (iii-1) 所得式 (I-c) 中 NR^3R^4 为其羧基被苯甲基酯化的氨基酸的化合物氢化:



其中所有符号如上述。

10. 药物组合物，其中作为活性成分包括有效量权利要求 1 所示式 (I) 戊酸衍生物或其无毒盐或酸加成盐以及药用载体或包衣。

5 11. 如权利要求 1 所示的式 (I) 化合物或其无毒盐或酸加成盐在制备预防和 / 或治疗神经变性疾病的药物方面的用途。

12. 如权利要求 11 的用途，其中该神经变性疾病是中风或外伤引起的神经元机能障碍。

13. 如权利要求 11 的用途，其中该神经变性疾病是脑瘤。

14. 如权利要求 11 的用途，其中该神经变性疾病是感染。

10 15. 如权利要求 11 的用途，其中该神经变性疾病是脱神经髓鞘病。

16. 如权利要求 11 的用途，其中该神经变性疾病是 Alzheimer 病，肌萎缩性脊髓侧索硬化，进行性核上麻痹，橄榄体脑桥小脑萎缩，多发性硬化，星形细胞瘤，脑膜炎，脑脓肿，Creutzfeldt-Jakob 病，AIDS 病性痴呆。

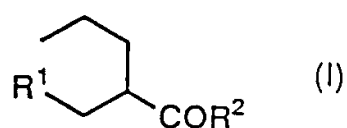
15

说明书

戊酸衍生物，其制备方法，
含该衍生物的药物组合物及其用途

本发明涉及戊酸衍生物，尤其是涉及：

(1) 式 (I) 戊酸衍生物及其无毒性盐和酸加成盐：

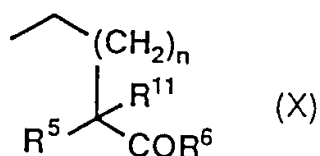


其中所有代号如下述，

(2) 含式 (I) 戊酸衍生物及其无毒性盐和酸加成盐作活性成分的脑功能改进剂，

(3) 式 (I) 戊酸衍生物及其无毒性盐和酸加成盐制备方法以及

(4) 含式 (X) 戊酸衍生物及其无毒性盐和酸加成盐作活性成分的脑机能改进剂：



其中所有代号如下述。

构成大脑的两个主要结构单元为神经元和神经胶质。神经元由细

胞体与树突一起构成。沿体轴传输神经信息的分支结构和经其它神经元接收冲动的分支结构为目前已知的两种树突。神经信息经突触传播而从一个神经元传至另一个神经元，所谓突触是将两个连通神经元的树突紧密连起来的裂。

但是，神经胶质是补偿这些神经元机能的单元，其中通过提供营养素，去除分解产物/废物，保持适当的离子平衡并发挥其它有关的机能作用以使神经元正常发挥生理机能而补偿神经元的机能。神经胶质包括各种细胞。在中枢神经系统中有星形细胞，前突神经胶质细胞和小神经胶质细胞；在外周神经系统中有Schwann 细胞和套细胞；而在室内皮中有室管膜细胞。

出生前后神经元立即生长和分化，而神经胶质的生长和分化甚至在出生后还持续进行。神经变性疾病的病理因素据认为主要归因于神经元的异常（神经变性疾病例如有Alzheimer 病，多发性硬化，肝性脑病和延迟神经元坏死）。但是，最近注意力又集中在神经元周围的神经胶质，尤其是星形细胞的机能异常方面（Scientific American, pp 45 - 52, April 1989）。这是因为星形细胞不仅作为补偿细胞，而且这些细胞还可促进谷氨酸和 γ -氨基丁酸（GABA）代谢，神经肽和细胞活素合成，并且除了在调节脑机能时发挥重要作用之外还可作免疫囊肿或神经元。因此，星形细胞异常可能是导致各种脑疾病的决定因素。

发生脑病时，由星形细胞衍生的活性或反应性星形细胞产生的活性星形细胞增生集中在神经元坏死的部位附近 [J. Anat., 106, 471 (1970); Dev. Biol., 72, 381 (1979); Adv. Cell. Neurobiol., 2, 249 (1981)]。虽然导致脑损坏的活性星形细胞增生据认为是对神经

元再生的代偿反应，但最近的举证又指出活性星形细胞增生的过度反应会触发神经变形蜕膜 [Science, 237, 642 (1987); Brain Res., 481, 191 (1989); Ibid, 547, 223 (1991)]。从参与这种过度反应的活性星形细胞中可释放出各种神经递质和细胞活素 [Cytobios., 61, 133 (1990)]。在这些物质中，最重要的是识别神经生长因子 (NGF) [Biochem. Biophys. Res. Commun., 136, 57 (1986); Brain Res., 560, 76 (1991)] 和 β -淀粉样前体蛋白 (β -APP) 分泌 [Neuron., 3, 275 (1988); J. Neurosci. Res., 25, 431 (1990); FEBS Lett., 292, 171 (1991)]。 β -APP 的表达已促使活性星形细胞作为可能的 β -淀粉样蛋白源，并且因此已影响到 β -淀粉样蛋白沉积和活性星形细胞增生之间的紧密关系 [J. Neurol. Sci., 112, 68 (1992)]。 β -淀粉样蛋白在诱发 Alzheimer 病 (AD)，代表性神经变性疾病方面起到了重要的作用 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 82, 4245 (1985); Brain Res. Reviews, 16, 83 (1991); TIPS, 12, 383 (1991)]。

以剂量/功效为基础，从活性星形细胞分泌出来的 NGF 引起的神经毒性要比 β -淀粉样蛋白单独存在时的神经毒性高 1.0×10^5 倍，并且对 β -淀粉样蛋白引起的神经元坏死显示出协同效应 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 9020 (1990)]。此外， β -淀粉样蛋白还会促进兴奋性氨基酸如谷氨酸和 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 引起的神经元坏死 [Brain Res., 533, 315 (1990)]。因此，这些事实可能导致在 AD 中有关 β -淀粉样蛋白的病理发现 [Proc. Natl. Sci. USA, 82, 4245 (1985); Brain Res. Reviews, 16, 83 (1991)]。

最近的发现表明，在 AD 病人中已发现星形细胞机能异常。另外，

已假定活性星形细胞与诱发AD直接相关[Neurol., 40,33(1990)]。

但是，还不清楚为什么活性星形细胞会过多地增生。本发明人因此研究了诱发活性星形细胞增生的各种因素，从而用来自新生鼠脑的初期培养星形细胞定义出这种内源要素的生理功能。按照常规培养方法培养来自身体去掉后脑的星形细胞，就会成功地诱发活性星形细胞生成。因此，除了体外5天(DIV)引发的细胞明显异常增生而外，还观察到活性星形细胞中神经胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)含量提高和特殊的形态变化(增生)。

在获得上述发现并得到证实之后，再追踪诱发活性星形细胞生成期间出现的机能变化。结果并没有在活性星形细胞中显示出与电压有关的钙，钠和钾通道以及谷氨酸受体反应方面的任何明显变化。但是，作为抑制性调节的GABA_A受体反应消失伴随有培养物中星形细胞异常增生减弱。该反应降到一定程度，星形细胞生长就变得不可检测。根据对甘氨酸(抑制性氨基酸)没有引发任何受体反应这一观测结果，星形细胞的抑制性控制降低就可能诱发活性星形细胞生成。

总的说来，脑病发生时，伴随有星形细胞的GABA_A受体反应消失。因为星形细胞持续出现异常，就有大量神经递质和细胞活素(尤其是NGF和 β -APP)释放出来。这些超常事件会产生协同效应，进而可能导致神经元树突异常分支/延长并伴随神经元坏死。换句话说，随之突然发生神经变性疾病。

因此，提高活性星形细胞的GABA_A受体反应可改进并重新设计出机能异常导致的神经变性疾病的治疗和或预防方法。

而且，在脑损伤时局部缺血神经元端部释放的过量谷氨酸和天冬氨酸会引起持续的去极化，进而可能导致有关神经元失效[Nikkei

Sci. J., 9, 52 (1992)]。这一事件会伴随有过量脑水肿和脑肿块（或星形细胞增生），并进而导致坏死。随着活性星形细胞的过量反应引发的神经毒性被抑制，就可改善星形细胞的GABA_A受体反应。因此，这些事件不仅降低了局部缺血诱发的死亡率，而且还可缓解／治疗局部缺血后的脑机能障碍。

到目前为止，还未发现可防止GABA_A受体反应消失的药物。

根据因星形细胞缺乏抑制性控制能力引起活性星形细胞的过量反应这一发现，本发明人尝试了用各种合成的抑制性化合物提高这些星形细胞的机能活性。结果，本发明人发现戊酸衍生物可有效地用于增强GABA_A受体反应并且完成了本发明。

本发明式（I）化合物及其无毒性盐和酸加成盐均为新化合物。

在式（X）化合物中已知2-丙基戊酸，2-丙基戊酰胺，2-丙基己酸，2-丙基庚酸，2-丙基辛酸，2-丙基壬酸，2-丙基癸酸，5-甲基-2-丙基己酸，2-环己基戊酸，2-环己基戊酸甲酯，2-环己基戊酸乙酯，2-（2-环己基乙基）戊酸，2-（3-环己基丙基）戊酸，7-氟-2-丙基庚酸，8-氟-2-丙基辛酸，9-氟-2-丙基壬酸，5，5，5-三氟-2-丙基戊酸，2-氯-2-丙基戊酸，2-丙基-2-戊烯酸，2-丙基-3-戊烯酸，2-丙基-4-戊烯酸，2-乙基戊酸和2-乙基己酸。

例如，2-丙基戊酸称为丙戊酸，而2-丙基戊酰胺称为丙戊酰胺，并已用作抗癫痫药。还已知2-丙基-2-戊烯酸，2-丙基-3-戊烯酸和2-丙基-4-戊烯酸可作为丙戊酸的代谢产物，而2-乙基戊酸，2-乙基己酸和2-丙基己酸可作为丙戊酸的同系物 [Neuropharmacology, 24 (5), 427-435 (1985)]。已公开5, 5, 5

-三氟-2-丙基戊酸可作为抗癫痫药 [JP Kokai Koho 6-116200]。
从Chemical Abstracts Service 已知以下化合物，但这些化合物未
用作药物。这些化合物的公开号写在括号中：

2-丙基庚酸 (3 1 0 8 0 - 3 9 - 4)
2-丙基辛酸 (3 1 0 8 0 - 4 1 - 8)
2-丙基壬酸 (6 5 1 8 5 - 8 2 - 2)
2-丙基癸酸 (1 2 3 7 9 0 - 0 7 - 8)
5-甲基-2-丙基己酸 (9 4 0 7 2 - 2 8 - 3)
2-环己酸戊酸 (1 0 6 8 5 4 - 6 7 - 5)
2-环己基戊酸甲酯 (1 0 2 6 1 7 - 5 6 - 1)
2-环己基戊酸乙酯 (2 2 5 7 9 - 2 1 - 1)
2-(2-环己基乙基)戊酸 (2 8 3 9 6 - 4 0 - 9)
2-(3-环己基丙基)戊酸 (1 5 3 3 1 - 2 6 - 7)
7-氟-2-丙基庚酸 (6 8 6 3 - 4 3 - 0)
8-氟-2-丙基辛酸 (3 8 4 7 - 3 9 - 0)
9-氟-2-丙基壬酸 (3 8 4 7 - 3 5 - 6)
2-氯-2-丙基戊酸 (1 4 3 1 0 0 - 1 5 - 6)。

2-丙基辛酸和2-丙基壬酸已作为试剂销售。

到目前为止还不知丙戊酸对星形细胞的以下活性。

(1) 抑制 γ -氨基丁酸氨基转移酶 (GABA-T)

[Neuropharmacology, 25, 617 (1986)]。

(2) 导致神经胶质热休克蛋白表现为胶原蛋白类型IV 受体
[Brain Res., 459, 131 (1988)]。

(3) 抑制神经胶质增加 [Brain Res., 554, 223 (1991)]。

(4) 降低接受 GABA 的亲合性 [Neurochem. Res., 17, 327(1992)]。

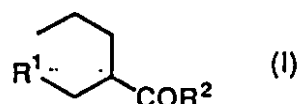
本发明人发现的抑制活性星形细胞诱导生成的作用目前还不为人所知。

根本不可能从以上已知的活性预知丙戊酸也具有抑制活性星形细胞诱导生成的活性。也就是说这是第一次发现式 (X) 化合物, 包括 2-丙基己酸, 2-丙基庚酸, 2-丙基辛酸, 2-丙基壬酸, 2-丙基癸酸, 5-甲基-2-丙基己酸, 2-环己基戊酸, 2-环己基戊酸甲酯, 2-环己基戊酸乙酯, 2-(2-环己基乙基)戊酸, 2-(3-环己基丙基)戊酸, 7-氟-2-丙基庚酸, 8-氟-2-丙基辛酸, 9-氟-2-丙基壬酸, 5, 5, 5-三氟-2-丙基戊酸, 2-氯-2-丙基戊酸和 2-丙基-2-戊烯酸具有抑制活性星形细胞诱导生成的活性。

本发明涉及新化合物, 其制备方法及其用途以及已知化合物的新用途。

因此, 本发明涉及

1) 式 (I) 化合物或其无毒性盐或酸加成盐:



其中 R¹ 为有 1 个碳原子被 1-3 个氟原子取代的 C 1-10 烷基;

R² 为羟基, C 1-4 烷氧基, 被 1 个苯基取代的 C 1-4 烷氧基或 NR³R⁴, 其中

R³ 和 R⁴ 独立地代表

(i) 氢,

(ii) C 1-4 烷基,

(iii) 苯基,

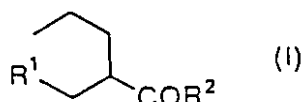
(iv) 被 C 1-4 烷氧基或羧基取代的苯基,

(v) 含 1 个氮原子的 4-7 元杂环或

(vi) 被苯基取代的 C 1-4 烷基, 被 C 1-4 烷氧基或羧基取代的苯基或含 1 个氮原子的 4-7 元杂环或 R³ 和 R⁴ 与其连接氮原子一起为含 1 或 2 个氮原子或 1 个氮原子和 1 个氧原子的 4-7 元饱和杂环或氨基酸残基;

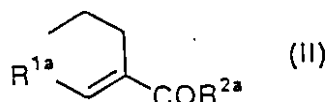
只是 R¹ 不是 F-(CH₂)₄-, F-(CH₂)₅-, F-(CH₂)₆-, F₃C-CH₂-,

2) 式 (I) 化合物制备方法:



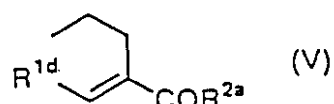
其中所有符号如权利要求 1 所述, 其特征在于,

(i) 将式 (II) 化合物:



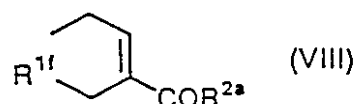
其中 R¹ᵃ 为有 1 个碳原子被 1 或 2 个氟原子取代的 C 1-10 烷基, 而 R²ᵃ 为 C 1-4 烷氧基;

或式 (V) 化合物:



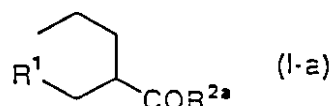
其中 R^{1d} 为有 1 个碳原子被 3 个氟原子取代的 C 1 - 10 烷基, 而 R^{2a} 如上述;

或式 (VIII) 化合物氢化:



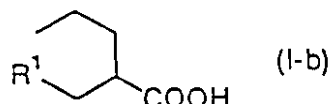
其中 R^{1f} 为有 1 个碳原子被 3 个氟原子取代的 C 1 - 10 烷基, 而 R^{2a} 如上述,

(ii) 在碱性条件下将式 (I-a) 化合物的酯水解:



其中所有符号如上述,

(iii) 将式 (I-b) 的酰氯化合物:



其中 R^1 如上述;

(iii-1) 与式 (A) 化合物反应:



其中 R^3 和 R^4 如上述或

(iii-1) 与式 (H) 化合物反应:



其中 R^{2b} 为被 1 个苯基取代的 C 1 - 4 烷基; 或

将反应 (iii-1) 所得式 (I-c) 中 NR^3R^4 为其羧基被苯甲基酯化的氨基酸的化合物氢化:



其中所有符号如上述,

3) 药物组合物, 其中作为活性成分包括有效量权利要求 1 所示式 (I) 戊酸衍生物或其无毒盐或酸加成盐以及药用载体或包衣,

4) 以上所述式 (I) 化合物或其无毒盐或酸加成盐在制备预防和 / 或治疗疾病的药物方面的用途,

5) 式 (X) 化合物或其无毒盐或酸加成盐在制备预防和 / 或治疗疾病的药物方面的用途:

其中 n 是 0 或 1;

R^{11} 为氢或氯;

R^5 为 R^7-CH_2- 或 R^8 , 或

R^5 和 R^{11} 一起为 C 3 — 1 0 亚烷基;

R^7 为 $F-(CH_2)_m-$, 其中 m 为 4 — 6, F_3C-CH_2- , 被 1 或 2 个氯原子取代的 C 2 — 1 0 烷基或被 1 或 2 个 C 1 — 4 烷氧基, C 3 — 7 环烷基, 苯基或苯氧基取代的 C 1 — 5 烷基;

R^8 为

(i) C 3 — 1 0 烷基,

(ii) C 3 — 1 0 烯基,

(iii) C 2 — 1 0 烷氧基,

(iv) C 2 — 1 0 烷硫基,

(v) C 3 — 7 环烷基,

(vi) 苯基或

(vii) 苯氧基;

R^6 为羟基, C 1 — 4 烷氧基, 被 1 个苯基取代的 C 1 — 4 烷氧基或 NR^9R^{10} , 其中

R^9 和 R^{10} 独立地代表

(i) 氢,

(ii) C 1 — 4 烷基,

(iii) 苯基,

(iv) 被 C 1 — 4 烷氧基或羧基取代的苯基,

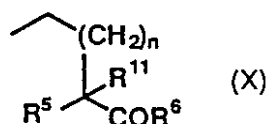
(v) 含 1 个氮原子的 4 — 7 元杂环或

(vi) 被苯基取代的 C 1 — 4 烷基, 被 C 1 — 4 烷氧基或羧基取代的苯基或含 1 个氮原子的 4 — 7 元杂环, 或与其连接氮原子一起为含 1 或 2 个氮原子或 1 个氮原子和 1 个氧原子的 4 — 7 元饱和杂环或氨基酸残基,

6) 含式 (I) 化合物, 其无毒盐或其酸加成盐作为活性成分的脑机能改进剂,

7) 式 (I) 化合物及其无毒盐和酸加成盐制备方法,

8) 含式 (X) 化合物, 其无毒盐或其酸加成盐的脑机能改进剂:



其中 n 为 0 或 1;

R^{11} 为氢或氯;

R^5 为 R^7-CH_2- 或 R^8 或

R^5 和 R^{11} 一起为 C 3 — 1 0 亚烷基;

R^7 为 $F-(CH_2)_m-$ ，其中 m 为 4 - 6， F_3C-CH_2- ，被 1 或 2 个氯原子取代的 C_2-10 烷基或被 1 或 2 个 C_1-4 烷氧基， C_3-7 环烷基，苯基或苯氧基取代的 C_1-5 烷基；

R^8 为

- (i) C_3-10 烷基，
- (ii) C_3-10 烯基，
- (iii) C_2-10 烷氧基，
- (iv) C_2-10 烷硫基，
- (v) C_3-7 环烷基，
- (vi) 苯基或
- (vii) 苯氧基；

R^6 为羟基， C_1-4 烷氧基，被 1 个苯基取代的 C_1-4 烷氧基或 $NR^9 R^{10}$ ，其中

R^9 和 R^{10} 独立地代表

- (i) 氢，
- (ii) C_1-4 烷基，
- (iii) 苯基，
- (iv) 被 C_1-4 烷氧基或羧基取代的苯基，
- (v) 含 1 个氮原子的 4 - 7 元杂环或

(vi) 被苯基取代的 C_1-4 烷基，被 C_1-4 烷氧基或羧基取代的苯基或含 1 个氮原子的 4 - 7 元杂环或 R^3 和 R^4 与其连接氮原子一起为含 1 或 2 个氮原子或 1 个氮原子和 1 个氧原子的 4 - 7 元饱和杂环或氨基酸残基。

式 (I) 中 R^1 代表的有 1 个碳原子被 1 - 3 个氟原子取代的 C

1 - 10 烷基指甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基以及有 1 个碳原子被 1, 2 或 3 个氟原子取代的这些基团的异构基团，并且所有这些基团都是优选的。尤其优选的基团是有 1 个碳原子被 1 - 3 个氟原子取代的 C 1 - 7 烷基。

R^2 ， R^6 代表的或在 R^3 ， R^4 ， R^9 或 R^{10} 中作为苯基取代基的 C 1 - 4 烷氧基指甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基及其异构基团，所有这些基团都是优选的。而且优选 R^2 或 R^6 为羟基。

R^3 ， R^4 ， R^9 或 R^{10} 代表的 C 1 - 4 烷基指甲基，乙基，丙基，丁基及其异构基团。

R^3 ， R^4 ， R^9 或 R^{10} 代表的含 1 个氮原子的 4 - 7 元杂环指吡咯，吡啶，吡啶因或其部分饱和环或完全饱和环（吡咯烷，哌啶等），所有这些环都是优选的。尤其优选的环为吡啶。

R^3 ， R^4 及其连接氮原子或 R^9 ， R^{10} 及其连接氮原子代表的含 1 个氮原子的 4 - 7 元饱和杂环指氮杂环丁烷，吡咯烷，哌啶或全氢化吡啶因，所有这些环都是优选的。尤其优选的环为哌啶。

R^3 ， R^4 及其连接氮原子或 R^9 ， R^{10} 及其连接氮原子代表的含 2 个氮原子的 4 - 7 元饱和杂环指吡嗪烷，咪唑烷，全氢化二嗪（哌嗪等）或全氢化二氮杂草，所有这些环都是优选的。尤其优选的环为哌嗪。

R^3 ， R^4 及其连接氮原子或 R^9 ， R^{10} 及其连接氮原子代表的含 1 个氮原子和 1 个氧原子的 4 - 7 元饱和杂环指噁唑烷，全氢化噁嗪（吗啉等）或全氢化氧氮杂草，所有这些环都是优选的。尤其优选的环为吗啉。

R^3 ， R^4 及其连接氮原子或 R^9 ， R^{10} 及其连接氮原子构成的

氨基酸残基指任何氨基酸残基。该氨基酸残基还包括其羧基转化成的酯。例如，这些氨基酸残基包括甘氨酸，丙氨酸，丝氨酸，半胱氨酸，胱氨酸，苏氨酸，缬氨酸，蛋氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，正亮氨酸，苯丙氨酸，酪氨酸，甲状腺原氨酸，脯氨酸，羟脯氨酸，色氨酸，天冬氨酸，谷氨酸，精氨酸，赖氨酸，鸟氨酸，组氨酸残基或其酯（C 1 - 4 烷基酯或苯甲基酯）。尤其优选的氨基酸为甘氨酸。

R⁷ 代表的 C 2 - 10 烷基指乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基及其异构基团，而 R⁷ 代表的 C 1 - 5 烷基指乙基，丙基，丁基，戊基及其异构基团。

在 R⁷ 中作为 C 1 - 5 烷基的取代基的 C 1 - 4 烷氧基指甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基及其异构基团。R⁷ 代表的 C 3 - 7 环烷基指环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基。

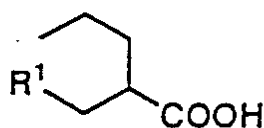
R⁸ 代表的 C 3 - 10 烷基指丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基及其异构基团，所有这些基团都是优选的。尤其优选的基团为 C 3 - 7 烷基。

R⁸ 代表的 C 3 - 10 烯基指丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基，辛烯基，壬烯基，癸烯基及其异构基团，所有这些基团都是优选的。C 2 - 10 烷氧基指乙氧基，丙氧基，丁氧基，戊氧基，己氧基，庚氧基，辛氧基，壬氧基，癸氧基及其异构基团，所有这些基团都是优选的。C 2 - 10 烷硫基指乙硫基，丙硫基，丁硫基，戊硫基，己硫基，庚硫基，辛硫基，壬硫基，癸硫基及其异构基团，所有这些基团都是优选的。C 3 - 7 环烷基指环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基，所有这些基团都是优选的。

R^9 和 R^{11} 代表的 C 3 - 10 亚烷基指亚丙基, 亚丁基, 亚戊基, 亚己基, 亚庚基, 亚辛基, 亚壬基, 亚癸基及其异构基团, 所有这些基团都是优选的。

在本发明式 (I) 化合物中, 实施例中所述化合物和以下化合物都是优选的。

(1)



R^1

$FH_2C-(CH_2)_6-$

$FH_2C-(CH_2)_7-$

$FH_2C-(CH_2)_8-$

$FH_2C-(CH_2)_9-$

$F_2HC-(CH_2)_6-$

$F_2HC-(CH_2)_7-$

$F_2HC-(CH_2)_8-$

$F_2HC-(CH_2)_9-$

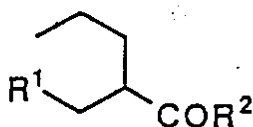
$F_3C-(CH_2)_6-$

$F_3C-(CH_2)_7-$

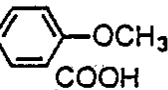
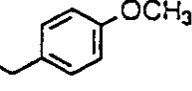
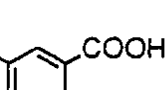
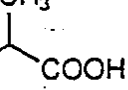
$F_3C-(CH_2)_8-$

$F_3C-(CH_2)_9-$

(2)

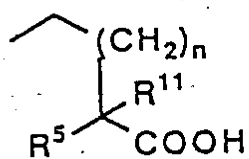


R^1	R^2
$\text{FH}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{NH}_2$
"	$-\text{NHC}_2\text{H}_5$
"	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
"	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$
"	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ COOH
"	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$
"	$-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$
"	$-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$
"	$-\text{N}-\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$
"	$-\text{N}-\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$
"	$-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$

R^1	R^2
$F_2HC-(CH_2)_4-$	$-NH_2$
"	$-NHC_2H_5$
"	$-N(CH_3)_2$
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-N-$ 
"	$-N-$ 
"	$-N-$ 
"	$-N-$ 

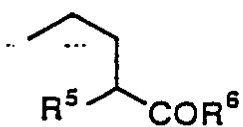
在本发明式(X)化合物中,实施例所述化合物和以下化合物都是优选的。

(1)



n	R ¹¹	R ⁵
0	H	FH ₂ C—(CH ₂) ₄ —
0	H	FH ₂ C—(CH ₂) ₅ —
0	H	FH ₂ C—(CH ₂) ₆ —
0	H	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₂ —
0	H	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₃ —
0	H	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₄ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —O—
0	H	H ₃ CO—(CH ₂) ₄ —
0	H	 —(CH ₂) ₂ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —
0	H	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —
0	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
0	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —
0	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —
1	Cl	FH ₂ C—(CH ₂) ₄ —
1	Cl	FH ₂ C—(CH ₂) ₅ —
1	Cl	FH ₂ C—(CH ₂) ₆ —
1	Cl	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₂ —
1	Cl	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₃ —
1	Cl	(H ₃ C) ₂ HC—(CH ₂) ₄ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —O—
1	Cl	H ₃ CO—(CH ₂) ₄ —
1	Cl	 —(CH ₂) ₂ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —
1	Cl	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —CH=
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —CH=
		H ₃ C—CH=CH—
1	H	H ₂ C=CH—(CH ₂) ₅ —
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —
1	H	H ₃ C—(CH ₂) ₆ —

(2)



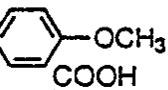
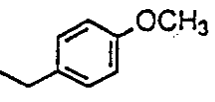
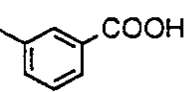
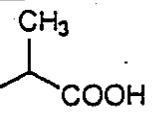
R^5	R^6
$H_3C-(CH_2)_2-$	$-O-$
"	$-NH_2$
"	$-NH-$
"	$-NH-$
"	$-NH-$
"	$-NH-$
"	$-NH-$
"	$-NH-$
"	$-NH-$
"	$-NH-$
"	$-N-$
"	$-N-$
"	$-N-$
"	$-NH-$

R^5	R^6
$H_3C-(CH_2)_5-$	$-N(CH_3)_2$
"	$-O-CH_2-C_6H_5$
"	$-NH-C_6H_5$
"	$-NH-C_6H_4-OCH_3$
"	$-NH-C_6H_4-COOH$
"	$-NH-C_5H_4N$
"	$-NH-CH_2-C_6H_5$
"	$-NH-CH_2-CH_2-C_6H_4-OCH_3$
"	$-NH-CH_2-C_6H_4-COOH$
"	$-NH-CH_2-C_5H_4N$
"	$-N(CH_2)_6-N$
"	$-NH-CH(CH_3)-COOH$

R^5	R^6
$H_3C-(CH_2)_6-$	$-O-CH_2-C_6H_5$
"	$-NH_2$
"	$-NHCH_3$
"	$-NH-C_6H_5$
"	$-NH-C_6H_4(OCH_3)(COOH)$
"	$-NH-C_6H_4(COOH)$
"	$-NH-C_5H_4N$
"	$-NH-CH_2-C_6H_5$
"	$-NH-CH_2-CH_2-C_6H_4(OCH_3)$
"	$-NH-CH_2-C_6H_4(COOH)$
"	$-NH-CH_2-C_5H_4N$
"	$-N-C_6H_{11}$
"	$-N-C_8H_{16}N$
"	$-N-C_8H_{15}O$
"	$-NH-CH(CH_3)-COOH$

R^5	R^6
$FH_2C-(CH_2)_4-$	$-O-CH_2-C_6H_5$
"	$-NH_2$
"	$-NHCH_3$
"	$-NH-C_6H_5$
"	$-NH-C_6H_4-OCH_3$
"	$-NH-C_6H_4-COOH$
"	$-NH-C_5H_4N$
"	$-NH-CH_2-C_6H_5$
"	$-NH-CH_2-CH_2-C_6H_4-OCH_3$
"	$-NH-CH_2-C_6H_4-COOH$
"	$-NH-CH_2-C_5H_4N$
"	$-N-C_6H_{11}$
"	$-N-C_7H_{12}N$
"	$-N-C_6H_{10}O$
"	$-NH-CH(CH_3)-COOH$

R^5	R^6
$\text{FH}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_6-$	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
"	$-\text{NH}_2$
"	$-\text{NHCH}_3$
"	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$
"	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$ COOH
"	$-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$
"	$-\text{NH}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$
"	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$
"	$-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$
"	$-\text{N}-\text{C}_8\text{H}_{15}$
"	$-\text{N}-\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}$
"	$-\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$

R^5	R^6
F_3C-CH_2-	$-NH_2$
"	$-NHC_2H_5$
"	$-N(CH_3)_2$
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-NH-$ 
"	$-N-$ 
"	$-N-$ 
"	$-N-$ 
"	$-NH-$ 

在本发明中可用每种活性成分或两种以上活性成分组合进行配方。

除另有说明而外，本发明还包括所有异构体。例如，烷基，烷氧基和烯基包括呈直链和支链的这些基团。烯基中的双键包括E，Z和E Z混合型。由不对称碳原子如支链烷基而产生的异构体也包括在本

发明中。

本发明式 (I) 化合物中 R^2 为羟基或式 (X) 化合物中 R^6 为羟基的化合物可转化成相应的盐。无毒盐和水溶性盐是优选的。适宜盐的具体例子如下：

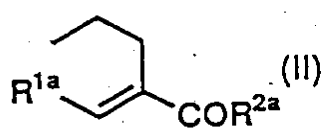
碱金属 (钠, 钾等) 盐, 碱土金属 (钙, 镁等) 盐, 铵盐, 药用有机胺 (四甲铵, 三乙胺, 甲基胺, 二甲基胺, 环戊基胺, 苯甲基胺, 苯乙基胺, 哌啶, 单乙醇胺, 二乙醇胺, 三 (羟甲基) 氨基甲烷, 赖氨酸, 精氨酸, N-甲基-D-葡萄糖胺等) 盐。

式 (I) 和 (X) 的化合物还可转化成相应的酸加成盐。无毒盐和水溶性盐是优选的。适宜盐的具体例子如下：

无机酸如盐酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 硫酸, 磷酸, 硝酸盐; 有机酸如乙酸, 乳酸, 酒石酸, 苯甲酸, 柠檬酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 甲苯磺酸, isedthioatic 酸, 葡萄糖醛酸, 葡萄糖酸盐。

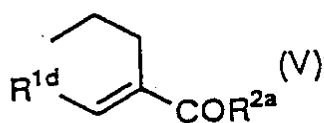
本发明式 (I) 化合物制备方法如下：

(i) 将式 (II) 化合物：



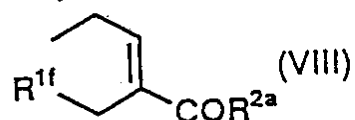
其中 R^{1a} 为有 1 个碳原子被 1 或 2 个氟原子取代的 C 1 - 10 烷基, 而 R^{2a} 为 C 1 - 4 烷氧基;

或式 (V) 化合物：



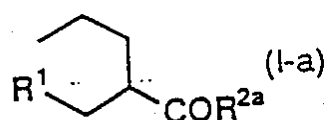
其中 R^{1d} 为有1个碳原子被3个氟原子取代的C1-10烷基，而 R^{2a} 如上述；

或式(VIII)化合物氢化：



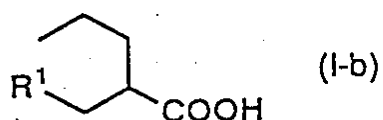
其中 R^{1f} 为有1个碳原子被3个氟原子取代的C1-10烷基，而 R^{2a} 如上述，

(ii) 在碱性条件下将式(I-a)化合物的酯水解：



其中所有代号如上述，

(iii) 将式(I-b)的酰氯化合物：



其中 R^1 如上述；

(iii-1) 与式(A)化合物反应：



其中 R^3 和 R^4 如上述或

(iii-1) 与式(H)化合物反应：



其中 R^{2b} 为被1个苯基取代的C1-4烷基。

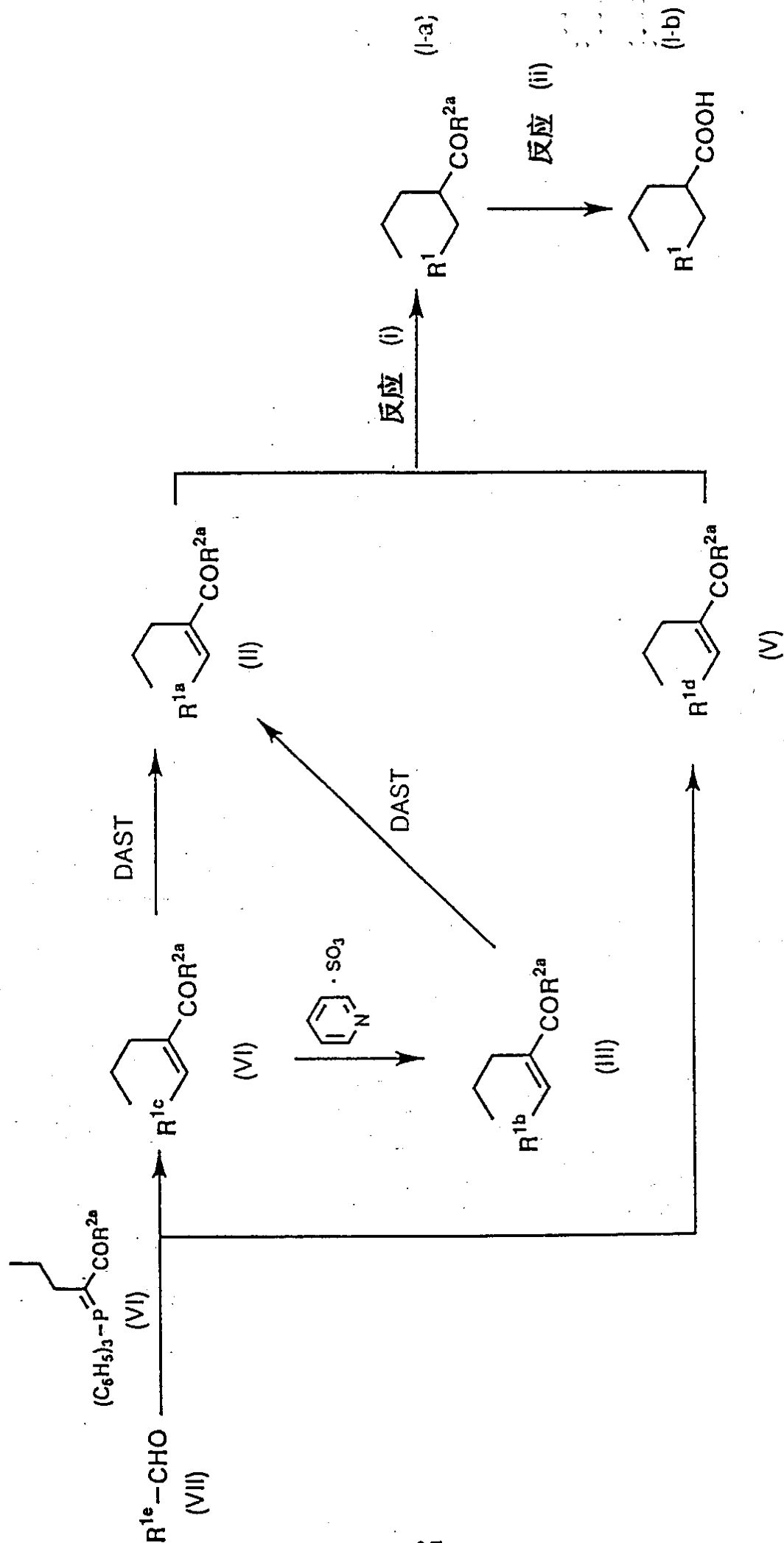
式 (I) 中 $\text{NR}^3 \text{R}^4$ 为含未酯化羧基的氨基酸残基的化合物制备方法是将反应 (iii-1) 所得式 (I - c) 中 $\text{NR}^3 \text{R}^4$ 为其羧基被苯甲基酯化的氨基酸的化合物氢化：



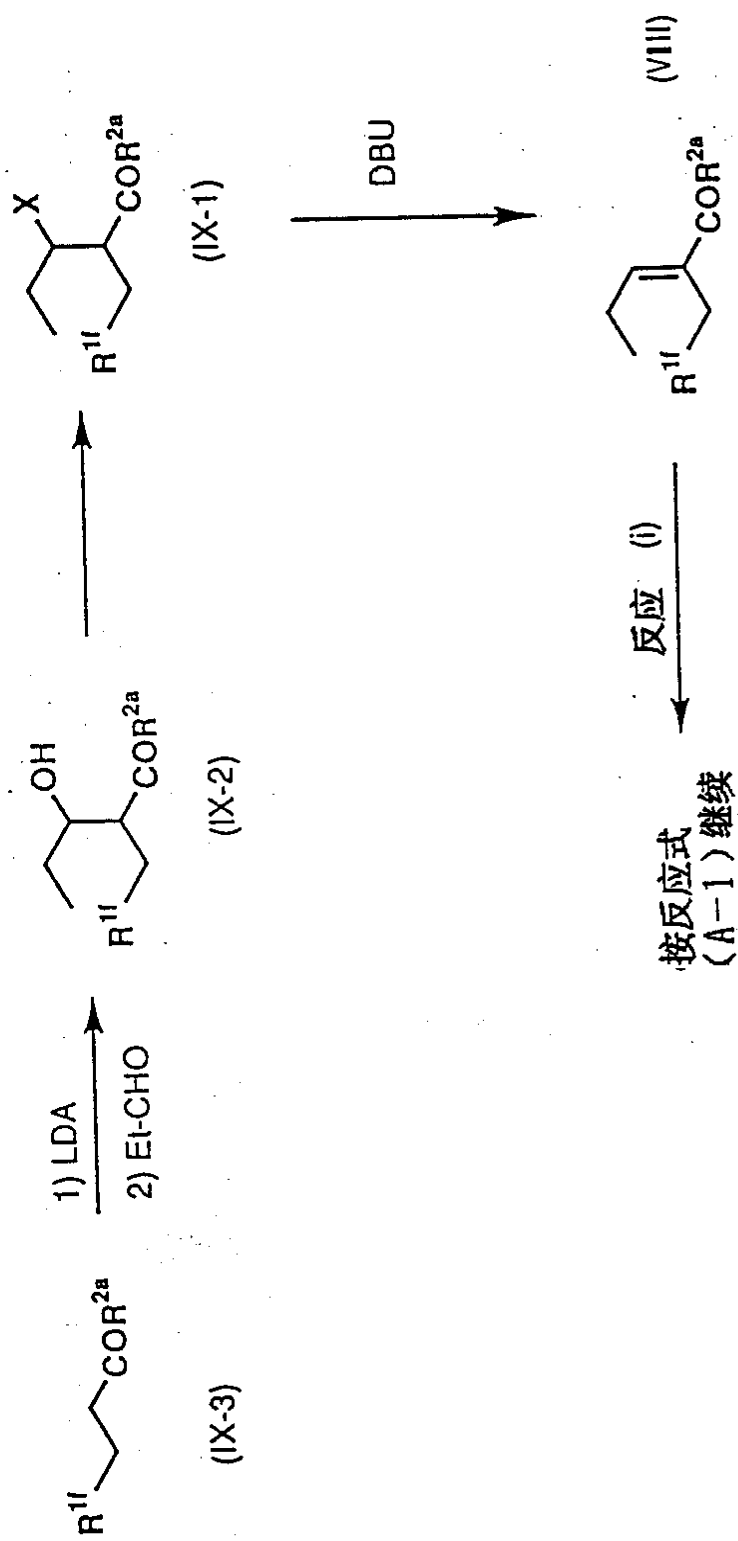
其中所有代号如上述。

式 (II), (V), (VIII), (I - a) 和 (I - b) 化合物可按反应式 (A - 1) 和 (A - 2) 所示得到。

反应式 (A-1)



反应式 (A-2)



上述式中 R^{1b} 为有1个碳原子被1个酮基取代的C 1 - 1 0 烷基， R^{1c} 为有1个碳原子被1个羟基取代的C 1 - 1 0 烷基， R^{1e} 为有1个碳原子被1个羟基或3个氟原子取代的C 1 - 1 0 烷基，X为甲磺酸根，甲苯磺酸根或卤原子，而其它代号如上述。DAST为二乙基氨基三氟化硫，LDA为二异丙基氨基化锂，DBU为1，8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

反应(i)的氢化是已知的，例如可在有机溶剂[四氢呋喃(THF)，二噁烷，乙醚，乙酸乙酯，甲醇，乙醇等]中用催化剂(钨/炭，钨，羟基钨，乙酸钨，钨黑，铂黑，镍，Raney 镍等)于常压或高压氢气下0 - 80℃进行。

反应(ii)中碱性条件下酯的水解是已知的，例如可在水可混的有机溶剂(THF，二噁烷，乙醇，甲醇，二甲氧基乙烷或这些溶剂中两种或多种的混合物等)中用碱水溶液(氢氧化钾，氢氧化钠等)于-10至100℃下进行。

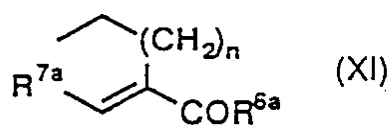
反应(iii-1)的酰胺化反应已知，例如可用草酰氯进行后将所得化合物与式 $NR^3 R^4$ 中 R^3 和 R^4 如上述的胺在惰性有机溶剂(THF，二氯甲烷，甲苯，乙醚等)中于适宜碱(三乙胺等)存在或不存在下0 - 40℃反应。

氢化为同于上述的方法。

反应(iii-2)已知，例如用草酰氯进行后将所得化合物与式 $R^{2b}-OH$ 中 R^{2b} 如上述的醇在惰性有机溶剂(THF，二氯甲烷，甲苯，乙醚等)中在适宜碱(三乙胺等)存在或不存在下0 - 40℃反应。

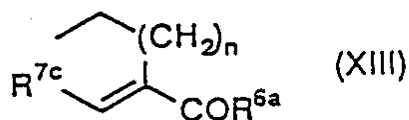
本发明式(X)化合物制备方法如下：

(i) 将式 (XI) 化合物：



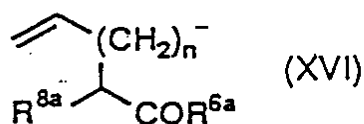
其中 R^{7a} 为 $\text{F}-(\text{CH}_2)_m-$ ， m 为 4 - 6， R^{6a} 为 C 1 - 4 烷氧基，而 n 如上述；

或式 (XIII) 化合物氢化：



其中 R^{7c} 为 $\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-$ ，被 1 或 2 个氯原子取代的 C 2 - 10 烷基或被 1 或 2 个 C 1 - 4 烷基，C 3 - 7 环烷基，苯基或苯氧基取代的 C 1 - 5 烷基，而 R^{6a} 如上述，

(ii) 将式 (XVI) 化合物氢化：



其中 R^{8a} 为 C 3 - 10 烷基，而其它代号如上述，

(iii) 将式 (XVIII) 化合物



其中所有代号如上述，与式 (D) 化合物反应：

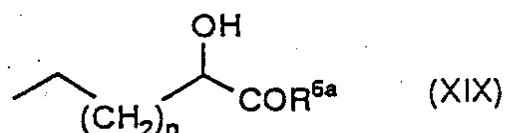


其中 R^{8b} 为 C 3 - 1 0 烯基，或与式 (E) 化合物反应：



其中 R^{8c} 为 C 2 - 1 0 烷基，

(iv) 将式 (XIX) 化合物：



其中所有代号如上述，与式 (F) 化合物反应：

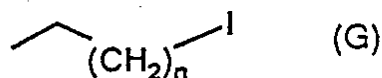


其中 R^{8d} 为 C 2 - 1 0 烷基，

(v) 将式 (XX) 化合物：

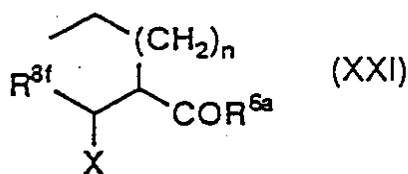


其中 R^{8e} 为苯基，苯氧基或 C 3 - 7 环烷基， R^{6a} 如上述，与式 (G) 化合物反应：



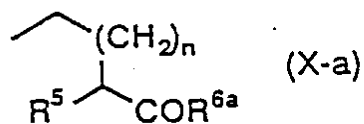
其中 n 如上述；

(vi) 将式 (XXI) 化合物进行消去反应：



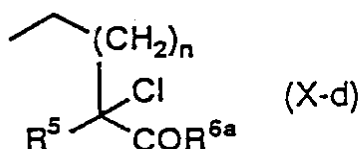
其中 R^{5f} 为 C 2 - 9 烷基, X 为甲磺酸根, 甲苯磺酸根或卤原子, 而 R^{6a} 和 n 如上述,

(Vii) 将式 (X-a) 化合物:



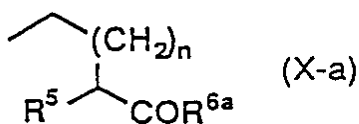
其中所有代号如上述, 与四氯化碳反应,

(viii) 将式 (X-d) 化合物进行还原反应和氧化反应:



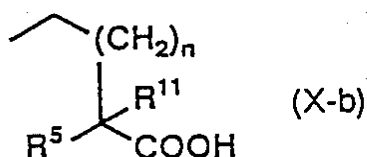
其中所有代号如上述,

(ix) 在碱性条件下将式 (X-a) 化合物的酯水解:



其中所有代号如上述,

(x) 将式 (X-b) 的酰氯化合物:



其中所有代号如上述,

(x-1) 与式 (B) 化合物反应：



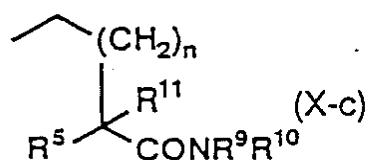
其中 R^9 和 R^{10} 如上述或

(x-2) 与式 (J) 化合物反应：



其中 R^{6b} 为被 1 个苯基取代的 C 1 - 4 烷基。

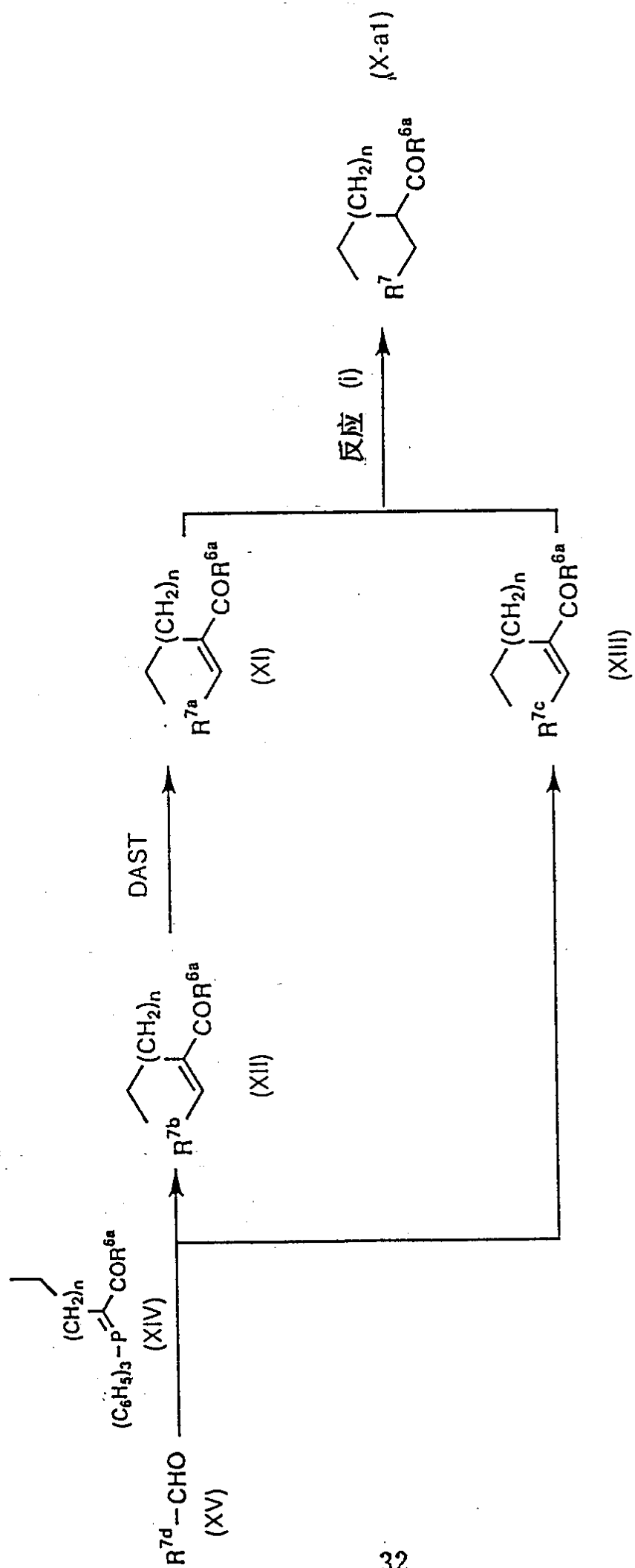
式 (X) 中 $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 为含未酯化羧基的氨基酸残基的化合物制备方法是将反应 (x-1) 所得式 (X-c) 中 $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 为其羧基被苯甲基酯化的氨基酸的化合物氢化：



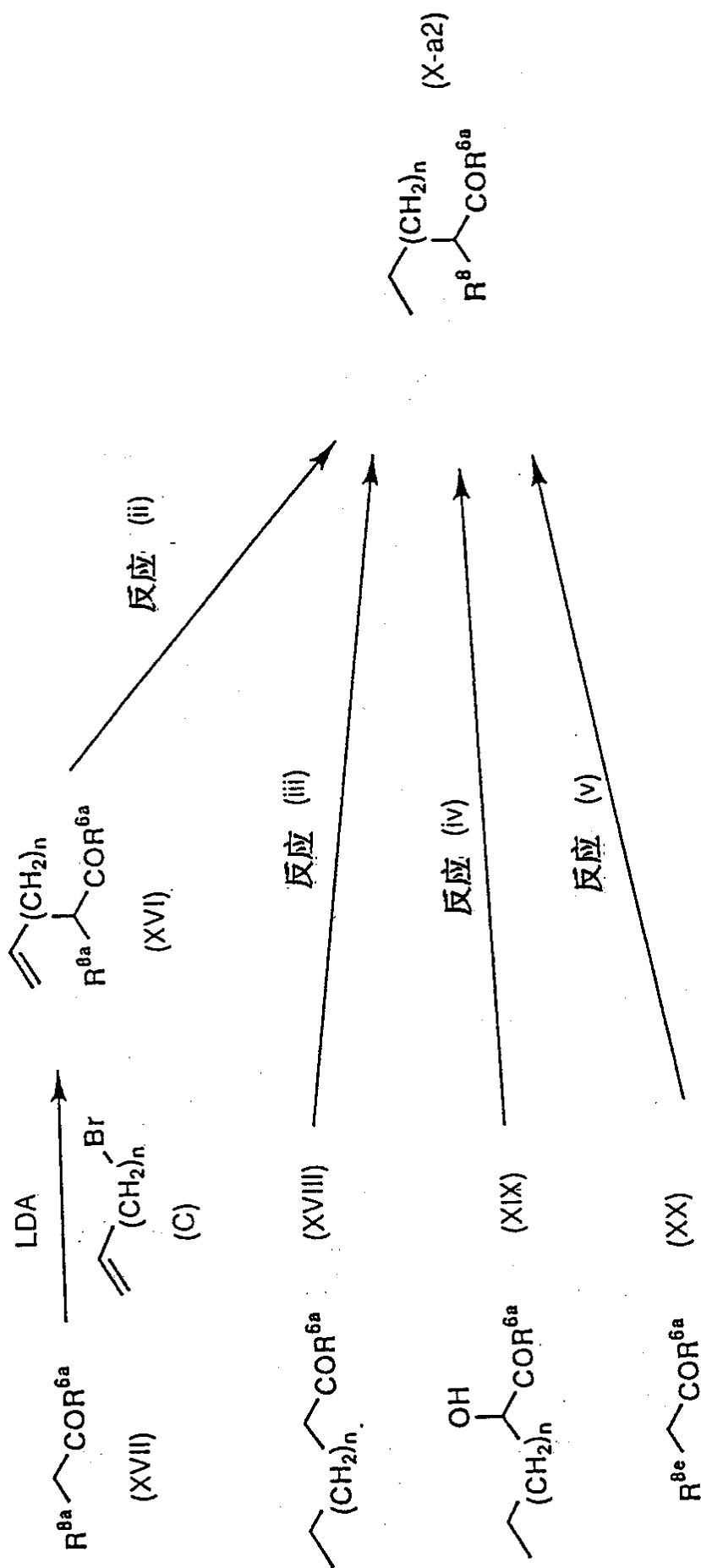
其中所有代号如上述。

式 (XI), (XIII), (XVI), (XXI), (X-a), (X-b) 和 (X-d) 化合物可按反应 (B-1), (B-2) 和 (B-3) 所示得到。

反应式 (B-1)



反应式: (B-2)



反应式中 R^{7b} 为 $HO-(CH_2)_n-$ ， n 如上述， R^{7d} 为 $HO-(CH_2)_n-$ ， n 如上述，或 F_3C-CH_2- 或被1或2个氯原子取代的C2-10烷基或被1或2个C1-4烷氧基，C3-7环烷基，苯基或苯氧基取代的C1-5烷基，而其它代号如上述。DAST和LDA如上述，LAH为氢化锂铝，PDC为重铬酸吡啶鎓。

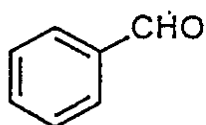
在本说明书所示每一反应中产物可按常规方法提纯，例如可通过常压或低压蒸馏，高效液相层析，薄层层析或硅胶或硅酸镁柱层析，洗涤或重结晶进行。可在每一反应后或在一系列反应后进行提纯。

本发明中原料和试剂本身已知或可按已知方法得到。

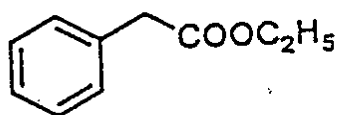
例如，式(VII)化合物中下式化合物已市售：



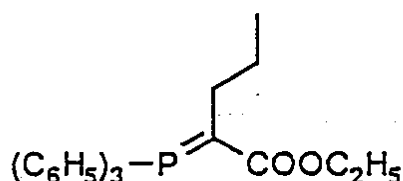
式(XV)化合物中下式化合物已市售：



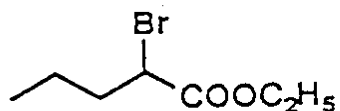
式(XX)化合物中下式化合物也已市售：



式(VI)化合物中下式化合物可按已知方法得到：



例如可用已市售的下式化合物和已市售的三苯磷得到：



2-丙基戊酸及其无毒盐制备方法已见于U S 4 1 2 7 6 0 4 的说明书。

本发明式 (I) 和 (X) 化合物及其无毒盐和酸加成盐可用于改进动物，包括人类且尤其是人类的大脑机能，因为这些化合物具有改进星形细胞机能的活性并且其毒性很低。目标病症具体例子如下：神经变性疾病（如Alzheimer 病，肌萎缩性脊髓侧索硬化，进行性核上麻痹，橄榄体脑桥小脑萎缩），中风或外伤引起的神经元机能障碍 [如Demyelinative 病（多发性硬化等），脑瘤（星形细胞瘤等），感染（脑膜炎，脑脓肿，Creutzfeldt-Jakob 病，AIDS 病性痴呆等）]。

例如在标准的实验室试验中证实了以下效果。

试验 1：改进星形细胞机能的效果

制备星形细胞培养物：去除脑膜后将新生鼠（1 天龄）的分离大脑放在霜盖玻璃载玻片上并切碎。试样用胰蛋白酶（0.25%）和DNase I（0.02%）煮沸后悬浮在10%FCS-DMEM 中并进行离心分离。再悬浮在10%FCS-DMEM 后将悬浮液分散在培养皿中并于37℃下5%CO₂ 气氛中培养。在培养后24小时进行搅拌/洗涤后从培养皿中去除未粘连细胞。应注意，粘连细胞群体由95%以上的GFAP 阳性细胞构成。

GFAP 含量和GABA_A 受体反应：提高星形细胞机能的效果用以下

参数评价：因GFAP 含量增加带来的抑制和GABA_A 受体反应消失方面的抑制。因此，在1 DIV 加入丙戊酸钠（Sigma Chem. CO., USA）后于7 DIV 进行全细胞模式电压夹方法以测定GABA（ 3×10^{-5} M）诱发的Cl⁻ 电流。以Cl⁻ 电流作为GABA 反应指数。此外，于1 1 DIV 按ELISA 方法确定GFAP 含量。

结果列于表1，其中GFAP 含量以对照组的比率表示。

表1：改进星形细胞机能的效果

化合物	浓度 (mM)	GFAP含量增加的比例 (%)	GABA _A 受体反应 (pA; 平均±S.E.)
对照		100.0	90±43
VPA*	0.3	30.6	254±106
	1.0	36.3	432±98
	3.0	44.3	1301±156

*VPA：丙戊酸钠

从表1中可以看出，丙戊酸钠已使GABA_A 受体反应降低发生逆转并且GFAP 含量（活性星形细胞指数）明显受到抑制。

基于这些发现可以看出，丙戊酸钠显示出有效改进星形细胞机能的效果。

试验2：抗活性星形细胞的GABA_A 受体反应再生效果

同于试验1制备和培养星形细胞。在1 4 DIV，将活性星形细胞进行系列继代移植（ 10^5 个细胞/培养皿）。将这样粘连的活性星

形细胞洗涤后转入含本发明开发的有效化合物的培养基中。系列继代移植后 1 4 DIV 按试验 1 说明的方法试验GABA_A 受体反应。

结果列于表 2 和 3。

表 2

Ex. No.	浓度 (mM)	GABA _A 受体反应 (pA; 平均 ± S.E.)
对照		8±6
2	0.3	193±103
	1.0	628±227
2(2)	0.1	114±81
	0.3	527±201
2(5)	3.0	326±148
2(6)	0.3	184.0±118.1
	3.0	528.0±160.2
2(8)	1.0	470.6±124.9
	3.0	808.6±325.4
2(9)	0.3	236.4±85.5
2(10)	0.3	800.0±415.6
2(12)	1.0	672±242
	3.0	1109±227

表 3

Ex. No.	浓度 (mM)	GABA _A 受体反应 (pA; 平均 ± S.E.)
对照		8±6
VPA*	0.3	37±26
	1.0	193±141
	3.0	1263±303
7	0.3	213.1±150.1
	1.0	661.7±306.3
7(1)	0.3	260.0±47.3
7(2)	0.3	730.0±226.4
7(4)	0.3	163.0±60.4
7(8)	1.0	59.0±20.6
7(9)	0.3	512.1±233.1
	3.0	226.3±60.5
7(14)	3.0	285.7±103.6
7(16)	0.3	105±65
	1.0	417±140
7(17)	0.3	259.0±83.7
7(18)	1.0	658.6±440.7
7(26)	3.0	344.7±342.5
7(28)	3.0	122±44

表 3 (续)

Ex. No.	浓度 (mM)	GABA _A 受体反应 (pA; 平均 ± S.E.)
7(30)	0.3	233±90
	1.0	675±201
7(31)	0.3	51±28
	1.0	565±278
	3.0	590±180
7(32)	0.1	48±20
7(33)	0.03	40±23
	0.1	237±69
	0.3	1260±521
7(37)	0.3	139±52
	3.0	595±190
9	3.0	467±187
11	0.3	35±15
	1.0	190±134
	3.0	281±174
13	3.0	171±55
2-PNA**	0.03	85±41
	0.1	107±50
	0.3	380±124

* VPA : 丙戊酸钠

** 2-PNA : 2 - 丙基壬酸

从表 2 和 3 中可以看出，每一活性成分均显示出明显的对GABA_A受体反应损失的再生效果。这一发现表明，有关的试验化合物可有效地将活性星形细胞转化为星形细胞。

试验 3：对共生神经元－星形细胞共同培养体系中细胞坏死的抑制效果

同于试验 1 制备的星形细胞培养 14 天。将先期从 19 天龄胎儿鼠大脑分离得到的神经元（ 3×10^4 个细胞/井）加入培养的星形细胞（ 3×10^5 个细胞/井）中并使其生长。在培养工艺期间，观察神经元存活率和神经元树突延伸/分支。应注意，初期将丙戊酸钠（3 mM）和星形细胞同时加入神经元中，并且新制得的含本发明化合物（3 mM）的类似培养基然后以 3－4 天间隔加入。

结果列于表 4。

表 4：对神经元坏死的抑制效果

化合物	存活率（2.2 天）
对照	< 10 %
VPA	60－80 %

VPA：丙戊酸钠

对照组中几乎所有神经元都坏死，而并没有观察到树突生成。但是，在丙戊酸钠处理的培养物中观测到明显的神经元存活率和树突生成。

试验 4：对试验性脑局部缺血的效果

建立试验性脑局部缺血模型：使戊巴比妥麻醉的鼠脊椎动脉两侧

凝固，并且过 7 天进行分离。先期经手术露出的局部缺血鼠的两侧颈总动脉机械结扎 20 分钟。去除结扎后立即连续 4 天每天一次给鼠 i. p. 注射丙戊酸钠 (300 mg/kg)。在去除结扎后 5 - 6 天，监测条件回避试验中的移动情况。

条件回避试验中的移动情况：使用暗/亮箱中的梯级模型。让放在带有关闭连接门的格栅底板箱的暗区中的动物熟悉环境 1 分钟。然后将门开 10 秒。经开启的门上到亮区中的鼠在条件回避试验中被认为显阳性。在该试验中被认为显阴性的动物放回暗区并让门关闭 10 秒，然后让其足部接受 50 秒 2 mA 电击。经电击还未移动到箱的亮区的那些鼠从试验中去除。上述程序以 30 分钟间隔每天重复 5 次试验。2 天内总共进行 10 次试验。

所得数据显示在图 1 中。与局部缺血的对照组 (2.8 ± 0.8) 相比，由正常和假操作组记下的频率分别为 6.1 ± 0.7 和 4.8 ± 0.8 。但是，在丙戊酸钠处理组中则记录下 5.3 ± 0.8 的数据，这表明由局部缺血脑的再循环诱发的学习条件回避反应中的移动障碍可通过本发明化合物得到改善。

本发明中每一活性成分及其无毒盐和酸加成盐的毒性很低。例如，丙戊酸钠用于鼠口服的急性毒性 (LD_{50}) 为 1700 mg/kg (Merck Index, 11, pp 1559)。因此，可预期本发明中每一活性成分均可安全地作药用。

本发明式 (I) 和 (X) 化合物及其无毒盐和酸加成盐可用于改善大脑机能，因为这些化合物具有改善星形细胞机能的活性。

例如，这些化合物预期可用于防治神经变性疾病 (如 Alzheimer 病，肌萎缩性脊髓侧索硬化，进行性核上麻痹，橄榄体脑桥小脑萎

缩)，中风或外伤引起的神经元机能障碍〔如Demyelination病（多发性硬化等），脑瘤（星形细胞瘤等），感染（脑膜炎，脑脓肿，Creutzfeldt-Jakob病，AIDS病性痴呆等）〕。

为达到上述目的，本发明中每一活性成分，其无毒盐和酸加成盐通常可全身或局部投用，一般是口服或胃肠外投用。

投用剂量根据年龄，体重，症状，期望达到的效果，投用途径和治疗时间等确定。就成人而言，口服剂量/人/剂一般1-1000mg，每天可分几次服用，而胃肠外用药（优选i.v.注射投用）剂量/人/剂一般为100 μ g-100mg，同样每天可分几次服用。

如上所述，用药剂量取决于各种条件，因此也可使用药剂量低于或高于上列范围。

本发明化合物服用时可制成口服固体组合物，液体组合物或其它组合物，胃肠外投用的注射液，搽剂或栓剂等。

口服固体组合物包括压片，丸，胶囊，可分散粉和粒剂。

这些组合物中，一或多种活性化合物与至少一种惰性稀释剂（如乳糖，甘露糖醇，葡萄糖，羟丙基纤维素，微晶纤维素，淀粉，聚乙烯基吡咯烷酮，硅铝酸镁等）混合。

这些组合物中还可按常规包括除惰性稀释剂以外的其它物质如润滑剂（如硬脂酸镁等），崩解剂（如甘露糖醇纤维素钙等），稳定剂和溶解助剂（如谷氨酸等）。

片或丸必要时可用胃或肠溶物质（如糖，明胶，羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸盐等）包衣或进行两次以上包衣。而且，包衣还可包括可吸收材料如明胶胶囊内含物。

胶囊包括硬胶囊和软胶囊。

口服液态组合物包括药用乳液，溶液，糖浆和酏剂。在这些组合物中一或多种活性成分含于本领域常用惰性稀释剂（净化水，乙醇等）中。

除惰性稀释剂之外，这些组合物中还可包括佐药（如润湿剂，悬浮剂等），甜味剂，调味剂，香料和防腐剂。

其它口服组合物包括可按已知方法得到并且包括一或多种活性化合物的喷雾组合物。这些喷雾组合物中除惰性稀释剂而外还可包括其它物质如稳定剂（硫酸钠等），等渗缓冲系（氯化钠，柠檬酸钠，柠檬酸等）。为制成这些喷雾组合物，可采用例如US 2 8 6 8 6 9 1或3 0 9 5 3 5 5（其全部分开内容供本文参考）中所述方法。

胃肠外投用的注射液包括无菌水或非水溶液，悬浮液或乳液。水溶液，悬浮液包括注射用蒸馏水和生理盐水。非水溶液，悬浮液包括丙二醇，聚乙二醇，植物油如橄榄油，醇如乙醇，POLYSORBATE 8 0（注册商标）等。

注射液还可包括惰性稀释剂以外的其它物质如防腐剂，润湿剂，乳化剂，分散剂，稳定剂（人血清白蛋白，乳糖），助剂如溶解助剂（精氨酸，谷氨酸，天冬氨酸，聚乙基吡咯烷酮等）。

可通过例如持菌过滤器过滤，组合物中加灭菌剂或辐照等办法使这些注射液灭菌。这些注射液也可经冻干法制成无菌固体组合物并在投用前夕将其溶于注射用灭菌水或某些其它灭菌稀释剂中。

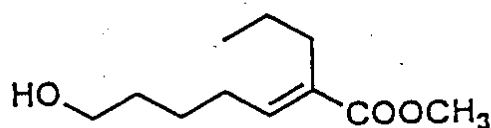
其它胃肠外投用组合物包括外用液体，皮肤搽剂，软膏，直肠给药栓剂和阴道给药栓剂，这些组合物可包括一或多种活性成分并可按本身已知的方法得到。

以下参考例和实施例详述本发明，但并不限制本发明。

括号中的溶剂表示展开或洗脱溶剂，所用溶剂比例为层析分离时的体积比。

除另有说明而外，“NMR”在甲醇-d (CD_3OD) 液中测定，而“IR”用液膜法测定。

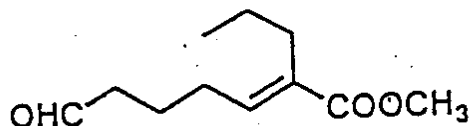
参考例 1



氩气下将 (1-甲氧羰基-1-亚丁基)三苯基正磷 (5.52g) 加入 5-羟基戊醛 (1.00g) 的苯 (15 ml) 溶液中，混合物 80 °C 搅拌 15 小时。反应混合物减压浓缩后剩余物经硅胶柱层析 (己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1) 提纯而得题示化合物 (1.17g)，其物理数据如下。

TLC: Rf 0.42 (己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1)

参考例 2

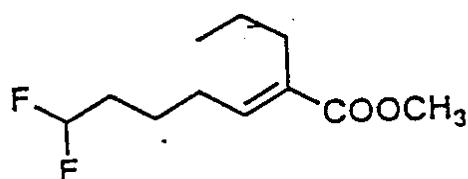


氩气下向参考例 1 所得化合物 (389 mg) 的四氢呋喃 (THF) (5 ml) 溶液中依次加入二甲亚砜 (5 ml)，三乙胺 (3 ml) 和三氧化硫吡啶配合物 (619 mg)。反应液用乙醚稀释，依次用饱和氯化铵水溶液，水和饱和氯化钠水溶液洗涤后用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷：乙酸乙酯 = 7 : 1) 提纯而得题示

化合物 (2 6 8 mg)，其物理数据如下。

TLC: Rf 0.55 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

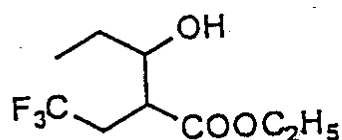
参考例 3



氩气下 -78°C 将参考例 2 所得化合物 (2 6 8 mg) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液滴入二乙基氨基三氟化硫 (DAST) (3 9 3 μl) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液中。混合物 0°C 搅拌 2 . 5 小时后用乙醚稀释，依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 0 : 1) 提纯而得题示化合物 (2 7 5 mg)，其物理数据如下。

TLC: Rf 0.49 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 0 : 1)

参考例 5

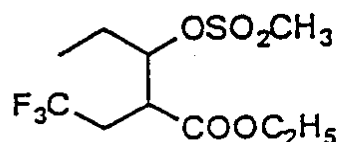


THF (6 ml) 冷至 -78°C 后向其中加入二异丙基酰胺 (LDA) (2 . 9 4 ml) 并搅拌。再向混合物中加入 4 , 4 , 4 - 三氟丁酸乙酯 (1 . 0 0 g) 并于 -78°C 搅拌 2 0 分钟。然后向混合物中滴入

丙醛 (0 . 4 7 ml) 并于 -78°C 搅拌 1 5 分钟。加 2 N 盐酸使反应混合物酸化后用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1) 提纯而得题示化合物 (8 7 5 mg) , 其物理数据如下。

TLC: Rf 0.33 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

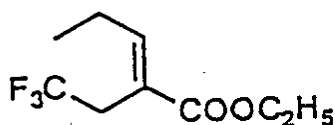
参考例 6



将参考例 5 所得化合物 (8 7 5 mg) 溶于二氯甲烷 (1 0 ml) 和三乙胺 (1 ml) 的混合物液中。混合物冷至 0°C 后滴入甲磺酰氯 (0 . 4 4 6 ml) 并于 0°C 搅拌 3 0 分钟。再将反应混合物倒入水中并用乙醚萃取。有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 0 : 1) 而得题示化合物 (5 4 0 mg) , 其物理数据如下。

TLC: Rf 0.33 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

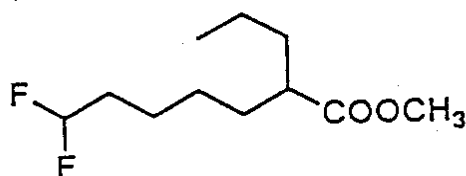
参考例 7



向参考例 6 所得化合物 (5 4 0 mg) 的苯 (6 ml) 溶液中滴入 1, 8 - 二氮杂双环 [5 . 4 . 0] 十一碳 - 7 - 烯 (DBU) (1 ml) 。混合物回流 2 小时后倒入水中并用乙醚萃取。有机层依次用 2 N 盐酸, 水和饱和氯化钠水溶液洗涤后用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 0 : 1) 提纯而得题示化合物 (3 3 5 mg) , 其物理数据如下。

TLC: Rf 0.55 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

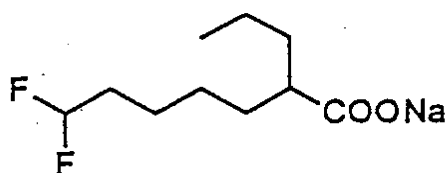
实施例 1



氩气下向参考例 3 所得化合物 (2 7 5 mg) 的乙醇 (3 ml) 溶液中加入 1 0 % 钯 / 炭 (3 0 mg) 。混合物在氢气和室温下充分搅拌 8 小时后经 Celite 过滤并将滤液减压浓缩而得题示化合物, 其物理数据如下。

TLC: Rf 0.62 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 0 : 1)

实施例 2



向实施例 1 所得化合物的乙醇 (8 ml) 溶液中加入 5 N 氢氧化钠水溶液 (2 ml)。混合物 70 °C 搅拌 2 小时后减压浓缩。剩余物中加 2 N 盐酸酸化后用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1 - 2 : 1) 而得游离酸化合物 (238 mg)。向该化合物的乙醇 (5 ml) 溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (1.06 ml) 并将混合物减压浓缩而得题示化合物, 其物理数据如下。

TLC: Rf 0.21 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

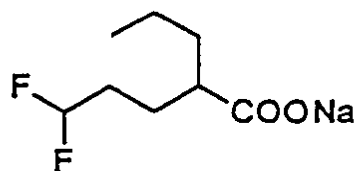
IR: ν 3392, 2935, 2871, 1557, 1456, 1416, 1318, 1173, 1123, 1058 cm^{-1} ;

NMR: δ 5.87 (1H, tt), 2.22 (1H, m), 1.98-1.23 (12H, m), 0.94 (3H, t).

实施例 2 (1) - 2 (10)

可用相应的醛按照与参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 实施例 1 → 实施例 2 或参考例 1 → 参考例 3 → 实施例 1 → 实施例 2 或参考例 1 → 实施例 1 → 实施例 2 的反应相同的程序得到以下化合物。

实施例 2(1)

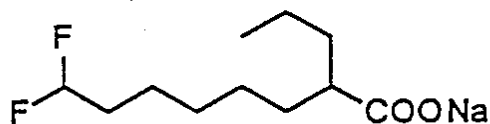


TLC : R_f 0.24 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3436, 2963, 2937, 2875, 1639, 1558, 1495, 1412, 1326, 1195, 1123, 1048, 964, 583 cm⁻¹;

NMR : δ 5.89 (1H, tt), 2.23 (1H, m), 1.2-2.0 (8H, m), 0.95 (3H, t).

实施例 2(2)

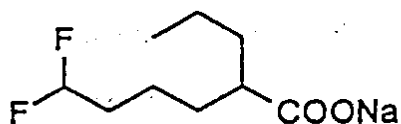


TLC : R_f 0.01 (己烷 : 乙酸乙酯 = 10 : 1) ;

IR : ν 3366, 2934, 2863, 1557, 1416, 1124, 1032 cm⁻¹;

NMR : δ 5.87 (1H, tt), 2.23 (1H, m), 1.20-2.00 (14H, m), 0.94 (3H, t).

实施例 2(3)

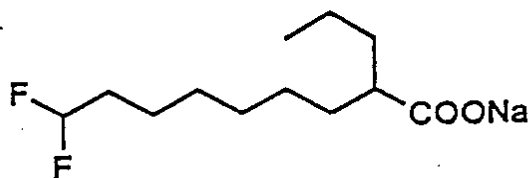


TLC : R_f 0.64 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3401, 2874, 1564, 1447, 1417, 1380, 1320, 1182, 1121, 1048, 1005, 835, 755, 559, 427 cm⁻¹;

NMR : δ 5.87 (1H, tt), 2.24 (1H, m), 1.20-2.00 (10H, m), 0.95 (3H, t).

实施例 2(4)

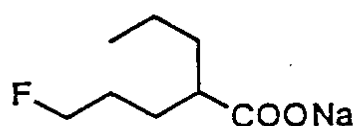


TLC : R_f 0.55 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;

IR : ν 3368, 2932, 2860, 1556, 1445, 1418, 1124, 1039, 859, 727 cm^{-1} ;

NMR : δ 5.87 (1H, tt), 2.22 (1H, m), 1.20-2.00 (16H, m), 0.94 (3H, t).

实施例 2(5)

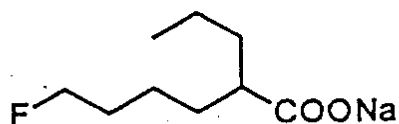


TLC : R_f 0.41 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3651, 3436, 2961, 2936, 2874, 1640, 1553, 1458, 1412, 1322, 1113, 1021, 935, 563 cm^{-1} ;

NMR : δ 4.40 (2H, dtd), 2.21 (1H, m), 1.25-1.85 (8H, m), 0.91 (3H, t).

实施例 2(6)

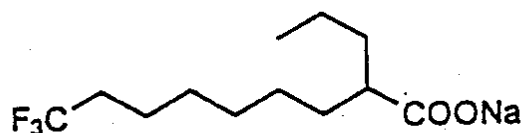


TLC : R_f 0.61 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) ;

IR (KBr) : ν 3402, 2935, 2873, 1561, 1459, 1415, 1321, 1112, 1037, 750, 560 cm^{-1} ;

NMR : δ 4.43 (2H, td), 2.23 (1H, m), 1.20-1.90 (10H, m), 0.95 (3H, t).

实施例 2(7)

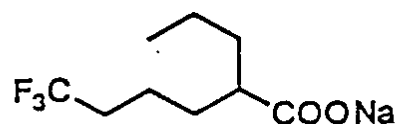


TLC : Rf 0.43 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1);

IR : ν 3436, 2936, 2862, 1556, 1467, 1443, 1418, 1390, 1337, 1257, 1211, 1178, 1145, 1041, 837, 728, 656, 567 cm^{-1} ;

NMR : δ 2.33-1.94 (3H, m), 1.67-1.18 (14H, m), 0.90 (3H, t).

实施例 2(8)

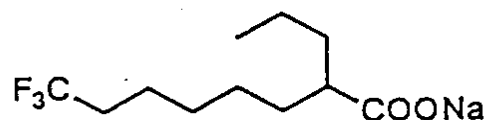


TLC : Rf 0.36 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1);

IR (KBr) : ν 3401, 2982, 2937, 1561, 1466, 1446, 1418, 1392, 1360, 1311, 1257, 1209, 1153, 1097, 1041, 1017, 926, 846, 756, 656, 551, 422 cm^{-1} ;

NMR : δ 2.30-1.90 (3H, m), 1.75-1.15 (8H, m), 0.91 (3H, t).

实施例 2(9)

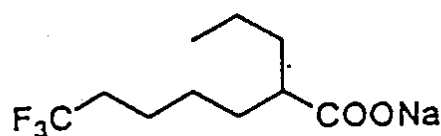


TLC : Rf 0.49 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1);

IR (KBr) : ν 3431, 2937, 2863, 1639, 1554, 1460, 1443, 1415, 1390, 1319, 1257, 1190, 1146, 1037, 838, 656 cm^{-1} ;

NMR : δ 2.35-1.95 (3H, m), 1.70-1.10 (12H, m), 0.90 (3H, t).

实施例 2(10)



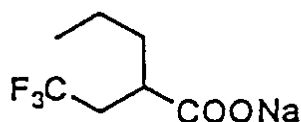
TLC : Rf 0.36 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1);

IR (KBr) : ν 3436, 2937, 2876, 1736, 1555, 1459, 1420, 1390, 1336, 1256, 1200, 1148, 1083, 1026, 839, 656 cm^{-1} ;
NMR : δ 2.30-1.95 (3H, m), 1.74-1.46 (10H, m), 0.90 (3H, t).

实施例 2(11)-2(12)

可用参考例 7 所得化合物或用与参考例 5 $\rightarrow$ 参考例 6 $\rightarrow$ 参考例 7 的反应相同的方法得到的相应化合物按照与实施例 1 $\rightarrow$ 实施例 2 的反应相同的程序得到以下化合物。

实施例 2(11)

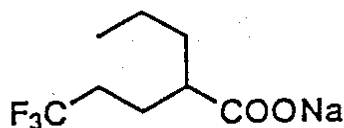


TLC : R_f 0.40 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1);

IR (KBr) : ν 3436, 2965, 2879, 1572, 1439, 1416, 1377, 1328, 1254, 1158, 1117, 1083, 995, 957, 866, 830, 743, 660, 625, 592, 515 cm^{-1} ;

NMR : δ 2.73-2.40 (2H, m), 2.25-1.94 (1H, m), 1.70-1.25 (4H, m), 0.92 (3H, t).

实施例 2(12)

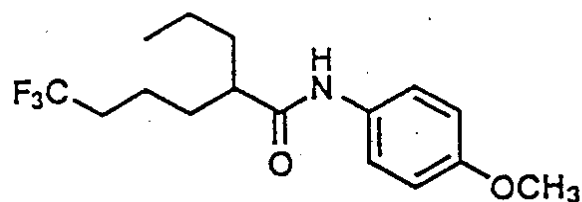


TLC : R_f 0.22 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1);

IR (KBr) : ν 3431, 2960, 2876, 1562, 1460, 1418, 1389, 1340, 1306, 1257, 1227, 1155, 1099, 1051, 985, 907, 858, 572 cm^{-1} ;

NMR : δ 2.30-1.90 (3H, m), 1.80-1.20 (6H, m), 0.92 (3H, t).

实施例 3



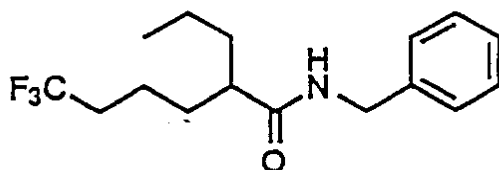
室温下向实施例 2 (8) 所得游离酸化合物 (0 . 5 g) 溶液中加入草酰氯 (1 . 8 5 ml) 。混合物室温搅拌 2 小时后减压浓缩而得酰氯。0 °C 下将该酰氯在乙醚 (2 ml) 中的溶液滴入 4 - 甲氧基苯胺 (2 1 8 mg) 和三乙胺 (1 ml) 的乙醚 (1 0 ml) 溶液中。混合物再搅拌 1 小时后依次用 2 N 盐酸, 水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥后减压浓缩。剩余物经正己烷和乙酸乙酯的混合物 (1 0 : 1) 重结晶而得题示化合物 (4 1 2 mg) , 其物理数据如下。
T L C : R_f 0 . 4 3 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

IR (KBr) : ν 3449, 3243, 2951, 2870, 1655, 1603, 1546, 1515, 1459, 1445, 1417, 1393, 1364, 1321, 1286, 1252, 1212, 1199, 1182, 1144, 1131, 1093, 1036, 832, 741, 656, 558, 529, 430 cm^{-1} ;
NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) : δ 7.46 (2H, d), 6.86 (2H, d), 3.80 (3H, s), 2.38-1.95 (3H, m), 1.85 (8H, m), 0.92 (3H, t).

实施例 3 (1) - 3 (5)

用相应化合物代替实施例 3 中的 4 - 甲氧基苯胺并按照与实施例 3 或实施例 3 $\rightarrow$ 实施例 1 的反应相同的程序可得到以下化合物。

实施例 3 (1)

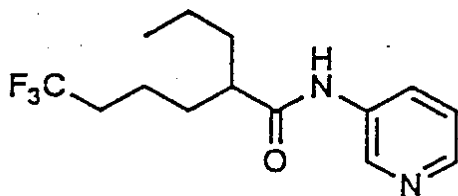


T L C : R_f 0 . 6 3 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

IR (KBr) : ν 3280, 3090, 2955, 2875, 1640, 1553, 1498, 1459, 1393, 1357, 1286, 1255, 1220, 1206, 1155, 1136, 1098, 1045, 1027, 1004, 836, 743, 693, 658, 580, 539, 491, 426 cm^{-1} ;

NMR : δ 7.45-7.10 (5H, m), 5.90-5.60 (1H, br), 4.45 (2H, d), 2.20-1.85 3H, m), 1.80-1.10 (8H, m), 0.90 (3H, t).

实施例 3 (2)

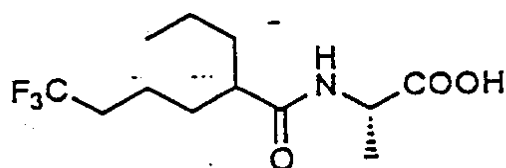


T L C : R_f 0 . 3 8 (氯仿 : 甲醇 = 1 0 : 1)

IR (KBr) : ν 3293, 3253, 3189, 3133, 2955, 2875, 1660, 1603, 1547, 1484, 1467, 1413, 1396, 1329, 1298, 1261, 1201, 1147, 1098, 1053, 1021, 942, 887, 813, 747, 712, 636 cm^{-1} ;

NMR : δ 8.56 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.30 (1H, dd), 2.35-1.90 (3H, m), 1.90-1.20 (8H, m), 0.93 (3H, t).

实施例 3 (3)



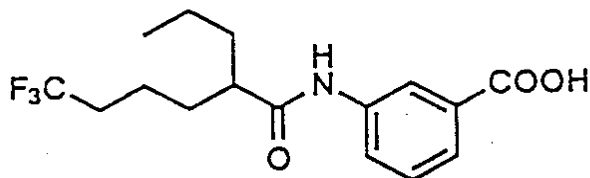
T L C : R_f 0 . 2 0 (氯仿 : 甲醇 = 1 0 : 1)

$[\alpha]_D -25.39$ ($c=1.01$, EtOH)

IR (KBr) : ν 3293, 3089, 2940, 2878, 1719, 1646, 1547, 1466, 1397, 1377, 1360, 1327, 1287, 1260, 1222, 1210, 1132, 1054, 1025, 946, 837, 659, 592, 422 cm^{-1} ;

NMR : δ 9.20-8.60 (1H, br), 6.40-6.00 (1H, br), 4.75-4.40 (1H, br), 2.30-1.10 (11H, br), 1.00-0.85 (3H, br).

实施例 3 (4)

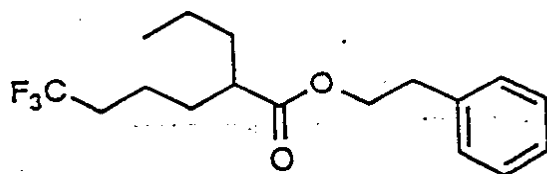


T L C : R_f 0 . 2 9 (氯仿 : 甲醇 = 1 0 : 1)

IR (KBr) : ν 3302, 2960, 2876, 2664, 1694, 1661, 1591, 1552, 1451, 1414, 1359, 1288, 1257, 1194, 1148, 1093, 1050, 1016, 948, 911, 815, 756, 685, 665, 665, 564 cm^{-1} ;

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) : δ 8.07 (1H, dd), 7.98 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.41 (1H, t), 2.42-1.90 (3H, m), 1.85-1.15 (8H, m), 0.93 (3H, t).

实施例 3 (5)

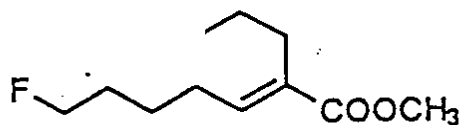


T L C : R_f 0 . 5 4 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

IR (KBr) : ν 3031, 2960, 2875, 1733, 1498, 1456, 1392, 1256, 1210, 1148, 748, 700 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3) : δ 7.30-7.19 (5H, m), 4.32 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.40-2.25 (1H, m), 2.10-1.85 (2H, m), 1.80-1.10 (8H, m), 0.86 (3H, t).

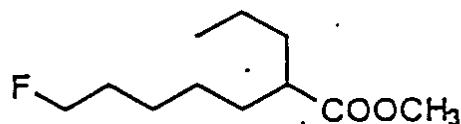
参考例 4



氩气下 -78°C 将参考例 1 所得化合物 (4 0 0 mg) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液中滴入 D A S T (3 1 6 μl) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液中。混合物 0°C 搅拌 1 . 5 小时后用乙醚稀释, 依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 0 : 1) 提纯而得题示化合物 (1 3 2 mg), 其物理数据如下。

T L C : R_f 0 . 6 7 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

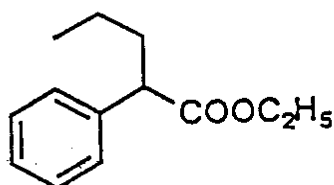
实施例 4



氩气下向参考例 4 所得化合物 (132 mg) 的乙醇 (2 ml) 溶液中加入 10% 钯/炭 (10 mg)。混合物氢气中室温下充分搅拌 2 小时后经 Celite 过滤并用乙酸乙酯洗涤。有机层减压浓缩而得题示化合物, 其物理数据如下。

TLC: R_f 0.48 (己烷: 乙酸乙酯 = 10:1)

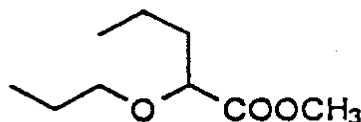
实施例 5



氩气下 0℃ 向二异丙胺 (1.3 ml) 的无水 THF (10 ml) 溶液中滴入 1.6 M 正丁基锂的己烷 (4.6 ml) 溶液。混合物搅拌 30 分钟后 -78℃ 向其中滴入乙酸乙基苯基酯 (1.00 g) 的 THF (3 ml) 溶液。混合物再搅拌 40 分钟后向其中滴入 1-碘丙烷 (1.24 g) 的 THF (2 ml) 溶液和六甲基磷酰胺 (2 ml) 的混合物。混合物再搅拌 3 小时后用乙醚稀释, 依次用饱和氯化铵水溶液, 水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 40:1) 提纯而得题示化合物 (788 mg), 其物理数据如下。

TLC: R_f 0.43 (己烷:乙酸乙酯 = 20:1)

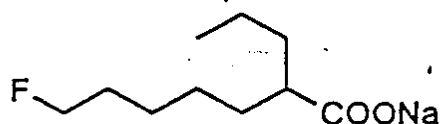
实施例 6



氩气下 0℃向 2-羟基戊酸甲酯 (300 mg) 的二甲基甲酰胺 (DMF) (3 ml) 溶液中加入氢化钠 (109 mg)。混合物室温下搅拌 30 分钟后向其中滴入 1-碘丙烷 (266 μ l)。混合物再搅拌 8 小时后用乙醚稀释, 依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷:乙酸乙酯 = 30:1) 提纯而得题示化合物 (91 mg), 其物理数据如下。

TLC: R_f 0.75 (己烷:乙酸乙酯 = 3:1)

实施例 7



向实施例 4 所得化合物的乙醇 (2 ml) 溶液中加入 5 N 氢氧化钠溶液 (0.5 ml)。混合物 60℃下搅拌 2 小时后减压浓缩。剩余物经 2 N 盐酸酸化后用乙酸乙酯萃取。有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷:乙酸乙酯 = 4:1 - 2:1) 提纯而得游离酸化合物 (112 mg)。向上述化合物的乙醇 (2 ml) 溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (534 μ l)。混合物减压浓缩而得题示化合物, 其物理数据如下。

TLC: R_f 0.12 (己烷:乙酸乙酯 = 4:1)

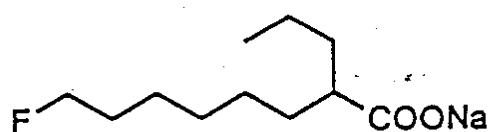
IR : ν 3368, 2934, 2862, 1557, 1455, 1417, 1318, 1044, 749 cm^{-1} ;

NMR : δ 4.43 (2H, td), 2.23 (1H, m), 1.85-1.20 (12H, m), 0.94 (3H, t).

实施例 7 (1) - 7 (2 2)

用相应醛按照与参考例 1 $\rightarrow$ 参考例 4 $\rightarrow$ 实施例 4 $\rightarrow$ 实施例 7 或参考例 1 $\rightarrow$ 实施例 4 $\rightarrow$ 实施例 7 的反应相同的程序可得到以下化合物。

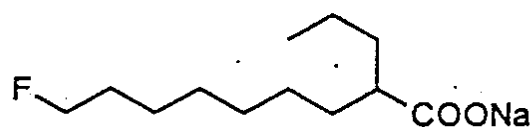
实施例 7 (1)



TLC : R_f 0.38 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 4.43 (2H, td), 2.23 (1H, m), 1.22-1.89 (14H, m), 0.95 (3H, t).

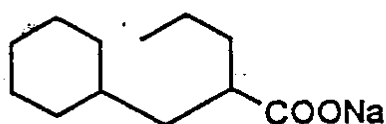
实施例 7 (2)



TLC : R_f 0.74 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR : δ 4.43 (2H, td), 2.22 (1H, m), 1.20-1.85 (16H, m), 0.94 (3H, t).

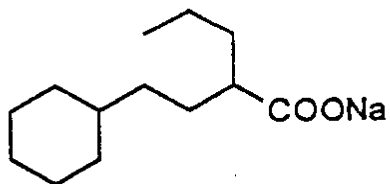
实施例 7 (3)



TLC : R_f 0.33 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1)

NMR : δ 2.32 (1H, m), 1.97-1.80 (1H, br), 1.77-1.03 (14H, m), 1.00-0.70 (5H, m).

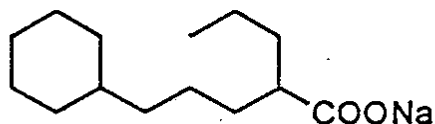
实施例 7 (4)



T L C : R_f 0 . 2 9 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1)

NMR : δ 2.13 (1H, m), 1.80-1.05 (17H, m), 1.00-0.73 (5H, m).

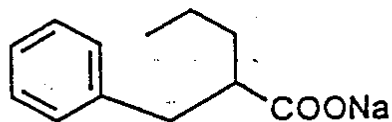
实施例 7 (5)



T L C : R_f 0 . 3 5 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1)

NMR : δ 2.17 (1H, m), 1.78-1.05 (19H, m), 1.00-0.70 (5H, m).

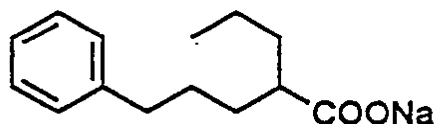
实施例 7 (6)



T L C : R_f 0 . 3 2 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 7.30-7.05 (5H, m), 3.00-2.85 (1H, m), 2.70-2.40 (2H, m), 1.70-1.10 (4H, m), 0.87 (3H, t).

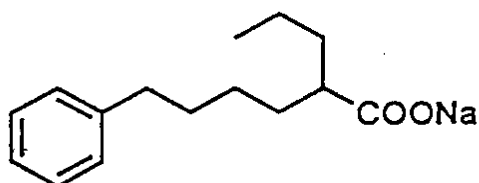
实施例 7 (7)



T L C : R_f 0 . 3 0 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1)

NMR : δ 7.30-7.00 (5H, m), 2.60 (2H, t), 2.21 (1H, m), 1.75-1.15 (8H, m), 0.89 (3H, t).

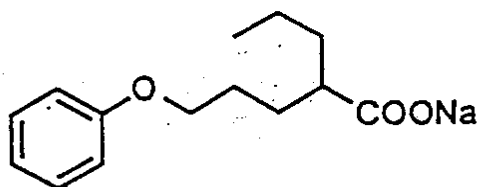
实施例 7 (8)



T L C : R_f 0 . 3 1 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 7.35-7.00 (5H, m), 2.58 (2H, t), 2.30-2.05 (1H, m), 1.80-1.10 (10H, m), 0.89 (3H, t).

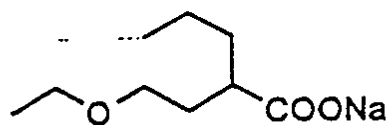
实施例 7 (9)



T L C : R_f 0 . 2 1 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR : δ 7.20 (2H, m), 6.92 (3H, m), 3.99 (2H, m), 2.27 (1H, m), 1.31-1.89 (8H, m), 0.95 (3H, m).

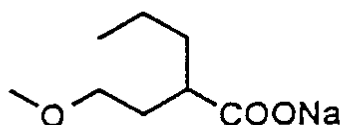
实施例 7 (1 0)



T L C : R_f 0 . 2 6 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 3.55-3.35 (4H, m), 2.36-2.15 (1H, m), 1.95-1.23 (6H, m), 1.16 (3H, t),
0.91 (3H, t).

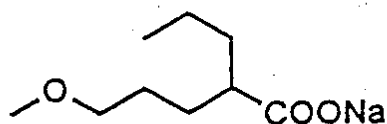
实施例 7 (1 1)



T L C : R_f 0 . 1 6 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR : δ 3.40 (2H, t), 3.29 (3H, s), 2.35-2.15 (1H, br), 1.92-1.20 (6H, m),
0.91 (3H, t).

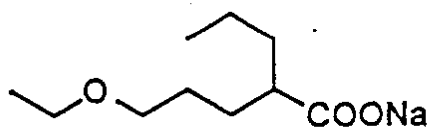
实施例 7 (1 2)



T L C : R_f 0 . 3 2 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 3.50-3.20 (5H, m), 2.30-2.05 (1H, br), 1.75-1.15 (8H, m), 0.90 (3H, t).

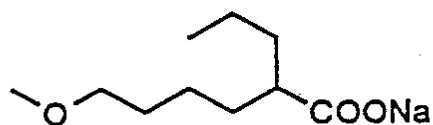
实施例 7 (1 3)



T L C : R_f 0 . 4 1 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 3.55-3.38 (4H, m), 2.30-2.08 (1H, m), 1.70-1.20 (8H, m), 1.16 (3H, t), 0.90 (3H, t).

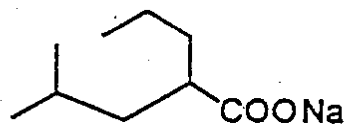
实施例 7 (1 4)



T L C : R_f 0 . 3 2 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 3.45-3.30 (2H, m), 3.30 (3H, s), 2.30-2.05 (1H, m), 1.70-1.15 (10H, m), 0.95-0.80 (3H, br).

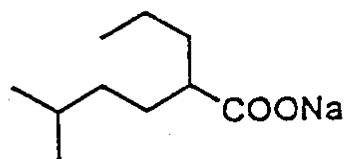
实施例 7 (1 5)



T L C : R_f 0 . 2 2 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 0 : 1)

NMR : δ 2.32 (1H, m), 1.02-1.74 (7H, m), 0.92 (9H, m).

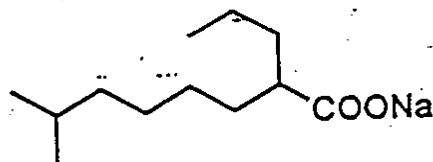
实施例 7 (1 6)



T L C : R_f 0 . 3 8 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 1)

NMR : δ 2.15 (1H, m), 1.70-1.10 (9H, m), 1.00-0.75 (9H, m).

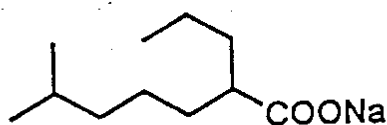
实施例 7 (1 7)



T L C : R_f 0 . 3 4 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 2.25-2.08 (1H, m), 1.65-1.05 (13H, m), 0.90 (3H, t), 0.87 (6H, d).

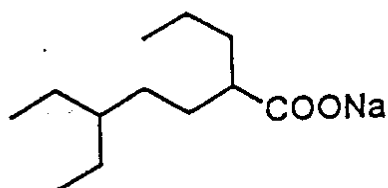
实施例 7 (1 8)



T L C : R_f 0 . 3 5 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 2.30-2.05 (1H, m), 1.67-1.07 (11H, m), 0.90 (3H, t), 0.87 (6H, d).

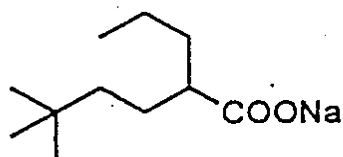
实施例 7 (1 9)



T L C : R_f 0 . 3 4 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 2.22-2.05 (1H, m), 1.65-1.05 (13H, m), 0.88 (3H, t), 0.85 (6H, t).

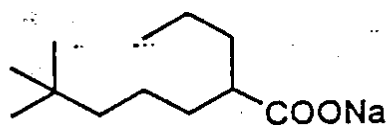
实施例 7 (2 0)



T L C : R_f 0 . 2 9 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR : δ 2.20-2.00 (1H, br), 1.65-1.10 (8H, m), 0.95-0.80 (12H, m).

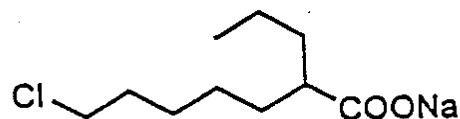
实施例 7 (2 1)



T L C : R_f 0 . 5 3 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 2.24 (1H, m), 1.13-1.70 (10H, m), 0.92 (12H, m).

实施例 7 (2 2)



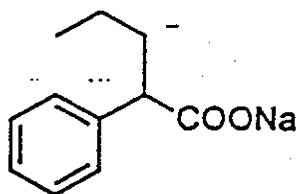
T L C : R_f 0 . 4 7 (氯仿 : 甲醇 = 1 0 : 1)

NMR : δ 3.53 (2H, t), 2.28-2.10 (1H, m), 2.85-1.20 (12H, m), 0.90 (3H, t).

实施例 7 (2 3) — 7 (3 3)

按照实施例 7 相同的程序用实施例 5 所得化合物或用相应乙酸酯代替实施例 5 中的乙酸乙基苯基酯按同于实施例 5 的方法得到的化合物或用相应戊酸酯代替乙酸乙基苯基酯并用相应化合物代替实施例 5 中的 1 - 碘丙烷按同于实施例 5 的方法得到的化合物或者按照与实施例 5 $\rightarrow$ 实施例 4 $\rightarrow$ 实施例 7 的反应相同的程序用相应羧酸酯代替乙酸乙基苯基酯并用 3 - 溴 - 1 - 丙烯代替 1 - 碘丙烷可得到以下化合物。

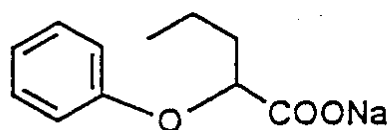
实施例 7 (2 3)



T L C : R_f 0 . 2 7 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 7.40 (2H, m), 7.20 (3H, m), 3.45 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.30 (2H, m), 0.95 (3H, t).

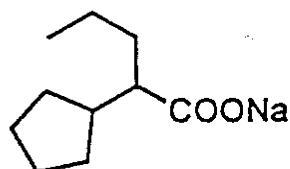
实施例 7 (2 4)



T L C : R_f 0 . 1 2 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 7.20 (2H, m), 6.90 (3H, m), 4.35 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.55 (2H, m), 0.95 (3H, m).

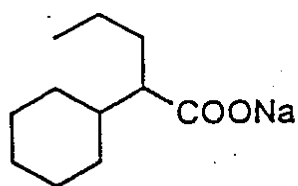
实施例 7 (2 5)



T L C : R_f 0 . 2 4 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 0 : 1)

NMR : δ 1.02-2.05 (14H, m), 0.92 (3H, t).

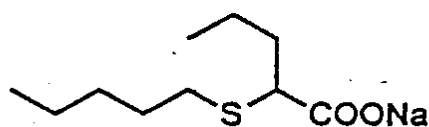
实施例 7 (2 6)



T L C : R_f 0 . 5 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 1.00-2.04 (16H, m), 0.94 (3H, t).

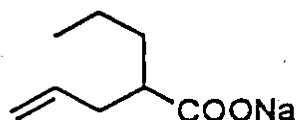
实施例 7 (2 7)



T L C : R_f 0 . 5 6 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 3.24 (1H, dd), 2.63 (1H, t), 2.60 (1H, t), 1.30-1.90 (10H, m), 0.97 (3H, t), 0.94 (3H, t).

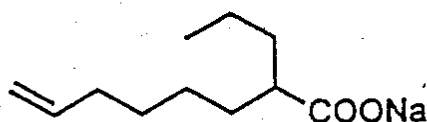
实施例 7 (2 8)



T L C : R_f 0 . 1 1 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 0 : 1)

NMR : δ 5.85 (1H, m), 4.98 (2H, m), 2.00-2.50 (3H, m), 1.20-1.70 (4H, m), 0.93 (3H, m).

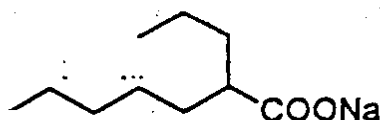
实施例 7 (2 9)



T L C : R_f 0 . 2 9 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 5.80 (1H, m), 5.03-4.90 (2H, m), 2.27-1.95 (3H, m), 1.65-1.15 (10H, m), 0.89 (3H, t).

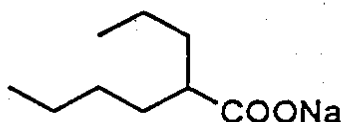
实施例 7 (3 0)



T L C : R_f 0 . 3 1 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR : δ 2.19 (1H, m), 1.65-1.12 (12H, m), 0.90 (3H, t), 0.89 (3H, t).

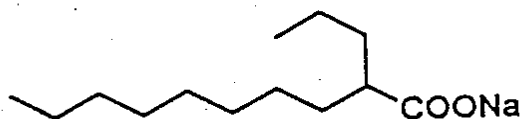
实施例 7 (3 1)



T L C : R_f 0 . 3 7 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR : δ 2.30-2.07 (1H, m), 1.65-1.10 (10H, m), 0.95-0.75 (6H, m).

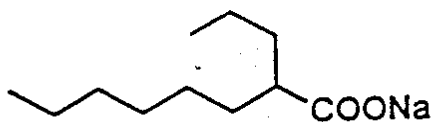
实施例 7 (3 2)



T L C : R_f 0 . 3 1 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)

NMR : δ 2.27-2.08 (1H, m), 1.65-1.15 (18H, m), 0.95-0.85 (6H, m).

实施例 7 (3 3)



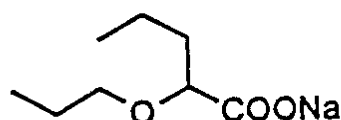
T L C : R_f 0 . 5 0 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)

NMR : δ 2.25 (1H, m), 1.20-1.70 (14H, m), 0.93 (6H, m).

实施例 7 (3 4) - 7 (3 8)

按照与实施例 7 相同的程序用实施例 6 所得化合物或用相应碘代烷代替实施例 6 中的 1 - 碘丙烷按同于实施例 6 的方法得到的化合物可得到以下化合物。

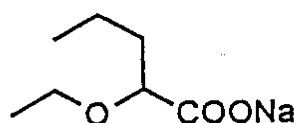
实施例 7 (3 4)



T L C : R_f 0 . 1 1 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 3.45-3.65 (2H, m), 3.71 (1H, td), 1.30-1.70 (6H, m), 0.91 (6H, t).

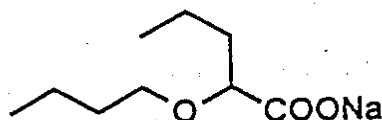
实施例 7 (3 5)



T L C : R_f 0 . 2 9 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 0 : 1)

NMR : δ 3.64 (2H, m), 3.35 (1H, q), 1.72-1.25 (4H, m), 1.19 (3H, t), 0.92 (3H, t).

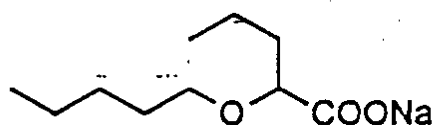
实施例 7 (3 6)



T L C : R_f 0 . 5 (乙酸乙酯)

NMR : δ 3.66 (2H, m), 3.28 (1H, m), 1.32-1.74 (8H, m), 0.96 (6H, t).

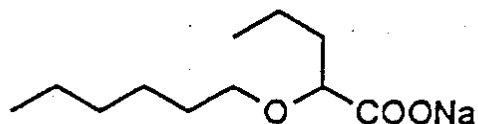
实施例 7 (3 7)



T L C : R_f 0 . 5 (乙酸乙酯)

NMR : δ 3.66 (2H, m), 3.26 (1H, m), 1.30-1.76 (10H, m), 0.96 (6H, t).

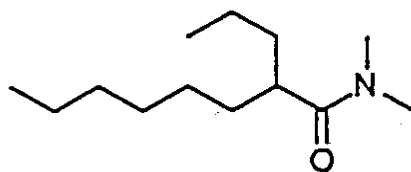
实施例 7 (3 8)



T L C : R_f 0 . 1 2 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)

NMR : δ 3.67 (2H, m), 3.30-3.15 (1H, m), 1.72-1.10 (12H, m), 0.98-0.83 (6H, m).

实施例 8



室温下向 2 - 丙基辛酸 (5 0 . 0 mg) 的无水苯 (5 ml) 溶液中加入草酰氯 (3 5 0 ml) 。混合物 5 0 °C 搅拌 3 0 分钟后减压浓缩而得酰氯。0 °C 将该酰氯的 T H F (3 ml) 溶液滴入 5 0 % 二甲基胺 (3 ml) 溶液中。混合物再搅拌 1 小时后用乙醚稀释，依次用 2 N 盐

酸，水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析（己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1）提纯而得题示化合物（412 mg），其物理数据如下。

TLC: R_f 0.43（己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1）

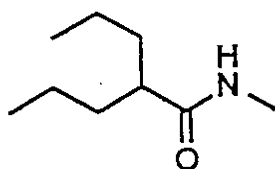
IR: ν 2957, 2928, 2857, 1661, 1646, 1466, 1414, 1397, 1337, 1262, 1155, 1111 cm^{-1} ;

NMR (CDCl_3): δ 3.04 (3H, s), 2.96 (3H, s), 2.65 (1H, m), 1.10-1.85 (14H, m), 0.87 (3H, t), 0.86 (3H, t).

实施例 8 (1) - 8 (6)

按照与实施例 8 相同的程序用相应的羧酸和相应的胺可得到以下化合物。

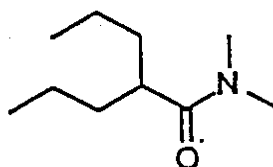
实施例 8 (1)



TLC: R_f 0.19（己烷：乙酸乙酯 = 2 : 1）

NMR: δ 5.70-5.30 (1H, br), 2.81 (3H, d), 2.02 (1H, m), 1.80-1.10 (8H, m), 0.89 (6H, t).

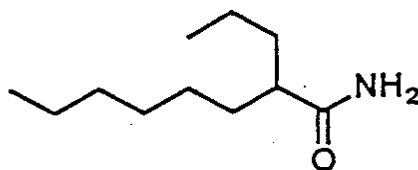
实施例 8 (2)



T L C : R_f 0.30 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR : δ 3.06 (3H, s), 2.97 (3H, s), 2.68 (1H, m), 1.75-1.45 (2H, m), 1.45-1.10 (6H, m), 0.89 (6H, t).

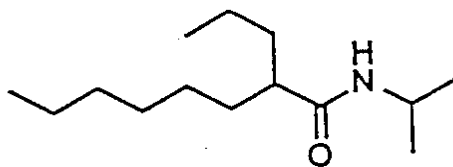
实施例 8 (3)



T L C : R_f 0.22 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR (CDCl₃) : δ 5.64 (1H, brs), 5.43 (1H, brs), 2.11 (1H, m), 1.10-1.80 (14H, m), 0.90 (3H, t), 0.86 (3H, t).

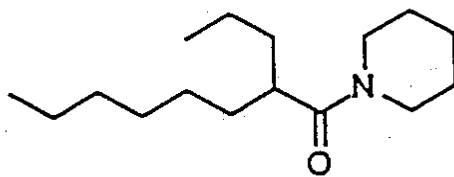
实施例 8 (4)



T L C : R_f 0.64 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)

NMR (CDCl₃) : δ 5.22 (1H, brd), 4.10 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.18-1.75 (14H, m), 1.14 (6H, d), 0.88 (3H, t), 0.86 (3H, t).

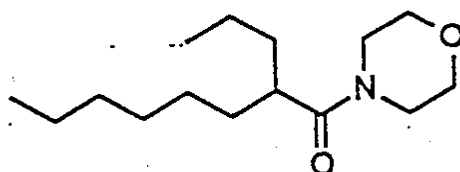
实施例 8 (5)



TLC: R_f 0.41 (己烷:乙酸乙酯 = 4:1)

NMR: δ 3.59 (2H, t), 3.49 (2H, t), 2.73-2.58 (1H, m), 1.75-1.45 (9H, m), 1.45-1.10 (11H, m), 0.93-0.81 (6H, m).

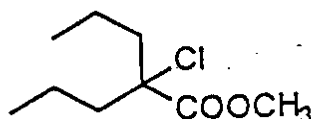
实施例 8 (6)



TLC: R_f 0.20 (己烷:乙酸乙酯 = 4:1)

NMR: δ 3.67 (4H, s), 3.68-3.60 (2H, m), 3.59-3.49 (2H, m), 2.69-2.52 (1H, m), 1.74-1.51 (2H, m), 1.50-1.08 (12H, m), 0.93-0.80 (6H, m).

实施例 9

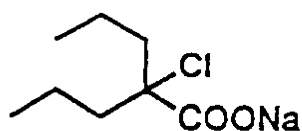


氩气下 0℃向二异丙胺 (1.6 ml) 的无水 THF (10 ml) 溶液中滴入 1.6 M 正丁基锂的己烷 (5.9 ml) 溶液。混合物搅拌 30 分钟后 -78℃向其中滴入 2-丙基戊酸甲酯 (1.00 g) 的 THF (3 ml) 溶液。混合物搅拌 15 分钟后再搅拌 20 分钟。-78℃再向反应混合物中加入四氯化碳 (1.17 g) 的 THF (2 ml) 溶液。混合物室温再搅拌 80 分钟后向其中加入 1 N 盐酸。所得混合物用乙醚稀释, 依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷:乙酸乙酯 = 40:1) 提纯而得题示化合物, 其物理数据如下。

TLC: R_f 0.45 (己烷:乙酸乙酯 = 10:1)

NMR (CDCl_3): δ 3.76 (3H, s), 2.1-1.8 (4H, m), 1.6-1.1 (4H, m), 0.92 (6H, t).

实施例 10



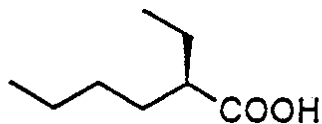
氩气下 0 °C 向实施例 9 所得化合物 (600mg) 的无水乙醚 (10ml) 溶液中加入氢化锂铝 (119 mg)。混合物搅拌 30 分钟后用乙醚稀释剂, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷:乙酸乙酯 = 10:1) 提纯而得 2-氯-2-丙基戊醇。氩气下向上述化合物的无水二氯甲烷 (14 ml) 溶液中加入 4 A 分子筛 (1.5 g) 和重铬酸吡啶盐 (1.29 g)。混合物室温下搅拌 3 小时后用乙醚稀释并用硅胶过滤。滤液减压浓缩后剩余物经硅胶柱层析 (己烷:乙酸乙酯 = 40:1) 提纯。向所得醛化合物的叔丁醇 (3 ml) 溶液中加入 2-甲基-2-丁烯 (0.2 ml)。然后将氯化钠 (248 mg) 和磷酸一钠二水合物 (215 mg) 的水 (1 ml) 溶液加入混合物中。混合物再于室温下搅拌 30 分钟后用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析 (己烷:乙酸乙酯 = 1:1) 提纯而得游离酸化合物 (150 mg)。向上述化合物的乙醇 (3 ml) 溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (800 ml)。混合物减压浓缩而得题示化合物 (134 mg), 其物理数据如下。

TLC: R_f 0.11 (己烷:乙酸乙酯 = 10:1)

IR (KBr): ν 3449, 2963, 2876, 1600, 1433, 1402, 1132, 763, 665 cm^{-1} ;

NMR: δ 1.28-2.14 (8H, m), 0.95 (6H, t).

实施例 1 1

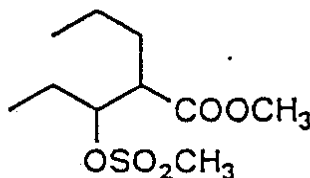


市售 (±) - 乙基己酸 (5 g) 和奎宁 (5.6 g) 加热溶于 50% 含水丙酮中。混合物放置过夜后过滤出沉淀的晶体。该粗晶体加压干燥后用含水丙酮 (6 次) 重结晶。再将所得晶体溶于稀盐酸中并用乙醚萃取。有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后干燥和减压浓缩而得题示化合物 (190 mg)，其物理数据如下。

$[\alpha]_D -8.7^\circ$ ($c = 2.59$, CHCl_3);

IR : ν 2964, 2876, 1708, 1461, 1290, 1231 cm^{-1} .

参考例 8

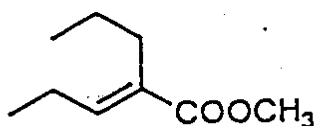


氩气下将二异丙基氯化锂的庚烷-四氢呋喃-乙基苯溶液 (2 M, 5 ml) 加入 THF (5 ml) 中。混合物冷至 -70°C 后向溶液中加入戊酸甲酯 (1.33 ml) 的 THF (3 ml) 溶液。所得混合物再于 -70°C 下搅拌 30 分钟后向反应混合物中滴入丙醛 (0.72 ml) 的 THF (3 ml) 溶液。混合物再于 -70°C 下搅拌 15 分钟后向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液。混合物用乙酸乙酯萃取后有机层依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥后减压浓缩。剩余物经硅胶

柱层析（己烷：乙酸乙酯=9：1）提纯而得羟基化合物（752mg）。

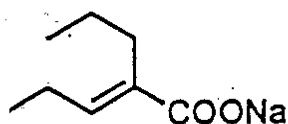
氩气下将三乙胺（0.57 ml）加入上述化合物（550 mg）的二氯甲烷（10 ml）溶液中。混合物冷至-20℃后向该溶液中滴入甲磺酰氯溶液（0.29 ml）。混合物-20℃至-10℃下搅拌30分钟后倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤后干燥并减压浓缩而得题示化合物，该化合物可不经提纯而用于下一反应步骤。

实施例 1 2



向参考例 8 所得化合物的苯（10ml）溶液中加入DBU（0.56ml）并于室温下搅拌16小时。将反应液倒入冷的1 N 盐酸中并用乙酸乙酯萃取。该萃取液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤后干燥并减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析（己烷：乙酸乙酯=20：1）而得题示化合物（164 mg）和E Z 混合物（114 mg）。

实施例 1 3



向实施例 1 2 所得 E 化合物（160 mg）中加入1 N 氢氧化钠水溶液。混合物室温下搅拌1小时和50℃搅拌1小时后室温再搅拌12

小时。反应液有乙醚稀释后加水。溶液分离后水层用 1 N 盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。该萃取液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥后减压浓缩。剩余物经硅胶柱层析（己烷：乙酸乙酯 = 10 : 1 - 2 : 1）提纯而得游离酸化合物（117 mg）。向上述化合物的二噁烷溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液。混合物冻干而得题示化合物，其物理数据如下。

T L C : R_f 0.22 (己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1)

IR (KBr) : ν 3436, 2962, 2933, 2872, 1649, 1558, 1461, 1411, 1111 849, 798 cm^{-1} .

配方例 1 : 制备片剂

以下化合物按常规方法混合后冲压成每片含 100 mg 活性成分的 100 片。

5, 5, 5 - 三氟 - 2 - 丙基戊酸钠	1.0 g
甘醇酸纤维素钙 (崩解剂)	200 mg
硬脂酸镁 (润滑剂)	100 mg
微晶纤维素	9.7 g

配方例 2 : 制备片剂

以下化合物按常规方法混合后冲压成每片含 100 mg 活性成分的 100 片。

2 - 丙基戊酸钠	1.0 g
甘醇酸纤维素钠 (崩解剂)	200 mg
硬脂酸镁 (润滑剂)	100 mg
微晶纤维素	9.7 g

图 1 示出了丙戊酸钠对脑局部缺血的效果。

图 1

