

[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 01810233.6

[51] Int. Cl.

C07D 213/30 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1284771C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.5.31 [21] 申请号 01810233.6

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 31 [33] JP [31] 162945/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/004586 2001.5.31

[87] 国际公布 WO2001/092229 日 2001.12.6

[85] 进入国家阶段日期 2002.11.27

[71] 专利权人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 伴正和 须原宽 堀内正人

山本悟功 榎本裕志 井上博行

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

代理人 陈文平

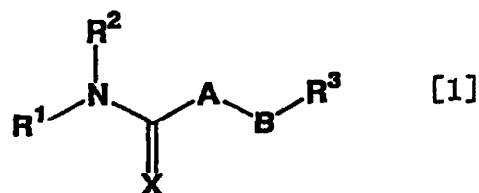
权利要求书 1 页 说明书 84 页

[54] 发明名称

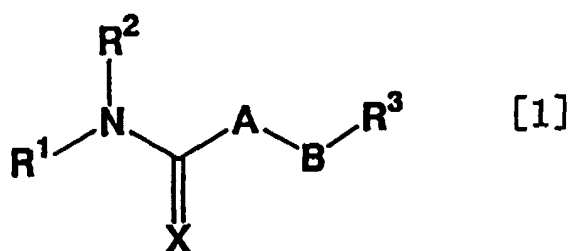
TNF- α 生成抑制剂

[57] 摘要

本发明的目的是提供 TNF- α 生成抑制剂，它们可用作治疗剂，用于治疗自身免疫疾病如类风湿性关节炎。本发明的具有通式 [1] 所示结构的新化合物或其盐具有出色的 TNF- α 生成抑制活性，其中“ A ”是 $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ 或 $-O-$ ；“ B ”是亚烷基或亚链烯基； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 是氢、烷基、链烯基、金刚烷基等； R^3 是芳基或不饱和杂环；并且“ X ”是氧或硫。



1. 通式[1]表示的化合物或其盐,



其中

“A” 是 -O-;

“B” 是 C₁₋₁₂ 亚烷基,

R¹ 是 C₁₋₁₂ 烷基, 其中 C₁₋₁₂ 烷基可被卤素或氨基取代, 氨基可进一步被 C₁₋₁₂ 烷基、酰基、芳基 C₁₋₁₂ 烷氧基-羰基、C₃₋₂₀ 环烷基-氧羰基或 C₁₋₁₂ 烷氧基-羰基取代;

R² 是金刚烷基 C₁₋₁₂ 烷基;

R³ 是吡啶环;

“X” 是 O;

上述芳基为可有一个或多个选自 C₁₋₁₂ 烷基、C₃₋₂₀ 环烷基、羧基、氨基、羟基、氨基 C₁₋₁₂ 烷基、羟基 C₁₋₁₂ 烷基、硝基、氰基、卤素和 C₁₋₁₂ 烷氧基的取代基的苯基或萘基。

2. 一种药物组合物, 其含有权利要求 1 的化合物或其盐作为活性成分。

3. 权利要求 1 的化合物或其盐在制备 TNF-α 生成抑制剂中的用途。

4. 权利要求 1 的化合物或其盐在制备自身免疫疾病治疗剂中的用途。

5. 权利要求 1 的化合物或其盐在制备抗风湿病的药物中的用途。

TNF- α 生成抑制剂

技术领域

本发明涉及用作自身免疫疾病，例如类风湿性关节炎治疗剂的TNF- α 生成抑制剂。

背景技术

TNF- α （肿瘤坏死因子- α ）被认为是一种细胞因子，其通过炎症广泛地参与生物预防-免疫机制。已知长时间的和过度的生成TNF- α 是引发组织损伤和各种疾病的病因。有TNF- α 参与的疾病的实例有许多，例如关节风湿病、系统性红斑狼疮（SLE）、恶病质、急性感染性疾病、变态反应、发热、贫血和糖尿病（Yamazaki, *Clinical Immunology*, 27, 1270, 1995）。据报道，TNF- α 在类风湿性关节炎和克隆病的发病机理中起重要作用，这两种疾病都是自身免疫疾病（Andreas Eigler 等, *Immunology Today*, 18, 487, 1997）。

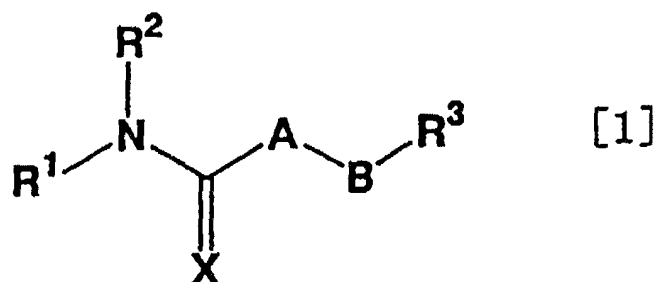
从这些报道可以预期，抑制TNF- α 生成的化合物可有效治疗上述疾病，并且已进行了各种研究（上面提及的文献：Yamazaki, *Clinical Immunology*, 27, 1270, 1995；Andreas Eigler 等, *Immunology Today*, 18, 487, 1997）。最近，另据报道，作为蛋白水解酶的金属蛋白酶参与TNF- α 的分泌并且金属蛋白酶抑制剂对TNF- α 生成等的抑制具有重要影响（已公开的PCT No. 508115/1997的日文翻译本）。日本特许公开专利申请44533/2000和119249/2000公开了对TNF- α 的生成具有抑制作用的化合物。所有这些化合物都是在侧链具有硫原子的脲衍生物。

研究对TNF- α 的生成具有抑制活性的化合物具有重要意义，它们可用作自身免疫疾病，例如类风湿性关节炎、变态反应和糖尿病的治疗剂。

发明内容

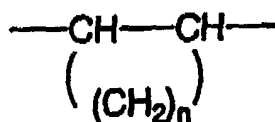
本发明者制备了具有各种化学结构的化合物并进行了药理试验。结果，本发明者发现具有下面通式[1]所示结构的新化合物表现出出色的 TNF- α 生成抑制活性，从而完成了本发明。

本发明涉及下面通式[1]表示的化合物及其盐(若没有限制条件，下文称之为“本发明化合物”)，以及包含其作为活性成分的药物组合物，



其中“A”是-(NR⁴)-、-(CR⁵R⁶)或-O-;

“B”是在其链中可以包含-O-、-S-、-(NR⁷)-、-CO-、-N=或下式基团的亚烷基或亚链烯基，



其中亚烷基和亚链烯基可被羟基、烷氧基、环烷基、芳基、甲硅烷氧基或者饱和或不饱和的杂环取代，并且“B”可以与“A”一起形成饱和的杂环；

R¹、R²、R⁴、R⁵和R⁶是相同或不同的，它们是氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、羟基、酰基或氨基，其中烷基、链烯基、炔基、环烷基或环烯基可被卤素、羟基、氨基、环烷基、金刚烷基、芳基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基羰基、氰基或者饱和或不饱和的杂环取代；

R¹和R²、R²和R⁴、R²和R⁵、以及R²和R⁶各自可形成饱和或不饱和的杂环；

R³是芳基或者不饱和杂环；

R^7 是氢或烷基;

“X” 是 O 或 S;

“n” 是 1 - 5 的整数; 并且

上述氨基、羟基和氨基羰基的各个氢可被下列基团取代: 烷基、环烷基、金刚烷基、金刚烷基烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧基烷基、烷氧羰基、烷基氨基羰基、环烷氧基羰基、芳基烷氧羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、卤代烷氧基羰基、咪唑基羰基、吡啶基羰基、饱和或不饱和的杂环、或者被饱和或不饱和的杂环取代的烷基。下文也适用该定义。

上面通式[1]表示的化合物适宜组成药物组合物, 是 TNF- α 生成抑制剂的活性成分, 该抑制剂可用作自身免疫疾病, 如类风湿性关节炎、变态反应和糖尿病的治疗剂。

下面详细描述通式[1]中定义的各个基团。

亚烷基是具有 1 - 12 个碳原子的直链或支链亚烷基, 例如亚甲基、亚乙基、1, 3-亚丙基、亚丙基、1, 4-亚丁基、1, 5-亚戊基、1, 6-亚己基、1, 8-亚辛基、1, 10-亚癸基、1, 12-亚十二烷基、甲基亚甲基、乙基亚乙基、二甲基亚乙基、丙基亚乙基、异丙基亚乙基或甲基-1, 3-亚丙基。

亚链烯基是具有一个或多个双键并且具有 2 - 12 个碳原子的直链或支链亚链烯基, 例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚辛烯基、亚丁二烯基或甲基亚丙烯基。

烷基是具有 1 - 12 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、辛基、癸基、十二烷基、异丙基、异丁基、异戊基、异己基、异辛基、叔丁基或 3, 3-二甲基丁基。

烷氧基是具有 1 - 12 个碳原子的直链或支链烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、己氧基、辛氧基、癸氧基、十二烷氧基、异丙氧基或叔丁氧基。

链烯基是具有 2 - 12 个碳原子的直链或支链链烯基, 例如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、5-己烯基或异丙烯基。

炔基是具有 2-12 个碳原子的直链或支链炔基，例如乙炔基、丙炔基或丁炔基。

环烷基是具有 3-20 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基或环十二烷基。

环烯基是具有 5-20 个碳原子的环烯基，例如环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

芳基是芳族烃环，例如苯基或萘基，并且该环可具有一定或多个取代基。取代基是实例是烷基、环烷基、羧基、氨基、羟基、氨基烷基、羟基烷基、硝基、氰基、卤素、烷氧基等。

甲硅烷氧基是包含硅的有机基团，例如三烷基甲硅烷氧基、二烷基（芳基）甲硅烷氧基、烷基（二芳基）甲硅烷氧基或三芳基甲硅烷氧基。

卤素是氟、氯、溴或碘。

杂环是，例如饱和或不饱和的包含 1-4 个氮、氧和/或硫的 5-20 元单环或双环杂环。杂环可具有一个或多个取代基。取代基的实例是烷基、环烷基、羧基、氨基、羟基、氨基烷基、羟基烷基、硝基、氰基、卤素、烷氧基、芳基、芳基烷基、饱和或不饱和的杂环等。当上述杂环在其环中具有氮或硫原子时，该原子可被氧化为 N-氧化物或 S-氧化物等形式。

饱和杂环的具体实例是单环杂环，例如其环中具有氮的吡咯烷、哌啶、高哌啶和哌嗪，其环中具有氮和氧的吗啉，和其环中具有氮和硫的硫代吗啉。这些杂环可与苯环等稠合形成双环杂环，例如四氢喹啉和四氢异喹啉。

不饱和杂环的具体实例是，其环中具有氮的单杂环，例如吡咯、吡啶、吡唑、咪唑、吡嗪、哒嗪和嘧啶，以及双环杂环，例如喹啉、异喹啉、苯并咪唑、1,5-二氮杂萘、吡咯并吡啶和咪唑并吡啶；其环中具有氧的单环杂环如呋喃和双环杂环如苯并呋喃；其环中具有硫的单环杂环如噻吩和双环杂环如苯并噻吩；其环中具有氮和氧或硫的单环杂环如噁唑、异噁唑、噻唑和异噻唑，和双环杂环

如苯并噁唑、苯并噻唑、噻吩并吡啶、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶和呋喃并吡啶等。此外，上述不饱和杂环可包含部分饱和键。

发明内容

本发明中的盐是指任何可药用盐，并且可列举与无机酸如盐酸、硝酸、硫酸或磷酸的盐；与有机酸如乙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸或酒石酸的盐；与碱金属或碱土金属的盐，例如钠、钾或钙盐等。本发明化合物的季铵盐也包括在本发明的盐内。另外，当本发明化合物存在几何异构体或旋光异构体时，这些异构体也包括在本发明的范围之内。本发明化合物可以是水合物或溶剂化物形式。

本发明的优选实例是下列化合物(1) - (3)。

(1) 其中通式[1]定义各基团选自下列1) - 4)或者所述基团由1) - 4)中两个或多个组合定义的化合物或其盐。

1) R^3 : 吡啶环。

2) R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一个：金刚烷基烷基、金刚烷氧基烷基、金刚烷基氨基烷基或金刚烷基氨基羰基烷基。

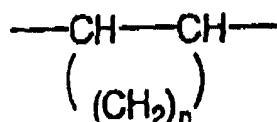
3) R^1 和 R^2 中的至少一个：金刚烷基烷基、金刚烷氧基烷基、金刚烷基氨基烷基或金刚烷基氨基羰基烷基。

4) R^1 和 R^2 中的至少一个：金刚烷基烷基。

(2) 其中通式[1]定义各基团是下列基团的化合物或其盐，

A: $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ 或 $-O-$ ；

B: 在其链中可包含 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-CO-$ 、 $-N=$ 或下式所示基团的亚烷基或亚链烯基，



其中亚烷基可被羟基、烷氧基、芳基、甲硅烷氧基或者饱和或不饱和的杂环取代，并且“B”可以与“A”一起形成饱和的杂环；

R^1 : 氢、烷基、链烯基、炔基、环烷基、环烯基、羟基或氨基，其中烷基、链烯基、炔基、环烷基或环烯基可被下列基团取代：卤

素、羟基、氨基、环烷基、芳基、羧基、烷氧羰基、烷基氨基羰基、金刚烷基、芳氧基羰基、氰基或者饱和或不饱和的杂环， R^1 中的氨基、羟基和氨基羰基的各个氢可被下列基团取代：烷基、环烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、环烷氧基羰基、芳基烷氧羰基、卤代烷氧基羰基、咪唑基羰基、不饱和杂环、或者被不饱和杂环取代的烷基，

R²: 金刚烷基烷基、金刚烷氧基烷基、金刚烷基氨基烷基或金刚烷基氨基羰基烷基,

R^3 : 不饱和杂环,

R⁴: 氢、烷基、金刚烷基烷基、羧基烷基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、氨基、烷基氨基、酰基氨基或烷氧羰基氨基,

R^5 和 R^6 : 相同或不同, 为氢、烷基、氨基或烷氧羰基氨基,

R^7 : 氫或烷基,

X: 0 或 S,

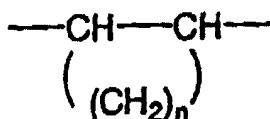
n: 1-5 的整数。

其中 R^2 是金刚烷基烷基并且 R^3 是吡啶环的化合物或其盐在这些化合物中是更优选的。

此外，其中通式[1]定义的各基团是下列基团的化合物或其盐是尤其优选的。

A: $-(NR^4)-$, $-(CR^5R^6)-$ 或 $-O-$;

B: 在其链中可包含-S-或者下式所示基团的亚烷基或亚链烯基,



合物中更优选的。

A: $-(NR^4)-$ 或 $-(CR^5R^6)$;

B: 亚烷基或亚链烯基,

R^1 : 烷基或链烯基, 其中烷基可被卤素、氨基、环烷基、芳基、咪唑基或吡啶环取代, 并且氨基进一步可被烷基、酰基、烷氧羰基、环烷氧基羰基或芳基烷氧羰基取代,

R^2 : 烷基、链烯基或芳基烷基,

R^3 : 吡啶环,

R^4 : 氢,

R^5 和 R^6 : 氢,

X: O。

其中 R^1 是具有三个或三个以上碳原子的烷基、 R^2 是烷基或芳烷基的化合物或其盐是这些化合物中特别优选的。

其中通式[1]定义各基团是下列基团的化合物或其盐是更优选的。

A: $-(NR^4)-$ 或 $-(CR^5R^6)$;

B: 亚烷基或亚链烯基,

R^1 : 烷基、链烯基或环烷基, 其中烷基可被下列基团取代: 卤素、羟基、氨基、环烷基、芳基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、氨基羰基、吡啶环或噻吩环, R^1 中的氨基、羟基和氨基羰基的各个氢可进一步被烷基、芳基、芳烷基、酰基、烷氧羰基、环烷氧基羰基或芳基烷氧羰基取代,

R^2 : 环烷基或环烷基烷基,

R^3 : 吡啶环,

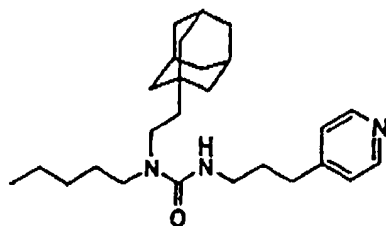
R^4 : 氢,

R^5 和 R^6 : 氢,

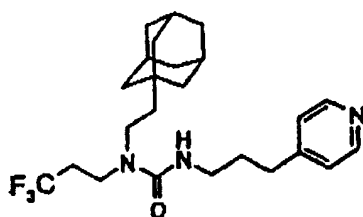
X: O。

最优选的本发明化合物的具体实例是下列化合物或其盐。

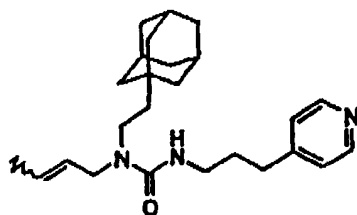
- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲



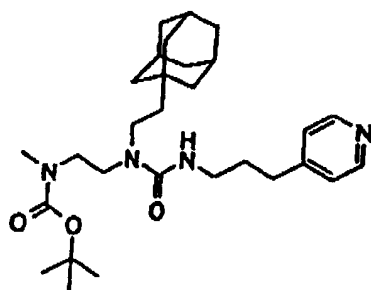
- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,3,3-三氟丙基)脲



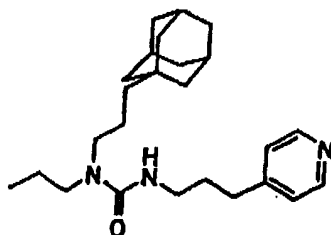
- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-丁烯基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲



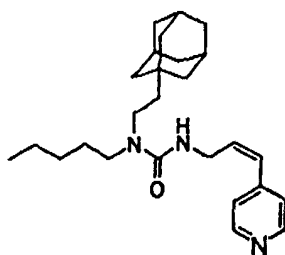
- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲



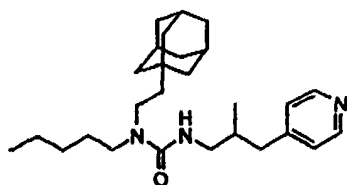
- 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲



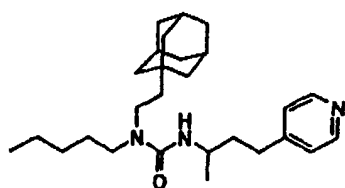
- (Z)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)-2-丙烯基]脲



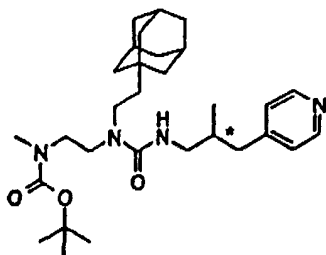
- (-)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲



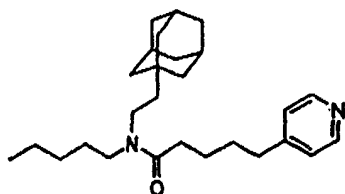
- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[1-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲



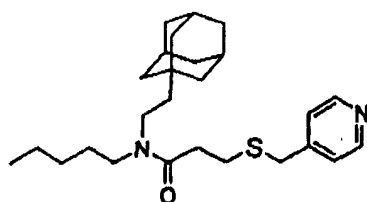
- (+)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]脲



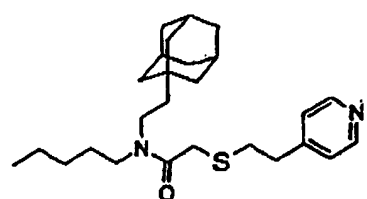
- 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺



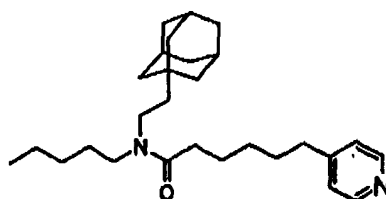
- 3-(4-吡啶基甲硫基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺



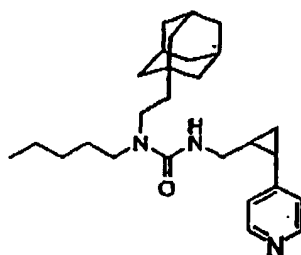
- 2-[2-(4-吡啶基)乙硫基]乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺



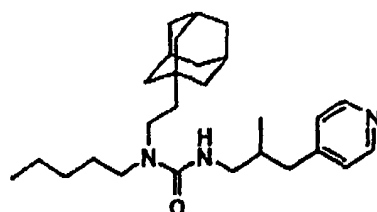
- 6-(4-吡啶基)己酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺



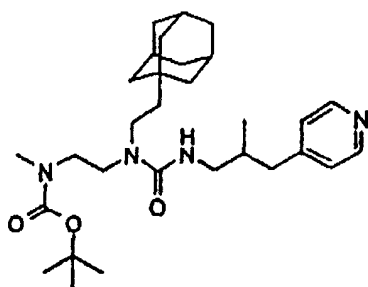
- 顺-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(4-吡啶基)环丙基甲基]脲



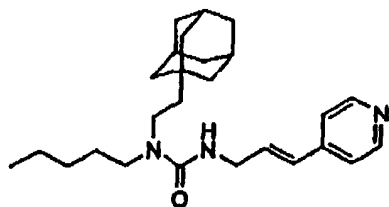
- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲



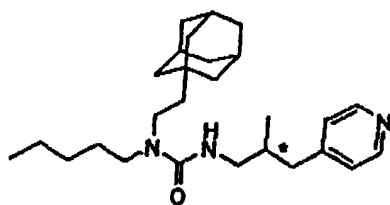
- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]脲



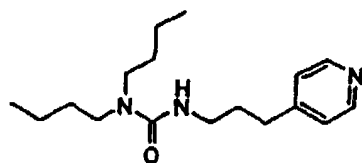
- (E)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)-2-丙烯基]脲



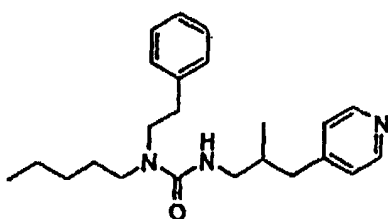
- (+)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲



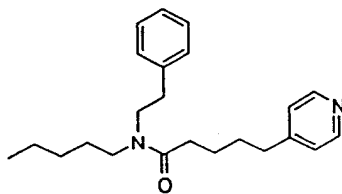
- 1,1-二丁基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲



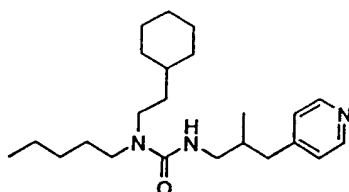
- 3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基-1-苯乙基脲



- 5-(4-吡啶基)戊酸 N-戊基-N-苯乙基酰胺

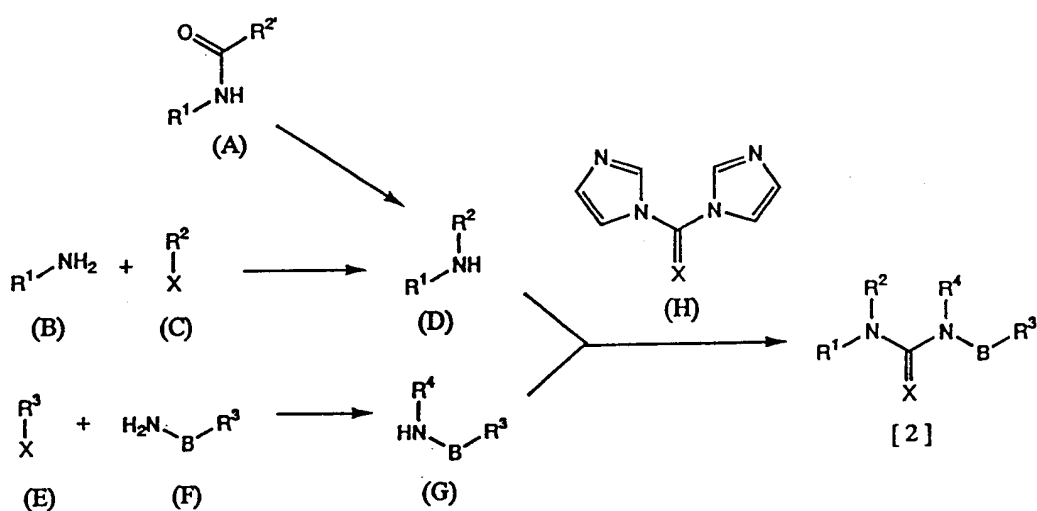


- 1-(2-环己基乙基)-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲



本发明化合物可以例如按照下面的反应途径 1-3 制备。本发明化合物不仅可通过这些途径制备，也可通过不同的反应途径制备。后面的实施例中将描述详细的合成方法。

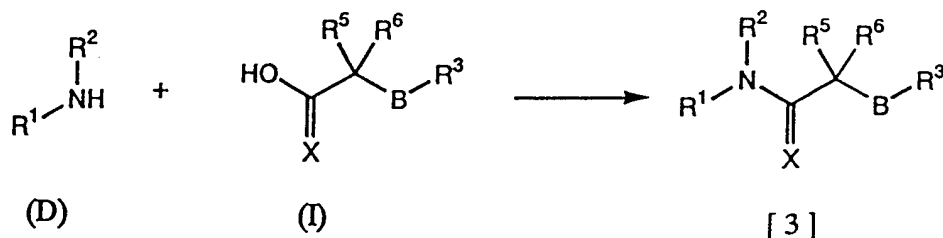
反应途径 1



仲胺 (D) 可通过还原酰胺 (A) 或者将伯胺 (B) 与具有离去基团的化合物 (C) 反应获得。(该仲胺也可使用上述化学反应式中 R^1 和 R^2 互换的化合物来合成)。类似地，仲胺 (G) 可通过将具有离去基团的化合物 (E) 与伯胺 (F) 反应获得。可按如下获得本发明化合物 [2]：在缩合试剂 (H) (例如 1,1'-羰基二咪唑) 的存在下，将伯胺 (B) 或仲胺 (D) 与

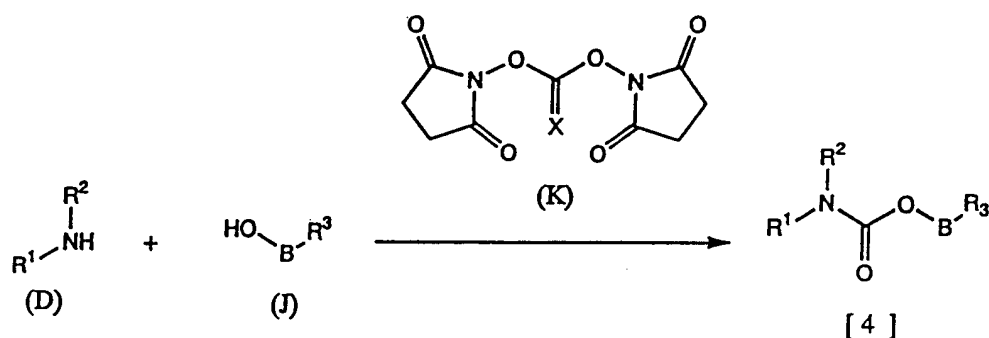
伯胺 (F) 或仲胺 (G) 反应。

反应途径 2



按如下获得本发明化合物 [3]: 在缩合试剂 (例如, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐) 的存在下, 将伯胺 (B) 或通过反应途径 1 合成的仲胺 (D) 与羧酸 (I) 反应。

反应途径 3



按如下获得本发明化合物 [4]: 在缩合试剂 (例如, N, N'-二琥珀酰亚氨基碳酸酯) 的存在下, 将伯胺 (B) 或通过反应途径 1 合成的仲胺 (D) 与醇 (J) 反应。

在上述合成方法中, 当反应物的分子中具有巯基、羟基或氨基时, 如果需要, 这些基团可以使用适宜的保护基保护, 并且反应后, 这些保护基也可通过常规方法除去。当反应物的分子中具有羧基时, 如果需要, 羧基可被酯化, 并且该酯也可通过水解或其它一般方法转化为羧酸。

可采用常规方法将通过上述合成方法获得的化合物转化为上述的盐。

为研究通过上述合成方法获得的本发明化合物的功效，测定对 TNF- α 生成的抑制作用。下面的“药理学试验”部分将描述细节。对通过脂多糖 (LPS) 刺激引起的 TNF- α 释放的体内抑制作用的研究中，本发明化合物表现出出色的 TNF- α 生成抑制作用。

已知 TNF- α 的生成与自身免疫疾病如类风湿性关节炎、克隆病和系统性红斑狼疮、恶病质、急性感染性疾病、变态反应、发热、贫血、糖尿病等的发病机理密切相关。预期抑制 TNF- α 生成的化合物，如本发明化合物，可用于治疗各种这类疾病。

本发明提供抑制 TNF- α 生成的方法、治疗自身免疫疾病的方法和/或治疗风湿病的方法，这些方法包括给患者施用包含有效量的本发明化合物或其可药用盐和可药用添加剂的组合物。

本发明化合物可经口服或胃肠外给药。剂型的实例是片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂、注射剂等。本发明化合物可通过常规方法配制成制剂。例如，口服制剂如片剂、胶囊、颗粒剂和粉剂可如下制备：可任性地加入稀释剂，如乳糖、结晶纤维素、淀粉或植物油；润滑剂，如硬脂酸镁或滑石；粘合剂，如羟丙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂，如羧甲基纤维素钙或低取代的羟丙基甲基纤维素；包衣试剂如羟丙基甲基纤维素、大粒凝胶或硅氧烷树脂；或者成膜剂如明胶膜。

可根据症状、年龄、剂型等适当选择本发明化合物的剂量。在口服制剂的情况下，本发明化合物可每日服用一次至数次，每日剂量为 0.1 - 5000 mg，优选为 1 - 1000 mg。

下面是中间体的制备实施例、本发明化合物的制备和制剂实施例及药理学试验结果。这些实施例不是用于限制本发明的范围，而是用于更清楚地理解本发明。

本发明的最佳实施方式

[A] 中间体的制备

制备实施例 1

- 2-(1-金刚烷基)-N-戊基乙胺盐酸盐 (中间体 1-1)

将戊胺(2.69 ml, 23.2 mmol)、碳酸钾(2.14 g, 15.5 mmol)和碘化钠(2.30 g, 15.3 mmol)加到甲磺酸 2-(1-金刚烷基)乙基酯(2.07 g, 8.01 mmol)的乙醇(45.8 ml)溶液中, 并使该混合物回流 17 小时。减压下浓缩该反应混合物, 并将该浓缩物用氯仿(100 ml)稀释。该稀释液用 1N 氢氧化钠水溶液(100 ml)和饱和氯化钠水溶液(100 ml)顺序洗涤, 有机层用硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化。将 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液(3.1 ml)加到所得的游离形式的标题化合物(1.52 g, 6.10 mmol)在乙酸乙酯(0.50 ml)中的溶液中。沉淀的固体用乙酸乙酯洗涤并过滤, 得到 1.33g (60%) 标题化合物。

IR(KBr): 2924, 2850, 2519, 1456 cm^{-1}

mp: 263.0-264.5 °C

采用类似于制备实施例 1 的方法, 获得下列化合物。标题化合物有时不以盐酸盐形式分离。

- N'-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(苄氧羰基)-N-甲基乙二胺 (中间体 1-2)

IR(neat): 2901, 2844, 1704 cm^{-1}

- 2-(1-金刚烷基)-N-(环戊基甲基)乙胺盐酸盐 (中间体 1-3)

IR(KBr): 2907, 2847, 1452 cm^{-1}

mp: 300.0-310.0 °C

- N'-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(叔丁氧羰基)-N-甲基乙二胺 (中间体 1-4)

IR(neat): 3307, 2902, 2846, 1698 cm^{-1}

- 2,2'-二(1-金刚烷基)二乙基胺盐酸盐 (中间体 1-5)

IR(KBr): 2900, 2845, 2735, 2453 cm^{-1}

mp: 325 °C

- 2-(1-金刚烷基)-N-丙基乙胺 (中间体 1-6)

IR(neat): 3276, 2903, 2846, 1450 cm^{-1}

• N'-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N,N-二甲基乙二胺二盐酸盐 (中间体 1-7)

IR(KBr): 3424, 2901, 2846, 2445 cm^{-1}

mp: 254.5-259.0 $^{\circ}\text{C}$

• 2-(1-金刚烷基)-N-环戊基乙胺盐酸盐 (中间体 1-8)

IR(KBr): 2910, 2846, 2771, 2450 cm^{-1}

mp: 300-312 $^{\circ}\text{C}$

• 2-(1-金刚烷基)-N-环丙基乙胺 (中间体 1-9)

IR(neat): 3272, 2901, 2845 cm^{-1}

• 2-(1-金刚烷基)-N-(2-甲氧基乙基)乙胺盐酸盐 (中间体 1-10)

IR(KBr): 2909, 2846, 2792, 1451 cm^{-1}

mp: 278.5-281.5 $^{\circ}\text{C}$

• (1-金刚烷基)-N-(2-丙炔基)乙胺 (中间体 1-11)

IR(neat): 2900, 2845, 1450 cm^{-1}

• N-戊基-2-(2-吡啶基)乙胺 (中间体 1-12)

IR(neat): 3305, 2927, 2857, 1591 cm^{-1}

• 2-(1-金刚烷基)-N-苄基乙胺盐酸盐 (中间体 1-13)

IR(KBr): 2900, 2846, 2750, 2528, 2468, 2372, 1585 cm^{-1}

mp: 264.0-265.0 $^{\circ}\text{C}$

• 2-(1-金刚烷基)-N-呋喃甲基乙胺盐酸盐 (中间体 1-14)

IR(KBr): 3456, 2903, 2846, 2741, 2426 cm^{-1}

mp: 225.0-233.0 $^{\circ}\text{C}$

• 2-(1-金刚烷基)-N-丁基乙胺 (中间体 1-15)

IR(neat): 2903, 1683, 1450 cm^{-1}

• 2-环己基-N-(2-噻吩基)甲基乙胺盐酸盐 (中间体 1-16)

• N-戊基苄乙胺盐酸盐 (中间体 1-17)

IR(KBr): 3028, 2957, 2786, 1456 cm^{-1}

mp: 260.0-285.0°C

- 2-环己基-N-丁基乙胺盐酸盐 (中间体 1-18)

IR(KBr): 2921, 2853, 2794, 2739, 2442, 1590, 1484, 1451 cm^{-1}

mp: 250°C或更高

- 2-环己基-N-戊基乙胺盐酸盐 (中间体 1-19)

IR(KBr): 2924, 2793, 1451 cm^{-1}

mp: 250°C或更高

- N-(叔丁氧羰基)-N'-(2-环己基乙基)-N-甲基乙二胺 (中间体 1-20)

IR(neat): 3350, 2923, 2850, 1697, 1481, 1449 cm^{-1}

- N'-(2-环己基乙基)-N,N-二甲基乙二胺 (中间体 1-21)

IR(neat): 3310, 2921, 2850, 2815, 1448 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 1-22)

IR(neat): 3291, 2902, 2845, 1602, 1450 cm^{-1}

- 2-(1-金刚烷基)-N-异丙基乙胺盐酸盐 (中间体 1-23)

IR(KBr): 2909, 2846, 2754, 2464, 1588, 1476, 1451 cm^{-1}

mp: 266.0-269.5°C

- N-(2-哌啶子基乙基)戊胺 (中间体 1-24)

IR(neat): 2932, 2854, 1466 cm^{-1}

- 2-(1-金刚烷基)-N-[(2-甲基噻唑-4-基)甲基]乙胺 (中间体 1-25)

IR(neat): 2901, 2844, 1449 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]肉桂胺 (中间体 1-26)

IR(neat): 2901, 2845, 1449 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-2-甲基-2-丙烯基胺 (中间体 1-27)

IR(neat): 2902, 2845, 1450 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-甲基-2-丁烯基胺 (中间体 1-28)

IR(neat): 2903, 2846, 1450 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]癸胺盐酸盐 (中间体 1-29)

IR (KBr): 2926, 2849, 2778, 2469 cm^{-1}

mp: 204.0–208.5 °C

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]乙胺盐酸盐 (中间体 1-30)

IR (KBr): 2909, 2848, 2766, 2446 cm^{-1}

mp: 230.0–243.0 °C

- 2-(1-金刚烷基)-N-(苄氧基)乙胺 (中间体 1-31)

IR (neat): 2901, 2846, 1452 cm^{-1}

- 2-(1-金刚烷基)-N-[(2-噻吩基)甲基]乙胺盐酸盐 (中间体 1-32)

IR (KBr): 2908, 2846, 2757, 2426 cm^{-1}

mp: 257.0–260.0 °C

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-2-丁烯基胺 (中间体 1-33)

IR (neat): 2901, 1450 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]烯丙基胺 (中间体 1-34)

IR (neat): 2902, 1450 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]环丙基甲胺 (中间体 1-35)

IR (neat): 2901, 1450 cm^{-1}

- N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3,3,3-三氟丙胺盐酸盐 (中间体 1-36)

IR (KBr): 2910, 2849, 2767, 2598, 2457 cm^{-1}

mp: 300.0–310.0 °C

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-2-(叔丁氧羰基)肼 (中间体 1-37)

IR (KBr): 3288, 2899, 1705 cm^{-1}

mp: 73.5–81.0 °C

- N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-N'-苄乙基乙二胺 (中间体 1-38)

IR (neat): 3326, 3025, 2975, 2930, 1694, 1454 cm^{-1}

- N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-N'-戊基乙二胺 (中间体 1-39)

IR (neat): 2958, 2929, 1694, 1457 cm^{-1}

- N-(苄氧羰基)-N-甲基-N'-苄乙基乙二胺 (中间体 1-40)

IR(neat): 3309, 3027, 2936, 2824, 1698, 1454 cm^{-1}

• N-(苄氧羰基)-N-甲基-N'-戊基乙二胺 (中间体 1-41)

IR(neat): 2928, 2858, 1703, 1455 cm^{-1}

• 2-环己基-N-(2-甲氧基乙基)乙胺盐酸盐 (中间体 1-42)

IR(KBr): 2923, 2855, 2784, 2478, 2444 cm^{-1}

mp: 205.0-208.0°C

• N-乙基-3,4,5-三甲氧基苯乙胺 (中间体 1-43)

IR(neat): 3300, 2936, 2828, 1588, 1508, 1457, 1419, 1331, 1236, 1126, 1008 cm^{-1}

• 5-[2-(异戊基氨基)乙基]咪唑二盐酸盐 (中间体 1-44)

IR(KBr): 2806, 2467, 1619, 1604, 1446, 1347, 1089, 914, 827, 735, 627, 622 cm^{-1}

mp: 235.2-238.0°C

• N-环己基-3,4-二甲氧基苯乙胺 (中间体 1-45)

IR(neat): 2928, 2852, 1591, 1515, 1463, 1449, 1416, 1261, 1236, 1155, 1139, 1029, 802, 761 cm^{-1}

bp: 170°C/210 Pa

• N-环丙基-3,4,5-三甲氧基苯乙胺 (中间体 1-46)

IR(neat): 3304, 2932, 2832, 1588, 1505, 1459, 1418, 1332, 1236, 1126, 1009 cm^{-1}

• N'-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(叔丁氧羰基)-N-甲基-1,3-丙二胺 (中间体 1-47)

IR(neat): 3308, 2902, 2845, 1698, 1480 cm^{-1}

• N-环己基(苯基)甲基-3-(4-甲氧基苯基)丙胺盐酸盐 (中间体 1-48)

IR(KBr): 2928, 2857, 2765, 1592, 1510, 1455, 1230, 1064, 1033, 817 cm^{-1}

mp: 187.5-189.5°C

• N-二苯基甲基-3-苯基丙胺 (中间体 1-49)

IR (neat): 3024, 2931, 1601, 1493, 1452 cm^{-1}

• N-戊基-3-苯基丙胺盐酸盐 (中间体 1-50)

IR (KBr): 3027, 2955, 2870, 2780, 2492, 2413 cm^{-1}

mp: 230.0-238.0°C

• N-乙酰基-N'-[2-(1-金刚烷基)乙基]乙二胺盐酸盐 (中间体 1-51)

IR (KBr): 2897, 2845, 2361, 1826, 1707, 1567 m^{-1}

mp: 245.0-247.0°C

• N-异戊基-3,3,3-三氟丙胺盐酸盐 (中间体 1-52)

IR (KBr): 2961, 2800, 1253, 1173 m^{-1}

mp: 288°C或更高

• N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-2,2,2-三氟乙胺盐酸盐 (中间体 1-53)

IR (KBr): 2904, 2849, 1273, 1233, 1176, 1145 m^{-1}

mp: 263.0-265.0°C

• 3-环己基-N-丙基丙胺盐酸盐 (中间体 1-54)

IR (KBr): 2924, 2854, 2779 m^{-1}

mp: 234.6-235.4°C

• N'-[3-(1-金刚烷基)丙基]-N-(叔丁氧羰基)-N-甲基乙二胺 (中间体 1-55)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.10 (m, 2H), 1.32-1.52 (m, 17H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.70 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.58 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.77 (br, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.33 (br, 2H)

制备实施例 2

• 4-(3-氨基丙基)吡啶 (中间体 2-1)

将 N-[3-(4-吡啶基)丙基]邻苯二甲酰亚胺 (67.1 g, 252 mmol) 与甲醇 (504 ml) 和一水合肼 (18.3 ml, 378 mmol) 混合, 并将该混合物回流 3 小时。将反应混合物放置后, 滤除不溶物, 减压浓缩滤液。

往残余物中加入氯仿(1 升)和 4N 氢氧化钠水溶液(500 ml), 分层, 有机层经硫酸钠干燥。将有机层减压浓缩, 然后减压蒸馏, 得到 20.5 g (60%) 无色油状的标题化合物。

IR(neat): 3362, 2933, 1603 cm^{-1}

bp: 76.0-79.0°C/40 Pa

采用类似于制备实施例 2 的方法获得下列化合物。

- 3-(4-吡啶基)-2-丙烯基胺 (中间体 2-2)

IR(neat): 3280, 3024, 1599 cm^{-1}

- 2-(4-吡啶氧基)乙胺 (中间体 2-3)

IR(KBr): 3298, 3102, 1610, 1216, 1049 cm^{-1}

mp: 108.0-111.5°C

- 3-(4-喹啉基)-2-丙烯基胺 (中间体 2-4)

IR(neat): 3270, 2944, 1585, 1568, 1508 cm^{-1}

制备实施例 3

- 2-(1-金刚烷基)-N-甲基乙胺 (中间体 3-1)

在冰冷却 5 分钟后, 将 1-金刚烷乙酸 N-甲基酰胺(1.54 g, 7.45 mmol)的四氢呋喃(15.0 ml)溶液滴加到氢化铝锂(569 mg, 15.0 mmol)的乙醚(34.0 ml)溶液中。将该化合物回流 6 小时后, 再在冰冷却下搅拌。往反应混合物中加入乙酸乙酯以处理过量的氢化铝锂, 然后该混合物用 1N 盐酸(50 ml)萃取两次。往萃取液中加入 4N 氢氧化钠水溶液, 使其碱化, 再用乙醚(80 ml)萃取。有机层用饱和氯化钠水溶液(60 ml)洗涤并经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 得到 890 mg (66%) 标题化合物。

IR(neat): 2902, 2845, 1449 cm^{-1}

采用类似于制备实施例 3 的方法获得下列化合物。也可使用 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液将化合物转化为相应的盐酸盐。

- 2-(1-金刚烷基)-N-乙基乙胺盐酸盐 (中间体 3-2)

IR (KBr): 2896, 2847, 2753, 2468, 1610 cm^{-1}

mp: 230-245 °C

• N-甲基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 3-3)

IR (neat): 3292, 2934, 1602 cm^{-1}

• 1-金刚烷基-N-丙基甲胺盐酸盐 (中间体 3-4)

IR (KBr): 2905, 1584, 1451 cm^{-1}

mp: 340 °C

• 2-(1-金刚烷基)-N-甲基乙胺盐酸盐 (中间体 3-5)

IR (KBr): 3422, 2900, 2846, 2676, 2450, 1630 cm^{-1}

mp: 200-220 °C

• 3-(1-金刚烷基)-N-丙基丙胺盐酸盐 (中间体 3-6)

IR (KBr): 2899, 2467, 1449 cm^{-1}

mp: 159.5-162.0 °C

• 1-金刚烷基-N-戊基甲胺盐酸盐 (中间体 3-7)

IR (KBr): 2916, 2603, 2509, 2418, 1477 cm^{-1}

mp: 170-235 °C

• N-[3-(1-金刚烷基)丙基]戊胺盐酸盐 (中间体 3-8)

IR (KBr): 2901, 2847, 1466, 1453 cm^{-1}

mp: 199-224 °C

• N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-4,4,4-三氟丁胺盐酸盐 (中间体 3-9)

IR (KBr): 3422, 2908, 2852, 2770, 2518, 1452, 1255, 1148 cm^{-1}

mp: 243-274 °C

• N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-5,5,5-三氟戊胺 (中间体 3-10)

IR (neat): 2903, 2846, 1450, 1255, 1142 cm^{-1}

• N-[3-(1-金刚烷基)丙基]丁胺盐酸盐 (中间体 3-11)

IR (KBr): 2904, 2847, 2756, 1453 cm^{-1}

mp: 275.0-276.8 °C

• 3-(1-金刚烷基)-N-(2,2,2-三氟乙基)丙胺盐酸盐 (中间体

3-12)

IR(KBr): 2902, 2850, 2739, 1274, 1258, 1176, 1139 cm^{-1}

mp: 262.0-268.0 $^{\circ}\text{C}$

• 4-(1-金刚烷基)-N-乙基丁胺盐酸盐 (中间体 3-13)

IR(KBr): 2901, 2847, 2457, 1451 cm^{-1}

mp: 224-230 $^{\circ}\text{C}$

• 4-(1-金刚烷基)-N-丙基丁胺盐酸盐 (中间体 3-14)

IR(KBr): 2899, 2848, 2751, 2410, 1451 cm^{-1}

mp: 234-249 $^{\circ}\text{C}$

• N-(1-金刚烷基)-N'-丙基乙二胺二盐酸盐 (中间体 3-15)

IR(KBr): 2927, 2719, 2508, 2429, 1471 cm^{-1}

mp: 288.5-289.5 $^{\circ}\text{C}$

制备实施例 4

• 3-[N-[2-(1-金刚烷基)乙基]氨基]丙酸叔丁基酯盐酸盐 (中间体 4-1)

将 2-(1-金刚烷基)乙胺盐酸盐 (1.0 g, 4.6 mmol) 溶于乙醇 (10 ml), 并在冰冷却下加入三乙胺 (0.65 ml, 4.6 mmol) 和丙烯酸叔丁基酯 (0.75 ml, 5.1 mmol)。然后, 使温度升至室温, 并将该混合物搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 往残余物中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (30 ml) 和乙酸乙酯 (50 ml), 并分层。乙酸乙酯层顺序用水 (50 ml) 和饱和氯化钠溶液 (50 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。将乙酸乙酯层减压浓缩, 浓缩物经硅胶柱色谱纯化。将所得油状物 (0.50 g, 1.6 mmol) 溶于乙醚 (20 ml), 并往其中加入 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (1.0 ml, 4.0 mmol), 沉淀出固体。滤出该固体, 用乙醚洗涤, 得到 0.33 g (23%) 标题化合物。

IR(KBr): 2902, 2846, 1733, 1166 cm^{-1}

mp: 210 $^{\circ}\text{C}$

采用类似于制备实施例 4 的方法获得下列化合物。标题混合物有时不是以盐酸盐的形式分离。

- 3-[N-(2-环己基乙基)氨基]丙酸甲酯盐酸盐 (中间体 4-2)

IR (KBr): 2924, 2853, 2792, 1736, 1455, 1439 cm^{-1}

mp: 185.0–187.5 °C

- 3-[N-(2-环己基乙基)氨基]丙酸叔丁基酯 (中间体 4-3)

IR (neat): 2977, 2922, 2850, 1728, 1449 cm^{-1}

- 3-[N-[3-(4-吡啶基)丙基]氨基]丙酸叔丁基酯盐酸盐 (中间体 4-4)

IR (neat): 3322, 2977, 2933, 1724, 1602, 1367, 1153 cm^{-1}

制备实施例 5

- 5-(4-吡啶基)戊酸 (中间体 5-1)

将 N,N-二甲基甲酰胺 (17 ml) 加到 (苄氧羰基甲基) 三苯基溴化磷鎓 (4.60 g, 9.36 mmol) 和 β -(4-吡啶基) 丙烯醛草酸盐 (1.90 g, 8.51 mmol) 的混合物中, 并将该混合物在冰冷却下搅拌。往其中加入碳酸钾 (4.70 g, 34.0 mmol), 并使温度升至室温。将该混合物搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯 (100 ml) 稀释并用水 (100 ml) 洗涤两次, 再用饱和盐水 (50 ml) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 并减压蒸发乙酸乙酯。残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 2.29 g (定量) 浅黄色油状物的 5-(4-吡啶基) 戊酸-2,4-二烯苄基酯。

然后, 将甲醇 (42 ml) 和乙酸 (1.0 ml, 18 mmol) 加到 5-(4-吡啶基) 戊酸-2,4-二烯苄基酯 (2.25 g, 8.48 mmol) 中, 并往该混合物中吹入 10 分钟氮气。将催化量的氢氧化钡碳加到该混合物中, 并将其在氢气氛围和室温下搅拌过夜。通过硅藻土过滤滤除不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将乙酸乙酯 (50 ml) 加到固化的残余物中, 并将该混合物在室温搅拌 3 小时。滤出结晶, 得到 1.00 g (66%) 浅黄色结晶的标题化合物。

IR (KBr): 2943, 1719, 1636, 1605 cm^{-1}

mp: 155.0–180.0 °C。

制备实施例 6

• 3-[N-(2-环己基乙基)氨基]丙酰胺盐酸盐 (中间体 6-1)

在冰冷却条件下, 将三氟乙酸 (6 ml) 加到 3-[N-(2-环己基乙基)氨基]丙酸叔丁酯 (中间体 4-3, 2.0 g, 7.8 mmol) 中。将该混合物搅拌过夜, 然后减压浓缩。将 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液加到该残余物中, 并将其减压浓缩, 然后用乙醚滤出所得结晶, 得到 1.5 g (96%) 3-[N-(2-环己基乙基)氨基]丙酸盐酸盐。

然后, 将四氢呋喃 (8 ml) 加到 3-[N-(2-环己基乙基)氨基]丙酸盐酸盐 (1.0 g, 4.2 mmol) 中, 并在室温下搅拌该混合物。将碳酸二叔丁基酯 (1.1 g, 5.1 mmol) 和三乙胺 (1.3 ml, 9.3 mmol) 加到该混合物中, 并搅拌过夜, 然后将 5% 柠檬酸水溶液 (10 ml) 加到该反应混合物中。将其用氯仿 (60 ml) 萃取, 有机层用饱和盐水 (20 ml) 洗涤。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 0.79 g (62%) 无色油状的 3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-环己基乙基)氨基]丙酸。

然后, 将无水四氢呋喃 (7 ml) 加到 3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-环己基乙基)氨基]丙酸 (0.59 g, 2.0 mmol) 中, 并在 -78 °C 下搅拌该混合物。将 N-甲基吗啉 (0.22 ml, 2.0 mmol), 然后将氯代甲酸异丁基酯 (0.38 ml, 2.9 mmol) 的四氢呋喃 (3 ml) 溶液加到该混合物中。1 小时后, 往其中加入 28% 的氨水溶液 (6.0 ml, 9.8 mmol), 并将其搅拌 1.5 小时。将氯仿 (50 ml) 加到反应混合物中, 使温度升至室温, 将该混合物顺序用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 和饱和盐水 (20 ml) 洗涤。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 0.34 g (58%) 无色结晶的 3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-环己基乙基)氨基]丙酰胺。

然后, 将 4N 氯化氢的 1,4-二噁烷 (3.1 ml) 溶液加到 3-[N-(叔丁氧羰基)-N-(2-环己基乙基)氨基]丙酰胺 (0.37 g, 1.2 mmol) 中, 并将该混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物, 并往所得固

体中加入二异丙基醚，滤出固体，得到 0.30 g (定量) 的无色结晶的标题化合物。

IR (KBr): 3386, 3196, 2921, 2852, 2808, 1705, 1656, 1452 cm^{-1}
mp: 165.0°C

制备实施例 7

• 二-5-己烯基胺 (中间体 7-1)

将 N,N-二甲基甲酰胺 (28 ml) 加到 3-氨基丙腈 (0.98 g, 14 mmol) 中，并在室温下搅拌该混合物。将 6-溴-1-己烯 (5.0 g, 31 mmol)、碘化钠 (11 g, 73 mmol) 和碳酸钾 (5.8 g, 42 mmol) 加到该混合物中，并将其搅拌过夜。该反应混合物用乙醚 (100 ml) 稀释，并将其用水 (100 ml, 两次) 和饱和盐水 (50 ml) 顺序洗涤。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化，得到 2.2 g (66%) 无色油状的 3-(二-5-己烯基) 氨基丙腈。

然后，将乙醇 (8.6 ml) 和氢氧化钾 (0.85 g, 13 mmol) 加到 3-(二-5-己烯基) 氨基丙腈 (2.0 g, 8.6 mmol) 中，并使该混合物回流 7.5 小时。将反应混合物放置，然后往其中加入水 (150 ml) 和氯仿 (150 ml)。分层，有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩，残余物经硅胶柱色谱纯化，得到 0.32 g (21%) 浅黄色油状的标题化合物。

IR (neat): 3076, 2976, 2928, 2856, 1679, 1640 cm^{-1}

采用类似于制备实施例 7 的方法，获得下面的化合物。

• 二-7-辛烯基胺 (中间体 7-2)

IR (neat): 3075, 2976, 2926, 2854, 1640 cm^{-1}

制备实施例 8

• N-[2-(1-金刚烷基) 乙基] 丙胺盐酸盐 (中间体 8-1)

将 2-(丙基氨基) 乙醇 (2.4 g, 23 mmol) 与 1-溴金刚烷 (0.50 g, 2.3 mmol) 和三乙胺 (0.32 ml, 2.3 mmol) 混合，并在 100°C 的外部温

度下将该混合物搅拌 2 小时, 在 130℃ 的外部温度下搅拌 5 小时并在 150℃ 的外部温度下搅拌 3 小时。将该反应混合物放置, 然后将乙酸乙酯 (50 ml) 加到该反应混合物中, 将其顺序用水 (50 ml) 洗涤两次, 用盐水 (30 ml) 洗涤一次。有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化, 将 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (2 ml) 加到分离的物质中, 并减压浓缩。用乙酸乙酯滤出所得结晶, 得到 0.16g (25%) 无色结晶的标题化合物。

IR (KBr): 3544, 2907, 2502, 1584 cm^{-1}

mp: 232.0-232.7℃

制备实施例 9

• 2-丙基氨基乙酸 N-(1-金刚烷基) 酰胺 (中间体 9-1)

将乙醇 (36 ml) 加到溴乙酸 (5.00 g, 36.0 mmol) 中, 并在冰冷的水冷却下搅拌该混合物。用 1 分钟将丙胺 (14.8 ml, 180 mmol) 加到该混合物中, 然后在 80℃ 的外部温度下将其搅拌 2.5 小时。往其中加入 4N 氢氧化钠水溶液 (27 ml), 并减压浓缩。然后将水 (27 ml) 和四氢呋喃 (30 ml) 加到该浓缩物中, 并在室温搅拌该混合物。将碳酸二叔丁基酯 (9.43 g, 43.2 mmol) 的四氢呋喃 (6 ml) 溶液加到该混合物中, 并在 15 分钟后, 将一水合柠檬酸加到该反应混合物中, 使其微弱酸化。将其用乙酸乙酯 (150 ml) 萃取, 有机层顺序用水 (100 ml) 和饱和盐水 (50 ml) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 5.06g (65%) 无色固体的 2-[N-(叔丁氧羰基)-N-丙基氨基] 乙酸。

然后, 将二氯甲烷 (208 ml) 加到 2-[N-(叔丁氧羰基)-N-丙基氨基] 乙酸 (4.52 g, 20.8 mmol) 和 1-金刚烷胺 (3.46 g, 22.9 mmol) 的混合物中, 并在室温搅拌该混合物。往其中加入 N,N-二异丙基乙基胺 (7.25 ml, 41.6 mmol), 然后加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (8.71 g, 22.9 mmol), 并将其搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化,

得到无色油状的 7.88 g (定量) 2-[N'-(叔丁氧羰基)-N'-丙基氨基]乙酸 N(1-金刚烷基)酰胺。所得油状物在室温下固化。

然后, 将 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (55 ml, 0.22 mol) 加到 2-[N'-(叔丁氧羰基)-N'-丙基氨基]乙酸 N-(1-金刚烷基)酰胺 (7.68 g, 21.9 mmol) 中, 并将该混合物在室温搅拌 1 小时。所得结晶用乙酸乙酯滤出并用乙酸乙酯洗涤, 得到 5.97g (95%) 无色结晶的标题化合物。

IR(KBr): 3272, 2906, 2848, 2589, 1676, 1562 cm^{-1}

mp: 278.0-279.2 $^{\circ}\text{C}$

制备实施例 10

• N-(叔丁氧羰基)-2-(4-吡啶氧基)乙胺 (中间体 10-1)

在冰冷却下, 将二碳酸二叔丁基酯 (380 mg, 1.74 mmol) 和三乙胺 (240 μl , 1.74 mmol) 加到中间体 2-4 (200 mg, 1.45 mmol) 的四氢呋喃 (5 ml) 溶液中, 使温度升至室温, 并将该混合物搅拌 25 分钟。从反应混合物中减压蒸发溶剂, 将残余物分配到乙酸乙酯 (50 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 中。水层进一步用氯仿 (50 ml) 萃取, 合并的有机层经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 所得残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 70mg (20.2%) 标题化合物。

IR(neat): 3230, 2976, 1706, 1596 cm^{-1}

制备实施例 11

• (RS)-2-甲基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 11-1)

在氮气氛下, 将 N,N-二甲基甲酰胺 (143 ml) 加到氢化钠 (5.36 g, 134 mmol) 中, 并将该混合物在冰冷却下搅拌。用 5 分钟时间, 将甲基丙二酸二乙酯 (11.7 g, 67.1 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (40 ml) 溶液滴加到该混合物中, 10 分钟后, 在 5 分钟时间内往其中逐渐加入 4-氯甲基吡啶 (4-chloropicolyl) 盐酸盐 (10.0g, 61.0 mmol), 并使温度升至室温。1 小时后, 往该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水

溶液(500 ml), 将其用乙醚(400 ml)萃取。有机层顺序用水(100 ml)和饱和盐水(50 ml)洗涤并经硫酸镁干燥。将有机层减压浓缩, 得到 17.2 g (定量的, 包含氢化钠油)棕色油状的 2-甲基-2-(4-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯。

然后, 将 6N 盐酸(96.8 ml, 581 mmol) 2-甲基-2-(4-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯(17.2 g, 64.6 mmol)中并将该混合物回流过夜。将该反应混合物放置, 然后用己烷(100 ml)洗涤除去 2-甲基-2-(4-吡啶基甲基)丙二酸二乙酯中含有的氢化钠油, 并减压浓缩。用乙酸乙酯滤出所得结晶, 得到 10.7g (82%)浅粉色结晶的 2-甲基-3-(4-吡啶基)丙酸。

然后, 将氯仿(8 ml)、亚硫酰氯(2.2 ml, 30.6 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(1 滴)加到 2-甲基-3-(4-吡啶基)丙酸(1.69g, 10.2 mmol)中, 并将该混合物搅拌回流 1 小时。减压浓缩反应混合物, 将氯仿(8 ml)加到该浓缩物中, 并在冰冷却下, 将该混合物缓慢滴加到搅拌的 28%氨水溶液中。10 分钟后, 使温度升至室温, 并将其搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 将乙酸乙酯(100 ml)加到该浓缩物中, 滤除所得不溶性物质。减压浓缩滤液, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 用乙醚滤出所得结晶, 得到 0.72g(43%)浅黄色结晶的 2-甲基-3-(4-吡啶基)丙酰胺。

然后, 在氮气氛下, 将无水乙醚(20 ml)加到氢化铝锂(0.45 g, 12 mmol)中, 并在冰冷却下搅拌该混合物。在 5 分钟内, 将 2-甲基-3-(4-吡啶基)丙酰胺(0.68 g, 4.1 mmol)的无水二氯甲烷(20 ml)溶液滴加到该混合物中, 使温度升至室温, 并将其搅拌过夜。将反应混合物再次用冰冷却, 往其中缓慢加入乙酸乙酯(5 ml), 然后加入 1N 氢氧化钠水溶液(总计 100 ml), 开始时缓慢加入。将其用氯仿(100 ml)萃取, 有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到 0.56g(90%)浅黄色油状的标题化合物。

IR(neat): 3293, 2957, 2925, 1602 cm^{-1}

采用类似于制备实施例 11 的方法，得到下列化合物。可使用旋光活性酸通过光学拆分获得旋光活性物质。

- 2-(4-吡啶基甲基)丁胺 (中间体 11-2)

IR(neat): 3296, 3025, 2960, 2874, 1602 cm^{-1}

- 2-苄基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 11-3)

IR(neat): 3296, 3062, 3025, 1602 cm^{-1}

- 2,2-二(4-吡啶基甲基)乙胺 (中间体 11-4)

IR(neat): 3290, 3026, 2924, 1602, 1557 cm^{-1}

- (-)-2-甲基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 11-5)

IR(neat): 3362, 3301, 2958, 1603 cm^{-1}

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: -10.6° (MeOH, C 1.0)

- (+)-2-甲基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 11-6)

IR(neat): 3362, 3296, 2958, 1603 cm^{-1}

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: $+9.9^{\circ}$ (MeOH, C 1.0)

制备实施例 12

- 3-(4-喹啉基)丙胺 (中间体 12-1)

在氮气氛下和室温下，将催化量的 10%钨碳加到制备实施例 2 中获得的 3-(4-喹啉基)-2-丙烯基胺(中间体 2-4) (188 mg, 1.02 mmol) 的甲醇(3 ml)溶液中，并将该混合物在氢气氛下搅拌过夜。使反应混合物通过硅藻土过滤，减压蒸发溶剂，并将所得残余物分配到乙酸乙酯(30 ml)和饱和氯化铵水溶液(30 ml)中。将 4N 氢氧化钠水溶液(30 ml)加到水层中，用氯仿(100 ml)萃取，所得的有机层经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到 145mg (76.3%)标题化合物。

IR(neat): 3350, 2938, 1591, 1510 cm^{-1}

制备实施例 13

- 3-(4-吡啶基)丁胺 (中间体 13-1)

将 N,N-二甲基甲酰胺(33 ml)加到 4-乙酰基吡啶(2.00g, 16.5

mmol)和(苄氧羰基)甲基三苯基溴化磷鎓(8.94 g, 18.2 mmol)中并在冰冷却下搅拌。往其中加入碳酸钾(9.12 g, 66.0 mmol),使外部温度升至70℃,并将其搅拌过夜。该反应化合物用乙醚(100 ml)稀释,并顺序用盐水(100 ml,两次)和饱和盐水(50 ml)洗涤。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化,得到1.77g(42%:E和Z形式的混合物)浅黄色油状的3-(4-吡啶基)-2-丁烯酸苄基酯。

然后,将甲醇(31 ml)和乙酸(0.71 ml, 12.4 mmol)加到3-(4-吡啶基)-2-丁烯酸苄基酯(1.75 g, 6.20 mmol)中,并在室温下往其中通入10分钟氮气。将催化量的10%钨碳加到该混合物中,并在氢气氛围和室温下将其搅拌过夜。滤除不溶性物质,减压浓缩滤液。用丙酮滤出所得结晶,得到0.61 g(60%)浅黄色结晶3-(4-吡啶基)丁酸。

然后,将氯仿(5 ml)、亚硫酸氯(0.80 ml, 11 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(1滴)加到3-(4-吡啶基)丁酸(0.60 g, 3.6 mmol)中,并将该混合物在搅拌下回流1小时。减压浓缩反应混合物,往该浓缩物中加入氯仿(5 ml),并在冰冷却下,将其缓慢地加到搅拌下的饱和氨水/四氢呋喃溶液(5 ml)中。2.5小时后,滤除不溶性物质,减压浓缩滤液。残余物经硅胶柱色谱纯化,得到0.34g浅黄色结晶的3-(4-吡啶基)丁酰胺及其烯烃氧化物的混合物。

然后,在氮气氛围下,将无水乙醚(8 ml)加到氢化铝锂(0.16 g, 4.2 mmol)中,并在冰冷却下搅拌该混合物。在2分钟时间内,将3-(4-吡啶基)丁酰胺(0.22 g, 1.4 mmol)的无水二氯甲烷(8 ml)溶液滴加到该混合物中,使温度升至室温,并将其搅拌过夜。将乙酸乙酯(1 ml)和1N氢氧化钠水溶液(20 ml)加到该反应混合物中,并将其用氯仿(50 ml)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化,得到0.15g(75%)浅黄色油状的标题化合物。

IR(neat): 3350, 2963, 2873, 1601 cm^{-1}

制备实施例 14

- N-(4-吡啶基) 乙二胺 (中间体 14-1)

在氮气氛围下，将乙二胺(10.4 ml, 155 mmol)加到 4-溴吡啶盐酸盐(3.00 g, 15.5 mmol)中，并将该混合物回流 1.5 小时。使温度冷却到室温，将碳酸钾(8.57 g, 62.0 mmol)加到该反应混合物中，并将其搅拌 10 分钟。然后，滤除固体并顺序用甲苯和 2-丙醇洗涤。减压浓缩滤液，残余物经碱性硅胶柱色谱纯化，用二异丙基醚滤出所得固体，得到 1.63g (77%) 浅黄色固体的标题化合物。

IR(KBr): 3320, 3240, 3028, 2930, 1615 cm^{-1}

mp: 114.0-116.5 $^{\circ}\text{C}$

制备实施例 15

- 4-(3-氨基丁基)吡啶 (中间体 15-1)

在氮气氛围下，将无水 N,N-二甲基甲酰胺(41 ml)加到氢化钠(2.81 g, 70.3 mmol)中，并在冰冷的水冷却下搅拌该混合物。用 10 分钟，将乙酰乙酸叔丁基酯(6.33 g, 40.0 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20 ml)溶液滴加到该混合物中，10 分钟后，在氮气氛围下，用 3 分钟往其中逐渐加入 4-(氯甲基)吡啶盐酸盐(5.00 g, 30.5 mmol)，并使温度升至室温。2 小时后，将饱和碳酸氢钠水溶液(150 ml)加到该反应混合物中，并用乙酸乙酯(100 ml)萃取。有机层顺序用水(100 ml)和饱和盐水(50 ml)洗涤，并经无水硫酸钠干燥。将有机层减压浓缩，残余物经时间柱色谱纯化，得到浅黄色油状的 1.34g (18%) 2-乙酰基-3-(4-吡啶基)丙酸乙酯。

然后，将 6N 盐酸(8 ml) 2-乙酰基-3-(4-吡啶基)丙酸乙酯(1.20 g, 4.81 mmol)中，并将该混合物回流 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩，将 2-丙醇(10 ml)加到该浓缩物中，并将其再次减压浓缩。将乙酸乙酯加到所得固体中，滤出固体，得到 0.79g (89%) 浅黄色固体的 4-(4-吡啶基)-2-丁酮。

然后，将水(12 ml)和四氢呋喃(1.2 ml)加到 4-(4-吡啶基)-2-丁酮(736 mg, 3.96 mmol)中，并在室温搅拌该混合物。将碳酸钠(483

mg, 4.56 mmol)和羟胺盐酸盐(358 mg, 5.15 mmol)加到该混合物中, 将其搅拌 1.5 小时后, 用乙酸乙酯(50 ml)稀释。往其中加入碳酸氢钠, 使其分层, 有机层用饱和盐水(10 ml)洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将环己烷加到所得结晶中, 并滤出结晶, 得到 584mg (90%)浅黄色结晶的 4-(4-吡啶基)-2-丁酮肟。

然后, 在氮气氛围下, 将无水乙醚(19 ml)加到氢化铝锂(257 mg, 6.77 mmol)中并在冰冷却下搅拌该混合物。用 7 分钟, 将 4-(4-吡啶基)-2-丁酮肟(556mg, 3.38 mmol)的乙醚(15 ml)溶液滴加到该混合物中, 然后使温度升至室温, 并回流过夜。再使其回流两天, 然后在冰冷却下搅拌。将乙酸乙酯缓慢加到该反应混合物中, 然后往其中加入 1N 氢氧化钠水溶液(开始时缓慢加入, 总计 20 ml)。往其中加入氯仿(80 ml), 用硅藻土滤除不溶性物质。分层, 减压浓缩氯仿层。将残余物与水层合并, 往其中加入四氢呋喃(20 ml), 并将其在室温下搅拌。往其中加入碳酸二叔丁基酯(1.48 g, 6.78 mmol), 并将其搅拌过夜。用氯仿萃取(50 ml), 有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化。往残余物中加入 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液(3 ml)和乙醇(1 ml), 并在室温搅拌该混合物。3 小时后, 减压浓缩反应混合物。往残余物中加入氯仿(5 ml)、甲醇(5 ml)和三乙胺(1 ml)。残余物经碱性硅胶柱色谱纯化, 得到 161mg (32%)棕色油状的标题化合物。

IR(neat): 3354, 3280, 2958, 2925, 2866, 1602 cm^{-1}

采用类似于制备实施例 15 的方法获得下列混合物。

- 1,2-二甲基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 15-2)

IR(neat): 3360, 3287, 2963, 2930, 2876, 1602 cm^{-1}

- 1-乙基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 15-3)

IR(neat): 3357, 2963, 2934, 2875, 1605 cm^{-1}

制备实施例 16

- 2,2-二甲基-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 16-1)

在氮气氛围下, 将二异丙基胺(10.0 ml, 71.5 mmol)的四氢呋喃(150 ml)溶液冷却到-78℃, 并用10分钟往其中滴加1.6N 丁基锂的己烷溶液。该混合物用冰冷的水冷却20分钟, 然后再次冷却到-78℃, 并用5分钟, 往该混合物中滴加异丁腈(3.03 ml, 33.3 mmol)。再用5分钟, 往其中滴加4-吡啶甲醛(3.18 ml, 33.3 mmol), 并将其搅拌1小时20分钟。将水(100 ml)加到反应混合物中, 并使用连续萃取仪用乙酸乙酯(200 ml)连续萃取3天。所得有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩, 得到的固体用乙醚滤出, 得到4.20g (71.6%) 无色固体的3-羟基-2,2-二甲基-3-(4-吡啶基)丙腈。

在室温下, 将三乙胺(1.57 ml, 11.3 mmol)加到3-羟基-2,2-二甲基-3-(4-吡啶基)丙腈(1.00 g, 5.67 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中。再将对甲苯磺酰氯(1.30 g, 6.80 mmol)加到该混合物中, 将其温热到50℃, 搅拌3天。将反应混合物放置, 然后减压浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到699mg (37.4%) 浅黄色固体的2,2-二甲基-3-(4-吡啶基)-3-(对甲苯磺酰氧基)丙腈。

在氮气氛围下和冰冷的水冷却下, 将无水乙醚(10 ml)滴加到氢化铝锂(345mg, 9.10 mmol)中, 然后往该混合物中加入2,2-二甲基-3-(4-吡啶基)-3-(对甲苯磺酰氧基)丙腈(600mg, 1.82 mmol)的四氢呋喃(10 ml)溶液。将其在室温搅拌过夜, 并在冰冷的水冷却和剧烈搅拌下, 顺序将水(324 μ l)、15%氢氧化钠水溶液(324 μ l)和水(972 μ l)加到该反应混合物中。有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到浅黄色油状的标题化合物(83.0 mg, 0.505 mmol, 28%)。

IR(neat): 3290, 3074, 2960, 1652, 1602, 1417 cm^{-1}

制备实施例 17

- (RS)-2-甲基-3-(4-吡啶基)丙醇 (中间体 17-1)

将通过制备实施例 11 的合成方法获得 2-甲基-3-(4-吡啶基)丙

酸(136 g, 0.676 mol)溶于四氢呋喃(1500 ml)中,并在冰冷的水冷却下,往该溶液中加入硼氢化钠(56.2 g, 1.49 mol)。30 分钟后,在冰冷的水冷却下,往该混合物中滴加碘(85.8 g, 0.338mol)和四氢呋喃(500 ml)的混合液,并使温度升至室温。2 小时后,该反应混合物用冰冷的水冷却,并将饱和的碳酸氢钠水溶液(100 ml)滴加到该反应混合物中。再往其中加入饱和的氯化钠水溶液(900 ml)和水(400 ml),并将其用氯仿萃取(1 升 x 2)。有机层顺序用 0.01%硫代硫酸钠水溶液(1 升)和饱和氯化钠水溶液(500 ml)洗涤,经无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到 127.1g(定量)的黄色油状标题化合物。

IR(neat): 3292, 2928, 1606, 1558, 1419 cm^{-1}

制备实施例 18

● 3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-3-(4-吡啶基)丙胺 (中间体 18-1)

在 -80°C 下,用 5 分钟将二异丙基胺(1.98 g, 19.6 mmol)滴加到丁基锂/己烷溶液(10.5 ml, 16.8 mmol)在无水四氢呋喃(20 ml)中的溶液中,使温度升至 0°C ,并将该混合物搅拌 30 分钟。将该混合物再次冷却到 -80°C ,然后用 7 分钟,将乙腈(573 mg, 14.0 mmol)滴加到该混合物中,20 分钟后,用 10 分钟往其中滴加 4-吡啶甲醛(758 mg, 7.08 mmol)。50 分钟后,往该反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(20 ml),并使温度升至室温。将该混合物连续萃取四天(乙酸乙酯和水)。有机层经无水硫酸镁干燥,减压蒸发溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到 3-羟基-3-(4-吡啶基)丙腈(666 mg, 无色结晶, 63.5%)。

然后,将咪唑(4.60 g, 67.5 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)加到所得到的 3-羟基-3-(4-吡啶基)丙腈(1.00 g, 6.75 mmol)中,并在室温搅拌该混合物。将叔丁基二苯基氯硅烷(2.23 g, 8.10 mmol)加到该混合物中,将其搅拌 1 天并在 50°C 的外部温度下再搅拌 3 小时。将乙酸乙酯(50 ml)和乙醚(50 ml)加到反应混合物中,将其顺

序用水 (20 ml) 洗涤三次, 和用饱和盐水 (30 ml) 洗涤一次, 有机层经无水硫酸镁干燥。将有机层减压浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 2.58 g (98.9%) 无水油状的 3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-3-(4-吡啶基) 丙腈。

在氮气氛下, 将氢化铝锂 (299 mg, 7.87 mmol) 悬浮在无水乙醚 (10 ml) 中, 并在 8 分钟内、搅拌下, 将得到的 3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-3-(4-吡啶基) 丙腈 (1.00 g, 2.59 mmol) 的无水乙醚 (15 ml) 溶液滴加到该悬浮液中。使温度升至室温, 并将该混合物搅拌 75 分钟。该反应混合物用冰冷却, 将乙酸乙酯 (15 ml) 加到该反应混合物中, 并顺序往其中加入水 (0.28 ml)、15% 氢氧化钠水溶液 (0.28 ml) 和水 (0.85 ml)。使温度升至室温并将其搅拌 10 分钟。该反应混合物经无水硫酸镁干燥, 减压蒸发溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (180.0 mg, 黄色油状物, 17.8%)。

IR (neat): 3286, 3071, 2932, 2858, 1601, 1428 cm^{-1}

采用类似于制备实施例 18 的方法, 获得下列化合物。

- 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(4-吡啶基) 丙胺 (中间体 18-2)

制备实施例 19

- N-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-2-丁炔基胺 (中间体 19-1)

将二甲基亚砜 (60 ml) 和三乙胺 (8.4 ml, 60 mmol) 加到 2-丁炔-1-醇 (3.0 ml, 40 ml) 中, 并在冰冷的水冷却下搅拌该混合物。将三氧化硫-吡啶复合物 (4.2 g, 26 mmol) 加到该混合物中, 15 分钟后, 再往其中加入三氧化硫-吡啶复合物 (5.1 g, 32 mmol), 并将其搅拌 1.5 小时。往反应混合物中加入水 (40 ml), 并将其用二氯甲烷 (40 ml) 萃取两次。有机层用 1N 盐酸 (30 ml) 洗涤两次, 用水 (40 ml) 洗涤两次并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 得到 1.0g (37%) 棕色油状的 2-丁炔醛。

然后，将 2-(1-金刚烷基)乙胺盐酸盐 (2.0 g, 9.3 mmol) 分配到氯仿 (30 ml) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (40 ml) 中，有机层经无水硫酸镁干燥并减压浓缩，得到 2-(1-金刚烷基)乙胺。将甲醇 (15 ml) 和三乙胺 (2.6 ml, 19 mmol) 加到 2-(1-金刚烷基)乙胺中，并将该混合物在室温搅拌。然后将通过上述反应获得的 2-丁炔醛 (0.80 g, 12 mmol) 的甲醇 (10 ml) 溶液加到该混合物中，3 小时后，在冰冷的水冷却下，往其中加入硼氢化钠 (1.9 g, 50 mmol)。1 小时后，往反应混合物中加入水 (40 ml)，并将其用氯仿 (60 ml) 萃取。有机层用饱和盐水 (40 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩有机层，残余物经硅胶柱色谱纯化，得到 0.48 g (22%) 棕色油状的标题化合物。

IR (neat): 3302, 2902, 2846, 2279, 2244 cm^{-1}

[B] 本发明化合物的制备

实施例 1

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-1)

将 1,1'-羰基二咪唑 (427 mg, 2.63 mmol) 加到 4-(3-氨基丙基)吡啶 (中间体 2-1) (285 mg, 2.09 mmol) 的四氢呋喃 (10 ml) 溶液中，并将该混合物在室温搅拌 20 分钟。往该混合物中加入 2-(1-金刚烷基)-N-戊基乙胺盐酸盐 (中间体 1-1) (571 mg, 2.00 mmol)，并将其回流 1 小时。该反应混合物用乙酸乙酯 (50 ml) 稀释，并顺序用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (50 ml) 洗涤，有机层经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，沉淀的固体用二异丙基醚洗涤并过滤，得到 606 mg (73%) 标题化合物。

IR (KBr): 2900, 2845, 1618, 1534 cm^{-1}

mp: 124.0-124.7°C

采用类似于实施例 1 的方法获得下列化合物。

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)-2-丙烯

基]脲 (化合物 1-2)

IR(neat): 3339, 2902, 2846, 1626, 1530 cm^{-1}

- N-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-哌啶甲酰胺(化合物 1-3)

IR(neat): 3339, 2934, 2854, 1621, 1538 cm^{-1}

- N-[3-(4-吡啶基)丙基]-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酰胺 (化合物 1-4)

IR(neat): 3337, 2922, 2858, 1624, 1537, 1414 cm^{-1}

- N-[3-(4-吡啶基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-甲酰胺 (化合物 1-5)

IR(KBr): 3342, 2925, 1614, 1543, 1489 cm^{-1}

mp: 76.0-79.0 $^{\circ}\text{C}$

- N-[3-(4-吡啶基)丙基]-4-吗啉甲酰胺 (化合物 1-6)

IR(KBr): 3347, 2968, 1626, 1546, 1115 cm^{-1}

mp: 94.0-98.0 $^{\circ}\text{C}$

- N-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-高哌啶甲酰胺(化合物 1-7)

IR(neat): 3343, 2927, 1625, 1537 cm^{-1}

- 1,1-二烯丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-8)

IR(neat): 3350, 2928, 1628, 1603, 1535 cm^{-1}

- N-[3-(4-吡啶基)丙基]-2-十氢异喹啉甲酰胺 (化合物 1-9)

IR(neat): 3343, 2855, 2622, 1621, 1539 cm^{-1}

- 1,1-二丁基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-10)

IR(neat): 3347, 2957, 2872, 1626, 1537 cm^{-1}

- 1,1-二己基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-11)

IR(neat): 3348, 2928, 2857, 1626, 1532 cm^{-1}

- 1,1-二异戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-12)

IR(neat): 3344, 2955, 2869, 1626, 1533 cm^{-1}

- 1,1-二癸基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-13)

IR(neat): 3346, 2925, 2854, 1626, 1537 cm^{-1}

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(N-苄氧羰基-N-甲基氨基)乙

基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-14)

IR(neat): 3360, 2902, 2846, 1772, 1699, 1634, 1532 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-15)

IR(KBr): 3322, 2900, 2845, 1621, 1526 cm^{-1}

mp: 104.0-106.5 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-16)

IR(KBr): 3331, 2901, 2846, 1622, 1602, 1534 cm^{-1}

Mp: 99.0-103.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-丙炔基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-17)

IR(KBr): 3322, 3204, 2899, 2845, 2112, 1626, 1605, 1543, 1444 cm^{-1}

Mp: 152.0-154.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-18)

IR(KBr): 3321, 2900, 2846, 1625, 1602, 1534, 1451 cm^{-1}

mp: 101.5-104.5 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-环丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-19)

IR(KBr): 3365, 2900, 1633 cm^{-1}

mp: 108.0-115.5 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-氰基甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-20)

IR(neat): 3350, 2903, 2247, 1644 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-环戊基甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-21)

IR(KBr): 3328, 2906, 2845, 1615, 1450 cm^{-1}

mp: 155.0–158.0 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-环丙基甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-22)

IR (KBr): 3328, 2900, 2845, 1618, 1534 cm^{-1}

mp: 123.0–125.0 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-烯丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-23)

IR (KBr): 3329 2900, 1625, 1538 cm^{-1}

mp: 99.0–102.0 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,3,3-三氟丙基)脲 (化合物 1-24)

IR (KBr): 3310, 2900, 2847, 1622, 1543 cm^{-1}

mp: 107.5–109.0 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-丁烯基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-25)

IR (KBr): 3328, 2900, 1619 cm^{-1}

mp: 89.5–93.5 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-26)

IR (neat): 3350, 2903, 2846, 1694, 1633, 1537 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(2-噻吩基)甲基脲 (化合物 1-27)

IR (KBr): 3328, 2900, 2845, 1626, 1544 cm^{-1}

mp: 142.5–144.5 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-苄氧基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-28)

IR (neat): 3444, 3350, 2902, 2846, 1666, 1517 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-己基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-29)

IR (KBr): 3354, 2901, 2845, 1619, 1538 cm^{-1}

mp: 119.5–121.5 °C

• 1-(1-金刚烷基)甲基-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-30)

IR (neat): 3350, 2902, 1626 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(3-甲基-2-丁烯基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-31)

IR (KBr): 3358, 2900, 2845, 1622, 1526 cm^{-1}

mp: 93.0–96.0 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-癸基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-32)

IR (KBr): 3340, 2924, 2846, 1626, 1602, 1534 cm^{-1}

mp: 75.0–76.0 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-甲基-2-丙烯基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-33)

IR (KBr): 3336, 2905, 2846, 1624, 1544 cm^{-1}

mp: 108.0–109.0 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-肉桂基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-34)

IR (KBr): 3374, 2899, 2844, 1619, 1534 cm^{-1}

mp: 130.0–134.5 °C

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-35)

IR (neat): 3349, 2901, 1626, 1536 cm^{-1}

• 1-(1-金刚烷基)甲基-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-36)

IR (neat): 3349, 2903, 1625, 1531 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-甲基噻唑-4-基)甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-37)

IR(neat): 3337, 2901, 1632, 1536 cm^{-1}

- 1,1-二戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-38)

IR(neat): 3347, 2929, 2859, 1626, 1537 cm^{-1}

- 1-戊基-1-(2-哌啶子基乙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-39)

IR(neat): 3350, 2933, 2856, 1640, 1533 cm^{-1}

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-40)

IR(KBr): 3334, 2901, 2846, 1626, 1604, 1534 cm^{-1}

mp: 99.0-109.0 $^{\circ}\text{C}$

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-41)

IR(KBr): 3324, 2901, 2845, 1622, 1540 cm^{-1}

mp: 106.0-115.0 $^{\circ}\text{C}$

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-糠基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-42)

IR(KBr): 3331, 2900, 2846, 1618, 1538 cm^{-1}

mp: 128.0-130.0 $^{\circ}\text{C}$

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-苄基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-43)

IR(KBr): 3335, 2901, 2847, 1619, 1538 cm^{-1}

mp: 130.5-135.0 $^{\circ}\text{C}$

- 1-(2-环己基乙基)-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-44)

IR(neat): 3345, 2923, 1625, 1603, 1531 cm^{-1}

- 1-戊基-1-苯乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-45)

IR(neat): 3345, 3063, 2929, 1625, 1533 cm^{-1}

- 1-丁基-1-(2-环己基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-46)

IR(neat): 3342, 2922, 2851, 1629, 1602, 1563, 1530, 1448 cm^{-1}

- 1-(2-环己基乙基)-1,3-二[(4-吡啶基)甲基]脲 (化合物 1-47)

IR(neat): 3337, 3029, 2922, 2850, 1633, 1602, 1534, 1445 cm^{-1}

- 1-(2-环己基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基-1-(2-噻吩基)甲基脲 (化合物 1-48)

IR(neat): 3342, 2921, 2850, 1631, 1602, 1562, 1536, 1415, 1267, 1227 cm^{-1}

- 1-[2-(叔丁氧羰基)乙基]-1-(2-环己基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-49)

IR(neat): 3347, 2977, 2923, 2851, 1727, 1633, 1602, 1563, 1531, 1449 cm^{-1}

- 1-(2-环己基乙基)-1-[2-(甲氧基羰基)乙基]-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-50)

IR(neat): 3348, 2923, 2850, 1737, 1633, 1603, 1563, 1532, 1437 cm^{-1}

- 1-(2-氨基甲酰基乙基)-1-(2-环己基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-51)

IR(neat): 3324, 2922, 2850, 1673, 1632, 1606, 1563, 1530, 1448 cm^{-1}

- 1-(2-环己基乙基)-1-戊基-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-52)

IR(KBr): 3313, 2925, 1627, 1602, 1527, 1410 cm^{-1}

mp: 64.7-65.8 $^{\circ}\text{C}$

- 1-(2-环己基乙基)-1-(2-二甲基氨基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-53)

IR(KBr): 3346, 2922, 2850, 2778, 1635, 1562, 1533, 1448 cm^{-1}

- 1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-1-(2-环己基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-54)

IR(neat): 3338, 2976, 2924, 2851, 1694, 1633, 1602, 1563, 1531, 1484, 1450 cm^{-1}

• 1-戊基-1-[2-(2-吡啶基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲
(化合物 1-55)

IR(neat): 3350, 2929, 2859, 1633, 1602, 1537 cm^{-1}

• 1,1-二[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-56)

IR(neat): 3358, 2901, 2845, 1625, 1530 cm^{-1}

mp: 80°C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-丁基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲
(化合物 1-57)

IR(KBr): 3315, 2901, 1618, 1534 cm^{-1}

mp: 109.5-118.0°C

• 1,1-二(2-羟基丙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲盐酸盐 (化合物 1-58)

IR(neat): 3350, 1688, 1638, 1538 cm^{-1}

• 1-[二(叔丁氧羰基氨基甲基)]甲基-1-异戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-59)

IR(neat): 3326, 2960, 1698, 1631, 1525 cm^{-1}

• 1-环己基(苯基)甲基-1-(3-苯基丙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-60)

IR(KBr): 3352, 2931, 1619, 1522 cm^{-1}

mp: 107.0-112.0°C

• 1,1-二环己基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-61)

IR(KBr): 3304, 2930, 2848, 1638, 1602, 1533 cm^{-1}

mp: 143.0-145.5°C

• 1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-1-苯乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-62)

IR(neat): 3350, 1694, 1633, 1532, 1166 cm^{-1}

• 1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-63)

IR(neat): 3350, 1694, 1632, 1537, 1167 cm^{-1}

• 1-[2-(N-苄氧羰基-N-甲基氨基)乙基]-1-苯乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-64)

IR(neat): 3350, 1698, 1632, 1531 cm^{-1}

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-65)

IR(KBr): 3333, 2901, 2844, 1623, 1602, 1543 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-戊基-1-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-66)

IR(KBr): 3370, 3322, 2903, 2846, 1618, 1534 cm^{-1}

mp: 47.0-50.0°C

• 3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(叔丁氧羰基)乙基]-1-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-67)

IR(neat): 3348, 2902, 2846, 1726, 1627, 1538, 1367, 1152 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-异丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-68)

IR(KBr): 3330, 2903, 2845, 1614, 1533 cm^{-1}

mp: 132.0-134.0°C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(叔丁氧羰基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-69)

IR(KBr): 3356, 2903, 1720, 1622, 1538, 1156 cm^{-1}

mp: 124.5-127.0°C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-环戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-70)

IR(KBr): 3297, 2906, 2844, 1618, 1544 cm^{-1}

mp: 135.5-137.5°C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(叔丁氧羰基氨基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-71)

IR(neat): 3231, 2903, 1732, 1650 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-(2-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-72)

IR(KBr): 3333, 2900, 2844, 1625, 1535 cm^{-1}

mp: 87.5-92.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-(3-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-73)

IR(KBr): 3328, 2901, 2846, 1622, 1530 cm^{-1}

mp: 88.5-101.5 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-74)

IR(KBr): 3331, 2900, 2845, 1626, 1538 cm^{-1}

mp: 96.5-108.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(2-吡啶基)乙基]脲 (化合物 1-75)

IR(KBr): 3346, 2904, 2845, 1622, 1539 cm^{-1}

mp: 80.0-100.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(3-吡啶基)乙基]脲 (化合物 1-76)

IR(KBr): 3334, 2900, 2845, 1618, 1541 cm^{-1}

mp: 112.5-114.5 $^{\circ}\text{C}$

• 1-(2-环己基乙基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-77)

IR(neat): 3350, 2922, 2850, 1633, 1603, 1534 cm^{-1}

• 1-[2-(N-苄氧羰基-N-甲基氨基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-78)

IR(neat): 3358, 2930, 1701, 1633, 1534 cm^{-1}

• 1-乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,4,5-三甲氧基苯乙基)脲 (化合物 1-79)

IR(neat): 3350, 2936, 1626, 1590, 1530, 1239 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(4-吡啶基)乙基]脲
(化合物 1-80)

IR(KBr): 3346, 2901, 2844, 1622, 1538 cm^{-1}

mp: 107-118 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1*H*-5-咪唑基)乙基]-1-异戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲
(化合物 1-81)

IR(neat): 3117, 2954, 1606, 1537 cm^{-1}

• 1-环己基-1-(3,4-二甲氧基苯乙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲
(化合物 1-82)

IR(neat): 3353, 2931, 1621, 1515, 1236, 1029 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(2-吡啶基)丙基]脲
(化合物 1-83)

IR(KBr): 3324, 2900, 2845, 1622, 1538 cm^{-1}

mp: 84.4-85.7 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(3-吡啶基)丙基]脲
(化合物 1-84)

IR(KBr): 3355, 2902, 2845, 1615, 1526 cm^{-1}

mp: 99.9-105.2 $^{\circ}\text{C}$

• 1-环丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,4,5-三甲氧基苯乙基)脲
(化合物 1-85)

IR(neat): 3400, 2938, 1644, 1590, 1510, 1239, 1128 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(4-二甲基氨基)苯乙基-1-戊基脲
(化合物 1-86)

IR(KBr): 3341, 2900, 2845, 1619, 1526 cm^{-1}

mp: 115.8-118.1 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[4-(4-吡啶基)丁基]脲
(化合物 1-87)

IR(KBr): 3354, 2900, 2844, 1618, 1538 cm^{-1}

mp: 74.1-78.1 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(叔丁氧羰基)-1-戊基-3-[2-(4-吡啶基)氧乙基]脲 (化合物 1-88)

IR(neat): 2903, 2847, 1704, 1590 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[3-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]丙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-89)

IR(neat): 3350, 2903, 2847, 1694, 1632, 1531 cm^{-1}

• 1-环己基(苯基)甲基-1-[3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-90)

IR(neat): 3369, 2930, 1626, 1510, 1231 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-喹啉基)丙基]脲 (化合物 1-91)

IR(KBr): 3354, 2902, 2845, 1622, 1534 cm^{-1}

mp: 80.2-102.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(1-咪唑基羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-92)

IR(neat): 3366, 2902, 2846, 1695, 1635, 1604, 1531 cm^{-1}

• 1-二苯基甲基-1-(3-苯基丙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-93)

IR(KBr): 3334, 3026, 2927, 1621, 1522 cm^{-1}

mp: 123.0-124.8 $^{\circ}\text{C}$

• 1,1-二(5-己烯基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-94)

IR(neat): 3350, 3074, 2930, 2859, 1621, 1538 cm^{-1}

• 1,1-二(7-辛烯基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-95)

IR(neat): 3349, 3074, 2927, 2856, 1625, 1537 cm^{-1}

• 4-[2-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-戊基]脲基乙基]苯磺酰胺 (化合物 1-96)

IR(KBr): 3423, 2906, 2847, 1598, 1540, 1161 cm^{-1}

mp: 85.0-120.7 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(1-咪唑基)丙基-1-戊基脲 (化

合物 1-97)

IR (KBr): 3340, 2902, 2845, 1618, 1534 cm^{-1} mp: 97.0-100.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-(4-羟基苯乙基)-1-戊基脲 (化合物 1-98)

IR (KBr): 3392, 2902, 2845, 1614, 1535, 1515 cm^{-1} mp: 96.3-99.4 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(3-叔丁基-1-甲基脲基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-99)

IR (neat): 3310, 2903, 1632, 1537 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-100)

IR (KBr): 3347, 2957, 2902, 2846, 1621, 1604, 1539 cm^{-1} mp: 105.3-112.3 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(1-甲基-3-丙基脲基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-101)

IR (neat): 3316, 2902, 1631, 1537 cm^{-1}

• 1-戊基-1-(3-苯基丙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-102)

IR (neat): 3348, 2929, 1625, 1537 cm^{-1}

• 1-[2-(乙酰氨基)乙基]-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-103)

IR (neat): 3291, 2902, 2846, 1632, 1556, 753 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丁基]脲 (化合物 1-104)

IR (KBr): 3346, 2901, 2845, 1618, 1601, 1539 cm^{-1} mp: 93.0-98.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(4,4,4-三氟丁基)脲 (化合物 1-105)

IR (KBr): 3317, 2901, 2846, 1618, 1538, 1255, 1123 cm^{-1}

mp: 142.6–145.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(5,5,5-三氟戊基)脲 (化合物 1-106)

IR (KBr): 3333, 2900, 2846, 1618, 1534, 1259, 1140 cm^{-1}

mp: 116.9–118.9 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-107)

IR (neat): 3350, 2902, 2846, 1694, 1672, 1633, 1603, 1537 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(4-吡啶基甲基)丁基]脲 (化合物 1-108)

IR (KBr): 3347, 2900, 2845, 1622, 1538 cm^{-1}

mp: 72.0–77.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-苄基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-109)

IR (KBr): 3329, 2902, 2846, 1622, 1544 cm^{-1}

mp: 111.0–116.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2,2-二(4-吡啶基甲基)乙基]-1-戊基脲 (化合物 1-110)

IR (KBr): 3330, 2905, 2845, 1619, 1602, 1534 cm^{-1}

mp: 124.0–136.0 $^{\circ}\text{C}$

• (Z)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)-2-丙烯基]脲 (化合物 1-111)

IR (neat): 3338, 2901, 2846, 1625, 1596, 1530 cm^{-1}

• (E)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)-2-丙烯基]脲 (化合物 1-112)

IR (KBr): 3315, 2900, 2845, 1623, 1526 cm^{-1}

mp: 90–118 $^{\circ}\text{C}$

• 1-异戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,3,3-三氟丙基)脲

(化合物 1-113)

IR(neat): 3342, 2956, 1628, 1604, 1539 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(2,2,2-三氟乙基)脲 (化合物 1-114)

IR(KBr): 3346, 2901, 2847, 1630, 1604, 1544, 1145, 1108 cm^{-1}

mp: 106.2-107.3 $^{\circ}\text{C}$

• 3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基-1-苯乙基脲 (化合物 1-115)

IR(KBr): 3352, 2927, 2858, 1622, 1530, 1496, 1453, 1416, 1276 cm^{-1}

mp: 49.0-50.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1,1-二丁基-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-116)

IR(neat): 3347, 2957, 2929, 1624, 1534 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,3,3-三氟丙基)脲 (化合物 1-117)

IR(KBr): 3354, 2901, 2847, 1626, 1540 cm^{-1}

mp: 81.1-84.1 $^{\circ}\text{C}$

• 1-(2-环己基乙基)-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-118)

IR(neat): 3346, 2923, 2852, 1625, 1533 cm^{-1}

• 1-(3-环己基丙基)-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-119)

IR(neat): 3346, 2922, 1626, 1537 cm^{-1}

• (-)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-120)

IR(KBr): 3337, 2900, 1616, 1526 cm^{-1}

mp: 103.0-104.0 $^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: -4.6 $^{\circ}$ (MeOH, C 1.0)

• (+)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-121)

IR (KBr): 3336, 2900, 1616, 1526 cm^{-1}

mp: 102.9–103.5 °C

$[\alpha]^{20}_D$: +4.2° (MeOH, C 1.0)

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丁基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-122)

IR (KBr): 3323, 2954, 2904, 2846, 1624, 1603, 1548 cm^{-1}

mp: 79.8–80.4 °C

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(2,2,2-三氟乙基)脲 (化合物 1-123)

IR (KBr): 3355, 2902, 2848, 1627, 1605, 1545, 1145, 1112 cm^{-1}

mp: 88.9–90.0 °C

• 1-[4-(1-金刚烷基)丁基]-1-乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-124)

IR (KBr): 3352, 2897, 2847, 1626, 1604, 1539 cm^{-1}

mp: 92.7–93.7 °C

• 1-[4-(1-金刚烷基)丁基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-125)

IR (KBr): 3343, 2900, 2847, 1625, 1604, 1544 cm^{-1}

mp: 110.0–110.5 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(4-吡啶基氨基)乙基]脲 (化合物 1-126)

IR (KBr): 3301, 2904, 2848, 1628, 1602, 1527 cm^{-1}

mp: 133.9–134.5 °C

• (+)-1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-丙基脲 (化合物 1-127)

IR (neat): 3350, 2902, 2846, 1625, 1534 cm^{-1}

$[\alpha]^{20}_D$: +4.2° (MeOH, C 0.51)

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丙基-3-(4-吡啶基)甲基脲 (化合物 1-128)

IR(KBr): 3319, 2902, 1630, 1604, 1537 cm^{-1}

mp: 96.0-98.0°C

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丙基-3-[2-(4-吡啶基)乙基]脲 (化合物 1-129)

IR(neat): 3345, 2901, 1634, 1538 cm^{-1}

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-130)

IR(KBr): 3345, 2969, 2905, 2845, 1622, 1605, 1535 cm^{-1}

mp: 97.5-98.2°C

• 1-[2-(1-金刚烷氧基)乙基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-131)

IR(neat): 3344, 2911, 2853, 1642, 1603, 1534 cm^{-1}

• 1-(1-金刚烷基)氨基羰基甲基-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-132)

IR(KBr): 3335, 3261, 2910, 2853, 1662, 1622, 1543 cm^{-1}

mp: 132.0-132.5°C

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丙基-3-[4-(4-吡啶基)丁基]脲 (化合物 1-133)

IR(neat): 3350, 2901, 1623, 1532 cm^{-1}

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-134)

IR(neat): 3347, 2902, 2846, 1696, 1632, 1603, 1534, 1167 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2,2-二甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-135)

IR(KBr): 3338, 2905, 1620, 1600, 1541 cm^{-1}

mp: 82.5-84.9°C

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-1-(3,3,3-

三氟丙基)脲 (化合物 1-136)

IR(neat): 3349, 2902, 1628, 1538 cm^{-1}

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[1-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-137)

IR(KBr): 3338, 2902, 2847, 1615, 1533 cm^{-1} mp: 128.5-129.0 $^{\circ}\text{C}$

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-138)

IR(neat): 3355, 2904, 2849, 1628, 1600, 1532, 1099 cm^{-1}

- (+)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-139)

IR(KBr): 3345, 2910, 2848, 1693, 1622, 1602, 1538, 1248 cm^{-1} mp: 122.7-123.7 $^{\circ}\text{C}$ [α] $^{20}_{\text{D}}$: +2.8 $^{\circ}$ (MeOH, C 1.0)

- 1-[2-(1-金刚烷基)氨基乙基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-140)

IR(neat): 3275, 2908, 2849, 1636, 1536 cm^{-1}

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-丁炔基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-141)

IR(neat): 3351, 2903, 2847, 2290, 2221, 1630, 1605, 1538 cm^{-1}

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[1,2-二甲基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-142)

IR(neat): 3354, 2904, 2847, 1623, 1604, 1525 cm^{-1}

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[1-乙基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-143)

IR(neat): 3352, 2904, 2847, 1622, 1605, 1529 cm^{-1}

- 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-144)

IR(neat): 3360, 3072, 3050, 2903, 2849, 1634, 1602, 1532,

1428 cm^{-1}

实施例 2

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-丙基酰胺 (化合物 2-1)

将 N,N-二甲基甲酰胺 (8.4 ml) 加到 2-(1-金刚烷基)-N-丙基乙胺 (中间体 1-6) (0.37 g, 1.7 mmol) 和 5-(4-吡啶基)戊酸 (中间体 5-1) (0.30 g, 1.7 mmol) 的混合物中, 并将其在室温搅拌。往其中加入 N-甲基吗啉 (0.27 ml, 2.5 mmol), 然后加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (0.38 g, 2.0 mmol), 并将其搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 将乙酸乙酯 (20 ml) 加到残余物中, 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 和饱和盐水 (5 ml) 顺序洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 并减压蒸发乙酸乙酯。残余物经碱性硅胶柱色谱纯化, 得到 0.21 g (33%) 无色油状标题化合物。

IR(neat): 2092, 2846, 1644, 1602 cm^{-1}

采用类似于实施例 2 的方法获得下列化合物。

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-(1-金刚烷基)甲基-N-丙基酰胺 (化合物 2-2)

IR(neat): 3067, 2903, 2847, 1644, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-(1-金刚烷基)甲基-N-戊基酰胺 (化合物 2-3)

IR(neat): 2903, 2847, 1644, 1601, 1454 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N,N-二丁基酰胺 (化合物 2-4)

IR(neat): 2958, 2932, 1641, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N,N-二异戊基酰胺 (化合物 2-5)

IR(neat): 2956 2870, 1639, 1603 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(2-丁烯基)酰胺 (化合物 2-6)

IR(neat): 2903, 2847, 1642, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-[2-[N'-(叔丁氧羰基)-N'-甲基氨基]乙基]酰胺 (化合物 2-7)

IR(neat): 2904, 2847, 1695, 1644, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[3-(1-金刚烷基)丙基]-N-丙基酰胺 (化合物 2-8)

IR(neat): 2902, 2846, 1643, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-戊基-N-苯乙基酰胺 (化合物 2-9)

IR(neat): 2930 2860, 1642, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(2-二甲基氨基乙基)酰胺(化合物 2-10)

IR(neat): 2903, 2847, 1639, 1605 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-(2-环己基乙基)-N-戊基酰胺 (化合物 2-11)

IR(neat): 2924, 2853, 1644, 1601 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N,N-二[2-(1-金刚烷基)乙基]酰胺 (化合物 2-12)

IR(neat): 2901, 2846, 1643, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(3,3,3-三氟丙基)酰胺(化合物 2-13)

IR(neat): 2904, 2848, 1647, 1602 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 2-14)

IR(neat): 2903, 2847, 1736, 1643, 1602 cm^{-1}

• 3-(4-吡啶基甲硫基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺(化合物 2-15)

IR(neat): 2903, 1643, 1599 cm^{-1}

• 2-甲基-3-(4-吡啶基甲硫基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺(化合物 2-16)

IR(neat): 2903, 1639, 1600 cm^{-1}

• 2-(叔丁氧羰基)氨基-3-(4-吡啶基甲硫基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 2-17)

IR(neat): 3284, 2903, 1705, 1644 cm^{-1}

• 2-[2-(4-吡啶基)乙硫基]乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺(化合物 2-18)

IR(neat): 2902, 1635, 1602 cm^{-1}

• (2R)-2-(叔丁氧羰基)氨基-3-[2-(4-吡啶基)乙硫基]丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺(化合物 2-19)

IR(neat): 3287, 2903, 1705, 1644, 1602 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: -19.0° (MeOH, C 0.43)

• 6-(4-吡啶基)己酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 2-20)

IR(neat): 2903, 1644, 1602 cm^{-1}

• 4-(4-吡啶基)丁酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 2-21)

IR(neat): 2903, 1644, 1602 cm^{-1}

实施例 3

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-甲基氨基乙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 二盐酸盐 (化合物 3-1)

将甲醇(4.4 ml)加到 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-26) (0.30 g, 0.6 mmol)中, 将氯化钙管与容器相连, 并在室温搅拌该混合物。将 10%氯化氢的甲醇溶液(4.4 ml)加到该混合物中, 将其搅拌一天, 减压浓缩反应混合物, 得到 0.30 g (定量)浅黄色非晶粉末的标题化合物。

IR(neat): 3351, 2904, 2846, 1634, 1538 cm^{-1}

采用类似于实施例 3 的方法获得下列化合物。

• 1-(2-环己基乙基)-1-(2-甲基氨基乙基)-3-(4-吡啶基)甲基脲二盐酸盐 (化合物 3-2)

IR(neat): 3323, 2923, 2850, 1638, 1529, 1449 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-氨基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲二盐酸盐 (化合物 3-3)

IR(KBr): 3410, 2902, 1637 cm^{-1}

mp: 约 100°C

• 2-氨基-3-(4-吡啶基甲硫基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺二盐酸盐 (化合物 3-4)

IR(neat): 3402, 2901, 1638, 1608, 1503 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(2-甲基氨基乙基)酰胺 (化合物 3-5)

IR(neat): 3312, 2902, 2846, 1643, 1602, 1450, 1416 cm^{-1}

• (2*R*)-2-氨基-3-[2-(4-吡啶基)乙硫基]丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺二盐酸盐 (化合物 3-6)

IR(KBr): 3423, 2902, 1638, 1609 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: -4.9° (H₂O, *C* 0.52)

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(4-吡啶基)氧乙基]脲 (化合物 3-7)

IR(neat): 3246, 2903, 2846, 1698, 1604 cm^{-1}

实施例 4

• 4-[3-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-戊基脲基]丙基]-1-甲基碘化吡啶鎓 (化合物 4-1)

在室温下, 将碘甲烷 (90 μl , 1.5 mmol) 加到 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-1) (0.30 g, 0.73 mmol) 的丙酮 (1.5 ml) 溶液中, 并将该混合物搅拌过夜。减压蒸发反应混合物的溶剂, 滤出沉淀结晶并用乙酸乙酯洗涤, 得到 389 mg (96%) 标题化合物。

IR (KBr): 3374, 2926, 2900, 1616, 1526 cm^{-1}

mp: 168.0-171.0 $^{\circ}\text{C}$

采用类似于实施例 4 的方法获得下列化合物。

• 4-[3-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]脲基]丙基]-1-甲基吡啶鎓碘化物 (化合物 4-2)

IR (neat): 3342, 2903, 2846, 1682, 1644, 1520, 1235, 1166 cm^{-1}

• 4-[3-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[2-[N-(叔丁氧羰基)氨基]乙基]脲基]丙基]-1-苄基吡啶鎓溴化物 (化合物 4-3)

IR (KBr) : 3312, 2907, 2846, 1714, 1694, 1625, 1534, 1246, 1171 cm^{-1}

mp: 97 $^{\circ}\text{C}$

实施例 5

• N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基氨基甲酸 3-(4-吡啶基)丙基酯 (化合物 5-1)

在室温下将 4-吡啶丙醇 (528 mg, 3.85 mmol) 溶于乙腈 (20 ml), 并往其中加入三乙胺 (1.61 ml, 11.6 mmol)。再将 N,N'-琥珀酰亚氨基碳酸酯 (1.48 g, 5.87 mmol) 加到该混合物中, 并将其搅拌 2.5 小时。减压浓缩反应混合物, 并往残余物中加入乙酸乙酯 (100 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml)。分层, 有机层用饱和氯化钠溶液 (50 ml) 洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 并减压蒸发溶剂。将残余物减压干燥并溶于无水二氯甲烷 (10 ml)。然后, 往其中加入 2-(1-金刚烷基)-N-戊基乙胺盐酸盐 (中间体 1-1) (1.32 g, 4.62 mmol) 和三乙胺 (0.80 ml, 5.7 mmol) 的二氯甲烷 (90 ml) 溶液并将其搅拌 1.5 小时。反应混合物顺序用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (50 ml) 洗涤, 有机层经无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 1.54 g (97%) 油状标题化合物。

IR (neat): 2903, 2847, 1742, 1698 cm^{-1}

采用类似于实施例 5 的方法获得下列化合物。

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(N-环己氧基羰基-N-甲基氨基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 5-2)

IR(neat): 3350, 2904, 2847, 1682, 1633, 1604, 1531 cm^{-1}

• N-[3-(1-金刚烷基)丙基]-N-丙基氨基甲酸 3-(4-吡啶基)丙基酯 (化合物 5-3)

IR(neat): 2901, 2846, 1740, 1695, 1645, 1602, 1451, 1423 cm^{-1}

• N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酸 3-(4-吡啶基)丙基酯 (化合物 5-4)

IR(neat): 2903, 2847, 1705, 1603, 1482, 1451, 1425 cm^{-1}

• N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-[2-[N'-(叔丁氧羰基)-N'-甲基氨基]乙基]氨基甲酸 3-(4-吡啶基)丙基酯 (化合物 5-5)

IR(neat): 2903, 2847, 1699, 1603, 1480, 1424 cm^{-1}

• N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基氨基甲酸 2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基酯 (化合物 5-5)

IR(neat): 2904, 2847, 1701, 1602, 1450, 1424, 1381 cm^{-1}

实施例 6

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]六氢-2,4-嘧啶二酮盐酸盐 (化合物 6-1)

将 4N 氯化氢的 1,4-二噁烷 (2.5 ml) 溶液加到 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(叔丁氧羰基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 1-69) (0.23 g, 0.49 mmol) 中, 并将该混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 往残余物中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (20 ml) 和乙酸乙酯 (30 ml) 并分层。乙酸乙酯层顺序用水 (20 ml) 和饱和氯化钠溶液 (20 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩乙酸乙酯层, 将所得油状物溶于乙醚 (20 ml) 中。在冰冷却下, 往其中加入 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液 (0.50 ml, 2.00 mmol), 将该混合物减压浓缩, 并滤出沉淀的固体, 用乙酸乙酯洗涤, 得到 0.17 g (79%) 标题化合

物。

IR(KBr): 2902, 2437, 1710, 1666 cm^{-1}

mp: 177.0–178.5 °C

采用类似于实施例 6 的方法获得下列化合物。

• 1-[2-(环己基)乙基]-3-(4-吡啶基)甲基六氢-2,4-嘧啶二酮
盐酸盐 (化合物 6-2)

IR(KBr): 2925, 2850, 1718, 1671, 1600, 1493, 1450 cm^{-1}

mp: 64.0–74.5 °C

• 3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[3-(4-吡啶基)丙基]六氢-2,4-
嘧啶二酮盐酸盐 (化合物 6-3)

IR(KBr): 2906, 2845, 1716, 1696, 1658, 1486 cm^{-1}

mp: 170 °C

实施例 7

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]硫脲
(化合物 7-1)

在氮气氛下, 将 4-(3-氨基丙基)吡啶(中间体 2-1) (0.24 g, 1.8 mmol) 的无水四氢呋喃溶液(10 ml)加到 1,1'-硫代羰基二咪唑(0.31 g, 1.8 mmol)中, 并将该混合物在室温搅拌。1 小时后, 往该混合物中加入 2-(1-金刚烷基)-N-戊基乙胺盐酸盐(中间体 1-1) (0.50 g, 1.8 mmol)的无水四氢呋喃(10 ml)溶液, 将其回流 2.5 小时。将反应混合物放置, 然后往该反应混合物中加入乙酸乙酯(50 ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml), 并分层。乙酸乙酯层用饱和氯化钠水溶液(50 ml)洗涤并经无水硫酸镁干燥, 浓缩物经硅胶柱色谱纯化, 得到 0.18 g (24%) 标题化合物。

IR(neat): 3304, 2902, 2846, 1603, 1530, 1345 cm^{-1}

采用类似于实施例 7 的方法获得下列化合物。

• 1-(2-羟基乙基)-1-苯乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]硫脲 (化

合物 7-2)

IR (KBr): 3022, 2920, 2876, 1606, 1585 cm^{-1}

mp: 105.6–107.1 $^{\circ}\text{C}$

实施例 8

• 1-苯乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]-2-咪唑烷硫酮 (化合物 8-1)

将无水四氢呋喃 (2.5 ml) 加到 1-(2-羟基乙基)-1-苯乙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]硫脲 (化合物 7-2) (601 mg, 1.75 mmol) 和三苯膦 (913 mg, 3.49 mmol) 中, 并将其在冰/甲醇冷却下搅拌。往其中滴加偶氮二甲酸二异丙基酯 (710 mg, 3.49 mmol) 的无水四氢呋喃 (100 ml) 溶液, 10 分钟后, 往反应混合物中加入乙酸乙酯 (100 ml)。将其顺序用饱和碳酸氢钠水溶液 (40 ml) 和饱和盐水 (40 ml) 洗涤, 有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化, 滤出所得固体, 用己烷洗涤, 得到 107 mg (19%) 结晶的标题化合物。

IR (KBr): 3064, 3018, 2926, 2858, 1601, 1560, 1498, 1456 cm^{-1}

mp: 99.5–104.0 $^{\circ}\text{C}$

实施例 9

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]六氢嘧啶-2-酮 (化合物 9-1)

在冰冷却下, 往 1-金刚烷乙酸 (1.50 g, 7.72 mmol) 的无水二氯甲烷 (30.0 ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (1.15 g, 8.49 mmol)、 β -丙氨酸乙酯盐酸盐 (1.30 g, 8.49 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (1.63 g, 8.49 mmol) 和 N-甲基吗啉 (2.05 ml, 18.7 mmol), 并将该混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 往残余物中加入乙酸乙酯 (50 ml)。将其顺序用 10% 柠檬酸水溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml)、水 (50 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (50 ml) 洗涤, 有机层经无水硫酸镁干燥。减压

浓缩有机层, 得到 2.48 g (定量) 白色固体的 3-[(1-金刚烷基) 甲基甲酰氨基] 丙酸乙酯。

然后, 将 3-[(1-金刚烷基) 甲基甲酰氨基] 丙酸乙酯 (2.40 g, 8.18 mmol) 溶于乙醇 (5 ml), 在冰冷却下往其中加入 2N 氢氧化钠水溶液 (4.50 ml, 9.00 mmol), 并将该混合物在室温搅拌 2 小时。在冰冷却下, 往反应混合物中加入 2N 盐酸 (15 ml), 以使其弱微酸化, 并将其用乙酸乙酯 (70 ml) 萃取。有机层顺序用水 (50 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (50 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩有机层, 滤出沉淀的固体, 用乙醚洗涤, 得到 1.43 g (70.1%) 3-[(1-金刚烷基) 甲基甲酰氨基] 丙酸。

然后, 在冰冷却下, 往 3-[(1-金刚烷基) 甲基甲酰氨基] 丙酸 (1.4 g, 5.6 mmol) 的无水二氯甲烷 (10 ml) 溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (0.83 g, 6.2 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (1.2 g, 6.2 mmol)、4-(3-氨基丙基) 吡啶 (中间体 2-1) (0.80 g, 5.9 mmol) 和 N-甲基吗啉 (0.68 ml, 6.2 mmol), 并将该混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩反应混合物, 往残余物中加入乙酸乙酯 (50 ml)。将其顺序用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 ml)、水 (30 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (30 ml) 洗涤, 有机层经无水硫酸镁干燥。减压浓缩有机层, 滤出沉淀的固体并用乙醚洗涤, 得到 1.9 g (88%) 3-[(1-金刚烷基) 甲基甲酰氨基] 丙酸 3-(4-吡啶基) 丙基酰胺。

在冰冷却下, 将无水乙醚 (20 ml) 加到氢化铝锂 (0.45 g, 12 mmol) 中。然后, 用 15 分钟往该混合物中滴加所得的 3-[(1-金刚烷基) 甲基甲酰氨基] 丙酸 3-(4-吡啶基) 丙基酰胺 (0.50 g, 1.3 mmol) 的无水四氢呋喃 (10 ml) 溶液, 并将其在室温搅拌过夜后, 再回流 4.5 小时。然后, 在冰冷却下, 小心地往反应混合物中加入 2N 氢氧化钠水溶液 (30 ml) 和乙酸乙酯 (30 ml) 并分层。乙酸乙酯层顺序用水 (30 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (30 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩乙酸乙酯层, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 0.05 g (10%) N-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-N'-[3-(4-吡啶基) 丙基]-1, 3-丙二胺。

往无水二氯甲烷(50 ml)中加入所得的 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N'-[3-(4-吡啶基)丙基]-1,3-丙二胺(80 mg, 0.23 mmol)的无水二氯甲烷(10 ml)溶液,并在室温和搅拌下,用20分钟滴加1,1'-羰基二咪唑(40 mg, 0.26 mmol)的无水二氯甲烷(10 ml)溶液。将该混合物搅拌过夜,减压浓缩反应混合物,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到8.0 mg (9.4%)标题化合物。

IR(neat): 3400, 2902, 2846, 1625, 1531, 1451 cm^{-1}

实施例 10

• 1-乙酰氨基-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-1)

在室温下,将吡啶(2.0 ml)和乙酸酐(1.0 ml)加到1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-氨基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲二盐酸盐(化合物 3-3) (0.20 g, 0.47 mmol)中,并将该化合物搅拌15分钟。减压蒸发反应混合物的溶剂,将残余物分配到乙酸乙酯(10 ml)和水(10 ml)中。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(10 ml)和饱和盐水(10 ml)洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到0.11 g (58%)标题化合物。

IR(KBr): 3374, 3163, 2907, 1694, 1638 cm^{-1}

mp: 140.0-146.0°C

采用类似于实施例 10 的方法,获得下列化合物。可任选地使用酰氯。

• 1-[2-(N-乙酰基-N-甲基氨基)乙基]-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-2)

IR(neat): 3337, 2902, 1632, 1535, 1492 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(N-异烟酰基-N-甲基氨基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-3)

IR(neat): 3350, 2902, 2846, 1633, 1531, 1450, 1408 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-甲基-N-(甲磺酰基)氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-4)

IR(KBr): 3319, 2902, 2845, 1616, 1540, 1326, 1142 cm^{-1}

mp: 164.9-167.2 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-甲基-N-(对甲苯磺酰基)氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-5)

IR(neat): 3358, 2902, 2846, 1633, 1603, 1531, 1343, 1161 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(3,3-二甲基丁酰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-6)

IR(KBr): 3325, 2906, 2845, 1652, 1616, 1534 cm^{-1}

mp: 101.4-102.4 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(N-乙氧羰基-N-甲基氨基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-7)

IR(neat): 3350, 2902, 2846, 1698, 1633, 1532 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-8)

IR(KBr): 3312, 2905, 2845, 1710, 1637, 1606, 1534, 1269, 1249, 1174 cm^{-1}

mp: 158.0-160.5 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(叔丁氧羰基)-N-乙基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-9)

IR(neat): 3349, 2902, 2846, 1693, 1667, 1633, 1603, 1531, 1452, 1416 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙氧羰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-10)

IR(neat): 3359, 2903, 2846, 1707, 1636, 1603, 1534 cm^{-1}

mp: 47.0-52.0 $^{\circ}\text{C}$

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(1,1-二甲基丙氧羰基)

基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-11)

IR(neat): 3349, 2972, 2902, 2846, 1695, 1631, 1603, 1534, 1226, 1159 cm^{-1}

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(N-异丙氧羰基-N-甲基氨基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-12)

IR(neat): 3350, 2903, 2846, 1696, 1632, 1603, 1530 cm^{-1}

• (-)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-(N-甲氧羰基-N-甲基氨基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-13)

IR(neat): 3350, 2904, 2847, 1694, 1633, 1603, 1530 cm^{-1}

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$: -27.5° (MeOH, C 1.0)

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-[2-[N-(3,3-二甲基丁酰基)-N-甲基氨基]乙基]-3-[2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 10-14)

IR(neat): 3324, 2902, 2846, 1633, 1537 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-[2-(N'-异丙氧羰基-N'-甲基氨基)乙基]酰胺 (化合物 10-15)

IR(neat): 3553, 2978, 2903, 2847, 1697, 1646 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-[2-(N'-苄氧羰基-N'-甲基氨基)乙基]酰胺 (化合物 10-16)

IR(neat): 3387, 3030, 2903, 2847, 1701, 1646, 1602, 1453, 1422 cm^{-1}

• 5-(4-吡啶基)戊酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-[2-[N'-(3,3-二甲基丁酰基)-N'-甲基氨基]乙基]酰胺 (化合物 10-17)

IR(neat): 3501, 2903, 2847, 1645, 1603, 1455, 1417 cm^{-1}

实施例 11

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1,3-二甲基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 11-1)

在室温和氮气氛下搅拌三光气(190 mg, 0.640 mmol)的二氯甲烷(6.0 ml)溶液。用 17 分钟, 往其中滴加 2-(1-金刚烷基)-N-甲基乙

胺(中间体 3-1) (330 mg, 1.71 mmol)和二异丙基乙胺(0.357 ml, 2.05 mmol)的二氯甲烷(6.0 ml)溶液。8 分钟后, 将 N-甲基-3-(4-吡啶基)丙胺(中间体 3-3) (264 mg, 1.78 mmol)和二异丙基乙胺(0.357 ml, 2.05 mmol)的二氯甲烷(5.1 ml)溶液一齐加到该混合物中, 并将其搅拌 20 小时。该反应混合物用乙醚(40 ml)稀释, 并顺序用饱和碳酸氢钠水溶液(40 ml)洗涤两次和用饱和氯化钠水溶液(40 ml)洗涤一次, 有机层经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 335 mg (54%) 标题化合物。

IR(neat): 2903, 2846, 1638, 1602, 1492 cm^{-1}

实施例 12

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-羟基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲盐酸盐 (化合物 12-1)

将 2N 盐酸(4.0 ml)加到 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-苄氧基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲(化合物 1-28) (438 mg, 0.978 mmol)的甲醇(9.78 ml)溶液中, 并往其中通入氮气。往该混合物中加入 10% 钯碳(43 mg), 并将其在 1 个大气压的氢气氛下搅拌 3 天。滤除钯碳, 减压浓缩滤液, 浓缩物用乙醚(30 ml)稀释。将其顺序用饱和碳酸氢钠水溶液(30 ml)和饱和氯化钠水溶液(30 ml)洗涤, 有机层经硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 119 mg (34%) 标题化合物。

IR(KBr): 3438, 3152, 2903, 2847, 1650 cm^{-1}

mp: 101.0-102.5°C

实施例 13

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲盐酸盐 (化合物 13-1)

将 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液(0.400 ml, 1.60 mmol)加到 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合

物 1-1) (200 mg, 0.486 mmol) 的氯仿 (0.3 ml) 溶液中。减压蒸发溶剂, 沉淀的固体用乙酸乙酯洗涤并过滤。所得的结晶粗品在 2-丁酮 (5.0 ml) 中重结晶, 得到 94 mg (43%) 标题化合物。

IR (KBr): 3322, 3050, 2902, 2496, 1621, 1534, 1450 cm^{-1}

mp: 157.0-158.0 °C

采用类似于实施例 13 的方法, 获得下列化合物。

• 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基) 丙基] 脲盐酸盐 (化合物 13-2)

IR (neat): 3338, 2901, 2845, 1620, 1450 cm^{-1}

• 1-(2-环己基乙基)-3-(4-吡啶基) 甲基-1-(2-噻吩基) 甲基脲盐酸盐 (化合物 13-3)

IR (KBr): 3296, 2923, 1635, 1599, 1518 cm^{-1}

mp: 161.8-164.4 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-1-丁基-3-[3-(4-吡啶基) 丙基] 脲盐酸盐 (化合物 13-4)

IR (neat): 3331, 2901, 2845, 1754, 1636, 1537 cm^{-1}

• 1,1-二[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-(4-吡啶基) 丙基] 脲盐酸盐 (化合物 13-5)

IR (KBr): 3289, 2900, 2844, 1637, 1560 cm^{-1}

mp: 120.0-122.5 °C

• 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-1-(2-氨基乙基)-3-[3-(4-吡啶基) 丙基] 脲二盐酸盐 (化合物 13-6)

IR (neat): 3358, 2902, 2846, 1634, 1538, 756 cm^{-1}

• 2-[2-(4-吡啶基) 乙基氨基] 乙酸 N-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-N-戊基酰胺二盐酸盐 (化合物 13-7)

IR (KBr): 3424, 2902, 1651 cm^{-1}

mp: 133.7-137.0 °C

• 3-[N'-甲基-N'-(4-吡啶基甲基) 氨基] 丙酸 N-[2-(1-金刚烷

基) 乙基]-N-戊基酰胺二盐酸盐 (化合物 13-8)

IR (KBr): 3424, 2901, 2846, 1641 cm^{-1}

• 1,1-二异戊基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲盐酸盐 (化合物 13-9)

IR (KBr): 3082, 2956, 2869, 2614, 1626, 1526 cm^{-1}

mp: 120.5-131.7°C

• 1-[3-(1-金刚烷基)丙基]-1-丙基-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲磷酸盐 (化合物 13-10)

IR (KBr): 3517, 3423, 1642, 1594, 1539, 1508 cm^{-1}

mp: 148.0-149.0°C

实施例 14

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-羟基-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 14-1)

将 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(4-吡啶基)丙基]-1-戊基脲 (化合物 1-138) (136 mg, 0.250 mmol) 在 10%氯化氢-甲醇 (2.3 ml) 中的溶液在室温搅拌 3 天。减压蒸发溶剂, 将残余物分配到乙酸乙酯 (50 ml)、水 (30 ml) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (20 ml) 中, 有机层用饱和氯化钠水溶液 (40 ml) 洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (59.2 mg, 无色非晶粉末, 55.3%)。

IR (neat): 3339, 2904, 2847, 1622, 1605, 1532 cm^{-1}

实施例 15

• 顺-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[2-(4-吡啶基)环丙基甲基]脲 (化合物 15-1)

在氮气氛围和冰冷却下, 将 1.0 M 二乙基锌的己烷溶液 (3.1 ml, 3.1 mmol) 和氯碘甲烷 (0.44 ml, 6.1 mmol) 加到 (*Z*)-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基)-2-丙烯基]脲 (化合物 1-111) 的无

水 1,2-二氯乙烷 (3 ml) 溶液中, 并将该混合物搅拌 1 小时。在冰冷却下, 将饱和氯化铵水溶液 (10 ml) 加到该反应混合物中, 将其在室温搅拌 20 分钟后, 分配到乙酸乙酯 (20 ml) 和饱和氯化铵水溶液 (10 ml) 中。有机层用饱和氯化钠水溶液 (10 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 所得残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 9.0 mg (3.5%) 无色结晶的标题化合物。

IR (KBr): 3340, 3025, 2903, 2847, 1617, 1603, 1525 cm^{-1}

mp: 128.0-130.0°C

实施例 16

• 4-[3-[3-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-戊基脲基]丙基]吡啶 N-氧化物 (化合物 16-1)

在室温和氮气氛下, 将间氯过苯甲酸 (2.5 g, 15 mmol) 加到 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-1-戊基-3-[3-(4-吡啶基) 丙基]脲 (化合物 1-1) (3.0 g, 7.3 mmol) 的溶液中, 并将该混合物搅拌过夜。将反应混合物分配到氯仿 (20 ml) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (60 ml) 中。有机层顺序用水 (10 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (10 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 所得残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 2.92 g (94.2%) 标题化合物。

IR (KBr): 3346, 2902, 2845, 1622, 1538, 1217, 1178 cm^{-1}

mp: 97.8-127.0°C

实施例 17

• 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-1-[2-[N-(2-甲氧基 乙基)-N-甲基氨基] 乙基]-3-[3-(4-吡啶基) 丙基]脲 (化合物 17-1)

在室温下, 往 N,N-二甲基甲酰胺 (20 ml) 中加入 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-1-(2-甲基氨基 乙基)-3-[3-(4-吡啶基) 丙基]脲 (1.50 g, 3.76 mmol) (该化合物是化合物 3-1 的游离碱)、碳酸钾 (1.56 g, 11.3 mmol) 和碘化钠 (1.69 g, 11.3 mmol), 然后将 2-氯 乙基 甲基醚 (412

μl , 4.51 mmol)加到该混合物中, 并将其在 80°C 加热。将其搅拌过夜, 将乙醚(50 ml)和水(100 ml)加到该反应混合物中, 并进行萃取。所得的有机层用水(100 ml)和饱和氯化钠水溶液(50 ml)洗涤, 经无水硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 552 mg (32.1%) 浅黄色油状的标题化合物。

IR(neat): 3350, 2901, 1643, 1602, 1531 cm^{-1}

实施例 18

• 2-[2-(4-吡啶基)乙基氨基]乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 18-1)

将溴代乙酸(0.50 g, 3.6 mmol)溶于无水四氢呋喃(20 ml)中, 并在 -15°C 和氮气氛下搅拌该溶液。将 N-甲基吗啉(0.40 ml, 3.6 mmol)和氯代碳酸异丁基酯(0.45 ml, 3.5 mmol)加到该溶液中。然后往该混合物中滴加 2-(1-金刚烷基)-N-戊基乙胺盐酸盐(中间体 1-1)的游离碱的无水四氢呋喃(20 ml)溶液。将其在 0°C 搅拌 1.5 小时, 将饱和碳酸氢钠水溶液(70 ml)和乙酸乙酯(70 ml)加到该反应混合物中, 使其分配。乙酸乙酯层顺序用水(70 ml)和饱和氯化钠水溶液(70 ml)洗涤并经无水硫酸镁干燥。将乙酸乙酯层减压浓缩, 得到 1.3 g (定量)油状的 2-溴代乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺。

然后, 将 2-溴代乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺(1.3 g, 3.5 mmol)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)中, 往其中加入碳酸钾(1.5 g, 11 mmol)、碘甲烷(1.6 g, 11 mmol)和 4-(2-氨基乙基)吡啶(0.43 g, 3.5 mmol), 并将该混合物在 75°C 的外部温度下搅拌过夜。将水(100 ml)和乙醚(100 ml)加到反应混合物中, 使其分配, 乙醚层顺序用水(70 ml)洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液(120 ml)洗涤一次并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩乙醚层, 浓缩物经硅胶柱色谱纯化, 得到 0.6 g (40%) 油状的标题化合物。

IR(neat): 3312, 2902, 2846, 1651, 1602, 1454 cm^{-1}

采用类似于实施例 18 的方法，获得下列化合物。

- 3-[N'-甲基-N'-(4-吡啶基甲基)]氨基丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 18-2)

IR(neat): 2902, 2846, 1643 cm^{-1}

- 2-[2-(4-吡啶基)乙氧基]乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 18-3)

IR(neat): 2902, 2846, 1650, 1602, 1451, 1113 cm^{-1}

实施例 19

- (*R*)-1-[2-(4-吡啶基)乙基]-2-吡咯烷甲酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺盐酸盐 (化合物 19-1)

将 N-叔丁氧羰基-L-脯氨酸 (1.7 g, 8.0 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 ml) 中，并将该溶液在 -15°C 和氮气氛下搅拌。往该溶液中加入 N-甲基吗啉 (0.90 ml, 8.0 mmol) 和氯代碳酸异丁基酯 (1.0 ml, 8.0 mmol)。10 分钟后，用 5 分钟往该混合物中滴加中间体 1-1 的游离碱 (2.0 g, 8.0 mmol) 的无水四氢呋喃 (20 ml) 溶液。将其在 0°C 搅拌 45 分钟，然后使温度升至室温，并将其搅拌过夜。将饱和碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和乙酸乙酯 (50 ml) 加到该反应混合物中，使其分配。乙酸乙酯层顺序用 10% 柠檬酸溶液 (50 ml)、水 (50 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (50 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩乙酸乙酯层，浓缩物经硅胶柱色谱纯化，得到 1.9 g (52%) 油状的 (*R*)-1-(叔丁氧羰基)-2-吡咯烷甲酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺，该化合物是目标化合物。

然后，在冰冷却下，将 4N 氯化氢/二噁烷 (20 ml, 81 mmol) 加到 (*R*)-1-(叔丁氧羰基)-2-吡咯烷甲酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (1.8 g, 4.0 mmol)，然后使温度升至室温，并将该混合物搅拌 1.5 小时。减压浓缩反应混合物，得到 1.5 g (定量) 非晶固体 (*R*)-2-吡咯烷甲酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺盐酸盐。

然后，将 (*R*)-2-吡咯烷甲酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰

胺盐酸盐 (1.4 g, 3.7 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (40 ml) 中, 往该溶液中加入碳酸钾 (2.6 g, 19 mmol)、碘甲烷 (1.7 g, 11 mmol) 和 4-(2-氯乙基) 吡啶盐酸盐 (0.70g, 3.7 mmol), 并将该混合物在 80℃ 的外部温度下搅拌过夜。将 2N 氢氧化钠水溶液 (70 ml) 和乙醚 (70 ml) 加到该反应混合物中, 使其分配, 乙醚层顺序用处水 (70 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (70 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩乙醚层, 浓缩物经硅胶柱色谱纯化, 得到 0.80 g (47%) 油状的标题化合物。

IR (neat): 2902, 2846, 1644 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: -48.1° (MeOH, C 1.0)

采用类似于实施例 19 的方法, 获得下列化合物。

- (S)-1-[2-(4-吡啶基) 乙基]-2-吡咯烷甲酸 N-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-N-戊基酰胺盐酸盐 (化合物 19-2)

IR (neat): 2902, 2846, 1601 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20}$: +41.6° (MeOH, C 1.0)

实施例 20

- 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-1-[2-(N-乙基氨基) 乙基]-3-[3-(4-吡啶基) 丙基] 脲 (化合物 20-1)

在氮气氛围下, 将氢化铝锂 (890 mg, 23.5 mmol) 悬浮于无水乙醚 (10 ml) 中, 并在冰冷却和搅拌下, 用 2 小时将 1-[2-(乙酰氨基) 乙基]-1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-(4-吡啶基) 丙基] 脲 (化合物 1-103) (4.86 g, 11.4 mmol) 的无水四氢呋喃 (60 ml) 溶液滴加到该悬浮液中。使温度升至室温, 并将该混合物搅拌 70 小时。在冰冷却下, 将乙酸乙酯 (25 ml) 加到该反应混合物中, 然后往其中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (25 ml), 并将其通过硅藻土过滤, 以除去不溶物。滤液分配到乙酸乙酯 (25 ml) 和水 (25 ml) 中, 有机层用饱和氯化钠水溶液 (20 ml) 洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 减压蒸发溶剂, 残

余物经硅胶柱色谱纯化，得到标题化合物 (2.33 g, 49.8%)。

IR (KBr): 3309, 2901, 2845, 1615, 1534 cm^{-1}

mp: 96.8–104.9 °C

实施例 21

• 3-(4-吡啶基亚甲基氨基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 21-1)

将 3-(叔丁氧羰基氨基)丙酸 (1.0 g, 5.3 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15 ml) 中，并往其中加入 N-甲基吗啉 (0.6 ml, 5.5 mmol)。将其在 -15 °C 搅拌，并往其中加入氯代碳酸异丁基酯 (0.7 ml, 5.4 mmol)。然后在 -18 °C 下往其中加入 2-(1-金刚烷基)-N-戊基乙胺盐酸盐 (中间体 1-1) 的游离碱 (1.5 g, 5.3 mmol) 的无水四氢呋喃 (15 ml) 溶液。将其在 0 °C 搅拌 1.5 小时，往该反应混合物中加入乙酸乙酯 (100 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100 ml)，使其分配。有机层顺序用 10% 柠檬酸水溶液 (100 ml)、水 (100 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (100 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩有机层，浓缩物经硅胶柱色谱纯化，得到 1.9 g (85%) 油状的 3-(叔丁氧羰基氨基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺。

在冰冷却下，将 4.0N 氯化氢/1,4-二噁烷 (22 ml, 88 mmol) 加到 3-(叔丁氧羰基氨基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (1.9 g, 4.4 mmol) 中。并将该混合物搅拌 1 小时 15 分钟。减压浓缩反应混合物，得到 1.4 g (89%) 目标物的盐酸盐。往该盐酸盐中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (80 ml)，并将其用氯仿 (80 ml) 萃取。氯仿层用饱和氯化钠水溶液 (80 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压浓缩氯仿层，得到油状的 3-氨基丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺。

将 3-氨基丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺溶于无水四氢呋喃 (10 ml)，并将该溶液在冰冷却下搅拌。将 4-吡啶甲醛 (0.42 ml, 4.3 mmol) 加到该溶液中，并将其在室温搅拌 3 小时。减压浓缩

反应混合物，得到 1.7 g (定量) 油状的标题化合物。

IR (neat): 2901, 1713, 1644, 1454 cm^{-1}

实施例 22

• 3-(4-吡啶基甲基氨基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 22-1)

将 3-(4-吡啶基亚甲基氨基)丙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 21-1) (1.6 g, 3.9 mmol) 溶于甲醇，将 10% 钨碳 (催化量的) 加到该溶液中，并将该混合物在 1 个大气压的氢气和室温下搅拌 7 小时。滤除 10% 钨碳，减压浓缩滤液，浓缩液经硅胶柱色谱纯化，得到 0.58 g (36%) 油状的标题化合物。

IR (neat): 3313, 2902, 2846, 1636, 1451 cm^{-1}

实施例 23

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-[4-(2-氰基)吡啶基]丙基]-1-戊基脲 (化合物 23-1)

在室温和氮气氛围下，将三甲基甲硅烷基氰化物 (1.2 ml, 9.4 mmol) 和三乙胺 (0.65 ml, 4.7 mmol) 加到 4-[3-[3-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-戊基脲基]丙基]吡啶 N-氧化物 (化合物 16-1) (1.0 g, 2.3 mmol) 的无水乙腈 (1.5 ml) 的溶液中，并将该混合物回流过夜。将反应混合物分配到氯仿 (40 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (40 ml) 中。有机层用饱和氯化钠水溶液 (10 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，滤出所得残余物，并用二异丙基醚洗涤，得到 730 mg (73.0%) 结晶的标题化合物。

IR (KBr): 3334, 2900, 2845, 2234, 1621, 1534 cm^{-1}

mp: 112.0-123.0 °C

实施例 24

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-[4-(2-氨基甲基)吡啶基]丙基]

基]-1-戊基脲 (化合物 24-1)

在氮气氛下, 将催化量的 10%钨碳加到 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-[4-(2-氰基) 吡啶基] 丙基]-1-戊基脲 (化合物 23-1) (0.20 g, 0.46 mmol) 的甲醇 (2.0 ml) 溶液中, 并将该混合物在氢气氛下搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤, 减压蒸发溶剂, 将所得残余物分配到乙醚 (50 ml) 和水 (50 ml) 中。将 2N 氢氧化钠水溶液 (10 ml) 加到水层中, 将其进一步用乙醚 (50 ml) 萃取。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液 (10 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 滤出所得残余物, 用二异丙基醚洗涤, 得到 151 mg (74.4%) 结晶的标题化合物。

IR (KBr): 3346, 2901, 2845, 1621, 1538 cm^{-1}

mp: 88.0-95.0°C

实施例 25

• 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-[4-(2-羧基) 吡啶基] 丙基]-1-戊基脲 (化合物 25-1)

在室温下, 将 6N 盐酸 (1.5 ml, 9.2 mmol) 加到 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-[4-(2-氰基) 吡啶基] 丙基]-1-戊基脲 (化合物 23-1) (0.20g, 0.46 mmol) 中, 并将该混合物回流过夜。减压蒸发反应混合物的溶剂, 滤出所得结晶, 用丙酮洗涤。将结晶溶于氯仿 (40 ml), 该溶液顺序用水 (40 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (10 ml) 洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 减压蒸发溶剂, 得到 132 mg (63.0%) 标题化合物。

IR (KBr): 3326, 2905, 2848, 1704, 1621, 1539 cm^{-1}

mp: 130°C

实施例 26

• 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-[4-(2-羟甲基) 吡啶基] 丙基]-1-戊基脲 (化合物 26-1)

在氮气氛围和冰冷却下，将 1.0M 硼烷-四氢呋喃复合物的四氢呋喃溶液 (0.66 ml, 0.66 mmol) 加到 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-[4-(2-羧基)吡啶基]丙基]-1-戊基脲 (化合物 25-1) (0.10g, 0.22 mmol) 的无水四氢呋喃 (0.7 ml) 溶液中，并将该混合物在室温搅拌 4.5 小时。在冰冷却下，将水 (3 ml) 加到反应混合物中，并将其分配到乙酸乙酯 (15 ml) 和 0.1% 氢氧化钠水溶液 (10 ml) 中。有机层用饱和氯化钠水溶液 (10 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，所得残余物经硅胶柱色谱纯化，得到 53 mg 油状的标题化合物的硼烷配盐。

IR (neat): 3342, 2904, 1630, 1531 cm^{-1}

实施例 27

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-[4-(2-甲基)吡啶基]丙基]-1-戊基脲 (化合物 27-1)

在室温下，将对甲苯磺酰氯 (23 mg, 0.12 mmol) 加到 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-[4-(2-羟甲基)吡啶基]丙基]-1-戊基脲 (化合物 26-1) (50 mg, 0.11 mmol) 和三乙胺 (20 μl , 0.13 mmol) 在无水二氯甲烷 (1.0 ml) 中的溶液中，并将该混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物分配到氯仿 (9 ml) 和水 (10 ml) 中，有机层经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，所得残余物经硅胶柱色谱纯化。将催化量的 10% 钨碳加到所得对甲苯磺酰基形式的甲醇 (1 ml) 溶液中，并将该混合物在氢气氛围下搅拌 7 天，得到 18 mg (38%) 油状标题化合物。

IR (neat): 3345, 2903, 2847, 1624, 1534 cm^{-1}

实施例 28

• 1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-1-(2-氨基乙基)-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物 28-1)

在冰冷却下，将 6N 盐酸 (15 ml) 加到 1-[2-(乙酰氨基)乙基]-1-[2-(1-金刚烷基)乙基]-3-[3-(4-吡啶基)丙基]脲 (化合物

1-103) (1.02 g, 2.39 mmol)的甲醇(10 ml)溶液中,并将该混合物在90℃加热搅拌3天。用1N氢氧化钠水溶液(10 ml)中和该反应混合物,往其中加入氯仿(50 ml)和水(10 ml),并分层。有机层用饱和氯化钠水溶液(50 ml)洗涤并经无水硫酸镁干燥,减压蒸发溶剂。残余物经硅胶柱色谱纯化,得到200 mg (21.7%)油状的标题化合物。

IR(neat): 3306, 2902, 2846, 1629, 1605, 1537, 753 cm^{-1}

实施例 29

• 4-[2-[N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基羰基甲氧基]乙氧基]吡啶 N-氧化物 (化合物 29-1)

在冰冷却下,将2-(1-金刚烷基)-N-戊基乙胺盐酸盐(中间体1-1) (0.50 g, 1.7 mmol)加到二甘醇酰氯(0.31 ml, 2.6 mmol)和三乙胺(0.70 ml, 5.1 mmol)的无水二氯甲烷(6 ml)溶液中,并将该混合物在室温搅拌过夜。将甲醇(5 ml)加到该反应混合物中,将其搅拌3小时。减压蒸发溶剂,将残余物分配到乙酸乙酯和水(分别为15 ml)中,有机层用饱和氯化钠水溶液(5 ml)洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,所得残余物经硅胶柱色谱纯化,得到0.39g (60%)油状的2-甲氧羰基甲氧基乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺。

然后,在冰冷却下,将硼氢化钠(0.18 g, 4.8 mmol)加到2-甲氧羰基甲氧基乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺(0.37 g, 0.96 mmol)的甲醇(3 ml)溶液中,并将该混合物在室温搅拌过夜。将水(10 ml)加到反应混合物中,将其搅拌10分钟。然后往其中加入水(20 ml)和乙酸乙酯(30 ml),并分层。有机层用饱和氯化钠水溶液(10 ml)洗涤并经无水硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂,所得残余物经硅胶柱色谱纯化,得到74 mg (22%)油状的2-(2-羟基乙氧基)乙酸 N-[2-(1-金刚烷基)乙基]-N-戊基酰胺。

然后,在室温下,将4-硝基吡啶 N-氧化物(24 mg, 0.17 mmol)和碳酸钾(28 mg, 0.20 mmol)加到2-(2-羟基乙氧基)乙酸 N-[2-(1-

金刚烷基) 乙基]-N-戊基酰胺 (60 mg, 0.17 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (0.4 ml) 溶液中, 并将该混合物在 60℃ 搅拌 2 天。减压蒸发溶剂, 所得残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 39 mg 油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.93 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 6H), 1.47-1.60 (m, 8H), 1.61-1.67 (m, 3H), 1.68-1.76 (m, 3H), 1.97 (brs, 3H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 4H), 6.81-6.86 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H)

实施例 30

• 2-[2-(4-吡啶基氧) 乙氧基] 乙酸 N-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-N-戊基酰胺 (化合物 30-1)

在室温和氮气气氛下, 将催化量的 10% 钨碳加到 4-[2-[N-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-N-戊基羰基甲氧基] 乙氧基] 吡啶 N-氧化物 (化合物 29-1) (39 mg, 0.088 mmol) 和乙酸酐 (20 μl , 0.18 mmol) 在甲醇 (0.4 ml) 和乙酸 (0.1 ml) 的混合溶剂中的溶液中, 并将该混合物在氢气气氛下搅拌 4 天。用硅藻土过滤该反应混合物, 减压蒸发滤液的溶剂, 残余物分配到乙酸乙酯 (20 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 中。有机层用饱和氯化钠水溶液 (10 ml) 洗涤并经无水硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 所得残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到 16 mg (42%) 油状标题化合物。

IR (neat): 2903, 1651, 1592 cm^{-1}

实施例 31

• 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-氧代-3-(4-吡啶基) 丙基]-1-戊基脒 (化合物 31-1)

在冰冷却下, 将 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘杂茂 (benziodoxol)-3(1H)-酮 (221 mg, 0.520 mmol) 加到 1-[2-(1-金刚烷基) 乙基]-3-[3-羟基-3-(4-吡啶基) 丙基]-1-戊基脒 (100 mg, 0.234 mmol) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液中, 使温度升至室温, 并将其搅拌 1 小时。该反应混合物再次用冰冷却, 将乙酸乙酯 (10 ml)、

饱和亚硫酸钠水溶液 (5 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (5 ml) 加到反应混合物中, 并将其搅拌 15 分钟。将反应混合物分配到乙酸乙酯 (50 ml) 和水 (10 ml) 中, 有机层顺序用饱和亚硫酸钠水溶液 (5 ml)、饱和碳酸氢钠水溶液 (5 ml) 和饱和氯化钠水溶液 (25 ml) 洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 减压蒸发溶剂, 得到 87.3 mg (87.8%) 无色结晶的标题化合物。

IR (KBr): 3328, 2901, 2847, 1710, 1619, 1540 cm^{-1}

mp: 103.5–104.0 °C

[C] 制剂

下面显示了使用本发明化合物的口服制剂和注射剂的一般制剂实施例。

1) 片剂

配方 1 (100 mg)

本发明化合物	1 mg
乳糖	66.4 mg
玉米淀粉	20 mg
羧甲基纤维素钙	6 mg
羟丙基纤维素	4 mg
硬脂酸镁	0.6 mg

上述配方的片剂用 2 mg/片的包衣剂 (为常规包衣剂, 例如羟丙基甲基纤维素、大粒凝胶或硅氧烷树脂), 获得所需的包衣片。(包衣剂可同样应用于下面的片剂)。通过适当改变本发明化合物和添加剂的量可获得所需的片剂。

2) 胶囊

配方 1 (150 mg)

本发明化合物	5 mg
乳糖	145 mg

通过适当改变本发明化合物与乳糖的混合比例可获得所需胶囊。

3) 注射剂

配方 1 (10 ml)

本发明	10-1000 mg
氯化钠	90 mg
氢氧化钠	适量
盐酸	适量
无菌纯化水	适量

通过适当改变本发明化合物与添加剂的比例可获得所需的注射剂。

[D] 药理学试验

按照 Tsuji 等的方法 (Inflamm. res. 46 (1997) 193-198), 通过体内试验研究对由脂多糖 (LPS) 刺激诱发的 TNF- α 生成的抑制作用。

使用体重为约 200 g、约 8 周龄的雌性大鼠作为试验动物 (每组 5 只)。将得自沙门氏菌的 LPS 溶于生理盐水, 制备 LPS 溶液 (1 mg/ml)。将各种试验物质溶于或均匀地悬浮于 1% 甲基纤维素溶液, 得到试验物质-制剂液体。

将上述 LPS 溶液 (0.5 ml/kg) 施于大鼠的爪垫。LPS 给药后, 立即经口服给予试验物质-制剂液体 (包含 10 mg/kg 或 3 mg/kg 试验物质)。LPS 给予后 2 小时, 从腹动脉收集血样并在 4°C 和 3000 rpm 离心 10 分钟。用 TNF- α 特异性 ELISA 试剂盒测定所得血浆中的 TNF- α 水平。未施与 LPS 的组 (对照) 的血浆中没有观察到 TNF- α 。

通过下式测定试验物质对 TNF- α 生成的抑制率。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(A-B)/A] \times 100$$

A: 未给予试验物质组的血浆 TNF- α 水平

B: 给予了试验物质组的血浆 TNF- α 水平

(结果)

当经口服给予大鼠试验物质 (10 mg/kg 或 3 mg/kg) 时, 计算对

TNF- α 生成的抑制率(%), 许多本发明化合物对 TNF- α 的生成表现出高抑制率。表 1 显示了口服给予 10 mg/kg 的试验结果, 表 2 显示了口服给予 3 mg/kg 的试验结果。

表 1

试验物质	抑制率 (%)	试验物质	抑制率 (%)
化合物 1-1	92.1	化合物 1-42	86.7
化合物 1-18	78.9	化合物 1-43	67.6
化合物 1-20	60.0	化合物 1-44	93.7
化合物 1-22	87.0	化合物 1-45	91.1
化合物 1-24	95.8	化合物 1-55	78.1
化合物 1-25	89.0	化合物 1-66	79.4
化合物 1-26	95.5	化合物 1-68	79.0
化合物 1-27	81.3	化合物 1-70	87.9
化合物 1-28	90.4	化合物 1-120	95.1
化合物 1-31	92.6	化合物 1-139	94.1
化合物 1-32	62.4	化合物 2-1	91.5
化合物 1-34	70.8	化合物 2-3	51.8
化合物 1-35	82.5	化合物 6-1	50.5
化合物 1-37	84.3	化合物 7-1	71.5
化合物 1-38	92.3	化合物 11-1	50.8

表 2

试验物质	抑制率 (%)	试验物质	抑制率 (%)
化合物 1-10	63.0	化合物 4-1	42.8
化合物 1-78	61.5	化合物 5-3	49.4
化合物 1-84	35.5	化合物 5-4	62.6
化合物 1-95	70.8	化合物 5-5	42.8
化合物 1-111	85.1	化合物 5-6	41.7
化合物 1-137	82.1	化合物 10-16	62.8
化合物 2-7	78.7	化合物 10-17	53.8
化合物 2-9	84.5	化合物 14-1	36.3
化合物 2-11	53.5	化合物 15-1	73.8
化合物 2-14	87.3	化合物 16-1	74.3
化合物 2-15	68.1	化合物 18-1	55.7
化合物 2-18	87.3	化合物 18-3	56.6
化合物 2-20	82.1	化合物 27-1	68.6
化合物 3-4	76.1	化合物 31-1	46.8

工业实用性

药理学试验的结果清楚地显示出,由于本发明化合物表现出出色的 TNF- α 生成抑制作用,本发明化合物可用于广泛的医药用途,作为其中有 TNF- α 参与的疾病的治疗剂,例如自身免疫疾病如类风湿性关节炎、克隆病和系统性红斑狼疮、恶病质、急性感染性疾病、变态反应、发热、贫血、糖尿病等。