



(12) 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 90102708.1

[51] Int.Cl³

C07C229 / 34

(43) 公开日 1990年12月19日

[22] 申请日 90.5.5

[30] 优先权

[32]89.5.5 [33]GB [31]8910374.1

[71] 申请人 帝国化学工业公司

地址 英国英格兰伦敦

[72] 发明人 拉尔夫·豪 戴维·詹姆斯·利康特
巴尔比尔·星·劳

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 孟八一 林玉贞

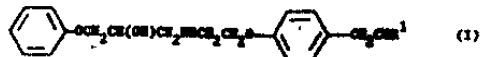
C07C225 / 16 A61K 31 / 195
A61K 31 / 135

说明书页数: 33 附图页数:

[54] 发明名称 α -羟基-3-苯氧基丙胺衍生物及其制造

[57] 摘要

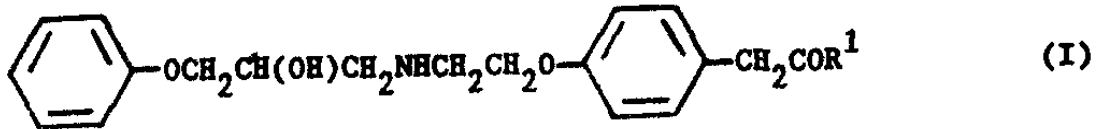
本发明公开了式中 R¹ 为羟基或 C₁₋₁₀ 烷基的式(I)化合物及其体内可水解酯和其盐, 它们用作肥料症和有关病症的治疗剂。本发明还公开了上述化合物及其中间体的制备方法。



> 20 <

权 利 要 求 书

1. 式(1) 化合物及其体内可水解的酯和药学上可接受的盐, 式(1) 为



式中R'是羟基或C₁₋₁₀烷基。

2. 权利要求1的化合物, 其中R'是羟基。

3. 权利要求1的化合物, 其中R'是C₁₋₆烷基。

4. 权利要求3的化合物, 其中R'是甲基, 乙基, 正丙基, 异丁基, 正丁基或正己基。

5. 权利要求1的化合物, 该化合物是

4-[2-(2-羟基-3-苯氧基丙氨基)乙氧基]苯乙酸;

(S)-4-[2-(2-羟基-3-苯氧基丙氨基)乙氧基]苯乙酸。

6. 权利要求1的化合物, 该化合物是

1-[4-(2-(2-羟基-3-苯氧基丙氨基)乙氧基)苯基]-丙-2-酮,

(S)-1-[4-(2-(2-羟基-3-苯氧基丙氨基)乙氧基)苯基]-丙-2-酮,

1-[4-(2-(2-羟基-3-苯氧基丙氨基)乙氧基)苯基]-丁-2-酮,

(S)-1-[4-(2-(2-羟基-3-苯氧基丙氨基)乙氧基)苯基]-丁-2-酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 戊—2—酮,

(S) —1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 戊—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] —3—甲基丁—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 己—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] —4—甲基戊—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 庚—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 辛—2—酮和

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 壬—2—酮。

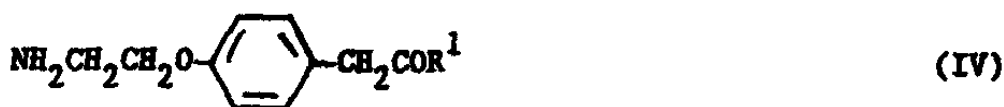
7. 权利要求1 至6 中任一权项的化合物, 其中(S) 绝对构型在—CH(OH)—基团上。

8. 药用组合物, 该组合物含有权利要求1 至6 中任一权项的化合物及药学上可接受的载体。

9. 药用组合物, 该组合物含有权利要求 7 的化合物和药学上可接受的载体。

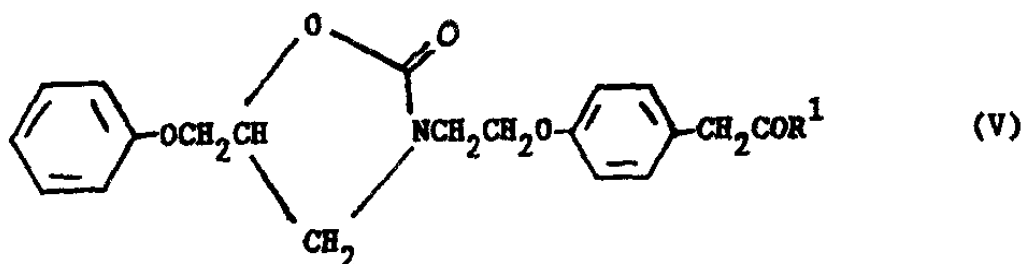
10. 制备权利要求1 中定义的式(I) 化合物及其体内可水解的酯和药学上可接受的盐的方法, 该方法包括

a) 将式(II) 或(III) 化合物与式(IV) 化合物反应, 式(II) 和(III) 、(IV) 为



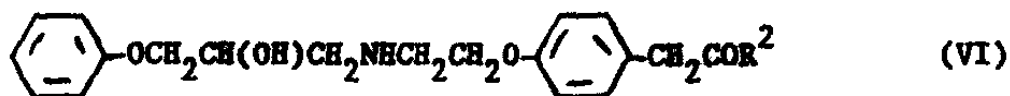
式中R'的定义同权利要求1, L是可取代基团; 或

b) 水解式(V)化合物, 式(V)为



式中R'的定义同前; 或

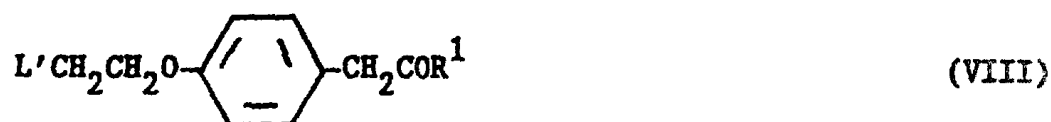
c) 水解式(VI)化合物, 得R'为羟基的式(I)化合物, 式(XI)为



式中 R^2 是可水解基团;

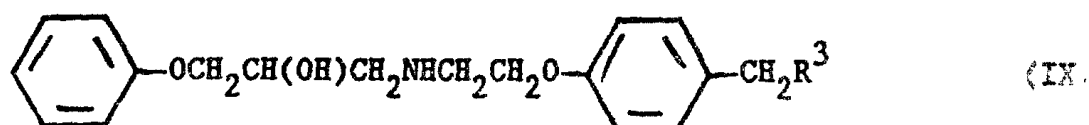
d) 将式(VII) 化合物与式(VIII) 化合物反应, 式(VII) 和

~~(VII) 和 (VIII)~~



式中 R^1 的定义同前, L' 是离去基团; 或

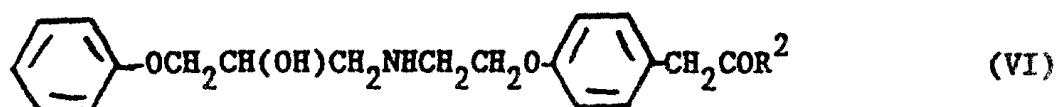
e) 将式(IX) 化合物去保护, 式(IX) 为



式中 R^1 的定义同前, R^3 是 $-\text{COR}'$ 带有保护基的衍生物; 和

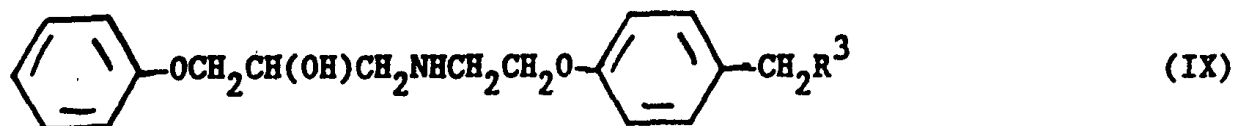
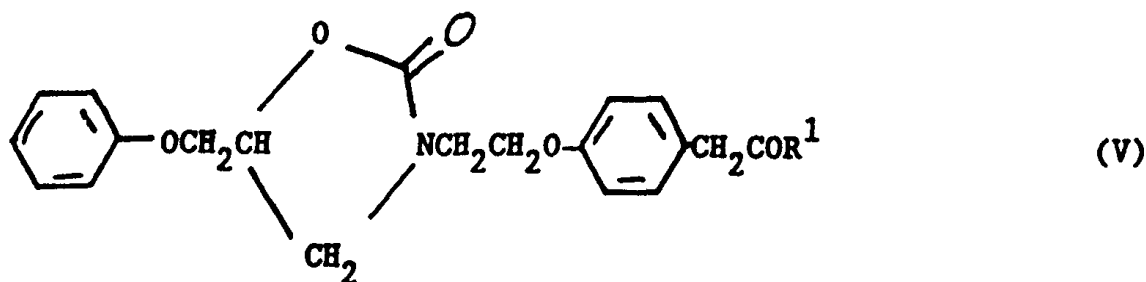
必要时, 将上述化合物制备成体内可水解的酯或药学上可接受的盐。

11. 式(VI) 的化合物, 式(VI) 为



12. 权利要求11的化合物, 其中R²是C₁₋₆ 烷氧基或氨基(—NH₂)。

13. 式(V)和式(IX)的化合物, 式(V)和式(IX)为



式中R¹的定义同权利要求1, R³是带保护基的—COR¹的衍生物。

14. 式(XIV)的化合物, 式(XIV)为

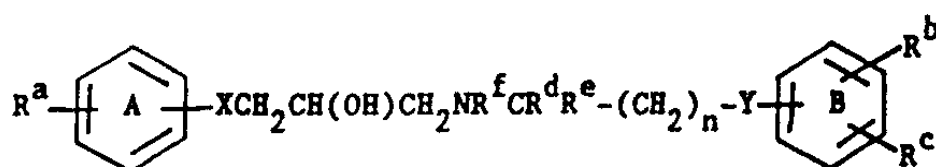


式中Z是氨基, 保护的氨基或离去基团如卤素或磺酰氧基; R^{1a}是C₁₋₁₀ 烷基。

2-羟基-3-苯氧基丙胺衍生物及其制备

本发明涉及2-羟基-3-苯氧基丙胺衍生物，具体地讲，涉及含有苯乙酰基的上述化合物及其衍生物。本发明还涉及制备上述化合物的方法和中间体；涉及上述化合物的医疗用途和含有它们的药用组合物。将本发明化合物施于温血动物可提供产热效应，即刺激产热作用。施用本发明化合物具有下述用途，例如治疗肥胖症及有关病症如并发成人早期糖尿病的肥胖症。

英国专利1245148号公开了下式化合物：



式中 R^a 是氢，卤素，低级烷基，苯基，低级烷氧基或苯基取代的低级烷基；

R^b 是氢，多至两个卤素原子，低级烷基或低级烷氧基；

R^c 是吸电子的极性取代基，可包括下述基团，如羧基，低级烷氧基羰基，甲酰基，低级烷酰基，氨甲酰基，磺基，亚磺基，烷氧磺酰基，烷氧亚磺酰基，氨磺酰基，氰基，叠氮基，硝基，三氟甲基或通过亚甲基或亚乙基与式中苯环隔开的任何基团；

R^d 和 R^e 分别是氢或低级烷基；

R^f 是氢或低级烷基，烷酰基或苄基；

式中的苯环A或B可任意被 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 取代形成萘基；

X是氧或硫；

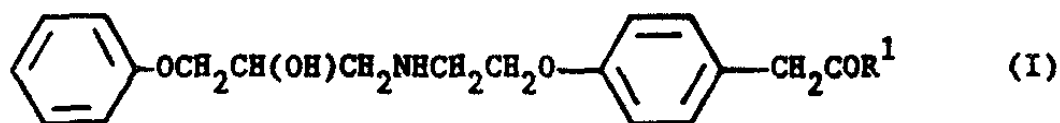
Y是氧, 硫, 或亚硫酰基, 磺酰基或亚氨基, 和n是1, 2或3; 或者Y是化学键并n是0, 1, 2, 3或4;

式中“低级”一词意指多至4个碳原子。

上述化合物被描述为具有阻断 β —肾上腺素能受体的能力, 可用于治疗或预防心功能紊乱如心绞痛和心律失常或用于治疗高血压。该专利申请还报道了各化合物对心脏功能影响的生物学数据。

现在, 我们发现了与上述通式化合物有关的一小类化合物, 这些化合物在几乎不产生付作用的剂量下产生明显的产热作用。大家都知道: 就治疗肥胖症及有关病症的治疗剂而言, 产热作用的选择性(如对心脏无付作用)是至关重要的要求。

因此, 本发明提供式(I)化合物及其在体内可水解的酯和药学上接受的盐, 式(I)为:



式中 R^2 是羟基或 C_{1-10} 烷基。

一方面, R^2 是羟基。另一方面 R^1 是 C_{1-10} 烷基, 例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 正戊基, 正己基和正庚基。R优选的是 C_{1-6} 烷基, 例如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基和正己基。

式(I)化合物呈碱性, 可以分离, 并可以游离碱的形式或以其药学上可接受的酸成盐的形式应用。此外, 式中R是羟基的化合物是两性化合物, 可以以两性离子的形式应用, 即可作为药学上可接受的酸成盐或作为与能提供药学上可接受的阳离子的碱形成的盐使用。药学上可接受的酸成盐的优选实例包括与无机酸如卤氢酸(特别是盐酸或溴氢酸)形成的盐, 与有机酸形成的盐(如琥珀酸盐、柠檬酸盐、

乳酸盐、酒石酸盐、草酸盐)，和由酸性水溶性聚合物衍生的盐。与能提供药学上可接受阳离子的碱形成的盐的优选实例包括碱金属和碱土金属盐(如钠盐、钾盐、钙盐和镁盐)，铵盐和与适宜的有机碱(如三乙醇胺)形成的盐。

体内可水解的酯可在分子的羧基(—COOH)和/或羟基(—OH)上形成。体内可水解的酯是那些在人或动物体内能水解生成母体羟基化合物的药学上可接受的酯。上述的酯可用下法鉴别：在试验条件下将其给予试验动物(例如静脉注射)，随后检测试验动物的体液。适宜的体内可水解的羧基酯包括C₁₋₆烷基酯，适宜的体内可水解的羟基酯包括C₁₋₆烷酰基酯。

显然，式(1)化合物含一个或数个不对称碳原子，它们可以有旋光活性的对映体形式存在，也可以以无旋光活性的外消旋体形式存在。本发明包括所有的对映体，外消旋体和/或非对映体(当有两个或两个以上不对称碳原子存在时)，将治疗量的上述本发明化合物施予温血动物可提供产热作用。如何制备单个的对映体(如通过外消旋体的拆分或通过立体有择合成)和怎样测定产热性质(例如采用化合物的标准试验盐和药学上可接受的载体)是本专业熟知的。本发明的优选化合物是式中—CH(OH)基团的绝对构型为(S)的化合物，它们一般相应于这类化合物的左旋光学活性形式(—)。

本发明的具体化合物包括：

4—[2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基)乙氧基]苯乙酸，
(S) —4—[2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基)乙氧基]苯乙酸，
1—[4—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基)乙氧基]苯基—丙—2—酮，
(S) —1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基)乙氧基)苯基]—丙—2—酮，

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] —丁—2—酮,

(S) —1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] —丁—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 戊—2—酮,

(S) —1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 戊—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] —3—甲基丁—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 己—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] —4—甲基戊—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 庚—2—酮,

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 辛—2—酮和

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基) 乙氧基) 苯基] 壬—2—酮,

为了便于将本发明化合物或其体内可水解酯或药物上可以接受的盐用于包括人在内的温血动物, 特别是用于治疗肥胖症, 一般按标准制药方法将上述物质配制成药用组合物。

因此, 另一方面, 本发明提供了包括式(1) 化合物或其体内可水解酯或其药学上可接受盐以及药学可接受载体的药用组合物。

本发明的药用组合物可以按标准方法给药, 例如通过口服或非肠

道给药。为此，用本专业公知的手段将它们制备成下述制剂：例如，片剂，胶囊，丸剂，粉剂、水或油溶液，混悬液，乳化液及灭菌注射水或油溶液或混悬液。

通常，口服组合物是优选的。

用惯用赋形剂和本专业公知的方法可制得本发明的组合物。单元剂量形式（如片剂或胶囊）一般含有0.1—250mg活性成分，组合物中也可含有已知的用于治疗肥胖症和有关病症的其它活性成分，例如食欲抑制剂，维生素和降血糖剂。

本发明的第二方面是将式（I）化合物制剂成口服的持续释放（或缓释）的组合物（例如含不溶的或可膨胀的聚合物填充剂的基质片剂，或包衣的球形制剂）。

将式（I）化合物，必要时将其体内可水解的酯或其药学上可接受的盐，用于温血动物（包括人）以产生热作用时，应按下述剂量给药：每天给药剂量通常为0.002—20mg/kg体重，最好为0.02—10mg/kg体重，一次给药或必要时分数次给药。然而，专业人员是知道的：上述剂量必要时是可以根据待治疗病症的严重性、病人的年龄、性别及已知的医学原则而进行变更的。

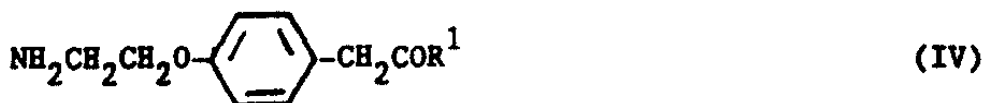
此外，本发明化合物能降低甘油三酯和胆固醇浓度，并能升高高密度脂蛋白的浓度，因此本发明化合物可用于治疗某些病例，在这些病例中，上述的降低（和升高）被认为是有益的。于是可将它们用于治疗高甘油三酯血症，高胆固醇血症和高密度脂蛋白（HDL）浓度过低的病例，以及用于治疗冠状血管、脑血管和外周动脉的粥样硬化病，心血管病及有关病症。

因此，本发明的第三方面是提供了一个降低甘油三酯和/或胆固醇浓度和/或增加高密度脂蛋白浓度的方法，该方法包括：将治疗有效量的式（I）化合物或其体内可水解的酯或其药学上可接受的盐给

予需要治疗的动物。本发明的另一方面还提供了—个治疗动脉粥样硬化的方法，该方法包括将治疗有效量的式(1)化合物或其体内可水解的酯或其药学上可接受的盐给予需要治疗的动物。按上述的用于产生热作用的相同方法将组合物制剂和给药。它们也可含有已知的用于治疗动脉粥样硬化和有关病症的其它活性成分，例如降脂药(如安妥明，降脂苯酰和二甲苯氧庚酸)；胆固醇生物合成抑制剂和HMG-CoA还原酶抑制剂(如lovastatin, simvastatin和pravastatin)；胆固醇吸收抑制剂如 β -谷甾醇和(乙酰CoA—胆固醇乙酰转移酶)抑制剂(如亚油甲苄胺)；阴离子交换树脂(如消胆胺，降脂2号树脂或交联葡聚糖的二烷氨基烷基衍生物)；烟醇，烟酸或其盐；维生素E和拟甲状腺素类。

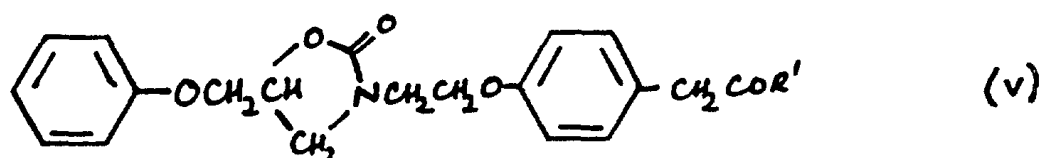
本发明的第四方面是提供制备式(1)化合物及其体内可水解酯和其药学上可接受盐的方法，该方法包括

a) 将下面的式(II)或(III)化合物与式(IV)化合物反应



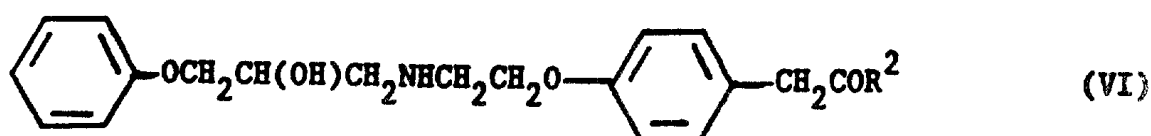
式中R¹的定义同前, L是可取代基团; 或

b) 水解式(V) 化合物, 式(V) 为



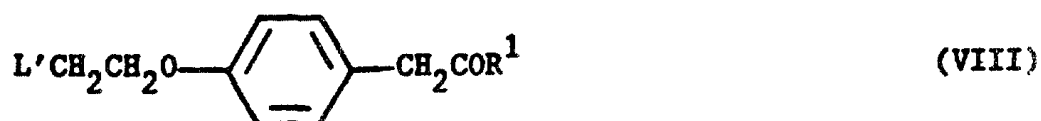
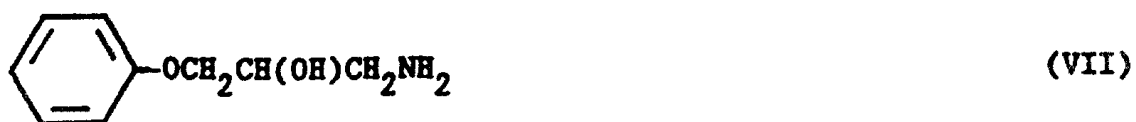
式中R¹的定义同前; 或

c) 水解式(VI) 化合物, 得 R¹ 为羟基的式(I) 化合物, 式(XI) 为



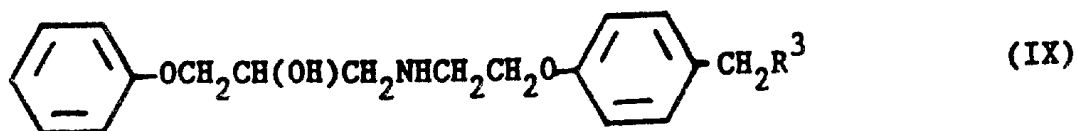
式中R²是可水解基团;

d) 将式(VII) 化合物与式(VIII) 化合物反应, 式(VII) 和(VIII) 为



式中R¹的定义同前, L' 是离去基团; 或

c) 将式(IX) 化合物去保护, 式(IX) 为



式中R³是基团—COR' 带有保护基的衍生物; 和

必要时, 将上述化合物制备成体内可水解的酯或药学上可接受的盐。

式(II) 或(III) 化合物与式(IV) 化合物的反应可在适宜的溶剂(如醇类例如乙醇或丙—2—醇) 中于10℃至110℃, 最好是在反应混合物的沸点温度或接近沸点温度下进行。式(III) 化合物中的L 可以是卤素(如氯或溴) 或磺酰氧基(如对甲苯磺酰氧基或甲磺酰氧基) 。

式(IV) 化合物可用专业人员熟知的惯用方法制得。例如通常可按下法制备; 将化合物(X) 与式(XI) 化合物反应, 式(X) 和(XI) 为

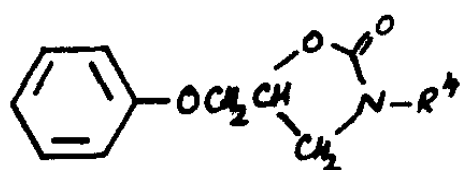


上述反应可用重氮二羧酸二乙酯和三苯基膦采用Mitsunobu反应。在此反应中, 最后将氨基(和羧基, 如果存在的话) 保护起来, 反应

后按惯用方法除去保护基。适宜的氨基保护基的实例包括邻苯二甲酰基和叔丁氧羰基。式(XI) 化合物可按下述实施例中描述的方法制备。

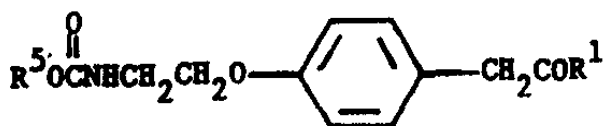
在已知条件(如在适宜溶剂中碱水解) 下可将式(V) 化合物于 beta-blocker 装置中水解成式(I) 化合物。

式(V) 化合物可按下法制备: 将式(XI) 化合物与式(XII) 化合物反应, 式(XII) 为



(XII)

式中 R^4 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。此反应可接惯用的任何方法, 如按类似于式(X) 和(XI) 化合物反应的方法进行。另一方法也可制得式(V) 化合物, 即, 将式(XII) 化合物(其中R 是氢) 与式(VIII) 化合物按上述方法反应。还有一个方法也可制得式(V) 化合物: 将式(II) 化合物与式(XIII) 化合物反应, 式(XIII) 为



(XIII)

式中 R^1 的定义同前, $R^5\text{O}-$ 是离去基团, 例如 $R^5\text{O}-$ 是 C_{1-4} 烷氧基。

式(XII) 化合物(其中 R^4 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) 可按下法制备: 将式(II) 化合物与式(X) 化合物(其中可任意保护羟基) 的N-烷氧羰基衍生物(如叔丁氧羰基氨基乙醇的四氢吡喃基醚) 反应。式(XII)

化合物(其中 R^4 是氢)可按惯用方法制得。式(VIII)和(XIII)化合物可通过将式(XI)化合物按惯用方法烷基化而制得。

按类似于式(III)和(IV)化合物间的反应条件通常进行式(VII)和(VIII)化合物间的反应。 L' 的定义同上述的 L 。

在式(VI)化合物中,可水解基团 R 的实例包括 C_{1-6} 烷氧基和 $-NH_2$,于是, $-COR^2$ 表示 C_{1-6} 烷基酯或伯酰胺基团。在惯用条件下可将上述的基团水解(酸水解,碱水解,酶水解)成羧基。适宜的酸水解条件是强矿酸如盐酸,硫酸或磷酸,反应温度通常为 $20^\circ-110^\circ C$,溶剂为极性溶剂(如水, C_{1-4} 烷醇如甲醇或乙醇,或乙酸)。反应中可方便地分离得到式(I)化合物(其中 R' 是羟基)的相应的矿酸盐。此外也可采用碱性条件,例如氢氧化锂,氢氧化钠或氢氧化钾,溶剂为常用的适宜溶剂或稀释剂如 C_{1-4} 烷醇水溶液,反应温度为 $10^\circ-110^\circ C$,也可用卤金属盐如氯化锂于极性溶剂(如二甲基亚砷)中进行水解。还有其它的制备方法,当 $-COR^2$ 是叔丁氧羰基时,可按下法进行分解反应:例如,于 $100-220^\circ C$,不用溶剂或在适宜溶剂(如二苯基醚)中进行热分解反应。

按类似于上述的制备式(I)化合物的方法,用苄基保护氨基,可制得式(VI)化合物。

式(VI)化合物,特别是 R^2 为 $-NH_2$ 的式(VI)化合物也具有产热作用。因此,本发明的第五方面是提供了式(VI)化合物及其在医疗上的用途(特别是用于治疗肥胖症及有关病症)和含有它们的药用组合物。按类似于上述式(I)化合物的方法应用式(VI)化合物和将其制剂。

在式(IX)化合物的去保护中, R^3 可以是乙缩醛(例如2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基或2-乙基-1,3-二氧戊环-2-基)。这样的基团很容易通过酸水解转变成 $-COR'$ (其中 R' 是烷基)。按类

似于本文描述的制备式(I) 化合物的方法, 可制得式(IX) 化合物。

部分式(IV) 和(VIII) 化合物是新化合物, 因而, 本发明的第六方面是提供了式(XIV) 化合物, 式(XIV) 为



式中Z是氨基, 保护的氨基或离去基团如卤素或磺酰氧基; R^{1a} 是 C_{1-10} 烷基。

按惯用方法可制得体内可水解的酯, 例如, 将羧基与醇反应。专业人员也清楚: 式(VI) 和(IX) 中的基团 R^2 和 R^3 在体内都是可以水解的。

药学上可接受的盐可按下法制备: 将式(I) 化合物按惯用方法与适宜的酸反应。另外, 如需卤化氢盐时, 将本发明化合物的游离碱与计量的相应的苺基卤一起氢化, 可方便地制得。

下面的生物试验方法, 数据和实施例用于解释本发明。

用下述的一个或数个标准试验可证明式(I) 化合物的产热作用:

(a) 将大鼠放于冷环境(4°C) 中冷适应10天, 以增加其产热作用的能力, 然后将它们移至中度热环境(29°C), 三小时后测量中心温度以确定基线温度值, 皮下或口服给予试验化合物的水溶液或混悬液, 其中含0.45% (W/V) 的氯化钠, 0.25% (W/V) 的吐温80。1小时后再测量中心温度。在此试验中, 皮下注射剂量为 $15\text{mg}/\text{kg}$ 或更小量时, 能引起中心温度具有统计学意义的增加(约增加 0.3°C 或更多) 的化合物, 被认为是具有明显活性的化合物。该试验作为忌食期间引起的降低产热作用的模型。

(b) 将大鼠于 4°C 冷适应4天以增加它们的产热能力, 然后移至温暖

环境(23℃) 2天, 次日, 按(a)中描述的方法皮下注射或口服给予试验化合物, 1小时后处死动物, 切出肩胛间的棕色脂肪组织(BAT) 层, 通过差速离心制备BAT线粒体, 测定键合的 GDP(Holloway et al., International Journal of Obesity, 1984, 8, 295) 作为产热活性的量度。每一次试验包括只给予溶液/混悬液载体的对照组和给予喘息定硫酸盐(1mg/kg) 的阳性对照组。试验化合物以0.1, 0.3, 1.0, 3.0和10mg/kg的量按常规给药, 用对喘息定产生的键合GDP的影响来表示试验结果。根据结果, 经线性回归分析计算出产生50%喘息定作用的必须剂量(ED_{50})。在本试验中, 如果化合物引起键合 GDP明显升高(与对照组比), 则认为该化合物是活性化合物。本试验用于表明: 试验(a) 中观察到的产热作用是通过增加对BAT的影响而不是通过某些非特异的或有毒害的机制调控的。

(c) 将大鼠于中度热环境(29℃) 适应2周以降低 BAT调控的非颤抖产热作用的能力。在最后的三天, 采用连续测定心率的装置训练试验动物, 将动物通过脚踏板电极与能连续读出心率的 ECG积分仪相连。以试验(b) 中测定的 ED_{50} 的剂量皮下注射或口服给予试验化合物, 给药后15—30分钟测定心率。然后用试验(b) 中测定的 ED_{50} 的倍数剂量, 重复上述过程, 直至心率(HR) 达到或超过 500次/分为止, 计算引起心率500次/分的需要剂量(D_{500} 剂量)。

D_{500} 与试验(b) 中的 ED_{50} 的比率可定义为选择性指数(SI), 该比率可测量本发明化合物对与心血管系统相对的 BAT 的选择性。当 $SI > 1$ 时, 我们认为该化合物具有明显的选择性; 当 $SI < 1$ 时, 则认为该化合物没有选择性(例如喘息定的 $SI = 0.06$)。

(d) 将大鼠于 4℃冷适应4天以增加它们产热作用的能力, 然后移至温暖环境(23℃) 2天。在第三天, 用一密闭的氧耗装置[参见 Alundel et al., 1984, J. Appl. Physiol. Respirat. Environ.

Exercise Physiol., 1984, 57 (5) 1591-1593], 测定动物的基础代谢率。然后将试验化合物的水溶液或混悬液[其中含0.45%(W/V)的氯化钠和0.25%(W/V)的吐温80]以约10mg/kg的剂量口服或皮下注射给予大鼠。给药至少1小时后测定代谢率。与仅给予溶液或混悬液载体的对照组动物相比较,如果能引起代谢率明显增加(Student的t检验: $P < 0.5$)时,可认为该化合物在本试验中是活性化合物。

在上述试验中,式(I)化合物一般能产生下列的作用,而不产生明显的毒性:

试验(a): 皮下注射剂量 $< 15 \text{ mg/kg}$ 后,增加中心温度约 0.5°C (或更多);

试验(b): 对BAT线粒体中键合GDP,皮下注射或口服的 ED_{50} 为 $0.01-10 \text{ mg/kg}$;和

试验(c): 表明 $\text{SI} > 50$ 。

为了解释,在实施例5中描述的化合物在上述的试验中能产生下述影响:

试验(b): 皮下注射(口服)的 ED_{50} 为 0.23 mg/kg ;

试验(c): $\text{D}_{500} > 23 \text{ mg/kg}$ (口服); $\text{SI} > 100$ (口服);

试验(d): 口服 1 mg/kg 时, $6.6 \text{ ml O}_2 \text{ min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$

下述实施例解释本发明,其中,除另有说明外:

a) 除另有说明外,于 200 MHz 测定核磁共振(NMR)谱,以 d_6 -二甲基亚砜/ d_4 -乙酸为溶剂,四甲基甲硅烷(TMS)作内标,用 δ 值(百万分之一)表示相对于TMS的质子化学位移,用惯用缩写描述信号类型。

b) 实施例1用Merck硅胶(Art 7736),实施例2-13用Merck硅胶(Art 9385, 230-400目)进行层析,上述硅胶可从联邦德国Darmstadt的E. Merck公司购得。

- c) 溶液的pH值是用pH试纸测定的。
- d) 蒸发是用旋转蒸发器在减压下进行的。
- e) 熔点未经校正。

实施例1

4—[2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基) 乙氧基] 苯乙酸

将4—[2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基) 乙氧基] 苯乙酸于2N盐酸(10ml) 中用蒸汽浴加热4小时, 冷却, 过滤收集固体, 于丙酮水溶液中结晶得4—[2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基) 乙氧基] 苯乙酸盐酸盐(0.18g), m. p. 190℃。

元素分析: $C_{19}H_{24}ClN O_5$

计算值: C, 59.8; H, 6.3, N, 3.7; Cl, 9.3%

测定值: C, 59.6; H, 6.3, N, 3.6; Cl, 9.2%

按下法制备起始原料:

将4—(2—N—苄氨乙氧基) 苯乙酰胺(OLS2135678) (3.38g), 苯基缩水甘油醚(1.79g) 和150ml 乙醇的混合物加热回流18小时, 冷却, 减压蒸发溶剂, 残余物经干的闪层析, 用含10%甲醇的二氯甲烷洗脱, 得4.98g 4—[2—(N—苄基—N—(2—羟基—3—苯氧丙氨基) 乙氧基] 苯乙酰胺油状物。将其溶于10ml 甲醇和 30ml 乙酸中, 将得到的溶液在20巴压力和 60℃下用0.5g 10%(W/V) 钯/炭氢化48小时, 冷却, 过滤, 减压蒸发滤液, 将残余的油溶于乙醇, 并与HCl饱和的乙醚溶液一起加热, 沉淀出的固体于甲醇中结晶, 得 4.3g 4—[2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基) 乙氧基] 苯乙酰胺盐酸盐, m. p. 249℃;

元素分析: $C_{19}H_{25}ClN_2O_4$

计算值: C, 59.9, H, 6.6, N, 7.4; Cl, 9.3%

测定值: C, 60.0; H, 6.6, N, 7.4, Cl, 9.3%

实施例2

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基) 乙氧基) 苯基] 丙—2—酮

将 10g 4—(2—邻苯二甲酰亚氨基乙氧基) 苯丙—2—酮溶于 40ml 乙醇中, 于 0℃, 用 10ml 4.0%(重量) 的甲胺水溶液处理, 室温下搅拌 45 分钟, 用 20ml 水处理, 再搅拌 45 分钟, 减压除去乙醇, 用 30% NaOH 碱化残余物, 加入 100ml 水, 用乙酸乙酯提取(3×100ml), 合并有机相, 干燥, 蒸干, 层析, 用甲醇/乙醇乙酯(30:70) 洗脱。将含产物的馏分合并, 蒸发, 残余物溶于 100ml 丙—1—醇中, 与等摩尔量的苯基缩水甘油醚共热 3 小时, 减压蒸干, 层析, 用含 5% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 收集含产物馏分。于乙醇中结晶得 1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基) 乙氧基) 苯基] 丙—2—酮, m. p. 105—106℃;

元素分析: $C_{20}H_{25}NO_4$

计算值: C, 70.0; H, 7.3; N, 4.1%

测定值: C, 69.7; H, 7.2; N, 4.2%

NMR (CDCl₃) : 2.13 (s, 3H, CH₃), 2.80-3.10 (m, 4H, CH₂NCH₂), 3.62 (s, 2H, CH₂), 3.97-4.12 (m, 5H, OCH₂, OCH₂和 CHOH), 6.83-7.32 (m, 9H, 芳H)。

按下法制备起始原料

将 22.5g 4—羟基苯丙—2—酮, 28.6g N—(2—羟乙基) 邻苯二甲酰亚胺和 38.5g 三苯基膦溶于 1L 四氢呋喃中, 于 -5℃ 滴入 23ml 偶氮二羧酸二乙酯, 室温下搅拌过夜, 蒸干, 用 500ml 乙醚处理, 将其放于 4℃ 下过夜, 收集固体, 于乙醇中重结晶, 得 4—[2—邻苯二甲酰亚氨基乙氧基] 苯丙—2—酮, m. p. 116—117℃;

元素分析: $C_{19}H_{17}NO_4$

计算值: C, 70.6; H, 5.2; N, 4.3%

测定值: C, 70.5; H, 5.4; N, 4.4%

实施例3

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基)乙氧基)苯基]丙—2—酮

将1g 1—[4—((2—甲基—1,3—二氧戊环—2—基)甲基)苯氧基]—2—(对甲苯磺酰氧基)乙烷和0.4g 1—苯氧基—3—氨基丙—2—醇溶于10ml 二甲基亚砷中,于65℃加热12小时,冷却,室温下用冰冷却的50ml 2N盐酸处理1小时,用固体碳酸钠碱化,乙醚提取(2×50ml),合并醚液,干燥,蒸干,用少量丙酮处理残余物得固体,各方面均与实施例2产物相同。

按下法制备起始原料:

将30g 2—[4—[(2—甲基—1,3—二氧戊环—2—基)甲基)苯氧基]乙醇(EP—A—70133)溶于500ml吡啶中,于0℃和室温下各搅拌2小时,减压蒸去大部分吡啶,加入1.5L水,加入足够的碳酸氢钠饱和溶液调pH至约9,用乙醚提取(3×500ml),合并醚提液,先用100ml稀盐酸洗,后用饱和碳酸氢钠液洗几次,直至提取液呈碱性。干燥醚液,蒸干,得1—[4—((2—甲基—1,3—二氧戊环—2—基)甲基)苯氧基]—2—(对甲苯磺酰氧基)乙烷, m. p. 80℃(乙醇中结晶);

元素分析: C₂₀H₂₄O₆S

计算值: C, 61.2; H, 6.1%

测定值: C, 61.0; H, 6.1%

实施例4

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧丙氨基)乙氧基)苯基]丁—2—酮

将2.0g 1—[2—(4—(2—乙基—1,3—二氧戊环—2—基甲基)苯氧基)乙氨基—3—苯氧基丙—2—醇溶于33ml乙醇和33ml浓盐酸的混合物中,于65℃搅拌1.5小时,冷却,注入120ml水中,用氢氧化钠液碱化,乙酸乙酯提取(3×50ml),用盐水(2×50ml)洗提取液,干燥,减压蒸去溶剂,将残余的固体转变成盐酸盐,并于乙醇中结晶,得1.70g标题化合物的盐酸盐,白色结晶, m. p. 167—169℃;

元素分析: $C_{24}H_{28}ClNO_4$

计算值: C, 64.0; H, 7.1; N, 3.6%

测定值: C, 63.9, H, 7.2; N, 3.4%

NMR: 0.93 (t, 3H, $COCH_2CH_3$), 2.48 (q, 2H, $COCH_2CH_3$), 3.06—3.47 (m, 4H, CH_2NHCH_2), 3.68 (s, 2H, $ArCH_2CO$), 3.92—4.08 (m, 2H, $phOCH_2CH$), 4.22—4.38 (m, 3H, $CHOH$ 和 CH_2CH_2OAr), 6.88—7.35 (m, 9H, 芳H)。

按下法制备起始原料

a) 按下述方法制得 1—(4—羟基苯基)丁—2—酮: 将二乙基镉于甲苯中与 4—甲氧基苯乙酰氯作用, 然后在溴氢酸和乙酸的混合物中去甲基化(参见W. R. Biggerstaff et al. J. Med. Chem. 1964, 7, 110—113)。

b) 将 10.0g 1—(4—羟基苯基)丁—2—酮, 7.5ml 1, 2—乙二醇和100mg对甲苯磺酸溶于200ml甲苯中, 于Dean和Stark装置中充氮下回流搅拌2小时, 冷却, 用150ml 5%碳酸氢钠水溶液洗, 然后分别用水(2×100ml)和100ml食盐水洗, 干燥, 减压除去甲苯, 用己烷研磨残余的油, 得淡棕色固体, 于甲苯中结晶, 得10.2g 4—[(2—乙基—1,3—二氧戊环—2—基)甲基]苯酚, 白色结晶, m. p. 88—90℃;

元素分析: $C_{12}H_{16}O_3$

计算值: C, 69.2; H, 7.7%

测定值: C, 69.3; H, 7.8%

c) 将 10.0g 4—[(2—乙基—1, 3—二氧戊环—2—基) 甲基] 苯酚, 13.3g N—叔丁氧羰基氨基乙醇和16.3g 三苯基磷溶于 300ml 无水四氢呋喃中, 在冰浴温度和充氩下滴入 9.7ml 重氮二羧酸二乙酯, 于20℃放置64小时, 减压除去溶剂, 残余物溶于 600ml 乙醚中, 分别用2N 氢氧化钠水溶液 (2×150ml), 水 (2×100ml) 和饱和食盐水(100ml) 洗醚液, 分别用100ml 乙醚提取上述的水洗液, 合并醚液, 干燥, 减压蒸发, 残余物经层析纯化, 用含35%乙酸乙酯的己烷洗脱, 合并含产物馏分。于己烷中结晶, 得11.1g 1—叔丁氧羰基氨基—2—[4—(2—乙基—1, 3—二氧戊环—2—基) 甲基] 苯氧基] 乙烷, 白色结晶, m. p. 64-66℃;

元素分析: $C_{19}H_{27}NO_5$

计算值: C, 65.0; H, 8.3; N, 4.0%;

测定值: C, 65.4; H, 8.0; N, 4.2%。

d) 将1.50g 氢氧化钠(50%矿物油分散体) 混悬于220ml 无水二甲基甲酰胺中, 充氩和搅拌下, 加入 11.0g 上述步骤 c) 制得的产物, 于 50℃搅拌 1.5 小时, 冷却至0℃, 加入4.3ml 苯基缩水甘油醚, 于50℃搅拌 1.75 小时, 冷却, 倒入 1.2L 水中, 用乙酸乙酯提取(400ml, 250ml, 200ml), 合并提取液, 用 500ml 水洗, 干燥, 减压除去溶剂, 残余物经层析纯化, 用含60%乙酸乙酯的己烷洗脱, 将含产物的馏分合并, 蒸发, 用己烷研磨残余物得固体, 于环己烷中结晶, 得 4.0g 3—[2—(4—(2—乙基—1, 3—二氧戊环—2—基甲基) 苯氧基) 乙基]—5—(苯氧甲基) 噁唑烷—2—酮, 白色结晶, m. p. 88-89℃;

元素分析: $C_{24}H_{29}NO_6$

计算值: C, 67.4; H, 6.8; N, 3.3%

测定值: C, 67.4; H, 7.0; N, 3.2%

e) 将上述 d) 中制备的 4.0g 产物溶于 2N 12ml 氢氧化钠水溶液和 60ml 乙醇的混合物中, 充氮下回流 8 小时, 冷却, 注入 100ml 水中, 用二氯甲烷(3×60ml) 提取, 合并提取液, 用 60ml 食盐水洗, 干燥, 减压除去溶剂, 残留的固体于乙醇中结晶, 得 3.0g 1—[2—(4—(2—乙基—1, 3—二氧戊环—2—基甲基) 苯氧基) 乙氨基] —3—苯氧基丙—2—醇, 白色结晶, m. p. 101—103℃;

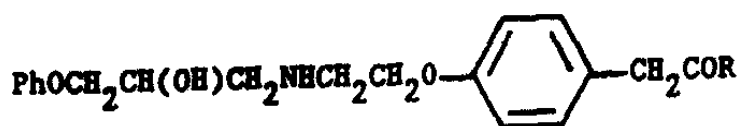
元素分析: C₂₃H₂₇NO₅

计算值: C, 68.8; H, 7.7; N, 3.5%

测定值: C, 69.1; H, 7.8; N, 3.4%

实施例 5 和 6

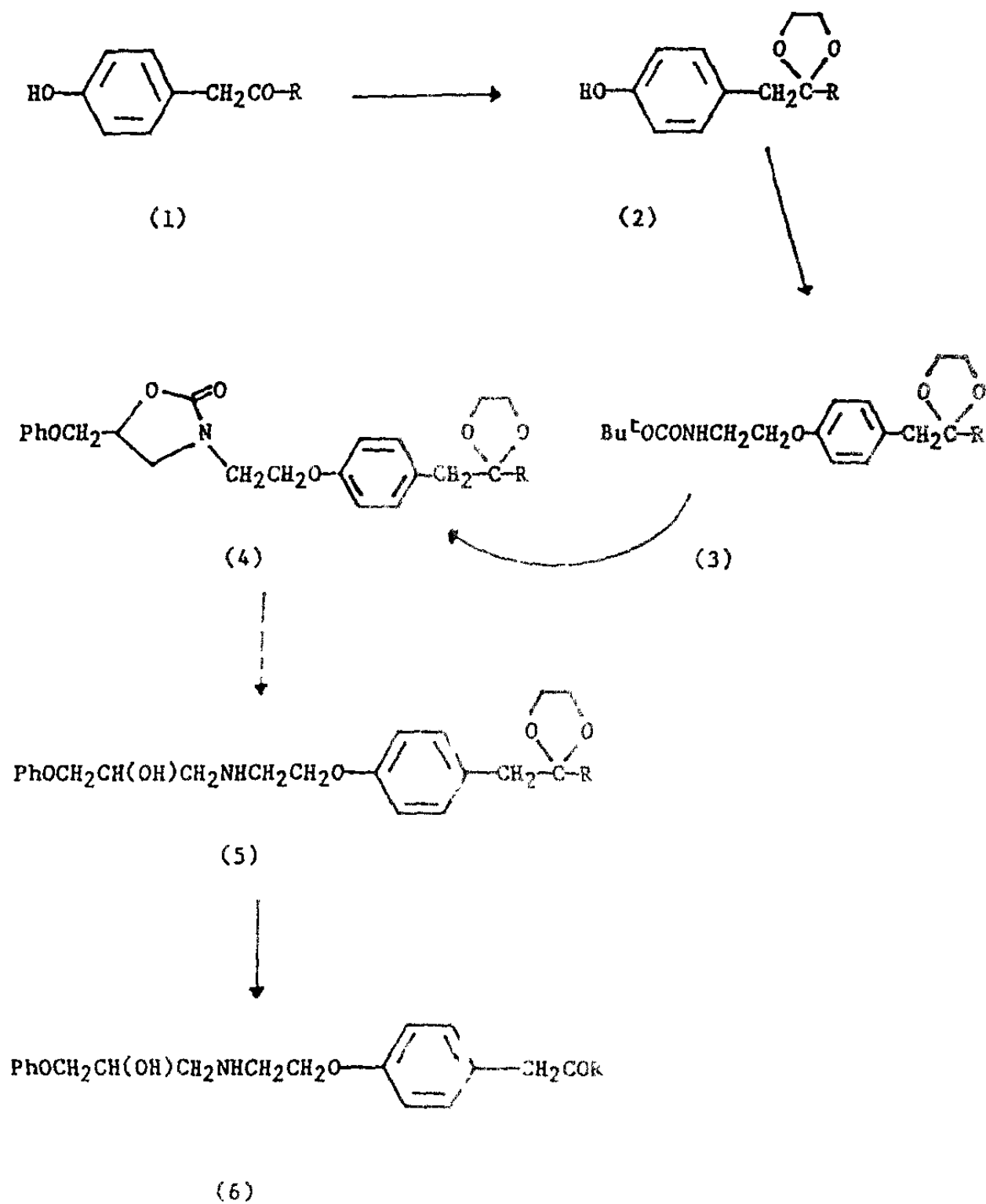
按类似于实施例 4 的方法, 分别以 1—(4—羟基苯基) 戊—2—酮和 1—(4—羟基苯基—3—甲基丁—2—酮为原料, 制得了下述化合物的盐酸盐:



实施例	R	m.p (溶剂)	元素分析
5	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	165-7°C (乙醇)	测定: C, 64.9; H, 7.5; N, 3.3%; 计算值: C ₂₂ H ₃₀ ClNO ₄ : C, 64.8; H, 7.4; N, 3.4%; NMR 0.83(t, 3H, COCH ₂ CH ₂ CH ₃), 1.49(sextet, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₃), 2.44(t, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₃), 3.11- 3.50(m, 4H, CH ₂ NHCH ₂), 3.67(s, 2H, ArCH ₂ CO-), 3.95- 4.09(m, 2H, PhOCH ₂ CH-), 4.22- 4.38(m, 3H, CHOH and CH ₂ CH ₂ OAr), 6.90-7.34(m, 9H, 芳 H).
6	-CH(CH ₃) ₂	175-7°C (乙醇)	测定: C, 64.9; H, 7.4; N, 3.3%; 计算值: C ₂₂ H ₃₀ ClNO ₄ : C, 64.8; H, 7.4; N, 3.4%; NMR 1.05(d, 6H, COCH(CH ₃) ₂), 2.74(septet, 1H, COCH(CH ₃) ₂), 3.18-3.54(m, 4H, CH ₂ NHCH ₂), 3.74(s, 2H, ArCH ₂ CO), 3.98- 4.11(m, 2H, PhOCH ₂ CH-), 4.29- 4.40(m, 3H, CHOH and CH ₂ CH ₂ OAr), 6.90-7.34(m, 9H, 芳 H).

为了方便起见, 制备实施例 4—6 化合物的合成路线表示如下:
(其中R是乙基, 正丙基或异丙基)

Scheme 1



对上述合成路线的脚注:

A. 按下法制备1—(4—羟基苯基) 戊—2—酮[化合物(1) :
 $R = -CH_2CH_2CH_3$] :

将6.0g 锂片(0.86克原子) 混悬于150ml 乙醚中, 充氩和搅拌下滴入由33.2ml 1—溴丙烷和100ml 无水乙醚组成的溶液, 内温保持在0℃至-10℃, 30分钟滴完, 于0℃至5℃下搅拌1.5小时, 在搅拌和充氩下于0—10℃, 将上述反应混合物加入由5.6g 4—羟基苯乙酸和300ml 无水四氢呋喃构成的溶液中, 剩下未反应的锂不加入。于22℃搅拌40小时, 用冰浴冷却, 加入50ml 氯代三甲基甲硅烷, 15分钟加完, 升温至22℃, 注入600ml 1N的盐酸中, 搅拌0.5小时, 用乙酸乙酯提取(3×200ml), 合并提取液, 分别用碳酸氢钠水溶液(2×300ml) 和食盐水(100ml) 洗, 干燥, 减压除去溶剂。上述步骤以相同的规模重复三次, 合并制得的粗产物酮, 经层析纯化, 用含22%乙酸乙酯的己烷洗脱, 合并含产物的馏分, 蒸发, 得3.4g 1—(4—羟基苯基) 戊—2—酮, 黄色油。同法可制得甲基酮(参见G. M. Rubottom and Chong Wan Kim. J. O. C. 1983, 48, 1550-1552) 。

B. 按下法制备1—(4—羟基苯基) —3—甲基丁—2—酮[化合物(1) : $R = -CH(CH_3)_2$] :

将26.6g 4—甲氧苯乙酰氯溶于75ml 四氢呋喃中, 充氩和搅拌下滴入异丙基溴镁(由1.75g 镁和8.9g 2—溴丙烷制得) 的无水四氢呋喃(100ml) 溶液, 保持内温在-65℃至-70℃, 30分钟滴完。用1小时将反应混合物升温至20℃, 注入150ml 冰水中, 用乙醚提取(2×70ml), 分别用1N 氢氧化钠水溶液(2×70ml) 和食盐水(70ml) 洗醚提液, 干燥, 减压除去溶剂, 残余物经层析纯化, 用含10%乙酸乙酯的己烷液洗脱。合并含产物的馏分, 减压蒸发, 得1—(4—甲氧基苯基) —3—甲基丁—2—酮(2.5g), 油状物。

充氮和搅拌下将10.2g 1-(4-甲氧苯基)-3-甲基丁-2-酮加入于140℃熔化的吡啶盐酸盐(36ml)中,于220℃加热2小时,冷却,加入400ml水,用乙醚提取(3×150ml),合并醚提液,用100ml食盐水洗,干燥,减压除去溶剂,残余的油经层析纯化,用含25%乙酸乙酯的己烷洗脱,合并含产物馏分,得7.9g 1-(4-羟基苯基)-3-甲基丁-2-酮,油状物。

C. 制备实施例5和6化合物的中间体的物理数据如下:

	m. p.	元素分析
	(溶剂)	
实施例5		
化合物(2)	油	
化合物(3)	80—2℃ (环己烷)	按C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ 计算: C, 65.8; H, 8.5; N, 3.8%; 测定: C, 65.6; H, 8.6; N, 3.8%。
化合物(4)	90—1℃ (环己烷)	按C ₂₅ H ₂₇ NO ₆ 计算: C, 66.7; H, 7.1; N, 3.1%; 测定: C, 67.0; H, 7.1; N, 3.3%。
化合物(5)	104—6℃ (乙醇)	按C ₂₄ H ₂₅ NO ₅ 计算: C, 69.4; H, 8.0; N, 3.4%; 测定: C, 69.4; H, 8.0; N, 3.2%。
实施例6		
化合物(2)	84—6℃	按C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ 计算: C, 70.3; H, 8.1%; 测定: C, 70.8; H, 8.5%。
化合物(3)	113—5℃ (环己烷)	按C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ 计算: C, 65.8; H, 8.5; N, 3.8%; 测定:

		C, 65.7; H, 8.5; N, 3.7%。
化合物(4)	128—9℃	按C ₂₅ H ₃₁ NO ₆ 计算: C, 68.0;
	(环己烷)	H, 7.0; N, 3.2%; 测定:
		C, 67.6; H, 6.8; N, 3.1%。
化合物(5)	98—100℃	按C ₂₄ H ₂₉ NO ₅ 计算: C, 69.4;
	(乙醇)	H, 8.0; N, 3.4%; 测定:
		C, 69.2; H, 7.9; N, 3.3%。

实施例7

1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基)乙氧基)苯基]
丁—2—酮

将200mg 3—[2—(4—(2—氧代丁基)苯氧基)乙基]—5—
(苯氧基甲基)噁唑烷—2—酮溶于4ml热乙醇中,用0.75ml 2N氢氧化钠水溶液处理,充氩下搅拌回流4小时,冷却,注入20ml水中,用二氯甲烷提取(3×20ml),用20ml食盐水洗提取液,干燥,减压除去溶剂,将残余物转变成盐酸盐,并于乙醇中结晶,得150mg标题化合物的盐酸盐, m. p. 166—8℃。

按下法制备起始原料

将2.0g N—叔丁氧羰基氨基乙醇, 1.7ml 二氢吡喃和310mg 对甲苯磺酸吡啶/盐溶于90ml无水二氯甲烷中,于室温下搅拌2.5小时,加入150ml乙醚,用水洗(2×50ml),干燥,减压除去溶剂,得2—(2—(N—叔丁氧羰基氨基)乙氧基)四氢吡喃3.0g,黄色油。

b) 将570mg 氢化钠(50%矿物油分散体, 0.012mol)混悬于100ml无水二甲基甲酰胺中,充氩和搅拌下,加入2.9g上述a)中制备的产物,于55℃搅拌1.5小时,冷却至0℃,加入1.6ml苯基缩水甘油醚,于20℃搅拌2.5小时,注入500ml水中,用乙酸乙酯提取(350ml, 100ml, 100ml),合并提取液,用200ml水洗,干燥,减压除去溶剂,

残余物经层析纯化，用含60%乙酸乙酯的己烷液洗脱，合并含产物的馏分，得1.0g 5-苯氧甲基-3-(2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基)噁唑烷-2-酮，m. p. 78—80℃(环己烷中结晶)；

元素分析: $C_{17}H_{23}NO_5$

计算值: C, 63.6; H, 7.2; N, 4.4%

测定值: C, 63.3; H, 7.2; N, 4.3%

c) 将0.88g上述b)中制备的产物和70mg对甲苯磺酸吡啶/盐溶于1.0ml和24ml乙醇中，于65℃搅拌4小时，减压除去乙醇，残余物用30ml水和30ml乙酸乙酯分层，分出有机层，再用乙酸乙酯提取水层，合并有机相，用20ml水洗，干燥，减压蒸除溶剂，用乙醚研磨残余物，于丙-2-醇中结晶，得0.52g 5-苯氧甲基-3-(2-羟基乙基)噁唑烷-2-酮，m. p. 89—91℃；

元素分析: $C_{12}H_{15}NO_4$

计算值: C, 60.8; H, 6.3; N, 5.9%

测定值: C, 60.8; H, 6.3; N, 5.8%

d) 将0.35g 1-(4-羟基苯基)丁-2-酮，0.50g上述c)中制备的产物和0.55g三苯基膦溶于13ml无水四氢呋喃中，在冰浴温度和充氩下滴入0.33ml重氮二羧酸二乙酯，于20℃放置100小时，减压除去溶剂，残余物溶于乙酸乙酯中，加入1,2-二乙氧甲酰基肼晶种，放置2小时，收集固体，滤液层析，用含50%乙酸乙酯的己烷洗脱，合并含产物的馏分，蒸发，残余物于乙酸乙酯/环己烷中结晶，得280mg 3-[2-(4-(2-氧化丁基)苯氧基)乙基]-5-(苯氧甲基)烷-2-酮，m. p. 67—69℃；

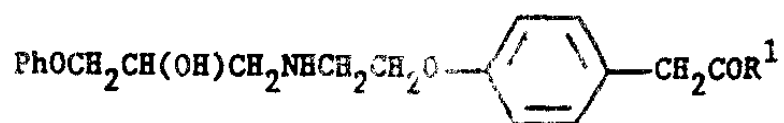
元素分析: $C_{22}H_{25}NO_5$

计算值: C, 68.9; H, 6.5; N, 3.7%

测定值: C, 68.9; H, 6.6; N, 3.7%

实施例8—12

按类似于实施例7的方法，分别以1—(4—羟基苯基)己—2—酮，1—(4—羟基苯基)—4—甲基戊—2—酮，1—(4—羟基苯基)庚—2—酮，1—(4—羟基苯基)辛—2—酮和1—(4—羟基苯基)壬—2—酮为原料，制备了下述化合物的盐酸盐



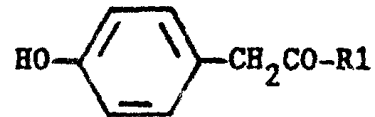
实施例	R ¹	m.p. (溶剂)	元素分析
8	-(CH ₂) ₃ CH ₃	173-5°C (乙醇)	测定: C, 65.1; H, 7.6; N, 3.3%; 计算值: C ₂₃ H ₃₂ ClNO ₄ : C, 65.5; H, 7.6; N, 3.3%; NMR 0.84(t, 3H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) 1.23(sextet, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.46(quintet, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.46(t, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3.09-3.47(m, 4H, CH ₂ NHCH ₂); 3.68(s, 2H, ArCH ₂ CO); 3.95-4.09(m, 2H, PhOCH ₂ CH); 4.22-4.36(m, 3H, CHOH and CH ₂ CH ₂ OAr); 6.90-7.36(m, 9H, 芳 H).
9	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	176-8°C (乙醇)	测定: C, 65.1; H, 7.5; N, 3.1%; 计算值: C ₂₃ H ₃₂ ClNO ₄ ; C, 65.5; H, 7.6; N, 3.3%; NMR 0.84(d, 6H, COCH ₂ CH(CH ₃) ₂); 2.04(m, 1H, COCH ₂ CH(CH ₃) ₂); 2.35(d, 2H, COCH ₂ CH(CH ₃) ₂); 3.10-3.50(m, 4H, CH ₂ NHCH ₂); 3.66(s, 2H ArCH ₂ CO); 3.95-4.10(m, 2H, PhOCH ₂ CH); 4.22-4.36(m, 3H, CHOH and CH ₂ CH ₂ OAr); 6.92-7.35(m, 9H, 芳 H).

实施例	R ¹	m.p. (溶剂)	元素分析
10	(CH ₂) ₄ CH ₃	172-4°C (乙醇)	测定: C, 65.8; H, 7.8; N, 3.4%; 计算值: C ₂₄ H ₃₄ ClNO ₄ : C, 66.1; H, 7.8; N, 3.2%; NMR 0.84(t, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.10-1.35(m, 4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.48(quintet, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.46(t, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3.12-3.50(m, 4H, CH ₂ NHCH ₂); 3.67(s, 2H, ArCH ₂ CO); 3.95-4.10(m, 2H, PhOCH ₂ CH); 4.24-4.39(m, 3H, CHOH and CH ₂ CH ₂ OAr); 6.90-7.36(m, 9H, 芳 H)
11	(CH ₂) ₅ CH ₃	172-4°C (乙醇)	测定: C, 66.8; H, 8.3; N, 3.0%; 计算值: C ₂₅ H ₃₆ ClNO ₄ : C, 66.7; H, 8.0; N, 3.1%; NMR 0.85(t, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.15-1.32(m, 6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.46(quintet, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.46(t, 2H, COCH ₂ CH ₂); 3.08-3.50(m, 4H, CH ₂ NHCH ₂); 3.67(s, 2H, ArCH ₂ CO); 3.94-4.10(m, 2H, PhOCH ₂ CH); 4.23-4.38(m, 3H, CHOH and CH ₂ CH ₂ OAr); 6.90-7.36(m, 9H, 芳 H)

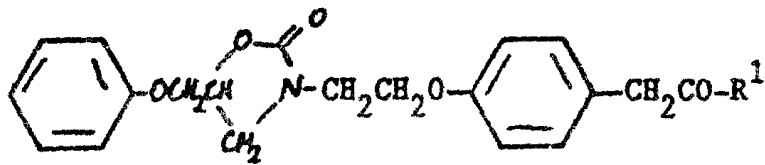
实施例	R ¹	m.p. (溶剂) 注 ²	元素分析 MR
12	(CH ₂) ₆ CH ₃	172-4°C (乙醇)	测定: C, 67.3; H, 8.6; N, 3.4%; 计算值: C ₂₆ H ₃₈ ClNO ₄ : C, 67.3; H, 8.2; N, 3.0%; NMR 0.86(t, 3H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.13-1.33(m, 8H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.48(quintet, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃); 2.46(t, 2H, COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -) 3.12-3.53(m, 4H, CH ₂ NHCH ₂); 3.67(s, 2H, ArCH ₂ CO); 3.97-4.12(m, 2H, PhOCH ₂ CH); 4.26-4.39(m, 3H, CHOH and CH ₂ CH ₂ OAr); 6.90-7.36(m, 9H, 芳 H)

为了方便起见, 下面给出制备实施例 7—12 化合物的合成路线
(其中R是乙基, 正丁基, 异基, 正戊基, 正己基或正庚基):

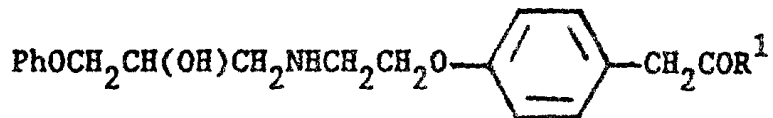
合成路线 1



(7)



(8)



(9)

对合成路线2 的脚注:

D. 用类似于合成路线1 的脚注A 中描述的方法, 用可商购到的正丁基锂为原料制备了1—(4—羟基苯基) 己—2—酮。

E. 按类似于合成路线1 的脚注B 中描述的方法, 以适宜的烷基溴化物为原料, 制备了1—(4—羟基苯基) —4—甲基戊—2—酮, 1—(4—羟基苯基) 庚—2—酮, 1—(4—羟基苯基) 辛—2—酮, 和1—(4—羟基苯基) 壬—2—酮。

F. 制备实施例8—12 化合物的中间体的物理数据如下:

	m. p.	元素分析
	(溶剂)	
实施例8		
化合物(7)	油	
化合物(8)	77—9℃ (环己烷)	按C ₂₄ H ₂₉ NO ₅ 计算: C, 70.1; H, 7.1; N, 3.4%; 测定: C, 69.8; H, 7.1; N, 3.4%。
实施例9		
化合物(7)	油	
化合物(8)	93—5℃ (乙酸乙酯/ 环己烷)	按C ₂₄ H ₂₉ NO ₅ 计算: C, 70.1; H, 7.1; N, 3.4%; 测定: C, 70.0; H, 7.2; N, 3.4%。
实施例10		
化合物(7)	油	
化合物(8)	76—8℃ (乙酸乙酯/ 环己烷)	按C ₂₅ H ₃₁ NO ₅ 计算: C, 70.6; H, 7.3; N, 3.3%; 测定: C, 70.8; H, 7.6; N, 3.3%。

实施例11

化合物(7) 油
 化合物(8) 81—3℃ 按C₂₆H₃₃NO₅计算: C, 71.1;
 (乙酸乙酯/ H, 7.5; N, 3.2%; 测定:
 环己烷) C, 71.1; H, 7.5; N, 3.1%。

实施例12

化合物(7) 44—6℃ 按C₁₅H₂₂NO₂计算: C, 76.9;
 (环己烷) H, 9.4; 测定:
 C, 77.0; H, 9.7%。

化合物(8) 83—5℃ 按C₂₇H₃₅NO₅计算: C, 71.5;
 (乙酸乙酯/ H, 7.7; N, 3.1%; 测定:
 环己烷) C, 71.3; H, 7.7; N, 3.0%。

实施例13

(S) —1—[4—(2—(2—羟基—3—苯氧基丙氨基)乙氧基)苯基]戊—2—酮

用类似于实施例7的方法, 将(S) —5—苯氧甲基—3—(2—羟甲基)噁唑烷—2—酮与1—(4—羟基苯基)戊—2—酮反应, 得(S) —3—[2—(4—(2—氧代戊基苯氧基)乙基)—5—(苯氧甲基)噁唑烷—2—酮, 将其水解得标题化合物的盐酸盐, m. p. 166—7℃ (乙醇); $[\alpha]_D^{25} = -11.3^\circ$ (C=1.0, 甲醇);

元素分析: C₂₂H₃₀ClNO₄

计算值: C, 64.8; H, 7.4; N, 3.4%;

测定值: C, 64.9; H, 7.5; N, 3.7%;

C₂₂H₃₀ClNO₄: C, 64.8; H, 7.4; N, 3.4%; NMR (DMSO-d₆) 0.82(t, 3H, CH₂CH₂CH₃); 1.49(sextet, 2H, CH₂CH₂CH₃); 2.44(t, 2H, CH₂CH₂CH₃); 3.20—3.48(m, 4H, CH₂NHCH₂); 3.66(s, 2H, ArCH₂CO); 3.92—4.07(m, 2H PhOCH₂CH); 4.22—4.38(m, 3H, CHOH, CH₂CH₂OAr); 5.90(1H, OH); 6.90—7.34(m, 9H, 芳 H); 9.13, 9.35(2H, NH₂⁺).

按下法制备起始原料

a) 用 W. J. Kauffman 和 J. E. Herweh 描述的方法 (J. Org. Chem. 1972, 37, 1842—1845), 以 (S) —5—苯基缩水甘油醚和脲为原料, 制备 (S) —5—苯氧甲基 噁唑烷—2—酮。

b) 将 5 ml 乙酸 2—溴乙基酯和 8.0 g (S) —5—苯氧甲基 噁唑烷—2—酮溶于 150 ml 无水二甲基甲酰胺中, 于 20℃ 充氮和搅拌下加入氢氧化钠 (50% 矿物油分散体, 2.2 g), 冒泡停止后加热至 45—50℃ 反应 2 小时, 冷却, 注入 750 ml 水中, 用乙酸乙酯提取 (3×400 ml), 合并提取液, 用 300 ml 水洗, 干燥, 减压蒸去溶剂, 残余物经层析, 用乙酸乙酯/己烷 (60% 至 70% 乙酸乙酯) 梯度洗脱, 合并含产物的馏分, 得 4.6 g (S) —5—苯氧基甲基—3—(2—乙酰氧基乙基) 噁唑烷—2—酮。

c) 将 4.5 g 上述 b) 中制备的产物和 1.0 g 甲醇钠溶于 50 ml 甲醇中, 于 20℃ 搅拌 1 小时, 蒸去甲醇, 残余物于乙酸乙酯和水中分配, 分出乙酸乙酯层, 干燥, 减压除去溶剂, 残余物经层析纯化, 用含 2% 甲醇的二氯甲烷洗脱, 合并含产物的馏分, 得 2.2 g (S) —5—苯氧甲基—3—(2—羟乙基) 噁唑烷—2—酮。