

[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 97180323.4

[51] Int. Cl.

C07D 209/48 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100372836C

[22] 申请日 1997.12.3 [21] 申请号 97180323.4

[30] 优先权

[32] 1996.12.3 [33] US [31] 08/759,788

[86] 国际申请 PCT/US1997/022369 1997.12.3

[87] 国际公布 WO1998/024763 英 1998.6.11

[85] 进入国家阶段日期 1999.6.3

[73] 专利权人 赛尔金有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 G·W·穆勒 M·夏勒

D·I·斯特林

[56] 参考文献

WO9501348A 1995.1.12

WO9620926A 1996.7.11

审查员 孙 燕

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 郑 霞 陶贻丰

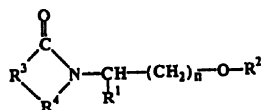
权利要求书 2 页 说明书 25 页

[54] 发明名称

新的免疫治疗剂亚酰胺/酰胺类

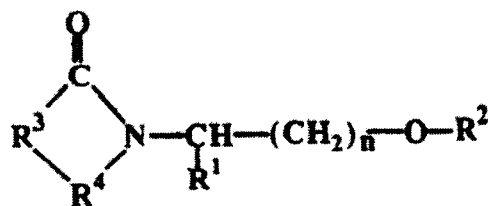
[57] 摘要

新颖的式(I)亚酰胺/酰胺醚和醇类, 其中 R^2 是 -H、1-8 个碳原子的烷基、苄基、吡啶基甲基或烷氧基甲基; R^4 是 -CX-、-CH₂- 或 -CH₂CX-; X 是 O 或 S; n 是 0、1 或 2, 它是包括肿瘤坏死因子 α 的细胞因子的抑制剂, 可用来抗恶病质、内毒素性休克、关节炎、哮喘和逆转录病毒复制。典型的具体方案是 3-苯二甲酰亚氨基-2-(3', 4'-二甲氧基苯基)丙-1-醇。



(I)

1. 一种化合物，所述的化合物具有下式结构：



其中

R^1 是被一个或多个取代基取代的苯基，其中每个取代基各自独立地选自 1-10 个碳原子的烷氧基、3-10 个碳原子的环烷氧基；

$-R^2$ 是-H、1-8 个碳原子的烷基或苄基；

$-R^3$ 是 4-9 个碳原子的环亚链烯基，或是被一个或多个选自硝基或氨基的取代基取代的邻-亚苯基；

R^4 是-CO-或-CH₂-；

n 是 0, 1, 2 或 3,

但是，所述的化合物不包括 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-丙-1-醇

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物为外消旋体或光学活性异构体。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^4 是-CO-， R^1 是 3,4-二乙氧基苯基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^4 是-CO-， R^1 是 3-乙氧基-4-甲氧基苯基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^4 是-CO-， R^1 是 3-环戊氧基-4-甲氧基苯基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 3,4-二甲氧基苯基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 3-乙氧基-4-甲氧基苯基。

。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是 3-异丙氧基-4-甲氧基苯基。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹是3-环戊氧基-4-甲氧基苯基。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹是3-乙氧基-4-乙苯基。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述的化合物是选自下列化合物中的一种:

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰亚氨基-1-丙醇;

3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇;

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-(3''-硝基-苯二甲酰基亚氨基)-1-丙醇;

3-(3''-氨基-苯二甲酰基亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇;

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-(3',4',5',6'-四氢苯二甲酰基亚氨基)-1-丙醇;

3-(3',4'-二甲氧基苯基)-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-1-丙醇;

3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷;

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷;

3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷;

1-乙氧基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基丙烷;

1-苄基氧基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基丙烷; 或

3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-乙氧基-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)丙烷。

12. 如权利要求1-10任一所述的化合物在制备降低哺乳动物TNF α 水平的药物中的应用。

13. 如权利要求1-10任一所述的化合物在制备抑制哺乳动物中TNF α -活化的逆转录病毒的药物中的应用。

14. 如权利要求1-10任一所述的化合物在制备抑制哺乳动物磷酸二酯酶的药物中的应用。

15. 一种药物组合物,它包含单剂或多剂有效地抑制TNF α 量的如权利要求1-10任一所述的化合物。

新的免疫治疗剂亚酰胺/酰胺类

本申请是待批美国专利申请 08/366,667(1994,12,30)提交的部分续展申请

发明背景

本发明涉及一种减少哺乳动物中 $\text{TNF}\alpha$ 水平并抑制磷酸二酯酶的方法, 以及用于该方法的化合物和组合物。

$\text{TNF}\alpha$, 肿瘤坏死因子 α , 是主要由单核吞噬细胞应答免疫刺激剂而释放的细胞因子。当将其施加于动物或人时, $\text{TNF}\alpha$ 会引起炎症、发热、心血管影响、出血、凝血以及类似于急性感染和休克时所见的急性反应。

很多疾病状态均伴有 $\text{TNF}\alpha$ 产生过量或失控。这些疾病包括内毒素血症和/或中毒性休克综合征{Tracey 等, Nature 330, 662-664 (1987) 和 Hinshaw 等, Circ. Shock 30,279-292 (1990)}; 恶病质{Dezube 等, Lancet, 335 (8690), 662 (1990)} 和成人呼吸窘迫综合征(ARDS)(其中从 ARDS 患者肺呼出气中检出 $\text{TNF}\alpha$ 的浓度超出 12,000 pg/mL){Millar 等, Lancet 2(8665), 712-714 (1989)}。重组 $\text{TNF}\alpha$ 全身输注也会导致 ARDS 中所见的变化{Ferrai-Baliviera 等, Arch. Surg. 124(12), 1400-1405 (1989)}。

$\text{TNF}\alpha$ 似乎还涉及骨吸收疾病, 包括关节炎, 已经测得, 当发作时, 白细胞会产生骨再吸收活性, 资料表明 $\text{TNF}\alpha$ 与该发作有关{Bertolini 等, Nature 319, 516-518 (1986)和 Johnson 等, Endocrinology 124(3), 1424-1427 (1989)}。在体内、外试验中已经测得, $\text{TNF}\alpha$ 通过刺激成骨细胞的形成和激活, 并同时抑制成骨细胞功能, 从而刺激骨吸收, 抑制骨生成。尽管 $\text{TNF}\alpha$ 可能涉及很多骨吸收疾病(包括关节炎), 但最令人非信不可的与疾病的联系是肿瘤或宿主组织产生 $\text{TNF}\alpha$ 与伴有高钙血症的恶性肿瘤之间的联系{Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), S3-10 (1990)}。在移植物对宿主反应中, 血清 $\text{TNF}\alpha$ 水平的提高与急性同种异型骨髓移植后的主要并发症有关{Holler 等, Blood, 75(4), 1011-1016 (1990)}。

脑疟疾是伴有 $\text{TNF}\alpha$ 高血浓度的致死性超急性神经综合征, 是疟疾患者中出现的最严重的并发症。血清 $\text{TNF}\alpha$ 水平与患急性疟疾患者疾病的严重程度和预后直接相关{Grau 等 N. Engl. J. Med. 320(24), 1586-1591 (1989)}。

$\text{TNF}\alpha$ 还在慢性肺部炎症性疾病方面起作用。硅石颗粒的沉积导致硅肺, 一

种纤维变性反应引起的进行性呼吸衰竭疾病。抗 $\text{TNF}\alpha$ 抗体完全阻断小鼠体内硅石诱导的肺纤维变性{Pignet 等, *Nature*, 344:245-247 (1990)}。在硅石和石棉引起的纤维变性的动物模型中已经得到证明, 血清和分离出的巨噬细胞中有高水平 $\text{TNF}\alpha$ 的产生{Bissonnette 等, *Inflammation* 13(3), 329-339 (1989)}。还有人发现, 从肺部肉瘤病患者获得的肺泡巨噬细胞与来自正常供体的巨噬细胞相比, 会自发性地释放大量 $\text{TNF}\alpha$ {Baughman 等, *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36-42 (1990)}。

$\text{TNF}\alpha$ 还与再灌注后的炎症反应(称作再灌注损伤)有关, 是缺血流后组织损伤的主要原因{Vedder 等, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)}。 $\text{TNF}\alpha$ 还能改变内皮细胞的性质, 具有各种促凝血活性, 如提高组织因子促凝血活性和抑制抗凝血蛋白 C 途径, 以及下调血栓调节蛋白(thrombomodulin)的表达{Sherry 等, *J. Cell Biol.* 107, 1269-1277 (1988)}。 $\text{TNF}\alpha$ 具有促炎症活性, 该活性与 $\text{TNF}\alpha$ 的早期产生(在炎症初期)使其更象是几种重要疾病(包括但不限于心肌梗塞、中风和循环休克)中组织损伤的介质。特别重要的是 $\text{TNF}\alpha$ 诱导的粘合分子(如细胞间粘合分子(ICAM)或内皮白细胞粘合分子(ELAM))在内皮细胞上的表达{Munro 等, *Am. J. Path.* 135(1), 121-132 (1989)}。

此外, 现已知道, $\text{TNF}\alpha$ 是逆转录病毒复制(包括 HIV-1 激活)的潜在激活剂{Duh 等, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974-5978 (1989); Poll 等, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782-785 (1990); Monto 等, *Blood* 79, 2670 (1990); Clouse 等, *J. Immunol.* 142, 431-438(1989); Poll 等, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197(1992)}。 AIDS 由人免疫缺陷病毒(HIV)感染 T 淋巴细胞而引起。至少有三种类型或三株 HIV 已被鉴定出来, 即 HIV-1, HIV-2 和 HIV-3。作为 HIV 感染的结果, T 细胞介导的免疫受损, 受感染的个体出现严重的机会性感染和/或异常新生物。 HIV 进入 T 淋巴细胞需要 T 淋巴细胞激活。其他病毒(如 HIV-1 和 HIV-2)在 T 细胞激活后感染 T 淋巴细胞, 这些病毒蛋白的表达和/或复制由这种 T 细胞激活所介导或维持。一旦被激活的 T 淋巴细胞被 HIV 感染, 该 T 淋巴细胞必须继续维持激活状态, 以使 HIV 基因表达和/或 HIV 复制。细胞因子, 特别是 $\text{TNF}\alpha$, 通过在维持 T 淋巴细胞活化上起作用而参与活化 T 细胞介导的 HIV 蛋白表达和/或病毒复制。因此, 在 HIV 感染的个体上, 诸如通过阻止或抑制细胞因子(值得注意的是 $\text{TNF}\alpha$)的产生来干扰细胞因子的活性, 有助于限制 HIV 感染引起的 T 淋巴细胞激活的维持。

单核细胞、巨噬细胞和相关的细胞(如枯否氏细胞和胶质细胞)也参与 HIV 感染的维持。这些细胞象 T 细胞一样, 是病毒复制的靶细胞, 病毒复制的水平依赖于细胞的激活状态{Rosenberg 等, *The Immunopathogenesis of HIV Infection*,

Advances in Immunology, 57 (1989)). 细胞因子(如 $\text{TNF}\alpha$)已被证明在单核细胞和/或巨噬细胞上激活 HIV 复制{Poli 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782-784 (1990)},因此,阻止或抑制细胞因子的产生或其活性有助于限制上述的 HIV 侵入 T 细胞. 另外的研究将 $\text{TNF}\alpha$ 鉴定为体外 HIV 激活的共同因子,并提供了细胞的胞质中已发现的核调节蛋白起作用的明确的作用机制(Osborn 等, PNAS 86 2336-2340). 该证据揭示, $\text{TNF}\alpha$ 合成的减少通过减少转录从而减少病毒产生,可在 HIV 感染中具有抗病毒效应.

在 T 细胞和巨噬细胞株内潜伏的 HIV 病毒复制可被 $\text{TNF}\alpha$ 诱导{Folks 等, PNAS 86, 2365-2368 (1989)}. 有人提出,该病毒诱导活性的分子机理是通过 $\text{TNF}\alpha$ 激活细胞胞质中所见基因调节蛋白($\text{NF}\kappa\text{B}$)的能力,其能通过结合于病毒调节基因序列(LTR)而促进 HIV 复制{Osborn 等, PNAS 86: 2336-2340 (1989)}. 有人提出,伴有恶病质的 AIDS 和癌症中 $\text{TNF}\alpha$ 系患者血清 $\text{TNF}\alpha$ 的提高及外周血液单核细胞中高水平自发性 $\text{TNF}\alpha$ 产生所致{Wright 等, J. Immunol. 141(1). 99-104 (1988)}. {Eur J. Gastroen Hepat, 6 (9), 821-829 (1994)}, {J.Exp. Med., 1121-1227 (1988)}.

出于上述提到的类似的理由, $\text{TNF}\alpha$ 在其他病毒,如细胞肥大包涵体病毒(CMV)、流感病毒、腺病毒和疱疹病毒族感染里起了各种作用.

预防或抑制 $\text{TNF}\alpha$ 的产生或作用,因此预示着对于许多炎症、感染、免疫病或恶性肿瘤病是有效的治疗策略. 这些包括,但不限于,脓毒性休克、脓毒症、内毒素性休克、血液动力学休克和脓毒综合征、缺血后再灌注损伤、疟疾、分支杆菌感染、脑脊膜炎、牛皮癣、充血性心力衰竭、纤维化疾病、恶病质、移植物排斥、癌症、自身免疫性疾病、AIDS 中的机会性感染、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、其他关节炎病症、炎性肠疾患克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、全身红斑狼疮、麻风中的 ENL、放射损伤、哮喘和高氧性肺泡损伤. 针对抑制 $\text{TNF}\alpha$ 的努力从采用类固醇(如地塞米松和脱氢可的松)到使用多克隆和单克隆抗体已经用于该目的, {Beutler 等, Science 234, 470-474(1985); WO92/11383}, (临床和实验风湿学 (Clinical and Experimental Rheumatology) 1993, 11(增补 8), 5173-5175), (PNAS 1992, 89, 9784-88), (Annals of the Rheumatic Diseases 1990, 49, 480-486).

核因子 κB ($\text{NF}\kappa\text{B}$)是多效转录激活剂(Lenardo 等, Cell 1989, 58, 227-29),已经证实它会参与各种疾病和炎症作为转录激活剂. $\text{NF}\kappa\text{B}$ 被认为能调节细胞因子(包括但不限于 $\text{TNF}\alpha$)的水平,并且也是 HIV 转录的激活剂(Dbaibo 等, J. Biol.

Chem. 1993, 17762-66; Duh 等, Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelier 等, Nature 1991, 350, 709-12; Boswas 等, J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki 等, Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993. 193. 277-83; SuZuki 等, Biochem. And Biophys. Res Comm. 1992. 189, 1709-15; Suzuki 等, Biochem. Mol. Bio. Int. 1993; 31(4), 693-700; Shakhov 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 171, 35-47; 和 Staal 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47). 因此, NF κ B 结合的抑制可调节细胞因子基因的转录, 通过这一调节和其他机制, 它能用于抑制众多疾病. 本发明的化合物可抑制 NF κ B 在核里的作用, 因此可用于治疗各种疾病, 包括但不限于类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、其它关节炎病症、脓毒性休克、脓毒症、内毒素性休克、移植物抗宿主疾病、消耗性疾病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮、麻风病中的 ENL、HIV、AIDS 及 AIDS 中的机会感染。

TNF α 和 NF κ B 的水平受相互反馈环的影响. 如上所述, 本发明的化合物对 TNF α 和 NF κ B 都起作用, 但本发明的化合物如何调节 TNF α 、NF κ B 的水平则迄今而未知。

很多细胞功能由 3',5'-环磷酸腺苷(cAMP)水平介导. 这些细胞功能可造成炎症状态和包括哮喘、炎症和其他病状在内的疾病(Lowe 和 Cheng, Drugs of the Future, 17(9), 799-807,1992). 现已证明, 炎性白细胞中 cAMP 水平的升高抑制了这些细胞的激活以及炎性介体的随后释放. cAMP 水平的升高还导致呼吸道平滑肌的松弛。

cAMP 灭活的主要细胞机制是 cAMP 被称为环核苷酸磷酸二酯酶(PDE)的同工酶家族破坏(Beavo 和 Reitsnyder, Trends in Pharm., 11, 150-155, 1990). PDE 家族中有 7 种酶是已知的. 例如, 认为 IV 型 PDE 的抑制在炎性介体释放抑制和呼吸道平滑肌松弛中是特别有效的(Verghese 等, 药理学和实验治疗学杂志, 272(3), 1313-1320, 1995). 因此, 抑制 PDE IV 的化合物能表现出所需的炎症抑制和呼吸道平滑肌松弛, 而只有最少程度的不希望产生的副作用, 如心血管或抗血小板效应. 目前使用的 PDE IV 抑制剂在可接受的治疗剂量下缺乏选择作用。

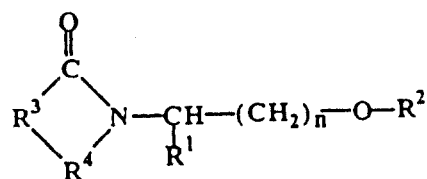
本发明的化合物可用来抑制磷酸二酯酶, 特别是 PDE III 和 PDE IV, 并用于治疗其介导的疾病状态。

详述

本发明基于这样的发现, 本文详述的一类非-多肽亚酰胺/酰胺能抑制 TNF α

的作用。

本发明涉及下式化合物：



其中 R^1 是(i)直链、支链或环化、取代或非取代的有 1-12 个碳原子的烷基, (ii)苯基或被一个或多个取代基取代的苯基, 其中每个取代基各自独立地选自硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、取代氨基、酰氨基、烷基(二烷基)氨基、1-10 个碳原子的烷基、3-10 个碳原子的环烷基、5-12 个碳原子的双环烷基、1-10 个碳原子的烷氧基、3-10 个碳原子的环烷氧基、5-12 个碳原子的双环烷氧基或卤素;

$-R^2$ 是-H、1-8 个碳原子的烷基、苄基、吡啶基甲基或烷氧基甲基;

$-R^3$ 是 i)亚乙基, ii)亚乙烯基, iii)3-10 个碳原子的支链亚烷基, iv)3-10 个碳原子的支链亚链烯基(alkenylene), v)4-9 个碳原子非取代或被一个或多个取代基取代的环亚烷基, 所述的取代基各自独立地选自硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、1-6 个碳原子的取代氨烷基、1-6 个碳原子的取代氨基酰基、1-10 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基或卤素, vi)非取代或被一个或多个取代基取代的 4-9 个碳原子的环亚链烯基(cycloalkenylene), 所述的取代基选自硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、有 1-6 个碳原子的取代氨烷基、有 1-6 个碳原子的取代氨基酰基、1-10 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基或卤素, vii)非取代或被一个或多个取代基取代的邻-亚苯基, 所述的取代基选自硝基、氰基、三氟甲基、乙酯基、甲酯基、丙酯基、乙酰基、氨甲酰基、乙酰氧基、羧基、羟基、氨基、有 1-6 个碳原子的取代氨烷基、有 1-6 个碳原子的取代氨基酰基、1-10 个碳原子的烷基、1-12 个碳原子的烷氧基或卤素, viii)萘基, 或 ix)吡啶基;

R^4 是-CX-, -CH₂-或-CH₂CX-;

X 是 O 或 S;

n 是 0, 1, 2 或 3.

式 II 第一优选的亚类涉及式中 R^3 是邻-亚苯基的化合物, 其中:

R^1 是 3, 4-二乙氧基苯基或 3-乙氧基-4-甲氧基苯基和

R^4 是 -CO-、-CH₂-或-CH₂CO-.

本发明典型的化合物包括:

- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙-1-醇;
- 2-苯二甲酰亚氨基-2-(3',4'-二甲氧基苯基)乙醇;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二乙氧基苯基)丙-1-醇;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
- 2-苯二甲酰亚氨基-2-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-甲氧基乙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二乙氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-乙氧基丙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-(3-吡啶基甲氧基)丙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二乙氧基苯基)-1-(3-吡啶基甲氧基)丙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-萘基丙-1-醇;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二乙基苯基)丙-1-醇;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二丙基苯基)丙-1-醇;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二乙基苯基)-1-甲氧基丙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二乙氧基苯基)-1-乙氧基丙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-环己基-1-甲氧基丙烷;
- 3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二乙基环己基)-1-甲氧基丙烷;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙-1-醇;
- 2-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-2-(3',4'-二甲氧基苯基)乙醇;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二乙氧基苯基)丙-1-醇;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
- 2-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-2-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-甲氧基乙烷;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二乙氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-乙氧基丙烷;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-(3-吡啶基甲氧基)丙烷;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二乙氧基苯基)-1-(3-吡啶基甲氧基)丙烷;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-萘基丙-1-醇;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二乙基苯基)丙-1-醇;
- 3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二丙基苯基)丙-1-醇;

3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二乙基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3',4'-二乙氧基苯基)-1-乙氧基丙烷;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)丙-1-醇;
3-苯二甲酰亚氨基-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)丙-1-醇;
3-(1'-氧基异二氢氮杂茛基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)丙-1-醇;
3-(3-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;

3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)丙-1-醇;
3-(3-羟基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)丙-1-醇;
3-高苯二甲酰亚氨基-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)丙-1-醇;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-异丙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基丙烷;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)丙-1-醇;
3-(4-氨基苯二甲酰亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-乙苯基)-1-甲氧基丙烷;

这里所用的术语烷基指单价饱和的直链或支链烃。除非另有所述, 这些链可以含有 1-18 碳原子。这些烷基的典型例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基、异己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等。当定为“低级”时, 烷基则含有 1-6 个碳原子。相同的碳含量适用于母代术语“链烷”和衍生物术语如“烷氧基”。

在专业技术人员的管理下, 该化合物可用来抑制 $\text{TNF}\alpha$ 的不良效应。化合物

可以单独地或与其它包括抗生素、类固醇等在内的治疗剂组合对需要治疗的哺乳动物进行口服给药、直肠给药或肠胃外给药。口服剂型包括片剂、胶囊剂、糖衣剂，及类似形状的压制的药物剂型。可用含 20-100mg/ml 的等渗盐水溶液作为非胃肠道给药，包括肌肉、鞘内、静脉和动脉途径给药。使用从常规载体如可可脂制成的栓剂可进行直肠给药。

剂量方案必须根据患者特定的适应征、年龄、体重和总的生理状况和需要的应答来定，但是剂量通常在约 1-500 毫克/天内，一天可按需给药一次或几次。通常，最初的治疗方案可以来自用本发明化合物治疗其它 $\text{TNF}\alpha$ 介导的病征使有效干扰 $\text{TNF}\alpha$ 活性的已知量。定期检查受治疗者的 T 细胞数目和 T4/T8 比，和/或测定病毒血症如逆转录酶或病毒蛋白的水平，和/或细胞因子介导的疾病伴随的问题(如恶病质或肌肉退化)的进展。如果在正常治疗方案后没有观察到有任何效果，则增加细胞因子活性干扰剂的给药量，例如 1 星期增加 50%。

本发明的化合物还可局部用于由过量 $\text{TNF}\alpha$ 的产生分别介导或加剧的局部病症的治疗或预防，例如病毒感染(如由疱疹病毒引起的感染)或病毒性结膜炎等。

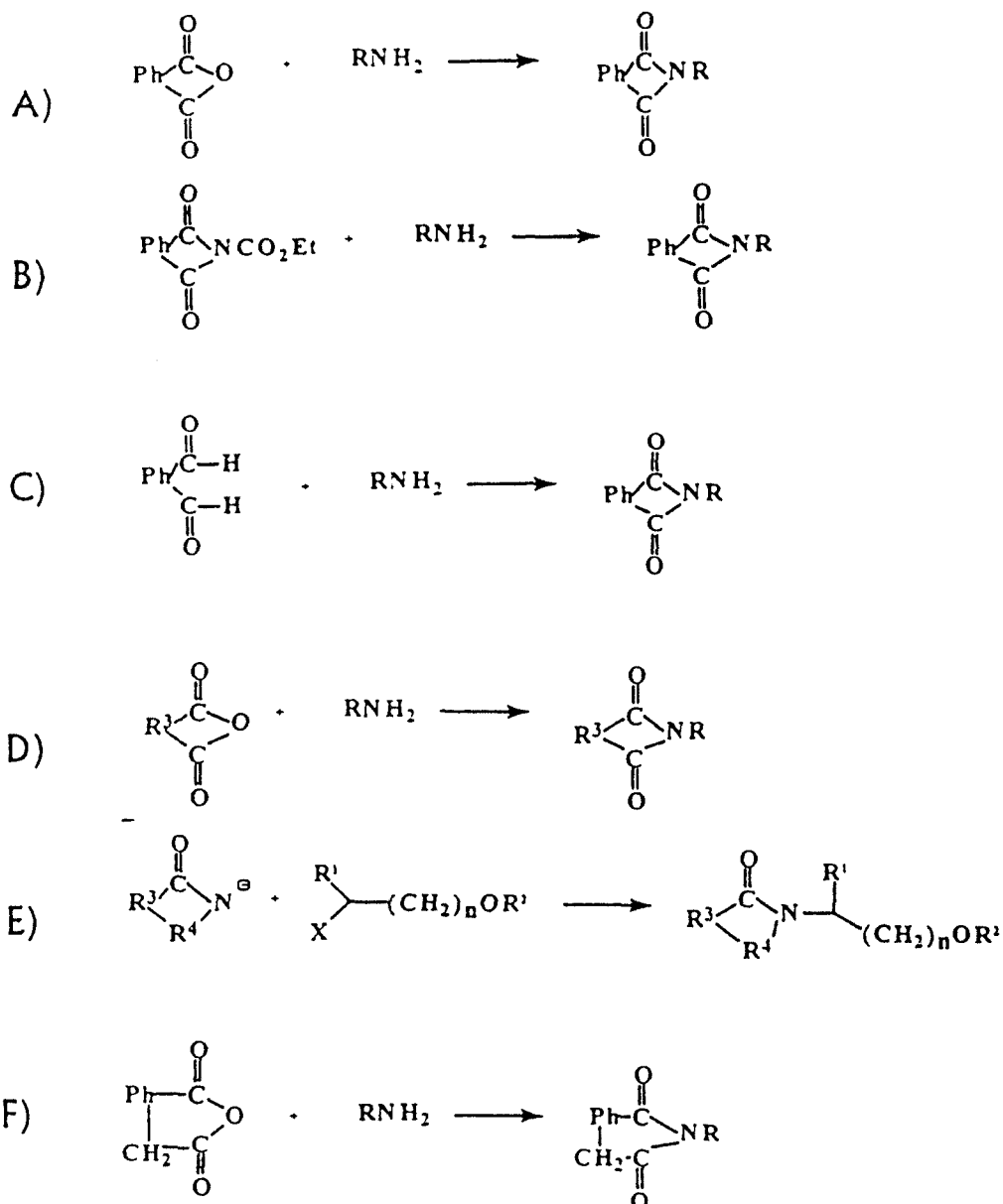
这些化合物还可用于需要阻止或抑制 $\text{TNF}\alpha$ 产生的人以外的哺乳动物的兽医治疗。处理(治疗或预防) $\text{TNF}\alpha$ 介导的动物体内的疾病包括上面所述的那些病症，但特别是病毒感染。例子包括猫免疫缺陷病毒、马感染性贫血病毒、羊关节炎病毒、绵羊脱髓鞘性脑白质炎病毒和羊进行性间质肺炎病毒，以及其它慢病毒(lentiviruse)。

这些化合物中的特定化合物具有一个或多个手性中心，因此可以存在旋光异构体。这些异构体的外消旋体和各异构体本身以及非对映异构体(当有两个或多个手性中心时)包括在本发明范围内。外消旋体可直接使用，或可用物理方法，如通过使用手性吸附剂的色谱法将其分离成各个异构体。或者，可以将各个异构体制成手性形式，或用化学方法，通过与手性酸成盐从混合物中分离各个异构体，例如，10-樟脑磺酸、樟脑酸、 α -溴代樟脑酸、甲氧基乙酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡啶烷酮-5-羧酸等的各个对映体，然后使解析的一种或两种碱游离出来，任意地重复此过程，以获得基本不含另一种的任何一种或两种异构体，即光学纯度>95%的形式。

可用抗 $\text{TNF}\alpha$ 抗体来容易地分析这些化合物对 $\text{TNF}\alpha$ 产生的预防或抑制。例如，用 5 微克/毫升纯化的兔抗- $\text{TNF}\alpha$ 抗体在 4 °C 下对板(Nunc 免疫板，Roskilde,DK)处理 12-14 小时。然后用含 5 毫克/毫升 BSA 的 PBS/0.05%Tween 在 25 °C 下使板抑制 2 小时。洗涤后，100 微升未知物和对照物施加到板上在 4 °C 培

养 12-14 小时。对板洗涤，用(马的)过氧化酶和小鼠的抗-TNF α 单克隆抗体进行配对分析，用在含 0.012%过氧化氢的磷酸盐-柠檬酸盐缓冲液里的邻-苯二胺进行显色，在 492nm 下读数。

可用制备亚胺的公知方法来制备化合物。优选的一般反应流程包括：使取代胺与合适的酸酐反应。也可使用其它本技术领域公知的合成方法，如通过使取代胺与邻苯二甲酸酐、N-乙酯基邻苯二甲酰亚胺或邻苯二甲酸二羧醛反应，如下所示：



下列实施例进一步阐述了本发明的性质，但它们不用于限定本发明的范围，所述的范围由所附的权利要求书限定。

实施例 1

3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙酸

使搅拌的 3',4'-二甲氧基苯甲醛(131 克, 788 毫摩尔)和乙酸铵(121.5 克, 1576 毫摩尔)在乙醇(95 %, 400 毫升)里的搅拌的悬浮液在 45-50 °C 下加热得到橙色溶液。向该溶液里加入丙二酸(82.0 克, 788 毫摩尔), 使溶液回流过夜。在加热下析出白色固体沉淀, 让浆状物冷却到室温并过滤。固体用乙醇洗涤, 空气干燥, 真空干燥(60 °C, <1mm)得到 3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙酸的白色固体(100.14 克, 得率 56 %), 不需要进一步的纯化: 熔点: 208.0-210.0 °C;

^1H NMR($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}/\text{TSP}$) δ 7.08-6.91(m, 3H), 4.22(t, J=7Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.55(dd, J=2, 7Hz, 2H); ^{13}C NMR($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}/\text{TSP}$) δ 182.9, 150.8, 149.8, 140.7, 121.6, 114.6, 112.8, 58.6, 55.4, 49.8.

实施例 2

3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙酸甲酯

在 0 °C 下, 向搅拌着的 3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙酸(70.1 克, 312 毫摩尔)在甲醇(400 毫升)里的悬浮液滴加入乙酰氯(47.6 毫升, 667 毫摩尔)。过了 15 分钟后, 除去冰浴。使所得的澄清溶液在室温下搅拌 2 小时。打开系统, 用氮气整夜吹去溶剂。向固体中加入甲醇(50 毫升)和醚(300 毫升)。所得的悬浮液在室温下搅拌 1 小时。过滤悬浮液, 用醚(100 毫升)洗涤固体。使固体溶于碳酸钠(200 毫升, 饱和)、水(200 毫升)和二氯甲烷(250 毫升)的混合物里。分离有机层。水相用二氯甲烷(3 $\times$ 250 毫升)萃取。合并的有机层在硫酸镁上干燥。除去溶剂得到油状 3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙酸甲酯(60.2 克, 得率 81 %): ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.77(s, 2H, NH_2), 2.65(d, J=7Hz, 2H, CH_2), 3.68(s, 3H, CH_3), 3.87(s, 3H, CH_3), 3.89(s, 3H, CH_3), 4.39(t, J=Hz, 1H, CH), 6.81-6.93(m 3H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 44.00, 51.48, 52.18, 55.72, 55.76, 109.20, 111.02, 118.02, 137.21, 148.11, 148.93, 172.34. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C 59.19; H, 7.19; N, 5.81. 测定值: C, 59.38; H, 7.09; N 5.97.

实施例 3

3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙-1-醇

将 3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)丙酸酯(4.12 克, 17.2 毫摩尔)在甲醇(50 毫升)里的溶液慢慢加到搅拌着的氢硼化钠(6.51 克, 17.2 毫摩尔)里。在最初的沸腾

停止后,使混合物回流1小时。通过TLC(20%乙酸乙酯/己烷,紫外)监测反应进程,1小时后完成。冷却反应混合物,然后加入20毫升水。真空除去甲醇,得到胶体,用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。合并的萃取物经硫酸镁干燥,浓缩得到油状物,经冰冻形成蜡状固体,经真空干燥(60℃, <1mm)得到3.30克(86%)白色固体产物。

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.91-6.78(m, 3H), 4.15-4.04(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.84-3.71(s, 2H), 3.91-2.45(宽 m, 1H), 1.95-1.78(m, 2H)。

实施例4

3-氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-丙醇

在0℃和搅拌下向氢硼化钠(94.18克, 2.49毫摩尔)固体里加入甲醇(50毫升)。在0℃下,1小时里向该混合物加入3-氨基-3(3',4'-二甲氧基苯基)丙酸甲酯(59.5克, 249毫摩尔)在甲醇(950毫升)里的溶液。使混合物在冰水浴里搅拌,直至反应混合物的温度保持在35℃或更低达30分钟。(小心:若冰水浴除去得太早,会发生极厉害的放热反应)。然后除去水浴,使溶液回流16小时。让溶液冷却到室温。在0℃下向该溶液里加入水(300毫升),然后加入二氯甲烷(250毫升)。过滤所得的悬浮液。真空除去一半滤液。所得的溶液溶于二氯甲烷(500毫升)和水(300毫升)。分离有机层。水相用二氯甲烷(3×500毫升)萃取。合并的有机层用盐水(100毫升)洗涤,用硫酸镁干燥。除去溶剂得到油状物。所得的油状物真空干燥得到3-氨基-3(3',4'-二甲氧基苯基)-1-丙醇的白色固体(42.15克; 80%得率); 熔点 63.5-65.5℃;

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.91-6.78(m, 3H), 4.15-4.04(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.84-3.71(s, 2H), 2.91-2.45(m, 1H), 1.95-1.78(m, 2H); $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 的计算值: C, 62.54; H, 8.11; N, 6.63。测定值: C, 62.01; H, 7.80; N, 6.49。

实施例5

3-苯二甲酰亚氨基-3-(3',4'-二甲氧基苯基)-丙-1-醇

使3-氨基-3(3',4'-二甲氧基苯基)-丙-1-醇(1.11克, 5毫摩尔)和邻苯二甲酸酐(0.74克, 5毫摩尔)混合物一起熔融,搅拌5分钟。冷却后,形成绿色/黄草色半固体,在醚里搅拌得到1.62克(95%)白色固体粗制品。使粗制品经快速色谱层析纯化(硅胶, 40%乙酸乙酯/二氯甲烷)得到1.25克(73%)白色固体产品。

^1H NMR(CDCl_3) δ 7.85-7.63(m, 4H), 7.18-7.07(m, 2H), 6.86-6.76(m, 1H), 5.62-

5.49(m,1H), 3.88(s, 3H), 3.85(s,3H), 3.79-3.63(m,2H), 2.89-2.71(m,1H), 2.64-2.47(m,1H), 1.87-1.73(brm, 1H). ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 168.5, 148.8, 148.6, 133.9, 131.8, 131.7, 123.2, 120.7, 111.6, 110.8, 59.8, 55.0, 55.8, 51.4, 33.9. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 的计算值, 理论上为: C, 66.85; H, 5.61; N, 4.10. 测定值: C, 66.70; H, 5.60; N, 4.60. HPLC 100 %.

实施例 6

3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸

在 45 °C 下加热 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛(119.5 克, 664 毫摩尔)和乙酸铵(148.3 克, 1.92 毫摩尔)在乙醇(300 毫升, 95 %)里的搅拌着的混合物. 向混合物里加入丙二酸(69 克, 664 毫摩尔), 然后加入乙醇(100 毫升, 95 %). 使混合物回流 18 小时. 让混合物冷却到室温, 并搅拌 2 小时. 过滤悬浮液, 用冷乙醇(5 × 50 毫升)洗涤固体, 得到 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸的白色固体在真空烘箱里干燥过夜: (94.75 克, 60 % 得率), 熔点, 224.0-225.5 °C; ^1H NMR($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ 1.41(t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.52-2.56(m, 2H, CH_2), 3.83(s, 3H, CH_3), 4.14(q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4.19(t, $J=7\text{Hz}$, 1H, NCH), 6.98-7.04(m, 3H, Ar); ^{13}C NMR($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ 16.75, 49.81, 55.45, 58.46, 67.63, 114.17, 114.71, 121.76, 140.69, 149.91, 150.09, 182.97; 分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 的计算值: C, 60.24; H, 7.16; N, 5.85. 测定值: C, 60.21; H, 7.12; N, 5.88.

实施例 7

3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸甲酯

在 0 °C 下, 向搅拌着的 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸(89.47 克, 374.4 毫摩尔)在甲醇(500 毫升)里的悬浮液滴加入乙酰氯(54 毫升, 757 毫摩尔). 过了 15 分钟后, 除去冰浴. 使所得的澄清溶液在室温下搅拌 2 小时. 打开系统, 用氮气整夜吹去溶剂. 向固体中加入甲醇(50 毫升)和醚(300 毫升). 所得的悬浮液在室温下搅拌 1 小时. 过滤悬浮液, 用醚(100 毫升)洗涤固体. 使固体溶于饱和碳酸钠水溶液(200 毫升)、水(200 毫升)和二氯甲烷(250 毫升)的混合物里. 分离有机层. 水相用二氯甲烷(3 × 250 毫升)萃取. 合并的有机层在硫酸镁上干燥. 除去溶剂得到 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸甲酯的油状物(80.84 克, 得率 85 %): ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.46(t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1.75(s, 2H, NH_2), 2.64(d, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.68(s, 3H, CH_3), 3.86(s, 3H, CH_3), 4.10(q, $J=7\text{Hz}$, 2H, NH_2), 5.36(t, $J=7\text{Hz}$, 1H,

NCH), 6.80-6.91(m, 3H,Ar) ;¹³C NMR(CDCl₃)δ 14.74, 44.09, 51.55, 52.23, 55.91, 64.23, 110.77, 111.39, 118.07, 137.21,148.31, 148.49, 172.44 .

实施例 8

3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇

在 0 °C 和搅拌下向氢硼化钠(121 克, 3.19 毫摩尔)固体里加入甲醇(50 毫升). 在 0 °C 下, 1 小时里向该混合物加入 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸甲酯(80.84 克, 319.5 毫摩尔)在甲醇(1500ml)里的溶液. 使混合物在冰水浴里搅拌, 直至反应混合物的温度保持在 35 °C 或更低达 30 分钟. (过早除去冰浴会发生极厉害的放热反应). 然后除去水浴, 使溶液回流 16 小时. 让溶液冷却到室温. 在 0 °C 下向该溶液里加入水(300 毫升), 然后加入二氯甲烷(250 毫升). 过滤所得的悬浮液. 真空除去一半滤液. 所得的溶液溶于二氯甲烷(500 毫升)和水(300 毫升). 分离有机层. 水相用二氯甲烷(3 × 500 毫升)萃取. 合并的有机层用盐水(100 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥. 除去溶剂得到油状物. 所得的油状物真空干燥得到 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇的白色固体(53 克; 74 % 得率);

¹H NMR(CDCl₃)δ 1.47(t, J=6.8Hz, 3H,CH₃), 1.84-1.90(m, 2H,CH₂), 2.58(br s, 3H, NH₂, OH), 3.78(t, J=5.5Hz, 2H, OCH₂), 3.86(s, 3H, CH₃), 4.04-4.15(m, 3H, CH₂, NCH), 6.84(s, 3H,Ar);¹³C NMR(CDCl₃)δ 14.74, 39.78, 55.84, 55.84, 55.91, 61.86, 64.28, 110.55, 111.47, 117. 58, 138.82, 148.27, 148.32; 分析: C₁₂H₁₉NO₃ 的计算值: C, 63.98;H, 8.50; N, 6.22 . 测定值: C,63.73;H,8.44;N,6.14 .

实施例 9

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰亚氨基-1-丙醇

在室温下使 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇(8.4 克, 37.3 毫摩尔)和碳酸钠(3.95 克, 37.3 毫摩尔)在乙腈和水(各个为 40 毫升)里的混合物搅拌 15 分钟. 向该溶液里加入 N-乙酯基苯二甲酰亚氨基的固体(8.18 克, 37.3 毫摩尔). 20 分钟后, 真空除去乙腈. 用二氯甲烷(3 × 50 毫升)萃取水溶液. 合并的有机层用盐酸(40 毫升, 1N)洗涤, 用硫酸镁干燥. 除去溶剂得到绿色油. 向油中加入醚(25 毫升), 然后加入己烷(2 毫升). 形成了悬浮液, 过滤固体得到 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰亚氨基-1-丙醇的白色固体, 1 克. 母液经色谱层析纯化(硅胶 500 克, 10, 15, 20 % EtOAc/CH₂Cl₂), 得到 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰亚氨基-1-丙醇的固体, 2.54 克, 总得率为 3.54 克(27%得率);熔点

112.0-114.0 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.45(t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1.59-1.65(br s, 1H, OH), 2.49-2.59(m, 1H, CHH), 2.71-2.83(m, 1H, CHH), 3.66-3.69(m, 2H, OCH_2), 3.84(s, 3H, CH_3), 4.10(q, $J=7\text{Hz}$, 2H, MeCH_2), 5.53(dd, $J=6.5, 9.5\text{Hz}$, 1H, NCH), 6.81(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.09-7.27(m, 2H, Ar), 7.66-7.72(m, 2H, Ar), 7.76-7.82(m, 2H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.72, 33.86, 51.88, 59.84, 64.34, 111.16, 113.05, 120.68, 123.20, 131.64, 131.86, 133.94, 148.17, 148.97, 168.49; 分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. 测定值: C, 65.40; H, 5.81; N, 3.84.

实施例 10

3-氨基-3-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)丙酸

在 45 °C 下加热搅拌着的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛(54.9 克, 249 毫摩尔)和乙酸铵(58.2 克, 784 毫摩尔)在乙醇(200 毫升, 95 %)里的混合物。向该黄色悬浮液加入丙二酸(25.9 克, 249 毫摩尔)的固体。使混合物回流 16 小时。使混合物冷却到室温。过滤悬浮液, 固体用冷乙醇(200 毫升)洗涤, 直至脱去颜色。在真空烘箱里干燥白色固体(45 °C, 1 torr)以得到 3-氨基-3-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基)丙酸的白色固体(41.97 克, 得率 61 %); 熔点, 234.0-235.0 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.62-1.98(m, 8H, C_5H_8), 2.53(d, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.80(s, 3H, CH_3), 4.21(t, $J=7\text{Hz}$, 1H, OCH), 4.84-4.86(m, 1H, NCH), 6.96-7.03(m, 3H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 26.33, 34.97, 49.78, 55.32, 58.48, 83.99, 114.99, 116.04, 121.63, 140.63, 149.12, 150.75, 182.87; 分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 的计算值: C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01. 测定值: C, 64.54; H, 7.68; N, 4.93.

实施例 11

3-氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸甲酯

在 0 °C 下, 向搅拌着的 3-氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸(30 克, 279 毫摩尔)在甲醇(150 毫升)里的悬浮液滴加入乙酰氯(15.2 毫升, 212 毫摩尔)。过了 15 分钟后, 除去冰浴。使所得的澄清溶液在室温下搅拌 2 小时。打开系统, 用氮气整夜吹去溶剂。向固体中加入甲醇(50 毫升)和醚(300 毫升)。所得的悬浮液在室温下搅拌 1 小时。过滤悬浮液, 用醚(100 毫升)洗涤固体。使固体溶于碳酸钠水溶液(200 毫升, 饱和)、水(200 毫升)和二氯甲烷(250 毫升)的混合物里。分离有机层。水相用二氯甲烷(3 $\times$ 250 毫升)萃取。合并的有机层在硫酸镁上干燥。除去溶剂得到 3-氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸甲酯的油状物(28.41 克, 得

率 90 %): ^1H NMR(CDCl_3) δ 156-1.97(m, 10H, NH_2 , C_5H_8), 2.62(d, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.67(s, 3H, CH_3), 3.81(s, 3H, CH_3), 4.34(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H, CH), 4.74-4.79(dd, $J=5$, 8.5Hz, 1H, NCH), 6.78-6.90(m, 3H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 23.97, 32.76, 44.17, 51.58, 52.25, 56.07, 80.37, 111.96, 113.08, 119.08, 137.25, 147.72, 149.27, 172.49.

实施例 12

3-氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇

在 0 °C 和搅拌下向氢硼化钠(37 克, 978 毫摩尔)固体里加入甲醇(50 毫升). 在 0 °C 下, 1 小时里向该混合物加入 3-氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)丙酸甲酯(27 克, 92.2 毫摩尔)在甲醇(500ml)里的溶液. 使混合物在冰水浴里搅拌, 直至反应混合物的温度保持在 35 °C 或更低达 30 分钟. (注意: 若过早除去冰浴会发生极厉害的放热反应). 然后除去水浴, 使溶液回流 16 小时. 让溶液冷却到室温. 在 0 °C 下向该溶液里加入水(125 毫升), 然后加入二氯甲烷(250 毫升). 过滤所得的悬浮液. 真空除去一半滤液. 所得的溶液溶于二氯甲烷(250 毫升)和水(200 毫升). 分离有机层. 水相用二氯甲烷(3 $\times$ 250 毫升)萃取. 合并的有机层用盐水(100 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥. 除去溶剂得到油状物. 所得的油状物真空干燥得到 3-氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇的白色固体(22.3 克; 91 % 得率); 熔点, 216.0-217.5 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.52-1.68(m, 2H, CH_2), 1.76-1.91(m, 8H, C_5H_8), 2.92(brs, 3H, NH_2 , OH), 3.76(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.82(s, 3H, CH_3), 4.06(t, $J=\text{Hz}$, 1H, OCH), 4.76-4.79(m, 1H, NCH), 6.82-6.84(m, 3H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 23.96, 32.75, 39.91, 5.59, 56.10, 61.62, 80.46, 112.11, 112.99, 117.75, 138.65, 147.74, 149.12; 分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot 0.05\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的计算值: C, 67.05; H, 8.64; N, 5.20. 测定值: C, 67.02; H, 8.41; N, 5.08.

实施例 13

3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇

用加热枪使 3-氨基-3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇(4.31 克, 16.24 毫摩尔)和邻苯二甲酸酐(2.41 克, 16.27 毫摩尔)混合物熔融 6 分钟. 让该混合物冷却到室温. 色谱层析(硅胶 100 克, 1: 5EtOAc: CH_2Cl_2)得到 3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇的固体(4.97 克, 得率 77 %); 熔点, 59.0-61.0 °C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.56-1.98(m, 9H, OH, C_5H_8), 2.48-2.59(m, 1H, CHH), 2.71-2.83(m, 1H, CHH), 3.66-3.74(m, 2H, OCH_2), 3.80(s, 3H, CH_3), 4.74-4.80(m,

1H, CHH), 3.66-3.74(m, 2H, OCH₂), 3.80(s, 3H, CH₃), 4.74-4.80(m, 1H, CH), 5.51(dd, J=6.5, 9.4Hz, 1H, NCH), 6.78(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.05-7.09(m, 1H, Ar), 7.16-7.17(m, 1H, Ar), 7.64-7.70(m, 2H, Ar), 7.75-7.81(m, 2H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 24.02, 32.71, 38.84, 51.44, 55.94, 59.75, 80.35, 111.58, 115.06, 120.54, 123.12, 131.60, 131.80, 133.86, 147.48, 149.55, 168.43; 分析, C₂₃H₂₅NO₅的计算值: C, 69.86; H, 6.37; N, 3.54。测定值: C, 69.51; H, 6.41; N, 3.54。

实施例 14

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-(3''-硝基-苯二甲酰基亚氨基)-1-丙醇

用加热枪使 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇(4.0 克, 17.8 毫摩尔)和 3-硝基邻苯二甲酸酐(3.44 克, 19.8 毫摩尔)混合物熔融 6 分钟。让该混合物冷却到室温。色谱层析(硅胶 80 克, 1: 5EtOAc:CH₂Cl₂)得到 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-(3''-硝基-苯二甲酰基亚氨基)-1-丙醇的黄色固体(3.67 克, 得率 52%); 熔点, 143.0-145.0°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.47(t, J=7Hz, 3H, CH₃), 1.48-1.52(brs, 1H, OH), 2.51-2.62(m, 1H, CHH), 2.72-2.84(m, 1H, CHH), 3.69-3.73(m, 2H, CH₂), 3.85(s, 3H, CH₃), 4.12(q, J=7Hz, 2H, CH₂), 5.56(dd, J=6.5, 9Hz, 1H, NCH), 6.82(d, J=8Hz, 1H, Ar), 7.11-7.15(m, 2H, Ar), 7.85-7.91(m, 1H, Ar), 8.06-8.09(m, 2H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 14.71, 33.51, 52.61, 55.91, 59.87, 64.43, 111.26, 113.08, 120.91, 123.52, 126.91, 128.45, 130.82, 133.97, 135.21, 145.13, 148.27, 149.25, 163.02, 165.97; 分析, C₂₀H₂₀N₂O₇的计算值: C, 60.00; H, 5.03; N, 7.00。测定值: C, 59.83; H, 4.97; N, 6.86。

实施例 15

3-(3''-氨基-苯二甲酰基亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇

在氢气下(50psi)振摇 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-(3''-硝基苯基二甲酰基亚氨基)-1-丙醇(600 毫克, 1.5 毫摩尔)和 Pd/C(100 毫克, 10%)在乙酸乙酯(40 毫升)里的混合物达 16 小时。使混合物经硅藻土垫过滤。除去溶剂, 经色谱层析(硅胶 80 克, 1: 3EtOAc:CH₂Cl₂)得到 3-(3''-氨基-苯二甲酰基亚氨基)-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇的黄色固体, (495 毫克, 得率 89%); 熔点: 81.0-83.0°C;

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.45(t, J=6.8Hz, 3H, CH₃), 1.80(brs, 1H, OH), 2.45-2.52(m, 1H, CHH), 2.71-2.80(m, 1H, CHH), 3.66-3.75(m, 2H, OCH₂), 3.84(s, 3H, CH₃), 4.09(q, J=6.8Hz, 2H, CH₂), 5.23(brs, 2H, NH₂), 5.47(dd, J=6.4, 9.8Hz, 1H, CH), 6.78-6.83(m, 2H, Ar), 7.07-7.13(m, 3H, Ar), 7.33-7.39(m, 1H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 14.72,

33.92, 50.79, 55.87, 59.76, 64.34, 111.03, 111.14, 112.01, 113.07, 120.52, 121.60, 131.94, 132.49, 135.09, 145.24, 148.11, 148.84, 168.76, 170.31;分析, $C_{20}H_{20}N_2O_5$ 的计算值: C,64.85, H, 5.99;N,7.56. 测定值: C, 64.44;; H, 6.14; N, 6.88.

实施例 16

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-(3',4',5',6'-四氢苯二甲酰基亚氨基)-1-丙醇

用加热枪使 3-氨基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-丙醇(4.0 克, 17.76 毫摩尔)和 3,4,5,6-四氢邻苯二甲酸酐(2.80 克, 18.4 毫摩尔)混合物熔融 6 分钟. 让该混合物冷却到室温. 色谱层析(硅胶 150 克, 1: 3 EtOAc:CH₂Cl₂)得到 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-(3',4',5',6'-四氢苯二甲酰基亚氨基)-1-丙醇的油(4.96 克, 得率 75 %);

¹H NMR(CDCl₃)δ 1.45(t, J=6.8Hz, 3H,CH₃), 1.70-1.80(m, 4H,CH₂CH₂), 1.91(brs, 1H,OH), 2.27-2.32(m,4H,CH₂CH₂), 2.41-2.58(m,1H,CHH), 2.61-2.68(m, 1H,CHH), 3.59-3.65(m, 2H,CH₂), 3.84(s, 3H,CH₃), 4.09(q,J=6.9Hz, 2H,CH₂), 5.26(dd, J=6.6, 9.5Hz, 1H,NCH), 6.79(d, J=8Hz, 1H,Ar), 7.00-7.09(m, 2H,Ar); ¹³C NMR(CDCl₃)δ 14.64,19.83, 21.19, 34.10, 50.90,55.79, 59.69, 64.24, 111.04, 112.86, 120.41, 132.11, 141.28, 148.01, 148.73, 171.19;分析, $C_{20}H_{25}NO_5$ 的计算值: C,66.84; H, 7.01;N,3.90. 测定值: C, 66.89;H, 6.84; N,3.77.

实施例 17

3-(3',4'-二甲氧基苯基)-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛茛基)-1-丙醇

在-10 °C 到 15 °C (冰-盐浴)下向 3-(3',4'-二甲氧基苯基)-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛茛基)丙酸(3.74g, 10.96 毫摩尔)在 THF(60 毫升)里的搅拌的悬浮液中加入在 THF 中的硼烷(11 毫升, 1M, 11 毫摩尔). 让悬浮液慢慢温热到室温, 过夜. 向所得的澄清溶液里加入水(20 毫升), 然后加入碳酸钾(6 克). 分离有机层. 水相用二氯甲烷(2 × 50 毫升)萃取. 合并的有机层用碳酸钠(20 毫升, 饱和)、盐水(20 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥. 除去溶剂, 经色谱层析(硅胶, 100 克, 1: 2, 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂)得到 3-(3',4'-二甲氧基苯基)-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛茛基)-1-丙醇的油(2.52 克, 70 %). 向油里加入乙醚(6ml)和 2 滴甲醇. 加入己烷直至溶液变浑浊. 让混合物搅拌 30 分钟得到白色固体, 过滤固体; 熔点, 101.5-103.0 °C;

¹H NMR(CDCl₃)δ 1.99-2.36(m, 3H,CH₂,OH), 3.49-3.80(m, 2H,OCH₂), 3.85(s, 3H, CH₃), 3.89(s,3H,CH₃), 3.91(d, J=17.2Hz, 1H, CHH), 4.19(d, J=17.2Hz, 1H,CHH),

5.75(dd, J=4, 11.5Hz, 1H, NCH), 6.86-7.00(m, 3H, Ar), 7.27-7.56(m, 3H, Ar), 7.86-7.89(m, 1H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 33.87, 46.22, 50.61, 55.91, 56.01, 58.55, 111.04, 111.73, 119.66, 122.81, 123.89, 128.64, 131.33, 131.56, 132.09, 141.35, 148.81, 148.24, 169.45; 分析, $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 的计算值: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. 测定值: C, 69.51; H, 6.27; N, 4.12.

实施例 18

3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷

在室温下, 向 3-(3',4'-二甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇(1.02 克, 2.99 毫摩尔)和碘甲烷(0.37ml, 5.94 毫摩尔)在 THF(10 毫升)里的溶液里加入 NaH(358 毫克, 60 % 8.95 毫摩尔). 在室温下使混合物搅拌 45 分钟, 然后回流 2 小时. 向冷却的混合物里加入数滴 NH_4Cl , 然后加入 HCl(1N, 25 毫升). 分离有机层. 用乙酸乙酯(3×25 毫升)萃取水相. 合并的有机层用盐水(25 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥. 除去溶剂, 经色谱层析(硅胶 100 克, 1 : 5 EtOAc:己烷)得到 3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷的白色固体(750 毫克, 得率 71 %): 熔点, 91.5-92.5 $^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.50-2.59(m, 1H, CHH), 2.70-2.86(m, 1H, CHH), 3.27(s, 3H, CH_3), 3.39(t, J=6Hz, 2H, CH_2), 3.85(s, 3H, CH_3), 3.88(s, 3H, CH_3), 5.49(dd, J=6.8, 9.2Hz, 1H, NCH), 6.81(d, J=8Hz, 1H, Ar_2), 7.11-7.15(m, 2H, Ar), 7.67-7.72(m, 2H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 31.29, 51.93, 55.80, 58.69, 69.64, 110.84, 115.56, 120.62, 123.12, 131.90, 132.03, 133.84, 148.58, 148.81, 168.38; 分析, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ 的计算值: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. 测定值: C, 67.54; H, 5.97; N, 3.84.

实施例 19

3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷

在室温下, 向搅拌着的氢化钠(110mg, 60%, 2.75 毫摩尔)在 THF(8ml)中的混合物里加入碘甲烷(0.54 克, 3.78 毫摩尔), 然后加入 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇(850 毫克, 2.39 毫摩尔). 在室温下使混合物搅拌 15 小时. 向混合物里加入 NH_4Cl (20 毫升, 饱和). 分离有机层. 用二氯甲烷(2×50 毫升)萃取水相. 合并的有机层用盐水(50 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥. 除去溶剂, 经色谱层析(硅胶 200 克, 1 : 12 EtOAc: CH_2Cl_2)得到 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷的油(360 毫克, 得率 41 %). 在室温下

放置过周末, 所得的油固化: 熔点, 67.5-70.0 °C;

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.45(t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.50-2.60(m, 1H, CHH), 2.71-2.85(m, 1H, CHH), 3.26(s, 3H, CH_3), 3.39(t, $J=6\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.84(s, 3H, CH_3), 4.10(q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 5.47(dd, $J=7, 9.3\text{Hz}$, 1H, NCH), 6.81(d, $J=\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.09-7.16(m, 2H, Ar), 7.66-7.69(m, 2H, Ar), 7.76-7.82(m, 2H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ (APT) 14.67(CH_3), 31.23(CH_2), 51.89(CH), 58.63(CH), 64.25(CH_2), 69.62(CH_2), 111.13(CH), 112.98(CH), 120.58(CH), 123.06(CH), 131.87(C), 131.92(C), 133.78(CH), 148.09(C), 148.84(C), 168.33(C); 分析, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot 0.05\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 67.66; H, 6.23; N, 3.75。测定值: C, 67.91; H, 6.00; N, 3.71。

实施例 20

3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷

在室温下, 向 3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇 (786 毫克, 1.99 毫摩尔) 和碘甲烷 (0.25ml, 4.0 毫摩尔) 在 THF (10 毫升) 里的溶液里加入 NaH (160 毫克, 60 % 4.0 毫摩尔)。在室温下使该混合物搅拌 1 小时, 然后回流 35 分钟。让混合物冷却到室温。向所得的混合物里加入数滴 NH_4Cl , 然后加入 HCl (1N, 25 毫升)。分离有机层。用乙酸乙酯 (3 $\times$ 30 毫升) 萃取水相。合并的有机层用盐水 (25 毫升) 洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂, 经色谱层析 (硅胶 100 克, 1: 5 EtOAc: 己烷) 得到 3-(3'-环戊氧基-4'-甲氧基苯基)-1-甲氧基-3-苯二甲酰亚氨基丙烷的油 (510 毫克, 得率 63 %)。在室温下油固化得到白色固体: 熔点, 77.5-80.0 °C;

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.58-1.96(m, 8H, C_5H_8), 2.45-2.55(m, 1H, CHH), 2.70-2.85(m, 1H, CHH), 3.26(s, 3H, CH_3), 3.39(t, $J=6\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.81(s, 3H, CH_3), 4.78-4.80(m, 1H, OCH), 5.46(dd, $J=7, 9.3\text{Hz}$, 1H, NCH), 6.79(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.06-7.10(m, 1H, Ar), 7.17-7.26(m, 1H, Ar), 7.67-7.69(m, 2H, Ar), 7.78-7.82(m, 2H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 24.08, 31.30, 32.76, 51.94, 56.00, 58.71, 69.71, 80.37, 111.63, 115.09, 120.53, 123.12, 131.92, 131.96, 133.81, 147.53, 149.55, 169.37; 分析, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 的计算值: C, 70.40; H, 6.65; N, 3.42。测定值: C, 70.32; H, 6.61; N, 3.31。

实施例 21

1-乙氧基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基丙烷

在室温下, 向 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇(1 克, 2.82 毫摩尔)、溴乙烷(0.42 毫升, 5.63 毫摩尔)和叔丁基碘化铵(200mg, 0.54 毫摩尔)在 THF(10 毫升)里的搅拌着的溶液里加入 NaH(270 毫克, 60 % 6.75 毫摩尔)。在室温下使混合物搅拌 45 分钟, 然后加热至回流 4 小时。向所得的混合物里加入数滴 NH_4Cl , 然后加入 HCl (1N, 25 毫升)。分离有机层。用乙酸乙酯(3×25 毫升)萃取水相。合并的有机层用盐水(25 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥。除去溶剂, 经色谱层析(硅胶 100 克, 1: 5 EtOAc:己烷)得到 1-乙氧基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基丙烷的油(800 毫克, 得率 74 %)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.06(t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1.46(t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.46-2.58(m, 1H, CHH), 2.75-2.95(m, 1H, CHH), 3.37(1, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.44(q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3.85(s, 3H, CH_3), 4.12(q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 5.49(dd, $J=6.4, 9.5\text{Hz}$, 1H, NCH), 6.81(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.10-7.48(m, 2H, Ar), 7.68-7.72(m, 2H, Ar), 7.77-7.83(m, 2H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.73, 14.98, 31.31, 52.24, 55.89, 64.30, 66.33, 67.73, 111.1, 112.99, 120.61, 123.11, 132.00, 132.09, 133.80, 148.11, 148.84, 168.44; 分析, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ 的计算值: C, 68.91; H, 6.57; N, 3.65。测定值: C, 68.77; H, 6.47; N, 3.57。

实施例 22

1-苄基氧基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基丙烷

在室温下, 向 3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基-1-丙醇(680 毫克, 1.92 毫摩尔)、苄基溴(0.46 毫升, 3.86 毫摩尔)和叔丁基碘化铵(80mg, 0.21 毫摩尔)在 THF(20 毫升)里的搅拌着的溶液里加入 NaH(240 毫克, 60 % 6.0 毫摩尔)。在室温下使混合物搅拌 15 小时。向该混合物里加入数滴 NH_4Cl , 然后加入 HCl (1N, 25 毫升)。分离有机层。用乙酸乙酯(3×25 毫升)萃取水相。合并的有机层用盐水(25 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥。除去溶剂, 经色谱层析(硅胶 100 克, 1: 5 EtOAc:己烷)得到 1-苄基氧基-3-(3'-乙氧基-4'-甲氧基苯基)-3-苯二甲酰基亚氨基丙烷的油(510 毫克, 得率 60 %)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.46(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2.51-2.59(m, 1H, CHH), 2.86-2.96(m, 1H, CHH), 3.51(t, $J=5.5\text{Hz}$, CH_2), 3.85(s, 3H, CH_3), 4.10(q, $J=7\text{Hz}$, CH_2), 4.43(s, 2H, PhCH_2), 5.54(dd, $J=6.5, 9.5\text{Hz}$, 1H, NCH), 6.80(d, $J=8\text{Hz}$, 1H, Ar), 7.09-7.27(m, 7H, Ar), 7.65-7.79(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 14.73, 31.37, 52.12, 55.88, 64.29, 67.31, 73.10, 111.11, 112.95, 120.59, 123.09, 127.42, 127.62, 128.22,

131.92, 132.09, 133.77, 138.09, 148.12, 148.84, 168.42;分析, $C_{27}H_{27}NO_5$ 的计算值: C, 72.79; H, 6.11; N, 3.14。测定值: C, 72.66; H, 6.32; N, 3.16。

实施例 23

3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-乙氧基-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛萜基)丙烷

在室温下, 向搅拌着的 3-(3',4'-二甲氧基苯基)-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛萜基)-1-丙醇(500 毫克, 1.53 毫摩尔)、溴乙烷(0.27 毫升, 3.62 毫摩尔)和叔丁基碘化铵(60mg, 0.16 毫摩尔)在 THF(10 毫升)里的溶液里加入 NaH(160 毫克, 60%4.0 毫摩尔)。在室温下使混合物搅拌 4 小时。向该混合物里加入数滴 NH_4Cl (20 毫升, 饱和)。分离有机层。用二氯乙烷(2×25 毫升)萃取水相。合并的有机层用硫酸镁干燥。除去溶剂, 经色谱层析(硅胶 120 克, 1: 6 EtOAc:己烷)得到 3-(3',4'-二甲氧基苯基)-1-乙氧基-3-(1'-氧基异二氢氮杂茛萜基)丙烷的油(420 毫克, 得率 77%)。

1H NMR($CDCl_3$) δ 1.09(t, $J=7Hz$, 3H, CH_3), 2.35(m, 2H, CH_2), 3.35-3.58(m, 4H, CH_2OCH_2), 3.84(s, 3H, CH_3), 3.86(s, 3H, CH_3), 4.00(d, $J=16.8Hz$, 1H, NCHH), 4.35(d, $J=16.8Hz$, 1H, NCHH), 5.66(dd, $J=6, 9.3Hz$, 1H, NCH), 6.82-6.98(m, 3H, Ar), 7.35-7.53(m, 3H, Ar), 7.84-7.88(m, 1H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 15.02, 31.62, 45.82, 51.51, 55.82, 55.90, 66.39, 67.86, 110.90, 111.27, 119.15, 122.68, 123.71, 127.86, 131.16, 132.28, 132.73, 141.28, 148.49, 149.08, 168.38;分析, $C_{27}H_{27}NO_5$ 的计算值: C, 69.90; H, 7.15; N, 3.88。测定值: C, 69.69; H, 6.80; N, 3.73。

实施例 24

用下列方式可制备每片含 50 毫克活性组分的片剂:

构成(1000 片)

活性组分	50.0g
乳糖	50.7g
小麦淀粉	7.5g
聚乙二醇 6000	5.0g
滑石粉	5.0g
硬脂酸镁	1.8g
软化水	适量

首先使固体组分经 0.6mm 筛网宽度的筛子。然后混合活性组分、乳糖、滑石粉、硬脂酸镁和一半的淀粉。另一半淀粉悬浮在 40 毫升水中, 将该悬浮液加到

聚乙二醇在 100 毫升水里的沸腾溶液里。所得的糊状物被加到粉状的物质里，使混合物制粒，需要时加入水。使颗粒在 35 °C 下干燥过夜，过 1.2mm 筛孔的筛子，将它们压制成药片 6 毫米直径、双面都凹的片剂。

实施例 25

用下列方式可制备每片含 100 毫克活性组分的片剂：

构成(1000 片)

活性组分	100.0g
乳糖	100.0g
小麦淀粉	47.0g
硬脂酸镁	3.0g

首先使固体组分经 0.6mm 筛网宽度的筛子。然后混合活性组分、乳糖、滑石粉、硬脂酸镁和一半的淀粉。另一半淀粉悬浮在 40 毫升水中，将该悬浮液加到 100 毫升沸水里。所得的糊状物被加到粉状的物质里，使混合物制粒，需要时加入水。使颗粒在 35 °C 下干燥过夜，过 1.2mm 筛孔的筛子，将它们压制成药片 6 毫米直径、双面都凹的片剂。

实施例 26

用下列方式可制备每片含 75 毫克活性组分的片剂：

构成(1000 片)

活性组分	75.0g
甘露醇	230.0g
乳糖	150.0g
滑石粉	21.0g
甘氨酸	12.5g
硬脂酸	10.0g
糖精	1.5g
5 % 明胶溶液	适量

所有的固体组分经 0.25mm 筛孔宽度的筛子。使甘露醇和乳糖混合，加入明胶溶液下制粒，过 2mm 筛孔的筛子，在 50 °C 下干燥，再过 1.7mm 筛孔宽度的筛子。仔细地混合活性组分、甘氨酸和糖精，加入甘露醇、乳糖的颗粒化物、硬脂酸和滑石粉，将整个组成压制成药片 10 毫米直径、双面都凹的、在上表面上有断

裂凹槽的片剂。

实施例 27

用下列方法制备每片含 10 毫克活性组分的片剂：

组成(1000 片)

活性组分	10.0g
乳糖	328.5g
玉米淀粉	17.5g
聚乙二醇 6000	5.0g
滑石粉	25.0g
硬脂酸镁	4.0g
软化水	适量

使固体组分首先经 0.6mm 筛孔宽度的筛子。然后使活性组分、乳糖、滑石粉、硬脂酸镁和一半淀粉紧密地混合。另一半淀粉悬浮在 65 毫升水里，将该悬浮液加到聚乙二醇在 260 毫升水里的沸腾溶液里，所得的糊状物被加到粉状的物质里，使整个组成混合并制粒，需要时加入水。使颗粒在 35℃ 下干燥过夜，经 1.2mm 筛孔宽度过筛，并压制成约 10 毫米直径、双面都凹的、上表面有凹痕的片剂。

实施例 28

用下列方法可制备明胶干燥填充胶囊，每粒含 100 毫克活性组分：

组成(1000 个胶囊)

活性组分	100.0g
微晶纤维素	30.0g
月桂酸硫酸钠	2.0g
硬脂酸镁	8.0g

使月桂酸硫酸钠过 0.2mm 筛孔的筛，筛入活性组分中，使两种组分密切混合 10 分钟。然后通过 0.9mm 筛孔的筛子加入微晶纤维素，使整个组分密切混合 10 分钟。最后，通过 0.8mm 筛孔的筛加入硬脂酸镁，再混合 3 分钟后，将混合物以每份 140 毫克填入 0 号(伸长型)明胶干燥填充胶囊里。

实施例 29

用下列方法可制备 0.2%注射液或灌注液：

活性组分	5.0g
------	------

氯化钠	22.5g
磷酸盐缓冲液 pH7.4	300.0g
软化水	加到 2500.0 毫升

使活性组分溶于 1000 毫升水，经微滤器过滤。加入缓冲液，用水使体积达到 2500 毫升。为了制备单剂，在每个玻璃安瓿里加入 1.0 或 2.5 毫升的液体(每个分别含 2.0 或 5.0 毫升活性组分)。