

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03802691.0

C07C 235/20 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年5月24日

[11] 授权公告号 CN 1257152C

[22] 申请日 2003.1.24 [21] 申请号 03802691.0

[30] 优先权

[32] 2002. 1. 25 [33] US [31] 60/351,385

[32] 2002. 5. 9 [33] US [31] 60/379,219

[86] 国际申请 PCT/US2003/002227 2003. 1. 24

[87] 国际公布 WO2004/037750 英 2004. 5. 6

[85] 进入国家阶段日期 2004. 7. 23

[71] 专利权人 施万制药

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 T·E·詹金斯 S·阿克斯特

J·博尔顿

审查员 宋 蕾

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 李华英

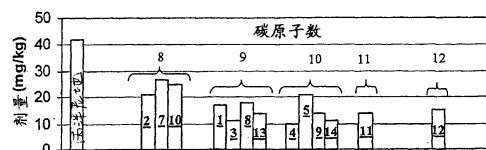
权利要求书 2 页 说明书 36 页 附图 1 页

[54] 发明名称

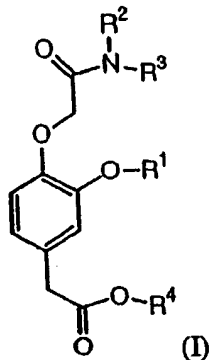
用于麻醉和镇静的短效镇静催眠剂

[57] 摘要

本发明提供可用于诱导或维持哺乳动物全身麻醉或镇静的化合物、组合物和方法。



1、式(I)化合物:



其中:

R^1 为(C₂-C₆)烷基;

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为(C₁-C₆)烷基;

其条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子数之和大于 7。

2、权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是乙基或丙基。

3、权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 是(C₂-C₄)烷基; R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是(C₁-C₄)烷基; R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子数之和为 8 至 12。

4、权利要求 3 的化合物, 其中 R^1 是乙基或丙基; R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自由甲基、乙基和丙基组成的组; R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子数之和为 9、10 或 11。

5、权利要求 4 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自是乙基, R^4 是丙基。

6、权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是[4-[(N,N-二乙基氨甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸丙基酯。

7、药物组合物, 包含权利要求 1-6 任意一项的化合物和药学上可接受的载体。

8、权利要求 7 的组合物, 进一步包含一种治疗剂, 选自由另一种镇静催眠剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

9、权利要求 7 的组合物, 进一步包含止痛剂。

10、权利要求 9 的组合物, 其中该止痛剂是类阿片。

11、如权利要求 1-6 任意一项所述化合物制备药物的用途，该药物可用于诱导或维持哺乳动物的麻醉或镇静。

12、权利要求 11 的用途，其中该药物进一步包含一种治疗剂，选自另一种镇静催眠剂、止痛剂和麻醉剂组成的组。

13、权利要求 11 的用途，其中该药物进一步包含止痛剂。

14、权利要求 13 的用途，其中该止痛剂是类阿片。

用于麻醉和镇静的短效镇静催眠剂

技术领域

本发明涉及新的取代的苯基乙酸酯化合物，它们可用作短效镇静催眠剂，用于麻醉和镇静。本发明还涉及包含这类化合物的药物组合物；使用这类化合物诱导或维持麻醉或镇静的的方法；和制备这类化合物的中间体。

背景技术

丙泊酚、即 2,6-二异丙基苯酚(Diprivan® Injectable Emulsion, AstraZeneca)是具有催眠性质的可注射麻醉剂。它能够用于诱导和维持全身麻醉和镇静。尽管丙泊酚是广泛使用的麻醉剂，不过它的有用性受到一定限制，因为它在输注后的作用持续时间又长又不可预知。这种不可预知的作用持续时间引起患者恢复时间不规则，经常较长，这些都是不可取的。

丙泮尼地、即[4-[(N,N-二乙基氨甲酰基)甲氧基]-3-甲氧基苯基]乙酸丙酯，是另一种可注射的麻醉剂，它在美国以外的若干国家已被批准使用。尽管丙泮尼地提供比丙泊酚短得多的和可预知的恢复时间，不过它作为麻醉剂还不够有力。另外，Epontol®、即由 Bayer 提供的可注射的丙泮尼地乳剂，由于过敏性样反应的顾虑于 1983 年退出英国市场。因而，尽管丙泮尼地提供比丙泊酚更短和更可预知的恢复时间，不过作为可注射的麻醉剂它还没有被广泛接受。

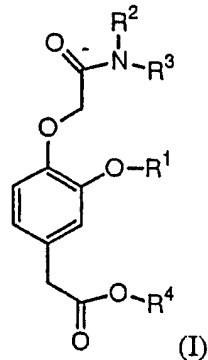
目前存在对新颖的可注射麻醉剂的需求。优选的药物将具有比丙泊酚更短和更可预知的作用持续时间。优选的药物还将是比丙泮尼地更有力的。

发明内容

申请人已经发现新颖的取代的苯基乙酸酯化合物，它们可用作短

效镇静催眠剂。这些药物具有比丙泊酚更短和更可预知的作用持续时间，也是比丙泮尼地更有力的。

因此，本发明提供式(I)化合物：



其中：

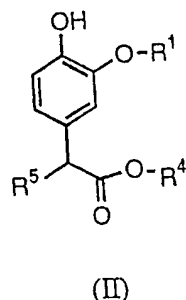
R^1 选自由(C₂-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基、苯基和苄基组成的组；

R^2 和 R^3 各自独立地选自由(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基和(C₂-C₆)炔基组成的组，或者 R^2 和 R^3 与它们所附着的氮原子一起构成具有 5 至 7 个原子的杂环；

R^4 选自由(C₁-C₆)烷基、(C₂-C₆)烯基和(C₂-C₆)炔基组成的组；

其条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子之和大于 7。

本发明还涉及可用于制备式(I)化合物的中间体。因此，本发明提供式(II)化合物：



其中 R^1 和 R^4 是如本文所定义的， R^5 是氢或羟基。

本发明进一步提供药物组合物，包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式(I)化合物。

本发明化合物是非常有效的短效镇静催眠剂，用于诱导和维持麻

醉和镇静。因此，本发明还提供诱导或维持哺乳动物麻醉或镇静的方
法，包含对该哺乳动物给以有效量的本发明化合物。本发明还提供诱
导或维持哺乳动物麻醉或镇静的方方法，包含对该哺乳动物给以有效量
的本发明药物组合物。

附图的简要说明

图 1 比较本发明化合物产生大鼠正位反射平均减少 2 分钟的剂量
与现有技术化合物丙泮尼地所需的剂量，以 mg/kg 计。

图 2 比较大鼠输注本发明化合物 1 终止后 20 分钟、3 小时和 5 小
时的总恢复时间与输注现有技术化合物丙泮尼地和丙泊酚终止后的恢
复时间，以分钟计。

发明的详细说明

在描述本发明的化合物、组合物和方法时，下列术语具有下列含
义，另有指定除外。

术语“(C₁-C₆)烷基”表示一价分支或不分支的饱和烃链，具有 1
至 6 个碳原子。该术语例如有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、
异丁基、正己基等。本文所用的“Me”代表甲基，“Et”代表乙基，
“丙基”和“Pr”代表正丙基，“iPr”代表异丙基。

术语“(C₂-C₆)烯基”表示一价分支或不分支的不饱和烃基，具有
2 至 6 个碳原子，并且具有至少 1 个乙烯基不饱和位点。优选的烯基
包括乙烯基(-CH=CH₂)、正丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基
(-C(CH₃)=CH₂)等。

术语“(C₂-C₆)炔基”表示一价不饱和烃，具有 2 至 6 个碳原子，
并且具有至少 1 个叁键。优选的炔基包括乙炔基(-C≡CH)、炔丙基
(-CH₂C≡CH)等。

术语“(C₃-C₆)环烷基”表示具有单一环的 3 至 6 个碳原子环状烷
基。这类环烷基例如包括单一的环结构，例如环丙基、环丁基、环戊
基、环己基等。

术语“(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)烷基”表示式(C₃-C₆)环烷基(C₁-C₆)
烷基-的基团，其中(C₃-C₆)环烷基和(C₁-C₆)烷基是如上所定义的。

本发明化合物可以含有一个或多个手性中心。因此，本发明打算包括外消旋混合物、非对映体、对映体和富集一种或多种立体异构体的混合物。所描述和所要求保护的发明范围涵盖化合物的外消旋形式以及个别的对映体及其非外消旋混合物。

术语“催眠剂”一般表示促进睡眠的化合物。药理学中所用的术语“催眠剂”描述用于诱导或维持麻醉、镇静或睡眠的药物。

本文所用的术语“麻醉”表示由神经功能的药理学抑制所致感觉或意识的丧失。

术语“镇静”在本文中被定义为药物给药后精神兴奋的平静或生理功能的减轻。

术语“有效量”表示在对哺乳动物给药时足以诱导或维持麻醉或镇静的量。有效量将因受治疗者和给药方式而异，可以由本领域普通技术人员按照惯例加以确定。

术语“止痛剂”表示通过改变感受伤害性刺激的知觉而缓解疼痛的化合物，不会产生显著的麻醉或意识的丧失。

术语“类阿片(opioid)”表示合成的麻醉剂，它们具有阿片制剂样活性(例如止痛)，但是不是从阿片衍生的。

本文所用的术语“短效”表示在药动学上有响应的药物。当短效药物被输注给药时，药物的效应在输注终止后迅速停止。

尽管在发明概述部分陈述了发明的广泛定义，不过某些药物或组合物可以是优选的。本文关于原子团、取代基和范围的具体与优选值仅供阐述；它们不排除关于原子团和取代基其他所定义的值或其他在所定义范围内的值。

可以结合在本发明组合物中和可以按照本发明给药的优选药物是如上所述的式(I)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子数之和为 8 至 15。更优选地， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子数之和为 8 至 12。

优选地， R^1 选自由 (C_2-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烯基和 (C_2-C_6) 炔基组成的组。

在另一种优选的实施方式中， R^1 选自由 (C_3-C_6) 环烷基、苯基和苄

基组成的组。

在另一种更优选的实施方式中， R^1 选自由 (C_2-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基和 (C_2-C_4) 炔基组成的组。

在另一种更优选的实施方式中， R^1 选自由 (C_2-C_4) 烷基、环丙基和环丁基组成的组。

进而更优选地， R^1 是 (C_2-C_4) 烷基。

最优选地， R^1 是乙基或丙基。

优选地， R^2 选自由 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基和 (C_2-C_4) 炔基组成的组。

在另一种优选的实施方式中， R^2 和 R^3 与它们所附着的氮原子一起构成吡啶基环。

更优选地， R^2 是 (C_1-C_4) 烷基。

优选地， R^3 选自由 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基和 (C_2-C_4) 炔基组成的组。

更优选地， R^3 是 (C_1-C_4) 烷基。

优选地， R^4 选自由 (C_1-C_4) 烷基、 (C_2-C_4) 烯基和 (C_2-C_4) 炔基组成的组。

更优选地， R^4 是 (C_1-C_4) 烷基。

在优选的实施方式中， R^1 是 (C_2-C_4) 烷基； R^2 和 R^3 各自独立地是 (C_1-C_4) 烷基； R^4 是 (C_1-C_4) 烷基。

优选的一小组化合物是这样的，其中 R^1 是 (C_2-C_4) 烷基； R^2 和 R^3 各自独立地是 (C_1-C_4) 烷基； R^4 是 (C_1-C_4) 烷基； R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子数之和为8至12。

在这小组内，优选地 R^1 是乙基或丙基； R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自由甲基、乙基和丙基组成的组； R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中碳原子数之和为8至11。特别优选的碳原子数之和为9、10和11。

优选的本发明化合物是这样的式(I)化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 代表下表I所示的值。

表 I

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	Et	Et	Et	Pr
2	Et	Et	Et	Et
3	Et	Et	Et	iPr
4	Pr	Et	Et	Pr
5	Et	Pr	Pr	Et
6	Et	Pr	Pr	Pr
7	Et	Me	Et	Pr
8	Et	Et	Pr	Et
9	Et	Et	Pr	Pr
10	Pr	Me	Me	Pr
11	Pr	Et	Pr	Pr
12	Pr	Pr	Pr	Pr
13	Pr	Me	Et	Pr
14	Pr	Et	Pr	Et

特别优选的是这样的化合物，其中 R¹ 是乙基或丙基，R² 和 R³ 各自是乙基，R⁴ 是丙基。化合物 1 是最特别优选的。

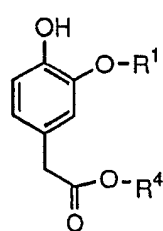
一般合成工艺

本发明的中间体和化合物可以利用已知的合成工艺从容易获得的原料加以制备。例如，化合物可以如下文一般性描述和实施例进一步描述加以制备。将被领会到的是，若给出典型的或优选的过程条件（也就是反应温度、时间、反应剂的摩尔比、溶剂、压力等），也可以使用其他过程条件，另有说明除外。最佳反应条件可以因所使用的特定反应剂或溶剂而异，但是这类条件可以由本领域技术人员借助常规优化工艺加以确定。

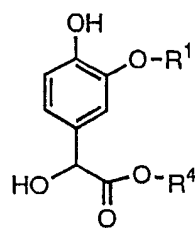
另外，正如将为本领域技术人员所显而易见的，常规的保护基团

可能是必要的，以防止某些官能团经历不希望的反应。适合于特定官能团的保护基团以及适合于保护与去保护的条件的选择是本领域所熟知的。例如，大量保护基团和它们的引入与除去描述在 T. W. Greene 和 G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, Wiley, New York, 1999 和其中引用的参考文献中。

本发明合成方法采用新颖的式(II)中间体，特别是(IIa)或(IIb)：



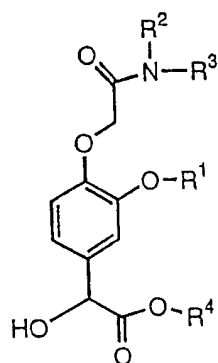
(IIa)



(IIb)

在第一种合成方法中，式(I)化合物是这样制备的，将式(IIa)化合物用所需的式 $X-CH_2C(=O)NR^2R^3$ 化合物烷基化，其中 X 是适合的离去基团（例如氯、溴、甲苯磺酰基或甲磺酰基）。

在第二种合成方法中，将式(IIb)化合物用所需的式 $X-CH_2C(=O)NR^2R^3$ 乙酰胺化合物烷基化，生成式(III)化合物：



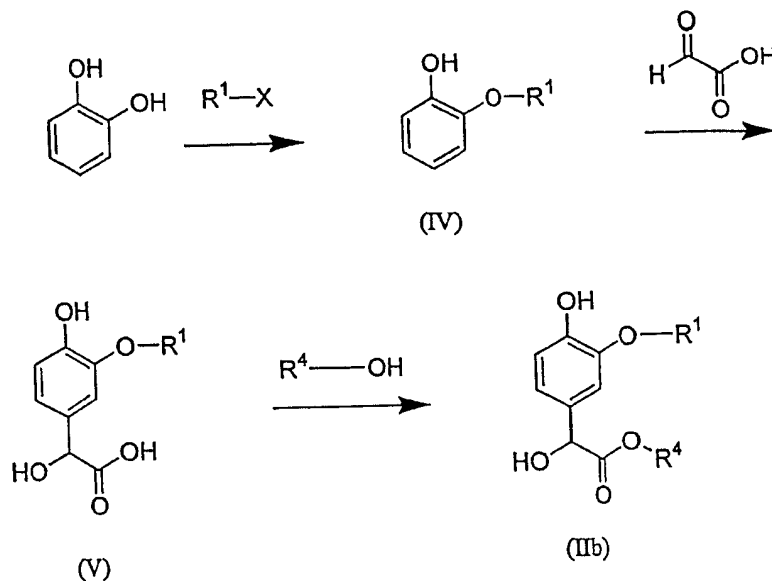
(III),

它被还原生成式(I)化合物。正如实施例 4A、4B 和 10-13 所例证的，可用的还原方法分两步反应进行，其中式(III)的羟基首先被乙酰化，然后与氢反应。

用在上述工艺中的式(IIb)中间体是利用常规工艺从商业上可得到

的原料和试剂制备的。例如，该中间体可以如流程 A 所示制备：

流程 A



如上所述，使儿茶酚与式 R^1X 化合物偶联，其中 X 是离去基团，生成醚(IV)，后者与乙醛酸反应，生成化合物(V)。随后(V)与过量醇 R^4OH 的反应得到式(IIb)中间体。中间体(IIb)可以如上所述被烷基化，生成式(III)化合物。

式(Ia)中间体例如可以如实施例 1 之(1)所述制备，也可以如下实施例 1 之(2)中流程 B 所述制备。

药物组合物

式 I 化合物可以被配制成药物组合物，对哺乳动物宿主给药，例如动物或人类患者，剂型有多种，适应于所选择的给药途径，也就是借助静脉内、肌内、局部或皮下途径口服或肠胃外给药。

因而，本发明化合物可以被全身给药，例如口服，与药学上可接受的载体联合，例如惰性稀释剂或食用载体。它们可以被包封在硬或软壳明胶胶囊中，可以被压制成片，或者可以被直接结合在患者饮食的食物中。就口服治疗性给药而言，活性化合物可以与一种或多种赋形剂联合，以可摄取的片剂、口腔片、锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬液、糖浆剂、纸囊剂等形式使用。这类组合物和制剂应当含有至少 0.1% 活性化合物。组合物和制备物的百分比当然可以各不相同，可以适宜地

占给定单位剂型重量的约 2 至约 60%。活性化合物在这类治疗用组合物中的含量是这样的，以便获得有效的剂量水平。

片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等还可以含有下列成分：粘合剂，例如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂，例如磷酸二钙；崩解剂，例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等；润滑剂，例如硬脂酸镁；和甜味剂，例如蔗糖、果糖、乳糖或阿司帕坦，或者可以加入矫味剂，例如薄荷、冬青油或樱桃味剂。当单位剂型是胶囊剂时，除了上述类型材料以外，它还可以含有液体载体，例如植物油或聚乙二醇。可以存在各种其他材料作为包衣或者修饰固体单位剂型的物理形状。例如，片剂、丸剂或胶囊剂可以被明胶、蜡、虫胶或糖等包衣。糖浆剂或酞剂可以含有活性化合物、蔗糖或果糖作为甜味剂、对羟基苯甲酸甲酯与丙酯作为防腐剂、染料和矫味剂（例如樱桃或橙味剂）。当然，任何用于制备任意单位剂型的材料都应当是药学上可接受的，并且在所采用的剂量下是基本上无毒的。另外，活性化合物可以被结合在持续释放的制备物和装置中。

本文所述活性成分通常被配制成适合于静脉内给药的药物组合物。本发明活性成分在水中是相对不溶性的。因而就静脉内给药而言，成分通常被配制在水性介质中，使用一种或多种水不混溶性溶剂和一种或多种乳化剂。有些乳化剂在文献中又称表面活性剂。个别制剂可以包括一种或多种额外组分，例如稳定剂、张力调节剂、调节 pH 的碱或酸、和增溶剂。制剂还可以可选地含有防腐剂，例如乙二胺四乙酸(EDTA)或焦亚硫酸钠，仅举几例。

多种水不混溶性溶剂都可以用在本发明的组合物中。水不溶性溶剂可以是植物油，例如大豆、红花、棉籽、玉米、葵花、花生、蓖麻或橄榄油。作为替代选择，水不溶性溶剂是中链或长链脂肪酸的酯，例如甘油单-、二-或三-酯；中链与长链脂肪酸的组合物，或者是经过化学修饰的或所制造的材料，例如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、甘油酯、多羟基或氢化蓖麻油。水不混溶性溶剂也可以是海产油，例如鳕鱼肝或另一种鱼类油。适合的溶剂还包括分馏油，

例如分馏椰子油或改性大豆油。

组合物还可以包含乳化剂。适合的乳化剂包括合成的非离子型乳化剂，例如乙氧基化醚与酯和聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物，和磷脂。可以使用天然存在的磷脂，例如卵磷脂和大豆磷脂，也可以使用经过改性或人工处理的磷脂，例如借助物理分馏和/或色谱法制备的，或者它们的混合物。磷脂(phospholipid)也称磷脂(phosphatide)。优选的乳化剂是卵磷脂和大豆磷脂。卵黄磷脂主要由磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺组成。卵磷脂被归入磷脂酰胆碱类，可以从卵黄或大豆中获得，是另一种常用的乳化剂。

药物制剂还可以包括稳定剂，它们也可以被视为辅助乳化剂。阴离子型稳定剂包括磷脂酰乙醇胺，与聚乙二醇缀合的(PEG-PE)，和磷脂酰甘油（是二肉豆蔻酰磷脂酰甘油(DMPG)的具体实例)。可用稳定剂的其他实例包括油酸及其钠盐、胆酸与脱氧胆酸和它们各自的盐、阳离子型脂质，例如硬脂胺和油胺，和 3β -[N-(N',N'-二甲氨基乙烷)氧甲酰基]胆固醇(DC-Chol)。

通过结合适合的张力调节剂，本发明药物组合物可以被制成与血液等渗。甘油是最常用的张力调节剂。其他张力调节剂包括木糖醇、甘露糖醇和山梨糖醇。药物组合物通常被配制为生理学中性 pH，通常在 6.0 - 8.5 范围内。通过加入碱可以调节 pH，例如 NaOH 或 NaHCO_3 ，或者在有些情况下加入酸，例如 HCl。

药学上安全的油-水乳剂包含植物油、磷脂乳化剂（通常为卵磷脂或大豆卵磷脂）和张力调节剂，市售供 胃肠外营养品之用，例如商品名 Liposyn[®] II 与 Liposyn[®] III (Abbott Laboratories, North Chicago, IL)和 Intralipid[®] (Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweden.)。本文所述成分可以与这些或其他相似的油-水乳剂配伍，例如下文实施例 16 注射剂 5 至 9 所示。

本发明化合物还可以被配制在甘油三酯中，其中包含至少一种中等链长(C_6 - C_{12})脂肪酸的酯。优选地，甘油三酯包含(C_8 - C_{10})脂肪酸的酯。适合于配制本发明化合物的甘油三酯有 Miglyol[®]，由 Condea

Chemie GmbH (Witten, Germany.)供应。例如, Miglyol® 810 或 812 (辛酸(C10)/癸酸(C8)甘油酯)可用于配制本发明成分。下文实施例 16 注射剂 11 包括卵黄磷脂作为乳化剂、DMPG 作为阴离子型稳定剂和甘油作为张力调节剂, 其中使用 Miglyol® 810 作为油相。

另外, 本文所述成分可以类似于本领域已知的丙泮尼地药物组合物加以配制。例如, 本发明化合物可以被配制在包括中等链长脂肪酸酯的混合物中, 正如美国专利 No. 4,711,902 所讨论的。此外, 本文所述化合物可以类似于本领域已知的丙泊酚组合物加以配制, 例如美国专利 No. 4,056,635、4,452,817 和 4,798,846 所述。

在另一种替代方式中, 本发明化合物可以使用增溶剂加以配制, 例如羟丙基- β -环糊精, 形成包合配合物。

其他适合用在本发明中的制剂可以参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)。

根据本发明的化合物是有力的催眠剂, 它们在体内被迅速代谢为无活性的良好耐受性羧酸代谢产物(式 I, 其中 R^4 是氢)。本发明化合物与以前的药物相比, 表现一种或多种下列有益性质: 效力增加, 恢复时间更短, 心血管影响减少, 毒性更低, 治疗指数更高, 其中治疗指数被定义为最大耐受剂量与有效剂量之比。

因而, 本发明化合物能够用于诱导和/或维持全身麻醉, 引发和/或维持有自发呼吸的患者的意识镇静, 诱导和/或维持插管的机械方式通气患者的镇静。

用在本发明方法中所需的活性分量将因给药途径、患者年龄与条件和所需麻醉或镇静程度而异, 最终将由主治医师或临床医师来决定。

一般而言, 最初按快速浓注剂量给药以产生麻醉或镇静, 继之以连续输注, 速率足以达到和维持所需麻醉或镇静的水平。作为替代选择, 本发明成分连续输注能够用于在另一种镇静催眠剂(例如丙泊酚, 一种巴比土酸盐, 例如 nembutal® (戊巴比妥钠) 或 brevitall® 钠

(美索比妥钠), 或一种苯并二氮杂革, 例如 valium®) 的诱导或诱导与维持作用之后维持麻醉或镇静。

例如, 本发明成分适合于人类患者的快速浓注剂量通常将在约 0.1 至约 50 毫克/千克(mg/kg)范围内, 优选约 0.5 至约 20mg/kg。输注速率通常将在约 5 至约 5000 微克/千克/分钟($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)范围内, 优选约 10 至约 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

本发明化合物还可以与其他治疗剂联合给药, 例如其他镇静催眠剂、止痛剂(例如类阿片, 如类阿片激动剂瑞芬太尼、芬太尼、sulfentanil 或阿芬太尼)或麻醉剂(例如苯磺阿曲库铵或泮库溴铵)。因此, 本发明组合物可以可选地进一步包含另一种治疗剂, 例如镇静催眠剂、止痛剂或麻醉剂。类似地, 本发明治疗方法也可以可选地包含对哺乳动物给以另一种治疗剂(例如镇静催眠剂、止痛剂或麻醉剂)。

本发明成分发挥麻醉剂或镇静剂作用的能力可以利用本领域已知的测定法加以测定(例如参见美国专利 No. 5,908,869 或 R. James and J. Glen, J. Med Chem., 23, 1350 (1980)), 或者利用下文试验 A 所述测定法加以测定。

试验 A

方法

制剂

将供试化合物、例如本发明代表性化合物以及对照化合物丙泮尼地配制在(1) 10% 克列莫弗 (cremophor) EL/90% D5W (含 5% 葡萄糖的蒸馏水); (2) 10% Liposyn® III (静脉内脂肪乳, 含有(每 100mL) 10g 大豆油、1.2g 卵磷脂和 25g 甘油), 可从 Abbott Laboratories, North Chicago, IL 得到; 和(3)含有 Miglyol® 810 (辛酸/癸酸甘油酯) 的注射剂(10)或(11) (如实施例 16 所述) 中。通常, 上述制剂(1)用于快速浓注给药, 制剂(2)或(3)用于输注给药。本发明化合物和丙泮尼地是如下实施例 1 - 15 所述合成的。配制在大豆油中的丙泊酚是从 AstraZeneca (Wilmington, DE)得到的 Diprivan®可注射乳剂。

快速浓注给药 (大鼠)

将大鼠（成年雄性 Sprague-Dawley）置于透明塑胶制动器中，经由尾静脉注射(1 或 2mL/kg, 历经大约 3 秒)有关化合物。记录麻醉的开始时间（被定义为正位反射(righting reflex)的丧失）、麻醉的持续时间（也就是正位反射丧失的持续时间）和行为的恢复（也就是正位反射复原后共济失调、镇静和/或嗜睡的持续时间）。麻醉的持续时间是这样测量的，在麻醉开始后使大鼠背部朝下，利用计时器记录直至正位反射恢复的时间。通过观察后爪对有害夹痛的屈肌反射的幅度，间歇性评估麻醉的深度。借助肉眼观察评估行为的恢复。

快速浓注给药（豚鼠）

经由耳静脉对成年雄性豚鼠进行快速浓注给药(0.1-0.25mL 体积)。如上关于大鼠所述测量正位反射丧失的持续时间。

输注给药（大鼠）

将大鼠（成年 Sprague-Dawley）置于透明塑胶制动器中，经由尾静脉借助快速浓注注射诱导麻醉（每剂 0.15-1mL/kg 历经大约 3 秒，根据早先快速浓注实验的估计，产生大约 2 分钟的麻醉持续时间）。在快速浓注给药之后立即开始经由尾静脉输注(0.075-0.5mL/kg/min, 为快速浓注剂量的一半/min)，持续时间通常为 20、180 或 300 分钟。在有些实验中，一直维持最初的输注速率，而在其他实验中，根据需要调整速率，以维持恒定的麻醉深度（根据爪子响应于有害夹痛的适度收回加以定义）。在输注完成后，记录麻醉的持续时间（也就是正位反射丧失的持续时间）和行为的恢复（也就是正位反射复原后共济失调、镇静和/或嗜睡的持续时间）。

结果

快速浓注给药（大鼠）：测定了由供试化合物制剂(1)快速浓注注射所致大鼠正位反射丧失的持续时间的剂量响应曲线。为了量化麻醉效力，计算供试化合物产生平均 2 分钟的正位反射丧失的剂量。图 1 比较了本发明化合物产生 2 分钟正位反射丧失的快速浓注剂量与对照化合物丙泮尼地的所需剂量，以 mg/kg 计。

快速浓注给药（豚鼠）：借助类似工艺也测试了化合物 1 在豚鼠中

的效力。计算化合物 1 在豚鼠中产生 2 分钟正位反射丧失所需剂量，为 8mg/kg，丙泮尼地为 13mg/kg。

输注给药 (大鼠): 测定化合物 1 和对照化合物丙泊酚与丙泮尼地在大鼠输注给药结束后的恢复时间。输注结束后正位反射丧失的持续时间 (分钟) 是输注持续时间的函数，如下表 2 所示。

表 2: 输注结束后正位反射丧失的持续时间，以分钟计

	20 分钟输注	3 小时输注	5 小时输注
丙泊酚	30.0±2.9	47.8±5.3	59.0±1.4
化合物 1	1.4±0.1	1.7±0.1	2.6±1.0
丙泮尼地	1.6±0.2	1.4±0.1	

图 2 显示大鼠输注指定持续时间结束后的总恢复时间，以分钟计，是表 2 所示正位反射丧失的持续时间与正位反射复原后行为恢复的持续时间之和。

正如上述大鼠和豚鼠动物模型数据所证明的，本发明供试化合物是比丙泮尼地更有力的全身麻醉剂，提供比丙泊酚显著更短的总恢复速率，即使在长时间 (5 小时) 输注之后也是如此。另外，在实验结果的不确定性范围内，本发明供试化合物输注结束后正位反射丧失的持续时间与输注的持续时间无关。

本发明代表性化合物的体外稳定性可以如试验 B 所述加以测定。

试验 B

全血样本的来源

借助心脏穿刺获得大鼠和豚鼠全血样本，收集在含有肝素钠的 vacutainer 试管中。使样本保存在冰中，在收集当天使用。从供应商处购买犬、猴和人全血，保存在冰水上，在收集后第二天使用。

代谢测定

向 300μL 全血样本中掺加供试化合物，即丙泮尼地和本发明代表性化合物，最终浓度为 100μM。加入两倍体积冰冷的乙醇，涡旋混合，立即沉淀出蛋白质。此时为零时间点。在同一 300μL 温育器中，将经过掺加的全血样本在 37°C 下温育 30 秒钟至 60 分钟。在预定的时间

点，向混合物加入 600 μ L 冰冷的乙醇，以终止温育。在温育结束后，将样本离心，将上清液在室温和氮气流下干燥。将残余物重构在 150 μ L 无菌水中，然后离心。将等分试样(50 μ L)上清液注射到 HPLC-UV，供分析。

HPLC 方法

使用 C₁₈, 5 μ m, 2 x 150mm I.D (LUNA, Phenomenex)反相 HPLC 柱，所用梯度为历经 15 分钟从 10%至 68%乙腈，继之以 5 分钟 10% 乙腈等度洗脱。移动相组分含有 0.1% TFA。借助在 214nm 下的 UV 检测监测被分析物。

数据分析

利用内标法测量底物在温育物中的浓度，为峰面积比，测量相对于零时间值的降解百分比。

结果

式(I)供试化合物被迅速代谢为对应的羧酸(式(I)，其中 R⁴ = 氢)。在试验 A 中发现酸代谢产物没有麻醉活性。式(I)化合物向它们的酸代谢产物的迅速转化和这些酸代谢产物没有麻醉活性可以至少在部分程度上解释式(I)化合物更短和更可预知的恢复速率。

具体实施方式

现在将借助下列非限制性实施例阐述本发明。

实施例

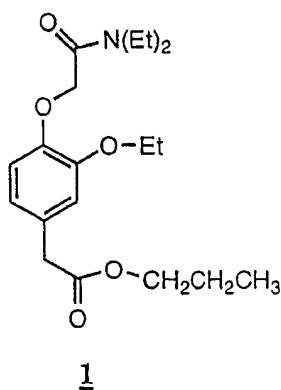
下列实施例中，下列缩写具有下列含义。任何没有被定义的缩写具有它们被普遍接受的含义。除非另有规定，所有温度均为摄氏度。

DMSO	=	二甲基亚砷
EtOAc	=	乙酸乙酯
DCM	=	二氯甲烷
PPTS	=	吡啶鎓对-甲苯磺酸盐
DMF	=	二甲基甲酰胺

概论：除非另有注解，试剂、原料和溶剂是从供应商处购买的，例如 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)和 Trans World Chemicals, Inc.

(TCI) (Rockville, MD), 无需进一步纯化即可使用; 反应是在氮气氛下进行的; 借助薄层色谱(二氧化硅 TLC)、分析型高效液相色谱(anal. HPLC)或质谱法监测反应混合物; 反应混合物一般经过硅胶快速柱色谱或真空蒸馏纯化; NMR 样本是溶解在氘代溶剂中的(CD_3OD , CDCl_3 或 DMSO-d_6), 光谱是利用 Varian Gemini 2000 仪器(300MHz)获取的, 使用所列溶剂作为内标, 另有指示除外; 质谱鉴别是利用 Perkin Elmer 仪器(PESCIEX API 150 EX)、借助电子喷射电离法(ESMS)进行的。

实施例 1. 化合物 1: [4-[(N,N-二乙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸丙基酯



在配备磁搅拌杆的 50mL 圆底烧瓶中, 将 3-乙氧基-4-羟基苯基乙酸丙基酯(800mg, 3.4mmol, 1.0equiv.)溶于无水丙酮(20mL)。向该溶液加入 K_2CO_3 (705mg, 5.1mmol, 1.5equiv.), 继之以 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺(0.55mL, 4.0mmol, 1.2equiv., Aldrich)。在剧烈搅拌下, 将悬液加热至回流, 在该条件下保持 15 小时。冷却至室温后, 将反应混合物通过折叠滤纸过滤, 在减压下除去剩余溶液的溶剂。油性产物经过柱色谱纯化(SiO_2 , 50% EtOAc/己烷), 得到 630mg (53%理论收率)无色的油, HPLC 测定纯度为 99.6%。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) R_f 0.25; ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 0.90 (3H, t, 丙基 CH_3), 1.13 和 1.20 (各 3H, t, N-乙基 CH_3), 1.43 (3H, t, 乙氧基 CH_3), 1.60-1.67 (2H, m, 丙基 CH_2), 3.35-3.46 (4H, m, N-乙基 CH_2), 3.53 (2H, s, OCH_2CO), 4.01-4.11 (4H, m, 2 x OCH_2),

4.70 (2H, s, ArCH₂CO), 6.75-6.91 (3H, m, ArH). m/z: [M + H⁺]
C₁₉H₂₉NO₅ 计算值 352.22; 实测值 352.

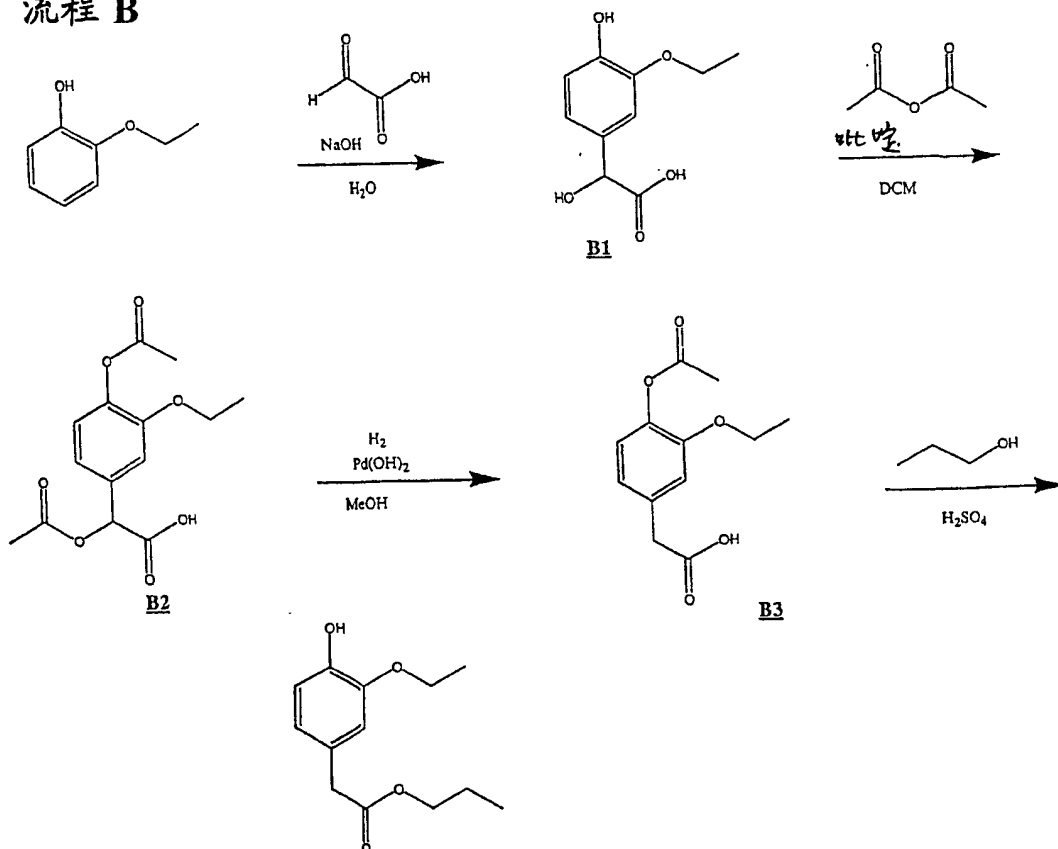
(1)式(IIa)中间体的制备: R¹ = 乙基, R⁴ = 丙基 (3-乙氧基-4-羟基苯基乙酸丙基酯)

向带有特氟隆螺帽的 30mL 玻璃压力试管安装磁搅拌杆, 加入 3-乙氧基-4-羟基苯基乙酸 (2.5g, 12.7mmol, 1.0equiv., Trans World Chemicals)。加入 1-丙醇 (20mL, 270mmol, ~20equiv.), 将混合物搅拌至溶解。加入浓硫酸 (2 滴)。将试管螺帽旋紧, 浸泡在油浴中。将反应在 90°C 下搅拌 15 小时。使试管冷却至室温, 然后将内容物转移至圆底烧瓶, 在真空中蒸馏除去过量醇。将剩余的油溶于乙酸乙酯 (50mL), 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。经硫酸镁干燥和过滤后, 在减压下蒸馏除去溶剂, 得到 2.6g (85%收率)酯, 为浅黄色油。

(2)式(IIa)中间体的制备: R¹ = 乙基, R⁴ = 丙基 (3-乙氧基-4-羟基苯基乙酸丙基酯)

标题中间体也是按照下列流程 B 制备的。

流程 B



(a) 化合物 B1 的制备

将 2-乙氧基苯酚(56.6, 0.401mol, 1eq.)、乙醛酸(50%水溶液)(41.0mL, 0.396mol, 0.99eq.)和蒸馏水(110mL)合并。将混合物在冰浴中冷却, 经由加液漏斗缓慢加入 10% NaOH 溶液(32.2g NaOH 的 300mL 蒸馏水溶液, 0.805mol, 2eq.)。使反应缓慢温热至室温, ~18 小时后, 将溶液用乙酸乙酯洗涤(4 x 250mL), 然后用 6N HCl 酸化至 pH ~3。加入 NaCl, 产物然后用乙酸乙酯萃取(4 x 200mL)。将有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂, 得到 51.8g B1, 为浅粉红色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 1.24 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.59 (bs, 1H), 6.67 (q, 2H), 6.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.35 (bs, 1H).

(b) 化合物 B2 的制备

将化合物 B1 (45.0g, 0.212mol, 1eq.)溶于 DCM (225mL), 加入吡啶(80mL, 0.989mol, 6eq.), 将混合物在氮下、在冰浴中冷却。经由加液漏斗缓慢加入乙酸酐(100mL, 1.06mol, 4eq.)。将混合物搅拌(~3hr)直至反应完全, 然后用二乙醚(500mL)稀释, 用 1N HCl 洗涤(4 x 250mL)。将混合物用 8%碳酸氢钠溶液萃取(4 x 80mL), 用 6N HCl 酸化至 pH ~4, 产物用二乙醚萃取, 得到 41.1g B2, 为白色结晶性固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 1.12 (t, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.95 (q, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.12 (s, 1H).

(c) 化合物 B3 的制备

将化合物 B2 (30.9g, 0.104mol)溶于甲醇(500mL), 加入用蒸馏水湿润的 Pd(OH)₂ (5.0g), 将混合物置于 30psi 氢下, 同时摇动。48 小时后, 过滤除去 Pd(OH)₂, 在真空下除去溶剂, 得到 22g B3, 为黄色的油。

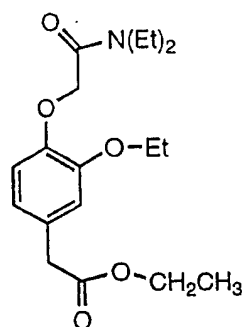
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 1.19 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.92 (q, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.91 (m, 2H).

(d) 3-乙氧基-4-羟基苯基乙酸丙基酯的制备

将化合物 B3 (1.40g, 5.87mmol)溶于过量 1-丙醇(50mL), 加入浓 H_2SO_4 (3 滴), 将混合物在 90°C 下加热~18 小时。在真空下减少 1-丙醇的体积, 然后将混合物用二乙醚稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液(2x)、盐水(1x)洗涤, 经硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂, 得到 3-乙氧基-4-羟基苯基乙酸丙基酯, 为黄色的油。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.78 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.48 (q, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.92 (m, 4H), 6.58 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H).

实施例 2. 化合物 2: [4-[(N,N-二乙基氨甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸乙基酯



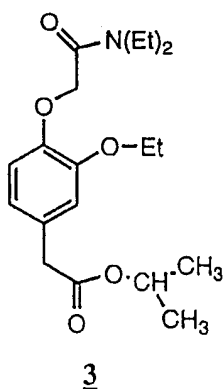
2

利用与实施例 1 所述相似的工艺, 除了在中途体的合成中用乙醇代替 1-丙醇以外, 生成式(IIa)中间体, 其中 $\text{R}^1 =$ 乙基, $\text{R}^4 =$ 丙基, 制得标题化合物, 收率 81%, 为无色的油, HPLC 测定纯度为 96%。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) R_f 0.25; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz): d 1.13-1.22 (6H, m, N-乙基 CH_3), 1.25 (3H, t, 乙基酯 CH_3), 1.43 (3H, t, 乙氧基 CH_3), 3.38-3.45 (4H, m, N-乙基 CH_2), 3.52 (2H, s, OCH_2CO), 4.05-4.17 (4H, m, 2 x OCH_2), 4.71 (2H, s, ArCH_2CO), 6.78-6.91 (3H, m, ArH). m/z : $[\text{M} + \text{H}^+]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 计算值 338.20; 实测值 338.

实施例 3. 化合物 3: [4-[(N,N-二乙基氨甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基

苯基]乙酸异丙基酯



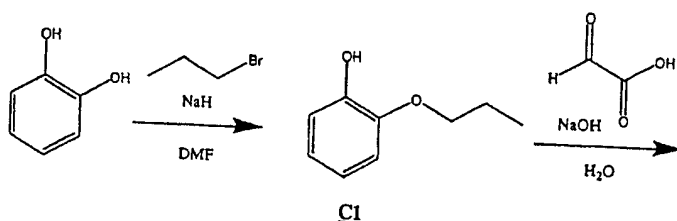
利用与实施例 1 所述相似的工艺,除了在中问体的合成中用异丙醇代替 1-丙醇以外,生成式(IIa)中间,其中 $R^1 =$ 乙基, $R^4 =$ 异丙基,制得标题化合物,收率 63%,为无色的油,HPLC 测定纯度为 99%。

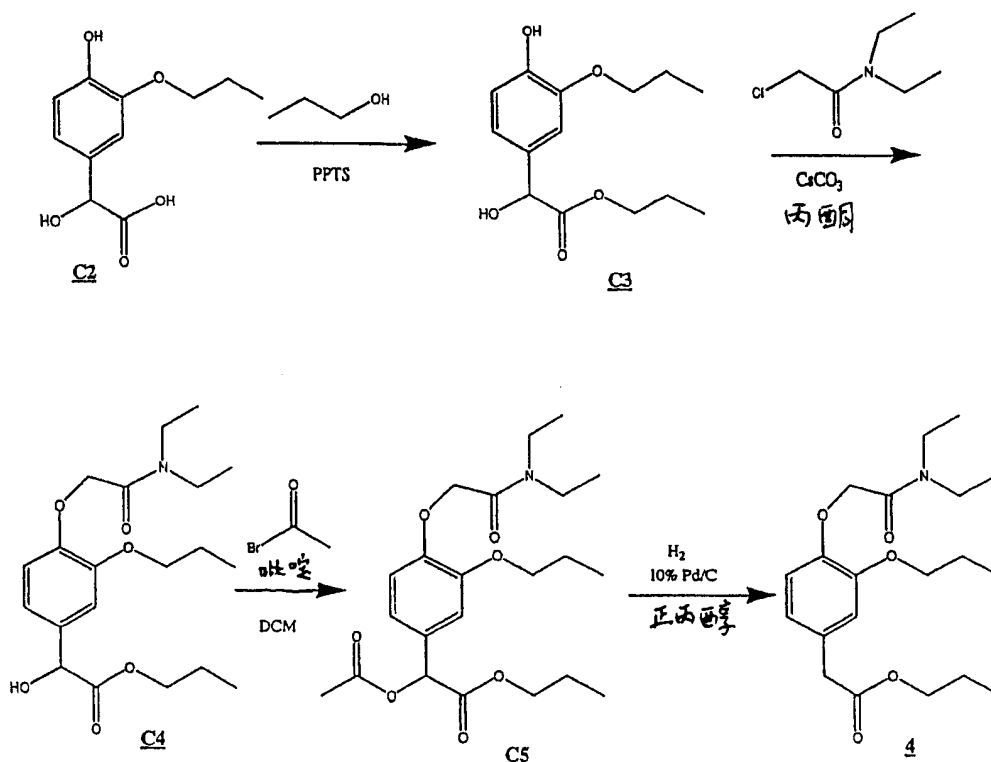
TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) R_f 0.25; 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): d 1.06-1.19 (6H, m, N-乙基 CH_3), 1.14 和 1.16 (2 x 3H, 2s, 异丙基酯 CH_3), 1.36 (3H, t, 乙氧基 CH_3), 3.30-3.36 (4H, m, N-乙基 CH_2), 3.42 (2H, s, OCH_2CO), 3.98-4.03 (2H, m, OCH_2), 4.64 (2H, s, $ArCH_2CO$), 4.90-4.98 (1H, m, CH), 6.71-6.84 (3H, m, ArH). m/z : $[M + H^+]$ $C_{19}H_{29}NO_5$ 计算值 352.22; 实测值 352.

实施例 4A. 化合物 4: [4-[(N,N-二乙基氨甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]乙酸丙基酯

化合物 4 是按照下列流程 C 制备的。

流程 C





(1) 化合物 C1 的制备 (式(IV), $R^1 =$ 丙基)

在配备高架搅拌器的 3L 烧瓶中制备儿茶酚(81.0g, 0.74mol)的 DMF (1.5mL)溶液, 在冰浴中冷却。向该溶液缓慢加入 NaH (60%油分散体) (29g, 0.73mol), 一旦完全反应 (最终加入后约 1 小时), 加入 1-溴丙烷(72mL, 0.74mol)。将反应混合物搅拌过夜, 缓慢温热至室温。

将反应混合物倒入含有二乙醚的分液漏斗中, 用水洗涤(3x), 然后用 1N NaOH 萃取(3x), 水性部分用 6N HCl 酸化至 pH ~1, 产物用 DCM 萃取(3x)。将 DCM 用盐水洗涤(1x), 经硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂, 得到红色的油。油经过 6"硅胶塞纯化, 用 10% 乙酸乙酯/己烷洗涤, 然后在真空下除去溶剂, 得到 26.8g 无色的油 C1。

(2) 化合物 C2 的制备 (式(V), $R^1 =$ 丙基)

向在冰浴中冷却的 C1 (26.8g, 0.176mol)与乙醛酸(50%水溶液) (17.6mL, 0.160mol)的混合物加入 10% NaOH 溶液(128mL, 0.320mol)。将混合物搅拌过夜, 缓慢温热至室温。~15 小时后, 加入 150mL 蒸馏水, 使混合物增溶, 将反应再次在室温下搅拌过夜。

反应混合物用乙酸乙酯洗涤(4x), 水性部分用冰乙酸酸化至 pH ~3, 产物用乙酸乙酯萃取(3x)。将乙酸乙酯用盐水洗涤, 经硫酸镁干

燥，在真空下除去溶剂，得到 12g 白色固体 C2。

(3) 化合物 C3 的制备 (式(IIb), R^1 和 $R^4 =$ 丙基)

将 PPTS (0.47g, 1.87mmol) 加入到 C2 (3.27g, 1.44mmol) 的过量 1-丙醇(90mL) 溶液中。将溶液在 50°C 下加热过夜。

在真空下减少 1-丙醇的体积，用乙酸乙酯稀释，用 1N HCl (3x)、饱和碳酸氢钠溶液(3x)和盐水(1x)洗涤，经硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂，混合物经过柱色谱纯化，得到 1.7g 无色的油 C3。

(4) 化合物 C4 的制备 (式(III), R^1 和 $R^4 =$ 丙基, R^2 和 $R^3 =$ 乙基)

将碳酸铯(10g, 30.7mmol) 加入到 C3 (1.70g, 6.36mmol) 的丙酮(100mL) 溶液中。搅拌 10 分钟后，加入 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺(0.95mL, 6.91mmol)，将反应混合物在 60°C 下加热过夜。

当反应完全时，滤出碳酸铯，在真空下除去溶剂，混合物经过柱色谱纯化，得到 0.82g 无色的油 C4。

(5) 化合物 C5 的制备

向在冰浴中冷却的 C4 (0.512g, 1.40mmol) 的 DCM (50mL) 与吡啶(0.35mL, 4.33mmol) 溶液加入乙酰溴(0.21mL, 2.84mmol)。将反应混合物搅拌过夜，缓慢温热至室温。

将混合物倒入二乙醚中，用 1N HCl (3x)、饱和碳酸氢钠(3x)、蒸馏水(1x)和盐水(1x)洗涤，然后经硫酸镁干燥，在真空下除去溶剂，得到 0.517g 粉红色油 C5。

(6) 化合物 4 的合成

向 C5 (0.167g, 0.394mmol) 的 1-丙醇(25mL) 溶液加入用 1-丙醇湿润的 10% Pd/C (20mg)，在 28psi 氢下处理。1 小时后除去 Pd/C，重新放置另一部分用 1-丙醇湿润的 10% Pd/C (20mg)，再次在 28psi 氢下处理 3 小时。过滤除去 Pd/C，在真空下除去溶剂，混合物然后经过柱色谱纯化，得到 90mg 无色的油 4。

作为替代选择，化合物 4 可以如下实施例所述制备。

实施例 4B. 化合物 4: [4-[(N,N-二乙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]乙酸丙基酯

(1) C1 的制备 (式(IV), $R^1 =$ 丙基)

向儿茶酚(100.1g, 0.91mol)的丙酮(1L)溶液缓慢加入碳酸钾(125.1g, 0.91mol), 同时剧烈搅拌; 加入 1-溴丙烷(90.0mL, 0.92mol), 同时加热, 使混合物重新回流过夜。

一旦反应冷却至室温和过滤除去碳酸钾, 在真空下除去溶剂。然后将产物用二乙醚稀释, 用蒸馏水洗涤(4x), 然后用 1N NaOH 萃取。收集水相, 用 6N HCl 酸化至 pH ~1, 将产物用二乙醚萃取, 经硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂。产物经过 6"硅胶塞纯化, 用 10%乙酸乙酯/己烷洗涤, 在真空下除去溶剂, 得到 45g (0.30mol, 32%收率)灰白色固体 C1。

TLC (二氧化硅, 20% EtOAc/己烷) R_f 0.67; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.90 (t, 3H), 1.64 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 6.61-6.81 (m, 4H), 8.70 (s, 1H).

(2) 化合物 C2 的制备 (式(V), $R^1 =$ 丙基)

经由加液漏斗向在冰浴中冷却的 C1 (100g, 0.657mol)与乙醛酸(50%水溶液) (67mL, 0.648mol)在 1L 蒸馏水中的混合物缓慢加入 10% NaOH 溶液(52g NaOH 的 500mL 去离子水溶液, 1.30mol)。将混合物搅拌过夜, 同时缓慢温热至室温。

反应混合物用乙酸乙酯洗涤(4x), 收集水性部分, 用 6N HCl 酸化至 pH ~3, 产物然后用乙酸乙酯萃取(3x)。将乙酸乙酯用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 在真空下除去溶剂, 得到 70g (0.31mol, 47%收率), 为浅粉红色固体 C2。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.90 (t, 3H), 1.64 (q, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.58 (bs, 1H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 12.3 (bs, 1H).

(3) 化合物 C3 的制备 (式(IIb), R^1 和 $R^4 =$ 丙基)

向 C2 (70g, 0.289mol)的过量 1-丙醇(550mL)溶液加入 PPTS (7.5g, 29.8mmol), 在 50°C 下加热过夜。

在真空下减少 1-丙醇的体积, 然后用乙酸乙酯稀释, 用 1N HCl

(3x)、饱和碳酸氢钠溶液(3x)和盐水(1x)洗涤, 然后经硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂, 混合物然后经过柱色谱纯化, 得到 55g (0.20mol, 71% 收率)灰白色固体 C3。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.56; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.69 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.43 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.89 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)。

(4)化合物 C4 的制备(式(III), R^1 和 R^4 = 丙基, R^2 和 R^3 = 乙基)

将碳酸钾(95g, 0.69mol)缓慢加入到 C3 (85g, 0.32mol)的丙酮(500mL)溶液中。然后将混合物加热至 60°C , 搅拌 1 小时后, 加入 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺(43.5mL, 0.32mol), 将混合物在 60°C 下加热 48 小时。

当反应完全时, 过滤除去碳酸钾, 在真空下除去溶剂, 混合物经过柱色谱纯化, 得到 50g (0.13mol, 46%收率)无色的油 C4。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.18; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.70 (t, 3H), 0.87-0.96 (m, 6H), 1.03-1.09 (m, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.92 (s, 1H)。

(5)化合物 C5 的制备

向在冰浴中冷却的 C4 (50g, 0.13mol)的 DCM (600ml)与吡啶(30mL, 0.37mol)溶液加入乙酰溴(20mL, 0.27mol)。将反应混合物搅拌过夜, 同时缓慢温热至室温。

在真空下减少溶剂, 然后用二乙醚稀释, 用 1N HCl (5x)、饱和碳酸氢钠(4x)和盐水(1x)洗涤, 然后经硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂, 得到黄色的油, 然后经过柱色谱纯化, 得到 50g (0.12mol, 91%收率)黄色的油 C5。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.31; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.70 (t, 3H), 0.87-0.96 (m, 6H), 1.03-1.09 (m, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 2.02 (s, 3H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.95 (m,

2H), 4.71 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.99 (s, 1H).

(6) 化合物 4 的合成

向 C5 (50g, 0.12mol) 的 1-丙醇(200mL) 溶液加入用 1-丙醇湿润的 10% Pd/C (5g), 在 32psi 氢下处理 48 小时, 同时摇动。除去 Pd/C, 用另一部分用 1-丙醇湿润的 10% Pd/C (2g) 代替, 再次在 30psi 氢下处理 4 小时, 同时摇动。通过微孔滤器过滤除去 Pd/C, 在真空下除去溶剂, 产物然后经过柱色谱纯化, 得到 38g (0.10mol, 87% 收率) 无色的油 4。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) R_f 0.41; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 0.78 (t, 3H), 0.86-0.96 (m, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.49 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.17-3.26 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.65-6.79 (m, 2H), 6.80 (s, 1H). HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 6 分钟, 214nm) 保留时间 4.75min, HPLC 测定纯度为 100%。

实施例 5. 化合物 5: [4-[(N,N-二丙基氨甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸乙基酯

利用实施例 2 的工艺, 用 2-氯-N,N-二丙基乙酰胺代替 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺, 制备化合物 5 (54% 收率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 0.69-0.80 (m, 6H), 1.09 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.37-1.47 (m, 4H), 3.09-3.17 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.90-4.02 (m, 4H), 4.66 (s, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.78 (s, 1H). HPLC (RP, 30-90% 乙腈/水, 6min, 214nm 检测) 保留时间 3.20min., HPLC 测定纯度为 97%。

实施例 6. 化合物 6: [4-[(N,N-二丙基氨甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸丙基酯

利用实施例 1 的工艺, 用 2-氯-N,N-二丙基乙酰胺代替 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺, 制备化合物 6 (51% 收率)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 0.81-0.91 (m, 9H), 1.36 (t, 3H), 1.46-1.66 (m, 6H), 3.20-3.29 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.99-4.07 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.91 (s, 1H). HPLC (RP, 30-90% 乙腈/水,

6min, 214nm 检测) 保留时间 3.57min., HPLC 测定纯度为 100%.

实施例 7. 化合物 7: [4-[(N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸丙基酯

利用实施例 1 的工艺, 用 2-氯-N-乙基-N-甲基乙酰胺代替 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺, 制备化合物 7 (88%收率).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.89 (t, 3H), 1.28 (dt, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.60 (q, 2H), 2.92 (d, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.99-4.07 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.91 (s, 1H). HPLC (RP, 30-90% 乙腈/水, 6min, 214nm 检测) 保留时间 2.45min., HPLC 测定纯度为 99%.

实施例 8. 化合物 8: [4-[(N-乙基-N-丙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸乙基酯

利用实施例 2 的工艺, 用 2-氯-N-乙基-N-丙基乙酰胺代替 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺, 制备化合物 8 (64%收率).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.88 (m, 3H), 1.05 (t, 15H), 1.21 (m, 4.5H), 1.36 (t, 3H), 1.47-1.65 (m, 2H), 3.21-3.41 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 4.00-4.14 (m, 4H), 4.77 (d, 2H), 6.77 (m, 2H), 6.90 (s, 1H). HPLC (RP, 30-90% 乙腈/水, 6min, 214nm 检测) 保留时间 2.81min., HPLC 测定纯度为 95%.

实施例 9. 化合物 9: [4-[(N-乙基-N-丙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-乙氧基苯基]乙酸丙基酯

利用实施例 1 的工艺, 用 2-氯-N-乙基-N-丙基乙酰胺代替 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺, 制备化合物 9 (92%收率).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.89 (m, 6H), 1.12 (dt, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.47-0.167 (m, 4H), 3.21-3.39 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.91 (s, 1H). HPLC (RP, 30-90% 乙腈/水, 6min, 214nm 检测) 保留时间 2.95min., HPLC 测定纯度为 100%.

实施例 10. 化合物 10: [4-[(N,N-二甲基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]乙酸丙基酯

(1) 2-[4-[(N,N-二甲基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-羟基乙

酸丙基酯(10-D)的制备

利用实施例 4B 之(4)的工艺, 使用反应剂化合物 C (2.49g, 9.28mmol)、丙酮(10mL)、碳酸钾(2.55g, 18.5mmol)和 N,N-二甲基乙酰胺(1.42g, 11.5mmol), 制备化合物 10-D (1.4g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.11; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.71 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.80-3.91 (m, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.91 (s, 1H).

(2) 2-[4-[(N,N-二甲基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-乙酰氧基乙酸丙基酯(10-E)的制备

利用实施例 4B 之(5)的工艺, 使用反应剂化合物 10-D (1.4g, 3.96mmol)、DCM (100mL)、吡啶(1.0mL, 12.4mmol)和乙酰溴(0.55mL, 7.44mmol), 制备化合物 10-E (1.4g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.20; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.71 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.68 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.95 (s, 1H).

(3)化合物 10 的合成

按照实施例 4B 之(6)的过程将化合物 10-E 用氢处理, 制备化合物 10, 为白色固体(0.80g, 2.37mmol)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.17; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.71 (t, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.44 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.79 (s, 1H). HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 6 分钟, 214nm) 保留时间 4.23min, HPLC 测定纯度为 99.2%。

实施例 11. 化合物 11: [4-[(N-乙基-N-丙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]乙酸丙基酯

(1) 2-[4-[(N-乙基-N-丙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-羟基乙酸丙基酯(11-D)的制备

利用实施例 4B 之(4)的工艺, 使用反应剂化合物 C (2.43g, 9.06mmol)、丙酮(60mL)、碳酸钾(2.50g, 18.1mmol)和 2-氯-N-乙基-N-丙基乙酰胺(1.94g, 11.9mmol), 制备化合物 11-D (1.75g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.28; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.87-0.99 (m, 3H), 1.00-1.07 (m, 3H), 1.40-1.47 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.82 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.94 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.92 (s, 1H).

(2) 2-[4-[(N-乙基-N-丙基氨甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-乙酰氧基乙酸丙基酯(11-E)的制备

利用实施例 4B 之(5)的工艺, 使用反应剂化合物 11-D (1.70g, 4.29mmol)、DCM (100mL)、吡啶(1.0mL, 12.4mmol)和乙酰溴(0.60mL, 4.77mmol), 制备化合物 11-E (2.0g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.49; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.87-0.92 (m, 3H), 1.00-1.07 (m, 3H), 1.43-1.46 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.92 (s, 1H).

(3) 化合物 11 的合成

按照实施例 4B 之(6)的过程将化合物 11-E 用氢处理, 制备化合物 11, 为无色的油(0.95g, 2.50mmol)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.49; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.70-0.80 (m, 6H), 0.87-0.95 (m, 4.5H), 1.05 (t, 1.5H), 1.45-1.52 (m, 4H), 1.52-1.65 (m, 2H), 3.11-3.27 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.64 (d, 2H), 6.64-6.67 (q, 2H), 6.79 (s, 1H). HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 6 分钟, 214nm) 保留时间 5.26min, HPLC 测定纯度为 100%。

实施例 12. 化合物 12: [4-[(N,N-二丙基氨甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]乙酸丙基酯

(1) 2-[4-[(N,N-二丙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-羟基乙酸丙基酯(12-D)的制备

利用实施例 4B 之(4)的工艺, 使用反应剂化合物 C (2.27g, 8.46mmol)、丙酮(60mL)、碳酸钾(2.50g, 18.1mmol)和 2-氯-N,N-二丙基乙酰胺(1.65g, 9.29mmol), 制备化合物 12-D (1.0g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.36; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.87-0.92 (m, 3H), 1.43-1.46 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.81 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.94 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.91 (s, 1H).

(2) 2-[4-[(N,N-二丙基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-乙酰氧基乙酸丙基酯(12-E)的制备

利用实施例 4B 之(5)的工艺, 使用反应剂化合物 12-D (1.70g, 4.29mmol)、DCM (100mL)、吡啶(1.0mL, 12.4mmol)和乙酰溴(0.60mL, 4.77mmol), 制备化合物 12-E (1.0g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.57; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.67-0.79 (m, 6H), 0.90 (t, 3H), 1.43-1.48 (m, 4H), 1.65 (q, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.11-3.31 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.72 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (s, 1H).

(3) 化合物 12 的合成

按照实施例 4B 之(6)的过程将化合物 12-E 用氢处理, 制备化合物 12, 为无色的油(0.80g, 2.03mmol)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.63; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): δ 0.69-0.80 (m, 9H), 0.89 (t, 3H), 1.36-1.51 (m, 2H), 1.64 (q, 2H), 3.08-3.17 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.64-6.69 (m, 2H), 6.79 (s, 1H). HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 6 分钟, 214nm) 保留时间 5.45min, HPLC 测定纯度为 100%。

实施例 13. 化合物 13: [4-[(N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]乙酸丙基酯

(1) 2-[4-[(N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-羟基乙酸丙基酯(13-D)的制备

利用实施例 4B 之(4)的工艺, 使用反应剂化合物 C (2.26g, 8.42mmol)、丙酮(60mL)、碳酸钾(2.50g, 18.1mmol)和 2-氯-N-乙基-N-甲基乙酰胺(1.26g, 9.29mmol), 制备化合物 13-D (1.6g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.16; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 0.71 (t, 3H), 0.91 (q, 4.5H), 1.06 (t, 1.5H), 1.45 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.95 (d, 1H) 5.73 (d, 1H), 6.79 (d,1H), 6.85 (d,1H), 6.96 (s,1H).

(2) 2-[4-[(N-乙基-N-甲基氨基甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]-2-乙酰氧基乙酸丙基酯(13-E)的制备

利用实施例 4B 之(5)的工艺, 使用反应剂化合物 13-D (1.60g, 4.35mmol)、DCM (100mL)、吡啶(1.0mL, 12.4mmol)和乙酰溴(0.60mL, 4.77mmol), 制备化合物 13-E (1.9g)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.25; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 0.71 (t, 3H), 0.91 (q, 4.5H), 1.06 (t, 1.5H), 1.45 (q, 2H), 1.65 (q, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.73 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.96 (s, 1H).

(3)化合物 13 的合成

按照实施例 4B 之(6)的过程将化合物 13-E 用氢处理, 制备化合物 13, 为无色的油(1.5g, 4.27mmol)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.28; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz): δ 0.78 (t, 3H), 0.90 (m, 4.5H), 1.05 (t, 1.5H), 1.48 (q, 2H), 1.64 (q, 2H), 2.80 (d, 3H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.65-6.69 (m, 2H), 6.79 (s, 1H). HPLC (RP, 10-70%乙腈/水, 6分钟, 214nm) 保留时间 4.47min, HPLC 测定纯度为 99%。

实施例 14. 化合物 14: [4-[(N-乙基-N-丙基氨甲酰基)甲氧基]-3-丙氧基苯基]乙酸乙基酯

如下皂化化合物 11 (0.201g, 0.510mmol), 将其溶于(1:1) MeOH: 去离子水(10mL)。在将混合物浸入冰浴中的同时, 加入 0.1N NaOH (5.1mL, 0.51mmol), 将混合物搅拌过夜, 用去离子水稀释, 用 DCM 洗涤。水性部分用 1N HCl 酸化, 产物用 DCM 萃取, 经硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂。

将酸产物重新溶于乙醇(20mL), 加入硫酸(2滴), 将混合物加热至 110°C 过夜。在真空下除去日年个角, 产物然后经过柱色谱纯化, 得到化合物 14, 为无色的油(170mg, 0.465mmol)。

TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷) Rf 0.59; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 0.82 (q, 3H), 0.94-1.20 (m, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.34 (q, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.07 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.76 (s, 12H), 6.81 (d, 1H). HPLC (RP, 10-70% 乙腈/水, 6 分钟, 214nm) 保留时间 4.88min, HPLC 测定纯度为 95%。

实施例 15. 参照化合物丙泮尼地: [4-[(N,N-二乙基氨甲酰基)甲氧基]-3-甲氧基苯基]乙酸丙基酯

(1) 3-甲氧基-4-羟基苯基乙酸丙基酯(15-A)的制备

将 4-羟基-3-甲氧基苯乙醇(Sigma-Aldrich)溶于无水 1-丙醇。向该溶液加入~5 滴浓硫酸, 在压力试管中将溶液在 100°C 下加热 3-5 小时。当反应完全时, 在减压下除去 1-丙醇, 将所得油用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液、蒸馏水和盐水洗涤。将溶液经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下除去溶剂, 以几乎定量的收率得到 15-A, 为红色的油。

¹H NMR (DMSO, 300MHz): δ 0.77 (3H, t, CH₃), 1.47 (2H, q, CH₂), 3.44 (2H, s, ArCH₂CO), 3.65 (3H, s, OCH₃), 3.89 (2H, t, OCH₂), 6.60 (2H, m, ArH), 6.73 (1H, s, ArH), 8.79 (1H, s, ArOH)

(2) [4-F(N,N-二乙基氨甲酰基)甲氧基]-3-甲氧基苯基]乙酸丙基酯的制备

将 3-甲氧基-4-羟基苯基乙酸丙基酯(15-A)溶于丙酮。向该溶液加

入 2 当量 K_2CO_3 ，继之以 1.2 当量 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺。在剧烈搅拌下，将悬液加热至回流(60°C)达~15 小时。冷却至室温后，将反应混合物过滤，在减压下除去剩余溶剂，得到深黄色油，收率 95%。油性产物经过二氧化硅柱色谱纯化，得到标题化合物。

1H NMR (DMSO, 300MHz): δ 0.78 (3H, t, CH_3), 0.94 (3H, t, CH_3), 1.05 (3H, t, CH_3), 1.49 (2H, q, CH_2), 3.20 (4H, m, N-乙基 CH_2), 3.49 (2H, s, $ArCH_2CO$), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.90 (2H, t, OCH_2), 4.63 (2H, s, OCH_2CO), 6.72 (2H, m, ArH), 6.80 (1H, s, ArH)

实施例 16

下面阐述代表性药物剂型，其中含有本发明的化合物，即“化合物 X”。

(i)注射剂 1	wt%
“化合物 X”	2.0
大豆油	10.0
卵磷脂	1.2
甘油	2.25
乙二胺四乙酸二钠二水合物	0.0055
氢氧化钠	适量
注射用水	至 100

(ii)注射剂 2	wt%
“化合物 X”	1.0
大豆油	5.0
分馏椰子油	5.0
卵磷脂	1.2
甘油	2.25
乙二胺四乙酸二钠二水合物	0.0055
氢氧化钠	适量
注射用水	至 100

(iii)注射剂 3	wt%
“化合物 X”	1.0% w/v
N-甲基吡咯烷酮	30% w/v
丙二醇	40% w/v
注射用水	

(iv)注射剂 4	wt%
“化合物 X”	2.0% w/v
N-甲基吡咯烷酮	30% w/v
丙二醇	40% w/v
注射用水	

(v)注射剂 5	wt%
“化合物 X”	1.0
大豆油	1.0 - 3.0
卵磷脂	1.2
甘油	2.25
氢氧化钠	适量
注射用水	至 100

(vi)注射剂 6	wt%
“化合物 X”	1.0% w/v
大豆油	10.0% w/v
红花油	10.0% w/v
卵磷脂	1.2% w/v
甘油	2.5% w/v
氢氧化钠	适量
注射用水	

(vii)注射剂 7	wt%
“化合物 X”	1.0% w/v
大豆油	10.0% w/v
卵磷脂	1.2% w/v
甘油	2.5% w/v
氢氧化钠	适量
注射用水	
(viii)注射剂 8	wt%
“化合物 X”	1.0% w/v
大豆油	30% w/v
来自卵黄的磷脂酰胆碱	1.2% w/v
甘油	1.67% w/v
氢氧化钠	适量
注射用水	
(ix)注射剂 9	wt%
“化合物 X”	4.0% w/v
大豆油	20% w/v
卵磷脂	2.4% w/v
甘油	2.5% w/v
油酸	0.03% w/v
0.1N 氢氧化钠	适量至 pH 8
注射用水	
(x)注射剂 10	wt%
“化合物 X”	10.0% w/v
辛酸/癸酸甘油三酯	10.0% w/v

卵磷脂	1.2% w/v
甘油	2.5% w/v
氢氧化钠	适量
注射用水	

(xi)注射剂 11	wt%
“化合物 X”	5.0% w/v
辛酸/癸酸甘油三酯	15.0% w/v
卵磷脂	1.2% w/v
甘油	2.5% w/v
氢氧化钠	适量
注射用水	

(xii)注射剂 12	wt%
“化合物 X”	10% w/v
Miglyol® 810	5.0 - 10.0% w/v
卵黄磷脂	0.5 - 1.0% w/v
DMPG	0.1% w/v
甘油	2.25% w/v
氢氧化钠	适量
注射用水	

上述制剂可以借助药学领域熟知的常规工艺获得。例如，根据注射剂 9 的化合物 1 制剂是借助下列工艺制备的。

将 L- α -磷脂酰胆碱 60% (卵磷脂) (2.40g)、甘油(98%) (2.50g) (都来自 Sigma-Aldrich)、油酸(99%) (0.03g) (Fluka-Sigma-Aldrich, Buchs, Switzerland)与去离子水(71.1g)的混合物加热至 60°C，直至完全溶解形成不透明的溶液。加入 0.1N NaOH 调节 pH 至 pH 8，同时溶液仍然是温热的。将化合物 1 (4.0g)与大豆油(Sigma-Aldrich) (20.0g)的混合物加热至 60°C，直至混溶，然后加入到第一种组合物中。将混合物

在 60°C 下简单搅拌，然后转移至烧瓶中，用 Polytron 组织匀浆器在最大速度下搅拌 5 分钟，得到预混合的溶液。

将微量流化机(Microfluidics Corp., Newton, MA, model no. 110S)用异丙醇、再用去离子水洗涤。向微量流化机灌注少量预混合溶液。向微量流化机的贮存器填充预混合溶液，使溶液在混合室内在最大压力下(~12000 - 15000psi)循环 30 秒。收集前~10 滴微量流化溶液，弃去，然后将所有随后的部分收集在玻璃小瓶中。

所有出版物、专利和专利文献都结合在此作为参考，就象分别结合在此作为参考一样。已经参照各种具体和优选的实施方式和技术描述了本发明。不过，应当理解的是，可以在本发明的精神和范围内进行很多变化和修改。

图1

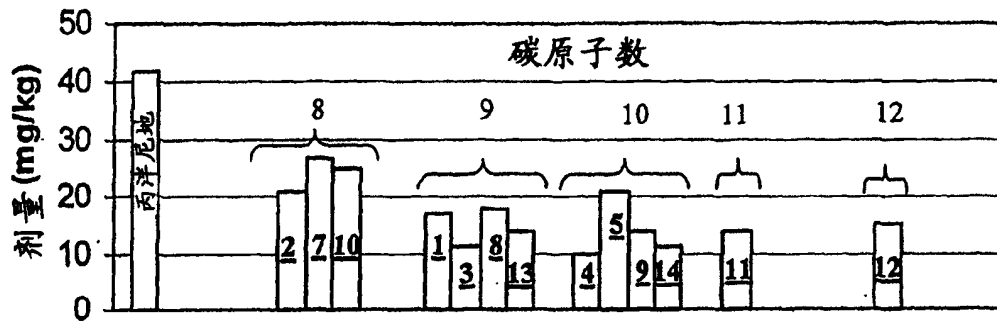


图2

