



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91105530.4

[51]Int.Cl⁶

C07C251 / 62

[45]授权公告日 1995年8月30日

[24]颁证日 95.6.11

[21]申请号 91105530.4

[22]申请日 91.8.7

[30]优先权

[32]90.8.8 [33]US[31]564,263

[73]专利权人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 L·J·隆巴尔多

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

C07C271 / 60

代理人 马崇德 田舍人

说明书页数:

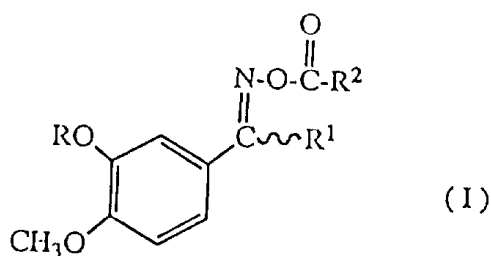
附图页数:

[54]发明名称 氨基甲酸酯和磷酸酯的制法

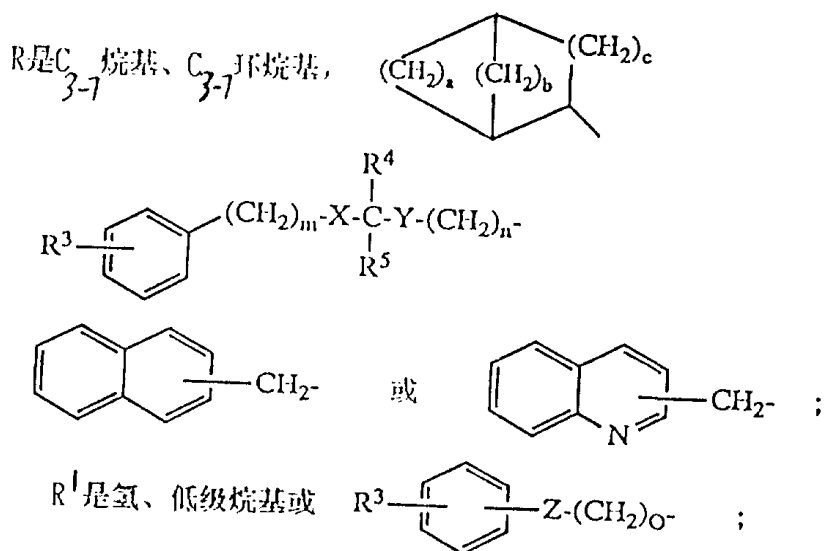
[57]摘要

本发明公开了下式化合物的制备方法,其中R、R¹和R²的定义见说明书。该化合物的优点是能选择性地抑制位于肺平滑肌组织和发炎细胞中的3':5'环AMP磷酸二酯酶的同工酶。它具有扩张支气管和消炎的能力,可用于治疗急性和慢性支气管哮喘和相关病症。

1.一种制备下式化合物的方法:



式中:



a 等于 1-3;

b 等于 1-3;

c 等于 0-2;

X、Y 和 Z 各自分别是一个键、氧、硫或 NH, 附加条件是如果 X 或 Y 中的一个
是 O、S 或 NH, 则另一个必须是一个键;

R² 是氨基、低级烷基氨基、芳氨基、低级烷氧基或芳氧基;

R³ 是氢、卤素、羟基、低级烷氧基、芳氧基、低级烷酰氧基、氨基、低级烷基氨基、
芳氨基或低级烷酰氨基;

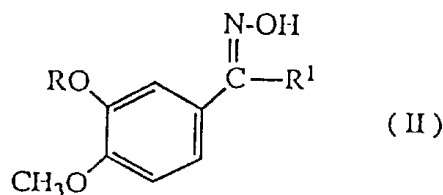
R⁴ 和 R⁵ 各自分别是氢或低级烷基;

m 等于 0-4;

n 等于 1-4; 和

0 等于 1-4; 该方法包括下列方法中的一种:

a) 用适当的异氰酸酯甲氨酰化剂, 甲氨酰化下式的脒:



式中 R 和 R¹ 的定义同前, 得到其中 R² 是氨基、低级烷基氨基或芳氨基的式 I 化合物;

或

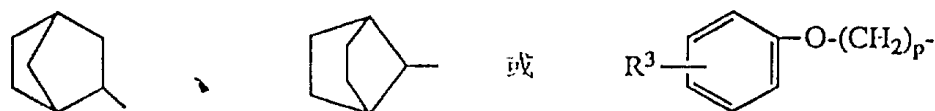
b) 用含 (烷基-或芳基-) O-C(=O)-部分的碳酸酯化剂, 碳酸酯化如上定义的式 II 的

脞，得到其中 R^2 是低级烷氧基或芳氧基的式 I 化合物。

2.按权利要求 1 (a) 的方法，其中甲氨酰化剂是氰酸钠、异氰酸氯磺酰酯、异氰酸三氯乙酰酯或异氰酸低级烷酯或芳酯。

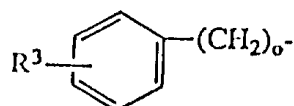
3.按权利要求 1 (b) 的方法，其中羰基化试剂是氯甲酸烷酯或芳酯。

4.按权利要求 1-3 的任一方法，其中 R 是 C_{3-7} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、



其中 R^3 是氢、卤素、羟基、乙酰氧基、氨基或乙酰氨基，P 等于 2-4。

5.按权利要求 1 的方法，其中 R^1 是氢、低级烷基或



其中 R^3 是氢、卤素、羟基、乙酰氧基、氨基或乙酰氨基，O 等于 1-4。

6.按权利要求 1 的方法，其中 R^2 是 NH_2 。

7.按权利要求 1 的方法，其中产品是下列中的一个：

- 1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮 (E) -0-(氨基羰基)脞
- 1-[3-(丁氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮 (E) -0-(氨基羰基)脞
- 1-[4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]乙酮 (E) -0-(氨基羰基)脞
- 1-(3-(环戊氧基)-4-甲氧基戊基)-2-苯乙酮 (E) -0-(氨基羰基)脞
- 1-(3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基)-3-苯丙酮 (E) -0-(氨基羰基)脞
- 1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-3-甲基丁酮 (E) -0-(氨基羰基)脞
- 1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮 (E) -0-[(甲氨基)羰基]脞
- 1-(3-丁氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (E) -0-[(甲氨基)羰基]脞
- 1-(3-丁氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (E) -0-[(苯氨基)羰基]脞
- 1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基戊基]乙酮 (E) -0-[(甲氧基)羰基]脞
- 1-(3-丁氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (E) -0-(甲氧基羰基)脞
- 1-(3-丁氧基-4-甲氧基苯基)乙酮 (E) -0-(苯氧基羰基)脞
- 1-[3-双环[2.2.1]庚-2-基氧]-4-甲氧基苯基]乙酮 (E) -0-(氨基羰基)脞。

氨基甲酸酯和碳酸酯的制法

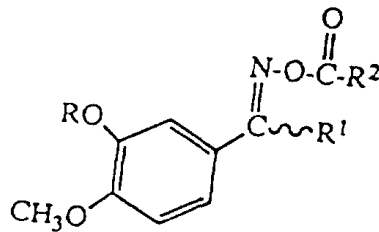
本发明涉及新的氨基甲酸芳基酯和碳酸芳基酯，它们具有扩大支气管作用和消炎活性，并可用于治疗气喘病。

气喘病是一种疾病，其中呼吸的痛苦是由于气道狭窄引起的。这种狭窄主要由下列原因引起：1) 围绕气道的呼吸平滑肌急剧收缩，2) 慢性肺部发炎。因而能逆转支气管痉挛并阻止肺部发炎的制剂可以减轻气喘病的症状。

一个逆转支气管痉挛并抑制发炎的方法是分别增加呼吸平滑肌和发炎细胞中细胞内的环 3' : 5' - 磷酸腺苷酸 (CAMP)。能增加平滑肌中 CAMP 浓度的制剂会导致支气管的迅速扩大并抑制从活化的白红球中释放发炎的介质[见 Hardman, Smooth Muscle, An Assessment of Current Knowledge, Univ of Texas Press, (1981年); 和 Nielson 等人, American Review of Respiratory Disease, 137, 25 (1988年)]。由于它具有双重作用机制的优点，预计这些化合物是高效的抗气喘药。

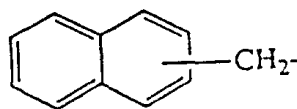
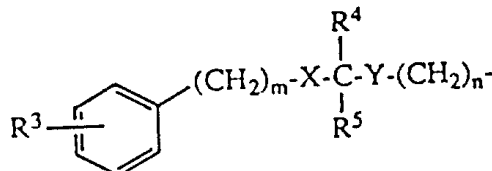
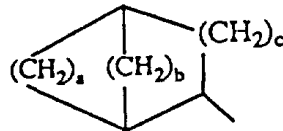
活的细胞内环状 AMP 的浓度由腺苷酸环化酶合成它的速度和磷酸二酯酶 (PDEs) 降解它的速度两者来决定。这样，或者刺激腺苷酸环化酶或者抑制肺组织中的 PDEs 都能产生抗气喘活性。本发明所涉及的化合物能抑制一个特别的 PDE，通常叫做 PDE IV，PDE IV 选择性地使 CAMP 产生代谢变化，并且它对环 3' : 5' 磷鸟苷酸 (CGMP) 和钙的调制作用不敏感。在呼吸平滑肌和发炎细胞两者中均发现了这种 PDE，并证实了在这些组织中它是 CAMP 的主要调节剂[见 Torphy 和 Cieslinski, Molecular Pharmacology, 37, 206 (1990年), 和 Dent 等人, British Journal of Pharmacology, 90, 163P (1990年)]。因而，本发明化合物是扩大支气管的和消炎的，并在动物型变应性和非变应性气喘病中显示活性。但是，由于还没有发现本发明化合物抑制其它形式的 PDE，因而认为与现今用于治疗气喘病的无选择性的 PDE 抑制剂 (如茶叶素) 相比，它是更有选择性、更安全的抗气喘剂。

本发明提供下式新化合物：

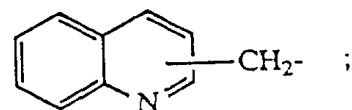


其中

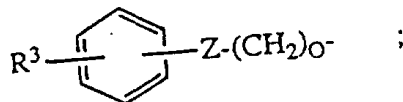
R 是 C₃₋₇ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、



或



R' 是氢、低级烷基或



a 等于 1-3;

b 等于 1-3;

c 等于 0-2;

X、Y 和 Z 各自分别是一个键、O、S 或 NH，附加条件是如果 X 或 Y 中的一个
是 O、S 或 NH，则另一个必须是一个键;

R² 是氨基、低级烷基氨基、芳氨基、低级烷氧基或芳氧基;

R³ 是氢、卤素、羟基、低级烷氧基、芳氧基、低级烷酰氧基、氨基、低级烷基氨基、
芳氨基或低级烷酰氨基;

R⁴ 和 R⁵ 各自分别是氢或低级烷基;

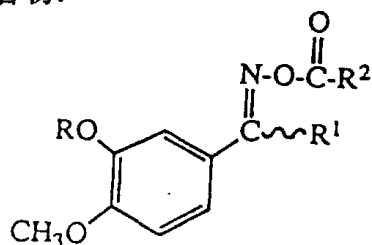
m 等于 0-4;

n 等于 1-4; 和

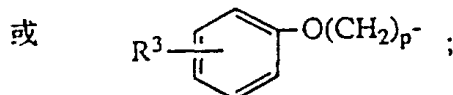
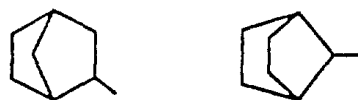
O 等于 1-4;

“低级烷基”、“低级烷氧基”和“低级烷酰基”是指碳链中含 1-6 个碳原子的部分。“芳
基”是指含 6-10 个碳原子的芳香部分。“卤素”是指氟、氯和溴。

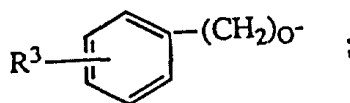
特别优选的化合物是下式化合物:



R 是 (C₃₋₇) 烷基, (C₃₋₇) 环烷基



R¹ 是氢、低级烷基或;



R² 是氨基、低级烷基氨基、芳氨基、低级烷氧基或芳氧基;

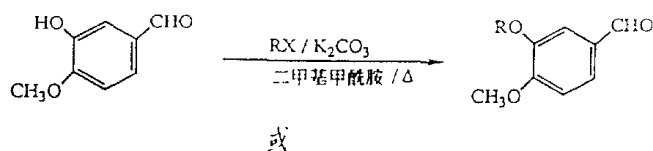
R³ 是氢、卤素、羟基、乙酰氧基、氨基或乙酰氨基;

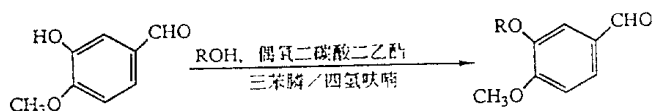
O 等于 1-4; 和

P 等于 2-4.

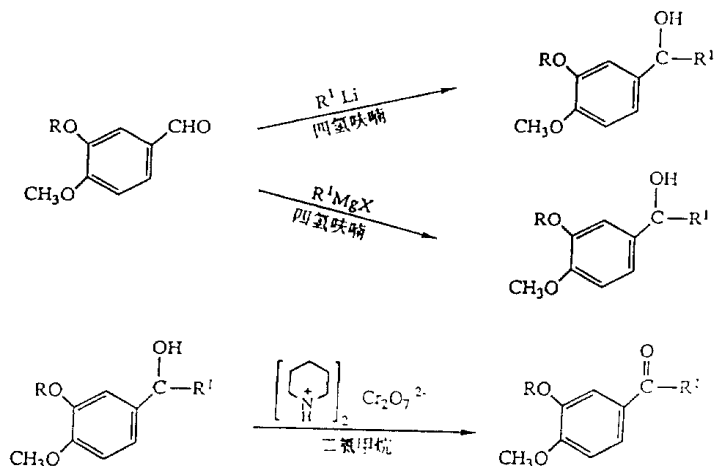
最优选的化合物是那些其中 R² 是氨基的化合物。

本发明化合物可以按一个基本反应顺序来制备, 其中第一步, 异香草醛与适合的含
R 基团的衍生物反应, 得到含适当取代羟基的异香草醛中间体。

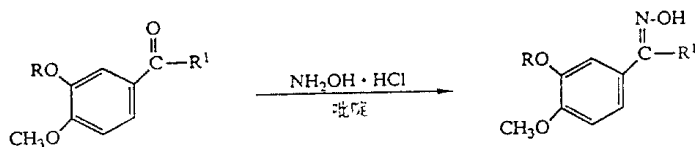




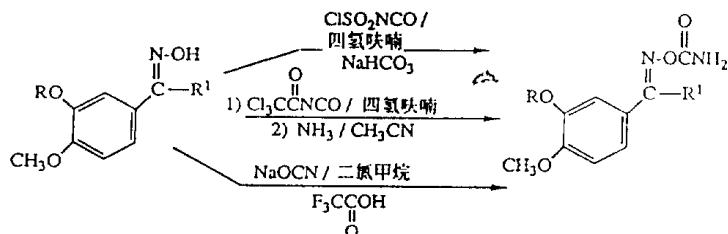
后者随后与 R^1 锂衍生物或适当的格利雅试剂反应，然后用重铬酸吡啶或 MnO_2 氧化，得到适当的酮衍生物：



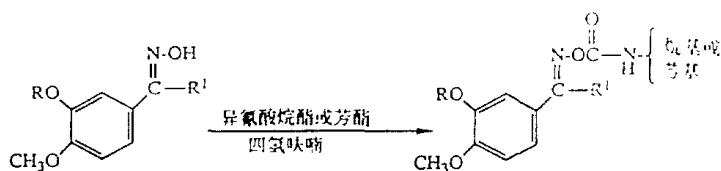
然后该酮与盐酸羟胺反应，得到相应的酮肟。



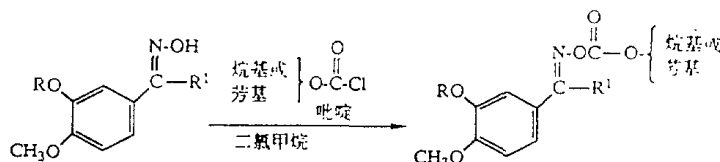
然后该酮肟与适当的反应物反应，得到期望的最终产物氨基甲酸酯或碳酸酯。这样，为了制备 N-未取代的氨基甲酸酯，中间体酮肟可以与下列物质反应：1) 在无水四氢呋喃中的异氰酸氯磺酰酯，或 2) 在无水四氢呋喃中的异氰酸三氯乙酰酯，随后与氨反应，或 3) 在二氯甲烷中的氰酸钠和三氯乙酰酯，或 4) 氰酸钠和乙酸和水。



类似地，N-取代的氨基甲酸酯可以用适当取代的异氰酸烷酯或芳酯在无水四氢呋喃中来制备：



最后，碳酸脲脂可以由中间体脲肟与适当的氯甲酸烷酯或芳酯在吡啶和二氯甲烷中反应来制备：



当然，也可用本领域普通技术人员所周知的其它制备方法来制备本发明化合物。

上面介绍的制备路线中的原料可以从市场上买到，或者可以按化学文献中介绍的方法制备。

由于具有双键，本发明化合物具有顺-反异构体，因而本发明化合物不仅包括几何异构混合物，而且还包括单独的异构体。异构体按反/顺系统使用的顺序规则命名。

反/顺异构体两者通常可以用上面介绍的方法从相应的脲起始剂制备。脲的反/顺异构体本身可以由脲的脲化来制备，通常短反应时间有利于顺式异构体的生成，长时间有利于反式异构体的生成。反、顺异构体按需要可以在脲步骤分离，或者在最终产品步骤分离。

由于本发明化合物能抑制 PDE IV，因而它们能扩大支气管和消炎，并可用于治疗急性和慢性支气管气喘病，减轻症状。

当本发明化合物用于治疗急性或慢性支气管气喘病时，它们可制成口服剂型，如片剂、胶囊剂等。该类化合物可以单独给药或与常用载体混合给药，例如载体：碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟甲基纤维素钠，低熔点蜡、可可脂等。也可使用稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、混悬剂、粘合剂、片崩解剂等。该类化合物也可以非肠道注射、在这种情况下，它们可以采用含其它深质的无菌溶液的形式，例如足量的盐水或葡萄糖，它们使溶液等渗。对于吸入或吹入给药，该类化合物可以制成水或部分水溶液，然后以气雾剂的形式使用。

所需剂量随所使用的特定组合物、给药方法、症状的轻重和被治疗的主体的变化而变化。通常，治疗一开始时，剂量较小，小于化合物的最佳剂量。此后，剂量增加直至达到此情况下的最佳效果。一般地，本发明化合物在其最理想的给药浓度下，将产生有效效果而不引起任何有害的副作用，并可单剂量给药，或者必要时该剂量可以分成多份，在适当的时间内多次给药。

用标准的药理方法可以验证本发明化合物的 PDE IV 抑制作用，下面的实施例将对该方法作更详细的介绍。

这些方法说明，本发明化合物能抑制从狗气管分离出的 PDE IV。

下列实施例对本发明化合物的制备和药理试验作了说明。

实施例 1

1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮 (E)-O-(氨基羰基)脲

A) 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛

室温下，向磁搅拌的异香草醛(0.557mol,85.0g)的无水二甲基甲酰胺(500ml)溶液中，一次加入粉状的 K_2CO_3 (0.558mol,77.1g)，随后滴加纯溴代环戊烷(0.614mol,91.5g;65.9ml)。所得悬浮液加热至 $60^\circ C$ ，然后用薄层色谱法(TLD)监控反应直至反应完全。反应完全后，将反应混合物冷却至室温并真空除去二甲基甲酰胺。将剩余物分配在水和乙酸乙酯中，水相用乙酸乙酯提取，合并有机相，水洗。干燥有机相(用 Na_2SO_4)并真空浓缩，得到粘性油状的烷基化了的产品(0.317mol,70.1g;57%)，该产品已足够纯，可直接用于后面的转化反应。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 9.83(s,1H),7.52(dd,J = 8.5;2.0Hz,1H),7.36(d,J = 2.0Hz,1H),7.16(d,J = 8.5Hz,1H),4.84(m,1H),3.83(s,3H),1.70(m,8H)。

B) α -甲基-3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醇

在 $-78^\circ C$ 下，向磁搅拌的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛(59.0gmmol,13.0g)的无水四氢呋喃(500ml)溶液中，用 30 分钟的时间滴加甲基锂(100mmol,90.0ml;1.4M 的乙酸乙酯溶液)。该溶液在 $-78^\circ C$ 下搅拌 30 分钟，然后在 $-78^\circ C$ ，迅速加入饱和 NH_4Cl 水溶液(140ml)急冷。加热至室温后，加入水溶解固体，然后真空除去四氢呋喃。将剩余物分配在水(500ml)和乙酸乙酯(500ml)中，水相用乙酸乙酯(500ml)提取，合并有机层，水(500ml)洗。干燥无机相(用 Na_2SO_4)，然后真空浓缩，得到浅黄色油状的标题化合物(583mmol,13.7g;99%)。经 TLC 和 NMR 分析，该材料已足够纯，可直接用于后面的转化反应。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 6.91(d,1H),6.84(m,2H),5.00(d,1H),4.76(m,1H),3.70(s,3H),1.70(m,8H),1.27(d,3H)。

C) 3-环戊氧基-4-甲氧基苯乙酮

室温下，向磁搅拌的 α -甲基-3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醇(58.3mmol,13.7g)的无水二氯甲烷(400ml)溶液中一次加入重铬酸吡啶 / (87.3mmol,32.8g)。得到的多相溶液在室温下搅拌过夜后，TLC 表明已完全转化成更快移动的 UV-活性点。用等体积的乙醚稀释反应混合物，并搅拌 1 小时。用硅藻土过滤该混合物，滤饼用乙醚(300ml)和乙酸乙酯(300ml)洗涤。棕色滤液真空浓缩，用硅胶填料过滤纯化(二氯甲烷洗脱)。真空除去有机物，得到淡黄色固态的标题化合物(58.3mmol,13.6g,100%)。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.59(dd,J = 8.5Hz;2.0Hz,1H),7.40(d,J = 2.0Hz,1H),7.03(d,J = 8.5Hz,1H),4.82(m,1H),3.80(s,3H),2.50(s,3H),1.70(m,8H)。

D) 3-环戊氧基-4-甲氧基苯乙酮肟

室温下，向磁搅拌的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯乙酮(58.3mmol,13.6g)的无水吡啶(300ml)溶液中一次加入盐酸羟胺(64.0mmol,4.45g)。得到的悬浮液慢慢变成均相，然后溶液搅拌过夜。真空除去吡啶，将剩余物分配在乙酸乙酯(500ml)中。水相用乙酸乙酯(400ml)提取。干燥有机相(用 Na_2SO_4)，真空浓缩得到棕黄色固态的标题化合物(56.5mmol,14.1g,97%)。经 TLC 和 NMR 分析说明，该材料已足够的纯，不经纯化可直接用于后续的转化反应。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 11.0(s,1H),7.24(d,J = 2.0Hz,1H),7.13(dd,J = 8.5;2.0Hz,1H),6.94(d,J = 8.5Hz,1H),4.77(m,1H),3.75(s,3H),2.10(s,3H),1.80(m,8H)。

E) 1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮 (E)-0-(氨基羰基)肟

室温下，向磁缓慢搅拌的 $NaOCN$ (160mmol,10.4g)在二氯甲烷(30ml)中的悬浮液中滴加无水三氟乙酸(80.0mmol,9.12g;6.16ml)，10 分钟滴完，然后用一个塑料塞松松地盖上反应釜。悬浮液慢慢变稠，成为胶状物，用手慢慢地间歇地搅拌该胶状物。室温下，2 小时

后，一次加入 3-环戊氧基-4-甲氧基苯乙酮肟(20.0mmol,4.98g)的二氯甲烷(5ml)溶液，然后封盖上反应釜。用手间歇地搅拌反应混合物 30 分钟。然后，倒入饱和 NaHCO₃ 溶液(250ml)中，用二氯甲烷(2×200ml)提取，有机相用水(200ml)洗，干燥(Na₂SO₄)，然后真空浓缩得到一无色油状物。该油状物用闪色谱纯化(SiO₂:1) 2.5%乙酸乙酯/二氯甲烷，2) 5%乙酸乙酯/二氯甲烷)，用乙醚/己烷研制，然后 50℃下真空干燥，得到白色固态的分析纯标题化合物(11.5mmol,3.37g;58%)。

NMR(DMSO-d₆,300MHz)δ7.39(d,J=2.0Hz,1H),7.35(dd,J=8.5;2.0Hz,1H),7.08(br s,2H),6.85(d,J=2.0Hz,1H),4.92(m,1H),3.78(s,3H),2.29(s,3H),1.71(m,8H)。

IR(KBr)(cm⁻¹)3460,3250,2960,1715,1600,1522,1375,1265,1225,1143,993,978。

MS(EI,m/e(%))292(M⁺,10),249(18),181(100),164(20),124(20)。

元素分析: C₁₅H₂₀N₂O₄

理论值: C,61.63;H,6.90;N,9.58。

实测值: C,61.66;H,7.06;N,9.60。

步骤 E) 也可以采用下述替代方法:

1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮(E)-0-(氨基羰基)肟

在 0℃下，向磁搅拌的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯乙酮肟(23.4gmmol,5.83g)的无水四氢呋喃(200ml)溶液中滴加异氰酸氯磺酰酯(35.1mmol,4.97g;3.06ml),用 5 分钟的时间滴加完毕。得到的黄色溶液在 0℃下搅拌 5 分钟，真空除去四氢呋喃，然后将剩余物分配在乙酸乙酯(200ml)和水(200ml)中。水相用乙酸乙酯(200ml)提取，合并有机层，用水(200ml)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(200ml)洗涤。干燥有机相(Na₂SO₄)，然后真空浓缩，得到黑色油状物。该材料用闪色谱纯化(SiO₂:5%乙酸乙酯/二氯甲烷)，得到淡黄色体，随后用极少乙醚的己烷溶液研制，抽吸收集得到白色固态的标题化合物。该固体在 50℃下真空干燥过夜，得到分析纯的材料(13.6mmol,3.97g;58%)。

NMR(DMSO-d₆,300MHz)δ7.39(d,J=2.0Hz,1H),7.35(dd,J=8.5;2.0Hz,1H),7.08(br s,2H),6.85(d,J=2.0,1H),4.92(m,1H),3.78(s,3H),2.29(s,3H),1.71(m,8H)。

IR(KBr)(cm⁻¹)3460,3250,2960,1715,1600,1522,1375,1265,1225,1143,993,978。

MS(EI,m/e(%))292(M⁺,16),224(18),182(78),180(100),164(35),140(20,124(26)。

元素分析: C₁₅H₂₀N₂O₄

理论值: C,61.63;H,6.90;N,9.58。

实测值: C,61.50;H,6.88;N,9.54。

实施例 2

1-[3-(丁氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮(E)-0-(氨基羰基)肟

A) 3-乙氧基-4-甲氧基苯甲醛

按实施例 1A 的方法，在无水二甲基甲酰胺(500ml)中，用异香草醛(0.557mol,85.0g)、粉状 K₂CO₃(0.558mol,77.1g)和正丁基溴(0.559mol,76.6g;60.0ml)制得白色固态的烷基化的产品(0.557mol,118g;100%)，该产品已足够纯，可直接使用。

NMR(DMSO-d₆,300MHz)δ9.83(s,1H),7.54(dd,J=8.5;2.0Hz,1H),7.38(d,J=2.0Hz,1H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),4.00(t,2H),3.85(s,3H),1.70(m,2H),1.43(m,2H),0.92(t,3H)。

B) α-甲基-3-丁氧基-4-甲氧基苯甲醇

按实施例 1B 的方法，在无水四氢呋喃(150ml)中，用 3-丁氧基-4-甲氧基-苯甲醛(24mmol,5.0g)和甲基锂(26.4mmol,18.9ml;1.4M 的乙醚溶液)制得醇(23.0mmol,5.15g;96%)经 NMR 分析表明，该醇的纯度约为 93%。该材料不经纯化直接用于下面的转化反应。

NMR(CDCl₃,300MHz)δ6.94(d,J = 2.5Hz,1H),6.85(m,2H),4.82(q,1H),4.01(t,2H),3.85(s,3H),1.82(q,2H),1.50(m,3H),0.97(t,2H).

C) 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮

按实施例 1C 的方法, 在无水二氯甲烷(150ml) 中, 用 α-甲基-3-丁氧基-4-甲氧基苯甲醇(23mmol,5.15g)和重铬酸吡啶 / (34.4mmol,12.95g)制得黄色固态的酮(21.6mmol,4.18;94%), 该酮已足够的纯, 可不经纯化直接使用。

NMR(CDCl₃,300MHz)δ7.52(dd,J = 8.5Hz;2.0Hz,1H),7.51(d,J = 2.0Hz,1H),6.86(d,J = 8.5Hz,1H),4.05(q,2H),3.90(s,3H),2.55(s,3H),1.83(m,2H),1.48(m,2H),0.95(t,3H).

D) 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮肟

按实施例 1D 的方法, 在无水吡啶(100ml)中, 用 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮(15mmol,33.3g)和盐酸羟胺(16.5mmol,1.15g)制得淡黄色固态足够纯的苯乙酮肟(13.17mmol,3.12%;88%), 可不经纯化直接使用。

NMR(CDCl₃,300MHz)δ11.0(s,1H),7.24(d,J = 2.0Hz,1H),7.13(dd,J = 8.5;2.0Hz,1H),4.03(t,J = 7.0Hz,2H),3.86(s,3H),2.30(s,3H),1.82(m,2H),1.47(m,2H),0.96(t,J = 7.0Hz,3H).

E) 1-[3-(丁氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮 (E)-O-(氨基羰基)肟

按实施例 1E 的方法, 在无水四氢呋喃(40ml)中, 用 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮肟(8.73mmol,1.94g)和异氰酸氯磺酰酯(4.63mmol,0.655g;0.403ml)制得黄色油状物, 油状物用闪色谱纯化(SiO₂:1)二氯甲烷, 2) 2%乙酸乙酯 / 二氯甲烷, 3) 5%乙酸乙酯 / 二氯甲烷。剩作物用极少量乙醚的己烷溶液研制, 抽吸收集得到白色固态的标题化合物。该固体在 50℃ 下真空干燥过夜, 得到分析纯材料(1.14mmol,0.306g;13%)。

NMR(DMSO-d₆,300MHz)δ7.42(d,J = 2.0Hz,1H),7.34(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.10(s,2H),6.98(d,J = 8.5Hz,1H),4.01(t,2H),3.79(s,3H),2.29(s,3H),1.69(m,2H),1.43(m,2H),0.53(t,3H).

IR(KBr)(cm⁻¹)3445,3250,2970,1734,1605,1517,1370,1257,1156,1023,975.

MS(EI,m / e(%))280(14,M⁺),237(100),181(99),164(65),150(48),125(37),124(94),79(30).

元素分析: C₁₄H₂₀N₂O₄

理论值: C,59.99;H,7.19;N,9.99.

实测值: C,59.97;H,7.10;N,9.87.

实施例 3

1-[4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]乙酮 (E)-O-(氨基羰基)肟

A) 4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯甲醛

按实施例 1A 的方法, 在无水二甲基甲酰胺(100ml)中, 用异香草醛(20mmol,3.04g)和 3-苯氧基丙基溴(22mmol,4.73g;3.47ml)制得棕黄色的烷基化了的产品(20.0mmol,5.75g;100%), 该产品已是够纯, 可直接使用。

NMR(DMSO-d₆,300MHz)δ9.84(s,1H)7.56(dd,J = 8.5;2.0Hz,1H),7.44(d,J = 2.0Hz,1H),7.28(m,2H),7.18(d,J = 8.5Hz,1H),6.94(m,3H),4.20(t,J = 7.0Hz,2H),4.13(t,J = 7.0Hz,2H),3.66(s,3H),2.20(m,2H).

B) α-甲基-4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)-苯甲醇

按实施例 1B 的方法, 在无水四氢呋喃(100ml)中, 从 4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯甲醇(8.03mmol,2.30g)和甲基锂(12.05mmol,8.61ml;1.4M 的乙醚溶液)制得棕黄色固态的标题化合物(7.57mmol,2.29g;94%).

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.30(m,2H),6.90(m,6H),5.02(d,1H),4.63(m,1H),4.12(t,J=7.0Hz,2H),4.09(t,J=7.0Hz,2H),3.70(s,3H),2.15(p,2H),1.27(d,3H).

C) 4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯乙酮

按实施例 1C 的方法, 在无水二氯甲烷(75ml)中, 用 α -甲基-4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯甲醇(7.51mmol,2.27g)和重铬酸吡啶 / (11.26mmol,4.23g)制得淡黄色固态的标题化合物(7.06mmol,2.12%;94%), 该固体已足够纯, 可直接用于下面的转化反应。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.61(dd,J=8.5;2.0Hz;1H),7.46(d,J=8.5Hz,1H),7.27(m,2H),7.05(d,1H),6.93(m,3H),4.15(t,J=7.0Hz,2H),4.10(t,J=7.0Hz,2H),3.80(s,3H),2.48(s,3H),2.18(m,2H).

D) 4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯乙酮肟

按实施例 1D 的方法, 在无水吡啶(70ml)中, 从 4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯乙酮(7.06mmol,2.12g)和盐酸羟胺(7.76mmol,540mg)制得灰白色的标题化合物固体(6.60mmol,2.08%;93%), 该固体已足够纯, 可直接用于下面的转化反应。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 10.95(s,1H),7.25(m,3H),7.16(d,J=2.0Hz,1H),6.93(m,4H),4.12(t,J=7.5Hz,2H),4.09(t,J=7.5Hz,2H),3.77(s,3H),2.15(m,2H),2.10(s,3H).

E) 1-[4-(甲氧基)-3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]乙酮 (E)-0-(氨基羰基)肟

按实施例 1E 的方法, 向缓慢搅动的异氰酸钠(19.02mmol,1.24g)的无水二氯甲烷(20ml)悬浮液中, 加入无水三氟乙酸(38.05mmol,4.34g;2.93ml)和 4-甲氧基-3-(3-苯氧基丙氧基)苯乙酮肟(4.67mmol,1.50g)的二氯甲烷(6ml)溶液, 制得黄色油状物, 该油状物用闪色谱纯化(SiO_2 :1) 5%乙酸乙酯/二氯甲烷, 2) 8%乙酸乙酯/二氯甲烷, 3) 10%乙酸乙酯/二氯甲烷), 得到的白色固体在真空干燥, 得到分析纯的标题化合物(3.12mmol,1.12g;66%).

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.47(d,J=2.0Hz,1H),7.36(dd,J=8.5;2.0Hz,1H),7.27(m,2H),7.11(s,2H),6.95(m,4H),4.19(t,J=7.0Hz,2H),4.12(t,J=7.0Hz,2H),3.78(s,3H),2.28(s,3H),2.16(t,2H).

IR(KBr)(cm^{-1})3470,3250,2940,1730,1605,1590,1520,1370,1258,1152,975,758

MS(EI,m/e(%))358(M^+ ,0.6),315(55),164(23),107(100),77(75).

元素分析: $C_{19}H_{22}N_2O_5$

理论值: C,63.67;H,6.19;N,7.82.

实测值: C,64.01;H,6.08;N,7.71.

实施例 4

1-(3-(环戊氧基)-4-甲氧基戊基)-2-苯乙酮肟 (E)-0-(氨基羰基)肟

A) 1-(3-环戊氧基)-4-甲氧基苯基)-2-苯乙-1-醇

室温下, 向磁搅拌的新压制的美屑(36.54mmol,0.888g)的无水乙醚(20ml)溶液中, 用加料漏斗滴加苄基溴(36.54mmol,4.35ml)的无水乙醚(15ml)溶液。开始时, 只缓慢地加入 2-3ml 试剂, 然后加热反应混合物直至观察到有气体放出。此时开始滴加苄基溴, 并用乙醚(20ml)稀释反应混合物, 以防止格利雅试剂发生二聚。从苄基溴加料完毕时算起, 反应混合物在室温下再搅拌 1 小时, 然后在室温下滴加 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛(30.0mmol,6.61g)的无水乙醚(30ml)溶液。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后倒入含浓 H_2SO_4 (7ml)的冰水(500ml)溶液中。含水混合物用乙酸乙酯 ($2 \times 300ml$)提取, 合并有机层并用饱和 $NaHCO_3$ (300ml)洗涤。干燥有机层 (Na_2SO_4)并真空浓缩, 得到白色的标题化合物固体(25.97mmol,8.06g,86%), 该固体已足够纯, 可直接用于下面的转化反应。

B) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯乙酮

按实施例 1C 的方法, 在无水二氯甲烷(100ml) 中, 用 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯乙-1-醇 (10.0mmol, 3.12g) 和重铬酸吡啶 / (15.0mmol, 5.64g), 制得淡黄色固态的酮 (9.05mmol, 2.81%; 90%), 该酮已足够的纯, 可不经纯化直接用下面的转化反应。

NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 7.63(dd, J = 8.5Hz; 2.0Hz, 1H), 7.54(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.28(m, 5H), 6.86(d, J = 8.5Hz, 1H), 4.80(m, 1H), 4.22(s, 2H), 3.89(s, 3H), 1.80(m, 8H).

C) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯乙酮肟

按实施例 1D 的方法, 在无水吡啶 (25ml) 中, 从 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-2-苯乙酮 (5.0mmol, 1.55g) 和盐酸羟胺 (5.50mmol, 382g) 制得黄色标题化合物固体 (4.61mmol, 1.50%; 93%), 该固体已足够纯, 可直接用于下面的转化反应。

NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 11.27(s, 1H), 7.20(m, 7H), 6.89(m, 8H), 4.70(m, 1H), 4.12(s, 2H), 3.70(s, 3H), 1.65(m, 8H).

D) 1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-2-苯乙酮 (E)-0-(氨基羰基)肟

在 0℃ 下, 向磁搅拌的 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯乙酮肟 (4.51mmol, 1.48g) 的无水四氢呋喃 (45ml) 溶液中, 用 2 分钟的时间滴加异氰酸三氯乙酯 (5.00mmol, 0.943mg; 0.596ml), 得到的溶液搅拌过夜, 温度从 0℃ 缓慢升至室温。然后将反应混合物冷却至 0℃, 并加反应混合中滴加 NH₃ / 乙腈溶液 (25ml; 室温下, 将气态氨向乙腈中鼓泡 1 小时制得)。搅拌溶液, 让其温度从 0℃ 缓缓升至室温。1.5 小时后, 真空中除去四氢呋喃, 剩余物分配在二氯甲烷 (200ml) 和水 (200ml) 中间。水相用乙酸乙酯 (200ml) 提取, 合并有机相, 水 (200ml) 洗, 干燥 (Na₂SO₄), 真空浓缩得到产品和肟的混合物 (约 1:1)。剩余物用闪色谱纯化 (SiO₂:1) 2% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷, 2) 5% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷, 3) 7% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷), 得到白色固体, 该白色体用乙醚 / 己烷研制, 50℃ 下真空干燥, 得到分析纯标题化合物 (1.22mmol, 0.450g; 27%)。

NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 7.38(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.17(m, 5H), 6.94(d, J = 8.5Hz, 1H), 4.84(m, 1H), 4.23(s, 2H), 3.74(s, 3H), 1.65(m, 8H).

IR(KBr)(cm⁻¹) 3925, 3815, 3240, 2950, 2920, 1710, 1588, 1511, 1358, 1252, 1222, 1130, 960, 898.

MS(FAB, m / e(%)) 391(22, M+Na⁺, 368(21, M⁺), 310(100), 308(66), 91(85).

元素分析: C₂₁H₂₄N₂O₄

理论值: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60.

实测值: C, 68.42; H, 6.71; N, 7.48.

实施例 5

1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基丙酮 (E)-0-(氨基羰基)肟

A) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-苯丙-1-醇

按实施例 4A 的方法, 从镁屑 (32.42mmol, 0.788g)、2-溴乙苯 (32.42mmol, 6.00g)、实施例 1 的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛 (32.42mmol, 7.14g)、和无水乙醚 (300ml) 制得白色的标题化合物固体 (29.4mmol, 9.60g; 91%), 该固体已足够纯, 可不经进一步纯化直接使用。

NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 7.21(m, 5H), 6.89(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.80(dd, J = 8.5; 2.0Hz, 1H), 5.12(d, 1H), 4.76(m, 1H), 4.42(m, 1H), 3.70(s, 3H), 2.58(m, 2H), 2.73(m, 10H).

B) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-苯丙酮

按实施例 1C 的方法, 在无水二氯甲烷 (120ml) 中, 用 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-苯丙-1-醇 (29.41mmol, 9.60g) 和重铬酸吡啶 / (44.12mmol, 16.59g), 制得淡黄色

固态的酮，经 TLC 分析表明白，该材料含少量 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛。将该材料分配在饱和 NaHSO_4 水溶液 (500ml) 和乙酸乙酯 (500ml) 中间，除去格利雅反应残留的痕量醛。水相用乙酸乙酯洗涤，合并有机相，干燥 (Na_2SO_4)，真空浓缩，得到白色的标题化合物固体 (23.74mmol, 7.70g, 89%)，该固体已足够纯，可不必进一步纯化直接使用。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.64(dd, $J = 8.5\text{Hz}; 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.28(s, 2H), 7.26(s, 2H), 7.18(m, 1H), 7.04(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.82(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.30(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.90(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.70(m, 8H).

C) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-苯丙酮肟

按实施例 1D 的方法，在无水吡啶 (90ml) 中，从 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-苯丙酮 (9.25mmol, 3.00g) 和盐酸羟胺 (10.7mmol, 0.707g) 制得淡黄色的肟固体 (8.54mmol, 2.90g; 92%)，该固体已足够纯，可不经进一步纯化直接使用。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 11.07(s, 1H), 7.22(m, 7H), 6.94(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.75(m, 1H), 3.75(s, 3H), 2.94(t, 2H), 2.73(t, 2H), 1.70(m, 8H).

D) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-苯丙酮 (E)-O-(氨基羰基) 肟

按实施例 1E 的替代方法，在无水四氢呋喃 (80ml) 中，从 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-苯丙酮肟 (8.54mmol, 2.90g) 和异氰酸氯磺酰酯 (12.82mmol, 1.81g; 1.12ml) 制得黄色油状物，该黄色油状物用闪色谱纯化 ($\text{SiO}_2:1$) 二氯甲烷，2) 2% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷，3) 50% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷。剩余物用极少量乙醚的己烷溶液研制，抽吸收集得到白色固态的标题化合物。该固体在 50°C 下真空干燥过夜，得到分析纯材料 (2.53mmol, 0.969g; 30%)。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.26(m, 7H), 7.07(s, 2H), 6.99(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.86(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.07(t, 2H), 2.78(t, 2H), 1.7(m, 8H).

IR(KBr)(cm^{-1}) 3480, 3310, 3260, 2940, 1710, 1550, 1515, 1357, 1266, 1218, 1125, 1015, 975, 695

MS(EI, m/e) 382(0.5, M^+), 339(24), 254(60), 213(22), 150(100), 149(31), 105(20), 91(50).

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$

理论值: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.33.

实测值: C, 68.81; H, 6.82; N, 7.04.

实施例 6

1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]-3-甲基-丁酮 (E)-O-(氨基羰基) 肟

A) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁-1-醇

在 0°C 下，向磁搅拌的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯甲醛 (25.0mmol, 5.50g，取自实施例 1A) 的无水乙醚 (250ml) 溶液中，用 20 分钟的时间滴加氯化异丁基镁 (30mmol, 15ml; 2.0M 的乙醚溶液)。搅拌反应混合物，同时用 1 小时的时间缓慢升温至室温，然后倒入 1N HCl (250ml) 中，并用乙醚 (200ml) 来分配。水相用乙醚 (200ml) 提取，合并有机相，用饱和 NaHCO_3 水溶液 (200ml)、饱和 NaCl (200ml) 水溶液洗涤，干燥 (MgSO_4)，真空浓缩得淡黄色油状物，该油状物用闪色谱纯化 ($\text{SiO}_2:1$) 二氯甲烷，2) 2% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷，3) 5% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷，得到白色标题化合物固体 (21.5mmol, 5.98g; 86%)。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 6.82(m, 3H), 4.93(d, 1H), 4.76(m, 1H), 4.43(m, 1H), 3.68(s, 3H), 1.60(m, 8H), 1.30(m, 2H), 0.85(d, 6H).

B) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酮

按实施例 1C 的方法，在无水二氯甲烷 (120ml) 中，用 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁-1-醇 (21.5mmol, 5.98g) 和重铬酸吡啶 / (33.0mmol, 12.4g)，制得淡黄色油

状的酮(21.0mmol,5.80g;98%),该材料已足够纯,可直接用下面的转化反应。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.56(dd,J=8.5;2.0Hz,1H),7.53(d,J=2.0Hz,1H),6.87(d,J=8.5Hz,1H),4.85(m,1H),3.93(s,3H),2.79(d,2H),2.30(m,1H),1.80(m,8H),1.00(d,6H).

C) 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酮肟

按实施例 1D 的方法,在无水吡啶(50ml)中,由 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酮(10.0mmol,2.76g)和盐酸羟胺(11.0mmol,0.765g)制得无色油状的标题化合物,静置过程中固化(9.51mmol,2.77g;95%),该材料已足够纯,可直接用于下面的转化反应。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 10.92(s,1H),7.20(d,J=2.0Hz,1H),7.13(dd,J=8.5;2.0Hz,1H),6.94(d,J=8.5Hz,1H),4.78(m,1H),3.73(s,3H),2.60(d,2H),1.70(m,8H),0.84(d,6H).

D) 1-[3-环戊氧基-4-甲氧基苯基]-3-苯丙酮 (E) -O-(氨基羰基)肟

按实施例 1E 的方法,向缓慢搅动的异氰酸钠(32.0mmol,2.08g)的无水二氯甲烷(30ml)悬浮液中,加入无水三氟乙酸(16.0mmol,1.82g;1.23ml)和 1-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁酮肟(4.0mmol,1.16g)的二氯甲烷(10ml)溶液,制得淡黄色油状物,该油状物用闪色谱纯化(SiO_2 :1)二氯甲烷,2)1%乙酸乙酯/二氯甲烷,3)3%乙酸乙酯/二氯甲烷,4)6%乙酸乙酯/二氯甲烷。剩余物用乙醚/己烷研制过夜,50℃下真空干燥,得到分析纯的白色的标题化合物(2.40mmol,0.802g;60%)。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.35(m,2H),7.05(s,2H),6.98(m,1H),4.90(m,1H),3.78(s,3H),2.74(d,2H),1.72(m,9H),0.86(d,6H).

IR(KBr)(cm^{-1})3440,3310,3200,2956,2874,1722,1618,1515,1360,1260,990.

MS (EI,m/e(%))334(M^+ ,4),291(11),223(13),206(100),165(52),150(65),149(66)

元素分析: $C_{18}H_{26}N_2O_4$

理论值: C,64.64;H,7.84;N,8.38.

实测值: C,64.97;H,7.85;N,8.36.

实施例 7

1-[3-(环戊氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮 (E) -O-[(甲氨基)羰基]肟

在 0℃下,向磁搅拌的 3-环戊氧基-4-甲氧基-苯乙酮肟(2.0mmol,0.5g 取自实施例 1D)的无水四氢呋喃(20ml)溶液中,用 1 分钟的时间滴加异氰酸甲酯(2.20mmol,0.126g;0.130ml),随后加入催化量的 4-二甲氨基吡啶(4-DMAP)。搅拌反应混合物,同时用 4 小时的时间,温度从 0℃缓慢升至室温,同时用 TLC 鉴控。4 小时后,室温下,加入另一份等量的异氰酸甲酯(0.130ml),反应混合物搅拌过夜。真空除去四氢呋喃,剩余物分配在二氯甲烷(100ml)提取,合并有机相,水(100ml)洗,干燥($MgSO_4$)真空浓缩。剩余物用闪色谱纯化(SiO_2 :1)二氯甲烷,2)2%乙酸乙酯/二氯甲烷,3)375%乙酸乙酯/二氯甲烷,得到白色的标题化合物固体,该固体在 50℃下真空干燥过夜,得到分析纯材料(1.58mmol,0.493g;80%)。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.39(dd,H=8.5,2.0Hz,1H),7.37(d,J=2.0Hz,1H),6.99(d,J=8.5Hz,1H),4.90(m,1H),3.77(s,3H),2.70(d,2H),2.29(s,3H),1.70(m,8H).

IR(KBr)(cm^{-1})3575,3408,2960,1714,1500,1427,1280,1253,1233,1150,958.

MS (EI,m/e(%))306(20, M^+),249(9),216(19),185(19),181(100),164(20),86(43),84(65).

元素分析: $C_{16}H_{22}N_2O_4$

理论值: C,62.73;H,7.24;N,9.14.

实测值: C,62.60;H,7.28;N,9.15.

实施例 8

1- (3- (丁氧基) -4-甲氧基苯基) 乙酮 (E) -0- [(甲基氨基) 羰基] 脞

按实施例 7 的方法, 在含催化量的 4-二甲氨基吡啶的无水四氢呋喃 (20ml) 中, 从 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮脞 (2.10mmol, 0.498g, 取自实施例 2D) 和异氰酸甲酯 (3.46mmol, 0.198g; 0.204ml) 制得黄色油状物, 该油状物用闪色谱纯化 (SiO₂:1) 二氯甲烷, 2) 2% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷)。用己烷研制, 抽吸收集得到白色的标题化合物固体; 该固体在 50℃ 下真空干燥过夜, 得到分析纯的材料 (1.46mmol, 0.430g; 70%)。

NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7.40 (m, 3H), 6.99 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.70 (d, J = 3.5Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

IR (KBr) (cm⁻¹) 3355, 2970, 2950, 2883, 1717, 1520, 1464, 1332, 1266, 1234, 1152, 1033, 960。

MS (EI, m / e (%)) 294 (31, M⁺), 150 (56), 149 (30), 148 (23), 237 (100), 181 (79), 180 (30), 165 (40), 164 (48), 140 (42), 135 (29), 125 (30), 124 (56), 79 (34)。

元素分析: C₁₅H₂₂N₂O

理论值: C, 61.21; H, 7.53; N, 9.52。

实测值: C, 60.58; H, 7.56; N, 9.41。

实施例 9

1- (3- (丁氧基) -4-甲氧基苯基) 乙酮 (E) -0- [(本氨基) 羰基] 脞

按实施例 7 的方法, 在含催化量的 4-二甲氨基吡啶的无水四氢呋喃 (15ml) 中, 由 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮脞 (1.50mmol, 0.356g, 取自实施例 2D) 和异氰酸苯酯 (1.65mmol, 0.196g; 0.179ml) 制得黄色油状物, 该油状物用闪色谱纯化 (SiO₂:1) 2:1 二氯甲烷 / 己烷, 2) 二氯甲烷)。用己烷研制, 得到白色固体, 该固体抽吸收集并在 50℃ 下, 真空干燥过夜, 得到分析纯的标题化合物 (0.97mmol, 0.347g; 65%)。

NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 9.78 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.5; 2.0Hz, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

IR (KBr) (cm⁻¹) 3270, 3140, 3080, 2985, 2965, 1734, 1600, 1552, 1517, 1444, 1320, 1250, 1230, 1210, 1165, 1015, 765。

MS (FAB, m / e (%)) 356 (20, M⁺), 328 (7), 312 (21), 222 (52), 220 (100), 164 (5), 123 (8)。

元素分析: C₂₀H₂₄N₂O₄

理论值: C, 67.40; H, 6.79; N, 7.86。

实测值: C, 67.53; H, 6.59; N, 7.96。

实施例 10

1-[3- (环戊氧基) -4-甲基苯基]乙酮 (E) -0- (甲氧基羰基) 脞

在 0℃ 下, 向磁搅拌的 3-环戊氧基-4-甲氧基苯乙酮脞 (1.90mmol, 0.474g, 取自实施例 1D) 的无水二氯甲烷 (20ml) 溶液中, 加入吡啶 (3.42mmol, 0.271g; 0.277ml), 随后滴加氯甲酸甲酯 (2.28mmol, 0.215g; 0.176ml)。搅拌得到的黄色溶液, 同时用 5 小时的时间缓慢升温至室温。反应混合物用二氯甲烷 (100ml) 稀释, 用水 (100ml) 分配。水相用二氯甲烷 (100ml) 提取, 合并有机层, 水 (100ml) 洗。干燥有机相 (Na₂SO₄), 真空浓缩得到黄色固体。该固体随后用极少量乙醚 / 己烷研制。抽吸收集得到的白色的标题化合物固体。该固体在 50℃ 下真空干燥过夜, 得到分析纯的材料 (1.19mmol, 0.365g; 62.5%)。

NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7.30 (dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.5Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.70 (m, 8H)。

IR (KBr) (cm⁻¹) 2970, 1790, 1580, 1510, 1540, 1525, 1248, 1150, 1020, 988, 844, 778。

MS (EI, m / e (%)) 307 (27, M⁺), 239 (54), 165 (35), 164 (81), 148 (100), 123 (32), 122 (55)。

元素分析: C₁₆H₂₁NO₅

理论值:C,62.52;H,6.89;N,4.56.

实测值:C,62.49;H,6.72;N,4.49.

实施例 11

1-(3-丁氧基)-4-甲氧基苯基)乙酮

(E)-O-(甲氧基羰基)肟

按实施例 10 的方法,在无水二氯甲烷(20ml)中,从 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮肟(1.80mmol,0.427g;取自实施例 2D)、吡啶(2.0mmol,0.158g;0.162ml)和氯甲酸甲酯(2.0mmol,0.189g;0.154ml)制得灰白色固体,该固体用闪色谱纯化(SiO_2 : 1)2:1 二氯甲烷/己烷,2)4:1 二氯甲烷/己烷,3)二氯甲烷)。得到的材料在 50℃ 下真空干燥过夜,得到分析纯的标题化合物固体(1.59mmol,0.470g;88%)。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.30(dd,J = 8.5,2.0Hz,1H),7.28(d,J = 2.0Hz,1H),7.02(d,J = 8.5Hz,1H),3.87(t,2H),3.81(s,3H),3.80(s,3H),2.31(s,3H),1.70(m,2H),1.44(m,2H),0.93(m,3H).

IR(KBr)(cm^{-1}) 3400,2970.2950.1785,1520,1442,1430,1317,1245,1152,1020,938,878,783.

MS(EI,m/e(%))295(51, M^+),220(26),164(64),149(33),148(100),134(34),123(37),122(54),79(34).

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

理论值:C,61.00;H,7.17;N,4.74.

实测值:C,60.99;H,7.23;N,4.76.

实施例 12

1-(3-丁氧基)-4-甲氧基苯基)乙酮

(E)-O-(苯氧基羰基)肟

按实施例 10 的方法,在无水二氯甲烷(15ml)中,从 3-丁氧基-4-甲氧基苯乙酮肟(1.50mmol, 0.356g;取自实施例 2D)、吡啶(1.65mmol, 0.130g; 0.133ml)和氯甲酸苯酯(1.65mmol, 0.258g; 0.207ml)制得黄色油状物,该油状物用闪色谱纯化(SiO_2 : 1)1:1 二氯甲烷/己烷,2)2:1 二氯甲烷/己烷)。然后用极少量乙醚/己烷研制,得到黄色的标题化合物固体,该固体在 50℃ 下真空干燥过夜,得到分析纯的材料(0.42mmol, 0.150g; 28%)。

NMR(DMSO- d_6 ,300MHz) δ 7.47(m,2H),7.33(m,5H),7.05(d,J = 8.5Hz,1H),3.98(t,2H),3.81(s,3H),2.40(s,3H),1.70(m,2H),1.43(m,2H),0.93(t,3H).

IR(KBr) (Cm^{-1}) 3440,2960, 2930, 2850,1790,1600,1523,1330,1260,1220,1180, 1140,1020.

MS(EI,m.e (%)) 357 (9.1, M^+ , 221(24), 220(100), 165(19),150(17), 123(18), 94(19).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

理论值:C,67.21.H,6.49;N,3.92.

实测值:C,65.35;H,6.54;N,3.77.

实施例 13

1-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基戊基]乙酮(E)-O-(氨基羰基)肟

A) 3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯甲醛

在-10℃下,向磁搅拌的异香草醛(10mmol,1.52g)的无水四氢呋喃(15ml)溶液中,加入内降冰片(10mmol,1.12g),随后加入三苯膦(14mmol,3.67g)。几分钟后,在-10℃下,滴加偶氮二羧酯二乙酯(14mmol,2.44g;2.22ml)的无水四氢呋喃(5ml)溶液,得到溶液用 20 小时的时间升温至室温.真空除去溶剂,剩余物分配在乙酸乙酯和水中.干燥有机相(Na_2SO_4),真空浓缩得

到粗产品。该材料用闪色谱纯化(SiO_2 : 20% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到无油状物的标题化合物 (4.07mmol, 1.00g; 41%)。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ 9.82(s, 1H), 7.55(dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.30(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.18(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.30(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 2.38(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.29(s, 1H), 1.80(m, 1H), 1.48(m, 4H), 1.16(m, 3H)。

B) α -甲基-3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯甲醇

按实施例 1B 的方法, 在无水四氢呋喃(80ml)中, 用 3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯甲醛(8.53mmol, 2.10g)和甲基锂(25.58mmol, 18.28ml; 1.4M 的乙醚溶液)制得粗醇。该材料用闪色谱纯化(SiO_2 : 二氯甲烷), 得到无色油状的标题化合物(4.15mmol, 1.09g; 49%)。

NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 6.85(m, 3H), 4.81(q, 1H), 4.20(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 2.50(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.30(s, 1H), 1.75(m, 3H), 1.55(m, 3H), 1.46(d, 3H), 1.15(m, 3H)。

C) 3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯乙酮按实施例 1C 的方法, 在无水二氯甲烷(50ml)中, 用 α -甲基-3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯甲醇(4.15mmol, 1.09g)和重铬酸吡啶(6.23mmol, 2.34g), 制得白色的酮固体(3.42mmol, 0.890g; 82%), 该固体已足够纯, 可不经纯化直接使用。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.60(dd, $J = 8.5$ Hz; 2.0Hz, 1H), 7.27(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.02(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.25(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.35(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.25(s, 1H), 1.85(m, 1H), 1.45(m, 4H), 1.13(m, 3H)。

D) 3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯乙酮肟

按实施例 1D 的方法, 在无水吡啶(40ml)中, 用 3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯乙酮(3.42mmol, 0.890g)和盐酸羟胺(3.76mmol, 0.261g), 制得淡黄色苯乙酮肟固体(3.01mmol, 0.830g, 83%), 该材料已足够纯, 可不经进一步纯化直接使用。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 11.0(s, 1H), 7.20(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.14(dd, $J = 8.5; 2.0$ Hz, 1H), 6.93(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.20(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 2.35(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.25(s, 1H), 2.10(s, 3H), 1.71(m, 1H), 1.50(m, 4H), 1.15(m, 3H)。

E) 3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯基]乙酮(E)-O-(氨基羰基)肟

按实施例 1E 的方法, 在缓慢搅动的 NaOCN(16.56mmol, 1.08g)的无水二氯甲烷(20ml)悬浮液中, 加入无水三氟乙酸(33.05mmol, 3.78g; 2.55ml)和 3-(二环[2.2.1]庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯乙酮肟(4.14mmol, 1.14g)的二氯甲烷溶液(20ml)制得黄色油状物, 该油状物用闪色谱纯化(SiO_2 : 1)5% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷, 2)8% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷, 3)10% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷。得到白色固体在真空中干燥, 得到分析纯的标题化合物(0.99mmol, 0.316g; 24%)。

NMR(DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.35(dd, $J = 8.5; 2.0$ Hz, 1H), 7.34(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08(s, 2H), 6.98(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.36(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 2.32(d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.29(s, 3H), 2.26(s, 1H), 1.74(m, 1H), 1.59(d, 1H), 1.43(m, 3H), 1.33(m, 3H)。

IR(KBr)(cm^{-1}) 3480, 3280, 3220, 2950, 1750, 1720, 1515, 1350, 1252, 1140, 1000, 975。

MS(EI, m / e (%)) 318(M^+ , 10), 227(17), 276(100), 258(99), 181(14)

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$

理论值: C, 64.13; H, 6.97; N, 8.80。

实测值: C, 63.96; H, 6.67; N, 8.66。

实施例 14

下述分析用来评价本发明化合物抑制 PDE IV 的能力。

用狗气管肌胺下述方法制备含 PDE IV 的溶液:

当用 33mg/kg 的 IV 大丸剂 Nembutal 使狗麻醉的时候, 用过量的 beuthanasia 使狗

安乐死。取下气管肌,清除相连组织,并充分剁碎。然后,使用 Polytron,在氨基丁三醇-HCl 缓冲溶液(pH=7.8)中,使 3—4g 组织均质。然后,均质物在 $25,000 \times g(4^{\circ}\text{C})$ 下离心 30 分钟。滗去上层浮起物,然后用 4 层纱布过滤,然后施于用氨基丁三醇-HCl 缓冲溶液(pH=7.8)平衡过的 $40\text{cm} \times 2\text{cm}$ DEAE-Sephrose 柱子上。然后再用 240ml 缓冲溶液洗去柱子上未结合的蛋白质。用 450ml 含线性梯度为 0.0—1.0M 乙酸钠的氨基丁三醇缓冲溶液洗脱 PDE(80ml/hr),7.5ml 收集为一份。分析每一份的 CAMP-和 CGMP 一代射 PDE 活性。将在大约 0.6M 乙酸钠处洗脱的、并含 CAMP 但没有 CGMP 代谢活性的洗脱部分贮备起来,作为 PDE 贮备液,用于分析 PDE IV 抑制活性。

PDE IV 活性分析 [见 Thompson 等人, *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, 10, 69(1979 年)] 在 30°C 下,在含下列成分的反应混合物中进行:10mM 氨基丁三醇-HCl(pH=7.8),5mM MgCl, 1mM β -巯基乙醇, $1\mu\text{M}$ H-CAMP, $10\mu\text{M}$ CI-930, PDE IV 贮备液,和需要浓度的试验化合物。所含的 CI-930 作为一种环 GMP-敏感的、环 AMP 选择的 PDE(PDE III)的抑制剂,PDE(PDE III)也存在于按上述方法制备的 PDE IV 贮备液中。用测量试验化合物所产生的 CAMP 代谢的减少的方法来测定试验化合物抑制 PDE IV 的能力,表达为由 $10\mu\text{M}$ 环戊苯吡酮引起的减少的百分数,环戊苯吡酮是一种强烈的 PDE IV 抑制剂 [见 Beavo, *Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research*, 22, 1(1988 年)]。计算每个试验化合物 IC,即抑制 50% 的 PDE IV 时试验化合物的浓度。

当按上述方法试验时,本发明化合物给出如下结果。

表 1

| 化合物的 实施例号 | PDE IV 的 IC |
|--------------|----------------------|
| 1 | 4.8×10^{-8} |
| 2 | 9.0×10^{-8} |
| 3 | 4.1×10^{-7} |
| 4 | 4.7×10^{-8} |
| 5 | 2.5×10^{-8} |
| 6 | 1.3×10^{-7} |
| 7 | 1.2×10^{-7} |
| 8 | 2.0×10^{-7} |
| 9 | 1.5×10^{-6} |
| 10 | 1.8×10^{-7} |
| 11 | 2.4×10^{-7} |
| 12 | 3.8×10^{-7} |
| 13 | 6.7×10^{-8} |

按上述方法试验的化合物表现出抑制 PEE IV 的极高活性。