

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

C07C211/06
C07C215/54 C07C217/62
C07C237/30 C07C255/33
C07D333/20 A61K 31/135
A61K 31/33

[21] 申请号 98803764.5

[43]公开日 2000年4月26日

[11]公开号 CN 1251569A

[22]申请日 1998.3.26 [21]申请号 98803764.5

[30]优先权

[32]1997.3.27 [33]SE [31]9701144-9

[86]国际申请 PCT/SE98/00556 1998.3.26

[87]国际公布 WO98/43942 英 1998.10.8

[85]进入国家阶段日期 1999.9.27

[71]申请人 法玛西雅和厄普约翰公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

[72]发明人 R·约翰森 M·哈拉德森 E·林伯格

J·瓦伯格 K·贝尔雷恩 R·艾蒙德

B·斯乔伯格

[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

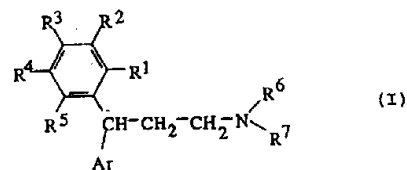
代理人 杜京英

权利要求书 10 页 说明书 66 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新颖化合物,其用途及制法

[57]摘要

本发明公开了式 I 的新颖化合物,及其与生理上可接受的酸所形成的盐:其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和 Ar 同权利要求 1 中所定义,当此化合物可以旋光异构体形式存在时,所述化合物的消旋混合物及单个对映异构体。此化合物具有抗胆碱能的活性,本发明涉及了作为治疗活性物质的式 I 化合物,含有式 I 化合物的药物组合物,式 I 化合物在制备抗胆碱能药物上的用途,式 I 化合物在治疗尿失禁上的用途以及制备式 I 化合物的方法。

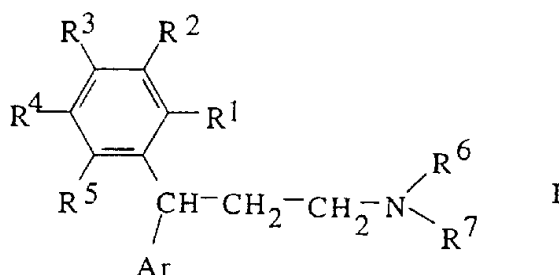


ISSN 1008-4274



权 利 要 求 书

1. 一种式(I)化合物



其中:

R^1 是氢、羟基、烷基、烷氧基、羟烷基、三氟甲基、氨基、烷羰基氨基、烷羰氧基或卤素;

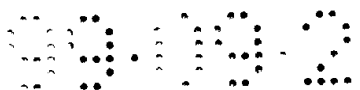
R^2 和 R^3 独立地为氢原子、羟基、烷基、烷氧基、羟烷基、卤素、烷氧羰基烷基、氨基甲酰基或胺磺酰基;

R^4 是 ω -羟基烷氧基、 ω -氨基烷氧基、 ω -氨基烷氨基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷氨基烷基、烷氧羰基烷基、二羟基烷基、甲酰基、烷羰基、烷氧羰基烷基、烷羰基氨基烷基、氨基烷基、烷氨基烷基、二烷基氨基烷基、羧烷基、氨基甲酰基烷基、羧酰氨基烷基、羧基、氨基、硝基、氰基、次氨基、氰烷基、叠氨基、具有至少2个碳原子的烷基、具有至少2个碳原子的烷氧基或具有至少2个碳原子的羟烷基;

R^5 是氢、卤素或烷基;

Ar是可被选自下列的取代基一次或分别两次取代的芳基或杂芳基, 所述取代基包括烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、烷氧羰基烷基、氨基甲酰基和胺磺酰基; 及

R^6 和 R^7 是相同或不同的烃基, 两者一起含有至少3个碳原子, 并带有一个或多个羟基, 其中碳原子可通过氧原子互相连接, 且其中 R^6 和 R^7 可与胺上的氮原子一起形成环;



前提条件是：(a)

(i) 当 R^2 、 R^3 和 R^5 中至少有2个不是氢原子时，或

(ii) 当 R^1 不是羟基或甲氧基，且Ar不是邻位被羟基或甲氧基取代的苯基时，或

(iii) 当Ar是杂芳基时，或

(iv) 当 R^6 和 R^7 至少有一者是芳烃基或环烷基时，则 R^4 亦可为氢、甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、卤素、氨基甲酰基或胺磺酰基；

以及(b)当Ar是非取代的苯基时，则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 不能都是氢原子。

该化合物与生理上可接受的酸类所形成的盐，以及当该化合物可以旋光异构体形式存在时，该化合物的外消旋混合物及单个对映异构体。

2. 根据权利要求1的化合物，其中 R^4 是 ω -羟基烷氧基、 ω -氨基烷氧基、 ω -氨基烷氨基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷氨基烷基、二羟基烷基、甲酰基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷羰基氨基烷基、氨基烷基、烷氨基烷基、二烷基氨基烷基、羧烷基、氨基甲酰基烷基、羧酰氨基烷基、羧基、氨基、硝基、氰基、次氨基、氰烷基或叠氨基。

3. 根据权利要求2的化合物，其中 R^1 是氢或甲基， R^2 、 R^3 和 R^5 或者皆为氢，或者 R^2 、 R^3 和 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素，而余者是氢；且Ar是苯基，或是被甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素一次或分别两次取代的苯基。

4. 根据权利要求1的化合物，其中Ar是杂芳基。

5. 根据权利要求4的化合物，其中 R^1 是氢或甲基，且 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 或者皆为氢，或者 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素，而余者是氢。

6. 根据权利要求1的化合物，其中 R^1 是氢、烷基、羟烷基、三氟甲基、氨基、烷羰基氨基、烷羰氧基或卤素，且Ar不是邻位被羟基或烷氧基取代的苯基。

7. 根据权利要求6的化合物，其中 R^1 是氢或甲基， R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5



或者皆为氢，或者 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素，而余者是氢，且Ar是苯基或被甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素一次或独立地两次取代的苯基。

8. 根据权利要求1的化合物，其中 R^6 和 R^7 至少有一者是芳烃基、环烷基或烷基链，其中碳原子在至少一位置是通过氧原子互相连接的。

9. 根据权利要求8的化合物，其中 R^1 是氢或甲基， R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 或者皆为氢，或者 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素，而余者是氢，且Ar是苯基或被甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素一次或独立地两次取代的苯基。

10. 根据权利要求1-9任一项的化合物，其中 R^1 是羟基、卤素、三氟甲基、氨基、甲氧基或羟甲基。

11. 根据权利要求1-10任一项的化合物，其中 R^2 和 R^3 独立地为氢、羟基或羟甲基。

12. 根据权利要求1-10任一项的化合物，其中 R^4 是氢、甲酰基、烷氧羰基、烷羰基、羟烷基、烷氧基烷基、羧酰氨基烷基、氨基甲酰基烷基、氨基烷基、氨基、叠氨基、氰烷基、羧基或羧烷基。

13. 根据权利要求12的化合物，其中 R^4 是氢、甲酰基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、乙氧基甲基、甲氧羰基、氨基、氨基丙基、乙酰基、1,2-羟基乙基、乙氨基甲基或羟基乙氧基乙氨基乙基。

14. 根据权利要求1至13任一项的化合物，其中 R^5 是氢。

15. 根据权利要求1至14任一项的化合物，其中 R^6 和 R^7 各自独立为饱和烃基，尤其是饱和的脂族烃基，例如 C_{1-8} 烷基，尤其是 C_{1-6} 烷基或金刚烷基， R^6 与 R^7 一起含有至少3个碳原子，优选至少4个碳原子。

16. 根据权利要求1至14任一项的化合物，其中 R^6 和 R^7 与胺上的氮原子一起形成环。



17. 根据权利要求1至16任一项的化合物，其中 R^6 和 R^7 至少有一者含有支链碳链。

18. 根据权利要求1至17任一项的化合物，其中Ar是噻吩基、吡咯基、噻唑基、咪唑基、甲基噻唑基或甲基吡咯基。

19. 根据权利要求1的化合物，所述化合物为：

N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐，

N, N-二异丙基-3-(5-甲酰基-2-羟基-苯基)-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲氧羰基苯基)-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-(5-乙酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(2-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(1-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺，或其3(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3(R)-[5-(1(R^*), 2-二羟基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺，或其1(S^*)-异构体，

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(6-羟己基)-苯基]-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

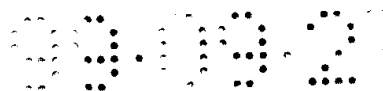
N, N-二异丙基-3-[5-乙氧甲基-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-[5-(3-氨基丙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-[5-(3-乙酰氨基丙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-[5-(2-氟乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺，或其(R)-异构体，

N, N-二异丙基-3-(5-氨基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺，或其(R)-



异构体,

N, N-二异丙基-3-(5-叠氮基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺, 或其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(3-羟丙基)-苯基]-3-苯基丙胺, 或其(R)-异构体,

N-环丁基-N-甲基-3-(2-羟基苯基)-3-苯基丙胺

N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺, 或

N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺, 或其(R)-异构体。

20. 根据权利要求1至19任一项的化合物, 其是用来作为药理学活性物质, 尤其是抗胆碱能药剂。

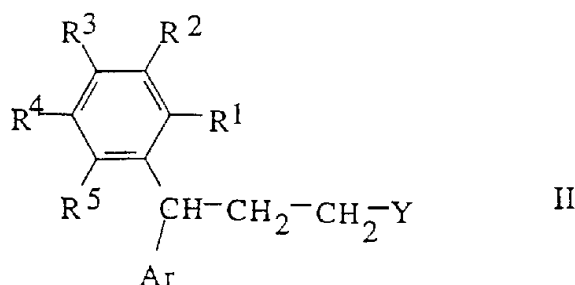
21. 一种药物组合物, 它含有根据权利要求1至19任一项的化合物, 并且优选含有适合的药物载体。

22. 根据权利要求1至19任一项的化合物在制备抗胆碱能药物上的用途。

23. 一种治疗患有尿失禁相关病症的病患的方法, 该方法包括将有效剂量的权利要求1至19任一项的化合物对该病患给药的步骤。

24. 一种制备根据权利要求1至19任一项的化合物的方法, 该方法包括:

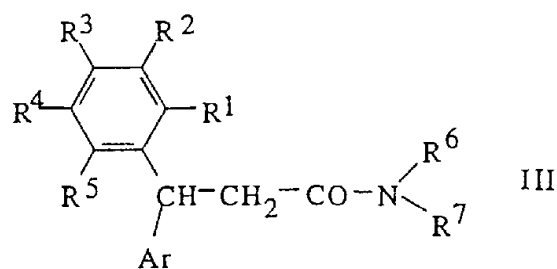
a) 使式II化合物



其中R¹至R⁵和Ar同权利要求1中所定义, Y是离去基团, 与胺HNR⁶R⁷反应, 其中R⁶和R⁷定义如上; 或者

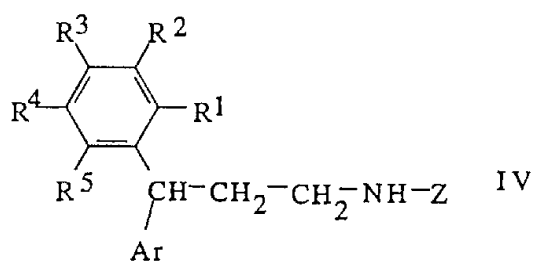


b) 还原式III化合物



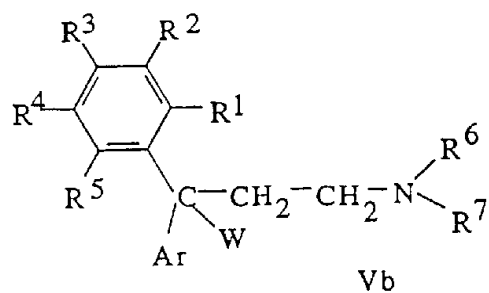
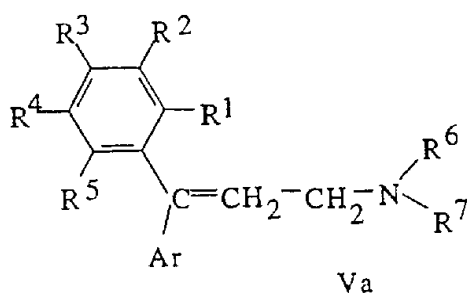
其中R¹至R⁷和Ar同权利要求1中所定义，且可对任一羟基进行保护；或者

c) 使式IV的仲胺进行N-烷基化反应



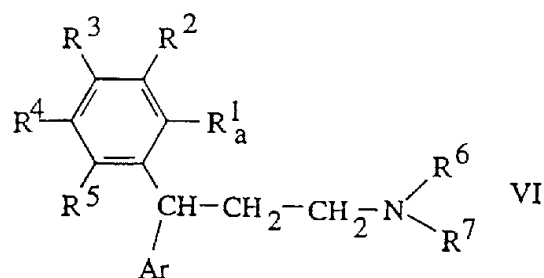
其中R¹至R⁵和Ar同权利要求1中所定义；且可对任一羟基进行保护，而其中Z的定义与R⁶及R⁷的相同；或者

d) 还原式Va或Vb化合物



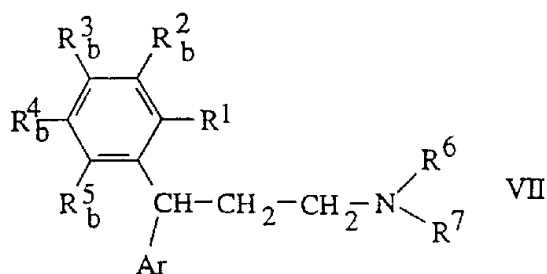
其中R¹至R⁷和Ar同权利要求1中所定义，且可对任一羟基进行保护，W表示羟基或卤素；或者

e) 将式VI化合物中的R^{1a}转化为羟基，



其中R²至R⁷和Ar同权利要求1中所定义，且R^{1a}是羧基或烷氧基；或者

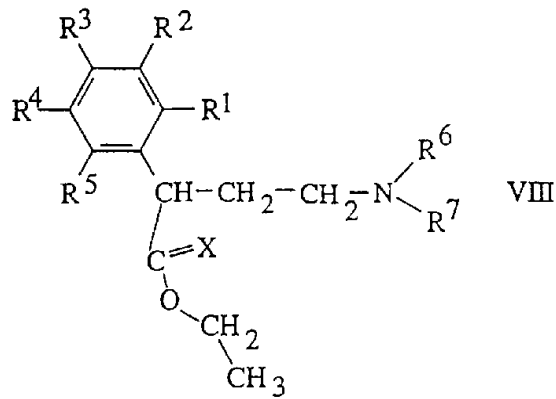
f) 将式VII化合物中的烯基还原为烷基、羟烷基或二羟基烷基，



其中R¹、R⁶、R⁷和Ar同权利要求1中所定义，且R^{2b}至R^{5b}中有一者是烯基，而余者同权利要求1中R²至R⁵所定义；或者

g) 将权利要求1中所定义的式I化合物中R¹至R⁵的一个或多个取代基，转化为R¹至R⁵中的其它取代基；或者

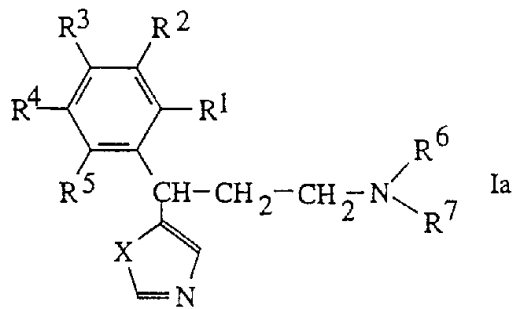
h) 使式VIII化合物



其中R¹至R⁷同权利要求1中所定义，且X是氧或硫，与式IX化合物反应

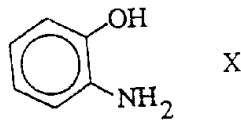


形成式I a化合物

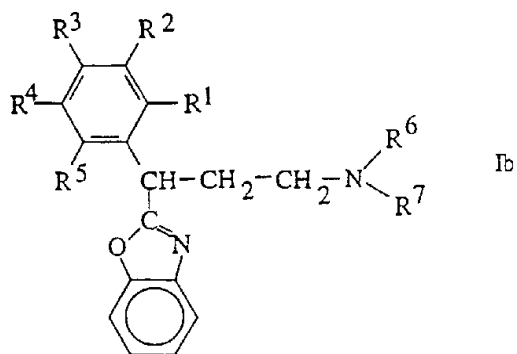


其中R¹至R⁷和X如上定义；或者

i) 使上述式VIII化合物，其中X是氧，与式X化合物反应

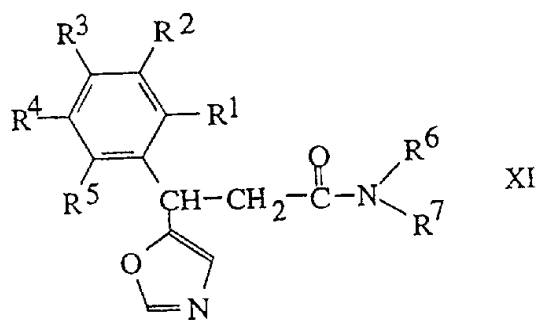


形成式I b化合物

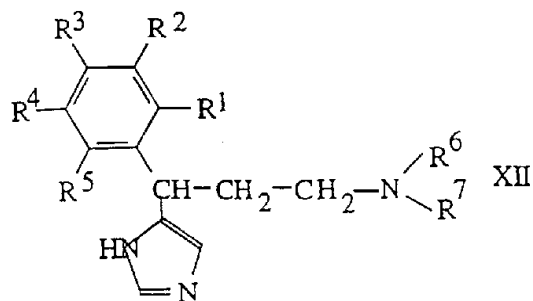


其中R¹至R⁷同权利要求1中所定义；或者

j) 将式XI化合物

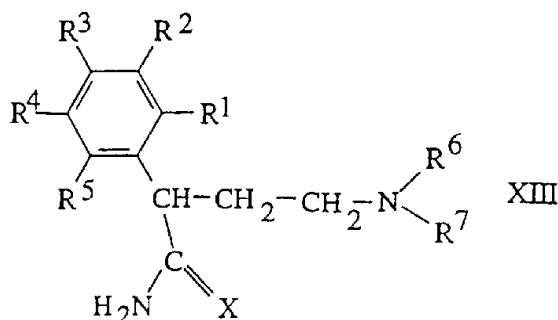


其中R¹至R⁷同权利要求1中所定义，转化为式XII化合物

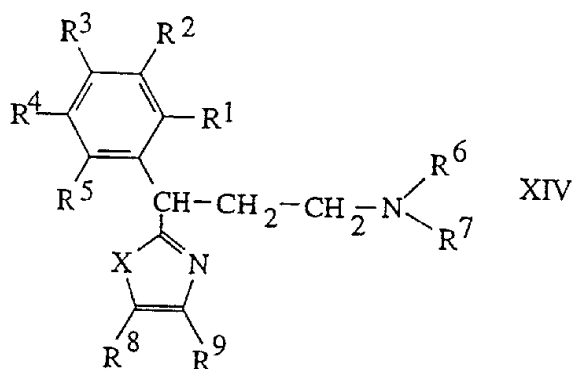


其中R¹至R⁷同权利要求1所定义；或者

k) 将式XIII化合物



其中R¹至R⁷同权利要求1中所定义，且X是氧或硫，转化为式XIV化合物



其中R¹至R⁷和X的定义如上，且R⁸和R⁹独立地为氢或烷基；以及

i) 必要时，将所得化合物中的羟基保护基去掉；

ii) 如果需要，利用生理上可接受的酸，将所制得的式 I 碱类转化为其盐类，反之亦然；和/或

iii) 如果需要，将所得的旋光异构体混合物分离为单个的对映异构体。



说明书

新颖化合物，其用途及制法

技术领域

本发明涉及新颖的治疗活化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、及该化合物在制备药物上的用途。

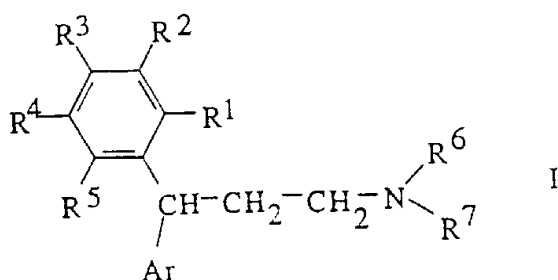
发明背景

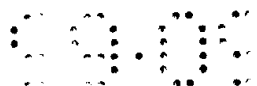
WO 89/06644及WO 94/11337公开了三级3, 3-二苯基丙胺，其具有抗胆碱能活性，特别是用于治疗尿失禁。SE-A-215499公开了二级3, 3-二苯基丙胺，其对心脏与血液循环具有促进功效。US-A-3, 446, 901、GB-A-1, 169, 944及GB-A-1, 169, 945公开了具有抗抑郁活性的3, 3-二苯基丙胺。DE-B1-1216318公开了对心脏及血液循环有作用的二苯基烷基胺的制法。

发明概述

根据本发明发现了新颖的具有治疗活性的二芳基丙胺类，其类似上述WO 89/06644及WO 94/11337公开的3, 3-二苯基丙胺，具良好的抗胆碱能活性，故亦可用于控制乙酰胆碱介导的生理活动，例如排尿。

本发明一方面提供通式 I 所示的新颖化合物，及其与生理上可接受的酸形成的盐类，以及当此化合物可存在旋光异构体时，其消旋混合物及单个对映异构体：





其中:

R^1 是氢、羟基、烷基、烷氧基、羟烷基、三氟甲基、氨基、烷羰氨基、烷羰氧基或卤素;

R^2 和 R^3 独立地为氢、羟基、烷基、烷氧基、羟烷基、卤素、烷羰基烷基、氨基甲酰基或胺磺酰基;

R^4 是 ω -羟基烷氧基、 ω -氨基烷氧基、 ω -氨基烷氨基、烷氧基烷基、羟烷基烷氨基烷基、二羟基烷基、甲酰基、烷羰基、烷羰氧基、烷羰氧基烷基、烷羰基氨基烷基、氨基烷基、烷氨基烷基、二烷基氨基烷基、羧烷基、氨基甲酰基烷基、羧酰氨基烷基、羧基、氨基、硝基、氰基、次氨基、氰烷基、叠氨基、至少2个碳原子的烷基、至少2个碳原子的烷氧基或至少2个碳原子的羟烷基;

R^5 是氢、卤素或烷基;

Ar是可被选自下列的取代基一次或独立地两次取代的芳基或杂芳基,包括烷基、烷氧基、羟基、羟烷基、卤素、烷羰基烷基、氨基甲酰基及胺磺酰基;及

R^6 和 R^7 是相同或不同的烃基,两者一起含有至少3个碳原子,并带有一个或多个羟基,其中碳原子可通过氧原子互相连接,且其中 R^6 和 R^7 可与胺上的氮原子一起形成环;

条件是:(a)

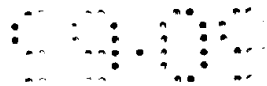
(i) 当 R^2 、 R^3 及 R^5 中至少有2个不是氢原子时,或

(ii) 当 R^1 不是羟基或甲氧基,且Ar不是邻位被羟基或甲氧基取代的苯基时,或

(iii) 当Ar是杂芳基时,或

(iv) 当 R^6 及 R^7 至少有一者是芳烃基或环烷基时,则 R^4 亦可为氢原子、甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、卤素、氨基甲酰基或胺磺酰基;

以及(b)当Ar是非取代的苯基时,则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 不能都是氢原子。



本发明另一方面是提供具有上述通式 I 的化合物，其用于治疗，特别是治疗尿失禁相关病症。

本发明再一方面提供药物组合物，其包含一种或多种上述的通式 I 化合物作为活性组份，优选一并含有药学上可接受的载体，且如果需要，可含有其它药学活性药剂。

本发明又一方面提供治疗患有尿失禁相关病症的病患（动物类，包括人类）的方法，该方法包括对该病患施用有效量的上述通式 I 化合物。

本发明再一方面提供式 I 化合物，其是用来作为药物活性物质，特别是作为抗胆碱能药剂。

本发明另一方面提供上述通式 I 化合物在制备治疗尿失禁相关病症的药物上的用途。

本发明再一方面提供制备上述通式 I 化合物的方法。

发明详述

本发明包括新颖的 3, 3-二芳基丙胺类及其药学上可接受的盐类，其是以上述式 I 为特征且可用来作为抗胆碱能药剂。此化合物对治疗尿失禁特别有用。

式 I 化合物中有一亚类界定如下：取代基 R^4 是 ω -羟基烷氧基、 ω -氨基烷氧基、 ω -氨基烷氨基、烷氧基烷基、羟基烷氧基烷基、二羟基烷基、甲酰基、烷羰基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷羰基氨基、氨基烷基、二烷氨基烷基、羧烷基、氨基甲酰基烷基、羧酰氨基烷基、羧基、氨基、硝基、氟基、次氨基、氟烷基或叠氨基。

此亚类有一组化合物，其中 R^1 是氢或甲基， R^2 、 R^3 和 R^5 或者皆是氢，或者 R^2 、 R^3 和 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素，而其余的是氢，Ar 是苯基或被下列取代基单次取代或独立地二次取代的苯基：甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素。



式 I 化合物的另一亚类界定为, Ar 是杂芳基。

此亚类有一组化合物, 其中 R^1 是氢或甲基, R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 或者皆为氢, 或者 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素, 而余者是氢。

式 I 化合物还有一亚类界定如下: R^1 是氢、烷基、羟烷基、三氟甲基、氨基、烷基羰基氨基、烷基羰氧基或卤素。优选 Ar 不是邻位被羟基或烷氧基取代的苯基。

此亚类中有一组化合物, 其中 R^1 是氢或甲基, R^2 、 R^3 、 R^4 或者皆为氢, 或者 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素, 而余者是氢, Ar 是苯基或被甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素一次或独立地两次取代的苯基。

式 I 化合物另有一亚类界定如下: R^6 和 R^7 中至少一个是芳烃基、环烷基或炔链, 此炔链中, 碳原子间通过氧原子在一处或多处互相连接。

此亚类中有一组化合物, 其中 R^1 是氢或甲基, R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 或者皆为氢, 或者 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 中有一者是甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素, 余者是氢, Ar 是苯基或被甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、氨基甲酰基、胺磺酰基或卤素一次或独立地两次取代的苯基。

式 I 化合物中, 单独与组合使用的“烷基”优选是 C_{1-8} 烷基, 即甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基及其异构体, 更优选是 C_{1-6} 烷基, 特别是 C_{1-4} 烷基。

类似地, 单独与组合使用的“烷氧基”优选是 C_{1-8} 烷氧基, 即甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基及其异构体, 更优选是 C_{1-6} 烷氧基, 特别是 C_{1-4} 烷氧基。

“芳基”表示苯基或萘基。“杂芳基”表示具有 1 至 3 个杂原子的 5 元或 6 元杂芳环, 此环可与芳族碳环, 例如苯环稠合。杂芳基的范例有吗啉基、噻吩基、呋喃基、哌嗪基、哌啶基、咪唑啉基、吡唑啉基、

噁唑基、异噁唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基。

“卤素”包括氟、氯、溴及碘。

当芳基被单取代时，优选在2位被取代。当芳基被二取代时，优选在2和4位被取代。优选的取代基为甲基、甲氧基、羟基、羟甲基、卤素、烷氧羰基烷基、氨基甲酰基及胺磺酰基，特别是甲基、羟甲基及卤素。芳基优选是苯基。

优选的杂芳基是噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、甲基噻唑基及甲基吡咯基。

R^1 优选是羟基、卤素、三氟甲基、氨基、甲氧基或羟甲基、

R^2 和 R^3 优选选自氢、羟基及甲氧基。

R^4 优选是氢、甲酰基、烷氧羰基、烷羰基、羟烷基、烷氧基烷基、羧基或羧烷基。 R^4 更优选是氢、甲酰基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基、乙氧甲基、甲氧羰基、氨基、氨丙基、乙酰基、1, 2-羟乙基、乙氨基甲基或羟基乙氧乙基氨基乙基。

R^5 优选是氢。

R^6 和 R^7 相互独立地优选是饱和烃基，尤其是饱和的脂族烃基，例如 C_{1-8} 烷基，尤其是 C_{1-6} 烷基或金刚烷基， R^6 与 R^7 一起包含有包括至少3个，优选至少4个碳原子。 R^6 和 R^7 可带有1个或多个羟基，且 R^6 与 R^7 可与氮原子一起形成环。优选 R^6 和 R^7 中至少有一者包含支链碳链。

NR^6R^7 基团的范例有二乙氨基、二异丙基氨基、甲基叔丁基氨基、甲基叔戊基氨基、哌啶子基、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶子基、甲基环丁基氨基、甲基环戊基氨基、甲基环己基氨基、甲基环庚基氨基、吡咯烷-1-基、2, 2, 5, 5-四甲基吡咯烷-1-基、N-甲基-N-金刚烷基氨基，尤其是二异丙基氨基。

代表性的式 I 化合物为：

N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐，

N, N-二异丙基-3-(5-甲酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺，及其(R)-



异构体,

N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲氧羰基苯基)-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-(5-乙酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(2-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(1-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺, 及其3(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3(R)-[5-(1(R^{*}), 2-二羟乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺, 及其1(S^{*})-异构体,

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(6-羟己基)苯基]-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[5-乙氧甲基-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[5-(3-氨基丙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[5-(3-乙酰氨基丙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[5-(2-氟乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

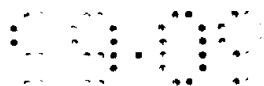
N, N-二异丙基-3-(5-氨基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-(5-叠氮基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(3-羟丙基)苯基]-3-苯基丙胺, 及其(R)-异构体,

N-环丁基-N-甲基-3-(2-羟基苯基)-3-苯基丙胺

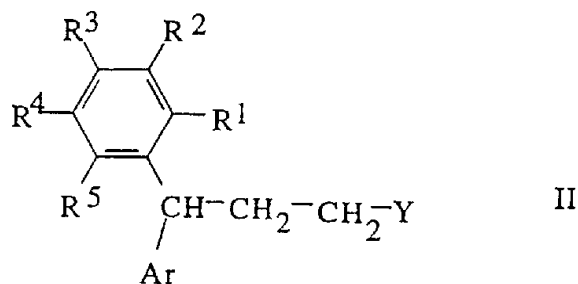
N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺,



N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺, 及其(R)-异构体。

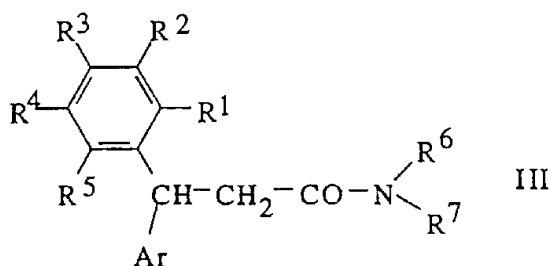
根据本发明, 式 I 化合物可由已知方法制得, 尤其是

a) 使式 II 化合物



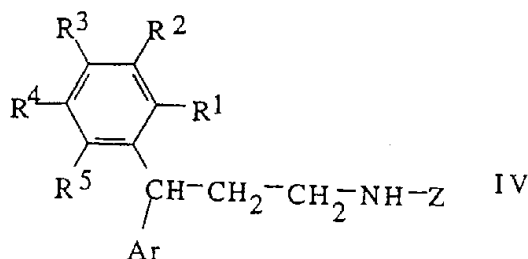
其中R¹至R⁵和Ar同上述式 I 化合物中所定义, Y是离去基团, 与胺HNR⁶R⁷反应, 其中R⁶和R⁷定义如上; 或者

b) 还原式 III 化合物



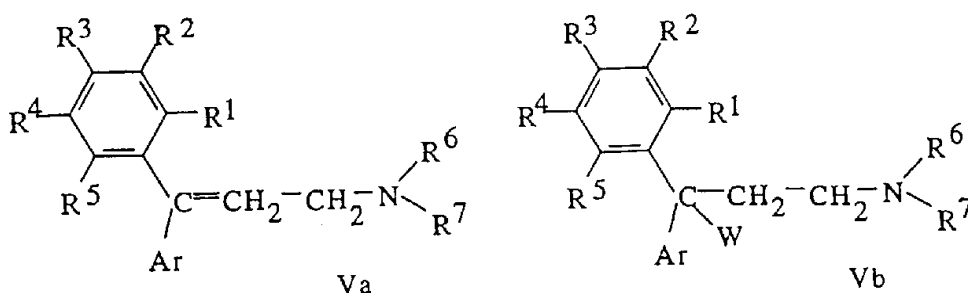
其中R¹至R⁷和Ar同式 I 化合物中所定义, 且可对任一羟基进行保护; 或者

c) 使式 IV 的仲胺进行N-烷化反应



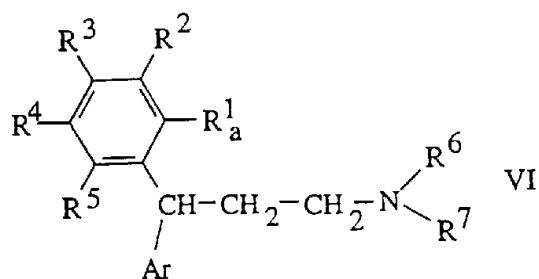
其中R¹至R⁵和Ar同式 I 化合物中所定义；且可对任一羟基进行保护，其中Z的定义与R⁶及R⁷相同；或者

d) 还原式Va或Vb化合物



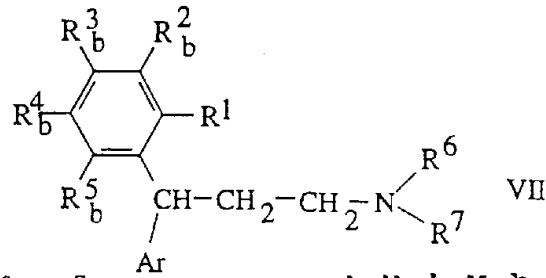
其中R¹至R⁷和Ar同式 I 化合物中所定义，且可对任一羟基进行保护，W表示羟基或卤素；或者

e) 将式VI化合物中的R^{1a}转化为羟基，



其中R²至R⁷和Ar同式 I 化合物所定义，且R^{1a}是羧基或烷氧基；或者

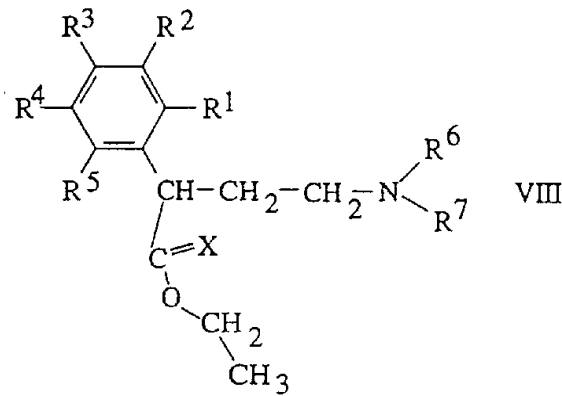
f) 将式VII化合物中的烯基还原为烷基，羟烷基或二羟基烷基，



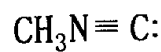
其中 R^1 、 R^6 、 R^7 和Ar同式 I 化合物中所定义，且 R^{2b} 至 R^{5b} 中有一者是烯基，而余者同上述 R^2 至 R^5 的定义；或者

g) 将上述式 I 化合物中 R^1 至 R^5 的一个或多个取代基，转化为 R^1 至 R^5 中的其它取代基；或者

h) 使式 VIII 化合物

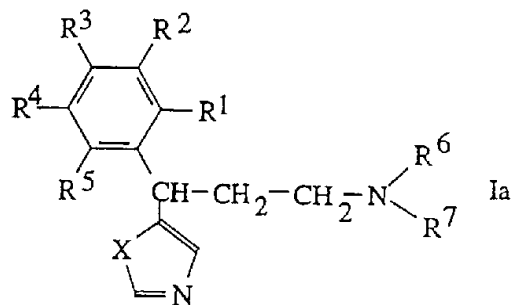


其中 R^1 至 R^7 同式 I 化合物中所定义，且X是氧或硫，与式 IX 化合物反应



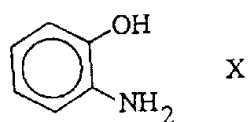
IX

形成式 I a 化合物

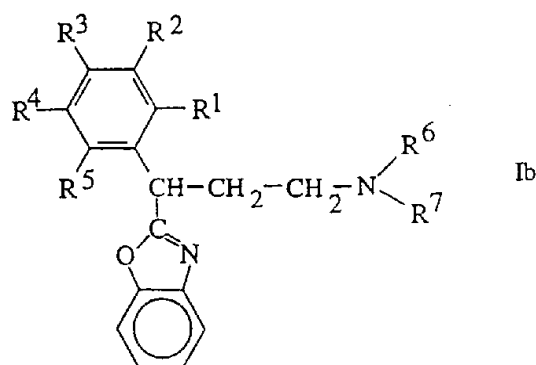


其中R¹至R⁷和X定义如上；或者

i) 使上述式VIII化合物，其中X是氧，与式X化合物反应

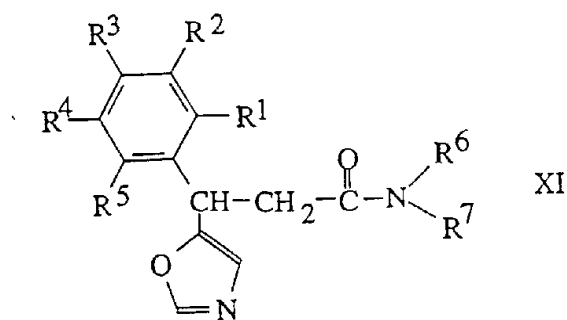


形成式I b化合物

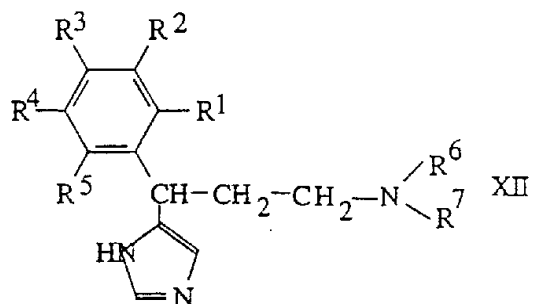


其中R¹至R⁷同式I化合物中所定义；或者

j) 将式XI化合物

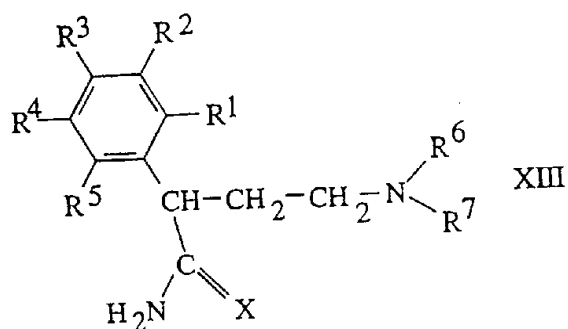


其中R¹至R⁷同式I化合物中所定义，转化为式XII化合物

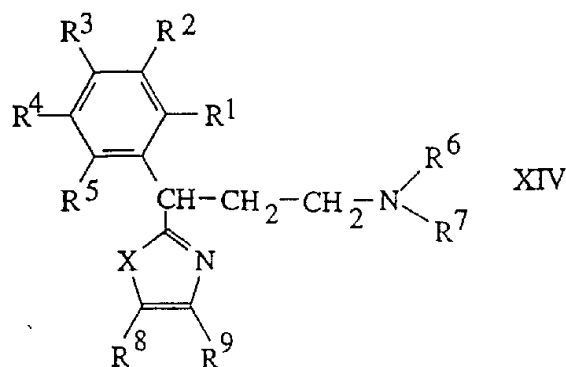


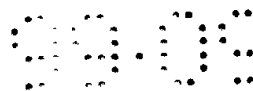
其中 R^1 至 R^7 同式 I 化合物中所定义；或者

k) 将式化XIII化合物



其中 R^1 至 R^7 同式 I 化合物中所定义，且X是氧或硫，转化为式XIV化合物





其中 R^1 至 R^7 及X同式 I 化合物中所定义，且 R^8 和 R^9 各为氢或烷基；且

i) 必要时，去掉所得化合物中的羟基保护基；

ii) 如果需要，利用生理上可接受的酸，将所制得的式 I 碱类转化为其盐类，反之亦然；和/或

iii) 如果需要，将所得旋光异构体混合物分离为单个对映异构体。

上述反应的适当反应条件对于本领域技术人员来说，参照类似的已知方法和如下特定实施例的合适条件是能轻易选定的。必要的起始物质是已知的或参照已知化合物的制备方法制备的。

根据上述ii)，将旋光异构体混合物分离为单个对映异构体的方法，举例而言，可通过其与手性酸形成的盐类的分级结晶，或在手性柱上进行色谱来分离。

根据适用的制药方法，本发明的式 I 化合物，呈游离碱形式或与生理上可接受的酸类形成盐，可制成适当的药剂形式，例如口服、肠胃外或经鼻喷雾使用的组合物。本发明的这类药物组合物包含有效量的式 I 化合物，以及可相容且药学上可接受的载体或稀释剂。载体可为任何惰性有机物或无机物，其适合经肠、经皮或肠胃外用，例如水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、淀粉乙二醇钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石及胶体二氧化硅等。这类组合物亦可包含其它药学活性物质，及常见添加剂，例如稳定剂、润湿剂、乳化剂、调味剂及缓冲剂等。

举例而言，本发明的组合物口服给药时，可制成固体或液体形式，例如片剂、胶囊、粉剂、糖浆剂及酞剂等，肠胃外给药时，可制成无菌溶液、悬浮液或乳液等。

上述化合物及组合物可用于同上述WO 89/06644或WO 94/11337的化合物相同的治疗适应症，即用于治疗乙酰胆碱介导的疾病，例如尿失禁，尤其是尿意失禁。特定化合物的剂量会随其强度、用药方式、病患年龄与体重及欲治疗的病况严重性而改变。举例而言，每日剂量可由每公斤体重约0.01mg至约4mg，以约0.05mg至约200mg的剂量单次给药或多次给药。



本发明将以下列非限定性实施例及药理试验进一步说明。

概 论

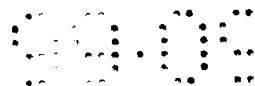
NMR数据是由Joel JNM-EX 270或Varian Unity 500光谱仪获得。在30℃下以四甲基硅烷(TMS)作为内标记录光谱。红外光谱是采用Perkin-Elmer 841型分光光度计记录。未校正的熔点是用Koeffler仪测定的。气相色谱是采用配备有10m HP-1柱的HP5940来进行的,且炉温以直线温度梯度模式加热。使氯化铝锂还原反应骤止皆采用V. Micovic与M. Mihailovic方法(有机化学杂志 18, 1190 (1953))。

实施例1

N-(5-羟基-3-氧戊基)-N-异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将N-(5-羟基-3-氧戊基)-N-异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙胺(2.75g, 7mmol)的THF(40ml)溶液加至氯化铝锂(LAH, 0.50g, 13mmol)中,常温搅拌此混合物2小时。骤止反应并蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯:三乙胺 19:1)。将游离胺溶于乙醚中并加入氯化氢的乙醚溶液结晶标题化合物。产量0.75g (27%); 熔点70-75℃;

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.17 (q, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.18 (d, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.84-3.07 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.76 (br, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.33 (d, 2H), 9.29 (d, 1H) 和 10.07 (br, 1H). 分析. ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$) C, H, N.



起始化合物N-(5-羟基-3-氧戊基)-N-异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙酰胺的制备如下:

1.1 反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酸

在氮气氛下, 于15分钟内将磷酰基乙酸三乙酯(22.4g, 0.10mol)的THF溶液(150ml)加至氢氧化钠(80%, 2.7g, 0.09mol)中。所生成的混合物回流15分钟, 然后加入于THF(50mL)中的2-苄氧基-5-甲基-二苯甲酮(15.1g, 0.25mol), 蒸馏除去大部份的THF。加入乙醇至溶液变澄清, 且继续回流数分钟。加水至总体积为1升, 用乙醚洗涤此混合液。加入盐酸至水相, 获得结晶物。通过结晶, 自乙醇中制得纯的反式异构体。产量10.4g (60%)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.03 (m, 2H) 7.12 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.30 (m, 1H) 和 7.33-7.39 (m, 3H).

1.2 反式-N-(5-羟基-3-氧戊基)-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酸

将DCC(5.2g, 17mmol)于THF(20mL)中的溶液加入反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酸(6.9g, 20mmol)、2-(2-异丙氨基乙氧基)-乙醇、三乙胺(2.5g, 25mmol)和羟基琥珀酰亚胺(2.8g, 24mmol)于THF(50mL)的溶液中。搅拌此反应混合物20小时。蒸发溶剂, 残留物进行硅胶层析(采用由甲苯至乙酸乙酯的梯度)。产量5.9g(62%)。

1.3 反式-N-(5-羟基-3-氧戊基)-N-异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯

基)-3-苯基丙酰胺

用Pd/C (10%, 0.5g) 氢化反式-N-(5-羟基-3-氧戊基)-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酸(5.9g, 12mmol)于乙酸(50mL)中的溶液, 历时16小时。过滤、蒸发溶剂, 留下的残留物进行硅胶层析(乙酸乙酯)。产量2.83(61%)。

实施例2

N-环庚基-N-甲基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

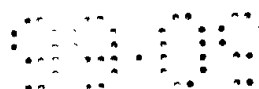
将N-环庚基-N-甲基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯丙酰胺(0.93g, 2.5mmol)的THF (20mL)溶液加至LAH(0.22g, 5.6mmol)中, 回流温度下, 搅拌此混合物30分钟。骤止反应, 蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(氯仿: 甲醇, 9:1)。将游离胺溶于乙醚中, 加入含氯化氢的乙醚, 制得胺盐。产量0.45g(46%); 熔点230-232℃。¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 1.27-1.70 (m, 10H), 1.88 (br, 1H), 2.05 (d, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.42 (br, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.85 (br, 2H), 3.34 (m, 1H), 4.30 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 7.05 (br, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 9.31 (s, 1H) 和 10.53 (br, 1H)。分析。(C₂₄H₃₃NO·HCl) C, H, N.

起始化合物N-环庚基-N-甲基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙酰胺的制备如下:

2.1 N-环庚基-反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙酰胺

将DCC(5.2g, 25mmol)的THF溶液(50mL)加入反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酸(实施例1.1, 6.9g, 20mmol), 环庚胺(2.6g, 23mmol), 三乙胺(2.0g, 20mmol)和羟基琥珀酰亚胺(2.4g, 21mmol)于THF(50mL)的溶液中。室温下, 搅拌此反应混合物1小时。加入另一份环庚胺(1.3g), 将反应混合物再搅拌1小时。过滤混合物, 蒸发滤液。将残留物溶于乙醚, 并顺序用盐酸(1M)、水及盐水洗涤。蒸发溶剂后, 用甲苯-己烷结晶残留物, 制得7.3g(83%)产物。



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.06 (br, 2H), 1.25-1.74 (m, 10H), 2.30 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.50 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.90-7.08 (m, 4H), 和 7.12-7.44 (m, 9H).

2.2 N-环庚基-N-甲基-反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酰胺

在室温下, 将N-环庚基-反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酰胺(4.4g, 10mmol) 和甲基碘(4g, 30mmol)在DMF(10mL)中的溶液, 加入氯化钠(80%, 1.2g, 40mmol)中, 搅拌此混合物60分钟。加入甲醇破坏多余的氯化钠, 然后将此混合物在甲苯与水之间分配。干燥有机层(MgSO_4)并蒸发溶剂。用甲苯-己烷结晶残留物, 制得4.4g(97%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (几乎1:1的几何异构体混合物)

δ 1.20-1.80 (m, 12H), 2.30 (m, 3H)
2.61 (s, 1.5H), 2.71 (s, 1.5H), 3.93 (m, 0.5H), 4.46 (m, 0.5H), 4.81 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.81 (m, 2H) 和 7.08-7.35 (m, 10H).

2.3 N-环庚基-N-甲基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙酰胺

将N-环庚基-N-甲基-反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙酰胺(3.15g, 7mmol)的醋酸(40mL)溶液, 用Pd/C(10%, 0.2g)氢化72小时。过滤反应混合物, 蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯: 乙酸乙酯, 9:1)。产量0.95g (37%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.26-1.98 (m, 12H), 2.02 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.15 (m, 2H) 和 7.25 (m, 5H).

实施例3

N-环己基-N-甲基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将N-环己基-N-甲基-反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙酰胺



胺(4.0g, 9mmol)的THF(90mL)溶液, 加入于THF(5mL)中的LAH(0.50g, 13mmol)中, 使此混合物室温搅拌2.5小时。骤止反应, 蒸发溶剂。所得油状物在乙酸(70mL)中用Pd/C(10%, 1g)氢化20小时。过滤并蒸发溶剂后, 残留物进行硅胶层析(氯仿: 甲醇, 99:1)。将游离胺溶于乙醚中并加入于乙醚中的氯化氢。产量1.2g(36%); 熔点179-183℃。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ

1.05 (m, 1H), 1.21-1.38 (m, 4H), 1.51 (d, 1H), 1.74 (br, 2H), 1.86 (br, 1H), 2.00 (d, 1H), 2.17 和 2.19 (s, 3H), 2.39-2.56 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 4.32 (q, 1H), 6.73 和 6.75 (d, 1H), 6.79 和 6.81 (t, 1H), 7.02 和 7.10 (d, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.33 (t, 2H), 9.34 (br, 1H) 和 10.78 (s, 1H). 分析. ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}\cdot\text{HCl}$) C, H, N.

起始化合物N-环己基-N-甲基-反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酰胺的制备如下:

3.1 N-环己基-N-甲基-反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酰胺

将DCC(5.2g, 25mmol)的THF溶液(50mL)加入反式-3-(2-苄氧基-5-甲基苯基)-3-苯基丙烯酸(实施例1.1, 6.9g, 20mmol), N-甲基-环己胺(2.6g, 23mmol), 三乙胺(2.0g, 20mmol)和羟基琥珀酰亚胺(2.4g, 21mmol)于THF(50mL)中的溶液中。搅拌此反应混合物2小时。加入第二份DCC(2.5g, 13mmol)与N-甲基-环己胺(1.5g, 13mmol), 并使此反应混合物搅拌16小时。加入乙醚与盐酸(1M), 用盐水洗涤有机相。蒸发有机层, 残留物进行硅胶层析(甲苯: 乙酸乙酯 9:1)。产量5.5g(63%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) (接近1:1的几何异构体混合物)

δ 0.88-1.06 (m, 2H), 1.16-1.39 (m, 5H), 1.55 (t, 2H), 1.67 (br, 1H), 2.21 (s, 1.5H), 2.23 (s, 1.5H), 2.56 (s, 1.5H), 2.67 (s, 1.5H), 3.67 (m, 0.5H), 4.05 (m, 0.5H), 4.82 (s, 1H), 4.85 (s, 1H),



6.57 (s, 0.5H), 6.59 (s, 0.5H), 6.84 (dd, 1H), 6.87 (d, 0.5H), 6.89 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.98 (d, 0.5H), 7.12 (dd, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 和 7.32 (m, 3H).

实施例4

N, N-二异丙基-3-(2-三氟甲基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将THF(7mL, 14mmol)中的甲硼烷·SMe₂复合物在弱的氮气流下温和回流30分钟。将N, N-二异丙基-3-(2-三氟甲基苯基)-3-苯基丙酰胺(1.55g, 4.2mmol)加入此回流溶液中, 并继续回流1小时。将此反应混合物在乙醚与氢氧化钠(1M)之间进行分配。蒸发有机层的溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯:三乙胺 9:1), 制得游离胺。将该游离胺溶于乙醚, 并添加氯化氢的乙醚溶液, 得到其盐酸盐, 所产生的油状物在乙醚中搅拌数次后, 产生结晶。产量0.39g(23%); 熔点143-144℃。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (q, 6H), 1.25 (dd, 6H), 2.53 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 4.38 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.74 (t, 2H) 和 10.25 (br, 1H). 分析. (C₂₂H₂₈NF₃·HCl) C, H, N.

起始化合物N, N-二异丙基-3-(2-三氟甲基苯基)-3-苯基丙酰胺的制备如下:

4.1 N, N-二异丙基乙酰胺磷酸二乙酯

将亚磷酸三乙酯(23g, 0.14mol)与N, N-二异丙基-2-溴乙酰胺(29g, 0.13mol)的混合物加热至110℃, 反应3小时, 生成35g(97%)产物。此产物不经纯化即可使用。

4.2 N, N-二异丙基-3-(2-三氟甲基苯基)-3-苯基丙烯酰胺

将N, N-二异丙基乙酰胺磷酸二乙酯(8.4g, 30mmol)的THF(20mL)溶液, 于30分钟内滴加至氢化钠(80%, 0.85g, 29mmol)中, 使温度保持30℃以下。加入2-三氟甲基-二苯甲酮(5.0g, 20mmol)的THF(20mL)溶液, 加热此反应混合物至50℃并维持此温度16小时。加入上述制备



的第二份磷叶立德 (ylide) (15mmol)。在50℃下反应24小时后, 使此混合物在乙醚与水之间分配。蒸发乙醚层, 残留物进行硅胶层析(甲苯: 乙酸乙酯 9: 1), 产量3.0g (41%), 其为E-与Z-异构体的混合物。符号a与b表示不同的异构体。¹H NMR (CDCl₃-d) δ 0.80 (d, 6Ha), 1.08 (d, 3Hb), 1.24 (t, 6Hb), 1.31 (d, 3Ha), 1.44 (d, 6Ha), 3.32 (m, 1Ha), 3.34 (m, 1Hb), 4.19 (m, 1Hb), 4.32 (m, 1Ha), 6.04 (s, 1Ha), 6.65 (s, 1Hb) 和 7.18-7.75 (m, 9Ha, 9Hb)。

4.3 N, N-二异丙基-3-(2-三氟甲基苯基)-3-苯基丙酰胺

在常压下, 将N, N-二异丙基-3-(2-三氟甲基苯基)-3-苯基丙烯酰胺 (2.95g, 8.1mmol) 的乙醇 (50mL) 溶液用Pd/C (10%, 300mg) 氢化24小时。滤掉催化剂, 蒸发部份溶剂, 结晶后回收产物。产量1.78g (60%)。

¹H NMR

(CDCl₃-d) δ 1.16 (m, 6H), 1.30 (m, 6H), 2.86 (dd, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 5.12 (m, 1H) 和 7.10-7.78 (m, 9H)。

实施例5

N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-(3-吡啶基)-丙胺二盐酸盐

将N, N-二异丙基-3-(2-甲氧基苯基)-3-(3-吡啶基)-丙酰胺 (2.8g, 8mmol) 的THF (25mL) 溶液添加至LAH (1.3g, 32mmol) 中。反应混合物回流4小时, 然后骤止反应并蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯: 三乙胺 99: 1), 制得2.2g。将产物 (1.3g, 4mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中, 冷却所得溶液至-78℃, 并滴加三溴化硼 (1g, 8mmol), 再使反应混合物于1小时内达到室温。用氢氧化钠 (1M) 和盐水洗涤此反应混合物, 干燥有机相 (MgSO₄) 并蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯: 三乙胺, 9: 1), 制得0.35g。将游离胺溶于乙醚, 加入含氯化氢的乙醚以产生二盐酸盐, 其为结晶且快速重排为硬玻璃状。



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.22 (dd, 6H), 1.28 (dd, 6H), 2.60 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.60 (t, 1H), 6.85 (t, 1H), 6.89 (d, 1), 7.11 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.90 (br, 1H) 和 10.14 (s, 1H).

起始化合物N, N-二异丙基-3-(2-甲氧基苯基)-3-(3-吡啶基)-丙酰胺的制备如下:

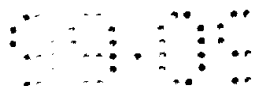
5.1 2-甲氧基苯基-3-吡啶基-甲酮

将2-溴苯甲醚(21g, 0.11mol)的乙醚(100mL)溶液,在45分钟内添加至镁屑中,同时加热。完成添加后,继续回流15分钟。将所得格利雅(Grignard)试剂冷却至 0°C ,并滴加3-氰基吡啶(10g, 0.10mol)的乙醚(100mL)溶液。该混合物回流数分钟。加入盐酸(20mL, 0.24mol)和2-丙醇(20mL),继续回流30分钟。加入水与乙醚,分液。碱化水相(2M NaOH)并用乙醚萃取。干燥合并的有机相(MgSO_4)之后蒸发,制得17g产物。粗制产物进行硅胶层析(甲苯:乙酸乙酯 19:1),制得3.75g(19%)产物。

^1H NMR (CDCl_3 -d) δ 3.76 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 4.53 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.75 (s, 1H) 和 8.94 (s,

5.2 N, N-二异丙基-3-(2-甲氧基苯基)-3-(3-吡啶基)-丙酰胺

将N, N-二异丙基乙酰胺磷酸二乙酯(diethyl N,N-diisopropylacetamide phosphonate)(实施例4.1, 9.3g, 33mmol)的THF(40mL)溶液,于15分钟内逐滴添加至氢化钠(80%, 1.0g, 33mmol)中。此混合物加热至 40°C ,历时15分钟,然后冷却至 5°C 并逐滴加入2-甲氧基苯基-3-吡啶基-酮(4.5g, 21mmol)的THF(10mL)溶液。此反应混合物升至室温并搅拌16小时。将此反应混合物在乙醚和水之间进行分配,干燥有机相(MgSO_4),之后蒸发,制得7.1g的固体物质。此产物经Pd/C(10%, 0.2g)在乙酸(50mL)中氢化48小时。过滤反应混合物,蒸



发溶剂。残留物在乙醚和盐酸(1M)之间分配, 分离不同相。碱化水相(2M氢氧化钠)并用乙醚萃取。干燥合并的有机相(MgSO_4), 之后过滤。开始结晶时, 用己烷稀释该混合物。过滤得2.9g (40%)产物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ

1.14 (dd, 6H), 1.28 (d, 6H), 3.04 (dd, 2H), 3.38 (m, 1H),
3.74 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 5.00 (t, 1H), 6.84 (d, 1H),
6.92 (t, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 8.39 (m, 1H) 和
8.55 (d, 1H). 1H).

实施例6

N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙酰胺(3.1g, 9.4mmol)的THF(20mL)溶液添加至LAH(1.0g, 25mmol)中, 回流温度下, 搅拌此反应混合物2小时。加入另外的LAH(0.5g), 再回流2小时。骤止反应并蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯: 乙酸乙酯, 3: 1), 制得0.4g的游离胺, 其为淤浆状。将该胺溶于异丙醇/乙醚中, 加入含氯化氢的乙醚, 制得胺盐。产量0.32g(10%); 熔点152-154 $^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$

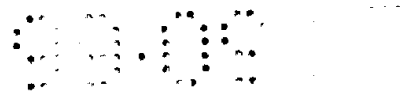
(DMSO- d_6) δ 1.19 (dd, 6H), 1.26 (dd, 6H), 2.57 (m, 2H),
2.86 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.36 (t, 1H),
6.69 (dd, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.29 (m, 1H),
7.32 (d, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.54 (m, 1H) 和 10.24 (br,
1H). 分析. ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NF}\cdot\text{HCl}$) H, N; C: 计算值, 72.1; 实测值,
72.6.

分析($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NF}\cdot\text{HCl}$)H, N; C: 计算值, 72.1; 实测值72.6.

起始化合物N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙酰胺的制备如下:

6.1 反式-N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙烯酰胺

于30分钟内, 将N, N-二异丙基乙酰胺磷酸二乙酯(实施例4.1, 8.4g, 30mmol)的THF(20mL)溶液逐滴加至氢化钠(80%, 0.85g, 25mmol)中, 温度保持于40 $^{\circ}\text{C}$ 以下。加入2-三氟甲基-二苯甲酮(4.0g, 20mmol)的THF(10mL)溶液, 室温下搅拌此反应混合物30分钟。将混合物在乙醚和



盐水之间分配。干燥有机层(MgSO₄), 之后蒸发, 制得结晶物。用己烷重结晶, 制得3.9g (60%)产物。

¹H NMR (CDCl₃-d) δ 0.85 (d, 6H), 1.39 (d, 6H), 3.29 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 7.10 (m, 3H) 和 7.30 (m, 6H).

6.2 N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙酰胺

将反式-N, N-二异丙基-3-(2-氟苯基)-3-苯基丙烯酰胺(3.25g, 10mmol)的溶液, 用Pd/C(10%, 300mg)在乙酸(30mL)中氢化24小时。滤掉催化剂, 蒸发溶剂, 制得3.1g (96%)产物。

¹H NMR (CDCl₃-d) δ 1.12 (q, 6H), 1.28 (q, 6H), 3.05 (d, 2H), 3.38 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.93 (t, 1H) 和 6.94-7.32 (m, 9H).

实施例7

(R)-N, N-二异丙基-3-(5-甲酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将含氯化氢的乙醚加入(R)-N, N-二异丙基-3-(5-甲酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺(0.81g, 2.4mmol)和2-丙醇的乙醚溶液中。过滤结晶, 得到0.4g (45%)的产物; 熔点178-179℃。[α]_{Hg} = -40° (c 1.1, 甲醇中)。 ¹H

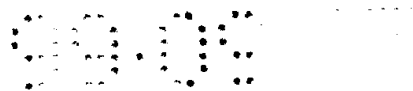
NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (d, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.58 (br, 2H), 4.38 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.65 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.86 (br, 1H) 10.99 (s, 1H). 分析. (C₂₂H₂₉NO₂·HCl) H, N; C: 计算值, 70.3; 实测值, 70.8.

分析(C₂₂H₂₉NO₂·HCl)H, N; C: 计算值, 70.3; 实测值, 70.8.

起始化合物(R)-N, N-二异丙基-3-(5-甲酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

7.1 (R)-N, N-二异丙基-3-(5-甲酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺

将DDQ(1.1当量.)加入如下组成的溶液中: (R)-N, N-二异丙基-



3-(2-羟基-5-羟甲基苯基)-3-苯基丙胺扁桃酸盐 (其制备如 WO 94/11337所述, 参见实施例1) (2.46g, 5mmol)、二氯甲烷(20mL)及磷酸缓冲液(pH7, 0.1mL)。随后加入氢氧化钠溶液(20mL, 1M)和乙醚, 分离不同相。用二氯甲烷-乙醚(2:1)萃取水相两次。干燥有机相(MgSO₄), 之后蒸发。残留物用乙酸乙酯-己烷结晶制得1.35g(80%)产物。

实施例8

(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(7-羟基-2-氨基-5-氧杂庚基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺 二-(S)扁桃酸盐

将氰基硼氢化钠(0.25g, 3.9mmol)加入(R)-N, N-二异丙基-3-(5-甲酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺(实施例7.1, 1.25g, 3.7mmol)和2-乙氧基-(2-氨基)-乙醇(19.5g, 18mmol)在甲醇(10mL)中的溶液里。加入盐酸(浓), 调节pH至约3。3小时后, 调节pH至约1, 蒸发溶剂。残留物在乙醚与水之间分配, 蒸发溶剂, 残留物进行硅胶层析(氯仿:三乙胺:甲醇, 88:10:2)。将纯化的胺与(S)-扁桃酸(2当量)溶于2-丙醇-乙醚中, 结晶出所需产物(结晶不稳定且立刻变成油状物)。产量0.2g (7%); 熔点(分解)。

¹H NMR (游离胺) (CDCl₃-d) δ 1.05 (d, 6H), 1.09 (d, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.67 (m, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.45 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.18 (m, 1H) 和 7.26-7.33 (m, 4H)。

实施例9

(R)-N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲氧羰基-苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐
将(R)-N, N-二异丙基-3-(2-甲氧基-5-甲氧羰基-苯基)-3-苯基丙

胺(制备如W0 94/11337所述, 参见实施例1)(0.92g, 2mmol), 用Pd/C(10%, 50mg)在室温下氢化2小时。滤除催化剂, 用氯化氢处理溶液而得胺盐。产量0.66g(81%); 熔点177-178°C; $[\alpha]_D = -23^\circ$ (c 1.0, 甲醇)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (dd, 6H),

1.25 (dd, 6H), 2.48 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.38 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.85 (br, 1H), 10.74 (s, 1H). 分析. (C₂₃H₃₁NO₃·HCl) H, N, C.

实施例10

N, N-二异丙基-3-(2-羟甲基)苯基-3-苯基丙胺盐酸盐

将N, N-二异丙基-3-(2-羧基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐(1.88g, 5mmol)的THF(30mL)溶液添加至LAH(1.5g, 38mmol)中, 室温搅拌此反应混合物2小时。骤止反应, 蒸发溶剂。将残留物溶于热的乙醚-2-丙醇(100mL, 1:4), 再加入含HCl的乙醚。冷却后, 过滤产物, 于60°C下(真空)干燥。产量1.2g (68%); 熔点223-224°C。¹H NMR (DMSO-d₆)

δ 1.18 (t, 6H), 1.25 (q, 6H), 2.91 (m, 2H), 3.26 (与溶剂峰重叠, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 5.22 (s, 1H), 7.20 (q, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.40 (dd, 2H), 9.95 (s, 1H). 分析. (C₂₂H₃₁NO·HCl) H, N, C.

实施例11

(S)-N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(2-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

在乙醇(20mL)中, 将(S)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺(0.67g, 1.5mmol)用Pd/C (10%, 67mg)常压氢化一夜。滤除催化剂, 蒸发溶剂。残留物在乙醚与氢氧化钠(1M)之间

分配。用乙醚萃取水层。水洗合并的有机层，干燥(MgSO₄)，蒸发溶剂。将所得胺溶于乙醚-异丙醇中，并在乙醚中与氯化氢反应，制得胺盐。产量0.37g；熔点219-221℃； $[\alpha]_D -11.4^\circ$ (c=1.0, 甲醇)；

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.30 (d, 12H), 2.36-2.60 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 4.40 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.17-7.38 (m, 5H). 分析. (C₂₃H₃₃NO₂·HCl·0.2H₂O) C, H, N.

起始化合物(S)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-羟基)乙基苯基]-3-苯基丙胺的制备如下：

11.1 (S)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-乙烯基苯基)-3-苯基丙胺

氮气氛下，将(S)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(制备如WO 94/11337所述，参见实施例1)(8g, 12.7mmol)、Pd(OAc)₂ (28mg, 0.12mmol)、三-邻-甲苯基-膦(74mg, 0.14mmol)和三丁胺(5.9mL, 24.5mmol)在二甲基乙酰胺(50mL)中的混合物加热至60℃。通入乙烯气体至8巴压力。搅拌一夜后，将反应混合物冷却至室温。使氮气通过反应瓶，加入甲苯与水。用甲苯萃取水相，干燥合并的有机层(MgSO₄)，之后浓缩。残留物用氢氧化钠(1M)处理，用乙醚和甲苯萃取。干燥有机层(MgSO₄)，之后真空浓缩。残留物进行硅胶层析(乙酸乙酯-甲醇90:10至含0.06%NH₃的乙酸乙酯-甲醇90:10的梯度)。产量1g(18%)；

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (d, 12H), 2.20 (br, 2H), 2.37 (br, 2H), 3.0 (br, 2H), 4.38 (t, 1H), 5.0 (s, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 12H).

11.2 (S)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-羟乙基)-苯基]-3-苯基丙胺

氮气氛及0℃下，将(S)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-乙烯基

苯基)-3-苯基丙胺 (1g, 2.34mmol) 于THF (25mL) 中的溶液, 加至9-BBN (THF溶液, 0.5M, 11.7mL, 5.85mmol) 中。搅拌3小时后, 加入另外的9-BBN (2.3mL, 1.2mmol), 温度升至室温, 搅拌混合物0.5小时。再冷却至0℃, 顺序添加1M氢氧化钠 (10mL) 和H₂O₂ (30%水溶液, 10mL)。搅拌1小时后, 加水并用乙醚萃取此混合物。用水及盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO₄) 后浓缩。残留物进行硅胶层析 (乙醚至含1%NH₃的乙醚的梯度)。产量0.67g (64%)。¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.90 (d, 12H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.90-3.0 (m, 2H), 3.80 (br, 2H), 4.40 (t, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.10-7.38 (m, 11H).

实施例12

(R)-N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(2-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

标题化合物与起始化合物是以类似于实施例11所述制法制备的, 只是将(S)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺换为(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺 (其制备如W094/11337所述, 参见实施例1)。

产量0.35g (33%); 熔点209-215℃; [α]_D+9.8° (c=1.0, 甲醇);

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.29 (d, 12H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.61-3.72 (m, 4H), 4.40 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H). 分析. (C₂₃H₃₃NO₂·HCl·0.2H₂O) C, H, N.

起始化合物的制备:

12.1 (R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-乙烯基苯基)-3-苯基丙胺

产量 5.5 g (53%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (d, 12H),

2.20 (br, 2H), 2.37 (br, 2H), 3.0 (br, 2H), 4.38 (t, 1H),
5.0 (s, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H),
6.80 (d, 1H), 7.12-7.19 (m, 12H).

12.2 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-羟乙基)-苯基]-3-苯基丙胺

产量 1.2 g (75%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (d, 12H),
2.15 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.95 (m, 2H),
3.80 (br, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.98 (s, 2H), 6.80 (d, 1H),
6.96 (m, 1H), 7.10-7.35 (m, 11H).

实施例13

(R)-N, N-二异丙基-3-(5-乙酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

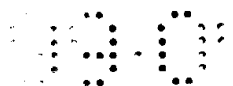
如实施例11所述, 处理(R)-N, N-二异丙基-3-(5-乙酰基-2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺(1g, 2.25mmol)。产量0.6g(68%); 熔点105-115 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -32.6^{\circ}$ (c 1.02, 甲醇);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18-1.28 (m, 12H), 2.5 (m, 3H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 4.38 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H), 7.73 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.90 (br, 1H), 10.70 (s, 1H). Anal. ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

起始化合物(R)-N, N-二异丙基-3-(5-乙酰基-2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

13.1 (R)-N, N-二异丙基-3-(5-乙酰基-2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺

氮气氛围及室温下, 向(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(实施例12)(10.2g, 21.23mmol)的DMF(100mL)溶液中依次加入三乙胺(2.58g, 25.47mmol), T10Ac(6.15g, 23.35mmol), 异丁基乙烯基醚(14mL, 106.14mmol), DPPP(0.87g, 2.12mmol)及Pd(OAc) $_2$ (0.24g, 1.06mmol)。将反应温度升高至100 $^{\circ}\text{C}$ 且搅拌3小时,



冷却至室温，过滤并用HCl (5%, 250mL)处理，再搅拌2小时。用二氯甲烷反复萃取反应混合物，干燥合并的有机层(MgSO₄)，过滤，蒸发溶剂。减压下，蒸馏出三乙胺及DMF，制得9g(98%)产物；

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.22 (m, 12H), 2.52-2.70 (m, 7H), 3.40 (br, 2H), 4.34 (t, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.17-7.40 (m, 10H), 7.82 (m, 1H) 和 7.92 (s, 1H).

实施例14

N, N-二异丙基-3(R)-[2-羟基-5-(1-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺富马酸盐

在乙醇中将N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1-羟乙基)-苯基]-3-苯基丙胺(2.7g, 6.05mmol)用Pd/C(0.27g, 10%)常压氢化2小时。滤除催化剂，蒸发溶剂。制得的油状物进行硅胶层析(甲苯：三乙胺，90：10)。将溶于热乙醇的富马酸(0.13g, 1.13mmol)添加至游离碱的乙醚溶液中，制得胺的富马酸盐，为白色结晶(0.44g, 83%)；熔点240-244℃；[α]_D+9.8° (c 1.02, 甲醇)；

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.05 (d, 6H), 1.26 (dd, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.59 (q, 1H), 6.53 (s, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.93 (dd, 0.5H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H). 分析·
(C₂₃H₃₃NO₂·C₄H₄O₄·0.3H₂O) C, H, N.

起始化合物N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺的制备如下：

14.1 N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1-羟乙基)-苯基]-3-苯基丙胺

将溶于无水THF的N, N-二异丙基-3(R)-(5-乙酰基-2-苄氧基苯

基)-3-苯基丙胺(其制备如实施例13.1所述)(3.5g, 7.90mmol)添加至LiAlH₄(0.2g, 5.41mmol)中。搅拌2小时后, 加入另外的LiAlH₄(50mg, 1.32mmol), 搅拌此反应混合物1.5小时。骤止反应, 蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯:E₃N 90:10), 制得2.74g (78%)的油状物, 其保存于室温时, 会缓慢结晶。

实施例15

(+)-N, N-二异丙基-3(R)-[5-(1-(R^{*}), 2-二羟基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺富马酸盐。

以类似于实施例14所述方法处理N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1(R^{*}), 2-二羟基乙基)苯基]-3-苯基丙胺(0.55g, 1.2mmol), 制得白色结晶, 0.32g (55%); 熔点196-200℃; [α]_D+13.5° (c 1.0, 甲醇); ¹H NMR

(CD₃OD) δ 1.28 (m, 12H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.42 (t, 1H), 4.57 (t, 1H), 6.7 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.36 (m, 2H). 分析.
(C₂₃H₃₃NO₃·C₄H₄O₄) C, H, N.

起始化合物N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1(R^{*}), 2-二羟基乙基)苯基]-3-苯基丙胺的制备如下:

15.1 N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1(R^{*}), 2-二羟基乙基)苯基]-3-苯基丙胺

向AD-mix-α (5.7g)在水(20mL)和叔丁醇(10mL)的冰冷溶液中加入溶于叔丁醇(10mL)的N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-乙烯基苯基]-3-苯基丙胺(实施例12.1) (1.74g, 4.1mmol)的溶液。搅拌1小时后, 移走冰浴, 再搅拌反应混合物21小时。加入Na₂SO₃(6g), 搅拌1小时后, 将反应混合物在水与乙酸乙酯之间分配。用乙酸乙酯萃取水层3次, 干燥合并的有机层(MgSO₄), 蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(乙

酸乙酯：三乙胺 90：10)，制得0.55g产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.9 (s, 6H), 0.95 (s, 6H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 4.41 (t, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.10-7.35 (m, 12H).

实施例16

(-)-N, N-二异丙基-3(R)-[5-(1(S*), 2-二羟基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺富马酸盐

以类似于实施例11所述方法处理N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1(S*), 2-二羟基乙基)苯基]-3-苯基丙胺(1.1g, 2.4mmol), 制得白色结晶, 0.25g(21%); 熔点208-211 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}-8^{\circ}$ (c 1.02, 甲醇); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD)

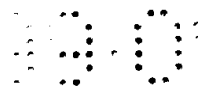
δ 1.28 (m, 12H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.03 (t, 2H), 3.51-3.53 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.42 (t, 1H), 4.54 (dd, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H). 分析. ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) C, H, N.

起始化合物N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(1(S*), 2-二羟基乙基)苯基]-3-苯基丙胺的制备, 是按照实施例15.1所述的方法处理N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-乙烯基苯基]-3-苯基丙胺(实施例12.1制得者)来进行的, 但用AD-mix- β 代替AD-mix- α . 产量1.2g(44%).

实施例17

(R)-[N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-[6-羟己基]-苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

按照实施例14所述方法, 处理N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(6-羟基己-1-烯基)苯基]-3-苯基丙胺(0.35g, 0.72mmol). 产量0.10g (31%); 熔点147-156 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}+8.2^{\circ}$ (c 1.01, 甲醇);



$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.25-1.32 (m, 16H), 1.45-1.54 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 3H), 2.51-2.59 (m, 1H), 3.0-3.10 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H). 分析.

($\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) C, N, H: 计算值, 9.6; 实测值, 8.3.

起始化合物(R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(6-羟基己-1-烯基)苯基]-3-苯基丙胺的制备如下:

17.1 (R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-甲酰基苯基)-3-苯基丙胺

氮气氛下, 将正丁基锂(2.5M己烷溶液, 19mL, 47.5mmol)加入保持在 -40°C 的(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(其制法如WO 94/11337所述, 参见实施例1)(8.9g, 18.52mmol)于无水乙醚(100mL)的溶液中。搅拌1.5小时后, 加入另外的正丁基锂(10mL, 25mmol), 再经2小时, 加入另外的正丁基锂(5mL, 12.5mmol)。搅拌反应15分钟, 加入DMF(6mL, 77.8mmol), 再搅拌20分钟后, 加入DMF(5mL, 64.8mmol)。升高反应温度至室温, 搅拌35分钟后, 依次加入 NH_4Cl (饱和)、水及乙醚。分液, 用乙醚萃取水层。干燥合并的有机层(MgSO_4), 蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯: 三乙胺 90: 10), 制得8g(100%)的黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90

(m, 12H), 2.12-2.40 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 4.44 (t, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.15-7.36 (m, 10H), 7.70 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

17.2 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(5-羧基戊-1-烯基)苯基]-3-苯基丙胺

在氮气氛及 -10°C 下, 将叔丁基醇钾(2.1g, 18.62mmol)加入含有溴化4-羧基丁基-三苯基磷(4.1g, 9.31mmol)的THF(25mL)混合物中。混合物变为橙色, 搅拌10分钟后, 加入(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧

基-5-甲酰基苯基)-3-苯基丙胺 (2g, 4.65mmol) 于THF (10mL) 中的溶液。搅拌4小时后, 加入盐酸(1M)及乙醚, 分离不同层。用乙酸乙酯萃取水层。干燥合并的有机层(MgSO₄), 蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(乙酸乙酯: 三乙胺 90: 10), 随后为甲醇), 制得3g含有微量三苯基磷的产物。此产物无需进一步纯化, 即可用于下一步骤。

17.3 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(6-羟基己-1-烯基)苯基]-3-苯基丙胺

如实施例10所述, 还原(R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(5-羧基戊-1-烯基)苯基]-3-苯基丙胺。产量0.35g (15%)。

实施例18

(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-二异丙氨基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

将(R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-二异丙氨基乙基)苯基]-3-苯基丙胺(0.6g, 1.13mmol)与浓HCl (25mL)回流过夜。用10M氢氧化钠碱化反应混合物, 并用乙醚萃取。干燥有机层(MgSO₄)后真空浓缩, 制得0.5g油状物, 在反相PEP-RPC HR 30/26制备柱上纯化此油, 使用乙腈(含0.1% TFA)与milliQ-水(含0.1% TFA)组成的梯度溶剂洗脱。合并纯馏份, 用乙醚和10M氢氧化钠萃取。所得乙醚溶液用含有氯化氢的乙醚处理。产量50mg (9%); $[\alpha]_D^{+1.4^\circ}$ (c 0.94, 甲醇);

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.27-1.34 (m, 12H), 1.36-1.42 (m, 12H), 2.50-2.58 (m, 1H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H).

分析: (C₂₉H₄₆N₂O·2HCl·0.4H₂O) C, H, N.

起始化合物N, N-二异丙基-3(R)-[2-苄氧基-5-(2-二异丙氨基乙基)苯基]-3-苯基丙胺的制备如下:

18.1 N, N-二异丙基-3(R)-(5-甲酰基甲基-2-苄氧基-苯基)-3-苯基丙胺

在氮气氛围及 -78°C 下, 将溶于二氯甲烷的 DMSO (1.1 mL, 15.5 mmol) 逐滴加入草酰氯 (0.64 mL, 7.74 mmol) 中。搅拌 10 分钟后, 加入 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-羟乙基)苯基]-3-苯基丙胺 (实施例 12.2) (2.3 g, 5.16 mmol) 的二氯甲烷溶液, 搅拌此反应混合物 1 小时。加入三乙胺 (5.4 mL, 38.7 mmol), 使温度升高至室温。将反应混合物溶于水和二氯甲烷中。干燥有机层 (MgSO_4), 真空浓缩, 产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

18.2 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-二异丙氨基乙基)苯基]-3-苯基丙胺

将二异丙基胺 (4.2 mL, 30 mmol) 溶于甲醇 (12 mL) 中。依次加入 5M HCl 的甲醇溶液 (2 mL)、于甲醇 (10 mL) 中的 N, N-二异丙基-3(R)-(5-甲酰基甲基-2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺 (5 mmol) 以及氰基硼氢化钠 (0.22 g, 3.5 mmol)。反应混合物室温搅拌过夜, 蒸发甲醇, 加入乙醚和水。干燥有机层 (MgSO_4), 真空浓缩, 制得 3g 粗产物, 产物进行硅胶层析 (甲苯: 三乙胺 95: 5)。产量 0.65g (25%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.88-0.91 (m, 18H), 1.20 (d, 9H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.87-3.10 (m, 4H), 4.34 (m, 1H), 4.98 (d, 2H), 6.75-6.97 (m, 2H), 7.10-7.30 (m, 11H).

实施例 19

(R)-N, N-二异丙基-3-(5-乙氧基甲基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺

将 (R)-N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-羟甲基-苯基)-3-苯基丙胺 (其制备如 WO 94/11337 所述, 参见实施例 1) (3.9g, 11.5 mmol) 和 Al_2O_3 (115g, 1.13 mol) 在乙酸乙酯 (0.5L) 中回流 60 小时。滤除 Al_2O_3 ,

蒸发乙酸乙酯。残留物进行硅胶层析(甲苯:三乙胺90:10),制得2.5g(59%)产物。将溶于温热乙醇中的富马酸(0.17g, 1.48mmol)添加至游离碱的乙醚溶液中(0.55g, 1.48mmol),制得富马酸盐;熔点174-177°C; $[\alpha]_D^{+5.5}$ (c 1.02, 甲醇);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.15 (t, 3H), 1.27-1.30 (m, 12H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 3.04 (dd, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18-7.37 (m, 4H). 分析. ($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$) C, H, N.

实施例20

N-异丙基-3-(5-羧基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将N-苄基-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-羧基苯基)-3-苯基丙胺(1.3g, 2.6mmol)溶于HOAc中。加入炭负载的钨(10%, 0.13g), 常温下氢化此混合物48小时。滤除催化剂, 蒸发溶剂。所生成的油状物在反相PEP-RPC HR 30/26制备柱上纯化, 使用乙腈(含0.1%TFA)及milliQ水(含0.1%TFA)组成的梯度溶剂洗脱。分16批完成纯化, 每次约100mg物质。合并纯馏份且冷冻干燥, 制得0.57g的三氟乙酸盐。将此结晶溶于1M HCl中, 冷冻干燥而制得0.4g (43%)盐酸盐, 其为白色结晶; 熔点155-160°C; $^1\text{H NMR}$

($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.17 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.72 (br, 1H), 2.80 (br, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.40 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.66 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H); 分析.
($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

起始化合物N-苄基-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-羧基苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

20.1 3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺

如实施例18.1所述, 使3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙醇

(16.5g, 41.5mmol) (其制备如WO 94/11337所述, 参见实施例1C) 进行反应。合并的有机层用2M HCl、10% NaHCO₃、水及盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 蒸发得到16g (98%) 黄色结晶产物, 其无需进一步纯化即可用于下一步骤; 熔点99-100°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.10 (dd, 2H), 5.0 (s, 2H), 4.98-5.10 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 7.16-7.38 (m, 12H), 9.65 (s, 1H).

20.2 N-苄基-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺

向N-苄基异丙胺 (34mL, 0.20mol) 的甲醇溶液 (80mL) 中, 加入含有5M HCl的甲醇溶液 (16.2mL, 80.9mmol), 再加入3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯丙醛 (16.0g, 40.5mmol) 于甲醇 (20mL) 中的溶液及氰基硼氢化钠 (1.78g, 28.3mmol)。所得溶液搅拌17小时。蒸发溶剂, 将乙醚加入所得淤浆中。水洗此溶液3次, 用MgSO₄干燥后蒸发。残留物进行硅胶层析 (己烷: 乙酸乙酯75: 25), 制得15.9g淤浆。将产物溶于乙醚, 加入溶于乙醚的HCl, 制得标题化合物的盐酸盐。生成的油状物用乙醚洗涤, 溶于10M氢氧化钠, 用乙醚萃取3次。使用硅胶层析 (使用二氯甲烷至含有1%三乙胺的二氯甲烷所的梯度) 纯化, 制得7g (33%) 产物, 为无色油状物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 4.50 (t, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.10-7.35 (m, 17H).

20.3 N-苄基-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-羧基苯基)-3-苯基丙胺

温和加热镁屑 (1.18g, 48.6mmol) 与碘 (一粒小结晶) 的混合物。氮气氛下, 将N-苄基-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺 (6.0g, 11mmol) 与1, 2-二溴乙烷 (0.2mL, 2.3mmol) 在无水的THF (25mL) 中的混合物, 逐滴加至该回流的混合物中。回流2小时后, 加入1, 2-二溴乙烷 (0.59mL, 6.8mmol)。此混合物在氮气保护下放置过夜。此混

合物再与1, 2-二溴乙烷(0.93mL, 10.8mmol)一起加至经加温的镁屑(1.18g, 48.6mmol)和碘(一小颗结晶)中。回流30分钟后, 将混合物冷却至室温并通入CO₂气体。3小时后, 加入氯化铵(水溶液, 15%, 50mL), 再加入乙醚(100mL)。分离不同层, 干燥有机层(MgSO₄), 浓缩而得5.8g油。粗产物进行硅胶层析(使用丙酮至含有5%乙醇的丙酮的梯度溶剂洗脱), 制得纯产物(1.3g, 23%), 为油状物。制得的N-苄基-N-异丙基-3-(2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺(3.1g)为此反应的副产物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.46-2.65 (m, 2H), 3.40 (br, 1H), 3.85 (br, 2H), 4.30 (br, 1H), 4.98 (br, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 15H), 7.95 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.20 (s, 1H).

实施例21

N-苄基-N-异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

如实施例20.3所述制备N-苄基-N-异丙基-3-(2-苄氧基-5-羧基苯基)-3-苯基丙胺(3.1g, 6.90mmol), 使其在浓HCl (30mL)中回流20小时。使反应混合物冷却至室温, 倒掉液体。剩余的油状物用水和乙醚洗涤, 然后溶于2-丙醇中。蒸发溶液并用10M氢氧化钠处理, 得到游离碱。硅胶层析(己烷: 乙酸乙酯 75: 25), 制得0.5g化合物, 在反相PEP-RPC HR 30/26制备柱上纯化, 使用乙腈(含0.1%TFA)与milliQ水(含0.1%TFA)的梯度溶剂洗脱。合并纯馏份, 用乙醚及10M氢氧化钠萃取。向所得的乙醚溶液中, 逐滴加入饱和的乙醚-HCl(气体)。过滤回收生成的盐酸盐结晶; 熔点115-122℃

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.28 (m, 6H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.72-2.97 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.82 (dt, 1H), 6.96-7.24 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.64-7.68 (m, 2H), 9.55 (d, 1H), 10.62 (br, 1H). 分析. (C₂₅H₂₉NO·HCl) C, H, N.

实施例22

(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(3-氨基丙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺二盐酸盐

将(R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-氨基乙烯基)苯基]-3-苯基丙胺(3.20g, 7.07mmol)溶于100%乙酸, 加入10%Pd/C(0.52g)。混合物在室温下氢化一夜(60psi)。滤除催化剂, 蒸发溶剂。将残留物溶于水, 用氢氧化钠(11M)碱化, 乙酸乙酯萃取, 干燥有机相(MgSO₄)之后蒸发。残留物进行硅胶层析(甲苯: 乙酸乙酯: 三乙胺: 甲醇, 20: 5: 1.5: 1)。得到的胺再次溶于乙醚, 小心加入经HCl饱和的乙醚溶液。滤出沉淀物, 制得0.30g (10%)产物;

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.29 (m, 12H), 1.88 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.55 (bs, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.37 (d, 2H); mp.

226-228 °C; [α]_D +11.5° (c=1.0, 甲醇). 分析.

(C₂₄H₃₆N₂O*2HCl) C, H, N.

起始化合物(R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-氨基乙烯基)苯基]-3-苯基丙胺的制备如下:

22.1 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-氨基乙烯基)苯基]-3-苯基丙胺

向(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(13.87g, 28.87mmol)(其制备如WO 94/11337所述, 参见实施例1)的DMF(140mL)溶液中加入三乙胺(5.00mL, 36.10mmol)、Pd(OAc)₂(0.32g, 1.44mmol)、三(邻-甲苯基)膦(1.76g, 5.77mmol)和丙烯腈(2.39mL, 36.10mmol)。氮气氛及115°C下, 将此反应混合物在装有回流冷凝管的密封烧瓶中搅拌过夜。浓缩所得的混合物, 残留物溶于乙醚, 用2M氢氧化钠水溶液和水洗涤。干燥有机相(MgSO₄), 然后将石油醚加入有机

相，形成沉淀物。用乙醇重结晶，制得5.50g(42%)产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.90 (s, 6H), 0.95 (s, 6H), 2.15 (q, 2H), 2.35 (q, 2H), 2.95 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.70 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.10-7.50 (m, 13H).

实施例23

(R)-N, N-二异丙基-3-[5-3-(乙酰氨基丙基)-2-羟基-苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

向(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(3-氨基丙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺(实施例22)(0.45g, 1.23mmol)的甲醇(45mL)溶液中加入醋酸酐(0.23mL, 2.47mmol)。室温下，搅拌此混合物3小时，蒸发至干。将残留物溶于水中，用11M氢氧化钠水溶液碱化，甲苯萃取。用 MgSO_4 将有机相干燥，过滤后蒸发。将所得胺溶于乙醚，小心加入经HCl饱和的乙醚溶液。滤出形成的沉淀物，制得0.55g (100%)产物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.27 (m, 12H), 1.75 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (m, 4H), 3.04 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.30 (m, 4H);

熔点171-175 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +3.6^\circ$ (c=0.5, 甲醇)。($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$)C, H, N.

实施例24

(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-氟乙基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

如实施例22所述处理(R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-氟基乙烯基)苯基]-3-苯基丙胺(实施例22.1), (4.00g, 8.84mmol), 但氟化反应是在常压下进行。产量1.35g (38%)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.14 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.32 (m, 4H); 熔点156-159 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}+4.0^\circ$ (c=0.5, 甲醇); 分析($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{H}_2\text{O} \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H; N: 计算值, 6.9; 实测值, 6.4.

实施例25

(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-氨基甲酰基乙基)-2-羟基-苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

在50 $^\circ\text{C}$ 下, 搅拌(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-氟乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺(实施例24), (2.00g, 5.48mmol)的浓盐酸溶液2小时, 然后蒸发。将残留物溶于水, 用11M氢氧化钠水溶液碱化并用甲苯萃取。干燥有机层(MgSO_4), 过滤后蒸发。层析残留物, 用甲苯: 乙酸乙酯: 三乙胺: 甲醇(7:2:1:1)洗脱。用乙醚-氯化氢制得产物。产量0.9g (39%); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.31 (m, 12H), 2.44 (t, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.39 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.32 (m, 4H);

熔点200-202 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}+7.6^\circ$ (c=0.5, 甲醇)。

分析($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.0\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

实施例26

(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-羧乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

将KOH(3.75g, 66.8mmol)加入(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-氨基甲酰基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺(得自实施例25, 0.50g, 1.31mmol)于乙醇(15mL)和水(10mL)的溶液中。所得混合物于100 $^\circ\text{C}$ 下

搅拌过夜。蒸发溶剂，残留物再次溶于水中，用乙醚洗涤。浓盐酸酸化水层，过滤回收沉淀物，用2M HCl洗涤。产物在反相PEP RPC HP 30/26制备柱(Pharmacia Biotech AB, Sweden)上纯化，使用含0.1% TFA的20-60%乙腈作为梯度洗脱液。合并级份，加入盐酸(2mL, 浓)，蒸发溶剂。残留物用甲醇-乙醚结晶，制得0.37g (0.96mmol, 74%)产物；¹H NMR (CD₃OD) δ 1.28 (m, 12H), 2.48 (m, 4H), 2.76 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.39 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.32 (m, 4H);

熔点205-207℃; [α]_D+3.7° (c=1.0, 甲醇)。分析(C₂₄H₃₃NO₃*1.0HCl) C, H, N.

实施例27

(R)-N, N-二异丙基-3-(5-氨基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺二盐酸盐

将(R)-N, N-二异丙基-3-(5-叠氨基-2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺(0.90g, 2.03mmol)溶于乙酸，加入10%Pd/C (210mg, 催化剂)。搅拌混合物，与氢气(1大气压)接触，室温反应过夜。滤除Pd/C催化剂，干燥(MgSO₄)，过滤后蒸发。粗产物进行硅胶层析(正己烷:乙醇:三乙胺, 7:3:1)。用乙醚/氯化氢制得盐酸盐。所生成的油状物冷冻干燥以除去水。产量0.30g (37%);

¹H NMR (DMSO) δ 1.13 - 1.33 (m, 12H), 2.47 (m, 2H), 2.82 (br, 1H), 2.98 (br, 1H), 3.57 (br, 2H), 4.38 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 10.05 (br, 2H), 10.13 (s, 1H);

熔点180-183℃; [α]_D+21.0° (c=0.1, 甲醇)。

分析(C₂₁H₃₀N₂O*2.0HCl*0.5H₂O) C, H, N.

起始化合物(R)-N, N-二异丙基-3-(5-叠氨基-2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

27.1 (R)-N, N-二异丙基-3-(5-叠氮基-2-苄氧基苯基)-3-苯基丙胺
向(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺
(10.00g, 20.81mmol)(其制备如W0 94/11337所述, 参见实施例1)和
镁(1.57g, 64.52mmol)在THF(50mL)中的混合物中, 加入1, 2-二溴乙
烷(3.59mL, 41.63mmol), 使此溶液自回流一阵子。回流此混合物1小
时后, 冷却溶液, 加入甲苯磺酰基叠氮(4.10g, 20.81mmol)的乙醚
(100mL)溶液, 持续搅拌并保持温度于0℃, 然后升高温度至室温, 反
应4小时。加入焦磷酸四钠十水合物(4.46g, 10.00mmol)于50mL水中
的溶液。滤除沉淀物, 蒸发滤液。用乙醚萃取残留物, 干燥有机相(MgSO₄)
后蒸发。残留物进行硅胶层析(正己烷: 乙醇, 8: 2)。产物用乙醇结
晶, 制得1.15g (13%)产品; IR (KBr) 2116(N₃) cm⁻¹; ¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.92 (d, 12H), 2.10 (m, 2H), 2.33 (m, 2H),
2.95 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.81 (d, 2H),
6.97 (s, 1H), 7.10 - 7.40 (m, 10H).

实施例28

(R)-N, N-二异丙基-3-(5-叠氮基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐
在-10℃下, 向(R)-N, N-二异丙基-3-(5-氨基-2-羟基苯基)-3-
苯基丙胺(0.25g, 0.76mmol)于0.78M HCl(5.35mL, 4.20mmol)溶液中
加入溶于水(0.4mL)的NaNO₂(0.05g, 0.76mmol), 搅拌此混合物20分
钟。将溶于0.4mL水的NaN₃(57mg, 0.88mmol)加入该混合物中, 于-10
℃搅拌此混合物30分钟。用11M氢氧化钠水溶液碱化此混合物(pH7-
8), 用乙醚萃取。干燥乙醚层(MgSO₄), 蒸发得到一油状物, 进行硅胶
层析(甲苯: 乙酸乙酯: 三乙胺, 7: 2: 1)。将产物溶于乙醚, 加入氯
化氢的乙醚溶液。滤出沉淀物, 得到淡棕色结晶(0.07g, 0.18mmol,
24%)。IR (KBr) 2111 (N₃) cm⁻¹;

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.29 (m, 12H), 2.50 (m, 2H), 3.04 (m,
2H), 3.68 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.81 (m,



2H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 4H); mp. 131-134 °C; $[\alpha]_D -5.0^\circ$
(c=0.1, 甲醇).

起始化合物(R)-N, N-二异丙基-3-(5-氨基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

28.1 (R)-N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-苯基丙胺

如实施例1.3所述, 处理(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(其制备如WO 94/11337所述, 参见实施例1)(7.30g, 15.2mmol)。产量4.47g (94%)。

28.2 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(4-甲基苯基偶氮基)苯基]-3-苯基丙胺

将 NaNO_2 (0.27g, 4.30mmol)加入盐酸(0.64mL, 7.70mmol, 浓)和对甲基苯胺(0.41g, 3.80mmol)在冰水(20mL)中的混合物里。使此混合物于0°C搅拌10分钟, 再加入(R)-N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-苯基丙胺(1.00g, 3.21mmol)的THF(3mL)溶液, 水(12mL)与氢氧化钠(0.69g, 17.32mmol)所组成的冰冷溶液。搅拌此混合物20分钟后, 用甲苯萃取, 干燥(MgSO_4), 蒸发而得一油状物, 层析(甲苯: 乙酸乙酯: 三乙胺, 8:1:1), 制得0.83g, 1.93mmol(60%)的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 (d, 6H),

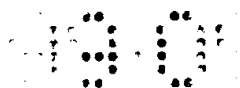
1.19 (d, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.43 (m, 5H), 2.79 (m, 1H),

3.32 (m, 2H), 4.57 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.24 (m, 3H),

7.36 (m, 4H), 7.66 (m, 4H).

28.3 (R)-N, N-二异丙基-3-(5-氨基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺

在75°C下, 将 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.23g, 12.8mmol)的水(10mL)溶液, 于15分钟内加入到(R)-N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(4-甲基苯基偶氮基)苯基]-3-苯基丙胺(0.55g, 1.28mmol)的乙醇(50mL)溶液中。分10份加入另外的无水 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1.23g, 12.8mmol)。加水至此溶液中, 再用乙醚萃取。干燥有机层(MgSO_4), 蒸发而得一油状物, 硅胶层析(正己



烷：乙醇：三乙胺，7：3：1)，制得油状物。将此产物溶于乙醇，加入氯化氢的乙醚溶液。蒸发溶剂，再次溶于水，真空干燥，制得0.25g (60%)产品。

实施例29

(R)-N, N-二异丙基-3-[2-羟基-5-(3-羟丙基)-苯基]-3-苯基丙胺盐酸盐

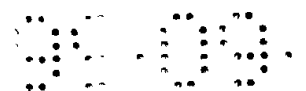
将(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-乙氧羰基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺(2.0g, 4.86mmol)的THF溶液(50mL)逐滴加至LAH(0.28g, 7.29mmol)中。搅拌2小时后，骤止反应并蒸发溶剂。残留物用乙醇-水重结晶。将产物溶于乙醇中，加入含氯化氢的乙醚。滤出白色结晶，得到0.82g (46%)产品；熔点204-207℃； $[\alpha]_D^{+12.8^\circ}$ (c=1.0, 甲醇)； ^1H .

NMR (DMSO) δ 1.18 (t, 6H), 1.24 (t, 6H), 1.63 (m, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.87 (br, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.57 (br, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.42 (t, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.30 (m, 4H) 分析.
($\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot 1.0\text{HCl}$) C, H, N.

起始化合物(R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-乙氧羰基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺的制备如下：

29.1 (R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基-5-(2-乙氧羰基乙基)苯基]-3-苯基丙胺

使膦酰基醋酸三乙酯(6.93mL, 34.92mmol)的THF(50mL)溶液逐滴加至NaH(0.84g, 29.10mmol, 80%)中。将所得混合物冷却至0℃，并逐滴加入(R)-N, N-二异丙基-3-(2-苄氧基-5-甲酰苯基)-3-苯基丙胺(其制备如实施例17.1所述)(5.00g, 11.64mmol)于THF(50mL)中的溶液里。混合物在0℃下搅拌3小时。蒸发溶剂，使残留物再次溶于甲苯，水洗两次。干燥有机层(MgSO_4)，蒸发溶剂而得5.0g (86%)产品。



29.2 (R)-N, N-二异丙基-3-[5-(2-乙氧羰基乙基)-2-羟基苯基]-3-苯基丙胺

如实施例1.3所述, 处理(R)-N, N-二异丙基-3-[2-苄氧基]-5-(2-乙氧羰基乙基)苯基]-3-苯基丙胺(3.0g, 5.98mmol)。产量

2.0 g (81%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.08 (d, 6H), 1.12 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 4.03 (q, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.28 (m, 5H).

实施例30

N, N-二异丙基-3-(5-乙氧基甲基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺

将(R)-N, N-二异丙基-3-(5-乙酰基-2-羟基苯基)-3-苯基丙胺(实施例7.1制备)(1.23g, 3.62mmol)溶于甲醇(20mL)。加入乙胺[3.62mL, 21.7mmol(6M盐酸甲醇溶液)]和氰基硼氢化钠(0.14g, 2.17mmol)。此混合物于室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 残留物进行硅胶层析(甲苯: 乙酸乙酯: 三乙胺, 7: 3: 1)。产物溶于乙醚, 加入含氯化氢的乙醚。所生成的油状物在乙醚中搅拌过夜而得结晶。产量0.70g (44%); 熔点140-142°C; $[\alpha]_D -5.0^\circ$ (c=0.5, 甲醇);

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1.30 (m, 15H), 2.59 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.42 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (t, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.50 (s, 1H)
分析. ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O} \cdot 2.0\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

实施例31

N-环丁基-N-甲基-3-(2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

室温下, 将N-环丁基-N-甲基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(1.60g, 3.44mmol)在醋酸中的溶液用Pd/C(160mg, 10%)氢化一夜。用氢氧化钠(11M)碱化此溶液, 过滤混合物。用乙酸乙酯萃取滤液,



干燥(MgSO_4), 蒸发溶剂。残留物进行硅胶层析(甲苯:三乙胺, 9:1)。将此游离胺溶于乙醚, 加入含氯化氢的乙醚, 制得一油状物。此油状物在2-丙醇中结晶, 制得0.90g (79%)产品; 熔点153-155 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.78 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.95 (br, 2H), 3.68 (m, 1H), 4.44 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.34 (d, 2H); 分析: ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}\cdot 1.0 \text{HCl}\cdot 0.3$ 2-丙醇) C, H, N.

起始化合物N-环丁基-N-甲基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

31.1 N-环丁基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺

将5M HCl-甲醇(3.50mL, 17.71mmol)加至环丁胺(4.50mL, 53.15mmol)的甲醇(14mL)溶液中。将此混合物加入至3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙醛中(实施例20.1)(3.50g, 8.86mmol), 再加入氰基硼氢化钠(0.389g, 6.20mmol)。使此反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 残留物进行硅胶层析(甲苯:乙酸乙酯:三乙胺, 92:4:4)。产量2.61g (65%); ^1H NMR

(CDCl_3) δ 1.57 (m, 5H), 2.14 (m, 4H), 2.47 (t, 2H), 3.16 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.10-7.47 (m, 12H).

31.2 N-环丁基-N-甲基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺

将5M HCl-甲醇(0.46mL, 2.32mmol)、甲醛(0.870g, 28.97mmol)与氰基硼氢化钠(0.255g, 4.056mmol)加至N-环丁基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(2.61g, 5.79mmol)的甲醇(8mL)溶液中。此反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 残留物进行硅胶层析(己烷:三乙胺, 9:1)。产量1.59g (59%); ^1H NMR (CDCl_3) δ



1.59 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.06 (s, 3H),
2.16 (m, 4H), 2.68 (m, 1H), 4.38 (t, 1H), 5.00 (s, 2H),
6.72 (d, 1H), 7.12-7.58 (m, 12H).

实施例32

N-环戊基-N-甲基-3-(2-羟基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

如实施例31所述, 处理N-环戊基-N-甲基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(2.46g, 5.14mmol)。粗产物不进行层析, 用乙醇/水结晶。产量1.24g (70%),

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 1.48 (br, 1H), 1.66 (br, 2H), 1.85 (br, 1H), 2.46 (br, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.87 (br, 2H), 3.53 (m, 1H), 4.35 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.27 (t, 3H), 7.33 (d, 2H), 9.57 (br, 1H), 10.85 (br, 1H);

熔点169-172°C; 分析($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}\cdot\text{HCl}$) C, H, N.

起始化合物N-环戊基-N-甲基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

如实施例31.1所述, 使3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(其制备如实施例20.1所述)(7.00g, 17.71mmol)与环戊胺反应。产量4.9g (59%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (m, 2H),

1.40-1.80 (m, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 7.10-7.45 (m, 12H).

32.2 N-环戊基-N-甲基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺

如实施例31.2所述, 处理N-环戊基-3-(2-苄氧基-5-溴苯基)-3-苯基丙胺(3.50g, 7.53mmol)的溶液。产量2.46g (68%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.10-1.80 (m, 8H), 2.19 (m, 5H), 2.36 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.98 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.10-7.50 (m, 12H).



实施例33

N, N-二异丙基-3-(2-氨基苯基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将LAH(0.94g, 24.8mmol)加入N, N-二异丙基-3-(2-氨基苯基)-3-苯基丙胺(1.6g, 4.98mmol)的THF(90mL)溶液中。使此混合物于室温搅拌72小时。骤止反应, 蒸发溶剂。粗制残留物在反相PEP RPC HR 30/26制备柱(Pharmacia Biotech AB, Sweden)上纯化, 使用含1%TFA的20%乙腈洗脱。将盐酸加入纯的馏出液中, 蒸发溶剂。残留物再次溶于水, 冷冻干燥而得88mg(5%)产品; 熔点: 138 - 142 °C;

^1H NMR (DMSO) δ 1.25 (m, 12H), 2.47 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.59 (br, 2H), 4.58 (t, 1H), 7.20 - 7.37 (m, 5H), 7.42 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 9.94 (br, 2H).

分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, H, N: 计算值: 8.5; 实测值: 7.9.

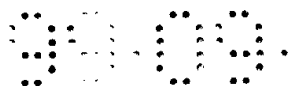
起始化合物N, N-二异丙基-3-(2-氨基苯基)-3-苯基丙胺的制备如下:

33.1 2-(3, 5-二甲基-4-羟基苯基偶氮基)二苯甲酮

在搅拌条件下, 将冰(500mL)、盐酸(16.8mL, 202mmol, 浓)、2-氨基二苯甲酮(20.00g, 101mmol)和 NaNO_2 (9.0g, 131mmol)的淤浆加至2, 6-二甲基苯酚(18.40g, 151mmol)和氢氧化钠(16.20g, 404mmol)的冰水(100mL)溶液中。20分钟后, 用乙醚萃取此混合物。用盐酸(6M)、 NaHCO_3 (水溶液)洗涤有机相、干燥(MgSO_4)后蒸发溶剂。粗制残留物进行硅胶层析(甲苯), 合并纯洗脱液, 蒸发而得红色油状物。此油状物用己烷/甲苯结晶, 制得7.73g(23%)产品。

33.2 2-(3, 5-二甲基-4-甲苯磺酰氧基苯基偶氮基)二苯甲酮

将2-(3, 5-二甲基-4-羟基苯基偶氮基)二苯甲酮(7.73g, 23.41mmol)和甲苯磺酰氯(9.4g, 49mmol)在吡啶(20mL)中的混合物,



于90℃搅拌9小时。加水并用乙醚萃取此混合物。用氢氧化钠(2M)和盐酸(2M)洗涤有机相,干燥(MgSO₄),蒸发溶剂。产物在乙醇中结晶,得到7.6g(67%)产品。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.08 (s,

6H), 2.49 (s, 3H), 7.05 (s, 2H), 7.37 (m, 4H), 7.48 (m, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.82 (m, 5H).

33.3 N,N-二异丙基-3-[2-(3,5-二甲基-4-甲苯磺酰氧基苯基-偶氮基)苯基]-3-苯基丙烯酰胺

如实施例4.2所述,处理2-(3,5-二甲基-4-甲苯磺酰氧基苯基偶氮基)二苯甲酮(7.22g, 14.9mmol),但其是与3当量的N,N-二异丙基乙酰胺磷酸二乙酯及氯化钠反应。产量4.5g(50%)。¹H NMR (CDCl₃) δ

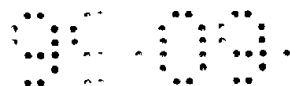
0.72 (d, 3H), 0.82 (br, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 6.05 and 6.63 (s, 1H), 7.00 - 7.90 (m, 15H).

33.4 N,N-二异丙基-3-[2-(3,5-二甲基-4-羟基苯基-偶氮基)苯基]-3-苯基丙烯酰胺

将氢氧化钾(10.3mL, 6M)和N,N-二异丙基-3-[2-(3,5-二甲基-4-甲苯磺酰氧基苯基-偶氮基)苯基]-3-苯基丙烯酰胺(3.5g, 5.74mmol)在乙醇(110mL)中的溶液回流1小时。用盐酸(浓)酸化此混合物,蒸发溶剂。使残留物在甲苯与水之间分配。干燥有机层(MgSO₄),蒸发溶剂。粗制残留物进行硅胶层析(甲苯:乙酸乙酯,9:2)。产量1.3g(50%)。¹H NMR

(CDCl₃) δ 0.71 (d, 3H), 0.80 (br, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.40 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 5.52 (brd, 1H), 6.05 and 6.60 (s, 1H), 7.00 - 7.80 (m, 11H).

33.5 N,N-二异丙基-3-(2-氨基苯基)-3-苯基丙烯酰胺



如实施例28.3所述，处理N, N-二异丙基-3-[2-(3, 5-二甲基-4-羟基苯基-偶氮基)苯基]-3-苯基丙烯酰胺(2.58g, 5.68mmol)。粗制残留物自乙醇水溶液制得结晶。产量1.23g (67%)。

实施例34

N, N-二异丙基-3-(苯并噁唑-2-基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将N, N-二异丙基-3-乙氧羰基-3-苯基丙胺(2.51g, 8.6mmol)、75%乙醇水溶液(15mL)与2M NaOH (8.5mL, 17mmol)的混合物回流一夜。蒸发溶剂后，用2M HCl酸化残留物，蒸发溶剂。氮气氛下，使残留的半结晶油状物混合物与邻氨基苯酚(1.8g, 16.5mmol)及多磷酸(12g)一起在200℃加热2小时。将稍冷却的硬固体溶于水，用乙醚洗涤一次。碱化水相(11M NaOH)，用乙醚萃取两次。干燥合并的有机相(Na_2SO_4)，蒸发溶剂。粗产物进行硅胶层析(石油醚/三乙胺, 97:3)。自乙醚沉淀出纯胺盐酸盐，白色结晶，1.27g (39%); 熔点197-198℃;

^1H NMR (CDCl_3) δ

1.49 (m, 12H), 2.80-3.20 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 4.45 (t, 1H), 7.25-7.48 (m, 8H), 7.70 (m, 1H), 11.48 (br, 1H).

起始化合物N, N-二异丙基-3-乙氧羰基-3-苯基丙胺的制备如下:

34.1 N, N-二异丙基-3-氨基-3-苯基丙胺

用石油醚洗涤氯化钠(2.82g, 94mmol)的80%矿物油分散液，并在氮气流中干燥。加入无水DMF(100mL)。于20分钟内，将苄基氯(12.1g, 103mmol)加至搅拌的悬浮液中。使温度升高至大约45℃。再搅拌混合物15分钟。加入2-氯乙基-二异丙胺(15.4g, 94mmol)。此胺在30分钟内全部耗尽。减压下，蒸发大部份的DMF，残留物溶于水/乙醚中。用乙醚萃取水相一次，用2M HCl蒸取合并的有机相两次。碱化合并的水相(11M NaOH)，用乙醚萃取两次。然后干燥合并的有机相(Na_2SO_4)，蒸发溶剂。粗产物进行硅胶层析(石油醚:三乙胺, 40:1)，制得标题化合物，16.8g (67%)，为无色液体。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.01 (m,



12H), 1.97 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 4.02 (dd, 1H), 7.17-7.40 (m, 5H).

34.2 N, N-二异丙基-3-氨基甲酰基-3-苯基丙胺

将N, N-二异丙基-3-氨基-3-苯基丙胺(11.6g, 47.5mmol)与H₂SO₄(90%, 100mL)混合, 此混合物于100℃下搅拌30分钟。将反应混合物倒入冰中, 碱化(11M NaOH), 用乙醚萃取两次。干燥合并的有机相(Na₂SO₄), 之后蒸发溶剂, 制得无色油状的标题化合物, 12.4g (100%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26 (m, 12H), 2.14 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.73 (t, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.86 (t, 1H), 6.06 (br, 2H), 7.51- 7.61 (m, 5H).

34.3 N, N-二异丙基-3-乙氧羰基-3-苯基丙胺

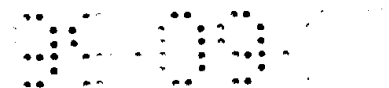
将N, N-二异丙基-3-氨基甲酰基-3-苯基丙胺(26.5g, 0.100mol)加入含有浓HNO₃(13.3g, 0.21mol)的乙醇水溶液(90%, 300mL)中, 回流五天。减压蒸发大部份的溶剂, 残留物与水/乙醚混合。水洗有机相一次。碱化(11M NaOH)合并的水相, 用乙醚萃取两次。然后干燥有机相(Na₂SO₄), 蒸发溶剂。粗产物进行硅胶层析(石油醚: 三乙胺, 97: 3), 制得无色液体的标题化合物, 20.1g (68.7%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (m, 12H), 1.21 (t, 3H), 1.81 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.40 (t, 2H), 3.66 (dd, 1H), 4.12 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H).

实施例35

N, N-二异丙基-3-(噁唑-5-基)-3-苯基丙胺盐酸盐

氮气氛下, 将刚蒸馏过的甲肼(1.66g, 40.4mmol)溶于无水THF(75mL)中, 使该混合物冷却至-78℃。将1.4M 正丁基锂(29mL, 40.5mmol)慢慢加入该溶液中, 再加入N, N-二异丙基-3-乙氧羰基-3-



苯基丙胺 (4.71g, 16.2mmol) 的 THF (10mL) 溶液。使反应温度升高至 -20℃, 并在此温度下用 HOAc (10mL) 骤止反应。蒸发溶剂, 残留物与乙醚/水混合。水洗有机相一次, 用 11M NaOH 碱化合并的水相, 用乙醚萃取两次。合并有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 蒸发溶剂。粗产物进行硅胶层析 (氯仿: 甲醇: 浓氨水, 490: 10: 1)。用 HCl 饱和的乙醚沉淀纯胺, 制得标题化合物, 为似玻璃的油状物, 1.4g (48%)。¹H NMR

(CD₃OD) δ 1.21-1.40 (m, 12H), 2.57 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 4.41 (dd, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

实施例 36

N, N-二异丙基-3-(咪唑-4(5)-基)-3-苯基丙胺二盐酸盐

将 N, N-二异丙基-3-咪唑-5-基-3-苯基丙酰胺 (0.76g, 2.6mmol) 与甲酰胺 (5mL) 混合。将混合物加热至 175℃, 反应 6 小时。真空 (1mmHg) 蒸发溶剂, 残留物在 1M HCl 与乙醚之间分配。碱化水相 (11M NaOH), 用乙醚萃取两次。干燥合并的有机相 (Na₂SO₄), 蒸发溶剂。将淡棕色油状物溶于乙醚, 再添加至氢化锂铝 (LAH) (0.70g, 5.4mmol) 的乙醚悬浮液中。反应混合物于室温下搅拌过夜。骤止反应, 蒸发溶剂。将粗制胺溶于乙酸乙酯, 用 HCl 饱和的乙醚沉淀出盐酸盐, 制得吸湿性结晶的标题化合物, 0.32g (35%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38

(m, 12H), 2.80 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.64 (br, 2H), 4.41 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.27-7.41 (m, 5H), 8.78 (s, 1H), 10.32 (br, 2H).

起始化合物 N, N-二异丙基-3-咪唑-5-基-3-苯基丙酰胺 (0.76g, 2.6mmol) 的制备如下:

36.1 3-氟基-3-苯基丙酸

将肉桂酸乙酯 (85.3g, 0.484mol)、氟化钾 (64.2g, 0.986mol) 和



氯化铵(38.9g, 0.726mol)与DMF水溶液(90%, 360mL)混合。混合物于105℃下搅拌7小时。过滤稍微冷却的混合物,蒸发大部份的DMF。残留物溶于乙醚和1M HCl中。用乙醚萃取水相两次。蒸发合并的乙醚相,将黑色油状物悬浮于乙醇(200mL)和2M NaOH(250mL)中,室温搅拌2小时。用盐水(200mL)和水(400mL)稀释该混合物,用乙醚洗涤两次。酸化后(2M HCl),用乙醚萃取水相三次。干燥有机相(MgSO₄),蒸发溶剂而得标题化合物,其为黑色油状物,74g(87%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05

(d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.68 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.4 (br, 1H), 3.76 (m, 1H) 4.19 (dd, 1H), 7.31 (m, 5H), 8.9 (br, 1H).

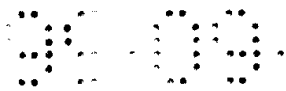
36.2 N, N-二异丙基-3-氰基-3-苯基丙酰胺

将3-氰基-3-苯基丙酸(67.7g, 0.389mol)溶于2-PrOH中。将溶于2-PrOH(200mL)的KOH(18.4g, 0.33mol)小心加入经过滤的上述酸溶液中,再加入乙醚(100mL),滤出沉淀物。将干燥后的酸的盐(51.9g, 0.24mol)悬浮于苯(400mL)中,小心加入草酰氯。使反应混合物于80℃搅拌2小时。蒸发溶剂,残留物与苯共蒸发两次。将棕色油溶于苯(200mL)中,于冰浴中冷却。在搅拌条件下,将二异丙胺(82g, 0.81mol)于苯(200mL)中的溶液,于45分钟内加入该反应混合物。使此混合物缓慢升温至室温,反应过夜。蒸发溶剂,残留物溶于乙醚和1M HCl中。依次用水、1M NaOH、水洗涤有机相,然后干燥(Na₂SO₄),蒸发溶剂而得标题化合物,其为深棕色油状物,41.7g(41%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.07 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.36 (m, 6H), 2.77 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.51 (br, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.50 (dd, 1H), 7.39 (m, 5H).

36.3 N, N-二异丙基-3-氨基甲酰基-3-苯基丙酰胺

将N, N-二异丙基-3-氰基-3-苯基丙酰胺(21.1g, 82mmol)溶于乙醇(130mL)和2M NaOH(100mL)中。加入过氧化氢(30%, 20.2mL, 200mmol),室温搅拌此混合物2小时。过滤所生成的沉淀物,水洗,干



燥，得到白色结晶的标题化合物，15.6g(69%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.31 (m, 6H), 2.51 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.41 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H), 5.7 (br, 1H), 6.4 (br, 1H), 7.21-7.42 (m, 5H).

36.4 N, N-二异丙基-3-乙氧羰基-3-苯基丙酰胺

如实施例34.3所述，处理N, N-二异丙基-3-氨基甲酰基-3-苯基丙酰胺(回流两天，未层析)，制得标题化合物，其为无色半结晶油状物，15.9g (93%); $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3) δ 1.19 (m, 9H), 1.36 (m, 6H), 2.53 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.4 (br, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 7.31 (m, 5H).

36.5 N, N-二异丙基-3-噁唑-5-基-3-苯基丙酰胺

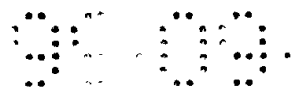
采用上述实施例35所述方法，由N, N-二异丙基-3-乙氧羰基-3-苯基丙酰胺开始。粗产物在硅胶上层析(石油醚:乙酸乙酯, 3:2)，制得标题化合物，其为淡黄色油状物，0.77g (46%);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.00 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.29 (m, 6H), 2.98 (m, 2H), 3.4 (br, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.79 (t, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.76 (s, 1H).

实施例37

N, N-二异丙基-3-(噁唑-2-基)-3-苯基丙胺盐酸盐

将实施例34.2制备的N, N-二异丙基-3-氨基甲酰基-3-苯基丙胺(4.05g, 15.4mmol)，1, 2-二氯乙基:乙基醚(2.32g, 16.2mmol)，水(0.300g, 16.6mmol)和甲酸(50mL)组成的混合物在75℃下搅拌3小时。蒸去甲酸，将残留物溶于水/乙醚中。碱化水相(11M NaOH)，用乙醚萃取两次。干燥有机相(Na_2SO_4)，蒸发溶剂。粗产物在硅胶上层析(石油醚:三乙胺, 97:3)。此纯胺用HCl饱和的乙醚沉淀得到盐酸盐，制得标题化合物，其为白色结晶，0.61g (12%); 熔点157-158℃;



$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}(d_6)$) δ 1.11 (m, 12H), 2.35 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 6H) 8.06 (d, 1H), 10.20 (br, 1H).

实施例38

N, N-二异丙基-3-苯基-3-(噻唑-2-基)丙胺盐酸盐

以实施例37所述的类似方法制备标题化合物。由N, N-二异丙基-3-苯基-3-硫代氨基甲酰基丙胺(1.11g, 4.0mmol)制得白色结晶的标题化合物, 1.12g (82%); 熔点155-156 $^{\circ}\text{C}$;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.37 (m, 12H), 2.75-3.15 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 4.45 (t, 1H), 7.25-7.36 (m, 6H), 7.71 (d, 1H), 11.30 (br, 1H).

起始化合物N, N-二异丙基-3-苯基-3-硫代氨基甲酰基丙胺的制备如下:

38.1 N, N-二异丙基-3-苯基-3-硫代氨基甲酰基丙胺

向实施例34.1制备的N, N-二异丙基-3-氨基-3-苯基丙胺(3.45g, 14.3mmol)和三乙胺(2.0g, 20mmol)在无水吡啶(10mL)中所组成的溶液中, 通入 H_2S 气体直到饱和。在于 H_2S 气氛及65 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5天。蒸发吡啶, 粗产物在硅胶上层析(氯仿: 甲醇: 浓氨水, 380: 20: 1), 制得标题化合物, 其为无色玻璃状油, 3.1g (78%):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.99 (m, 12H), 2.07 (m, 1H), 2.40 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 4.10 (t, 1H), 7.20-7.45 (m 5H), 7.7-8.1 (b, 1H), 8.0-8.5 (br, 1H).

实施例39

N, N-二异丙基-3-(4-甲基噻唑-2-基)-3-苯基丙胺盐酸盐

以实施例37所述的类似方法制备标题化合物。由实施例38.1制备的N, N-二异丙基-3-苯基-3-硫代氨基甲酰基丙胺(1.5g, 5.4mmol)与



2-氯丙酮(0.75g, 8.1mmol)制得标题化合物, 其为白色无定形物质, 1.1g (56%): 熔点178-181°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (m, 12H), 2.50 (s, 3H), 2.98 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.30-7.47 (m, 5H), 11.15 (br, 1H).

实施例40

N, N-二异丙基-3-(噻唑-5-基)-3-苯基丙胺盐酸盐

以实施例35所述的类似方法制备标题化合物。与N, N-二异丙基氨基-3-乙氧硫代羰基-3-苯基丙胺(1.14g, 3.7mmol)反应制得粗产物, 在硅胶上层析(石油醚:三乙胺, 97:3), 制得白色结晶的标题化合物, 0.19g (30%); 熔点193-194°C;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.1-3.4 (m, 12H), 2.85 (m, 4H), 5.56 (m, 2H), 4.29 (t, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H) 11.61 (br, 1H).

起始化合物N, N-二异丙基氨基-3-乙氧硫代羰基-3-苯基丙胺的制备如下:

40.1 N, N-二异丙基-3-乙氧硫代羰基-3-苯基丙胺

向实施例34.1制备的N, N-二异丙基-3-氨基-3-苯基丙胺(2.9g, 12mmol)在无水乙醇(50mL, 分子筛3Å)的冰冷溶液中, 通入HCl气体直至饱和。在HCl气氛及室温下搅拌反应过夜。小心蒸发溶剂, 残留油状物溶于无水吡啶(100mL)中。向此溶液中加入三乙胺(5.7g, 56mmol), 向所产生的深色悬浮液中通入H₂S气体直至饱和。使颜色为暗橄榄绿的反应混合物在H₂S气氛及65°C下静置过夜。蒸发溶剂, 残留物在1M HCl与乙醚之间分配, 碱化水相(11M NaOH), 用乙醚萃取两次。干燥有机相(Na₂SO₄), 蒸发溶剂。粗产物在硅胶上层析(氯仿:甲醇:浓氨水, 198:1:1), 制得标题化合物, 其为淡黄色液体, 1.24g (33%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.95 (m,



12H), 1.34 (t, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.37 (m, 3H), 2.98 (m, 2H), 4.10 (t, 1H) 4.46 (m, 2H), 7.13-7.39 (m, 5H).

实施例41

N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-(2-噻吩基)-丙胺富马酸盐

向氢化锂铝(LAH) (0.51g, 13.3mmol)于THF(30mL)中所形成的悬浮液中,加入N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-(2-噻吩基)丙酰胺(2.0g, 5.33mmol),加热至50℃,过夜。骤止反应混合物,蒸发溶剂。残留物溶于乙醚中,用2M HCl萃取两次,并用乙醚洗涤合并的水相两次。碱化水相(11M NaOH),用乙醚萃取三次,用盐水洗涤合并的有机相一次,干燥(MgSO₄),蒸发溶剂。自甲醇中结晶其富马酸盐,制得白色结晶的标题化合物,1.52g (58%):熔点203-205℃;

¹H NMR (DMSO) δ 1.00 (d, 12H), 2.02 (q, 2H), 2.33 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 4.62 (t, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.68-7.18 (m, 6H), 7.28 (t, 1H).

起始化合物N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-(2-噻吩基)丙酰胺的制备如下:

41.1 N, N-二异丙基-3-(2-噻吩基)丙烯酰胺

氮气氛下,混合2-溴噻吩(2.28g, 14.0mmol)、N, N-二异丙基丙烯酰胺(1.55g, 10.0mmol)、醋酸钨(II)(34mg, 0.15mmol)、三-邻-甲苯基膦(183mg, 0.6mmol)、三-正丁胺(2.04g, 11.0mmol)和无水DMF(5mL)。加热此混合物至130℃,反应9小时。将乙醚与水加入稍微冷却后的混合物中。用乙醚萃取水相两次。合并的有机相用2M HCl洗涤两次,水洗一次,再用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),蒸发溶剂。粗产物在硅胶上层析(石油醚:乙酸乙酯,4:1),制得黄色油状物,1.58g(66%):¹H NMR (CDCl₃) δ

1.35 (br, 12H), 3.9 (br, 1H), 4.1 (br 1H), 6.65 (d, 1H),
7.00-7.30 (m, 3H), 7.72 (d, 1H).

41.2 2-甲氧基苯基锂

将2-甲氧基溴苯(8.44g, 45.1mmol)溶于无水乙醚(15mL)中。使此混合物冷却至-78℃。加入正丁基锂(17.8mL, 45.0mmol), 于-78℃搅拌此混合物一小时, 再于-10℃搅拌20分钟。此芳基锂溶液要立即使用。

41.3 N, N-二异丙基-3-(2-甲氧基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺

将溴化铜(I)-二甲硫醚复合物(4.63g, 22.5mmol)溶于二甲硫醚(18mL)和乙醚(15mL)中。溶液冷却至0℃, 随后加入2-甲氧基苯基锂(实施例41.2)(45mmol)。10分钟后, 温度降至-78℃。加入三甲基甲硅烷基氯(4.89g, 45.0mmol), 再加入N, N-二异丙基-3-(2-噻吩基)丙烯酰胺(实施例41.1)(3.56g, 15mmol)的乙醚(20mL)溶液。使温度缓慢升高至室温, 过夜。用饱和NH₄Cl(10mL)与浓氨水(10mL)骤止反应。加入乙醚(80mL), 用硅藻土过滤混合物。用乙醚萃取水相两次。合并的有机相用盐水洗涤一次, 干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂, 粗产物在硅胶上层析(石油醚: 乙酸乙酯, 3: 1), 制得黄色油状物, 3.75g(73%):

¹H NMR

(CDCl₃) d 1.12 (t, 6H), 1.29 (t, 6H), 3.02 (m, 2H), 3.4 (br, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (m, 1H), 5.26 (t, 1H), 6.8-7.3 (m, 7H).

41.4 N, N-二异丙基-3-(2-羟基苯基)-3-(2-噻吩基)丙酰胺

将N,N-二异丙基-3-(2-甲氧基苯基)-3-(2-噻吩基)丙酰胺(2.37g, 6.9mmol)于二氯甲烷(35mL)中的溶液冷却至-78℃, 加入三溴化硼(5.9g, 23.57mmol)。反应混合物缓慢加热至室温。通过缓慢添加水(20mL)骤止反应。用NaHCO₃(固体)将pH调节至约为6, 用CH₂Cl₂萃取此混合物三次。用盐水洗涤合并的有机相一次, 干燥(MgSO₄)后蒸发溶剂。直接使用此粗产物(2.46g, 107%), 无需进一步纯化。

¹H NMR (CDCl₃)

δ 1.05 (d, 3H), 1.20 (m, 6H), 1.35 (d, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.4 (br, 1H), 4.0 (m, 1H), 5.24 (dd, 1H), 6.7-7.2 (m, 7H).

实施例42-54以及57与58是以实施例41所述方法制备的, 其是由适合的丙烯酸酰胺与芳基溴化物作为起始原料的。

实施例42

N, N-二异丙基-3-(2, 4-二羟基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺

粗产物用石油醚/乙酸乙酯结晶而得标题化合物, 0.41g, 为淡粉红色结晶: 熔点102-109℃, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.11

(m, 12H), 2.01 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H).

实施例43

N, N-二异丙基氨基-3-(2-甲氧基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺富马酸盐

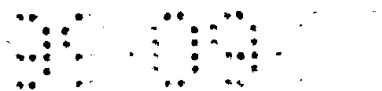
白色结晶, 0.95g: 熔点153-155℃; ¹H NMR (CD₃OD) δ

1.28 (m, 12H), 2.48 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.71 (t, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.89-7.03 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 3H).

实施例44

N, N-二异丙基-3-(2, 4-二甲氧基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺富马酸盐

白色结晶, 1.52g: 熔点103-109℃; ¹H NMR (CD₃OD) δ



1.28 (m, 12H), 2.46 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.66 (m, 2H),
3.77 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.60 (t, 1H), 6.46-6.58 (m,
2H), 6.68 (s, 2H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.09-7.26 (m, 2H).

实施例45

N, N-二异丙基-3-(3-甲氧基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐
白色结晶, 1.16g; 熔点95-97°C; ^1H NMR (CD_3OD) δ

1.28 (d, 12H), 2.49 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (m, 1H),
3.68 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.31 (t, 1H), 6.83 (m, 1H),
6.68-7.02 (m, 4H), 7.27 (m, 2H).

实施例46

N, N-二异丙基-3-(4-甲氧基苯基)-3-(2-噻吩基)-丙胺盐酸盐
白色无定形物质, 0.50g; 熔点157-160°C; ^1H

NMR (CD_3OD) δ 1.31 (m, 12H), 2.47 (m, 2H), 2.94 (m, 1H),
3.12 (m, 1H); 3.68 (br, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.28 (t, 1H),
6.87-7.00 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 3H).

实施例47

N-异丙基-N-甲基-3-(2-甲氧基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺富马酸盐
白色结晶, 1.32g; 熔点141-143°C; ^1H NMR (CD_3OD) δ

1.24 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.04 (m, 2H),
3.58 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.73 (t, 1H), 6.68 (s, 2H),
6.96 (m, 4H), 7.24 (m, 3H).

实施例48

N, N-二异丙基-3-苯基-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐

白色结晶, 0.74g; 熔点165-166℃; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ

1.28 (d, 12H), 2.52 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 3.13 (m, 1H),
3.70 (br, 2H), 4.34 (t, 2H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.20-7.42
(m, 6H).

实施例49

N-环己基-N-甲基-3-苯基-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐

白色结晶, 1.1g; 熔点197-199℃; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ

1.15-1.52 (br, 5H), 1.68 (br, 1H), 1.90 (br, 4H), 2.51 (br,
2H), 2.78 (s, 3H), 2.91-3.40 (m, 3H), 4.31 (t, 1H), 6.92-
7.04 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 6H).

实施例50

N, N-二乙基-3-苯基-3-(2-噻吩基)丙胺富马酸盐

白色结晶, 1.7g(总收率49%); 熔点135-137℃; ^1H

NMR (CD_3OD) δ 1.22 (t, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.90-3.26 (m, 6H),
4.30 (t, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.20-7.40
(m, 6H).

实施例51

N-异丙基-N-甲基-3-苯基-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐

白色结晶, 1.6g; 熔点139-144℃; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ

1.24 (m, 6H), 2.52 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.03 (m, 2H),
3.59 (m, 1H), 4.32 (t, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.20-7.40
(m, 6H).

实施例52

N-[3-苯基-3-(2-噻吩基)丙基]吡咯烷富马酸盐

用2-丙醇结晶, 1.1g; 熔点144-145℃;

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 2.02 (m, 4H) 2.31 (m, 2H), 2.97-3.42 (m, 6H), 4.29 (t, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.91-7.01 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 6H).

实施例53

N-[3-苯基-3-(2-噻吩基)丙基]哌啶盐酸盐

此盐酸盐用乙基甲基酮结晶制得, 0.84g; 熔点193-194℃;

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ

1.40-2.00 (b, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.82-3.80 (m, 6H), 4.29 (t, 1H), 6.91-7.03 (m, 2H), 7.20-7.42 (m, 6H).

实施例54

N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺盐酸盐

白色结晶, 2.1g; 熔点205-210℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

1.36 (m, 12H), 2.18 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 4.61 (t, 1H), 6.76-7.01 (m, 5H), 7.16 (d, 1H).

实施例55

(R*)N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺

向N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-2-噻吩基丙胺(20g, 0.06mol, 实施例54制备)的外消旋游离碱在无水乙醇(50g)的溶液中, 加入L-(+)-酒石酸(9.5g, 0.063mol)的乙醇(60g)溶液。滤出所形成的盐, 用乙醇/甲醇(10/1)结晶两次, 每克结晶使用10毫升, 制得白色结晶的标题化合物(6.8g, 14.1mmol): 熔点214-215℃; $[\alpha]_{\text{Hg}} = +17.3$



° (c=3.82, 甲醇)。

实施例56

(S*)N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺

自第一次结晶所得的母液中回收游离碱, 该晶析反应是为了获得实施例55的(R*)N, N-二异丙基-3-(2-羟基-5-甲基苯基)-3-(2-噻吩基)丙胺。如上所述, 此胺用过量5%的D-(-)-酒石酸的乙醇溶液处理, 制得白色结晶的标题化合物, 6.1g (12.7mmol); 熔点214℃; $[\alpha]_{\text{Hg}} = -17.5$

° (c=3.85, 甲醇)。

实施例57

N, N-二异丙基-3-苯基-3-(3-噻吩基)丙胺盐酸盐

白色结晶, 0.94g; 熔点141-142℃; $^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ

1.42 (m, 12H), 2.87 (m, 4H), 3.56 (br, 2H), 3.98 (t, 1H),
6.94 (dd, 1H), 7.27 (m, 7H), 11.4 (br, 1H).

起始化合物的制备如下:

57.1 N, N-二异丙基-3-(3-噻吩基)丙烯酰胺

用石油醚洗涤氯化钠的60%矿物油分散液(3.9g, 98mmol)数次, 氮气流下干燥。加入经钠处理的无水THF, 再加入N, N-二异丙基乙酰胺膦酸二乙酯(27.4g, 98mmol)。停止析出气体时, 以不使温度超过45℃的速度加入噻吩-3-甲醛(10.0g, 89.2mmol)的THF(50mL)溶液。室温搅拌1小时后, 用4mL水骤止反应, 再搅拌1小时。蒸发溶剂, 残余物溶于乙醚/2M NaOH中。有机相用水洗涤一次, 并用盐水洗涤一次, 干燥(Na_2SO_4), 之后蒸发。粗产物在硅胶上层析(石油醚: 乙酸乙酯, 4: 1), 制得标题化合物, 其为淡棕色油状物, 14.8g(70%): $^1\text{H NMR}$



(CDCl₃) δ 1.37 (b, 12H), 3.86 (br, 1H), 4.10 (br, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.59 (d, 1H).

实施例58

N, N-二异丙基-3-(2-咪喃基)-3-苯基丙胺盐酸盐

白色结晶, 60mg; 熔点139-141°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ

1.41 (br, 12H), 2.64 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.98 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 7.30 (m, 6H), 11.4 (br, 1H).

起始化合物的制备如下:

58.1 N, N-二异丙基-3-(2-咪喃基)丙烯酰胺

按照实施例57.1所述方法, 自糠醛制备标题化合物, 其为无色油状物, 11.2g (75%);

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (d, 12H), 4.0 (br, 2H), 6.41 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.38 (m, 2H).

实施例59

N, N-二异丙基-3-(N-甲基吡咯-2-基)-3-苯基-丙胺富马酸盐

将N, N-二异丙基-3-(N-甲基-吡啶-2-基)-3-苯基-丙酰胺(4.92g, 15.7mmol)于THF(75mL)中所形成的溶液, 滴入LAH(2.38g, 62.8mmol)的搅拌混合物中。于50°C继续搅拌过夜。用标准纯化方法制得黄色油状物, 分离得到富马酸盐, 2.74g (42%); 熔点134-6°C; ¹H NMR

(CD₃OD) δ 1.27 (d, 6H), 1.29 (d, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.97 (dt, 1H), 3.26 (dt, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.69 (七重峰, 2H), 4.08 (t, 1H), 6.05 (t, 1H), 6.16 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.71 (s, 2H) and 7.19-7.34 (m, 5H).

起始化合物的制备如下:



59.1 N, N-二异丙基-3-(N-甲基吡咯-2-基)-丙烯酰胺

参照实施例4.2, 由N-甲基-2-吡咯甲醛和N, N-二异丙基-二甲基膦酰基乙酰胺(N, N-diisopropyl-dimethyl phosphonacetamide)制备得到标题化合物, 制得产物7.61g (92%):

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.32 (d, 6H), 1.35 (d, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 6.13 (t, 1H), 6.55-6.66 (3H) 和 7.57 (d, 1H).

59.2 N, N-二异丙基-3-(N-甲基吡咯-2-基)-3-苯基-丙酰胺

以实施例41.3所述的类似方法, 由N, N-二异丙基-3-(N-甲基吡咯-2-基)-丙烯酰胺制备得到标题化合物, 制得4.92g(78%)产品: ^1H

$\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 0.85-1.32 (4d 旋转异构体, 12H), 2.91 (d, 2H), 3.31 (s, 3H) 3.45 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.65 (t, 1H), 6.07 (2H), 6.50 (dd, 1H) and 7.15-7.22 (5H).

实施例60

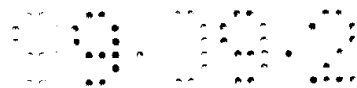
3-(N-甲基吡咯-2-基)-3-苯基-1-吡咯烷基丙烷富马酸盐

参照实施例59, 使用N, N-四亚甲基-二甲基膦酰基乙酰胺制备标题化合物, 制得950mg(36%, 总产率)产品: 熔点194-5°C;

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ

1.27 (d, 12H), 2.2-2.6 (m, 2H) 3.05 (m, 2H), 3.66 (sept., 2H), 4.03 (t, 1H), 6.02 (两个双峰, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.69 (s, 2H) 和 7.28 (m, 5H).

生物学评估



用活体外方法测试实施例制备的化合物的药理学活性。

活体外功能的研究

以击颈的方式杀死重约300g的雄性豚鼠并放血。膀胱的平滑肌束在Krebs-Henseleit溶液(pH7.4)中被解离开。肌束样本纵向置于恒温(37℃)控制的器官浴(5ml)中的2个挂钩上。其中一个挂钩是可调整的,且与测力传感器(FT03, Grass Instruments)连接。Krebs-Henseleit溶液中持续通入卡波金(93.5% O₂/6.5%CO₂),以维持pH为7.4。用Grass Polygraph(79D型)记录等长张力(isometric tension)。开始施加在每一个肌束上的静息张力约为5mN,使样本稳定至少45分钟。重复校正静息张力,稳定过程中洗涤样本数次。

用卡巴胆碱(氯化氨甲酰胆碱)作为标准的蕈毒碱受体激动剂。每批实验,通过两次连续添加次高浓度的卡巴胆碱(3×10^{-6} M),首先测试样本的存活性及其收缩反应的再现性。通过累积添加卡巴胆碱至器官浴(即逐步增加激动剂浓度,直到最大收缩反应),随后洗涤,来得到卡巴胆碱的浓度-反应曲线图,添加固定浓度的测试化合物(拮抗剂)至器官浴的前有至少15分钟的休息期。与拮抗剂一起培养60分钟后,得到卡巴胆碱的第二累积浓度-反应曲线图。反应是用相对于卡巴胆碱最大反应的百分数来表示的。无拮抗剂(对照组)与有拮抗剂时,卡巴胆碱的Ec₅₀值由图形导出并计算出剂量比值(r)。采用方程式(1)计算拮抗剂的解离常数K_B(Schild, H. I., Br. J. Pharmacol. Chemother, 1949, 4, 277-280),其中[A]是测试化合物的浓度:

$$K_B = [A] / r - 1 \quad (1)$$

所得K_B值示于下表1。



表 1

实施例编号	K _B 值nM	实施例编号	K _B 值nM	实施例编号	K _B 值nM
1	499	23	1.05	45	51
3	236	24	1.91	46	286
4	132	27	7.1	47	91
5	336	28	8.55	48	31
6	10	29	1.5	49	590
7	13	30	139	50	154
8	26	31	14	51	118
9	3.8	32	36	52	350
10	171	33	56	53	154
11	431	34	803	55	2
12	1.18	35	1773	56	360
13	15	36	2640	59	690
14	4.5	37	520	60	707
15	15	38	207		
16	32	39	235		
17	3.5	40	814		
18	172	41	7.6		
19	2.9	42	286		
20	3315	43	29		
22	2.8	44	2285		