

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C255/37



[12] 发明专利申请公开说明书

C07C 69/16 C07C 59/52
C07C 43/215 C07C 39/21
C07D333/16 C07D307/42
C07D213/30 A61K 31/05
A61P 37/00

[21] 申请号 02800121.4

[43] 公开日 2003 年 11 月 12 日

[11] 公开号 CN 1455766A

[22] 申请日 2002. 1. 17 [21] 申请号 02800121. 4

[30] 优先权

[32] 2001. 1. 18 [33] US [31] 60/262,074

[32] 2001. 9. 18 [33] US [31] 60/322,735

[86] 国际申请 PCT/CA02/00059 2002. 1. 17

[87] 国际公布 WO02/057219 英 2002. 7. 25

[85] 进入国家阶段日期 2002. 9. 17

[71] 申请人 维理生物技术公司

地址 加拿大大不列颠哥伦比亚省

[72] 发明人 陈庚辉 刘 卫 李建雄

麦尔康姆·约翰·韦伯斯特

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙鑫 徐金国

权利要求书 4 页 说明书 25 页

[54] 发明名称 治疗免疫疾病的新的 1,2 - 二苯基
乙烯衍生物

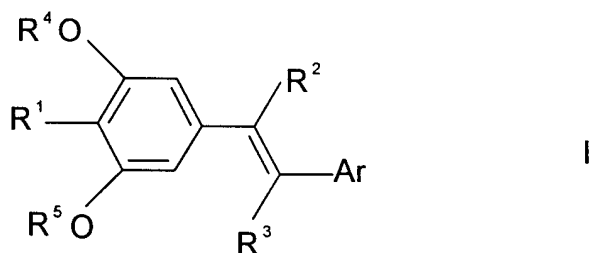
[57] 摘要

本发明提供一种新的 1, 2 - 二苯基乙烯衍生物及其药学可接受的盐, 制备这些化合物的方法, 它们的药物组合物, 以及这些化合物作为 T 细胞, 嗜中性白细胞, 巨噬细胞以及与它们有关的细胞因子的调节剂, 在治疗免疫的, 炎性的和自身免疫的疾病中的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、式 I 的化合物，或其盐：

5



其中 R¹ 选自：

10

- a) H,
- b) 未取代或取代的烷基，烯基，炔基，芳基或芳烷基，
- c) 卤素，
- d) CN,
- e) COOR⁶,
- f) NR⁷R⁸,
- g) S(O)₂NR⁷R⁸,
- h) COR⁹,
- i) OR¹⁰,
- j) S(O)_nR¹¹, n = 0-2,
- k) 取代或未取代的环状的或杂环基团；

15

R² 和 R³ 独立地选自由下面的基团组成的组：

20

- a) H,
- b) 未取代或取代的烷基，烯基，炔基，芳基或芳烷基，
- c) 卤素，
- d) CN,
- e) COOR⁶,
- f) NR⁷R⁸,
- g) S(O)₂NR⁷R⁸,
- h) COR⁹,
- i) OR¹⁰,

25

30

- j) $S(O)_nR^{11}$, $n = 0-2$,
- k) 取代或未取代的环状的或杂环基团;
- R^4 和 R^5 各自独立地选自由下面的基团组成的组:
- 5 a) H,
b) 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基,
c) 酰基;
 R^6 选自
- 10 a) H,
b) 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基;
 R^7 和 R^8 独立地选自由下面的基团组成的组:
- a) H,
b) 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基;
 R^9 选自
- 15 a) H,
b) 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基,
c) NR^7R^8 ;
 R^{10} 选自
- 20 a) H,
b) 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基;
c) 酰基;
 R^{11} 选自
- a) H,
b) 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基;
Ar 选自
- 25 a) 未取代的, 单或多取代的苯基, 条件是 R^2 和 R^3 不能同时为 H,
b) 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的五元杂环,
c) 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的六元杂环;
双键的构型为 Z 或 E 式。
- 30 2、权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自未取代的或取代的烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基。

- 3、权利要求1的化合物，其中R²和R³独立地选自由以下基团组成的组：
a).H, b).未取代的或取代的烷基，烯基，炔基，芳基或芳烷基。
- 4、权利要求3的化合物，其中R¹选自未取代的或取代的烷基，烯基，炔基，芳基或芳烷基。
- 5 5、权利要求1的化合物，其中R²和R³独立地选自由以下基团组成的组：
a).CN, b).COOR⁶, c).COR⁹。
- 6、权利要求5的化合物，其中R¹选自未取代的或取代的烷基，烯基，炔基，芳基或芳烷基。
- 7、权利要求2, 4或6的化合物，其中R¹选自未取代的或取代的烷基。
- 10 8、权利要求7的化合物，其中R¹为异丙基。
- 9、权利要求1的化合物，其中Ar选自 a).含有O, S和/或N的未取代的，单或多取代的五元杂环, b).含有O, S和/或N的未取代的，单或多取代的六元杂环。
- 10、权利要求13的化合物，其中Ar选自噻吩或呋喃。
- 15 11、式I的化合物，选自：
5-(1-苄基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚；
5-[1-(4-甲基苄基)-2-(4-甲基苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚；
5-[1-(3-氟苄基)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚；
5-[1-(3,5-二氟苄基)-2-(3,5-二氟苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚；
20 5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚；
2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈；
2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈；
5-(2,2-二苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚；
3-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈；
25 3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈；
1-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯；
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚；
2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶；
2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶盐酸盐；
30 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]噻吩；

- 2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚;
- 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]咪喃;
- 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚二乙酸酯;
- 2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙酸;
- 5 3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙酸。
- 12、一种药物组合物，包含如权利要求 1 所定义的式 I 化合物或其盐,以及一种药学上可接受的载体或赋形剂。
- 13、一种药物组合物，包含如权利要求 11 所定义的化合物或其盐，以及一种药学上可接受的载体或赋形剂。
- 10 14、权利要求 1 中定义的式 I 化合物用于治疗。
- 15、权利要求 11 的化合物用于治疗。
- 16、权利要求 1 或权利要求 11 的式 I 化合物在制备治疗包括 T 细胞，嗜中性白细胞，巨噬细胞以及与它们有关的细胞因子的调节的病症的药物中的应用。
- 15 17、权利要求 16 的应用，用于治疗包括免疫的，炎性的和自身免疫的病症。
- 18、治疗哺乳动物的免疫的，炎性的或自身免疫的病症的方法，包括给予患病的哺乳动物有效量的权利要求 1 或权利要求 11 的式 I 化合物或其盐。

治疗免疫疾病的新的 1,2-二苯基乙烯衍生物

5 发明背景

1,2-二苯基乙烯衍生物具有很广泛的活性,且以植物的天然成分广泛地分布在自然界中。人们对 1,2-二苯基乙烯衍生物一直很感兴趣,因为人们已经在一些天然存在的以及一些合成的 1,2-二苯基乙烯中观测到广泛的活性。活性包括抗菌的(Hu, K., 等人, *Canadian Journal of Microbiology*, 1998, 44, 1072), 抗白血病的(Mannila 等人, *Phytochemistry*, 1993, 33, 813), 制癌的(EP 641, 767), 以及蛋白-酪氨酸激酶抑制活性(Thakkar, K.等人, *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2950)。随着 5-(2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚从发光杆菌(Photorhabdus)中的分离,人们已经设计并合成了它的一系列类似物,用作治疗炎症和牛皮癣以及干预蛋白激酶的有用试剂或组分。(Webster 等人, WO 01/42231)。

15 众所周知, T 淋巴细胞(T 细胞)在调节免疫反应中起重要作用。T 细胞与多种细胞因子例如白细胞介素(IL), 肿瘤坏死因子(TNF), 干扰素(IFN)以及粒细胞巨噬细胞群体具有密切的联系。T 细胞的活化和增殖以及与它们相联系的细胞因子可调节免疫系统中以及致病的炎症中各种各样的生理学活动。例如, 某些 ILs 抑制剂对于 Th2 支配的疾病可能有好处, 而 IFN- γ 和 TNF- α 抑制剂
20 对于治疗 Th1 诱导的免疫疾病是有用的。

巨噬细胞是宿主防御体系的十分重要的组分,但它们也涉及在有些人类疾病的免疫期间组织损伤的形成。有效的拮抗剂可以阻断随后的炎症症状(皮肤变红, 浮肿, 疼痛以及功能不良)。CD86 表达, 一氧化氮以及 TNF- α 产物是体内巨噬细胞功能的试验指针。通过抗原递呈细胞, 包括树状细胞, 巨噬细胞
25 和活化的 B 细胞的 CD86 表达是与 T 细胞 CD28 相互作用所必须的, 这种相互作用是 T 细胞充分活化所必须的。一氧化氮是一种有效微生物的巨噬细胞产物。TNF- α 是一种在炎性细胞的补充和激化中十分重要的促炎细胞因子。

嗜中性白细胞在许多急性的和慢性的炎症性病症中对其它细胞型起支配作用。IL-8 是一种由嗜中性白细胞产生的趋化因子, 它除了对于单核细胞及
30 其它白细胞是趋化性的, 还可活化嗜中性白细胞。嗜中性的 IL-8 的负调节可

以通过防止进一步的嗜中性补充和活化,表现为有助于控制嗜中性的炎性活动的负反馈机制。

有些细胞因子可调节广泛的炎性和免疫反应,这些反应是感染或损伤和/或其它因素的结果。其它细胞因子具有更多特殊的功能。这些许多不同的细胞因子的功能与免疫细胞的复杂相互作用对适当的和最佳的免疫功能必不可少。T细胞的活化经常引发许多免疫的,炎性的和自身免疫疾病过程。相应地,可有效地干预细胞因子形成的化合物具有预防和治疗相关的病症的应用。

IL-2,一种 15-kDa 蛋白,是通过 T 细胞在抗原的刺激作用下分泌的,是正常的免疫响应性所必需的。IL-2 刺激 B 细胞和 T 细胞的增殖和活化,是一种可以导致细胞活化和增殖的有效细胞因子。IL-2 受体是在活化 B 细胞,脂糖处理的单核细胞以及许多 T 细胞上发现的。临床的研究表明 IL-2 活性的干涉可有效地抑制体内免疫反应 [T. A.Waldmann, Immunol. Today, 14, 270(1993)]。

另一个细胞因子是白细胞介素-8(IL-8),已经证明其为一种引发和持续炎症反应的有力物质。IL-8 也是已知的属于名称为嗜中性的活化肽或单核细胞衍生的嗜中性活化肽。它通过趋化作用吸引嗜中性白细胞并触发髓过氧化物酶的释放。IL-8 被认为与例如牛皮癣,过敏性反应,风湿病以及皮肤和肺的炎症等疾病有关。

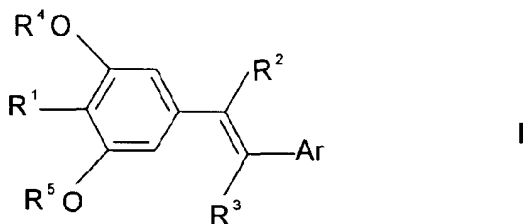
IFN- γ 是一种干扰素系列的成员,最初是在淋巴细胞的促有丝分裂诱导下产生的。IFN- γ 是由 CD4+ Th1 细胞, CD8 细胞, γ/Δ T 细胞以及活化的天然杀伤细胞分泌的。它起到活化淋巴细胞以提高抗微生物和抗癌效果的作用。另外,它还起到调节淋巴细胞亚型的增殖,分化和响应的作用。IFN- γ 是通过淋巴细胞促细胞分裂素的响应合成的,且可诱导主要组织相容性复合体(MHC)第 II 类抗原的表达。IFN- γ 可促进包括 MHC 上调的许多免疫反应的促炎方面。对于许多自身免疫疾病,与疾病结合的炎性过程都与提高的 IFN- γ 利用度有关。IFN- γ 可能对自身免疫病的进展或消退具有强的影响,该作用对特定的病症是专一性的。

调节这些细胞活性以及结合的细胞因子活性的试剂对于科学研究和医药是十分有用的。我们现在已经发现了许多新的 1,2-二苯乙烯化合物,且已经表明这些新的化合物对 T 淋巴细胞,巨噬细胞,嗜中性白细胞以及肥大细胞有

影响,且可调节各种免疫的和炎症的活性。相应地,本发明提供了新型化合物,它们的用途,药物组合物以及制备这些化合物的方法。

发明概述

5 本发明提供式 I 所示的新化合物及其药学上可接受的盐:



10

其中 R^1 选自: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基, c). 卤素, d). CN, e). COOR^6 , f). NR^7R^8 , g). $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, h). COR^9 , i). OR^{10} , j). $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $n=0-2$, 及 k). 取代或未取代的环状或杂环基团。 R^2 和 R^3 独立地选自由下面的基团组成的组: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基, c). 卤素, d). CN, e). COOR^6 , f). NR^7R^8 , g). $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$, h). COR^9 , i). OR^{10} , j). $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $n=0-2$, 及 k). 取代或未取代的环状或杂环基团。 R^4 和 R^5 各自独立地选自由下面的基团组成的组: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基, 以及 c). 酰基。 R^6 选自 a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基。 R^7 和 R^8 独立地选自由下面的基团组成的组: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基。 R^9 选自 a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基, 以及 c). NR^7R^8 。 R^{10} 选自 a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基, 以及 c). 酰基。 R^{11} 选自 a). H 和 b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基。Ar 选自 a). 未取代的, 单或多取代的苯基, 条件是 R^2 和 R^3 不能同时为 H, b). 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的五元杂环, 以及 c). 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的六元杂环。Ar 选自 a). 未取代的, 单或多取代的苯基, 条件是 R^2 和 R^3 不能同时为 H; b). 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的五元杂环, c). 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的六元杂环。

15
20
25
30 在第二方面, 本发明提供式 I 的化合物作为 T 细胞, 嗜中性白细胞, 巨噬

细胞以及它们的结合细胞因子的调节剂,以及尤其是作为治疗炎性的和自身免疫性疾病的试剂的应用。本发明还涉及包括本发明的化合物和/或其盐的药物组合物。另外,本发明涉及制备式 I 化合物的方法。

5 发明的详细描述

本发明提供上述的通式 I 的化合物。 R^1 的例子是选自下面的基团: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基, c). 卤素, d). CN, e). $COOR^6$, f). NR^7R^8 , g). $S(O)_2NR^7R^8$, h). COR^9 , i). OR^{10} , j). $S(O)_nR^{11}$, $n=0-2$, 及 k). 取代或未取代的环状或杂环基团。 R^2 和 R^3 取代基的例子独立地选自由以下基团组成的组: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基, c). 卤素, d). CN, e). $COOR^6$, f). NR^7R^8 , g). $S(O)_2NR^7R^8$, h). COR^9 , i). OR^{10} , j). $S(O)_nR^{11}$, $n=0-2$, 及 k). 取代或未取代的环状或杂环基团。 R^4 和 R^5 的取代基的例子独立地选自由以下基团组成的组: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基, 及 c). 酰基。 R^6 的取代基的例子选自 a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基。 R^7 和 R^8 独立地选自由下面的基团组成的组: a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基。 R^9 的取代基的例子选自 a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基, 以及 c). NR^7R^8 。 R^{10} 的取代基的例子选自 a). H, b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基, 以及 c). 酰基。 R^{11} 的取代基的例子选自 a). H 和 b). 未取代或取代的烷基, 环烷基, 芳基或芳烷基。Ar 选自 a). 未取代的, 单或多取代的苯基, 条件是 R^2 和 R^3 不能同时为 H, b). 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的五元杂环, 以及 c). 含有 O, S 和/或 N 的未取代的, 单或多取代的六元杂环。Ar 上取代基的例子选自 a). H, b). 未取代或取代的烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基, c). 卤素, d). CN, e). $COOR^6$, f). NR^7R^8 , g). $S(O)_2NR^7R^8$, h). COR^9 , i). OR^{10} , j). $S(O)_nR^{11}$, $n=0-2$, 及 k). 取代或未取代的环状或杂环基团。

本发明的化合物具有反式和顺式(E 和 Z)异构体。本发明包括化合物的全部立体异构体, 例如包括以反式、顺式的形式存在那些立体异构体。本发明化合物的单独的立体异构体可以基本上无其它异构体, 或可能为混合异构体。

30 优选的化合物为其中 R^4 和 R^5 为氢, 甲基和乙酰基的化合物。

特别优选的化合物为其中 R^1 为氢或烷基, R^4 和 R^5 为氢, 甲基和乙酰基的化合物。非常优选的化合物为下面的化合物:

- 5-(1-苄基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(1);
 5-[1-(4-甲基苄基)-2-(4-甲基苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(2);
 5-[1-(3-氟苄基)-2-(3-氟苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(3);
 5-[1-(3,5-二氟苄基)-2-(3,5-二氟苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(4);
 5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(5);
 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈(6);
 2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈(7);
 5-(2,2-二苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(8);
 3-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈(9);
 3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈(10);
 1-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯(11);
 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(12);
 1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-苯基丙烯(13);
 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-1,3-苯二酚(14);
 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶(15);
 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶盐酸盐(16);
 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]噻吩(17);
 2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚(18);
 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]咪喃(19);
 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚二乙酸酯(20);
 2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙酸(21);
 3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙酸(22)。

- 25 本发明的化合物可形成盐。因此, 本发明的化合物包括盐。在此使用的术语“盐”, 表示与无机和/或有机酸和碱形成的酸性和/或碱性盐。适宜的酸包括药学上可接受的酸, 例如, 盐酸, 硫酸, 硝酸, 苯磺酸, 乙酸, 马来酸, 酒石酸等等。本领域技术人员公知的是, 可根据物理和化学稳定性, 流动性, 吸水性和溶解度选择适当的盐。虽然药学可接受的盐为优选的, 特别是当使用本发
 30 明的化合物作为药剂时, 但其它的盐也得到应用, 例如, 在制备这些化合物中,

或当预期使用非药剂类型时。

根据本发明的另一方面，本发明的式 I 的化合物可用作 T 细胞，嗜中性白细胞，巨噬细胞以及与它们有关的细胞因子的调节剂，可用于由这些细胞和细胞因子调节的病症。本发明的化合物可用于包括特定的自身免疫和炎症性的病症以及 5 与移植排斥有关的或引起移植排斥的状况。本发明的化合物的应用包括治疗(包括改善，降低，消除或治愈病源或症状)和/或预防(包括实质上的或完全限制，预防或避免)与上述活性有关的病症。这样的应用通过以下的例子说明，但不局限于治疗和 / 或预防以下范围的病症，例如：移植[如器官移植，急性移植或异种移植或同种移植(如用于烧伤治疗)]排斥；缺血性或再灌注损伤的保护作用，如在器官移植期间，心肌梗塞，中风或其它原因引起的缺血性或再灌注损伤的保护作用；移植耐受诱导；关节炎(例如类风湿性关节炎，干癣性关节炎或骨关节炎)；多发性硬化；炎症性肠病，包括溃疡性大肠炎和克罗恩氏病；狼疮(全身性红斑狼疮)；与寄主移植的疾病；T 细胞介导的超敏反应疾病，包括接触超敏反应，延迟型超敏反应，和谷蛋白敏感的肠道病(腹腔疾病)； 15 牛皮癣；接触性皮炎(包括那些由于毒叶藤导致的)；桥本氏甲状腺炎；丝耶格伦氏综合症；自身免疫甲状腺机能亢进，例如格雷夫斯氏病；阿狄森氏病(肾上腺的自身免疫性疾病)；自身免疫多腺疾病(亦称自身免疫多腺综合症)；自身免疫秃头症；恶性贫血；白癫风；自身免疫垂体功能减退症；吉-巴氏综合症；其它自身免疫疾病；血管球性肾炎，血清病；荨麻疹(urticaria)；过敏性疾病例如呼吸性过敏症(哮喘，枯草热，过敏性鼻炎)或皮肤过敏症； scleracierma；蕈样真菌病；急性炎症性反应(例如急性呼吸困难综合症和局部缺血/再灌注损伤)； 20 皮炎；局限性秃头；慢性光化性皮炎；湿疹；贝切特氏病；脓疱病 palmoplantis；脓皮病坏疽；塞查赖氏综合症；特异性皮炎；系统性硬化；硬斑病和糖尿病，再狭窄，外科粘连，肺结核，和慢性炎症性肺病(例如，哮喘，肺尘埃沉着病，慢性阻塞性肺病，鼻息肉和肺纤维化)。

本发明还提供发明的化合物用于治疗 and 预防上述的病症，例如特应性的病症的应用。另外，本发明的化合物可有效用于在哮喘，过敏性鼻炎及其它过敏性疾病中起重要作用的肥大细胞和嗜碱性细胞的脱粒作用。本发明的化合物可阻断嗜中性的活化作用，例如可用于治疗局部缺血和再灌注损伤。

30 本发明的化合物抑制诱导脱粒作用，而这种能力导致这些化合物除它们在

T 细胞和嗜中性白细胞上的作用以外的其它抗炎活性。优选地，本发明的化合物可有效用于治疗哮喘，过敏性鼻炎及其它过敏性疾病的情况。本发明的化合物对巨噬细胞，嗜中性白细胞和 T 细胞的结合活性可能在上述任何病症的治疗中具有价值。在优选的实施方案中，本发明的化合物可用于治疗上述典型的病症，而不管它们的病源，例如，用于治疗移植排斥，类风湿性关节炎，多发性硬化，炎症性肠病，狼疮，全身性红斑狼疮，对寄主移植的疾病，T 细胞介导的超敏反应疾病，牛皮癣，再狭窄，外科粘连，肺结核，和慢性炎症性肺病(例如 哮喘，肺尘埃沉着病，慢性阻塞性肺病，鼻息肉和肺纤维化)。桥本氏甲状腺炎，吉-巴氏综合症，癌症，接触性皮炎，过敏性疾病例如过敏性鼻炎，哮喘，缺血性或再灌注损伤，或特异性皮炎。

本发明提供了本发明化合物与其它治疗剂结合的应用。可将为本领域技术人员所知的其它治疗剂，例如环孢菌素 A，FK506 和雷帕霉素与本发明的化合物一起在本发明中使用。在使用本发明时，这样的其它治疗剂可能在本发明化合物给药之前，给药同时或在给药之后给药。

本发明还提供包括至少一种能够以有效量治疗上述病症的式 I 化合物和一种药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物。本发明的组合物可以含有其它为本领域技术人员所公知的试剂，可能通过使用常规的固体或液体载体或稀释剂，以及一类适合于所需要的给药方式的药物添加剂(例如，赋形剂，粘合剂，防腐剂，稳定剂，调味剂等等)根据药物制剂领域众所周知的工艺加以配制。

含有活性组分的本发明的药物组合物可能为以适合于全身性，口服和/或局部使用的形式。例如，药物组合物可能以无菌注射水溶液或油脂性悬浮液的形式。该悬浮液可能根据已知的技术使用适宜的分散剂或润湿剂和如上所述的悬浮剂配制。无菌注射制剂还可以是一种在无药的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。在可以使用的可接受的赋形剂和溶剂中可以是水，林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的，固定油类通常作为溶剂或悬浮介质使用。为此目的可以使用任何温和的固定油，包括合成的甘油单酯或二酯。另外，脂肪酸例如油酸可以应用于注射剂。

对于直肠给药的药物也可以将通式 I 的化合物以栓剂的形式配制。这些组合物可以通过将药物与一种适宜的无刺激性的赋形剂混合制备，该赋形剂在常

规温度下为固体但在直肠温度下为液体，因此在直肠中融化释放出药物。这样的材料为可可脂和聚乙二醇。

对于口服的制剂可为片剂，锭剂，糖锭，水溶液或油状悬浮液，可分散性粉剂或粒剂，乳剂，硬的或软的胶囊，或糖浆剂或酏剂。口服用途的组合物可以根据任何本领域已知的制备药物组合物的方法制备。片剂中含有活性组分与适合于制造片剂的无毒药理学可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以是例如惰性的稀释剂，如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂，如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，如淀粉，凝胶或阿拉伯胶，以及润滑剂，如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石粉。片剂可能是无包覆的或可能是为了延迟解体和胃肠道吸收通过已知的技术包衣的，且由此提供比较长的持续作用时间。例如，可以使用一种时间延迟材料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

本发明的药物组合物还可以是水包油乳化剂的形式。油相可以是一种植物油，例如橄榄油或花生油，或一种矿物油例如液体石蜡或这些的混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的磷脂，例如大豆，卵磷脂，和来源于脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯，例如单油酸山梨醇酯，和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧化乙烯单油酸山梨醇酯。乳剂还可能含有甜味剂和调味剂。糖浆剂和酏剂可以与甜味剂例如甘油，丙二醇，山梨糖醇或蔗糖一起制备。这种制剂还可能含有缓和剂，防腐剂和调味剂和着色剂。

对于局部使用，可使用含有式 I 化合物的乳膏，油膏，凝胶物，溶液或悬浮液，等等(对此用药目的，局部用药将包括洗口药以及含漱剂)。这样的局部制剂的制备已经在本领域的药物制剂中较好的描述，例如在 Remington 's Pharmaceutical Science, 第 17 版, Mack 出版社, Easton, PA 中。对于局部用药，这些化合物也可以以粉末或喷雾剂给药，特别是以气雾剂形式。

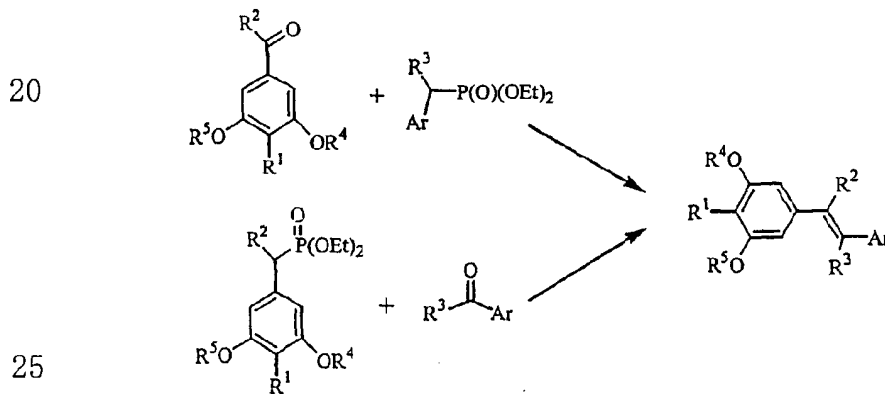
剂量水平在每天约 0.01 毫克—约 140 毫克/千克体重，可有效用于治疗上述指明的病症，或者每个患者可以每天约 0.5 毫克至约 7 克剂量给药。例如，以每天每公斤体重约 0.01 至 50 毫克，或者每患者每天约 0.5 毫克至约 3.5 克，优选每患者每天 2.5 毫克至 1 克给予本化合物可以有效地治疗炎症。然而可以理解，对于特殊病人的特定剂量水平将取决于许多因素，包括年龄，体重，通常的健康状态，性别，饮食，给药时间，给药途径，排泄速度，药物结合和受到治疗的特定疾病的严重程度。

与载体材料相结合以制备单一剂型的活性组分的量将随治疗的主体的改变和特别的给药方式而不同。例如，人的口服制剂可以含有活性剂 0.5 毫克至 5 克，并与占组合物总量约百分之 5 至约 95 的适当量的载体混合。剂量单元形式通常将含有约 1 毫克至约 500 毫克的一活性组分，典型地含有 25 毫克，50 毫克，100 毫克，200 毫克，300 毫克，400 毫克，500 毫克，600 毫克，800 毫克，或 1000 毫克。

本发明还提供了制备本发明化合物的方法。本发明的化合物可以通过 Webster 等人在 WO 01/42231 中及在其它相关文献(Treadwell 等人 J. Org. Chem. 1999(64), 8718-8723; Hashimoto 等人, WO 1994/020456) 中所描述的合成方法合成，这些方法可以容易地推广。此外，可以使用替换的方法或改良的方法。在此给出的实施例仅仅是用于说明的目的，不被认为是对本发明的限制。一般说来，本发明化合物的 1,2-二苯乙烯结构可以借助于由下列反应路线 1-3 所列出的反应合成：Wittig 烯化作用（反应路线 1），格氏反应（反应路线 2）和缩合反应（反应路线 3）。

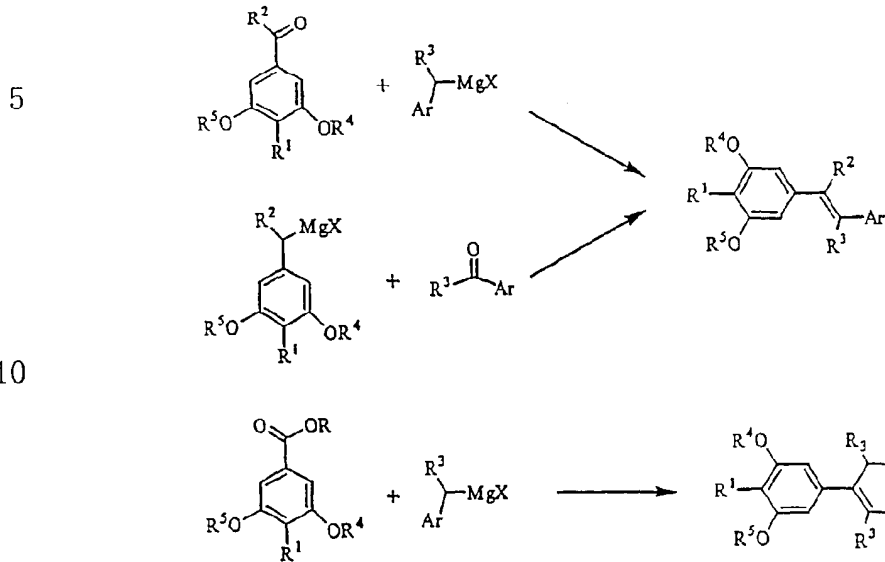
15

反应路线 1: Wittig 烯化作用

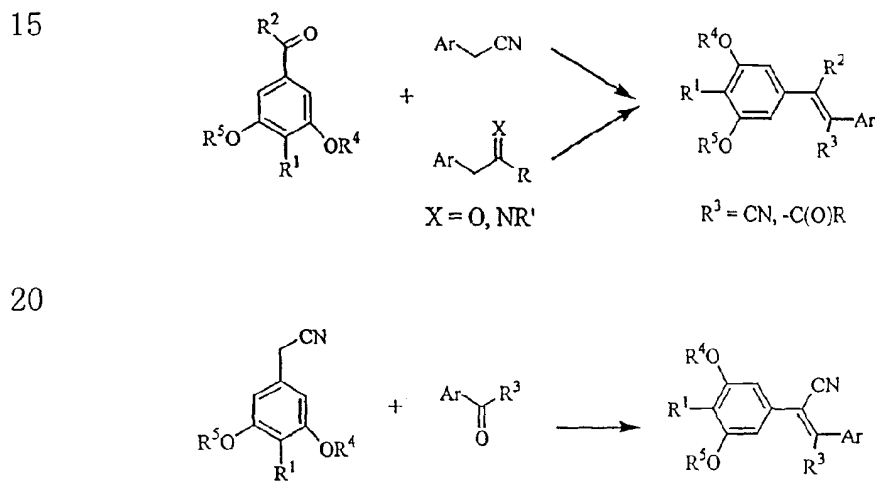


30

反应路线 2: 格氏反应



反应路线 3: 醇醛缩合



25 本发明将参考下列非限制性的实施例进行更详细的描述。对原料和方法许多改进对本领域技术人员是显而易见的,可以在不脱离本公开的目的和意图下加以实践。

实施例 1: 本发明化合物的生物学试验

30 对于下列生物学活性的测定这些试验是本领域已经建立好的和已知的,为清楚起见在此仅仅提供简略的描述。

1. 本发明的化合物对 T 淋巴细胞(T 细胞)功能的作用

T 细胞测定通常用作测试许多疾病中调节免疫和炎性活动的活性的基本平台。非特异性的 T 细胞增殖和特异的抗原增殖测定经常使用在该测试中。

为确定本发明的化合物在非特异性的和特异的抗原诱导 T 细胞增殖的作用,将化合物以如下列规程所列出的浓度范围测试:无菌除去鼠科动物的淋巴结,并在 RPMI-1640 中制备细胞悬浮液。在淋巴细胞-M 上通过离心分离,对于 1800g,在 22°C 下分离 15 分钟,然后洗涤三次(对于 500g,在 22°C 分离 5 分钟),则分离出单个的淋巴细胞。通过与纤维连接蛋白-涂覆的塑料培养皿的细胞粘连除去粘附细胞(在 37°C 进行两次,45 分钟)。通过在尼龙羊毛柱中培养细胞悬液分离 T 细胞,在 37°C 进行 2 小时,然后用于随后的实验,通过锥蓝排除法确定能存活的 T 细胞大于 95%。用丝裂霉素 C(50µg/ml,在 37°C 进行 20 分钟)处理 BALB/C 脾细胞,而后用大量的 Hank 's 溶液洗涤五次,制备喂养细胞。用丝裂霉素 C 处理的 BALB/C 喂养细胞(2×10^5)在 96 孔圆底的微量滴定平皿(Costar Laboratories, Worcester, MA)中,用完全培养基(每 100 毫升介质具有 25 mM HEPES 和 L-谷酰胺补充以 5×10^{-5} M 2-氢硫基-乙醇的 RPMI 1640, 10%胎牛血清(FCS), 10,000 单元青霉素,和 10 毫克链霉素)在 37°C, 5% CO₂ 条件下培养一式两份 C57BL/6 响应器(2×10^5)。96 小时后,向培养物孔加入 [³H]胸腺嘧啶脱氧核苷([³H] TdR; 1µCi/孔),然后在 16 小时时,通过在玻璃纤维滤纸上收获细胞并在 β-计数器中测量增殖。

如下列表 1 所示,本发明的化合物对与许多如上所述的病症相联系的 T 细胞增殖具有很强的抑制活性,且这些化合物可有效用于治疗这些病症。

表 1. 对 T 细胞增殖提供 50%抑制的浓度

化合物	IC ₅₀ (µM)
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	1.15
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-1,3-苯二酚	4.65
2-[2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶盐酸盐	2.09
2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈	3.50
5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	1.49
3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈	1.81
2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚	5.16

2. 本发明的化合物对细胞因子(IL-2, IL-4 和 IFN- γ)产物的作用

为了测定本发明的化合物对从活化的 T 细胞生成的 IL-2, IL-4 和 IFN- γ 的作用, 使用上述对于 T 细胞所列规程进行下面的测定。通过伴刀豆球蛋白 A(Con A)将 T 细胞活化, 并进行培养, 用商用的与免疫的联系的免疫吸收剂
5 检定(ELISA)试剂盒测定在上清液中的细胞因子。

表 2 和 3 的数据表明本发明的化合物对 IL-2 和 IL-4 产物具有很强的活性, 可有效用于多种免疫和炎性病症的治疗。

10

表 2 对 IL-2 产物的抑制活性

化合物	IC ₅₀ (μ M)
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	0.40
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-1,3-苯二酚	1.79
2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈	0.13
2-异丙基-5-(2-噁吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚	0.028

表 3 对 IL-4 产物的抑制活性

(在 10 μ M 的浓度下测试化合物, 数据以对照物的%表示)

化合物	%
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	0
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-1,3-苯二酚	0
5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	01
5-(2,2-二苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	47
3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈	35
2-异丙基-5-(2-噁吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚	23

15

类似地, 本发明的化合物对 IFN- γ 具有很强的活性。

表 4 对于 IFN- γ 的 50%抑制浓度

化合物	IC ₅₀ (μ M)
2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈	0.86
5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	1.62
5-(2,2-二苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	1.71
3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈	0.71
2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚	0.08

3. 对巨噬细胞和相关活性的作用

巨噬细胞是宿主防御体系的十分重要的组分,但它们也涉及在某些人类疾病的炎症期间组织损伤的形成。有效的拮抗剂可以阻断随后的炎症症状(皮肤变红, 浮肿, 疼痛以及功能不良)。CD86 表达, 一氧化氮和 TNF- α 产品是巨噬细胞体内功能的实验指针。通过抗原递呈细胞包括树状细胞, 巨噬细胞和活化 B 细胞的 CD86 表达是与 T 细胞 CD28 相互作用所必须的, 这种相互作用是 T 细胞充分活化所必须的。一氧化氮是一种有效的微生物巨噬细胞产物。TNF- α 是一种在炎性细胞的补充和激化中很重要的促炎细胞因子。本发明的化合物通过巨噬细胞对 TNF- α 产物的作用使用下面的规程测试: 将鼠科动物巨噬细胞从贴壁培养上移走并再次悬浮在 10% FCS 的 DMEM 溶液中。将细胞(5×10^4 /孔)等分在平底组织培养-处理的微量滴定平皿中, 加入脂糖, N-乙酰半胱氨酸, 测试化合物或载体对照物。在 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 条件下培养细胞 24 小时, 从 TNF- α ELISA 中除去培养物上清液, 在流式细胞仪上通过 FACS 分析测定 CD86 表达。

如以下表 5 和 6 所示, 当上述测试实验中本发明的化合物浓度为 1 μ M 时对 TNF- α 产物和 CDB6 表达具有作用。

表 5 化合物对 TNF- α 产物的作用

(化合物在 10 μ m 的浓度下测试, 且数据以对照物的%表示)

化合物	%
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-1,3-苯二酚	42
2-[2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶盐酸盐	75
2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈	60
2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚	23

表 6 本发明的化合物对鼠科动物巨噬细胞的 CD86 表达的作用
(化合物为 10 μ M 浓度下测试, 且数据以对照物的%表示)

化合物	%
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	51
5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-1,3-苯二酚	90
2-[2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶盐酸盐	88
5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	0
5-(2,2-二苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚	10
3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈	16
2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚	2

5 4. 在嗜中性白细胞上的作用

嗜中性白细胞在许多急性的和慢性的炎性病症的变体中对其它细胞型起支配作用。本发明的化合物对人类嗜中性白细胞活性的作用是通过化学引诱物 [N-甲酰基-甲二磺酰基-亮氨酸-苯丙氨酸(FMPL)]和结晶(焦磷酸钙二水合物), 使用已确立的规程测试的(Crudan, C. 1999. Biochem. Pharmacol 58: 1869-1880)测定的。

嗜中性白细胞由新鲜收集的人类含柠檬酸盐的全血制备。简要地, 将 400 毫升血液与 80 毫升 4%右旋糖酐的 pH 值 7.4 的 Hanks 缓冲盐水溶液(HBSS)混合, 允许放置 1 小时。连续地收集血浆, 然后将 5 毫升血浆加到 15 毫升聚丙烯管中的 5 毫升 Ficoll Paque(Pharmacia)中。在 500 g 离心分离 30 分钟后, 通过 20 秒的低渗震扰将嗜中性白细胞小粒洗涤至没有红细胞。将嗜中性白细胞在 HBSS 中再悬浮, 在冰上保存并在 3 小时之内用于实验。嗜中性白细胞存活性和纯度总是大于 90%。在轻微涡流下将测试化合物的溶液以 5,000,000 细胞每毫升加入到嗜中性白细胞中。在加入到用于嗜中性白细胞活化作用的结晶或化学引诱物之前, 将细胞在 33 $^{\circ}$ C 培养 20 分钟, 然后在 37 $^{\circ}$ C 培养 10 分钟。用光度计在 37 $^{\circ}$ C 下监测化学发光。

结果表明该化合物在以微摩尔级浓度的测试中显示十分强的活性(表 7)。类似地, 此化合物对通过化学引诱物, N-甲酰基-甲二磺酰基-亮氨酸-苯丙

氨酸诱导的嗜中性白细胞活化作用具有强的抑制活性(表 8)。

表 7. 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(25 μ M)

对结晶诱导嗜中性白细胞活性的作用

5

(通过化学发光(mV)测定, 且数据以对照物的%表示)

时间 (分钟)	%
1	23
2	10
3	7
4	6
5	6
7	16
10	29

表 8. 25 μ M 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚

对 FMLP 诱导的嗜中性白细胞活性的作用

(通过化学发光测定)

	对照物的%
化学发光(mV)	30

10

5. 在源于鼠骨髓的肥大细胞中的调节剂释放的作用

组胺是一种重要的调节剂, 与许多包括炎症和变态反应的生物学活性有关。用标准肥大细胞检定法测试代表性化合物对组胺释放的活性。(Arquardt, C. 等人 1986. *Am Rev Respir Dis* 133: 1105-1109)。肥大细胞来源于鼠骨髓。通过氨基己糖苷酶活化测定组胺释放。表 9 概括了 2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚的活性。

15

表 9. 测试化合物对通过肥大细胞的组胺释放的作用

化合物	IC ₅₀ (μ M)
2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚	18.9

6. 体内抗炎活性

体内抗炎活性是用标准鼠浮肿动物模型证明的。简要地，向每个鼠的右耳加入 20 μ l 0.01%(w/v)佛波醇-12-豆蔻酸-13-乙酸酯(TPA)，诱导 Balb/c 鼠的耳浮肿。当分别向每个鼠的右耳施加 TPA 时将每个测试化合物溶于相同的载体 (乙醇)中。将每种测试化合物的鼠耳浮肿与 TPA 的鼠耳浮肿相比较，并以抑制的%表示。如以下的表 10 所概括，2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈在动物模型中具有十分强的抗炎活性。

表 10. 在单独局部给药后 2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈以及一种商用的抗炎化合物(骨化三醇)在诱导 Balb/c 鼠的浮肿中的体内抗炎效果 (数据以浮肿的抑制%表示)

治疗化合物	% 抑制
2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈	85.2
0.01% 骨化三醇	31.2

化合物的合成

合成实施例 1: 5-(1-苄基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(1)

a). 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯白色结晶可根据 WO 01/42231 A2(Chen 等人)所报道的方法得到。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 1.32(d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.66(七重峰, J=7.2 Hz, 1H), 3.82(s, 6H), 3.95(s, 3H), 7.25(s, 2H)。

b). 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1,3-二苯基丙-2-醇

在回流下向在干醚(5ml)中的 Mg(0.252g, 10.4mmol)中滴加加入在干醚(3ml)中的苄基溴(1ml, 8.41ml)。加料完成后，将反应混合物进一步回流 1 小时。加入在乙醚(15ml)中的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯(1.00g, 4.20mmol)。酯完全消失后，将反应混合物冷却到室温。加入水(10ml)，而后加入 2N HCl(10mL)以溶解沉淀。分出有机层，并用乙醚(3 x 50ml)提取水层。将提取物用无水 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂而后用乙酸乙酯：己烷(1: 9)快速色谱分离得到 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1,3-二苯基丙-2-醇(1.29g, 79%)白色固体。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 1.28(d, J=7.2Hz, 6H), 3.08(d, J= 13.3Hz, 2H), 3.35(d,J=13.3Hz, 2H), 3.6(m, 1H), 3.95(s, 6H), 6.44(s, 2H), 6.9-7.5(m, 10H)。

c). 5-(1-苄基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(1)

在-78°C, N₂ 保护下向 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1,3-二苯基丙-2-醇 (0.63g, 1.6mmol) 的 CH₂Cl₂(10ml) 溶液中滴加加入 BBr₃(1M CH₂Cl₂ 溶液, 5.0ml, 5.0mmol)。在-78°C 搅拌反应 1 小时后, 温度可上升到室温, 然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入水(50ml), 而后加入 20% NaOH 调节 pH > 12。除去有机层, 并用己烷(2x 10ml) 洗涤水层。将水层用 6N HCl 酸化至 pH 值为 1, 并用乙醚(3x 50ml) 提取。用水(10ml) 和盐水(10ml) 洗涤萃取液, 并用无水 Na₂SO₄ 干燥。蒸发乙醚, 而后用乙酸乙酯: 己烷(1: 9) 快速色谱分离得到 5-(1-苄基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(1)(0.26g, 47%) 液体, 其在 0°C 静置时固化。

¹H NMR(CDCl₃, ppm): δ 1.38(d, J = 7.1 Hz, 6H), 3.52(七重峰, J = 7.1 Hz, 1H), 4.08(s, 2H), 6.51(s, 2H), 7.13(s, 1H), 7.2-7.4(m, 10H)。

合成实施例 2: 5-[1-(4-甲基苯基)-2-(4-甲基苯基)乙烯基]-2-异丙基-1, 3-苯二酚(2)

a). 1,3-双(4-甲基苯基)-2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)丙-2-醇

此物质可以由 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯和 4-甲基苄基溴用与实施例 1(b) 中所述相同的方法制备, 收率 20%。¹H NMR(CDCl₃, ppm): δ 1.30(d, J = 7.1 Hz, 6H), 2.31(s, 6H), 3.02(d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.25(d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.52(m, 1H), 3.71(s, 6H), 6.45(s, 2H), 6.8-7.2(m, 8H)。

b). 5-[1-(4-甲基苯基)-2-(4-甲基苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(2)

将上述得到的 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1,3-双(4-甲基苯基)丙-2-醇 (0.173g, 0.41mmol) 和盐酸吡啶(0.432g, 3.72mmol) 在 200°C 在氩气流下加热 3 小时。将反应混合物冷却到室温。加入 2N HCl(10ml) 和乙醚(15ml)。分离有机层并用乙醚(2 x 15ml) 提取水溶液。用无水 Na₂SO₄ 干燥提取物。蒸发乙醚, 而后用乙酸乙酯: 己烷(1: 9) 快速色谱分离得到纯的 5-[1(Z)-1-(4-甲基苄基)-2-(4-甲基苯基)乙烯基] 2-异丙基-1,3-苯二酚(17.7mg), Z/E 混合物(79.4mg) 和纯的 5-[1(E)-1-(4-甲基苄基)-2-(4-甲基苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(20.2mg), 总收率 77%。¹H NMR(CDCl₃, ppm): δ 5-[1(Z)-1-(4-甲基苄基)-2-(4-甲基苯基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚: 1.38(d, J = 7.1 Hz, 6H), 2.28(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.5-3.8(m, 1H), 3.67(s, 2H), 4.69(s, 2H), 6.07(s, 2H), 6.31(s, 1H), 6.94(s, 4H)。

7.13(s, 4H)。5-[1(E)-1-(4-甲基苄基)-2-(4-甲基苄基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚：1.36(d, J = 7.1Hz, 6H), 2.35(s, 6H), 3.48(m, 1H), 4.02(s, 2H), 4.74(s, 2H), 6.50(s, 2H), 7.1-7.3(m, 9H)。

5 合成实施例 3：5-[1-(3-氟苄基)-2-(3-氟苄基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(3)

a). 1,3-双(3-氟苄基)-2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基)丙-2-醇

此物质是由 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯和 3-氟苄基溴用与实施例 1(b)中所述相同的方法制备的，收率 70%。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 1.29(d, J=7.1Hz, 6H), 1.85(s, 1H), 3.07(d, J=13.3Hz, 2H), 3.29(d, J=13.3Hz, 2H), 3.56(五重峰, J = 7.1Hz, 1H), 3.72(s, 6H), 6.42(s, 2H), 6.7-7.2(m, 8H)。

b). 5-[1-(3-氟苄基)-2-(3-氟苄基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(3)

此物质由 1,3-双(3-氟苄基)-2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基)丙-2-醇和吡啶盐酸盐用与实施例 2(b)所述相同的方法制备，总收率 73%。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 5-[1(Z)-1-(3-氟苄基)-2-(3-氟苄基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚：1.38(d, J = 7.1Hz, 6H), 3.44(五重峰, J=7.1Hz, 1H), 3.72(s, 2H), 4.8(b,2H), 6.04(s, 2H), 6.33(s, 1H), 6.6-7.3(m, 8H)。5-[1(E)-1-(3-氟苄基)-2-(3-氟苄基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚：1.38(d, J= 7.1Hz, 6H), 3.45(五重峰, J= 7.1Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 5.00(s, 2H), 6.49(s, 2H), 6.8-7.3(m, 9H)。

20

合成实施例 4：5-[1-(3,5-二氟苄基)-2-(3,5-二氟苄基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(4)

a). 1,3-双(3-氟苄基)-2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基)丙-2-醇

此物质是由 1,3-二氟苄基溴和 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯用与实施例 1(b)中所述相同的方法定量制备的。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 1.28(d, J= 7.0Hz, 6H), 1.83(s, 1H), 3.04(d, J= 13.5Hz, 2H), 3.26(d, J = 13.5Hz, 2H), 3.56(五重峰, J = 7.0Hz, 1H), 3.74(s, 6H), 6.40(s, 2H), 6.5-6.8(m, 6H)。

b). 5-[1-(3,5-二氟苄基)-2-(3,5-二氟苄基)乙烯基]-2-异丙基-1,3-苯二酚(4)

此物质由 1,3-双(3,5-二氟苄基)-2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基)丙-2-醇和吡啶盐酸盐用与实施例 2(b)所述相同的方法制备得到 Z/E 混合物，收率 73%。

30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta$ 1.38(d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 3.4(m, 1H), 3.69, 3.99(s, 2H), 6.04, 6.47(s, 2H), 6.28, 6.98(s, 1H), 6.49-6.78(m, 6H)。

合成实施例 5: 5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(5)

5 a). 1-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙醇

向 Mg(2g, 82.2mmol)的干醚(100ml)悬浮液中加入在干醚(100ml)中的 CH₃I(5ml, 80.4mmol)。加入完成后,将反应混合物回流 1 小时,而后冷却到 0°C。加入 LiBH₄(2.0M 在 THF 中, 25ml, 50mmol), 而后加入在干醚(300ml)中的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯(10.0g, 42.0mmol)。将反应在 0°C 下搅拌过
10 夜。滴加水(50ml), 而后加入 2N HCl(100ml)。分离有机层并用乙醚(4 x 200ml)提取水溶液。用无水硫酸钠干燥提取物。蒸发溶液得到一种液体混合物。将此混合物不经提纯直接用于下一步。

b). 甲基 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基酮

将以上得到的醇混合物和氯铬酸吡啶(22.64g, 105.0mmol)在 CH₂Cl₂(80ml)
15 中在 K₂CO₃(2.3g)的存在下搅拌 1 小时。反应通过 TLC 监测。反应完成后(~ 1 小时), 将反应混合物倒入 600ml 乙醚中。将此混合物通过一短的硅酸镁载体滤垫。将滤垫用乙醚彻底地洗涤, 同时洗涤通过 TLC 监测。蒸发溶剂, 而后用乙酸乙酯: 己烷(2: 98 到 1: 9)快速色谱分离, 得到纯的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基甲酮(3.65g, 两步收率 39%)白色固体。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta$
20 1.31(d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 2.62(s, 3H), 3.67(五重峰, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 6H), 7.16(s, 2H)。

c). 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1-苯基丙-2-醇

此化合物是由以上得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基甲基酮与一当量的 PhCH₂MgBr 用与实施例 1(b)中所述相同的方法反应制备的, 收率 78%。
25 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta$ 1.32(d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 1.59(s, 3H), 3.02(d, $J=13.9\text{Hz}$, 2H), 3.18(d, $J=13.9\text{Hz}$, 2H), 3.61(五重峰, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.81(s, 6H), 6.60(s, 2H), 7.0-7.4(m, 6H)。

d). 5-(1-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(5)

此化合物是由以上得到的 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1-苯基丙-2-醇
30 和 BBr₃通过与实施例 1(d)中所述相同的方法合成的, 收率 39%。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3,$

ppm): δ 1.22(d, J=7.0Hz, 6H), 2.12(s, 3H), 3.4(m, 1H), 6.44(s, 2H), 6.69(s, 1H), 7.3-7.6(m, 5H), 9.03(s, 2H)。

合成实施例 6: 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈(6)

5 a). 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醇

在 0°C, N₂ 保护下向 LiAlH₄(95%)(5.00g, 125mmol)的干醚(100ml)悬浮液中加入实施例 1(b)中得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酸甲酯(17.67g, 90.1mmol)的乙醚(300ml)溶液。将悬浮液在 0°C 下搅拌一小时, 然后在室温下再搅拌一小时。通过在 0°C 下慢慢的加入饱和 Na₂SO₄ 水溶液(10ml)猝灭反应。
10 将反应混合物搅拌过夜。滤出固体, 然后将滤液蒸干, 得到 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醇(13.76g, 收率 88.3%)白色结晶。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 1.34(d, J= 7.2Hz, 6H), 3.65(七重峰, J=7.2Hz, 1H), 3.88(s, 6H), 4.70(s, 2H), 6.62(s, 2H)。

b). 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基溴

在 0°C, 氮气保护下向以上得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醇(12.57g, 59.8mmol)的干醚(100ml)溶液中滴加加入 PBr₃(3.0ml, 31.2 mmol)。反应通过 TLC 监测。反应完成后(~4 小时), 加入水(180ml)。分离有机层并用乙醚(3x 50ml)提取水层。用水(20ml), 饱和 Na₂CO₃(20ml), 水(20ml)和盐水(20ml)洗涤提取物, 并用无水硫酸钠干燥。蒸发溶液得到此纯的溴化物(14.93g, 91.4%)
15 白色固体。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 1.29(d, J= 7.1Hz, 6H), 3.64(七重峰, J=7.1Hz, 1H), 3.34(s, 6H), 4.50(s, 2H), 6.60(s, 2H)。

c). 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基腈

将以上得到的溴化物(4.81g, 17.6mmol)和 NaCN(1.64, 33.5mmol)在 DMF(30ml)中的悬浮液在 50°C 下搅拌 2 小时。TLC 指示反应完成。将反应混合物冷却到室温并倒入水(200ml)中。过滤收集白色沉淀。用水(2x50ml)洗涤固体并在空气中干燥, 得到 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基腈(3.74g, 97%)。
25 ¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ 1.29(d, J=7.1Hz, 6H), 3.60(五重峰, J=7.1Hz, 1H), 3.74(s, 2H), 3.84(s, 6H), 6.51(s, 2H)。

d). 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈(6)

将 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基腈(1.00g, 4.56mmol), 苯甲醛(0.49g, 4.62mmol)和 20%NaOH(15 滴)溶液的混合物在乙醇(20ml)中回流约 5 小时。反
30

应完成后，将溶液冷却到室温。得到丙烯腈 6 的黄色针状结晶(1.21g, 86%)。
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: δ 1.32(d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 3.65(五重峰, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.91(s, 6H), 6.85(s, 2H), 7.4-7.6(m, 4H), 7.8-8.0(m, 2H)。

5 合成实施例 7: 2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈(7)

此化合物由 6 和 BBr_3 通过与实施例 1(c)所述相同的方法制备。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, \text{ppm})$: δ 1.23(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 3.3-3.4(m, 1H), 6.27(s, 1H), 6.63(s, 2H), 7.38(s, 1H), 7.5-7.6(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.3-7.9(m, 1H), 9.39(s, 2H)。

10 合成实施例 8: 5-(2,2-二苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(8)

a). 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1,1-二苯基乙醇

此化合物是由实施例 6(b)中得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基溴, Mg 和二苯甲酮用与实施例 1(b)中所述相同的方法制备。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: δ 1.24(d, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 3.3-3.5(m, 1H), 3.56(s, 6H), 3.72(d, $J=15.4\text{Hz}$, 2H), 6.04(s, 2H), 7.2-7.7(m, 10H)。

b). 5-(2,2-二苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(8)

此化合物是由以上得到的 2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-1,1-二苯基乙醇和 BBr_3 通过与实施例 1(c)中所述相同的方法制备的。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: δ 1.41(d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 3.39(m, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.00(s, 2H), 6.78(s, 1H), 7.2-7.5(m, 20 10H)。

合成实施例 9: 3-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈(9)

a). 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醛

将实施例 6(a)中得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醇(13.05g, 62.1mmol)
25 和氯铬酸吡啶(33.92g, 157mmol)的混合物于 CH_2Cl_2 (100ml)中, 在 K_2CO_3 (4.18g, 30mmol)的存在下搅拌 30 分钟。加入乙醚(300ml)以猝灭反应。将混合物通过一种薄的硅酸镁载体滤垫, 并将此滤垫用乙醚彻底洗涤。蒸发溶剂, 得到 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醛(11.89g, 收率 92%)浅黄色结晶。
30 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$: δ 1.32(d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 3.68(七重峰, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.92(s, 6H), 7.12(s, 2H) 9.96(s, 1H)。

b). 3-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈(9)

此化合物是由以上得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醛, 和苄基腈用与实施例 6(d)中所述相同的方法制备的。¹HNMR(CDCl₃, ppm): 1.33(d, J=7.1Hz, 6H), 3.73(五重峰, J= 7.1 Hz, 1H), 3.91(s, 6H), 7.15(s, 2H), 7.4-7.5(m, 4H), 7.6-7.8(m, 5 2H)。

合成实施例 10: 3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈(10)

此化合物是由 3-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈(9)和吡啶盐酸盐通过与实施例 2(b)中所述相同的方法制备的。¹HNMR(CDCl₃, ppm): 1.34(d, 10 J=7.0Hz,6H), 3.48(五重峰, J = 7.0Hz, 1H), 6.95(s, 2H), 7.2-7.5(m, 5H), 7.6-7.7(m,1H)。

合成实施例 11: 1-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯(11)

在 0°C, N₂ 保护下向(1-苯乙基)膦酸二乙酯(8.72g, 36.0mmol)的 THF(100ml) 15 溶液中加入 NaH(60%的矿物油溶液)(2.95g, 73.8mmol)。加入完成后, 将悬浮液在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后加入实施例 9(a)中得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲醛(7.24g, 34.8 mmol)的 THF(100ml)溶液。保持在 0°C 反应 1 小时, 而后在 45-50°C 下反应 10 小时。将反应冷却到 0°C。慢慢地加入水(50ml)以猝灭反应, 而后加入 2N HCl(200mL)。将混合物用乙醚(3x 200ml)提取。用无水 Na₂SO₄ 20 干燥提取物。蒸发乙醚, 得到粗产品 1-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯。将少量粗产品用 10%乙酸乙酯的己烷溶液快速色谱分离纯化, 得到纯的产物。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ1.33(d, 3 7.1 Hz, 6H), 2.37(d, J = 1.3Hz, 3H), 3.64(七重峰, J=7.1Hz, 1H), 3.86(s, 6H), 6.59(s, 2H), 6.32(m, 1H), 7.30-7.61(m, 5H)。

25

合成实施例 12: 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1, 3-苯二酚(12)

此化合物是由 1-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯 (11) 和 BBr₃ 用与实施例 1(c)中所述相同的方法制备的, 收率 63%。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ1.42(d, J=7.0Hz, 6H), 2.32(d, J=1.4Hz, 3H), 3.49(七重峰, J= 7.0Hz, 1H), 4.71(s, 30 2H), 6.39(s, 2H), 6.67(m,1H), 7.58-7.33(m,5H)。

合成实施例 13: 1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-苯基丙烯(13)

此物质是由 3,5-二甲氧基苯甲醛和(1-苯乙基)磷酸二乙酯用与实施例 11 中所述相同的方法合成的, 收率 73%。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ2.33(d, J= 1.2Hz, 3H), 3.85(s, 6H), 6.43(t, J=2.2Hz, 1H), 6.56(d, J=2.2Hz, 2H), 6.81(d, J=1.2Hz, 1H), 7.3-7.7(m, 5H)。

合成实施例 14: 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-1,3-苯二酚(14)

此化合物是由 1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-苯基丙烯(13)和 BBr₃ 用与实施例 1(c)中所述相同的方法制备的, 收率 63%。¹HNMR(CD₃C(O)CD₃, ppm): δ2.21(d, J=1.5Hz, 3H), 6.23(t, J=2.2Hz, 1H), 6.36(d, J = 2.2Hz, 2H), 6.68(m, 1H), 7.2-7.6(m, 5H)。

合成实施例 15: 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶(15)

a). (3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基) 磷酸二乙酯

将实施例 6(b)中得到的 3,5-二甲氧基-4-异丙基苄基溴(5.01g, 18.3mmol)和亚磷酸三乙酯(4.7ml, 27.4mmol)在 Bu₄Ni(0.05g)的存在下在 110-130°C 加热过夜。在 110°C 下减压除去过量的亚磷酸三乙酯, 得到目标磷酸酯(5.58g, 92%)。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ1.27(d, J= 7.1Hz, 6H), 1.29(t, J = 7.0Hz, 6H), 3.12(d, J=21.5Hz, 2H), 3.4-3.7(m, 1H), 3.80(s, 6H), 4.06(dt, J=7.1, 7.1 Hz, 4H), 6.50(d, J=2.6Hz, 2H)。

b). 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶(15)

该物质是由以上制备的磷酸酯和吡啶甲醛用和实施例 11 所述一样的方法制备的, 收率 41%。¹HNMR(CDCl₃, ppm): δ1.32(d, J= 7.1Hz, 6H), 3.65(五重峰, J= 7.1Hz, 1H), 3.88(s, 6H), 6.81(s, 2H), 7.15(d, J=16Hz, 1H), 7.1-7.2(m, 1H), 7.4-7.5(m, 1H), 7.60(d, J=16Hz, 1H), 7.70(ddd, J=7.9, 7.9, 1.8Hz, 1H), 8.60-8.66(m, 1H)。

合成实施例 16: 2-[2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)乙烯基]吡啶盐酸盐(16)

除了将 6N HCl 加入到乙醚提取物中以盐酸盐形式沉淀出 16 以外, 该物

质是由实施例 15(b)中得到 15 和 BBr_3 用和实施例 1(d)所述相似的方法制备的, 收率 27%。 $^1\text{HNMR}(\text{DMSO}, \text{ppm}): \delta 1.22(\text{d}, J=7.0\text{Hz}, 6\text{H}), 3.51(\text{五重峰}, J=7.0\text{Hz}, 1\text{H}), 6.59(\text{s}, 2\text{H}), 7.13(\text{d}, J=16.4, 1\text{H}), 7.6-7.9(\text{m}, 2\text{H}), 8.3-8.5(\text{m}, 2\text{H}), 8.72(\text{d}, J=6.4\text{Hz}, 1\text{H})。$

5

合成实施例 17: 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]噻吩(17)

此物质是由实施例 15(a)中得到的(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)磷酸二乙酯与噻吩甲醛用与实施例 15(b)中所述相同的方法制备的, 收率 78%。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta 1.32(\text{d}, J=7.1\text{Hz}, 6\text{H}), 3.70(\text{五重峰}, J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.89(\text{s}, 6\text{H}), 6.69(\text{s}, 2\text{H}), 6.90(\text{d}, J=16\text{Hz}, 1\text{H}), 7.0-7.3(\text{m}, 4\text{H})。$

10

合成实施例 18: 2-异丙基-5-(2-噻吩-2-基乙烯基)-1,3-苯二酚(18)

此物质是由实施例 17 中得到的 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]噻吩和吡啶盐酸盐用与实施例 2(b)中所述相同的方法制备的, 收率 24%。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta 1.40(\text{d}, J=7.1\text{Hz}), 3.47(\text{五重峰}, J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 4.8(\text{b}, 2\text{H}), 6.48(\text{s}, 2\text{H}), 6.74(\text{d}, J=16\text{Hz}, 1\text{H}), 7.0-7.1(\text{m}, 3\text{H}), 7.2-7.3(\text{m}, 1\text{H})。$

15

合成实施例 19: 2-[2-(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)乙烯基]呋喃(19)

此物质是由实施例 15(a)中得到的(3,5-二甲氧基-4-异丙基苯基)磷酸二乙酯和 2-糠醛用与实施例 15(b)中所述相同的方法制备的, 收率 56%。

$^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): \delta 1.32(\text{d}, J=7.1\text{Hz}, 6\text{H}), 3.62(\text{七重峰}, J=7.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.89(\text{s}, 6\text{H}), 6.4-6.5(\text{m}, 2\text{H}), 6.68(\text{s}, 2\text{H}), 6.85(\text{d}, J=16.2\text{Hz}, 1\text{H}), 7.06(\text{d}, J=16.2\text{Hz}, 1\text{H}), 7.45(\text{b}, 1\text{H})。$

20

合成实施例 20: 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚双乙酸酯(20)

在 0°C 下向 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚(12)(3.93mmol)和三乙胺(10.8mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中滴加乙酰氯。反应通过 TLC 监测。反应完成后(~ 30 分钟), 加入水(50ml)。分离有机层, 并用 2N HCl(30ml),

水(50ml), 饱和 NaHCO_3 (50ml), 水(50ml)和盐水(50ml)洗涤, 然后用无水硫酸

30

钠干燥。蒸发溶液，而后用 5%乙酸乙酯的己烷溶液快速色谱分离，得到 5-(2-甲基-2-苯基乙烯基)-2-异丙基-1,3-苯二酚双乙酸酯(20)。

合成实施例 21: 2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯酸(21)

- 5 将化合物 2-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-3-苯基丙烯腈(7)在 40% KOH 中回流，直到原料(7)消失。将反应混合物冷却到室温，加入 2N HCl 以调节 pH 值到 1。用乙醚提取三次。用无水 Na₂SO₄ 干燥提取物。蒸发溶剂，而后快速色谱分离得到化合物(21)。

- 10 合成实施例 22: 3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯酸(22)

将化合物 3-(3,5-二羟基-4-异丙基苯基)-2-苯基丙烯腈(10)在 40% KOH 中回流，直到原料(10)消失。将反应混合物冷却到室温，加入 2N HCl 以调节 pH 值到 1。用乙醚提取三次。用无水 Na₂SO₄ 干燥提取物。蒸发溶剂，而后快速色谱分离得到化合物(22)。

15