



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92104790.8

[51] Int.Cl⁵
C07D471 / 04

[43] 公开日 1993 年 1 月 13 日

[22] 申请日 92.6.16

[30] 优先权

[32]91.6.17 [33]GB [31]9113027.8

[32]91.9.30 [33]GB [31]9120764.7

[32]91.11.15 [33]GB [31]9124345.1

[32]92.2.21 [33]GB [31]9203809.0

[71] 申请人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 冈田达 泽田弘造 黑田昭雄
渡边真也 田中洋也

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗才希 田舍人

// (C07D471 / 04,221 : 00,209 : 00)

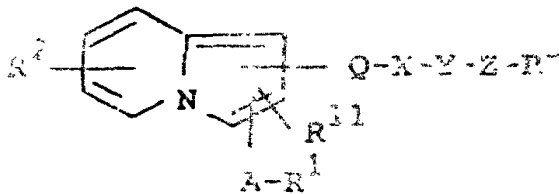
说明书页数: 102 附图页数:

[54] 发明名称 杂环衍生物

[57] 摘要

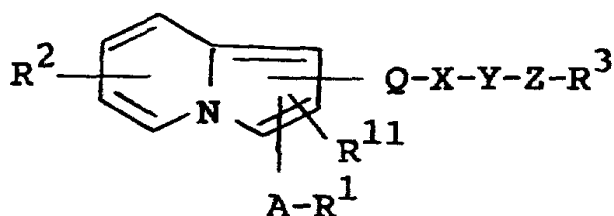
本发明公开了具有药理学活性的下式化合物及其药学上可接受的盐,公开了它们的制备方法。

式中 R¹、R²、R³、R⁴、A、Q、X、Y 和 Z 的定义同说明书。



>20<

1. 下式化合物及其药学上可接受的盐:



式中R¹是羧基或保护的羧基,

R²是氢、低级烷基或卤素,

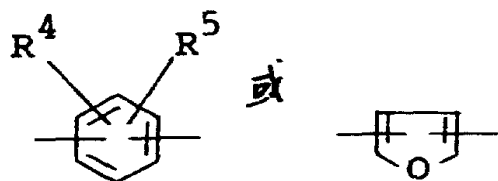
R³是芳基或芳(低级)烷基, 它们各自可以有适宜的取代基, [取代的氨基甲酰基] (低级) 烷基, 或式-(CO)_n-N[⊙]的基团, 其中-N[⊙]是含氮原子的杂环, n 等于0或1,

R¹¹是氢或低级烷基,

A 是低级亚烷基, 它可以被氧或低级亚烯基取代,

Q 是羧基或低级亚烷基,

X 是



其中R⁴是氢或低级烷基、R⁵是氢、低级烷基或Y-Z-R³,

Y是单键或低级亚烷基

Z是低级亚烷基、低级亚烯基、-O-或 $\begin{matrix} R^6 \\ | \\ -N- \end{matrix}$, 其中R⁶是氢、

低级烷基、可含适宜代取基的芳(低级)烷基或氨基保护基。

2. 权利要求1的化合物, 其中

R^1 是羧基或酯化的羧基,

R^3 是可被低级烷基取代的芳基, 可被一个或多个选自下述基团的取代基取代的芳(低级)烷基: 低级烷基、卤素、氟基、羧基、酯化的羧基、酰胺化的羧基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基、保护的羟基(低级)烷基、环(低级)烷基(低级)烷基、低级链烯基和低级链炔基, 氨基甲酰基(低级)烷基, 其中氨基甲酰基部分被一个基两个选自下述基团的取代基取代: 低级烷基和低级烷基芳基, 5或6员脂肪族杂单环羰基或不饱和稠杂单环基, 和

R^6 是氢、低级烷基、可被低级烷基取代的芳(低级)烷基, 或酰基。

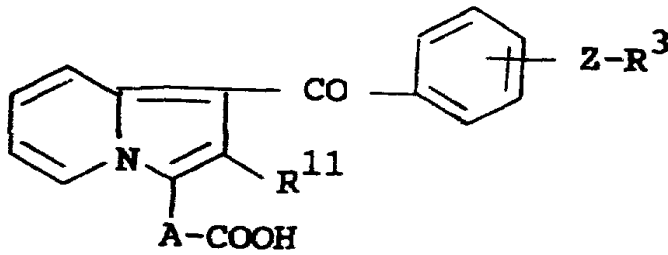
3. 权利要求2的化合物, 其中

R^1 是羧基、低级烷氧基羰基或一或二或三苯基(低级)烷氧基羰基,

R^3 是低级烷基取代的苯基, 可被1-4个选自下述取代基取代的一或二或三苯基(低级)烷基: 低级烷基、卤素、氟基、羧基、一或二或三苯基(低级)烷氧基羰基、一或二(低级)烷基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、低级烷基苯基氨基甲酰基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基(低级)烷基、环(低级)烷基(低级)烷基、低级链烯基和低级链炔基, 低级烷基氨基甲酰基(低级)烷基, 低级烷基苯基氨基甲酰基(低级)烷基, 哌啶基羰基, 吩! 嗪基, 10, 11-二氢-5H-苯并[*b, f*]吡庚因基,

R^6 是氢, 低级烷基, 可被低级烷基或低级烷氧基羰基取代的一或二或三苯基(低级)烷基。

4. 权利要求3的化合物, 用下式表示:



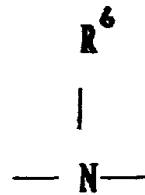
其中

R^3 是低级烷基取代的苯或，可被一至四个选自下述基团的取代基取代的一或二苯基(低级)烷基：低级烷基、卤素、氰基、羧基、苯基(低级)烷氧基羰基、一或二(低级)烷基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、低级烷基苯基酰基甲酰基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基(低级)烷基、环(低级)烷基(低级)烷基、低级链烯基和低级链炔基，低级烷基氨基甲酰基(低级)烷基，低级烷基苯基氨基甲酰基(低级)烷基，

R^4 是氢或低级烷基，

A 是低级亚烷基，和

Z 是低级亚烷基、低级亚烯基、-O- 或



其中 R^6 是氢、低级烷基或苯基(低级)烷基。

5. 权利要求4的化合物，其中

R^3 是异丁基苯基、异丁基苯基丙基、异丁基苯基丁基、异丁基苯基戊基、异丁基苯基己基、异丁基苯基庚基、异丁基苯基辛基、双(异丁基苯基)甲基、(羧基)(异丁基苯基)甲基、(苄氧基羰基)(异丁基苯基)甲基、(丁基氨基甲酰基)(异丁基苯基(甲基、(庚基氨基甲酰基)(异丁基苯基)甲基、(乙氧基)(异丁基苯基)乙基、(异丁基苯基)(三氟)丁基、(苯基)(异丁基苯基)甲基、[(异丁基)(甲氧基)苯基]戊基、[(氟)(异丁基)苯基]戊基、[(氟)(羟基异丁基)苯基]戊基、[(氟)(乙酰

氧基异丁基) 苯基] 戊基、(环丙基甲基苯基) 丁烯基、(异丁基苯基) 丁炔基、(异丁基苯基) 丁烯基、(异丁基苯基) 戊烯基、庚基氨基甲酰基乙基、异丁基苯基氨基甲酰基甲基或异丁基苯基氨基甲酰基乙基,

R'' 是氢或甲基,

A 是亚丙基, 和

Z 是亚乙烯基、-O- 或-NH-。

6. 权利要求5的化合物, 它们选自下述各化合物:

4[1-[4-[双(4- 异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸,

4[1-[4-[1-(4- 异丁基苯基) 丙氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸,

4[1-[4-[1-(4- 异丁基苯基) 丁氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸, 和

4[1-[4-[1-(4- 异丁基苯基) 戊氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸。

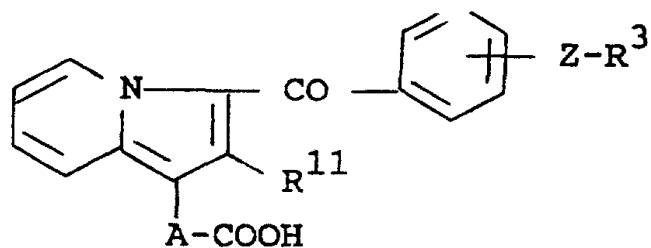
7. 权利要求6的化合物, 是选自下述化合物的R或S构型化合物:

4[1-[4-[1-(4- 异丁基苯基) 丙氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸,

4[1-[4-[1-(4- 异丁基苯基) 丁氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸, 和

4[1-[4-[1-(4- 异丁基苯基) 戊氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸。

8. 权利要求3的化合物, 用下式表示



其中

R^3 是可被一至两个选自下述基团的取代基取代的一或二苯基(低级)烷基: 低级烷基、卤素、氟基、羧基、苯基(低级)烷氧基羰、一或二(低级)烷基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基和低级烷基苯基氨基甲酰基,

R'' 是氢或低级烷基,

A 是低级亚烷基, 和 R^6

Z 是低级亚烷基、-O- 或 $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$ 其中 R^6 是氢、低级烷基或苯基(低级)烷基。

低级) 烷基。

9. 权利要求8的化合物, 其中

R^3 是异丁基苯基己基或双(异丁基苯基)甲基,

R'' 是氢或甲基,

A 是亚丙基, 和

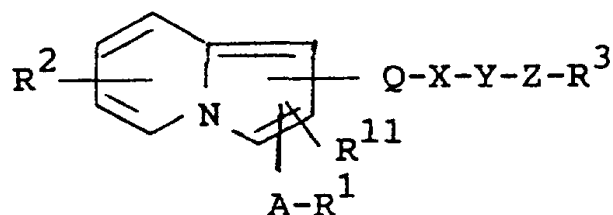
Z 是 -O- 或 -NH-。

10. 权利要求9的化合物, 它选自下述化合物:

4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸, 和

4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基)甲氧基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸。

11. 下式化合物或其盐制备方法:



式中R' 是羧基或保护的羧基,

R² 是氢、低级烷基或卤素,

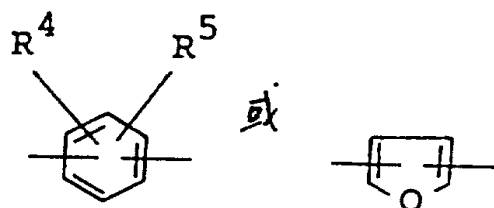
R³ 是芳基或芳(低级)烷基, 它们各自可以有适宜的取代基, [取代的氨甲酰基] (低级)烷基, 或式-(CO)_n-N[○]基团, 其中-N[○]是含氮原子的杂环, n等于0或1,

R'' 是氢或低级烷基,

A 是低级亚烷基, 它可以被氧或低级亚烯基取代,

Q 是羧或或低级亚烷基,

X是



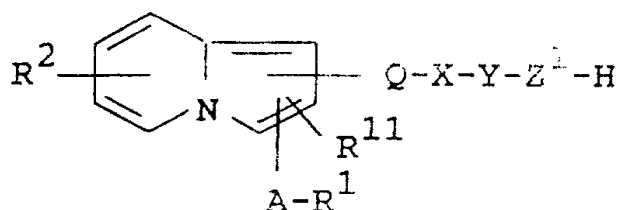
其中R⁴ 是氢或低级烷基、R⁵ 是氢、低级烷基或Y-Z-R³,

Y是单键或低级亚烷基

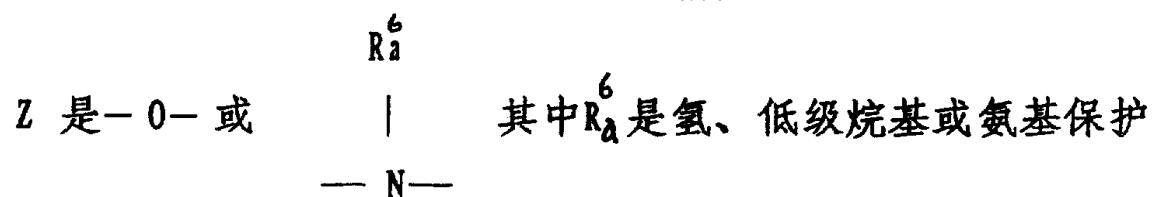
Z是低级亚烷基、低级亚烯基、-O-、
 $\begin{array}{c} R^6 \\ | \\ -N- \end{array}$ 其中R⁶ 是氢、

低级烷基、可含适宜代取基的芳(低级)烷基或氨基保护基,
 该方法包括:

(1) 下式化合物或其盐:



其中 R^1 、 R^2 、 R'' 、A、Q、X和Y的定义同前, 和



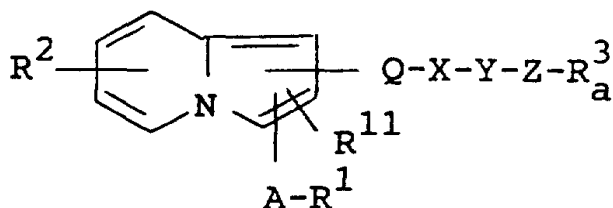
基,

与下式化合物或其盐



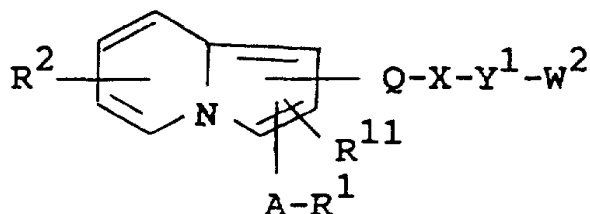
其中 Ra^3 是可带有适宜取代基的芳(低级)烷基、[取代的氨基甲酰基](低级)烷基或式 $-(CO)_n - \text{N}$ 的基团, 其中 N 和 n 的定义同前, 和 W^1 是离去基团,

反应, 得到下式化合物或其盐,



其中 R^1 、 R^2 、 Ra^3 、 R'' 、A、Q、X、Y和Z的定义同前, 或者

(2) 将下式化合物或其盐

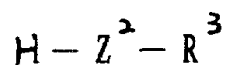


式中 R^1 、 R^2 、 R'' 、A、Q和X的定义分别同上，

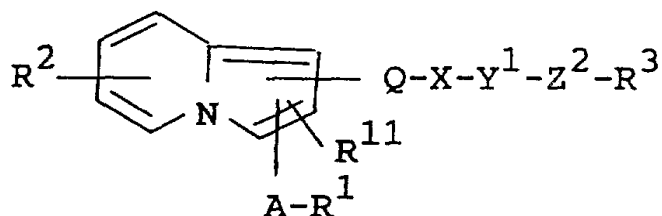
W^2 是酸残基，和

Y^1 是低级亚烷基，

与下式化合物或其盐反应

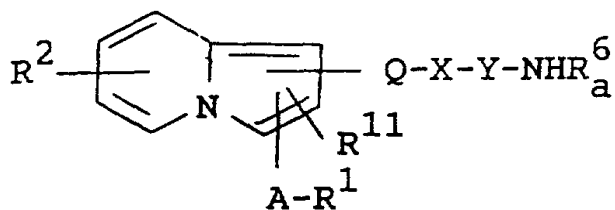


式中 R^3 的定义同上， Z^2 是 $-O-$ 或 $R^6-\overset{1}{N}-$ ，其中 R^6 的定义同上，得到下式化合物或其盐：



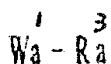
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'' 、A、Q、X、 Y^1 和 Z^2 的定义同前；或者

(3) 将下式化合物或其盐



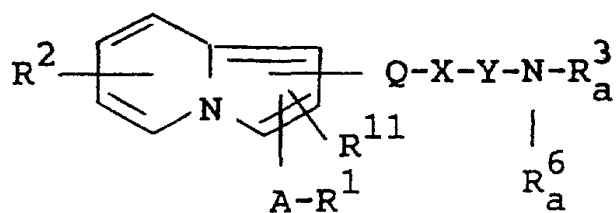
式中 R^1 、 R^2 、 R_a^6 、 R'' 、A、Q、X和Y的定义同上，

与下式化合物或其盐反应，



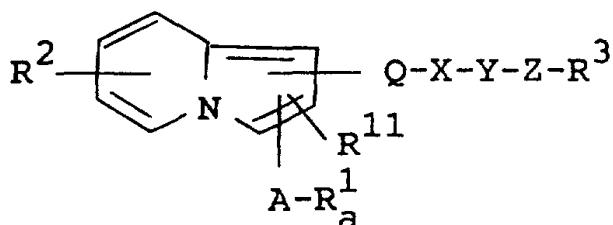
式中 R_a^3 的定义同上， W_a^1 是酸残基，

得到下式化合物或其盐

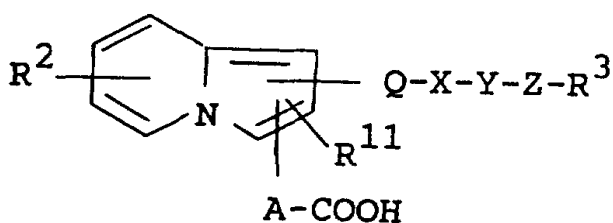


式中 R^1 、 R^2 、 R_a^3 、 R_a^6 、 R^{11} 、 A 、 Q 、 X 和 Y 的定义同前；或者

(4) 将下式化合物或其盐

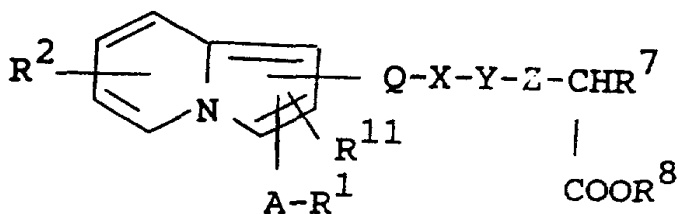


式中 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R 、 A 、 Q 、 X 、 Y 和 Z 的定义同前， R_a^1 是保护的羧基，经受羧基保护基的消除反应，得到下式化合物或其盐



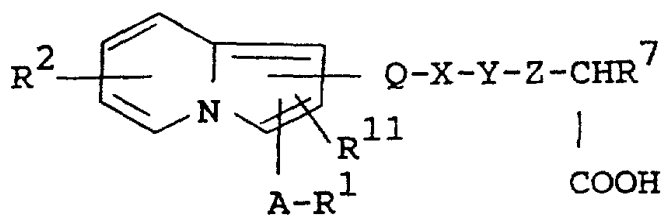
式中 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R 、 A 、 Q 、 X 、 Y 和 Z 的定义同前；或者

(5) 将下式化合物或其盐

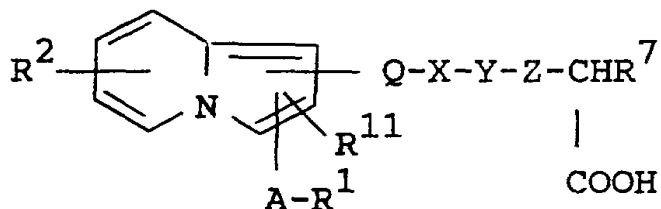


式中 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 A 、 Q 、 X 、 Y 和 Z 的定义同上， R^7 是可具有适宜取

代基的芳基， R^8 是羧基保护基，经受羧基保护基的消去反应，得到下式化合物或其盐



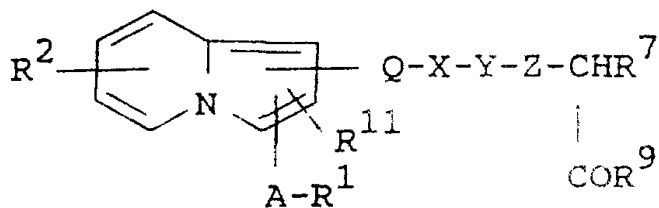
式中 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{11} 、A、Q、X、Y 和Z 的定义同上；或者
(6) 将下式化合物或其羧基活性衍生物或其盐



式中 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^{11} 、A、Q、X、Y 和Z 的定义同上；
与下式化合物或其氨基活性衍生物或其盐反应，

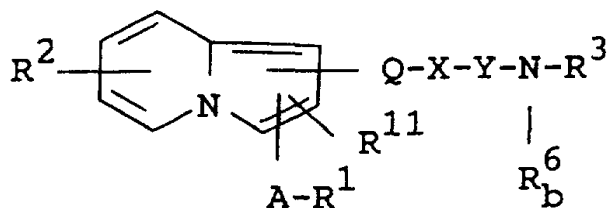


式中 R^9 是可带有取代基的氨基，
得到下式化合物或其盐：



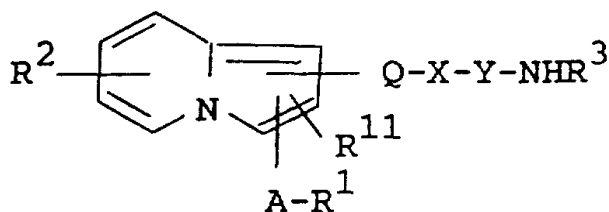
式中 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、A、Q、X、Y 和Z 的定义同上；或者

(1) 将下式化合物或其盐



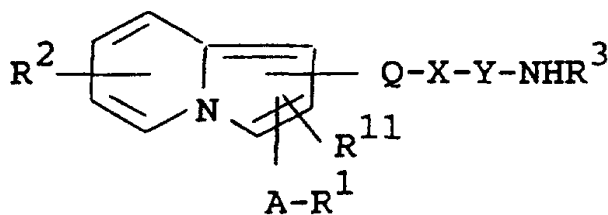
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'' 、 A 、 Q 、 X 、 Y 和 Z 的定义同上； R^6 是氨基保护基，

经受氨基保护基的消去反应，得到下式化合物或其盐：



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'' 、 A 、 Q 、 X 和 Y 的定义同上；或者

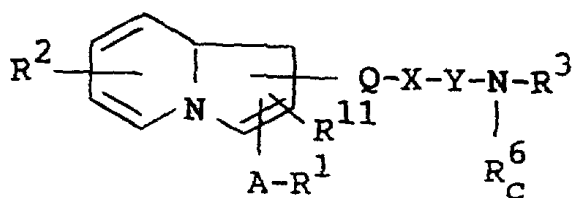
(8) 将下式化合物或其盐



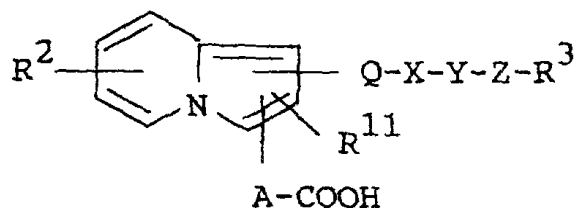
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'' 、 A 、 Q 、 X 和 Y 的定义同上，
与下式化合物或其盐反应，



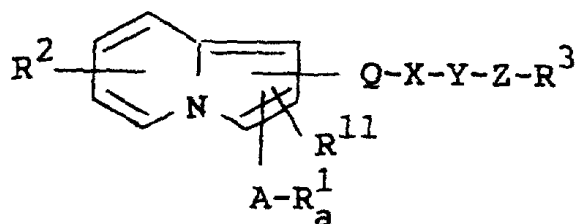
式中 R^6 是低级烷基，可带有适宜取代基的芳(低级)烷基或氨基保护基， W^3 是酸残基，得到下式化合物或其盐：



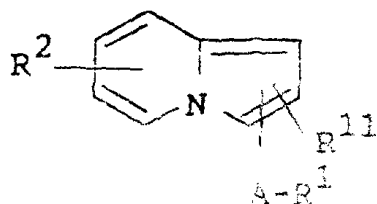
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^{11} 、A、Q、X和Y的定义同上；或者
 (9) 将下式化合物或其盐



式中 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、A、Q、X、Y和Z的定义同上，
 经受羧基保护基的引入反应，得到下式化合物或其盐，

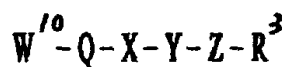


式中 R^1_a 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、A、Q、X、Y和Z的定义同上；或者
 (10) 将下式化合物或其盐

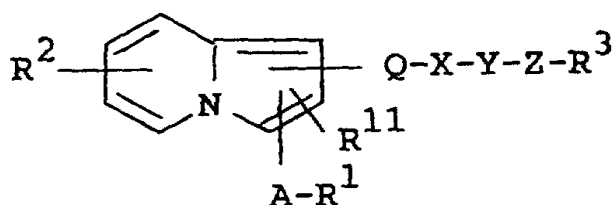


式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和A的定义同上，

与下式化合物或其盐反应，



式中 R^3 、Q、X、Y和Z的定义同上， W^{10} 是酸残基，
得到下式化合物或其盐



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'' 、A、Q、X、Y和Z的定义同前。

12. 一种药用组合物，它包括权利要求1化合物或其药学上可接受盐，及药学上可接受的基本无毒的载体或赋形剂。

13. 治疗或预防睾酮 5α -还原酶有关的疾病的方法，该方法包括将权利要求1化合物或其药学上可接受的盐给予人或动物。

14. 权利要求1化合物或其药学上可接受的盐用作药物。

15. 权利要求1化合物或其药学上可接受的盐用作睾酮 5α -还原酶抑制剂。

16. 制备药用组合物的方法，它包括将权利要求1化合物或其药学可接受的盐与药学上可接受、基本无毒的载体或赋形剂混合。

杂环衍生物

本发明涉及新杂环衍生物及其药学上可接受的盐。更具体地说，本发明涉及新杂环衍生物及其药学上可接受的盐、制备方法、药用组合物以及药用用途，所述新杂环衍生物及其药学上可接受的盐具有药理活性，例如可以揣制辜酮 5α -还原酶的活性。

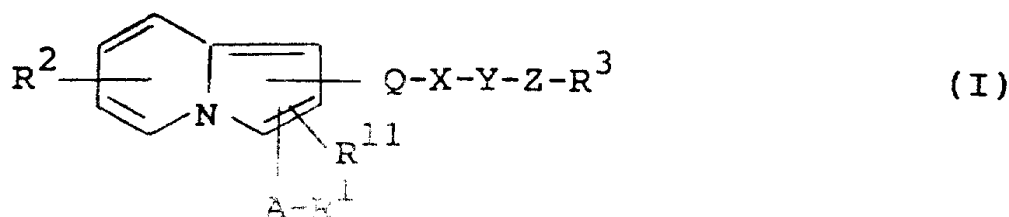
因此，本发明的目的提供新杂环衍生物及其药学上可接受的盐，它们不用作辜酮 5α 还原酶揣制剂。

本发明的第二个目的是提供制备所述杂环衍生物或其盐的制备方法。

本发明的第三个目的是提供含所述杂环衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分的药用组合物。

本发明第四个目的是提供所述杂环衍生物或其药学上可接受的盐的药用用途，例如作为辜酮 5α -还原酶抑制剂，用于治疗或预防辜酮 5α -还原酶媒介疾病如人或动物的脱发、痤疮、前列腺病等。

本发明杂环衍生物是新的，可以用式(I)表示：



式中 R^1 是羧基或保护的羧基，

R^2 是氢、低级烷基或卤素，

R^3 是芳基或芳(低级)烷基，它们各自可以有适宜的取代基，[

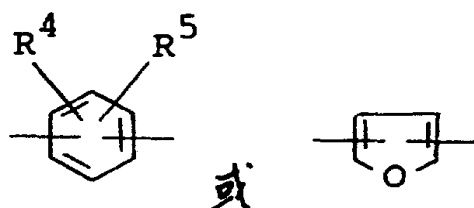
取代的氮甲酰基] (低级) 烷基, 或式 $-(CO)_n - N$ 的基团,
 其中 $-N$ 是含氮原子的杂环, n 等于 0 或 1,

R'' 是氢或低级烷基,

A 是低级亚烷基, 它不以被氧或低级亚烯基取代,

Q 是羰基或低级亚烷基,

X 是



其中 R^4 是氢或低级烷基, R^5 是氢、低级烷基或 $Y-Z-R^3$,

Y 是单键或低级亚烷基

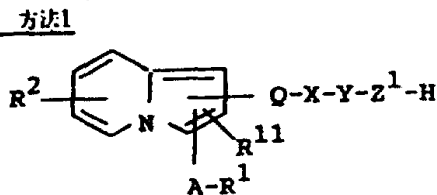
Z 是低级亚烷基、低级亚烯基、 $-O-$ 、

R^6

|

—N—, 其中 R^6 是氢、低级烷基、可含适宜代取基的芳(低级)烷基或氨基保护基。

按照本发明, 目的化合物 (I) 及其盐可以按下述方法制备。

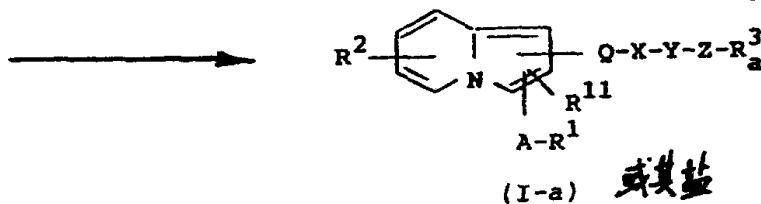


(II) 或其盐

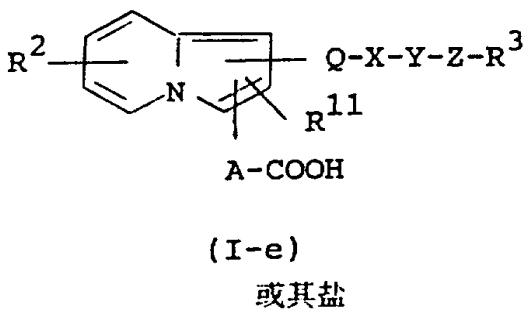
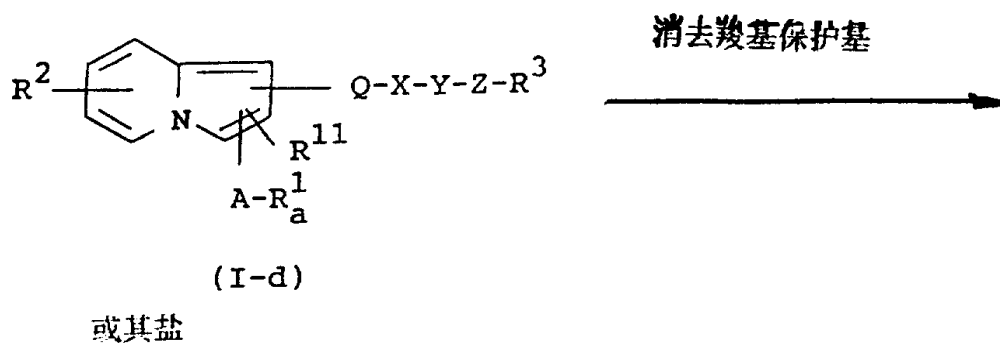


(III)

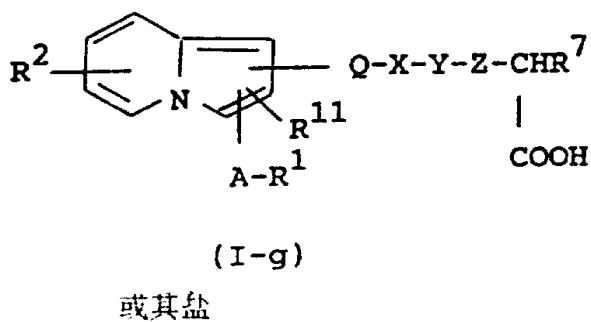
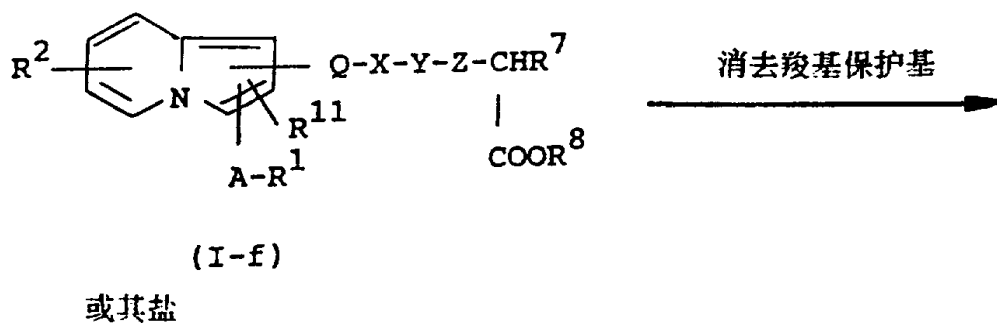
或其盐



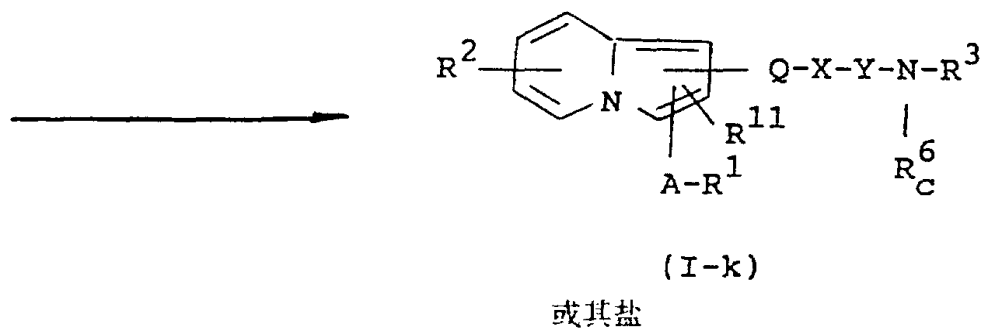
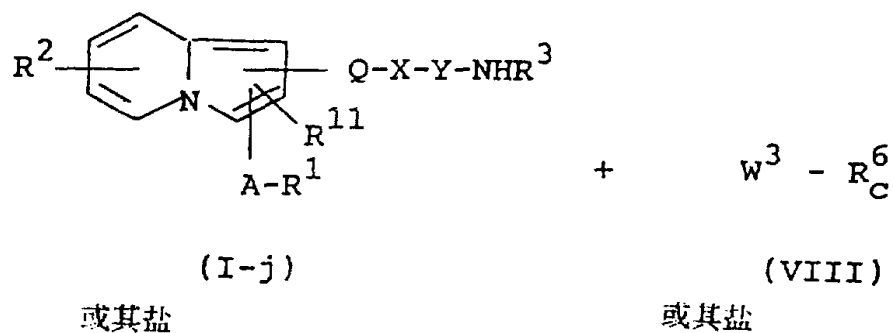
方法4



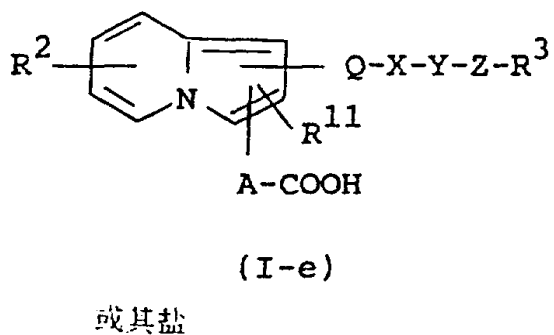
方法5



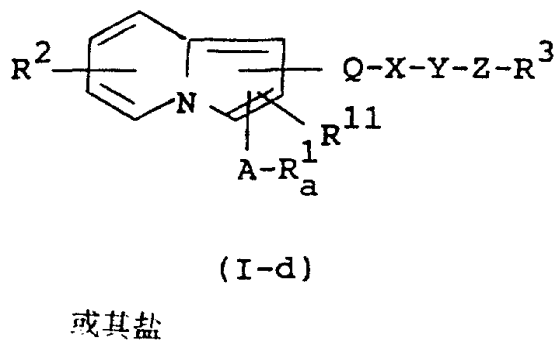
方法8



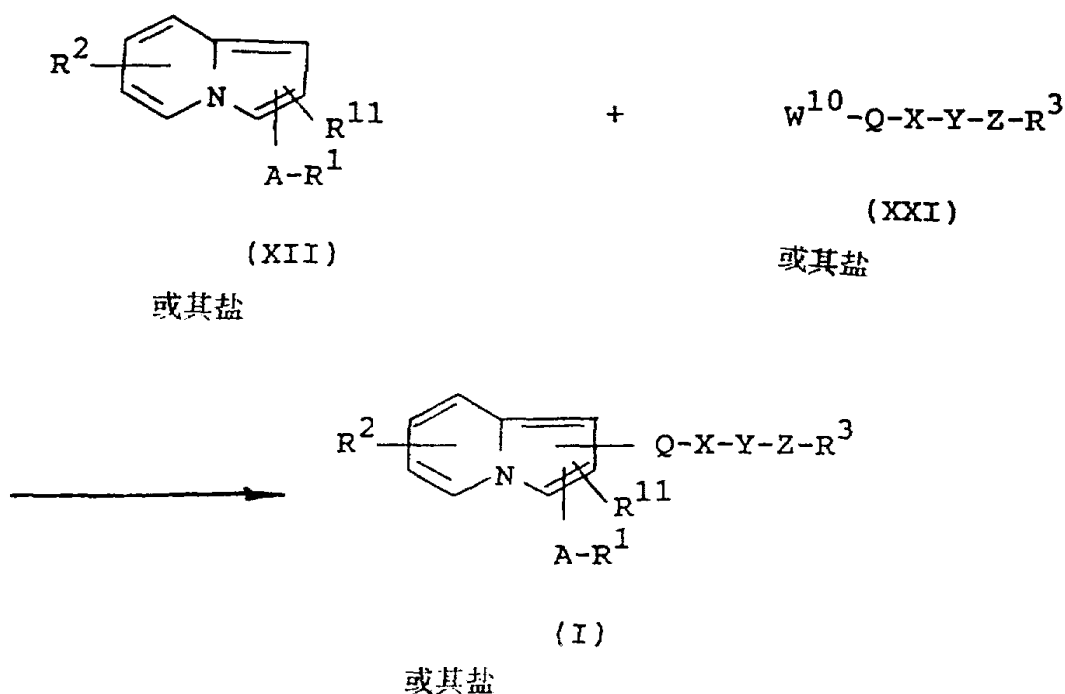
方法9



引入羧基保护基



方法10



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R'' 、A、Q、X、Y和Z各自的定义同上，

R^6 是保护的羧基，

R^7 是可含适宜取代基的芳(低级)烷基、[取代的氨甲酰基]

(低级)烷基、或式 $-(CO)_n-N$ 基团，基中 $-N$ 和 n 的定义同上，

R^8 是氨基保护基，

R^9 是低级烷基、可含适宜取代基的芳(低级)烷基或氨基保护基，

R^{10} 是可含有适当取代基的芳基，

R^{11} 是羧基保护基，

R^{12} 是可含适宜取代基的氨基，

W^1 是离去基团，

W^2 、 W^3 和 W^{10} 各自是酸根。

Y' 是低级亚烷基,



Z' 是 -O- 或 |



基中 $\overset{6}{R^a}$ 是氢、低级烷基或氨基保护基, 且



Z² 是 -O- 或 |



基中 $\overset{6}{R^b}$ 的定义同上。

化合物(I)的适宜的盐是常用的无毒、药学上可接受的盐, 可以包括与碱生成的盐或酸加成盐, 例如与无机碱生成的盐, 例如碱金属盐(例如钠盐、钾盐、铯盐等)、碱土金属盐(例如钙盐、镁盐等); 铵盐; 与有机碱生成的盐, 例如有机胺盐(例如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N, N'-二苄基乙二胺盐等); 无机酸加成盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等); 有机羧酸或磺酸加成盐(例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等); 与碱性的或酸性的氨基酸(例如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)生成的盐; 等等, 它们的优选实例是酸加成盐。

在方法1-10中, 关于化合物(I-a)、(I-R)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(XII)和(XXI)的盐, 这些化合物的盐的适宜的例子归为目标化合物(I)的实例。

在本说明书的前后文叙述中, 包括在本发明范围内的适宜的例子和各种定义的说明详细说明如下。

除有特别说明外, “低级”一词是指1-6个碳原子, 优选的是1-4个碳原子。

适宜的“低级烷基”可以包括含1-10个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、特丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等，优选的是含1-6个碳原子的烷基，更优选的是含1-4个碳原子的烷基。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

适宜的“低级亚烷基”是指二价的直链或支链低级烷基例如亚烷基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、1, 2-亚丙基等，它们可以被氧取代。

适宜的“离去基团”可以包括羟基、由羟基衍生的反应性基团等。

适宜的“由羟基衍生的反应性基团”包括酸根等。”

适宜的“酸根”包括卤素(例如氟、氯、溴、碘)、酰氧基(例如乙酰氧基、甲苯磺酰氧基、甲磺酰基等)。

适宜的“低级亚链烯基”包括含2-6个碳原子的亚链烯基，例如亚乙烯基、亚丙烯基等。

适宜的“可含适宜取代基的芳基”包括常见的基团例如芳基(例如苯基、萘基等)、取代的芳基例如低级烷芳基(例如甲苯基、二甲苯基、三甲苯基、异丙苯基、异丁苯基等)、卤代芳基(例如氯苯基等)。

“可含适宜取代基的芳(低级)烷基”中的“芳(低级)烷基”是指芳基取代的直链或支链 C_1-C_n 烷基。适宜的“可含适宜取代基的芳(低级)烷基”包括常见基团如芳(低级)烷基(例如三苯甲基、二苯甲基、苄基、苯乙基、萘甲基、1-苯基乙基、苯丙基、苯丁基、苯戊基、苯己基、苯庚基、苯辛基、苯基、2, 2-二乙基-1-苯基丙基等)，取代的[芳(低级)烷基]，例如，被一个或多个取代基取代的芳(低级)烷基，所述取代基如上述的低级烷基、上述的

卤素、氟基、羧基、下述的保护羧基、上述的可含适宜取代基的芳基、下述的酰胺化的羧基、低级烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基等)、羟基(低级)烷基(如羟基异丁基等)、保护的羟基(低级)烷基如低级烷酰氧基(低级)烷基(如乙酰氧基异丁基等)、环(低级)烷基(低级)烷基(如环丙基甲基、环丁基甲基等)、低级链烯基(如乙烯基、丙烯基、丁烯基等)和低级链炔基(如乙炔基、丙炔基、丁炔基等)。“可含适宜取代基的芳(低级)烷基”的具体例子有甲基苄基、异丁基苄基、(甲基苄基)乙基、(异丁基苄基)乙基、(甲基苄基)丙基、(异丁基苄基)丙基、(异丁基苄基)丁基、(甲基苄基)戊基、(异丁基苄基)戊基、(异丁基苄基)己基、(异丁基苄基)庚基、(异丁基苄基)辛基、双(甲基苄基)甲基、双(丙基苄基)甲基、双(丁基苄基)甲基、双(异丁基苄基)甲基、双(氯苄基)甲基、氟基(异丁基苄基)甲基、(羧基)(异丁基苄基)甲基、(苄氧基羰基)(异丁基苄基)甲基、(N,N-乙基氨基甲酰基)(异丁基苄基)甲基、(叔丁基氨基甲酰基)(异丁基苄基)甲基、(苄基氨基甲酰基)异丁基苄基)甲基、(异丁基苄基氨基甲酰基)(异丁基苄基)甲基、(丁基氨基甲酰基)异丁基苄基)甲基、(庚基氨基甲酰基)(异丁基苄基)甲基、(乙氧基)(异丁基苄基)乙基、(异丁基苄基)三氟丁基、(苄基)(异丁基苄基)甲基、[(异丁基)(甲氧基)苄基]戊基、[(氟)(异丁基)苄基]戊基、[(氟)(羟基异丁基)苄基]戊基、[(氟)(乙酰氧基异丁基)苄基]戊基、(环丙基甲基苄基)丁烯基、(异丁基苄基)丁炔基、(异丁基苄基)丁炔基、(异丁基苄基)戊烯基等]等。

适宜的“氨基保护基”可以是用于有机化学领域的常见保护基,即包括酰基,例如低级烷酰基(如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、特戊酰基、己酰基等)、低级烷氧

基羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等)等。

适宜的“保护的羰基”包括酯化的羰基。

“酯化的羰基”中酯的部分的适宜例子例如低级烷酯(如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、己酯、1-环丙基乙酯等),所述低级烷酯可含至少一个取代基,例如,低级烷酰氧基(低级)烷基酯[如乙酰氧甲基酯、丙酰氧基甲基酯、丁酰氧基甲基酯、戊酰氧基甲基酯、特戊酰氧基甲基酯、己酰氧基甲基酯、1(或2)-乙酯氧基乙酯、1(或2或3)-乙酯氧基丙酯、1(或2或3或4)-乙酯氧基丁酯、1(或2)-丁酯氧基乙酯、1(或2)-异丁酯氧基乙酯、1(或2)-特戊酰氧基乙酯、1(或2)-己酰氧基乙酯、异丁酰氧基甲基酯、2-乙基丁酰氧基甲基酯、3,3-二甲基丁酰氧基甲基酯、1(或2)-戊酰氧基乙酯等],低级烷碘酰基(低级)烷基酯(如2-甲磺酰基乙酯等),-(或二或三)-卤代(低级)烷基酯(如2-碘乙酯、2,2,2-三氯乙酯等)、低级烷氧基羰基氧基(低级)烷基酯(如甲氧基羰基氧基甲基酯、乙氧基羰基氧基甲基酯、2-甲氧基羰基氧基乙酯、1-乙氧基羰基氧基乙酯、1-异丙氧基羰基氧基乙酯等)、酞叉基(低级)烷基酯、或(5-低级烷基-2-氧-1,3-二噁唑-4-基)(低级)烷基酯[如(5-甲基-2-氧-1,3-二噁唑-4-基)甲酯、(5-乙基-2-氧-1,3-二噁唑-4-基)甲酯、(5-丙基-2-氧-1,3-二噁唑-4-基)乙酯等];低级烯酯(如乙烯酯、烯丙酯等);低级炔酯(如乙炔酯、丙炔酯等)可含至少一个适宜取代基的芳(低级)烷基酯(如苄酯、4-甲氧基苄酯、4-硝基苄酯、苄乙酯、三苯甲酯、二苯甲酯、双(甲氧基苯基)甲酯、3,4-二甲氧基苄酯、4-羟基-3,5-二叔丁基苄酯等);可含至少一个适宜取代基的芳酯(如苯酯、4-氯苯酯、甲苯酯、叔丁基苯酯、二甲苯酯、三

甲苯酯、异丙苯酯等)；酞酯；等等。

上述酯化的羧基的优选实例可包括低级烷氧基羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、己氧基羰基、1-环丙基乙氧基羰基等)。

适宜的“羧基保护基”可以是上面定义的“保护的羧基”中的酯的部分，包括低级烷基(如甲基、乙基等)、芳(低级)烷基(如苄基等)。

适宜的“可含适宜取代基的氨基”是指药学领域常见的基团，包括氨基、一或二(低级)烷基氨基(如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基、庚基氨基等)、芳基氨基(如苯基氨基等)、低级烷基芳基氨基(如异丁基苯基氨基等)。

适宜“含氮杂环基”包括含至少一个氮子的饱和或不饱和单环或多环杂环基。具体的优选杂环基可以是5-或6-员脂族杂单环基团(如吗啉基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基等)、不饱和稠杂环基如二苯并[6或7元不饱和]杂单环基(如吩噻嗪基、吩噻嗪基、10, 11-二氢-5H-二苯并吲哚基等)等。

适宜的“酰胺化的羧基”指可含适宜取代基的氨基酰基，包括氨基甲酰基、一或二(低级)烷基氨基甲酰基(如甲基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基、庚基氨基甲酰基等)、低级烷基芳基氨基甲酰基(如异丁基苯基氨基甲酰基等)等。

适宜的“[取代的氨基甲酰基](低级)烷基”指氨基甲酰基(低级)烷基，其中氨基甲酰基被一个或两个取代基取，适宜的取代基包括常见的基团如上述的低级烷基、可含上述适宜取代基的芳基。这样定义的“[取代的氨基甲酰基](低级)烷基”的具体例子有丁基氨

基甲酰基甲基、1-(庚基氨基甲酰基)乙基、异丁基苯基氨基甲酰基甲基、1-(异丁基苯基氨基甲酰基)乙基等。

具体地说, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R'' 、A、Q、X、Y和Z的优选实例如下。
 R^1 是羧基;

酯化的羧基如低级烷氧基羧基, 更优选的是 C_1 - C_4 烷氧基羧基(如甲氧基羧基、乙氧基羧基等); 或

芳(低级)烷氧基羧基, 更优选的是一或二或三苯基(C_1 - C_4)烷氧基羧基(如苄氧基羧基等),

R^2 是氢;

低级烷基, 更优选的是 C_1 - C_4 烷基(如甲基等); 或
卤素(如氯),

R^3 是可被低级烷基取代的芳基, 更优选的是 C_1 - C_4 烷基取代的苯基(如异丁基苯基); 可被一个或多个取代基取代的芳(低级)烷基, 所述取代基包括低级烷基、卤素、氰基、羧基、保护的羧基、酰胺化的羧基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基、保护的羟基(低级)烷基、环(低级)烷基; 低级链烯和低级链炔基, 更优选的是可被一至四个基团取代的一或二或三苯基(低级烷基, 所述取代基选自低级烷基、卤素、氰基、羧基、苯基(低级)烷氧基羧基、一或二(低级)烷氧基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、低级烷基苯基氨基甲酰基、低级烷氧基、羟基(低级)烷基、低级烷酰氧基(低级)烷基、环(低级)烷基(低级)烷基、低级链烯基和低级链炔基, 更优选的是可被一至四个基团取代的一或二或三苯基(C_1 - C_{10})烷基, 所述取代基选自(C_1 - C_{10})烷基、卤素、氰基、羧基、苯基(C_1 - C_4)烷氧基羧基、一或二(C_1 - C_{10})烷基氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、(C_1 - C_4)烷基苯基氨基甲酰基、(C_1 - C_4)烷氧基、羟基(C_1 - C_4)烷基、(C_1 - C_4)烷酰氧基(C_1 - C_4)烷基、环(C_3 - C_6)

烷基(C_1-C_4) 烷基、(C_2-C_4) 链烯基和(C_2-C_4) 链炔基, [如苄基、异丁基苄基、(异丁基苄基) 乙基、(异丁基苄基) 丙基、(异丁基苄基) 丁基(异丁基苄基) 戊基、(异丁基苄基) 己基、(异丁基苄基) 庚基、(异丁基苄基) 辛基、双(异丁基苄基) 甲基、双(氟苄基) 甲基、(氟基)(异丁基苄基) 甲基、(羧基)(异丁基苄基) 甲基、(苄氧基羰基)(异丁基苄基) 甲基、(苄氧基羰基)(异丁基苄基) 甲基、(N,N-二乙基氨基甲酰基)(异丁基苄基) 甲基、(叔丁基氨基甲酰基)(异丁基苄基) 甲基、(苯基氨基甲酰基)(异丁基苄基) 甲基、(异丁基苄基氨基甲酰基)(异丁基苄基) 甲基、(丁基氨基甲酰基)(异丁基苄基) 甲基、(庚基氨基甲酰基)(异丁基苄基) 甲基、(乙氧基)(异丁基苄基) 乙基、(异丁基苄基)(三氟) 丁基、(苯基)(异丁基苄基) 甲基、(异丁基)(甲氧基) 苄基] 戊基、[(氟)(异丁基) 苄基] 戊基、[(氟)(羟基异丁基) 苄基] 戊基、[(氟)(乙酰氧基异丁基) 苄基] 戊基、(环丙基甲基苄基) 丁烯基、(异丁基苄基) 丁炔基、(异丁基苄基) 丁烯基、(异丁基苄基) 戊烯基等] ;

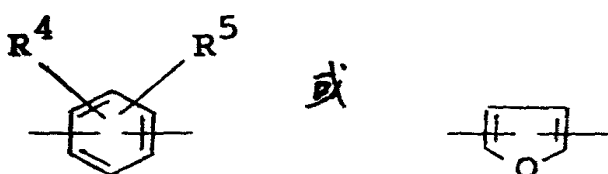
氨基甲酰基(低级) 烷基, 基中氨基甲酰基部分被一个或二个取代基取代, 所述取代基包括低级烷基和低级烷基苄基, 更优选的是(C_1-C_{10}) 烷基氨基甲酰基(C_1-C_4) 烷基或(C_1-C_4) 烷基苄基氨基甲酰基(C_1-C_4) 烷基(如庚基氨基甲酰基乙基、异丁基苄基氨基甲酰基甲基、异丁基苄基氨基甲酰基乙基等) ;

5或6员脂族杂单环羰基(如吡啶基羰基等) ; 或

不饱和稠杂环基(如吩噻嗪基、吩噻嗪基、10, 11-二氢-5H-二苯并[b, f] 吡庚因基等) ,

R'' 是氢; 或低级烷基, 更优选的是 C_1-C_4 烷基(如甲基等) ,

- A 是可被氧取代的低级亚烷基、更优选的是可被氧取代的 C_1 - C_4 亚烷基(如亚乙基、三亚甲基、氧三亚甲基等); 或
 低级亚链烯基、更优选的是 C_2 - C_4 亚链烯基(如亚丙烯基等),
 Q 是羰基; 或
 低级亚烷基, 更优选的是 C_1 - C_4 亚烷基(如亚甲基等),
 X 是



其中 R^4 是氢; 或低级烷基, 更优选的是 C_1 - C_4 烷基(如甲基等),
 R^5 是氢; 低级烷基, 更优选的是 C_1 - C_4 烷基(如甲基等);
 或可被低级烷基或低级烷氧基羰基等基团取代的芳(低级)
) 烷基氨基, 更优选的是 C_1 - C_4 烷基苄基氨基,
 或 N - C_1 - C_4 烷氧基羰基- N - C_1 - C_4 烷
 基苄基氨基(如异丁基苄基氨基, N -叔丁氧基羰基- N -异
 丁基苄基氨基等),

Y 是键; 或

低级亚烷基, 更优选的是 C_1 - C_4 亚烷基(如亚甲基等),
 和

Z 是低级亚烷基, 更优选的是 C_1 - C_4 亚烷基(如亚甲基等);
 低级亚烯基, 更优选的是 C_2 - C_4 亚烯基(如亚乙烯基等);
 -O-; 或 $\begin{matrix} R^6 \\ | \\ -N- \end{matrix}$

其中 R^6 是氢; 低级烷基, 优选的是 C_1 - C_4 烷基(如甲基、乙基等)
);

低级烷氧基羰基，优选的是C-C 烷氧基羰基(如叔丁氧基羰基等)；

可被低级烷基取代的芳(低级)烷基，更优选的是可被低级烷基取代的一或二或三苯基(低级)烷基，更优选的是可被C₁-C₄烷基取代的一或二或三苯基(C₁-C₆)烷基(如苄基、异丁基苄基等)

方法1-10用于制备本发明目标化合物(I)，下面将作详细介绍。

方法1

将化合物(II)或其盐与化合物(III)或其盐反应，制得目标化合物(I-a)。

注反应通常在溶剂中进行，所述溶剂如醇[如甲醇、乙醇等]、二氯甲烷、苯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二乙醚、甲苯或其它任何对反应无不良影响的溶剂。

在该反应中，当化合物(III)中的W'是酸根时，反应可以在无机碱或有机碱存在下进行，如碱金属氢氧化物[如氢氧化钠、氢氧化钾等]、碱金属碳酸盐[如碳酸钠、碳酸钾等]、碱金属碳酸氢盐[如碳酸氢钠、碳酸氢钾等]、碱金属氢化物(如氢化钠、氢化钾等)、三(低级)烷基胺[如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺等]、吡啶或其衍生物[如甲基吡啶、二甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶等]等。如果使用的碱是液态，则也可以用作溶剂。

当化合物(III)中的W'是羟基时，该反应通常在常见缩合剂存在下进行，所述缩合剂如N,N'-二环己基碳化二亚胺；N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺；N-环己基-N'-(4-二乙基氨基环己基)碳化二亚胺；N,N'-二乙基碳化二亚胺，N,N'-二异丙基碳化二亚胺；N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺，N,N'-羰基

—双(2-甲基咪唑)；亚戊基烯醇-N-环己基亚胺、二苯基烯醇-N-环己基亚胺；乙氧基乙炔；1-烷氧基-1-氯乙烯；三烷基亚磷酸酯；多磷酸乙酯；多磷酸异丙酯；三氯化磷(磷酰氯)；三氯化磷；亚硫酸氯；草酰氯；卤代甲酸低级烷酯(如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯等)；三芳基膦[如三苯膦等]或三(低级)烷基膦[如三乙基膦等]和二(低级)烷基偶氮二甲酸酯[如偶氮二甲酸二乙酯等]的组合物；2-乙基-7-羟基苯并异噁唑鎓盐，2-乙基-5-(间磺苯基)异噁唑鎓氢氧化物分子内盐；1-(对氯苯磺酰氧基)-6-氯-1H-苯并三唑；N,N-二甲基甲酰胺与亚硫酸氯、光气、氯甲酸三氯甲酯、三氯化磷等反应制备的所谓Vilsmeier试剂；或类似物。

该反应对温度要求不严，反应可以在冷却、室温或加热条件下进行。

方法2

将化合物(IV)或其盐与化合物(V)或其盐反应，可以制备目标化合物(I-b)或其盐。

该反应通常在溶剂中进行，所述溶剂如醇[如甲醇、乙醇等]、二氯甲烷、苯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二乙醚或任何其它对反应无不良影响的溶剂。

该反应可以在无机碱或有机碱存在下进行，所述碱例如碱金属氢氧化物[如氢氧化钠、氢氧化钾等]、碱金属碳酸盐[如碳酸钠、碳酸钾等]、碱金属碳酸氢盐[如碳酸氢钠、碳酸氢钾等]、碱金属氢化物(如氢化钠、氢化钾等)、三(低级)烷基胺[如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺等]、吡啶或其衍生物[如甲基吡啶、二甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶等]。如果使用的碱是液态，则也可以用作溶剂。

该反应对温度要求不严，反应可以在冷却、室温或加热条件下进

行。

方法3

将化合物(VI) 或其盐与化合物(IIIa) 或其盐反应, 可以制得目标化合物(I-c) 。

该反应可以按与方法2基本相同的方法进行, 因而该反应的反应方式和反应条件[如溶剂、反应温度等] 参见方法2。

本反应包括当R¹是羧基时, 在反应过程中或在本方法的后处理步骤, 将羧基保护起来。

方法4

将化合物(I-a) 或其盐消去羧基保护基可以制得目标化合物(I-c) 或其盐。

在本消去反应中, 所有常见的消去羧基保护基的方法均可使用, 例如, 水解、还原、用路易氏酸消去, 等等。当羧基保护基是酯时, 可以水解消去或用路易氏酸消去。水解最好在碱或酸存在下进行。

适宜的碱包括无机碱和有机碱, 所述无机碱例如碱金属氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾等)、碱土金属氢氧化物(如氢氧化镁、氢氧化钙等)、碱金属碳酸盐(如碳酸钠、碳酸钾等)、碱土金属碳酸盐(如碳酸镁、碳酸钙等)、碱金属碳酸氢盐(如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属金属乙酸盐(如乙酸钠、乙酸钾等)、碱土金属磷酸盐(如磷酸镁、磷酸钙等)、碱金属磷酸氢盐(如磷酸氢二钠、磷酸氢二钾等) 或类似物, 所述有机碱例如三烷基胺(如三甲胺、三乙胺等)、甲基吡啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉、1, 5-二氮杂二环[4.3.0] 壬-5-酮、1, 4-二氮杂二环[2.2.2] 辛烷、1, 5-二氮杂二环[5.4.0] 十一碳烯-5或类似物。用碱水解时, 反应通常在水中或在亲水性溶剂中或其混合溶剂中进行。

适宜的酸包括有机酸(如甲酸、乙酸、丙酸等) 和无机酸(如盐

酸、氢溴酸、硫酸等)。

本水解通常在有机溶剂、水或其混合溶剂中进行。

该反应对温度要求不严，可以根据羧基保护基的类型和消去方法选择适宜的温度。

要消去取代的或未取代的芳(低级)烷基酯用路易氏酸消去较好，即将化合物(I-g)或其盐与路易氏酸反应，所述路易氏酸例如三卤化硼(如三氯化硼、三氟化硼等)、四卤化钛(如四氯化钛、四溴化钛等)、四卤化锡(如四氯化锡、四溴化锡等)、卤化铝(如三氯化铝、三溴化铝等)、三卤代乙酸(如三氯乙酸、三氟乙酸等)或类似物。该消去反应在有阳离子捕捉剂(如苯甲醚、苯酚等)存在下进行较好，并通常在下述溶剂中进行，例如硝基烷烃(如硝基甲烷、硝基乙烷等)、卤化亚烷烃(如二氯甲烷、二氯乙烷等)、水、醇(如甲醇乙醇等)、二氧六环、二乙醚、二硫化碳或其它任何对本反应无不良影响溶剂。这些溶剂可以混合使用。

对于消去例如卤代(低级)烷基(如2-碘乙基、2,2,2-三氯乙基等)酯、芳(低级)烷基(如苄基等)酯或类似的保护基，使用还原消去较好。

用于消去反应的还原方法包括例如用金属(如锌、锌汞齐等)或铬化合物(如氯化亚铬、乙酸亚铬等)和有机酸或无机酸(如乙酸、丙酸、盐酸等)的复合物进行还原；在常用金属催化剂(如钨碳、阮内镍等)存在下的常见的催化还原。

反应温度求要不严，反应通常在冷却、室温或加热条件下进行。

方法5

将化合物(I-p)或其盐消去羧基保护基可以制得目标化合物(I-g)或其盐。

该反应可以按与方法4基本相同的方法进行，因而反应方式和反

应条件[如碱、酸、还原剂、催化剂、溶剂、反应温度等] 参见方法4。

方法6

化合物(I-g) 或其羧基活性衍生物或其盐与化合物(VII) 或其氨基活性衍生物或其盐反应可以制得目标化合物(I-b) 或其盐。

适宜的化合物(VII) 的氨基活性衍生物包括席夫碱型亚胺或它的互变烯胺型异构体, 所述异构体由化合物(VII) 与羰基化合物如醛、酮或类似物反应而得; 化合物(VII) 与甲硅烷基化合物[如双(三甲基甲硅烷基) 乙酰胺、-(三甲基甲硅烷基) 乙酰胺、双(三甲基甲硅烷基) 脲或类似物] 反应生成的甲硅烷衍生物; 化合物(IX) 与三氯化磷或光气或类似物反应生成的衍生物。

适宜的化合物(I-g) 的羧基活性衍生物包括酰基卤、酸酐、活化酰胺、活性酯等. 所述活性衍生物的适宜例子可以是酰氯; 酰基叠氮; 与酸形成的混酐, 所述酸例如取代的磷酸[如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代磷酸等]、二烷基亚磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、硫酸、磺酸[如甲磺酸等] 脂族羧酸[如乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、特戊酸、戊酸、异戊酸、2- 乙基丁酸、三氯乙酸等] 或芳羧酸[如苯甲酸等] ; 对称酸酐; 与咪唑、4位取代的咪唑、二甲基吡唑、三唑或甲唑生成的活化酰胺; 或活化酯[如氰基甲酯、甲氧基甲酯、二甲基亚胺基甲[$(\text{CH}_3)_2\text{N}=\overset{+}{\text{C}}\text{H}-$] 酯、乙烯酯、烯丙基酯、对硝基苯酯、2, 4- 二硝基苯酯、三氯苯酯、五氯代苯酯、甲磺酰苯酯、苯偶氮基苯酯、苯基硫酯、对硝基苯基硫酯、对甲苯基硫酯、羧甲基硫酯、吡喃酯、吡啶酯、8- 喹啉硫酯等] , 或与N- 羟基化合物[如N, N- 二甲羟胺、1- 羟基- 2- (1H) - 吡啶酮、N- 羟基琥珀酰亚胺、N- 羟基酞酰亚胺、1- 羟基- 1H- 苯并三唑等] 形成的酯等. 这些活性衍生物可以根据所使用的化合物(I-g) 的种类进行选择。

该反应通常在常见溶剂中进行，所述溶剂例如水、醇[如甲醇、乙醇等]、丙酮、二氧六环、乙腈、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氢呋喃、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、吡啶或其它任何对本反应无不良影响的有机溶剂，这些常见溶剂也可以与水混合使用。

在该反应中，当化合物(1-g)以游离酸或其盐的形式使用时，反应在有常见缩合剂存在下进行较好，所述合剂如N,N'-二环己基碳化二亚胺；N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺；N-环己基-N'-(4-二乙基氨基环己基)碳化二亚胺；N,N'-二乙基碳化二亚胺，N,N'-二异丙基碳化二亚胺；N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺；N,N'-羰基双-(2-甲基咪)；亚戊基乙烯酮-N-环己亚胺；二苯基乙烯酮-N-环己基亚胺；己氧基乙炔；1-烷氧基-1-氯乙烯；三烷基亚磷酸酯；多磷酸乙酯；多磷酸异丙酯；三氯氧化磷(磷酰氯)；二苯基磷酰叠氮；亚硫酰氯；草酰氯；低级烷基卤代甲酸酯[如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丙酯等]；三苯膦；2-乙基-7-羟基苯并异噻唑鎓盐；2-乙基-5-(间磺苯基)异噻唑鎓氢氧化物分子内盐；1-(对氯苯磺酰氧基)-6-氯-1H-苯并三唑；N,N-二甲基甲酰胺与亚硫酰氯、光气、氯甲酸三氯甲酯、三氯氧化磷等反应制备的所谓Vilsmeier试剂等；或类似物。

该反应也可以在无机碱或有机碱存在下进行，所述碱例如碱金属碳酸氢盐、三(低级)烷基胺、吡啶、N-(低级)烷基吗啉、N,N-(低级)烷基苄胺或类似物。

反应温度要求不严，反应通常在冷却至加热条件下进行。

方法7

将化合物(1-i)或其盐消去氨基保护基可以制得目标化合物(1-d)或其盐。

该反应可以按与方法4基本相同的方法进行，因而反应方式和反

应条件[如碱、酸、还原剂、催化剂、溶剂、反应温度等]参见方法4。

方法8

化合物(I-j) 或其盐与化合物(VIII) 或其盐反应可以制得目标化合物(I-k) 。

该反应可以按与方法2基本相同的方法进行，因而反应方式样反应条件[如溶剂、反应温度等]参见方法2。

本反应包括：当 R' 是羧基时，在反应过程中或在本方法的后处理步骤，将羧基保护起来。

方法9

化合物(I-e) 或其盐经引入羧基保护基反应后，可制得目标化合物(I-d) 或其盐。

该反应可以按与方法2基本相同的方法进行，因而反应方式和反应条件[如溶剂、反应温度等]参见方法2。

方法10

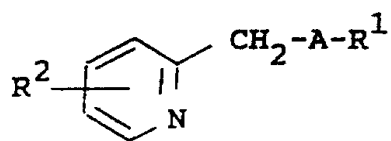
化合物(XII) 或其盐与化合物(XXI) 或其盐反应可以制得目标化合物(I) 或其盐。

该反应可以按与方法2基本相同的方法进行，因而反应方式和反应条件[如溶剂、反应温度等]能见方法2。

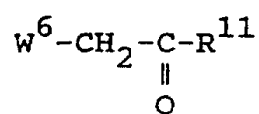
本反应包括当 R' 是保护的羧基时，在反应过程中或在本方法的后处理步骤中，将它消去。

原料化合物(II) 和(IV) 可按下述方法(详见下述的制备) 或常规方法制备。

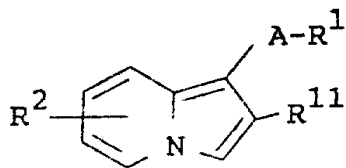
方法A



(XIV)
或其盐

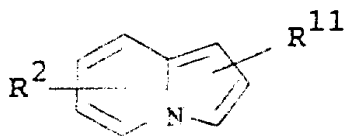


(XV)
或其盐



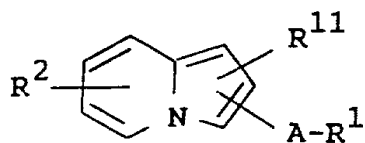
(XVI)
或其盐

方法B-(1)



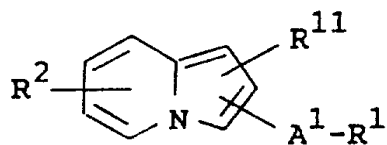
(XVII)
或其盐

W^7-A-R^1
(XVIII)
或其盐



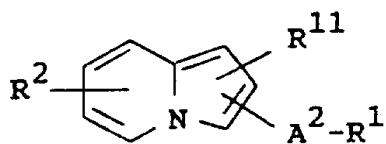
(XII)
或其盐

方法B-(2)



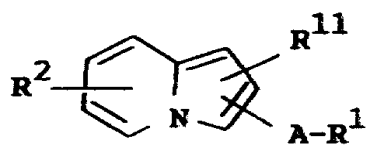
(XII-a)
或其盐

还原



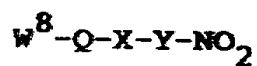
(XII-b)
或其盐

方法C-(1)



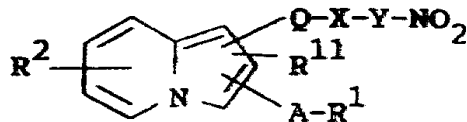
(XII)

或其盐



(XIX)

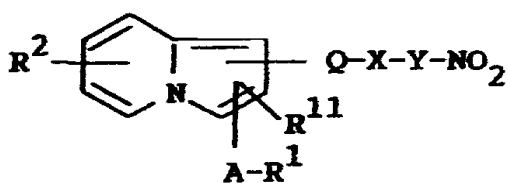
或其盐



(IX)

或其盐

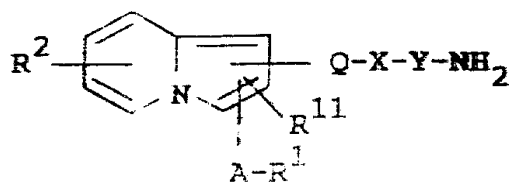
方法C-(2)



(IX)

或其盐

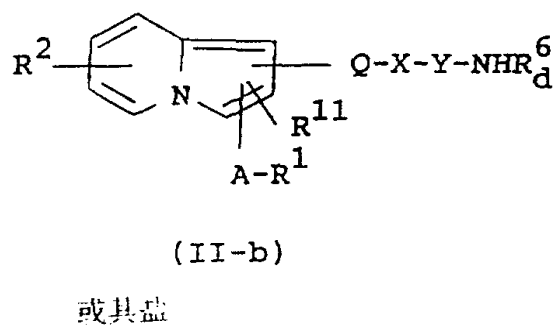
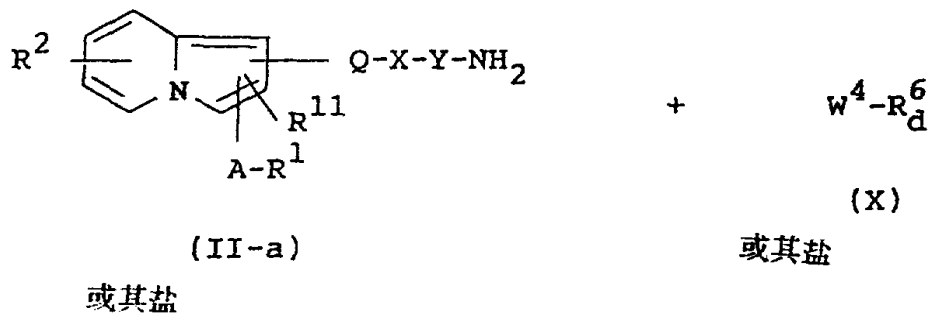
还原



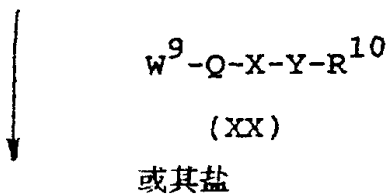
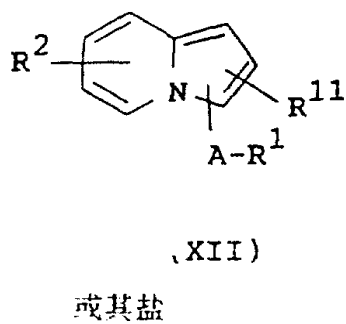
(III-a)

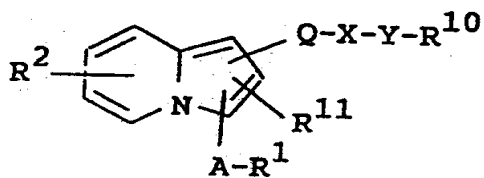
或其盐

方法C-(3)



方法C-(4)

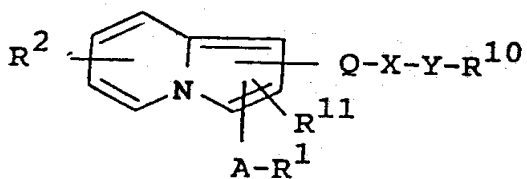




(XI)

或其盐

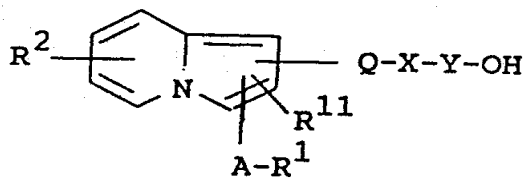
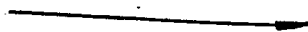
方法C-(5)



(XI)

或其盐

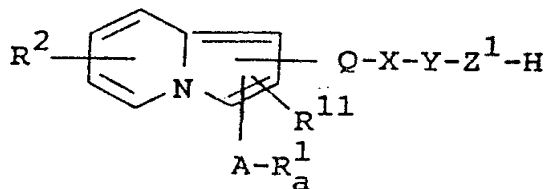
消去羧基保护基



(II-c)

或其盐

方法C-(6)

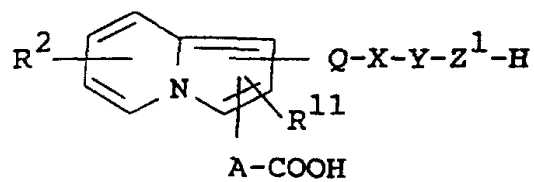


(II-d)

或其盐

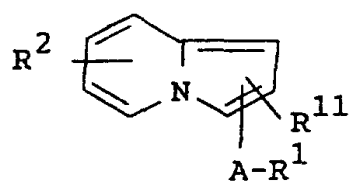
消去羧基保护基





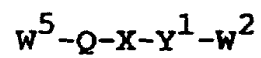
或其盐

方法D



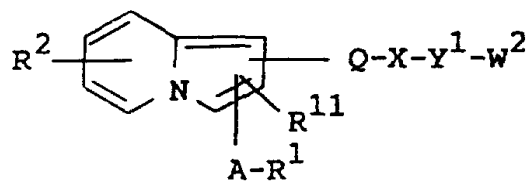
或其盐

+



(XIII)

或其盐



或其盐

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 Q 、 X 、 Y 、 Y' 、 Z' 和 W^2 的定义同前文，

R^6 是低级烷基或氨基保护基，

R^0 是保护的羟基，

W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 W^8 和 W^9 各自是酸根，

A^1 是合氧低级亚烷基，和

A^2 是低级亚烷基。

方法A~D可以按常规方法进行。

本发明目标化合物(I) 可以按常规方法进行分离和提纯，例如，提取、沉淀、分步结晶、重结晶、色谱法和类似的方法。

这样获得的目标化合物(I) 可以按常方法将其转化为盐的形式。

本发明目标化合物(I) 可用作睾酮 5α -还原酶抑制剂，并且对下述睾酮 5α 还原酶中介的疾病有效，例如前列腺病态，前列腺肥大、前列腺癌、脱发、多毛(如女性多毛等)、男性征秃发(或男性型秃发)、痤疮(如寻常痤疮、小脓胞等)、或其它的过男性化疾病等。

为了说明目标化合物(I) 的有效性，下面给出本发明有代表性的化合物的药理活性。

[1] 试验化合物:

(1) 4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-1-基] 丁酸

(2) 4[1-4-[双(4-异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

(3) 4[3-[3[双(4-异丁基苯基) 甲氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-1-基] 丁酸

(4) 4-[1-4-[1-(4-异丁基苯基) 丙氧基] 苯甲酰基] 中氮

苄-3-基] 丁酸

(5) 4-[1-[4-[1-[4-异丁基苯基) 戊氧基] 苯甲酰基] 中
氮苄-3-基] 丁酸

[2] 对大鼠睾酮 5α -还原酶的抑制活性

试验方法:

i) 材料

1, 2, 6, 7- ^3H -睾酮(85-105 Ci/mmol):

1, 2, 6, 7- ^3H -睾酮(85-105 Ci/mmol) 是1, 2, 6, 7- ^3H -
-睾酮和睾酮的混合物, 它包括85-105C; 1, 2, 6, 7- ^3H -睾酮/
每毫摩尔睾酮, 从New England Nuclear, Boston, Mass, U.S.A. 购
得。

Aquazol-2 (Aquazol-2 Universal LSC Cocktail):

商品名, 购自New England Nuclear, Boston, Mass, U.S.A.

ii) 前列腺睾 5α -还原酶的制备

将成年的Sprague-Dawley 雄鼠(7-8周大) 用乙醚处死。将前
侧前列腺切成碎片(不含其囊), 并分散于几毫升冰冷却的介质A(
0.32M蔗糖, 0.1mM二硫苏糖醇和20mM磷酸钠, PH6.5) 中, 测量合并
后的体积。除另有说明外, 均在0-4℃进行下述程序。将前列腺弄干
切碎, 于组织体积3-4倍量的介质A中用Pyrex-玻璃匀质器匀质
。匀质液在3000g离心15分钟, 得到的沉淀混悬于介质A中, 该混悬液
(20-30mg 蛋白/ml) 贮存于-80℃。

iii) 睾酮 5α -还原酶的测定

反应溶液含有1mM二硫苏糖醇、40mM、磷酸钠(PH6.5)、50 μM
NADPH、1, 2, 6, 7- ^3H -睾酮/睾酮($2.2 \times 10^{-9}\text{M}$) 和上述制备的混
悬液(0.8mg 蛋白), 总体积565 μl 。将溶于10 μl 10%乙醇中的试验
化合物加入, 而对照试管中加入等体积的10%乙醇。加入酶混悬液使

反应开始。在37℃孵化30分钟后用1ml 乙酸乙酯提取反应液。取50μl 乙酸乙酯液于Merck silica Plastic sheet Kieselgel 60 F₂₅₄ 板上层析，用乙酸乙酯：环己烷(1:1)作为展开剂。该塑料板用空气干燥，切下含有睾酮和5α-二氢睾酮部分，溶于5ml Aquazol-2中于Packard闪烁计数器(PACKARD TRI-CARB 4530)中测定放射活性，并计算出抑制率。

[3] 试验结果:

化合物	IC ₅₀ (M)
(1)	2.3 x 10 ⁻⁹
(2)	4.4 x 10 ⁻¹⁰
(3)	6.7 x 10 ⁻⁹
(4)	5.5 x 10 ⁻¹⁰
(5)	1.8 x 10 ⁻⁹

就治疗或预防给药而言，本发明目标化合物以常规的药物制剂形式应用。所述药物制剂形式含有所述的本发明化合物作为活性成分，并混有适合于口服、非肠道给药和外用的药学上可接受载体(例如：有机或无机固体或液体赋形剂)。药物制剂可以是固体形式(如片剂，粒剂，粉剂，胶囊)或液体形式(如溶液，混悬液，糖浆，乳化液，柠檬水，洗液等)。

必要时，上述制剂中还可包括辅剂、稳定剂、润湿剂和其它常用的添加剂例如乳糖、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、硬脂酸镁、白土、蔗糖、玉米淀粉、滑石、明胶、琼脂、果胶、花生油、橄榄油、可可脂、乙二醇等。

尽管化合物(1)的剂量取决于病人的年令、病情、应用的化合物种类等，并随之而变化，但通常每天可给予病人的量为0.01mg-500mg

或更多。在治疗疾病中，可用本发明目标化合物的平均单剂量分别是约0.05mg, 0.1mg, 0.25mg, 0.5mg, 1mg, 20mg, 50mg和100mg。

给出下述制剂和实施例以解释本发明目的。

制备1

室温下向3-氯甲酰基丙酸乙酯(1.65g)和三氯化铝(1.78g)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入中氮茛(977mg)的二氯甲烷(5ml)溶液。搅拌1小时后，加入冰，然后用氯仿提取。有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤，然后用硫酸钠干燥。蒸去溶剂后，剩余物用硅胶色谱分离，用己烷-乙酸乙酯(3:2)洗脱，得到下述化合物。

4-(3-中氮茛基)-4-氧丁酸乙酯(0.74g)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 3.29 (2H, t, J=7Hz), 4.18 (2H, q, J=7Hz), 6.51 (1H, d, J=5Hz), 6.84 (1H, dt, J=1Hz, 6Hz), 7.12 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.58 (1H, d, J=5Hz), 9.83 (1H, dd, J=1Hz, 6Hz)

4-(1-中氮茛基)-4-氮丁酸乙酯(0.26g)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.25 (2H, t, J=7Hz), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 6.77 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.12 (1H, m), 7.22 (2H, m), 8.03 (1H, dt, J=7Hz, 1Hz), 8.44 (1H, dt, J=9Hz, 1Hz)

制备2

在0℃下，向4-(3-中氮茛基)-4-氧丁酸乙酯(556mg)的四

氢吡喃(5ml)溶液中加入甲硼烷的四氢吡喃溶液(1M溶液, 3.6ml)。室温下搅拌10分钟后, 用0℃的磷酸二氢钾骤冷, 得到的混合物用乙醚提取。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。将溶剂蒸发后, 剩余物用氧化铝色谱分离(己烷-二氯甲烷=1:1), 得4-(3-中氮茛基)丁酸乙酯(294mg)。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.08 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7Hz), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 6.3-6.7 (4H, m), 7.37 (1H, dt, J=9Hz, 1Hz), 7.78 (1H, dt, J=6Hz, 1Hz)

制备3

按类似于制备2的方法, 制备3下述化合物。

4-(1-中氮茛基)丁烯酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.98 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7Hz), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 6.37 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 6.56 (1H, m), 6.62 (1H, d, J=3Hz), 7.21 (1H, d, J=3Hz), 7.29 (1H, d, J=9Hz), 7.84 (1H, d, J=7Hz)

制备4

室温下, 向3-硝基苯甲酰氯(314mg)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入三氯化铝(305mg)。搅拌10分钟后, 加入4-(3-中氮茛基)丁酸乙酯(297mg)的二氯甲烷(3ml)溶液。1小时后, 加入冰, 得到的混合物用氯仿提取。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸去溶剂后, 剩余物用硅胶色谱分离(己烷: 乙酸乙酯=2:3), 得到4-[1-(3-硝基苯甲酰基)中氮茛-3-基

] 丁酸乙酯(353mg) 。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.08 (2H, m),
2.46 (2H, t, J=7Hz), 2.93 (2H, t, J=7Hz), 4.13
(2H, q, J=7Hz), 6.80 (1H, s), 6.98 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 7.30 (1H, m), 7.69 (1H, t, J=8Hz),
8.10 (1H, d, J=7Hz), 8.16 (1H, m), 8.39 (1H, m),
8.53 (1H, dt, J=9Hz, 1Hz), 8.57 (1H, m)

制备 5

按类似于制备4的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-(4-硝基苯甲酰基) 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, t, J=7Hz), 2.04 (2H, m),
2.46 (2H, t, J=7Hz), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 4.13
(2H, q, J=7Hz), 6.76 (1H, s), 6.99 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 7.32 (1H, m), 7.95 (2H, d, J=9Hz),
8.10 (1H, d, J=7Hz), 8.35 (2H, d, J=9Hz), 8.54
(1H, d, J=8Hz)

(2) 4-[3-(3-硝基苯甲酰基) 中氮茛-1-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.01 (2H, m),
2.37 (2H, t, J=7Hz), 2.81 (2H, t, J=7Hz), 4.12
(2H, q, J=7Hz), 7.02 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.11
(1H, s), 7.28 (1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 7.62 (1H,
dt, J=8Hz, 1Hz), 7.69 (1H, t, J=7Hz), 8.12 (1H,
m), 8.38 (1H, m), 8.63 (1H, m), 9.98 (1H, d,
J=7Hz)

(3) 4-[3-(4-硝基苯甲酰基) 中氮茛-1-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.00 (2H, m),
2.36 (2H, t, J=7Hz), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 4.12

(2H, q, J=7Hz), 7.02 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.07 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.61 (1H, dt, J=9Hz, 1Hz), 7.93 (2H, d, J=9Hz), 8.36 (2H, d, J=9Hz), 9.98 (1H, d, J=7Hz)

(4) 4-[1-(4-甲氧基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.98-2.17 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7Hz), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 3.89 (3H, s), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 6.84-7.04 (4H, m), 7.12-7.22 (1H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=7Hz), 8.48 (1H, d, J=9Hz)

(5) 4-[1-(3-甲氧基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.97-2.15 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7Hz), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 6.87-6.97 (2H, m), 7.03-7.12 (1H, m), 7.16-7.26 (1H, m), 7.32-7.43 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=7Hz), 8.51 (1H, d, J=9Hz)

(6) 4-[3-(4-甲氧基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.92-2.10 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7Hz), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 3.90 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 6.85-7.23 (5H, m), 7.54 (1H, d, J=9Hz), 7.77-7.88 (2H, m)

(7) 4-[3-(3-甲氧基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.90-2.08 (2H, m), 2.36 (2H, t, J=7Hz), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 6.87-7.07 (3H, m), 7.13-7.40 (5H, m), 7.44 (1H, d, J=9Hz)

制备6

向4-[1-(3-硝基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(350mg)的二氧六环-乙醇溶液(1:1:10ml)中加入10%钨/碳(210mg),然后在4个大气压的氢气氛下加氢4小时,然后用硅藻土过滤。除去溶剂后得4-[1-(3-氨基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(325mg)。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.05 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7Hz), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 6.90 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.1-7.4 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=7Hz), 8.48 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz)

制备7

按类似于制备6的方法,制得了下述化合物。

(1) 4-[1-(4-氨基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, t, J=7Hz), 2.07 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7Hz), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 6.78 (2H, d, J=9Hz), 6.86 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 6.92 (1H, s), 7.12 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=9Hz), 7.99 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=8Hz)

(2) 4-[3-(3-氨基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.98 (2H, m), 2.33 (2H, t, J=7Hz), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.1-7.3 (6H, m), 7.54 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 9.94 (1H, d, J=7Hz)

(3) 4-[3-(4-氨基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.00 (2H, m), 2.35 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.11 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.87 (1H, dt, $J=1\text{Hz}$, 7Hz), 7.02 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.51 (1H, dt, $J=9\text{Hz}$, 1Hz), 7.72 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.86 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

制备8

0℃下, 向4-[1-(4-甲氧基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(640mg)、乙硫醇(2.5ml)和二氯甲烷(8ml)的混合物中加入三氯化铝(700mg)。在0℃下搅拌10分钟后, 蒸去溶剂后, 将剩余物倒入乙酸乙酯和冰-水的混合物中。分出有机层, 用碳酸氢钠水溶液和盐酸洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。剩余物用硅胶柱色谱分离, 用氯仿和乙酸乙酯(4:1)的混合物洗脱, 得到4-[1-(4-羟基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(344mg), 黄色固体。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ) : 1.14 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.85-2.03 (2H, m), 2.41 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.01 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.84-7.06 (4H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.25-8.40 (2H, m)

制备9

按类似于制备8的方法, 制得下述化合物

(1) 4-[1-(3-羟基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.97-2.15 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.86-6.97 (2H, m), 6.99-7.09 (1H, m), 7.16-7.37 (3H, m), 7.48 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.50 (2H, m, $J=9\text{Hz}$)

(2) 4-[3-(4-羟基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.92-2.10 (2H, m), 2.38 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.86-6.98 (3H, m), 7.12-7.25 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.67-7.78 (2H, m)

(3) 4-[3-(3-羟基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.90-2.08 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.87-7.07 (3H, m), 7.13-7.40 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

制备10

0℃下, 向三氯化铝(6.67g)在二氯甲烷(70ml)的悬浮液中加入己酰氯(7.0ml)。混合物在0℃下搅拌15分钟后, 将异丁基苯(7.9ml)加入混合物中。混合物在0℃下搅拌30分钟后倒入冰水中。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。溶液用硫酸镁干燥, 蒸发, 得4'-异丁基己酰苯酮(10.52g), 无色油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.84-0.98 (9H, m), 1.30-1.43 (4H, m), 1.60-2.01 (3H, m), 2.53 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

制备11

向4'-异丁基己酰苯酮(10.5g)的2-丙醇(60ml)溶液中加入硼氢化钠(2.05g), 混合物在50℃下搅拌6小时。将混合物倒入冰水中, 用6N盐酸酸化。水溶液用乙酸乙酯取提, 有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到1-(4-异丁基苯基)己-1-醇(9.32g), 无色油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.83-0.96 (9H, m), 1.16-1.40 (6H, m), 1.60-1.96 (3H, m), 2.48 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.64 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

制备12

向1-(4-异丁基苯基)己-1-醇(9.15g)和四溴化碳(25.9g)的四氢呋喃(250ml)溶液中加入三苯膦(20.5g)。混合物在室温下搅拌6小时。滤出白色固体后,将滤液蒸发。将正己烷(300ml)加入剩余物中,滤出沉淀,将滤液蒸发,剩余的油进行减压蒸发,得到1-(1-溴己基)-4-异丁基苯(3.52g),无色油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.82-0.97 (9H, m), 1.20-1.60 (8H, m), 1.74-1.97 (1H, m), 2.00-2.38 (2H, m), 2.46 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.96 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

制备13

将搅拌着的氢氧化钠(3.04g;60%,在矿物油中)的三甲亚砷(100ml)悬浮液在80℃下加热40分钟。然后将溶液冷却。然后室温下分批加入(3-羧基丙基)三苯膦氯化物(15.9g)。30分钟后。30分钟后,室温下加入2-吡啶甲醛(3.96g),然后混合物搅拌2小时。将水加混合物中,并用1N盐酸酸化至PH等于5。混合物用乙醚提取,合并有机层,用盐水洗涤,干燥,浓缩。剩余物用硅胶色谱分离(乙酸乙酯:甲醇=10:1),得(4E)-5-(2-吡啶基)-4-戊酸(1.6g)。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.5-2.8 (4H, m), 6.6-6.9 (2H, m), 7.19 (1H, m), 7.37 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, dt, $J=1\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

制备14

向(4E)-5-(2-吡啶基)-4-戊酸(1.6g)的乙醇(50ml)溶液中加入d-樟脑-10-磺酸(2.3g),混合物用含3A分子筛的回流冷凝管加热回流。2小时后,将混合物蒸发,用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,然后用乙酸乙酯提取。有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空蒸发,得到(4E)-5-(2-吡啶基)-4-戊酸乙酯(1.84g)。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J=7Hz), 2.45-2.7 (4H, m), 4.16 (2H, q, J=7Hz), 6.53 (1H, d, J=16Hz), 6.75 (1H, dt, J=16Hz, 7Hz), 7.11 (1H, m), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.63 (1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 8.55 (1H, d, J=4Hz)

制备15

向(4E)-5-(2-吡啶基)-4-戊酸乙酯(1.84g)的乙醇(15ml)溶液中加入10%钯/碳(145mg),混合物在氢气气氛(4atm)搅拌3小时,然后用硅藻土垫子过滤。真空除去溶剂,得到5-(2-吡啶基)戊酸乙酯(1.84g)。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.6-1.9 (4H, m), 2.34 (2H, t, J=7Hz), 2.82 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 7.05-7.2 (2H, m), 7.62 (1H, dt, J=1Hz, 8Hz), 8.52 (1H, d, J=4Hz)

制备16

向5-(2-吡啶基)戊酸乙酯(1.07g)的溴丙酮(5ml)溶液中加入溴丙酮(0.51ml),混合物回流2小时。除去溶剂后,将剩余物溶于碳酸氢钠(1g碳酸氢钠/20ml水)水溶液中,然后回流30分钟。混合物用乙酸乙酯提取。合并有机层,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥真空蒸发,用硅胶色谱分离(二氯甲烷)得4-(2-甲基中氮茛-1-

基) 丁酸乙酯(178mg) 。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.91 (2H, m),
2.23 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.74 (2H, t,
J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 6.32 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 6.53 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.21
(1H, d, J=9Hz), 7.76 (1H, dt, J=7Hz, 1Hz)

制备17

按类似于制备1的方法, 制得了下述化合物。

4-(2- 甲基中氮茛- 3- 基) - 4- 氧丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.65 (3H, s),
2.79 (2H, t, J=7Hz), 3.19 (2H, t, J=7Hz), 4.18
(2H, q, J=7Hz), 6.34 (1H, s), 6.78 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 7.10 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=8Hz),
9.98 (1H, d, J=7Hz)

制备18

按类似于制备2的方法, 制得了下述化合物。

4-(2- 甲基中氮茛- 3- 基) 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.90 (2H, m),
2.28 (3H, s), 2.35 (2H, d, J=7Hz), 2.91 (2H, d,
J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 6.25 (1H, m), 6.47
(1H, m), 6.60 (1H, m), 7.28 (1H, d, J=8Hz), 7.79
(1H, m)

制备19

按类似于制备4的方法制得了下述化合物。

(1) 4-[2- 甲基- 3-(4- 硝基苯甲酰基) 中氮茛- 1- 基] 丁酸
乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.79 (3H, s),
1.86 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7Hz), 2.72 (2H, t,
J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 6.92 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 7.24 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=9Hz),
7.74 (2H, d, J=9Hz), 8.34 (2H, d, J=9Hz), 9.87
(1H, d, J=8Hz)

(2) 4-[2-甲基-3-(3-硝基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸
乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.84 (3H, s),
1.88 (2H, m), 2.35 (2H, t, J=7Hz), 2.73 (2H, t,
J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 6.90 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 7.22 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=9Hz),
7.68 (1H, t, J=8Hz), 7.93 (1H, m), 8.37 (1H, m),
8.46 (1H, m), 9.83 (1H, d, J=7Hz)

(3) 4-[2-甲基-1-(4-硝基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸
乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.91 (2H, m),
2.19 (3H, s), 2.41 (2H, t, J=7Hz), 2.93 (2H, t,
J=7Hz), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 6.84 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 7.02 (1H, m), 7.51 (1H, dt, J=9Hz,
1Hz), 7.80 (2H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=7Hz),
8.32 (2H, d, J=8Hz)

(4) 4-[2-甲基-1-(3-硝基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸
乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.26 (3H, t, J=7Hz), 1.92 (2H, m),
2.20 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.94 (2H, t,
J=7Hz), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 6.84 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 7.02 (1H, m), 7.53 (1H, dt, J=8Hz,

1Hz), 7.68 (1H, t, J=8Hz), 8.0-8.15 (2H, m),
8.38 (1H, m), 8.50 (1H, m)

制备20

接类似于制备6的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[3-(4-氨基苯甲酰基)-2-甲基中氮茛-1-基] 丁酸
乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, m),
1.99 (3H, s), 2.34 (2H, t, J=7Hz), 2.73 (2H, t,
J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 6.64-6.75 (1H, m),
6.68 (2H, d, J=8Hz), 7.00 (1H, m), 7.42 (1H, dt,
J=9Hz, 1Hz), 7.53 (2H, d, J=8Hz), 9.88 (1H, d,
J=7Hz)

(2) 4-[3-(3-氨基苯甲酰基)-2-甲基中氮茛-1-基] 丁酸
乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.75-1.95 (2H,
m), 1.89 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.72 (2H,
t, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 6.78 (1H, dt,
J=1Hz, 7Hz), 6.85-7.3 (5H, m), 7.44 (1H, d,
J=9Hz), 9.69 (1H, d, J=7Hz)

(3) 4-[1-(4-氨基苯甲酰基)-2-甲基中氮茛-3-基] 丁酸
乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.91 (2H, m),
2.29 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=7Hz), 2.93 (2H, t,
J=7Hz), 4.15 (2H, q, J=7Hz), 6.69 (1H, dt,
J=7Hz), 6.7-6.9 (3H, m), 7.46 (1H, d, J=9Hz),
7.64 (2H, d, J=8Hz), 7.96 (1H, d, J=7Hz)

(4) 4-[1-(3-氨基苯甲酰基)-2-甲基中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.92 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.14 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.72 (1H, dt, $J=1\text{Hz}, 7\text{Hz}$), 6.8-6.95 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dt, $J=8\text{Hz}, 1\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

制备21

将N,N'-二甲基甲酰胺(0.5ml)加入4-乙酰氧基苯甲酸(50g)和草酰氯(27ml)的二氯甲烷(500ml)溶液中。混合物在室温下搅拌2小时。蒸去溶剂,将剩余物溶于正己烷(200ml)中。过滤后,将溶液蒸发,得到4-乙氧基苯甲酰氯,黄色油状物(55.1g)。

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.35 (3H, s), 7.27 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.16 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

制备22

将4-乙酰氧基苯甲酰氯(53.6g)加入三氯化铝(3.65g)的二氯甲烷(500ml)分散体系中。混合物在室温下搅拌20分钟后,将4-(中氮茛-3-基)丁酸乙酯(57.8g)的二氯甲烷(500ml)溶液加入其中。混合物在室温下搅拌2小时后,将溶剂蒸发。将剩余物溶于乙酸乙酯(50ml)中,然后用盐水洗涤。将N,N-二甲基氨基丙胺(20ml)加入溶液中。混合物用稀盐酸、水、碳酸氢钠水溶液和水洗涤。溶液用硫酸镁干燥,真空除去溶剂。剩余物用二异丙醚洗涤,得到4-[1-(4-乙酰氧基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯,黄色粉末(36.5g)。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.0-2.2 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.85-7.0 (2H, m), 7.15-7.3 (1H, m), 7.25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.52 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

制备23

将氢氧化钠(60%, 分散在矿物油中) (4.38g) 加入冰冻的4-[1-(4-乙酰氧基苯甲酰基) 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯(36.1g) 在乙醇(200ml) 和四氢呋喃(200ml) 的混合物中的溶液。混合物在0℃下搅拌20分钟, 蒸发。将剩余溶液倒入稀盐酸和冰的混合物中, 用氯仿和甲醇(10:1) 的混合物提取。有机层用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。剩余物用乙酸乙酯和二乙醚洗涤, 得到4-[1-(4-羟基苯甲酰基) 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯, 黄色粉末(29.3g)。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.0-2.2 (2H, m), 2.45 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.15 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.8-7.0 (4H, m), 7.18 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

制备24

在25℃下, 将4'-异丁基苯丁酮(1.2g) 加入(+)-B-氯二异松蒎基硼烷(2.10g) 的四氢呋喃(4ml) 溶液中。5小时后, 除去溶剂, 剩余物溶于乙醚(20ml) 中。将二乙醇胺(1.4ml) 加入混合物中, 将混合物搅拌2小时。滤出固体, 用乙醚洗涤。将合并的滤液浓缩, 剩余物用硅胶色谱分离(洗脱液: 己烷: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:2$), 得到(R)-1-(4-异丁基苯基) 丁-1-醇(937mg)。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.2-1.5 (4H, m), 1.6-2.0 (3H, m), 2.47 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.63 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备25

按类似于制备24的方法, 用(-) - B- 氯二异松蒎基硼烷处理4'- 异丁基苯丁酮, 得到下化合物。

(S) - 1-(4- 异丁基苯基) 丁-1- 醇

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.85-1.0 (9H, m), 1.15 -1.95 (5H, m), 2.47 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.66 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备26

向氯三甲基硅烷(16.3g) 和三乙胺(30.3g) 的N,N- 二甲基甲酰胺(50ml) 溶液中加入4'- 异丁基乙酰基苯(22.0g)。立刻滤出黄色固体, 将滤液回流20小时。将混合物冷却, 用己烷稀释, 用冷的碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层用硫酸镁干燥, 浓缩。剩余物减压蒸馏, 得到4- 异丁基-2- 三甲基甲硅烷氧基苯乙烯(9.0g), 油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.16 (9H, s), 1.65-1.85 (1H, m), 2.35 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.27 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 4.76 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

制备27

将亚碘酰苯(2.18g) 溶于乙醇(45ml), 然后将三氯化磷乙醚化物(2.55g) 加入其中。混合物在 -70°C 下搅拌, 然后加入4- 异丁基-2- 三甲基甲硅烷氧基苯乙烯(2.24g) 加入其中。混合物在 -70

℃下搅拌30分钟，然后将温度缓慢升至室温。蒸掉乙醇，然后加入水。混合物用碳酸氢钠水溶液中和。混合物用二氯甲烷提取，有机相用硫酸镁干燥，浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离，用己烷-乙酸乙酯(94:6)洗脱，得到4'-异丁基-2-乙氧基乙酰苯(1.90g)，油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.91 (6H, d, J=7Hz), 1.30 (3H, t, J=7Hz), 1.80-2.0 (1H, m), 2.53 (2H, d, J=7Hz), 3.65 (2H, q, J=7Hz), 4.74 (2H, s), 7.24 (2H, d, J=8Hz), 7.87 (2H, d, J=8Hz)

制备28

按类似于制备24的方法，用(-)-B-氯二异松蒎基硼烷处理4'-异丁基-2-乙氧基乙酰苯，制得下述化合物。

(R)-1-(4-异丁基苯基)-2-乙氧基乙醇

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.75-1.95 (1H, m), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 3.35-3.7 (4H, m), 4.87 (1H, dd, J=5.5Hz, 6.5Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz)

制备29

按类似于制备24的方法，用(+)-B-氯二异松蒎基硼烷处理4'-异丁基-2-乙氧基乙酰苯，制得了下述化合物。

(S)-1-(4-异丁基苯基)-2-乙氧基乙醇

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.75-1.95 (1H, m), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 2.79 (1H, s), 3.35-3.7 (4H, m), 4.87 (1H, dd, J=5.5Hz, 6.5Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz)

制备30

按类似于实施例1的方法，制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[3-(苄氧基羰基甲基氨基)苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.23 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.05 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.07 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.21 (2H, s), 6.8-7.0 (3H, m), 7.1-7.4 (9H, m), 8.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(2) 4-[1-[3-(1-苄氧基羰基羰基乙基)氨基苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.52 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.05 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.27 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.7-7.0 (3H, m), 7.1-7.4 (9H, m), 8.00 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

制备31

向4-[1-[3-[(1-苄氧基羰基乙基)氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(0.20g)的乙醇(10ml)溶液中，加入10%钨/碳(0.1g)。混合物在室温、氢气气氛下搅拌2小时。除去催化剂，蒸去溶剂，得到4-[1-[3-(1-羰基乙基氨基)苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(0.15g)，黄色粉末。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.57 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.0-2.3 (2H, m), 2.50 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.16 (3H, q, $J=7\text{Hz}$),

6.8-7.0 (3H, m), 7.1-7.4 (4H, m), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.55 (1H, d, J=9Hz)

制备32

按类似于制备31的方法, 制得了下述化合物。

4-[1-(3-羧甲基氨基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ): 1.28 (3H, t, J=7Hz), 2.15 (2H, m), 2.50 (2H, t, J=7Hz), 2.83 (2H, t, J=7Hz), 4.00 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 6.8-7.1 (3H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.55 (1H, d, J=9Hz)

制备33

0℃下, 氮气气氛中, 向(环丙基甲基)苯(1.32g)、二氯甲基醚(1.25ml)与二氯甲烷(20ml)的混合物中, 加入1.0M四氯化钛(IV)的二氯甲烷(15ml)溶液。混合物在0℃下搅拌10分钟, 然后倒入冰水中。分出有机层, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。剩余物用硅胶柱色层分离, 用己烷和乙酸乙酯(9:1)的混合物洗脱, 得到4-(环丙基甲基)苯甲醛(580mg), 油状物。

NMR (CDCl_3 , δ): 0.5-0.65 (2H, m), 0.9-1.2 (1H, m), 2.63 (2H, d, J=7Hz), 7.43 (2H, d, J=8.5Hz), 7.82 (2H, d, J=8.5Hz), 9.99 (1H, s)

制备34

0℃下, 向溴化烯丙基镁(1.0M, 在二乙醚中, 3ml)的二乙醚(5ml)溶液中滴加4-(环丙基甲基)苯甲醛(240mg)的二乙醚(2ml)溶液。15分钟后, 反应混合物用氯化铵水溶液骤冷, 得到的混合物用乙酸乙酯提取。有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。剩余物硅

胶柱色谱分离, 用己烷和乙酸乙酯(85:15) 混合物洗脱, 得到1-[4-(环丙基甲基) 苯基]-3-丁-1-醇(229mg), 油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.45-0.6 (2H, m), 0.85-1.2 (1H, m), 2.55 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 4.72 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 5.1-5.25 (2H, m), 5.7-5.95 (1H, m), 7.15-7.35 (4H, m)

制备35

按类似于制备34的方法, 制得了下述化合物。

1-(4-异丁基苯基)-3-丁-1-醇

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.85 (1H, m), 2.47 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.52 (2H, m), 4.72 (1H, m), 5.1-5.25 (2H, m), 5.83 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备36

0℃下, 向吡啶(1.98ml) 的二氯甲烷(15ml) 溶液中加入三氧化铬(VI) (1.23g)。30分钟后, 加入1-(4-异丁基苯基)-3-丁-1-醇(525mg) 的二氯甲烷(2ml) 溶液, 然后室温下搅拌20分钟。反应混合物用Florisil过滤, 用乙醚洗涤。滤液真空浓缩, 用硅胶色谱分离(己烷: 二氯甲烷=1:1), 得到1-(4-异丁基苯基)-3-丁烯-1-酮

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.92 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.90 (1H, m), 2.53 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.75 (2H, dt, $J=7.1\text{Hz}$), 5.18 (1H, m), 5.25 (1H, m), 6.10 (1H, m), 7.23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备37

将2-羟基-4-甲基苯甲酸(7.61g)、碘甲烷(15.6ml)、碳

酸钾(17.3g)与N,N-二甲基甲酰胺(100ml)的混合物在室温下搅拌5小时。过滤,将滤液倒入乙酸乙酯和水的混合物中。分出有机层,用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用正己烷和乙酸乙酯(4:1)的混合物洗脱,得到2-甲氧基-4-甲基苯甲酸乙酯(7.99g),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.39 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.73 (1H, d, J=8.5Hz)

制备38

按与制备37类似的方法,制得下述化合物。

3-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 2.27 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.18 (1H, d, J=8Hz), 7.45-7.6 (2H, m)

制备39

将2-甲氧基-4-甲基苯甲酸甲酯(6.95g)、N-溴琥珀酰亚胺(8.24g)和催化量的过氧化苯甲酰(20mg)的四氯化碳(100ml)溶液的混合物加热回流2小时。反应混合物冷至室温,然后过滤。将滤液浓缩,剩余物用硅胶柱色谱分离,用正己烷和乙酸乙酯(85:15)的混合物洗脱,得到4-溴甲基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(2.92g),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.47 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz)

制备40

按类似于制备39的方法，制得了下述化合物。

4-溴甲基-3-甲氧基苯甲酸甲酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.93 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.56 (2H, s), 7.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.5-7.65 (2H, m)

制备41

在氮气气氛下，将4-溴甲基-3-甲氧基苯甲酸酯(1.55g)和三乙基亚磷酸酯(1.54ml)的混合物在50℃下加热30分钟。然后将温度升至200℃保持2小时。将得到的亮黄色液体冷却，用硅胶柱色谱分离，和乙酸乙酯洗脱，得到(3-甲氧基-4-甲氧基羰基苄基)磷酸二乙酯(1.28g)，油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.2-1.4 (6H, m), 3.18 (2H, d, $J=22\text{Hz}$), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95-4.2 (4H, m), 6.85-7.0 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备42

按类似于制备41的方法制得了下述化合物。

(2-甲氧基-4-甲氧基羰基苄基)磷酸二乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.24 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.29 (2H, d, $J=22\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.95-4.1 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J=8\text{Hz}$, 3Hz), 7.5-7.65 (2H, m)

制备43

向(3-甲氧基-4-甲氧基羰基苄基)磷酸二乙酯(1.28g)、丙酮(1.5ml)与N,N-二甲基甲酰胺(5ml)的混合物中加入60%氢

化钠-油分散体(162mg)。反应混合物在室温下搅拌14小时,然后将其倒入冰冻的10%柠檬酸中。混合物用乙醚提取,有机层用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用正己烷和乙酸乙酯(85:15)的混合物洗脱,得到2-甲氧基-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯甲酸甲酯(184mg),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.89 (3H, d, J=1.5Hz), 1.93 (3H, d, J=1.5Hz), 3.89 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8Hz)

制备44

按类似于制备43的方法,制得了下述化合物。

3-甲氧基-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯甲酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 1.83 (3H, d, J=1.5Hz), 1.97 (3H, d, J=1.5Hz), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.33 (1H, s), 7.25 (1H, d, J=8Hz), 7.52 (1H, d, J=1.5Hz), 7.62 (1H, dd, J=8Hz, 1.5Hz)

制备45

向2-甲氧基-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯甲酸甲酯(178mg)的甲醇(3ml)和1,4-二噁烷(3ml)溶液中,加入1N氢氧化钠水溶液(2ml)。混合物在50℃下搅拌3小时,然后倒入乙酸乙酯与0.5N盐酸的混合物中。分出有机层,用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥。蒸去溶剂,得到2-甲氧基-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯甲酸(142mg),固体。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.91 (3H, d, J=1.5Hz), 1.95 (3H, d, J=1.5Hz), 4.08 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.87 (1H,

s), 7.01 (1H, dd, J=1.5Hz, 8Hz), 8.12 (1H, d, J=8Hz)

制备46

按类似于制备45的方法, 制得了下述化合物。

3-甲氧基-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯甲酸

NMR (CDCl₃, δ) : 1.85 (3H, s), 1.97 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.34 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8Hz), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8Hz)

制备47

将1-碘丁烷(185mg)、在苯(3ml)中的锌-铜偶合体(101mg)和N,N-二甲基甲酰胺(0.2ml)的混合物在60℃下搅拌2小时。将四(三苯膦)钯(31mg)、2-甲氧基-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯甲酰氯[由138mg 2-甲氧基-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯甲酸和0.07ml草酰氯制得]的苯(2ml)溶液加入上述混合物中, 反应混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物过滤, 滤液浓缩。剩余物溶于乙酸乙酯中, 有机溶液用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离, 用己烷和乙酸乙酯(9:1)混合物洗脱, 得到2'-甲氧基-4'-(2-甲基-1-丙烯基)苯戊酮(91mg), 油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.25-1.5 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.90 (3H, d, J=1.5Hz), 1.93 (3H, d, J=1.5Hz), 2.97 (2H, t, J=7.5Hz), 3.89 (3H, s), 6.27 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.87 (1H, d, J=8Hz), 7.66 (1H, d, J=8Hz)

制备48

按类似于制备47的方法制得了下述化合物。

3'-甲氧基-4'-(2-甲基-1-丙烯基)苯戊酮。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.97 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.3-1.55 (2H, m), 1.6-1.8 (2H, m), 1.84 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 1.97 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 6.33 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45-7.6 (2H, m)

制备49

将2'-甲氧基-4'-(2-甲基-1-丙烯基)苯戊酮(88mg)和10%钨/碳(30mg)的混合物在氢气气氛中搅拌30分钟。滤去催化剂,滤液浓缩。将剩余物溶于甲醇(5ml)中,然后加入氢硼化钠(16mg)。反应混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物倒入冰水中,用6N盐酸酸化,用乙酸乙酯提取。有机层用水、盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩,得到1-(4-异丁基-2-甲氧基苯基)戊醇(88mg),油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-0.95 (9H, m), 1.2-1.55 (4H, m), 1.65-2.0 (3H, m), 2.46 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.54 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.81 (1H, dd, $J=6\text{Hz}$, 13Hz), 6.65 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

制备50

按类似于制备49的方法,制得了下述化合物。

1-(4-异丁基-3-甲氧基苯基)戊醇

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-0.95 (9H, m), 1.2-1.5 (4H, m), 1.65-2.0 (4H, m), 2.47 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.55-4.7 (1H, m), 6.75-6.9 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

制备51

将(4-溴-2-氟苄基)三苯基膦溴化物(3.82g)和叔丁基氧

化钾(78mg)混合物在室温下搅拌30分钟。然后加入丙酮(1.0ml),反应混合物加热回流40小时。过滤,将滤液浓缩。将剩余物溶于乙酸乙酸中,用水、盐水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸去溶剂。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷洗脱,得到1-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基-1-丙烯(0.70g),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.77 (3H, s), 1.92 (3H, s),
6.12 (1H, s), 7.0-7.3 (3H, m)

制备52

按常规方法,用乙醚(10ml)、镁(82mg)和1-(2-氟-4-溴苯基)-2-甲基-1-丙烯(0.70g)制得3-氟-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯基镁溴化物的溶液。将戊醛(526mg)的乙醚(5ml)溶液滴加到格利雅溶液中。混合物在室温下搅拌30分钟。将氯化铵水溶液加入反应混合物中,分出有机层,用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯(85:15)的混合物洗脱,得到1-[3-氟-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯基]戊醇(369mg),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (3H, t, J=6.5Hz), 1.15-1.5
(4H, m), 1.6-1.85 (5H, m), 1.92 (3H, s)

制备53

在室温、氢气气氛下,将1-[3-氟-4-(2-甲基-1-丙烯基)苯基]戊醇(300mg)、10%钨/碳(90mg)与甲醇10ml的混合物搅拌30分钟。过滤除去催化剂,蒸去溶剂。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯(85:15)的混合物洗脱,得到1-(3-氟-4-异丁基苯基)戊醇(167mg),油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-0.95 (9H, m), 1.15-1.5 (4H, m),
1.6-2.0 (4H, m), 2.49 (2H, dd, $J=1\text{Hz}$, 7.5Hz),
4.55-4.7 (1H, m), 6.95-7.2 (3H, m)

制备54

将钠(317mg)溶于乙醇(30ml)中,然后加入2-硝基丙烷(1.24ml)。将4-溴-2-氟苄基溴化物(3.55g)与乙醇(10ml)的混合物加入其中,反应混合物在室温下搅拌3小时,滤去不溶物。将滤液浓缩,剩余物溶于二乙醚和水中。有机层用1N氢氧化钠和水洗涤用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯(20:1)的混合物洗脱,得到4-溴-2-氟苯甲醛(2.28g),固体

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.35-7.55 (2H, m), 7.7-7.85 (1H, m)

制备55

按常用方法,用二乙醚(5ml)、镁(111mg)和1-溴丁烷(624mg)制得溴化丁基镁溶液。将4-溴-2-氟苯甲醛(925mg)的二乙醚(5ml)溶液滴加到格利雅溶液中。加完后,反应混合物在室温下搅拌30分钟。反应混合物用氯化铵水溶液骤冷,分出有机层,用水、盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯(85:15)的混合物洗脱,得到1-(4-溴-2-氟苯基)戊醇(635mg),油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.90 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.2-1.5 (4H, m),
1.65-1.9 (3H, m), 4.9-5.05 (1H, m),
7.15-7.45 (3H, m)

制备56

1-(4-溴-2-氟苯基)戊醇(630mg)、氯甲基甲基醚(196mg)和三乙胺(246mg)的混合物在室温下搅拌3小时。将混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯提取。有机层用0.5N盐酸、水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯(19:1)混合物洗脱,得1-(4-溴-2-氟苯基)-1-(甲氧基甲氧基)戊烷(558mg),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (3H, t, J=7Hz), 1.2-1.5 (4H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 3.36 (3H, s), 4.5-4.6 (2H, m), 4.88 (1H, dd, J=5.5Hz, 8Hz), 7.15-7.35 (3H, m)

制备57

向1-(4-溴-2-氟苯基)-1-(甲氧基甲氧基)戊烷(368mg)的二乙醚(5ml)溶液中,加入1.6M正丁基锂(1.4)的己烷溶液。反应混合物在-60℃下搅拌1小时,然后将异丁醛(161mg)的二乙醚(1ml)溶液加入其中。30分钟后,将氯化铵水溶液加入反应混合物中。分出有机层,用水和盐水洗涤,用硫酸钡干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯(4:1)混合物洗脱,得到1-[3-氟-4-[1-(甲氧基甲氧基)戊基]苯基]-2-甲基丙醇(108mg),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.15-2.05 (8H, m), 3.37 (3H, s), 4.38 (1H, d, J=6.5Hz), 4.5-4.6 (2H, m), 4.92 (1H, dd, J=5.5Hz, 8Hz), 6.95-7.15 (2H, m), 7.3-7.4 (1H, t, J=8Hz)

制备58

1-[3-氟-4-[1-(甲氧基甲氧基)戊基]苯基]-2-甲

基丙醇(104mg)、乙酸酐(66mg)和N,N-甲基氨基吡啶(2mg)的混合物在室温下搅拌1小时。混合物倒入冰水中,用乙酸乙酯提取。有机层用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯(85:15)的混合物洗脱,得到1-[3-氟-4-[1-(甲氧基甲氧基)戊基]-2-甲基丙基乙酸酯(113mg),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.75-1.0 (9H, m), 1.2-1.5 (4H, m), 1.6-1.9 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m), 3.36 (3H, s), 4.5-4.6 (2H, m), 4.90 (1H, dd, J=5.5Hz, 8Hz), 5.44 (1H, d, J=6.5Hz), 6.95 (1H, dd, J=1Hz, 10.5Hz), 7.05 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz), 7.35 (1H, t, J=8Hz)

制备59

1-[3-氟-4-[1-(甲氧基甲氧基)戊基]苯基]-2-甲基丙基乙酸酯(110mg)、1N盐酸(0.3ml)与乙酸(3ml)的混合物在室温下搅拌1小时。减压蒸去溶剂,剩余物溶于乙酸乙酯中。有机溶液用碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离,用己烷和乙酸乙酯的混合物洗脱,得1-[3-氟-4-(1-羟基戊基)苯基]-2-甲基丙基乙酸酯(70mg),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.75-1.0 (9H, m), 1.2-1.5 (4H, m), 1.65-1.95 (2H, m), 2.0-2.15 (4H, m), 4.97 (1H, t, J=7Hz), 5.43 (1H, d, J=7.5Hz), 6.96 (1H, d, J=10.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.41 (1H, t, J=8Hz)

制备60

0℃下, 向(3-甲氧基羰基苄基)三苯基*氯化物(6.0g)的四氢呋喃(120ml)溶液加入叔丁基氧化钾(2.0g)的四氢呋喃(50ml)溶液. 混合物搅拌30分钟后, 将4-异丁基苯甲醛(2.2g)加入其中. 混合物搅拌2小时, 然后倒入冰和稀盐酸中. 有机层用乙醚提取, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发. 剩余物用硅胶(300g)色谱纯化, 用乙酸乙酯和正己烷(1:50)的混合物洗脱, 得3-反-[2-(4-异丁基苄基)乙烯基]苯甲酸甲酯(2.23g, 白色粉末)和3-顺-[2-(4-异丁基苄基)乙烯基]苯甲酸甲酯(1.25g), 无色油状物.

3-反-[2-(4-异丁基)乙烯基]苯甲酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, d, J=7Hz), 1.88 (1H, m), 2.50 (2H, d, J=7Hz), 3.95 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=16Hz), 7.15 (2H, d, J=9Hz), 7.20 (1H, d, J=16Hz), 7.43 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=9Hz), 7.68 (1H, d, J=7Hz), 7.92 (1H, d, J=8Hz), 8.20 (1H, s)

3-顺-[2-(4-异丁基)乙烯基]苯甲酸甲酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.85 (1H, m), 2.43 (2H, d, J=7Hz), 3.87 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=11Hz), 6.65 (1H, d, J=11Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.12 (2H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz), 7.45 (1H, d, J=8Hz), 7.85 (1H, d, J=8Hz), 7.92 (1H, s)

制备61

按类似于制备60的方法, 制得得了下述化合物。

4-反-[2-(4-异丁基苄基)乙烯基]苯甲酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.90 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.88 (1H, m), 2.50 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.03 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

4-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.90 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.83 (1H, m), 2.43 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

制备62

向3-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酸甲酯(2.23g)的二! 烷(20ml)溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(10ml)。混合物在100℃下搅拌45分钟,然后倒入冰和稀盐酸中。有机层用乙酸乙酯提取,水洗,用硫酸镁干燥、蒸发。剩余物用正己烷洗涤,得到3-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酸,白色粉末(1.74g)

。

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 0.92 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.89 (1H, m), 2.50 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.22 (1H, s)

制备63

按类似于制备62的方法,制得了下述化合物。

(1) 4-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酸

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 0.90 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.88 (1H, m), 2.50 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.08 (1H, d,

J=16Hz), 7.15 (2H, d, J=9Hz), 7.22 (1H, d, J=16Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz), 7.56 (2H, d, J=9Hz), 8.02 (2H, d, J=9Hz)

(2) 3-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.85 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 6.58 (1H, d, J=12Hz), 6.70 (1H, d, J=12Hz), 7.00 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (2H, d, J=9Hz), 7.31 (1H, t, J=8Hz), 7.50 (1H, d, J=8Hz), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.00 (1H, s)

(3) 4-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.87 (1H, m), 2.45 (2H, d, J=7Hz), 6.55 (1H, d, J=11Hz), 6.70 (1H, d, J=11Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=9Hz), 7.36 (2H, d, J=9Hz), 7.97 (2H, d, J=9Hz)

制备64

向3-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酸(0.56g)的氯甲烷(10ml)悬浮体中加入草酰氯(0.5ml)和N,N-二甲基甲酰胺(0.05ml)。混合物在室温下搅拌30分钟,蒸发。剩余物溶于正己烷(10ml)中,过滤。蒸发滤液,得3-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰氯(0.54g),白色粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.93 (6H, d, J=7Hz), 1.90 (1H, m), 2.50 (2H, d, J=7Hz), 7.08 (1H, d, J=16Hz), 7.18 (2H, d, J=9Hz), 7.21 (1H, d, J=16Hz), 7.45 (2H, d, J=9Hz), 7.5 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=7Hz), 8.00 (1H, d, J=9Hz), 8.22 (1H, s)

制备65

按类似于制备65的方法，制得了下述化合物。

(1) 4-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰氯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.83 (1H, m),
2.45 (2H, d, J=7Hz), 6.55 (1H, d, J=11Hz), 6.77
(1H, d, J=11Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.13 (2H,
d, J=9Hz), 7.38 (2H, d, J=9Hz), 7.97 (2H, d,
J=9Hz)

(2) 4-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰氯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, d, J=7Hz), 1.38 (1H, m),
2.50 (2H, d, J=7Hz), 7.08 (1H, d, J=16Hz), 7.18
(2H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, d, J=16Hz), 7.48 (2H,
d, J=9Hz), 7.60 (2H, d, J=9Hz), 8.10 (2H, d,
J=9Hz)

(3) 3-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰氯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.85 (1H, m),
2.43 (2H, d, J=7Hz), 6.55 (1H, d, J=12Hz), 6.72
(1H, d, J=12Hz), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.12 (2H,
d, J=9Hz), 7.34 (1H, t, J=8Hz), 7.55 (1H, d,
J=8Hz), 7.92 (1H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, s)

制备66

按类似于制备24的方法，用(+)-B-氯二异松蒎基硼烷处理
1-(4-异丁基苯基)-3-丁烯-1-酮，制得下述化合物。

(R)-1-(4-异丁基苯基)-3-丁烯-1醇

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.86 (1H, m),

2.46 (2H, d, J=7Hz), 2.52 (2H, m), 4.71 (1H, t, J=7Hz), 5.12 (1H, m), 5.18 (1H, m), 5.83 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8Hz), 7.27 (2H, d, J=7Hz)

制备67

按类似于制备10的方法, 制得下述化合物。4-异丁基苯甲酰苯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.94 (6H, d, J=7Hz), 1.75-2.05 (1H, m), 2.57 (2H, d, J=7Hz), 7.27 (2H, d, J=9Hz), 7.35-7.85 (7H, m)

制备68

向4, 4, 4-三氟丁酸(4.15g)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入草酰氯(2.55ml)和数滴N,N-二甲基甲酰胺。混合物在室温下搅拌1小时后, 将溶剂蒸发。剩余物溶于二氯甲烷(100ml)中, 然后0℃下将三氯化铝(3.89g)加入其中。混合物在0℃下搅拌30分钟后, 加入异丁基苯(3.92g)。混合物在0℃下搅拌30分钟后, 加入异丁基苯(3.92g)。混合物在0℃下搅拌1小时。然后倒入冰水中。分出有机层, 用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 硫酸镁干燥。蒸去溶剂, 得4'-异丁基-4, 4, 4-三氟丁酰苯(6.80g), 油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.91 (6H, d, J=7Hz), 1.75-2.05 (1H, m), 2.45-2.7 (4H, m), 3.25 (2H, t, J=8Hz), 7.26 (2H, d, J=8Hz), 7.39 (2H, d, J=8Hz)

制备69

按类似于制备11的方法, 制得了下述化合物。

(1) (4-异丁基苯基) 苯甲醇

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.7-1.95 (1H, m), 2.19 (1H, d, J=4Hz), 2.45 (2H, d, J=7Hz),

5.33 (1H, d, J=4Hz), 7.11 (2H, d, J=8Hz),
7.15-7.45 (7H, m)

(2) 4, 4, 4-三氟-1-(4-异丁基苯基)丁醇

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.75-2.4 (6H, m), 2.48 (2H, d, J=7Hz), 4.72 (1H, t, J=6.5Hz), 7.15 (2H, d, J=8Hz), 7.25 (2H, d, J=8Hz)

制备70

按类似于制备12的方法, 制得了下述化合物。

(4-异丁基苯基)苯甲基溴

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.7-2.0 (1H, m), 2.47 (2H, d, J=7Hz), 6.29 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8Hz), 7.2-7.55 (7H, m)

实施例1

室温下, 向搅拌着的4-[1-(3-氨基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(320mg)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入二异丙基乙胺(0.22ml)、双(4-异丁基苯基)氯甲烷(340mg)的二氯甲烷(5ml)溶液。搅拌18小时后, 将反应混合物蒸发, 用乙醚提取。有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸去溶剂后, 剩余物用硅胶色谱分离(二氯甲烷:乙酸乙酯=20:1), 得到4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(279mg)。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (12H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, t, J=7Hz), 1.87 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.4-2.55 (6H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 4.25 (2H, q,

J=7Hz), 5.56 (1H, s), 6.70 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.90 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.0-7.4 (12H, m), 8.02 (1H, d, J=7Hz), 8.50 (1H, d, J=9Hz)

实施例2

按类似于实施例1的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (12H, d, J=7Hz), 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.85 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.35-2.5 (6H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.56 (1H, s), 6.59 (2H, d, J=9Hz), 6.82 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 6.92 (1H, s), 7.09 (1H, m), 7.12 (4H, d, J=8Hz), 7.25 (4H, d, J=8Hz), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.42 (1H, d, J=8Hz)

(2) 4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (12H, d, J=7Hz), 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.05 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.43 (4H, d, J=7Hz), 2.73 (2H, t, J=7Hz), 4.10 (2H, q, J=7Hz), 5.52 (1H, s), 6.68 (1H, m), 6.88 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.0-7.3 (13H, m), 7.52 (1H, dt, J=8Hz, 1Hz), 9.92 (1H, d, J=7Hz)

(3) 4-[3-[4-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89 (12H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.22 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.1 (4H, m), 2.32 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.45 (4H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.11 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.57 (1H, s), 6.59 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.83 (1H, dt, $J=1\text{Hz}$, 7Hz), 7.0-7.35 (10H, m), 7.49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.93 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

实施例3

室温下, 将4-[1-(4-羟基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(334mg)、双(4-异丁基苯基)氯甲烷(599mg)、碳酸钾(394mg)和N,N-二甲基甲酰胺(5ml)的混合物搅拌20小时。反应混合物过滤, 滤液倒入乙酸乙酯和0.5N盐酸的混合物中。分出有机层, 用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥, 蒸发。剩余物用硅胶色谱分离, 用正己烷和乙酸乙酯(3:1)洗脱, 得到4-[1-[4-(双(4-异丁基苯基)甲氧基)苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(95mg), 油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89 (12H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.74-2.15 (4H, m), 2.38-2.50 (6H, m), 2.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.28 (1H, s), 6.80-6.92 (2H, m), 6.98-7.20 (7H, m), 7.32 (4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.77 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例4

4-[1-(4-羟基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(61mg)、1-溴-1-(4-异丁基苯基)丙烷(53mg)、碳酸钾(72mg)

与N,N-二甲基甲酰胺(2ml)的混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物过滤,滤液倒入乙酸乙酯和0.5N盐酸的混合物中。分出有机层,用水和盐水洗涤。用硫酸镁干燥,蒸发。剩余物用硅胶色谱分离,用正己烷和乙酸乙酯(2:1)洗脱,得到4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)丙氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(80mg),油状物。

TLC Rf:0.48(正己烷:乙酸乙酯=2:1)

实施例5

按类似于实施例3的方法,制得下述化合物。

4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.74-2.11 (4H, m), 2.33-2.49 (6H, m), 2.87 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 6.28 (1H, s), 6.76-7.47 (15H, m), 8.02 (1H, d, J=9Hz), 8.47 (1H, d, J=9Hz)

实施6

按类似于实施例4的方法,制得了下述化合物。

4-[1-[3-[1-(4-异丁基苯基)丙氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 0.99 (3H, t, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.72-2.12 (5H, m), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.87 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.08 (1H, t, J=7Hz), 6.73-7.37 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=7Hz), 8.46 (1H, d, J=9Hz)

实施例7

将4-[3-(4-羟基苯甲酰基)中氮茛-1-基]丁酸乙酯(400 mg)、双(4-异丁基苯基)氯甲烷(430 mg)、二异丙基乙胺(736 mg)与二氯甲烷(20 ml)的混合物回流14小时,然后蒸发。剩余物溶于乙酸乙酯中。溶液用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发。剩余物用硅胶色谱分离,用正己烷和乙酸乙酯洗脱,得4-[3-[4-[双(4-异丁基苯基)甲氧基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸乙酯(58 mg),油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (12H, d, J=7Hz), 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.74-2.07 (4H, m), 2.33 (2H, t, J=7Hz), 2.46 (4H, d, J=7Hz), 2.77 (2H, t, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 6.27 (1H, s), 6.82-7.20 (9H, m), 7.33 (1H, d, J=9Hz), 7.52 (1H, d, J=9Hz), 7.72 (1H, d, J=9Hz)

实施例8

按类似于实施例7的方法,制得下述化合物。

4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基)甲氧基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.73-2.06 (4H, m), 2.33 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (4H, d, J=7Hz), 2.76 (2H, t, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 6.28 (1H, s), 6.86-6.96 (1H, m), 7.05-7.43 (4H, m), 7.55 (1H, d, J=9Hz), 9.93 (1H, d, J=7Hz)

实施例9

向4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]

中氮茛-3-基] 丁酸乙酯(279mg) 的乙醇(10ml) 溶液中加入4N氢氧化钠(0.44ml) 。40℃下连续搅拌1小时。反应混合物真空蒸发, 然后加入磷酸二氢钾(300mg) 水溶液和1N盐酸(26ml) , 用乙酸乙酯提取。合并有机层, 用硫酸钠干燥。蒸去溶剂后, 剩余物用硅胶层分离, 用乙酸乙酯洗脱, 得到4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸(229mg) 。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.87 (12H, d, J=7Hz), 1.83 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.4-2.5 (6H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 5.51 (1H, s), 6.69 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.84 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 7.0-7.3 (12H, m), 7.94 (1H, d, J=7Hz), 8.46 (1H, d, J=9Hz)

实施例10

按类似于实施例9的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[双(4-异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.84 (1H, m), 2.06 (2H, m), 2.4-2.55 (6H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 5.56 (1H, s), 6.57 (2H, d, J=9Hz), 6.80 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 6.92 (1H, s), 7.08 (1H, m), 7.11 (4H, d, J=8Hz), 7.23 (4H, d, J=8Hz), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.92 (1H, d, J=7Hz), 8.41 (1H, d, J=8Hz)

(2) 4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-1-基] 丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.86 (12H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.05 (4H, m), 2.38 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.43 (4H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.52 (1H, s), 6.71 (1H, m), 6.88 (1H, dt, $J=1\text{Hz}$, 7Hz), 7.0-7.3 (13H, m), 7.49 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 1Hz), 9.91 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

(3) 4-[3-[4-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基)苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.88 (12H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.1 (4H, m), 2.39 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.45 (4H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.57 (1H, s), 6.58 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.82 (1H, dt, $J=1\text{Hz}$, 7Hz), 7.0-7.3 (10H, m), 7.49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 9.93 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

实施例11

向4-[1-[双(4-异丁基苯基)甲氧基)苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(90mg)的乙醇(1ml)和1,4-二氧六环(1ml)溶液中,加入1N氢氧化钠(0.5ml)水溶液。混合物在室温下搅拌2小时,然后倒入乙酸乙酯和0.5N盐酸的混合物中。分出有机层,用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,蒸发,得到4-[1-[4-[双(4-异丁基苯基)甲氧基)苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸(79mg),粉末

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.89 (12H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.73-1.97 (2H, m), 1.99-2.16 (2H, m), 2.40-2.55 (6H, m), 2.89 (2H, m), 6.27 (1H, s), 6.79-6.90 (2H, m), 6.98-7.18 (7H, m), 7.28-7.38 (4H, m), 7.75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例12

按类似于实施例11的方法，制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)丙氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.01 (3H, t, J=7Hz), 1.72-2.17 (5H, m), 2.40-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 5.08 (1H, t, J=7Hz), 6.79-6.98 (4H, m), 7.07-7.32 (5H, m), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=7Hz), 8.42 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.76-1.92 (2H, m), 1.99-2.13 (2H, m), 2.40-2.55 (6H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 6.27 (1H, s), 6.76-7.46 (15H, m), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.46 (1H, d, J=9Hz)

(3) 4-[1-[3-[1-(4-异丁基苯基)丙氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 0.99 (3H, t, J=7Hz), 1.70-2.14 (5H, m), 2.37-2.56 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 5.08 (1H, t, J=7Hz), 6.76-7.38 (11H, m), 7.97 (1H, d, J=7Hz), 8.47 (1H, d, J=9Hz)

(4) 4-[3-[4-双(- (4-异丁基苯基)甲氧基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.73-2.08 (4H, m), 2.35-2.50 (6H, m), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 6.27 (1H, s), 6.81-7.22 (9H, m), 7.32 (4H, d, J=8Hz), 7.51 (1H, d, J=9Hz), 7.71 (2H, d, J=9Hz)

(5) 4-[3-[3-[双(4-异丁基苯基)甲氧基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.72-2.05 (4H, m), 2.33-2.48 (6H, m), 2.78 (2H, t, J=7Hz), 6.27 (1H, s), 6.84-6.96 (1H, m), 7.04-7.42 (14H, m)

实施例13

将4N-氯化氢的乙酸乙酯(0.5ml)溶液加入4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸(0.60g)的乙酸乙酯(5ml)溶液中。溶液在冰箱中放置16小时后,过滤收集得到的晶体,得到4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸盐盐酸盐,黄色粉末(0.62g)。

mp : 136-138°C (dec.)

NMR (DMSO-d₆, δ) : 8.40 (1H, d, J=7Hz), 8.30 (1H, d, J=9Hz), 7.35 (2H, d, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=9Hz), 6.9-7.4 (6H, m), 6.72 (1H, s), 5.67 (1H, s), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 2.40 (4H, d, J=7Hz), 2.33 (2H, t, J=7Hz), 2.7-2.0 (4H, m), 0.82 (12H, d, J=7Hz)

实施例14

向4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]

中氮茛-3-基] 丁酸(244mg) 的乙醇溶液中, 加入1N氢氧化钠。除去溶剂后, 剩余我党于苯中, 用棉花滤器过滤, 真空蒸发, 得到4-[1-[3-[双(4- 异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸钠(240mg) 。

NMR (CD₃OD, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.82 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.31 (2H, t, J=7Hz), 2.44 (4H, d, J=7Hz), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 5.56 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.81 (1H, m), 6.9-7.3 (5H, m), 7.08 (4H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, d, J=7Hz), 8.25-8.35 (2H, m)

实施例15

按类似于实施例1的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[3-[4-[双(4- 异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] -2- 甲基中氮茛-1-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.75-2.0 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.32 (2H, t, J=7Hz), 2.46 (4H, d, J=7Hz), 2.72 (2H, t, J=7Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 5.57 (1H, s), 6.55 (2H, d, J=8Hz), 6.65 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 6.98 (1H, m), 7.11 (4H, d, J=8Hz), 7.24 (1H, d, J=8Hz), 7.38 (1H, d, J=8Hz), 7.49 (2H, d, J=8Hz), 9.30 (1H, d, J=7Hz)

(2) 4-[3-[3-[双(4- 异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] -2- 甲基中氮茛-1-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.76 (3H, s), 1.83 (2H, m), 2.31 (2H, t,

J=7Hz), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 2.68 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.51 (1H, s), 6.65-6.95 (4H, m), 7.08 (4H, d, J=8Hz), 7.0-7.3 (2H, m), 7.23 (4H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, d, J=9Hz), 9.66 (1H, d, J=7Hz)

(3) 4-[1-[4-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]-2-甲基中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.87 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.38 (2H, t, J=7Hz), 2.45 (4H, d, J=7Hz), 2.92 (2H, t, J=7Hz), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 5.56 (1H, s), 6.52 (2H, d, J=9Hz), 6.66 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 6.80 (1H, m), 7.10 (4H, d, J=8Hz), 7.22 (4H, d, J=8Hz), 7.46 (1H, d, J=9Hz), 7.59 (2H, d, J=8Hz), 7.93 (1H, d, J=7Hz)

(4) 4-[1-[3-[双(4-异丁基苯基)甲基氨基]苯甲酰基]-2-甲基中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.27 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.0 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.38 (2H, t, J=7Hz), 2.43 (4H, d, J=7Hz), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 5.51 (1H, s), 6.63-6.78 (2H, m), 6.8-7.0 (2H, m), 7.05-7.3 (10H, m), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.97 (1H, d, J=7Hz)

实施例16

按类似于实施例4的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)己氧基]苯甲酰基]中

氮苄-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.80-0.95 (9H, m), 1.26-1.65 (9H, m), 1.70-2.15 (4H, m), 2.35-2.50 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.15 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz), 6.80-6.97 (4H, m), 7.07-7.31 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(2) 4-[3-[4-[1-(4-异丁基苯基) 己氧基] 苯甲酰基] 中氮苄-1-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.80-0.95 (9H, m), 1.17-1.63 (9H, m), 1.72-2.12 (5H, m), 2.32 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.46 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.14 (1H, dd, $J=1.5\text{Hz}$, 7Hz), 6.81-6.98 (3H, m), 7.06-7.19 (4H, m), 7.27 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.68 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 9.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

(3) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基) 庚氧基] 苯甲酰基] 中氮苄-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-0.95 (9H, m), 1.15-1.65 (13H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.15 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(4) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基) 己氧基] 苯甲酰基] 中氮苄-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.65 (11H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.15 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.74 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(5) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)戊氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.65 (7H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.15 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.44 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

(6) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.65 (2H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.17 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例17

将4-[1-(3-氨基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(175mg)、1-溴己基-4-异丁基苯(177mg)、二异丙基乙胺(194mg)与二氯甲烷(3ml)的混合物回流20小时。将反应混合物倒入乙酸乙酯和水的混合物中。分出有机层,用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,

蒸发。剩余物用硅胶柱色谱分离，用正己烷和乙酸乙酯(3:1)洗脱，得到4-[1-[3-[1-(4-异丁基苯基)己基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(170mg)，油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.80-0.95 (9H, m), 1.27-1.50 (9H, m), 1.68-2.12 (5H, m), 2.34-2.48 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7.5Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 4.33 (1H, t, J=7Hz), 6.63 (1H, d, J=7.5Hz), 6.80-6.91 (2H, m), 6.94-7.28 (9H, m), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.46 (1H, d, J=9Hz)

实施例18

按类似于实施例17的方法，制得了下述化合物。

(1) 4-[3-[3-[1-(4-异丁基苯基)己基氨基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.78-0.96 (9H, m), 1.20-1.50 (9H, m), 1.64-2.07 (5H, m), 2.25-2.48 (4H, m), 2.75 (2H, t, J=7.5Hz), 4.11 (2H, q, J=7Hz), 4.33 (1H, t, J=7Hz), 6.64 (1H, d, J=7.5Hz), 6.83-7.30 (11H, m), 7.52 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[3-[1-(4-异丁基苯基)丁基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.55 (5H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 4.36 (1H, t, J=7Hz), 6.64 (1H, d, J=8Hz), 6.8-6.95 (2H, m), 7.0-7.35 (9H, m), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.45 (1H, d, J=9Hz)

实施例19

按类似于实施例11的方法，制得了下述化合物。

(1) 4-[3-[4-[1-(4-异丁基苯基)己氧基]苯甲酰基]中氮茛-1-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.81-0.96 (9H, m), 1.20-1.62 (6H, m), 1.72-2.15 (5H, m), 2.34-2.49 (4H, m), 2.79 (2H, t, J=7Hz), 5.14 (1H, dd, J=1.5Hz, 7Hz), 6.80-6.97 (3H, m), 7.06-7.18 (4H, m), 7.26 (2H, d, J=9Hz), 7.50 (1H, d, J=9Hz), 7.68 (2H, d, J=9Hz), 9.87 (1H, d, J=7Hz)

(2) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)己氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.82-0.95 (9H, m), 1.23-1.65 (6H, m), 1.70-2.15 (5H, m), 2.38-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 5.14 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 6.78-6.97 (4H, m), 7.05-7.30 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

(3) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)辛氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-0.95 (9H, m), 1.15-1.65 (10H, m), 1.7-2.2 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=7.5Hz), 5.15 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

(4) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)庚氧基]苯甲酰基]中

氮苄-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.65 (8H, m),
1.7-2.15 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.89 (2H, t,
J=7.5Hz), 5.15 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 6.8-6.95
(4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.73 (2H, d, J=9Hz),
7.95 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

(5) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基) 戊氧基] 苯甲酰基] 中 氮苄-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.25-1.6 (4H, m),
1.7-2.15 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t,
J=7.5Hz), 5.14 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 6.8-6.95
(4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.73 (2H, d, J=9Hz),
7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

(6) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基) 丁氧基] 苯甲酰基] 中 氮苄-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.3-1.65 (2H, m),
1.7-2.15 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t,
J=7.5Hz), 5.16 (1H, dd, J=7Hz), 6.8-6.95 (4H,
m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.96
(1H, d, J=7Hz), 8.42 (1H, d, J=9Hz)

实施例20

向4-[3-[3-[1-(4-异丁基苯基) 己基氨基] 苯甲酰基
] 中氮苄-1-基] 丁酸乙酯(117mg) 的乙醇(2ml) 和1,4-二氧
六环(2ml) 溶液中, 加入1N氢氧化钠水溶液(1ml)。混合物在室温下
搅拌3小时, 然后倒入乙酸乙酯和0.5N盐酸的混合物中。分出有机层
, 用水和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 蒸发, 得到4-[3-[3-[1-(

4-异丁基苯基) 己基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-1-基] 丁酸(98mg) , 粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.78-0.96 (9H, m), 1.15-1.50 (6H, m), 1.68-2.07 (5H, m), 2.32-2.48 (4H, m), 2.77 (2H, t, J=7.5Hz), 4.32 (1H, t, J=7Hz), 6.64 (1H, d, J=7.5Hz), 6.82-7.28 (11H, m), 7.50 (1H, d, J=9Hz)

实施例21

按类似于实施例20的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[3-[1-(4-异丁基苯基) 己基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.78-0.93 (9H, m), 1.15-1.50 (6H, m), 1.63-2.13 (5H, m), 2.37-2.53 (4H, m), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 4.32 (1H, t, J=7Hz), 6.62 (1H, d, J=7.5Hz), 6.79-6.90 (2H, m), 6.94-7.27 (9H, m), 7.95 (2H, d, J=7Hz), 8.45 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[3-[1-(4-异丁基苯基) 丁基氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.5 (2H, m), 1.65-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 4.34 (1H, t, J=7Hz), 6.64 (1H, d, J=8Hz), 6.8-6.95 (2H, m), 7.0-7.3 (9H, m), 7.95 (1H, d, J=7Hz), 8.44 (1H, d, J=9Hz)

实施例22

按类似于实施例9的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[3-[4-[双(4-异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基]

- 2- 甲基中氮茛- 1- 基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.7-2.0 (4H, m), 2.01 (3H, s), 2.39 (2H, t, J=7Hz), 2.46 (4H, d, J=7Hz), 2.74 (2H, t, J=7Hz), 5.57 (1H, s), 6.53 (2H, d, J=8Hz), 6.64 (1H, dt, J=1Hz, 7Hz), 6.95 (1H, m), 7.11 (4H, d, J=8Hz), 7.22 (4H, d, J=8Hz), 7.37 (1H, d, J=9Hz), 7.50 (2H, d, J=8Hz), 9.30 (1H, d, J=7Hz)

(2) 4- [3- [3- [双(4- 异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] - 2- 甲基中氮茛- 1- 基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, d, J=7Hz), 1.74 (3H, s), 1.75-1.95 (2H, m), 2.37 (2H, t, J=7Hz), 2.42 (4H, d, J=7Hz), 2.69 (2H, t, J=7Hz), 5.51 (1H, s), 6.6-6.8 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=7Hz), 7.07 (4H, d, J=7Hz), 7.0-7.3 (2H, m), 7.23 (4H, d, J=7Hz), 7.40 (1H, d, J=8Hz), 9.67 (1H, d, J=7Hz)

(3) 4- [1- [4- [双(4- 异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基] - 2- 甲基中氮茛- 3- 基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (12H, t, J=7Hz), 1.7-2.0 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.44 (4H, d, J=7Hz), 2.93 (2H, t, J=7Hz), 5.56 (1H, s), 6.52 (2H, d, J=9Hz), 6.64 (1H, dt, J=7Hz), 6.81 (1H, m), 7.09 (4H, d, J=8Hz), 7.25 (4H, d, J=7Hz), 7.45 (1H, d, J=8Hz), 7.58 (2H, d, J=9Hz), 7.90 (1H, d, J=7Hz)

(4) 4- [1- [3- [双(4- 异丁基苯基) 甲基氨基] 苯甲酰基]

-2-甲基中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.88 (12H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.0 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.42 (4H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.45 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.6-7.3 (6H, m), 7.06 (4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

实施例23

在 -20°C 、氮气气氛下，向4-[1-(4-羟基苯甲酰基)中氮茛-3-基]丁酸乙酯(392mg)、(R)-1-(4-异丁基苯基)丁-1-醇(230mg)、三苯磷(292mg)与四氢呋喃(3ml)和甲苯(15ml)的混合物中，加入偶氮二甲酸二乙酯(0.178ml)。混合物在 -20°C 、氮气气氛下搅拌2.5小时，加入乙酸(0.05ml)，然后让混合物升温至室温。减压蒸去溶剂，剩余物倒入乙酸乙酯和水的混合物中。分出有机相，用水和盐水洗涤，硫酸镁干燥，蒸发。剩余物用硅胶柱色谱分离，用正己烷和乙酸乙酯(4:1)的混合物洗脱，得4-[1-[4-[(S)-1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(295mg)，油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.24 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.65 (2H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.17 (1H, dd, $J=2\text{Hz}, 7\text{Hz}$), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例24

向4-[1-[4-[(S)-1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(282mg)的乙醇(3ml)和1,4-二氧烷(3ml)溶液中,加入1N氢氧化钠(2ml)水溶液。混合物在室温下搅拌2小时,然后倒入乙酸乙酯和0.5N盐酸的混合物中。分出有机层,用水和盐水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发,得到4-[1-[4-[(S)-1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸(232mg),粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.3-1.65 (2H, m),
1.7-2.15 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 5.16 (1H, dd, J=7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.42 (1H, d, J=9Hz)

$[\alpha]_D^{25} = -78.3^\circ$ (C=0.5, CHCl₃)

实施例25

按类似于实施例23的方法,制得了下述化合物。

4-[1-[4-[(R)-1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.3-1.65 (2H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.17 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.44 (1H, d, J=9Hz)

实施例26

按类似于实施例24的方法,制得了下述化合物。

4-[1-[4-[(R)-1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.3-1.65 (2H, m),
1.7-2.15 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t,
 $J=7.5\text{Hz}$), 5.16 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$), 6.8-6.95 (4H,
m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.96
(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79.8^\circ$ ($C=0.5$, CHCl_3)

实施例27

向4-[1-[3-[(1-羧基乙基) 氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯(60mg)、庚胺(16mg)和1-羟基苯并三唑(20mg)的二氯甲烷(3ml)溶液中,加入1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(30mg)。混合物在室温下搅拌3小时,蒸发,然后溶于乙酸乙酯(10ml)中。溶液用稀盐酸和水洗涤,用硫酸镁干燥。减压除去溶剂,得4-[1-[3-[1-(庚基氨基甲酰基)乙基]氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(70mg),黄色油状物。

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.84 (3H, m), 1.1-1.4 (11H, m),
1.45 (2H, m), 1.54 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.05 (2H, m),
2.43 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.23
(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.90 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.12 (2H,
q, $J=7\text{Hz}$), 6.75 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.93 (1H,
m), 7.1-7.3 (3H, m), 7.45 (1H, m), 7.7-7.9 (1H,
m), 8.03 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例28

按类似于实施例27的方法,制得下述化合物。

(1) 4-[1-[3-[(丁基氨基甲酰基) (4-异丁基苯基) 甲基

] 氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.1-1.3 (5H, m),
1.43 (2H, m), 1.82 (1H, m), 2.05 (2H, m),
2.3-2.6 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.25 (2H,
m), 4.11 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.88 (1H, s), 6.7-7.0
(3H, m), 7.1-7.4 (8H, m), 8.01 (1H, d, $J=7\text{Hz}$),
8.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(2) 4-[1-[3-[(庚基氨基甲酰基) (4-异丁基苯基) 甲基
] 氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.1-1.3 (11H, m),
1.45 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m),
2.4-2.6 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.26 (2H,
m), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.70 (1H, s), 6.6-7.0
(3H, m), 7.1-7.3 (6H, m), 7.35 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
8.00 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(3) 4-[1-[3-[[N-(4-异丁基苯基) 氨基甲酰基] 甲基氨
基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.87 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.25 (3H, t,
 $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.1 (3H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.82
(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.95 (2H, s), 4.11 (2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 6.7-7.0 (3H, m), 7.09 (2H, d, $J=9\text{Hz}$),
7.1-7.4 (4H, m), 7.45 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.02 (1H,
d, $J=7\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.58 (1H, s)

(4) 4-[1-[3-[[1-[N-(4-异丁基苯基) 氨基甲酰基] 乙
基] 氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.62 (3H, d, J=7Hz), 1.70 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.80 (2H, t, J=7Hz), 3.96 (1H, q, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 6.7-7.0 (3H, m), 7.0-7.3 (4H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.76 (1H, m), 8.03 (1H, d, J=7Hz), 8.50 (1H, d, J=9Hz), 8.83 (1H, s)

实施例29

按类似于实施例1的方法, 制得了下述化合物。

4-[1-[3-[(苄氧基羰基) (4-异丁基苯基) 甲基] 氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.83 (1H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.14 (2H, s), 5.19 (1H, s), 6.7-7.0 (3H, m), 7.0-7.3 (11H, m), 7.38 (2H, d, J=9Hz), 8.00 (1H, d, J=7Hz), 8.46 (1H, d, J=9Hz)

实施例30

按类似于实施例9的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[3-[[(庚基氨基甲酰基) (4-异丁基苯基) 甲基] 氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.1-1.3 (11H, m), 1.40 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.95 (2H, t, J=7Hz), 3.22 (2H, m), 4.93 (1H, s), 6.8-7.5 (11H, m), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.54 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[3-[[1-(庚基氨基甲酰基)乙基]氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (5H, m), 1.1-1.5 (6H, m), 1.56 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.0-2.4 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.17 (2H, m), 3.95 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.8-7.1 (3H, m), 7.2-7.4 (4H, m), 7.96 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.55 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(3) 4-[1-[3-[[1-[N-(4-异丁基苯基)氨基甲酰基]乙基]氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.85 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.62 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.78 (1H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.83 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.05 (1H, m), 6.83 (1H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.5 (6H, m), 7.95 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.95 (1H, s)

(4) 4-[1-[3-[[(丁基氨基甲酰基) (4-异丁基苯基) 甲基]氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.80 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 0.88 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.1-1.5 (4H, m), 1.34 (1H, m), 2.12 (2H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.96 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.24 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.8-7.0 (3H, m), 7.0-7.4 (8H, m), 7.96 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(5) 4-[1-[3-[[N-(4-异丁基苯基)氨基甲酰基甲基]氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.80 (1H, m), 2.02 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=7Hz), 3.94 (2H, s), 6.8-7.0 (3H, m), 7.08 (2H, t, J=7Hz), 7.1-7.4 (4H, m), 7.40 (2H, d, J=9Hz), 7.95 (1H, d, J=7Hz), 8.50 (1H, d, J=9Hz), 8.57 (1H, s)

实例例31

按类似于实施例24的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[(S) -1-(4-异丁基苯基)-2-乙氧基乙氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.15 (3H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.5-3.75 (3H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 5.41 (1H, dd, J=4.5Hz, 6Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.05-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=7Hz), 7.42 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[4-[(R) -1-(4-异丁基苯基)-2-乙氧基乙氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.22 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.15 (3H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.5-3.75 (3H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 5.41 (1H, dd, J=4.5Hz, 6Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.05-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

实施例32

按类似于实施例23的方法，制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[(S) -1-(4-异丁基苯基)-2-乙氧基乙氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.15-1.3 (6H, m), 1.7-2.15 (3H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.5-3.75 (3H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.41 (1H, dd, J=4.5Hz, 6Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.05-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 7.43 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[4-[(R) -1-(4-异丁基苯基)-2-乙氧基乙氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.15-1.3 (6H, m), 1.7-2.15 (3H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.5-3.75 (3H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.41 (1H, dd, J=4.5Hz, 6Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.97 (2H, d, J=9Hz), 7.05-7.2 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

实施例33

按类似于实施例31的方法，制得了下述化合物。

4-[1-[3-[[(羧基)(4-异丁基苯基) 甲基] 氨基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.23 (3H, t, J=7Hz), 1.83 (1H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.3-2.6

(4H, m), 2.82 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.08 (1H, s), 6.7-7.0 (3H, m), 7.0-7.4 (6H, m), 7.42 (2H, d, J=9Hz), 7.96 (1H, d, J=7Hz), 8.52 (1H, d, J=9Hz)

实施例34

按类似于实施例23的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[1-[(4-异丁基苯基) -2-丁炔氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.75-2.2 (3H, m), 1.92 (3H, d, J=3Hz), 2.4-2.55 (4H, m), 2.91 (2H, t, J=7Hz), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 5.86 (1H, m), 6.88 (1H, dt, J=2Hz, 7Hz), 6.93 (1H, s), 7.1-7.3 (5H, m), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 7.85 (2H, d, J=10Hz), 8.01 (1H, d, J=7Hz), 8.48 (1H, d, J=8Hz)

(2) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基) -3-丁烯氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.84 (1H, m), 2.03 (2H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.5-2.9 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.05-5.3 (3H, m), 5.87 (1H, m), 6.8-6.97 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, d, J=10Hz)

(3) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基) -4-戊烯氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.35 (7H, m), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.46 (2H, d, J=7Hz), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 4.95-5.25 (3H, m), 5.87 (1H, m), 6.85 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=9Hz), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.04 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

(4) 4-[1-[4-[(S) -1-(4-异丁基苯基) -1-丁烯氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.15 (3H, m), 2.43 (2H, t, J=7Hz), 2.46 (2H, d, J=7Hz), 2.5-2.9 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=7Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.05-5.3 (3H, m), 5.87 (1H, m), 6.8-6.97 (4H, m), 7.12 (2H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, m), 7.28 (2H, d, J=8Hz), 7.74 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=8Hz), 8.43 (1H, d, J=10Hz)

(5) 4-[1-[4-[4,4,4-三氟-1-(4-异丁基苯基) 丁氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.89 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.5 (11H, m), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.24 (1H, t, J=5.5Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.27 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.99 (1H, d, J=7Hz), 8.44 (1H, d, J=9Hz)

(6) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基-2-甲氧基苯基) 戊氧

基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.15-1.6 (7H, m),
1.7-2.2 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.87 (2H, t,
J=7.5Hz), 3.91 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7Hz),
5.60 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6.6-7.0 (6H, m),
7.05-7.35 (2H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.97
(1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

(7) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基-3-甲氧基苯基) 戊氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.7 (7H, m),
1.75-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H,
t, J=7.5Hz), 3.79 (3H, s), 4.13 (2H, q, J=7Hz),
5.12 (1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6.8-7.2 (8H, m), 7.74
(2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.44 (1H,
d, J=9Hz)

(8) 4-[1-[4-[1-(3-氟-4-异丁基苯基) 戊氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.85-1.0 (9H, m), 1.2-1.6 (7H, m),
1.75-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.88 (2H,
t, J=7.5Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 5.14 (1H, dd,
J=5Hz, 8Hz), 6.8-7.2 (8H, m), 7.74 (2H, d,
J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.44 (1H, d, J=9Hz)

(9) 4-[1-[4-[1-[(4-(1-乙酰氧基-2-甲基丙基) -
2-氟苯基) 戊氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.75-1.0 (9H, m), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.3-1.6 (4H, m), 1.75-2.15 (8H, m), 2.42 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.44 (1H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.52 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6.8-7.2 (7H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(10) 4-[1-[4-[1-[4-(环丙基甲基)苯基]-3-丁烯氧基]苄氧基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.45-0.6 (2H, m), 0.85-1.1 (1H, m), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.95-2.15 (2H, m), 2.35-2.95 (8H, m), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.05-5.3 (3H, m), 5.75-6.0 (1H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 7.05-7.35 (5H, m), 7.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例35

近类似于实施例1的方法, 制得了下述化合物。

4-[1-[3-[(4-异丁基苯基)(苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.88 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.1 (3H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.82 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.40 (1H, br s), 5.55 (1H, s), 6.6-6.95 (3H, m), 7.0-7.45 (13H, m), 7.99 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例36

向4-(3-中氮茛基)丁酸乙酯(0.20g)和3-反-[2-(4-

异丁基苯基) 乙烯基] 苯甲酰氯(0.40g) 的二氯甲烷(6ml) 溶液中，加入二异丙基乙胺(0.23g) 。混合物回流8小时，然后倒入冰和稀盐酸中，用乙酸乙酯(30ml) 提取。有机层用水洗涤，用硫酸镁干燥，蒸发。剩余物用硅胶色谱分离，用正己烷和乙酸乙酯(3:1) 洗脱，得到4-[1-[3-反-[2-(4-异丁基苯基) 乙烯基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯(0.29g) ，黄色油状物。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.91 (6H, d, J=7Hz), 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7Hz), 2.50 (2H, d, J=7Hz), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 6.90 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8Hz), 7.16 (2H, s), 7.23 (1H, m), 7.45 (2H, d, J=8Hz), 7.5 (1H, m), 7.65 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=7Hz), 8.52 (1H, d, J=9Hz)

实施例37

按类似于实施例36的方法，制得下述化合物。

(1) 4-[1-[4-反-[2-(4-异丁基苯基) 乙烯基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯

mp : 94-95°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, d, J=7Hz), 1.36 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.1-7.3 (5H, m), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.62 (2H, d, J=9Hz), 7.85 (2H, d, J=9Hz), 8.02 (1H, d, J=7Hz), 8.51 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[4-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.85 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 6.60 (1H, d, J=11Hz), 6.68 (1H, d, J=11Hz), 6.85-7.0 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=9Hz), 7.15-7.3 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=9Hz), 7.71 (2H, d, J=9Hz), 8.02 (1H, d, J=7Hz), 8.50 (1H, d, J=9Hz)

(3) 4-[1-[3-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.85 (6H, d, J=7Hz), 1.28 (3H, t, J=7Hz), 1.80 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.40 (2H, d, J=7Hz), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.85 (2H, t, J=7Hz), 4.13 (2H, q, J=7Hz), 6.62 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.89 (1H, t, J=7Hz), 7.00 (2H, d, J=8Hz), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=8Hz), 7.71 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7Hz), 8.48 (1H, d, J=9Hz)

实施例38

按类似于实施例9的方法, 制得下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)-2-丁炔氧基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, d, J=7Hz), 1.87 (1H, m), 1.90 (3H, d, J=3Hz), 2.08 (2H, m), 2.49 (2H, d,

J=7Hz), 2.50 (2H, t, J=7Hz), 2.91 (2H, t, J=7Hz), 5.86 (1H, m), 6.87 (1H, dt, J=2Hz, 7Hz), 6.92 (1H, s), 7.1-7.25 (5H, m), 7.52 (2H, d, J=9Hz), 7.84 (2H, d, J=10Hz), 7.97 (1H, d, J=7Hz), 8.46 (1H, d, J=8Hz)

(2) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)-3-丁烯氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.84 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.44 (2H, d, J=7Hz), 2.48 (2H, t, J=7Hz), 2.5-2.9 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 5.03-5.27 (3H, m), 5.87 (1H, m), 6.84 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=10Hz), 7.11 (2H, d, J=8Hz), 7.13 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8Hz), 7.72 (2H, d, J=10Hz), 7.94 (1H, d, J=7Hz), 8.42 (1H, d, J=9Hz)

(3) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)-4-戊烯氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl₃, δ) : 0.88 (6H, d, J=7Hz), 1.7-2.35 (7H, m), 2.43 (2H, d, J=7Hz), 2.49 (2H, t, J=7Hz), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 4.95-5.1 (2H, m), 5.18 (1H, m), 5.86 (1H, m), 6.84 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=9Hz), 7.11 (2H, d, J=8Hz), 7.13 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=8Hz), 7.73 (2H, d, J=9Hz), 7.94 (1H, d, J=7Hz), 8.43 (1H, d, J=9Hz)

(4) 4-[1-[4-[(S) -1-(4-异丁基苯基)-3-丁烯氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.88 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.84 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.44 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.48 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.5-2.9 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 5.03-5.27 (3H, m), 5.87 (1H, m), 6.84 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H, m), 7.27 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=10\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例39

按类似于实例11的方法, 制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[4, 4, 4-三氟-1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.88 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.55 (11H, m), 2.39 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.25 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.8-7.0 (4H, m), 7.1-7.2 (3H, m), 7.27 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(2) 4-[1-[3-[(4-异丁基苯基)(苯基)甲基氨基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.88 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.7-2.1 (3H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.55 (1H, s), 6.6-6.9 (3H, m), 6.95-7.45 (13H, m), 7.95 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(3) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基-2-甲氧基苯基)戊氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.65 (4H, m), 1.7-2.2 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 5.59 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6.78 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(4) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基-3-甲氧基苯基)戊氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.25-1.6 (4H, m), 1.75-2.15 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 5.12 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6.75-7.2 (8H, m), 7.73 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(5) 4-[1-[4-[1-(3-氟-4-异丁基苯基)戊氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.8-1.0 (9H, m), 1.2-1.6 (4H, m), 1.75-2.15 (5H, m), 2.4-2.55 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.13 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 6.8-7.2 (8H, m), 7.74 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(6) 4-[1-[4-[1-[4-(环丙基甲基)苯基]-3-丁烯氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.45-0.6 (2H, m), 0.85-1.1 (1H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.4-3.0 (8H, m), 5.0-5.3 (3H, m), 5.75-6.0 (1H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 7.05-7.4 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例40

向4-[1-3-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯(0.24g)的二噁烷(5ml)溶液中,加入1N氢氧化钠水溶液(1ml)。混合物在40℃下搅拌4小时,然后倒入冰和稀盐酸中。有机层用乙酸乙酯(15ml)提取,用水洗涤,硫酸镁干燥,蒸发。剩余物用硅胶(20g)色谱分离,用氯仿和甲醇(50:1)的混合物洗脱,得到4-[1-[3-反-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸(0.20g),黄色粉末。

NMR (CDCl₃, δ) : 0.90 (6H, d, J=7Hz), 1.85 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.1-7.3 (5H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 7.93 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=7Hz), 8.51 (1H, d, J=9Hz)

实施例41

按类似于实施例40的方法,制得了下述化合物。

(1) 4-[1-[4-反-[2-(4-异丁基苯基)乙基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸

mp : 175-176°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0.92 (6H, d, J=7Hz), 1.90 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 6.8-7.0 (2H, m), 7.0-7.2 (5H, m), 7.47 (2H, d, J=9Hz), 7.60 (2H, d, J=9Hz), 7.82 (2H, d, J=9Hz), 7.97 (1H, d, J=7Hz), 8.51 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-(4-顺-[2-(4-异丁基苯基)乙烯基]苯甲酰基]

] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.88 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.83 (1H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.4-2.6 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 6.85-6.95 (2H, m), 7.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.2 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.70 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

(3) 4-[1-[3-顺-[2-(4-异丁基苯基) 乙烯基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸

NMR (CDCl_3 , δ) : 0.83 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.80 (1H, m), 1.9-2.15 (2H, m), 2.40 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 6.62 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.88 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.00 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.1-7.3 (3H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.70 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

实施例42

向4-[1-[4-[1-[4-(1-乙酰氧基-2-甲基丙基)-2-氟苯基] 戊氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸乙酯(300mg) 的乙醇(3ml) 和1,4-二氧六环(3ml) 溶液中, 加入1N氢氧化钠水溶液(1.5ml)。混合物在室温下搅拌1小时, 然后倒入乙酸乙酯和0.5N盐酸的混合物中。分出有机层, 用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离, 用氯仿和甲醇(25:1) 的混合物洗脱, 得4-[1-[4-[1-[2-氟-4-(1-羟基-2-甲基丙基) 苯基] 戊氧基] 苯甲酰基] 中氮茛-3-基] 丁酸(151mg), 粉末

°
NMR (CDCl₃, δ) : 0.75-1.05 (9H, m), 1.2-1.65 (4H, m), 1.75-2.15 (5H, m), 2.45 (2H, t, J=7Hz), 2.84 (2H, t, J=7Hz), 4.35 (1H, d, J=6.5Hz), 5.53 (1H, dd, J=5Hz, 7.5Hz), 6.75-7.2 (7H, m), 7.25-7.4 (1H, m), 7.70 (2H, d, J=9Hz), 7.91 (1H, d, J=7Hz), 8.42 (1H, d, J=9Hz)

实施例43

按类似于实施36的方法, 制得下述化合物。

(1) 4-[1-[4-[1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.3-1.65 (2H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.17 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.44 (1H, d, J=9Hz)

(2) 4-[1-[4-[(S)-1-(4-异丁基苯基)丁氧基]苯甲酰基]中氮茛-3-基]丁酸乙酯

NMR (CDCl₃, δ) : 0.8-1.05 (9H, m), 1.24 (3H, t, J=7Hz), 1.3-1.65 (2H, m), 1.7-2.15 (5H, m), 2.35-2.5 (4H, m), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 4.12 (2H, q, J=7Hz), 5.17 (1H, dd, J=2Hz, 7Hz), 6.8-6.95 (4H, m), 7.05-7.3 (5H, m), 7.72 (2H, d, J=9Hz), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.44 (1H, d, J=9Hz)