



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103539659 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 29

(21) 申请号 201310503670. 0

A61K 31/192(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 10. 23

A61K 31/194(2006. 01)

(71) 申请人 东南大学

A61K 31/277(2006. 01)

地址 211189 江苏省南京市玄武区四牌楼 2 号

A61K 31/36(2006. 01)

A61K 31/4245(2006. 01)

A61K 31/433(2006. 01)

(72) 发明人 蔡进 吉民

A61P 9/00(2006. 01)

(74) 专利代理机构 南京苏高专利商标事务所
(普通合伙) 32204

A61P 35/00(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

代理人 沈振涛

A61P 13/12(2006. 01)

A61P 11/06(2006. 01)

(51) Int. Cl.

A61P 5/16(2006. 01)

C07C 59/68(2006. 01)

C07C 51/09(2006. 01)

C07D 317/54(2006. 01)

C07D 271/12(2006. 01)

C07D 285/14(2006. 01)

C07C 65/24(2006. 01)

C07C 255/54(2006. 01)

C07C 253/30(2006. 01)

C07C 255/37(2006. 01)

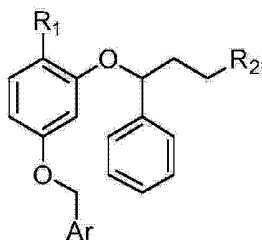
权利要求书2页 说明书15页

(54) 发明名称

2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物及其制备方法与
应用

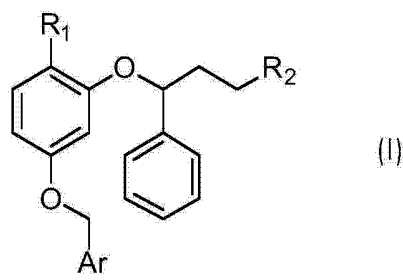
(57) 摘要

本发明提供了式(I)所示的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可以接受的盐,还提供了上述的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐的制备方法及其在制备治疗心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、肾病、哮喘或甲状腺亢进药物



(I)。

1. 式(I)所示的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可以接受的盐,

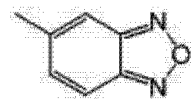


其中,

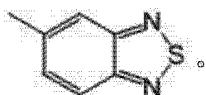
R₁ 为 -COCH₃、-COOH 或 -CN;

R₂ 为 -COOH 或 -CN;

Ar 为 -Ph、-4-ClPh、-4-OCH₃Ph、-3-OCH₃Ph、-3,4-OCH₂OPh、



或者



2. 如权利要求 1 所述的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可以接受的盐,选自:
 4-(2-乙酰基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-乙酰基-5-苄氧基苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-乙酰基-5-(4-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-乙酰基-5-(3-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-乙酰基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-乙酰基-5-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-甲氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-乙酰基-5-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-甲氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-羧基-5-苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-羧基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-羧基-5-(4-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-羧基-5-(3-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-腈基-5-苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-腈基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-腈基-5-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-腈基-5-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)甲氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸、4-(2-羧基-5-苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁腈和 4-(2-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁腈。

3. 一种权利要求 1 或 2 所述的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

(1) 式 (1) 所示的化合物与取代的苄基氯 (2) 反应,得式 (3) 所示的化合物;

(2) 式 (3) 所示的化合物与式 (4) 所示的化合物反应后,酸性或碱性条件下水解,即得。

4. 根据权利要求 3 所述的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐的制备方法,其特征在于:步骤 (1) 中,式 (1) 所示的化合物与取代的苄基氯的摩尔比为 1:(1-2),反应温度为 55-65℃,反应时间为 2.5-12.5h。

5. 根据权利要求 3 所述的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐的制备方法,其特征在于:步骤 (2) 中,式 (3) 所示的化合物与式 (4) 所示的化合物的摩尔比为 1:

(1-2), 反应温度为 50-70℃, 反应时间为 20-30h; 水解反应温度为 70-90℃, 时间为 1-3h, pH 为 10-14。

6. 权利要求 1 或 2 所述的 2,4- 二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、肾病、哮喘或甲状腺亢进药物中的应用。

7. 如权利要求 6 所述的应用, 所述药物剂型为针剂、输液剂、滴丸、片剂、胶囊剂、颗粒剂或口服液。

8. 一种药物组合物, 其特征在于: 包括权利要求 1 或 2 所述的 2,4- 二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 8 所述的一种药物组合物, 其特征在于: 还包括药学上可接受的载体。

2,4- 二苄氧基苯甲酸衍生物及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药化工领域,特别涉及 2,4- 二苄氧基苯甲酸衍生物,还涉及其制备方法及应用。

背景技术

[0002] 心脑血管疾病的死亡率居各类疾病之首,其最终死因绝大多数是心肌肥大、心力衰竭(心衰)、脑卒中或致死性心律失常。尤其近年来严重心衰的病死率居高不下,已形成国际医药界的一个难题。这些疾病目前均缺乏有效的治疗药物。

[0003] 内皮素 (endothelin, ET) 是由血管内皮细胞、心肌、平滑肌等合成及分泌的一种含有 21 个氨基酸的活性多肽,具有强大的缩血管和促血管平滑肌细胞增殖作用,是一种内源性损伤因子,在许多心、脑、肺、肾和血管疾病的发病过程中都具有重要意义。ET 有 3 种形式的异型体,分别称为 ET-1, ET-2 和 ET-3, ET 经内皮素转换酶 (ECEs) 作用而激活,激活的 ET 与其受体结合而发挥作用;其中 ET-1 既有强烈而持久的血管收缩作用,又具有促进细胞生长和有丝分裂特性,是引起多种疾病的炎症因子。

[0004] 由于内皮素拮抗剂蕴藏的潜在的治疗价值,世界各大制药公司都积极地投入到内皮素拮抗剂的研究与开发中,内皮素拮抗剂的研究现已成为热点。已发现的作用较强的肽类 ET 拮抗剂有 BQ123、BQ160、FR213931 等,但由于肽类拮抗剂的口服生物利用率低而限制了其在须长期用药的心血管疾病中的应用。因此,许多制药公司致力于有口服活性的非肽类 ET 拮抗剂的研究。已经上市的内皮素受体拮抗剂有波生坦、替唑生坦、恩拉生坦、西他生坦、阿曲生坦及安贝生坦药物,在治疗高血压、肺动脉高压、肿瘤、糖尿病并发症、心肌梗死及脑血管痉挛等方面取得一定的治疗效果。

发明内容

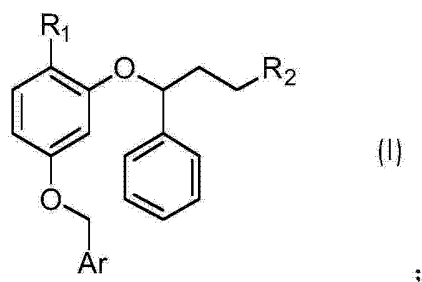
[0005] 发明目的:本发明的目的在于提供 2,4- 二苄氧基苯甲酸衍生物,该类化合物口服生物利用度高、生物活性好。

[0006] 本发明的第二目的在于提供上述化合物的制备方法。

[0007] 本发明的第三目的在于提供上述化合物的应用。

[0008] 技术方案:本发明提供了式(I)所示的 2,4- 二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可以接受的盐,

[0009]

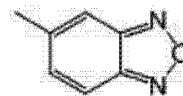


[0010] 其中,

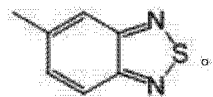
[0011] R₁ 为 -COCH₃、-COOH 或 -CN;

[0012] R₂ 为 -COOH 或 -CN;

[0013] Ar 为 -Ph、-4-ClPh、-4-OCH₃Ph、-3-OCH₃Ph、-3,4-OCH₂OPh、



或者

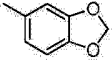
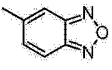
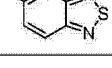
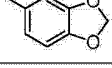
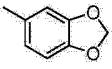
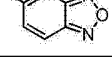
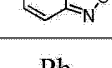
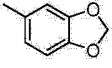


[0014] 上述的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可以接受的盐,优选选自: 4-(2-乙酰基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6a)、4-(2-乙酰基-5-苄氧基苯氧基)-4-苯基丁酸(6b)、4-(2-乙酰基-5-(4-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6c)、4-(2-乙酰基-5-(3-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6d)、4-(2-乙酰基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6e)、4-(2-乙酰基-5-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-甲氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6f)、4-(2-乙酰基-5-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-甲氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6g)、4-(2-羧基-5-苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6h)、4-(2-羧基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6i)、4-(2-羧基-5-(4-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6j)、4-(2-羧基-5-(3-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6k)、4-(2-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6l)、4-(2-腈基-5-苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6m)、4-(2-腈基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6n)、4-(2-腈基-5-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6o)、4-(2-腈基-5-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)甲氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6p)、4-(2-羧基-5-苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁腈(6q)和 4-(2-羧基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁腈(6r)。

[0015] 其结构式如(I)所示,取代基、熔点、分子式见表 1。

[0016] 表 1 结构式如(I)所示的化合物熔点、分子式

[0017]

化合物	取代基			熔点(°C)	分子式
	R ₁	R ₂	Ar		
6a	COCH ₃	CO ₂ H	4-ClPh	137-138	C ₂₅ H ₂₃ ClO ₅
6b	COCH ₃	CO ₂ H	Ph	114-115	C ₂₅ H ₂₄ O ₅
6c	COCH ₃	CO ₂ H	4-OCH ₃ Ph	127-128	C ₂₆ H ₂₆ O ₆
6d	COCH ₃	CO ₂ H	3-OCH ₃ Ph	111-112	C ₂₆ H ₂₆ O ₆
6e	COCH ₃	CO ₂ H		123-124	C ₂₆ H ₂₄ O ₇ • 0.5 H ₂ O
6f	COCH ₃	CO ₂ H		132-134	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₆
6g	COCH ₃	CO ₂ H		146-148	C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ S
6h	CO ₂ H	CO ₂ H	Ph	135-136	C ₂₄ H ₂₂ O ₆
6i	CO ₂ H	CO ₂ H	4-ClPh	166-168	C ₂₄ H ₂₁ ClO ₆
6j	CO ₂ H	CO ₂ H	4-OCH ₃ Ph	103-106	C ₂₅ H ₂₄ O ₇
6k	CO ₂ H	CO ₂ H	3-OCH ₃ Ph	142-143	C ₂₅ H ₂₄ O ₇
6l	CO ₂ H	CO ₂ H		137-139	C ₂₅ H ₂₂ O ₈
6m	CN	CO ₂ H	Ph	130-132	C ₂₄ H ₂₁ NO ₄
6n	CN	CO ₂ H		油状物	C ₂₅ H ₂₁ NO ₆
6o	CN	CO ₂ H		132-134	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₅
6p	CN	CO ₂ H		120-122	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₄ S
6q	CO ₂ H	CN	Ph	142-144	C ₂₄ H ₂₁ NO ₄
6r	CO ₂ H	CN		162-164	C ₂₅ H ₂₁ NO ₆

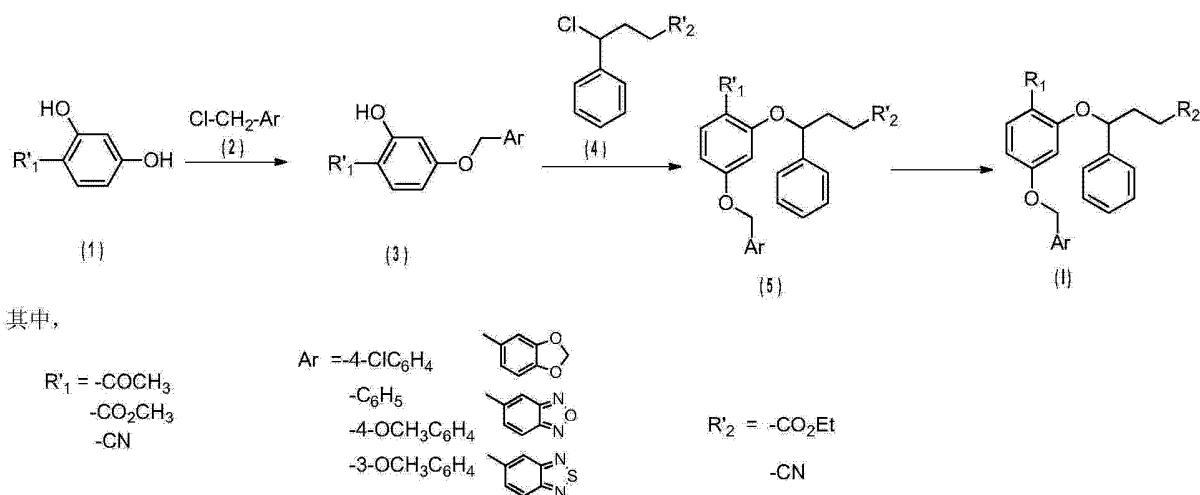
[0018] 本发明还提供了上述的 2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐的制备方法,包括以下步骤:

[0019] (1) 式 (1) 所示的化合物与取代的苄基氯 (2) 反应,得式 (3) 所示的化合物;

[0020] (2) 式 (3) 所示的化合物与式 (4) 所示的化合物反应后,酸性或碱性条件下水解,即得。

[0021] 反应式如下:

[0022]



[0023] 其中,步骤(1)中,式(1)所示的化合物与取代的苄基氯(2)的摩尔比为1:(1-2),反应温度为55-65℃,反应时间为2.5-12.5h。

[0024] 其中,步骤(2)中,式(3)所示的化合物与式(4)所示的化合物的摩尔比为1:(1-2),反应温度为50-70℃,反应时间为20-30h;水解反应温度为70-90℃,时间为1-3h,pH为10-14。

[0025] 本发明还提供了上述的2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐在制备治疗心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、肾病、哮喘或甲状腺亢进药物中的应用。

[0026] 所述应用,所述药物剂型为针剂、输液剂、滴丸、片剂、胶囊剂、颗粒剂或口服液。

[0027] 本发明还提供了一种药物组合物,包括权利要求1或2所述的2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可接受的盐。

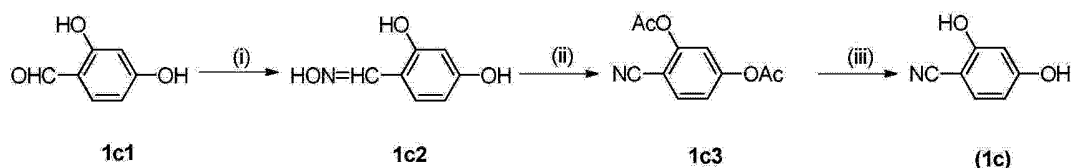
[0028] 作为优选,还包括药学上可接受的载体。

[0029] 其中,化合物2,4-二羟基苯乙酰(1a)、2,4-二羟基苯甲酸甲酯(1b)均为市售。

[0030] 其中,化合物(1c)以2,4-二羟基苯甲醛为原料,与羟胺缩合,再经醋酐脱水,水解即得。

[0031] 反应式如下:

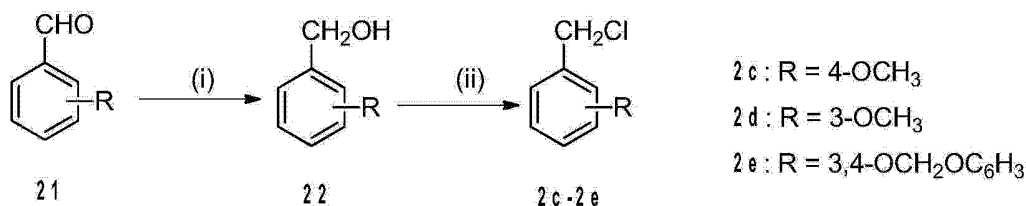
[0032]



[0033] 其中,取代的苄基氯(2a-2b)为市售。

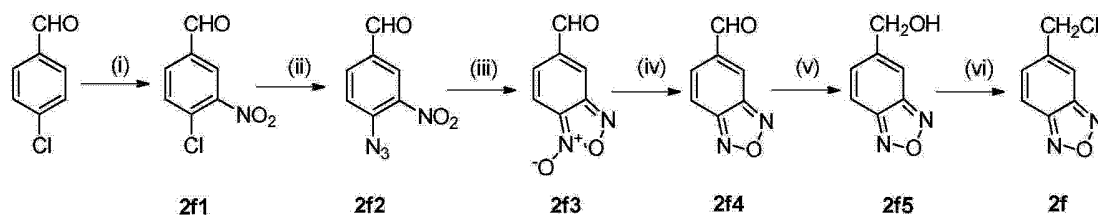
[0034] 其中,取代的苄基氯(2c-2e)由相应的芳甲醛经还原、氯化制得。该法操作简便,产物纯度好,收率高;反应式如下:

[0035]



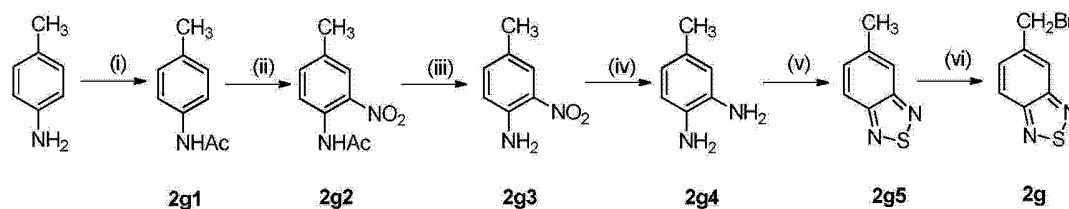
[0036] 其中,取代的苄基氯(2f)以对-氯苯甲醛为原料,经硝化,叠氮化,环合,脱氧,还原,氯化制得;反应式如下:

[0037]



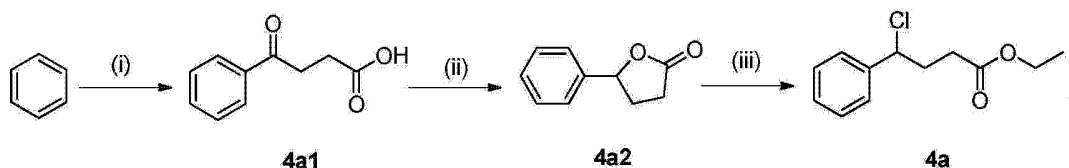
[0038] 其中,取代的苄基氯(2g)以对-甲苯胺为原料经硝化、还原、与氯化亚砷环合、NBS溴代制得;反应式如下:

[0039]



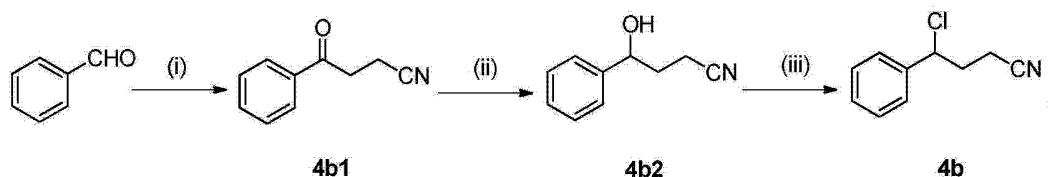
[0040] 化合物(4a)的制备:苯经傅克酰化得到苯甲酰丙酸,再经还原得内酯化合物,进一步生成 γ -苄基- γ -氯代丁酸乙酯(4a);反应式如下:

[0041]



[0042] 化合物(4b)的制备:以苯甲醛为原料,与烯丙腈在NaCN存在下生成苯甲酰丙腈,再经还原,氯代生成 γ -苄基- γ -氯代正丁腈(4b);反应式如下:

[0043]



[0044] 有益效果:本发明提供的2,4-二苄氧基苯甲酸衍生物或其药学上可以接受的盐具有很强的内皮素受体拮抗活性,用于治疗心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、肾病、哮喘、甲状腺亢进等疾病。

[0045] 10 μ mol/L 浓度下对 ET-1 (2nmol/L)引起的大鼠胸主动脉去内皮血管环收缩的抑制作用试验结果表明本发明所述化合物对内皮素受体具有不同程度的拮抗作用。其中 6e, 6g 和 6o 对 ET-1 引起的大鼠主动脉血管环收缩有显著的抑制作用($P < 0.05$)。

具体实施方式

[0046] 以下通过实施例说明本发明的具体步骤,但不受实施例限制。

[0047] 在本发明中所使用的术语,除非另有说明,一般具有本领域普通技术人员通常理

解的含义。

[0048] 下面结合具体实施例并参照数据进一步详细描述本发明。应理解,这些实施例只是为了举例说明本发明,而非以任何方式限制本发明的范围。

[0049] 在以下实施例中,未详细描述的各种过程和方法是本领域中公知的常规方法。

[0050] 熔点用b形熔点管测定,温度计未校正;红外光谱仪为 Nicolet Impact410 型, KBr 压片;核磁共振仪为 JEOL FX90Q 型及 Bruker-ACF-300 型, TMS 为内标;元素分析用 Carlo Erba1106 型元素分析仪测定;质谱用 Finnigan FTMS-2000 型及 HP1100LC/MSD 型质谱仪测定。

[0051] 实施例 12,4-二羟基苯甲腈(1c)的制备

[0052] (1) 2,4-二羟基苯甲醛肟(1c1)的制备

[0053] 将 28g(0.4mol) 盐酸羟胺溶于 20ml 水中,冷却下滴入 23g(0.41mol) KOH 的 20ml 水溶液,滴毕,加入无水乙醇 50ml 及 20ml 冰乙酸,制得此溶液备用。将 50g(0.362mol) 2,4-二羟基苯甲醛溶于 150ml 无水乙醇中,冷却下加入上述备用液,加毕,回流反应 0.5hr,冷至室温,过滤生成的氯化钾,滤液浓缩至干,残余物用水重结晶得白色针晶 53.5g,收率 96%, mp191-192°C (文献 191°C)。

[0054] (2) 2,4-二乙酰氧基苯甲腈(1c2)的制备

[0055] 将 3.4g(0.022mol) 化合物 2,4-二羟基苯甲醛肟与 20ml 乙酸酐回流反应 8hr,冷至室温,反应液倒在冰水中,析出的片状晶体过滤,用乙醇-水重结晶得无色针晶 4.1g,收率 85%, mp73-75°C (文献 72°C)。

[0056] (3) 2,4-二羟基苯甲腈(1c)的制备

[0057] 将 60g(0.274mol) 化合物 2,4-二乙酰氧基苯甲腈在含有 50g NaOH 的 700ml 水溶液中于室温皂化反应 1.5hr,然后用 10%HCl 调节 pH=3,水溶液用 5×100ml 乙醚提取,无水硫酸镁干燥,蒸去溶剂得白色针晶 34g,收率 92%, mp179-181°C (文献 179°C)。实施例 2 对-甲氧基苄基氯(2c)的制备

[0058] 将 27g(0.2mol) 大茴香醛溶于 80ml 甲醇中,加入 20ml 水,分批加入 5g(0.1mol) KBH_4 ,加毕,于室温反应 2hr,冷却下用 10%HCl 调节 pH=3,再用饱和 NaHCO_3 中和至 pH=8,减压蒸去甲醇,出现大量油状物,用甲苯提取,依次用水,饱和 NaCl 洗涤,无水硫酸镁干燥,蒸去溶剂,得到无色透明液体 30.7g,收率 98%。

[0059] 间-甲氧基苄基氯(2d)的制备:参照对-甲氧基苄基氯(2c)的制备方法,得无色油状液体,收率 79%。

[0060] 3,4-亚甲二氧基苄基氯(2e)的制备:参照对-甲氧基苄基氯(2c)的制备方法,得无色针晶,收率 85%。

[0061] 实施例 35-氯甲基-2,1,3-苯并噁二唑(2f)的制备

[0062] (1) 4-氯-3-硝基苯甲醛(2f1)的制备

[0063] 将 70g(0.5mol) 对-氯苯甲醛在 <10°C 下,分批加入到 55ml 发烟硝酸和 55ml 浓硫酸中,然后在此温度下反应 2hr,反应毕,将反应液倒入冰水中,析出的油状物固化,过滤,用 70% 乙醇重结晶,得白色针晶 90g,收率 97%, mp62-63°C。

[0064] (2) 4-叠氨基-3-硝基苯甲醛(2f2)的制备

[0065] 将 46.4g(0.25mol) 化合物 4-氯-3-硝基苯甲醛溶于 300ml DMSO 中,分批加入

18g (0.276mol) NaN_3 , 控制温度 $<30^\circ\text{C}$, 然后于室温搅拌 1hr, 反应毕, 将反应液倒入 100ml 冰水中, 析出浅黄色的粉末状固体, 过滤, 水洗至滤液无色为止, 干燥后得产物 45g, 收率 94%, 用无水乙醇重结晶可得黄色晶体, mp $80-82^\circ\text{C}$ (文献 $74-75^\circ\text{C}$)。

[0066] (3) 5-甲酰基-2,1,3-苯并噁二唑-1N-氧化物(2f3)的制备

[0067] 将 45g (0.23mol) 上述化合物 4-叠氮基-3-硝基苯甲醛溶于 250ml 甲苯中, 加热回流至不再放出 N_2 为止(约需 30min), 蒸去甲苯, 残余物用 200ml 乙酸乙酯溶解, 加入 900ml 石油醚, 冷却, 析出淡黄色硬针晶 26g, 收率 69%, mp $69-71^\circ\text{C}$ (文献 $68.5-69^\circ\text{C}$)。

[0068] (4) 2,1,3-苯并噁二唑-5-甲醛(2f4)的制备

[0069] 将 10g (0.061mol) 化合物 5-甲酰基-2,1,3-苯并噁二唑-1N-氧化物溶于 50ml CH_2Cl_2 中, 在冰水浴下慢慢滴入 16g (0.061mol) 三苯基膦的 50ml CH_2Cl_2 溶液, 滴毕, 继续搅拌反应 05hr, 蒸去 CH_2Cl_2 , 残余用快速柱层析(洗脱液为石油醚:乙酸乙酯 = 20:1 (v/v)) 分得白色针晶 6.3g, 收率 70%。

[0070] (5) 2,1,3-苯并噁二唑-5-甲醇(2f5)的制备

[0071] 将 3g (0.02mol) 化合物 2,1,3-苯并噁二唑-5-甲醛溶于 30ml 甲醇中, 分批加入 0.5g (9mmol) KBH_4 , 再于室温反应 1hr, 冷却下用 10% HCl 调节 pH=4, 复用饱和 Na_2CO_3 调节 pH=8, 蒸去甲醇, 残余油状物用乙酸乙酯提取, 提取液用饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸去乙酸乙酯, 得白色长针晶 2.5g, 收率 83%。

[0072] (6) 5-氯甲基-2,1,3-苯并噁二唑(2f)的制备

[0073] 将 2.5g (0.017mol) 化合物 2,1,3-苯并噁二唑-5-甲醇溶于 20ml CH_2Cl_2 中, 加入 1.6g (0.02mol) 吡啶, 在冰水冷却下慢慢滴入 2.4g (0.02mol) 氯化亚砷, 滴毕, 于室温反应 1.5hr, 用大量水冲洗反应液, 再用饱和 NaHCO_3 , 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂得无色油状物 2.4g, 收率 84%。

[0074] 实施例 45-溴甲基-2,1,3-苯并噁二唑(2g)的制备

[0075] (1) 对-乙酰氨基甲苯(2g1)的制备

[0076] 在搅拌下, 向 32.2g (0.3mol) 对-甲苯胺的 60ml 苯溶液中, 滴加 31g (0.3mol) 乙酸酐, 滴加过程中保持反应液微沸, 滴毕再反应 10min, 冷至室温, 析出无色结晶, 过滤, 用石油醚洗涤固体, 干燥得白色结晶 39.5g, 收率 88%, mp $147-149^\circ\text{C}$ 。

[0077] (2) 4-乙酰氨基-3-硝基甲苯(2g2)的制备

[0078] 向冷至 $<10^\circ\text{C}$ 的 160ml 发烟硝酸中, 分批加入 39.5g (0.265mol) 化合物对-乙酰氨基甲苯, 保持反应温度 $<10^\circ\text{C}$, 再反应 1hr, 反应液倒入冰水中, 析出的固体用乙醇重结晶得黄色针晶 27g, mp $91-92^\circ\text{C}$ 。

[0079] (3) 4-氨基-3-硝基甲苯(2g3)的制备

[0080] 将 10g (0.052mol) 化合物 4-乙酰氨基-3-硝基甲苯加入到含 6.8g (0.12mol) KOH 的 60ml 乙醇和 10ml 水溶液中, 回流 3hr, 向反应液中加入 72ml 水, 冷却, 析出砖红色针晶 7.3g, 收率 92%, mp $114-115^\circ\text{C}$ 。

[0081] (4) 3,4-二氨基甲苯(2g4)的制备

[0082] 将 10g (0.066mol) 化合物 4-氨基-3-硝基甲苯, 40g (0.23mol) 连二亚硫酸钠(保险粉)与 50ml 乙醇, 70ml 水的混合物加热回流反应 30min, 冷至室温, 加入大量冰水, 用乙酸乙酯 $3 \times 80\text{ml}$ 提取, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂得浅棕色晶体 4.8g, 收率 60%。

[0083] (5) 5-甲基-2,1,3-苯并噻二唑(2g5)的制备

[0084] 将 4.8g (0.04mol) 化合物 3,4-二氨基甲苯, 20ml 三乙胺溶于 150ml 苯中, 在冰水冷却下, 将 15ml 氯化亚砷的 30ml 苯溶液滴入上述混合物中, 再回流反应 3hr, 反应液依次用大量水, 饱和 NaHCO_3 , 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂, 残余用快速柱层析(洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=8:1 (v/v)) 分得无色颗粒状晶体 2g, 收率 33%, mp32-33°C。

[0085] (6) 5-溴甲基-2,1,3-苯并噻二唑(2g)的制备

[0086] 将 2g (0.013mol) 化合物 5-甲基-2,1,3-苯并噻二唑与 2.4g (0.0136mol) N-溴代丁二酸亚胺(NBS) 及催化量的过氧化苯甲酰在 50ml 四氯化碳中回流反应 20hr, 冷至室温, 过滤, 滤液浓缩, 残余用快速柱层析(洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=20:1 (v/v)) 分得白色针晶 2.5g, 收率 84%, mp88-89°C (文献 89-90°C)。

[0087] 实施例 5 γ -苯基- γ -氯代丁酸乙酯(4a)的制备

[0088] (1) 苯甲酰丙酸(4a1)的制备

[0089] 在 500ml 三颈瓶中加入干燥的 100g (1.28mol) 苯及 20g (0.2mol) 丁二酸酐, 开动机械搅拌, 一次性加入 66g (0.5mol) 三氯化铝, 然后回流反应 45min, 冷至室温, 在冰水浴下, 小心地滴入 100ml 冷水, 常压蒸馏除去过量的苯, 残余加入活性炭, 趁热过滤, 滤液酸化, 析出大量固体, 用 30% 乙醇重结晶得无色硬针晶 30g, 收率 84%, mp117-119°C (文献 mp117-119°C)。

[0090] (2) γ -苯基- γ -丁内酯(4a2)的制备

[0091] 将 9g (0.05mol) 苯甲酰丙酸(41)溶于 40ml 95% 乙醇中, 加入 30ml 10% NaOH, 在冰水浴下, 分批加入 1g (0.03mol) 硼氢化钠, 在室温反应过夜, 冷却下, 小心地滴入 10% HCl 调节 pH=3, 然后在 50°C 水浴中保温 30min, 冷至室温, 用乙醚提取, 醚层依次用饱和 NaHCO_3 , 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸去乙醚得无色油状物 6.8g, 收率 84%。

[0092] (3) γ -苯基- γ -氯代丁酸乙酯(4a)的制备

[0093] 将 3.2g (0.02mol) γ -苯基- γ -氯代丁内酯(42)与 5ml 苯及 4.5ml 氯化亚砷回流反应 3hr, 冷至室温, 将反应液慢慢滴入到 20ml HCl 饱和的乙醇溶液中, 于室温搅拌反应 3hr, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯提取, 依次用大量水, 饱和 NaHCO_3 , 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂得淡棕色具刺激性气味液体 4.0g, 收率 89%。

[0094] 实施例 6 3-氯-3-苯基丙腈(4b)的制备

[0095] (1) 3-苯甲酰丙腈(4b1)的制备

[0096] 将 1g (0.02mol) 氰化钠溶解于 160ml DMF 中, 加入 12g (0.2mol) 苯甲醛, 搅拌 15min, 温度会自动上升, 再慢慢滴入 8g (0.15mol) 烯丙腈的 40ml DMF 溶液(保持 30°C), 滴毕, 于 30°C 反应 2hr, 反应液倒入 400ml 水中, 用氯仿提取, 无水硫酸镁干燥, 蒸去氯仿, 残余用快速柱层析(洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=7:1 (v/v)) 分离得到 4.1g 白色针晶, 收率 18%, mp76-77°C (文献 76°C)。

[0097] (2) 3-羟基-3-苯基丙腈(4b2)的制备

[0098] 将 1.6g (0.01mol) 3-苯甲酰基丙腈与 20ml 甲醇混合, 在冷却下分批加入 0.4g (0.01mol) 硼氢化钠, 于室温反应 5hr, 然后用 10% HCl 调节 pH=3, 用乙酸乙酯提取, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂得无色透明油状物, 可直接用于下步反应。

[0099] (3) 3-氯-3-苯基丙腈(4b)的制备

[0100] 将上述油状物溶于20ml CH_2Cl_2 中,加入1ml 吡啶,在冷却及搅拌下慢慢滴入0.88ml 氯化亚砷,于室温反应3hr,反应毕,用大量水冲洗 CH_2Cl_2 层,然后依次用饱和 NaHCO_3 , 饱和 NaCl 洗涤,无水硫酸镁干燥,蒸去溶剂得油状物,即得3-氯-3-苯基丙腈。

[0101] 实施例74-(2-乙酰基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6a)的制备

[0102] (1) 4-(4-氯苄氧基)-2-羟基苯乙酮(3a)的制备:

[0103] 将7.6g(0.05mol)2,4-二羟基苯乙酮(1a)、14g K_2CO_3 、3g KI 、0.1gTBAB混合于150ml 丙酮中,在机械搅拌下于室温慢慢滴入7.8g(0.05mol)对氯苄基氯(2a),滴毕,60℃回流反应4hr,冷至室温,过滤,滤饼用20ml 丙酮洗涤至滤液无色为止,合并滤液,浓缩,残余物用70ml 无水乙醇重结晶得7g 淡红色片状晶体,即为4-(4-氯苄氧基)-2-羟基苯乙酮(3a),收率52%。

[0104] (2) 4-(2-乙酰基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6a)的制备

[0105] 将0.63g(2.7mmol)化合物(3a),1g(4.5mmol)化合物 γ -苯基- γ -氯代丁酸乙酯(4a),3g K_2CO_3 ,1g KI 混合在25mlDMF中,在60℃反应24hr,冷至室温,反应液倒入冰水中,用乙酸乙酯3×20ml 提取,无水硫酸镁干燥,蒸去溶剂残余物用快速柱层析(洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=10:1 (v/v))分得浅棕色油状物4-(2-乙酰基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸乙酯(5)1.0g,收率85%。

[0106] 将上述1.0g(2.2mmol)油状物(5)溶于20ml 乙醇中,加入10%NaOH调pH至12,80℃回流反应2hr,冷至室温,减压蒸去过量乙醇,用10%HCl 调节pH=3,粘稠油状物用少量甲醇重结晶得淡黄色针晶,收率72%。

[0107] mp137-138 °C, Anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$. Calcd: C, 68.45; H, 5.25. Found: C, 68.22; H, 5.17. IR(KBr) ν 3021, 2946, 1721, 1629, 1584, 1493, 1440, 1361, 1273, 1185, 1138, 1052, 835, 703, 592, cm^{-1} ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.05-2.31(4H, m, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$), 2.71(3H, s, $-\text{COCH}_3$), 4.86(2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 5.29(1H, t, $-\text{OCH}(\text{Ph})\text{CH}_2-$), 6.32(1H, d, $J=2.3$, 6-H), 6.47(1H, dd, $J=2.3$ and 8.8, 4-H), 7.22-7.32(9H, m, $-\text{PhH}$ and ArH), 7.77(1H, d, $J=8.6$, 3-H), 10.92(1H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$); MS(ESI(-)) m/e 437(M^-), 275(100)。

[0108] 实施例84-(2-乙酰基-5-苄氧基苯氧基)-4-苯基丁酸(6b)的制备

[0109] (1) 4-(4-氯苄氧基)-2-羟基苯乙酮(3b)的制备:

[0110] 将0.05mol2,4-二羟基苯乙酮(1a)、14g K_2CO_3 、3g KI 、0.1gTBAB混合于150ml 丙酮中,在机械搅拌下于室温慢慢滴入0.075mol 苄基氯(2b),滴毕,55℃回流反应12.5hr,冷至室温,过滤,滤饼用20ml 丙酮洗涤至滤液无色为止,合并滤液,浓缩,残余物用70ml 无水乙醇重结晶得片状晶体,即为化合物3b。

[0111] (2) 4-(2-乙酰基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6b)的制备

[0112] 将2.7mmol 化合物3b,1g2.7mmol 化合物 γ -苯基- γ -氯代丁酸乙酯(4a),3g K_2CO_3 ,1g KI 混合在25mlDMF中,在50℃反应30hr,冷至室温,反应液倒入冰水中,用乙酸乙酯3×20ml 提取,无水硫酸镁干燥,蒸去溶剂残余物用快速柱层析(洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=10:1 (v/v))分得浅棕色油状物(5)。

[0113] 将上述油状物(5)溶于20ml 乙醇中,加入10%NaOH调pH至14,70℃回流反应3hr,冷至室温,减压蒸去过量乙醇,用10%HCl 调节pH=3,粘稠油状物用少量甲醇重结晶得白色针晶。总收率48%。

[0114] mp: 114–115 °C. Anal. $C_{25}H_{24}O_5$. Calcd: C, 74.26; H, 5.94. Found: C, 74.60; H, 5.83. IR (KBr) ν 3085, 2967, 1731, 1634, 1592, 1276, 169, 1028, 838, 738 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.20 (2H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.54 (2H, m, $-CHCH_2CH_2CO_2H$), 2.73 (3H, s, $-COCH_3$), 4.93 (2H, s, $-OCH_2Ph$), 5.31 (1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.36 (1H, d, $J=1.9$, 6-H), 6.53 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.7 , 4-H), 7.25–7.40 (10H, m, $-PhH$), 7.79 (1H, d, $J=8.7$, 3-H); MS (ESI(-)) m/e 403 (M^-1), 241 (100).

[0115] 实施例 94–(2-乙酰基-5-(4-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6c)的制备

[0116] (1) 4-(4-氯苄氧基)-2-羟基苯乙酮(3c)的制备:

[0117] 将 0.05mol 2,4-二羟基苯乙酮(1a)、14g K_2CO_3 、3g KI、0.1g TBAB 混合于 150ml 丙酮中,在机械搅拌下于室温慢慢滴入 0.10mol 对甲氧基苄基氯(2c),滴毕,65°C 回流反应 2.5hr,冷至室温,过滤,滤饼用 20ml 丙酮洗涤至滤液无色为止,合并滤液,浓缩,残余物用 70ml 无水乙醇重结晶得 7g 淡红色片状晶体,即为化合物(3c)。

[0118] (2) 4-(2-乙酰基-5-(4-氯苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6a)的制备

[0119] 将 2.7mmol 化合物(3c)、5.4mmol 化合物 γ -苄基- γ -氯代丁酸乙酯(4a)、3g K_2CO_3 、1g KI 混合在 25ml DMF 中,在 70°C 反应 20hr,冷至室温,反应液倒入冰水中,用乙酸乙酯 3×20ml 提取,无水硫酸镁干燥,蒸去溶剂残余物用快速柱层析(洗脱液为石油醚:乙酸乙酯=10:1 (v/v))分得油状物(5)。

[0120] 将上述油状物(5)溶于 20ml 乙醇中,加入 10%NaOH 调 pH 至 10,90°C 回流反应 1hr,冷至室温,减压蒸去过量乙醇,用 10%HCl 调节 pH=3,粘稠油状物用少量甲醇重结晶得淡黄色颗粒状晶体。总收率 73%。

[0121] mp 127–128 °C, Anal. $C_{26}H_{26}O_6$. Calcd: C, 71.89; H, 6.00. Found: C, 72.03; H, 6.07. IR (KBr) ν 3058, 3006, 2959, 2932, 1733, 1627, 1584, 1517, 1441, 1270, 1177, 1143, 1013, 843, 701 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.22 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.39 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.52 (2H, m, $-CHCH_2CH_2CO_2H$), 2.71 (3H, s, $-COCH_3$), 3.79 (3H, s, 4'- CH_3 of 5-Ar), 4.82 (2H, s, $-OCH_2Ph$), 5.30 (1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.33 (1H, d, $J=2.1$, 6-H), 6.50 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.8 , 4-H), 6.88 (2H, d, $J=8.6$, 3', 5'-H of 5-Ar), 7.22 (2H, d, $J=8.6$, 2', 6'-H of 5-Ar), 7.25–7.38 (5H, m, $-PhH$), 7.78 (1H, d, $J=8.8$, 3-H), 10.10 (1H, br, $-CO_2H$). MS (ESI(-)) m/e 433 (M^-1), 271 (100).

[0122] 实施例 104–(2-乙酰基-5-(3-甲氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6d)的制备

[0123] 参照化合物 6a 的制备方法,以 2,4-二羟基苯乙酮为起始原料,经过与间甲氧基苄基氯, γ -苄基- γ -氯代丁酸乙酯缩合,NaOH 水解得到 6d,浅黄色透明颗粒晶体,收率 65%. mp 111–112°C, Anal. $C_{26}H_{26}O_6$. Calcd: C, 71.89; H, 6.00. Found: C, 71.90; H, 5.86. IR (KBr) ν 3084, 2964, 1733, 1630, 1590, 1435, 1362, 1252, 1184, 1126, 1040, 825, 695 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.26 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.42 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.51 (2H, m, $-CHCH_2CH_2CO_2H$), 2.73 (3H, s, $-COCH_3$), 3.80 (3H, s, 3'- CH_3 of 5-Ar), 4.91 (2H, s, $-OCH_2Ph$), 5.31 (1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.36 (1H, d, $J=2.0$, 6-H), 6.53 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.5 , 4-H), 6.86–7.40 (9H, m, $-PhH$ and 5-ArH), 7.79 (1H, d, $J=8.6$, 3-H), 9.63 (1H, br, $-CO_2H$). MS (ESI(-)) m/e 433 (M^-1), 271 (100).

[0124] 实施例 114–(2-乙酰基-5-(3,4-亚甲二氧基苄氧基)苯氧基)-4-苯基丁酸(6e)的制备

[0125] 参照化合物 6a 的制备方法,以 2,4-二羟基苯乙酮为起始原料,经过与 3,4-二氧亚甲基苄基氯, γ -苄基- γ -氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6e, 浅灰色颗粒状晶体, 收率 30%。mp123-124 °C, Anal. $C_{26}H_{24}O_7 \cdot 0.5H_2O$. Calcd: C, 68.27; H, 5.47. Found: C, 68.21; H, 5.41. IR (KBr) ν 3058, 2895, 1728, 1629, 1585, 1494, 1443, 1361, 1272, 1185, 1148, 1040, 1014, 933, 845, 699 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.24 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.39 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.55 (2H, m, $-CHCH_2CH_2CO_2H$), 2.71 (3H, s, 2-COCH₃), 4.80 (2H, s, 5-OCH₂Ar), 5.30 (1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 5.94 (2H, s, 3', 4'-OCH₂O of 5-Ar), 6.32 (1H, d, J=2.0, 6-H), 6.49 (1H, dd, J=2.1 and 8.8, 4-H), 6.73-6.79 (3H, m, 5-ArH), 7.27-7.38 (5H, m, -PhH), 7.77 (1H, d, J=8.7, 3-H), 10.10 (1H, br, -CO₂H). MS (ESI (-)) m/e 447 (M^-), 285 (100)。

[0126] 实施例 124- (2-乙酰基-5-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-甲氧基)苯氧基-4-苯基丁酸(6f)的制备

[0127] 参照化合物 6a 的制备方法,以 2,4-二羟基苯乙酮为起始原料,经过与 5-氯甲基-2,1,3-苯并噁二唑(2f), γ -苄基- γ -氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6f, 淡黄色针晶, 收率 93%。mp132-134 °C, Anal. $C_{25}H_{22}N_2O_6$. Calcd: C, 67.26; H, 4.93; N, 6.28. Found: C, 67.46; H, 4.95; N, 6.20. IR (KBr) ν 3075, 2933, 1711, 1657, 1601, 1572, 1494, 1435, 1359, 1301, 1267, 1188, 1132, 1007, 806, 701 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.44 (1H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.54 (2H, m, $-CHCH_2CH_2CO_2H$), 2.73 (3H, s, 2-COCH₃), 5.02 (2H, s, 5-OCH₂Ar), 5.34 (1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.39 (1H, d, J=2.2, 6-H), 6.54 (1H, dd, J=2.2 and 8.7, 4-H), 7.78 (1H, d, J=8.7, 3-H), 7.25-7.35 (6H, m, -PhH and 6'-H of 5-Ar), 7.73 (1H, s, 4'-H of 5-Ar), 7.83 (1H, d, J=9.8, 7'-H of 5-Ar). MS (ESI (-)) m/e 445 (M^-), 283 (100)。

[0128] 实施例 134- (2-乙酰基-5-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-甲氧基)苯氧基-4-苯基丁酸(6g)的制备

[0129] 参照化合物 6a 的制备方法,以 2,4-二羟基苯乙酮为起始原料,经过与 5-溴甲基-2,1,3-苯并噻二唑(2g), γ -苄基- γ -氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6g, 淡黄色针晶, 收率 87%。mp146-148 °C, Anal. $C_{25}H_{22}N_2O_5S$. Calcd: C, 64.93; H, 4.76; N, 6.06. Found: C, 65.03; H, 4.95; N, 6.27. IR (KBr) ν 3078, 3026, 2933, 1723, 1627, 1586, 1436, 1268, 1239, 1183, 1129, 1024, 835 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.17-2.51 (4H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 2.71 (3H, s, 2-COCH₃), 5.14 (2H, s, 5-OCH₂Ar), 5.36 (1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.43 (1H, d, J=2.2, 6-H), 6.56 (1H, dd, J=2.2 and 8.7, 4-H), 7.18-7.34 (5H, m, -PhH), 7.55 (1H, dd, J=1.5 and 9.0, 6'-H of 5-Ar), 7.78 (1H, d, J=8.7, 3-H), 7.92 (1H, s, 4'-H of 5-Ar), 7.98 (1H, d, J=9.0, 7'-H of 5-Ar). MS (ESI (-)) m/e 461 (M^-), 299。

[0130] 实施例 144- (2-羧基-5-苄氧基)苯氧基-4-苯基丁酸(6h)的制备

[0131] 参照化合物 6a 的制备方法,以 2,4-二羟基苯甲酸甲酯为起始原料,经过与苄基氯, γ -苄基- γ -氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6h, 白色针晶, 收率 74%。mp135-136 °C, Anal. $C_{24}H_{22}O_6$. Calcd: C, 70.94; H, 5.42. Found: C, 70.63; H, 5.83. IR (KBr) ν 3470, 3216, 3032, 1707, 1659, 1608, 1565, 1501, 1432, 1252, 1186, 1165, 1097, 1024, 836, 704 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.25-2.52 (4H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 4.97 (2H, s, 5-OCH₂Ar), 5.44 (1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.48 (1H, d, J=2.1, 6-H), 6.63 (1H, dd, J=2.1 and 8.8, 4-H), 7.28-7.41 (10H, m, -PhH), 8.06 (1H, d, J=8.8, 3-H). MS (ESI (-)) m/e 405 (M^-), 243 (100)。

[0132] 实施例 164- (2- 羧基 -5- (4- 氯苄氧基) 苯氧基) -4- 苯基丁酸(6i)

[0133] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲酸甲酯为起始原料, 经过与对氯苄基氯, γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6i, 白色针晶, 收率 73%。mp166-168°C, Anal. $C_{24}H_{21}ClO_6$. Calcd: C, 65.45; H, 4.77. Found: C, 65.91; H, 4.81. IR(KBr) ν 3082, 2923, 1691, 1601, 1573, 1495, 1444, 1296, 1261, 1244, 1189, 1090, 1013, 820, 704 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$) δ 2.25-2.68(4H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 4.95(2H, s, 5- OCH_2Ar), 5.45(1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.46(1H, d, $J=1.9$, 6-H), 6.60(1H, dd, $J=2.0$ and 8.8, 4-H), 7.24-7.39(9H, m, -PhH and ArH), 8.06(1H, d, $J=8.8$, 3-H). MS(ESI(-)) m/e 439(M^-), 277(100)。

[0134] 实施例 154- (2- 羧基 -5- (4- 甲氧基苄氧基) 苯氧基) -4- 苯基丁酸(6j)

[0135] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲酸甲酯为起始原料, 经过与对甲氧基苄基氯, γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6j, 白色针晶, 收率 89%。mp103-106°C, Anal. $C_{25}H_{24}O_7$. Calcd: C, 68.81; H, 5.50. Found: C, 68.62; H, 5.65. IR(KBr) ν 3371, 3169, 1706, 1656, 1608, 1563, 1519, 1444, 1299, 1250, 1183, 1020, 839, 771 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$) δ 2.25-2.67(4H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 3.82(3H, s, 4'- OCH_3 of 5-Ar), 4.89(2H, s, 5- OCH_2Ar), 5.44(1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.46(1H, s, 6-H), 6.61(1H, d, $J=8.9$, 4-H), 6.89-7.41(9H, m, -PhH and ArH), 8.04(1H, d, $J=8.8$, 3-H). MS(ESI(-)) m/e 435(M^-), 273(100)。

[0136] 实施例 164- (2- 羧基 -5- (3- 甲氧基苄氧基) 苯氧基) -4- 苯基丁酸(6k)

[0137] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲酸甲酯为起始原料, 经过与间甲氧基苄基氯, γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6k, 白色针晶, 收率 84%。mp142-143 °C, Anal. $C_{25}H_{24}O_7$. Calcd: C, 68.81; H, 5.50. Found: C, 68.74; H, 5.59. IR(KBr) ν 3030, 2945, 1698, 1677, 1603, 1571, 1491, 1460, 1282, 1188, 1109, 1042, 833, 774, 700 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$) δ 2.25-2.65(4H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 3.81(3H, s, 3'- OCH_3 of 5-Ar), 4.96(2H, s, 5- OCH_2Ar), 5.44(1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.48(1H, d, $J=2.2$, 6-H), 6.63(1H, dd, $J=2.2$ and 8.8, 4-H), 6.88-7.38(9H, m, -PhH and ArH), 8.06(1H, d, $J=8.8$, 3-H). MS(ESI(-)) m/e 435(M^-), 273(100)。

[0138] 实施例 174- (2- 羧基 -5- (3,4- 亚甲二氧基苄氧基) 苯氧基) -4- 苯基丁酸(6l)

[0139] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲酸甲酯为起始原料, 经过与 3,4- 二氧亚甲基苄基氯, γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6l, 白色针晶, 收率 79%。mp137-139°C, Anal. $C_{25}H_{22}O_8$. Calcd: C, 66.67; H, 4.89. Found: C, 66.21; H, 5.18. IR(KBr) ν 3083, 2896, 1693, 1608, 1567, 1501, 1448, 1254, 1186, 1039, 1024, 930, 770 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$) δ 2.46-2.68(4H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 3.81(3H, s, 3'- OCH_3 of 5-Ar), 4.86(2H, s, 5- OCH_2Ar), 5.45(1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 5.98(3H, s, 3', 4'- OCH_2O - of 5-Ar), 6.46(1H, d, $J=2.2$, 6-H), 6.59(1H, dd, $J=2.2$ and 8.8, 4-H), 6.78-7.39(8H, m, -PhH and ArH), 8.05(1H, d, $J=8.8$, 3-H). MS(ESI(-)) m/e 449(M^-), 287(100)。

[0140] 实施例 184- (2- 腈基 -5- 苄氧基) 苯氧基 -4- 苯基丁酸(6m)

[0141] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲腈为起始原料, 经过与苄基氯, γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6m, 淡黄色结晶, 收率 77%。mp130-132°C, IR(KBr) ν 3062, 3032, 2929, 2220, 1705, 1603, 1575, 1505, 1431, 1397, 1328, 1298, 1268, 1216, 1186, 1114, 1026, 835, 736, 700 cm^{-1} ; 1H NMR($CDCl_3$) δ 2.11-2.59(4H, m, $-CHCH_2CH_2-$), 4.95(2H, s, 5- OCH_2Ar), 5.45(1H, t, $-OCH(Ph)CH_2-$), 6.46(1H, d, $J=1.9$, 6-H), 6.60(1H, dd, $J=2.0$ and 8.8, 4-H), 7.24-7.39(9H, m, -PhH and ArH), 8.06(1H, d, $J=8.8$, 3-H). MS(ESI(-)) m/e 439(M^-), 277(100)。

$_2\text{CH}_2-$), 5.05 (2H, s, 5-OCH₂Ph), 5.17 (1H, t, -OCH(Ph)CH₂-), 6.41 (1H, dd, J=2.2 and 8.6, 4-H), 6.47 (1H, d, J=2.1, 6-H), 7.25-7.38 (11H, m, -PhH and 3-H). MS (SCI) m/e 388 (M⁺+1), 225.

[0142] 实施例 194- (2- 胍基 -5- (3,4- 亚甲二氧基苄氧基) 苯氧基) -4- 苯基丁酸 (6n)

[0143] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲腈为起始原料, 经过与 3,4- 二氧亚甲基苄基氯, γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6n, 淡黄色油状物, 收率 81%。IR (film) ν 3062, 3027, 2928, 2222, 1710, 1605, 1573, 1502, 1445, 1250, 1178, 1120, 1038, 929, 808, 755, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.18-2.64 (4H, m, -CHCH₂CH₂-), 4.95 (2H, s, 5-OCH₂Ph), 5.16 (1H, t, -OCH(Ph)CH₂-), 5.95 (2H, s, 3', 4' -OCH₂O- of 5-Ar), 6.44 (1H, dd, J=2.2 and 8.6, 4-H), 6.78 (1H, d, J=2.3, 6-H), 6.85 (1H, d, J=1.1, 2' -H of 5-Ar), 7.27-7.35 (8H, m, -PhH, ArH and 3-H). MS (ESI (-)) m/e 430 (M⁻-1), 268.

[0144] 实施例 204- (2- 胍基 -5- (2,1,3- 苯并噁二唑 -5- 基) 苄氧基) 苯氧基 -4- 苯基丁酸 (6o)

[0145] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲腈为起始原料, 经过与 5- 氯甲基 -2,1,3- 苯并噁二唑 (2f), γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6o, 淡黄色针晶, 收率 90%。mp 132-134 °C, Anal. C₂₄H₁₉N₃O₅. Calcd: C, 67.13; H, 4.43; N, 9.79. Found: C, 67.12; H, 4.60; N, 9.45. IR (KBr) ν 3451, 3087, 2936, 2223, 1708, 1610, 1576, 1503, 1454, 1431, 1300, 1255, 1201, 1124, 1044, 837, 750, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.17 (1H, m, -CHCH₂CH₂-), 2.28 (1H, m, -CHCH₂CH₂-), 2.45-2.60 (2H, m, -CHCH₂CH₂-), 5.10 (2H, s, 5-OCH₂Ar), 5.22 (1H, t, -OCH(Ph)CH₂-), 6.46-6.49 (2H, m, 4-H and 6-H), 7.21-7.33 (5H, m, -PhH), 7.37 (1H, d, J=9.3, 6' -H of 5-Ar), 7.43 (1H, d, J=9.3, 7' -H of 5-Ar), 7.83 (1H, s, 4' -H of 5-Ar), 7.86 (1H, d, J=8.9, 3-H). MS (ESI (-)) m/e 428 (M⁻-1) (100).

[0146] 实施例 214- (2- 胍基 -5- (2,1,3- 苯并噁二唑 -5- 基) 甲氧基) 苯氧基 -4- 苯基丁酸 (6p) 的制备

[0147] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲腈为起始原料, 经过与 5- 溴甲基 -2,1,3- 苯并噁二唑 (2g), γ - 苄基 - γ - 氯代丁酸乙酯缩合, NaOH 水解得到 6p, 淡黄色晶体 0.5g, 收率 83%。mp 120-122 °C, Anal. C₂₄H₁₉N₃O₄S. Calcd: C, 64.72; H, 4.27; N, 9.44. Found: C, 64.87; H, 4.47; N, 9.66. IR (KBr) ν 3459, 3028, 2933, 2222, 1707, 1608, 1575, 1502, 1454, 1430, 1307, 1256, 1189, 1123, 1039, 1018, 815, 702 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.13-2.23 (2H, m, -CHCH₂CH₂-), 2.44-2.59 (2H, m, -CHCH₂CH₂-), 5.18 (1H, t, -OCH(Ph)CH₂-), 5.23 (2H, s, 5-OCH₂Ar), 6.44 (1H, d, J=2.1, 6-H), 6.48 (1H, dd, J=2.1 and 8.9, 4-H), 7.19-7.31 (5H, m, -PhH), 7.37 (1H, d, J=8.6, 6' -H of 5-Ar), 7.63 (1H, d, J=8.7, 7' -H of 5-Ar), 7.96 (1H, s, 4' -H of 5-Ar), 8.01 (1H, d, J=8.9, 3-H). MS (ESI (-)) m/e 444 (M⁻-1), 282.

[0148] 实施例 224- (2- 羧基 -5- 苄氧基) 苯氧基 -4- 苯基丁腈 (6q) 的制备

[0149] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲酸甲酯为起始原料, 经过与苄基氯, 3- 氯 -3- 苄基丙腈的制备 (4b) 缩合, NaOH 水解得到 6q, 无色透明针晶, 收率 37%。mp 142-144 °C, Anal. C₂₄H₂₁NO₄. Calcd: C, 74.42; H, 5.43; N, 3.62. Found: C, 74.55; H, 5.40; N, 4.05. IR (KBr) ν 3029, 2934, 2252, 1692, 1674, 1608, 1571, 1498, 1453, 1276, 1190, 1153, 1099, 1047, 1026, 827, 732, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.23-2.82 (4H, m, -CHCH₂CH₂-), 4.95 (2H, s, 5-OCH₂Ph), 5.39 (1H, t, -OCH(Ph)CH₂-), 6.39 (1H, d, J=2.2, 6

-H), 6.61 (1H, dd, $J=2.1$ and 8.9 , 4-H), 7.30-7.40 (10H, m, -PhH), 8.04 (1H, d, $J=8.8$, 3-H). MS (ESI (-)) m/e 386 ($M-1$).

[0150] 实施例 234- (2- 羧基 -5- (3,4- 亚甲二氧基苄氧基) 苯氧基) -4- 苯基丁腈 (6r)

[0151] 参照化合物 6a 的制备方法, 以 2,4- 二羟基苯甲酸甲酯为起始原料, 经过与 3,4- 二氧亚甲基苄基氯, 3- 氯 -3- 苯基丙腈的制备 (4b) 缩合, NaOH 水解得到 6r, 无色针晶, 收率 32%. mp 162-164 °C, Anal. $C_{25}H_{21}NO_6$. Calcd: C, 69.61; H, 4.87; N, 3.25. Found: C, 69.75; H, 5.03; N, 3.42. IR (KBr) ν 2889, 2244, 1681, 1663, 1605, 1573, 1494, 1449, 1254, 1188, 1099, 1038, 1014, 990, 813 cm^{-1} ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.17-2.93 (4H, m, -CHCH₂CH₂-), 4.80 (2H, s, 5-OCH₂Ph), 5.29 (1H, t, -OCH(Ph)CH₂-), 5.97 (2H, s, 3', 4'-OCH₂O-of 5-Ar), 6.28 (1H, d, $J=2.1$, 6-H), 6.51 (1H, dd, $J=2.2$ and 8.7 , 4-H), 6.72-7.37 (5H, m, -PhH), 7.85 (1H, d, $J=8.6$, 3-H). MS (ESI (-)) m/e 430 ($M-1$) (100).

[0152] 实施例生物活性研究

[0153] 对本发明所述化合物进行生物活性的初筛, 检测它们在 $10 \mu mol/L$ 浓度下对 ET-1 ($2 nmol/L$) 引起的大鼠胸主动脉去内皮血管环收缩的抑制作用。

[0154] 1. 实验条件

[0155] (1) 药品与试剂

[0156] 盐酸去甲肾上腺素 (上海禾丰制药有限公司, 规格: $10 mg/ml$)

[0157] 乙酰胆碱

[0158] 内皮素 (上海医科大学)

[0159] (2) 仪器:

[0160] 超级恒温水浴 (上海市实验仪器厂)

[0161] 肌张力换能器 (高碑店市新航机电设备有限公司)

[0162] D95 软件系统 (南京医科大学)

[0163] 15ml 玻璃浴皿

[0164] (3) 实验动物: SD 大鼠, 雄性, 250-300g, 中国药科大学实验动物中心提供。

[0165] 2. 实验方法:

[0166] 将 SD 大鼠放血处死后开胸, 取胸主动脉, 分离附着的结缔组织, 用具齿的软胶管在血管内来回拉三次以上以除去内皮。将血管切成 2.5mm 的血管环, 置于含有通于 100%O₂ 的 K-H 液的 15ml 浴皿中, 恒温 37°C, 调节静息张力为 1g。平衡 60min, 其间每 20min 换液一次, 平衡后用 $10^{-6} mol/L$ 的去甲肾上腺素使其收缩, 待收缩稳定后, 加 $10^{-6} mol/L$ 的乙酰胆碱观察是否舒张, 如未舒张则证明内皮已去除。

[0167] 再用 K-H 液洗脱至基线, 浴皿定容于 15ml, 用 $2 nmol/L$ 的 ET-1 孵育 20min 后, 加入所合成的空白对照品或本发明内皮素拮抗剂 (6a-6r) ($10 \mu mol/L$), 观察 30min 内其对 ET-1 的血管收缩反应的拮抗作用。

[0168] 3. 实验结果

[0169] 结果见表 1。

[0170] 表 1 化合物 6a-6r 在 $10 \mu mol/L$ 浓度下对 ET-1 ($2 nmol/L$) 引起的大鼠胸主动脉去内皮血管环收缩的抑制作用

[0171]

化合物	平均抑制率± 标准差 (%) ^c	P ^d	化 合 物	平均抑制率±标 准差 (%) ^c	P ^d
DMSO	29.9±18.3 (8)	-a	6i	60.8±14.3 (3)	0.97069
^bBQ123	68.1±31.3 (3)	0.02985*	6j	64.6±11.4 (3)	0.76345
6a	59.8±10.3 (3)	0.03071*	6k	58.6±19.0 (3)	0.55977
6b	58.2±26.0 (4)	0.05159	6l	62.5±2.9 (3)	0.28071
6c	54.5±16.3 (3)	0.42559	6m	60.4±18.0 (3)	0.18121

[0172]

6d	59.3±17.0 (3)	0.97974	6n	68.9±13.3 (3)	0.46426
6e	75.8±11.4 (4)	0.02907*	6o	72.2±5.7 (3)	0.01739*
6f	59.3±13.4 (3)	0.13263	6p	55.9±20.8 (3)	0.30175
6g	85.2±15.7 (3)	0.0013*	6q	57.3±10.8 (5)	0.06659
6h	52.9±16.2 (3)	0.43422	6r	63.6±12.6 (3)	0.32412

[0173] ^a 以 10 μmol/L 的 DMSO 为空白对照 ; ^bBQ123 的浓度为 0.3 μmol/L, 文献报道对 ET_A 受体的 IC₅₀ 为 22nmol/L ; ^c 括号内为实验动物数 ; ^d 化合物组与空白对照组抑制作用 t- 检验的 P 值 (*:P<0.05; **:P<0.01)。

[0174] 其中 6e, 6g 和 6o 对 ET-1 引起的大鼠主动脉血管环收缩有显著的抑制作用 (P<0.05)。