

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.⁴



[12] 发明专利申请公开说明书

C07C 59 / 353

C07D 257 / 02

A61K 31 / 19

A61K 31 / 395

[11] CN 88 1 01939 A

CN 88 1 01939 A

[43] 公开日 1988 年 12 月 14 日

[21] 申请号 88 1 01939

[22] 申请日 88.4.8

[30] 优先权

[32] 87.4.10 [33] US [31] 07 / 037,284

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 罗伯特·德莱恩·迪拉德

多丽丝·埃尔弗烈德·麦卡洛

法兰西斯·帕特里克·卡尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 杨 钢

[54] 发明名称 对白三烯拮抗剂或有关方面的改进

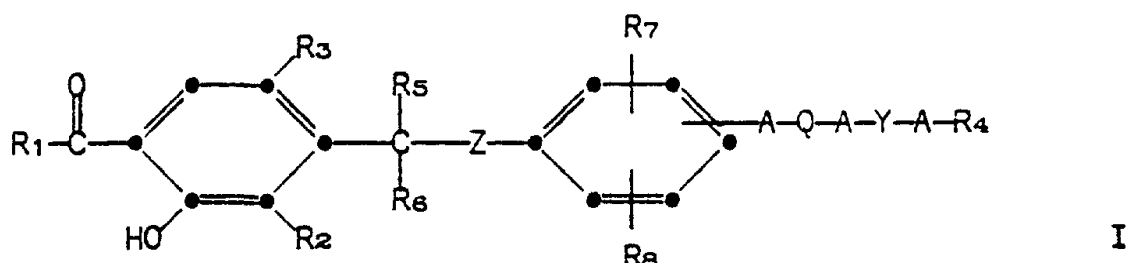
[57] 摘要

本发明提供作为白三烯拮抗剂的苯衍生物, 这些衍生物的制剂, 以及用这些衍生物治疗以白三烯过量释放为特征的症状的方法。

881A07237 / 20-58.1

(BJ) 第1456号

1、一种制备式 I 所示化合物或其可作药用的盐的方法，



其中 R_1 是氢， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_3 - C_8$ 环烷基，苯基取代的-
($C_1 - C_3$ 烷基)，苯基，或被卤素、 $C_1 - C_4$ 烷基，或 $C_2 - C_4$
烷氧基取代的苯基；

R_2 是 $C_1 - C_{10}$ 烷基， $C_2 - C_6$ 链烯基，苄基，或 2-苯基
乙基；

R_3 是氢，溴，氯， $C_1 - C_3$ 烷基，硝基或 $-NRR$ ；

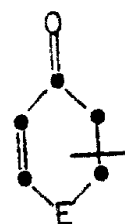
Z 是 $-O-$ ， $-NR-$ ，或 $-S(=O)_p-$ ； p 是 0，1，或 2；

各 A 是一个键或直链或带支链的 $C_1 - C_{10}$ 亚烷基， $C_5 - C_{10}$
亚环烷基，或 $C_2 - C_4$ 亚链烯基；

Q 是 $-C(=O)-$ 或 $-CHOH-$ ；

Y 是 $-C(=O)-$ ， $-CHOH-$ ， $-O-$ ，或一个键，或者当 $-A-Q-A-Y-$

与连接 A 的苯环上的两个相邻碳原子结合在一起形成



其中E是一个键， $-CH_2-$ ， $-S-$ ，或 $-O-$ ；以及

R_4 是 $-COR_9$ ，5-四唑基，3-(1,2,5-噁二唑基)
2-硫代-4-噻唑烷酮基，或 $-CN$ ；

其中每个R是氢或 $C_1 - C_3$ 烷基；

R_5 和 R_6 各自独立是氢， $C_1 - C_3$ 烷基，苯基，或苄基；

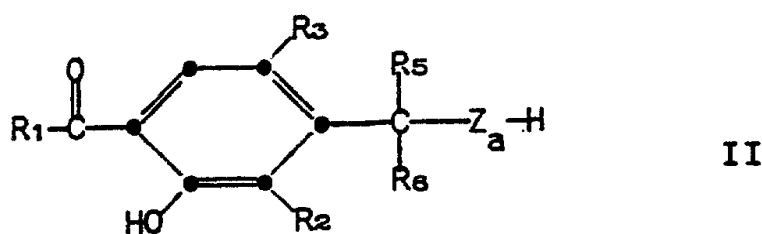
R_7 和 R_8 各自独立是氢， $C_1 - C_3$ 烷氧基，卤素，氨基，羟基，或 $C_1 - C_3$ 烷基；以及

R_9 是羟基或 $C_1 - C_4$ 烷氧基；但须

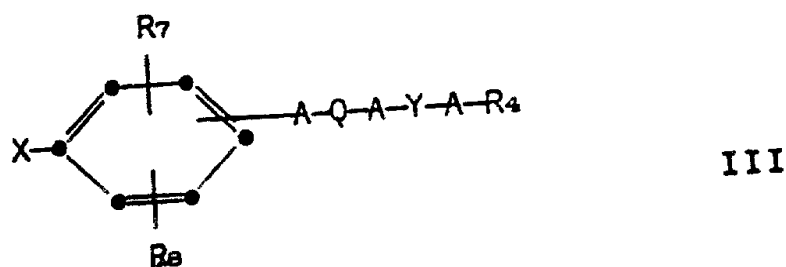
(a) 所有三个A基不能同时都为一个键；和

(b) 当Y是一个基团而不是一个键时，Q和Y之间的A不能是一个键；该方法包括：

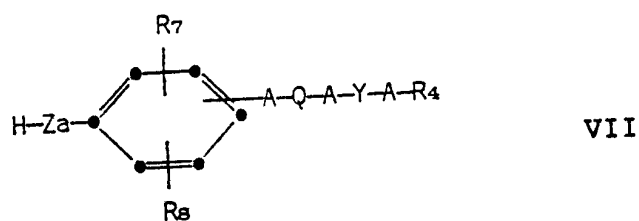
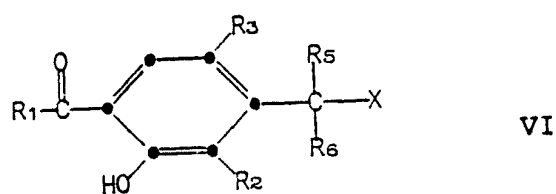
(a) 使式II的化合物与式III的化合物反应，



其中 Z_a 是 $-O-$ ， $-NR-$ ，或 $-S-$ ，

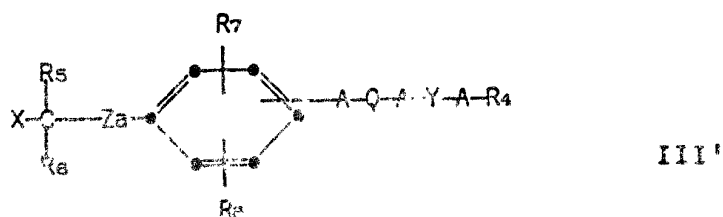
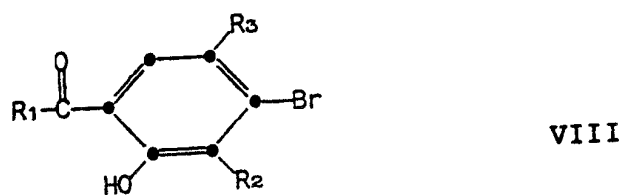


其中 X 是适当的离去基团，如卤素，最好是氯，其中的 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , A, Q 和 Y 定义如上，或者
 (b) 使式 V I 的苜基衍生物和式 V I I 的衍生物反应，



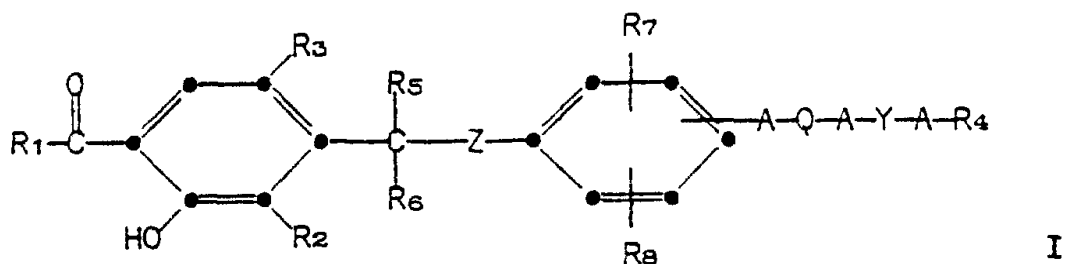
其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , A, Q, Y, Z_a 和 X 定义同上，或者

(c) 使式 VIII 的溴化物的锂盐在惰性溶剂中在低温下与 III ' 反应，



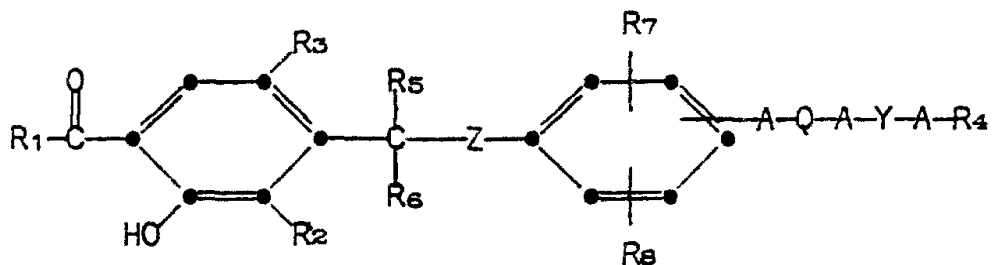
其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, A, Q,$
 Y, Z 和 X 定义同上, 或者

(d) 使式 I 的醛与绕丹宁反应,



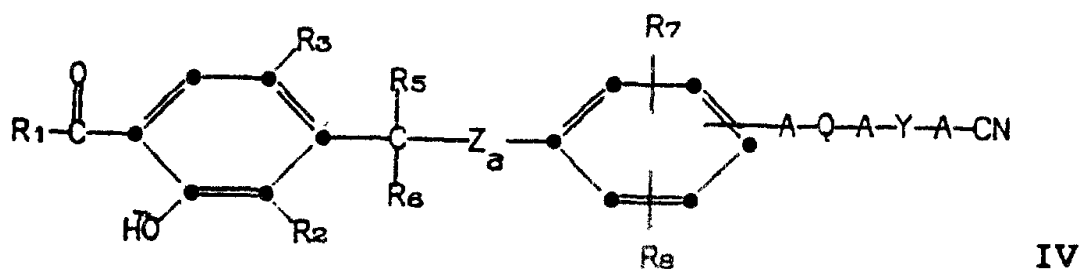
其中 R_4 是 $-CHO$, 而 $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8,$
 A, Q 和 Y 定义如上, 或者

(e) 使下式的氨基酰胺与 N -甲基- N -(三甲基硅基)三氟
 乙酰胺和亚硫酸氯反应,



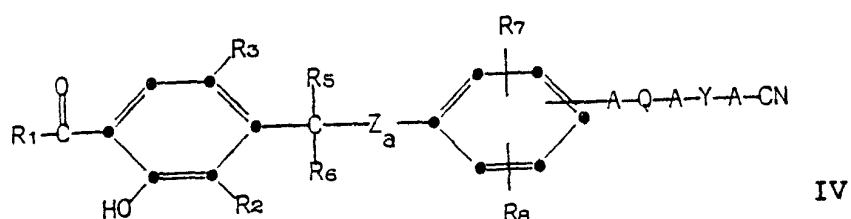
其中 R_4 是 $-CH(NH_2)CONH_2$, $R_1, R_2, R_3, R_5,$
 $R_6, R_7, R_8, A, Q,$ 和 Y 定义同上, 或者

(f) 使式 IV 的腈水解,



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , A , Q , 和 Y 定义同上, 或者

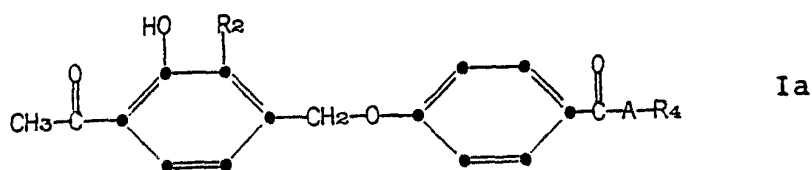
(g) 使式 IV 的酯与一叠氮衍生物反应,



其中 R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , A , Q , 和 Y 定义同上, 以及

(h) 将所得产品任选地转变为可作药用的盐。

2、一种根据权利要求 1 所述的制备下式化合物或其可作药用的盐的方法,



其中 R_2 是乙酰或丙基;

A 是直链或带支链的 $C_1 - C_6$ 亚烷基; 以及

R_4 是 $-COOH$ 或 5-四唑基。

3、一种根据权利要求 1 所述的制备 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 3, 3-二甲基-4-(1H-四唑-5-基)-1-丁酮或其可作药用的盐的方法。

4、一种根据权利要求1所述的制备4-〔(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基〕-β, β-二甲基-δ-氧代苯戊酸或其可作药用的盐的方法。

5、一种根据权利要求1所述的制备4-〔(4-乙酰基-2-乙基-3-羟基苯基)甲氧基〕-β, β-二甲基-δ-氧代苯戊酸或其可作药用的盐的方法。

对白三烯拮抗剂或有关方面的改进

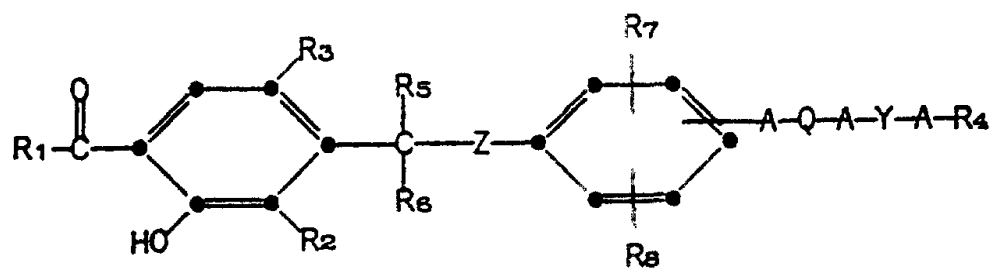
本发明有关一些新的化合物，它们是白三烯拮抗剂，可用于治疗如哮喘等变应性疾病。

对肺的变应性反应方面的研究已有证据表明：由脂氧合酶反应生成的花生四烯酸衍生物与多种疾病有关。某些这类花生四烯酸的代谢物已分类为称为白三烯的二十碳四烯酸族的成员。目前，其中的三种物质被认为是以前称作过敏反应的慢反应物质的主要成分。

在过去的十年中，已经评价过白三烯与各种临床病症的关系。过去几年中得到的证据表明：在患有慢性支气管炎 (Turnbull 等人 Lancet II, 526(1977)) 和囊肿纤维变性 (Cromwell 等人 Lancet II, 164(1981)) 的病人的痰中存在白三烯，提出在这些疾病的病理中白三烯起了作用。另外，Lewis 及其同事近来在类风湿病的滑液中检测到一种物质，它作为抗原与 LTB_4 的抗体反应 [Int. J. Immunopharmacology, 4, 85 (1982)]。这可能标志着白三烯渗透因子的存在，它与 LTB_4 一起，增加了有病关节的发炎过程。

在试图治疗各种与白三烯过量有关的疾病的过程中，制备了多种药物作为白三烯受体的拮抗剂。参见美国专利 4 661 505。

本发明提供式 I 表示的化合物及其可作药用的盐：



其中 R_1 是氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_8 环烷基, 苯基取代的 (C_1-C_3 烷基), 苯基, 或者被卤素、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基取代的苯基;

R_2 是 C_1-C_{10} 烷基, C_2-C_8 链烯基, 苄基, 或 2-苯基乙基;

R_3 是氢, 溴, 氯, C_1-C_3 烷基, 硝基或 $-NRR$;

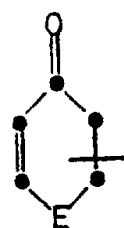
Z 是 $-O-$, $-NR-$, 或 $-S-$; p 是 0, 1, 或 2;

每个 A 是一个键或者直链或带支链的 C_1-C_{10} 亚烷基, C_5-C_{10} 亚环烷基, 或者 C_2-C_4 亚链烯基;

Q 是 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 或 $-\text{CHOH}-$;

Y 是 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$, $-\text{CHOH}$, $-O-$, 或一个键, 或者 $-A-Q-A-Y-$

和与 A 相连的两个相邻的苯环碳原子一起表示



其中 E 是一个键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, 或 $-O-$; 以及

R_4 是 $-\text{COR}_5$, 5-四唑基, 3-(1, 2, 5-噁二唑基), 或 2-硫代-4-噁唑烷酮基,

其中各 R 是氢或 C_1-C_3 烷基,

R_5 和 R_6 各自是氢, C_1-C_3 烷基, 苯基, 或苄基;

R_7 和 R_8 各自是氢, C_1-C_3 烷氧基, 卤素, 氨基, 羟基, 或 C_1-C_3 烷基; 以及

R₉ 是羟基或 C₁-C₄ 烷氧基; 但须

(a) 三个 A 基不能同时都是一个键; 和

(b) 当 Y 是一个基团而不是一个键时, Q 和 Y 之间的 A 基不能是一个键。

通过口服, 这些化合物可以很有效地对抗哺乳动物中白三烯的不良效应。

本发明还提出了服用能导致拮抗白三烯的剂量的上述式 I 化合物来治疗患有或易感以白三烯过量释放为特征的各种症状的哺乳动物。这些症状包括速发型超敏反应症状如哮喘。本发明还提出了含有这些化合物和与之组合的药用载体或稀释剂的药物制剂, 制备本发明新化合物的方法, 以及制备这些在医疗上有用的本发明化合物时所需的新的中间体的方法。

较好的一组化合物是式 I 表示的化合物, 其中:

(a) R₁ 是 C₁-C₈ 烷基, 尤其是甲基,

(b) R₂ 是 C₁-C₈ 烷基, 尤其是乙基和丙基,

(c) R₃ 是氢,

(d) R₅ 是氢,

(e) R₆ 是氢,

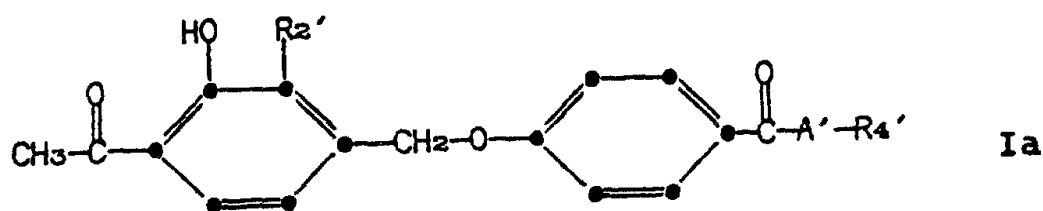
(f) Z 是 $\begin{matrix} \text{(O)}_p \\ || \\ -\text{S}- \end{matrix}$, $-\text{NH}-$, 或尤其是 $-\text{O}-$, p 是 0, 1, 或 2;

(g) R₇ 和 R₈ 各为氢,

(h) Q 是 $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{matrix}$, 和

(i) R₄ 是 $-\text{COOH}$ 或 5-四唑基。

特别好的一组化合物是式 I a 表示的化合物及其可作药用的盐类，



其中 R_2' 是 $C_1 - C_8$ 烷基，尤其是乙基或丙基；

A' 是直链或带支链的 $C_1 - C_8$ 亚烷基；以及

R_4' 是 $-COOH$ 或 5-四唑基。

术语“ $C_1 - C_{10}$ 烷基”是指含 1-10 个碳原子的直链或带支链的脂肪基，如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，异戊基，仲戊基，仲异戊基（1, 2-二甲基丙基），叔戊基（1, 1-二甲基丙基），己基，异己基（4-甲基戊基），仲己基（1-甲基戊基），2-甲基戊基，3-甲基戊基，1, 1-二甲基丁基，2, 2-二甲基丁基，3, 3-二甲基丁基，1, 2-二甲基丁基，1, 3-二甲基丁基，1, 2, 2-三甲基丙基，1, 1, 2-三甲基丙基，庚基，异庚基（5-甲基己基），仲庚基（1-甲基己基），2, 2-二甲基戊基，3, 3-二甲基戊基，4, 4-二甲基戊基，1, 2-二甲基戊基，1, 3-二甲基戊基，1, 4-二甲基戊基，1, 2, 3-三甲基丁基，1, 1, 2-三甲基丁基，1, 1, 3-三甲基丁基，辛基，异辛基（6-甲基庚基），仲辛基（1-甲基庚基），叔辛基（1, 1, 3, 3-四甲基丁基），壬基，1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 或 7-甲基辛基，1-, 2-, 3-, 4-, 或 5-乙基庚基，1-, 2-, 或 3-丙

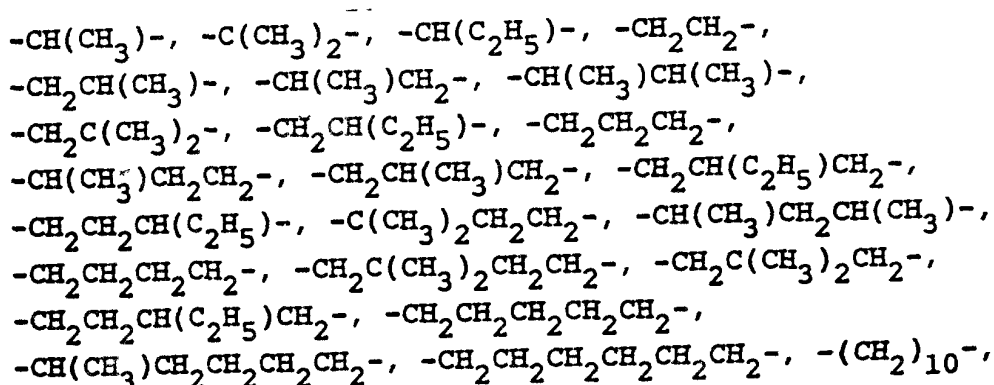
基己基，癸基，1-，2-，3-，4-，5-，6-，7-，或8-甲基壬基，1-，2-，3-，4-，5-，或6-乙基辛基，1-，2-，3-，或4-丙基庚基，等等。术语“ C_1-C_{10} 烷基”的定义中包括“ C_1-C_3 烷基”，“ C_1-C_4 烷基”，和“ C_1-C_8 烷基”。

术语“ C_3-C_8 环烷基”是指含3-8个碳原子的饱和脂环，如环丙基，甲基环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环辛基，等等。

术语“ C_2-C_6 链烯基”指含2-6个碳原子的直链和带支链的基团，如乙烯基，烯丙基，异丙烯基，丁烯基，异丁烯基，3-甲基-2-丁烯基，正己烯基，等等。

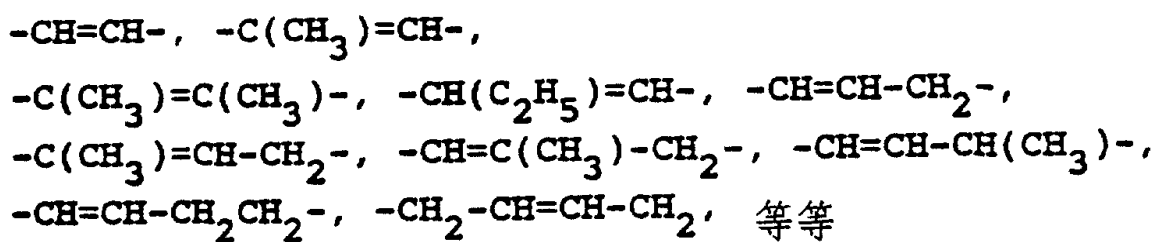
术语“卤素”指氟，氯，溴和碘。术语“ C_1-C_4 烷氧基”指多至4个碳原子的直链和带支链的烷氧基，如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，叔丁氧基，等等。

“A”可指直链或带支链的 C_1-C_{10} 亚烷基，如 $-CH_2-$ ，

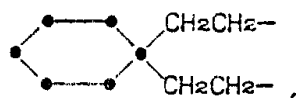
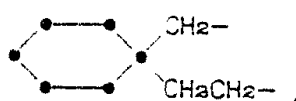
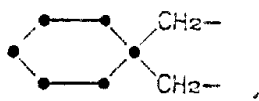
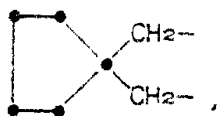
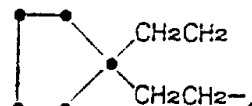
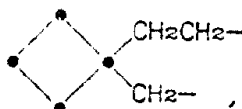
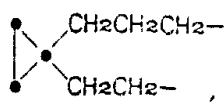
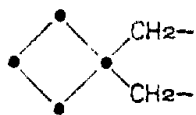
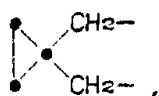


等等。

相似地，“ C_2-C_4 亚链烯基”指如下所示的部分：



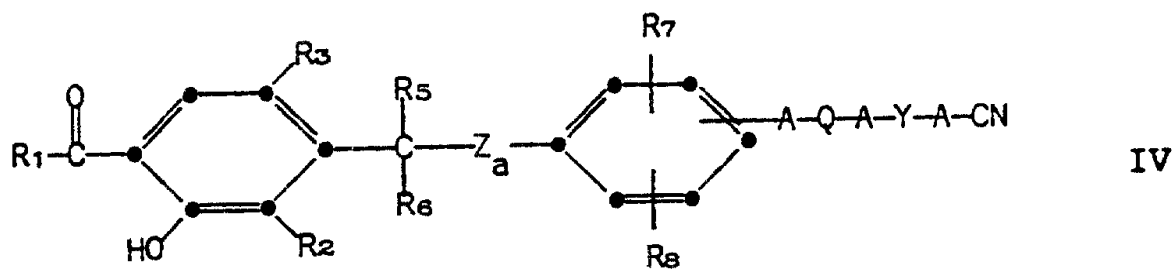
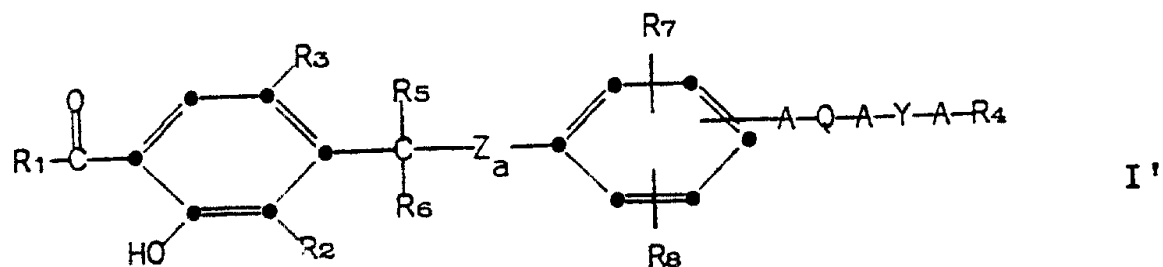
术语“ C_5-C_{10} 亚环烷基”是指在两个亚甲基之间有一个碳环的5—10元的亚碳环烷基，如



等等

当环状结构的 $-\text{A}-\text{Q}-\text{A}-\text{Y}-$ 加到苯环的两个碳原子上时，它的定义提供了一个双环部分，如 α -四氢萘酮（E是 $-\text{CH}_2-$ ），2,3-二氢-1-茛酮（E是一个键），苯并二氢吡喃-4-酮（E是 $-\text{O}-$ ）或二氢苯并噻喃-4-酮（E是 $-\text{S}-$ ）。可以通过苯环上其它未取代的碳原子使上述双环基团与 Z 相连，而 $-\text{A}-\text{R}_4$ 取代基则可连在含羰基的环上剩下的两或三个碳原子之一上。

其中 X 是适宜的离去基团，如卤素，最好是氯， R'_4 是 R_4 ，氰基，溴，碘或氯。该实验程序可用来直接地 (R'_4 是 R_4 时) 或通过中间体 IV 间接地制备式 I' 所示的本发明化合物，



式 IV 所示的腈化合物是用于治疗式 I 化合物的中间体，也构成了本发明的另一方面。

尽管非等摩尔量的摩尔比也是完全可行的，但化合物 II 和 III 之间的反应通常还是按等摩尔量进行的。该反应最好在惰性溶剂（如酮类，尤其是丙酮或甲乙酮，或二甲基甲酰胺）中，并在碱（较好的是碱金属氢氧化物或碳酸盐，最好是碳酸钾）存在下进行。特别是当 X 是氯时，可加入催化剂，如碘化钾或碘化钠），以增加反应速率。反应温度可在室温左右至反应混合物的沸点之间，后一温度较好。

当 R'_4 是氰基时，可用下述方法将中间体 IV 转变为本发明化合物。将中间体氰基衍生物水解可以得到式 I' 所示的化合物（其中 R_4 是

-COOH)。可在醇的水溶液中、在碱(如氢氧化钠)存在下加热上述氰基衍生物来完成上述反应。另外,如上所述,使相应的酯衍生物水解可以制得式I'所示的羧酸衍生物(R_4 是-COOH)。式I'(R_4 是-COO(C₁-C₄烷基))所示化合物可由相应的酸衍生物用通常的酯化方法制得,或者用下述方法直接制得。用通常的方法用适当的碱处理相应的酸(R_4 是-COOH)可制得盐。

制备其中 R_4 是5-四唑基的式I'所示化合物的方法是:在不活泼的高沸点溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)中,最好在约60℃至125℃温度下,用碱金属叠氮化物(如叠氮化钠)、氯化铵、和(任选地)氯化锂处理氰基中间体IV。或者,在四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷或类似的溶剂中,使用三正丁基锡叠氮化物或四甲基胍叠氮化物,代替碱金属叠氮化物、氯化铵、氯化钾和二甲基甲酰胺。由相应的腈类前体引入 R_4 的四唑官能团的反应可以在其它化学转变的开始、中间、或者最好是末尾来进行。因此,最好在一系列化学步骤的最后步骤之一(如果不是最后一步)由相应的氰基引入四唑官能团。

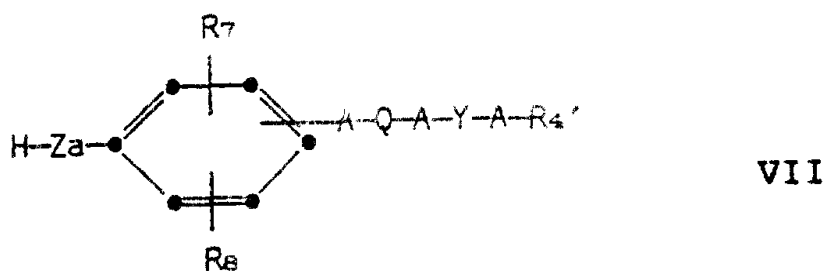
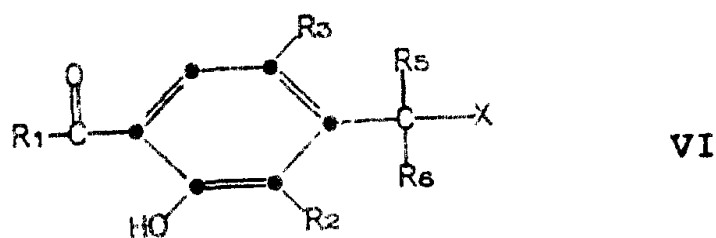
当使用中间体III(其中 R'_4 是碘、溴、或氯)时,本领域的熟练人员将会认识到,二卤代烷III是非对称取代的。本领域熟练人员也将认识到,为了生成所期望的产物IV, X 应是比 R'_4 更好的离去基团。如果化合物III中 R'_4 是更好的离去基团,III可以先转变成一个不同的中间体III〔例如III(R'_4 是碘、溴或氯)与碱金属氰化物反应得到III(R'_4 是-CN)〕,它再与化合物II反应,如上所述。

可按下述方法将式IV所示的化合物(R'_4 是溴、碘、或氯)转变为本发明化合物。当式IV所示化合物(R'_4 是碘、溴或氯)在高沸点、

惰性溶剂如 N，N-二甲基甲酰胺中，在较高的温度（50℃至溶剂回流温度）与碱金属氰化物如氰化钠一起加热时，即生成式 IV 所示的中间体氰基化合物，如上所述，它又可以转变成酸、酯或四唑衍生物。

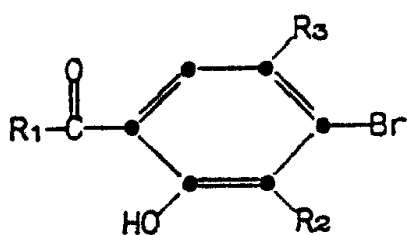
另外，在液氨中用金属钠处理相应的酯，可制得腈类中间体 IV。例如，在上述条件下，在乙腈和催化量的氯化铁存在下处理酯类得到 3-氧代丙腈，如上所述，它又可转变为酸、酯或四唑。将相应的羧酸用标准技术转变为羧酰胺（如先用甲磺酰氯再用氨处理），再用五氧化二磷、五氯化磷或较好用甲磺酰氯等试剂使未取代的酰胺脱水，也可制得腈类。

制备 I' 的较好的方法是使适当的苄基衍生物 VI' 与 VII 式所示衍生物反应直接或通过中间体 IV 间接得到化合物 I'，

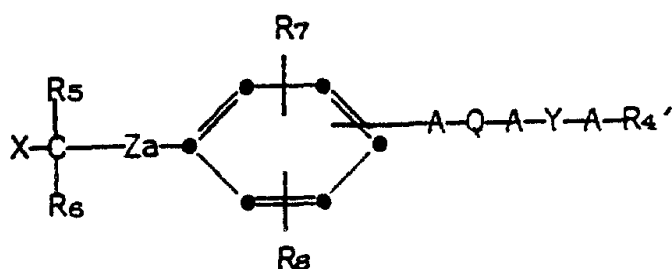


用下述方法可以直接或间接制得式 I' 所示的其它化合物：用强碱如二异丙基氨基锂，在惰性溶剂如乙醚中，在低温、最好是 -20 至 0℃ 下，处理式 VII 所示的溴代化合物，制得 VII 的锂盐，它再与 III'

反应直接得到化合物 I (R'_4 是 R_4 时), 或得到中间体 IV,



VIII



III'

本发明的硫代衍生物或中间体 (ρ 是 0) 经温和的氧化剂处理后可以转变成相应的亚砷化合物 (ρ 是 1), 如在甲醇中用过氧化氢、或在醇的水溶液中用碱金属高碘酸盐处理。由硫代的或亚砷类化合物, 经强氧化剂处理后可制得相应的砷类 (ρ 是 2), 如用乙酸中的过氧化氢、或用甲醇中的间氯过苯甲酸处理。

制备本发明的 2-硫代-4-噻唑烷酮的方法是: 使中间体如 III、I、VII 或类似物, 其中 R_4 或 R'_4 是 $-\text{CHC}$, 与绕丹宁缩合, 通常与熔融的乙酸钠和乙酸一起加热, 然后再将生成的乙烯中间体通过例如催化氢化还原。这些转化方法在本领域中是众所周知的。

相似地, 制备本发明的 3-(1, 2, 5-噻二唑) 的方法是: 使相应于 III、I'、VII 的中间体或类似物 (其中 R_4 或 R'_4 是 $-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$) 与 N-甲基-N-(三甲硅烷基)三氟乙酰胺和亚硫酰氯反应。再次说明, 这类有关氨基酸的中间体的制备和转化

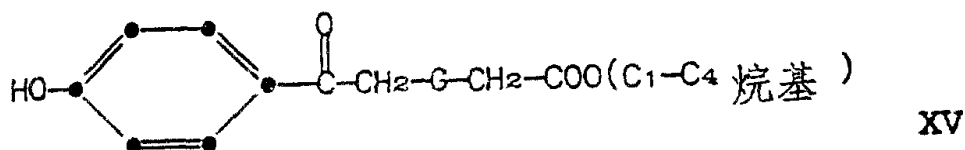
方法是熟练技术人员熟知的。

此外，由式 I 所示的其它化合物、前体或中间体，通过标准方法如水解、酯化、烷基化、氧化、还原、氨解、卤化等等，可以制得式 I 所示的各种化合物。这是本领域的熟练人员所周知的。

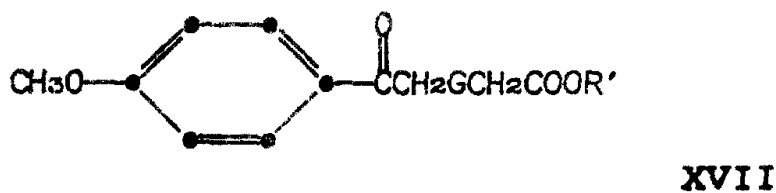
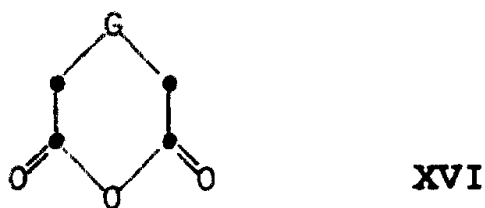
在 E P O 公报 1 3 2 3 6 6 中公开了中间体化合物 II、VI 和 IX，这篇公报收编在本申请中作为参考。该公报也提供了这些中间体按上述相同方式进行反应的一般方法。

制备本发明化合物所需的其它中间体或是可作为商品买到的、文献中已知的，或是可按照本领域已知方法制备的。

例如，式 I a 所示的许多较好的酸和酯都可从中间体 X V 制备。



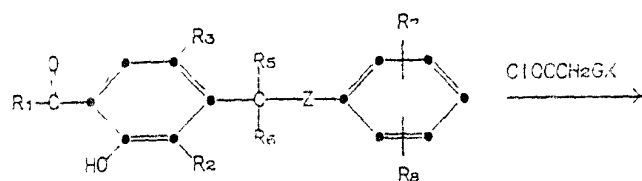
其中 G 是一个键或 C₁ - C₃ 亚烷基。要制备式 X V 所示的化合物，可通过用式 X VI 所示的酸酐酰化苯甲醚而制得中间体 X VII，



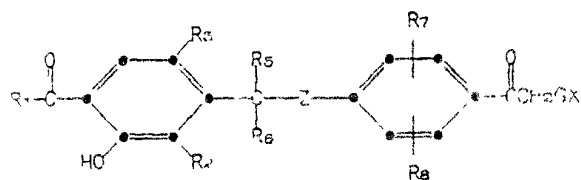
其中 R' 是氢。该酰化反应通常是在 Lewis 酸存在时、在标准的 Friedel-Crafts 条件下进行的。最好使用摩尔数稍微过量的酸酐。该反应最好在惰性溶剂如二氯甲烷存在下进行，并且较好的 Lewis 酸是氯化铝。另外，可用 ClOCCH₂GCH₂COO(C₁-C₄ 烷基) 在同样条件下酰化苯甲醚，得到 XVII，其中 R' 是 C₁-C₄ 烷基。

将式 XVII 所示的化合物用标准的去甲基化试剂处理，可使它转变为相应的酚类。可用的试剂包括 48% 氢溴酸/乙酸回流液。该条件也可用来水解酯类得到酸。用标准技术重新酯化，如在催化量的酸如硫酸或甲磺酸存在下，在适当的醇中将酸回流加热，可得到式 XV 所示的中间体。

制备如式 Ia 所示的化合物的另一替代方法涉及到酰化 4-未取代的苯基衍生物，如下面示意图所示：



XVIII



XIX

用上述标准条件，用 ClOCCH_2GX 酰化 X VIII，得到中间体 X IX，再通过上面提供的类似方法，可将 X IX 转变为相应的腈。通过前面叙述的方法又可将此腈转变为本发明化合物。形成 X VIII 的反应是用上述方法由适当的未酰化的苯基衍生物完成的。

本发明化合物 ($\text{Q} = \text{CHOH}$) 可用相应的酮 ($\text{Q} = \text{C} = \text{O}$) 在甲醇或乙醇中用硼氢化钠还原来制得。最好对最终化合物 I' 进行还原，或者对中间体 IV 进行还原，然后再进行其它转化。

本领域的人都知道，将 R_3 是氢的本发明的相应化合物 (I) 卤化，或者将相应的中间体进行卤化后再进行所期望的其它转化，便可制得 R_3 是氯和溴的衍生物。

下述制备例和实例进一步说明制备原料、中间体和本发明化合物的方法。这些实例仅作说明而无意限制本发明的范围。当化合物的结构已经由红外和/或质子核磁共振分析法确定的场合，该化合物将标以“IR”和/或“NMR”。

例 1

4 - [(4 - 乙酰基 - 3 - 羟基 - 2 - 丙基苯基) 甲氧基] - γ - 氧代苯丁酸

A、制备 4 - (4 - 甲氧基苯基) - γ - 氧代丁酸

往 200 克苯甲醚在 2 升二氯甲烷中的溶液里加入 278 克丁二酸酐。用外部冰浴将混合物冷却，搅拌下分批加入 492.2 克氯化铝。反应物继续保持冷却几小时，然后令其达到室温过夜。将混合物倒入冰和盐酸混合物中。真空过滤回收生成的白色沉淀。将固体干燥后溶于 5 N 的氢氧化钠中。将溶液过滤并用盐酸调至酸性。用乙酸乙酯提取生成的沉淀。分层后将有机层用硫酸钠/硫酸镁干燥、过滤和

真空蒸发。残余物从乙醇中结晶得 2.40。1 克期望的标题中间体，熔点 142—144 °C

分析: $C_{11}H_{12}O_4$:
计算值: C, 63.45; H, 5.81;
实测值: C, 63.57; H, 5.69.

B、制备 4-(4-羟基苯基)-4-氧代丁酸乙酯

将 100 克 4-(4-甲氧基苯基)-4-氧代丁酸、500 毫升 4.8% 氢溴酸和 1000 毫升乙酸的混合物加热回流 36 小时。将反应混合物真空浓缩后加入乙醇。从 9:1 的甲苯/乙酸乙酯中结晶得到 6.9。1 克预期的标题中间体。MS, NMR。

C、制备 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]- γ -氧代苯丁酸乙酯

往 200 毫升绝对乙醇中加入 1.88 克金属钠。完全溶解后，加入上面例 1B 得到的中间体 16.6 克，再加入 11.4 克 4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基氯和 7.5 克碘化钠。在氮气下搅拌混合物 72 小时。将溶液倒入水中并过滤。将固体干燥后得 19.7 克预期的标题的酯，熔点 125—127 °C。MS, NMR。

D、制备 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]- γ -氧代苯丁酸

往 19.7 克上面例 1C 得到的酯和 250 毫升乙醇的混合物中加入 30 毫升 5 N 氢氧化钠。将混合物加热回流 2 小时后倒入水中，用浓盐酸调至酸性。真空过滤回收得到的沉淀。从乙醇中结晶，得到 12.4 克预期的标题产物，熔点 175—176 °C。

分析: $C_{22}H_{24}O_6$:

计算值: C, 68.74; H, 6.29;

实测值: C, 68.96; H, 6.07.

例 2-4

按照例 1 C 的实验程序由适当的酚制备了下列化合物。

2、 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]- ϵ -
-氧代苯己酸乙酯。产率 82%, 熔点 97-98°C。

分析: $C_{26}H_{30}O_6$:

计算值: C, 71.21; H, 6.90;

实测值: C, 70.99; H, 6.72.

3、 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]-
 β , β -二甲基- δ -氧代苯戊酸乙酯, 产率 63%, 熔点 74-
78°C。

分析: $C_{27}H_{34}O_6$:

计算值: C, 71.34; H, 7.54;

实测值: C, 71.22; H, 7.63.

4、 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]-
 δ -氧代苯戊酸乙酯, 产率 95%, 熔点 61-62°C。

分析: $C_{25}H_{30}O_6$:

计算值: C, 70.40; H, 7.09;

实测值: C, 70.36; H, 7.11.

例 5-7

按照例 1D 的实验程序, 由例 2-4 的相应酯制得以下化合物。

5、 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] -
ε-氧代苯己酸, 产率 56%, 熔点 118-119℃。

分析: $C_{24}H_{28}O_6$:

计算值: C, 69.89; H, 6.84;

实测值: C, 70.10; H, 6.77.

6、 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] -
β, β-二甲基-δ-氧代苯戊酸, 产率 13%, 熔点 99-
100℃。

分析: $C_{25}H_{30}O_6$:

计算值: C, 70.40; H, 7.09;

实测值: C, 70.67; H, 7.20.

7、 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] -
δ-氧代苯戊酸, 产率 61%, 熔点 127-128℃。

分析: $C_{23}H_{26}O_6$:

计算值: C, 69.33; H, 6.58;

实测值: C, 69.47; H, 6.54.

例 8

1- { 4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基]
苯基 } - 2-(1H-四唑-5-基) 乙酮

A、制备 4-〔(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基〕苯甲酸乙酯。

按照例 1 C 的实验程序，2.9 克 4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苄基氯和 4.5 克 4-羟基苯甲酸乙酯反应，得到 4.6 克标题中间体，熔点 70-72℃。

分析： $C_{21}H_{24}O_5$ ：

计算值：C, 70.76；H, 6.78；

实测值：C, 69.98；H, 6.78.

B、制备 4-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]- β -氧代苯丙腈

往 250 毫升约 -30℃ 的液氨中加入 0.48 克金属钠和痕量的氯化铁。在氮气下，加入在 25 毫升乙醚中的 3.0 克乙腈和 2.5 克得自例 8 A 的酯。在室温搅拌 3 小时后，加入乙醚，使氨蒸发。加入水后分层，将水层酸化并用乙酸乙酯提取，合并乙酸乙酯层，用硫酸钠干燥，真空浓缩。残余物用 HPLC 纯化（硅胶，9:1 甲苯/乙酸乙酯洗脱）。合并适当馏分并蒸发，得 0.4 克预期的小标题的腈，熔点 164-166℃。

分析： $C_{21}H_{21}NO_4$ ：

计算值：C, 72.84；H, 6.24；N, 4.14；

实测值：C, 73.58；H, 5.64；N, 3.73.

C、制备 1-〔4-〔(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基〕苯基〕-2-(1H-四唑-5-基)乙酮

将 2 克得自例 8 B 的脘和 6.6 克三正丁基锡叠氮化物的混合物在 1, 2-二甲氧基乙烷中加热回流 4 天。冷却后, 将此混合物倒入 150 毫升冰和 50 毫升盐酸的混合物中。搅拌 1 小时后, 过滤回收生成的沉淀。将固体溶于乙酸乙酯。加入己烷诱导结晶过程, 冷却几天以后, 过滤回收生成的结晶, 得到 1.0 克预期的标题产物, 熔点 207-209°C。

分析: $C_{21}H_{22}N_4O_4$:

计算值: C, 63.94; H, 5.62; N, 14.21;

实测值: C, 64.35; H, 5.51; N, 14.00.

例 9-19

按照例 8 C 的实验步骤, 由相应的脘中间体制得下列四唑化合物。

9、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 3- (1H-四唑-5-基) - 1-丙酮, 产率 16%, 熔点 206-208°C。

分析: $C_{22}H_{24}N_4O_4$:

计算值: C, 64.69; H, 5.92; N, 13.72;

实测值: C, 64.78; H, 5.89; N, 13.51.

10、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 4- (1H-四唑-5-基) - 1-丁酮, 产率 56%, 熔点 178-180°C。

分析: $C_{23}H_{26}N_4O_4$:

计算值: C, 65.39; H, 6.20; N, 13.26;

实测值: C, 65.59; H, 6.10; N, 13.43.

11、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲
氧基] 苯基} - 5- (1H-四唑-5-基) - 1-戊酮, 产率
51%, 熔点 163-166℃。

分析: $C_{24}H_{28}N_4O_4$:

计算值: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84;

实测值: C, 66.29; H, 6.34; N, 12.64.

12、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲
氧基] 苯基} - 2, 2-二甲基-3- (1H-四唑-5-基) - 1
-丙酮, 产率 31%, 熔点 44-50℃。

分析: $C_{24}H_{28}N_4O_4$:

计算值: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84;

实测值: C, 65.90; H, 6.65; N, 12.59.

13、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲
氧基] - 2-羟基苯基} - 4- (1H-四唑-5-基) - 1-丁酮,
产率 32%, 熔点 170-174℃。

分析: $C_{23}H_{21}N_4O_5$:

计算值: C, 63.00; H, 5.98; N, 12.78;

实测值: C, 63.04; H, 6.22; N, 12.55.

14、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲
氧基] 苯基} - 2-甲基-3- (1H-四唑-5-基) - 1-丙酮,
产率 41%, 熔点 140-142℃。

分析: $C_{23}H_{26}N_4O_4$:

计算值: C, 65.39; H, 6.20; N, 13.26;

实测值: C, 65.56; H, 6.03; N, 12.98.

15、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 3, 3-二甲基-4-(1H-四唑-5-基)-1-丁酮, 产率 35%, 熔点 151-153°C。

分析: $C_{25}H_{30}N_4O_4$:

计算值: C, 66.65; H, 6.71; N, 12.44;

实测值: C, 66.79; H, 6.85; N, 12.26.

16、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-乙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 3, 3-二甲基-4-(1H-四唑-5-基)-1-丁酮, 产率 41%, 熔点 121-123°C。

分析: $C_{24}H_{28}N_4O_4$:

计算值: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84;

实测值: C, 66.62; H, 6.72; N, 12.51.

17、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 4-甲基-4-(1H-四唑-5-基)-1-戊酮, 产率 60%, 熔点 153-158°C。

分析: $C_{25}H_{30}N_4O_4$:

计算值: C, 66.65; H, 6.71; N, 12.44;

实测值: C, 66.36; H, 6.79; N, 12.24.

18、 1- { 3- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 4-(1H-四唑-5-基)-1-丁酮, 产率 57%, 熔点 140-145°C。

分析: $C_{23}H_{26}N_4O_4$:

计算值: C, 65.39; H, 6.20; N, 13.26;

实测值: C, 65.17; H, 6.39; N, 12.97.

19、 1- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]苯基 } - 6- (1H-四唑-5-基) - 1-己酮, 产率 66%, 熔点 135-138℃。

分析: $C_{25}H_{30}N_4O_5$:

计算值: C, 66.65; H, 6.71; N, 12.44;

实测值: C, 67.62; H, 7.14; N, 12.40.

例 20-22

按照例 1C 的实验步骤, 由适当的酚类制得下列化合物。

20、 4- [(4-乙酰基-2-乙基-3-羟基苯基)甲氧基] - β , β -二甲基- δ -氧代苯戊酸乙酯, 产率 80%, 熔点 93-97℃。

分析: $C_{26}H_{32}O_6$:

计算值: C, 70.89; H, 7.32;

实测值: C, 70.96; H, 7.42; .

21、 1- (2- { 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]苯基 } - 2-氧代乙基) 环戊烷乙酸乙酯, 产率 96%, 熔点 94-95℃。

分析: $C_{29}H_{36}O_6$:

计算值: C, 72.48; H, 7.55;

实测值: C, 72.75; H, 7.63.

22、 4- [(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基] - β -甲基- β -乙基- δ -氧代苯戊酸乙酯, 产率 73%, 油状物。

分析: $C_{28}H_{36}O_6$:

计算值: C, 71.03; H, 7.95;

实测值: C, 71.06; H, 7.81.

例 2 3 - 2 5

按照例 1 0 的实验程序, 通过水解相应的酯类, 制得下列化合物。

2 3、 4 - [(4 - 乙酰基 - 2 - 乙基 - 3 - 羟基苯基) 甲氧基]
- β , β - 二甲基 - δ - 氧代苯戊酸, 产率 8 0 %, 熔点 1 2 0 -
1 2 2 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$:

计算值: C, 69.89; H, 6.84;

实测值: C, 69.79; H, 6.94; .

2 4、 1 - (2 - { 4 - [(4 - 乙酰基 - 3 - 羟基 - 2 - 丙基苯
基) 甲氧基] 苯基 } - 2 - 氧代乙基) 环戊烷乙酸, 产率 6 1 %, 熔
点 1 0 3 - 1 0 4 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_6$:

计算值: C, 71.66; H, 7.13;

实测值: C, 71.76; H, 7.34.

2 5、 4 - [(4 - 乙酰基 - 3 - 羟基 - 2 - 丙基苯基) 甲氧基]
- β - 甲基 - β - 乙基 - δ - 氧代苯戊酸, 产率 6 1 %, 熔点 5 2 -
6 0 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_6$:

计算值: C, 70.89; H, 7.32;

实测值: C, 71.26; H, 7.73.

例 2 6

6 - [(4 - 乙酰基 - 3 - 羟基 - 2 - 丙基苯基) 甲氧基] -
1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 氧代 - 2 - 萘乙酸乙酯

A、 制备 6 - 甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 1 - 氧代 - 2

—萘乙酸乙酯。

冰冻由 58.8 毫升二异丙基胺在 260 毫升四氢呋喃形成的溶液，往其中慢慢加入正丁基锂在己烷中的 1.6 M 溶液 262.5 毫升。搅拌 30 分钟后，将此溶液加到预先冷至 -60°C 至 -70°C 的由 71.3 克 6-甲氧基-1-四氢萘酮和 300 毫升四氢呋喃以及 200 毫升六甲基磷酰胺所形成的溶液中。搅拌 1 小时后，用 90 分钟时间加入 46.6 毫升溴乙酸乙酯。

在 -60°C 搅拌 3 小时后，移去冷浴，再搅拌 20 小时。真空除去溶剂，残余物溶于乙酸乙酯。将有机溶液用水洗、硫酸镁干燥并真空浓缩。将残余物真空蒸馏。收集在 0.04 托压力下于 $135-152^{\circ}\text{C}$ 馏出的馏分，得到 36.6 克预期的小标题中间体。

分析： $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ：

计算值：C, 68.69; H, 6.92;

实测值：C, 68.37; H, 6.83.

B、 制备 6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢-1-氧代-2-萘乙酸乙酯。

在含有 87.1 克氯化铝的 1 升二氯甲烷中加热回流 57 克 6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氢-1-氧代-2-萘乙酸乙酯。48 小时后，再加入 50 克氯化铝。再次搅拌后，将混合物倒入冰、二氯甲烷和乙酸乙酯中。分层后，有机层用稀盐酸洗，硫酸镁干燥并真空浓缩。残余物溶于 200 毫升乙醇中，加入 20 毫升甲磺酸，将混合物搅拌 24 小时。将溶液倒入水中，用乙酸乙酯提取，有机溶液经碳酸氢钠溶液洗涤、硫酸镁干燥并真空浓缩，得到 18 克预期的小标题中间体。

分析: $C_{14}H_{16}O_4$:

计算值: C, 67.73; H, 6.50;

实测值: C, 67.94; H, 6.38.

C、 制备 6-〔(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基〕-1, 2, 3, 4-四氢-1-氧代-2-萘乙酸乙酯。

按照例 1 C 的实验步骤(用叔丁醇钾代替金属钠)由例 2 6 B 制得的酚制得标题产物, 产率 76%。

分析: $C_{26}H_{30}O_6$:

计算值: C, 71.21; H, 6.90;

实测值: C, 71.09; H, 7.00.

例 2 7

7-〔(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基〕-1, 2, 3, 4-四氢-1-氧代-2-萘乙酸乙酯。

按照例 2 6 C 的实验步骤, 由 7-羟基-1, 2, 3, 4-四氢-1-氧代-2-萘乙酸乙酯制得标题化合物, 产率 81%。

例 2 8-2 9

按照例 1 D 的实验步骤, 由相应的酯制得下列羧酸。

2 8、 6-〔(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基〕-1, 2, 3, 4-四氢-1-氧代-2-萘乙酸, 产率 43%, 熔点 147-149°C。

分析: $C_{24}H_{26}O_6$:

计算值: C, 70.23; H, 6.38;

实测值: C, 69.96; H, 6.45.

29、 7-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]-1,2,3,4-四氢-1-氧代-2-萘乙酸, 产率64%, 熔点107-109°C。

分析: $C_{24}H_{26}O_6$:

计算值: C, 70.23; H, 6.38;

实测值: C, 71.58; H, 6.72.

例30

1-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]苯基}-7-(1H-四唑-5-基)-1-庚酮

按照例8C的实验步骤, 由相应的腈中间体制得标题产物, 产率22%, 熔点134-137°C。

分析: $C_{26}H_{32}N_4O_4$:

计算值: C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06;

实测值: C, 67.49; H, 7.18; N, 12.27.

本发明的另一方面提到用式I所示化合物或其可作药用的盐, 对患有或易感以白三烯过量释放为特征的各种症状的哺乳动物进行治疗。

在治疗以白三烯C₄、D₄或E₄过量释放为特征的各种症状(包括临床症状)时, 式I所示化合物是很有用的。这些症状包括速发型过敏反应如哮喘。由于本发明所述的化合物具有对抗白三烯的能力, 它也应能使慢性气管炎和囊肿纤维变性以及可能还有类风湿关节炎的某些症状减轻。该化合物对抑制白三烯的心血管效应也是有用的, 这就使它们可用以治疗如休克和局部缺血性心脏病等症状。

白三烯的“过量释放”一词是指足以引起具体症状的白三烯的量。要根据各种因素考虑白三烯是否过量, 这些因素包括: 涉及的特定白

三烯种类，引起具体症状所需的白三烯的量，以及涉及的哺乳动物种类。本领域的熟练人员将会理解，用式 I 所示化合物治疗患有或易感以白三烯过量释放为特征的病症的成功程度将通过症状的消退或得到防止来加以评价。本发明的双环化合物可在血液中有很高的浓度。

用下面的试验步骤说明对白三烯的拮抗作用。

将重 200—450 克的雄性 Hartley 豚鼠断头杀死。将回肠除去末端部分，洗净管腔，将组织分成 2.5 厘米的片段。将回肠段放在含克雷布斯—碳酸氢盐溶液的 10 毫升的组织浴中，溶液组成如下（毫摩尔/升）：KCl，4.6；CaCl₂·2H₂O，1.2；KH₂PO₄，1.2；MgSO₄·7H₂O，1.2；NaCl，118.2；NaHCO₃，24.8；和葡萄糖，10.0。浴液保持在 37℃，并鼓入含 95% 氧气和 5% CO₂ 的气体。此外，缓冲液中含有 1 × 10⁻⁶ M 的阿托品以减少回肠的自身活性。用 Grass FT03C 力置换传感器进行等长测定，并以力的克数变化记录在 Grass 多种波动描记器上。在组织上施加 0.5 克被动力。在适当的平衡期后，得到一个次极大的对纯 LTD₄ 的对照响应。回肠在试验药物中暴露 5 分钟后，在组织浴中加入对照浓度的 LTD₄。将有药物存在时回肠对 LTD₄ 的响应与没有药物时的响应相对比。用同一回肠对一种试验化合物的 2—4 种不同浓度作试验，便可得到对 LTD₄ 的各种程度的拮抗作用。由这些数据用线性回归法插入对 LTD₄ 响应产生 50% 抑制作用的拮抗剂浓度（-log IC₅₀）。

表 1 总结了用这两个实验步骤对式 I 的化合物所做试验的结果。

表 1
对引起回肠收缩的 LTD₄ 的抑制作用百分数

化合物 例号	化合物浓度					-log IC ₅₀
	3x10 ⁻⁷ M	1x10 ⁻⁷ M	3x10 ⁻⁸ M	1x10 ⁻⁸ M	3x10 ⁻⁹ M	
1	97		48			7.48
5		86	63	40		7.80
6		78		41	16	7.73
7		68		17		7.43
8			54	40		7.66
9	91	85	54	25		7.58
10	94	95	76	57	46	8.32
11			51	43		7.61
12	60		41			7.29
13	82			28		7.61
14			58	35		7.69
15			91		50	8.49
16		95		63	41	8.32
18		84	65	34		7.74
19		80	47			7.49
23		88	66	25		7.67
24		85	74	35		7.87
28						7.99
29						7.12

本发明 进一步提供了一种药物制剂，其中含有式 I 的化合物，或其可作药用的盐，以及与之结合的一种或多种药物中可用的载体或稀释剂。

本发明的化合物或制剂可以制成各种剂型、通过各种途径给入体内，这些途径包括口服和直肠给药，例如通过注射和连续或不连续的动脉输液局部地、胃肠外地给药；剂型例如有片剂，舌下片剂，香囊扁囊，酞剂，悬液，气零剂，软膏，例如在适当的基质中含 1 - 10% 重量的活性化合物，软和硬明胶胶囊，栓剂。在生理上可接受的介质中的可注射溶液和悬浮液，用以配制注射溶液的吸附在载体上的无菌包装粉末。为此目的，将组合物制成剂量单位形式是有利的，最好每个剂量单位含 5 - 500 毫克（胃肠外或吸入法用药时含 5 - 50 毫克，口服或直肠给药时约 25 - 500 毫克）的式 I 化合物。可按 0.5 - 300 毫克/千克/天，最好 0.5 - 20 毫克/千克的量将活性成分引入体内，当然不难理解，式 I 化合物的实际使用量将由医生根据所有有关情况来确定，这些情况包括治疗的病症，选择使用的化合物和选择的给药途径，因此上述优选的剂量范围并不以任何方式限制本发明的范围。

本发明的制剂通常含有至少一种式 I 的化合物，它与载体混合或被载体稀释，或者用可消化的载体以胶囊，香囊，扁囊，纸或其它容器形式或者用可处理容器如安瓿进行包装或囊封起来。载体或稀释剂是可用作活性治疗物质的载体、赋形剂或介质的固体、半固体或液体。

本发明药物组份中可含有的载体或稀释剂的某些实例有乳糖，葡萄糖，蔗糖，山梨糖醇，甘露醇，丙二醇，液体石蜡，白软石蜡，高岭土，经烘制的二氧化硅，微晶纤维素，硅酸钙，硅石，聚乙烯吡咯

烷酮，鲸蜡硬脂醇，淀粉，改性淀粉，金合欢胶，磷酸钙，可可脂，乙氧基酯，可可油，花生油，藻酸盐，黄蓍胶，明胶，糖浆，甲基纤维素，聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯，乳酸乙酯，羟基苯甲酸甲酯和丙酯，脱水山梨糖醇三油酸酯，脱水山梨糖醇倍半油酸酯和油醇，以及推进剂如三氯一氟甲烷，二氯二氟甲烷和二氯四氟乙烷。对于片剂，可掺入润滑剂以防止粉末成分在压片机的模具中和冲头上粘附和粘结。为此目的，在此可以用诸如铝、镁或钙的硬脂酸盐，滑石或矿物油。

本发明较好的药物形式是胶囊，片剂，栓剂，注射溶液，膏剂和软膏。吸入法用的制剂如气雾剂和口服消化制剂尤其好。

下面的制剂实例可以用本发明的任一种化合物作为活性成分。这些实例仅是说明性的并无意以任何方式限制本发明的范围。

例 3 1

用下列成分制备硬明胶胶囊

	量 (毫克/胶囊)
1 - { 4 - [(4 - 乙酰基 - 3 - 羟基 - 2 - 丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基) - 1 - 丁酮钠盐	250
淀 粉	200
硬脂酸镁	10

将上述成分混合后按 460 毫克量装入硬明胶胶囊中。

例 3 2

用下列成分制备片剂：

量 (毫克/片)

1 - { 4 - [(4 - 乙酰基 - 3 - 羟基 - 2 - 丙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 3, 3 - 二甲基 - 4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基) 丁酮	2 5 0
微晶纤维素	4 0 0
经烘制二氧化硅	1 0
硬脂酸镁	5

将各组分混合并压成各重 6 6 5 毫克的片剂

例 3 3

制备含有下列成分的气雾剂溶液：

	重量%
4 - [(4 - 苯甲酰基 - 2 - 烯丙基 - 3 - 羟基苯基) 甲氧基] - β - 甲基 - δ - 氧代苯戊酸铵盐	0 . 2 5
乙醇	30 . 00
推进剂 1 1 (三氯氟甲烷)	10 . 25
推进剂 1 2 (二氯二氟甲烷)	29 . 75
推进剂 1 1 4 (二氯四氟乙烷)	29 . 75

将活性化合物溶于乙醇中，将溶液加到冷到 - 3 0 °C 的的推进剂 1 1 中，转移到灌装设备中。然后将所需量充入容器中，再用冷充法或压充法充入预先混合的推进剂 1 2 和 1 1 4。再在容器上装上阀单元。

例 3 4

各含 6 0 毫克活性成分的片剂制备如下：

1 - { 4 - [(4 - 乙酰基 - 3 - 羟基 - 2 - 乙基苯基) 甲氧基] 苯基 } - 3, 3 - 二甲基 - 4 - (1 H -

四唑-5-基)-1-丁酮	60毫克
淀粉	45毫克
微晶纤维素	35毫克
聚乙烯吡咯烷酮(10%水溶液)	4毫克
羧甲基淀粉钠	4.5毫克
硬脂酸镁	0.5毫克
滑石	1毫克
总量	<hr/> 150毫克

将活性成分，淀粉和纤维素通过45目美国筛并彻底混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合后通过14目美国筛。将由此得到的颗粒在50-60℃干燥并通过18目美国筛。将羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石预先通过60目美国筛，再加到上述颗粒中，混合后，在压片机上压成各重150毫克的片剂。

例35

各含80毫克药物的胶囊制备如下：

1-(2-{4-[(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯基)甲氧基]苯基}-2-氧代乙基)环戊烷醋酸	80毫克
淀粉	59毫克
微晶纤维素	59毫克
硬脂酸镁	2毫克
总量	<hr/> 200毫克

将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，通过45目美国筛按200毫克的量充入硬明胶胶囊中。

例 3 6

各含 2 2 5 毫克活性成分的栓剂制备如下:

1 - { 4 - [(4 - 丙酰基 - 3 - 羟基 - 6 - 甲基 - 2 - 丙基苯基) 甲基磺酰基] 苯基 } - 4 - 甲基 - 4 - (1 H - 四唑 - 5 - 基) - 1 - 戊酮	2 2 5 毫克
不饱和或饱和脂肪酸甘油酯至	2, 0 0 0 毫克

将活性成分通过 6 0 目美国筛并悬浮在预先用尽量小热量熔化的脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倒入标称容量为 2 克的栓剂模中, 并让其冷却。

例 3 7

每 5 毫升制剂中含 5 0 毫克药物的悬浮液制备如下:

4 - [(4 - 苯甲酰基 - 3 - 羟基 - 6 - 氯 - 2 - 烯丙基苯基) 甲氧基] - γ - 取代苯丁酸甲酯	5 0 毫克
羧甲基纤维素钠	5 0 毫克
糖	1 克
尼泊金甲酯	0. 05 毫克
尼泊金丙酯	0. 03 毫克
香味剂	参照
着色剂	参照
纯化水至	5 毫升

将药物通过 4 5 目美国筛并与羧甲基纤维素钠、糖和一部分水混合以形成悬浮液。将尼泊金酯、香味剂和着色剂用一些水溶解并

稀释，然后在搅拌下加到上述悬浮液中。加入足量水达到所需体积。