

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02826853.9

C07C 65/28

C07C 65/40

C07C 59/66

C07C 59/64

C07C 69/734

C07C 69/738

C07C 69/92

[43] 公开日 2005 年 5 月 4 日

[11] 公开号 CN 1612852A

[22] 申请日 2002.11.5 [21] 申请号 02826853.9

[30] 优先权

[32] 2001.11.6 [33] US [31] 60/338,684

[86] 国际申请 PCT/US2002/035318 2002.11.5

[87] 国际公布 WO2003/040080 英 2003.5.15

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.6

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 约翰·G·鲍曼

威廉·J·吉尔福德

约翰·F·帕金森

维尔纳·斯库巴尔拉

巴布·苏布拉曼亚姆

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

A61P 37/00

A61P 31/00

A61K 31/202

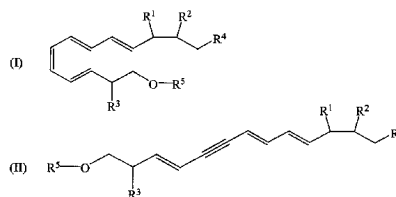
A61K 31/216

权利要求书 15 页 说明书 83 页

[54] 发明名称 脂氧素 A₄ 类似物

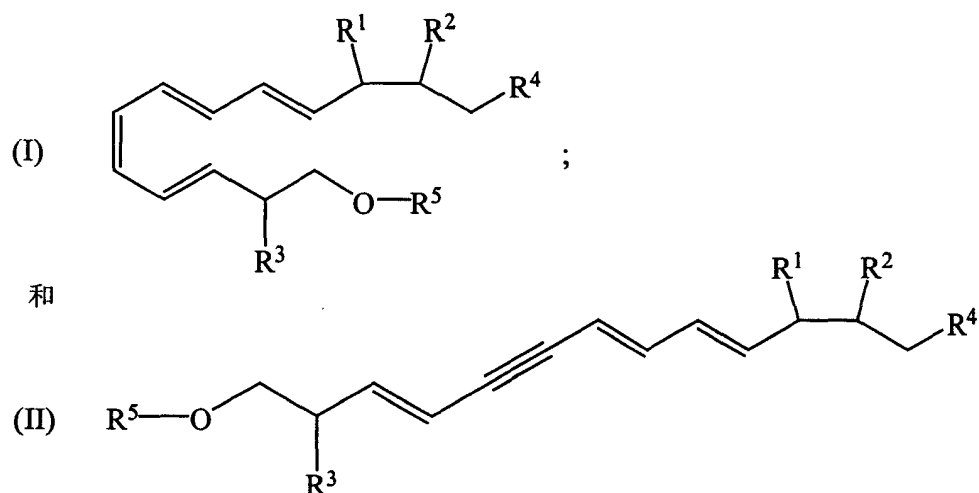
[57] 摘要

本发明涉及下式 (I) 和 (II) 的脂氧素 A₄ 类似物: (I) 和 (II), 其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如本文所述。这些类似物用于治疗人的炎性和自体免疫疾病。这些类似物还用于治疗人的肺或呼吸道炎症。



ISSN 1008-4274

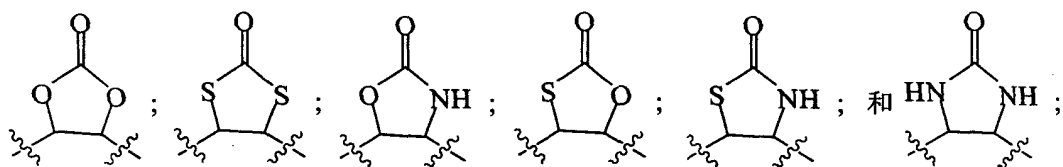
1. 式(I)或式(II)的化合物:



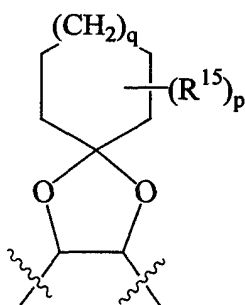
其中:

各个 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ (其中 t 为 1 或 2) 或 $-N(R^7)R^8$;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成选自以下的单环杂环结构:



或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成以下双环杂环结构:



(其中 q 为 0-3, p 为 1-4, 而各个 R^{15} 为氢、烷基、芳烷基或芳基);

各 个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、

$-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

各个 R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 或 $-C(S)N(R^7)R^8$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-S(O)_2N(H)R^7$ 或四唑;

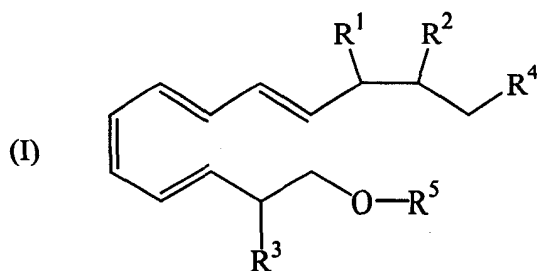
R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基; 且

R^{14} 为烷基、芳基或芳烷基;

所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、立体异构体的外消旋混合物; 或者为其环糊精包合物, 或者为其药学可接受的盐。

2. 选自式(I)的权利要求 1 的化合物:



其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 或 $-N(R^7)R^8$;

各个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为卤素、 $-OR^6$ 或 $-SR^6$;

R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R^9 为直接键或者直链或支链亚烷基链;

R^{10} 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基; 且

R^{11} 为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为 $-OR^6$;

R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

R^6 为氢、烷基、芳基或芳烷基;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R^9 为直接键;

R^{10} 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或直链或支链亚炔基链; 且

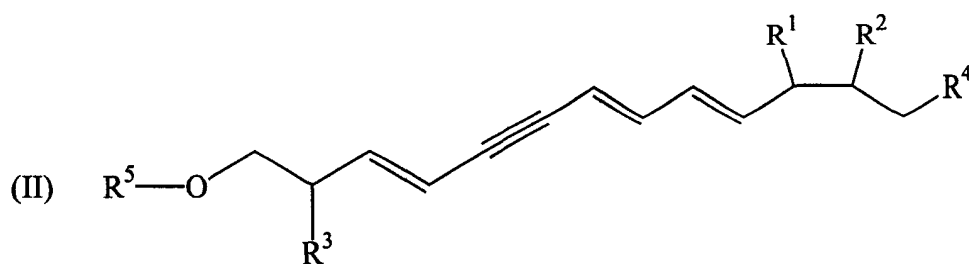
R^{11} 为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 。

5. 权利要求 4 的化合物, 所述化合物选自以下:

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸, 甲酯; 和

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸。

6. 选自式(II)的权利要求 1 的化合物:



其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 或 $-N(R^7)R^8$ ；

各 个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$ ；

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)；

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ ；

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基；

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$)；

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链；

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基；

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ ；

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)；

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基。

7. 权利要求 6 的化合物，其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为卤素、 $-OR^6$ 或 $-SR^6$ ；

R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R^9 为直接键或者直链或支链亚烷基链;

R^{10} 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基; 且

R^{11} 为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为 $-OR^6$;

R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$;

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

R^6 为氢、烷基、芳基或芳烷基;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R^9 为直接键;

R^{10} 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或直链或支链亚炔基链; 且

R^{11} 为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 。

9. 选自以下的权利要求 8 的化合物:

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 甲酯;

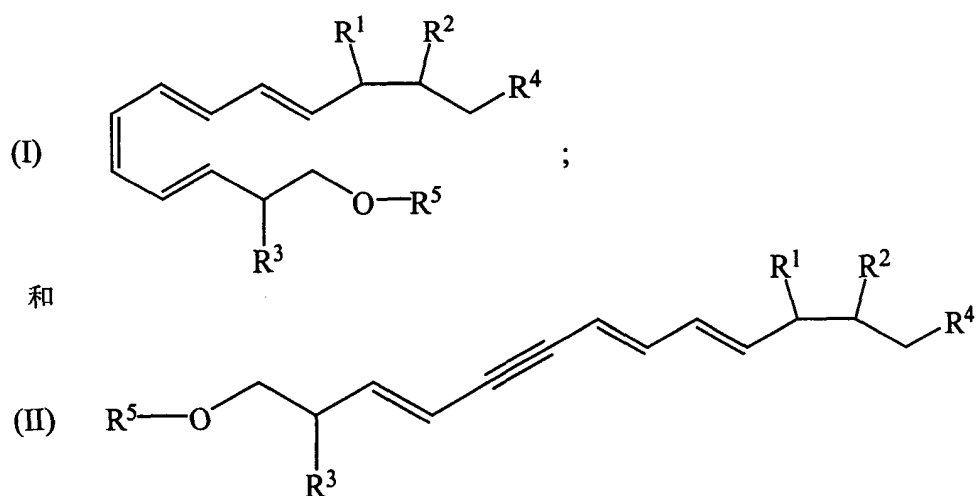
(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸;

(5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十

六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 甲酯; 和

(5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸。

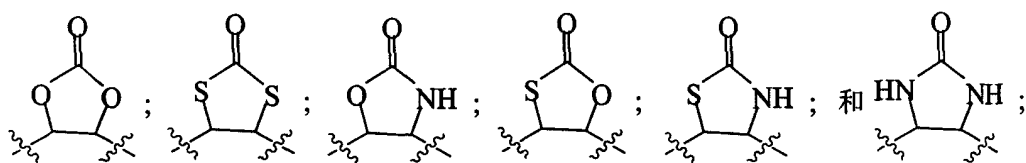
10. 一种用于治疗哺乳动物的炎性或自体免疫疾病的药物组合物, 所述组合物包含一种或多种药学可接受的赋形剂和治疗有效量的式(I)或式(II)的化合物:



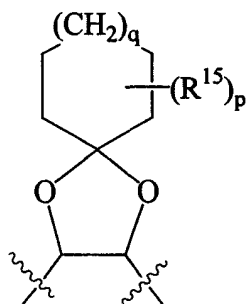
其中:

各个 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ (其中 t 为 1 或 2) 或 $-N(R^7)R^8$;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成选自以下的单环杂环结构:



或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成以下双环杂环结构:



(其中 q 为 0-3, p 为 1-4, 而各个 R^{15} 为氢、烷基、芳烷基或芳基);
 各个 R^4 为
 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、
 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2)或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

各个 R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 或 $-C(S)N(R^7)R^8$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-S(O)_2N(H)R^7$ 或四唑;

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

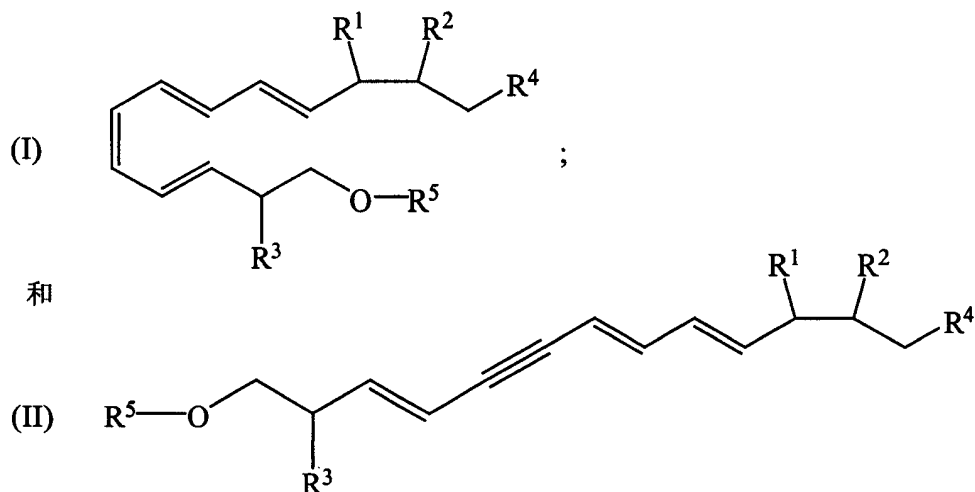
R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基; 且

R^{14} 为烷基、芳基或芳烷基;

所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、立体异构体的外消旋混合物; 或者为其环糊精包合物, 或者为其药学可接受的盐。

11. 权利要求 10 的药物组合物, 其中该哺乳动物为人。

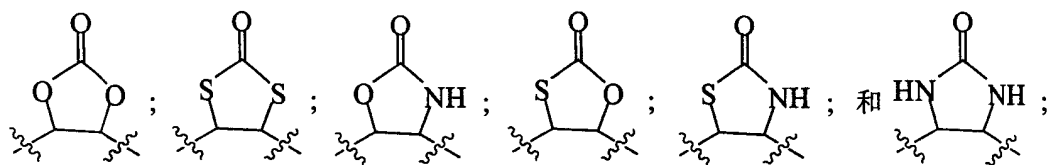
12. 一种用于治疗哺乳动物的肺或呼吸道炎症的药物组合物, 其中该组合物包含一种或多种药学可接受的赋形剂和治疗有效量的式 (I) 或式 (II) 的化合物:



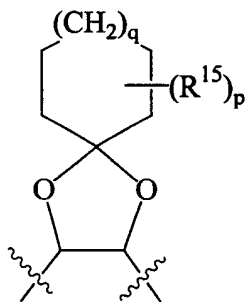
其中:

各个 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ (其中 t 为 1 或 2) 或 $-N(R^7)R^8$;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成选自以下的单环杂环结构:



或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成以下双环杂环结构:



(其中 q 为 0-3, p 为 1-4 且各个 R^{15} 为氢、烷基、芳烷基或芳基);

各 个 R^4 为

$-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

各个 R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 或 $-C(S)N(R^7)R^8$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-S(O)_2N(H)R^7$ 或四唑;

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基; 且

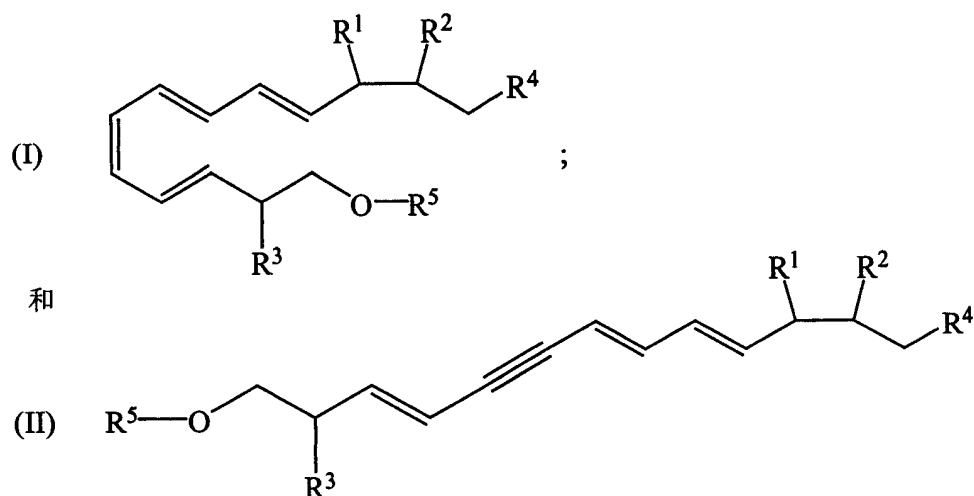
R^{14} 为烷基、芳基或芳烷基;

所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、立体异构体的外消旋混合物; 或者为其环糊精包合物, 或者为其药学可接受的盐。

13. 权利要求 12 的药物组合物, 其中该哺乳动物为人。

14. 一种治疗哺乳动物的炎性或自体免疫疾病的方法, 其中该方

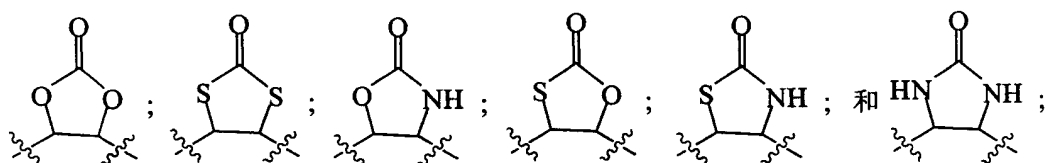
法包括给予需要其的哺乳动物治疗有效量的式(I)或(II)的化合物:



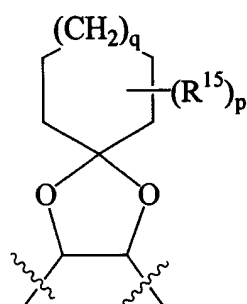
其中:

各个 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ (其中 t 为 1 或 2) 或 $-N(R^7)R^8$;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成选自以下的单环杂环结构:



或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成以下双环杂环结构:



(其中 q 为 0-3, p 为 1-4 且各个 R^{15} 为氢、烷基、芳烷基或芳基);

各个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

各个 R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、

烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 或 $-C(S)N(R^7)R^8$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-S(O)_2N(H)R^7$ 或四唑;

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基; 且

R^{14} 为烷基、芳基或芳烷基;

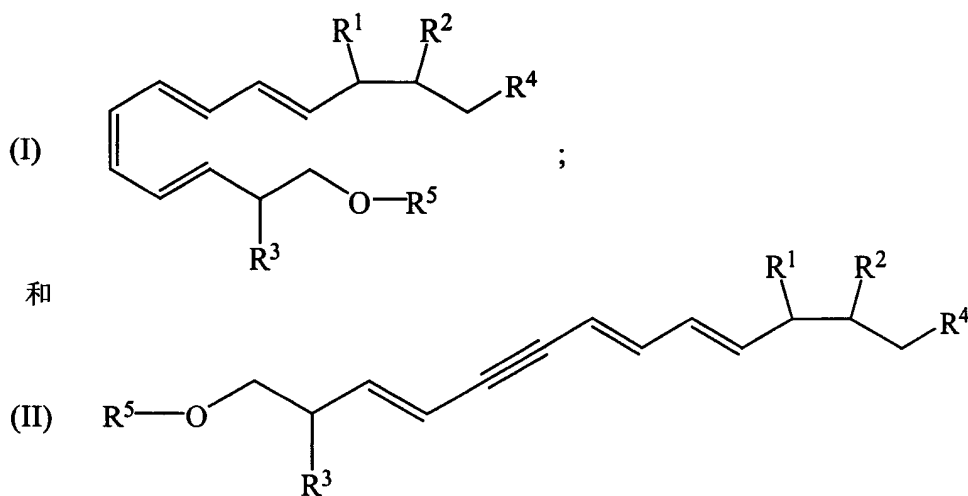
所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、立体异构体的外消旋混合物; 或者为其环糊精包合物, 或为其药学可接受的盐。

15. 权利要求 14 的方法, 其中该哺乳动物为人。

16. 权利要求 15 的方法, 其中该炎性或自体免疫疾病选自以下:

变应性接触性皮炎、变应性鼻炎、化学和非特定刺激性接触性皮炎、荨麻疹、特应性皮炎、银屑病、急性心肌缺血和梗死形成、急性出血性或缺血性中风、多发性硬化、类风湿性关节炎、骨关节炎和系统性红斑狼疮、急性和慢性器官移植排斥、移植动脉硬化和纤维化、高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤、危急性腿缺血、外周动脉闭塞性疾病、雷诺氏综合征、糖尿病性肾病、糖尿病性神经病和糖尿病性视网膜病变、延时的中风神经变性、阿尔茨海默病、帕金森病、良性前列腺增生、白血病、lymphoma、前列腺癌、乳癌、肺癌、恶性黑素瘤、肾癌、头和颈肿瘤和结肠直肠癌。

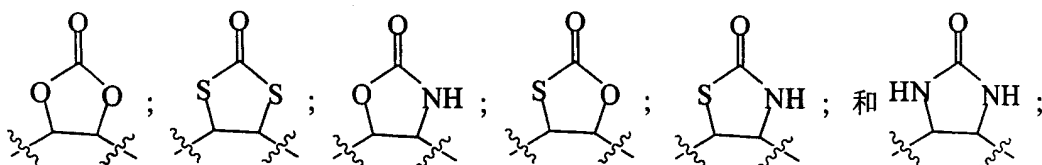
17. 一种治疗哺乳动物的肺或呼吸道炎症的方法, 其中该方法包括给予需要其的哺乳动物治疗有效量的式(I)或式(II)的化合物:



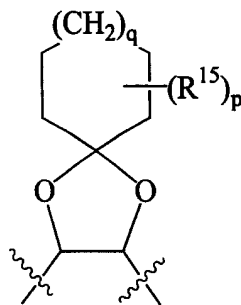
其中:

各个 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ (其中 t 为 1 或 2) 或 $-N(R^7)R^8$;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成选自以下的单环杂环结构:



或者 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成以下双环杂环结构:



(其中 q 为 0-3, p 为 1-4 且各个 R^{15} 为氢、烷基、芳烷基或芳基);

各个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

各个 R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 或 $-C(S)N(R^7)R^8$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-S(O)_2N(H)R^7$ 或四唑;

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基; 且

R^{14} 为烷基、芳基或芳烷基;

所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、立体异构体的外消旋混合物; 或者为其环糊精包合物, 或为其药学可接受的盐。

18. 权利要求 17 的方法, 其中该哺乳动物为人。

脂氧素 A₄ 类似物

发明背景

本发明涉及脂氧素 A₄ 类似物，它们在炎性与自体免疫疾病和肺与呼吸道炎症的治疗中的应用，和包含类似物的药物组合物以及它们的制备方法。

相关技术的描述

脂氧素，和白三烯、前列腺素和凝血噁烷一起组成一组总称为类花生酸的生物活性氧合脂肪酸。类花生酸都是通过酶的花生四烯酸级联由膜磷脂重新合成的。自它们最早于 1984 年被发现以来，明显看出脂氧素作为一种结构独特的一类类花生酸，具有有效的抗炎性能，这提示它们可能具有治疗潜力(Serhan, C.N., Prostaglandins(1997), Vol. 53, pp. 107-137; O'Meara, Y.M.等, Kidney Int.(Suppl.)(1997), Vol. 58, pp. S56-S61; Brady, H.R.等, Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.(1996), Vol. 5, pp. 20-27; 和 Serhan, C.N., Biochem. Biophys. Acta.(1994), Vol. 1212, pp. 1-25)。尤其令人感兴趣的是脂氧素的抗白三烯对另一种炎性介质如血小板激活因子、FMLP、免疫复合物和 TNF α 的促炎功能的能力。因此脂氧素是有效的抗嗜中性白细胞(PMN)试剂，它抑制 PMN 趋化性、同型聚集、粘附、迁移通过内皮和上皮细胞、着边/血球渗出和组织渗透(Lee, T. H.等, Clin. Sci.(1989), Vol. 77, pp. 195-203; Fiore, S.等, Biochemistry(1995), Vol. 34, pp. 16678-16686; Papyianni, A.等, J. Immunol.(1996), Vol. 56, pp. 2264-2272; Hedqvist, P.等, Acta. Physiol. Scand.(1989), Vol. 137, pp. 157-572; Papyianni, A.等, Kidney Intl.(1995), Vol. 47, pp. 1295-1302)。此外，脂氧素能够下调内皮 P-选择素表达和对 PMN 的粘性(Papyianni, A.等, J. Immunol.(1996), Vol.

56, pp. 2264-2272), 支气管和动脉平滑肌收缩, 系膜细胞收缩和粘性 (Dahlen, S.E.等, Adv. Exp. Med. Biol.(1988), Vo.. 229, pp. 107-130; Christie, P.E.等, Am. Rev. Respir. Dis.(1992), Vol. 145, pp. 1281-1284; Badr, K.F.等, Proc. Natl. Acad. Sci.(1989), Vol. 86, pp. 3438-3442;和 Brady, H.R.等, Am. J. Physiol.(1990), Vol. 259, pp. F809-F815)和 eosinophil chemotaxis 和 degranulation(Soyombo, O.等, Allergy(1994), Vol. 49, pp. 230-234)。

脂氧素, 特别是脂氧素 A₄ 的这种独特的模式, 已激起了开发它们作为治疗炎性或自体免疫疾病和肺与呼吸道炎症的治疗剂的潜力的兴趣。这些表现出显著的炎性渗透的疾病和炎症尤其令人感兴趣, 且它包括皮肤病, 例如银屑病和类风湿性关节炎和呼吸疾病如哮喘。

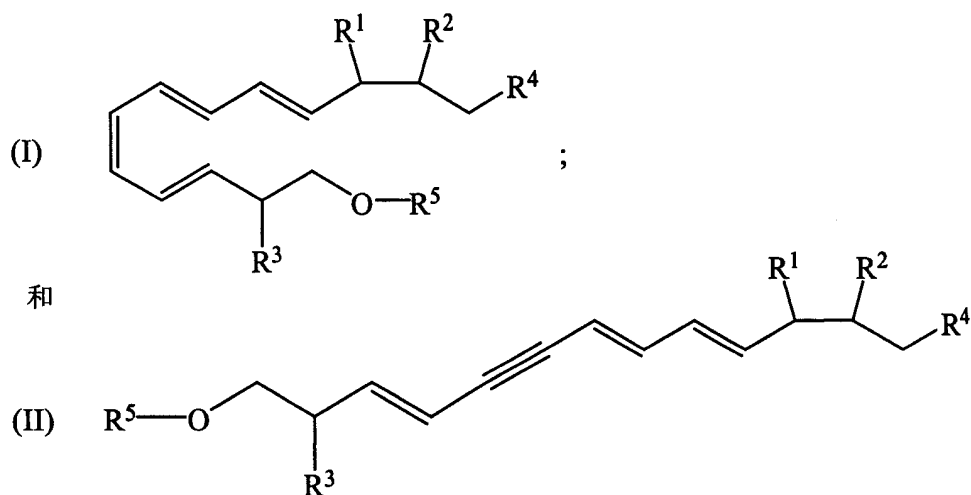
关于其它内源性类花生酸, 天然存在的脂氧素是不稳定的产物, 它们快速地代谢和失活(Serhan, C.N., Prostaglandins(1997), Vol. 53, pp. 107-137)。这限制了脂氧素研究领域的发展, 特别是在脂氧素的抗炎曲线的体内药理学评价方面。一些已授权的美国专利涉及具有脂氧素 A₄ 的活性位点, 但具有较长组织半衰期的化合物。例如参见美国专利 5,441,951 和 5,648,512, 本文全部引入它的内容作为参考。这些化合物保留了脂氧素 A₄ 受体结合活性和天然脂氧素的有效体内与体外抗炎性能(Takano, T.等, J. Clin. Invest.(1998), Vol. 101, pp. 819-826, Scalia, R.等, Proc. Natl. Acad. Sci.(1997), Vol. 94, pp. 9967-9972, Takano, T.等, J. Exp. Med.(1997), Vol. 185, pp. 1693-1704, Maddox, J.F.等, J. Biol. Chem.(1997), Vol. 272, pp. 6972-6978, Serhan, C.N.等, Biochemistry(1995), Vol. 34, pp. 14609-14615)。

所有本文引述的参考资料, 包括公开的专利申请和期刊论文, 在此全部引入作为参考。

发明概述

本发明涉及有效的、选择性的和代谢/化学稳定的脂氧素 A₄ 类似物和它们用于治疗哺乳动物，包括人的炎性或自体免疫疾病和肺或呼吸道炎症的应用。

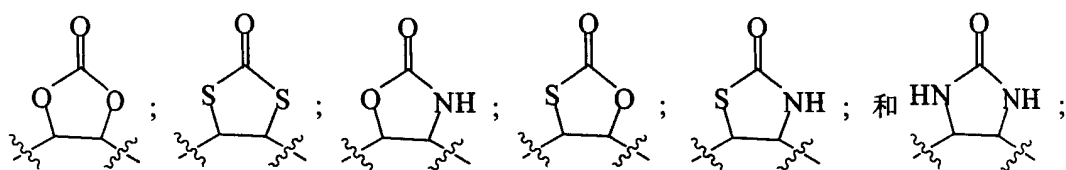
在一方面，本发明涉及式(I)或式(II)的化合物：



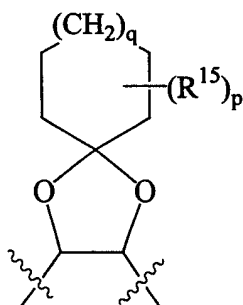
其中：

各个 R¹、R² 和 R³ 独立地为卤素、-OR⁶、-SR⁶、-S(O)_tR⁷ (其中 t 为 1 或 2) 或 -N(R⁷)R⁸；

或者 R¹ 和 R² 与它们所连接于的碳一起形成选自以下的单环杂环结构：



或者 R¹ 和 R² 与它们所连接于的碳一起形成以下双环杂环结构：



(其中 q 为 0-3, p 为 1-4, 而各个 R¹⁵ 为氢、烷基、芳烷基或芳基)；

各个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

各个 R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(S)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^7)R^8$ 或 $-C(S)N(R^7)R^8$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、环烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)N(R^7)_2$ 、 $-P(O)(OR^7)_2$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-S(O)_2N(H)R^7$ 或四唑;

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基和卤代烷氧基);

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基; 且

R^{14} 为烷基、芳基或芳烷基;

所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物、立体异构体的外消旋混合物; 或者为其环糊精包合物、或为其药学可接受的盐。

在另一方面, 本发明涉及用于治疗哺乳动物, 尤其是人的炎性或

自体免疫疾病的药物组合物，其中所述组合物包含一种或多种药学可接受的赋形剂和治疗有效量的上述的式(I)或式(II)的化合物。

在另一方面，本发明涉及用于治疗哺乳动物，尤其是人的肺或呼吸道炎症的药物组合物，其中所述组合物包含一种或多种药学可接受的赋形剂和治疗有效量的上述的式(I)或式(II)的化合物。

在另一方面，本发明涉及治疗哺乳动物，尤其是人的炎性或自体免疫疾病的方法，其中所述方法包括给予需要其的哺乳动物治疗有效量的上述的式(I)或式(II)的化合物。

在另一方面、本发明涉及治疗哺乳动物，尤其是人的肺或呼吸道炎症的方法，所述方法包括给予需要其的哺乳动物，尤其是人治疗有效量的式(I)或式(II)的化合物：

发明详述

A. 定义

除非上下文另外明确地指出，本文所用的单数形式“a”、“and”和“the”包括复数指示物。例如、“a 化合物”指一个或多个这种化合物，而“the enzyme”包括一种具体的酶和其它家族成员以及本领域技术人员已知的它的等同物。而且，除了相反的具体说明之外，说明书和所附的权利要求中所用的以下术语具有下述含义：

“烷基”指仅由碳和氢原子组成、不含不饱和现象、具有 1-8 个碳原子并通过单键连接到分子的剩余部分的直链或支链烃链基团，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。除非说明书另外特别指出，烷基基团可以是任选被一个或多个选自以下的取代基取代：氰基、硝基、 $-R^9-OR^6$ 、 $-R^9-N=N-O-R^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)_2$ 、 $-R^9-C(O)R^6$ 、 $-R^9-C(O)OR^6$ 、 $-R^9-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-R^9-S(O)_tOR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (其

中 t 为 0-2), 其中各个 R^6 和 R^9 如以上在发明概述中定义, 且各个 R^{16} 为氢、烷基或芳烷基。除非说明书另外特别指出, 应该理解这种取代可以发生在烷基的任何碳上。

“亚烷基链”指仅由碳和氢组成、不含不饱和现象并具有 1-8 个碳原子的直链或支链二价烃链, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。

“链烯基”指仅由碳和氢原子组成、含有至少一个双键、具有 2-8 个碳原子并通过单键连接到分子的剩余部分的直链或支链一价烃链基团, 例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非说明书另外特别指出, 链烯基基团可以任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 氰基、硝基、 $-R^9-OR^6$ 、 $-R^9-N=N-O-R^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)_2$ 、 $-R^9-C(O)R^6$ 、 $-R^9-C(O)OR^6$ 、 $-R^9-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-R^9-S(O)_tOR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (其中 t 为 0-2), 其中各个 R^6 和 R^9 如以上在发明概述中定义且各个 R^{16} 为氢、烷基或芳烷基。除非说明书另外特别指出, 应该理解这种取代可以发生在任链烯基的任何碳上。

“亚链烯基链”指仅由碳和氢组成、含有至少一个双键和具有 2-8 个碳原子的直链或支链二价烃链, 例如亚乙烯基, 丙-1-亚烯基, 丁-1-亚烯基, 戊-1-亚烯基, 己-1,4-二亚烯基等。

“炔基”指仅由碳和氢原子组成、含有至少一个叁键、具有 2-8 个碳原子并通过单键连接到分子的剩余部分的直链或支链一价烃链基团, 例如乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基、戊-3-炔基等。除非说明书另外特别指出, 炔基基团可以任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 氰基、硝基、 $-R^9-OR^6$ 、 $-R^9-N=N-O-R^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)_2$ 、 $-R^9-C(O)R^6$ 、 $-R^9-C(O)OR^6$ 、 $-R^9-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-R^9-S(O)_tOR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (其中 t 为 0-2), 其中各个 R^6 和 R^9 如以上在发明概述中定义且各个 R^{16} 为氢、烷基或芳烷基。除非说明书另外特别指出, 应该理解这种取代可以发生在任炔基的任何碳上。

O_tOR^6 (其中 t 为 0-2)、 $-\text{R}^9\text{-S(O)}_t\text{R}^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-\text{R}^9\text{-S(O)}_t\text{N(R}^6)_2$ (其中 t 为 0-2), 其中各个 R^6 和 R^9 如以上在发明概述中定义且各个 R^{16} 为氢、烷基或芳烷基。除非说明书另外特别指出, 应该理解对于以下定义的包含取代的炔基的基团, 取代可以发生在炔基的任何碳上。

“亚炔基链”指仅由碳和氢组成、含有至少一个叁键和具有 2-8 个碳原子的直链或支链二价烃链, 例如亚乙炔基、丙-1-亚炔基、丁-1-亚炔基、戊-3-亚炔基、己-1,4-二亚炔基等。

“烷氧基”指式- OR_a 的基团, 其中 R_a 为以上定义的烷基基团, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、正戊氧基、1,1-二甲基乙氧基(叔丁氧基)等。

“氨基”指- NH_2 基团。

“芳基”指苯基或萘基基团。除非说明书另外特别指出, 术语“芳基”或前缀“ar-”(例如在“芳烷基”中)为意指包括可以任选被一个或多个选自以下的取代基取代的芳基基团: 烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、 $-\text{R}^9\text{-OR}^6$ 、 $-\text{R}^9\text{-N=N-O-R}^{16}$ 、 $-\text{R}^9\text{-N(R}^6)_2$ 、 $-\text{R}^9\text{-C(O)R}^6$ 、 $-\text{R}^9\text{-C(O)OR}^6$ 、 $-\text{R}^9\text{-C(O)N(R}^6)_2$ 、 $-\text{R}^9\text{-N(R}^6)\text{C(O)OR}^{16}$ 、 $-\text{R}^9\text{-N(R}^6)\text{C(O)R}^6$ 、 $-\text{R}^9\text{-S(O)}_t\text{OR}^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-\text{R}^9\text{-S(O)}_t\text{R}^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-\text{R}^9\text{-S(O)}_t\text{N(R}^6)_2$ (其中 t 为 0-2), 其中各个 R^6 和 R^9 如以上在发明概述中定义而各个 R^{16} 为氢、烷基或芳烷基。除非说明书另外特别指出, 应该理解这种取代可以发生在芳基的任何碳上。

“芳烷基”指式- R_aR_b 的基团, 其中 R_a 为以下定义的烷基基团, 而和 R_b 为以上定义的芳基基团, 例如苄基等。芳基基团可以任选如上述被取代。

“羧基”指- C(O)OH 基团。

本文所用“可商购的”化合物可以从标准商业来源获得, 包括 Acros Organics(Pittsburgh PA)、Aldrich Chemical(Milwaukee WI、

including Sigma Chemical 和 Fluka)、Apin Chemicals Ltd.(Milton Park UK)、Avocado Research(Lancashire U.K.)、BDH Inc.(Toronto, Canada)、Bionet(Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc.(West Chester PA)、Crescent Chemical Co.(Hauppauge NY)、Eastman Organic Chemicals、Eastman Kodak Company(Rochester NY)、Fisher Scientific Co.(Pittsburgh PA)、Fisons Chemicals(Leicestershire UK)、Frontier Scientific(Logan UT)、ICN Biomedicals, Inc.(Costa Mesa CA)、Key Organics(Cornwall U.K.)、Lancaster Synthesis(Windham NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd.(Cornwall U.K.)、Parish Chemical Co.(Orem UT)、Pfaltz & Bauer, Inc.(水bury CN)、Polyorganix(Houston TX)、Pierce Chemical Co.(Rockford IL)、Riedel de Haen AG(Hannover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc.(New Brunswick, NJ)、TCI America(Portland OR)、Trans World Chemicals, Inc.(Rockville MD)和 Wako Chemicals USA, Inc.(Richmond VA)。

本文所用的“本领域技术人员已知的方法”可以通过多种参考书和数据库来确定。具体描述用于制备本发明的化合物的合成反应物或提供描述制备的论文的参考资料的适宜的参考书和论文例如包括“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler 等, “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992。特定和类似的反应物还可以通过在大部分的公共和大学图书馆以及经在线数据库得到的美国化学会化学文摘服务社特制的已知化学物质索引来确定(the American Chemical Society, Washington, D.C., www.acs.org 可以获得进一步的细节)。已知但在目录中不可商

购得到的化学物质可以通过定制化学合成机构制备,其中许多标准化物质供应机构(例如上列机构)提供定制化学合成服务。

本文关于实施合成步骤所用的“适宜的条件”在此清楚地提供,或者可以通过参考涉及用于有机合成化学的方法的出版物来了解。具体描述用于制备本发明的化合物的反应物的合成的上述参考书和论文还将提供用于实施本发明的合成步骤的适宜条件。

本文所用的“包合物”指将气体、液体或化合物固定成包含复合物,以使复合物可以固体形式处理,而所包含的组分(或“客体”分子)随后通过溶剂或熔解作用释放。术语“包合物”在此可与短语“包含分子”或短语“包含复合物”互换使用。本发明中所用的包合物由环糊精制备。环糊精公知具有与多个分子形成包合物(即包合化合物)的能力。例如参见 Inclusion 化合物 s, J.L. Atwood, J.E.D. Davies 编,和 D.D. MacNicol, London, Orlando, Academic Press, 1984; Goldberg, I., “The Significance of Molecular Type, Shape and Complementarity in Clathrate Inclusion”, Topics in Current Chemistry(1988), Vol. 149, pp. 2-44; Weber, E.等, “Functional Group Assisted Clathrate Formation - Scissor-Like and Roof-Shaped Host Molecules”, Topics in Current Chemistry(1988), Vol. 149, pp. 45-135;和 MacNicol, D.D.等, “Clathrates and Molecular Inclusion Phenomena”, Chemical Society Reviews(1978), Vol. 7, No. 1, pp. 65-87。已知转化至环糊精包合物增加某些化合物的稳定性和溶解度,从而有利于它们作为药剂的应用。例如参见 Saenger, W., “环 dextrin Inclusion 化合物 s in Research and Industry”, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.(1980), Vol. 19, pp. 344-362; 美国专利 4,886,788(Schering AG); 美国专利 6,355,627(Takasago); 美国专利 6,288,119(Ono Pharmaceuticals); 美国专利 6,110,969(Ono Pharmaceuticals); 美国专利 6,235,780(Ono Pharmaceuticals); 美国专利 6,262,293(Ono Pharmaceuticals); 美国专利 6,225,347(Ono Pharmaceuticals);和美国专利 4,935,446(Ono Pharmaceuticals)。

“环糊精”指由至少 6 个通过 $\alpha(1-4)$ 键连接在一起的吡喃葡萄糖单元组成的寡糖。寡糖环与位于环的狭窄端的葡萄糖残基的伯羟基形成螺环。吡喃葡萄糖仲羟基位于较宽端。已表明环糊精通过将分子结合到它们的空腔而与水溶液中的疏水分子形成包合复合物。这种复合物的形成保护“客体”分子不发生蒸发损失，不受氧、可见和紫外光线侵蚀，和不发生分子内和分子间反应。这些复合物还用于“固定”挥发性物质，直至复合物遇到温暖的湿环境，此时复合物溶解并解离成客体分子和环糊精。为本发明的目的，含有 6 个葡萄糖单元的环糊精具体为 α -环糊精，而具有 7 个和 8 个葡萄糖残基的环糊精分别称为 β -环糊精和 γ -环糊精。环糊精的最常见的可选择的命名是将这些化合物称为环直链淀粉。

“环烷基”指仅由碳和氢原子组成，具有 3-10 个碳原子且是饱和的或通过单键连接到分子的剩余部分的稳定的一价一环或二环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘基等。除非说明书另外具体指出，术语“环烷基”意在包括任选被一个或多个选自以下的取代基取代的环烷基：烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、 $-R^9-OR^6$ 、 $-R^9-N=N-O-R^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)_2$ 、 $-R^9-C(O)R^6$ 、 $-R^9-C(O)OR^6$ 、 $-R^9-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{16}$ 、 $-R^9-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-R^9-S(O)_tOR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tR^6$ (其中 t 为 0-2)、 $-R^9-S(O)_tN(R^6)_2$ (其中 t 为 0-2)，其中各个 R^6 和 R^9 如以上在发明概述中定义且各个 R^{16} 为氢、烷基或芳烷基。除非说明书另外特别指出，应该理解这种取代可以发生在环烷基的任何碳上。

“环亚烷基”指仅由碳和氢原子组成、具有 3-10 个碳原子、且是饱和的并通过二个单键连接到分子的剩余部分的稳定二价一环或二环烷基，例如环亚丙基、环亚丁基、环亚戊基、环亚己基、十氢亚萘基等。除非说明书另外具体指出，术语“环亚烷基”意指包括任选被一

个或多个独立地选自以下的基团取代的环亚烷基部分：烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、氨基和羧基。

“卤代”指溴代、氯化、碘代或氟代。

“卤代烷基”指被一个或多个以上定义的卤代基团取代的以上定义的烷基、例如三氟甲基、二氟甲基、二氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。

“卤代烷氧基”指式-OR_c的基团，其中 R_c 为以上定义的卤代烷基，例如三氟甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基、3-溴-2-氟丙氧基、1-溴甲基-2-溴乙氧基等。

“哺乳动物”包括人和驯养动物，例如猫、狗、猪、牛、羊、山羊、马、兔子等。

“任选的”或“任选地”意指其后所述的环境事件可能出现或可能不出现，且这种描述包括该事件或环境发生的情形和不发生的情形。例如、“任选取代的芳基”意指芳基可能被取代或未被取代，且此描述包括取代的芳基和未取代的芳基。

“药学可接受的盐”包括酸和碱加成盐。

“药学可接受的酸加成盐”保持游离碱的生物效力和性能，可能不是生物学期望的或不期望的，并且是与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，和有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等形成的盐。

“药学可接受的碱加成盐”指游离酸的生物效力和性能，可能不是生物学期望的或不期望的盐。这些盐通过将无机碱或有机碱加到游离酸而制备。来源于无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。来源于有机碱的盐包括但不限于伯、仲和叔胺，取代的胺，包括天然

存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂如异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、亚乙基二胺、氨基葡萄糖、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

“前药”意指可以在生理条件下或通过溶剂分解而转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”指药学可接受的本发明的化合物的代谢前体。前药在给予需要的受者时可以是无活性的，但在体内转化成具有活性的本发明的化合物。前药一般在体内快速转化得到本发明的化合物，例如通过在血液中水解。前药化合物通常提供溶解度、组织相容性或在哺乳动物生物体内延时释放的优点(参见 Bundgard, H., *Design of Prodrugs*(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)。

在以下文献中提供了前药的讨论：Higuchi, T.等, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 和 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 和 Pergamon Press, 1987, 在此全部引用这二篇文献作为参考。

术语“前药”还意指包括在当这种前药给经哺乳动物受者时在体内释放本发明的活性化合物的任何共价结合的载体。本发明化合物的前药可以通过以这样的方式修饰本发明化合物上存在的官能团，以致于该修饰通过常规的损伤或在体内裂解成本发明的母体化合物。前药包括其中的羟基、氨基或巯基连接到任何基团上的本发明的化合物，它在当将本发明的化合物的前药给予哺乳动物受者时分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于醇和本发

明化合物中的胺官能团的乙酸酯、酸醇和苯甲酸酯衍生物等。

“稳定的化合物”和“稳定结构”意指具有达到有用纯度的免于从反应混合物分离并制成有效治疗剂的足够强健性的化合物。

“治疗有效量”指这样的本发明的化合物的数量：它在给予需要其的哺乳动物，特别是人时，足以进行以下定义的炎性或自体免疫疾病或肺或呼吸道炎症的治疗。构成“治疗有效量”的本发明化合物的数量将随化合物、炎性或自体免疫疾病或者肺或呼吸道炎症以及它的严重程度和待治疗的哺乳动物的年龄而变，但可以由本领域技术人员考虑他的知识和本文的内容来常规地确定。

本文所用的“治疗(Treating)”或“治疗(treatment)”覆盖治疗哺乳动物，优选人的炎性或自体免疫疾病，或者治疗哺乳动物，优选人的肺或呼吸道炎症，且包括：

(i) 预防哺乳动物疾病或炎症的发生，特别是在这种哺乳动物预先倾向于患病但仍未被诊断患病；

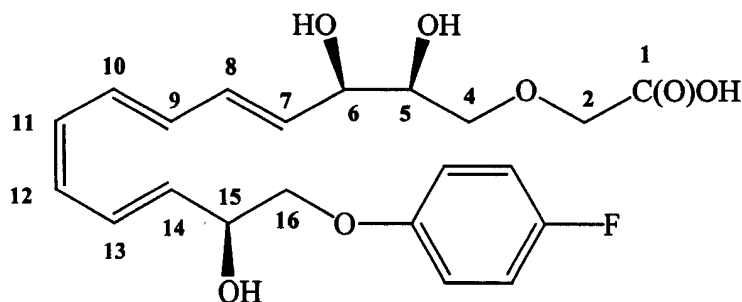
(ii) 抑制疾病或炎症，即阻止它的发展；或者

(iii) 缓解疾病或炎症，即导致疾病或炎症复原。

本发明的化合物，为单一立体异构体、立体异构体的混合物，或者为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合物，或者为其药学可接受的盐，可以包含一个或多个不对称中心，并因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它可以绝对立体化学将氨基酸定义为(R)-或(S)-或者为(D)-或(L)-的立体异构形式。本发明意指包括所有这些可能的异构体以及它们的外消旋形式和任选的纯形式。光学活性(R)-和(S)-或者(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或者使用常规技术拆分。当本文所述的化合物包含烯烃双键或其它几何不对称中心时，除非另外指出，所述化合物意在包括 E 和 Z 二种几何异构体。同样地，所有的互变异构体形式也意在包括于其中。

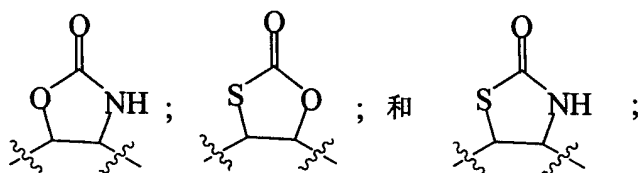
本文所用的命名法是 I.U.P.A.C.命名系统的修改形式，其中本发

明的化合物在此命名为十六碳部分的衍生物。例如，以下式(I)的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自为 $-OR^6$ (其中 R^6 为氢)； R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ (其中 R^9 为直接键、 R^{10} 为亚甲基和 R^{11} 为 $-C(O)OH$)；而 R^5 为在 4 位被氟取代的苯基氟，即，

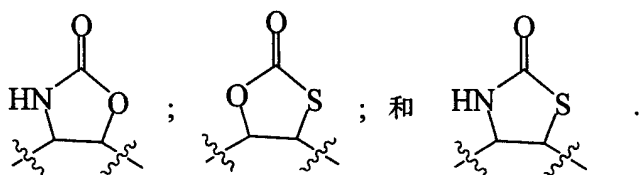


在此命名为 (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸。除非所述命名法另外指出，化合物名称意在包括任何单一立体异构体、对映异构体、外消旋体或它们的混合物。

为本发明的目的，在本发明的化合物中， R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成以下的杂环结构：



应该理解所述结构包括以下相反结构：



B. 本发明化合物的实用性

本发明的化合物为具有类似于天然脂氧素 A_4 的生物活性，但对代谢降解耐受性增强的脂氧素 A_4 类似物。因此，本发明的化合物用于治疗哺乳动物，尤其是人的炎性或自体免疫疾病。具体而言，本发明的化合物用于抑制急性或慢性炎症或者嗜中性白细胞、嗜酸性细

胞、T 淋巴细胞、NK 细胞或其它有助于炎性、免疫或自体免疫疾病病理的免疫细胞介导的炎性或自体免疫反应。化合物也用于治疗增殖性疾病，包括但不限于与炎性或免疫反应中的紊乱有关的疾病如癌症。所述化合物也用作癌病理中的血管生成反应抑制剂。

因此，化合物也可以用于治疗哺乳动物，特别是人的以下炎性或自体免疫疾病：过敏反应、变应反应、变应性接触性皮炎、变应性鼻炎、化学和非特定刺激性接触性皮炎、荨麻疹、特应性皮炎、银屑病、感染性休克或内毒素性休克、失血性休克、休克样综合征、由癌免疫治疗导致的毛细血管漏综合征、急性呼吸窘迫综合征、创伤性休克、免疫和病原体导致的肺炎、免疫复合物介导的肺损伤和慢性阻塞性肺病、炎性肠病，包括溃疡性结肠炎、阶段性回肠炎和手术后创伤、胃肠溃疡、与局部缺血-再灌注损伤有关的疾病，包括急性心肌缺血和梗死形成、急性肾衰竭、缺血性肠病和急性出血性或缺血性中风、免疫复合物介导的肾小球肾炎、自体免疫疾病，包括胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化、类风湿性关节炎、骨关节炎和系统性红斑狼疮、急性和慢性器官移植排斥、移植动脉硬化和纤维化、心血管疾病，包括高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤、危急性腿缺血、外周动脉闭塞性疾病和雷诺氏综合征、糖尿病并发症，包括糖尿病性肾病、神经病和视网膜病变、眼病，包括斑点恶化和青光眼、神经变性疾病，包括延时的中风神经变性、阿尔茨海默病、帕金森病、脑炎和 HIV 痴呆、炎性和神经病疼痛，包括关节炎疼痛、牙周疾病，包括齿龈炎、耳感染、偏头痛、良性前列腺增生、癌，包括但不限于白血病和淋巴瘤、前列腺癌、乳癌、肺癌、恶性黑素瘤、肾癌、头和颈肿瘤和结肠直肠癌。

化合物还用于治疗由实体瘤治疗中所用的表皮生长因子(EGF)或表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂导致的毛囊炎。临床试验表明毛囊炎(在面部、胸和上背部表现出严重的痤疮样皮肤皮疹的毛囊炎

症)是主要剂量限制的这种治疗的副作用。这种毛囊炎与嗜中性白细胞的渗透有关,这表明激活的嗜中性白细胞分泌的产物是炎症的病因。本发明脂氧素 A₄ 类似物抑制嗜中性白细胞或嗜酸性细胞介导的炎症,因而用于治疗这种毛囊炎,借此改善癌症治疗患者的生活质量,并允许增加 EGF 抑制剂或 EGFR 激酶抑制剂的剂量或治疗持续的时间范围,导致目标抑制剂疗效的改善。

化合物还用于治疗肺和呼吸炎症,包括但不限于哮喘、慢性支气管炎、细支气管炎、闭塞性细支气管炎(包括兼组织肺炎的闭塞性细支气管炎)、呼吸道过敏性炎症(包括鼻炎和鼻窦炎)、嗜酸性的肉芽肿、肺炎、肺纤维化、肺结缔组织症状性疾病、急性或慢性肺损伤、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征和其它特征为嗜酸性细胞渗透的肺的非感染性炎性疾病。

例如,本发明的化合物用于抑制:嗜酸性细胞介导的肺或组织炎症;嗜中性白细胞介导的肺炎症;淋巴细胞介导的肺炎症;细胞激动素和化学激动素产生,包括白介素-5、白介素-13 和嗜酸性粒细胞趋化因子;脂类调节剂产生,包括前列腺素 E₂ 和半胱氨酰白三烯;气道高反应性;和气道与血管炎症。

C. 本发明化合物的试验

炎症的一个标志是嗜中性白血球、嗜酸性细胞和其它炎性细胞粘附和移行通过表皮。观察到类似的过程是发生在肺、胃肠道和其它器官中的细胞迁移通过极化上皮细胞。这些过程的细胞培养物模型是可获得的,并已用于表明脂氧素 A₄ 和稳定的脂氧素 A₄ 类似物抑制人嗜中性白细胞移行通过人内皮细胞和上皮细胞,包括人肠上皮细胞系 T₈₄。因此,本领域技术人员可以通过进行类似于在 Colgan, S.P.等, J. Clin. Invest.(1993), Vol. 92, No. 1, pp. 75-82 和 Serhan, C.N.等, Biochemistry(1995), Vol. 34, No. 44, pp. 14609-14615 中所述的试验来

测试本发明化合物抑制人嗜中性白细胞和嗜酸性细胞移行通过人内皮细胞和上皮细胞的能力。

气囊模型和/或小鼠酵母聚糖诱导的腹膜炎膜炎可以用于评价本发明化合物治疗炎症反应的体内效力。这些模型是急性实验性炎症模型，其特征在于炎性细胞渗透进入局部区域。例如参见 the *in vivo* assays described in Ajuebor, M.N.等, *Immunology*(1998), Vol. 95, pp. 625-630; Gronert, K.等, *Am. J. Pathol.*(2001), Vol. 158, pp. 3-9; Pouliot, M.等, *Biochemistry*(2000), Vol. 39, pp. 4761-4768; Clish, C.B.等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*(1999), Vol. 96, pp. 8247-8252; 和 Hachicha, M.等, *J. Exp.Med.*(1999), Vol. 189, pp. 1923-30。

动物模型(即体内试验)还可以用于测定本发明化合物治疗肺和呼吸道的哮喘和相关疾病，包括但不限于哮喘的效力。例如参见 the assays described in De Sanctis, G.T. 等, *Journal of Clinical Investigation*(1999), Vol. 103, pp. 507-515 和 Campbell, E.M.等, *J. Immunol.*(1998), Vol.161, No. 12, pp. 7047-7053。

D. 本发明化合物的给药

可以通过任何可接受的给药模型或作类似应用的试剂完全本发明化合物的给药，所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物，或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐，可以为纯的形式或在适宜的药物组合物中。因此，例如给药可以是口服、鼻、肠胃外、肺、局部、透皮或直肠给药，剂型为固体、半固体、冻干粉或液体剂型，例如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬凝胶胶囊、散剂、溶液、悬浮液、气溶胶、贴剂等，优选为适于简单给予精确剂量的单元剂量。组合物包括常规的药物载体或赋形剂和作为活性成分的本发明的化合物，此外可以包括其它药用试剂、制药试剂、载体、助剂等。

一般地，根据目标给药方式，药学可接受的组合物包含大约 0.1wt%至大约 99.9wt%的本发明化合物(所述化合物为单一立体异构体，立体异构体的混合物，或为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐)以及 99.9wt%-1.0wt%的适宜的药用赋形剂。优选组成是大约 5wt%至 75wt%的本发明化合物(所述化合物为单一立体异构体，立体异构体的混合物，或为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐)，剩余部分为适宜的药用赋形剂。

优选的给药途径为口服，使用方便的每日剂量方案，它可以根据待治疗的疾病-症状的严重程度进行调整。对于这种口服给药，包含本发明的化合物(所述化合物为单一立体异构体，立体异构体的混合物，或为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐)的药学可接受的组合物通过引入一种或多种常规使用的药学可接受的赋形剂如药用等级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、预凝胶化淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素醚衍生物、葡萄糖、明胶、蔗糖、柠檬酸盐、没食子酸丙酯等形成。这些组合物采用溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、散剂、延时释放制剂等形式。

优选这些组合物采用胶囊、囊片或片剂的形式，因而还可以包含稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等；崩解剂如 croscarmellose 钠或其衍生物；润滑剂如硬脂酸镁等；和粘合剂如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、维生素、纤维素醚衍生物等。

本发明的化合物或其药学可接受的盐还可以制成栓剂，例如使用大约 0.5%至大约 50%分布在体内缓慢溶解的载体如聚氧乙二醇和聚乙二醇(PEG)如 PEG 1000(96%)和 PEG 4000(4%)中的活性成分。

例如，液体给药组合物可以通过以下方法制备：将本发明的化合物(大约 0.5%至大约 20%)(所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物，或为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合

物, 或为其药学可接受的盐)和任选的在载体如水、盐水、右旋糖水溶认、甘油、乙醇等的载体中的药学可接受的助剂溶解、分散等, 借此形成溶液或悬浮液。

如果需要的话, 本发明的药物组合物还可以包含少量辅助物质, 例如润湿或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧剂等, 例如柠檬酸、脱水山梨醇一月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

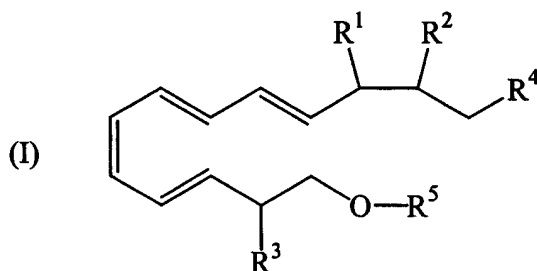
制备这种剂型的实际方法是已知的, 或者对于本领域技术人员来说是显而易见的, 参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)。待给药的组合物在任何情况可以包含治疗有效量的本发明的化合物, 所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物, 或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐, 用于根据本发明的教导治疗以炎症为特征的病症。

本发明的化合物或它们的药学可接受的盐以治疗有效量给药, 此治疗有效量了随多种因素而变, 包括所用的特定化合物的活性, 化合物的代谢稳定性和作用时间长度, 患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食, 给药的时间和模式, 排泄速率, 药物组合, 特定疾病-症状的严重程度, 和接受治疗的宿主。一般地, 治疗有效的日剂量为大约 0.14 mg 至大约 14.3 mg/kg 体重/天的本发明化合物(所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物, 或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐); 优选为大约 0.7 mg 至大约 10 mg/kg 体重/天; 并最优选大约 1.4 mg 至大约 7.2 mg/kg 体重/天。例如, 对 70kg 人的给药, 剂量范围可以为大约 10 mg 至大约 1.0 克/天的本发明化合物(所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物, 或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐), 优选范围为大约 50 mg 至大约 700 mg/天, 最优选为大约 100 mg 至大约 500 mg/天。

E. 优选实施方案

在以上发明概述中所述的本发明的化合物中，具体优选若干组化合物。

因此，一组优选的本发明的化合物是式(I)的化合物：



其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 或 $-N(R^7)R^8$ ；

各个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$ ；

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)；

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ ；

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基；

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$)；

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链；

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基；

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ ；

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的

取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)；

R^{13} 为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基。

在这组化合物中，一小组优选的化合物是以下小组的化合物，其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为卤素、 $-OR^6$ 或 $-SR^6$ ；

R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ ；

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)；

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基；

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基；

R^9 为直接键或者直链或支链亚烷基链；

R^{10} 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基；且

R^{11} 为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 。

在这小组化合物中，一类优选的化合物是以下一类化合物，其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 各自为 $-OR^6$ ；

R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ ；

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)；

R^6 为氢、烷基、芳基或芳烷基；

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基；

R^9 为直接键；

R^{10} 为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或者直链或支链亚炔基链；且

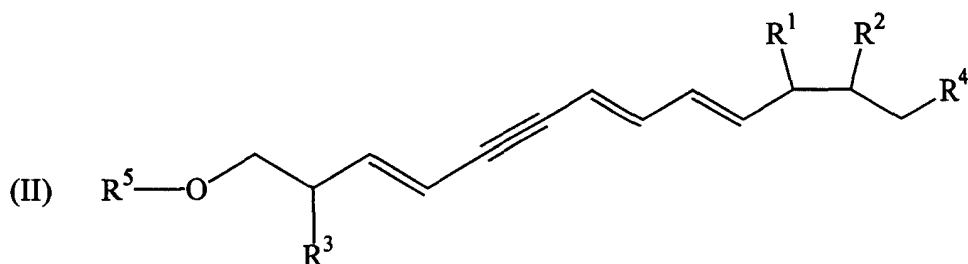
R^{11} 为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 。

在这类化合物中，优选的化合物是选自以下的化合物：

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸, 甲酯; 和

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸。

另一组优选的本发明的化合物是一组式(II)的化合物:



其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为卤素、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 或 $-N(R^7)R^8$;

各个 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 、 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-O-R^{12}$ 、 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 、 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ (其中 t 为 0-2) 或 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$;

R^5 为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

各个 R^6 独立地为氢、烷基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$;

各个 R^7 独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R^8 独立地为氢、烷基、芳基、芳烷基或环烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、 $-N(R^7)_2$ 和 $-C(O)OR^7$);

各个 R^9 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基链;

各个 R^{10} 独立地为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基;

各个 R^{11} 独立地为 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$;

R^{12} 为芳基(被 $-C(O)OR^7$ 或 $-C(O)N(R^7)_2$ 取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷

基(被-C(O)OR⁷或-C(O)N(R⁷)₂取代并任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

R¹³为支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或环亚烷基。

在这组化合物中, 一小组优选的化合物是以下一小组化合物, 其中:

R¹、R²和R³各自独立地为卤素、-OR⁶或-SR⁶;

R⁴为-R⁹-O-R¹⁰-R¹¹;

R⁵为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基)或芳烷基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

各个R⁶独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

各个R⁷独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R⁹为直接键或者直链或支链亚烷基链;

R¹⁰为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链、直链或支链亚炔基链或环亚烷基; 且

R¹¹为-C(O)OR⁷或-C(O)N(R⁷)₂。

在这小组化合物中, 一类优选的化合物是以下一类化合物, 其中:

R¹、R²和R³各自为-OR⁶;

R⁴为-R⁹-O-R¹⁰-R¹¹;

R⁵为芳基(任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤素和卤代烷氧基);

R⁶为氢、烷基、芳基或芳烷基;

各个R⁷独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基;

R⁹为直接键;

R¹⁰为直链或支链亚烷基链、直链或支链亚链烯基链或者直链或支链亚炔基链; 且

R¹¹为-C(O)OR⁷或-C(O)N(R⁷)₂。

在这类化合物中，优选的化合物为选自以下的化合物：

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸，甲酯；

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸；

(5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸，甲酯；和

(5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸。

在如以上在发明概述中所述的本发明的化合物的应用方法中，化合物的优选的应用是治疗人的银屑病、特应性皮炎、多发性硬化或急性出血性或缺血性中风。化合物的另一种优选的应用是治疗人的哮喘。

F. 本发明化合物的制备

在以下的说明书可以理解，所述分子式的取代基和/或变量的组合是允许的，只要这种组合有助于导致稳定的化合物。

本领域技术人员也可以理解，在以下所述的方法中，中间产物化合物的官能团可能需要用适宜的保护基保护。这些官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。适宜的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。适宜的 1,2-二羟基的保护基包括缩酮-和缩醛形成基团。适宜的氨基、脒基和胍基保护基包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。适宜的巯基保护基包括-C(O)-R(其中 R 为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。适宜的羧酸保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯。

可以根据本领域技术人员已知和本文所述的标准技术加入或除

去保护基。

保护基的应用如在以下文献中详述: Green, T.W.和 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*(1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience。保护基还可以是聚合树脂如 Wang 树脂或 2-氯三苯甲基氯树脂。

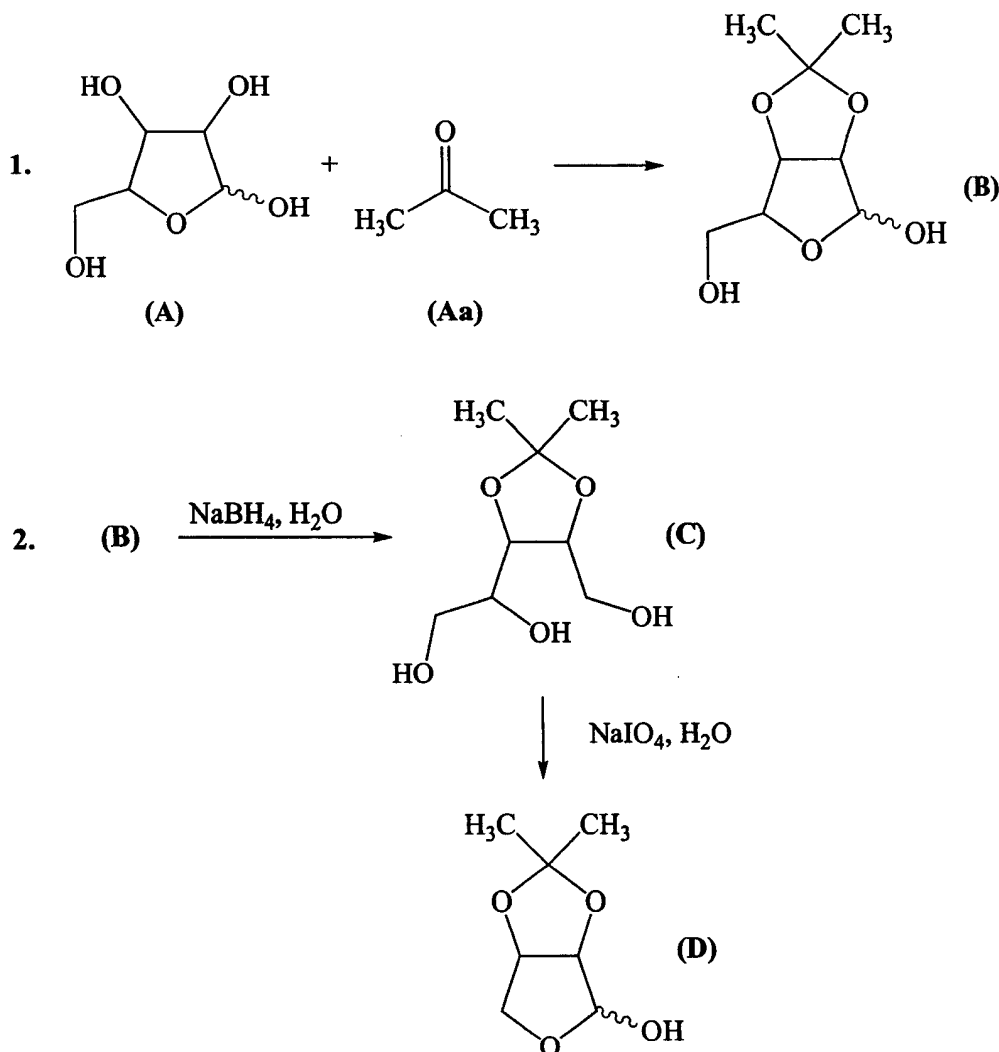
本领域技术人员还可以理解, 虽然以上发明概述中所述的式(I)和式(II)的化合物的受保护的衍生物可能本身不具有药理学活性, 它们可以给予患有炎性或自体免疫疾病或肺和呼吸道炎症的哺乳动物, 然后在体内代谢形成具有药理学活性的本发明的化合物。因此将这种衍生物描述为“前药”。所有式(I)和(II)的化合物的前药包括在本发明的范围内。

为方便的目, 在以下的反应路线中仅描述其中的 R^9 为键而 R^1 、 R^2 和 R^3 为羟基的本发明的化合物。但是, 还应理解本领域技术人员在以下包括制备和实施例的内容以及化学合成领域的普通技术人员已知的信息的启发下能够制备其它本发明化合物。

1. 式(D)的化合物的制备

式(D)的化合物是本发明制备中的中间产物。它们如以下反应路线 1 所述制备。

反应路线 1



式(A)和式(Aa)的化合物是可商购得到的, 或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般地, 式(D)的化合物通过以下方法制备: 首先用式(Aa)的酮, 在酸, 优选硫酸存在下, 在室温下对式(A)的化合物处理大约 30 分钟至大约 2 小时, 优选大约 1.5 小时。然后用适宜的碱将所得反应混合物的 pH 调节至大约 pH 7.0。随后通过标准分离技术如过滤和浓缩从反应混合物中分离式(B)的化合物。

然后用适宜的还原剂, 优选硼氢化钠, 在大约 0℃至 5℃的温度下处理在质子溶剂, 优选水中的式(B)的化合物。将反应混合物搅拌大约 1 小时至大约 2 小时, 优选大约 2 小时, 然后加入弱酸以消耗存

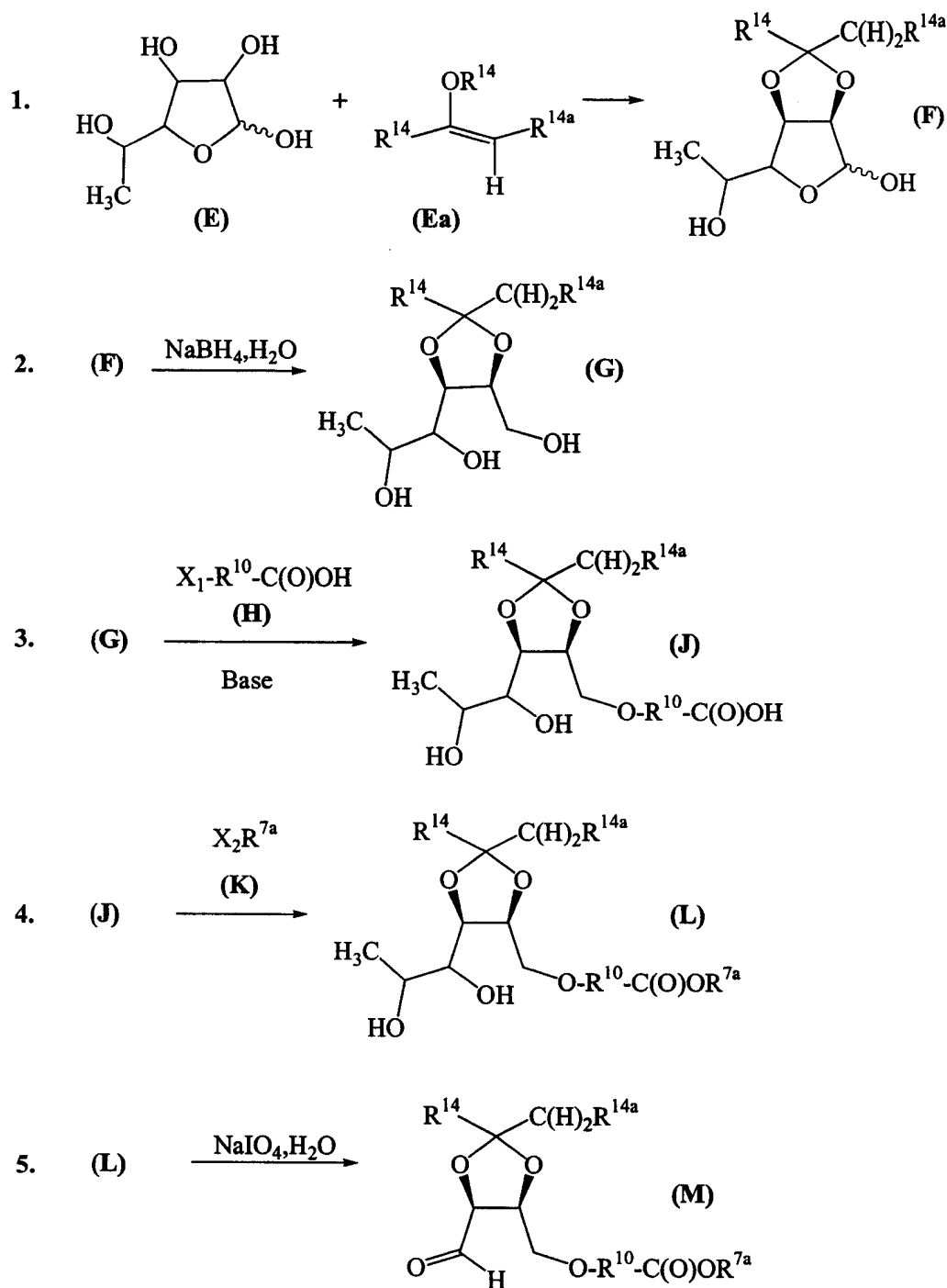
在的过量还原剂并调节 pH 至大约 pH 6.0。将所得的反应混合物冷却至大约 0°C 至 5°C。然后将二醇裂解试剂如高碘酸钠加到混合物。将所得的反应混合物于室温下搅拌大约 1 小时至大约 2 小时, 优选大约 2 小时。然后通过标准分离技术, 如有机萃取和浓缩从反应混合物中分离式(D)的化合物。

可选择地, 其它烷基、芳基和芳烷基酮可以代替式(Aa)的酮使用, 以形成式(B)的酮。此外, 适宜的醛可以代替式(Aa)的酮使用, 以形成对应的乙缩醛, 并可以进一步如本文所述进行处理以形成式(D)的化合物。关于 1,2-二醇的多种保护基的描述, 参见 Green, T.W.和 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*(1991), 2nd Ed., Wiley-Interscience。

2. 式(M)的化合物的制备

式(M)的化合物是本发明化合物制备中的中间产物。它们如在以下反应路线 2 中所述制备, 其中 R^{7a} 为烷基, 芳基或芳烷基, R^{10} 如在以上发明概述中所述, 各个 R^{14} 独立地为氢或烷基, R^{14a} 为氢或烷基, 而 X_1 和 X_2 各自独立地为卤素:

反应路线 2



式(E)、式(Ee)、式(H)和式(K)的化合物可商购得到, 或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般地, 式(M)的化合物通过以下方法制备: 如果需要, 首先通过标准技术从式(E)的化合物中除去水。然后用式(Ea)的化合物, 在酸催化剂, 如 dl-10-樟脑磺酸存在下, 在室温下处理在质子惰性无水溶

剂如丙酮中的式(E)的化合物,此时各个 R^{14} 为甲基和 R^{14a} 为氢。将反应混合物搅拌大约 2 小时至大约 14 小时,优选大约 3 小时,然后通过加入碱如氨气变成碱性。随后通过标准分离技术,如过滤、浓缩、有机萃取和浓缩从反应混合物中分离式(F)的化合物。

随后用还原剂,优选在水中的冷硼氢化钠处理式(F)的化合物的水溶液。将所得的反应混合物搅拌大约 3 小时至大约 6 小时,优选大约 5 小时,然后用酸,优选乙酸处理以除去过剩硼氢化物并调节 pH 至大约 6.0。通过标准技术,如萃取水层并将其浓缩而从反应混合物中分离式(G)的化合物。

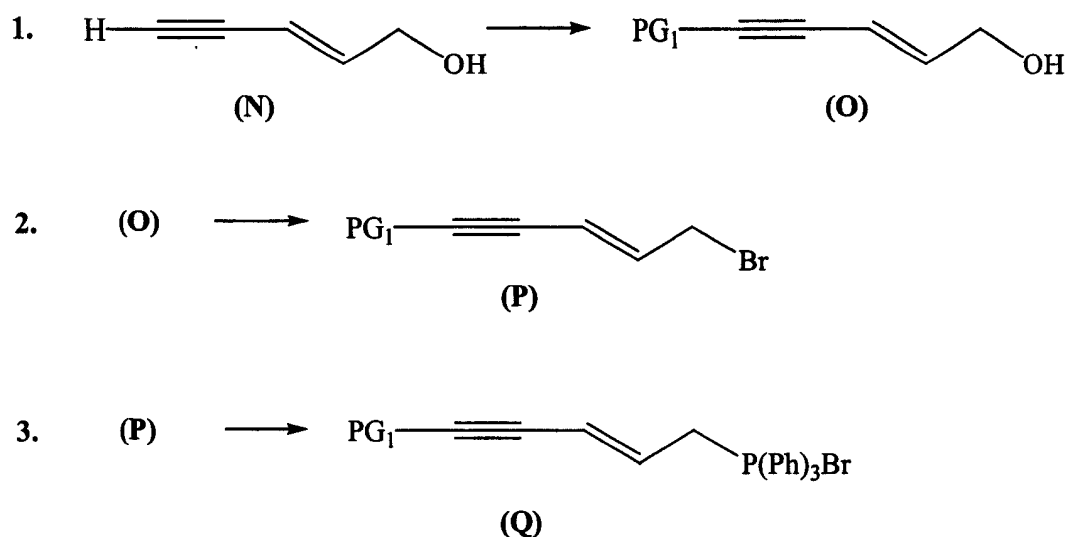
然后用式(H)的化合物,在碱,优选氢氧化钠存在下处理式(G)的化合物。将反应混合物搅拌大约 6 小时至大约 24 小时,优选大约 12 小时。通过标准分离技术从反应混合物分离式(J)的化合物,并溶于质子惰性溶剂,优选二甲基甲酰胺(DMF)。然后将式(K)的化合物加到溶液,并将所得的混合物搅拌大约 6 小时至大约 24 小时,优选大约 12 小时。通过标准分离技术如盐洗涤、萃取和浓缩从反应混合物中分离式(L)的化合物。

用二醇裂解试剂,如高碘酸钠处理在水和极性质子惰性助溶剂如丙酮中的式(L)的化合物。通过标准分离技术,如萃取、盐洗涤和浓缩从反应混合物中分离式(M)的化合物。

3. 式(Q)的化合物的制备

式(Q)的化合物本发明化合物制备中的中间产物。它们如以下反应路线 3 所述制备,其中 Ph 为苯基而 PG_1 为叁键的保护基,例如苯基二甲基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基:

反应路线 3



式(N)的化合物可商购得到, 并可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般地，式(Q)的 Wittig 试剂根据以下方法制备：首先通过用有机金属化合物，优选正丁基锂，在-30°C 至-15°C 的温度下，优选大约-20°C 的温度下进行处理而将式(N)的化合物脱氢。然后在标准保护基产生条件下将保护基，优选三甲基甲硅烷基加到化合物。通过标准分离技术，例如有机层萃取和浓缩从反应混合物中分离式(O)的受保护的化合物。

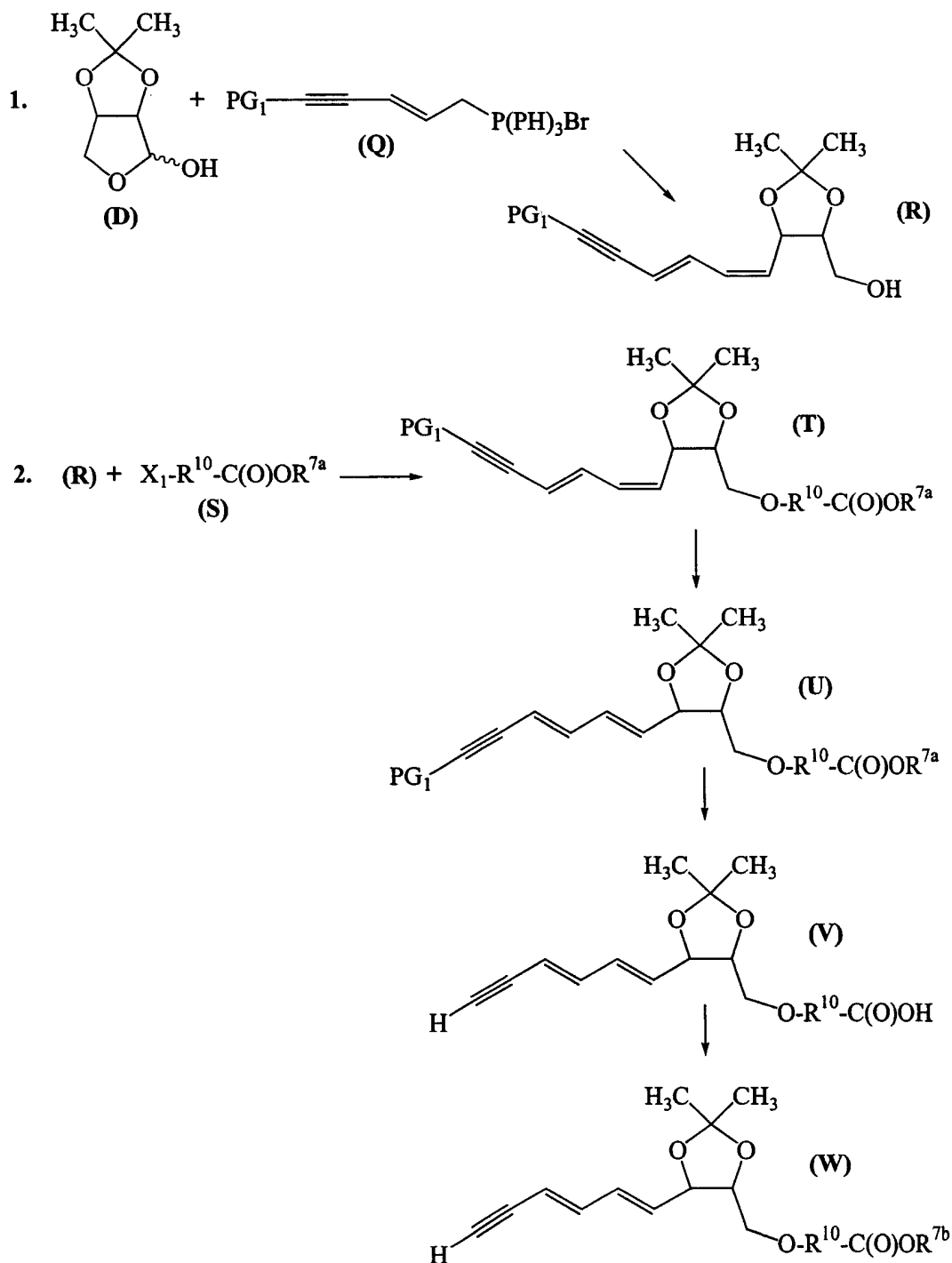
然后用溴化试剂如 N-溴琥珀酰亚胺，在三苯基膦存在下，在大约-10℃至大约 0℃的温度下处理在质子惰性溶剂，优选二氯甲烷中的式(O)的化合物。将反应混合物加热至室温，并搅拌大约 1 小时至大约 3 小时，优选大约 2 小时。通过标准分离技术，例如浓缩和与惰性有机溶剂如己烷研制而从反应混合物中分离式(P)的化合物。

随后用微过剩摩尔量的碱芳基膦或三烷基膦，优选三苯基膦，在标准 Wittig 试剂形成条件下处理式(P)的化合物，以形成式(Q)的磷内翁盐(Wittig 反应试剂)。

4. 式(W)的化合物的制备

式(W)的化合物是本发明化合物制备中的中间产物。它们如以下反应路线 4 所示制备, 其中 PG_1 为保护基, X_1 为卤素, R^{10} 如以上发明概述所述, 而 R^{7a} 和 R^{7b} 各自独立地为烷基、芳基或芳烷基:

反应路线 4



式(D)和式(Q)的化合物如本文所述制备。式(S)的化合物可商购得

到，或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般地，式(W)的化合物通过以下方法制备：首先用微过剩摩尔量的式(Q)的化合物在标准 Wittig 反应条件下处理式(D)的化合物，以形成式(R)的化合物，并通过标准分离技术将其从反应混合物中分离。

然后用式(S)的化合物，在质子惰性溶剂，例如四氢呋喃(THF)中，在强碱如氢氧化钠存在下，并在大约 50℃至大约 70℃，优选大约 63℃的温度下处理式(R)的化合物。将反应混合物冷却至室温。通过标准分离技术如有机萃取和浓缩从反应混合物中分离式(T)的化合物。

用元素碘，在室温和标准条件下处理在质子惰性溶剂如二氯甲烷中的式(T)的化合物。通过标准分离技术从反应混合物中分离式(U)的几何异构体。

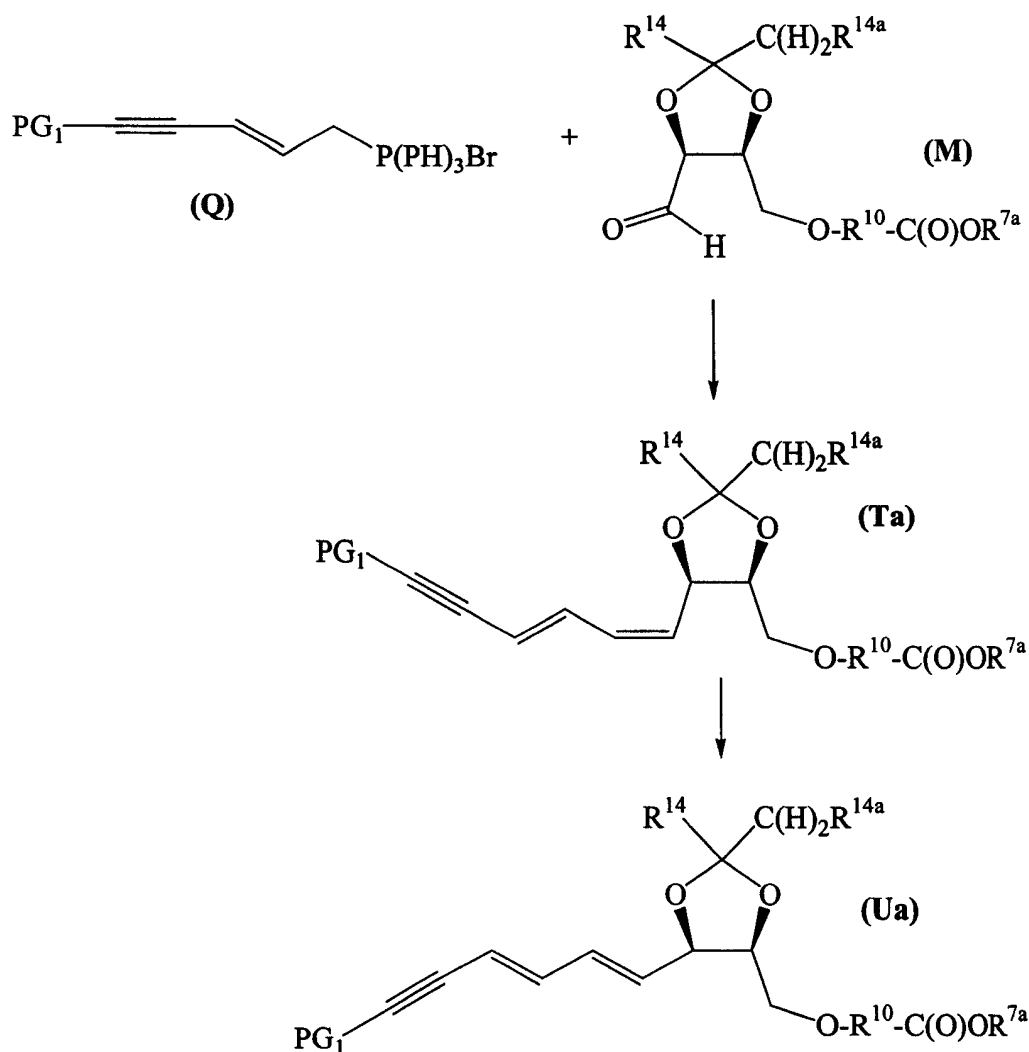
然后在标准脱保护和水解条件下将在质子惰性溶剂如 THF 中的式(U)的化合物脱保护和水解成式(V)的化合物。通过标准分离技术如萃取和浓缩从反应混合物中分离式(V)的化合物。

然后用酯化试剂如三甲基甲硅烷基重氮甲烷，在标准酯化条件下处理在质子惰性溶剂中的式(V)的化合物以形成式(W)的化合物，并通过标准分离技术如萃取、浓缩和色谱纯化从反应混合物中分离。

5. 式(Ta)和式(Ua)的化合物的制备

式(Ta)和式(Ua)的化合物是本发明化合物制备中的中间产物，并可以如以下反应路线 5 所述制备，其中 R^{7a} 为烷基、芳基或芳烷基， R^{10} 如在以上发明概述中所述， R^{14} 为烷基和 R^{14a} 为氢或烷基：

反应路线 5



式(Q)和式(M)的化合物根据本文所述的方法制备。

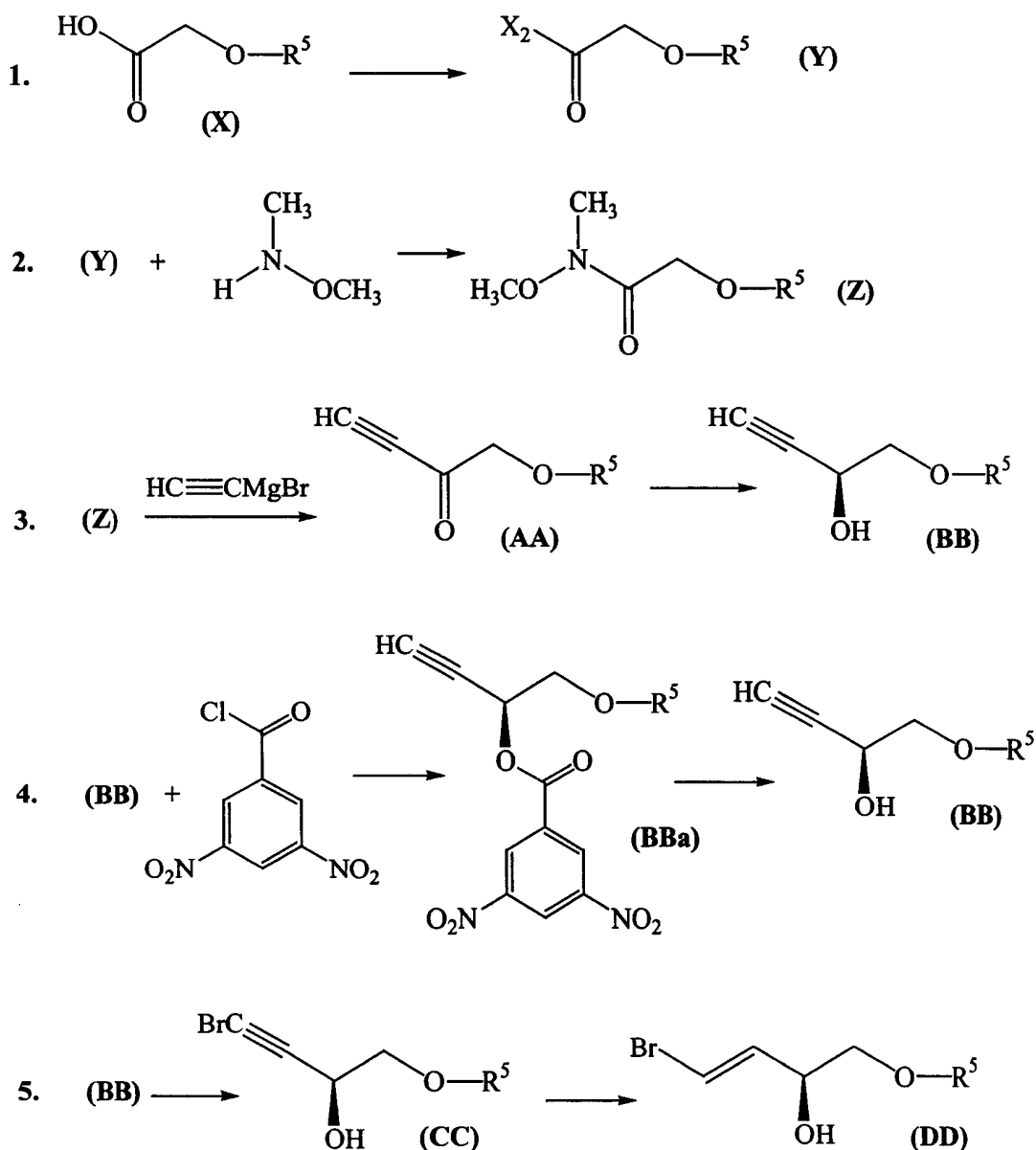
一般地，式(Ua)的化合物通过以下方法制备：首先用微过剩摩尔量的式(Q)的化合物，在标准 Wittig 反应条件下处理式(M)的化合物，然后用元素碘在与上述相似的条件处理形成式(Ua)的化合物。随后以如以上关于式(U)的化合物所述类似的方式处理式(Ua)的化合物形成对应的上述式(W)的化合物。

6. 式(DD)的化合物的制备

式(DD)的化合物是本发明化合物制备中的中间产物。它们如以下反应路线 6 所述制备，其中 R^5 如在以上发明概述中所述，而 X_2 为卤

素:

反应路线 6



式(X)的化合物、N,O-二甲基羟基1胺、乙炔基溴化镁和3,5-二硝基苯甲酰氯可商购得到,或者可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

一般地,式(DD)的化合物通过以下方法制备:首先用过剩摩尔量的酰基卤试剂,优选草酰氯,在室温下处理在质子惰性溶剂,优选二氯甲烷中的式(X)的化合物。将反应混合物搅拌大约6小时至大约24小时,优选大约12小时。通过标准分离技术,例如真空浓缩,从反

应混合物中分离式(Y)的化合物。

然后用羟基胺, 优选 N,O-二甲基羟基胺或 1,2-噁唑烷, 在标准胺酰化条件下处理式(Y)的化合物。通过标准分离技术, 例如有机萃取和浓缩, 从反应混合物中分离式(Z)的化合物。

然后用适宜的格利雅试剂, 例如 $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, 在标准条件下处理在质子惰性溶剂, 优选 THF 中的式(Z)的化合物, 以形成式(AA)的化合物, 并通过标准分离技术, 例如有机溶剂萃取、过滤和浓缩, 从反应混合物中将其分离。然后用手性还原试剂, 在标准还原条件下处理式(AA)的化合物形成式(BB)的化合物, 并通过标准分离技术, 例如过滤、浓缩和快速色谱法纯化, 将其从反应混合物中分离成为一种对映异构体的混合物。可以通过手性分析 HPLC 测定对映异构体过量。

通过重结晶以下方法形成芳基酯而改善对映异构体过量: 用过剩摩尔量的芳酰卤, 优选 3,5-二硝基苯甲酰氯, 在大约 -5°C 至 0°C 的温度下, 在碱, 优选三乙基胺, 和活化数量的二甲基氨基吡啶(DMAP)存在下, 处理在质子惰性溶剂, 优选二氯甲烷中的式(BB)的化合物。将反应混合物在室温下搅拌大约 30 分钟至 1 小时, 优选 40 分钟的时间。通过标准分离技术, 例如萃取、过滤和重结晶从反应混合物中分离式(BBa)的化合物, 并通过分析 HPLC 测定具有大于 98% 的对映异构体过量。

用碱, 优选碳酸钾处理在质溶剂, 优选甲醇中的式(BBa)的化合物。将反应混合物搅拌大约 3 小时至大约 5 小时, 优选大约 3.5 小时, 然后通过加入酸, 优选乙酸终止反应。通过标准分离技术, 例如过滤和浓缩滤液从反应混合物中分离 98% 对映异构体过量的式(BB)的化合物。

然后用卤化试剂, 优选 N-溴琥珀酰亚胺, 在催化剂, 例如硝酸银存在下, 在室温下处理式(BB)的化合物。然后通过标准分离技术, 例如真空浓缩、过滤和用有机溶剂洗脱从反应混合物中分离式(CC)

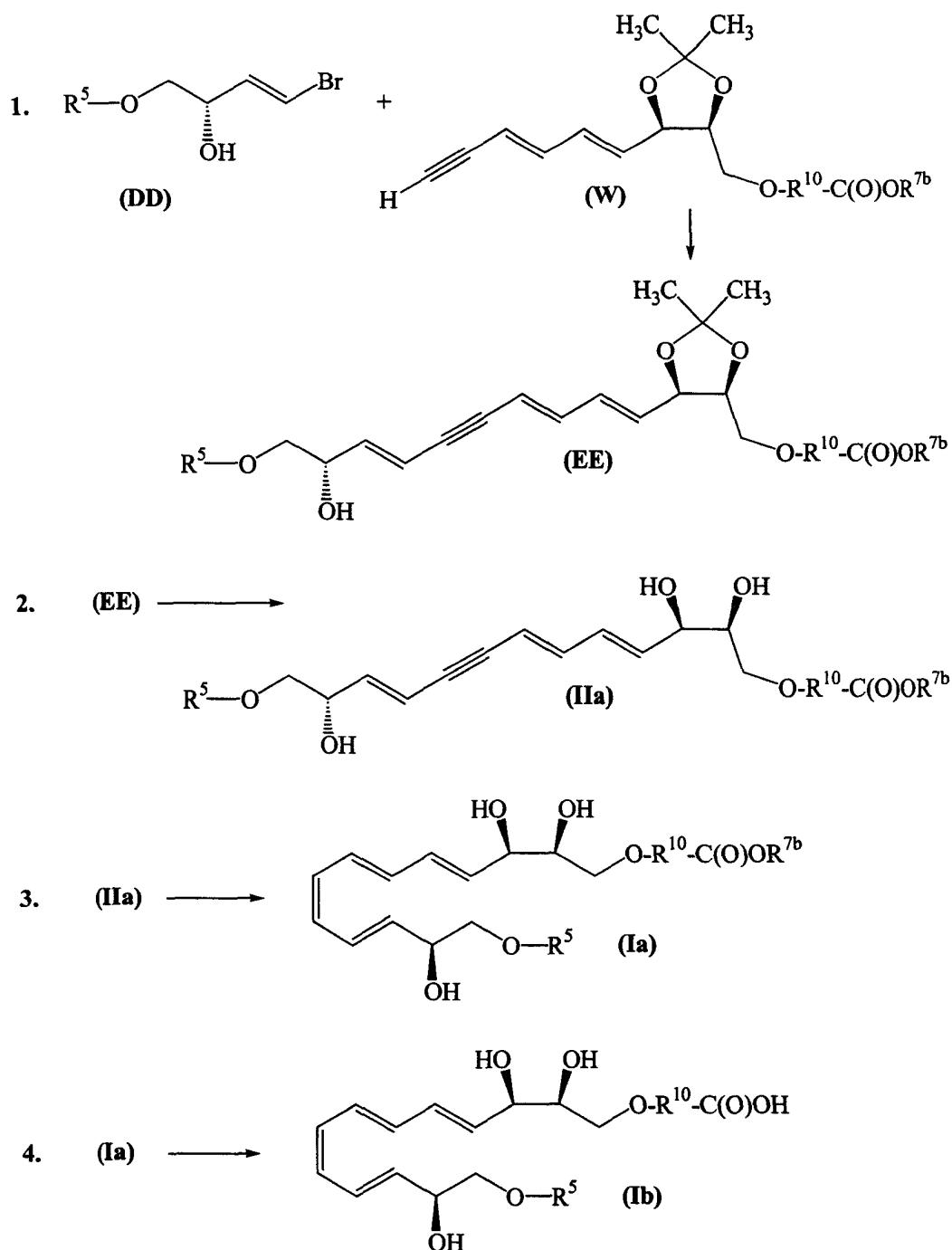
的化合物。

然后在叁键的标准氢化条件下，例如用还原剂，优选氢化锂铝和氯化铝的混合物处理而将式(CC)的化合物氢化，以形成式(D)的化合物，通过标准分离技术将其从反应混合物中分离。

7. 式(Ia)、式(Ib)和式(IIa)的化合物的制备

式(Ia)、式(Ib)和式(IIa)的化合物是本发明化合物。它们如以下反应路丝 7 所述制备，其中 R^5 和 R^{10} 如以上发明概述所述，而 R^{7b} 为烷基、芳基或芳烷基：

反应路线 7



式(DD)和式(W)的化合物通过本文公开的方法制备。可选择地，由式(Ua)的化合物制备的对应于式(W)的化合物可以用于以上反应路线，以产生对应的本发明的化合物。

一般地，式(Ia)、式(Ib)和式(IIa)的化合物通过以下方法制备：首先用在质子惰性溶剂，优选 THF 中的式(W)的化合物，在标准

Sonogashira 偶合条件下,例如在碘化铜、胺碱和钯催化剂存在下,处理在质子惰性溶剂,例如 THF 中的式(DD)的化合物。将反应混合物于室温下搅拌大约 30 分钟至大约 1 小时,优选大约 45 分钟。通过标准分离技术,例如过滤、用有机溶剂洗脱和色谱纯化,从反应混合物中分离式(EF)的化合物。

用酸,优选盐酸处理在质子溶剂,优选甲醇中的式(EF)的化合物。将反应混合物于室温下搅拌大约 12 小时至大约 48 小时,优选大约 48 小时。通过标准分离技术,例如调节反应混合物的 pH 至 pH7.0,并通过反相色谱纯化,从反应混合物中分离式(IIa)的化合物。

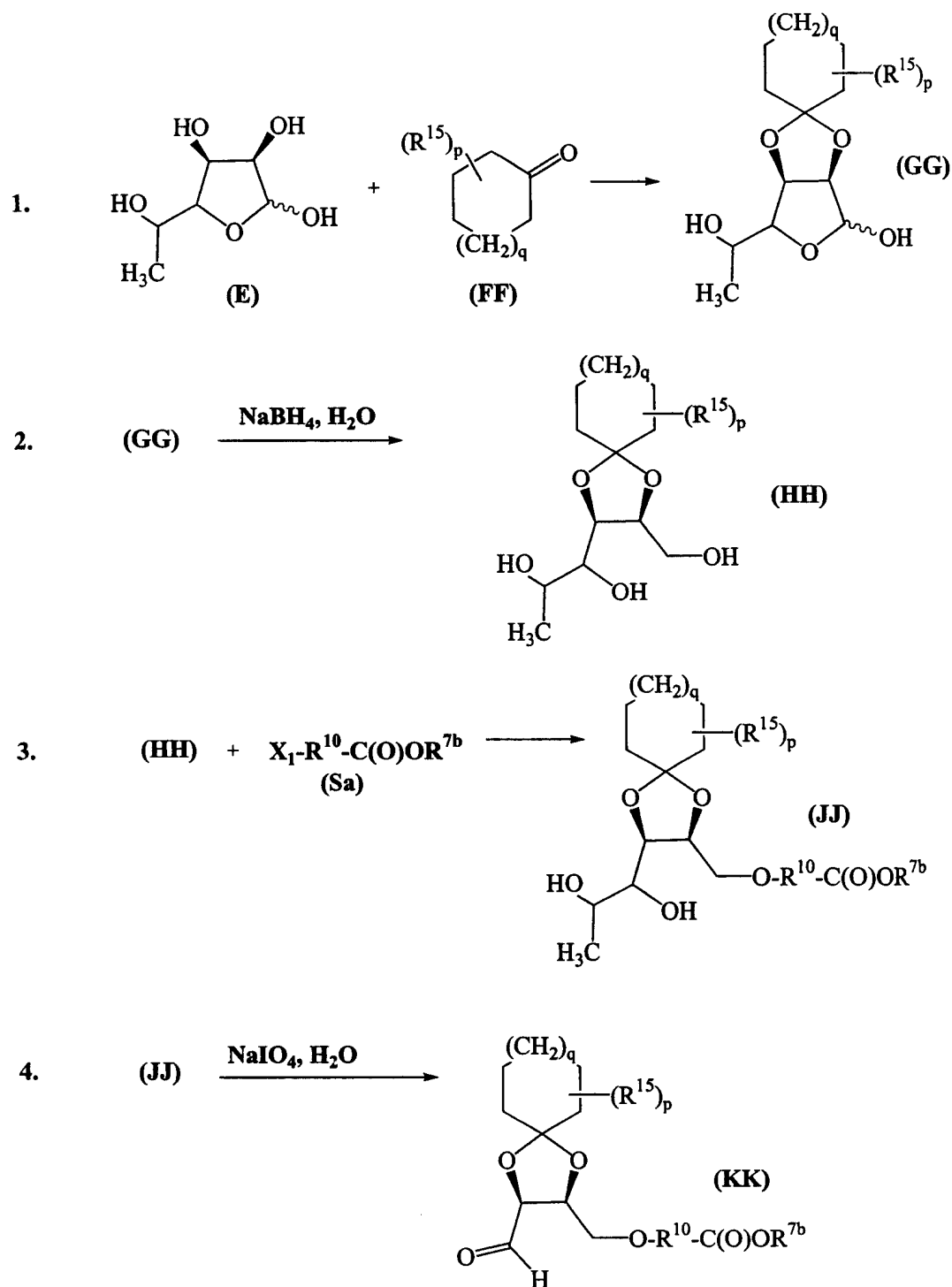
然后通过 Helv. Chim. Acta.(1987)所述的方法将在质子溶剂,优选甲醇中的式(IIa)的化合物还原成式(Ia)的化合物。然后在标准碱性水解条件下将式(Ia)的化合物水解成式(Ib)的化合物。

此外,随后可以在标准碱性水解条件下将在质子溶剂,优选甲醇中的式(IIa)的化合物水解形成式(IIa)的化合物,这里 R^{7b} 为氢。

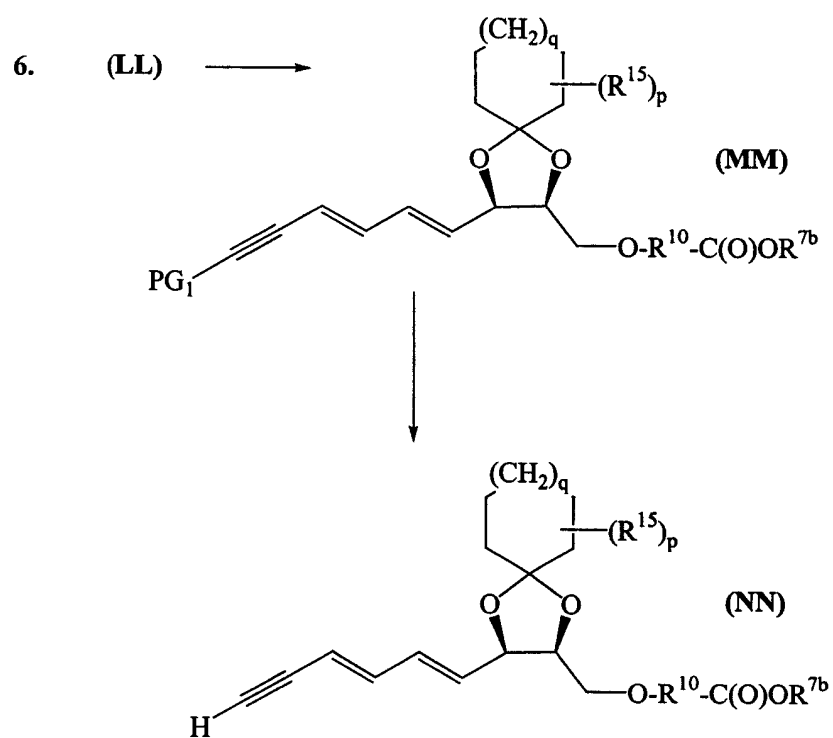
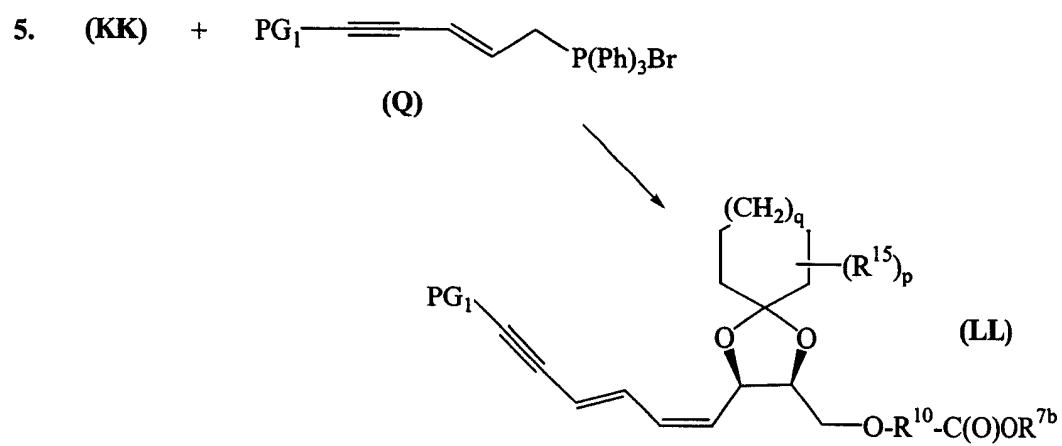
8. 式(IIb)的化合物的制备

式(IIb)的化合物是本发明的化合物。它们如以下在反应路线 8 中所述制备,其中 q、p、 R^5 、 R^{10} 和 R^{15} 如在以上发明概述中所述,而 R^{7b} 为烷基、芳基或芳烷基:

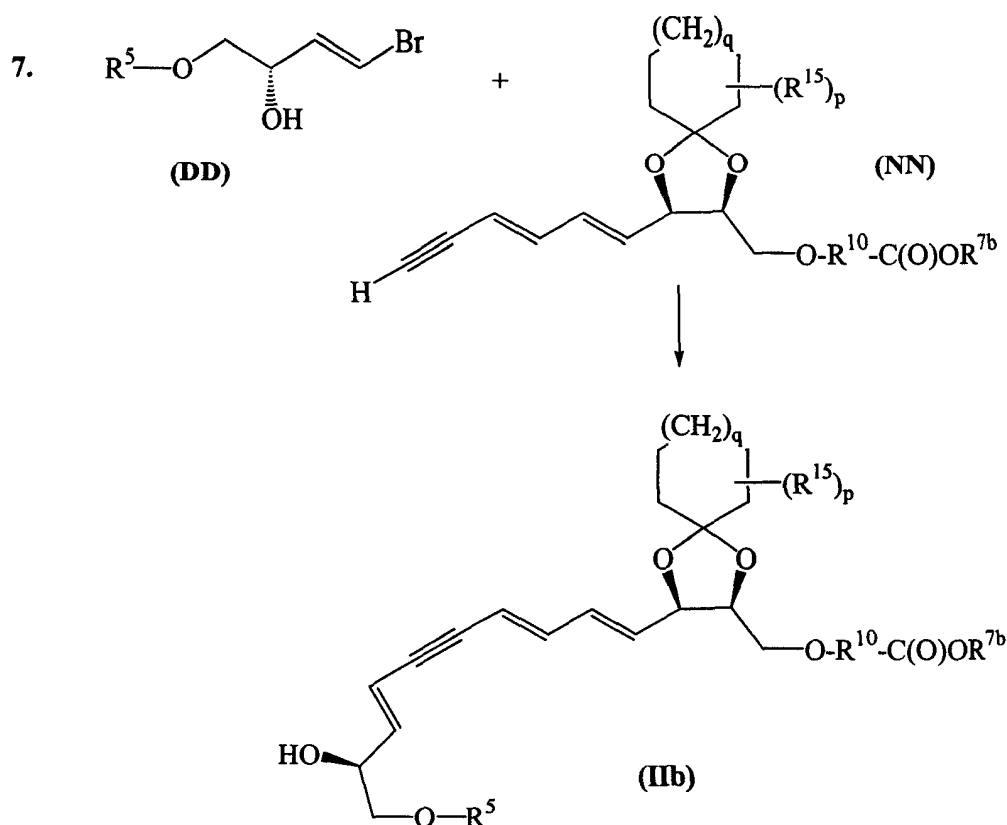
反应路线 8



反应路线 8 续



反应路线 8 续



式(E)、(FF)、(Q)和(Sa)的化合物可商购得到,或者可以根据本文所述的方法或本领域技术人员已知的方法制备。

一般地,式(IIb)的化合物通过以下方法制备:首先在氮气氛下搅拌在式(FF)的化合物中的式(E)的化合物和硫酸铜的混合物,同时将强酸,例如硫酸加到反应混合物。将所得的反应混合物加热至室温,优选加热至大约 29°C ,并搅拌大约 8 小时至 16 小时,优选大约 12 小时的时间。将反应混合物过滤,并用有机溶剂,优选乙酸乙酯洗涤所得的滤液。然后用碱,优选氢氧化铵处理滤液,并通过过滤除去所得的固体。通过标准分离技术,例如用有机溶剂萃取并进一步过滤而从滤液中分离式(GG)的化合物。

然后将在质子溶剂如甲醇中的过剩摩尔量的还原剂,例如硼氢化钠冷却至大约 0°C ,然后用在质子溶剂如甲醇中的式(GG)的化合物处理。将所得的反应混合物搅拌大约 4 小时至大约 8 小时,优选大约 4 小时。然后在完成目标反应时,将酸,优选乙酸加到反应混合物以消

耗过量的还原剂，并调节反应混合物的 pH 至大约 pH 6。然后通过标准分离技术，例如过滤、浓缩固体、用有机溶剂萃取和沉淀，从反应混合物中分离式(HH)的化合物。

然后将在质子惰性溶剂，例如甲苯中的式(HH)的化合物和式(Sa)的化合物的混合物搅拌，同时加入碱如氢氧化钠水溶液。将相转移催化剂，例如四丁基硫酸铵加到反应混合物，并将反应混合物搅拌大约 8 小时至 16 小时，优选大约 12 小时。通过标准分离技术，例如用碱性有机溶剂萃取、浓缩并色谱处理而从反应混合物中分离式(JJ)的化合物。

然后用过剩摩尔量的高碘酸盐水溶液处理在极性有机溶剂，例如丙酮中的式(I)的化合物。然后将所得的反应混合物在氮气氛下剧烈搅拌大约 4 小时至大约 8 小时，优选大约 4 小时。在真空和室温下除去溶剂。通过标准分离技术，例如用有机溶剂萃取和浓缩有机层而从反应混合物中分离式(KK)的化合物。

将在质子惰性溶剂，优选 THF 中的式(Q)的化合物于无水条件下冷却至大约-30℃，然后逐渐用强碱，优选正丁基锂处理。将反应混合物加热至大约 0℃，并搅拌大约 15 分钟至 1 小时，优选大约 15 分钟。然后将反应混合物冷却至大约-30℃，随后用在质子惰性溶剂，优选 THF 中的等摩尔量的式(KK)的化合物处理。在大约-30℃的温度下将所得的反应混合物搅拌大约 30 分钟至 2 小时，优选大约 1 小时。加入适宜的酸，例如磷酸钾终止反应。通过标准分离技术，例如盐洗涤、浓缩和沉淀而从反应混合物中分离式(LL)的化合物。

以与以上反应路线 4 中式(T)的化合物的处理类似的方式处理式(LL)的化合物，以得到式(MM)的化合物，然后以与以上反应路线 4 中式(U)的化合物的处理类似的方式对其进行处理，以得到式(NN)的化合物。

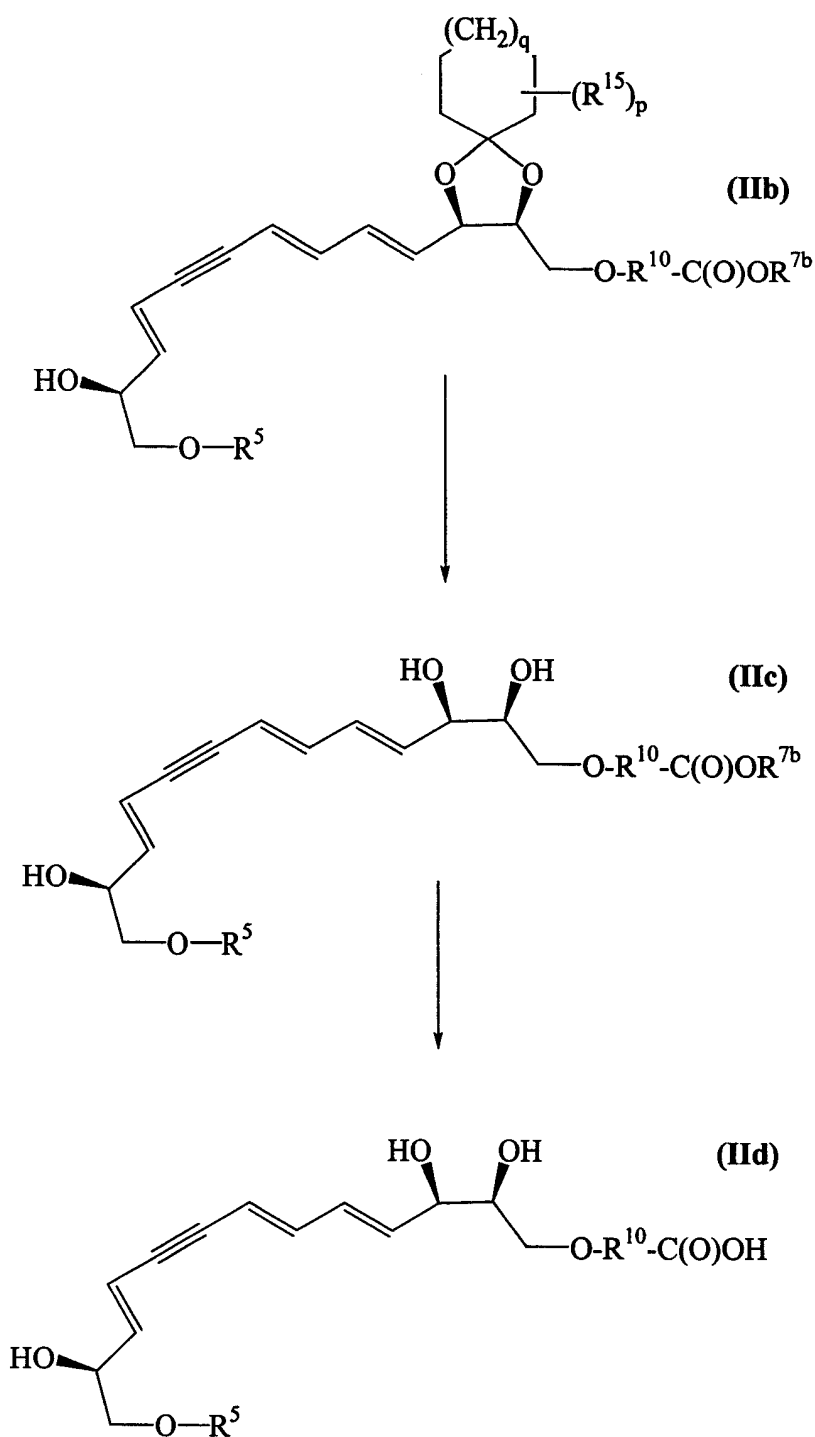
然后用以与以上反应路线 7 中式(W)的化合物的处理类似的方式

处理式(NN)的化合物，以得到式(IIb)的化合物。

9. 式 e(IIc)和(IId)的化合物制备

式(IIc)和(IId)的化合物与以上式(IIa)的化合物相同，除了它们制备的原料，即式(IIb)的化合物通过由不同于式(IIa)的化合物的原料合成来制备。因此，式(IIc)和(IId)的化合物如以下反应路线 9 所述制备，其中 q、p、 R^5 、 R^{10} 和 R^{15} 如以上发明概述所述，而 R^{7b} 为烷基、芳基或芳烷基：

反应路线 9



式(IIb)的化合物如以上反应路线 8 所述制备。

一般地，式(IIc)和(IId)的化合物通过以下方法制备：首先用酸如乙酸，优选乙酸，优选用有机溶剂如乙酸乙酯稀释的乙酸，在大约 50°C 至大约 60°C ，优选大约 50°C 的温度下将式(IIb)的化合物处理大

约 10 小时至大约 20 小时的时间, 优选 20 小时的时间。通过真空蒸馏除去有机试剂和溶剂。通过标准分离技术, 例如用有机溶剂萃取并浓缩而从反应混合物中分离式(Iic)的化合物。然后将式(Iic)的化合物在水解条件下处理, 随后通过标准分离技术, 例如色谱法从反应混合物中分离式(Iid)的化合物。

除了上述的反应路线和以下的制备与实施例以外, 本发明的其它化合物可以根据本领域技术人员已知的方法制备。

例如, 其中的 R^1 为 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ 或 $-N(R^7)R^8$ (其中 R^6 、 R^7 和 R^8 为氢) 的本发明的化合物可以通过以下方法制备: 用适宜的羟基保护试剂处理式(EE)的化合物或式(U)的化合物(如上述)以保护游离羟基, 然后用适宜的酸处理受保护的式(EE)的化合物或式(U)的化合物以裂解缩酮。然后可以在标准酸水解条件下处理所得的二羟基化合物以形成对应的内酯。随后可以将游离羟基衍生形成适宜的离去基团, 接着用适宜取代的硫醇或胺进行取代, 随后用酸水解可以形成本发明的化合物, 其中 R^1 为 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ 或 $-N(R^7)R^8$ 。

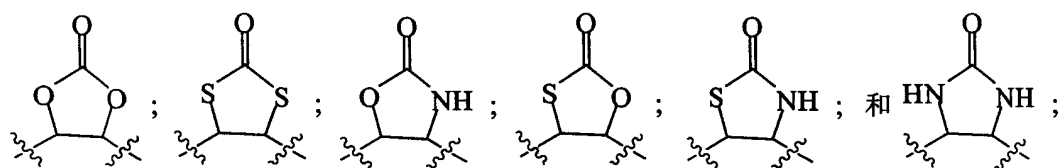
其中 R^3 为 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ 或 $-N(R^7)R^8$ 的本发明的化合物可以通过以下方法制备: 将式(EE)的化合物的游离羟基衍生形成适宜的离去基团, 然后使衍生的化合物与适宜取代的亲核试剂反应。

其中 R^2 为 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ 或 $-N(R^7)R^8$ 的本发明的化合物可以通过以下方法制备: 如上述制备内酯, 然后如上述保护游离羟基。然后可以在标准酸水解条件下处理所得的化合物形成对应的酸。随后可以将游离羟基衍生形成适宜的离去基团, 接着用适宜取代的亲核试剂进行取工, 随后通过脱保护可以形成本发明的化合物, 其中 R^2 为 $-SR^6$ 、 $-S(O)_tR^7$ 或 $-N(R^7)R^8$ 。

其中 R^4 为 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 的本发明的化合物可以通过以下方法制备: 用适宜取代的胺, 在标准还原胺化条件下处理上述的式(F)的化合物, 然后以与上述类似的方式处理所得的化合物形成对应的本发

明的化合物。其中 R^4 为 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ 的本发明的化合物可以通过以下方法制备：将上述式(G)的化合物的伯羟基衍生以形成适宜的离去基团，然后使所得的化合物与适宜的硫醇盐反应形成目标产物，并进一步在标准氧化条件下氧化形成目标亚磺酰基和磺酰基化合物。

其中 R^1 和 R^2 与它们所连接于的碳一起形成选自以下的单环杂环结构的本发明的化合物：



可以通过以下方法制备：用适宜的酰化试剂如光气，在酸性条件下处理上述的式(Ia)或(IIa)的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地选自羟基、硫醇或胺。

其中 R^4 为 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ 的本发明的化合物可以根据类似于 Rodriguez, A.R.等, Tetrahedron Letters(2001), Vol. 42, pp. 6057-6060 公开的方法制备。

其中 R^4 为 $-R^9-R^{12}$ 的本发明的化合物可以通过以下方法制备：将上述式(G)的化合物衍生以在伯羟基上形成适宜的离去基团，然后用适宜的羟基保护试剂处理所得的化合物以保护剩余的羟基。然后可以用适宜的芳基椰子酸酯或格利雅试剂处理离去基团。

其中 R^4 为 $-R^9-O-R^{10}-R^{11}$ 的化合物可以根据本文所述的方法，使用适宜取代的卤代链烷酸盐、卤代链烯酸盐、卤代链炔酸盐或卤代环链烷酸盐而制备。可选择地，其中 R^{10} 为环亚烷基的化合物可以通过用适宜的烷基二卤化物将对应的含链亚烯基的化合物烷基化而制备。

其中 R^4 为 $-R^9-O-R^{12}$ 的本发明的化合物可以通过用适宜的卤代芳烷基(其中的卤素在烷基链上)，在取代条件下处理而制备。

其中 R^4 为 $-R^9-C(O)-R^{10}-R^{11}$ 的本发明的化合物可以通过以下方法制备：在标准氢化条件下将其中 R^4 为 $-R^9-R^{13}-R^{11}$ ，而 R^{13} 为亚链烯基

链的对应的本发明化合物氢化，然后将醇氧化成对应的酮。

其中 R^4 为 $-R^9-N(R^7)-R^{10}-R^{11}$ 或 $-R^9-S(O)_t-R^{10}-R^{11}$ 的本发明的化合物可以以上关于其中 R^1 和 R^2 为 $-SR^6$ 、 $-S(O)_t-R^7$ 和 $-N(R^7)R^8$ 的化合物所述的类似方法制备。

其中 R^4 为 $-R^9-C(F)_2-R^9-R^{11}$ 的本发明的化合物可以由对应的酮，使用适宜的氟化试剂，例如(二乙基氨基)三氟化硫(DAST)制备。

其中 R^6 为烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(S)R^7$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 或 $-C(S)OR^{14}$ 的本发明的化合物可以通过式(Ia)或(IIa)的化合物与适宜的卤化物在持续的取代条件下反应而制备。其中 R^6 为 $-C(O)N(R^7)R^8$ 或 $-C(S)N(R^7)R^8$ 的本发明的化合物可以通过式(Ia)或(IIa)的化合物与适宜取代的异氰酸酯或异硫代氰酸酯反应来制备。

以上制备的以游离碱或酸形式存在的所有本发明的化合物可以通过用适宜的无机或有机碱或酸处理而转化为它们的药学可接受的盐。以上制备的化合物的盐可以通过标准技术转化为它们的游离碱或酸形式。可以理解，本发明化合物的所有的多晶型物、无定形形式、脱水物、水合物、溶剂化物和盐意在本发明的范围之内。

为了制备本发明的环糊精包合物，可以将式(I)和式(II)的脂氧素 A_4 类似物或在美国专利 5,441,951、美国专利 5,079,261、美国专利 5,648,512 和美国专利 6,048,897 中描述和要求的脂氧素 A_4 类似物，如在以上发明概述中定义的物质，溶于药理学上可接受的溶剂，例如溶于醇，优选乙醇，溶于酮，例如丙酮，或者溶于醚，例如二乙醚，并与 α -环糊精、 β -环糊精或 γ -环糊精，优选 α -环糊精的水溶液，在 20℃至 80℃下混合；或者可以将在以上发明概述中定义的作为它们的盐(例如 Na 或 K 盐)形式的水溶液的脂氧素 A_4 类似物的酸与环糊精混合，然后与等量的酸(例如 HCl 或 H_2SO_4)的溶液混合以得到对应的环糊精包合物。

此时或在冷却之后，分离结晶形式的对应的环糊精包合物。但是，

还可以通过在室温下进行相当长时间的搅拌(例如搅拌 1 小时至 14 天), 通过用环糊精水溶液处理而将如在以上发明概述中定义的油状和结晶的式(I)和/或式(II)的化合物转化成对应的环糊精包合物形式。然后可以通过抽吸掉溶剂并干燥而将包合物分离成固体, 自由流动的结晶。

用于本发明的环糊精可商购得到, 例如可以购自 Aldrich Chemical Co., 或者可以通过本领域技术人员已知的方法制备。例如参见 Croft, A.P.等, "Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins", Tetrahedron(1983), Vol. 39, No. 9, pp. 1417-1474。适宜的环糊精可以包括多种产生上述的式(I)和式(II)的化合物的包合物的环糊精。例如参见 J. E. F. Reynolds(ed.) Martindale, The Extra Pharmacopoeia 28th ed. The Pharmaceutical Press, London 1982, p. 333 和 389-390 和 O.-A. Neumueller(ed.), Roempps Chemie-Lexikon, 8. Aufl. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1981, p. 763-764, 841, 1053-1054。

通过选择适量的环糊精和水, 可以获得含有可重复含量有效物质的化学计量组成的新包合物。包合物可以无水吸湿的形式或含水但吸湿性较小的形式应用。环糊精与式(I)的化合物或式(II)的化合物的典型的摩尔比为 2:1(环糊精:化合物)。

提供以下特定的制备和实施例作为帮助实施本发明的指导, 其不意在对本发明的保护范围进行限定。

制备 1

式(B)和(D)的化合物

A. 室温下搅拌在丙酮(500 mL)中的 D-核糖(50g, 0.33 mol)的浆并加入浓硫酸(1.25 mL)。将反应混合物搅拌 30 分钟得到澄清溶液, 然后再搅拌 1 小时。用氢氧化钙(~ 7.0 g)将反应混合物的 pH 调节至大约 pH 7。用 C 盐滤垫过滤所得的浆。浓缩滤液得到 64.8g D-呋喃

核糖-3,4-丙酮化合物, 式(B)的化合物, 为一种浅色油, NMR:(CDCl₃) δ 1.30(s, 3H), 1.47(s, 3H) 2.05(s, 1), 3.7(m, 3H), 4.38(m, 1H), 4.56(d, 1H), 4.80(d, 1H), 4.96(d, 1H), 5.38(d, 1H) ppm。

B. 以类似的方式可以制备对应于式(B)的化合物的化合物。

C. 在冰浴中冷却在水(0.75 L)中的硼氢化钠(10.7g, 0.34 mol)的浆, 并用水(1.25 L)中的 D-呋喃核糖-3,4-丙酮化合物(64.6g, 0.34 mol)处理。将反应混合物搅拌大约 2 小时, 然后加入乙酸(~ 23 mL)以消耗过量的硼氢化物, 并调节 pH 至大约 pH 6。在冰浴中冷却反应混合物, 然后分部分加入高碘酸钠(72.7g, 0.34 mol)。将反应混合物于室温下搅拌大约 2 小时, 减压浓缩并用乙酸乙酯(3x)萃取。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯溶液, 用硫酸钠干燥, 并浓缩得到 47.4g(3,4-异亚丙基)赤藓糖, 式(D)的化合物, 为一种无色粘性油: NMR (DMSO) (1.22(s, 3H), 1.32(s, 3H), 3.28(d, 1H), 3.78(m, 2H), 4.38(d, 1H), 4.76(m, 1H), 5.12(m, 1H) ppm。

D. 以类似的方式制备其它式(D)的化合物。

制备 2

式(F)、式(G)、式(L)和式(M)的化合物

A. 将固体 L-鼠李糖水合物(100g, 0.55 mol)悬浮在丙酮和甲苯的 1:1 混合物(1 L)中并浓缩。用增大的较高浓度的甲苯重复此过程三次。将烧瓶置于高度真空下以除去痕量的甲苯。将无水残余物溶于丙酮(600 mL)并用甲氧基丙烯(68 mL, 0.71 mol)、吡啶翁甲苯磺酸盐(3 g)和 dl-10-樟脑磺酸(3 g)处理。将反应物于室温下搅拌大约 3 小时。通过在氨气中冒泡碱化反应混合物, 并通过过滤除去所得的固体。浓缩

滤液，将糖浆状液体溶于水，并用乙酸乙酯(3x)萃取。用水(2x)和盐不洗涤合并的有机层，干燥并浓缩得到 102 g (3,4-异亚丙基)鼠李糖，式(F)的化合物，为一种粘性油； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.32(m, 6H), 1.45(s, 3H), 3.92(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.59(d, 1H), 4.87(m, 1H), 5.2(s, 1H) ppm。

B. 在冰浴中将在水(600 mL)中的硼氢化钠(52g, 1.4 mmol)的浆冷却，并用水(900 mL)中的(3,4-异亚丙基)鼠李糖(78g, 0.38 mmol)处理。将反应混合物搅拌大约 5 小时，然后加入乙酸以消耗过量的硼氢化物，并调节 pH 至大约 pH 6(大约 130 mL)。在减压下浓缩水层。用乙酸乙酯(3x)萃取残余物(最少量的水)。干燥合并的有机层，并浓缩得到 70 g 5-(羟基甲基)-4-(1,2-二羟基丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环，式(G)的化合物，为一种无色粘性油； $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})\delta$ 1.23(d, 3H), 1.34(s, 3H), 1.47(s, 3H), 3.37(m, 1H), 3.7(m, 3H), 4.21(m, 1H), 4.42(m, 1H) ppm。

C. 用固体氢氧化钠(16g, 0.35 mol)处理在水中的 4-(羟基甲基)-5-(1,2-二羟基丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(63g, 0.33 mol)和碘乙酸钠(75g, 0.36 mol)的溶液。将反应混合物搅拌过夜，然后用乙酸乙酯和醚洗涤。浓缩水层。将所得的残余物溶于 DMF(20 mL)，并用碘甲烷(37 mL, 0.6 mol)处理。将所得的反应混合物搅拌过夜。用二体积的盐水稀释反应混合物，并用乙酸乙酯(6x)萃取。干燥合并的有机层，并浓缩得到 20 g 2-[[[(4S,5R)-5-(1,2-二羟基丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸，甲酯，式(L)的化合物，为一种无色粘性油； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.27(d, 3H), 1.38(s, 3H), 1.48(s, 3H), 3.57(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.8(m, 2H), 4.13(m, 2H), 4.4(m, 2H) ppm。

D. 用水(400 mL)稀释在丙酮(20 mL)中的 2-[[[(4S,5R)-5-(1,2-二羟

基丙基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 甲酯(20g, 72 mmol)的溶液, 并用固体高碘酸钠(26.13g, 122 mmol)处理。反应通过 TLC 分析并在搅拌 1 小时后完成。用乙酸乙酯(3x)萃取反应混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥并浓缩得到 12.6 g 2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 甲酯, 式(M)的化合物, 为浅黄色粘性油; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.38(s, 3H), 1.57(s, 3H), 3.75(m, 2H), 3.7(s, 3H), 4.08(m, 2H), 4.42(m, 1H), 4.54(m, 1H), 9.64(d, 1H) ppm。

E. 以类似的方式制备以下式(M)的化合物:

2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 乙酯;

2-[2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 乙酯;

2-[2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 甲酯;

2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 乙酯;

2-[2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 乙酯;

2-[2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 甲酯;

2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2-甲基-2-乙基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 乙酯;

2-[2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2-甲基-2-乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 乙酯;

2-[2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2-甲基-2-乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]

乙酸，甲酯；

2-[[[(4S,5S)-5-甲酰基-2-甲基-2-乙基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]

乙酸，叔丁酯；和

2-[2-[(4S,5S)-5-甲酰基-2-甲基-2-乙基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]

乙酸，叔丁酯。

制备 3

式(O)、式(P)和式(Q)的化合物

A. 在氮气氛围下，在 3.0 L 4 颈圆底烧瓶中机械搅拌在无水四氢呋喃(THF)(1.0 L)中的戊-2-烯-4-炔-1-醇(58g, 0.7 mol)的溶液，并在干冰/2-丙醇浴中冷却，同时以保持温度低于-20℃的速率加入在己烷(0.35 L, 2M, 0.77 mol)中的正丁基锂的溶液。20 分钟后，加入纯氯三甲基硅烷(93g, 0.77 mol)。20 分钟后，在保持温度低于-20℃的速率加入在己烷(0.35 L, 2M, 0.77 mol)中的正丁基锂溶液。10 分钟后加入纯氯三甲基硅烷(93g, 0.77 mol)。将反应物在室温下加热 1 小时。用饱和氯化钠处理反应物，并用己烷稀释。用己烷洗涤水层。用水和盐水洗涤合并的有机萃取，干燥并浓缩。将残余物溶于 THF(~690 mL)，用 1N 盐酸(75 mL)处理并搅拌过夜。分离水层，并用醚洗涤。用水(3x)和盐水洗涤合并的有机层，干燥并浓缩得到 106 g 油。将残余物于真空下蒸馏通过 15 cm 夹套柱，以得到 72.6 g 5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔-1-醇，式(O)的化合物，为接近无色的油：b.p. 71-77°C / 0.4 mm Hg; ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃)(0.18(s, 9H), 1.7(bs, 1H), 4.18(d, 2H), 5.75(d, 1H), 6.29(dm, 1H) ppm。

B. 在氮气氛围下将 N-溴琥珀酰亚胺(85.3g, 0.48 mol)分部分加到接近均一的在二氯甲烷(600 mL)中的三苯基膦(128.2g, 0.49 mol)和 5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔-1-醇(72.5g, 0.47 mol)的溶液，并在干冰

/2-异丙醇浴中冷却至最初低于-20℃的温度。通过调节加入速率使反应混合物的内部温度保持在-10℃至0℃。将此浴加热至室温。2小时后，完成反应。真空下将反应混合物浓缩至浓稠的糊，并将残余物与己烷(250 mL)一起研制。将悬浮液过滤，并用己烷(10 x 150 mL)冲洗固体和硅胶。在真空下浓缩滤液(30℃/60 mtorr)得到 44 g(89%产率)的 1-溴-5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔，式(P)的化合物，为一种灰黄色油：¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃)(0.19(s, 9H), 3.95(d, 2H), 5.75(d, 1H), 6.31(dt, 1H) ppm。

C. 将三苯基磷(64.1g, 0.244 mol)加到在甲苯(204 mL)中的 1-溴-5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔(44.26g, 0.204 mol)的溶液。在室温和氮气氛下搅拌混合物。3天后用甲基叔丁基醚(408 mL)稀释悬浮液，在室温下搅拌1小时，并通过过滤收集沉淀。用甲基叔丁基醚洗涤滤饼，并在真空和30℃下干燥得到79 g 5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔基三苯基-磷溴化物，式(Q)的化合物，为一种米色粉末：¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃)(0.14(s, 9H), 5.08(dd, 2H), 5.91(dt, 1H), 6.22(dd, 1H), 7.6-8.0(m, 15 H); 计算值: C₂₆H₂₈BrPSi 要求 C 65.13, H 5.89, Br 16.66, P 6.46; 实测值: C 64.95, H 5.78, Br 16.96, P 6.31。

D. 可以类似的方式制备式(Q)的化合物。

制备 4

式(R)、式(T)、式(U)、式(V)、式(L)、式(MM)和式(NN)的化合物

A. 在氮气氛下搅拌在 THF(1 L)中的 5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔基三苯基-磷溴化物(115g, 0.24 mol)的浆，在干冰/2-丙醇浴中冷却，并通过滴加在己烷(2M, 120 mL, 0.24 mol)中的正丁基锂的溶液进行处理。大约5分钟后，除去冷却浴，并将反应混合物的温度升至

<0°C(内部)。将反应混合物再次置于干冰/2-丙醇浴。将反应混合物搅拌，同时滴加在 200 mL THF 中的(2,3-异亚丙基)赤藓糖(36.6g, 0.23 mol)的溶液。将反应混合物于室温下加热过夜。然后用干冰/2-丙醇冷却，并用饱和 NH_4Cl 处理。用乙酸乙酯洗涤所得的水层。合并有机层，并用水和盐水溶液洗涤，干燥，用硅胶处理并浓缩。将己烷/乙酸乙酯(3:1)加到混合物以沉淀杂质，并将溶液过滤和浓缩。用醚和己烷(1:1)、硅胶处理所得的残余物，过滤并浓缩得到 50 g 产物。通过硅胶色谱法纯化，梯度使用在己烷中的醚得到 13.9 g (4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-4-(羟基甲基)-1,3-二氧戊环和(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-4-(羟基甲基)-1,3-二氧戊环，式(R)的化合物的混合物，仅(1Z,3E)异构体的 NMR: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.1(s, 9H), 1.22(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.6(m, 1H), 3.36(m, 2H), 4.12(m, 1H), 4.93(m, 1H), 5.4(t, 1H), 5.51(d, 1H), 6.03(t, 1H), 6.67(dd, 1H) ppm。

B. 在冰浴中冷却在 150 mL THF 中的(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-4-(羟基甲基)-1,3-二氧戊环和(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-4-(羟基甲基)-1,3-二氧戊环(14g, 50 mmol)的混合物和溴乙酸叔丁酯(9.6 mL, 65 mmol)的溶液，并用固体氢化钠(60%, 2.5g, 65 mmol)处理。将浆在室温下加热过夜。反应通过 TLC 分析，并完成大约 40%。然后在 63°C 油浴中将反应物处理大约 7 小时。将反应混合物冷却，并将其倾入冰、乙酸乙酯和饱和氯化铵的混合物。用乙酸乙酯(2x)洗涤水层。用水和盐水溶液洗涤合并的有机层，干燥，用硅胶处理并浓缩。通过硅胶色谱法处理，梯度使用在己烷中的醚得到 5.2g 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸，1,1-二甲基乙酯和

2-[[[(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 1,1-二甲基乙酯, 式(T)的化合物的混合物; 仅(1Z, 3E)异构体的 NMR: ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.01(s, 9H), 1.22(s, 3H), 1.28(s, 9H), 1.38(s, 3H), 3.33(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.25(m, 1H), 4.9(m, 1H), 5.35(m, 1H), 5.48(dd, 1H), 6.0(t, 1H), 6.72(dd, 1H) ppm。

C. 用碘处理在二氯甲烷中的 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 1,1-二甲基乙酯和 2-[[[(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 1,1-二甲基乙酯的混合物的溶液直至保持红颜色。使混合物静置过夜。NMR 分析表明完全转化。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 的水溶液处理反应物, 并用水和盐水洗涤, 干燥, 用硅胶处理, 并浓缩得到 4.3g 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 1,1-二甲基乙酯, 式(U)的化合物, 为一种粘性油; ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.01(s, 9H), 1.22(s, 3H), 1.28(s, 9H), 1.38(s, 3H), 3.33(m, 2H), 3.80(m, 2H), 4.25(m, 1H), 4.5(m, 1H), 5.43(m, 1H), 5.58(dd, 1H), 6.23(dd, 1H), 6.44(dd, 1H) ppm。

D. 以类似的方式并使用式(LL)的化合物制备式(MM)的化合物:

1,1-二甲基乙基 {[(2S,3R)-3-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-1,4-二氧杂螺[4,5]dec-2-基]甲氧基}乙酸酯, $[\alpha]_D=-14.351(10.566 \text{ mg/cc, 在 MeOH 中})$; ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.15(s, 9H), 1.3(m, 2H), 1.4(s, 9H), 1.6(m, 8H), 3.45(m, 2H), 3.92(m, 2H), 4.34(m, 1H), 4.62(m, 1H), 5.54(d, 1H), 5.72(dd, 1H), 6.26(dd, 1H), 6.56(dd, 1H) ppm。

E. A solution of 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 1,1-二甲基乙酯 in THF was treated with a solution of tetrabutylammonium fluoride in THF in portions. The reaction 混合物 was then stirred overnight. The reaction 混合物 was diluted with 水和 1 N NaOH solution(1:1) and stirred overnight. The reaction 混合物 was poured into a 混合物 of 乙酸乙酯 and saturated ammonium chloride. The aqueous layer was washed with 乙酸乙酯(2x). The combined organic layers were washed with 水和 brine solution, dried, treated with silica gel 和 concentrated to give 2.8 g of 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, a 化合物 of 式(V), as an oil: ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.37(s, 3H), 1.46(s, 3H), 3.06(s, 1H), 3.49(m, 2H), 4.06(m, 2H), 4.37(m, 1H), 4.65(t, 1H), 5.54(d, 1H), 5.66(dd, 1H), 6.28(dd, 1H), 6.58(dd, 1H) ppm.

F. 以类似的方式并使用式(MM)的化合物, 制备式(NN)的化合物:

1,1,-二甲基乙基 {[(2S,3R)-3-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-1,4-二氧杂螺[4,5]dec-2-基]甲氧基]乙酸酯, ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.3(m, 2H), 1.4(s, 9H), 1.6(m, 8H), 3.02(m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.96(m, 2H), 4.38(q, 1H), 4.66(t, 1H), 5.54(dd, 1H), 5.78(dd, 1H), 6.33(dd, 1H), 6.65(dd, 1H) ppm.

G. 在冰浴中冷却在 THF 中的 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸的溶液, 并分部分用在 THF 中的三甲基甲硅烷基重氮甲烷的溶液处理。用乙酸分解过量的重氮甲烷, 用醚稀释混合物, 并用水、饱和碳酸氢钠、水(2x)和盐水洗涤, 干燥, 用硅胶处理并浓缩。用硅胶色谱法纯化, 梯度使用在己烷中的醚得到 0.9 g 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔

基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 甲酯, 式(W)的化合物, 为一种油: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.37(s, 3H), 1.51(s, 3H), 3.06(s, 1H), 3.49(m, 2H), 3.74(s, 3H), 4.16(m, 2H), 4.42(m, 1H), 4.65(t, 1H), 5.60(dd, 1H), 5.79(dd, 1H), 6.33(dd, 1H), 6.65(dd, 1H) ppm。

H. 以与上述类似的方式, 制备对应于式(W)的化合物的化合物。

2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 乙酯;

2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 叔丁酯;

2-[2-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 乙酯;

2-[2-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 叔丁酯;

2-[2-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]乙氧基]乙酸, 甲酯;

2-[3-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]丙氧基]乙酸, 乙酯;

2-[3-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]丙氧基]乙酸, 叔丁酯;

2-[3-[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]丙氧基]乙酸, 甲酯;

4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]丁酸, 乙酯;

4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]丁酸, 叔丁酯;

4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊

环-4-基]甲氧基]丁酸，乙酯；和

4-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]丁酸，叔丁酯。

制备 5

式(Ta)和式(Ua)的化合物

A. 在氮气氛下搅拌在 THF(120 mL)中的 5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔基三苯基-磷溴化物，式(Q)的化合物(8.5g, 17.7 mmol)的浆，在干冰/乙腈浴中冷却，并通过滴加在己烷中的正丁基锂溶液(2M, 8 mL, 16 mmol)进行处理。用冰浴代替干冰浴，并将反应混合物搅拌大约 15 分钟，直至得到均一的混合物。代替干冰浴，并用 60 mL THF 中的 2-[[[(4S,5S)-5-甲酰基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸，甲酯，式(M)的化合物(3.7g, 16 mmol)的溶液处理。在干冰浴中将反应混合物搅拌 1 小时，然后用冰浴替干冰浴。1 小时后，用醚和一元磷酸钾稀释反应混合物。用醚洗涤水层。用水和盐水洗涤合并的有机层，干燥，通过 C 盐滤垫过滤，并浓缩。将己烷/乙酸乙酯(~3:1 混合物)加到残余物以沉淀杂质。将残余物过滤并浓缩。用醚和己烷(1:1)处理所得的残余物，然后用硅胶处理，过滤并浓缩得到 9.2 g 三苯基磷氧化物和 2-[[[(4S,5R)-5-[(1Z,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸，甲酯，式(Ta)的化合物的 1:3 混合物；¹H NMR(CDCl₃)δ 0.01(s, 9H), 1.2(s, 3H), 1.33(s, 3H), 3.33(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.90(m, 2H), 4.25(m, 1H), 4.88(m, 1H), 5.32(t, 1H), 5.48(d, 1H), 5.98(t, 1H), 6.68(dd, 1H) ppm(仅酯的 NMR)。

B. 用足量的碘处理在二氯甲烷中的以上残余物的溶液以保持红色，并在光下静置 3 小时。然后用饱和次硫酸钠水溶液处理反应混合物，用硫酸钠干燥，用硅胶滤垫过滤，并浓缩得到 4.53 g 产物，用硅

胶进行色谱处理，梯度使用 5-100%在己烷中的醚，得到 2.74g 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸，甲酯，式(Ua)的化合物；¹H NMR(CDCl₃)δ 0.01(s, 9H), 1.18(s, 3H), 1.33(s, 3H), 3.3(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.90(m, 2H), 4.25(m, 1H), 4.48(m, 1H), 5.46(m, 1H), 5.58(dd, 1H), 6.14(t, 1H), 6.44(dd, 1H) ppm。

C. 以类似的方式可以制备其它式(Ua)的化合物。

制备 6

式(Y)、式(Z)、式(AA)、式(BB)、式(CC)和式(DD)的化合物

A. 将草酰氯(60 mL, 686 mmol)和二甲基甲酰胺(DMF)(8 滴，计算)加到在二氯甲烷(500 mL)中的 2-(4-氟苯氧基)乙酸(97.3g, 572 mmol)的搅拌的悬浮液。22 小时后，在真空下浓缩混合物得到 108 g 2-(4-氟苯氧基)乙酸氯化物，式(Y)的化合物，为一种定量产率的黄色油；¹H NMR(CDCl₃)δ 4.90(s, 2H), 6.84(m, 2H), 6.99(m, 2H) ppm。

B. 将 2-(4-氟苯氧基)乙酸氯化物缓慢加到在饱和 K₂CO₃ 和乙酸乙酯(375 mL)中的 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(55.80g, 572 mmol)的搅拌的悬浮液。发生中等放热反应(较大规模的反应用冰浴冷却)，20 分钟后用水和醚分配反应混合物。用 1 M HCl 和饱和 NaCl 洗涤醚层，并用 MgSO₄ 干燥。过滤干燥的溶液，并在真空下浓缩得到 N-甲氧基-N-甲基-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺，式(Z)的化合物，为一种黄色油，其凝固成为米色结晶固体，113.05g(73 %产率来自原料酸)；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) (3.21(s, 3H), 3.73(s, 3H), 4.75(s, 2H), 6.87(m, 2H), 6.95(m, 2H) ppm。

C. 将乙炔基溴化镁的溶液(0.5 M, 在 THF 中, 508 mL, 254 mmol) 作为沿烧瓶侧面的液流缓慢加到冰水冷却的在 THF(100 mL)中的 N-甲氧基-N-甲基-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺(20.00g, 74 mmol)的溶液。0 °C 下再过 30 分钟后, 将反应混合物倾入剧烈搅拌的 1M NaH₂SO₄(1700 mL)和醚(1 L)的混合物。进行分层, 然后用醚(700 mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。通过用硅胶塞(10 cm x 3 cm)洗脱纯化残余物, 使用 1:4 醚:石油醚, 得到 27.65 g(91 %产率) 4-(4-氟苯氧基)-1-丁炔-3-酮, 式(AA)的化合物, 为一种黄色熔化固体; ¹H NMR(CDCl₃)δ 3.40(s, 1H), 4.70(s, 2H), 6.85(m, 2H), 7.0(t, 2H) ppm。

D. 在真空下将 R-Alpine-Borane®(0.5 M, 在 THF 中, 930 mL, 465 mmol)的溶液干燥得到大约 150 g 稠糖浆。加入 4-(4-氟苯氧基)-1-丁炔-3-酮(27.6g, 155 mmol), 并在观察到放热反应时用冰/水浴冷却反应混合物, 然后加热至室温。2 天后, 将反应混合物冷却至 0 °C, 并加入乙醛(26 mL, 465 mmol)以终止过量试剂反应。在室温下搅拌 2 小时后, 将反应混合物置于真空下, 并首先在 0 °C 下搅拌 1 小时, 然后在 65 °C 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并在氮气氛下加入醚(300 mL)。在 0 °C 下滴加乙醇胺(30 mL, 465 mmol), 并将所得的反应混合物于冰箱中储存过夜。过滤除去所得的沉淀, 并用冷醚洗涤。在真空下浓缩合并的滤液。在 2.5L 硅胶柱上进行快速色谱法纯化粗产物, 用在己烷中的 10-25%乙酸乙酯作为洗脱剂得到 27g (3S)-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁炔, 式(BB)的化合物, 定量产率; ¹H NMR(CDCl₃)δ 2.56(s, 1H), 4.10(m, 2H), 4.78(m, 1H), 6.85(m, 2H), 7.0(m, 2H)。根据它的 3,5-二硝基苯甲酰基酯的手性 HPLC 测定此物质为大约 64% ee(见以下)。

E. -5°C 至 0°C 下往在二氯甲烷(1 L)中的(3S)-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁炔(估计 490 mmol)的溶液加入 3,5-二硝基苯甲酰氯(125g, 539 mmol), 然后缓慢加入三乙基胺(10.8 mL, 77 mmol)和催化量的二甲基氨基吡啶(DMAP)(20 mg)。将混合物于室温下搅拌 40 分钟后, 用二氯甲烷和 NaHCO_3 水溶液小心地分配反应混合物。用二氯甲烷萃取水层, 用水和盐水洗涤合并的有机层, 并用 Na_2SO_4 干燥。通过硅胶滤垫和二氯甲烷过滤溶液, 得到粗产物, 为一种褐色固体。用甲醇: 乙酸的 99:1 混合物(5 L)进行快速再结晶得到 101g 对映体异构丰富的产物, (3S)-4-(4-氟苯氧基)-3-(3',5'-二硝基苯甲酰基)氧-1-丁炔, 式(BBa)的化合物, 为绒毛状白色针。通过分析 HPLC 测定此物质具有大于 98% ee, 它使用 Diacel Chiralpak AD®(4.6 X 250 mm, 60% 2-丙醇/己烷, 1 mL/min), 分离(R)(11.5 min)和 the(S)(19.3 min)对映异构体; ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.65(s, 1H), 4.40(m, 2H), 6.05(m, 1H), 6.90(m, 2H), 7.0(t, 2H), 9.15(s, 2H), 9.25(s, 1H) ppm。

F. 往在 THF(115 mL)中的(3S)-4-(4-氟苯氧基)-3-(3',5'-二硝基苯甲酰基)氧-1-丁炔(10.35g, 98% ee, 27.6 mmol)的溶液加入甲醇(115 mL)和 K_2CO_3 (0.58 g)。搅拌 3.5 小时后, 用乙酸(2 mL)终止反应混合物反应。蒸发溶剂, 并过滤所得的浆, 并用醚洗涤固体。将滤液浓缩, 并重复过滤/醚洗涤顺序。浓缩得到 4.02 g (3S)-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁炔(98% ee), 式(BB)的化合物; ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.56(s, 1H), 4.10(m, 2H), 4.78(m, 1H), 6.85(m, 2H), 7.0(m, 2H)。

G. 室温下搅拌在丙酮(70 mL)中的(3S)-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁炔(2.5g, 14 mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(NBS)(2.74g, 15.4 mmol)和 AgNO_3 (0.12g, 0.7 mmol)的混合物。灰色的溶液在 30 分钟后变浑浊。在真空下浓缩混合物, 将通过硅胶塞(1 x 5 cm)过滤所得的残余物,

用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱得到(3S)-1-溴-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁炔, 式(CC)的化合物, 为一种含有一些乙酸乙酯的灰黄色油, 4.75 g(定量); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 3.95-4.15(m, 2H), 4.75(m, 1H), 6.86(m, 2H), 6.97(m, 2H) ppm。

H. 将 AlCl_3 (2.79g, 21 mmol) 分部分加到氢化锂铝(LAH) (1.06g, 28 mmol) 和醚(70 mL) 的混合物。小心地加入在醚(10 mL) 中的(3S)-1-溴-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁炔(14 mmol) 的溶液。观察到剧烈反应和气体产生。用温水浴将混合物加热回流 30 分钟。然后将反应混合物冷却至 0°C , 并用 2.8 mL 水(缓慢, 剧烈反应)、2.8 mL 15% NaOH 和最后 8.4 mL 水处理。然后将所得的悬浮液搅拌 10 分钟, 过滤, 并用 THF 和醚洗涤固体。将溶液于真空下浓缩得到 2.94 g(两步 81 %产率) 的(1Z, 3S)-1-溴-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁烯, 式(DD) 的化合物; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 2.41(t, 1H), 3.85(dd, 1H), 3.99(dd, 1H), 4.50(m, 1H), 6.31(dd, 1H), 6.52(dd, 1H), 6.83(m, 2H), 6.97(t, 2H) ppm。

I. 以类似的方式制备其它式(DD) 的化合物:

制备 7

式(EE) 的化合物

A. 在火焰干燥的烧瓶中, 通过在氩气中冒泡 45 分钟而小心地将(1Z, 3S)-1-溴-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁烯(0.84g, 3 mmol)、四(三苯基磷)钼(0)(0.13g, 0.2 mmol) 和在 THF(50 mL) 中的碘化铜(I) (60 mg, 0.3 mmol) 和二乙基胺(5 mL, 48 mmol) 的溶液去氧。搅拌反应物, 并加入已在氩中冒泡 45 分钟而去氧的在 THF(50 mL) 中的 2-[[[(4S, 5R)-5-[(1E, 3E)-1,3-己二烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 甲酯, (0.9g, 3.2 mmol) 的溶液。4 小时后, 反应完成。用己烷稀释反应

混合物，过滤通过硅胶滤垫，并用醚洗洗硅胶。将合并的滤液浓缩得到一种油。使用 20-75%梯度的在己烷中的醚进行色谱纯化得到 1.1g 2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E,6Z,8S)-8-羟基-9-(4-氟苯氧基)-1,3,6-壬三烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸，甲酯，式(EE)的化合物，为一种油；¹H NMR(CDCl₃)δ 1.37(s, 3H), 1.5(s, 3H), 3.52(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.83(m, 2H), 4.13(m, 2H), 4.44(m, 1H), 5.74(m, 1H), 5.76(m, 2H), 6.05(m, 1H), 6.17(m, 1H), 6.29(m, 1H), 6.58(dd, 1H), 6.88(m, 4 H) ppm。

B. 以类似的方式制备式(EE)的化合物。

制备 8

式(GG)的化合物

A. 在氮气氛下搅拌在新鲜蒸馏的环己酮(330 g)中的硫酸铜(175g, 1.09 mol, 2 eq)和鼠李糖水合物(100g, 0.55 mol)的浆，同时立即加入浓硫酸(1.5 mL)。将反应混合物加热至大约 29°C 内部温度。将反应混合物搅拌过夜。反应通过 TLC(乙酸乙酯)分析并发生完全。用 C 盐滤垫过滤反应混合物，并用乙酸乙酯洗涤固体。用在约 1.5mL 浓氢氧化铵处理滤液至 pH 7，并通过过滤除去所得的固体。在减压下浓缩滤液得到无色油。将残余物溶于醚，用己烷处理，并静置过夜。通过过滤分离所得的固体，并干燥得到 92.3g(0.31 mol, 57%)的 (2R,3R)-3-(1,2-二羟基丙基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-甲醛，为一种米色固体：[α]_D = +0.457(10.485 mg/cc MeOH)；¹H NMR(CDCl₃)δ 1.34(d, 3H), 1.40(m, 2H), 1.6(m, 8H), 2.78(d, 1H), 3.0(s, 1 H), 3.9(m, 1H), 4.07(m, 1H), 4.6(d, 1H), 4.9(m, 1H), 5.4(s, 1H) ppm。

B. 以类似的方式制备其它式(GG)的化合物。

制备 9

式(HH)的化合物

A. 在冰浴中将在甲醇(400 mL)中的硼氢化钠(34.2g, 0.9 mol)的浆冷却, 并用溶于 200 mL 甲醇的(2R,3R)-3-(1,2-二羟基丙基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2-甲醛(92g, 0.27 mol)处理。将反应混合物搅拌大约 4 小时。完成反应, 加入乙酸以消耗过量的硼氢化物, 并调节 pH 至大约 6(大约 120 mL)。将反应混合物浓缩并溶于乙酸乙酯。过滤除去所得的固体。干燥合并的滤液, 并浓缩得到微黄色粘性油。将残余物溶于醚, 并用己烷处理以沉淀产物。过滤分离固体, 并干燥得到 81.2g(2R,3S)(2-(1-羟基乙基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2,3-二甲醇, 为一种米色固体: $[\alpha]_D^{25} = +5.494$ (10.119 mg/cc MeOH); ^1H NMR(CD_3OD) (1.28(d, 3H), 1.43(m, 2H), 1.7(m, 8H), 3.42(dd, 1H), 3.7(m, 3H), 4.25(m, 1H), 4.42(dd, 1H) ppm。

B. 以类似的方式制备其它式(HH)的化合物。

制备 10

式(JJ)的化合物

A. 机械搅拌在 1L 甲苯中的(2R,3S)(2-(1-羟基乙基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸烷-2,3-二甲醇(81g, 0.32 mol)和叔丁基溴乙酸酯(77g, 0.39 mol, 1.2 eq)的混合物, 同时加入 80 mL 在水(25wt%)中的氢氧化钠加入相转移催化剂, 四丁基硫酸铵(7.8g, 23 mmol, 0.07 eq), 将反应混合物搅拌过夜, 并用 TLC 监测。用乙酸乙酯和饱和一元磷酸钾水溶液稀释反应混合物。干燥合并的有机层, 并浓缩得到一种澄清的油。在 1Kg 硅胶上使用分步梯度的 20%在己烷中的醚、50%在己烷中的醚和醚进行色谱处理得到 34 g 纯产物和 38 g 杂质馏分。梯度应用在己烷中的

醚色谱处理混合馏分得到纯馏分，并纯馏分与先前的馏分合并得到 50.8 g(44%)1,1-二甲基乙基[[*(2S,3R)* 3-(1,3-二羟基丙基)-1,4-二氧杂螺[4,5]dec-2-基]甲氧基]乙酸，为一种油： $[\alpha]_D^{25} = +8.587$ (10.301 mg/cc MeOH)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.24(d, 3H), 1.35(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.6(m, 8H), 3.6(m, 2H), 3.8(m, 2H), 3.95(m, 2H), 4.32(m, 1H), 4.4(m, 1H) ppm。

B. 以类似的方式制备其它式(JJ)的化合物。

制备 11

式(KK)的化合物

A. 用在水(1.2 L)中的高碘酸盐(50g, 235 mmol, 1.7 eq)溶液处理在丙酮(350 mL)中的 1,1-二甲基乙基[[*(2S,3R)* 3-(1,3-二羟基丙基)-1,4-二氧杂螺[4,5]癸-2-基]甲氧基]乙酸酯(50g, 138 mmol)的溶液。在氮气氛围下剧烈搅拌反应混合物，并用 TLC 监测。大约 4 小时后，通过 TLC 分析反应完全。在减压和不加热情况下除去丙酮。用乙酸乙酯(3x 500 mL)萃取反应混合物。干燥合并的

The reaction 混合物 was extracted with 乙酸乙酯(3x 500 mL). The combined organic layers were dried 和 concentrated under reduced pressure without heating to give 40 g of 1,1-二甲基乙基 [[*(2S,3S)* 3-甲酰基-1,4-二氧杂螺[4,5]dec-2-基]甲氧基]acetate as a clear oil: $[\alpha]_D^{25} = -1.142$ (10.147 mg/cc in MeOH); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.38(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.61(m, 8H), 1.73(m, 2H), 3.52(dd, 1 H), 3.72(dd, 1 H), 3.88(s, 2H), 4.38(dd, 1 H), 4.52(m, 1H), 9.62(s, 1H) ppm。

B. 以类似的方式, other 化合物 s of 式(KK) are prepared.

制备 12

式(LL)的化合物

A. 氮气氛围下搅拌在 THF(875 mL)中的 5-三甲基甲硅烷基戊-2-烯-4-炔基三苯基-磷溴化物, 式(Q)的化合物的, (67.1g, 0.14 mol)的浆, 在干冰乙腈浴(-30°C 内部)中冷却, 并通过滴加正丁基锂溶液(66.5 mL, 0.133 mol, 2M, 在己烷中)进行处理。用冰浴代替干冰浴, 并将反应物搅拌大约 15 分钟, 直至得到均一、红色混合物。代替干冰浴并将反应混合物冷却至-30°C。用在 125 mL THF 中的 1,1-二甲基乙基[[(2S,3S)-3-甲酰基-1,4-二氧杂螺[4,5]癸-2-基]甲氧基]乙酸酯(40g, 0.127 mol)的溶液处理反应混合物。用干冰浴将反应混合物搅拌 1 小时。当内部温度在大约-30°C 附近时, 用饱和磷酸钾(pH = 5)稀释反应混合物。用醚(3X)洗涤水层。用水和盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 用硅胶处理并浓缩。残余物用大约 3:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物稀释以沉淀杂质。将所得的浆过滤, 并用己烷/乙酸乙酯混合物洗涤固体。浓缩滤液。用醚和己烷(1:1)的混合物重复此过程, 并用硅胶处理得到 50.29 g 1,1-二甲基乙基[[(2S,3R)-3-[(1Z,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-1,4-二氧杂螺[4,5]癸-2-基]甲氧基]乙酸酯, 为一种油。产物的质子 NMR 分析表明为 E,Z-和 E,E-异构体的 2:1 混合物。可以从混合物中提取 Z,E 异构体的数据: ¹H NMR(CDC13)(0.15(s, 9H), 1.3(m, 2H), 1.4(s, 9H), 1.6(m, 8H), 3.45(m, 2H), 3.92(m, 2H), 4.34(m, 1H), 5.02(m, 1H), 5.48(dd, 1H), 5.6(d, 1H), 6.16(dd, 1H), 6.82(dd, 1H) ppm。

B. 以类似的方式制备其它式(KK)的化合物。

实施例 1

式(IIa)的化合物

A. 用 1 mL 1 N 盐酸处理在甲醇 (25 mL) 中的

2-[[[(4S,5R)-5-[(1E,3E,6Z,8S)-8-羟基-9-(4-氟苯氧基)-1,3,6-壬三烯-5-炔基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸, 甲酯, (1.1g, 1.8 mmol)的溶液, 并将反应物搅拌 2 天。将反应物的 pH 调节至中性。用制备反相半制备柱, 梯度采用在水中的乙腈进行纯化, 得到 1.1g (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 甲酯, 为一种油; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 3.67(m, 2H), 3.75(s, 3H), 3.83(m, 1H), 3.95(m, 1H), 4.13(m, 2H), 4.37(m, 1H), 4.58(m, 1H), 5.73(dd, 1H), 5.86(dd, 1H), 6.04(dt, 1H), 6.17(m, 1H), 6.40(m, 1H), 6.58(m, 1H), 6.9(m, 4H) ppm。

B. 以类似的方式制备以下式(IIa)的化合物的:

(5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 甲酯。

C. 用 1 N NaOH(aq)(4 mL, 4 mmol)处理在甲醇(20 mL)中的 (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 甲酯, (0.4g, 0.95 mmol)的溶液, 振荡并使其静置 3 小时。然后用饱和一磷酸钾处理反应混合物, 并将其倾入 HP20 柱。用在水中的甲醇进行梯度洗脱得到 0.35g (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 其在静置时凝固; $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ (3.63(m, 2H), 3.667(m, 1H), 3.91(m, 2H), 4.113(s, 2H), 4.150, (t, 1H), 4.498, (m, 1H), 5.762(dd, 1H), 5.953(dd, 1H), 6.003(dt, 1H), 6.202(dd, 1H), 6.380(dd, 1H), 6.596(dd, 1H), 6.928(m, 2H), 6.988(m, 2H) ppm。

D. 以类似的方式制备以下式(IIa)的化合物:

(5S,6S,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸。

E. 以与上述类似的方法制备以下式(II)的化合物:

(2E,5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基十六碳-2,7,9,13-四烯-11-炔酸;

(2E,5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基十六碳-2,7,9,13-四烯-11-炔酸, 甲酯;

(5R,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸;

(5R,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 甲酯;

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酰胺;

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-N,N-二甲基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酰胺;

(7S,8R,9E,11E,15E,17S)-18-(4-氟苯氧基)-7,8,17-三羟基-5-氧杂十八碳-9,11,15-三烯-13-炔酸;

(7S,8R,9E,11E,15E,17S)-18-(4-氟苯氧基)-7,8,17-三羟基-5-氧杂十八碳-9,11,15-三烯-13-炔酸, 甲酯;

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-硫杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸;

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氮杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸;

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,15-二羟基-6-(甲基氨基)-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸; 和

(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,15-二羟基-6-氨基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸。

F. 用适宜的酰化试剂，例如光气，在酸性条件下处理以上制备的式(IIa)的化合物得到以下化合物：

[[5-[(1E,3E,7E,9R)-10-(4-氟苯氧基)-9-羟基-1,3,7-癸三烯-5-炔基]-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基]甲氧基]乙酸；

[[5-[(1E,3E,7E,9R)-10-(4-氟苯氧基)-9-羟基-1,3,7-癸三烯-5-炔基]-2-氧代-1,3-氧杂硫烷-5-基]甲氧基]乙酸；和

[[5-[(1E,3E,7E,9R)-10-(4-氟苯氧基)-9-羟基-1,3,7-癸三烯-5-炔基]-2-氧代-5-噁唑烷基]甲氧基]乙酸。

实施例 2

式(IIb)的化合物

A. 搅拌在二乙基胺(50 mL)和 THF(800 mL)中的(1Z, 3S)-1-溴-4-(4-氟苯氧基)-3-羟基-1-丁烯(16.6g, 63 mmol)、固体四三苯基膦 Pd(0)(3.67g, 3 mmol)和碘化 Cu(I)(1.2g, 6.3 mmol)的溶液，在 90 分钟内使氩冒泡通过混合物而进行去氧。继续加入氩，同时在大约 3 小时内滴加在 200 mL THF 中的 1,1-二甲基乙基[[(2S,3R)-3-[(1Z,3E)-6-(三甲基甲硅烷基)-1,3-己二烯-5-炔基]-1,4-二氧杂螺[4,5]癸-2-基]甲氧基]乙酸酯(23g, 63 mmol)的类似去氧的溶液(氩冒泡)。通过 TLC 分析监测反应。再过大约 2 小时后，TLC 分析反应完全。用己烷(大约 400 mL)稀释反应混合物，用硅胶(大约 40 g)处理并过滤。用醚和己烷的 1:1 溶液洗涤固体。将滤液浓缩得到 36.8 g 油。将残余物溶于醚，用己烷处理，并静置一周。过滤通过硅胶滤垫而除去高度着色的物质，并用醚洗涤产物。将目标馏分浓缩得到一种油。通过在 1 Kg 硅胶上使用 15-50%梯度的在己烷中的醚进行色谱纯化，得到 16.9 g 1,1-二甲基乙基[[(2S, 3R)-3-[(1E,3E,7E,9S)-10-(4-氟苯氧基)-9-羟基-1,3,7-癸三烯-5-炔基]-1,4-二氧杂螺[4,5]dec-2-基]甲氧基]乙酸酯，为一种油：[α]_D

= -21.174(10.165 mg/cc, 在 MeOH 中); ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.3(m, 2H), 1.4(s, 9H), 1.6(m, 8H), 2.42(s, 1H), 3.5(d, 2H), 3.96(m, 4H), 4.38(q, 1H), 4.58(m, 1H), 4.66(t, 1H), 5.72(m, 1H), 5.78(dd, 1H), 6.03(m, 1H), 6.16(dd, 1H), 6.33(dd, 1H), 6.58(dd, 1H), 6.88(m, 4H) ppm。

B. 以类似的方式制备其它式(IIb)的化合物。

实施例 3

式(IIc)和式(IIId)的化合物

A. 用乙酸乙酯(50 mL)稀释在乙酸(50 mL)中的 1,1-二甲基乙基 [[(2S, 3R)-3-[(1E,3E,7E,9S)-10-(4-氟苯氧基)-9-羟基 1-1,3,7-癸三烯-5-炔基]-1,4-二氧杂螺[4,5]癸-2-基]甲氧基]乙酸酯(1g, 2.8 mmol)的溶液, 并在 55°C 油浴上放置 20 小时。TLC 分析表明反应完全。通过在高度真空下蒸馏而除去乙酸和乙酸乙酯。用水稀释残余物, 并用乙酸乙酯 (3x)萃取。用水、饱和碳酸钠水溶液、水和盐水溶液洗涤合并的有机层, 干燥并浓缩得到 0.9g 油。在 HP-20 柱上梯度使用在水中的甲醇进行色谱处理, 得到(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 叔丁酯(式(IIc)的化合物)。用 1 N 氢氧化钠溶液(2mL)处理合并的馏分并浓缩。大约 1 小时后用 TLC 检测反应完全, 并将其置于 HP20 柱。梯度使用在水中的甲醇进行色谱纯化, 得到 0.3 g(5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸; 其在静置时凝固; ^1H NMR(CD_3OD)(3.63(m, 2H), 3.667(m, 1H), 3.91(m, 2H), 4.113(s, 2H), 4.150, (t, 1H), 4.498, (m, 1H), 5.762(dd, 1H), 5.953(dd, 1H), 6.003(dt, 1H), 6.202(dd, 1H), 6.380(dd, 1H), 6.596(dd, 1H), 6.928(m, 2H), 6.988(m, 2H) ppm。

B. 以类似的方式制备其它式(IIc)和式(IId)的化合物。

实施例 4

式(I)的化合物

A. 由 10 g 锌制备活化的锌, 并使用 *Helv. Chim. Acta*(1987), Vol. 70, p. 1025) 所述的方法完成还原。将在甲醇中的 (5S,6R,7E,9E,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂十六碳-7,9,13-三烯-11-炔酸, 甲酯, (0.8g, 1.2 mmol)的溶液加到在 1:1 甲醇:水(45mL)中的活化锌的浆。在氮气氛下将烧瓶剧烈搅拌 24-60 小时。用 C 盐滤垫过滤混合物, 并用甲醇(3x25 mL)冲洗。用反相半制备柱, 梯度使用乙腈和水进行色谱法纯化, 得到 55mg(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸, 甲酯, 为一种油; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, *m* 乙醇-*d*₄)(3.62(*m*, 2H), 3.75(*s*, 3H), 3.93(*m*, 2H), 4.13(*m*, 3H), 4.58(*m*, 1H), 5.85(*m*, 2H), 6.14(*m*, 2H), 6.36(*m*, 2H), 6.77(*m*, 1H), 6.96(*m*, 5H) ppm。

B. 以类似的方式制备其它式(I)的化合物。

C. 用 1 N NaOH(aq)(25 μ L, 25 μ mol)处理在甲醇(6 mL)中的 (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸, 甲酯, (25 mg, 59 nMol)的溶液, 振荡并静置。反应完成时, 用饱和一磷酸钾处理反应物。在 HP20 柱上用甲醇水溶液梯度洗脱而进行色谱纯化, 得到 10mg (5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸; $^1\text{H NMR}$ (CD₃OD) (3.6(*m*, 3H), 3.88(*m*, 4H), 4.18(*m*, 1H), 4.52(*m*, 1H), 5.84(*m*, 2H), 6.03(*m*, 2H), 6.34(*m*, 2H),

6.74(m, 1H), 6.95(m, 5H) ppm。

D. 以与上述类似的方式制备以下式(I)的化合物:

(2E,5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基己-2,7,9,11,13-十戊烯酸;

(2E,5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基己-2,7,9,11,13-十戊烯酸, 甲酯;

(5R,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸;

(5R,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸, 甲酯;

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氧杂-7,9,11,13-六癸四烯酰胺;

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-N,N-二甲基-3-氧杂-7,9,11,13-六癸四烯酰胺;

(7S,8R,9E,11E,13Z,15E,17S)-18-(4-氟苯氧基)-7,8,17-三羟基-5-氧杂-9,11,13,15-八癸四烯酸;

(7S,8R,9E,11E,13Z,15E,17S)-18-(4-氟苯氧基)-7,8,17-三羟基-5-氧杂-9,11,13,15-八癸四烯酸; 甲酯;

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-硫杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸;

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,6,15-三羟基-3-氮杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸;

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,15-二羟基-6-(甲基氨基)-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸; 和

(5S,6R,7E,9E,11Z,13E,15S)-16-(4-氟苯氧基)-5,15-二羟基-6-氨基-3-氧杂-7,9,11,13-十六碳四烯酸。

实施例 5

此实施例例示用于口服的含本发明化合物的代表性药物组合物的制备,所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物;或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐:

A.成分	% wt./wt
本发明化合物	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

将以上成分混合并分散在硬壳明胶胶囊,各胶囊含 100mg,一个胶囊大约为每日的总剂量。

B.成分	% wt./wt
本发明化合物	20.0%
硬脂酸镁	0.9%
淀粉	8.6%
乳糖	69.6%
PVP(聚乙烯吡咯烷酮)	0.9%

将除了硬脂酸镁以外的以上成分合并,并用水作为制粒液体进行制粒。然后将配方干燥,与硬脂酸镁混合,并用适宜的制片机制成片剂。

C.成分	
本发明化合物	0.1 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g

聚山梨醇酯 80	1.0 g
水	q.s. 100 mL

将本发明化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400 和聚山梨醇酯 80。然后加入足量的水，并搅拌得到 100 mL 溶液，将其过滤并装瓶。

<u>D.成分</u>	% wt./wt.
本发明化合物	20.0%
花生油	78.0%
司盘 60	2.0%

将以上成分熔化，混合并填充到软弹性胶囊中。

<u>E.成分</u>	% wt./wt.
本发明化合物	1.0%
甲基或羧基甲基纤维素	2.0%
0.9%盐水	q.s. 100 mL

将本发明化合物溶于纤维素/盐水溶液，过滤并装瓶备用。

实施例 6

此实施例例示用于肠胃外给药的含本发明化合物的代表性药物配方的制备，所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐：

成分

本发明化合物	0.02 g
丙二醇	20.0 g

聚乙二醇 400	20.0 g
聚山梨醇酯 80	1.0 g
0.9%盐水溶液	q.s. 100 mL

将本发明化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400 和聚山梨醇酯 80。
然后加入足量的 0.9%盐水溶液,并搅拌得到 100 mL I.V.溶液,用 0.2μm
膜过滤器将其过滤,并在无菌条件下包装。

实施例 7

此实施例例示栓剂形式的包含本发明化合物的代表性药物组合物的制备,所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物;或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐:

<u>成分</u>	% wt./wt.
本发明化合物	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

将成分一起熔化,在蒸汽浴上混合,并倾入包含 2.5 g 总重的模子中。

实施例 8

此实施例例示用于吸入的包含本发明化合物的代表性药物配方的制备,所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物;或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐:

<u>成分</u>	% wt./wt.
微粒化的本发明化合物	1.0%

微粒化乳糖 99.0%

将成分研磨，混合并装在配备给药泵的吹入器中。

实施例 9

此实施例例示喷雾形式的包含本发明化合物的代表性药物配方的制备，所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐：

成分	% wt./wt.
本发明化合物	0.005%
水	89.995%
乙醇	10.000%

将本发明化合物溶于乙醇并与水混合。然后将配方包装在配备给药示的喷雾器中。

实施例 10

此实施例例示气溶胶形式的包含本发明化合物的代表性药物配方的制备，所述化合物为单一立体异构体、立体异构体的混合物或为立体异构体的外消旋混合物；或者为其环糊精包合物或为其药学可接受的盐：

成分	% wt./wt.
本发明化合物	0.10%
抛射剂 11/12	98.90%
油酸	1.00%

将本发明化合物分散在油酸和抛射剂中。然后将所得的混合物倾

入配备计量阀的气溶胶容器中。

实施例 11

(体外试验)

经上皮和经内皮移行试验

人脐带血管内皮细胞(HUVEC)培养物:

根据 Serhan, C.N.等, Biochemistry(1995), Vol. 34, No. 44, pp. 14509-14615 所公开的方法培养人脐带血管内皮细胞(HUVEC)。具体而言,将HUVEC用于通道1和2,通过胶原酶消化(0.1%胶原酶, CLS3; Worthington Biochem. Corp., Freehold, New Jersey)进行分离,并在明胶涂布(1%)的组织培养平板(Costar Corp., Cambridge, Massachusetts)上,在补充 15%小牛血清(BCS)、15% NU-血清(Collaborative Research Inc., Lexington, Massachusetts)、50 μ g/mL 内皮促分裂素(Biomedical Technologies Inc., Stoughton, Massachusetts), 8 单位/mL 肝素、50 单位/mL 青霉素和 50 μ g/mL 链霉素的 RPMI 1640 细胞培养基(BioWhittaker Inc., Walkersville, Maryland)中进行繁殖。关于移行试验,在表面积为 0.33 cm² 的明胶涂布(1%) 的聚碳酸酯渗透载体(插入物) (Costar Inc., Cambridge, MA)上接种 HUVEC 并使其生长至融合。

上皮细胞培养:

T84 细胞在补充 15 mM HEPES 缓冲液(pH 7.5)、14 mM NaHCO₃、40 μ g/mL 青霉素、8 μ g/mL 氨苄西林、90 μ g/mL 链霉素和 5%新生小牛血清(Dharmasathaphorn 等, 1990)的 1:1 的 Dulbecco 改良细胞培养基和 Hams F-12 培养基的混合物中生长。关于顶区至底侧区移行实验,单层在如 Parkos, C.A., 等, J. Clin. Invest.(1991), Vol. 88, pp. 1605-1612 T84 所述的表面积为 0.33 cm² 的胶原涂布的、聚碳酸酯渗透载体(插入物) (Costar Inc., Cambridge, MA)中生长。关于生理学指导

的、底侧区至顶区嗜中性白细胞移行实验，将 T84 细胞置于 Parkos, C.A.等人所述的已轻微涂布大鼠尾胶原的 0.33 cm^2 聚碳酸酯过滤器的下面。这允许反转的单层生长，从而允许嗜中性白细胞通过重力沉降在紧邻的上皮下隔室内。

试验：

从正常人志愿者中分离人多形核白细胞(PMN)，并将其以 5×10^7 细胞/mL 的浓度悬浮在改良的 Hanks 平衡盐溶液(HBSS)，此溶液不含 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ，含 10mM Hepes, pH 7.4, (Sigma)。在加入 PMN 之前，用 HBSS 充分清洗 T84 上皮或 HUVEC 内皮细胞单层以除去残余物血清组分。使 PMN 与浓度范围为 10^{-11} 至 10^{-7}M 的本发明的化合物在 25°C 下预接触 15 分钟。在将化学引诱剂(10 nM fMLP)加到相反(下部)隔室之后，在上隔室内通过将 PMN(40 μl)加到 HBSS(含有 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} , 160 μl)而进行迁移试验。清洗 PMN 至不含本发明的化合物，然后加到单层。在时间 0 时加入 PMN(1×10^6)。使迁移进行 60 分钟。所有的实验在 37°C 的环境下进行以确保内皮/上皮单层、溶液、塑料器皿等保持在均一的 37°C 温度下。通过分析 PMN 嗜苯胺蓝颗粒标记绿过氧化物酶(MPO)将迁移定量。在每次迁移试验之后，从单层表面广泛清洗非粘附的 PMN，并将由标准曲线估计的 PMN 细胞当量(PMN CE)评价为已横空单层的 PMN 的数量(即穿过单层至容器浴)。

本发明的化合物在此试验中测试时表现出抑制 PMN 迁移通过上皮细胞和血管内皮细胞极化单层的能力，它们是宿主防御和炎症的二个重要的免疫事件部位。

实施例 12

(体内试验)

趋化性试验

在新鲜制备的从健康志愿者提供的全血中获得的嗜中性白细胞(PMN)上进行趋化性实验。将血液凝血(肝素),低速离心并通过抽吸移出富含血小板的血浆。将所得的血液与等体积的减去 $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$, pH 7.4(PBS^{-/-})的磷酸盐缓冲盐水混合,并加入等体积的在 PBS^{-/-}中的 3% 右旋糖酐,并使其沉降。将富含白细胞的的上层(~25 mL)应用于 15 mL Ficoll-Hypaque 衬垫,并在 400g 和 18-22°C 下离心 30 分钟。抽吸上层,抽吸上层,并使 PMN 细胞丸粒发生低渗红细胞溶解。将 PMN 洗涤二次,并悬浮在离心管内的 1×10^7 细胞/mL 的减去 $\text{Ca}^{+2}/\text{Mg}^{+2}$ pH 7.4(HBSS^{-/-})的 Hank 平衡盐溶液中。加入 2.5 μM 钙黄绿素-AM(Molecular Probes cat #C3100),并将细胞于室温下培养 25 分钟,然后在 37°C 培养器中放置 5 分钟。然后将细胞离心,并用 HBSS^{-/-}洗涤二次以除去残余的钙黄绿素-AM。最后用 HBSS^{-/-} + 10 mM HEPES, pH 7.4 将嗜中性白细胞以 $2 \times 10^7/\text{mL}$ 的浓度再悬浮。

用特制的 96-孔平板进行趋化性试验。将 3 μm 过滤器结合到金属框中,并用环绕每孔的疏水面具进行选择涂布。此疏水面具允许将细胞直接加到过滤器的顶侧。将嗜中性白细胞(15 μL , 1.5×10^5 细胞/孔)加到 ChemoTx®平板(Cat #101-3)顶部。对于抑制研究,用本发明化合物将 PMN 预培养 15 分钟。在将 PMN 加到顶部隔室之前,将 30 μL 化学引诱剂(10 nM fMLP 或 10 nM LTB4 或 F-12 培养基(不含酚红)加到下隔室,然后将过滤器垫折至适当位置,并将 PMN 加到含 8-通道移液器的过滤器中。将试验平板在 5% CO_2 + 95%空气和 37°C 条件下培养 90 分钟。培养后,移出过滤器垫,并用 Victor II 平板读数器(485nm-激发/535nm 发射)对平板读数。测定已迁移通过过滤器至下隔室的荧光标记细胞。

本发明的化合物在此试验中表现出抑制嗜中性白细胞趋化性的能力。

实施例 13

(体内试验)

小鼠酵母聚糖诱导的腹膜炎模型

以下试验用于评价本发明的化合物抑制以细胞渗透进入局部区域为特征的炎症的能力。

通过静脉内、腹膜内、皮下或胃内递送将在 0.1%乙醇/PBS 赋形剂中的本发明化合物给予 6 只购自 Charles River Laboratories 的八周大 FVB 小鼠(平均 21g)。对于胃内研究,用动物喂食针递送 200 μ L 的各种化合物浓度。大约 45 分钟后,将 1 mL(1 mg/mL)酵母聚糖 A 注射至腹膜。在腹膜内注射 2.5 小时后,用过量剂量的异氟烷使小鼠安乐死,并收集 5 mL 含钙和镁的 PBS 的腹腔灌洗液。通过光学显微镜法对白细胞总数进行计数,并计算相对于赋形剂对照组的抑制百分率。关于对嗜中性白细胞、嗜酸性细胞、单核细胞和淋巴细胞的差示抑制作用,将~250,000 个细胞转移到载玻片上,并用 0.4% Wright Giemsa 染料染色,通过在显微镜(x40)下进行计数来作区分,并计算相对于赋形剂对照组的抑制百分率。

本发明的化合物在此试验中测试时表现出抑制炎症性细胞(即嗜中性白细胞、单核细胞和淋巴细胞)迁移进入腹膜的能力。因此,表明本发明的化合物用于在体内模型中治疗炎症性疾病。

实施例 14

(体内试验)

以下的试验可以与 Campbell, E.M.等, J. Immunol.(1998), Vol. 161, No. 12, p. 7047-7053 所述的类似方式进行。

所述试验利用以在完全 Freund 助剂中的可溶蟑螂抗原腹膜内敏化 CBA/J 小鼠。所述试验在每组/时间点使用 6-8 只动物,包括一组对照组。14 天后,再次通过鼻内给予可溶蟑螂抗原,随后在 3-5 天后

通过气管内注射蟑螂抗原来敏化小鼠。可以在初期后 48 小时对小鼠进行第二次气管内攻击。在最后的攻击前，过敏的动物接触 3 个剂量之一的本发明化合物。在攻击后 8 和 24 小时，检查小鼠的气道反应过度，并在支气管灌洗液(BAL)和组织部分监测白细胞亚组的累积。在气道内和气道周围发现相当数量的炎症，包括嗜酸性细胞时进行第二次攻击。此方案代表慢性哮喘发生的情况。此慢性阶段反应更为严重，具有明显更高水平的白细胞渗透和数量的协同增加以及嗜酸性细胞活化。这种炎症依赖 TH₂ 型免疫反应。这种分析允许鉴定本发明化合物是否可以减轻反应，即白细胞迁移和临床相关的气道生理。

除了以上的分析之外，可以用多种从研究中收集的样品，包括 BAL 液和肺组织进行进一步分析以确定本发明化合物减轻反应的方式。具体而言，可以分析 BAL 液体和肺组织匀浆中的细胞因子(IL-4、IL-5、IL10、IL-13、IL-18、TNF、IFN 等)水平(参见 Wu, W.等, Journal of Clinical Investigation(2000), Vol. 105, pp. 1455-1463)。

动物:

从 The Jackson Laboratory, (Bar Harbor, ME)或 Charles River Breeding Laboratories(Wilmington, MA)购进雌性 C57/BL6 小鼠，并保持在标准的不含病原体的条件下。除非另外指出，所有的材料购自 Sigma Chemical Company(St. Louis, MO)。

气道反应的敏化和诱导:

在第 0 天用在 IFA 中的 10 μ g 蟑螂过敏原(Bayer)使正常 C57/BL6 小鼠发生免疫。为了将反应局限于肺，在第 14 天鼻内给予小鼠在 10 μ l 稀释液中的 10 μ g 蟑螂过敏原。根据组织学检查，此最初的鼻内过敏原诱导少量细胞渗透进入小鼠的肺。然后在 6 天后(下文称为主要攻击反应)气管内给予小鼠在 50 μ l 无菌 PBS 中的 10 μ g 蟑螂过敏原或单

独的 PBS(赋形剂)。对赋形剂对照组和蟑螂过敏原攻击的小鼠的白细胞恢复程度进行组织学检查。仅蟑螂过敏原攻击的小鼠表现出显著的炎性反应,包括单核细胞和嗜酸性细胞渗透。给某些小鼠第二次气管内注射蟑螂过敏原(10 μ g, 50 μ L)或稀释液对照组,然后分析(第二再攻击反应)。在单独的研究中,通过在每次过敏原攻击之前 1 小时给予敏化小鼠腹膜内剂量的抗体(0.5 mL, 10⁶/mL 滴定量)来评价 MIP-1 α 和抗鼠嗜酸性细胞活化趋化因子多克隆抗体对蟑螂过敏原诱导的反应的作用。正常兔血清(NRS)用作对照。多克隆抗体先前已表明在体内阻断鼠嗜酸性细胞的趋化性。

气道机能亢进的测定:

使用先前在 Lukacs, N.W.等, J. Immunol.(1992), Vol. 13, pp. 501 中所述的特别为低潮气量设计的 Buxco 小鼠体积描记器(Buxco)测定气道机能亢进。简言之,用戊巴比妥钠麻醉待测试的小鼠,并通过具有 18-规格金属管的气管进行培养。然后用 Harvard 泵通风器(潮气量=0.4 mL, 频率= 120 次呼吸/分钟, 正末端补偿压 2.5-3.0cm H₂O)给小鼠通风,并在尾静脉内插入 27-规格针以注射醋甲胆碱攻击物。密闭体积描记器并通过计算机监测读数。由于盒是一个封闭的系统,肺体积的变化表现为盒压力(P_{box})的变化,通过差示传感器测定这种压力变化。系统用递送已知 2mL 体积的注射器校准。第二传感器用于测定在气管开处压力变化(P_{aw}),此压力变化参照箱体(即胸膜压力,用于测定透过肺的压力(P_{tp} = P_{aw}-P_{box})。在 20 cm H₂O 的恒定压力下校准气管传感器。由 Buxco 软件,通过在体积曲线上的二个时间点将压力的变化(P_{tp})除以流量(F)的变化来计算阻抗($\delta P_{tp}/\delta F$; 单位 = cm H₂O/mL/s),所述计算以吸气体积的百分率为基础。一旦小鼠钩住盒,则在获取读数之前对其通风 5 分钟。一旦基线水平稳定并获得最初读数,则通过尾静脉插入的导管给予醋甲胆碱攻击。在确定剂量-反应

曲线(0.001 to 0.5 mg)之后, 选择最佳剂量(0.1 mg 醋甲胆碱)用于此研究全部剩余实验部分。在醋甲胆碱攻击之后, 监测反应并将最大气道阻抗记录为气道机能亢进的测定值。

本发明的化合物在以上试验中测试时表现出降低哮喘动物模型的气道阻抗的能力。

虽然参照特定的实施方案描述了本发明, 但本领域技术人员应该理解可以在不背离本发明的真实精神和范围的情况下完成多种修改, 并可以取代等同物。此外, 可以完成多种改型来使特定的情况、材料、物质组成、处理、处理步骤适应本发明的目的、精神和范围。所有这些改型意在所附的权利要求的保护范围之内。