

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号
CN 1023013C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 87102672

[51]Int.Cl^s
C07D 409 / 06

[45]授权公告日 1993年12月8日

[24]颁证日 93.9.26

[21]申请号 87102672.4

[22]申请日 87.1.28

[30]优先权

[32]86.1.28 [33]JP [31]16501 / 86

[32]86.9.27 [33]JP [31]228769 / 86

[73]专利权人 三共株式会社

地 址 日本东京

[72]发明人 寺田敦祐 雨宫由哉 松田启一
大岛武史

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗才希

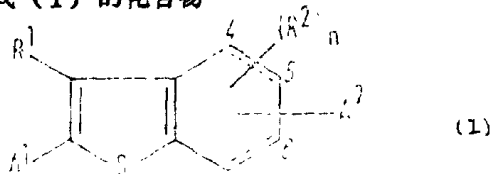
A61K 31 / 415 A61K 31 / 44

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 制备硫茛苈生物的方法

[57]摘要

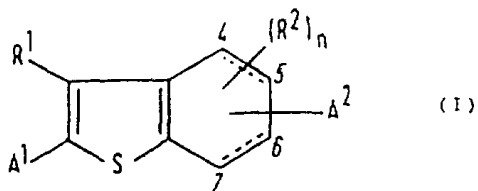
式 (I) 的化合物



(其中 n 是 0 或 1, R¹ 和 R² 是氢或烷基, A¹ 和 A² 中的一个是 -Z-Y, 另一个是 -W-COOH, 式中 W 和 Z 是亚烯基 (alkenylene) 或亚烷基, y 是咪唑基或吡啶基, 虚线表示两个单键或一个单键和一个双键) 和它们的盐、酯和酰胺, 具有抑制凝血酶 A₂ 合成的能力, 因此用于治疗 and 预防血栓形成状况。把咪唑基或吡啶基引入相应的化合物, 化合物中 y 被活性基团或原子取代, 可以制备这些硫茛苈衍生物。

权利要求书

1.一种制备式(I)的化合物和药学上可接受的盐和酯的方法,



其中:

R^1 和 R^2 各是氢原子;

n 是 1 或 2;

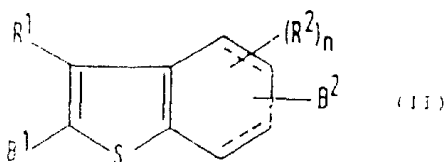
A^1 和 A^2 中的一个表示式 $-Z-Y$ 基团, 式中 Y 表示咪唑基或吡啶基, Z 表示亚甲基, 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或者至少有一个选自以下取代基的取代的亚甲基, 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 所说取代基为: C_1-C_4 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_6-C_{10} 芳基, 至少有一个选自 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基或卤原子取代的 C_6-C_{10} 芳基;

A^1 和 A^2 中的另一个表示式 $-W-COOH$ 基团, 式中 W 表示直接键、亚甲基或次甲基, 仅当 A^1 表示上述式 $-Z-Y$ 基团时, W 才表示上述的次甲基;

A^2 在硫茛系的 5-位或 6-位上;

每条虚线表示 4-位和 5-位之间或者 6-位和 7-位之间的碳-碳单键或碳-碳双键, 当 A^2 在 5 位时, 6 位和 7 位之间是单键, 当 A^2 在 6-位时, 4-位和 5-位之间是单键;

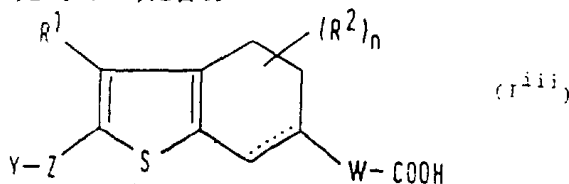
该方法包括式(II)的化合物



(其中: R^1 , R^2 , n 和虚线定义如上; B^1 和 B^2 中的一个表示由 A^1 或 A^2 表示的 $-W-COOH$ 基团, 或其中羧基被保护的基团, B^1 和 B^2 中的另一个表示活性基团) 与咪唑基或吡啶基化合物反应, 将 Y 表示的咪唑基或吡啶基引入上述化合物中, 如果需要, 使得到的化合物还原和/或水解和/或脱去保护基, 以及, 如果需要, 可将作为羧酸的式(I)化合物与可酯化的醇反应生成酯, 或与适当的碱反应生成盐; 或将含有 Y 基团的式(I)化

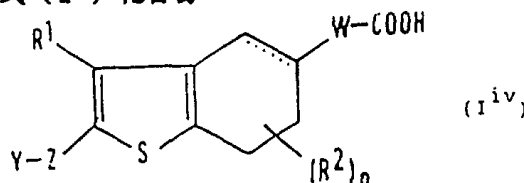
合物与适当的酸反应生成酸加成盐。

2.按照权利要求 1 的方法, 其中制备的化合物是式(Iⁱⁱⁱ)化合物



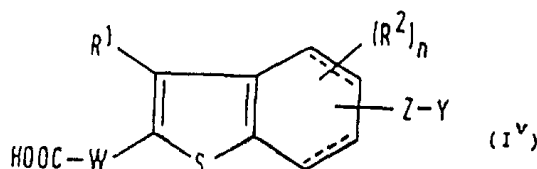
式 R^1 , R^2 , W , Y , Z 和 n 定义与权利要求 1 中的定义相同, 虚线表示 6-和 7-位间的单键或双键。

3.按照权利要求 1 的方法, 其中制备的化合物是式(I^{iv})化合物



式中 R^1 , R^2 , W , Y , Z 和 n 定义与权利要求 1 中的定义相同, 虚线表示 4 和 5 位间的单键或双键。

4.按照权利要求 1 的方法, 其中制备的化合物是式(I^v)化合物



式中 R^1 , R^2 , W , Y , Z , n 和虚线的定义与权利要求 1 中的定义相同。

5.按照权利要求 1 的方法, 其中制备的化合物是具有以下取代基的化合物, 所说取代基为:

R^1 , R^2 , A^1 , A^2 , Y 和虚线定义与权利要求 1 中的定义相同;

n 是 1;

Z 表示亚甲基, 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或者至少有一个选自以下取代基的取代的亚甲基, 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 所说取代基为 C_1-C_4 烷基、环己基、苯基和至少有一个由选自 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基和卤原子的取代基所取代的苯基;

W 表示一个直接键或亚甲基或次甲基。

6.按照权利要求 2 的方法, 其中制备的化合物是具有以下取代基的化合物, 所说取代基为:

R^1 , R^2 , Y , n 和虚线定义与权利要求 2 中定

义相同,

Z 表示亚甲基或 1, 2-亚乙基或至少有一个选自以下取代基的取代的亚甲基或 1, 2-亚乙基, 所说取代基为甲基、乙基、苯基和至少有一个从甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和卤原子中选择的取代基的取代的苯基;

W 表示直接键。

7.按照权利要求 3 的方法, 其中制备的化合物是具有以下取代基的化合物, 所说取代基为:

R^1 、 R^2 、Y 和虚线定义与权利要求 3 中的定义相同;

n 是 1;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或者至少有一个选自以下取代基的取代的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 所说取代基为 C_1-C_4 烷基、环己基、苯基和至少有一个从 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和卤原子中选择的取代基的取代的苯基; 和

W 表示直接键或亚甲基、次甲基。

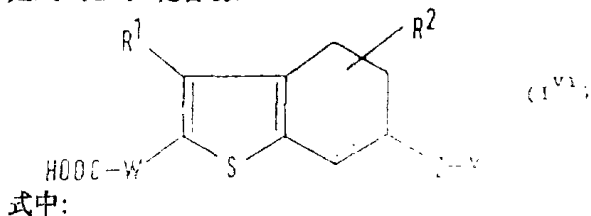
8.按照权利要求 7 的方法, 其中制备的化合物是具有以下取代基的化合物, 所说取代基为:

R^1 、 R^2 、Y、n 和虚线定义与权利要求 7 中的定义相同;

Z 表示亚甲基或 1, 2-亚乙基或者至少有一个选自以下取代基的取代的亚甲基或 1, 2-亚乙基, 所说取代基为甲基、乙基、苯基和至少有一个从甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和卤原子中选择的取代基的取代的苯基;

W 表示直接键。

9.按照权利要求 1 的方法, 其中制备的化合物是式 (I^{vii}) 化合物;



R^1 、 R^2 、W 和 Y 的定义与权利要求 1 中的定义相同;

虚线表示 6-和 7-位间的双键或单键;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或者至少有一个选自以下取代基的取代的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或

1, 2-亚乙烯基, 所说取代基为 C_1-C_4 烷基、环己基、苯基和至少有一个从 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和卤原子中选择的取代基的苯基。

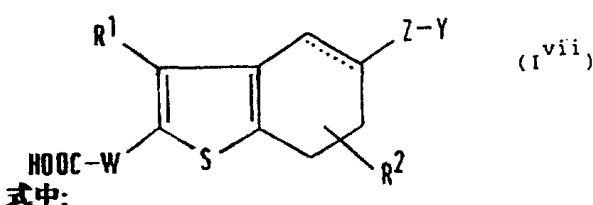
10.按照权利要求 9 的方法, 其中制备的化合物是具有以下取代基的化合物, 所说取代基为:

R^1 、 R^2 、Y 和虚线定义与权利要求 9 中的定义相同;

Z 表示亚甲基, 和

W 表示直接键。

11.按照权利要求 1 的方法, 其中制备的化合物是式 (I^{viii}) 化合物,



R^1 、 R^2 和 Y 定义与权利要求 1 中的定义相同;

虚线表示 4-位和 5-位间的双键或单键;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或者至少有一个选自以下取代基的的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 所说取代基为 C_1-C_4 烷基、环己基、苯基和至少有一个从 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和卤原子中选择的取代基的苯基;

W 表示直接键、亚甲基或次甲基。

12.按照权利要求 11 的方法, 其中制备的化合物具有以下取代基的化合物, 所说取代基为:

R^1 、 R^2 、Y 和虚线定义与权利要求 11 中的定义相同;

Z 表示亚甲基; 和

W 表示直接键。

13.按照权利要求 1 的方法, 其中制备的化合物为:

4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基) 甲基硫茛-6-羧酸;

4, 5-二氢-2-(1-咪唑基) 甲基硫茛-6-羧酸;

4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基) 甲基-3-甲基硫茛-6-羧酸;

4, 5, 6, 7-四氢-2-[2-(咪唑-1-基) 乙基] 硫茛-6-羧酸;

4, 5, 6, 7-四氢-2-(3-吡啶基) 甲基硫茛
-6-羧酸;

4, 5, 6, 7-四氢-3-甲基-2-(3-吡啶基)
甲基硫茛-6-羧酸;

4, 5, 6, 7-四氢-2-[2-(3-吡啶基) 乙基]
硫茛-6-羧酸;

4, 5-二氢-2-(1-咪唑基) 甲基-3-甲基硫
茛-6-羧酸;

4, 5-二氢-2-[α -(咪唑-1-基) 苯甲基]硫茛
-6-羧基;

4, 5-二氢-2-[2-(咪唑-1-基) 乙基]硫茛
-6-羧酸;

4, 5-二氢-2-(3-吡啶基) 甲基硫茛-6-羧
酸;

4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基) 甲基硫茛
-5-羧酸;

4, 5, 6, 7-四氢-2-(3-吡啶基甲基) 硫
-5-羧酸;

6, 7-二氢-2-(1-咪唑基) 甲基硫茛-5-羧
酸;

6, 7-二氢-2-[α -(咪唑-1-基) 苯甲基]硫茛
-5-羧酸;

6, 7-二氢-2-[2-(咪唑-1-基) 乙基]硫茛
-5-羧酸;

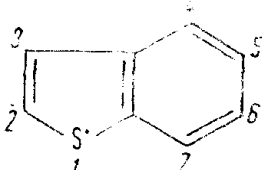
4, 5, 6, 7-四氢-5-(1-咪唑基) 甲基硫茛
-2-羧酸;

或者它们的药学上可接受的盐和酯。

本发明是关于已经发现具有某些重要治疗活性
的一系列硫茛衍生物。本发明也提供了制备这些化
合物的方法以及使用它们的方法。

本发明的化合物具有抑制血小板聚集的能力和
抑制凝血酶 A₂ 的生物合成的能力 (下文一般称
为 TXA₂)

本发明的化合物可认为是具有下式 (A) 的硫
茛衍生物["The Merck Index", 第 10 版 (1983)
第 9142 条]



(A)

根据国际纯化学和应用化学联合会, 有机化学命名

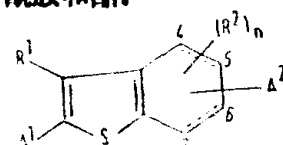
法委员会的推荐, 本发明化合物采用以硫茛为母体
的半系统命名。为了避免怀疑, 本说明书中使用的
编号在上面式 A 中表示。

TXA₂ 在导致血小板聚集起着重要的使用, 所
以, 抑制它的生物合成被认为是减少血小板的聚集
程度。该化合物除了任何的直接作用之外, 可有如
此的聚集作用。众所周知 TXA₂ 是借助于 PGG₂
从前列腺素内过氧化物 (endoperoxide) PGH₂ 产
生的, 而 TXA₂ 的活性一般与 PGI₂ 相反, PGI₂
引起血管舒张和防止血小板聚集。因此, 有人提出
在产生和 / 或消除血栓形成中, 在血液中 TXA₂
和 PGI₂ 之间的平衡是控制因素。因此, 为了治疗
或预防血栓栓塞, 最好抑制 TXA₂ 的选择性生物
合成和增加 PGI₂ 的活性 (其有抑制血小板聚集作
用) 和作为 PGH₂ 的积聚结果也要增加 PGI₂ 的
量。人们认为 TXA₂ 的生物合成抑制剂在治疗或
预防与循环系统有关的各种疾病和紊乱上有很大的
价值。然而, 重要的是, 这个抑制活性不应伴随由
其他前列腺素的合成而引起的酶抑制作用。

为了这种应用, 提出了各种化合物, 为了这种
目的, 已建议使用某些硫茛衍生物, 而这些化合物
欧洲专利 No. 73663B1 说明书中公开, 确实显示
了它的必要活性。

现在, 我们已经发现了其中部分饱和的六节芳
环的某些硫茛对于抑制 TXA₂ 合成有显著的能力,
它比已知的, 用于此目的的普通的有效化合物的
作用可大一个数量级或更大, 虽然表面上与本发
明的化合物相似, 但是 EP73663B1 具有完全未饱
和的和芳构化的硫茛环系。相反, 本发明化合物有
部分饱和的六节芳环, 已知化合物的芳香性导致了
分子结构和构型的稳定性和电子的流动性, 而这些
性质本发明的化合物是不具备的, 而这些对于化合
物的生物特性将产生主要的影响。因此, 令人惊奇
的是本发明化合物所具有的生物特性, 在性质上很
类似于这些已知化合物, 特别是因为其活性与酶的
抑制作用有关, 所以, 可以期待, 已知化合物和本
发明化合物之间的差异必将会产生实质性的影响。

本发明的化合物是式 (I) 的化合物和其药学
上可接受的盐, 酰胺和酯。



(I)

其中: R^1 和 R^2 任意从下列基团组成的组中选择: 氢原子, C_1-C_4 烷基, C_6-C_{10} 碳环芳基和至少有一个从取代基 (a) 中选择的取代基的取代了的 C_6-C_{10} 碳环芳基;

n 是 1 或 2;

A^1 和 A^2 中一个表示 $-Z-Y$ 式的基, 其中 Y 表示咪唑基或吡啶基而 Z 表示亚甲基, 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或至少有一个从取代基 (b) 中选择的取代基的亚甲基, 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基;

A^1 和 A^2 中的另一个表示 $-W-COOH$ 式的基, 其中 W 表示直接键, 亚甲基, 次甲基 (即 $=CH-$ 的基, 由它的双键连在硫茛系上), 1, 2-亚乙基, 1, 2-亚乙烯基或至少有一个从取代基 (c) 中选择的取代基的亚甲基, 次甲基, 1, 2-亚乙基或 1, 2-亚乙烯基, 只当 A^1 表示上述的 $-Z-Y$ 式的基时, W 才表示上述的次甲基;

A^2 在硫茛系上的 5-或 6-位上; 每个虚线表示在 4-和 5-或 6-和 7-位之间的碳-碳单键或双键, 当 A^2 在 5-位上时, 则 6-和 7-位之间是单键, 而当 A^2 在 6-位上时, 则 4-位和 5-位之间是单键;

取代基 (a): C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, C_2-C_6 脂肪族羧酸酰氧基, 芳香族羧酸酰氧基, C_2-C_3 脂肪族羧酸酰氨基, 芳香族羧酸酰氨基, 三氟甲基, 卤原子, 硝基, 氰基, 氨基, C_1-C_4 烷基氨基, 二烷基氨基, 其中每个烷基部分是 C_1-C_4 烷基和上述羧基的酯和酰胺, 上述芳香族酰氧基和芳香族酰氨基的芳香族部分是 C_6-C_{10} 的碳环芳基, 该芳基未被取代或至少有一个从 C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基和卤原子组成的组中选择的取代基;

取代基 (b): C_1-C_4 烷基, C_3-C_6 环烷基, C_6-C_{10} 芳基, 至少有一个从取代基 (a) 中选择的取代基的 C_6-C_{10} 芳基, 和杂环基, 该杂环基有 5 到 10 个环原子, 其中有 1 到 3 个从氮, 氧, 硫杂原子中选择的杂原子, 上述杂环基是未被取代的或至少有一个从取代基 (a), 取代基 (c) 和氧原子中选择的取代基;

取代基 (c): C_1-C_4 烷基, C_6-C_{10} 芳基和至少有一个取代基 (a) 中选择的取代基的 C_6-C_{10}

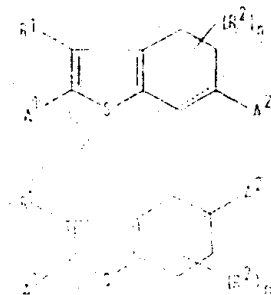
芳基。

本发明进一步提供了一种药物组合物, 该组合物包括 TXA_2 生物合成抑制剂和药学上可接受的载体或稀释剂, 其中, 上述抑制剂是从式 (I) 化合物和其药学上可接受的酯、酰胺和盐中选择。

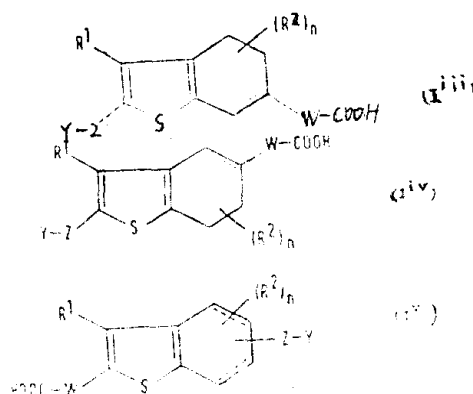
本发明还进一步提供了为治疗或预防和由于在动物, 一般是哺乳动物, 包括人类中 TXA_2 的量的不平衡而引起的疾病和紊乱的方法, 该方法包括将有效量的 TXA_2 生物合成抑制剂施用于上述动物, 其中上述抑制剂是从式 (I) 化合物和其药学上可接受的酯、酰胺, 和盐中选择。

本发明也提供了制备式 (I) 化合物和它的酯、酰胺和盐的方法, 在下文将对对此更详细描述。

更详细地说, 本发明化合物可以用式 (Iⁱ) 和式 (Iⁱⁱ) 来表示:



(其中: R^1 , R^2 , A^1 , A^2 和 n 的定义同上, 而点线是一个碳-碳单键或双键), 更具体的说, 该化合物可以用 (Iⁱⁱⁱ), (I^{iv}), 和 (I^v) 来表示:



(其中: R^1 , R^2 , W , Z , n 和点线和虚线的定义同上)。

本发明化合物中的 R^1 , R^2 , 取代基 (a), 取代了的芳酰氧基或酰胺基上的取代基, 取代基 (b) 或取代基 (c) 是 C_1-C_4 烷基, 它们可以是直

链或支链基团、例如包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

其中, R^1 、 R^2 、取代基 (b) 或取代基 (c) 表示芳基, 是具有 6-10, 优选 6 或 10 个环碳原子的碳环芳基, 该芳基可未被取代或被至少一个上述定义的取代基 (a) 所取代。例如, 这些基包括苯基, 1-萘基和 2-萘基和这些基至少有取代基 (a), 例如, 邻-甲苯基、间-甲苯基、对-甲苯基、邻-甲氧基苯基、间-甲氧基苯基、对-甲氧基苯基、邻-氯苯基、间-氯苯基、对-氯苯基、邻-氟苯基、间-氟苯基、对-氟苯基、邻-硝基苯基、间-硝基苯基、对-硝基苯基、邻-氰基苯基、间-氰基苯基、对-氰基苯基、2, 4-二氯苯基、3, 5-二氯苯基、2, 4-二甲氧基苯基、2, 4, 6-三甲氧基苯基、3, 5-二甲氧基苯基、2, 4-二甲基苯基、2, 4, 6-三甲基苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、邻-乙酰氧基苯基、对-苯甲酰氧基苯基、对-(对-甲苯酰氧基) 苯基、对-乙酰氨基苯基、对-苯甲酰氨基苯基、对-三氟甲基苯基、3-甲基-1-萘基和 7-甲基-1-萘基。

其中, 取代基 (a) 或在芳酰氧基或酰氨基上的取代基是 C_1-C_4 烷氧基, 更优选的是 C_1-C_3 的基, 它们可以是直链或支链基, 例如, 包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

取代基 (a) 表示 C_2-C_5 脂肪族羧酰氧基时, 它们可以是直链或支链基, 优选的是烷酰氧基或烯酰氧基, 最优选的是烷酰氧基, 例如包括乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基、新戊酰氧基。

取代基 (a) 表示碳环芳香族羧酰氧基时, 其芳族部分的定义同上述的取代的和未取代的 C_6-C_{10} 芳族基的定义, 其酰氧基是芳基碳酰氧基, 优选的基包括苯甲酰氧基、邻-甲苯酰氧基、间-甲苯酰氧基、对-甲苯酰氧基、邻-甲氧苯酰氧基、间-甲氧苯酰氧基、对-甲氧苯酰氧基、邻-氯苯甲酰氧基、间-氯苯甲酰氧基和对-氯苯甲酰氧基。

取代基 (a) 表示脂肪酰氨基时, 它可以是具有 2-5 个碳原子的直链或支链的基, 优选的是烷酰氨基或烯酰氨基, 最优选的是烷酰氨基, 例如包括乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、异丁酰氨基、

戊酰氨基、异戊酰氨基和新异酰氨基。

取代基 (a) 表示碳环芳族羧酰氨基时, 其芳族部分可如同上面所说明的未取代的和取代的 C_6-C_{10} 芳基, 该基是芳基碳酰氨基, 例如包括苯甲酰氨基、邻-甲苯甲酰氨基、间-甲苯甲酰氨基、对-甲苯甲酰氨基、邻-甲氧苯甲酰氨基、间-甲氧苯甲酰氨基、对-甲氧苯甲酰氨基、邻-氯苯甲酰氨基、间-氯苯甲酰氨基和对-氯苯甲酰氨基。

取代基 (a) 表示卤原子时, 优选的是氟、氯或溴原子。

取代基 (a) 是烷基或二烷基氨基时, 其中每一个烷基部分是 C_1-C_4 烷基, 例如包括, 甲基、乙基、丙基、丁基、二甲氨基和二乙氨基。

取代基 (a) 表示羧基的酯或酰胺时, 它将在下面关于这些酯和酰胺中较详细地描述。

关于芳香族酰氧基和酰氨基上的取代基 (a) 和其他取代基, 其数目原则上没有特别的限制, 只是限定了可取代位的数目和空间的限制。因此, 取代的基是苯基时, 如果没有空间障碍问题, 其取代基最大的数目是 5。被取代的基是萘基时, 如果也没有空间障碍问题, 那么取代基最大的数目是 7, 可是, 更一般地说, 取代基的数目是 1 到 3。

取代基 (b) 表示环烷基时, 具有 3 到 6 个环原子, 可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

取代基 (b) 表示杂环基时, 其可以是具有 5-10, 更优选 5 或 6 个环原子的单杂环基或双杂环基, 该杂环中, 至少有一个, 最好有 1-3 个杂原子是从氮原子、氧原子、硫原子中选择。优选的杂环在性质上是芳香的, 即使不是必要的。它可以未被取代或者至少有一个从取代基 (a)、取代基 (b) 和氧原子中选择的取代基, 例如, 这些基包括咪唑基、噁吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基和吡嗪基, 这些基按上述定义可未被取代或被取代。

Y 表示咪唑基或吡啶基, 优选的是 1-咪唑基或 3-吡啶基。

Z 表示上述的亚甲基、1, 2-亚甲基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 它们中的任何一个可以未被取代或者至少有一个从上述取代基 (b) 中选择的取代基。

W 表示在羧基或硫化硫茛环之间的直接键式
 它可表示亚甲基、次甲基、1, 2-亚乙基或 1, 2-亚乙烯基, 它们中的任何一个可未被取代或者至少有一个从如上所述的取代基 (c) 中选择的取代基。得明显, 当 A^1 表示上述式 $-W-COOH$ 取代基或当 A^2 表示上述式 $-W-COOH$ 取代基和被连接在已形成环双键部分的碳原子上时, W 不能表示次甲基 (即通过双键连在氢化了的硫茛系上的 $=CH-$ 基)。换言之, 当 A^2 表示上述式 $-W-COOH$ 基时和式 (I) 中的二条虚线表示单键时, W 只能表示次甲基。

取代基或 R^2 表示的取代基可存在于 4, 5, 6 和 7 位中的任何位上, 只要这些位 (在 5 和 6 位上) 不被 A^2 基团占据。

本发明的化合物优选的分类如下:

1 式 (I)、(Iⁱⁱⁱ)、(I^{iv}) 和 (I^v) 的化合物, 按上述定义, 其中:

A^1 、 A^2 、Y 和虚线和点线的定义同上;

R^1 和 R^2 任意从氢原子和 C_1-C_4 烷基中选择;

n 是 1;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或至少有一个从取代基 (b') 中选择的取代基的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基;

W 表示直接键或 1, 2-亚甲基、次甲基、1, 2-亚乙基或 1, 2-亚乙烯基; 和

取代基 (b'):

C_1-C_4 烷基、环己基、苯基和至少有一个从 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和卤原子中选择的取代基的苯基,

2. 式 (Iⁱⁱⁱ) 的化合物, 按上述定义, 其中:

Y 和点线定义同上;

R^1 和 R^2 任意从氢原子和 C_1-C_4 烷基中选择;

n 是 1;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 或至少有一个从上面定义的取代基 (b') 中选择的取代基的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基;

W 表示直接键或亚甲基、次甲基、1, 2-亚乙

基或 1, 2-亚乙烯基。

3. 式 (Iⁱⁱⁱ) 的化合物, 按上述定义, 其中:
 Y 和点线定义同上;

R^1 和 R^2 任意从氢原子, 甲基, 乙基中选择;
 n 是 1;

Z 表示亚甲基或 1, 2-亚乙基或至少有一个从取代基 (b') 中选择的取代基的亚甲基或 1, 2-亚乙基;

W 表示直接键; 和

取代基 (b'):

甲基、乙基、苯基, 和取代的苯基, 该基团至少有一个从被甲基、乙基、甲氧基、乙氧基和卤原子中选择的取代基。

4. 式 (I^{iv}) 的化合物, 按上述定义, 其中:

Y 和点线的定义同上

R^1 和 R^2 任意从氢原子和 C_1-C_4 烷基中选择;

n 是 1;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 或具有至少一个从上面定义的取代基 (b') 中选择的取代基的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基;

W 表示直接键或亚甲基、次甲基、1, 2-亚乙基或 1, 2-亚乙烯基。

5. 式 (I^v) 的化合物, 按上述定义, 其中:

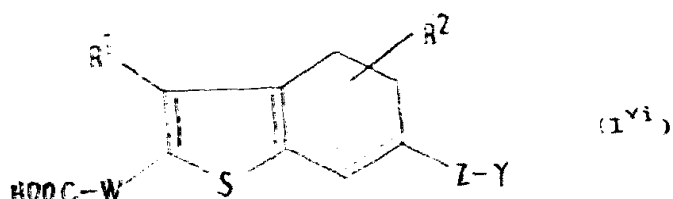
Y 和点线的定义同上

R^1 和 R^2 任意从氢原子、甲基和乙基中选择;
 n 是 1;

Z 表示亚甲基或 1, 2-亚乙基, 或至少有一个从上面定义的取代基 (b') 中选择的取代基的亚甲基或 1, 2-亚乙基; 和

W 表示直接键。

6. 式 (I^{vi}) 的化合物:



其中:

Y 和点线定义同上;

R^1 和 R^2 任意从氢原子和 C_1-C_4 烷基中选择;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 或至少有一个从上面定义的取代基 (b') 中选择的取代基的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基; 和

W 表示直接键或亚甲基、次甲基、1, 2-亚乙基或 1, 2-乙烯基。

7. 式 (I^{vi}) 的化合物, 按上述定义, 其中:

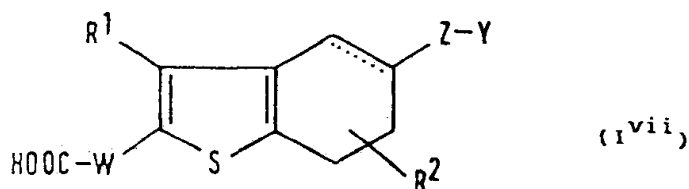
Y 和点线定义同上;

R¹ 和 R² 任意从氢原子、甲基和乙基中选择;

Z 表示亚甲基; 和

W 表示直接键。

8. 式 (I^{vii}) 的化合物:



其中:

Y 和点线定义同上;

R¹ 和 R² 任意从氢原子和 C₁-C₄ 烷基中选择;

Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基, 或至少有一个从上面定义的取代基 (b') 中选择的取代基的亚甲基、1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基;

W 表示直接键或亚甲基、次甲基、1, 2-亚乙基或 1, 2-亚乙烯基。

9. 式 (I^{viii}) 的化合物, 按上述定义, 其中:

Y 和点线定义同上;

R¹ 和 R² 任意从氢原子、甲基和乙基中选择;

Z 表示亚甲基; 和

W 表示直接键。

本发明的化合物至少含有一个或 -W-COOH 基团中的一个羧基, 该基团可以在 2, 5, 6 位中的任一位置上。当化合物含有一个或多个另外的羧基时, 取代基 (a) 也表示羧基, 这些羧基, 可彼此独立地形成酯、酰胺的盐。在化合物中有二个或多个羧基形成这样的酯, 酰胺或盐, 该基团可以相同或不同。

羧基被酯化时, 产生酯的性质对于本发明不是

关键。原则上, 本发明化合物是羧酸, 将与可酯化的醇形成酯, 所有这些酯成为本发明的一部分。但是, 这些酯在为了治疗目的而应用时, 当然必需是得到的酯在药学上是可接受的, 正如在现有技术中已知的那样, 这意思是这些酯在与游离酸比较时, 它不应降低活性 (或不能接受地降低活性) 和不应增加毒性 (或不能接受地增加毒性)。可是, 酯用于其它目的时, 例如作为制备其他化合物的中间体时, 该准则不能应用。

这些酯的实例包括: C₁-C₆, 更优选的是 C₁-C₄ 烷基酯, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基酯; 芳烷基和二芳烷基酯, 如苯甲基、对硝基苯甲基和二苯甲基酯; 和烷氧基烷基酯, 其中烷氧基和烷基部分均为 C₁-C₄, 特别是烷氧基碳酸酯甲基酯, 如, 乙氧基碳酸酯甲基酯和叔-丁氧基碳酸酯甲基酯; 烷氧基碳酸酯氧基烷基酯, 其中, 烷氧基和烷基部分均为 C₁-C₄, 特别是 2-(烷氧基碳酸酯氧基) 乙基酯; 例如, 2-甲氧基碳酸酯氧基乙基、2-乙氧基碳酸酯氧基乙基和 2-叔-丁氧基碳酸酯氧基乙基酯; 和其他特殊的酯, 例如: 2-苯并[c]咪唑酮基、取代的 2-苯并[c]咪唑酮基、苯甲酰甲基、取代的苯甲酰甲基 (例如, 对-硝基苯甲酰甲基) 和 (5-甲基-2-氧代-1, 3-间二氧杂环戊烯-4-基) 甲基酯。

同样, 一个或多个羧基形成酰胺时, 该酰胺的准确性质不是关键, 只要该酰胺应用于治疗目的时, 该酰胺在药学上是可接受的。因此, 一个或多个羧基可以被氨基甲酰基或取代的氨基甲酰基所取代, 优选的是烷基氨基甲酰基或二烷基氨基甲酰基, 其中每个烷基是: C₁-C₄ 烷基 (同上面有关 R¹ 和 R² 的定义), 例如甲基氨基甲酰基, 乙基氨基甲酰基, 二甲基氨基甲酰基或二乙基氨基甲酰基。

一个或多个羧基也可以与适当的碱形成盐。另外, 因为咪唑基和吡啶基氮原子 (在 Y 表示的基团中) 在性质上是碱性, 所以本发明化合物也可以形成酸加成盐。同样, 这些盐的性质不是关键, 只要它们被用于治疗目的时, 这些盐在药学上是可接受的。很多酸可以与本发明的化合物形成酸加成盐, 这些酸包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸和磷酸; 有机酸如乙酸、三氟乙酸、天冬氨酸、谷氨酸、草酸、酒石酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、乳酸、水杨酸、丙二酸和琥珀酸; 和有机磺酸, 如

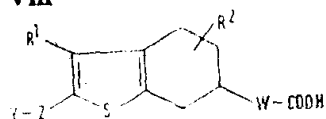
甲磺酸、苯磺酸和对-甲苯磺酸。

与碱生成的盐包括：金属盐，特别是碱金属和碱土金属，如，锂、钠、钾、钙和镁的盐；铵盐；与有机胺如环己胺、二异丙基胺或三乙基胺生成的盐和碱性氨基酸，如赖氨酸或精氨酸生成的盐。

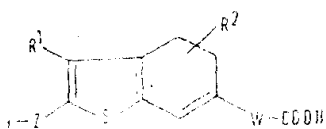
本发明的化合物可含有几个不对称的碳原子，因此，该化合物可能有旋光异构体，虽然在这里几个旋光异构体都用一个简单的式子表示，但是，本发明包括了单独分离出的异构体和它们的混合物。

本发明具体的化合物的例子列举在下面式(1-1)到(1-8)中，其中，取代基的定义同表1到8中相应的取代基的定义[即表1是关于式(1-1)、表2是关于式(1-2)等]在下文中本发明的化合物通过这些表对这些化合物标以相应序号来识别。这些表中使用了下列缩写词：

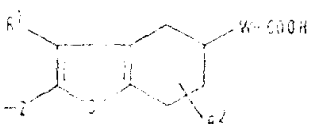
BZ	苯甲基
Et	乙基
CHX	环己基
Iimid	1-咪唑基
Me	甲基
NP	1-萘基
Pen	1-丙烯基
Ph	苯基
Pr	丙基
iPr	异丙基
Pyr	3-吡啶基
Sty	苯乙烯基
Vin	乙烯基



(1-1)



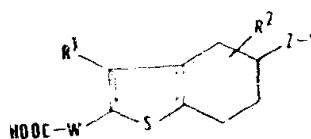
(1-2)



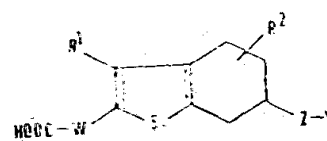
(1-3)



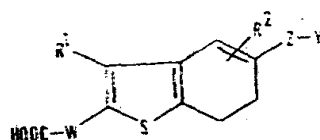
(1-4)



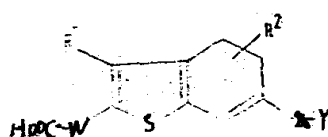
(1-5)



(1-6)



(1-7)



(1-8)

(表1-8 见文后)

上述化合物中，优选的化合物是：

No.1-1, 1-2, 1-6, 1-16, 1-17, 1-21, 1-24, 1-27, 1-29, 1-36, 1-44, 1-45, 1-50, 1-57, 1-58, 1-62, 1-67, 2-1, 2-5, 2-6, 2-13, 2-17, 2-18, 2-19, 2-20, 2-23, 2-32, 2-39, 2-45, 2-51, 2-52, 3-1, 3-3, 3-14, 3-16, 3-18, 3-20, 4-1, 4-4, 4-9, 4-11, 5-1, 5-4, 5-7, 5-9, 5-10, 6-1, 6-3, 6-6, 6-9, 7-1, 7-8, 7-9, 8-1, 8-5 和 8-6。其中，较优选的化合物是：

No.1-1, 1-6, 1-36, 1-50, 1-57, 1-67, 2-1, 2-5, 2-17, 2-32, 2-45, 3-1, 3-16, 4-1, 4-4, 4-9 和 5-1；最优选的化合物是：

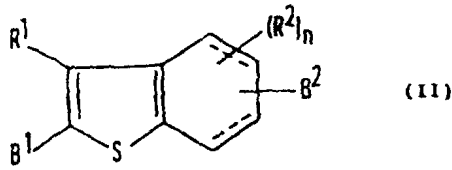
No.1-1 和 2-1，即：

1-1 4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基-硫茛-6-羧酸

2-1 4, 5, -二氢-2-(1-咪唑基)甲基-硫茛-6-羧酸

药理学上可接受的上述化合物的盐、酯和酰胺，特别是它的盐和酯也是优选的，最好是碱金属(尤其是钠)盐和低烷基(尤其是甲基)酯。

概括地说，本发明的化合物可以通过(II)式的化合物：

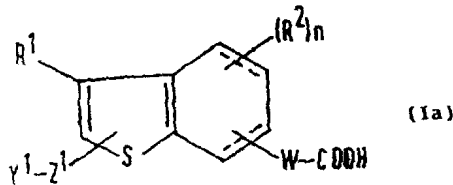


(其中: R^1 、 R^2 、 n 和虚线定义如上; B^1 和 B^2 中的一个表示用 A^1 或 A^2 表示的式 $-W-COOH$ 的基团或其中的羧基被保护起来的基团; B^1 和 B^2 中的另一个表示一个活性基团) 与咪唑基或吡啶基化合物进行反应来制备, 将 Y 表示的咪唑基或吡啶基引入到上述的化合物中, 如有必要, 使得到的化合物进行还原和 / 或水解和 / 或脱去保护基的反应。

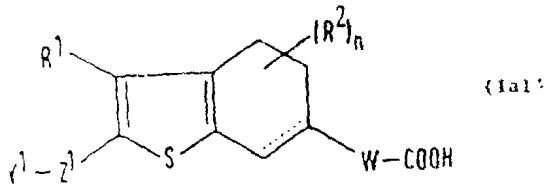
更详细地, 本发明的化合物可根据下列方法 A-F 中任一方法所描述的来制备。

方法 A

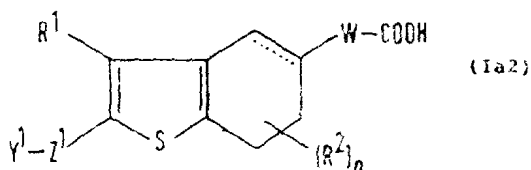
在这个方法中, 式 (Ia) 化合物:



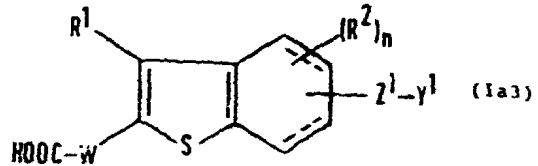
[其中: R^1 、 R^2 、 W 、 n 和虚线定义如上; Y^1 表示咪唑基; Z^1 表示亚甲基, 1, 2-亚乙基或 1, 3-亚丙基, 该基团未被取代或至少有一个从取代基 (b) 中选择的取代基, 其定义如上; 上述的 $-Z^1-Y^1$ 式的基团在硫蒽体系的 2-、5-和 6-位中任何一位上, 上述的 $-W-COOH$ 式的基团在未被 $-Z^1-Y^1$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上]即式 (Ia1) 化合物:



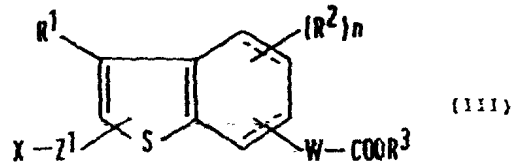
式 (Ia2) 化合物:



式 (Ia3) 化合物:



(其中: R^1 、 R^2 、 n 、 W 、 Y^1 、 Z^1 和虚线及点线定义如上) 可以通过式 (III) 化合物:



(其中: R^1 、 R^2 、 W 、 n 、 Z^1 和虚线定义如上; R^3 表示羧基保护基; X 表示卤素原子、低级链磺酰氧基或芳基磺酰氧基; 上述的 $-Z^1-X$ 式基团在硫蒽体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOR^3$ 式基团在未被上述 $-Z^1-X$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上) 与式 (IV) 化合物:



(其中 Y^1 定义如上) 即咪唑、或与它的碱金属 (例如锂、钠或钾) 的盐进行反应来制备, 如有必要, 将得到的化合物水解。

在上述 (II), (Ia) 和 (III) 式中, 有关 (I) 式化合物中 A^2 的规定, 作必要的修改后, 适用于相应的 B^2 、 $-Z^1-Y^1$ 、 $-W-COOH$ 、 $-Z^1-X$ 或 $-W-COOR^3$ 基团。即当上述基团在 5-位时, 6-和 7-位之间应该是单键, 当其在 6-位时, 4-和 5-位之间应该是单键。这同样适用于下面给出的各个结构式。

式中 X 表示卤素时, 最好是氯、溴或碘原子。 X 表示低级链烷磺酰氧基时, 最好是 C_1-C_4 的链烷磺酰氧基, 例如甲基磺酰氧基或乙基磺酰氧基。 X 表示芳基磺酰氧基时, 芳基部分可以与用 R^1 和 R^2 表示的被取代的或未被取代的芳基的定义相同, 优选的芳基磺酰氧基包括苯基磺酰氧基和对-甲苯基磺酰氧基。

-W-COOH 式基团中的羧基被保护时, 最好是通过将其转化成酯基尤其是低级烷基酯来保护。例如 R^3 可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔-丁基。

式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物之间的反应, 最好在有溶剂的存在下进行, 该溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。适当的溶剂包括: 卤代烃类, 尤其是卤代脂肪烃, 例如二氯甲烷、氯仿或四氯化碳; 醇类, 例如甲醇、乙醇或叔丁醇; 芳香烃类, 例如苯、甲苯、二甲苯; 腈类, 例如乙腈; 及低级脂肪酰胺类, 例如二甲基甲酰胺。

该反应将在一个很宽的温度范围内进行, 选择特定的温度不是本发明的关键。但是我们发现, 在 10°C 到所用溶剂沸点的这一温度范围内进行反应是合适的。反应所需要的时间将随许多因素而变化, 特别是试剂的性质和反应温度。但是, 在上面提出的温度范围之内, 反应时间 1 至 20 小时通常是足够的。

反应所得化合物要水解时, 可采用常规手段, 将上述反应得到的酯与水解剂接触来进行水解。水解剂可以是酸或碱, 作为水解剂使用的酸或碱在性质上没有特殊的限制, 通常用于水解的任何这样的化合物均可用于本反应。但是, 适当的水解剂包括: 无机酸, 如盐酸、氢溴酸和硫酸; 及碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠或氢氧化钾。

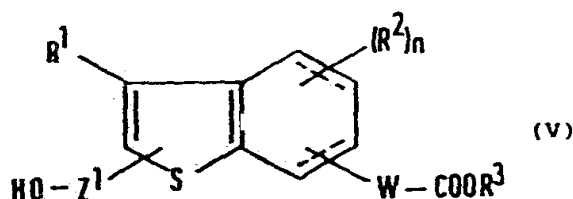
该反应通常在有溶剂的存在下进行, 溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。一般我们优选醇类作溶剂, 例如甲醇或乙醇或者上述的一种醇与水的混合物。

该反应将在很宽的温度范围内进行, 对所使用的精确温度没有特别的限制。我们发现, 一般在室温至 110°C 的温度范围内进行反应是合适的。反应所需要的时间随许多因素特别是反应温度和使用的溶剂的性质可有很大的变化, 但是在上面建议的温度范围内, 反应时间 10 分钟到 6 小时通常是足够的。

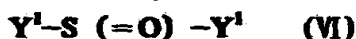
反应结束后, 可采用常规的回收技术从反应混合物中回收所需产物, 然后, 如果需要, 还可以通过常规技术, 例如: 重结晶, 蒸馏或各种色谱分离技术, 特别是柱色谱等将产物进一步提纯。

方法 B

式 (Ia) 的硫茛化合物, 上述方法 A 中已定义的, 也可以通过式 (V) 的化合物:



(其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 W 、 Z^1 、 n 和虚线定义如上; 上述的 $-Z^1-OH$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOR^3$ 式基团在未被 $-Z^1-OH$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上) 与式 (VI) 的亚硫酰二咪唑化合物进行反应来制备。



(其中 Y^1 定义如上), 如有必要, 水解得到的化合物。

按照方法 A 中的解释, 有关 A² 的规定作必要的修改后, 适用于上述的任何一个占据在 5 位或 6 位上的 $-Z^1-OH$ 和 $-W-COOR^3$ 基团。

式 (V) 的化合物与式 (VI) 的亚硫酰二咪唑化合物的反应最好在溶剂的存在下进行, 该溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。适当的溶剂包括: 卤代烃类, 特别是卤代脂肪烃, 如二氯甲烷或氯仿; 醚类, 如二乙醚、四氢呋喃或二噁烷; 及芳香烃类, 如苯、甲苯或二甲苯。在碱的存在下, 优选的有机碱, 最好是叔胺, 例如, 4-二甲基氨基吡啶存在下, 可促进反应的进行, 尽管这不是主要的。

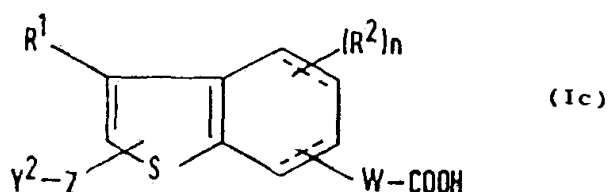
该反应将在很宽的温度范围内进行, 对于选择的精确温度没有特殊的限制。我们发现, 一般在 0°C 到所用溶剂沸点的温度范围内进行反应是合适的。反应所需要的时间随许多因素在很大范围内变化, 特别是试剂的性质和反应的温度。但是, 在上面建议的温度范围内, 反应时间 1 分钟到 12 小时通常是足够的。

反应结束后, 最好将反应混合物倾入水中, 然后用常规方法处理, 回收需要的化合物, 如有必要, 可用常规方法, 例如重结晶, 蒸馏或各种色谱分离技术, 主要是柱色谱等将产物进一步提纯。

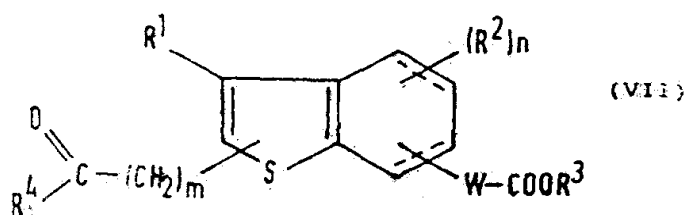
如果需要水解, 则可在回收和/或提纯之前或之后, 用方法 A 中描述的常规方法进行水解。

方法 C

式 (Ic) 化合物:



(其中: R^1 、 R^2 、 W 、 Z 、 n 和虚线定义如上; Y^2 表示吡啶基; 上述的 $-Z-Y^2$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOH$ 式基团在未被 $-Z-Y^2$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上) 可通过式 (VI) 化合物:

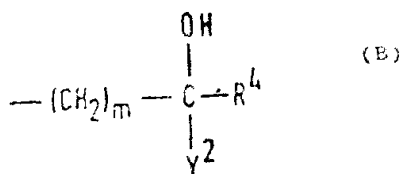


(其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 W 、 n 和虚线定义如上; R^4 表示氢原子或取代基 (b) 中定义的任何基团, 即 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基, 被取代的 C_6-C_{10} 的芳基, 其上面至少有一个取代基 (a) 中的基团或杂环基团; m 表示 0 或整数 1 或 2, 上述的 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^4$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOR^3$ 式基团在未被 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^4$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上) 与式 (VII) 锂化合物进行反应来制备:



(其中 Y^2 定义如上), 将得到的化合物还原或脱水。如果需要, 将上述得到的产物水解。

这个反应的第一步, 即式 (VI) 化合物与式 (VII) 锂化合物反应, 将 (VI) 式化合物中的 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^4$ 式基团转化成下式基团:



(其中: m 、 Y^2 和 R^4 定义如上), 该反应最好在有溶剂的存在下进行, 该溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。适当的溶剂包括: 醚类, 特别是二乙醚或四氢呋喃。该反应将在很宽的温度范围内进行, 选择的精确温度并不是特别重要, 尽管我们发现, 一般在温度 -73°C 到 $+30^\circ\text{C}$ 适于进行反应。反应需要的时间可随许多因素在很大范围内变化, 特别是反应温度和试剂的性质。但是, 在上面建议的温度范围内, 反应时间 30 分钟到 5 小时通常是足够的。

反应结束后, 将过量的锂化合物 (VII) 分解, 例如, 通过加水或者最好是加入一种盐尤其是铵盐, 如氯化铵的水溶液。然后, 最好用常规方法处理反应混合物回收需要的含有前面提到的 (B) 式基团的化合物。如果需要, 可用常规的方法, 例如重结晶、蒸馏或各种色谱分离技术, 主要是柱色谱等将所得化合物进一步提纯。

反应的第二步中, 将含有上面定义的 (B) 式基团的化合物还原。最好在有催化剂如钯-碳 (palladium on carbon) 或氧化铂的存在下, 用氢进行还原。反应最好在无机酸例如盐酸、氢溴酸或硫酸存在下进行。反应最好也在溶剂存在下进行, 该溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。合适的溶剂包括: 醚类, 如乙酸乙酯、芳香烃类, 如苯或甲苯; 及醇类, 如甲醇或乙醇。反应结束后, 可用常规方法, 从反应混合物中回收生成的产物, 从而得到 (Ic) 式的化合物, 其中的 Z 表示亚甲基、1, 2-亚乙基或 1, 3-亚丙基, 该基团未被取代或者有一个或多个取代基 (b)。

式中 m 表示整数 1 时, 得到的化合物可经脱水得到其中 Z 表示 1, 2-亚乙烯基的 (Ic) 式化合物。该反应最好在有机溶剂存在下进行, 该溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。适当的有机溶剂包括: 芳香烃类, 如苯、甲苯或二甲苯; 及醚类, 如二噁烷或四氢呋喃。进行脱水反应时最好加入催化量的强酸, 例如有机磺酸, 如对-甲苯磺酸或无机酸, 如盐酸、氢溴酸或硫酸, 为促进反应趋于完成, 最好在反应过程中, 用加热共沸蒸馏, 将反应中所生成的水除去。

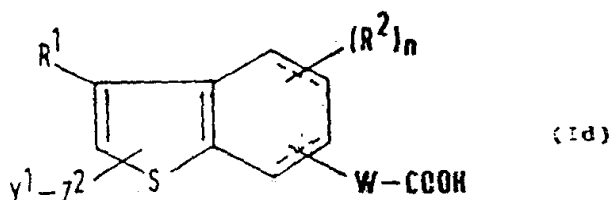
如有必要, 再将产物水解, 如方法 A 中描述的。反应结束后, 可用常规方法从反应混合物中回收需要的产品, 从而得到其中的 Z 表示 1, 2-亚

乙烯基的 (Ic) 式化合物, 该 Z 基团可未被取代或者至少带有一个取代基 (b)。

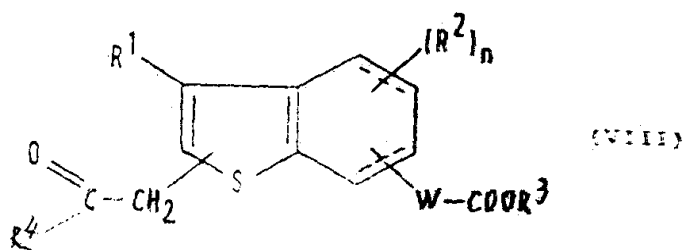
如果需要, 按照上面的描述而制备的化合物可以进一步提纯, 用常规技术, 如重结晶或各种色谱分离技术, 特别是柱色谱。

方法 D

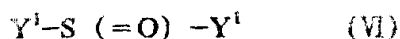
式 (Id) 化合物



(其中: R^1 、 R^2 、 W 、 Y^1 、 n 和虚线定义如上; Z^2 表示 1, 2-亚乙烯基或至少带有一个上面已定义的取代基 (c), 即烷基、环烷基、被取代的或未被取代的芳基或杂环基, 上述的 $-Z^2-Y^1$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOH$ 式基团在未被上述 $-Z^2-Y^1$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上) 可通过式 (VII) 化合物:



[其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W 、 n 和虚线定义如上; 上述的 $-CH_2-C(=O)-R^4$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOR^3$ 式基团在未被 $-CH_2-C(=O)-R^4$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上]即其中 m 是 1 的式 (VII) 化合物 (见方法 C) 与式 (VI) 的亚硫酰二咪唑化合物进行反应来制备:

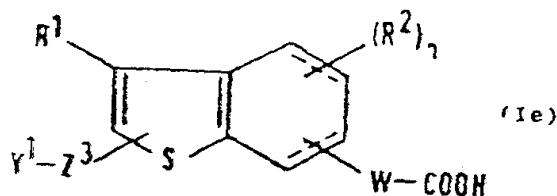


(其中: Y^1 定义如上一见方法 B)。如有必要, 将得到的化合物水解。

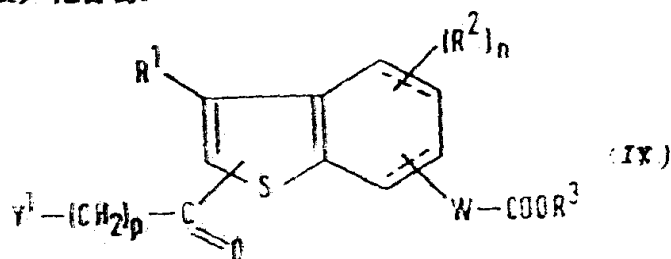
可按照方法 B 中描述的方法, 使用相同的反应条件来进行这些化合物的反应, 及其后处理。

方法 E

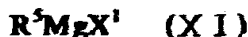
式 (Ie) 的硫茛衍生物:



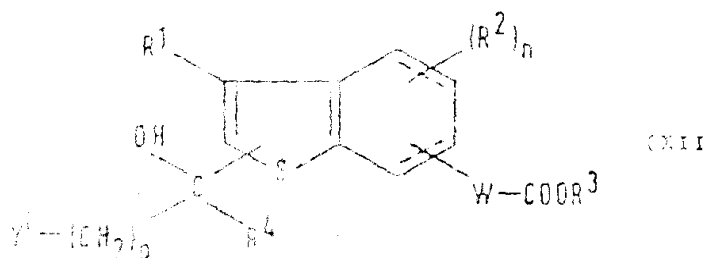
(其中: R^1 、 R^2 、 W 、 Y^1 、 n 和虚线定义如上; Z^3 表示 1, 2-亚乙基、1, 3-亚丙基或 1, 2-亚乙烯基或至少带有一个从取代基 (b), 即上述定义的烷基、环烷基、被取代的和未被取代的芳基和杂环基中选择的取代基, 上述的 $-Z^3-Y^1$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOH$ 式基团在未被上述 $-Z^3-Y^1$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上) 可通过式 (IX) 化合物:



(其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、 W 、 n 和虚线定义如上; P 是 1 或 2; 上述的 $-C(=O)-(CH_2)_p-Y^1$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOR^3$ 式基团在未被 $-C(=O)-(CH_2)_p-Y^1$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上) 与还原剂或 (X) 式的有机锂化合物或 (XI) 式的格利雅试剂进行反应来制备



(其中: R^5 表示上面已定义的取代基 (b), 即 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{10} 的芳基、被取代的 C_6-C_{10} 的芳基或杂环基中的任何一个基团, X^1 表示卤素原子, 如氯、溴或碘原子), 得到式 (XII) 的化合物:



(其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 W 、 Y^1 、 P 、 n 和虚线定义如上, 上述的 $-(OH)C(R^4)-(CH_2)_p-Y^1$ 式基团在硫茛体系的 2-、5-和 6-位中的任何一位上, 上述的 $-W-COOR^3$ 式基团在未被 $-(OH)C(R^4)-(CH_2)_p-Y^1$ 式基团占据的 2-、5-和 6-位中的任何一位上)。然后将上述的式 (X II) 化合物还原和 / 或脱水, 如果需要, 将所得产物水解。

在该反应的第一步中, (IX) 式化合物与还原剂反应, 还原剂最好是金属氢化物, 如氢硼化钠或氰基氢硼化钠。反应最好在有溶剂的存在下进行, 溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。合适的溶剂包括: 醚类, 如二乙醚或四氢呋喃, 及醇类, 如甲醇。反应将在宽的温度范围内进行, 对本发明来说, 选择的特殊温度不是关键。我们发现, 一般在 0°C 到所用溶剂沸点的温度范围内适于进行反应。反应所需的时间可随许多因素在大的范围内变化, 特别是试剂的性质和反应的温度; 但在已建议的温度范围内, 反应时间 30 分钟至 5 小时通常是足够的。反应结束后, 可用常规方法处理反应混合物, 回收需要的产物。然后, 该产物即 (X II) 式化合物可用常规技术如重结晶、蒸馏或各种色谱分离技术, 特别是柱色谱进一步提纯。

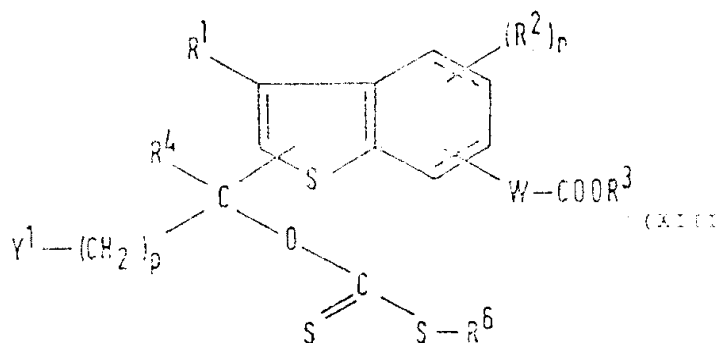
用另一种方法, 在反应的第一步中, (IX) 式化合物也可与 (X) 式的有机锂化合物进行反应。该反应最好是在溶剂的存在下进行, 溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。合适的溶剂包括: 醚类, 如二乙醚或四氢呋喃。该反应将在宽的温度范围内进行, 对于本发明, 选择的精确温度不是关键, 我们发现, 一般在 -73°C 到 $+30^\circ\text{C}$ 的温度范围内, 适于进行反应。反应所需的时间可随许多因素在大的范围内变化, 特别是试剂的性质和反应温度, 但是在已建议的温度范围内, 反应时间 30 分钟至 5 小时通常是足够的。反应结束后, 最好向反应混合物中加入水或者更好是一种盐尤其是铵盐如氯化铵的水溶剂, 将过量的有机锂化合物分解。然后用常规的方法处理该混合物回收需要的 (X II) 式化合物。如果需要, 用常规技术, 如蒸馏、重结晶或各种色谱分离技术, 特别是柱色谱将上述化合物进一步提纯。

作为另一种可供选择的方法, (IX) 式化合物还可与 (X I) 式的格利雅试剂进行反应。该反应

最好在有溶剂的存在下进行。溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响, 而且对格利雅试剂基本呈惰性。合适的溶剂包括: 醚类, 如二乙醚和四氢呋喃。该反应将在很宽的温度范围内进行, 对于该反应, 选择特殊温度并不是关键。我们发现, 一般在 0°C 到所用溶剂沸点的温度范围内, 适于进行反应。该反应所需的时间随许多因素在大的范围内变化, 特别是试剂的性质和反应温度; 但是在已建议的温度范围内, 反应时间 30 分钟到 10 小时通常是足够的。反应结束后, 最好向反应混合物中加入水, 或者更好是盐尤其是铵盐如氯化铵的水溶液, 分解过量的 (X I) 式的格利雅试剂。然后, 可用常规方法处理该混合物, 回收需要的 (X II) 式化合物。如果需要, 可用常规技术如蒸馏、重结晶或各种色谱分离技术, 特别是柱色谱等将上述化合物进一步提纯。

不管采用哪种制备方法, 生成的式 (X II) 化合物还要进行还原和 / 或脱水反应。如果需要, 式 (X II) 化合物可按照方法 C 中描述的方法同样进行的还原反应或脱水反应, 但是, 最优化的反应步骤如下:

首先, 式 (X II) 的化合物与碱金属氢化物如氢氧化钠进行反应, 搅动上述化合物和氢化物, 最好是有合适的溶剂存在, 该溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。合适的溶剂包括: 醚类, 如二乙醚或四氢呋喃; 及芳香烃类, 如苯或甲苯。反应的温度不是关键, 我们发现, 一般在 0°C 到所用溶剂沸点的温度范围内, 适于进行反应。然后加入二硫化碳和低级烷基卤化物, 例如甲基、卤化物, 如甲基碘, 使其反应得到式 (X III) 化合物:



(其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 W 、 Y^1 、 n 、 P 和虚线定义如上; R^6 表示低级烷基, 最好是甲基; 每个 $-W-COOR^3$ 和 $-(R^4)C(-OCS_2R^6)- (CH_2)_p-Y^1$ 式的基团分别在 2-, 5-和 6-位中的任何位置上, 只要它们不在同一位上)。该反应将在很宽的温度范围内进行, 但选择精确温度并不特别关键; 我们发现, 一般在 0°C 到所用溶剂沸点的温度范围内, 适于进行反应, 反应需要的时间可随试剂的性质和反应温度在大的范围内变化, 但在已提出的温度范围内, 反应时间 10 分钟到 1 小时通常是足够的。该反应最好是在同金属氢化物反应时所用的相同反应介质中进行。

然后, 将所得化合物最好是用三丁基氢化锡还原, 或脱水。如有必要, 再进行水解, 得到需要的式 (Ie) 化合物。

式 (XIII) 化合物与三丁基氢化锡的自由基还原反应最好是在有机溶剂的存在下进行。该溶剂的性质不是关键, 只要它不妨碍反应。合适的溶剂包括: 醚类, 如二乙醚或四氢呋喃, 及芳香烃类, 如苯或甲苯; 可以单独使用这些溶剂中的一种, 或者使用其中任何两种或多种的混合物。该反应最好也在有 α 、 α' -偶氮二异丁腈的存在下进行。进行该反应最好加热, 在适当地回流下, 得到需要的 (Ie) 式化合物, 其中的 Z 表示 1, 2-亚乙基或 1, 3-亚丙基, 它们未被取代或者至少带有一个取代基 (b)。反应所需的时间可随许多因素, 特别是反应温度而在很大范围内变化, 但是通常反应时间 10 至 30 小时是足够的。

用另一种方法, (XIII) 式化合物可进行脱水反应, 进行该反应最好加入催化量的强酸, 例如有机磺酸, 如对-甲苯基磺酸, 或者无机酸, 如盐酸, 氢溴酸或硫酸。该反应最好在有机溶剂的存在下进行, 该溶剂的性质不是关键, 只要它不妨碍反应。适当的溶剂包括: 芳香烃类, 如苯、甲苯或二甲苯; 及醚类, 如二噁烷或四氢呋喃。为促进反应趋于完成, 最好在反应过程中除去反应中生成的水, 最好采用共沸蒸馏的方法除水, 得到的产物是 (Ie) 式化合物, 其中的 Z 表示 1, 2-亚乙基, 它未被取代或者至少有一个取代基 (b)。

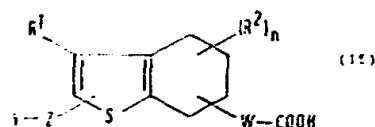
如果需要, 可依照方法 A 中描述的方法, 将

得到的产物水解。

采用常规方法可以将得到的化合物从它们各自的反应混合物中分离出来。如果需要, 可以采用常规技术如重结晶或各种色谱分离技术, 特别是柱色谱等将它们进一步提纯。

方法 F

(If) 式的四氢硫茛衍生物:



(其中: R^1 、 R^2 、 W 、 Y 、 Z 和 n 定义如上, 上述每个 $-Z-Y$ 和 $-W-COOH$ 式基团分别在 2-, 5-和 6-位中的任何一位上, 只要它们不在同一位上) 可以从相应的二氢硫茛衍生物 (即在 4-和 5-位之间或 6-和 7-位之间有一个双键) 经还原加氢制备, 起始物可以用上述方法 A-E 中任一方法来制备。

还原过程最好在有溶剂的存在下进行, 溶剂的性质不是关键, 只要它对反应没有不利的影响。适当的溶剂包括: 酯类, 如乙酸乙酯; 芳香烃类, 如苯或甲苯; 醇类, 如甲醇或乙醇; 及醚类, 如四氢呋喃或二噁烷。反应在有氢气和催化剂, 最好是钨-碳或氧化铂的存在下进行。

反应结束后, 可以采用常规的方法从反应混合物中回收生成的产物。如果需要, 可在回收之前或之后进行水解反应, 如在方法 A 中描述的。然后, 如果需要, (If) 式产物可用常规技术如蒸馏、重结晶或各种色谱分离技术, 特别是柱色谱进一步提纯。

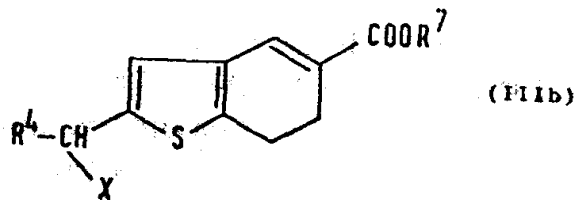
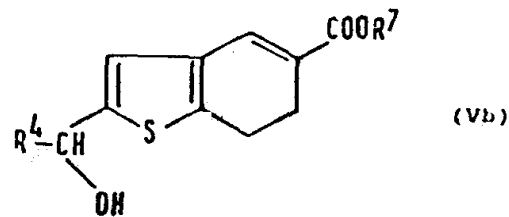
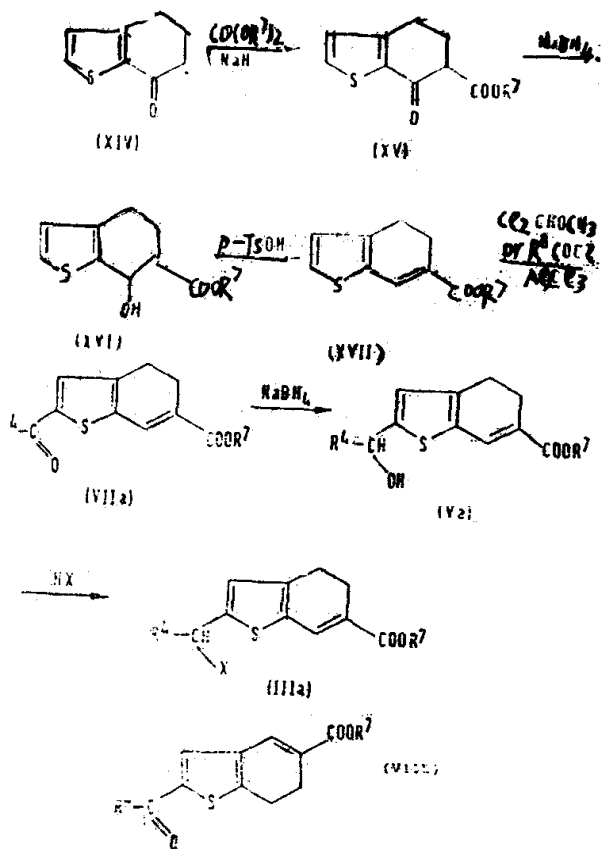
上述方法中使用的起始物可以通过生产这类化合物的各种已知方法来制备。作为实例, 可用下列方法 G-P。

方法 G

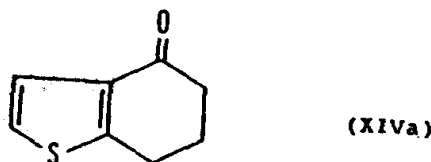
在这个方法中, (III)、(V) 和 (VII) 式的起始物 (其中 Z 表示一个任意被取代的亚甲基, W 表示一个直接的键, $-W-COOR^3$ 基团在 5-或 6-位上, 即 (IIIa)、(Va) 和 (VIIa) 式表示的化合物) 可以根据下列反应图解说明的方法制备:

29

30



(其中: R^4 , R^7 和定义如上) 即 -COOR^7 基团在 5-位上的化合物, 可以用与上面说明完全相同的反应步骤制备, 但用 (XIVa) 式的化合物代替 (XIV) 式的化合物作起始物.



在该反应的第一步中, (XIV) 式[或(XIVa)]的起始物与 $\text{CO(OR}^7)_2$ 式的碳酸二烷基酯在金属氢化物, 如氢氧化钠的存在下进行反应, 制备 (XV) 式的化合物. 然后, 它再与还原剂如氢硼化钠反应, 将 (XVI) 式化合物中的羰基氧还原成羟基. 然后再与脱水剂如对-甲苯基磺酸 (P-TsOH), 最好是在回流下, 在苯溶液中进行反应, 得到 (XVII) 式的化合物, 然后, 再与 $\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$ 或 R^3COCl 式的化合物, 在氯化铝的存在下进行弗端德-克来福特 (Friedel-Crafts) 反应, 得到酰基化合物 (VIIa)[或 (VIIb)]. 如果需要, 可以用氢硼化钠将它还原, 得到相应的醇 (Va)[或 (Vb)]. 如果还需要, 可用常规的方法卤化或磺化, 得到 (IIa)[或 (IIIb)] 式的卤代或磺酰基衍生物.

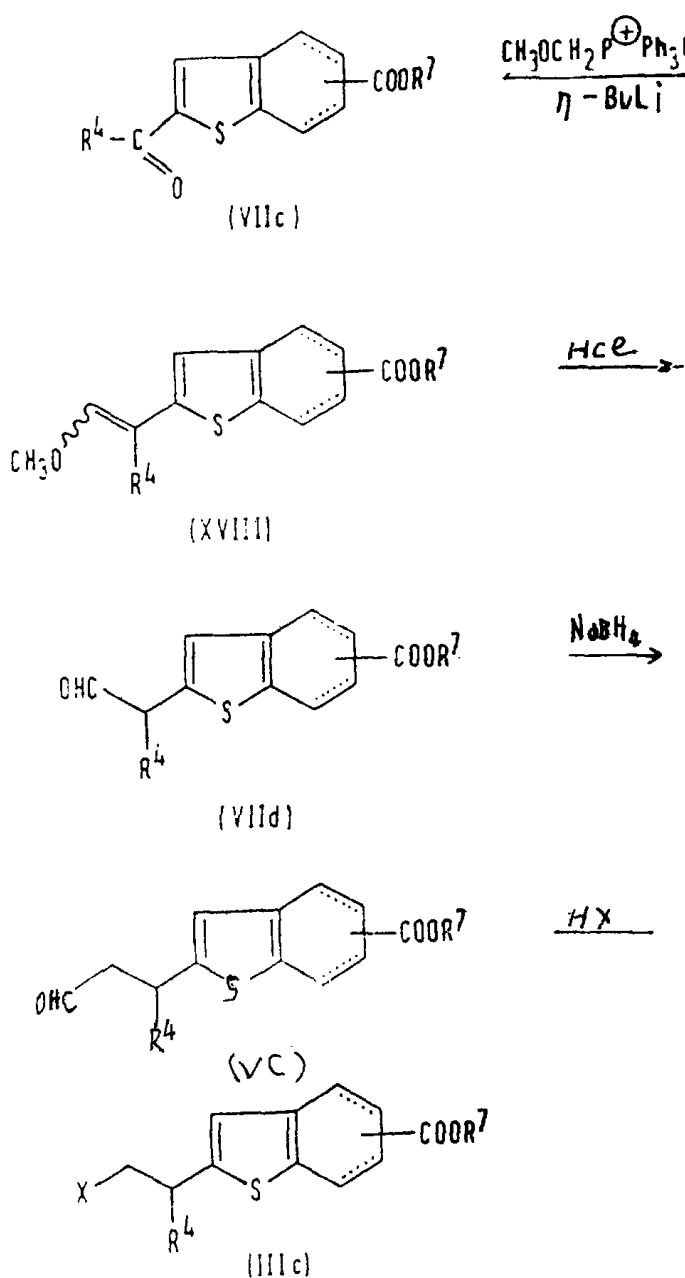
方法 H

(III) 和 (V) 式的起始物 (其中 Z^1 表示被任意取代的 1, 2-亚乙基, -COOR^7 基团在 5-或 6-位上, 也就是 (IIIc) 或 (Vc) 式的化合物) 和 (VII) 式化合物 (其中 m 是 1, R^4 是氢原子, W 表示直接键, -COOR^3 基团在 5-或 6-位上, 也就

在上式中, R^4 定义如上, R^7 表示羧基保护基 (例如, 关于上述定义的 R^3 基团所说明的); R^8 表示烷基、环烷基或者被取代或未被取代的芳基, 正如关于用取代基 (b) 表示的相应的基团所定义的.

(VIIb)、(Vb) 和 (IIIb) 式的相应化合物:

是 (VII d) 式化合物) 可以根据下列反应图解说明的方法制备:

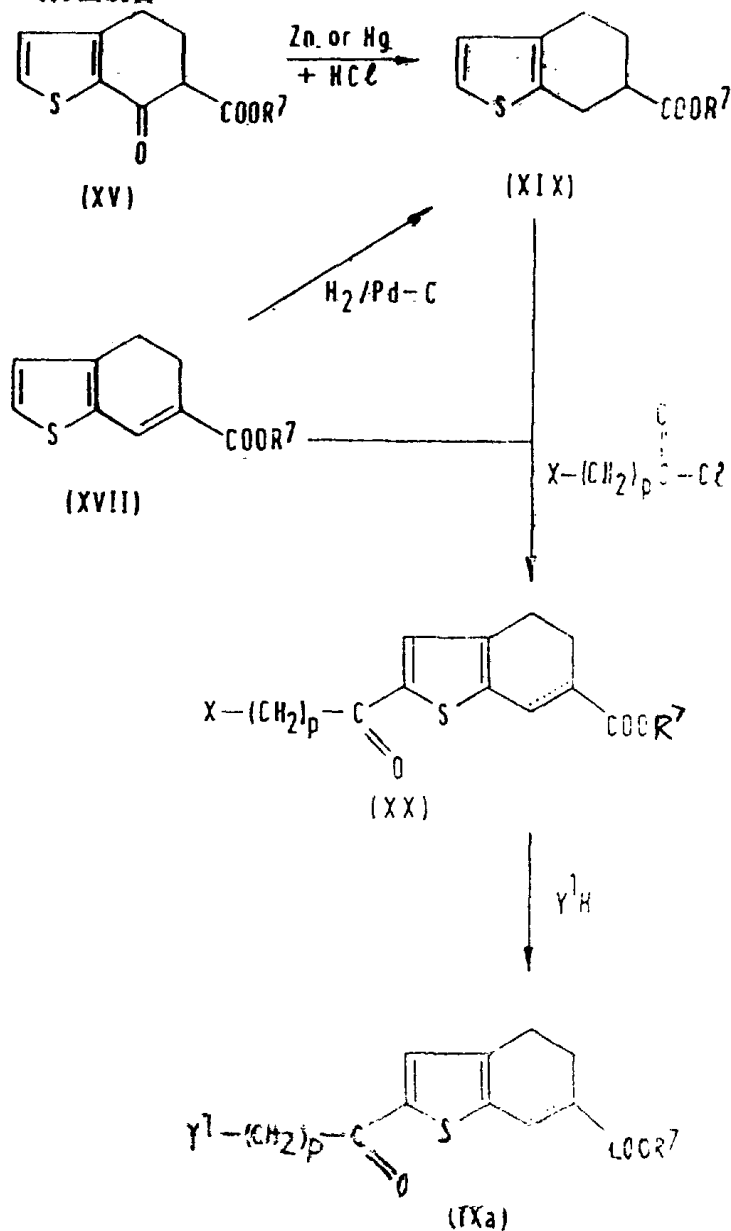


在上式中, R^4 、 R^7 和 X 定义如上; $-\text{COOR}^7$ 基团在 5-或 6-位上; 点线表示: $-\text{COOR}^7$ 在 5-位时, 4-和 5-位之间是双键, 6-和 7-位之间是单键, $-\text{COOR}^7$ 在 6-位时, 6-和 7-位之间是双键, 4-和 5-位之间是单键。

在这个反应的第一步中, (VII c) 式的化合物[即根据方法 G 中描述的方法制备的 (VI a) 或 (VI b) 式的化合物]与 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Cl}^-$ (Ph 是苯基) 式的化合物在丁基锂 ($n\text{-BuLi}$) 的存在下, 进行维悌希 (Wittig) 反应, 得到 (XVII) 式的化合物, 然后用盐酸水溶液水解, 得到 (VII d) 式的醛。如果需要, 可将这个醛例如用硼氢化钠还原, 得到醇 (Vc), 它又可以被卤化或磺化, 得到 (III c) 式的化合物。

方法 I

在这个方法中, (IX) 式的化合物 (其中 W 表示一个直接键, $-\text{COOR}^3$ 在 5-或 6-位上, 即 (IX a) 式的化合物) 可以根据下列反应图解说明的方法制备:



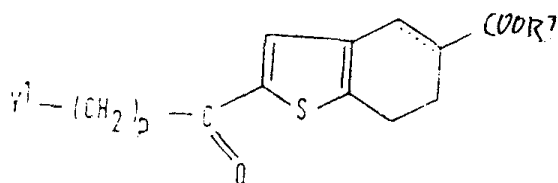
在上式中, R^7 、 X 、 Y^1 和 P 定义如上, 点线表示 6-和 7-位之间的单键或双键。

起始物或者是 (XV) 式化合物, 或者是 (XVI) 式化合物—见方法 G。

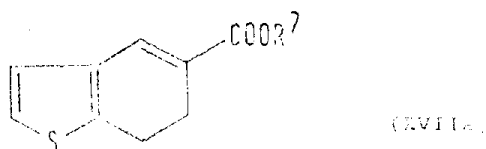
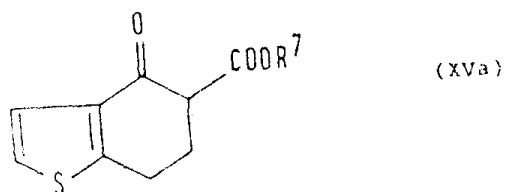
起始物是 (XV) 式的化合物时, 用金属, 如锌或汞, 和酸, 如盐酸或乙酸进行克莱门逊 (Clemmensen) 还原, 得到 (XIX) 式的化合物。用另一种方法, 可以通过催化加氢从 (XVII) 式化合物制备 (XIX) 式的化合物, 例如, 用钨-碳或氧化铂做催化剂。

然后, (XVII) 或 (XIX) 式的化合物 (其不同点仅在于 6-和 7-位之间有无双键) 与 $X-(CH_2)_pC(=O)-Cl$ 式的化合物进行弗瑞德-克来福特 (Friedel-Crafts) 反应, 得到 (XX) 式的酰基化合物。然后, 该化合物与咪唑 (Y^1H) 反应, 得到需要的 (IXa) 式起始物。

(IXb) 式的化合物:



(其中: R^7 、 Y^1 、 P 和点线定义如上) 可以用上面说明的相同的反应步骤制备, 但用相应的 (XVa) 或 (XVIIa) 式化合物作起始物。

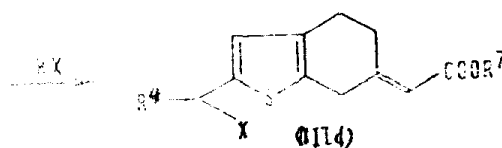
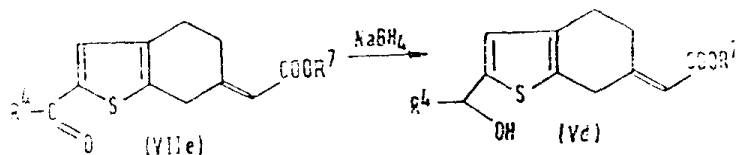
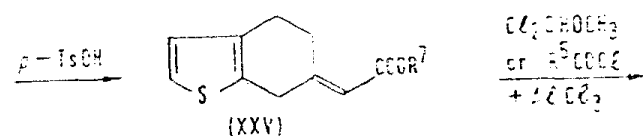
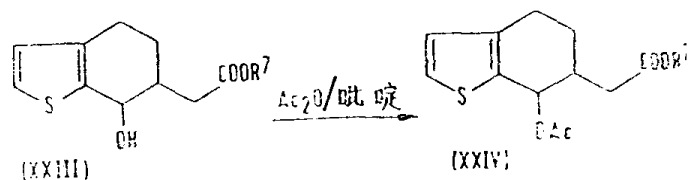
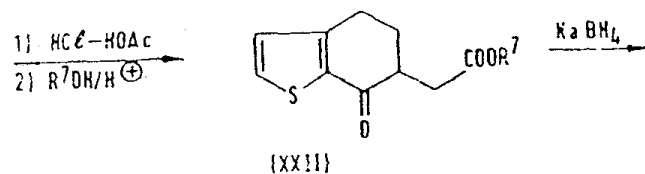
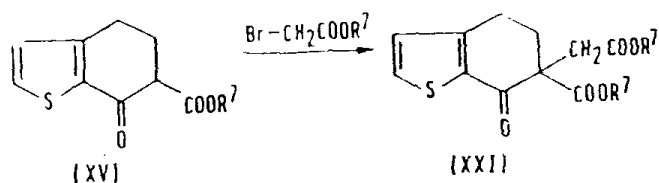


(其中, R^7 定义如上)。

方法 J

式 (VIIe)、(Vd) 和 (III d) 的起始物, 即式 (VII)、(V) 和 (III) 的化合物, 其中 W 表示在

6-位的次甲基 (因此虚线都表示单键), m 是 0, Z^1 是未取代的或至少有一个取代基 (b) 的亚甲基, 这些化合物可以通过下面的反应图解说明的方法制备:



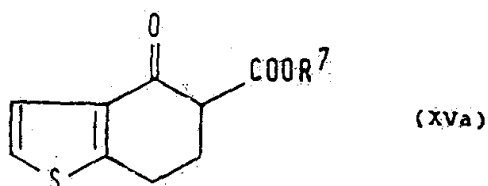
在上面式中, R^4 、 R^5 、 R^7 和 X 定义如上。在式 (XXI) 的化合物中, R^7 表示的两个基团可以相同或不同。Ac 表示乙酰基。

在这方法的第一步中, 式 (XV) 的化合物与卤乙酸酯, 最好与溴代乙酸酯 $Br-CH_2COOR^2$ 反应制备式 (XXI) 的化合物。然后使该化合物水解, 脱羧再酯化, 得到式 (XXII) 的化合物。通过常规方法例如用氢硼化钠还原式 (XXII) 的化

合物, 得到式 (XXIII) 的羟基化合物, 而后, 如用乙酸酐, 最好在碱 (如吡啶) 存在下进行乙酰化得到式 (XXIV) 的乙酰基化合物。这个化合物与强酸反应, 如与对甲苯磺酸反应, 消去乙酸产生式 (XXV) 的次甲基化合物。然后使该化合物进行弗瑞德-克来福特反应, 引入 $R^4-C(=O)-$ 基团, 得到式 (VIIe) 的化合物。如果需要, 该化合物可用氢化铝钠还原, 得到式 (Vd) 的醇。如果需要, 而后卤化或磺酰化, 得到式 (III d) 的化合物。

与式 (VIIe)、(Vd) 和 (III d) 的化合物相应的化合物 (其中 W 表示的次甲基被亚甲基代替) 的制备如下: 使式 (XXV) 的化合物在催化剂如钨-碳或氧化铂存在下进行催化加氢, 然后, 得到的化合物进行其后的反应, 代替式 (XXV) 的化合物。

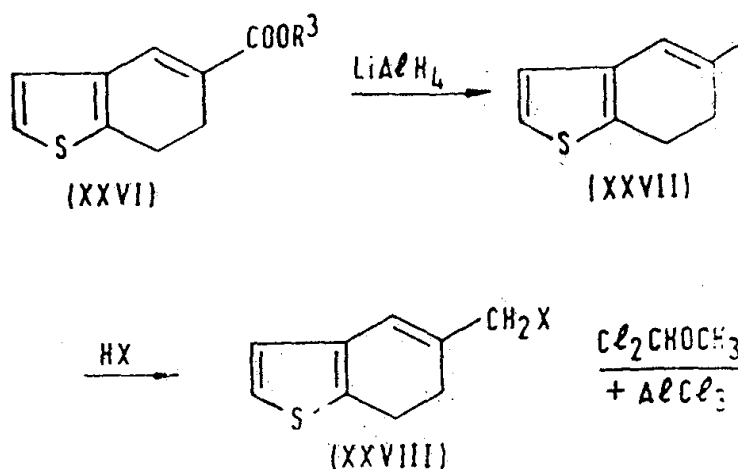
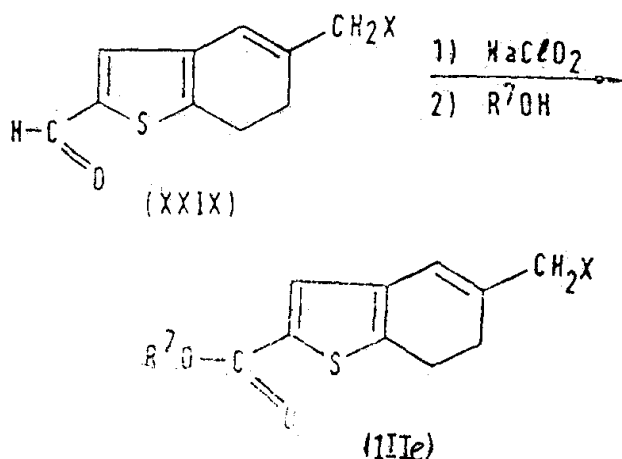
另外, 在 5-位上有 $-W-COOR^7$ 基团 (其中 W 表示次甲基或亚甲基) 的相应化合物可通过同样的系列反应制备, 但是可从式 (XVa) 的化合物开始:



(其中 R^7 定义如上), 代替式 (XV) 的化合物。

方法 K

式 (III) 化合物的起始物, 其中 W 是直接键, 在 4-和 5-位间有一个双键并且 Z^1 表示亚甲基, 即式 (IIIe) 的化合物可按以下反应图解中说明的方法制备:



在上式中, R^3 、 R^7 和 X 定义如上。

在这个图解的第一步中, 用合适的还原剂如氢化铝锂还原式 (XXVI) 的化合物, 得到式 (XXVII) 的化合物。然后该化合物用常规方法卤化或磺酰化得到式 (XXVIII) 的化合物。使式 (XXVIII) 的化合物进行弗瑞德-克来福特反应, 在 2-位引入甲酰基得到式 (XXIX) 的化合物, 然后该化合物进行氧化 (如用亚氯酸钠), 酯化, 得到式 (IIIe) 的化合物。

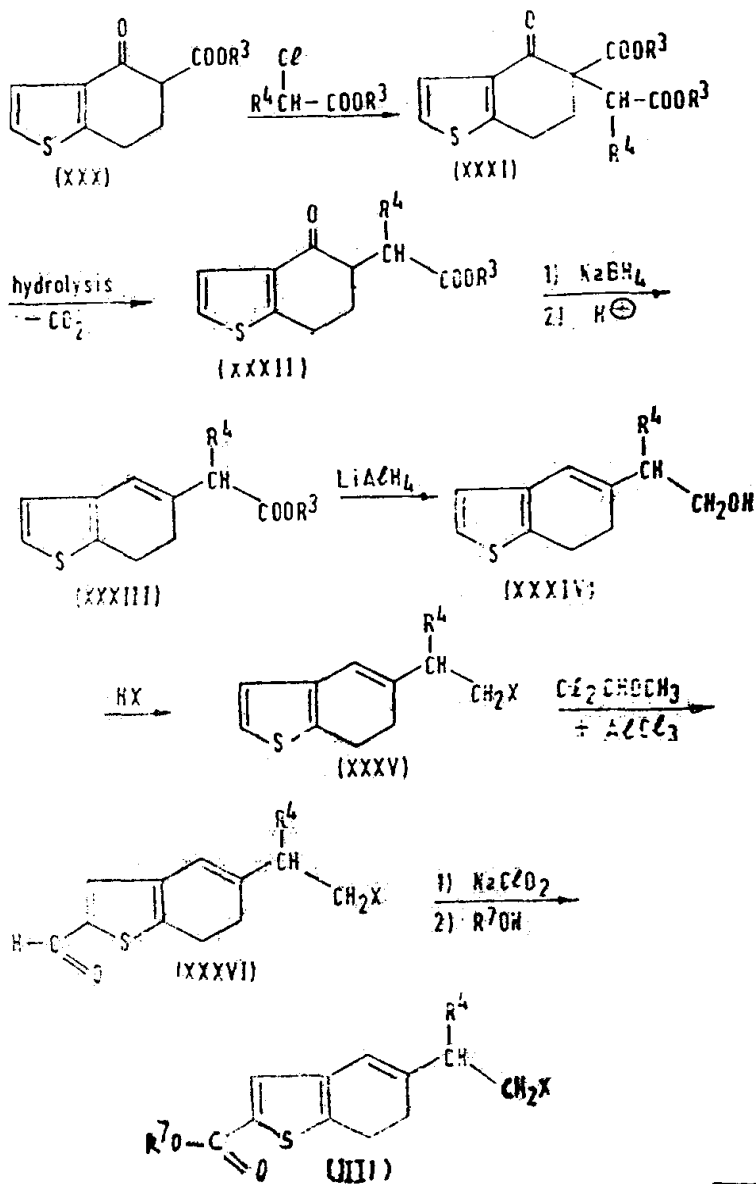
与式 (IIIe) 的化合物相应的化合物 (但其中双键在 6-和 7-位之间, $-CH_2X$ 基在 6-位上) 可制备如下: 按照与上面描述的相同的反应顺序, 用与式 (XXVI) 的化合物相应的化合物开始, 该化合物中双键在 6-和 7-位之间, 式 $-COOR^4$ 基团在 6-位上。

四氢化硫茛苈衍生物 (即两个单键在 4-和 5-位间和在 6-和 7-位间), 其中, $-CH_2X$ 基或者在 5-位或者 6-位上, 可通过氢化式 (XXVI) 的化合物或者氢化双键在 6-和 7-位之间, $-COOR^4$ 基在 6-位上的类似物的来制备, 最好使用钨-碳或氧化铂作为催化剂。

方法 L

式 (III) 的化合物, 其中 W 表示直接键, Z^1 表示任意取代的 1, 2-亚乙基, 双键在 4-和 5-位间, 并且 $-W-COOR^3$ 基在 5-位上, 即式 (III f)

的化合物，可按照下面反应图解说明的方法制备：



在上式中， R^3 、 R^4 、 R^7 和 X 定义如上。在式(XXXI)的化合物中，用 R^3 表示的两个基团可以相同或不同。

在这个反应的第一步中，通过式(XXX)的化合物与任意取代的卤乙酸（最好是氯乙酸）或其酯 $R^4CH(Cl)COOR^3$ 反应，把长的侧链引进式(XXX)的化合物中，得到式(XXXI)的化合物。然后进行水解和脱羧，得到式(XXXII)的化合物。还原式(XXXII)的化合物，最好用氢硼化钠，用强酸（如对-甲苯磺酸）脱水，得到式(XXXIII)的化合物，而后再还原，这次最好用氢化锂铝，得到式(XXXIV)的化合物。然后卤化或磺酰化式(XXXIV)的化合物，得到

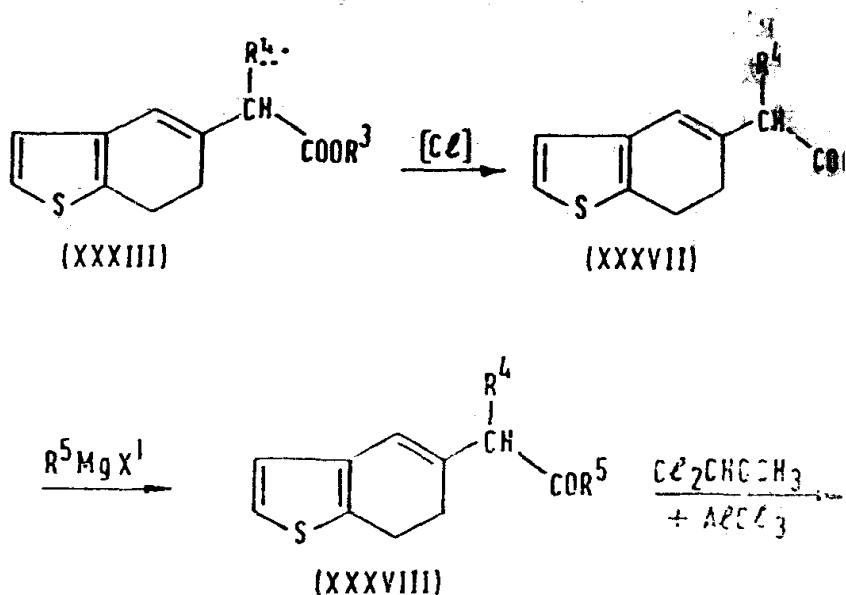
式(XXXV)的化合物。该化合物进行弗瑞德-克来福特反应，得到式(XXXVI)的化合物，然后，最好用亚氯酸钠氧化，酯化，得到所需的式(VII)的化合物。

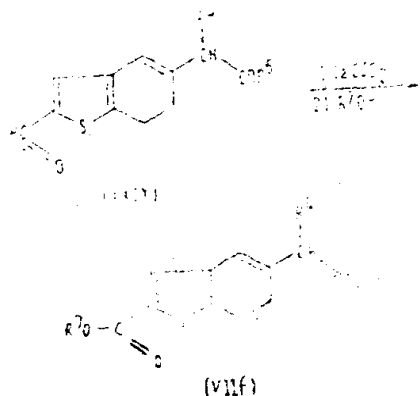
如果需要，用与式(XXX)的化合物相应的化合物作为起始物，其中羟基氧在7-位（而不是在4-位）， $-COOR^3$ 基在6-位（而不是在5-位），可以用同样的反应顺序制备与式(VII)的化合物相应的化合物，其中双键在6-和7-位间，式 $-CH(R^4)-CH_2X$ 基团在6-位上。

如果需要，可以通过使式(XXXIII)的化合物或双键在6-和7-位间并且6-位有 $-CH(R^4)-COOR^3$ 基的类似物经催化加氢，最好使用钨或氧化铂作为催化剂，还原4、5或6、7位双键，而后使得到的化合物进行如同式(XXXIII)的化合物同样的反应顺序，制备在4-位和5-位之间或在6-位和7-位之间有单键并且5-位或6-位有 $-CH(R^4)-CH_2X$ 基的相应的四氢化硫茚衍生物。

方法M

式(VI)的化合物，其中 W 表示直接键， $-W-COOR^7$ 基在2-位， m 是 O ， $-CH_2-$ 基任意取代，得到的 $-CH(R^4)-COR^5$ 基在5-位并且在4和5-位间有双键，即式(VII)的化合物，可以按照以下反应图解中说明的方法制备：





在上式中, R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 X 定义如上。

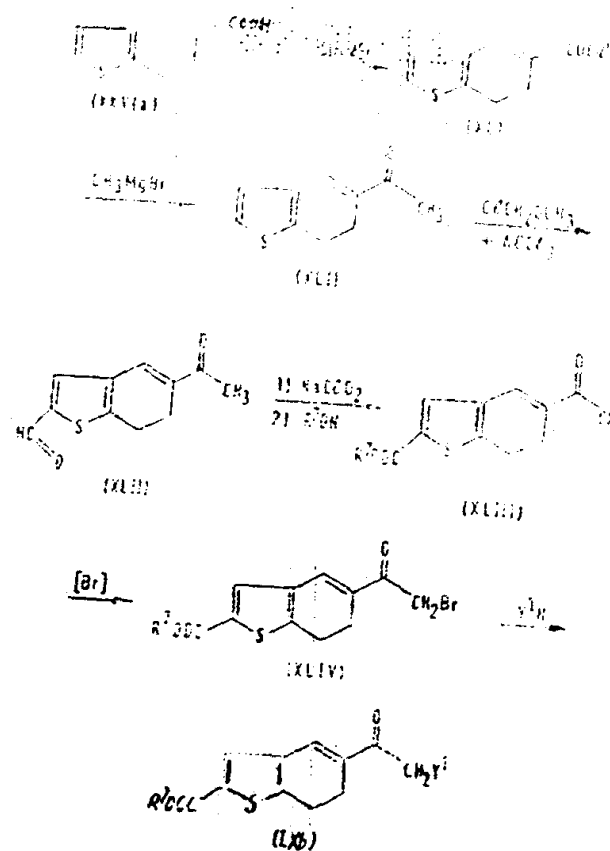
在这个方法的第一步中, 通过与卤化剂, 如亚硫酸酐或五氯化磷反应, 把式 (XXXIII) 的化合物 (其可以按上面关于方法 L 描述的方法制备) 转化成相应的酰基卤, 最好是酰基氯, 或 (XXXVI) 的化合物。然后与格利雅试剂 R^5MgX' 反应, 得到酮化合物 (XXXVII)。该化合物进行弗瑞德-克来福特反应, 得到式 (XXXIX) 的化合物, 得到的化合物首先氧化, 如用亚氯酸钠氧化, 然后酯化得到所需的式 (VII) 的化合物。

与式 (VII) 的化合物相应的化合物, 其中双键在 6-和 7-位间, 式 $-CH(R^4)-COR^5$ 基在 6-位上, 可通过进行上面描述的相同的反应顺序制备, 但是用与式 (XXXIII) 的化合物相应的化合物作起始物, 其中双键在 6-和 7-位之间, $-CH(R^4)-COOR^3$ 基在 6-位上 (该化合物可按照在方法 L 中关于相应化合物所描述的方法制备)。

除了式 (XXXIII) 的起始物或双键在 6-和 7-位间并且式 $-CH(R^4)-COOR^3$ 在 6-位的类似物被加氢 (最好在钨-碳或氧化铂作为催化剂存在下), 得到的被氢化的化合物进行上面的反应顺序外, 相应的双键在 4-和 5-位间和在 6-和 7-位间并且式 $-CH(R^4)-COR^5$ 或在 5-位或在 6-位的四氢化硫茛化合物可以通过如同上面描述的同样反应制备。

方法 N

式 (IX) 的化合物, 其中 W 表示直接键, P 是 O , 双键在 4-位和 5-位间并且 $-COOR^3$ 基在 2-位, 即式 (IXb) 的化合物可按下面反应图解说明的方法制备:



在上式中, R^7 和 Y^1 定义如上。

在这个反应的第一步中, 通过与卤化剂例如亚硫酸酐、五氯化磷或磷酐反应, 式 (XXXIIIa) 的化合物转化成它的酰基, 如酰基氯 (XL)。得到的酰基卤 (XL) 依次进行以下反应: 与式 CH_3MgBr 的格利雅试剂反应, 得到酮化合物 (XLI); 弗瑞德-克来福特反应, 得到酯 (XLII); 氧化反应, 最好用亚氯酸钠氧化; 然后酯化, 得到酯 (XLIII); 溴化, 得到溴化物 (XLIV); 最后与咪唑 (Y^1H) 反应, 得到式 (IXb) 的化合物。

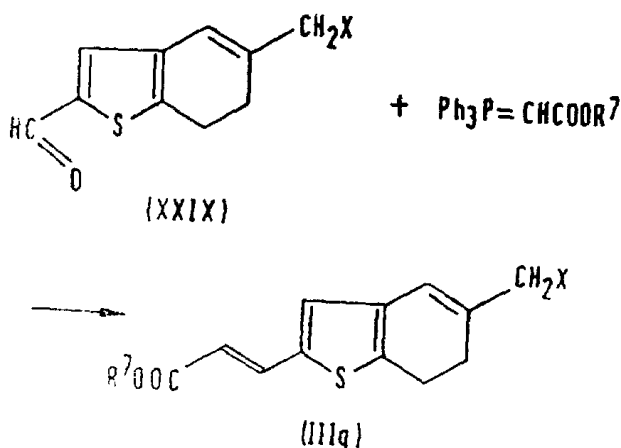
双键在 6-位和 7-位间并且 $-C(=O)-CH_2Y^1$ 基团在 6-位的相应化合物, 可通过同样反应顺序制备, 但是用与式 (XXXIIIa) 的化合物相应的化合物为起始物, 其中双键在 6-位和 7-位

间, $-\text{COOH}$ 基在 6-位。

两个单键在 4-和 5-位间和 6-位和 7-位间并且 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Y}^1$ 基团在 5-位或 6-位的相应的四氢化硫茛化合物, 可通过氢化式 (XXVIa) 的化合物或者氢化在 6-位和 7-位间有双键并且羧基在 6-位的类似物制备, 最好用钨-碳或氧化铂作为催化剂。

方法 O

式 (III) 的化合物, 其中 W 表示 1, 2-亚乙烯基, $-\text{W}-\text{COOR}^3$ 基团在 2-位, 双键在 4-和 5-位间, Z^1 表示亚甲基并且 $-\text{CH}_2\text{X}$ 基 (即 $-\text{Z}^1-\text{X}$) 在 5-位, 即式 (IIIg) 的化合物, 可从式 (XXIX) 的化合物通过维梯希反应制备, (见方法 K)

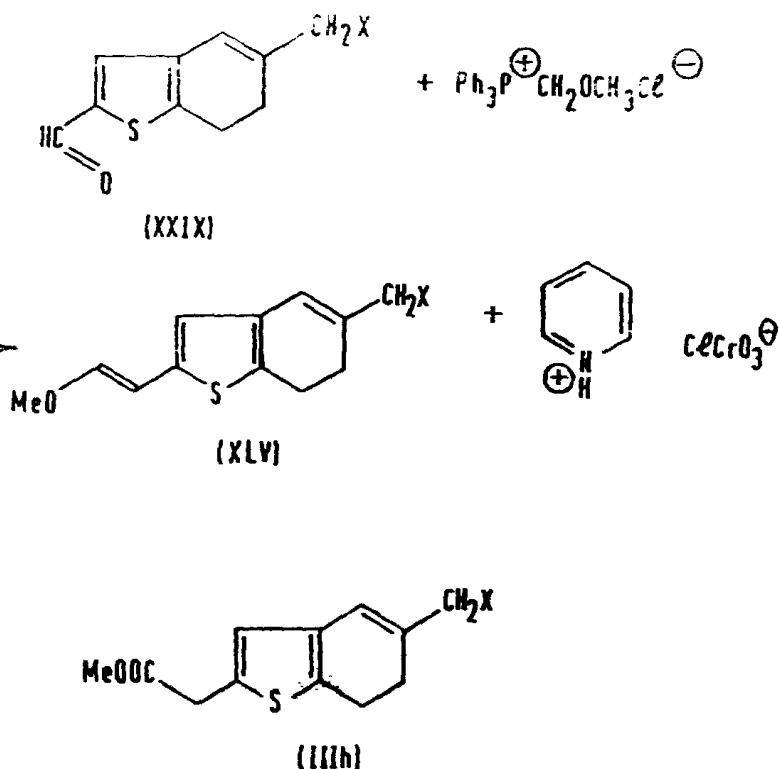


通过同样的反应, 但是用式 (XXIX) 的化合物的类似物作为起始物, 其中双键在 6-位和 7-位间并且 $-\text{CH}_2\text{X}$ 基团在 6-位, 可以制备双键和 $-\text{CH}_2\text{X}$ 基团在上述同样位置的相应化合物。

同样地, 在进行维梯希反应前, 首先氢化式 (XXIX) 的化合物或它的上述类似物可以制备四氢化硫茛衍生物, 该衍生物中两个双键在 4-和 5-位间和在 6-和 7-位间并且在 5-位或 6-位有 $-\text{CH}_2\text{X}$ 基团。

方法 P

式 (III) 的化合物, 其中 W 表示亚甲基, $-\text{W}-\text{COOR}^3$ 基团在 2-位, 双键在 4-和 5-位间, Z^1 表示亚甲基并且 $-\text{CH}_2\text{X}$ 基团 (即 $-\text{Z}^1-\text{X}$) 在 5-位, 即式 (IIIa) 的化合物, 可按下面反应图解说明的方法制备:



在上式中, X 和 Ph 定义如上。

在这个反应的第一步中, 式 (XXIX) 的化合物进行维梯希反应生成在 2-位侧链上的双键并且得到式 (XLV) 的化合物, 然后氧化, 适于用氯铬酸吡啶噻氧化, 得到所需的式 (IIIh) 的化合物。

通过同样的反应顺序, 但是用式 (XXIX) 的化合物的类似物作为起始物, 其中双键在 6-和 7-位间并且 $-\text{CH}_2\text{X}$ 基团在 6-位, 可制备与式 (IIIh) 的化合物相应的化合物, 其中双键在 6-和 7-位间并且 $-\text{CH}_2\text{X}$ 基在 6-位。

通过首先卤化式 (XXIX) 的化合物或其上述类似物, 然后进行维梯希反应和氧化反应, 可以制备相应的四氢化硫茛衍生物, 其中两个单键在 4-和 5-位间和 6-和 7-位间并且 $-\text{CH}_2$ 基团在 5-或 6-位。

在所有上述方法 G-P 中, R^1 和 / 或 R^2 表示烷基的起始物, 可用完全相同的方法制备, 但是用在适当的位置上有一个或多个烷基取代基的合适起始物。

这里起始物如同前那样制备, 如果需要, 在使用前用常规的水解反应能把这些起始物转化成游离酸。

本发明的化合物可含有一个或多个不对称碳原子，因此能以各种旋光异构体的形式存在。如果需要，通过使用起始物特定的旋光异构体和/或通过立体定向合成技术可以制备单独的旋光异构体。另一方面如果通过任一上面的反应制备异构体混合物，用常规的光学离析技术可得到单独的异构体。换句话说，可以使用异构体的混合物，虽然上面用单一结构式表示所有的异构体，但是本发明针对单独分离的异构体及它们的混合物。

已经发现本发明的化合物有抑制血小板聚集的优良能力和抑制 TXA_2 合成活性的优良能力。结果正如药物试验包括下文报导的药物试验所证明的那样，这些化合物有优良的抗血栓形成的活性。

因此，本发明的化合物以 10^{-5}g/ml 数量级的浓度显示兔血小板富集的血浆中胶原引起的血小板聚集的抑制作用，以 10^{-8} 数量级的摩尔浓度显示 50% 的 TXA_2 生物合成的抑制作用。另一方面，抗环氧合酶和前列环素合成酶抑制活性很弱，因此，本发明化合物对代谢重要的酶比较不活泼，这是一个优点。在体内试验体系中，口服施药，本发明的化合物显示出抗由静脉注射花生四烯酸引起的鼠和兔血栓形成紊乱死亡的很大的预防效果。这些试验被公认提供了在人体中显示予期的活性的好的实验模型。

特别是缺乏抗环氧合酶和前列环素合成酶的活性表明，本发明的化合物不抑制其它前列腺素衍生物的合成。

因此，期望本发明的化合物由血的 TXA_2 量不平衡而引起疾病和紊乱的治疗及予防上是有价值的，例如炎症、高血压、血栓形成、脑出血和哮喘，同时期望本发明的化合物特别用于哺乳动物，包括人类血栓栓塞的治疗和予防。例如期望用于治疗 and 予防心肌梗塞、脑血管血栓形成和缺血边缘血管病，以及用于治疗和予防在手术后的血栓形成。期望本发明化合物加速手术后移植血管的扩张。

本发明的化合物可以任意适合的途径用药，如口服的或肠胃外的途径。该化合物可以相应地配制成药，如口服用药的片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂或糖浆。非肠胃外用药的栓剂或皮下和静脉注射的注射液或悬浮液。

本发明的化合物可与常用的药物载体或稀释剂配制成药剂或者这样用药。

本发明的化合物的服用量将根据要治疗病人的疾病或紊乱性质和严重性，病人年龄，体重，症状和条件及服药方式而变化，通过指导，成人服药剂量希望是每日 50 到 1000 毫克，最好分次服用，如每日约 2 到 3 次。

本发明某些化合物的制备进一步由实施例 1-45 说明，而在这些实施例中使用的某些起始物的制备在后面的制备中说明。实施例 1 和 2 说明本发明化合物的生物活性。在所有的实施例中在核磁共振谱中用四甲基硅作为内标。

实施例 1

4, 5-二氢-2-(1-咪唑基) 甲基硫茛-6-羧酸甲酯

1 (a) 30°C 时，将 0.14 克的硼氢化钠加入到 0.75 克 2-甲酰-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯于甲醇和四氢呋喃各 4 毫升混合液中形成的溶液中，并将该混合物搅拌 30 分钟。然后在减压下将反应混合物蒸发浓缩，剩余物用乙酸乙酯水溶液萃取。萃取液用氯化钠水溶液洗涤，并在无水硫酸钠上干燥，过滤并在减压下蒸发至干，得到 0.75 克的 4, 5-二氢-2-羟甲基硫茛-6-羧酸甲酯。

1 (b) 将 0.73 毫升亚硫酸氯于 10 毫升二氯甲烷中的溶液逐滴加入到 2.98 克咪唑和 20 毫克 4-二甲氨基吡啶于 60 毫升二氯甲烷中的溶液中，然后将该混合物搅拌 30 分钟。再将 0.75 克 4, 5-二氢-2-羟甲基硫茛-6-羧酸甲酯（在上述步骤 (a) 中制备）于 10 毫升二氯甲烷中的溶液逐滴加入到上述溶液中，并在室温下将该反应混合物搅拌过夜，然后在减压下将该反应混合物蒸发浓缩。剩余物用乙酸乙酯和碳酸氢钠饱和水溶液的混合物萃取。萃取液用水洗涤 5~6 次，在无水硫酸钠上干燥，过滤并在减压下蒸发浓缩。得到的糖浆状物质进行硅胶柱色谱分离，用体积比为 50:1:1 的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺的混合物洗脱，得到 0.21 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm

3.80(3H, 单峰)

5.22(2H, 单峰)

实施例 2

4, 5-二氢-2-(1-咪唑基) 甲基硫茛-6-羧酸钠及其水合物

将 0.21 克的 4, 5-二氢-2-(1-咪唑基) -甲

基硫苄-6-羧酸甲酯(用实施例1所述方法制备)在含有氢氧化钠的乙醇水溶液中水解,然后在减压下蒸去乙醇,得到的水溶液用乙醚洗涤,然后蒸发至干,得到的固体剩余物从甲醇-乙醚中再沉淀,得到0.12克浅黄色非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊-商标) $\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$

1650, 1550

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa} \cdot \text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 51.99%; H, 3.79%; N, 9.33%;

S, 10.68%.

实测值: C, 52.11%; H, 3.78%; N, 9.43%;

S, 10.25%.

上述得到的非晶形固体从体积比为80%的甲醇-丙醇中重结晶,得到相应的浅黄色针状体的酞。(熔点 $> 300^\circ\text{C}$)

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:

计算值: C, 55.31%; H, 3.93%; N, 9.92%;

S, 11.36%.

实测值: C, 55.53%; H, 3.96%; N, 10.08%;

S, 11.24%.

实施例3

4, 5-二氢-2-[α -(1-咪唑基)苄基]硫苄-6-羧酸甲酯

与实施例1(a)所述的方法相同,用硼氢化钠还原0.40克的2-苯甲酰基-4, 5-二氢硫苄-6-羧酸甲酯。然后用实施例1(b)所述的方法引入咪唑基,在减压下将反应混合物蒸发浓缩。剩余物用碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯的混合物萃取。萃取液用水洗涤5~6次,在无水硫酸钠上干燥,过滤并在减压下蒸发浓缩。将这样得到的油状粗产物通过硅胶柱色谱分离,用乙酸乙酯作洗脱液,得到0.21克的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm

3.79(3H, 单峰)

6.65(2H, 单峰)

实施例4

4, 5-二氢-2-[α -(1-咪唑基)苄基]-硫苄-6-羧酸钠三水合物

将0.21克的4, 5-二氢-2-[α -(1-咪唑基)苄基]-硫苄-6-羧酸甲酯(按照实施例3所述的方法制备)用含有氢氧化钠的乙醇水溶液水解,然后在减压下蒸馏除去乙醇,得到的水溶液用乙醚

洗涤,然后蒸发至干,获得的粉末从乙醇-乙醚中再沉淀,得到70毫克无色的、非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊) $\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$:

1690, 1460

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

计算值: C, 55.33%; H, 5.13%; N, 6.79%;

S, 7.77%.

实测值: C, 55.23%; H, 4.85%; N, 7.05%;

S, 7.79%.

实施例5

2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5-二氢硫苄-6-羧酸甲酯

5(a): 2-[2-(1-咪唑基)-1-氧代乙基]-4, 5-二氢硫苄-6-羧酸甲酯

用15.0克的4, 5-二氢硫苄-6-羧酸甲酯、20.6克的氯化铝和8.3毫升的溴乙酰氯进行弗瑞德-克来福特反应,然后将反应混合物倒入冰水中,搅拌1小时。然后混合物用二氯甲烷萃取,萃取液用氯化钠水溶液洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤,然后在减压下蒸发至干,得到含有2-(2-溴代-1-氧代乙基)-4, 5-二氢硫苄-6-羧酸甲酯的粗晶体物质。将所得到的粗晶体物质溶解于300毫升甲醇和150毫升四氢呋喃的混合物中,将18.4克的咪唑加入到所得溶液中,并在回流下将混合物加热2小时。然后将反应混合物在减压下蒸发浓缩。剩余物溶解于乙酸乙酯中,所得溶液依次用碳酸氢钠的饱和水溶液和氯化钠水溶液洗涤,然后将溶液过滤并在减压下蒸发浓缩之。得到的剩余物通过硅胶柱色谱分离,用体积比为40:1:1的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺的混合物作洗脱液,得到20.16克的油状标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm

3.85(3H, 单峰)

5.20(2H, 单峰)

5(b) 2-[2-(1-咪唑基)-1-甲硫基-(硫代烷基)乙氧基]-4, 5-二氢硫苄-6-羧酸甲酯

按照实施例1(a)所述的方法,用硼氢化钠还原2.01克的2-[2-(1-咪唑基)-1-氧代乙基]-4, 5-二氢硫苄-6-羧酸甲酯(按照上述步骤(a)的方法制备),得到1.72克的醇,将此醇溶解于11.1克咪唑中,在3°C时将0.30克的氯化钠加入

到所得的溶液中，然后在 50℃ 时将该混合物搅拌 1 小时。将混合物在室温下静置使其冷却。按顺序加入 1.7 毫升的二硫化碳和 1.76 毫升的碘代甲烷，得到的混合物在室温下搅拌 20 分钟。然后将反应混合物倒入冰水与 0.39 毫升冰醋酸的混合物中，并用乙酸乙酯萃取，萃取液依次用碳酸氢钠的饱和水溶液和氯化钠的水溶液洗涤。然后将所得的溶液在无水硫酸钠上干燥并在减压下蒸发浓缩。得到的剩余物进行硅胶柱色谱分离，用体积比为 8:1:1 的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺的混合物作洗脱液，得到 1.03 克的油状标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃)δppm

2.40(3H, 单峰)

3.79(3H, 单峰)

5 (c) .2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯

将 1.00 克的 α -[2-(1-咪唑基)-1-甲硫基(硫代羰基)乙氧基]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯[按照上述步骤 (b) 的方法制备]溶解于 15 毫升四氢呋喃和 10 毫升甲苯的混合液中。在有催化量的偶氮二异丁腈的存在下，将 1.0 毫升的三丁基氢化锡加入到溶液中，在氮气氛围下，将该混合物加热回流一天。然后在减压下通过蒸掉溶剂将反应混合物浓缩。用己烷洗涤溶有剩余物的乙腈溶液。然后在减压下蒸馏除掉乙腈。剩余物进行硅胶色谱分离，用体积比为 30:1:1 的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺作洗涤液，得到 0.51 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃)δppm

3.16(2H, 三重峰)

3.80(2H, 单峰)

4.19(2H, 三重峰)

7.42(1H, 单峰)

实施例 6

2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸钠

按照实施例 2 所描述的同一种方法，用氢氧化钠水解 0.45 克的 2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯(由实施例 5 所述的方法制备)，得到一种固体，该固体又从甲醇和乙醚中再沉淀，得到 0.37 克无色、非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊) ν_{\max} cm⁻¹:

1630, 1560

元素分析: C₁₄H₁₃N₂O₂SNa

计算值: C, 56.75%; H, 4.42%; N, 9.45%; S, 10.82%.

实测值: C, 56.58%; H, 4.70%; N, 9.44%; S, 10.59%.

实施例 7

4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基硫茛-6-羧酸甲酯

用实施例 1 所述的相同步骤，由 0.34 克的 2-甲酯-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸酯得到 0.20 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃)δppm

3.77(3H, 单峰)

5.20(2H, 单峰)

实施例 8

4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基硫茛-6-羧酸钠

按照实施例 2 所描述的方法，用氢氧化钠水解 0.30 克的 4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基硫茛-6-羧酸甲酯(按实施例 7 所述方法制备)，得到一固体，该固体从乙醇-乙醚中再沉淀，得到 0.19 克无色、非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊) ν_{\max} cm⁻¹:

1560

元素分析: C₁₃H₁₃N₂O₂SNa:

计算值: C, 54.92%; H, 46.09%; N, 9.85%; S, 11.28%.

实测值: C, 54.68%; H, 45.87%; N, 9.91%; S, 11.45%.

实施例 9

2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯

9 (a) .2-[2-(1-咪唑基)-1-氧代乙基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯

用实施例 5 (a) 所述的同一种步骤，由 0.80 克的 4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯得到 0.54 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃)δppm:

3.74(3H, 单峰)

5.22(2H, 单峰)

9 (b) .2-[2-(1-咪唑基)-1-甲硫基(硫代

羰基)乙氧基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯

用实施例 5 (b) 所述的相同步骤, 由 0.54 克上述 (a) 步骤制备的酮得到 0.42 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

2.38(3H, 单峰)

3.77(3H, 单峰)

9 (c) .2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5, 6, -四氢硫茛-6-羧酸甲酯

按照实施例 5 (c) 所描述的方法, 使 0.41 克的黄原酸酯 (由上述步骤 (b) 制备) 与三丁基氢化锡进行自由基还原反应, 得到 0.28 克的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.18(2H, 三重峰)

3.79(3H, 单峰)

4.20(2H, 三重峰)

实施例 10

2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸盐

将 0.25 克 2-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯 (由实施例 9 制备) 于 5 毫升浓盐酸和 5 毫升冰醋酸混合物中形成的溶液在回流下加热 4 小时。然后在减压下蒸掉溶剂使反应混合物蒸发至干, 得到的固体剩余物从乙醇和乙醚的混合物中重结晶, 得到 0.19 克无色、非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊) ν_{\max} cm^{-1} :

1720

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$

计算值: C, 53.76%; H, 5.48%; N, 8.96%; S, 10.25%; Cl, 11.33%.

实测值: C, 53.72%; H, 5.73%; N, 9.01%; S, 9.95%; Cl, 11.30%.

实施例 11

4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基-6-甲酯基亚甲基硫茛

用实施例 1 所述的相同步骤, 由 1.50 克的 2-甲酰-4, 5, 6, 7-四氢-6-甲酯基亚甲基硫茛得到 0.39 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.68(3H, 单峰)

5.20(2H, 单峰)

6.25(1H, 单峰)

6.73(1H, 单峰)

实施例 12

4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)-甲基-6-羰基亚甲基硫茛的钠盐

按照实施例 2 所述的方法, 用氢氧化钠水解 0.29 克的 4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)-甲基-6-甲酯基亚甲基硫茛 (按照实施例 11 所述的方法制备), 得到一固体, 该固体从乙醇-乙醚中再沉淀, 得到 0.20 克浅黄色、非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊) ν_{\max} cm^{-1} :

1580

元素分析: $\text{C}_{14}\text{C}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:

计算值: C, 56.74%; H, 4.42%; N, 9.45%; S, 10.82%.

实测值: C, 57.03%; H, 4.18%; N, 9.40%; S, 11.08%.

实施例 13

4, 5, 6, 7-四氢-2-[(3-吡啶基)甲基]-硫茛-6-羧酸甲酯

13 (a) .4, 5-二氢-2-[(羟基)(3-吡啶基)-甲基]硫茛-6-羧酸甲酯

在 -78°C , 氮气氛下, 将 12 毫升 15% W/V 丁基锂的己烷溶液加入到 2.17 毫升 3-溴吡啶于 40 毫升乙醚中的溶液中, 并将该混合物搅拌 30 分钟。然后逐滴加入 2.5 克 2-甲酰-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯于 20 毫升乙醚和 20 毫升四氢呋喃混合液中形成的溶液, 在大约 1 小时内将该混合物升温至室温, 然后将其倾入到氯化铵的水溶液中, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在减压下蒸发浓缩, 剩余物进行硅胶柱色谱分离, 用乙酸乙酯作洗脱液, 得到 1.61 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.80(3H, 单峰)

5.94(1H, 单峰)

6.65(1H, 单峰)

13 (b) .4, 5, 6, 7-四氢-2-[(3-吡啶基)甲基]硫茛-6-羧酸甲酯

在有 3.48 毫升的 1N 盐酸水溶液的存在下, 2.0 克重量比为 10% (W/W) 的钨-碳催化剂上, 氢气氛中, 将乙醇溶液中的 1.0 克的 4, 5-二氢-2-[(羟基)(3-吡啶基)-甲基]硫茛-6-羧酸甲酯(由上述步骤(a)制备)还原。还原反应结束时, 向反应混合物中添加碳酸氢钠水溶液将其 pH 值调到 8。然后过滤该混合物, 滤液在减压下蒸发浓缩, 得到的剩余物溶解于乙酸乙酯中, 并用氯化钠水溶液洗涤之。然后在无水硫酸钠上干燥, 过滤并在减压下蒸发浓缩。得到的剩余物进行硅胶柱色谱分离, 用体积比为 1:2 的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗脱液, 得到 0.15 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.71(3H, 单峰)

4.08(2H, 单峰)

6.44(1H, 单峰)

实施例 14

4, 5, 6, 7-四氢-2-[(3-吡啶基)甲基]-硫茛-6-羧酸盐

将 0.15 克的 4, 5, 6, 7-四氢-2-[(3-吡啶基)-甲基]硫茛-6-羧酸甲酯(由实施例 13 所述的方法制备)溶解到各为 2 毫升的浓盐酸和冰醋酸的混合液中, 并将该混合液在回流下加热 9 小时, 然后在减压下将反应混合物蒸发至干, 得到的剩余物从乙醇-乙醚中重结晶, 得到 0.12 克无色针状晶体的标题化合物, 该化合物在 205~208℃ 时熔化。

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

计算值: C, 58.15%; H, 5.21%; N, 4.52%;

S, 10.35%; Cl, 11.48%.

实测值: C, 57.89%; H, 5.45%; N, 4.50%;

S, 10.41%; Cl, 11.55%.

实施例 15

2-[2-(1-咪唑基)-(1, 2-亚乙烯基)]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯

按照实施例 1 所述的方法, 用硼氢化钠将 1.02 克的 2-[2-(1-咪唑基)-1-氧代乙基]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯(由实施例 5 (a) 的方法制备)还原, 得到 0.87 克相应的醇。在有 0.59 克的对甲基苯磺酸-水合物的存在下, 将该醇于 100 毫升甲苯中形成的溶液加热回流 2 小时。然后将反

应混合物倾入到碳酸氢钠的饱和水溶液中并用乙酸乙酯萃取, 萃取液用氯化钠的水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并在减压下蒸发浓缩, 得到的剩余物进行硅胶柱色谱分离, 用体积比为 40:1:1 的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺的混合物作洗脱液, 得到 0.58 克油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.79(3H, 单峰)

6.5~7.3(6H, 多重峰)

7.75(1H, 单峰)

实施例 16

2-[2-(1-咪唑基)-(1, 2-亚乙烯基)]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸钠

按照实施例 2 所述的方法, 用氢氧化钠水解 0.38 克的 2-[2-(1-咪唑基)-(1, 2-亚乙烯基)]-4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯(由实施例 15 所述方法制备), 其固体产物从乙醇和乙醚混合物中再沉淀, 得到 0.29 克无色、非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊) ν_{max} cm⁻¹:

1635, 1560

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$:

计算值: C, 57.14%; H, 3.77%; N, 9.52%;

S, 10.89%.

实测值: C, 56.89%; H, 3.88%; N, 9.56%;

S, 11.21%.

实施例 17

6-[4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基]硫茛-6-羧酸盐

将 2.90 克 4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基硫茛-6-羧酸甲酯(用实施例 7 所述方法制备)于 30 毫升浓盐酸和 30 毫升冰醋酸中形成的溶液加热回流 3 小时, 然后在减压下将反应混合物蒸发至干, 处理该剩余物, 得到粗的晶状物质, 然后将其从 95% V/V 的含水乙醇-丙酮中重结晶, 得到 22.55 克无色针状的标题化合物, 该化合物在 197~198℃ 时熔化。

红外吸收光谱(KBr) ν_{max} cm⁻¹:

1720

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$:

计算值: C, 52.26%; H, 5.06%; N, 9.38%;

S, 10.73%; Cl, 11.87%.

实测值: C, 52.15%; H, 5.09%; N, 9.31%;
S, 10.63%; Cl, 11.77%.

实施例 18

6, 7-二氢-2-[(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯

将 0.78 毫升亚硫酸氯于 4 毫升二氯甲烷中的溶液加入到 2.91 克咪唑于二氯甲烷中的溶液中, 将该混合物搅拌 30 分钟。然后逐滴加入 0.96 克 6, 7-二氢-2-(羟甲基)硫茛-5-羧酸甲酯于 15 毫升二氯甲烷中的溶液。在室温下, 将反应混合物搅拌 15 小时, 然后减压下蒸馏除去溶剂。将得到的剩余物溶于乙酸乙酯中, 并依次用碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤上述溶液, 然后在无水硫酸钠上干燥。减压下蒸发除去溶剂, 剩余物通过硅胶柱色谱分离, 用体积比为 20:1:1 的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺的混合物作洗脱液, 得到 0.76 克的标题化合物, 该产物从丙酮-乙烷中重结晶, 得到浅黄色针状体, 在 87.0~89.0℃ 熔化。

实施例 19

5-{6, 7-二氢-2-[(1-咪唑基)甲基]-硫茛}羧酸钠半水合物

根据常规方法, 用氢氧化钠的乙醇液水解 0.13 克的 6, 7-二氢-2-[(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯(用实施例 18 所述方法制备), 减压蒸去乙醇, 残留的水相用乙醚洗涤, 然后在减压下蒸发至干, 所得产物从甲醇-丙酮中重结晶, 得到 0.10 克浅绿色针状的标题化合物, 260℃ 时不熔化。

元素分析: $C_{13}H_{11}N_2SNa \cdot 1/2H_2O$:

计算值: C, 53.60%; H, 4.15%; N, 9.19%;
S, 11.01%.

实测值: C, 53.77%; H, 3.97%; N, 9.19%;
S, 11.10%.

实施例 20

4, 5, 6, 7-四氢-2-[(1-咪唑基)甲基]-硫茛-5-羧酸甲酯

氢气氛下, 在有 1.0 克 10% W/W 的钨-碳催化剂和 1.15 毫升 1N 的盐酸水溶液存在下, 将 0.30 克的 6, 7-二氢-2-[(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯(用实施例 18 所述方法制备)催化氢化, 然后, 加入碳酸氢钠的饱和水溶液将反应混合物的 pH 值调到 8。然后过滤, 在减压下将滤液

蒸发浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯中。得到的溶液用氯化钠水溶液洗涤, 并在无水硫酸钠上干燥。再次过滤并在减压下蒸发浓缩, 得到 0.12 克油状的标题化合物。

核磁共振谱($CDCl_3$) δ ppm:

3.70(3H, 单峰)

5.14(2H, 单峰)

6.65(1H, 单峰)

实施例 21

5-{4, 5, 6, 7-四氢-2-[(1-咪唑基)甲基]硫茛}羧酸盐 1/4 水合物

将 0.12 克 4, 5, 6, 7-四氢-2-[(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯(用实施例 20 所述方法制备)于 3 毫升浓盐酸和 3 毫升冰醋酸中形成的溶液回流下加热 4 小时, 然后在减压下通过蒸去溶剂将反应混合物蒸发至干, 剩余物从乙醇和乙醚的混合物中重结晶, 得到 0.09 克无色片状结晶的标题化合物, 在 213.0~215.0℃ 熔化。

元素分析: $C_{13}H_{14}N_2O_2S \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$:

计算值: C, 51.48%; H, 5.15%; N, 9.23%;

S, 10.57%; Cl, 11.69%.

实测值: C, 51.17%; H, 5.16%; N, 9.09%;

S, 10.40%; Cl, 11.82%.

实施例 22

6-7-二氢-2-[\alpha-(1-咪唑基)苄基]-硫茛-5-羧酸甲酯

将 1.22 毫升亚硫酸氯于 10 毫升二氯甲烷中的溶液加入到 4.92 克咪唑于 20 毫升的二氯甲烷中的溶液中, 30 分钟后, 在氮气氛下, 逐滴加入 1.67 克 2-[(羟基)-(苄基)甲基]-硫茛-5-羧酸甲酯于 30 毫升二氯甲烷的溶液。10 分钟后, 将反应混合物液缩, 并用实施例 18 所述的方法处理它, 得到的剩余物进行硅胶柱色谱分离, 用乙酸乙酯作洗脱液, 得到 1.26 克浅褐色油状的标题化合物。

核磁共振谱($CDCl_3$) δ ppm:

3.77(3H, 单峰)

6.64 和 6.70(各是 1H, 都是单峰)

实施例 23

5-{6, 7-二氢-2-[\alpha-(1-咪唑基)苄基]-硫茛}羧酸钠二水合物

用实施例 19 所述的相同方法, 用氢氧化钠将 0.15 克的 6, 7-二氢-2-[(1-咪唑基) 苄基]-硫茛-5-羧酸甲酯 (按照实施例 22 所述的方法制备) 水解, 生成的产物从乙醇和乙醚的混合液中再沉淀, 得到 0.09 克无色、非晶形粉末状的标题化合物。

红外吸收光谱(石蜡糊) ν_{\max} cm^{-1} :

1550

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

计算值: C, 57.86%; H, 4.86%; N, 7.10%;
S, 8.13%.

实测值: C, 57.49%; H, 4.11%; N, 6.89%;
S, 8.01%.

实施例 24

4, 5, 6, 7-四氢-2-[(3-吡啶基) 甲基]-硫茛-5-羧酸甲酯

24 (a) .6, 7-二氢-2-[(羟基) (3-吡啶基) 甲基]硫茛-5-羧酸甲酯

在氮气氛下, -78°C 时, 将 12 毫升 15% W/V 的丁基锂于己烷中的溶液加入到 2.17 毫升 3-溴吡啶于 40 毫升乙醚中的溶液中, 将混合物搅拌 30 分钟, 向其中逐滴加入 2.5 克 2-甲酰-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯于乙醚和四氢呋喃各为 20 毫升的混合液中形成的溶液, 然后在大约 1 小时的时间内将反应混合物升温至室温, 并倾入到氯化铵水溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取, 萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并在减压下蒸发浓缩, 将剩余物进行硅胶柱色谱分离, 得到 1.61 克浅褐色油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.74(3H, 单峰)

5.95(1H, 单峰)

6.67(1H, 单峰)

24 (b) .4, 5, 6, 7-四氢-2-[(3-吡啶基) 甲基]硫茛-5-羧酸甲酯

氢气氛下, 在有 2 克 10% W/W 钨-碳催化剂和 3.48 毫升 1N 的盐酸溶液存在下, 将 1.0 克的 6, 7-二氢-2-[(羟基) (3-吡啶基) -甲基]硫茛-5-羧酸甲酯 (按上述步骤 (a) 制备) 催化还原, 然后按照实施例 20 所述的方法处理反应混合物, 产物进行硅胶柱色谱分离, 用体积比为 1:2 的己烷和乙酸乙酯混合物作洗脱液, 得到 0.12 克

浅褐色油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.71(3H, 单峰)

4.03(2H, 单峰)

6.47(1H, 单峰)

实施例 25

5-[2-[(3-吡啶基) 甲基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛]羧酸盐 1/4 水合物

将 0.12 克 4, 5, 6, 7-四氢-2-[(3-吡啶基) 甲基]硫茛-5-羧酸甲酯 (由实施例 24 (a) 制备) 于浓盐酸和冰醋酸各为 2 毫升的混合物中形成的溶液回流下加热 10 小时, 然后, 将反应混合物蒸发至干, 得到的剩余物从乙醇和乙醚混合物中重结晶, 得到 0.10 克无色针状的标题化合物。该化合物在 $227\sim 229^\circ\text{C}$ 时熔化。

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

计算值: C, 57.32%; H, 5.29%; N, 4.46%;
S, 10.20%; Cl, 11.28%.

实测值: C, 57.70%; H, 5.38%; N, 4.23%;
S, 10.03%; Cl, 11.50%.

实施例 26

2-[2-(1-咪唑基) 乙基]-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

在室温, 于氮气氛中, 将 4 毫升二甲基甲酰胺中溶有 200 毫克咪唑的溶液逐滴加到 2 毫升二甲基甲酰胺中混有 70 毫克氯化钠 (为矿物油的 55% (W/W) 悬浮液) 的悬浮液中, 15 分钟后, 将 4 毫升二甲基甲酰胺中溶有 0.19 克 2-(2-甲基磺酰氧乙基)-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯的溶液逐滴滴入上述混合物中, 在室温下, 搅拌混合物一小时, 紧接着, 将反应混合物倒入冰水中, 搅拌一小时, 然后, 用乙酸乙酯萃取, 用水充分洗涤上述萃取液, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸发浓缩, 将剩余物以硅胶柱作色谱分离, 用体积比为 10:1:1 的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺作洗提液, 得到 90 毫克淡褐色油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.80(3H, 单峰)

6.56(1H, 单峰)

实施例 27

5-2-[2-(1-咪唑基) 乙基]-6, 7-二氢硫茛羧酸钠盐

使用实施例 19 介绍的同样方法, 用氢氧化钠水解 30 毫克 2-[2-(1-咪唑基)乙基]-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯 (按实施例 26 介绍的方法制备), 上述产物用乙醇和乙醚混合物重结晶, 得到 20 毫克无色针状的标题化合物, 熔点为 180—183°C (同时分解)

实施例 28

4, 5, 6, 7-四氢-2-[(1-咪唑基)甲基]-5-甲氧基羰基亚甲基硫茛

使用实施例 18 介绍的同样方法, 由 1.24 克 4, 5, 6, 7-四氢-2-羟甲基-5-甲氧基羰基亚甲基硫茛得到 0.29 克淡褐色, 油状的标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.71(3H, 单峰)

5.16(2H, 单峰)

6.24(1H, 单峰)

6.70(H, 单峰)

实施例 29

[2-(1-咪唑基)甲基]-5-羧基亚甲基硫茛的钠盐

使用例 19 介绍的同样方法, 用氢氧化钠水解 0.29 克 4, 5, 6, 7-四氢-2-[(1-咪唑基)甲基]-5-甲氧基羰基亚甲基硫茛 (按实例 28 介绍的方法制备), 上述产物用乙醇和乙醚的混合物重结晶, 得到 0.20 克淡黄色粉状的本标题化合物, 熔点为 233—235°C (同时分解)。

实施例 30

2-[1-(1-咪唑基)-2, 2-二甲基丙基]-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

使用例 22 介绍的同样方法, 由 1.05 克 2-(2, 2-二甲基-1-羟丙基)-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯得到 0.95 克淡褐色油状的本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

1.06 (9H, 单峰)

3.80 (3H, 单峰)

6.91 (1H, 单峰)

实施例 31

5{6, 7-二氢-2-[1-(1-咪唑基)-2, 2-二甲基丙基]硫茛}羧酸钠盐 3/2 水合物

使用例 19 介绍的同样方法, 将 0.95 克 2-[1-(1-咪唑基)-2, 2-二甲基丙基]-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯水解, 用甲醇和乙醚混合物再沉淀上

述产物, 得到 0.71 克无色、非晶形粉状的本标题化合物。

红外吸收谱(石蜡糊) $\nu_{\text{最大}}$ 厘米⁻¹:

1620, 1560

元素分析: C₁₇H₁₉N₂O₂SNa · 3/2H₂O

计算值: C, 55.88%; H, 6.07%; N, 7.67%; S, 8.77%。

测定值: C, 55.56%; H, 5.76%; N, 7.24%; S, 8.62%。

实施例 32

6, 7-二氢-2-[(环己基)(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯

使用例 22 介绍的同样方法, 用 1.42 克 6, 7-二氢-2-[(环己基)(羟基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯 (按制备 25 介绍的方法制备) 得到 0.41 克淡褐色油状的本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm: 3.77(3H, 单峰)

实施例 33

5-{6, 7-二氢-2-[(环乙基)(1-咪唑基)甲基]硫茛}羧酸钠盐 3/2 水合物

使用例 19 介绍的同样方法, 水解 0.41 克 6, 7-二氢-2-[(环乙基)(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯 (按实例 32 介绍的方法制备), 用乙醇和乙醚的混合物再沉淀上述产物, 得到 0.25 克无色非晶形粉末状本标题化合物。

红外吸收谱(石蜡糊) $\nu_{\text{最大}}$ 厘米⁻¹:

1625, 1560

元素分析: C₁₉H₂₁N₂SNa · 3/2H₂O

计算值: C, 58.30%; H, 6.18%; N, 7.16%; S, 8.19%。

测定值: C, 58.39%; H, 6.19%; N, 6.92%; S, 8.31%。

实施例 34

4, 5, 6, 7-四氢-2-[(环己基)(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯

使用例 22 介绍的同样方法, 用 0.52 克 4, 5, 6, 7-四氢-2-[(环己基)(羟基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯 (类似实例 24 (a) 介绍的方法制备, 但用 2-甲酰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯作原料) 得到 0.39 克淡褐色油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.70(3H, 单峰)

6.63(1H, 单峰)

实施例 35

5-[4, 5, 6, 7-四氢-2-(环己基)(1-咪唑基)甲基]硫茛}羧酸盐盐酸水合物

使用例 21 介绍的同样方法, 水解 0.38 克 4, 5, 6, 7-四氢-2[(环己基)-(1-咪唑基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯, 生成物用甲醇和乙醚的混合物重结晶, 得到 0.19 克无色针状本标题化合物, 熔点为 202-204℃。

元素分析: $C_{19}H_{24}N_2O_2S \cdot HCl \cdot H_2O$

计算值: C, 57.20%; H, 6.82%; N, 7.02%;

S, 8.05%; Cl, 8.89%。

测定值: C, 56.77%; H, 6.69%; N, 7.45%;

S, 8.25%; Cl, 9.10%。

实施例 36

5-(1-咪唑基)甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯

于室温下, 将 10 毫升二甲基甲酰胺中溶有 0.35 克咪唑的溶液滴加入通入氮气的 10 毫升二甲基甲酰胺中混有 0.12 克氯化钠 (为矿物油的 55% (W/W) 悬浮液) 的悬浮液中。30 分钟后, 将 20 毫升二甲基甲酰胺中溶有 0.78 克 5-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯 (如制备 46 介绍的方法制备) 的溶液滴加入其中。让混合物反应 2 小时, 同时在 50℃ 加热, 紧接着, 反应混合物倒入含有 0.17 毫升冰醋酸的冰水中。然后, 加入碳酸氢钠水溶液, 将混合物的 pH 值调至 8。用乙酸乙酯萃取, 萃取物用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸发浓缩, 剩余物用硅胶柱色层分离, 用体积比为 20:1:1 的乙酸乙酯、乙醇和三乙胺的混合物洗提, 得到 0.49 克油状的本标题化合物。

核磁共振谱($CDCl_3$) δ ppm:

3.85(3H, 单峰);

3.95(2H, 双重峰, $J = 6.0Hz$);

6.85-7.6(4H, 多重峰);

实施例 37

2-[5-(1-咪唑基)甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛}羧酸盐盐酸盐

0.47 克 5-(1-咪唑基-甲基)-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯 (如实施例 36 介绍的方法制备) 溶于冰醋酸和浓盐酸各 5 毫升的混合物中,

将混合物回流加热 6 小时。紧接着, 将反应混合物于减压下蒸发干燥, 剩余物用异丙醇和乙醚的混合物再沉淀, 得到 0.47 克无色非晶形粉末状本标题化合物。

红外吸收谱(KBr) $\nu_{最大}$ 厘米⁻¹:

1680

元素分析: $C_{13}H_{14}N_2O_2S \cdot HCl$

计算值: C, 52.26%; H, 5.06%; N, 9.38%;

S, 10.73%; Cl, 11.87%。

实测值: C, 52.38%; H, 5.13%; N, 9.16%;

S, 10.55%; Cl, 12.01%。

实施例 38

5-(1-咪唑基)甲基-6, 7-二氢硫茛-2-羧酸甲酯

使用实例 36 介绍的方法制备, 由 0.63 克 5-甲磺酰基氧甲基-6, 7-二氢硫茛-2-羧酸甲酯 (按制备 34 介绍的方法制备) 得到 0.39 克油状本标题化合物。

核磁共振谱($CDCl_3$) δ ppm:

3.88(3H, 单峰)

4.63(2H, 单峰)

6.5-7.6(5H, 多重峰)

实施例 39

2-[5-(1-咪唑基)甲基-6, 7-二氢硫茛]-羧酸盐盐酸盐

使用例 37 介绍的同样方法, 由 0.31 克 5-(1-咪唑基)甲基-6, 7-二氢硫茛-2-羧酸甲酯 (按实例 38 介绍的方法制备) 得到 0.27 克无色非晶形粉状的本标题化合物。

红外吸收谱(KBr) $\nu_{最大}$ 厘米⁻¹:

1690

元素分析: $C_{13}H_{12}N_2O_2S \cdot HCl$

计算值: C, 52.61%; H, 4.42%; N, 9.44%;

S, 10.80%; Cl, 11.95%。

测定值: C, 52.77%; H, 4.44%; N, 9.20%;

S, 11.03%; Cl, 12.01%。

实施例 40

6-(1-咪唑基)甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯

使用如例 36 介绍的同样方法, 由 1.00 克 6-甲磺酰基氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯 (按制备 38 介绍的方法制备) 得到 0.87 克无

色非晶形粉状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.83(3H, 单峰);

3.96(2H, 双重峰, J=6.0Hz);

6.9-7.6(4H, 多重峰)。

实施例 41

2-[6-(1-咪唑基)甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛]羧酸盐

使用例 37 介绍的同样方法, 由 0.74 克 6-(1-咪唑基)甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯(按例 40 介绍的方法制备)可得到 0.51 克无色、非晶形粉状本标题化合物。

红外吸收谱(KBr) $\nu_{\text{最大}}$ 厘米⁻¹:

1685

元素分析: C₁₃H₁₄N₂O₂S · HCl

计算值: C, 52.26%; H, 5.06%; N, 9.38%;

S, 10.73%; Cl, 11.87%。

测定值: C, 52.03%; H, 4.99%; N, 9.53%;

S, 10.71%; Cl, 11.72%。

实施例 42

6-(1-咪唑基)甲基-4, 5, -二氢硫茛-2-羧酸甲酯

使用如实例 36 介绍的同样方法, 用 0.35 克 6-甲磺酰基氧甲基-4, 5-二氢硫茛-2-羧酸甲酯(按制备 42 介绍的方法制备)可得到 0.29 克无色、非晶形粉状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.84(3H, 单峰);

4.68(2H, 单峰);

6.5-7.6(5H, 多重峰)。

实施例 43

2-[6-(1-咪唑基)甲基-4, 5-二氢硫茛]-羧酸盐

使用例 37 介绍的同样方法, 由 0.29 克 6-(1-咪唑基)甲基-4, 5-二氢硫茛-2-羧酸甲酯(按例 42 介绍的方法制备)可得到 0.23 克无色、非晶形粉状本标题化合物。

红外吸收谱(KBr) $\nu_{\text{最大}}$ 厘米⁻¹:

1690

元素分析: C₁₃H₁₂N₂O₂S · HCl

计算值: C, 52.61%; H, 4.42%; N, 9.44%;

S, 10.80%; Cl, 11.95%。

测定值: C, 52.40%; H, 4.32%; N, 9.60%;

S, 10.59%; Cl, 11.88%。

实施例 44

5-[2-(1-咪唑基)甲基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯

使用例 36 介绍的同样方法, 由 1.50 克 5-甲磺酰基氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯(如制备 30 介绍的方法制备)可得到 1.28 克油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.90(3H, 单峰);

4.05(2H, 三重峰, J=6.5Hz);

6.9-7.6(4H, 多重峰)。

实施例 45

2-[5-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛]羧酸盐

使用例 37 介绍的同样方法, 由 1.00 克 5-[2-(1-咪唑基)乙基]-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯(按例 44 介绍的方法制备)可得到 0.27 克无色非晶形粉状本标题化合物。

红外吸收光谱(KBr) $\nu_{\text{最大}}$ 厘米⁻¹:

1690

元素分析: C₁₄H₁₆N₂O₂S · HCl

计算值: C, 53.76%; H, 5.48%; N, 8.96%;

S, 10.25%; Cl, 11.33%。

实测值: C, 53.70%; H, 5.51%; N, 9.13%;

S, 10.39%; Cl, 11.27%。

制备 1

4, 5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯

于室温下, 二甲基甲酰胺中溶有 20 克 4, 5, 6, 7-四氢-7-酮-硫茛的溶液滴加入 100 毫升二甲基甲酰胺中混有 6.31 克氯化钠(为矿物油的 55% (W/W) 悬浮液)的悬浮液中, 将混合物搅拌 10 分钟, 然后, 在 5℃, 将 33 毫升碳酸二甲酯滴加入上述反应混合物中, 搅拌反应混合物 90 分钟, 然后, 倒入冰水和 8.7 毫升冰醋酸的混合物中, 过滤, 收集沉淀物, 得到含 4, 5, 6, 7-四氢-4-氧代硫茛-6-羧酸甲酯的粗产物 31.6 克。将粗产物溶于四氢呋喃和甲醇各 100 毫升混合物中的溶液冷却至 -15℃, 在一个小时期间, 将 4.98 克硼氢化钠加入其中。紧接着, 将反应混合物减压下蒸发浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯的混合

物萃取浓缩后的剩余物，萃取液用水洗涤 5-6 次，以无水硫酸钠干燥，过滤，减压蒸发浓缩。将得到的剩余物溶于 500 毫升苯中，将 2.5 克对-甲苯磺酸 1 水合物加入溶液，将混合物加热 30 分钟，共沸蒸馏，除去所产生的水份。紧接着，将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取，萃取液用氯化钠水溶液洗涤、过滤、减压蒸发浓缩，产物用硅胶柱作色层分离，用体积比为 1 : 1 的己烷和乙酸乙酯作洗提液洗提，得到 20.1 克油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.80(3H, 单峰);

6.86 和 7.29(各为 1H, 均为二重峰 J=5.0Hz);

7.54(1H, 单峰)。

制备 2

2-甲酰基-4,5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯

在-10℃，于氮气氛中，将 30 毫升的 7.5 克 4,5-二氢硫茛-6-羧酸酯溶液，滴加入 50 毫升二氯甲烷中混有 10.3 克氯化铝的悬浮液中，10 分钟后，在一小时期间，将 30 毫升二氯甲烷中溶有 5.24 毫升二氯甲基甲醚的溶液滴加入其中。减压蒸发浓缩反应混合物，将剩余物溶于乙酸乙酯，然后，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤所生成的溶液，然后，用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸发浓缩，用硅胶柱将剩余物作色层分离，得到 8.21 克油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.83(3H, 单峰);

7.50 和 7.57(各为 1H, 均为单峰);

9.86(1H, 单峰)。

制备 3

2-苯甲酰基-4,5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯

使用制备 2 介绍的同样方法，由 1.78 克氯化铝、1.17 毫升苯甲酰氯和 1.30 克 4,5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯，得到 1.65 克油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.81(3H, 单峰)。

制备 4

4,5,6,7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯

在氢气氛中，在 10%(W/W)钨-碳 1.6 克存在下，将 1.63 克 4,5-二氢硫茛-6-羧酸甲酯催化

还原，同时将溶液摇动 4 小时。紧接着，将反应混合物减压蒸发至干，剩余物用硅胶柱色层分离，用体积比为 10 : 1 的正己烷和乙酸乙酯的混合物作洗提液洗提，得到 1.31 克油状标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm

3.72(3H, 单峰); 6.75 和 7.08(各为 2H, 均为二得峰, J=5.0Hz);

制备 5

2-甲酰基-4,5,6,7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯

使用制备 2 介绍的同样方法，由 0.50 克 4,5,6,7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯(按制备 4 介绍的方法制备)得到 0.30 克油状标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm

3.73(3H, 单峰);

7.45(1H, 单峰);

9.83(1H, 单峰)。

制备 6

4,5,6,7-四氢-6-甲氧基羰基亚甲基硫茛

在氮气氛中，将 30 毫升二甲基甲酰胺中溶有 9.57 克 4,5,6,7-四氢-7-酮硫茛的溶液滴加入 30 毫升二甲基甲酰胺中混有 3.29 克氯化钠(为矿物油的 55% (W/W) 悬浮液)的悬浮液中。将上述混合物冷却至 5℃，将 16 毫升碳酸二甲滴加入上述混合物中。于室温下，将混合物搅拌一小时，然后加入 10 毫升二甲基甲酰胺中溶有 6.6 毫升溴代乙酸甲酯的溶液。在室温下，将混合物搅拌 1 小时，紧接着，将反应混合物倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取，用氯化钠水溶液洗涤上述萃取液，减压蒸发浓缩。将剩余物溶于乙酸乙酯，将生成的溶液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液依次洗涤。然后，将洗涤过的溶液用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸发浓缩。将剩余物溶于浓盐酸和冰醋酸各为 200 毫升的混合物中，然后将其回流加热 3 小时。尔后，将反应混合物减压蒸发至干，剩余物溶于 500 毫升甲醇和 2 毫升浓硫酸中，将混合物再次回流加热 2 小时。紧接着，减压蒸发浓缩上述产物，剩余物用饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯混合物萃取，用水洗涤萃取液 5-6 次，用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸发浓缩。将得到的剩余物用硅胶柱色层分离，用体积比为 2 : 1 的正己烷和乙酸乙酯的混合物洗提，得到 10.13 克油状

65

的 4, 5, 6, 7-四氢-7-酮-6-甲氧基羰基-甲基硫茛。

将 2.0 克氢氟化钠加到 10.13 克丙酮于 200 毫升甲醇中配制的溶液中, 在室温下, 将上述混合物搅拌 30 分钟。紧接着, 减压蒸发浓缩反应混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯混合物萃取上述浓缩后剩余物。萃取液用水洗涤 5-6 次, 用无水硫酸钠干燥、过滤、减压蒸发浓缩。将得到的剩余物用 40 毫升吡啶中溶有 20 毫升乙酸酐的溶液乙酰化处理。将 0.7 克对-甲苯磺酸-水合物加到该乙酰化产物溶于 250 毫升甲苯的溶液中, 将上述混合物回流加热 30 分钟。紧接着, 将上述产物倒入饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取。用氯化钠水溶液洗涤萃取液、过滤、减压蒸发浓缩。上述剩余物用硅胶柱层分离, 用体积比为 5:1 的正己烷和乙酸乙酯混合物作洗提液, 得到 5.50 克油状的本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.65(3H, 单峰);

6.34(1H, 单峰)。

制备 7

2-甲酰基-4, 5, 6, 7-四氢-6-甲氧基羰基亚甲基硫茛

使用制备 2 介绍的同样方法, 由 2.50 克 4, 5, 6, 7-四氢-6-甲氧基羰基亚甲基硫茛(如制备 6 介绍的方法制备)可得到 1.50 克油状的本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.72(3H, 单峰);

6.33(1H, 单峰);

7.40(1H, 单峰);

9.81(1H, 单峰)。

制备 8

6-(4, 5-二氢硫茛)羧酸乙酯

8 (a), 将 600 毫升二氯甲烷中溶有 57 毫升四氯化锡的溶液于-35℃冷却, 然后, 在一小时期间, 于氮气氛下, 将 600 毫升二氯甲烷中溶有 60 克 4-(3-噻吩基)丁酸乙酯的溶液滴加到上述溶液中, 滴加完后 20 分钟, 在一小时期间, 将 600 毫升或二氯甲烷中溶有 35 毫升二氯甲基甲醚的溶液滴加到得到的混合物中, 同时使混合物保持在-35℃, 并将混合物搅拌一小时。紧接着, 用常规

66

方法处理反应混合物, 得到含 4-[3-(2-甲酰基)噻吩基]丁酸乙酯的粗制浆状物。

8 (b), 在室温下, 于氮气氛中, 将 18.5 毫升乙醇逐滴加到 500 毫升甲苯中混有 13.86 克氢化钠(为矿物油的 55% (W/W) 悬浮液) 的悬浮液中, 然后, 将得到的混合物加热到 80℃。将浆状物(上述步骤 (a) 的方法得到) 于 250 毫升甲苯中的溶液一起加到上述混合物中, 将生成的混合物在室温冷却。

当反应混合物被冷却, 用常规方法处理, 得到浆状物质, 然后将其减压蒸馏, 得到 32.80 克沸点为 125-128℃/2 毫米汞柱 (266 巴) 的本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

1.31(三重峰, 7Hz);

4.24(7 赫兹, 四重峰);

6.89 和 7.29(各为双重峰, 5Hz);

7.54(单峰)。

制备 9

6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

在室温下, 将二甲基甲酰胺中溶有 20 克 4, 5, 6, 7-四氢-4-酮硫茛的溶液滴加入 100 毫升二甲基甲酰胺中混有 6.31 克氢化钠(为矿物油的 55% (W/W) 悬浮液) 的悬浮液中, 将上述混合物搅拌 10 分钟, 在 5℃, 将 33 毫升碳酸二甲酯滴加到上述反应混合物中, 然后, 将混合物搅拌 90 分钟, 然后, 将反应混合物倒入冰水和 8.7 毫升冰醋酸的混合物中, 过滤混合物, 得到含 4, 5, 6, 7-四氢-4-酮硫茛-5-羧酸甲酯的粗产物。将该粗产物于四氢呋喃和甲醇各 100 毫升混合物中的溶液冷却到-15℃, 在一小时期间, 将 4.98 克硼氢化钠加到上述溶液中, 紧接着, 减压蒸发、浓缩反应混合物, 将剩余物溶于乙酸乙酯, 生成的溶液用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 接着减压蒸发浓缩。然后将剩余物溶于 500 毫升苯中, 将 2.5 克对-甲苯磺酸-水合物加到上述溶液中, 将混合物加热 30 分钟, 共沸蒸馏, 除去产生的水份, 紧接着, 将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 然后减压蒸发浓缩。将得到的剩余物用硅胶柱层分离, 以体积比为 1:1 的正己烷和乙酸乙酯的混合物作

洗提液洗提，得到 20.1 克油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃)δppm:

3.78(3H, 单峰);

6.93 和 7.08(各为 1H, 均为双重峰, J=5.0Hz);

7.52(1H, 单峰)。

制备 10

2-甲酰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

在-10℃, 将 30 毫升二氯甲烷中溶有 7.5 克 6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(按制备 9 制备)的溶液滴加到于氮气氛下的 50 毫升二氯甲烷中混有 10.3 克氯化铝的悬浮液中。10 分钟后, 在一小时期间, 将 30 毫升二氯甲烷中溶有 5.24 毫升二氯甲基甲醚的溶液滴加到上述混合物中。然后将反应混合物倒入冰水中, 搅拌一小时, 接着用二氯甲烷萃取上述混合物。混合物用氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 减压蒸发浓缩。用乙酸乙酯和正己烷混合物重结晶上面得到的剩余物, 获得 8.21 克淡红色针状本标题化合物, 熔点为 125-127℃。

制备 11

2-乙酰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

在-10℃, 将 30 毫升二氯甲烷中溶有 2.0 克 6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(如制备 9 介绍的方法制备)的溶液滴加到 30 毫升二氯甲烷中混有 2.75 克氯化铝的悬浮液中。10 分钟后, 在 30 分钟期间, 将 10 毫升二氯甲烷中溶有 1.10 毫升乙酰氯的溶液加入其中。紧接着, 从倾入冰水到浓缩均按制备 10 介绍的方法处理。得到的剩余物用硅胶柱层析分离, 用体积比为 3:1 的正己烷和乙酸乙酯混合物作洗提液。然后, 用乙酸乙酯和正己烷重结晶上述产物, 得到 2.25 克淡黄色针状本标题化合物, 熔点为 116-118℃。

制备 12

2-苯甲酰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

采用制备 11 所述的同样方法, 将 1.78 克氯化铝, 1.17 毫升苯甲酰氯和 1.3 克 6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 9 所述)一起反应, 从注入冰水到浓缩均按制备 10 中所述的方法处理该反应混合物, 所得剩余物以硅胶柱层析, 用体积比为 4:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物作洗提液, 然后将产物以乙酸乙酯和己烷的混合物重结晶

得到 1.65 克无色针状本标题化合物。熔点 99-101℃。

制备 13

6, 7-二氢-2-(2-甲氧乙烯基)硫茛-5-羧酸甲酯

将 30 毫升四氢呋喃中溶有 3.48 克 2-甲酰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(如制备 10 所述方法制备)的溶液滴加到内盐的醚(ethercal)溶液中, 该内盐是由 13.42 克甲氧基甲基三苯基亚磷酰氯(methoxyme-thyltriphenyl-phosphoridene chloride)和 19.0 毫升 15% W/V 丁基锂的己烷溶液, 在氮气氛中制备而成的。紧接着, 将该反应混合物注入冰水中, 并用乙醚萃取。其萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸出溶剂。其剩余物经硅胶柱层析, 使用己烷和乙酸乙酯的混合物做为洗脱液, 得到 1.0g 的油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃)δppm:

3.60 和 3.73(6H, 各为单峰)。

制备 14

2-(5-甲氧基羰基-6, 7-二氢硫茛基)-乙醛

将 30ml 1% W/V 的盐酸和 60ml 丙酮混合物中溶有 1.0g 6, 7-二氢-2-(2-甲氧基乙烯基)硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 13 中所述)的溶液加热回流 9 小时。减压下从反应混合物中除去溶剂。其剩余物溶于乙酸乙酯中, 并将所得溶液依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后经无水硫酸钠, 干燥, 并在减压下蒸出溶剂。其剩余物经硅胶柱层析, 使用体积比为 2:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物做为洗脱液, 得到 0.24g 油状物的本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃)δppm:

9.90(1H)。

制备 15

6, 7-二氢-2-(2-羟乙基)硫茛-5-羧酸甲酯

将 42mg 的硼氢化钠添加到甲醇和四氢呋喃各为 10ml 的混合物中溶有 0.24g 2-(5-甲氧基羰基-6, 7-二氢硫茛)乙醛(制备方法如制备 14 所述)的溶液中。紧接着, 该反应混合物在减压下蒸发浓缩。其剩余物溶于乙酸乙酯中, 所得溶液用氯

69

化钠水溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，将其过滤，然后在减压下蒸发浓缩。所得剩余物经硅胶柱层析，使用体积比为 3:2 的己烷和乙酸乙酯的混合物做为洗脱液，得到 0.17g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.80(3H, 单峰);

6.73(1H, 单峰);

7.45(1H, 单峰)。

制备 16

2-(2-甲磺酰氧乙基)-6,7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

将 3ml 乙醚中溶有 0.08ml 甲磺酰氧的溶液添加到 5ml 乙醚和 0.3ml 三乙胺混合物中溶有 0.17g 6,7-二氢-2-(2-羟乙基)硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 15 所述)的溶液中。该混合物在室温下搅拌 30 分钟。紧接着，将反应混合物注入冰水中，并用乙醚将其萃取。萃取液依次用饱和碳酸氢钠水溶液和用氯化钠的水溶液洗涤。然后经无水硫酸钠干燥，将其过滤并在减压下蒸发浓缩，所得剩余物经硅胶柱层析，使用体积比为 2:1 的己烷和乙酸乙酯混合物做为洗脱液，得到 0.19g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

2.97(3H, 单峰);

3.78(3H, 单峰);

制备 17

4,5,6,7-四氢-4-酮-5-(甲氧基羰基甲基)-硫茛

将 30ml 二甲基甲酰胺中溶有 9.57g 4,5,6,7-四氢-4-酮硫茛的溶液在氮气氛中滴加到 30ml 二甲基甲酰胺中混有 3.29g 氯化钠(为矿物油中 55% (W/W) 悬浮液)的悬浮液中。该混合物冷却至 5℃，向其中添加 16ml 碳酸二甲酯，该混合物在室温下搅拌 1 小时，向其中滴加含 6.6ml 现代乙酸甲酯的 10ml 二甲基甲酰胺溶液，并将该混合物搅拌 1 小时，紧接着，把反应混合物注入冰水中并用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥，然后在减压下蒸出溶剂。剩余物溶于浓盐酸水溶液和冰醋酸各 200ml 的混合物中，并将该溶液回流加热 3 小时，然后，反应混合物在减压下蒸发至干，其剩余物溶于 500ml 甲醇和 2ml 浓硫酸的混合物中。该溶液回流

70

加热 2 小时。紧接着，在减压下蒸出溶剂，其剩余物溶于乙酸乙酯中。该溶液依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥，然后在减压下蒸出溶剂。其剩余物经硅胶柱层析，使用体积比为 2:1 的己烷和乙酸乙酯做为洗脱液，得到 10.13g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.72(3H, 单峰);

7.06 和 7.38(各为 1H, 均为二重峰 $J=6.0\text{Hz}$)。

制备 18

4,5,6,7-四氢-5-(甲氧基羰基亚甲基)-硫茛

将 2g 氢氧化钠添加到 200ml 甲醇中溶有 10.13g 4,5,6,7-四氢-4-酮-5-(甲氧基羰基甲基)硫茛(制备方法如制备 17 中所述)的溶液中，并将其混合物在室温下搅拌 30 分钟。紧接着，该反应混合物在减压下蒸发浓缩。其剩余物溶于乙酸乙酯中，所得溶液用氯化钠水溶液洗涤，并经无水硫酸钠干燥，然后将其过滤并在减压下蒸发浓缩。其剩余物在减压下充分干燥，然后用含有 20ml 乙酸酐的 40ml 吡啶进行乙酰化。紧接着，该反应混合物在减压下蒸发浓缩。所得剩余物溶于乙酸乙酯中，并将该溶液依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。然后将其过滤并在减压下蒸发浓缩。所得剩余物溶于 250ml 甲苯中，并使该溶液在 0.7g 对-甲苯亚磺酸-水合物存在下，回流加热 30 分钟。紧接着，将其反应混合物在减压下蒸发浓缩。所得剩余物溶于乙酸乙酯中，所得溶液用氯化钠水溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥，将其过滤并在减压下蒸发浓缩。所得剩余物经硅胶柱层析，使用体积比为 5:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物做为洗脱液，得到 5.5g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.17(2H, 单峰);

3.67(3H, 单峰);

6.31(1H, 单峰)。

制备 19

2-甲酰基-4,5,6,7-四氢-5-(甲氧基羰基亚甲基)硫茛

按制备 10 中所述的同样方法，由 2.50g 4,

71

5, 6, 7-四氢-5-(甲氧基羰基亚甲基)-硫茛(制备方法如制备 17 中所述), 得到 1.50g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.70(3H, 单峰);

6.29(1H, 单峰);

7.40(1H, 单峰);

9.75(1H, 单峰)。

制备 20

4, 5, 6, 7-四氢-2-羟甲基-5-(甲氧基羰基亚甲基)硫茛

将 0.26g 硼氢化钠添加到甲醇和四氢呋喃各为 30ml 的混合物中溶有 1.47g 2-甲氧基-4, 5, 6, 7-四氢-5-(甲氧基羰基亚甲基)硫茛(制备方法如制备 19 中所述)的溶液中。紧接着, 将该反应混合物在减压下蒸发浓缩。其剩余物溶于乙酸乙酯中, 所得溶液用氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩, 其剩余物经硅胶柱层析, 用体积比为 3:2 的己烷和乙酸乙酯做洗脱液, 得到 1.24g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.69(3H, 单峰);

6.24(1H, 单峰);

6.67(1H, 单峰)。

制备 21

2-三甲基乙酰-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

采用制备 11 中所述同样方法, 由 3.8g 氯化铝, 3.0g 6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 9 中所述)和 2.7ml 三甲基乙酰氯, 得到 1.47g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

1.40(9H, 单峰);

3.82(3H, 单峰);

7.62(1H, 单峰)。

制备 22

2-(2, 2-二甲基-1-羟基乙基)-6, 7-二氢-硫茛-5-羧酸甲酯

采用制备 15 中所述的同样方法, 由 1.47g 2-三甲基乙酰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 14 中所述)得到 1.05g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

72

0.95(9H, 单峰);

3.75(3H, 单峰);

6.65(1H, 单峰)。

制备 23

2-环己基羰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯

采用制备 11 中所述的同样方法, 由 2.56g 氯化铝, 2.0g 6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 9 中所述)和 1.93ml 环己烷碳酰氯, 得到 2.79g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.83(3H, 单峰);

7.52(1H, 单峰);

7.58(1H, 单峰)。

制备 24

2-环己基羰基-5-甲氧基羰基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-5-羧酸甲酯

将甲醇中的 1.07g 2-环己烷羰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 23 中所述), 在催化量的乙酸存在下和在氢气氛中, 在 1.0g 10% W/V 的碳-钨上进行催化还原。然后加入碳酸氢钠水溶液将反应混合物的 pH 值调到 8。过滤所得溶液, 并将滤液在减压下蒸发浓缩。剩余物溶于乙酸乙酯中, 该溶液经无水硫酸钠干燥。将其过滤, 并在减压下蒸发浓缩, 得到 0.58g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.75(1H, 单峰);

7.43(1H, 单峰)。

制备 25

6, 7-二氢-2-[(环己基)(羟基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯

采用制备 15 中所述的同样方法, 由 1.72g 2-环己基羰基-6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 23 中所述), 得到 1.42g 油状本标题化合物。

制备 26

4, 5, 6, 7-四氢-2-[(环己基)(羟基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯

采用制备 24 中所述的同样方法, 由 0.58g 6, 7-二氢-2-[(环己基)(羟基)甲基]硫茛-5-羧酸甲酯(制备方法如制备 25 中所述), 得到 0.52g 油状本标题化合物。

73

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.73(3H, 单峰);

6.60(1H, 单峰).

制备 27

5-羟甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

将 35ml 乙醚中溶有 3.2g 4, 5, 6, 7-四氢-硫茛-5-羧酸甲酯的溶液, 在低于 10℃ 下滴加到 0.62g 氢化铝锂的 30ml 乙醚悬浮液中. 10 分钟后, 向其中加入硫酸钠拾水合物并搅拌该混合物. 然后用 Celite 545 助滤剂 (Celite 是商标) 将反应混合物过滤, 将滤液在减压下蒸发浓缩, 剩余物经硅胶柱层析, 使用体积比为 2:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物做为洗脱液, 得到 2.59g 油状本标题化合物.

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.53(2H, 二重峰);

6.68 和 7.00(各为 1H, 均为二重峰 J=6.0Hz).

制备 28

5-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

将 10ml 二氯甲烷中溶有 1.00ml 甲磺酰氧的溶液滴加到同时用冰水冷却的 30ml 二氯甲烷和 2.71ml 三乙胺混合物中溶有 1.09 克 5-羟乙基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛 (制备方法如制备 27 中所述) 的溶液中. 然后该混合物在室温下搅拌 1 小时. 紧接着, 把反应混合物注入冰水中并用二氯甲烷萃取. 其萃取液依次用饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤. 然后经无水硫酸钠干燥, 将其过滤并在减压下蒸发浓缩. 所得剩余物经硅胶柱层析提纯, 使用体积比为 3:1 的己烷和乙酸乙酯做为洗脱液, 得到 1.38g 油状本标题化合物.

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

2.98(3H, 单峰);

4.16(2H, 二重峰, J=5.0Hz);

6.72 和 7.05(各为 1H, 均为二重峰, J=5.0Hz).

制备 29

2-甲酰基-5-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢-硫茛

将 35ml 二氯甲烷中溶有 1.18g 5-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢-硫茛 (制备方法如制备 28 中所述) 的溶液, 在氮气氛中, -30℃ 下, 滴加到

74

40ml 二氯甲烷中有 0.96g 无水氯化铅的悬浮液中. 然后向其中加入含有 0.54ml 二氯甲基甲醚于 20ml 二氯甲烷中的溶液, 此后, 将该溶液在 0℃ 下搅拌 2 小时. 紧接着, 把反应混合物注入到冰水中, 将其搅拌 1 小时并用二氯甲烷萃取. 萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 将其过滤, 并在减压下蒸发浓缩. 所得剩余物用硅胶柱层析提纯, 用体积比为 1:1 的己烷和乙酸乙酯的混合物做洗脱液, 得到 0.85g 油状本标题化合物.

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.06(3H, 单峰);

4.24(2H, 二重峰, J=5.0Hz);

7.46(1H, 单峰);

9.85(1H, 单峰).

制备 30

5-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢-硫茛-2-羧酸甲酯

将 0.40 氯化钠的 5ml 水溶液在室温下滴加到 48ml 5:1V/V 的二氯¹⁸甲烷和水的混合物中溶有 0.80g 2-甲酰基-5-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢-硫茛 (制备方法如制备 29 中所述) 和 1.77g 氨基磷酸溶液中. 当滴加结束时, 其反应混合物在减压下蒸发浓缩, 剩余物溶于乙酸乙酯中, 溶液用氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并将其过滤. 其滤液在减压下蒸发浓缩, 所得粗制剩余物溶于 150ml 甲醇中. 在催化量的浓硫酸存在下, 将该溶液回流加热 7 小时. 紧接着, 反应混合物在减压下蒸发浓缩, 其剩余物溶于乙酸乙酯中. 将所得溶液依次用水, 碳酸氢钠水溶液和氯化钠水溶液洗涤. 然后经无水硫酸钠干燥, 将其过滤并在减压下蒸发浓缩. 所得剩余物经硅胶柱层析提纯, 使用体积比为 3:2 的己烷和乙酸乙酯做洗提液, 得到 0.78g 油状本标题化合物.

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.03(3H, 单峰);

3.86(3H, 单峰);

4.22(2H, 二重峰);

7.48(1H, 单峰).

制备 31

5-羟甲基-6, 7-二氢硫茛

采用制备 27 中所述的同样方法, 由 2.07g 6, 7-二氢硫茛-5-羧酸甲酯, 得到 1.65g 油状本标题

化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

4.19(2H, 二重峰 $J=6.0\text{Hz}$);

6.41(1H, 三重峰, $J=1.5\text{Hz}$);

6.81 和 7.03(各为 1H, 均为二重峰, $J=5.0\text{Hz}$).

制备 32

5-甲磺酰氧甲基-6,7-二氢硫茛

采用制备 28 中所述的相同方法, 由 1.14g 5-羟甲基-6, 7-二氢硫茛(制备方法如制备 31 中所述), 得到 1.07g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.02(3H, 单峰);

4.31(2H, 单峰);

6.45(1H, 三重峰, $J=1.5\text{Hz}$);

6.85 和 7.06(各为 1H, 均为二重峰, $J=5.0\text{Hz}$).

制备 33

2-甲酰基-5-甲磺酰氧甲基-6, 7-二氢硫茛

采用制备 29 中所述的同样方法, 由 0.99g 5-甲磺酰氧甲基-6, 7-二氢硫茛(制备方法如制备 32 中所述), 得到 0.82g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.07(3H, 单峰);

4.33(2H, 单峰);

6.46(1H, 三重峰, $J=1.5\text{Hz}$);

7.49(1H, 单峰);

9.89(1H, 单峰).

制备 34

5-甲磺酰氧甲基-6, 7-二氢硫茛-2-羧酸甲酯

采用制备 30 中所述的同样方法, 由 0.75g 2-甲酰基-5-甲磺酰氧甲基-6, 7-二氢硫茛(制备方法如制备 33 中所述), 得到 0.69g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.02(3H, 单峰);

3.88(3H, 单峰);

4.30(2H, 单峰);

6.43(1H, 三重峰, $J=1.5\text{Hz}$);

7.50(1H, 单峰).

制备 35

6-羟甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

采用制备 27 中所述的同样方法, 由 4.85g 4, 5, 6, 7-四氢硫茛-6-羧酸甲酯(制备方法如制备 4 中所述), 得到 3.91g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.57(2H, 二重峰, $J=6.0\text{Hz}$);

6.69 和 7.00(各为 1H, 均为二重峰, $J=5.0\text{Hz}$).

制备 36

6-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

采用制备 2 中所述的同样方法, 由 3.50g 6-羟甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛(制备方法如制备 35 中所述), 得到 4.28g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

2.98(3H, 单峰);

4.17(2H, 二重峰, $J=6.0\text{Hz}$);

6.72 和 7.40(各为 1H, 均为二重峰, $J=5.0\text{Hz}$).

制备 37

2-甲酰基-6-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

采用制备 29 中所述的同样方法, 由 4.11g 6-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛(制备方法如制备 26 中所述), 得到 2.92g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.05(3H, 单峰);

4.24(2H, 二重峰, $J=5.0\text{Hz}$);

7.46(1H, 单峰);

9.85(1H, 单峰).

制备 38

6-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯

采用制备 30 中所述的同样方法, 由 2.32g 2-甲酰基-6-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛(制备方法如制备 27 中所述), 得到 2.19g 熔点 188-191℃ 的无色针状结晶的本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl_3) δ ppm:

3.05(3H, 单峰);

3.86(3H, 单峰);

4.20(2H, 二重峰, $J=5.0\text{Hz}$);

7.48(1H, 单峰).

制备 39

77

6-羟甲基-4, 5-二氢硫茛

采用制备 27 中所述的同样方法, 由 1.64g 4, 5, -二氢硫茛-6-羧酸甲酯, 得到 1.19g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

4.22(2H, 二重峰, J=6.0Hz);

6.43(1H, 三重峰, J=1.5Hz);

6.71 和 7.02(各为 1H, 均为二重峰, J=5.0Hz)。

制备 40

6-甲磺酰氧甲基-4, 5-二氢硫茛

采用制备 28 中所叙的同样方法, 由 1.03g 6-羟甲基-4, 5-二氢硫茛(制备方法如制备 39 中所述), 得到 0.82g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.01(3H, 单峰);

4.33(2H, 单峰);

6.48(1H, 三重峰, J=1.5Hz);

6.81 和 7.06(各为 1H, 均为二重峰, J=5.0Hz)。

制备 41

2-甲酰基-6-甲磺酰氧甲基-4, 5-二氢硫茛

采用制备 29 中所述同样方法, 由 0.73g 6-甲磺酰氧甲基-4, 5-二氢硫茛(制备方法如制备 40 中所述), 得到 0.49g 油状本标题化合物

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.05(3H, 单峰);

4.31(1H, 单峰);

6.47(1H, 三重峰, J=1.5Hz);

7.50(1H, 单峰);

9.88(1H, 单峰)。

制备 42

6-甲磺酰氧甲基-4, 5-二氢硫茛-2-羧酸甲酯

采用制备 30 中所述的同样方法, 由 0.40g 2-甲酰基-6-甲磺酰氧甲基-4, 5-二氢硫茛(制备方法如制备 41 中所述), 得到 0.39g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.02(3H, 单峰);

3.87(3H, 单峰);

4.29(2H, 单峰);

78

6.42(1H, 三重峰, J=1.5Hz);

7.49(1H, 单峰)。

制备 43

5-(2-羟乙基)-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

采用制备 27 中所述的同样方法, 由 4.5g 5-甲磺酰氧甲基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛, 得到 3.75g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.85(2H, 四重峰, J=6.5Hz);

6.68 和 7.00(各为 1H, 均为二重峰, J=6.0Hz)。

制备 44

5-(2-甲磺酰氧乙基)-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

采用制备 28 中所述的同样方法, 由 3.68g 5-(2-羟乙基)-4, 5, 6, 7-四氢硫茛(制备方法如制备 43 所述), 得到 3.72g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

2.91(3H, 单峰);

4.25(2H, 三重峰, J=6.0Hz);

6.73 和 7.07(各为 1H, 均为二重峰, J=5.0Hz)。

制备 45

5-(2-甲磺酰氧乙基)-2-甲酰基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛

采用制备 29 中所述的同样方法, 由 3.51g 5-(2-甲磺酰氧乙基)-4, 5, 6, 7-四氢硫茛(制备方法如制备 44 中所述), 得到 2.29g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.06(3H, 单峰);

4.19(2H, 三重峰, J=6.5Hz);

7.44(1H, 单峰);

9.88(1H, 单峰)。

制备 46

5-(2-甲磺酰氧乙基)-4, 5, 6, 7-四氢硫茛-2-羧酸甲酯

采用制备 30 中所述的同样方法, 由 2.13g 5-(2-甲磺酰氧乙基)-2-甲酰基-4, 5, 6, 7-四氢硫茛(制备方法如制备 45 中所述), 得到 1.93g 油状本标题化合物。

核磁共振谱(CDCl₃) δ ppm:

3.04(3H, 单峰);
3.88(3H, 单峰);
4.19(2H, 三重峰, $J=6.5\text{Hz}$);
7.50(1H, 单峰).

实验 1

对凝血酶原 A₂ 合成酶的抑制

血小板微粒体组份是从兔和人的血液中按 Needleman 等人 [Needleman 等人, Science, 193 163(1976)] 的方法分离出来的。

按 Kayama 等人 [Kayama 等, Prostaglandins, 21, 543(1981)] 的改进办法, 来测定有不同浓度的本发明各种化合物存在时微粒体 TXA₂ 合成酶的活性, 即以 1-[¹⁴C]标记的花生四烯酸, 浓度为 0.1mM, 于 22℃ 将微粒体组份培养一分钟, 并使其最终体积达 0.2ml, 添加 50μM 的 0.2M 柠檬酸使反应终止, 然后将该混合物用 1.5ml 乙酸乙酯萃取, 将萃取液在氮气流下蒸发浓缩, 然后经硅胶薄层层析, 层析所用展开剂为体积比 90:8:1:0.8 的氯仿、甲醇、乙酸和水的混合物。从 TXB₂ 组份 (TXA₂ 被水解成为更稳定的 TXB₂) 的放射性降低来测定被试验化合物的抑制活性, 其结果用下面表 1 和表 2 中 IC₅₀ 表示, IC₅₀ 系指能够抑制凝血酶原合成酶活性 50% 所需的浓度。

除了本发明的化合物之外, 我们也试验了已知化合物 Dazoxiben 的活化, 该化合物的系统命名是 4-[2-(1-咪唑基)-乙氧基]苯甲酸盐, 公开于英国专利说明书 2038821 号中, 所使用的本发明化合物如下:

化合物 A = 4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基硫茛-6-羧酸盐 (1-1 号化合物的盐酸盐);

化合物 B = 4, 5-二氢-2-(1-咪唑基)甲基硫茛-6-羧酸钠 (2-1 号化合物的钠盐);

化合物 C = 4, 5, 6, 7-四氢-2-(1-咪唑基)甲基硫茛-5-羧酸盐 (3-1 号化合物的盐酸盐);

使用兔血小板微粒体的结果示于表 1, 而使用人血小板微粒体的结果表示于表 2 中。

表 1

试验化合物	IC ₅₀ (× 10 ⁻⁸ M)
A	2.6
B	1.3
C	8.6
Dazoxiben	10.6

a

表 2

试验化合物	IC ₅₀ (× 10 ⁻⁸ M)
A	3.0
B	3.1
Dazoxiben	76

从上面的结果看出, 本发明的化合物非常明显地显示出比已知化合物 Dazoxiben 具有更高的活性, 特别是从表 2 中看来, 本发明化合物抗从人血小板微粒体中得到的凝血酶原合成酶活性比 Dazoxiben 的活性约高 20 倍。

试验 2

兔体内防血栓活性

该试验是按 Silver 等人 [Science, 183, 1085 (1974)] 的改进方法进行的, 使用的试验动物是体重约 3kg 的雄性日本白兔。

每组兔口服适量试验化合物, 口服后一小时, 每只兔按 1.3mg/kg 的剂量静脉注射花生四烯酸, 观察试验动物, 并记录试验期间突然死亡的兔子, 该 ED₅₀ 是用概率方法测定的, 将没有服用任何试验化合物的一些兔子作为对照, 在注射花生四烯酸后的几分钟内, 由于肺状血栓堵塞, 这些兔子全部死亡。

试验结果 ED₅₀ 数据在下面表 3 中给出, 该表中, 本发明的化合物代号同试验 1。

表 3

试验化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
A	0.27
B	0.12
Dazoxiben	1.1

上面所给结果表明活性比已知化合物 Dazoxiben 约高 5-10 倍。

由上面所给结果表明，本发明的化合物抑制包括人在内的哺乳动物血小板微粒体的凝血酶合成酶，并且更进一步显示他们具有强而特效的抗 TXA_2 生物合成的抑制活性。特别是， TXA_2 的生物合成能够被抑制达 50% 的程度时，该化合物的克分子浓度为 10^{-8} 数量级。然而，本发明化合物具有非常弱的抗环氧合酶和抗前列环素的抑制活性，不致抑制其它前列腺素衍生物的合成。

表 1

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
1-1	ImidMe	H	H	直接键
1-2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
1-3	ImidMe	H	H	=CH-
1-4	ImidMe	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -
1-5	ImidMe	H	H	-CH=CH-
1-6	ImidMe	Me	H	直接键
1-7	ImidMe	Me	H	-CH ₂ -
1-8	ImidMe	Me	H	=CH-
1-9	ImidMe	Me	H	-CH ₂ -CH ₂ -
1-10	ImidMe	Me	H	-CH=CH-
1-11	ImidMe	H	4-Me	直接键
1-12	ImidMe	H	4-Me	-CH ₂ -
1-13	ImidMe	H	4-Me	=CH-
1-14	ImidMe	H	4-Me	-CH=CH-
1-15	ImidMe	H	4-Me	-CH ₂ -CH ₂ -
1-16	ImidMe	CH ₃	4-Me	直接键
1-17	1-ImidEt	H	H	直接键
1-18	1-ImidEt	H	H	-CH ₂ -
1-19	1-ImidEt	H	H	=CH-
1-20	1-ImidPr	H	H	直接键
1-21	<i>a</i> -ImidBu	H	H	直接键

表1 (续)

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
1-22	2,4-diCl- α -ImidBz	H	H	直接键
1-23	2-F- α -ImidBz	H	H	直接键
1-24	2-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
1-25	2,4-diMeO- α -ImidBz	H	H	直接键
1-26	2,4,6-triMeO- α -ImidBz	H	H	直接键
1-27	2-Me- α -ImidBz	H	H	直接键
1-28	2-MeO-4-Me- α -ImidBz	H	H	直接键
1-29	2,4,6-triMe- α -ImidBz	H	H	直接键
1-30	Np-CH(Imid)-	H	H	直接键
1-31	4-F- α -ImidBz	H	H	直接键
1-32	4-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
1-33	2-Me-1-ImidPr	H	H	直接键
1-34	2,2-diMe-1-ImidPr	H	H	直接键
1-35	Imid-CH(<u>c</u> Hx)-	H	H	直接键
1-36	2-ImidEt	H	H	直接键
1-37	2-ImidEt	H	H	-CH ₂ -
1-38	2-ImidEt	H	H	=CH-
1-39	1-Me-2-ImidEt	H	H	直接键
1-40	2-ImidPr	H	H	直接键
1-41	1-iPr-2-ImidEt	H	H	直接键
1-42	2-iPr-2-ImidEt	H	H	直接键
1-43	1-Ph-2-ImidEt	H	H	直接键

表1 (续)

No.	Y-Z	H ¹	H ²	W
1-44	2-Ph-2-ImidEt	H	H	直接键
1-45	2-ImidVin	H	H	直接键
1-46	2-ImidPen	H	H	直接键
1-47	1-Me-2-ImidVin	H	H	直接键
1-48	β -ImidSty	H	H	直接键
1-49	1-Ph-2-ImidVin	H	H	直接键
1-50	PyrMe	H	H	直接键
1-51	PyrMe	H	H	-CH ₂ -
1-52	PyrMe	H	H	=CH-
1-53	PyrMe	H	H	-CH, -CH ₂ -
1-54	PyrMe	H	H	-CH=CH-
1-55	PyrMe	H	H	-CH ₂ -CH(Me)-
1-56	PyrMe	H	H	-CH=C(Me)-
1-57	PyrMe	CH ₃	H	直接键
1-58	PyrMe	CH ₃	H	-CH ₂ -
1-59	PyrMe	CH ₃	H	=CH-
1-60	PyrMe	CH ₃	H	-CH=CH-
1-61	PyrMe	H	5-CH ₃	直接键
1-62	PyrMe	CH ₃	5-CH ₃	直接键
1-63	1-PyrEt	H	H	直接键
1-64	α -PyrBz	H	H	直接键
1-65	α -PyrBz	H	H	-CH ₂ -

表 1. (续)

1 No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
1 - 66	α -PyrBz	H	H	=CH-
1 - 67	2-PyrEt	H	H	直接键
1 - 68	1-Me-2-PyrEt	H	H	直接键
1 - 69	2-PyrPr	H	H	直接键
1 - 70	1-Ph-2-PyrEt	H	H	直接键
1 - 71	2-Ph-2-PyrEt	H	H	直接键
1 - 72	2-PyrVin	H	H	直接键
1 - 73	1-Me-2-PyrVin	H	H	直接键
1 - 74	2-PyrPen	H	H	直接键
1 - 75	1-Ph-2-PyrVin	H	H	直接键
1 - 76	β -PyrSty	H	H	直接键

表 2

No.	Y - Z	R ¹	R ²	W
2 - 1	ImidMe	H	H	直接键
2 - 2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
2 - 3	ImidMe	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -
2 - 4	ImidMe	H	H	-CE=CH-
2 - 5	ImidMe	CH ₃	H	直接键
2 - 6	ImidMe	OH ₃	H	-CH ₂ -

表2 (续)

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
2-7	ImidMe	CH ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -
2-8	ImidMe	CH ₃	H	-CH=CH-
2-9	ImidMe	H	4-CH ₃	直接键
2-10	ImidMe	H	4-CH ₃	-CH ₂ -
2-11	ImidMe	H	4-CH ₃	-CH=CH-
2-12	ImidMe	H	4-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -
2-13	ImidMe	CH ₃	4-CH ₃	直接键
2-14	1-ImidEt	H	H	直接键
2-15	1-ImidEt	H	H	-CH ₂ -
2-16	1-ImidPr	H	H	直接键
2-17	<i>a</i> -ImidBz	H	H	直接键
2-18	2,4-diCl- <i>a</i> - ImidBz	H	H	直接键
2-19	2-F- <i>a</i> -ImidBz	H	H	直接键
2-20	2-MeO- <i>a</i> - ImidBz	H	H	直接键
2-21	2,4-diMeO- <i>a</i> - ImidBz	H	H	直接键
2-22	2,4,6-triMeO- <i>a</i> -ImidBz	H	H	直接键
2-23	2-Me- <i>a</i> -ImidBz	H	H	直接键
2-24	2-MeO- <i>b</i> -Me- <i>a</i> - ImidBz	H	H	直接键

表 2 (续)

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
2-25	2,4,6-triMe- α - ImidBz	H	H	直接键
2-26	Np-CH(Imid)-	H	H	直接键
2-27	4-F- α -ImidBz	H	H	直接键
2-28	4-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
2-29	2-Me-1-ImidPr	H	H	直接键
2-30	2,2-diMe-1-ImidPr	H	H	直接键
2-31	Imid-CH(<u>c</u> Hx)-	H	H	直接键
2-32	2-ImidEt	H	H	直接键
2-33	2-ImidEt	H	H	-CH ₂ -
2-34	1-Me-2-ImidEt	H	H	直接键
2-35	2-ImidPr	H	H	直接键
2-36	1- <u>i</u> Pr-2-ImidEt	H	H	直接键
2-37	2- <u>i</u> Pr-2-ImidEt	H	H	直接键
2-38	1-Ph-2-ImidEt	H	H	直接键
2-39	2-Ph-2-ImidEt	H	H	直接键
2-40	2-ImidVin	H	H	直接键
2-41	2-ImidPen	H	H	直接键
2-42	1-Me-2-ImidVin	H	H	直接键
2-43	β -ImidSty	H	H	直接键
2-44	1-Ph-2-ImidVin	H	H	直接键

表 2 (续)

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
2-45	PyrMe	H	H	直接键
2-46	PyrMe	H	H	-CH ₂ -
2-47	PyrMe	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -
2-48	PyrMe	H	H	-CH=CH-
2-49	PyrMe	H	H	-CH ₂ -CH(Me)-
2-50	PyrMe	H	H	-CH=CMe-
2-51	PyrMe	CH ₃	H	直接键
2-52	PyrMe	CH ₃	H	-CH ₂ -
2-53	PyrMe	CH ₃	H	-CH=CH-
2-54	PyrMe	H	5-CH ₃	直接键
2-55	PyrMe	CH ₃	5-CH ₃	直接键
2-56	1-PyrEt	H	H	直接键
2-57	α -PyrBz	H	H	直接键
2-58	α -PyrBz	H	H	-CH ₂ -
2-59	2-PyrEt	H	H	直接键
2-60	1-Me-2-PyrEt	H	H	直接键
2-61	2-PyrPr	H	H	直接键
2-62	1-Ph-2-PyrEt	H	H	直接键
2-63	2-Ph-2-PyrEt	H	H	直接键
2-64	2-PyrVin	H	H	直接键
2-65	1-Me-2-PyrVin	H	H	直接键

表 2 (续)

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
2-66	2-PyrPen	H	H	直接键
2-67	1-Ph-2-PyrVin	H	H	直接键
2-68	β-PyrSty	H	H	直接键

表 3

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
3-1	ImidMe	H	H	直接键
3-2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
3-3	ImidMe	CH ₃	H	直接键
3-4	ImidMe	CH ₃	H	-CH ₂ -
3-5	ImidMe	H	4-CH ₃	直接键
3-6	ImidMe	H	4-CH ₃	-CH ₂ -
3-7	ImidMe	CH ₃	4-CH ₃	直接键
3-8	1-ImidEt	H	H	直接键
3-9	α-ImidBz	H	H	直接键
3-10	2-MeO-α- ImidBz	H	H	直接键
3-11	2,4,6-triMe-α- ImidBz	H	H	直接键

表3. (续)

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
3-12	4-F- α -ImidBz	H	H	直接键
3-13	4-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
3-14	2-ImidEt	H	H	直接键
3-15	2-Ph-2-ImidEt	H	H	直接键
3-16	PyrMe	H	H	直接键
3-17	PyrMe	H	H	-CH ₂ -
3-18	PyrMe	CH ₃	H	直接键
3-19	PyrMe	CH ₃	H	-CH ₂ -
3-20	2-PyrEt	H	H	直接键

表 4

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
4-1	ImidMe	H	H	直接键
4-2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
4-3	ImidMe	CH ₃	H	直接键
4-4	α -ImidBz	H	H	直接键
4-5	2-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
4-6	2,4,6-triMe- α - ImidBz	H	H	直接键
4-7	4-F- α -ImidBz	H	H	直接键
4-8	4-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
4-9	2-ImidEt	H	H	直接键
4-10	2-Ph-2-ImidEt	H	H	直接键
4-11	PyrMe	H	H	直接键
4-12	PyrMe	H	H	-CH ₂ -
4-13	PyrMe	CH ₃	H	直接键
4-14	PyrMe	CH ₃	H	-CH ₂ -

表 5

No.	Y - Z	R ¹	R ²	W
5 - 1	ImidMe	H	H	直接键
5 - 2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
5 - 3	ImidMe	CH ₃	H	直接键
5 - 4	ImidMe	CH ₃	4-CH ₃	直接键
5 - 5	α -ImidBz	H	H	直接键
5 - 6	2-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
5 - 7	2-ImidEt	H	H	直接键
5 - 8	2-ImidVin	H	H	直接键
5 - 9	PyrMe	H	H	直接键
5 - 1 0	PyrMe	CH ₃	H	直接键
5 - 1 1	PyrMe	CH ₃	H	-CH ₂ -
5 - 1 2	2-PyrEt	H	H	直接键

表 6

No.	Y - Z	R ¹	R ²	W
6 - 1	ImidMe	H	H	直接键
6 - 2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
6 - 3	ImidMe	CH ₃	H	直接键
6 - 4	<i>α</i> -ImidBz	H	H	直接键
6 - 5	2-MeO- <i>α</i> -ImidBz	H	H	直接键
6 - 6	2-ImidEt	H	H	直接键
6 - 7	2-Ph-2-ImidEt	H	H	直接键
6 - 8	2-ImidVin	H	H	直接键
6 - 9	PyrMe	H	H	直接键
6 - 10	PyrMe	CH ₃	H	直接键
6 - 11	PyrMe	CH ₃	H	-CH ₂ -
6 - 12	2-PyrEt	H	H	直接键

表 7

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
7-1	ImidMe	H	H	直接键
7-2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
7-3	ImidMe	CH ₃	H	直接键
7-4	ImidMe	H	6-CH ₃	直接键
7-5	ImidMe	H	6-CH ₃	-CH ₂ -
7-6	α -ImidBz	H	H	直接键
7-7	2-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
7-8	2-ImidEt	H	H	直接键
7-9	PyrMe	H	H	直接键
7-10	PyrMe	H	H	-CH ₂ -
7-11	PyrMe	CH ₃	H	直接键
7-12	α -PyrBz	H	H	直接键

表 8

No.	Y-Z	R ¹	R ²	W
8-1	ImidMe	H	H	直接键
8-2	ImidMe	H	H	-CH ₂ -
8-3	ImidMe	CH ₃	H	直接键
8-4	2-MeO- α -ImidBz	H	H	直接键
8-5	2-ImidEt	H	H	直接键
8-6	PyrMe	H	H	直接键
8-7	PyrMe	CH ₃	H	直接键
8-8	α -PyrBz	H	H	直接键
8-9	α -PyrBz	H	H	-CH ₂ -

表 1

试验化合物	IC ₅₀ ($\times 10^{-8}$ M)
A	2.6
B	1.3
C	8.6
Dazoxiben	10.6
a	

表 2

试验化合物	IC ₅₀ ($\times 10^{-8}$ M)
A	3.0
B	3.1
Dazoxiben	7.6

表 3

试验化合物	ED ₅₀ (mg/Kg)
A	0.27
B	0.12
Dazoxiben	1.1