

# 〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 89107500.3

〔51〕 Int.Cl<sup>3</sup>

C07C323 / 56

〔43〕公开日 1990 年 4 月 18 日

〔22〕申请日 89.9.22

〔30〕优先权

〔32〕88.9.23 〔33〕US 〔31〕248,770

〔71〕申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

〔72〕发明人 约翰·杰拉尔德·格利森

拉尔夫·弗洛伊德·霍尔

约翰·弗雷德里克·牛顿

凯恩林·A·菲普斯

乔安尼·斯莫尔希尔

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 齐曾度

C07C317 / 06 C07D233 / 84

A61K 31 / 095 A61K 31 / 415

说明书页数: 49 附图页数:

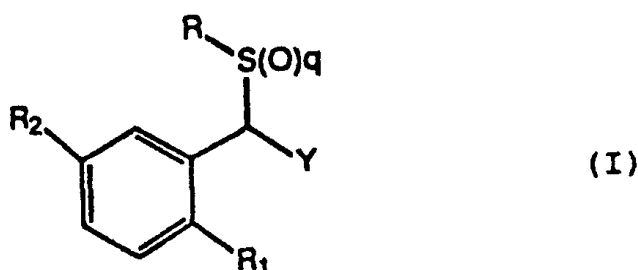
〔54〕发明名称 白三烯拮抗剂酯类药物前体制造方法

〔57〕摘要

本发明涉及用作为白三烯拮抗剂的链烷羧酸酯类药物前体以及含这些酯类药物前体化合物的药物组合物的制法。本发明还涉及治疗由白三烯引致的疾病的方法,是给以有效量的上述化合物或组合物。

# 权 利 要 求 书

1. 一种制造式 (I) 化合物或其适于药用的盐的方法:



其中:

(a)  $R_1$  是  $C_8-C_{13}$  烷基、 $C_7-C_{12}$  烷氧基、 $C_7-C_{12}$  烷硫基、 $C_{10}-C_{12}$  1-炔基、10- 十一碳炔氧基、11- 十二碳炔基、苯基  $C_4-C_{10}$  烷基、苯基  $C_3-C_9$  烷氧基、苯硫基  $C_3-C_9$  烷基并且其中的苯基任选由溴、氯、三氟甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、甲硫基、三氟甲硫基所单取代、噻吩  $C_4-C_{10}$  烷基、呋喃  $C_4-C_{10}$  烷基、三氟甲基  $C_7-C_{12}$  烷基、环己基  $C_4-C_{10}$  烷基;

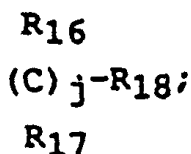
$R_2$  是氢、溴、氯、甲基、三氟甲基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、硝基;

(b)  $R_1$  是氢并且  $R_2$  是  $C_8-C_{13}$  烷基、 $C_7-C_{12}$  烷氧基、 $C_7-C_{12}$  烷硫基、 $C_{10}-C_{12}$  1-炔基、10- 十一碳炔氧基、11- 十二碳炔基、苯基  $C_4-C_{10}$  烷基、苯基  $C_3-C_9$  烷氧基、苯硫基  $C_3-C_9$  烷基并且其中苯基任选由溴、氯、三氟甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、甲硫基、三氟甲硫基所单取代、呋喃  $C_4-C_{10}$  烷基、三氟甲基  $C_7-C_{12}$  烷基、环己基  $C_4-C_{10}$  烷基;

$q$  是 0、1、2;

$Y$  是  $COR_3$ 、 $CH(CH_2)_mCOR_3$ 、 $CH(CH_2)_m-C-$  四唑-5-基, 其中的四唑-5-基是未取代或由 A 取代;

A 是



$R_{16}$  和  $R_{17}$  各自是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $j$  是 0-6,

$R_{18}$  是氢、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $COR_3$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $COCH_2OH$ 、 $CHOHCH_2OH$ ,

$R_3$  是氨基、 $(CH_2)_nCO_2CH_2CONR_{16}R_{17}$ 、 $OR_{14}$ ,

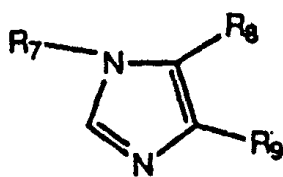
$R_{14}$  是氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、烷芳烷基、烷基取代的氨基、烷氨基、 $-OCH_2CONR_7R_8$ 、2,3-二氢化茛基、新戊酰氧甲基、乙酰氧甲基、丙酰氧甲基、甘氨酸氧甲基、苯基甘氨酸氧甲基、噻吩基甘氨酸氧甲基、

$R_4$  是氢、甲基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、氟、羟基,

$m$  是 0、1,

$R$  是  $(CH_2)_nCHCOR_6$ 、 $CH(CO_2H)CH_2COR_6$ 、 $(CH_2)_nCO_2CH_2CONR_{16}R_{17}$ 、  
 $R_5$

如下式的咪唑:



$n$  是 0-6,

$R_5$  是氢、氨基、 $NHCOCH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$ ,

$R_6$  是氨基、 $NH(CH_2)_nCO_2H$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CN$ 、四唑-5-基并且未取代或如上述由 A 取代、 $OR_{15}$ ,

$R_7$  是氢、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_3$ - $C_4$  链烯基,

$R_8$  是氢、 $C_1$ - $C_4$  烷基、羰基或羧酰氨基, 或者当  $R_7$  和  $R_9$  为氢或

$C_1-C_4$  烷基时, 为  $(CH_2)_mCOOR_{15}$ ,

$R_9$  是氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $(CH_2)_mCOOR_{15}$ ,

$R_{15}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烧芳基、烧芳烷基、烷基取代的氨基或烷氨基、 $-OCH_2CONR_7R_8$ 、2,3-二氢化茛基、新戊酰氧甲基、乙酰氧甲基、丙酰氧甲基、甘氨酸氧甲基、苯基甘氨酸氧甲基、噻吩基甘氨酸氧甲基,

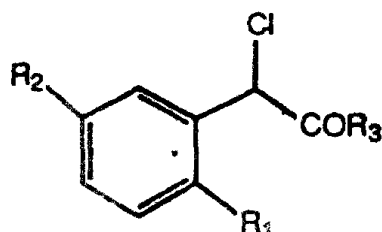
条件是: 1) 当  $n = 0$ ,  $R_5$  是氢; 2)  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  不得全部是氢; 3) 当  $q = 1$  或 2,  $R_1$  和  $R_2$  中任一个不得是烷硫基或苯硫烷基; 4)  $R_3$  和  $R_6$  不得两个都是羟基; 5)  $OR_{14}$  和  $OR_{15}$  不得同时是羟基; 6) 若  $R_4$  是羟基并且  $m = 0$ ,  $R_{14}$  是氢,

所述方法包括以下步骤:

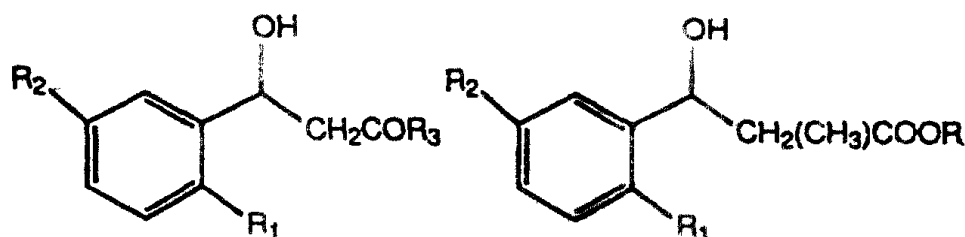
A. 制备按式 (I) 其中  $q = 0$  的化合物:

用式 SH-R 其中 R 按上述定义的一种取代硫醇处理下列化合物中之任一种:

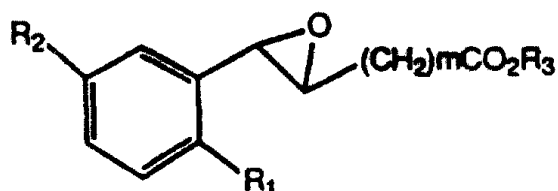
i) 其中 Y 是  $-COR_3$ ,  $R_3$  和  $R_6$  不是  $-OH$ , 将下式的 2-氯乙酸酯化合物与所述硫醇反应:



ii) 其中 Y 是  $CH_2COR_3$  或  $CH_2(CH_2)COOR_3$ , 并且  $R_3$  和  $R_6$  不是  $-OH$ , 由下式的 3-羟基丙酸酯或 4-羟基丁酸酯化合物与所述的硫醇反应:

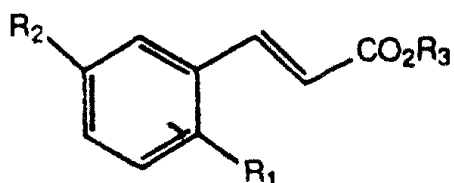


iii) 其中Y 是 $\text{CH(OH)(CH}_2)_m\text{COR}_3$  并且 $\text{R}_3$  和 $\text{R}_6$  不是 $-\text{OH}$ , 由下式的环氧化物于一种惰性溶剂中在一种三烷基胺存在下与所述硫醇反应:



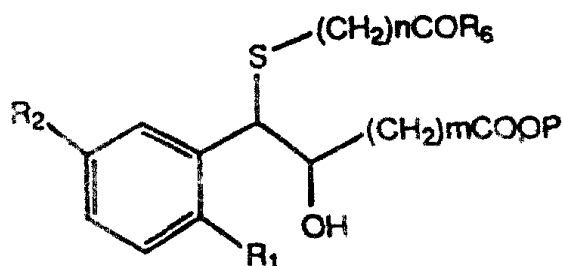
其中 $m$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  按前述定义;

iv) 其中Y 是 $\text{CH}_2\text{COR}_3$  或 $\text{CH}_2\text{COOH}$ , 并且 $\text{R}_3$  和 $\text{R}_6$  不是 $-\text{OH}$ , 将下式化合物与碱金属醇盐与所述硫醇的混合物反应:



其中 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  按前述定义, 并可任选选择性地将R 基上的 $\text{OR}_6$  基水解, 得其游离酸或酸的盐;

v) 其中的单酯基是在R 基上, 选择性地将下式化合物的P 基团水解:

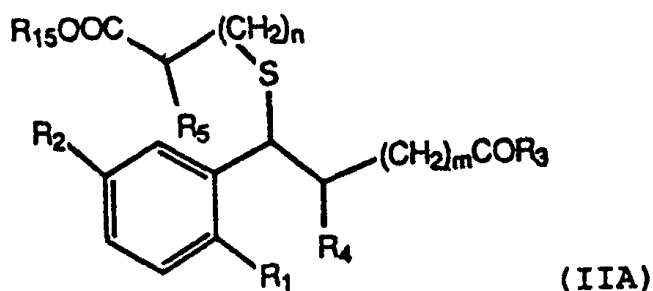


其中P 是一个保护基,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  按前述定义;

vi) 其中单酯基团是在Y 基或R 基上, 在一种酸存在下用一种适宜的醇处理该二元酸化合物; 或

B. 其中 $q = 1$  或 $2$ , 并且 $\text{R}_1$  和 $\text{R}_2$  不是烷硫基或苯硫烷基, 将式 I 的一种化合物氧化

2.按权利要求1 的方法，其中所制备的是下列式ⅡA 化合物：



其中 $R_4$ 是羟基， $m=0$ ， $R_3$ 是氨基或OH， $R_{15}$ 不是氢。

3.按权利要求2 的方法，其中所制备的是如下的化合物：

(1)2- 羟基-3-〔(2- 异丙氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸，

(2)2- 羟基-3-〔(2- 环戊氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸，

(3)2- 羟基-3-〔(2- 乙氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸，

(4)2(S)-羟基-3(R)-〔(2- 异丙氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸，

(5)2-(S)-羟基-3(R)-〔(2- 乙氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸，

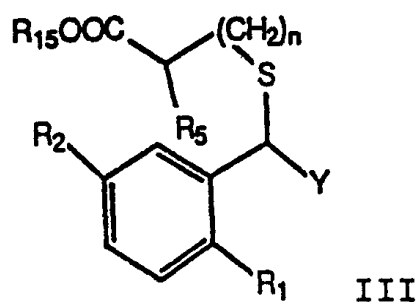
(6)2- 羟基-3-〔(2- 甲氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸，

(7)2- 羟基-3-〔(二乙基氨基羰基) 甲氧基(2- 羰基乙硫基)〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸或

(8)3-〔2-(2- 二甲基氨基乙氧羰基乙基) 硫〕-2- 羟基-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸，

或其适用于药用的盐。

4.按权利要求1 的方法，其中所制备的是式（Ⅲ）化合物：



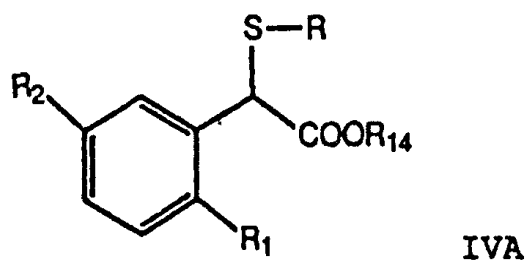
其中 $R_4$ 不是羟基， $R_{14}$ 是氢， $R_{15}$ 是前述定义中不是氢的各种。

5.按权利要求4 的方法，其中所制备的是如下的化合物：

- (1)4- 硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-5-( 四唑-5- 基) 戊酸甲酯；
- (2)4- 硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-5-羧酰氨基戊酸甲酯；
- (3)4- 硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-6-( 四唑 -5-基) 己酸甲酯；
- (4)3- [(2- 甲氧羰基乙基) 硫] -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸，

或其适用于作为药物的盐。

6.按权利要求1 的方法，其中所制备的是式ⅣA 化合物：



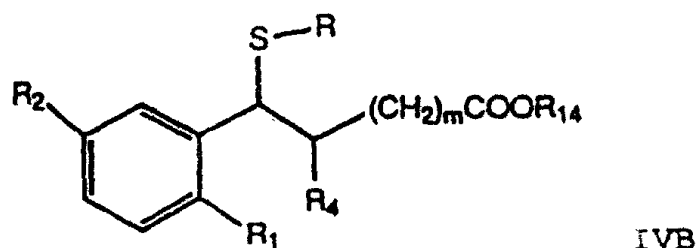
其中 $R_{15}$ 是氢， $R_{14}$ 是前述定义中不是氢的各种。

7.按权利要求6 的方法，其中所述制备的是如下的化合物：

- (1)2-(3-羟基丙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯；
- (2)2-(2-羧酰氨基乙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯；
- (3)2-(2-十二烷基苯基)-5-磺基-3- 硫杂戊酸甲酯；
- (4)5- 甲氧羰基-5-(2-十二烷基苯基)-3-羧基-4- 硫杂戊酸；
- (5)2-(2-磺酰氨基乙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯；

(6) 2-(2-氰基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯。

8. 按权利要求1 的方法，其中所制备的是式 IV B 化合物：



其中当  $m = 0$ ,  $R_4$  不是羟基,  $R_{15}$  是氢,  $R_{14}$  不是氢。

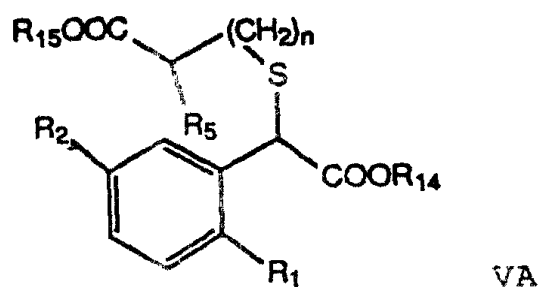
9. 按权利要求8 的方法，其中所制备的是如下的化合物：

(1) 3-(2-羧基乙硫基)-3-(2-十二烷基苯基) 丙酸叔丁酯，

(2) 2-甲基-3-(2-羧基乙硫基)-3-(2-十二烷基苯基) 丙酸甲酯，

(3) 3-(2-羧基乙硫基)-3-(2-(8-苯基辛基)-5-三氟甲基苯基) 丙酸叔丁酯。

10. 按权利要求1 的方法，其中所制备的是式 V A 化合物：



其中  $R_{14}$  和  $R_{15}$  是上述定义中氢以外的各种。

11. 按权利要求10的方法，其中所制备的是如下化合物：

(1) 2-(甲氧羰基甲硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯，

(2) 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯，

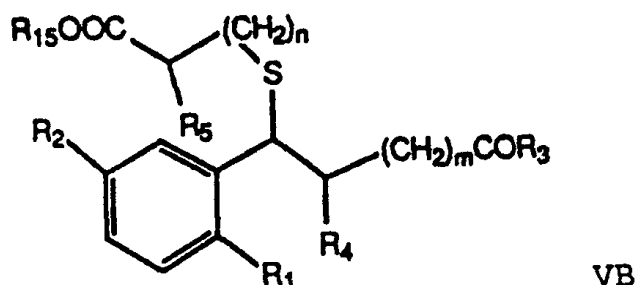
(3) 3-氮杂-4-氧代-7-硫杂-8-(2-十二烷基苯基) 壬二酸二甲酯，

(4) 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-(2-(8-苯辛基) 苯基) 乙酸甲酯，

(5) 3-氮杂-4-氧代-7-硫杂-8-(2-十二烷基苯基) 癸二酸二叔丁

酯。

12. 按权利要求1 的方法，其中所制备的是式VB 化合物：



其中当  $m = 0$  时  $R_4$  不是羟基,  $R_{14}$  和  $R_{15}$  是上述定义中氢以外的各种。

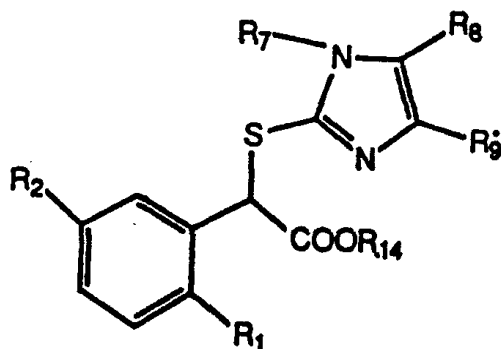
13. 按权利要求12的方法，其中所制备的是如下的化合物：

(1) 3(S)-〔(2- 甲氧羰基乙基) 硫〕-3- 〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸甲酯；

(2) 3- 氮杂-4- 氧代-7- 硫杂-8-(2-十二烷基苯基) 癸二酸二叔丁酯；

(3) 3- 〔(2- 甲氧羰基乙基) 硫〕-3- 〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸甲酯。

14. 按权利要求1 的方法，其中所制备的是如下式的化合物：



其中  $R_8$  和  $R_9$  其中之一是  $(CH_2)_m COOR_{15}$ ,  $R_{15}$  不是氢。

15. 按权利要求14的方法，其中所制备的是如下的化合物：

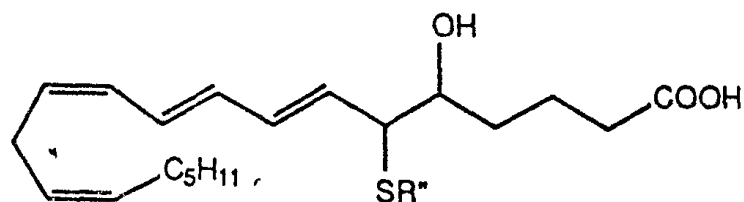
(1) 2-(2-十二烷基苯基)-2-(1,4- 二甲基-5- 乙氧羰基-2- 咪唑硫基) 乙酸甲酯；

(2)2-(2-十二烷基苯基)-2-(1-甲基-4-丙基-5-乙氧羰基-2-咪唑硫基)乙酸甲酯。

白三烯拮抗剂酯类药物前体制造方法

“慢速反应过敏性物质”(SRS-A)业已表明是一种具高强力的支气管收缩物质,它们主要是在抗原试验中由巨细胞和嗜碱细胞所释放。曾提出SRS-A是人类气喘的主要介体。SRS-A除对肺组织有显著作用之外,还使皮肤的渗透性发生变化,会引起急性皮肤变应性反应。此外,SRS-A业已表明有对心室收缩的抑制作用,并且对组胺的心血管效应有促进作用。

天然来源白三烯及其与SRS-A关系的发现,使人们特别注意SRS-A和其他花生四烯酸代谢产物。得自小鼠、大鼠、豚鼠和人类的SRS-A其特征都是白三烯 $C_4$ ( $LTC_4$ )、白三烯 $D_4$ ( $LTD_4$ )、白三烯 $E_4$ ( $LTE_4$ ),其结构式如下:



白三烯是由花生四烯酸代谢通过脂氧合酶路线而形成的一组花生酸代谢物。这些脂类衍生物是源自于 $LTA_4$ ;有两种类型:(1)含有硫化物肽(sulfidopeptide)侧链的( $LTC_4$ 、 $LTD_4$ 、 $LTE_4$ ), (2)非肽的( $LTB_4$ )。白三烯是代表一组天然来源的物质,它们对引起多种炎性和局部缺血症的发病机理起到显著作用。近年来深入研究的重点是白三烯的病理生理作

用。

如Lefer, A.M., 在*Biochemical Pharmacology*, 35, 2, 123-127 (1986)中所总结, 肽类和非肽类白三烯都产生微循环作用, 在多数类型的血管床中促进流体穿过毛细内皮膜而漏出。LTB<sub>4</sub>具有强的趋化性作用, 并促使活动的清除细胞收集并附着在内皮膜上。LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>能刺激多种肌肉。LTC<sub>4</sub>和LTD<sub>4</sub>是强力的支气管收缩物质, 也是有效的血管平滑肌刺激物质。业已表明, 这种血管收缩作用可发生在肺、冠状、大脑、肾、肠系膜的血管系统。

白三烯与多种肺部疾病有关。已知白三烯对人类是强力支气管收缩物质。业已表明LTC和LTD是强力和选择性的末梢气管促效剂, 比组胺的活性更高, 见Drazen, J.M. 等, *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA*, 77, 7, 4354-4358 (1980)。业已表明LTC<sub>4</sub>和LTD<sub>4</sub>能增进活体外人类气管的粘液释放, 见Marom, Z. 等, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126, 449-451 (1982)。本发明的白三烯拮抗剂可用于治疗变应性或非变应性支气管气喘或肺过敏反应。在囊纤维性慢性支气管炎和支气管扩张患者的痰中存在有具病理生理效应浓度的白三烯, 已由Zakrzewski等所阐明, 见Zakrzewski, J.T. 等, *Prostaglandins*, 28, 5, 641 (1984)。在这些疾病的治疗方面, 为白三烯拮抗剂开辟了更多用途。

白三烯是从用特定抗原进行活体内试验的变应性患者的鼻分泌物中鉴别到的。白三烯的释放与典型变应性特征和症状有关, 见Creticos, P.S. 等, *New England J. of Med.*, 310, 25, 1626-1629 (1984)。这就启示了变应性鼻炎是白三烯拮抗剂的另一应用领域。

Snapper 等研究了具有成熟呼吸疾病症状的动物个体中白三烯所起的作用和具体白三烯拮抗剂的特效性和选择性。见Snapper, J.R. 等, *Abstracts of Int'l Conf. on Prostaglandins and Related Comp.*, Florence, Italy, p.495 (June 1986)。在成熟呼吸疾病症状患者的肺水

肿流体中，显示LTD<sub>4</sub>浓度增高，见Matthay, M.等, *J. Clin. Immunol.*, 4, 479-483 (1984)。在一名肺水肿患者经过心肺旁路后在其水肿流体中显示白三烯浓度大大增高，见Swerdlow, B.N. 等, *Anesth. Analg.*, 65, 306-308 (1986)。LTC 和LTD 还显示具有直接的全身性动脉低血压效应，并产生血管收缩和增高血管渗透性，见Drazen等，同上文献。这就启示了白三烯拮抗剂也可应用于成熟呼吸疾病症状、肺水肿、高血压等领域。

白三烯还与多种非肺部疾病有直接或间接关系，包括眼部、*aerematologic* 心血管、肾、创伤 炎症、癌症以及其他领域。

白三烯作为变应性反应介体的进一步证据，是从结膜激发试验的个体的眼泪液中 以及从变应性皮肤疾病及结膜粘膜在变应原试验后的皮肤水疱流体中 都鉴别到白三烯，见Bisgaard, H. 等, *Allergy*, 40, 417-423 (1985)。在患有或未患有眼色素层炎的人类患者的水质体液中，也显示白三烯免疫反应活性的存在。白三烯的浓度足够高，预期这些介体能导致显著的组织响应，见Parker, J. A 等, *Arch Ophthalmol*, 104, 722-724 (1986)。还显示出，患牛皮癣的皮肤白三烯含量较高，见Ford-Hutchinson, J *Allergy Clin. Immunol.*, 74, 437-440 (1984)。Soter 等显示了人类皮肤中皮下注射合成白三烯的局部效应，见Soter 等，

*J. Clin. Invest. Dermatol*, 80, 115-119 (1983)。引致了皮下血管舒张并带有水肿形成及和嗜中性细胞的浸润物。白三烯合成抑制剂或白三烯拮抗剂还可用于治疗眼或皮肤疾病，如变应性结膜炎，眼色素层炎，变应性皮炎或牛皮癣。

白三烯拮抗剂的另一应用领域是治疗心血管疾病。因为肽白三烯是强力的冠状血管收缩物质，它们与多种心脏病症有关系，包括心律失常、心传导阻碍、心脏抑制。合成白三烯显示是强力的心肌抑制剂，它们的效应是减小收缩力和冠部血流。LTC<sub>4</sub>和LTD<sub>4</sub>的心脏效应已显示到可由特定的白三烯拮抗剂加以拮抗，于是启示了白三烯拮抗剂在心肌抑制

和心脏过敏领域的用途，见Burke, J.A.等*J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 221, 1, 235-241 (1982)。

对于内毒素休克的大鼠的体液测定到 $\text{LTC}_4$ 和 $\text{LTD}_4$ ，但很快被从血液中清除到胆汁中。因此在局部缺血和休克时形成白三烯。白三烯生物合成的特定抑制剂能使白三烯的量减少，因此能减轻创伤性休克、内毒素休克、急性心肌局部缺血。白三烯受体拮抗剂还显示出能减轻内毒素休克，以及减小梗塞范围。给以肽白三烯已表明能产生严重的缺血或休克，见Lefer, A.M., *Biochemical Pharmacology*, 35, 2, 123-127 (1986)。因此白三烯的其他应用领域包括治疗心肌局部缺血，急性心肌梗塞，局部缺血心肌层抢救，咽峡炎，心律失常，休克及动脉粥样硬化。

白三烯拮抗剂还可用于肾局部缺血或肾衰竭方面。Badr等已揭示， $\text{LTC}_4$ 使平均动脉压显著升高，并减少心血输出和肾血流量，而这些效应可以由特定的白三烯拮抗剂而免除，见Badr, K.F. 等, *Circulation Research*, 54, 5, 492-499 (1984)。白三烯还显示在内毒素诱致的肾衰竭中起作用，而在此类型肾损伤中，白三烯的效应可以被选择性拮抗，见Badr, K.F. 等, *Kidney International*, 30, 474-480 (1986)。 $\text{LTD}_4$ 显示能产生局部血管小球收缩物质的作用，这可由一种白三烯拮抗剂治疗，见Badr, K.F. 等, *Kidney International*, 29, 1, 328 (1986)。 $\text{LTC}_4$ 已显示能收缩培养中的大鼠血管小球肾小球膜细胞，因此对血管小球作用有影响，减小过滤表面积，见Dunn, M.J. 等, *Kidney International*, 27, 1, 256 (1985)。因此，白三烯拮抗剂的另一应用领域是治疗肾小球性肾炎。

白三烯还在移植相斥领域有关系。Foegh 等报道的文献中显示在白三烯受体拮抗剂存在下，心脏和肾脏异体移植的存活率增加，见Foegh, M.L. 等, *Advances in Prostaglandin, Thromboxane, and Leukotriene Research*, 13, 209-217 (1985)。大鼠肾异体移植的相斥作用表明产生的

LTC<sub>4</sub>量增多, 见Coffman, T.M.等, *Kidney International*, 29, 1, 332 (1986)。

白三烯拮抗剂的另一应用领域是治疗组织创伤, 烧伤或骨折。在足以引致组织水肿和循环及呼吸功能障碍的机械或热创伤后, 显示半胱氨酰白三烯生成量显著增多, 见Denzlinger, C. 等, *Science*, 230, 330-332 (1985)。

白三烯还显示对于急性炎症有作用。LTC<sub>4</sub>和LTD<sub>4</sub>对于血管管径和渗透性有很强作用, LTB<sub>4</sub>增加白细胞对内皮的附着作用。小动脉收缩, 血浆泄漏, 以及白细胞附着与早期急性炎症反应有密切关系, 见Dahlen, S.E.等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 6, 3887-3891 (1981)。白三烯及其他与巨细胞有关的化合物对局部内环境稳定和发炎的介体作用已由Lewis 等研究过, 见Lewis, R.A.等, *Nature*, 293, 103-108 (1981)。因此白三烯拮抗剂可用于治疗一些炎性疾病, 包括风湿性关节炎和痛风。

半胱氨酰白三烯还显示出能进行肠肝循环, 因此它与炎性肝病领域有关, 见Denzlinger, C. 等, *Prostaglandins Leukotrienes and Medicine*, 21, 321-322 (1986)。白三烯还可以是炎性肠疾病的发炎的重要介体, 见Peskar, N.M. 等, *Agents and Actions*, 18, 381-383 (1986)。因此白三烯拮抗剂可用于治疗炎性肝和肠疾病。

白三烯已表明能调节人类单核细胞生产的IL-1, 见Rola-Pleszczynski, M.等, *J. of Immun.*, 135, 6, 3958-3861 (1985)。这就启示了白三烯拮抗剂在炎性及免疫反应中单核细胞的IL-1为介体的功能中所起的作用。

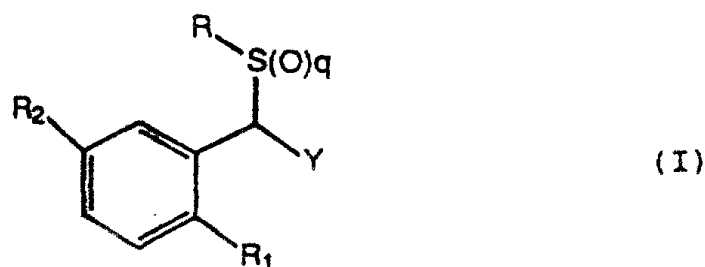
LTA<sub>4</sub>业已显示是诱致癌肿瘤的一种因素, 并认为在急性免疫防御反应和致癌作用之间有连带关系。因此白三烯拮抗剂有可能用于治疗某种类型的癌肿瘤, 见Wischnewsky, G.G.等, *Anticancer Res.*, 5, 6, 639 (1985)。

白三烯与胃细胞破坏和胃溃疡有关。由于强力血管收缩和血流郁滞引起的胃肠粘膜损坏与 $\text{LTC}_4$ 含量增多有关系。对白三烯效应的功能性拮抗有可能是治疗粘膜损伤的另一途径，见Dreyling, K.W. 等, *British J. Pharmacology*, 88, 236P (1986); Peskar, B.M. 等, *Prostaglandins*, 31, 2, 283-293 (1986)。一种白三烯拮抗剂已显示能保护大鼠因紧张刺激引起的胃溃疡，见Ogle, C.W. 等, *IRCS Med. Sci.*, 14, 114-115 (1986)。

其他能应用白三烯拮抗剂的由于白三烯作为介体的领域包括防止过早分娩，见Clayton J.K. 等, *Proc. of the BPS*, 573P, 17-19, Dec., (1984)；治疗偏头疼，见Gazzaniga, P.P. 等, *Abstracts Int'l Conf. on Prostaglandins and related Comp.*, 121, Florence, Italy (June 1986))；治疗胆结石，见Doty, J.E. 等, *Amer. J. of Surgery*, 145, 54-61 (1983) 和 Marom, Z. 等, *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 126, 449-451 (1982)。

借助于在末端器官如气管平滑肌拮抗 $\text{LTC}_4$ 、 $\text{LTD}_4$ 、 $\text{LTE}_4$ 或其他药理活性介体的作用，用作为白三烯拮抗剂的化合物和药物组合物对于治疗人类或动物的白三烯是关键因素的疾病是很有价值的。本发明涉及选出的化合物的酯类药物前体以及含这些药物前体的药物组合物，这些药物可用于治疗白三烯为起因的疾病。

本发明的酯类可由以下通式 (I) 表示，或其适用作药物的盐：



其中：

(a)  $\text{R}_1$  是  $\text{C}_8$ - $\text{C}_{13}$  烷基、 $\text{C}_7$ - $\text{C}_{12}$  烷氧基、 $\text{C}_7$ - $\text{C}_{12}$  烷硫基、 $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{12}$  炔基、10- 十一碳炔氧基、11- 十二碳炔基、苯基  $\text{C}_8$ - $\text{C}_{10}$  烷基、苯基

$C_3-C_9$  烷氧基、苯硫基  $C_3-C_9$  烷基并且其中苯基任选由溴、氯、三氟甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、甲硫基、三氟甲硫基所单取代、呋喃  $C_4-C_{10}$  烷基、三氟甲基  $C_7-C_{12}$  烷基、环己基  $C_4-C_{10}$  烷基；

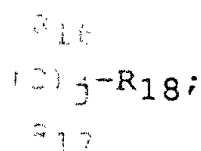
$R_2$  是氢、溴、氯、甲基、三氟甲基、羟基、 $C_1-C_4$  烷氧基、硝基；或者

(b)  $R_1$  是氢并且  $R_2$  是  $C_8-C_{13}$  烷基、 $C_7-C_{12}$  烷氧基、 $C_7-C_{12}$  烷硫基、 $C_{10}-C_{12}$  1-炔基、10- 十一碳炔氧基、11- 十二碳炔基、苯基  $C_4-C_{10}$  烷基、苯基  $C_3-C_9$  烷氧基、苯硫基  $C_3-C_9$  烷基并且其中苯基任选由溴、氯、三氟甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、甲硫基、三氟甲硫基所单取代、呋喃  $C_4-C_{10}$  烷基、三氟甲基  $C_7-C_{12}$  烷基、环己基  $C_4-C_{10}$  烷基；

$q$  是 0、1、2；

$Y$  是  $COR_3$ 、 $CH(CH_2)_{m-1}COR_3$ 、 $CH(CH_2)_m$  四唑-5-基，其中的四唑-5-基是未取代或由  $A$  取代；

$A$  是



$R_{16}$  和  $R_{17}$  各自是氢或  $C_1-C_4$  烷基， $j$  是 0-6；

$R_{18}$  是氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $COR_3$ 、 $SO_2H$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $COCH_2OH$ 、 $CHOHCH_2OH$ ；

$R_3$  是氨基、 $(CH_2)_nCO_2CH_2CONR_{16}R_{17}$ 、 $OR_{14}$ ；

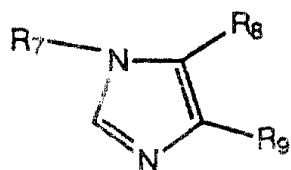
$R_{14}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、烷芳烷基、烷基取代的氨基、烷氨基、2,3-二氢化茚基、新戊酰氧甲基、乙酰氧甲基、丙酰氧甲基、甘氨酸氧甲基、苯基甘氨酸氧甲基、噻吩基甘氨酸氧甲基；

$R_4$  是氢、甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、氟、羟基，

$m$  是 0、1，

$R$  是  $(CH_2)_n \underset{R_5}{CHCOR_6}$ 、 $CH(CO_2H)CH_2CO_2R_6$ 、 $(CH_2)_nCO_2CH_2CONR_{16}R_{17}$ ，

如下式的咪唑：



$n$  是 0-6，

$R$  是氢、氨基、 $NHCOCH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$ ，

$R$  是氨基、 $NH(CH_2)_nCO_2H$ 、 $SO_3H$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CN$ 、四唑-5-基并且未取代或如上述由  $A$  取代、 $OR_{15}$ ；

$R_7$  是氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_3-C_4$  链烯基，

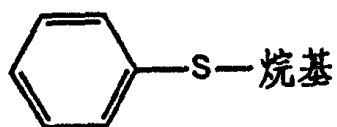
$R_8$  是氢、 $C_1-C_4$  烷基、羰基或羧酰氨基，或者当  $R_7$  和  $R_9$  为氢或  $C_1-C_4$  烷基时，为  $(CH_2)_mCOOR_{15}$ ；

$R_9$  是氢、 $C_1-C_4$  烷基、 $(CH_2)_mCOOR_{15}$ ；

$R_{15}$  是氢、 $C_1-C_6$  烷基、环烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、烷芳烷基、烷基取代的氨基或烷氨基、2,3-二氢化茛基、新戊酰氧甲基、乙酰氧甲基、丙酰氧甲基、甘氨酸氧甲基、苯基甘氨酸氧甲基、噻吩基甘氨酸氧甲基；

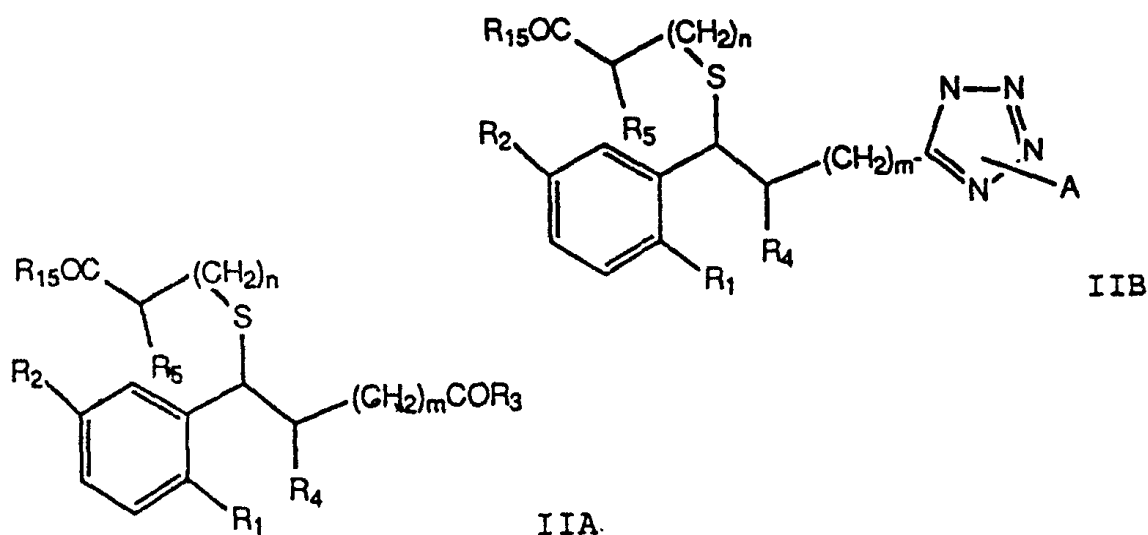
条件是：1) 当  $n = 0$ ， $R_5$  是氢；2)  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  不得全部是氢；3) 当  $n = 1$  或 2， $R_1$  和  $R_2$  中任一个不得是烷硫基或苯硫烷基；4)  $R_3$  和  $R_6$  不得两个都是羟基；5)  $OR_{14}$  和  $OR_{15}$  不得同时是羟基；6) 若  $R_4$  是羟基并且  $m = 0$ ， $R_{14}$  是氢。

此处所用的苯硫烷基是



本发明的化合物包括单酯和二酯。特别是其中酯基是位于式 (I) 的R 或Y 位置的单酯，或其中酯基是在式 (I) 的R 和Y 位置的二酯，都属于本发明范围。但是，若Y 链在R 位置含一个羟基并且 $m = 0$ ，只有其中酯基是位于R 位置的单酯或二酯是属于本发明范围。

本发明的一组特别化合物是由式 (IIA)和 (IIB)表示的其酯基是在R 位置的羟基取代的单酯化合物



其中 $R_1, R_2, R_5, m, n$ 按上述定义，

$R_3$ 是氨基或OH， $R_4$ 是羟基， $R_{15}$ 是氢之外的基。

式 (IIA)和 (IIB)化合物例如有以下各化合物：

(1) 2- 羟基-3- [(2- 异丙氧羰基乙基) 硫] -3- (2-(8- 苯辛基) 丙酸，

(2) 2- 羟基-3- [(2- 环戊氧羰基乙基) 硫] -3- (2-(8- 苯辛基) 丙酸，

(3) 2- 羟基-3- [(2- 乙氧羰基乙基) 硫] -3- (2-(8- 苯辛基)

苯基) 丙酸,

(4) 2- 羟基-3- [(2- 甲氧羰基乙基) 硫] -3- [(2-(8- 苯辛基)

苯基) 丙酸,

(5) 2(S)-羟基-3(R)- [(2- 异丙氧羰基乙基) 硫] -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸,

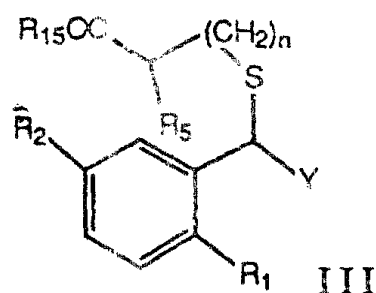
(6) 2-(S)- 羟基-3(R)- [(2- 乙氧羰基乙基) 硫] -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸或

(7) 5- [(1(R,S)- 羟基-2(S,R)- (2- 甲氧羰基乙硫基) ) -2- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 乙基四唑],

(8) 2- 羟基-3- [( (二乙基氨基羰基) 甲氧基(2- 羰基乙硫基) ) -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸,

(9) 3- [(2-(2- 二甲基氨基乙氧羰基乙基) 硫] -2- 羟基-3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸。

本发明的另一类化合物是酯基在R 位置的单酯, 可以由式 (III) 表示:



其中 $R_1, R_2, R_5, n$ 按式 (I) 定义,  $Y$ 是按上述定义但 $R_4$ 不得是羟基并且 $R_{14}$ 是氢,  $R_{15}$ 如上述但不得是氢。

式 (III) 化合物例如有以下的化合物,

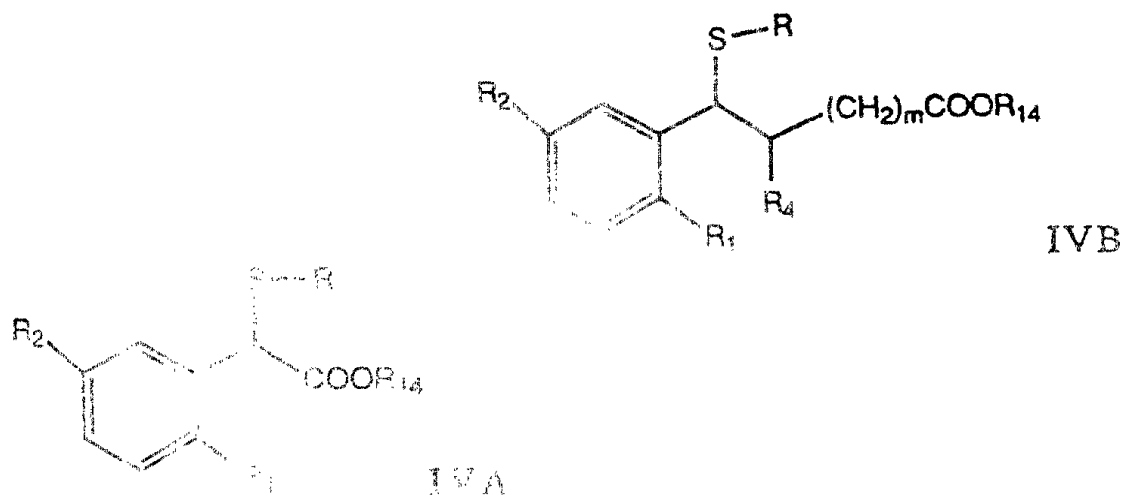
(1) 4- 硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-5-(四唑-5-基) 戊酸甲酯,

(2) 3-(2-甲氧羰基乙硫基)-3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸,

(3) 4- 硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-5-羧酰氨基戊酸甲酯,

(4)4- 硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-6-( 四唑1-5-基) 己酸甲酯。

本发明的第三类化合物是在Y 位置有酯基的单酯化合物，如式 (IV A)和 (IV B)所示：

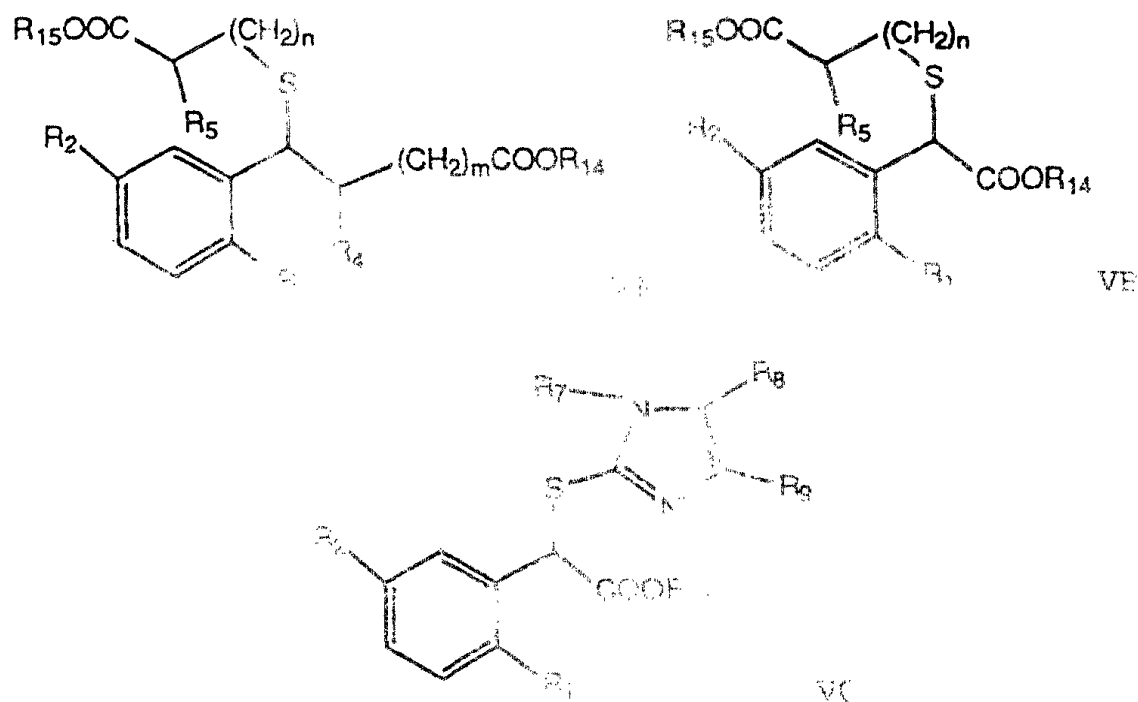


其中 $R_1, R_2, m$ 按式 (I) 定义，当 $m = 0$ ， $R_4$ 是氢、甲基、氟、 $C_1-C_4$  烷氧基，当 $m \neq 0$ ， $R_4$ 是氢、甲基、氟、 $C_1-C_4$  烷氧基、羟基， $R$ 是按上述定义但 $R_{15}$ 是氢， $R_{16}$ 按上述定义但不是氢。

式 (IV) 化合物例如有：

- (1)3-(2-羧基乙硫基)-3-(2- 十二烷基苯基) 丙酸叔丁酯；
- (2)2- 甲基-3-(2-羧基乙硫基)-3-(2- 十二烷基苯基) 丙酸甲酯；
- (3)3-(2-羧基乙硫基)-3-(2-(8- 苯辛基)-5-三氟甲基苯基) 丙酸叔丁酯；
- (4)2-(2-羧基丙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯；
- (5)2-(2-羧酰氨基乙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯；
- (6)2-(2-十二烷基苯基)-5-磺基-3- 硫杂戊酸甲酯；
- (7)2-(2-磺酰氨基乙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯；
- (8)2-(2-氟基乙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯；
- (9)5- 甲氧羰基-5-(2-十二烷基苯基)-3-羧基-4- 硫杂戊酸。

本发明的另一类化合物是二酯化合物，由以下式 (VA)、(VB)、(VC)表示：



其中 $R_1, R_2, R_5, R_7, R_8, R_9, n, m$ 按式(I)定义。当 $m = 0$ 时， $R_4$ 是氢、甲基、氟、 $C_1-C_4$ 烷氧基，或当 $m = 1$ 时 $R_4$ 是氢、甲基、氟、 $C_1-C_4$ 烷氧基、羟基， $R_8$ 或 $R_9$ 其中之一是 $(CH_2)_mCOOR_{15}$ 。 $R_{14}$ 和 $R_{15}$ 按上述但不是氢。

式 (VA)、(VB)、(VC)化合物例如：

- (1) 3-[(2-甲氧羰基乙基)硫]-3-[(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸甲酯]，
- (2) 3-(S)-[(2-甲氧羰基乙基)硫]-3-[(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸甲酯]，
- (3) 3-氟杂-4-氧代-7-硫杂-8-(2-十二烷基苯基)癸二酸二叔丁酯，
- (4) 2-(2-十二烷基苯基)-2-(1,4-二甲基-5-乙氧羰基-2-咪唑硫

基) 乙酸甲酯,

(5) 2-(2-十二烷基苯基)-2-(1-甲基-4-丙基-5-乙氧羰基-2-咪唑硫基) 乙酸甲酯,

(6) 2-(甲氧羰基甲硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯,

(7) 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯,

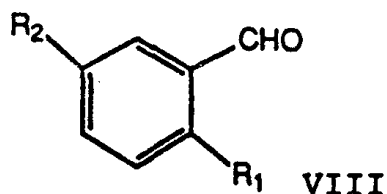
(8) 3-氮杂-4-氧代-8-硫杂-8-(2-十二烷基苯基) 壬二酸二甲酯,

(9) 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-(2-(8-苯辛基) 苯基) 乙酸甲酯。

有些式 (I) 化合物具有两个不对称中心, 使每种化合物有四种可能的立体异构物。在实施中, 这些化合物制备后是两种立体异构物的混合物。其解析步骤例如用旋光性胺类提供分离的对映体。本发明的化合物包括式 (I) 的全部立体异构物或对映体。

本发明的化合物视其结构不同可以按本领域已知方法与适于药用的酸和碱形成盐类。适于药用的酸包括无机酸和有机酸, 例如盐酸、硫酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙酸。适于药用的碱包括无机碱及有机碱, 例如氨、精氨酸、有机胺、碱金属碱类、碱土金属碱类、过渡金属碱类。特别适用的是式 (I) 化合物的酸或二元酸的钾、锌、钠、镁、铵、钙、乙二胺、哌嗪盐。

按式 (I) 其中 Y 是  $\text{COR}_3$  的化合物可以由式 (VIII) 结构的醛前体制备:



其中  $R_1, R_2$  按上述。在惰性溶剂中, 于低温在碘化锌存在下将式 (VIII) 化合物用三甲基甲硅烷基氰化物处理, 形成由三甲基甲硅烷基保护的氰醇。将此化合物在甲醇中用气态  $\text{HCl}$  处理, 得到该 2-羟基乙酸甲酯衍生物, 再用亚硫酸二氯处理得 2-氯乙酸酯。然后将这种有用的中间体与二

种选出的取代硫醇反应，得式 (I) 产物。

按式 (I) 其中Y 是 $\text{CH}_2\text{COR}_3$  的化合物的制备是将适宜的式 (VIII) 的醛在一种惰性溶剂中，在低温在有效量溴化亚铜催化剂存在下和一种酯化的溴乙酸酯例如用溴乙酸叔丁酯再与二乙基氯化铝和锌粉的混合物反应，得到酯化的3-羟基丙酸酯衍生物。该3-羟基丙酸酯衍生物的另一制法：将适当的烯醇酯与适当的式 (VIII) 醛反应而得。该衍生物与三氟乙酸中的一种取代的硫醇直接反应。另一种方式，硼酸三甲酯和锌在四氢呋喃中混合物可用于制备该种3-羟基丙酸酯衍生物。利用上述反应中的一种酯化的2-溴丙酸酯与一种醛 (VIII) 反应，得到其中Y 是 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COR}_3$  的硫化物化合物。

为制备所要的其中 $q = 1$  或2 的式 (I) 化合物，将适宜的硫化产物用过碘酸钠或间氯过苯甲酸氧化，得到该种亚砷或砷产物。

式 (VIII) 的醛是已知的。或用以下所述方法制备。

关于按式 (I) 其中 $\text{R}_1$  是 $\text{C}_8$ - $\text{C}_{13}$  烷基的化合物的醛前体是由适宜的2-甲氧苯基-4,4- 二甲基噁唑啉制备，见Meyers等, *J. Org. Chem.*, 43, 1372(1978)。

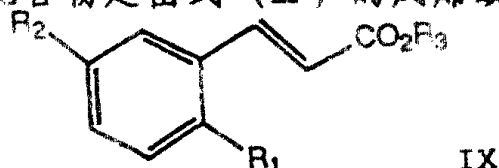
关于按式 (I) 其中 $\text{R}_1$  是 $\text{C}_7$ - $\text{C}_{12}$  烷氧基的化合物的醛前体是由适宜的2-羟基苯甲醛用相应烷基化剂进行O-烷基化而制备。

按式 (I) 其中 $\text{R}_1$  是 $\text{C}_{10}$ - $\text{C}_{12}$  1- 炔基的化合物的醛前体是于碘化亚铜及 $(\text{P}_3)_2\text{PdCl}_2$  存在下由2-卤苯甲醛与适宜的1-炔偶合而制得，见Hagihara等, *Synthesis*, 627, (1980)。这些含炔基的前体在标准条件下催化氢化，得到按式 (I) 其中 $\text{R}_1$  是烷基或苯烷基的化合物的醛前体。

式 (I) 化合物的含烷硫基的醛前体是由适宜的取代的卤烷硫基苯与镁和二甲基甲酰胺反应而制备。

式 (I) 化合物的含苯硫烷基的醛前体是由适宜的取代的卤烷基苯甲醛与硫醇及三乙胺反应而制备。

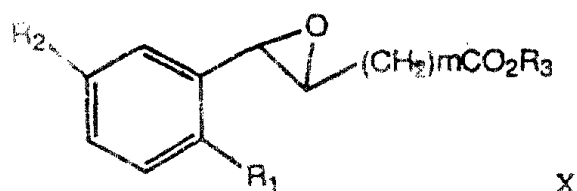
另外方式，按式 (I) 在R 位置有一个酯基并且其中Y 是 $\text{CH}_2\text{COR}_3$  或 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  的化合物是由式 (IX) 的戊烯酸酯前体制备：



其中 $R_1$ 和 $R_2$ 按前述, $R_{10}$ 是氢或羧酸或酯保护基。按式 (IX) 其中 $R_{10}$ 是酯保护基的化合物可用于制备按式 (I) 在Y 位置有酯基或在Y、R 位置同时有酯基的化合物。将式 (IX) 化合物与碱金属醇盐如甲醇钠和取代的硫醇的混合物反应，然后经任选除去保护基后得到式 (I) 产物。

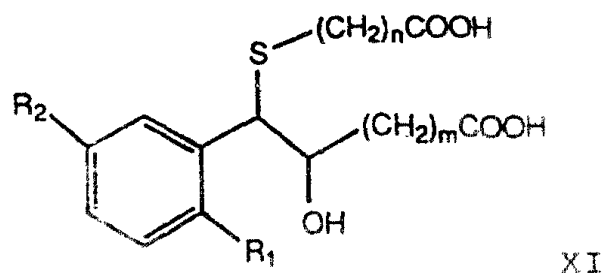
式 (IX) 的丙烯酸酯前体制备是应用式 (VIII) 的相应的醛用一般方法如与一种三苯基亚膦基乙酸烷基酯反应，或是如上所述将该醛转化为一种羟基丙酸酯衍生物，然后由消去反应而形成双键。此外，借助于用三乙胺处理一种3-甲磺酰氧基丙酸酯衍生物而得到该丙酸酯前体。

按式 (I) 的二酯化合物，或当Y 是 $\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_m\text{COR}_3$ 在Y 位置是酯基的单酯的制备，是由式 (X) 的环氧化物前体制备：



其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $m$ 按上述, $R_{11}$ 是低级烷基如甲基、乙基。按式 (I) 其中在R 位置有酯基的单酯化合物的是用按式 (X) 其中 $R_{11}$ 是氢或环状酸保护基的化合物制备。将式 (X) 化合物于惰性溶剂中与三乙胺及选出的取代的二醇反应，经任选去掉保护基后，得到式 (I) 的产物。

另一方式，对于按式 (I) 在R 位置有酯基的单酯而言，可于惰性溶剂中将式 (X) 化合物与取代的硫醇反应，得到由下式 (XI) 表示的二元酸：



其中 $R_1, R_2, m, n$  按式 (I) 的定义。然后在其羧酸部分加上保护基, 使含羟基的链封端。例如, 式 (XI) 化合物可于惰性有机溶剂例如甲苯中用重氮甲烷处理。然后将含硫链上的羧基用本领域熟知的方法经适宜酯化反应而酯化, 例如用卤乙酰胺或烷基化剂处理。然后用公知反应除去其保护基, 例如与三氟乙酸反应得到所要的单酯。

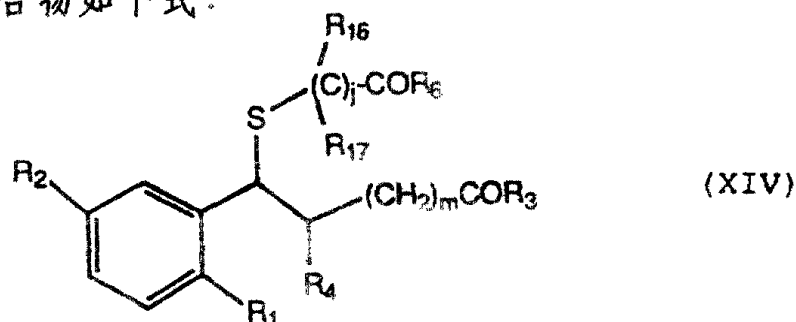
按式 (I) 其中酯基是在Y 或R 位置的单酯可由式 (XI) 二元酸化合物制备, 即在一种酸存在下用一种适宜醇处理该二元酸。应用此方法制备式 (I) 二酯时可采用更剧烈的反应条件。例如用较高温度, 或反应更长时间。

按式 (X) 其中 $m = 0$  的环氧化物前体的制备可将式 (VIII) 的醛与氯乙酸低级烷基酯以及碱金属醇盐例如甲醇钠进行反应。

另一方式, 按式 (I) 其中Y 是 $CH(OH)COR_3$  的化合物可由按式 (IX) 其中 $R_{10}$  是低级烷基的丙烯酸酯前体来制备。

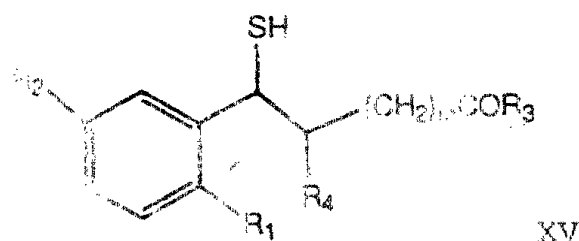
按式 (I) 并已知手性的化合物的制备可将式 (XIV) 化合物与一种强碱反应得到一种硫醇, 然后使之与一种烷基化剂或迈克尔受体反应, 得到所要的化合物。

式 (XIV) 化合物如下式:



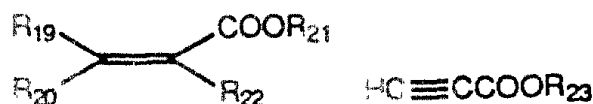
其中  $d = 2$ ;  $R_4$  是  $OH$ ;  $m = 0$  或  $1$ ; 靠近酯基的  $R_{16}$  和  $R_{17}$  其中之一是  $H$ , 另一个是  $H$  或  $C_1-C_4$  烷基;  $R_1$  和  $R_2$  按式 (I) 定义,  $R_3$  和  $R_6$  各自选自  $H$  或  $C_1-C_6$  烷基。

适宜的强碱包括甲醇钠、氢化钠、氰化钠、二异丙基氰化锂等等。反应是在非质子传递溶剂中进行, 例如四氢呋喃、二甲基亚砜、 $N,N$ -二甲基甲酰胺。采用常温和常压。所得已知手性的硫醇中间产物如式 (XV) 所示。



其中  $R_1, R_2, R_3, R_4, m$  按式 (XIV) 定义。

式 (XV) 的硫醇与一种烷基化剂或迈克尔受体反应, 得到式 (I) 化合物。适宜的烷基化剂包括适宜取代的烷基卤, 如溴代或碘代烷。该反应是在非质子传递溶剂中于常温常压进行。适宜的迈克尔受体包括能进行亲核加成的化合物。例如含有羰基、烷氧羰基的化合物, 或氰基与双键或三键共轭的化合物。由下式表示的含羰基或炔类化合物特别适用:



其中  $R_{19}, R_{20}, R_{22}$  各自选自  $H$  或  $C_1-C_6$  烷基,  $R_{21}, R_{23}$  各自选自  $H$ 、芳基、 $C_1-C_6$  烷基。该反应是在非质子传递溶剂中于常温常压进行。

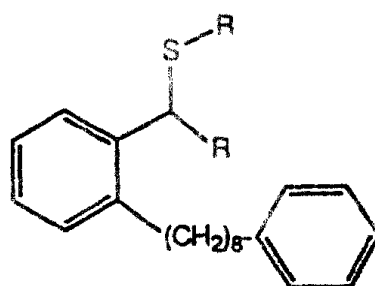
对所披露的一般方法加以适当改变并按后文中进一步描述的实例,

即可得到各种由式 (I) 定义的化合物。

测定本发明药物前体水解成为衍生物化合物的速率是按下述方法用 50% 豚鼠血浆进行。每天实验前先取得新鲜的豚鼠血浆。制备双份培养物，其中含 1.5 毫升豚鼠血浆、1.5 毫升 TRIS ( 缓血酸胺 ) 缓冲液，pH= 7.4, 以及其中一种受试化合物的 100 或 500 毫摩尔浓度。将试管在 37℃ 培养，同时也有空白试管。从培养始算，在 1、2、4、6、8、10、15、30、60、420 分钟时从培养物中取出 100 毫升一份，将每份按下述进行高压液相色谱 (HPLC) 分析。内标物：3-〔(2-羧基乙基)硫)-3-〔2-(8-苯辛基)苯基〕-2(S)-甲氧基丙酸加入到每一份中，同时加入 400 毫升含 0.5% TFA 的甲酸甲酯。每一份均用 2500 转 / 分钟旋流分离 2 分钟。取出有机物层；转移到另一试管中。重复萃取步骤，合并萃取液并于氮气氛中蒸发。将蒸发后的样品再溶解于 100 毫升移动相中，供分析用，将每种样品 25 毫升注入到液相色谱仪中。利用 HPLC，应用合成的该化合物的钠盐溶于豚鼠血浆中所得标准曲线，定量测定出水解后代谢物 3-〔(2-羧基乙基)硫)-3-〔2-(8-苯辛基)苯基〕-2-羟基丙酸的浓度。

受试化合物相对于上述标准物的水解半量时间，通过以产物生成或毫克 / 毫升标准物为纵坐标，以时间为横坐标 ( 分钟 ) 绘图而测得。由图解测该半量时间时，是当产物生成是在该次测试中最多产物生成的一半时所对应的时间。下表中列出各化合物水解的半量时间：

表 I



| R                                                                                                                  | Y                                                                                      | t. 1/2 (分) * |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | CH(OH)CO <sub>2</sub> H                                                                | 11           |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                    | CH(OH)CO <sub>2</sub> H                                                                | 7            |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                  | CH(OH)CO <sub>2</sub> H                                                                | 5            |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Cyclopentyl                                                        | CH(OH)CO <sub>2</sub> H                                                                | 6            |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH(OH)CO <sub>2</sub> H                                                                | 7            |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH(OH)CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | >420         |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H                                                                  | CH(OH)CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                  | >420         |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                    | CH(OH)CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                  | >420         |

\* 在豚鼠血浆中，酯转化为酸的半生命期。

本发明的式 (I) 化合物可作为其酸衍生物药物前体，这些酸是白三烯拮抗剂活性物。在按式 (I) 的药物前体化合物其中 R<sub>4</sub> 是羟基，并如式 (IIA) 和 (IIB) 在 R 位置是一个酯基，这种酯在豚鼠血浆中很快水解成为酸。所有这类化合物在类似条件下都会水解，水解半量时间为 5-11 分钟。若在式 (I) 的 Y 位置是该酯基并且 R<sub>4</sub> 是羟基，在所用试验期 (7 小时) 内，不能很快形成酸。对于式 (I) 的二酯，其中 R<sub>4</sub> 是羟基并在 R 及 Y 位置都是酯基时，则也不能很快形成酸。对于式 (I) 的药物前体化合物其中 R<sub>4</sub> 不是羟基，则在 R 和 Y 位置的酯基都会断开而形成活性的酸化合物。所以，在 Y 位置的单酯，在 R 位置的单酯，以及非羟基的二酯药物前体化合物都能得到活性的酸衍生物。

本发明的药物组合物包括一种药物载体或稀释剂，以及一定量的式(I)药物前体化合物或其适于药用的盐，例如其碱金属盐，其含量应足以产生对白三烯效应的抑制作用。

当该药物组合物是以溶液或悬浮液形式使用时，适用的药物载体或稀释剂包括：水质体系，水；非水质体系，乙醇、甘油、丙二醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、液体石蜡、以及它们与水的混合物，用于固体体系，乳糖、高岭土和甘露醇；用于气溶胶体系，二氯二氟甲烷、氯三氟乙烷、压缩二氧化碳或其他适宜的气雾剂。除药物载体或稀释剂之外，组合物中还可包含其他成分，如稳定剂、抗氧剂、防腐剂、润滑剂、悬浮剂、粘度改性剂等等，但这些成分不得对组合物的治疗效果有不利作用。

当然，组合物和药物载体或稀释剂的特性应取决于给药途径，即非胃肠道给药，局部给药，口服或吸入。

一般而言，特别是在气喘的预防治疗时，组合物可以是适于吸入给药的形式。所以该组合物可以是活性物质在水中的悬浮液或溶液，并用普通喷雾器给药。另一方式，该组合物可以是活性物在常用液体气雾剂或在压缩气体中的溶液或悬浮液，装在加压气溶胶容器中。该组合物还可以是用固体稀释剂稀释的固体活性物，可用吸入器械给药。在上述组合物中，载体或稀释剂用量可以不同，但最好是构成该活性物溶液或悬浮液的主要部分。当稀释剂是固体时，它的用量可以少于、等于或多于该固体活性物。

对于非胃肠道给药，该药物组合物可以是无菌注射液形式，例如装在安瓿中，或者是水质或非水质悬浮液。

对于局部给药，该药物组合物可以是乳膏、油膏、擦剂、洗剂、软膏、或适于滴眼、耳、鼻的滴剂。

对于口服给药，该药物组合物可以是片剂、胶囊、粉剂、丸剂、

at roche、锭剂、糖浆、药水、乳液。

通常，式 I 化合物向患者给药时的组合物是含有非毒性的含量，并且对白三烯起因的疾病症状产生足够的抑制作用。当以此方式使用时，该组合物的剂量是每次给药 1-1000 毫克活性物。为方便起见，每天以等剂量给药 1-5 次，每日总剂量是约 1-5000 毫克。

上述的药物制剂是按药剂师按所要终产品以常规技术制成。

在本说明中还包括治疗因白三烯引致的肺部或非肺部疾病的方法，是为患者给以治疗有效量的式 (I) 药物前体化合物，最好是以药物组合物形式给药。例如，为抑制由于介体释放引致的变应性反应，可将本发明范围内所包括的式 (I) 化合物以有效量来给药。在给药时可采取以适当间隔按剂量给药，或在需要时采取一次性给药。通常在症状有特别需要时采取这种方式来缓解。但此方法也可用于连续治疗或预防性治疗。在上述剂量范围内通过例常实验来确定有效给药剂量属于本技术领域范围，同时应考虑病情严重程度及所治疾病种类等因素。

本发明的化合物单独使用或与一种组胺<sub>H<sub>1</sub></sub>受体拮抗剂组合使用作为一种药前体，所产生的化合物能抑制隔离的、敏感的豚鼠气管的抗原诱致的收缩（一种呼吸过敏性典型）。组胺<sub>H<sub>1</sub></sub>受体拮抗剂例如有新安替根、扑尔敏、2-〔4-(5-溴-3-甲基吡啶-2-基)丁基氨基〕-5-〔(6-甲基吡啶-3-基)甲基〕-4-嘧啶酮，以及其他已知的<sub>H<sub>1</sub></sub>受体拮抗剂。

本发明前述的药物组合物还包一种药物载体或稀释剂，以及一种式 (I) 化合物或其适于药用的盐和一种组胺<sub>H<sub>1</sub></sub>受体拮抗剂的组合物，后者的量足以抑制抗原诱致的呼吸过敏。将上文规定的式 (I) 化合物用量简便地应用于此目的，还有已知有效剂量的该种组胺<sub>H<sub>1</sub></sub>受体拮抗剂。上述对于单一活性物的给药方法可以相似地用于与组胺<sub>H<sub>1</sub></sub>受体拮抗剂组合使用。

以下实例阐释本发明化合物的制备及其在药物组合物中的应用，但并非对本发明权利要求所提内容的限定。

## 实例1

### 2-(甲氧羰基甲硫基)-2-(2-十二烷基苯基)乙酸甲酯之制备

#### (a) 2-(2-十二烷基苯基)-4,4-二甲基噁唑啉

向含有新制备的十二烷基溴化镁(由30.13毫摩尔十二烷基溴与26.20毫摩尔镁制成)的经蒸馏四氢呋喃(50毫升)中加入含有2-(2-甲氧基苯基)-4,4-二甲基噁唑啉(17.88毫摩尔)〔A.I.Meyers等,J.Org.Chem.,43,1372(1978)〕的四氢呋喃(30毫升)中。所得黄色溶液于氩气氛中于室温搅拌20小时。在冰水浴中冷却,并用氯化铵水溶液(100毫升)淬止反应。用乙醚(100毫升)萃取反应产物,用饱和氯化钠溶液(50毫升)洗涤有机物相,用无水硫酸镁干燥。蒸发有机物相,得无色油状物,用闪速色谱(硅胶)纯化,用含5%乙酸乙酯的己烷洗脱,得淡黄色油状标题产物。

元素分析,按 $C_{23}H_{37}NO$ ,计算值:C,80.41;H,10.85;N,4.08;实验值:C,80.22;H,10.56;N,3.87。

#### (b) 2-(2-十二烷基苯基)-3,4,4-三甲基噁唑啉碘化物

将实例1(a)化合物(17.2毫摩尔)在碘甲烷(20毫升)中的溶液于氩气氛中回流18小时。真空蒸除挥发物,用乙酸乙酯(25毫升)研制固体剩余物,得白色晶体标题产物,熔点78-84℃。

#### (c) 2-十二烷基苯甲醛

向实例1(b)化合物(10.0毫摩尔)在甲醇(50毫升)的冰冷却溶液中,用15分钟以小份量加入氢碘化钠(10.0毫摩尔)。反应混合物搅拌30分钟,然后用5% NaOH(50毫升)淬止。用乙醚(2×50毫升)萃取反应混合物,用盐水(50毫升)洗涤萃取液,用无水硫酸镁干燥。蒸发萃取液得油状物,溶于丙酮(50毫升)中,加入10毫升3N盐酸。用氩吹洗混合物,于室温搅拌16小时。真空蒸除挥发物,剩余物在50毫升乙醚和50毫升水之间分配。用另外50毫升乙醚萃取水相。合并有机物相并用50毫

升盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。蒸发有机物相得油状物，用硅胶闪速色谱纯化，用含2%乙酸乙酯的己烷洗脱，得无色油状标题产物。

元素分析，按 $C_{19}H_{30}O$ ，计算值：C, 83.15, H, 11.02，测定值：C, 82.59, H, 10.65。

另一种方式，将2-(1-十二炔-1-基)苯甲醛在10% 钯炭（见实例7b）存在下加氢得2-十二烷基苯甲醛。

#### (d) 2-(2-十二烷基苯基)-2-羟基乙酸甲酯

将17.2毫摩尔实例1(c)化合物溶于20毫升二氯甲烷，于0℃氩气氛中搅拌。加入17.8毫摩尔碘化锌（溶于30毫升二氯甲烷中的2.45毫升18.3毫摩尔氯化三甲基甲硅烷）。于0℃反应1小时后，除去冰浴，混合物于室温搅拌1小时。将溶剂脱除，剩余物于冰浴中冷却后加入100毫升甲醇。一方面在冰浴中搅拌该混合物，同时鼓泡通入过量HCl。除去冰浴，于室温搅拌混合物18小时。加入20毫升水，将混合物搅拌2小时。蒸发除去溶剂，用乙酸乙酯萃取含水剩余物。有机物相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤，蒸发。粗产物用硅胶闪速色谱纯化，用含20%乙酸乙酯的己烷洗脱，得透明无色液状标题化合物。

#### (e) 2-氯-2-(2-十二烷基苯基)乙酸甲酯

于氩气氛中，将12毫摩尔实例1(d)化合物于冰浴中搅拌，一次加入20毫升亚硫酸二氯。除却冰浴，混合物于氩气氛中搅拌18小时。脱除溶剂，用200克硅胶闪速色谱纯化剩余物，用含20%二氯甲烷的四氯化碳洗脱，得透明无色液状标题产物。

#### (f) 2-(甲氧羰基甲硫基)-2-(2-十二烷基苯基)乙酸甲酯

将1.42毫摩尔实例1(e)化合物溶于5毫升二氯甲烷，于0℃在氩气氛中搅拌混合物。加入4.26毫摩尔硫代甘醇酸甲酯，随后加入1.56毫摩尔三乙胺。除去冰浴，于室温搅拌该混合物2.5小时。蒸发溶剂，用50克硅胶闪速色谱纯化剩余物，用含5-10%乙酸乙酯的己烷洗脱，得透明

无色液状标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0.9 (t, 3H), 1.1-1.6 (m, 20H), 2.9-3.5 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 5.1 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 1H).

按实例1的一般方法, 从2-(2-甲氧基苯基)-4,4-二甲基噁唑啉和适宜的烷基卤制备以下化合物:

2-(甲氧羰基甲硫基)-2-(2-十二烷基苯基)乙酸甲酯;

2-(甲氧羰基甲硫基)-2-(2-辛基苯基)乙酸甲酯。

### 实例2

2-(2-甲氧羰基甲硫基)-2-(2-十二烷基苯基)乙酸甲酯之制备

将3.04毫摩尔实例1(e)化合物溶于10毫升二氯甲烷, 于0 °C于氩气氛中搅拌。用5分钟加入溶于5毫升二氯甲烷中的3.3毫摩尔3-巯基丙酸甲酯和3.3毫摩尔三乙胺。除去冰浴, 于室温于氩气氛中搅拌该混合物2.5天。用100克硅胶闪速色谱提纯, 用含10%乙酸乙酯的己烷洗脱, 得透明无色液体标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0.9 (t, 3H), 1.1-1.6 (m, 20H), 2.3-2.8 (m, 6H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.7 (s, 1H), 7-7.1 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 1H).

### 实例3

2-(2-十二烷基苯基)-2-(1,4-二甲基-5-乙氧羰基-2-咪唑硫基)乙酸甲酯之制备

将1毫摩尔实例1(e)化合物、1.5毫摩尔三乙胺、1.33毫摩尔1,4-二甲基-2-巯基-5-乙氧羰基咪唑溶于25毫升二氯甲烷中, 并于氩气氛中搅拌18小时。脱除溶剂, 用50克硅胶闪速色谱纯化剩余物, 用含15%乙酸乙酯的己烷洗脱, 得标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0.9 (t, 3H), 1.1-1.8 (m, 23H), 2.4 (s, 3H), 2.8 (t, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.8 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 1H).

应用实例 3 的一般步骤, 用适宜起始物质制得以下的化合物:

2-(2- 十二烷基苯基)-2-(1- 甲基-2- 咪唑硫基) 乙酸甲酯,

2-(2- 十二烷基苯基)-2-(1- 甲基-5- 羧酰氨基-2- 咪唑硫基) 乙酸甲酯,

2-(2- 十二烷基苯基)-2-(1- 乙基-2- 咪唑硫基) 乙酸甲酯,

2-(2- 十二烷基苯基)-2-(1- 烯丙基-2- 咪唑硫基) 乙酸甲酯,

2-(2- 十二烷基苯基)-2-(1,4,5- 三甲基-2- 咪唑硫基) 乙酸甲酯.

#### 实例 4

3-氮杂-4- 氧代-7- 硫杂-8-(2-十二烷基苯基) 壬二酸二甲酯之制备

将 1.5 毫摩尔实例 1(e) 化合物, 2.0 毫摩尔 3-氮杂-4- 氧代-6- 硫基己酸甲酯, 2.0 毫摩尔三乙胺溶于 25 毫升二氯甲烷, 于室温于氩气氛中搅拌 5 天。脱除溶剂, 用 50 克硅胶闪速色谱纯化剩余物, 用含 50% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0.9 (t, 3H), 1.1-1.7 (m, 20H), 2.2-2.9 (m, 6H), 3.7 (s, 6H), 3.9 (d, 2H), 4.8 (s, 1H), 6.1-6.5 (br d, 1H), 7-7.2 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 1H).

#### 实例 5

2-(2- 十二烷基苯基)-2-(1- 甲基-4- 丙基-5- 乙氧羰基-2- 咪唑硫基) 乙酸甲酯之制备

将 1 毫摩尔实例 1(e) 化合物, 1.33 毫摩尔 1-甲基-2- 硫基-4- 丙基-5- 乙氧羰基咪唑, 1.5 毫摩尔三乙胺溶于 25 毫升二氯甲烷, 于室温于氩气氛中搅拌 18 小时。将反应混合物加热回流 8 小时, 再于室温搅拌 18 小

时。脱除溶剂，用50克硅胶闪速色谱纯化，用含10% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得透明无色油状标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  0.7-1 (m, 6H), 1.1-1.9 (m, 27H), 2.8 (t, 2H), 2.6 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 5.8 (s, 1H), 7.1-7.2 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 1H).

### 实例6

#### 2-(3-羧丙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯之制备

将1 毫摩尔实例1(e)化合物, 1.33 毫摩尔4-巯基丁酸, 3毫摩尔三乙胺溶于25毫升二氯甲烷 于室温于氩气氛中搅拌5 天。脱除溶剂，用50克硅胶闪速色谱提纯，用6:3:1 二氯甲烷: 乙醇: 氢氧化铵洗脱。浓缩洗脱液，用HCl 酸化，用乙酸乙酯萃取。无水硫酸钠干燥，过滤，蒸发得标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.9 (t, 3H), 1.1-2.8 (m, 28H), 3.6 (s, 3H), 4.8 (s, 1H), 7-7.2 (m, 3H), 7.4-7.5 (m, 1H).

### 实例7

#### 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-(2-(8-苯辛基) 苯基) 乙酸甲酯之制备

##### (a) 2-(8-苯辛基) 苯甲醛

将19.8毫摩尔6-苯己酸在经分子筛处理的5 毫升四氢呋喃中的溶液于0 °C用在四氢呋喃中(30 毫升, 29.1 毫摩尔) 的二甲硼烷进行还原，反应4 小时，得6-苯己醇。向约19.8毫摩尔该种己醇和21.98 毫摩尔四溴化碳在50毫升二氯甲烷的溶液中，加入22.30 毫摩尔三苯膦在50毫升二氯甲烷中的溶液中，搅拌2.5 小时。蒸发除去溶剂，将剩余物溶于100 毫升乙醚，于冰中冷却，过滤。蒸发滤液并蒸馏，得6-苯乙基溴油状物。

按实例1(a)、(b)和(c)的步骤,向8-苯辛基溴化镁(由24.25 毫摩尔8-苯辛基溴和21.27 毫摩尔镁制成)在40毫升经蒸馏四氢呋喃中的溶液加入17.10 毫摩尔2-(2-甲氧基苯基)-4,4-二甲基噁唑啉在20毫升四氢呋喃中的溶液中。搅拌24小时后,用同前方法处理反应混合物,得2-[2-(8-苯辛基)苯基]-4,4-二甲基噁唑啉油状物。将11.58 毫摩尔该种噁唑啉在20毫升碘甲烷中的溶液于氢气氛中回流18小时。除掉挥发性物质,得白色固体状相应的3,4,4-三甲基噁唑啉鎓碘化物,熔点76.5-78 °C。向9.46毫摩尔该碘化物于35毫升甲醇的冰冷溶液中,分数份加入9.20毫摩尔氢硼化钠。按实例1(c)处理该反应混合物,高析出油状目的产物。

元素分析 按C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O,计算值:C,85.67;H,8.90;测定值:C,85.12;H,8.94,8.96

#### (b)2-(8-苯辛基)苯甲醛的另一制法

将102 毫摩尔5-己炔醇在150 毫升吡啶中溶液于氢气氛中冷却至0 °C,加入20 毫摩尔对甲苯磺酰氯。反应混合物保持在约4 °C,历时18小时,倾入冰水中,用乙醚萃取。用冷的10% HCl、水和盐水洗涤该乙醚萃取物。将有机物层干燥,真空浓缩,得5-己炔基对甲苯磺酸酯。将含微量三苯甲烷的97毫摩尔苯乙炔在200 毫升四氢呋喃中的溶液冷却至0 °C,然后滴加正丁基锂(在己烷中混合液,37 毫升,2.6M)。所得溶液于0 °C搅拌10分钟,滴加21毫升六甲基磷酰胺。搅拌10分钟后,加入97.1毫摩尔5-己炔基对甲苯磺酸酯于200 毫升四氢呋喃中溶液。反应混合物于室温搅拌18小时,用乙醚稀释,用水和盐水洗涤有机物层。将经干燥的有机物溶液浓缩,用闪速色谱纯化,得1-苯基辛-1,7-二炔。将43毫摩尔此化合物、35.8毫摩尔2-溴苯甲醛、0.5 毫摩尔碘化亚铜、0.7 毫摩尔双(三苯基膦)氯化钯<sup>(I)</sup> 在100 毫升三乙胺中混合物于油浴中加热(95 °C),反应1 小时。反应混合物冷却至0 °C,过滤,浓缩

滤液。剩余物溶于乙醚，用10% HCl、水、盐水洗涤。将有机物层干燥，浓缩，用闪速色谱纯化剩余物，得2-(8-苯基-1,7-辛二炔基)苯甲醛。将24.1毫摩尔此化合物于100毫升乙酸乙酯中溶液与1克10% 钯炭于室温加氢(氢压力40磅/平方英寸)，反应15分钟。过滤除去催化剂，将滤液浓缩，得2-(8-苯辛基)苯甲醛。

(c) 2-[2-(8-苯辛基)苯基]-2-羟基乙酸甲酯

将10毫摩尔实例7(a)或7(b)化合物溶于10毫升二氯甲烷，于0℃氩气氛中搅拌。加入1.1毫摩尔碘化锌，然后滴加1.47毫升，11毫摩尔三甲基甲硅烷基氰化物于20毫升二氯甲烷中溶液。于0℃反应1小时后，除去冰浴，将混合物于室温搅拌1小时。脱除溶剂，于冰浴温度加入60毫升甲醇。搅拌中鼓泡通入过量HCl。除去冰浴，于室温将混合物搅拌18小时。加入10毫升水，将混合物搅拌2小时。蒸发除去溶剂，用乙酸乙酯萃取剩余物，用无水硫酸钠干燥，过滤，蒸发。用200克硅胶闪速色谱纯化此粗制产物。用含20% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得透明无色液体标题产物。

(d) 2-氯-2-[2-(8-苯辛基)苯基]乙酸甲酯

将6.8毫摩尔实例7(c)化合物于氩气氛及冰浴中搅拌，一次加入15毫升亚硫酸二氯。除掉冰浴，将反应混合物搅拌18小时。脱除溶剂，用100克硅胶闪速色谱纯化剩余物，用含20% 二氯甲烷的四氯化碳洗脱，得透明无色液体标题化合物。

(e) 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-[2-(8-苯辛基)苯基]乙酸甲酯

将5.4毫摩尔实例7(d)化合物，5.9毫摩尔三乙胺溶于30毫升二氯甲烷中，于室温氩气氛中搅拌5天。脱除溶剂，用100克硅胶闪速色谱纯化剩余物，用含10% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得透明无色液体标题产物。

$^1\text{H}$  NMR (90 MHz,  $\text{CCl}_4$ )  $\delta$  1.2-1.9 (m, 12H), 2.4-2.9 (m, 8H), 3.6 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.8 (2, 1H), 7-7.3 (m, 8H), 7.4-7.6 (m, 1H).

### 实例8

#### 2-(2-羧酰氨基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基)乙酸甲酯之制备 (a)3-巯基丙酰胺

向0.04摩尔3,3'-二硫代二丙酸在250毫升氯仿中溶液加入21毫升亚硫酰二氯及4滴二甲基甲酰胺。将混合物加热回流1小时，室温静置18小时。真空浓缩反应混合物，用甲苯共沸蒸馏。剩余油状物(酰氯)溶于少量乙醚中。滴加25毫升冷的浓氢氧化铵，并搅拌。继续搅拌15分钟，混合物过滤。用大量冷水洗涤。得白色固体物，烘箱中干燥，得3,3'-二硫代丙酰胺，熔点178-180℃。向28.8毫摩尔此种酰胺于200毫升丙酮中溶液加入63.5毫摩尔三正丁基膦，随后加入200毫升水。混合物于室温搅拌18小时。真空浓缩反应混合物，用过量甲苯共沸蒸馏，用乙醚处理剩余油状物，过滤分出固体物，再溶解于二氯甲烷中，用硫酸镁干燥，过滤，浓缩，得固体标题产物，熔点100-101℃。

#### (b)2-(2-羧酰氨基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基)乙酸甲酯

向1毫摩尔实例1(e)化合物1.33毫摩尔实例8(a)化合物于10毫升二氯甲烷中溶液加入1.5毫摩尔三乙胺，于室温搅拌此混合物48小时。反应混合物用水、5%碳酸钾溶液、水洗涤，干燥并浓缩。冷却后，剩余油状物固化。用乙醚研制，得标题产物，熔点119-120℃。

### 实例9

#### 3-(2-羧基乙硫基)-3-(2-十二烷基苯基)丙酸叔丁酯之制备

#### (a)3-(2-十二烷基苯基)丙烯酸叔丁酯

将32毫摩尔实例1(c)化合物溶于50毫升甲苯，于氢气氛中用冰浴冷却至0℃，同时搅拌。一次加入32毫摩尔三苯基亚膦基乙酸叔丁酯。将混合物加热至110℃，历时24小时。蒸除甲苯，用闪速色谱纯化剩余物，用含6%乙酸乙酯的己烷洗脱，得标题产物。

#### (b)3-(2-羧基乙硫基)-3-(2-十二烷基苯基)丙酸叔丁酯

在氩气氛中将155.5 毫摩尔钠慢慢加入200 毫升甲醇中。用冰浴将混合物冷却至0 °C，滴加78毫摩尔3-巯基丙酸。将混合物搅拌30分钟，滴加7.8 毫摩尔实例9(a)化合物。反应混合物搅拌24小时，蒸除溶剂。剩余物溶于冰水，用10% 磷酸酸化至pH= 6.5。用乙酸乙酯萃取产物。合并有机物相，用硫酸镁干燥，过滤，蒸发。闪速色谱纯化剩余物，用含1.0%甲醇及1.0%甲酸的二氯甲烷洗脱。得油状标题产物。

$^1\text{H}$  NMR w: 7.4 (m), 7.1 (d), 4.6 (t); 2.7 (m), 1.4 (s).

### 实例10

2-氮杂-4- 氧代-7- 硫杂-8-(2-十二烷基苯基) 癸二酸二叔丁酯之制备

将1.3 毫摩尔实例9(b)化合物与4 毫升二氯甲烷的混合物于氩气氛中用冰浴冷却至0 °C。向此混合物中加入1.3 毫摩尔甘氨酸叔丁酯在4 毫升二氯甲烷中混合物及1,3-二环己基碳化二亚胺。除去冰浴，将反应混合物搅拌24小时。将反应混合物过滤，浓缩。用硅胶闪速色谱纯化剩余物，用含20% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得标题产物。

$^1\text{H}$  NMR w: 7.3 (m), 7.1 (d), 6.2 (m), 4.6 (t), 3.8 (d), 2.7 (m), 1.5 (s), 1.3 (d).

### 实例11

2-甲基-3-(2-羧基乙硫基)-3-(2- 十二烷基苯基) 丙酸甲酯之制备

(a) 2- 甲基-3- 羟基-3-(2-十二烷基苯基) 丙酸甲酯

向15毫摩尔锌粉,5毫摩尔溴化铜<sup>(1)</sup> 在10毫升四氢呋喃中的悬浮液中于25°C加入10毫摩尔二乙基氯化铝。将混合物搅拌5 分钟，在冰-甲醇浴中冷却至0 °C。将10毫摩尔实例1(c)化合物和10毫摩尔d,l-2-溴丙酸甲酯于10毫升四氢呋喃中溶液滴加到上述冷悬浮液中。将混合物于25°C搅拌3 小时。过滤所应混合物，用水洗涤滤液，用硫酸镁干燥，蒸

发得标题产物。

(b) 2- 甲基-3-(2-羧基乙硫基)-3-(2- 十二烷基苯基) 丙酸甲酯

向15毫升三氯乙酸和2.4 毫升3-巯基丙酸的溶液中，加入实例11(a) 化合物。反应混合物搅拌3 小时，蒸发。用硅胶闪速色谱纯化剩余物，用含20% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得标题产物的赤型和苏型异构体的混合物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.9 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (m, 23H), 2.5 (m, 6H), 3.0 (t,  $J=6.5$ , 1H), 3.5 (s, 3H), 4.5 (d,  $J=6.5$ , 1H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 10 (bs, 1H).  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.9 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.3 (m, 23H), 2.5 (m, 6H), 3.0 (dd,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (s, 3H), 4.3 (d,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 7.2 (m, 4H), 9.2 (bs, 1H).

## 实例12

3-(2- 羧基乙硫基)-3-〔2-(8- 苯辛基)-5-三氟甲基苯基〕丙酸叔丁酯之制备

(a) 向20.16 毫摩尔2-溴-5- 三氟甲基苯腈在50毫升二氯甲烷的溶液中，于室温氩气氛中滴加25毫摩尔于25毫升己烷中的二异丁基氢化铝，搅拌该混合物30分钟。用50毫升乙醚稀释反应混合物，在冰中冷却，小心加入50毫升3N HCl 淬止反应。除去冰浴，将反应混合物剧烈搅拌15分钟。用50毫升盐水洗涤有机物层，用硫酸镁- 炭处理，蒸发。蒸馏纯化所得油状物，得2-溴-5- 三氟甲基苯甲醛，沸点：在0.05毫米Hg，50 - 55°C。将16.24 毫摩尔此化合物，按实例7(c)所制19.54 毫摩尔1-苯基辛-1,7- 二炔，0.19 毫摩尔碘化亚铜，0.34 毫摩尔双(三苯膦)氯化钯<sup>(II)</sup> 在50毫升三乙胺中的混合物于氩气氛中回流30分钟。将反应混合物冷却，过滤。蒸发滤液，用100 毫升乙醚溶解，用50毫升3N HCl 和 NaCl 洗涤，用硫酸镁- 炭处理。过滤，蒸发，余下油状物，用闪速色谱纯化，用含5%乙酸乙酯的己烷洗脱，得油状2-(8- 苯基辛二炔-1,7- 基)

-5-三氟甲基苯甲醛。将13.26 毫摩尔此化合物在100 毫升乙酸乙酯中溶液用炭处理30分钟，过滤。将此溶液与502 毫克10% 钯炭于50磅/平方英寸氢压力下振荡约90分钟。反应混合物薄层色谱测定，表明50% 的醛还原为醇。滤去钯催化剂，加入20克二氧化锰将醇再氧化。于室温氢气氛中搅拌此混合物18小时。过滤，蒸发，得油状物，闪速色谱纯化，含2%乙醚的己烷洗脱。得油状标题化合物。

(b)3-〔2-(8- 苯辛基)-5-三氟甲基苯基〕-3- 羟基丙酸叔丁酯

将5.1 毫摩尔实例12(a) 化合物在7 毫升四氢呋喃和7 毫升硼酸三甲酯中混合物搅拌下于25℃滴加至8.8 毫摩尔金属锌。5 分钟后，将6.76毫摩尔溴乙酸叔丁酯一次加入，将混合物搅拌24小时。再加入2 毫升溴乙酸叔丁酯，将混合物于室温搅拌36小时。用乙醚稀释反应混合物，冷却至0℃，搅拌下滴加冰冷的氢氧化铵/水/甘油，用水和盐水洗涤有机物层，用硫酸镁干燥，浓缩。剩余物用硅胶闪速色谱纯化，用含5%乙酸乙酯的己烷洗脱，得无色透明油状标题产物。

(c)3-〔2-(8- 苯辛基)-5-三氟甲基苯基〕-3- 甲磺酰氧丙酸叔丁酯

2.0 毫摩尔实例12(b) 化合物于氢气氛中溶于10毫升二氯甲烷，冷却至-10℃。加入6.6 毫摩尔三乙胺，再滴加2.2 毫摩尔甲磺酰氧在3 毫升二氯甲烷中溶液。冷却条件下搅拌该混合物30分钟，倾入冰/水/二氯甲烷中。将分出的有机物层用冷的氯化铵溶液，水和盐水洗涤，干燥，浓缩，得油状标题产物。

(d)3-〔2-(8- 苯辛基)-5-三氟甲基苯基〕丙酸叔丁酯

将1.97毫摩尔实例12(c) 化合物于氢气氛中溶于10毫升二氯甲烷，将溶液冷却至0℃。滴加6.3 毫摩尔三乙胺在5 毫升二氯甲烷中溶液，混合物升温至室温，历18小时，倾入冰/水/二氯甲烷中。将分出的有机物相用冷的氯化铵溶液、水和盐水洗涤，干燥，浓缩，得油状标题产

物。

另一方式，将实例12(a)化合物与三苯亚膦基乙酸叔丁酯反应，得实例12(d)化合物。

(e)3-(2-羧基乙硫基)-(2-(8-苯辛基)-5-三氟甲基苯基)丙酸叔丁酯

按实例9(b)的步骤，将1.86毫摩尔实例12(d)化合物转化为标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 90 MHz,  $\delta$  1.2-1.85 (m, 21H), 2.45-2.9 (m, 10H), 4.5-4.75 (t, 1H), 7.1-7.7 (m, 8H), 9.75-10.15 (broad s, 1H).

### 实例13

4-硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-5-(四唑-5-基)戊酸甲酯之制备

(a)2-十二烷基苯甲酸

将14.1毫升,0.1摩尔二异丙胺在200 毫升四氢呋喃中溶液于0 °C用0.1 摩尔(41.2 毫升,2.34M溶液)正丁基锂处理，搅拌5 分钟，得到含0.1 摩尔二异丙氨化锂的溶液。向此溶液加入6.8 克,0.05 摩尔邻甲苯甲酸于50毫升四氢呋喃中溶液。除去冰浴，将此深红色溶液搅拌30分钟。将此溶液于-20 °C 慢速滴入11.8克0.05摩尔十一烷基溴于50毫升四氢呋喃中溶液中。加毕后，移去冷却浴，将溶液搅拌30分钟。加入少量水，减压除掉大部分四氢呋喃。剩余物倾入水中，用3N HCl酸化，用乙醚萃取。将醚层干燥，蒸发，剩余物从乙腈中重结晶，再从己烷中重结晶，得标题产物。

(b)2-十二烷基苯醇

将19.0克66毫摩尔实例13(a)化合物于200 毫升乙醚中溶液于0 °C 慢速加入到搅拌的2.5 克,66 毫摩尔氢化锂铝于500 毫升乙醚的悬浮液中。移去冰浴，再搅拌2 小时。小心加入水2.5 毫升，再加3.74毫升10%

NaOH溶液，再加6.25毫升水。过滤固体物，蒸发滤液，粗制剩余物从乙腈中重结晶，得标题产物。

(c)2-十二烷基苄基氯

将11.7克,42 毫摩尔实例13(b).化合物在300 毫升二氯甲烷和5.1 毫升63毫摩尔吡啶中的溶液于0 °C用7.5 克63毫摩尔亚硫酸二氯慢速处理。移去冰浴，再搅拌4 小时。蒸发溶剂，剩余物溶于乙醚。用水洗涤，干燥，蒸发，得粗制2-十二烷基苄基氯。将之溶于20毫升二甲基甲酰胺并于0 °C加入4.13克63毫摩尔氰化钾于50毫升二甲基甲酰胺的悬浮液中。移去冰浴，继续于23°C搅拌18小时，再于95°C搅拌30分钟。将之倾入冰中并用乙醚萃取。萃取物用水洗涤，干燥并蒸发。剩余物从甲醇中重结晶，得标题化合物。

(d)5-(2-十二烷基苄基) 四唑

将4.0 克14毫摩尔实例13(c) 化合物,5.48 克84毫摩尔叠氮化钠和4.5 克83毫摩尔氯化铵于50毫升二甲基甲酰胺中的混合物于氩气氛中加热至135 °C，历时30小时。混合物冷却、倾入100 毫升水中，用浓HCl酸化，用乙醚完全萃取出来。用水洗涤萃取物数次，干燥，蒸发。粗产物从乙腈中重结晶，得标题产物。

(e)4- 硫杂-5-(2-十二烷基苄基)-5-( 四唑-5- 基) 戊酸甲酯

将0.85毫升6.1 毫摩尔二异丙胺于10毫升四氢呋喃中溶液于0 °C用6.1 毫摩尔正丁基锂处理。5 分钟后，加入1.0 克3.05毫摩尔实例13(d) 化合物于5 毫升四氢呋喃中溶液。将此深黄色溶液搅拌30分钟，冷却至-78 °C，加入0.84克3.05毫摩尔2-甲氧羰基乙基- 对甲苯硫代磷酸酯于5 毫升四氢呋喃中溶液。溶液升温至23°C，搅拌30分钟，倾入100 毫升水中。混合物用3N HCl酸化，用乙酸乙酯萃取。用水和1N HCl洗涤萃取物，干燥，蒸发。粗产物用硅胶色谱纯化，用7:3 己烷/ 乙酸乙酯萃取，得标题产物。

上述所用的2-甲氧羰基-对甲苯硫代磺酸酯的制备是将6.66克,28毫摩尔二-2-甲氧羰基乙基二硫化物于200毫升丙酮中溶液与4.76克28毫摩尔硝酸银于60毫升温水中溶液反应而得。搅拌1小时后,过滤反应混合物。浓缩滤液,用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤,干燥,蒸发,得所需硫代磺酸酯。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7.03-7.37 (m, 4H), 5.77 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.47-3.00 (m, 6H), 1.07-1.83 (m, 20H), 0.87 (t, 3H)

#### 实例14

4-硫杂-4-(2-十二烷基苯基)-2-羧酰氨基戊酸甲酯之制备

(a) 2-(2-十二烷基苯基) 乙酸

将5.4克19毫摩尔实例13(c)化合物, 4.0 0.1摩尔NaOH于20毫升水和60毫升乙醇中的溶液回流8小时。加入100毫升水, 过滤混合物。滤液用3N HCl酸化, 所得固体物用乙酸乙酯萃取。萃取物干燥、蒸发, 得标题产物。

(b) 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸

将4.6毫升33毫摩尔二异丙胺于40毫升四氢呋喃中溶液于-20℃用36毫摩尔正丁基锂处理。5分钟后, 升温至0℃, 加入5.0克16.4毫摩尔实例14(a)化合物于10毫升四氢呋喃及5毫升六甲基磷酰胺中的溶液。搅拌1小时后, 将此溶液慢速加入到-78℃的5.98克16.4毫摩尔2-甲氧羰基乙基-对甲苯硫代磺酸酯于30毫升四氢呋喃中的溶液中。30分钟后, 向此冷的反应混合物加入200毫升水。升温至23℃, 用3N HCl酸化, 用乙酸乙酯萃取。用水及1N HCl洗涤萃取液, 干燥, 蒸发。用硅胶色谱纯化剩余物, 用己烷: 乙酸乙酯: 乙酸= 80:19.5:0.5洗脱, 得油状标题产物。

(c) 2-(2-甲氧羰基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酰胺

将500 毫克1.18毫摩尔实例14(b) 化合物于15毫升二氯甲烷中溶液于室温氩气氛中搅拌。加入0.115 毫升,1.3毫摩尔草酰氯,再加入0.01 毫升0.12毫摩尔吡啶。反应混合物于室温搅拌30分钟,脱除溶剂,得标题产物。

#### (d)4- 硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-5-羧酰氨基戊酸甲酯

向330 毫克0.75毫摩尔实例14(c) 化合物,于氩气氛及冰浴中搅拌加入浓氢氧化铵2 毫升。混合物搅拌15分钟。用水稀释反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸发得标题产物。

$^1\text{H NMR}$

(90 MHz,  $\text{CCl}_4$ ) w: 0.9 (t, 3H), 1.1-1.8 (m, 20H), 2.5-3 (m, 6H), 3.6 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 6.6-7.7 (m, 6H) .

### 实例15

#### 2-(2- 十二烷基苯基)-5-磺基-3- 硫杂戊酸甲酯之制备

向0.75克2.13毫摩尔实例1(e)化合物于5 毫升二氯甲烷中溶液于氩气氛中加入0.41毫升2.98毫摩尔三乙胺,再加入0.49克2.98毫摩尔硫代乙磺酸钠。加入7 毫升二甲基甲酰胺,于室温搅拌72小时。混合物倾入冰冷的3N HCl / 乙酸乙酯中。分出有机物相,用水洗涤至pH为中性,用NaCl溶液洗涤,干燥,浓缩,得标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 90 mHz, w: 0.75-1.0 (m, 3H), 1.15-1.45 (m, 20H), 2.5-2.85 (m, 2H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.35-7.55 (m, 1H) .

### 实例16

#### 5-甲氧羰基-5-(2-十二烷基苯基)-3-羧基-4- 硫杂戊酸之制备

将0.99克2.8 毫摩尔实例1(e)化合物溶于10毫升二甲基甲酰胺,加入2.2 毫升15.8毫摩尔三乙胺,再加入0.59克3.94毫摩尔2-硫代丁二酸。约10分钟后,再加入1 毫升三乙胺和10毫升二甲基甲酰胺,继续于氩气

氮中于室温搅拌12小时。将混合物倾入冰冷的10% $\text{HCl}$  / 乙酸乙酯，分层。用水和饱和 $\text{NaCl}$ 水溶液洗涤有机物相，用硫酸镁干燥，蒸发，得标题产物（为两种立体异构物混合物）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 90MHz, w: 0.8-1.0(m, 3H), 1.2-1.5(m, 20H), 2.6-3.05(m, 5H), 3.75(s, 3H), 5.3(s, 1H), 7.1-7.3(m, 4H), 9.8-10.0(broad s, 2H)

### 实例17

2-(2-磺酰氨基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯之制备

(a) 2-(2-氯磺酰乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯

将1克2.18毫摩尔实例15(a) 化合物溶于5毫升二甲基甲酰胺，滴加0.19毫升2.62毫摩尔亚磺酰二氯于1毫升二甲基甲酰胺中溶液。混合物保持0℃1小时，冷却至-15℃18小时。将反应混合物升温至0℃，再加入0.1毫升亚磺酰二氯，再于0℃搅拌1小时。混合物倾入冰水/乙酸乙酯中，用水和 $\text{NaCl}$ 溶液洗涤有机物相，然后干燥，浓缩。剩余物用硅胶柱闪速色谱纯化，用含1-2%乙酸乙酯、0.5%甲酸的己烷洗脱，得油状标题产物。

(b) 2-(2-磺酰氨基乙硫基)-2-(2-十二烷基苯基) 乙酸甲酯

将0.29克0.609毫摩尔实例17(a) 化合物于冰/甲醇中冷却，向其中加入冰冷的3毫升氢氧化铵。混合物搅拌1分钟，用乙酸乙酯稀释，再加入水。用水和 $\text{NaCl}$ 溶液洗涤有机物层，用硫酸镁干燥，浓缩，得油状物。用硅胶闪速色谱纯化，用含25% 乙酸乙酯、0.5%甲酸的己烷洗脱，得油状标题产物。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 90 MHz, w: 0.75-1.0(m, 3H), 1.2-1.5(m, 20H), 2.6-2.85 (t, 2H), 2.9-3.15(m, 2H), 3.2-3.45(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.95(s, 1H), 5.0-5.1(broad s, 2H), 7.15-7.25(m, 3H), 7.4-7.6(m, 1H).

## 实例18

4-硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-6-(四唑-5-基)己酸甲酯之制备

(a) 2-(四唑-5-基)-2-(2-十二烷基苯甲酰)乙酸乙酯

将4.6毫升28毫摩尔异丙基环己胺于25毫升四氢呋喃中溶液于-20℃用正丁基锂于己烷中2.12M溶液(13.2毫升,28毫摩尔)处理。搅拌30分钟后,将溶液冷却至-78℃,并加入2.17克14毫摩尔2-(四唑-5-基)乙酸乙酯于5毫升四氢呋喃及5毫升六甲基磷酰胺中的溶液。升温至-20℃,搅拌1小时。

用2-十二烷基苯甲酸(4.06克14毫摩尔)与过量的亚硫酰二氯于二氯甲烷中溶液于23℃反应1小时,得2-十二烷基苯甲酰氯。蒸发溶剂,该酰氯即可使用,不必纯化。将此酰氯于15毫升四氢呋喃中溶液加入到如上制备的冷的双阴离子溶液中,随后再加入6.6毫升2.12M正丁基锂。溶液升温至-20℃,搅拌1小时,倾入冷的1NHCl中。用乙醚萃取。用水洗涤萃取物,干燥,蒸发。粗制物从乙腈中重结晶。

(b)  $\alpha$ -(四唑-5-基)-2-十二烷基乙酰苯

将3.5克8.2毫摩尔实例18(a)化合物于12毫升乙酸及12毫升浓HCl中溶液回流4小时。冷却,用50毫升水稀释,过滤得固体物,用水洗涤。将固体物溶于氯仿,水洗涤,干燥,蒸发得标题产物。

(c)  $\alpha$ -(5-四唑基甲基)-2-十二烷基苯醇

将2.24克6.3毫摩尔于20毫升乙醇中溶液用过量氢硼化钠处理,于23℃搅拌4小时。反应混合物倾入水中,酸化,用乙醚及乙酸乙酯混合物萃取。用水洗涤萃取液,干燥,蒸发。用硅胶色谱纯化剩余物。洗脱时用氯仿洗去杂质,然后用乙酸乙酯:氯仿=4:6洗脱,得标题产物。

(d) 4-硫杂-5-(2-十二烷基苯基)-6-(四唑-5-基)己酸甲酯

将0.3克0.84毫摩尔实例18(c)化合物于5毫升三氟乙酸及0.5毫升巯基丙酸甲酯中溶液加热至70℃20分钟,然后完全蒸发。用硅胶色谱

纯化剩余物，先用氯仿洗脱除杂质，再用1:1 乙酸乙酯:氯仿洗脱，得标题产物。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.00-7.43 (m, 4H), 4.52 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52 (d, 2H), 2.32-2.82 (m, 6H), 1.05-1.65 (m, 20H), 0.80 (t, 3H).

### 实例19

2-(2- 氨基乙硫基)-2-(2- 十二烷基苯基) 乙酸甲酯之制备

向704 毫克2 毫摩尔实例1(e)化合物、232 毫克2.66毫摩尔3-颈基丙腈于5 毫升二氯甲烷中的溶液，加入3 毫摩尔三乙胺，于室温搅拌48 小时。用水 10%碳酸钾溶液，水洗涤反应混合物，过滤，浓缩，得油状标题产物。

### 实例20

2-羟基-2-(2-(2- 异丙氧羰基乙基) 硫)-3- (2-(8- 苯辛基苯基) ) 丙酸之制备。

(a)3-(2-(8- 苯辛基) 苯基)-2,3- 环氧丙酸甲酯

将2.94克10毫摩尔实例7(a)化合物溶于25毫升乙醚，并于0 °C 氩气氛中搅拌。加入1.32毫升15毫摩尔氯乙酸甲酯，随后加入810 毫克15毫摩尔甲醇钠。于冰浴中搅拌2.5 小时，加入少量水，分离乙醚层，用硫酸钠干燥，过滤，蒸发。用80克硅胶闪速色谱纯化剩余物，用含5-30% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得标题产物。

(b)3-(2-甲氧羰基乙硫基)-3- (2-(8- 苯辛基) 苯基)-2- 羟基丙酸甲酯

将1.2 克3.28毫摩尔实例20(a) 化合物溶于20毫升含2%三乙胺的甲醇，于室温氩气氛中搅拌。将0.623 毫升5.45毫摩尔3-巯基丙酸甲酯和1.45毫升9.84毫摩尔三乙胺溶于15毫升甲醇，并滴加入上述混合物中。搅拌18小时，脱除溶剂，得目的产物及其区域异构物2-(2- 甲氧羰基乙

硫基)-3-(2-(8- 苯辛基) 苯基)-3- 羟基丙酸甲酯。此混合物用100克中性氧化铝再度色谱纯化，分出目的产物。

(c) 赤式-3-(2-羧基乙硫基)-3-(2-(8- 苯辛基) 苯基)-2- 羟基丙酸

将320 毫克0.66毫摩尔实例20(b) 的目的产物溶于20毫升甲醇，于冰浴温度于氢气氛中搅拌。滴加1N NaOH 溶液(2.5毫升2.5 毫摩尔)，移去冰浴，混合物于室温搅拌2.5 小时，冷却18小时。于室温再搅拌1 小时，脱除甲醇，用水稀释剩余物，用稀HCl 调节pH= 3.5。用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥，过滤，蒸发，得粗产物。用20克硅胶闪速色谱纯化，用乙酸乙酯：己烷：氯仿= 30:70:0.5 洗脱，得该游离酸产物。

于氢气氛中，将230 毫克0.5 毫摩尔此酸用276 毫克2.0 毫摩尔碳酸钾于5 毫升水中的溶液处理，同时于冰浴中搅拌。混合物于0 °C 搅拌10分钟，然后在C 柱中脱盐，用约6 柱体积的水除去盐和过量碳酸钾。然后用1:1 - 乙腈：水洗脱，蒸发溶剂，将含水剩余物冻干，得该二钾盐水合物。

元素分析：按 $C_{26}H_{35}O_5S \cdot 2K \cdot H_2O$ ，计算值：C, 56.49; H, 6.20; S, 5.80。实测值：C, 56.12; H, 6.47; S, 5.51。

(d) 2- 羟基-3- [(2- 异丙氧羰基乙基) 硫]-3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基)] 丙酸

将1 克2-羟基-3- [(2- 羧乙基) 硫]-3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基)] 丙酸于10毫升异丙醇中溶液用气态HCl 处理5 分钟。将所得溶液再搅拌5 分钟，用旋转蒸发器脱除溶剂，将剩余物溶于二氯甲烷。用水和饱和NaCl水溶液洗涤该溶液，用无水硫酸镁干燥，过滤，蒸发。用硅胶色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯：甲酸= 65:35:0.5 洗脱，得标题化合物。

元素分析：按 $C_{29}H_{40}O_5S$ ，计算值：C, 69.87; H, 8.08; S, 6.40。实测值：C, 68.76; H, 7.79; S, 6.42。

250 MHz NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22 (6H, d) 1.28-1.68 (12H, m) 2.50-2.90 (8H, m) 4.62 (1H, d) 4.72 (1H, d) 5.06 (1H, septet) 7.10-7.62 (9H, m).

### 实例21

2-羟基-3-〔(2-环戊氧羰基乙基)硫〕-3-〔2-(8-苯辛基)苯基〕丙酸之制备

按上述实例20的步骤,不同之处是用同体积环戊醇替代异丙醇,得标题化合物。

元素分析:按 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}$ ,计算值:C,70.69;H,8.04;S,6.09;实测值,C,70.71;H,7.67;S,6.17。

250 MHz NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28-1.90 (20H, m) 2.49-2.91 (8H, m) 4.62 (1H, d) 4.70 (1H, d) 5.20 (1H, m) 7.10-7.63 (9H, m).

### 实例22

2-羟基-3-〔(2-乙氧羰基乙基)硫〕-3-〔2-(8-苯辛基)苯基〕丙酸之制备

按实例20(d)步骤,不同之处是用同体积乙醇替代丙醇,得标题化合物。

元素分析:按 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ ,计算值:C,68.47;H,7.90;实测值:C,68.37;H,7.78。

### 实例23

2-羟基-3-〔(2-甲氧羰基乙基)硫〕-3-〔2-(8-苯辛基)苯基〕丙酸之制备

于惰性气氛中,将0.8毫升7.2毫摩尔3-巯基丙酸甲酯于3毫升四氢呋喃中溶液于-10℃滴加到正丁基锂(3.2毫升,于己烷中2.5M)于10毫升四氢呋喃中的溶液中。在另一烧瓶中,于惰性气氛中,将1克2.84毫摩尔2,3-环氧基-3-2〔2-(8-苯辛基)苯基〕丙酸悬浮于4毫升四氢

呋喃中，于-10℃搅拌，同时滴加2.2毫升7.15毫摩尔异丙醇钠于6毫升四氢呋喃中溶液，并保持瓶内温度低于0℃。再将该溶液冷至-10℃，用注射器加入到上述硫醇盐溶液中。将全体于0℃搅拌1小时。用水稀释反应混合物，用10%硫酸处理，用乙酸乙酯萃取3次。将乙酸乙酯相合并，用水及饱和NaCl水溶液洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤，蒸发。用硅胶色谱纯化剩余物，用己烷：乙酸乙酯：甲酸=65:35:0.5洗脱，得标题化合物。

元素分析：按 $C_{27}H_{36}O_5S \cdot 0.5H_2O$ ，计算值：C,67.33；H,7.74；实测值：C,67.33；H,7.46。

$^{13}C$  50 MHz NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.28-1.68 (12H, m)  
2.50-2.92 (8H, m) 3.70 (3H, s) 4.62 (1H, d) 4.68 (1H, d) 7.10-7.60 (9H, m).

#### 实例24

(S)-羟基-3(R)-[(2-异丙氧羰基乙基)硫]-3-[(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸之制备

应用实例20的步骤，不同之处是用1克2-羟基-3-[(2-羧乙基)硫]-3-[(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸的2(S),3(R)对映体替代该外消旋物，得标题化合物。

$[\alpha]_D^{25} -28.38$  (c 1.05  $CHCl_3$ )

$^{13}C$  250 MHz NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.27 (6H, d) 1.34-1.60 (12H, m) 2.50-2.92 (8H, m) 4.64 (1H, d) 4.72 (1H, d) 5.03 (1H, septet) 7.10-7.61 (9H, m). Mass Spectrum ( $DCI, NH_3$ ) 518 ( $M^+ + NH_4$ )

### 实例25

2(S)-羟基-3(R)-〔(2-乙氧羰基乙基)硫]-3-(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸之制备

用1克2-羟基-3-(2-羧乙基)硫)-3-(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸的2(S),3(R)对映体替代实例22的外消旋物,得标题化合物。

$[\alpha]_D -30.9^\circ$  (c 1.26,  $\text{CHCl}_3$ )。

元素分析: 按 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}$ , 计算值: C, 69.10; H, 7.87; S, 6.59; 实测值: C, 68.72; H, 7.54; S, 6.70。

250 MHz NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t) 1.32-1.70 (12H, m) 2.50-2.90 (8H, m) 4.14 (2H, q) 4.61 (1H, d) 4.71 (1H, d) 7.10-7.60 (9H, m)。

### 实例26

3(S)-〔(2- 甲氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙  
酸甲酯之制备

将0.8 克3(S)-〔(2- 羧乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕  
丙酸于10毫升甲醇中溶液用气态HCl 处理2-3 分钟。将溶液于室温搅拌  
1.5 小时，用旋转蒸发器除掉溶剂，剩余物溶于二氯甲烷，用水和饱和  
NaCl水溶液洗涤，无水硫酸镁干燥，过滤，蒸发。将所得油状物于室温  
2 毫米真空干燥过夜，得标题化合物。

$[\alpha]_D^{25}$  24.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>)。

元素分析，按C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>S, 计算值: C, 71.61; H, 7.94; S, 6.83; 实测值:  
C, 71.41; H, 7.77; S, 7.14。

250 MHz NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.24-1.68 (12H, m) 2.48 (2H, t) 2.58-2.74 (6H, m) 2.91 (2H, dd)  
3.62 (3H, s) 3.66 (3H, s) 4.62 (1H, t) 7.12-7.40 (9H, m)。

### 实例27

3-〔(2- 甲氧羰基乙基) 硫〕-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸之  
制备

(a) 3- 羟基-3-〔2-(8- 苯辛基) 苯基〕丙酸叔丁酯

将4.8 毫升0.03摩尔二异丙胺于四氢呋喃/ 己烷(100毫升, 1/1) 中  
溶液冷却至-60 °C, 加入正丁基锂(2.5M 己烷中溶液, 13.6 毫升, 0.03  
摩尔)。搅拌10分钟, 加入4.6 毫升0.03摩尔乙酸叔丁酯。混合物再搅  
拌10分钟, 然后滴加10克0.03摩尔2-(8- 苯辛基) 苯甲醛于25毫升四氢  
呋喃中溶液。将全体于-50 °C搅拌30分钟, 再于-20 °C搅拌30分钟。反  
应混合物倾入含水酸中, 用乙醚萃取2 次。合并萃取物, 用5%碳酸氢钠  
水溶液和饱和NaCl水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发。用硅  
胶色谱纯化, 用95:5己烷: 乙酸乙酯洗脱, 得油状标题产物。

90 MHz NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.52 (12H, m) 2.52-2.78 (6H, m) 5.39 (1H, dd) 7.10-7.60 (9H, m).

(b) 3- [(2- 甲氧羰基乙基) 硫] -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸

将4.0克, 9.7毫摩尔3-羟基-3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸叔丁酯于40毫升二氯甲烷中溶液于-10℃惰性气氛中搅拌。一次加入6.2毫升56毫摩尔3-巯基丙酸甲酯, 然后滴加80毫升三氯乙酸。反应混合物于0℃搅拌5小时。用旋转蒸发器除掉过量三氯乙酸。剩余物溶于二氯甲烷, 用水洗涤2次, 用饱和NaCl水溶液洗涤一次, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 蒸发。用硅胶色谱纯化, 用己烷- 乙酸乙酯- 甲酸(85:15:0.5)洗脱, 得标题化合物。

元素分析, 按 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$  计算值: C, 71.17; H, 7.74; 实测值: C, 70.46; H, 7.72。

250 MHz NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28-1.68 (12H, m) 2.48 (2H, t) 2.56-2.72 (6H, m) 2.93 (2H, d) 3.66 (3H, s) 4.60 (1H, t) 7.18-7.39 (9H, m).

### 实例28

2-羟基-3- [(二乙基氨基羰基) 甲氧基(2- 巯基乙硫基)] -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸之制备

(a) 2- 羟基-3- [(2- 羧基乙基) 硫] -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸二苯甲基酯

将实例20(c)所制备的2-羟基-3- [(2- 羧基乙基) 硫] -3- [(2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸(2.3克5毫摩尔)于25毫升甲苯中的溶液于油浴中加热至45℃并于氩气氛中搅拌, 用20分钟滴加1.02克5.26毫摩尔二苯基重氮甲烷于25毫升甲苯中溶液。蒸脱溶剂, 用硅胶快速色谱纯化剩余物, 用含30% 乙酸乙酯和1%甲酸的己烷洗脱, 得标题产物。

(b) 2-羟基-3-〔(二乙氨基羰基)甲氧基(2-羰基乙硫基)〕  
-3-(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸二苯甲基酯

将1.25克2毫摩尔实例28(a)化合物、373毫克2.5毫摩尔2-氯-N,N-二乙基乙酰胺、553毫克4毫摩尔碳酸钾混合,并于氩气氛中于6毫升二甲基甲酰胺中搅拌24小时。蒸除溶剂,用硅胶闪速色谱纯化剩余物,用含30-50%乙酸乙酯的己烷洗脱,得标题产物。

(c) 2-羟基-3-〔(二乙氨基羰基)甲氧基(2-羰基乙硫基)〕  
-3-(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸

将600毫克0.8毫摩尔实例28(b)化合物溶于5毫升二氯甲烷,于0℃氩气氛中搅拌。加入0.15毫升苯甲醚,再加入5毫升三氟乙酸。搅拌10分钟,蒸除溶剂,用硅胶闪速色谱纯化剩余物,含50%乙酸乙酯、1%甲酸的己烷洗脱,得标题化合物。

元素分析,按 $C_{32}H_{45}O_6N$ 计算值:C,66.04;H,8.05;N,2.22;实测值:C,65.68;H,7.67;N,2.64。

$^1H$  NMR  
(250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.2-1.7 (m, 18 H), 2.5-3.0 (m, 9H), 3.3 (q, 2H), 3.4 (q, 2H), 4.5-4.9 (m, 4H), 7.1-7.3 (m, 8H), 7.5-7.6 (m, 1H)。

### 实例29

3-(2-(2-二甲基氨基乙氧羰基乙基)硫)-2-羟基-3-(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸之制备

(a) 3-(2-(2-二甲基氨基乙氧羰基乙基)硫)-2-羟基-3-(2-(8-苯辛基)苯基)丙酸二苯甲基酯

将0.5克0.8毫摩尔实例28(a)化合物溶于15毫升无水四氢呋喃,加入0.88毫升8毫摩尔4-甲基吗啉。溶液冷却至-15℃,加入1.04毫升8毫摩尔氯甲酸异丁酯。搅拌1分钟后,加入0.8毫升8毫摩尔2-二甲基氨基乙醇。再搅拌5分钟后,移去冷却浴,于室温搅拌16小时。过滤,

用四氢呋喃洗涤固体物。合并滤液，蒸发，用硅胶色谱纯化剩余物，用含5%甲醇的二氯甲烷洗脱，得标题产物。

(b)3- (2-(2- 二甲基氨基乙氧羰基乙基) 硫) -2- 羟基-3- (2-(8- 苯辛基) 苯基) 丙酸

将实例29(a) 化合物于0 °C 氩气氛中溶于5 毫升二氯甲烷。加入0.15毫升苯甲醚，再加入5 毫升三氟乙酸。再搅拌10分钟后，将溶液蒸发，剩余物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用无水硫酸镁干燥有机物相，过滤，蒸发。用硅胶薄层色谱纯化剩余物，用含15% 甲醇及0.5%甲酸的二氯甲烷展开，得标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.2-1.7 (m, 12H), 2.5-3.4 (m, 16H), 4.1-4.5 (m, 2H), 7.1-7.5 (m, 9H);

### 实例30

作为本发明组合物的一个具体实施方案，将一种前体，例如实例20、21、22、23化合物溶于25毫摩尔浓度碳酸钠溶液，达到0.4%浓度，用一个空气操作的喷雾器喷成雾，空气流量调节到喷出所需的药物重量。

### 实例31

作为本发明组合物的另一具体实施方案，将实例25或28的化合物与一种气雾剂(98.9%) 及一种表面活性剂(1%)混合达到浓度为0.1%，并由一个粉剂吸入器械给药，该器械调节到排出所需的药物重量。

勘 误 表

| 文件名称 | 页  | 行  | 补 正 前                                      | 补 正 后                                            |
|------|----|----|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 说明书  | 2  | 倒4 | 成熟呼吸                                       | 成年呼吸                                             |
|      |    | 倒1 | 成熟呼吸                                       | 成年呼吸                                             |
|      | 9  | 3  | 在R 位置                                      | 在R <sub>4</sub> 位置                               |
|      | 11 | 1  | 四唑1-5-基                                    | 四唑-5- 基                                          |
|      | 15 | 11 | 或当Y 是CH(OH)(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> | 或当在Y 位置是CH(OH)                                   |
|      |    |    | COR <sub>3</sub> 在Y 位置是                    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> COR <sub>3</sub> |
|      | 18 | 5  | 化合物的100                                    | 化合物是100                                          |
|      |    | 11 | 分离2 分钟                                     | 混合2 分钟                                           |
|      |    | 13 | 色谱议中                                       | 色谱仪中                                             |
|      | 21 | 16 | 药前体                                        | 药物前体                                             |
|      |    | 20 | 还包一种                                       | 还包括一种                                            |
|      | 23 | 9  | 1.78毫摩尔                                    | 1.87毫摩尔                                          |
|      |    | 倒8 | 除却冰浴                                       | 除去冰浴                                             |
|      | 24 | 10 | 羰基甲硫基                                      | 羰基乙硫基                                            |
|      | 26 | 倒7 | 分子筛处理                                      | 分子筛干燥                                            |
|      |    | 倒3 | 烷中的溶液中                                     | 烷中的溶液                                            |
|      |    | 倒2 | 苯乙基溴                                       | 苯己基溴                                             |
|      | 27 | 12 | H,8.94,                                    | 85.22;H,8.94,                                    |
|      | 28 | 倒6 | 5.9 毫摩尔三乙胺                                 | 5.9 毫摩尔3-巯基丙酸                                    |
|      |    |    |                                            | 甲酯,5.9毫摩尔三乙胺                                     |
|      | 29 | 7  | 滴加25毫升                                     | 滴加至25毫升                                          |
|      |    |    | 氢氧化铵                                       | 氢氧化铵中                                            |
|      | 31 | 15 | (a)20.16毫摩尔                                | (a)2-(8-苯辛基)-5-三                                 |
|      |    |    |                                            | 氟甲基苯甲醛,向20.16                                    |
|      |    |    |                                            | 毫摩尔                                              |
|      | 32 | 倒5 | 丙酸叔丁酯                                      | 丙烯酸叔丁酯                                           |
|      | 34 | 3  | 烷基苄氰                                       | 烷基苯乙腈                                            |
|      | 35 | 1  | 甲氧羰基                                       | 甲氧羰基乙基                                           |
|      |    | 12 | 4.0 0.1 摩尔                                 | 4.0 克0.1 摩尔                                      |

勘 误 表

| 文件名称 | 页  | 行  | 补 正 前          | 补 正 后         |
|------|----|----|----------------|---------------|
| 说明书  | 35 | 倒4 | 1NHCl          | 1N HCl        |
|      | 38 | 12 | 双阴离子           | 二价阴离子         |
|      |    | 13 | 1NHCl          | 1N HCl        |
|      |    | 15 | $\alpha$ -(四唑- | 2-(四唑-        |
|      |    | 倒8 | $\alpha$ -(四唑- | 2-(四唑-        |
|      | 39 | 倒8 | 硫酸钠干燥          | 无水硫酸钠干燥       |
|      |    | 倒1 | 脱除溶剂, 得目的      | 脱除溶剂, 用含20% 乙 |
|      |    |    |                | 酸乙酯的己烷洗脱得目的   |
|      | 40 | 10 | 己烷: 氯仿         | 己烷: 甲酸        |
|      | 41 | 倒1 | 环氧基-3-2        | 环氧基-3-        |
|      | 44 | 9  | 24.3°          | -24.3°        |
|      | 47 | 5  | 二氯甲烷。          | 二氯甲烷并搅拌。      |