



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191118.7

[51]Int.Cl⁶

C07D311/22

[43]公开日 1996年2月21日

[22]申请日 94.11.26

[30]优先权

[32]93.12.7 [33]US[31]08/164,116

[86]国际申请 PCT/EP94/03918 94.11.26

[87]国际公布 WO95/15956 英 95.6.15

[85]进入国家阶段日期 95.8.7

[71]申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 N·科恩 A·R·丹尼斯基 李国贞

K·A·亚加罗夫

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 姜建成

C07C 57/50 C07C 49/683

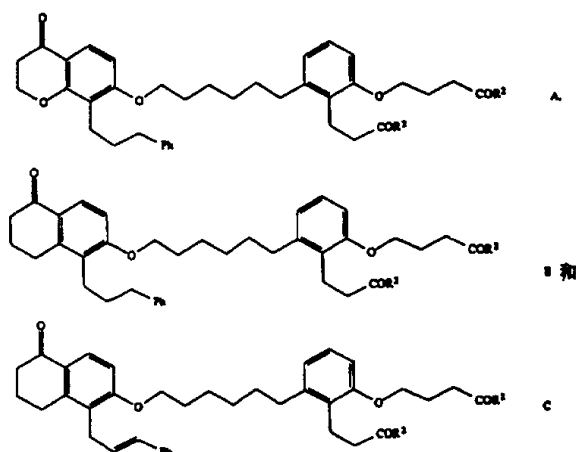
C07C255/13 A61K 31/34

权利要求书 6 页 说明书 45 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 双环羧酸白三烯B₄拮抗剂

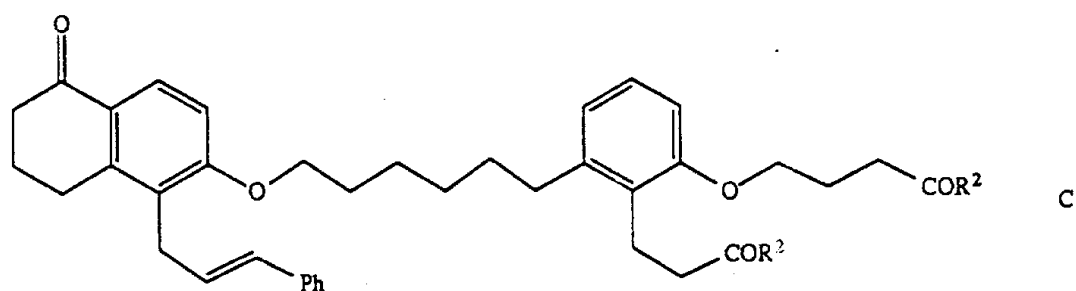
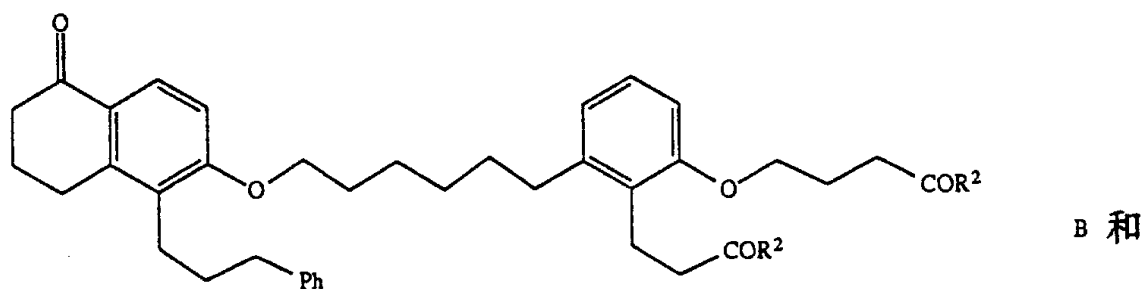
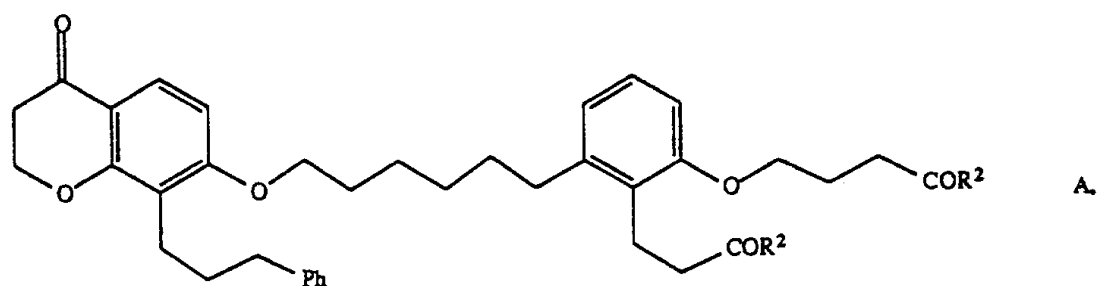
[57]摘要

本发明涉及式 A、B 和 C 的化合物 (其中, 每个 R² 独立地表示羟基、低级烷氧基或 NR³R⁴, 其中 R³ 和 R⁴ 独立地表示氢或低级烷基, Ph 表示苯基), 式 C 化合物的几何异构体, 当 R² 表示羟基时, 这些化合物与碱形成的可药用盐, 以及惰性载体。式 A、B 和 C 的化合物是有效的白三烯 B₄ 拮抗剂, 因而可用于治疗炎症性疾病如牛皮癣、鼻炎、慢性障碍性肺病、肠炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合症、膀胱纤维化、过敏、关节炎如风湿性关节炎、皮炎如接触性皮炎、NSAID 诱发的胃病、痛风、局部缺血/再灌注损伤, 以及损伤诱发的炎症, 如脊髓损伤。



权利要求书

1. 式 A、B 和 C 的化合物，式 C 化合物的几何异构体，以及当 R^2 为羟基时，这些化合物与碱形成的可药用盐：



其中，每个 R^2 独立地表示羟基、低级烷氧基或 NR^3R^4 ，其中 R^3 和 R^4 独立地表示氢或低级烷基，Ph 表示苯基。

2. 根据权利要求 1 的式 A 化合物。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中该化合物为 2 - (3 - 羧基

丙氧基)-6-[6-[[3,4-二氢-4-氧代-8-(3-苯基丙基)-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基]己基]苯丙酸。

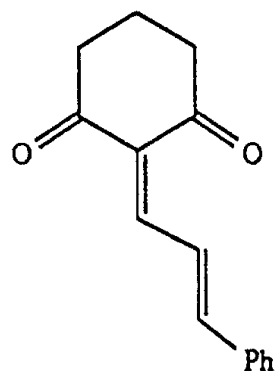
4. 根据权利要求1的式B化合物。

5. 根据权利要求4的化合物,其中该化合物为2-(3-羧基丙氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基丙基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸。

6. 根据权利要求1的式C化合物。

7. 根据权利要求6的化合物,其中该化合物为(E)-2-(3-羧基丙氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基-2-丙烯基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸。

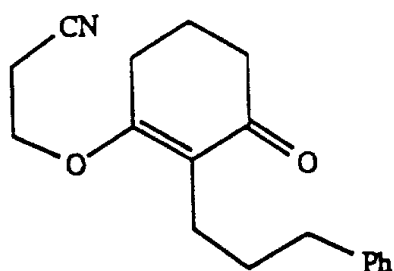
8. 式V-3的2-(3-苯基亚丙烯基)-1,3-环己二酮化合物:



V-3

其中, Ph 为苯基。

9. 式V-6的3-(2-氰基乙氧基)-2-(3-苯基丙基)-2-环己烯-1-酮化合物;



V-6

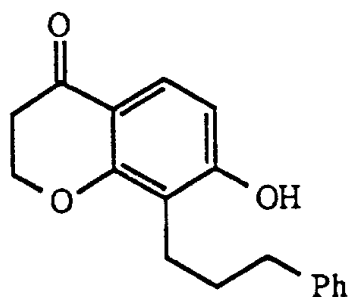
其中，Ph 为苯基。

10. 用作治疗活性物质的权利要求1至7中任一项所述的化合物。

11. 用于治疗下列疾病的权利要求1至7中任一项所述的化合物：炎性疾病 如牛皮癣、鼻炎、慢性障碍性肺病、肠炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合征、膀胱纤维化、过敏、关节炎如风湿性关节炎、皮炎如接触性皮炎、NSAID 诱发的胃病、痛风、局部缺血/再灌注损伤，以及损伤诱发的炎症，如脊髓损伤。

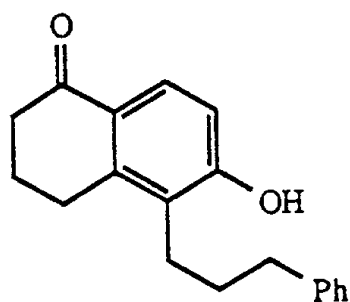
12. 权利要求1至7中任一项所述的化合物的制备方法，该方法包括：

a) 使式II-6或II-6-1化合物与式I-10-1化合物反应，制备其中 $R^{2'}$ 为低级烷氧基或氢的式A或B化合物，

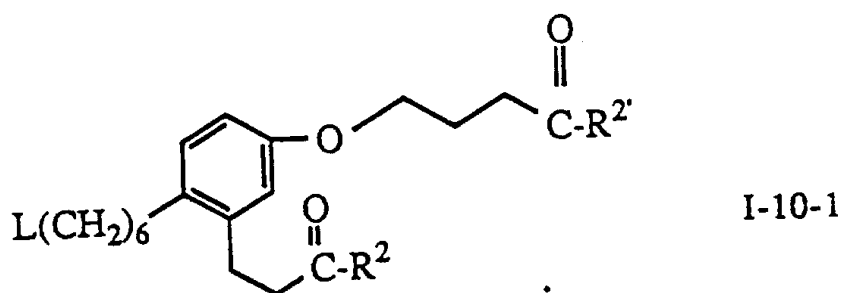


II-6

或

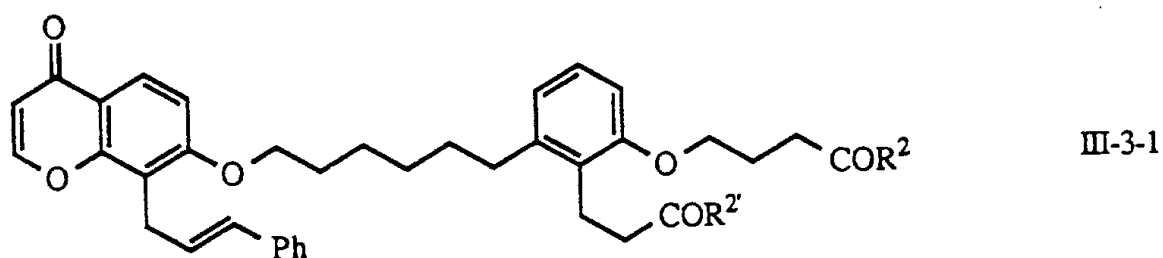


II-6-1



其中 $R^{2'}$ 为低级烷氧基或氢，L 为离去基团，或

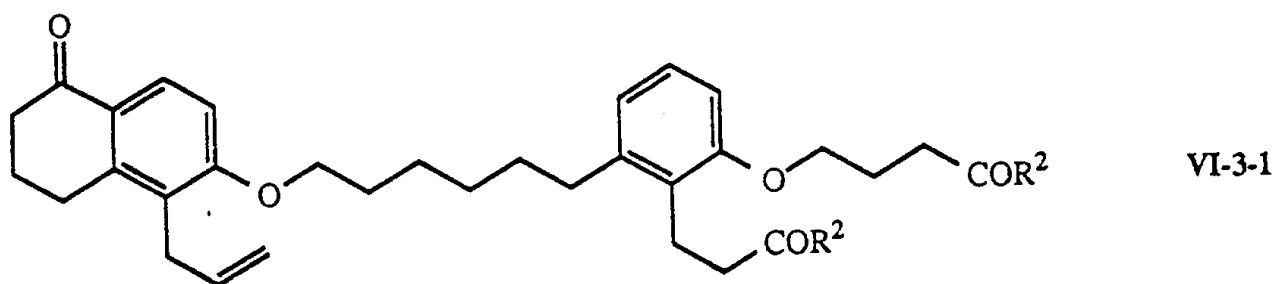
b) 将式 III-3-1 化合物催化氢化，制备其中 R^2 如上所述的式 A 化合物，



其中 R^2 如上所述，或

c) 将其中 R^2 如上所述的式 C 化合物催化氢化，制备其中 R^2 如上所述的式 B 化合物，或

d) 使式 VI-3-1 化合物与式 II-4 化合物反应，制备其中 R^2 如上所述的式 C 化合物，



其中 R^2 如上所述，

PhL

II - 4

其中Ph 为苯基，L 为离去基团，或

e) 将其中 R^2 为低级烷氧基的式 A、B 或 C 的化合物皂化，制备其中 R^2 为羟基的式 A、B 或 C 的化合物，以及

f) 将其中 R^2 为羟基的式 A、B 或 C 的化合物转化成其中 R^2 为 $-NR^3 R^4$ 的相应化合物，制备其中 R^2 为 $-NR^3 R^4$ 、且 R^3 和 R^4 如上所述的式 A、B 或 C 的化合物，

g) 根据需要，将式 A、B 和 C 的化合物转化成可药用的盐。

1 3. 含有权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物和治疗上惰性的赋形剂的药物。

1 4. 用于控制和预防下列疾病的权利要求 1 至 7 中任一项所述的抑制白三烯 B_4 的生物活性的药物：炎性疾病 如牛皮癣、鼻炎、慢性障碍性肺病、肠炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合征、膀胱纤维化、过敏、关节炎如风湿性关节炎、皮炎如接触性皮炎、NSAID 诱发的胃病、痛风、局部缺血/再灌注损伤，以及损伤诱发的炎症，如脊髓损伤。

1 5. 权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物在控制和预防疾病中的应用。

1 6. 权利要求 1 至 7 中任一项所述的抑制白三烯 B_4 生物活性的化合物在控制和预防下列疾病中的应用：炎性疾病 如牛皮癣、鼻炎、慢性障碍性肺病、肠炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合征、膀胱纤维化、过敏、关节炎如风湿性关节炎、皮炎如接触性皮炎、NSAID 诱发

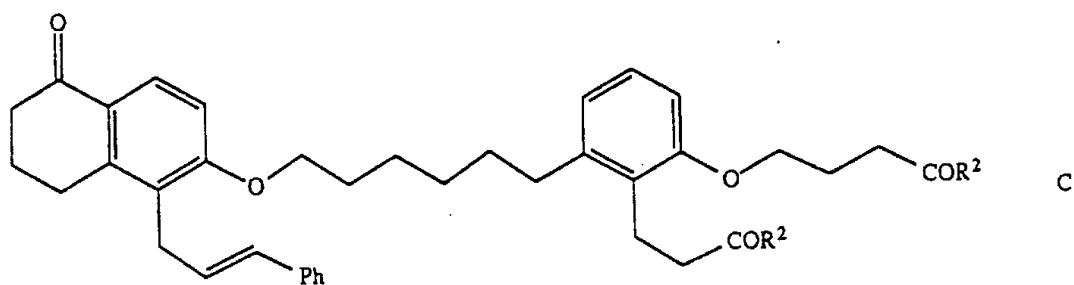
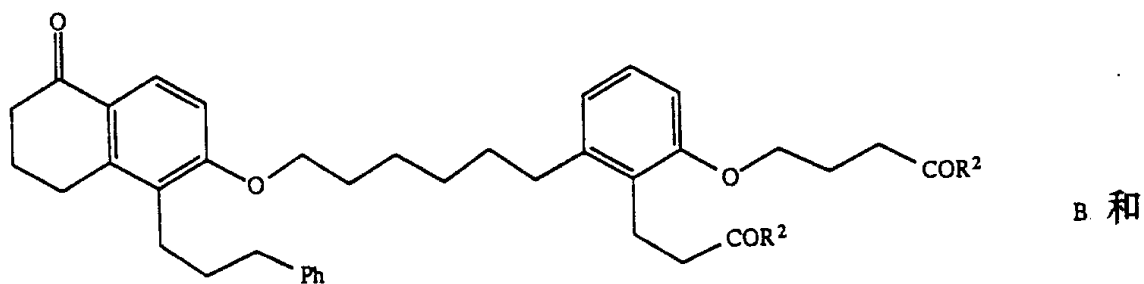
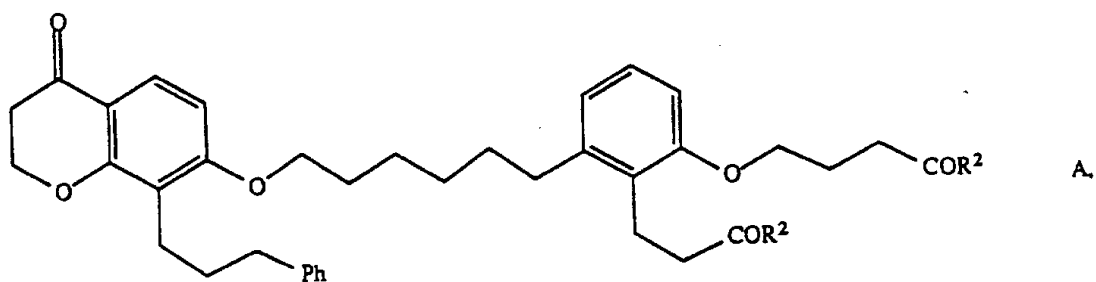
的胃病、痛风、局部缺血／再灌注损伤，以及损伤诱发的炎症，如脊髓损伤。

17. 权利要求1至7中任一项所述的化合物在制备治疗下列疾病的药物中的应用：炎性疾病 如牛皮癣、鼻炎、慢性障碍性肺病、肠炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合征、膀胱纤维化、过敏、关节炎如风湿性关节炎、皮炎如接触性皮炎、NSAID 诱发的胃病、痛风、局部缺血／再灌注损伤，以及损伤诱发的炎症，如脊髓损伤。

说明书

双环羧酸白三烯 B₄ 拮抗剂

本发明涉及式 A、B 和 C 的化合物，式 C 化合物的几何异构体，以及当 R² 表示羟基时，这些化合物与碱形成的可药用盐，



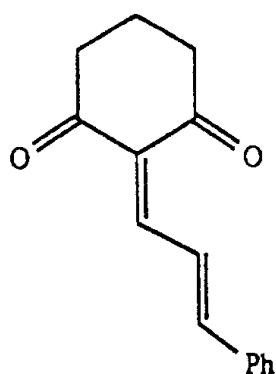
其中，每个 R² 独立地表示羟基、低级烷氧基或 NR³ R⁴，其中 R³ 和 R⁴ 独立地表示氢或低级烷基，Ph 表示苯基。

式 A、B 和 C 的化合物是有效的白三烯 B₄ 拮抗剂，因而可用于治疗炎性疾病 如牛皮癣、鼻炎、慢性障碍性肺病、肠炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合征、膀胱纤维化、过敏、关节炎如风湿性关节炎、皮炎如接触性皮炎、NSAID 诱发的胃病、痛风、局部缺血 / 再灌注损伤，以及损伤诱发的炎症，如脊髓损伤。

本发明的目的在于式 A、B 和 C 的化合物及其可药用盐本身以及它们用作治疗活性物质，这些化合物的制备，含有这些化合物的药物和这类药物的制备，以及式 A、B 和 C 的化合物及其可药用盐在控制或预防疾病或者增进健康中的应用，特别是在控制或预防下列疾病中的应用：炎性疾病 如牛皮癣、鼻炎、慢性障碍性肺病、肠炎、哮喘、急性呼吸窘迫综合征、膀胱纤维化、过敏、关节炎如风湿性关节炎、皮肤病如接触性皮肤病、NSAID 诱发的胃病、痛风、局部缺血 / 再灌注损伤，以及损伤诱发的炎症，如脊髓损伤。

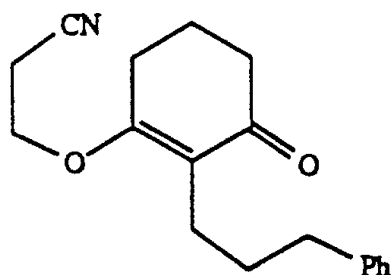
另一方面，本发明涉及包括式 A、B 和 C 的化合物的药物组合物及其使用方法。

另一方面，本发明还涉及式 V-3 的中间体 2-(3-苯基亚丙烯基)-1,3-环己二酮和式 V-6 的中间体 3-(2-氰基乙氧基)-2-(3-苯基丙基)-2-环己烯-1-酮：



V-3

其中，Ph 为苯基，



V-6

其中，Ph 为苯基。

本发明还涉及抑制白三烯 B₄ 的生物活性的方法，该方法包括对需要这种抑制治疗的宿主施用有效量的式 A、B 和 C 的化合物。

本说明书所用的下列通用术语的定义，无论所述术语单独出现或与其他术语合用均适用。

本文所用的术语“低级烷基”表示含有 1 至 7 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、新戊基、戊基、庚基等。术语“低级烷氧基”表示其中烷基如上所述的烷基醚基，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、戊氧基等。

本文所用的离去基团表示卤素，优选溴和碘；低级烷基磺酰氧基，如甲磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基等；芳基磺酰氧基，如对甲苯磺酰氧基等。

本文所用的酸敏感羟基保护基团优选表示四氢吡喃基、1-乙氧基乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基等。

本文所用的碱金属优选表示锂、钠、钾和铯。

本文所用的可通过氢解除去的羟基保护基团优选表示苄基、对甲氧基苄基、三苯甲基等。

优选的化合物由式 A、B 和 C 表示。

本发明最优选的化合物是：

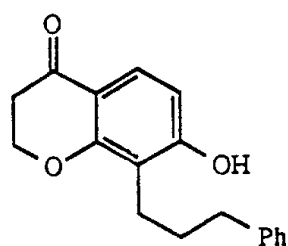
2 - (3 - 羧基丙氧基) - 6 - [6 - [[3 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 8 - (3 - 苯基丙基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基] 氧基] 己基] 苯丙酸 (一种式 A 化合物) ；

2 - (3 - 羧基丙氧基) - 6 - [6 - [[5 , 6 , 7 , 8 - 四氢 - 5 - 氧代 - 1 - (3 - 苯基丙基) - 2 - 萘基] 氧基] 己基] 苯丙酸 (一种式 B 化合物) ； 和

(E) - 2 - (3 - 羧基丙氧基) - 6 - [6 - [[5 , 6 , 7 , 8 - 四氢 - 5 - 氧代 - 1 - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基) - 2 - 萘基] 氧基] 己基] 苯丙酸 (一种式 C 化合物) 。

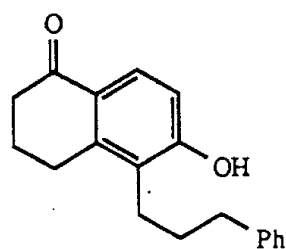
根据本发明，式 A、B 和 C 的化合物可用下述方法制备。

a) 使式 II - 6 或 II - 6 - 1 化合物与式 I - 10 - 1 化合物反应，
制备其中 R^{2'} 为低级烷氧基或氢的式 A 或 B 化合物，

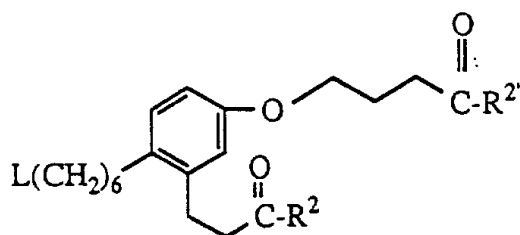


II-6

或



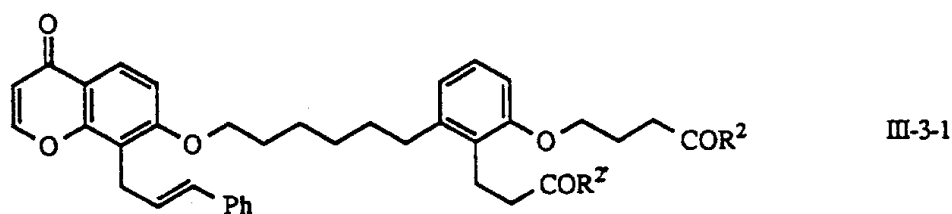
II-6-1



I-10-1

其中 $R^{2'}$ 为低级烷氧基或氢，L 为离去基团，或

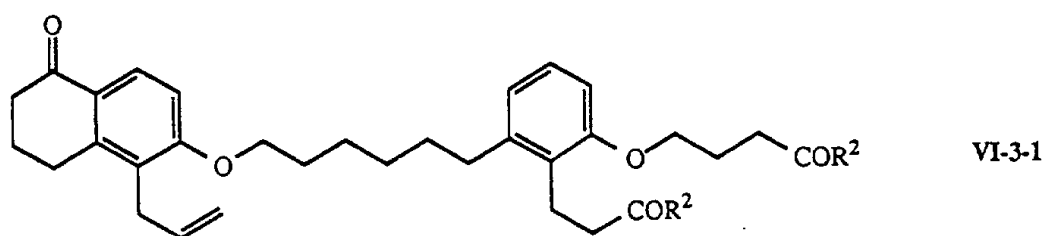
b) 将式 III-3-1 化合物催化氢化，制备其中 R^2 如上所述的式 A 化合物，



其中 R^2 如上所述，或

c) 将其中 R^2 如上所述的式 C 化合物催化氢化，制备其中 R^2 如上所述的式 B 化合物，或

d) 使式 VI-3-1 化合物与式 II-4 化合物反应，制备其中 R^2 如上所述的式 C 化合物，



其中 R^2 如上所述，

PhL

II-4

其中 Ph 为苯基，L 为离去基团，或

e) 将其中 R^2 为低级烷氧基的式 A、B 或 C 的化合物皂化，制备其中 R^2 为羟基的式 A、B 或 C 的化合物，以及

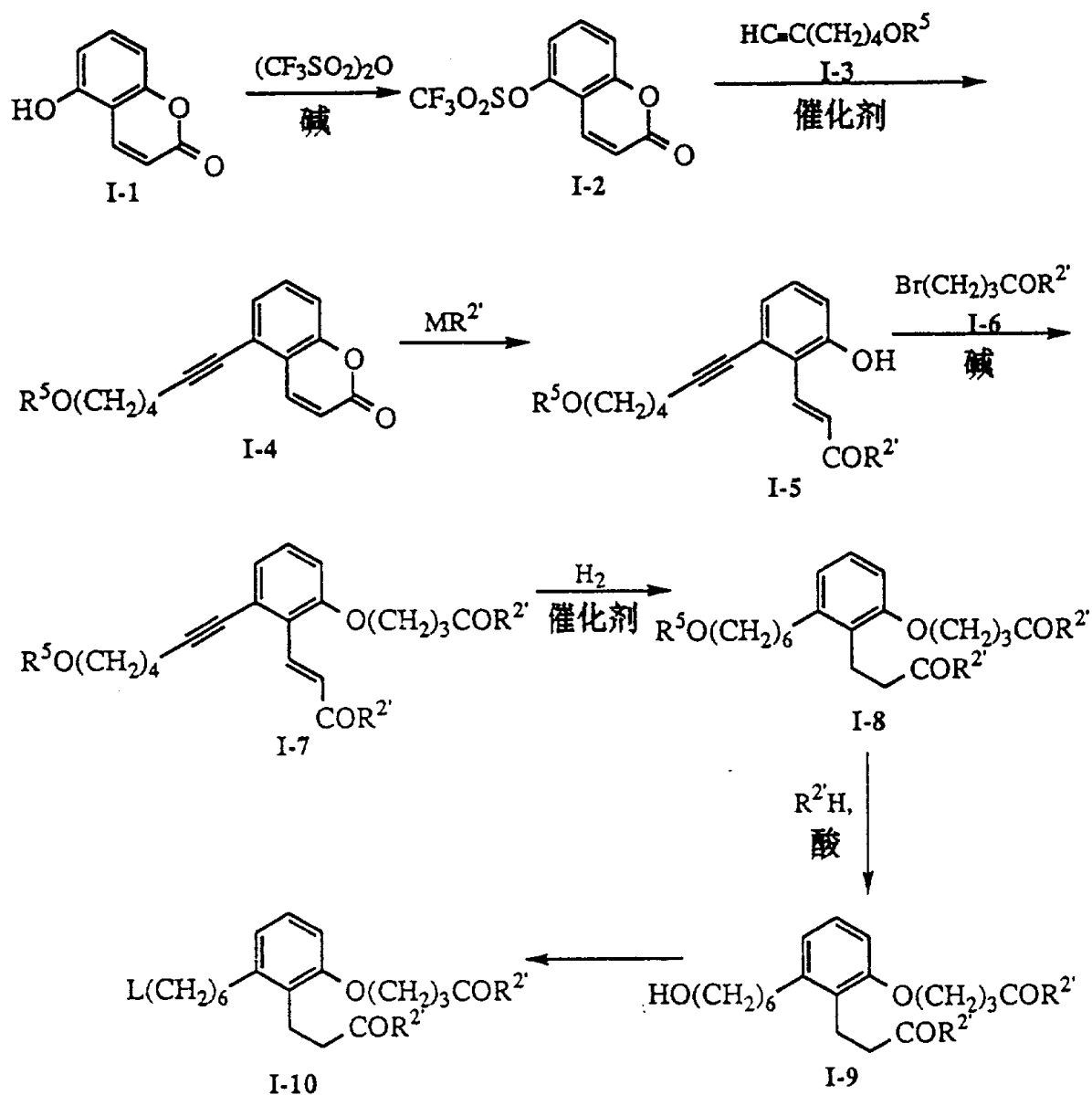
f) 将其中 R^2 为羟基的式 A、B 或 C 的化合物转化成其中 R^2 为

-NR³ R⁴ 的相应化合物，制备其中 R² 为 -NR³ R⁴、且 R³ 和 R⁴ 如上所述的式 A、B 或 C 的化合物，

g) 根据需要，将式 A、B 和 C 的化合物转化成可药用的盐。

上述方法 a) - f) 和用于制备中间体的反应条件在下述反应方案 I - VI 中进行更详细的描述。

反应方案 I



其中 $R^{2'}$ 为低级烷氧基, R^5 为酸敏感羟基保护基团, L 为离去基团, M 为碱金属。

在反应方案 I 中, 通过在胺碱存在下用三氟甲磺酸酐处理, 将式 I - 1 的 5 - 羟基香豆素 (已知化合物) 转化成相应的式 I - 2 的三氟甲磺酸酯。可使用任何常规的胺碱, 优选吡啶或三乙胺。这一转化优选在 $0 - 25^{\circ}\text{C}$ 温度范围内、在二氯甲烷溶剂中进行。式 I - 2 化合物可用常规方法, 如色谱法或重结晶法分离。

在钯催化剂和胺碱存在下, 使式 I - 2 化合物与式 I - 3 的炔化合物 (已知化合物) 反应, 得到式 I - 4 化合物。这一转化优选在 $80 - 100^{\circ}\text{C}$ 温度范围内、在二甲基甲酰胺溶剂中, 用二氯二 (三苯膦) 钯 (II) 作催化剂, 用三乙胺作碱来进行。式 I - 4 化合物利用常规色谱技术回收。

通过在低级链烷醇溶剂中, 利用碱金属低级烷氧化物使内酯环醇解, 将式 I - 4 化合物转化成相应的式 I - 5 的羟基肉桂酸酯。这一转化利用锂、钠或钾的低级烷氧化物来进行。优选在 $60 - 80^{\circ}\text{C}$ 温度范围内、在甲醇或乙醇中用甲醇钠或乙醇钠进行该转化。式 I - 5 化合物用标准色谱方法或重结晶法回收。

在极性非质子传递溶剂 (如乙腈、 N, N -二甲基甲酰胺、2 - 丁酮、二甲亚砜等) 中, 在约 25°C 至约 110°C 的温度范围内, 在碱 (例如碱金属碳酸盐, 如碳酸钠或碳酸钾) 存在下, 用式 I - 6 的溴酯 (已知化合物) 将式 I - 5 化合物烷基化, 得到式 I - 7 化合物, 该化合物用色谱法回收。

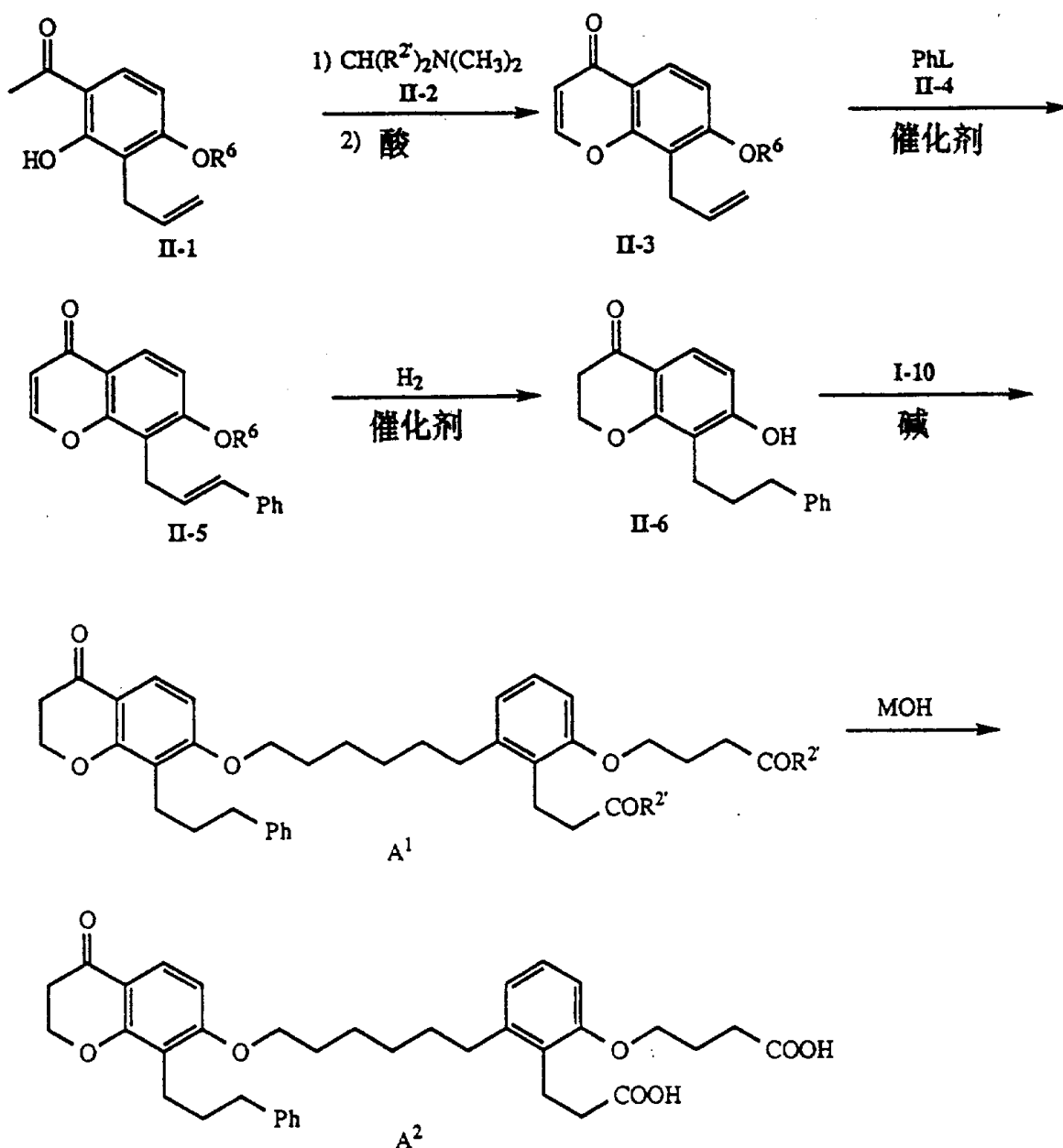
式 I - 7 化合物的催化氢化得到相应的式 I - 8 的饱和化合物。该氢化反应在常规条件下进行。更具体地说, 优选载于载体上的过渡

金属催化剂，如 5 % 或 10 % 的钨 / 炭。还优选在室温和一个大气压的氢气压力下进行该氢化反应。优选的氢化反应溶剂是低级链烷醇类（如甲醇或乙醇）或酯类溶剂（如乙酸乙酯）等。也可使用这些溶剂的混合物。

利用酸性催化剂 除去式 I - 8 化合物中的保护基 R^5 ，得到相应的式 I - 9 的醇。优选在低级链烷醇溶剂（如甲醇或乙醇）中进行该脱保护反应。该脱保护反应可使用的酸催化剂为有机磺酸或其胺盐，反应温度在 20 - 80 °C 范围内。特别优选在甲醇中利用对甲苯磺酸进行该转化反应。式 I - 9 化合物用常规色谱法回收。

采用本领域内已知的用于将羟基转化成离去基团的标准方法将式 I - 9 化合物转化成相应的式 I - 10 衍生物。这些方法包括在二氯甲烷中用卤化剂（如 N - 溴丁二酰亚胺 / 三苯膦或 N - 氯丁二酰亚胺 / 三苯膦）处理。或者可通过诸如用烷基 - 或芳基磺酰氯和有机胺处理等常规方法将式 I - 9 化合物转化成相应的式 I - 10 的磺酸酯。优选在 0 - 25 °C 温度范围内，在二氯甲烷、乙醚或乙酸乙酯中用甲磺酰氯和三乙胺处理式 I - 9 化合物。通过在极性非质子传递溶剂中用碱金属碘化物处理，将这些甲磺酸酯转化为相应的式 I - 10 的碘化物。优选在 20 - 80 °C 温度范围内，在乙腈中利用碘化钠进行这一转化。式 I - 10 化合物通过常规萃取处理来回收。

反应方案 II



其中 R^6 为可通过氢解除去的羟基保护基团， $\text{R}^{Z'}$ 、L 和 M 如前述。

在反应方案 II 中，在芳烃溶剂、优选二甲苯中，在 120°C 至 160°C 温度范围内，用式 II-2 的甲酰胺缩醛（已知化合物）处理式 II-1 的邻羟基苯乙酮化合物（已知化合物），得到中间体，不经纯化，立

即用酸处理使其环化成色酮产物 II - 3。进行该环化反应优选的酸包括有机磺酸，如对甲苯磺酸。进行该环化反应优选的溶剂包括低级链烷醇类，如甲醇和乙醇，反应温度在 60℃至 80℃范围内。式 II - 3 的色酮通过常规的色谱方法或重结晶法回收。

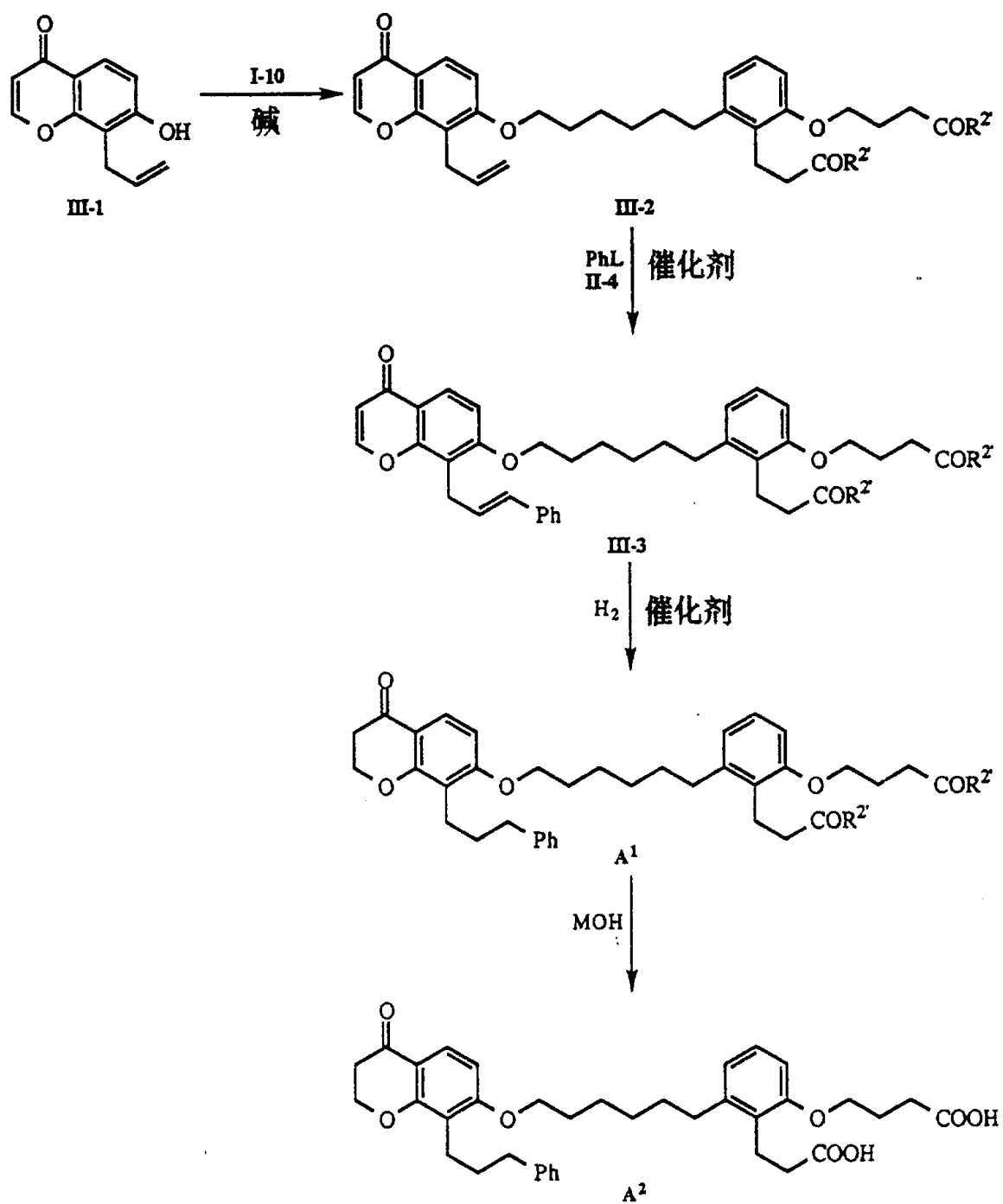
在碱、钨催化剂和季铵盐存在下，使式 II - 3 的色酮与式 II - 4 的苯衍生物（已知化合物）缩合，得到式 II - 5 的产物。苯衍生物的实例是诸如碘苯、三氟甲磺酸苯酯等一类的已知化合物。优选用碱金属乙酸盐作碱，用四烷基卤化铵盐作为季铵盐来进行该缩合反应。尤其优选的是碱为乙酸钠，季铵盐为四乙基氯化铵。在该缩合反应中，优选的催化剂是乙酸钨（II）。优选在极性非质子传递溶剂（如 N, N - 二甲基甲酰胺）中，在 25 - 100℃温度范围内进行该缩合反应。式 II - 5 化合物通过常规色谱法或重结晶法回收。

式 II - 5 的色酮的催化氢化反应伴随着保护基团 R⁶ 的氢解，得到式 II - 6 的羟基苯并二氢吡喃 - 4 - 酮。该氢化反应在常规条件下进行。优选载于载体上的催化剂，如 5% 或 10% 的钨/碳或钨/炭。优选在室温和一个大气压的氢气压力下进行该氢化反应。进行该反应优选的溶剂是低级链烷醇类（如甲醇或乙醇）或酯类溶剂（如乙酸乙酯）。也可使用这些溶剂的混合物。该氢化反应可分两步进行，首先用钨/炭除去保护基团，然后用常规阮内镍催化剂还原双键。式 II - 6 化合物可用常规色谱法或重结晶法回收。

在极性非质子传递溶剂（如乙腈、N, N - 二甲基甲酰胺、2 - 丁酮、二甲亚砜等）中，在约 25℃至约 110℃的温度范围内，在碱（例如碱金属碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾）存在下，使式 II - 6 的羟基苯

并二氢吡喃-4-酮与式 I-10 (反应方案 I) 化合物反应。也可使用碱金属氢化物 (如氢化钠) 作为碱, 在这种情况下, 优选惰性溶剂, 如四氢呋喃、乙醚、甲苯或 N,N-二甲基甲酰胺。或者可使用美国专利 4,931,574 的方法。在该方法中, 在 80℃ 至 110℃ 的温度范围内, 在芳烃溶剂 (优选甲苯) 中, 在碱金属碳酸盐 (优选碳酸钾) 和相转移催化剂 (优选三 [2-(2-甲氧基乙氧基) 乙基] 胺 (TDA-1)) 存在下, 使式 II-6 化合物和式 I-10 化合物反应。所得的式 II-7 的二酯可用常规方法 (如色谱法) 回收, 且可在约 25℃ 至约 60℃ 的温度范围内, 在水和可与水混溶的溶剂 (如甲醇、乙醇或四氢呋喃) 的溶剂混合物中, 利用碱金属氢氧化物, 如锂、钠或钾的氢氧化物, 通过皂化反应将其转化为相应的式 A' 的二酸。优选在含水四氢呋喃中、在室温下, 使用氢氧化锂进行该皂化反应。式 A' 化合物可用常规方法, 如重结晶法或色谱法回收。

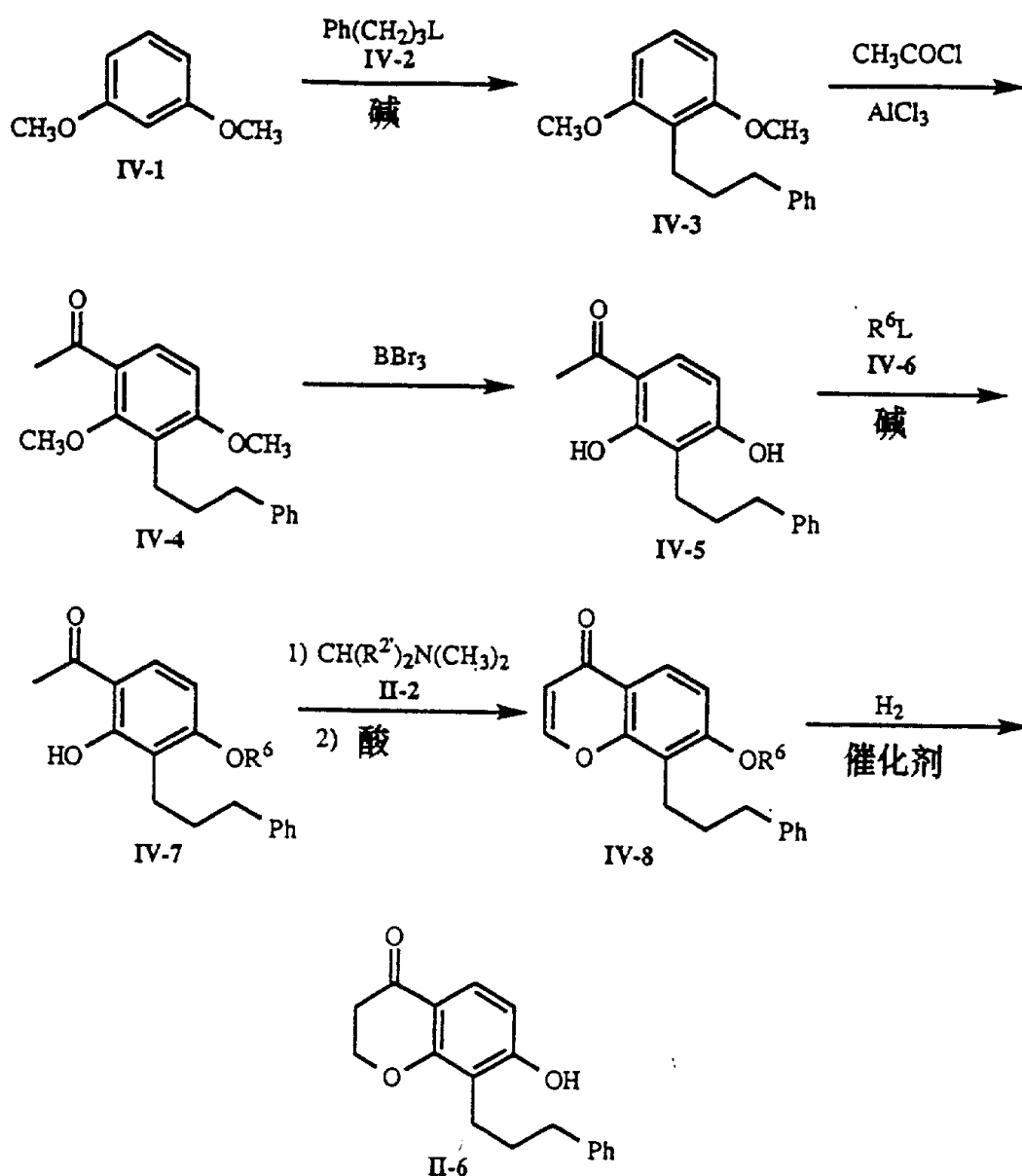
反应方案 III



其中 L、M 和 R^{2'} 如前述。

在反应方案Ⅲ中，按反应方案Ⅱ中将式Ⅱ-6化合物转化为式Ⅱ-7化合物的方法，用式Ⅰ-10化合物将式Ⅲ-1的羟基色酮（已知化合物）烷基化。式Ⅲ-2的产物用常规色谱法回收，并按反应方案Ⅱ中将式Ⅱ-3化合物转化成式Ⅱ-5化合物的方法将其苯基化，得到式Ⅲ-3化合物。式Ⅲ-3化合物用常规色谱法回收。将式Ⅲ-3化合物催化氢化，得到相应的式Ⅱ-7化合物。该化合物用色谱法回收。进行该氢化反应的条件与反应方案Ⅱ中将式Ⅱ-5化合物转化成式Ⅱ-6化合物的反应条件相同。按反应方案Ⅱ所述，将式Ⅱ-7化合物皂化，得到相应的式A'的二酸。

反应方案 IV



其中 $\text{R}^{2'}$ 、 R^6 和 L 如前述。

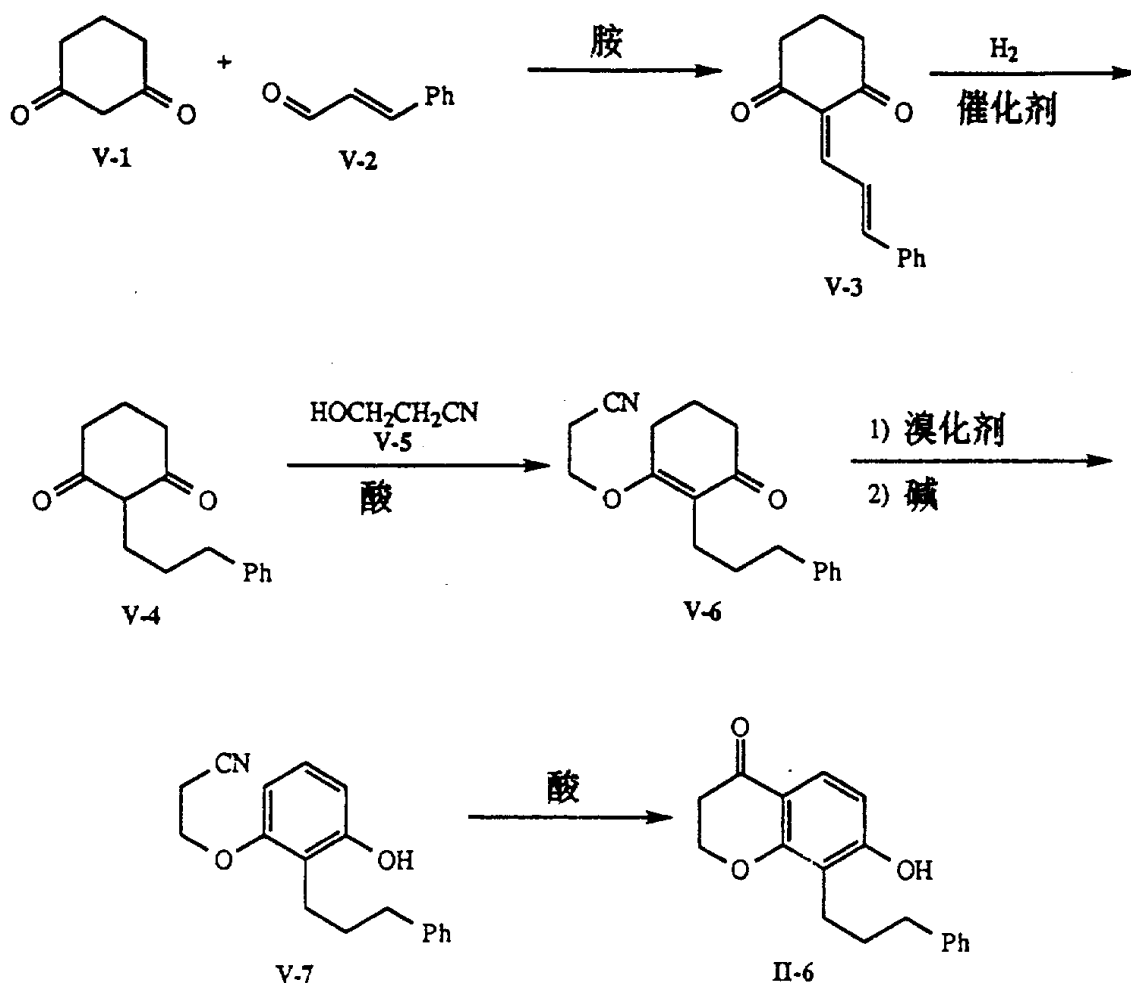
在反应方案 IV 中，通过首先用强碱处理，然后用式 IV-2 的烷基化试剂（已知化合物，如 3-溴-1-苯基丙烷、3-碘-1-苯基丙烷、3-甲磺酰氧基-1-苯基丙烷等）处理，将式 IV-1 的 1,3-二甲氧基苯（已知化合物）转化成式 IV-3 的产物。该烷基化反

应所用的碱优选为有机锂化合物，如甲基锂、苯基锂、正丁基锂等，且优选在惰性醚溶剂中进行该反应。特别优选在四氢呋喃中、在 -20°C 至室温的温度范围内，用正丁基锂进行该烷基化反应。式 IV - 3 的产物用常规色谱法回收。

式 IV - 3 化合物的乙酰化在标准的弗瑞德 - 克来福特条件下进行，具体地说，在二氯甲烷中用乙酰氯和氯化铝处理，得到相应的式 IV - 4 的苯乙酮产物，该化合物用色谱法回收。在标准脱甲基条件下，如在二氯甲烷溶液中，在 -50°C 至室温下，用三溴化硼处理式 IV - 4 化合物，得到相应的式 IV - 5 的二羟基苯乙酮产物，该化合物用常规色谱法或重结晶法回收。

在碱存在下，使式 IV - 5 的二羟基苯乙酮与式 IV - 6 化合物（已知化合物）反应，得到式 IV - 7 化合物，在式 IV - 6 表示的各种可使用的化合物中，优选苄基氯或苄基溴。优选在丙酮或乙腈中、在 $20 - 80^{\circ}\text{C}$ 温度范围内，用碳酸钾作碱进行该烷基化反应。按反应方案 II 中将式 II - 1 化合物转化为式 II - 3 化合物的方法，用已知的式 II - 2 的甲酰胺缩醛处理式 IV - 7 化合物，然后进行酸性环化，得到式 IV - 8 的色酮产物。该色酮 IV - 8 通常用常规色谱法或重结晶法回收。色酮 IV - 8 的催化氢化伴随着芳基甲基醚部分 R^6 的氢解，得到式 II - 6 的苯并二氢吡喃 - 4 - 酮。按反应方案 II 中所述的将式 II - 5 化合物转化成苯并二氢吡喃 - 4 - 酮 II - 6 的方法进行该氢化 - 氢解反应。

反应方案 V



在反应方案 V 中，在仲胺催化剂存在下，使式 V-1 的 1,3-环己二酮（已知化合物）与式 V-2 的肉桂醛（已知化合物）缩合，得到式 V-3 的二烯二酮产物，该化合物用结晶法回收。优选在乙醇溶剂中，在 0-30℃ 温度范围内，用环状仲胺、特别是哌啶作催化剂进行该醛醇缩合反应。

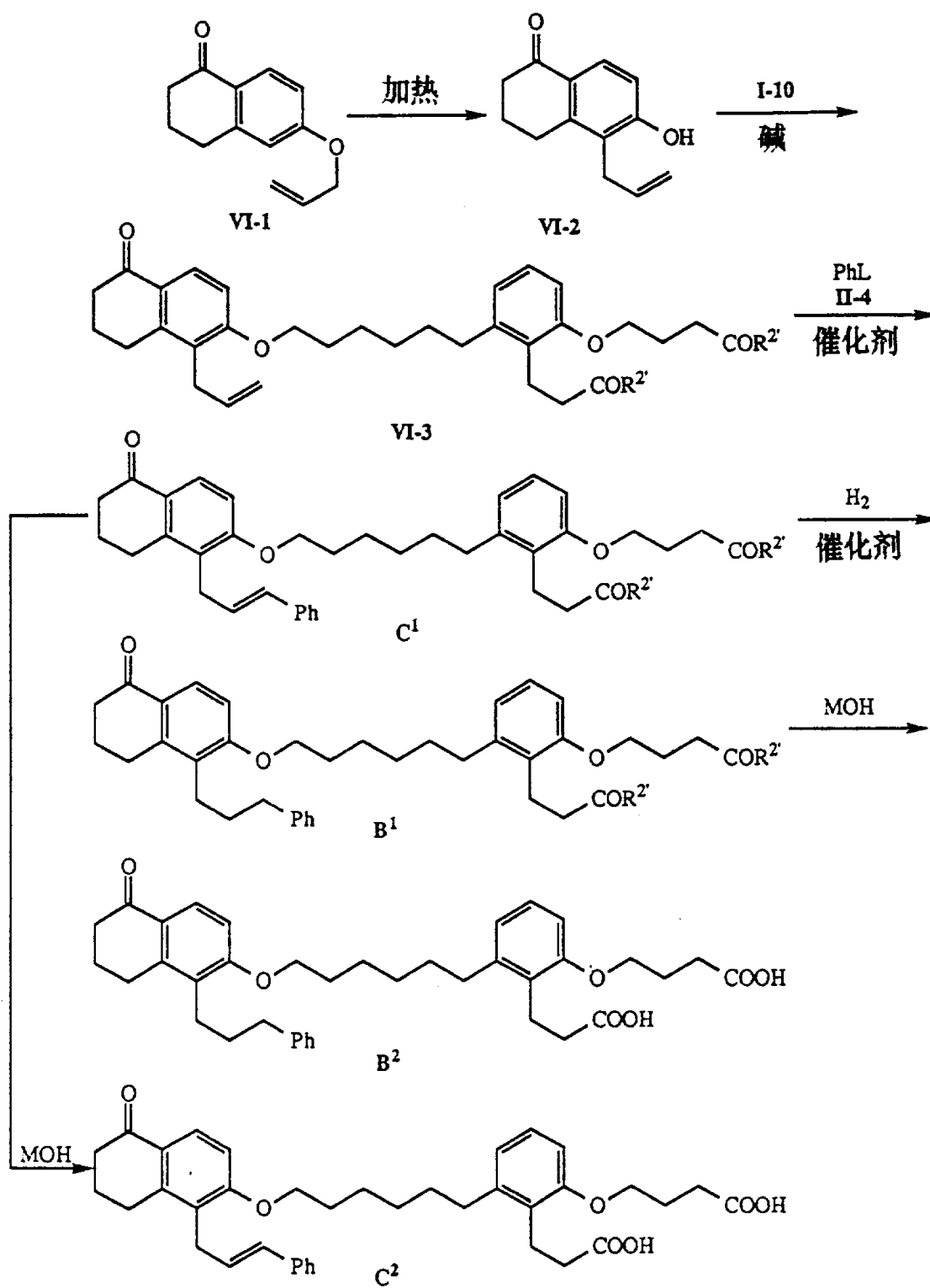
在乙酸乙酯溶液中，用钯/炭作催化剂，将式 V-3 的二烯二酮催化氢化，得到相应的式 V-4 的环己二酮产物。优选在室温和一个大气压的氢气压力下进行该氢化反应。

在酸催化剂存在下，用式V-5的3-羟基丙腈（已知化合物）处理式V-4化合物，得到式V-6的烯醇醚产物，该化合物用常规色谱法回收。优选在惰性烃溶剂（如苯或甲苯）中、在80-120℃温度范围内，用有机磺酸（如对甲苯磺酸）作催化剂进行该反应。

通过溴化、然后用碱脱去溴化氢将式V-6的烯醇醚芳构化，得到相应的式V-7的酚。可在惰性溶剂中，用任何通用溴化剂（如溴、N-溴丁二酰亚胺等）进行该溴化反应。优选在二氯甲烷溶液中，在-10至5℃温度范围内，用1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲进行该溴化反应。可在惰性溶剂中，用位阻叔胺碱进行脱溴化氢反应。优选在甲苯溶液中、在25-110℃温度范围内，用1,4-二氯杂二环[2.2.2]辛烷作为碱进行该反应。式V-7的酚用色谱法回收。

用强酸处理式V-7的酚，使之环化得到式II-6的羟基苯并二氢吡喃-4-酮，该化合物用色谱法或结晶法回收。可用常规的强酸（如硫酸、盐酸、磷酸等）进行该环化反应。优选在乙酸溶液中、在100-150℃温度范围内，用85%磷酸进行该环化反应。

反应方案 VI



其中 R^{2'}、L 和 M 如前述。

在反应方案VI中，将式VI-1的烯丙基醚（已知化合物）进行热处理以进行克莱森重排。优选在180-230℃温度范围内，不用任何溶剂或在具有足够高沸点的溶剂（如N，N-二乙基苯胺）中进行该热解反应。所需的该热解反应的异构萘酮产物（用式VI-2表示）可用重结晶法回收。按反应方案II中所述的将式II-6化合物转化为式II-7化合物的方法，用式I-10化合物将式VI-2的萘酮烷基化，得到式VI-3产物。该式VI-3产物用常规色谱法回收，并按反应方案II中所述的将式II-3化合物转化成式II-5化合物的方法将其苯基化，得到式VI-4化合物。式VI-4化合物用常规色谱法回收。将式VI-4化合物催化氢化，得到相应的式VI-5化合物，该化合物用色谱法回收。进行该氢化反应的条件与反应方案III中将式III-3化合物转化为式II-7化合物的反应条件相同。按反应方案II中所述的将式II-7化合物转化成式A'化合物的方法，将式VI-5化合物皂化，得到相应的式B'的二酸，该化合物用重结晶法回收。或者在相同条件下将式VI-4化合物皂化，得到相应的式C'的二酸，该化合物用色谱法或重结晶法回收。

其中 R^2 为 $-NR^3R^4$ 、 R^3 和 R^4 为氢或低级烷基的式A、B和C化合物可按本领域技术人员已知的常规方法由二酸终产物制备。

当式A、B和C的化合物含有适于与碱成盐的酸官能基时，本发明还涉及它们的盐。通过将具有羧基的式A、B和C的化合物与无毒的、药理学上可接受的碱反应制备它们的盐。一般来说，可与羧酸形成盐、且其药理性质无有害生理作用的任何碱均在本发明的范围内。

适用的碱包括：例如碱金属和碱土金属氢氧化物或碳酸盐等（例

如氢氧化钙、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾等)，氨，伯、仲、叔胺类（如单烷基胺类、二烷基胺类、三烷基胺类，例如甲胺、二乙胺、三乙胺等），含氮杂环胺类（例如哌啶等）。这样得到的盐在功能上等价于其中 R^2 为羟基的式 A、B 和 C 的相应化合物。本领域技术人员将会理解，本发明所包含的各种盐类仅受下面标准限定，即形成相应的盐所用的碱是无毒的且是生理学上可接受的。

用作白三烯 B_4 拮抗剂的式 I 化合物的有用活性可由下面描述说明。

方法

LTB₄ 受体结合测定

结合测定可在微滴井中进行。在有或无试验化合物存在下，将在 Gey 氏盐溶液中的分离的人中性白细胞与 $0.5\text{nM } ^3\text{H-LTB}_4$ 于冰上保温 4-5 分钟。加入 1-2 ml 冰冷的 50 mM Tris 缓冲液（pH 7.4）终止测定，然后经 GF/C 滤纸快速真空过滤。通过闪烁计数法测定放射性。非特异性结合定义为没有被 100 倍过量的未标记 LTB₄ 置换的结合。特异性结合定义为总的结合与非特异性结合的差。用 LIGAND（Munson 和 Rodbard, 1980）进行结合数据的非线性分析。用 Cheng-Prusoff 关系（Cheng 和 Prusoff, 1973）测定 K_i （抑制常数）值。

本发明的式 A、B 或 C 的代表性化合物的测试结果列于表 1 中，并用所得到的 $^3\text{H-LTB}_4$ 结合的抑制表示。

表 1

试验化合物	人中性白细 胞 (KinM)
2 - (3 - 羧基丙基) - 6 - [6 - [[3 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 8 - (3 - 苯基丙基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基] 氧基] 己基] 苯丙酸	1
2 - (3 - 羧基丙基) - 6 - [6 - [[5 , 6 , 7 , 8 - 四氢 - 5 - 氧代 - 1 - (3 - 苯基丙 基) - 2 - 萘基] 氧基] 己基] 苯丙酸	2
(E) - 2 - (3 - 羧基丙氧基) - 6 - [6 - [[5 , 6 , 7 , 8 - 四氢 - 5 - 氧代 - 1 - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基) - 2 - 萘基] 氧基] 己 基] 苯丙酸	1

豚鼠支气管狭窄，体内

用氨基甲酸乙酯 (2 g / kg) 对重 300 至 500 克的雄性豚鼠 (Hartley 种) 进行腹膜内麻醉，将聚乙烯插管插入颈静脉内用于给药。由插入气管并连于 Gould P231D 压力换能器的插管记录气管压力。对动物进行外科处理后，搁置一段时间以使肺功能稳定。然后用丁二酰胆碱将动物麻醉 (1.2 mg / kg ，静脉内) ，以 40 次 / 分钟和 2.5 cc 的潮气量对其进行机械呼吸 (哈佛啮齿动物呼吸器) 。在白三烯 B₄ 给药前 2 小时经口施用试验化合物。在白三烯 B₄ 给药前 5 分钟静脉内施用心得安 (0.1 mg / kg) 。然后经静脉对动物施用中等收缩剂量

的白三烯 B₄ (200 μg/kg)。

求出 6 只对照动物和 6 只药物处理动物在处理前和峰值之间通气压力 (ventilatory pressure) 读数的变化 (cm H₂O) 的平均值。

根据下式计算抑制百分数：

$$((\text{对照} - \text{药物处理}) / \text{对照}) \times 100$$

当用本发明的式 A、B 和 C 的代表性化合物作试验化合物时，得到下面结果：

表 2

<u>试验化合物</u>	抑制百分数, 0.1mg/kg <u>试验化合物剂量</u>
2 - (3 - 羧基丙基) - 6 - [6 - [[3, 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 8 - (3 - 苯基丙基) - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基] 氧基] 己基] 苯丙酸	6 7
2 - (3 - 羧基丙基) - 6 - [6 - [[5, 6, 7, 8 - 四氢 - 5 - 氧代 - 1 - (3 - 苯基丙基) - 2 - 萘基] 氧基] 己基] 苯丙酸	7 8
(E) - 2 - (3 - 羧基丙氧基) - 6 - [6 - [[5, 6, 7, 8 - 四氢 - 5 - 氧代 - 1 - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基) - 2 - 萘基] 氧基] 己基] 苯丙酸	6 4

在实施本发明时，式 A、B、C 化合物或其盐的给药剂量和给药频率取决于施用的具体式 A、B、C 化合物或其盐的效力和活性的持

续时间、给药途径、以及待治疗的哺乳动物疾病的严重程度和性质及年龄等。预期用于实施本发明的式 A、B 或 C 化合物或其盐的口服剂量可在 2 mg/日至约 2 g/日的范围内，优选约 2 mg/日至约 1 g/日，可以以单次剂量或分剂形式使用。

下述实施例进一步说明本发明。

式 A、B 或 C 化合物或其盐或者含有治疗有效量的式 A、B 或 C 化合物或其盐的组合物可用本领域已知方法给药。因此，式 A、B 或 C 化合物或其盐可单独给药或与其他药剂一起给药，其他药剂是例如抗组胺药、介质释放抑制剂、甲基黄嘌呤、 β -激动剂或止喘类固醇（如去氢可的松和去氢氧化可的松），可以通过口服、非肠道、直肠或吸入法给药，例如以气雾剂、细碎粉末或雾化溶液的形式给药。对于经口给药，它们可以以片剂、胶囊的形式给药，例如与滑石粉、淀粉、乳糖或其他惰性成分（即可药用的载体）混合，或以水溶液、悬浮液、酏剂或含水醇溶液的形式给药，例如与糖或其他甜味剂、调味剂、着色剂、增稠剂和其他常规药物赋形剂混合。对于非肠道给药，它们可以以溶液或悬浮液的形式给药，例如以采用此种给药方式常用的赋形剂和载体的水或花生油溶液或悬浮液的形式给药。若以气雾剂的形式给药，它们可溶于适当的可药用溶剂（如乙醇或可混溶溶剂的混合物）并与可药用的促进剂混合。这种气雾剂组合物在装有适于释放加压组合物的气雾剂阀的加压容器中包装使用。气雾剂阀优选计量阀，即开启时释放预定有效剂量的气雾剂组合物的阀。对于局部给药，它们可以以软膏剂、霜剂、洗剂、粉剂、凝胶剂等形式给药。适用的局部制剂的载体物质为甘油酯、半合成和合成甘油酯、氢化油、液态

蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇、聚乙二醇、纤维素衍生物等。

应该理解这里所用的式C化合物包括几何异构体。可采用如后文进一步说明的已知方法将几何异构体分离成E-和Z-异构体。

在下述实施例中，“常用的处理”方法包括用特定的溶剂进行三次提取，合并有机提取液，用水和饱和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤并在水抽气器压力下浓缩。在45℃和高真空下将残余物干燥至恒重。除氢化反应外，所有反应均在氮气或氩气惰性气氛下进行。

实施例1

7-(苯基甲氧基)-8-(2-丙烯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮的制备

将5.0g (17.73mmol) 1-[2-羟基-4-(苯基甲氧基)-3-(2-丙烯基)苯基]乙酮、2.3g (19.48mmol) 二甲基甲酰胺、二甲基缩醛和5.0ml 二甲苯的混合物在120-130℃的油浴中搅拌加热，在2.5小时的期间内，用3英寸维格罗分馏柱蒸出甲醇。然后将浴温升至150-160℃并将反应混合物在此温度下再搅拌30分钟。将混合物冷却并在60℃和高真空下浓缩。向该粘稠的红棕色油状残余物中加入3.7g (19.48mmol) 对甲苯磺酸一水合物和50ml 乙醇。将所得溶液搅拌回流24小时，然后冷却并用水稀释。按常规方法用乙醚处理，得到粗产物，用己烷-乙酸乙酯重结晶，得到3.5g (67.6%) 7-苯甲氧基-8-(2-丙烯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮，为黄色固体，mp 90-92℃。

C₁₉H₁₆O₃ 的分析 计算值：C, 78.06; H, 5.52。

实测值：C, 77.97; H, 5.56。

实施例 2

(E)-7-(苯基甲氧基)-8-(3-苯基-2-丙烯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮的制备

将8.76g (30mmol) 7-(苯基甲氧基)-8-(2-丙烯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(前述实施例)、6.70g (32.84mmol) 碘苯、5.11g (30.84mmol) 四乙基氯化铵、8.94g (91.22mmol) 无水乙酸钠和64ml 无水N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌,同时用氩气流吹扫。加入乙酸钨(II) (0.38g, 1.7mmol)并在室温下持续搅拌24小时。用水稀释黑色混合物并按常规方法用乙醚处理(乙醚提取液再用12%亚硫酸氢钠溶液洗涤)。用乙腈将粗产物重结晶,得到6.13g (55.5%) 标题化合物,为棕色固体。由分离实验得到分析试样,为黄色晶体, mp 131-133°C。

C₂₅H₂₀O₃ 的分析 计算值: C, 81.50; H, 5.47。

实测值: C, 81.34; H, 5.10。

实施例 3

2,3-二氢-7-羟基-8-(3-苯基丙基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮的制备

将6.1g (16.6mmol) 前述实施例得到的(E)-7-(苯基甲氧基)-8-(3-苯基-2-丙烯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮、1g 10%钯/炭、100ml 甲醇和300ml 乙酸乙酯在室温、氢气氛下搅拌直至理论氢气量的三分之一被吸收为止。抽吸过滤催化剂并将滤液真空浓缩。将残余物溶于150ml 甲醇,加入0.5g 阮内镍。在TLC 分析的仔细监测下继续进行氢化反应。当还原反应基本上完成时,抽吸过滤催化剂并将滤液真空浓缩。将固体残余物(4.75g)与另一实验(23.9mmol 规模)得到的6.4g 合并,在硅胶上进行色谱法纯化。用

己烷-乙酸乙酯混合物洗脱，得到10.73g (93.9%) 标题化合物，为无色固体，mp 110-112°C。

实施例 4

1, 3-二甲氧基-2-(3-苯基丙基)苯的制备

将8.70g (63 mmol) 1, 3-二甲氧基苯在164ml 无水四氢呋喃中的溶液在-20°C下搅拌，同时在20分钟内滴加1.6 M正丁基锂的己烷溶液(42.1ml, 67.2mmol)。将溶液在-20°C下搅拌3小时，然后使之升温至-5°C，在15分钟内加入15.66g (63.6mmol) 1-碘-3-苯基丙烷。将反应混合物在-5°C下搅拌1小时，在室温下搅拌3天。重新冷却至-5°C后，加入1.5 N硫酸水溶液使反应混合物分解。加入水并按常用方法用乙醚处理该混合物。将残余物用100ml己烷处理并将混合物过滤。真空除去溶剂，得到15.28g (94.7%) 标题化合物，为黄色油状物。

实施例 5

1-[2, 4-二甲氧基-3-(3-苯基丙基)苯基]乙酮的制备

将15.28g (59.6mmol) 前述实施例得到的1, 3-二甲氧基-2-(3-苯基丙基)苯和4.68g (57.6mmol) 乙酰氯在306ml 二氯甲烷中的溶液在-5至0°C下搅拌并加入7.95g (59.6mmol) 氯化铝。将所得混合物在-5至0°C下搅拌2小时，然后使之升至室温，再倾入冰中。按常用方法用乙醚处理，得到的产物在硅胶上进行色谱法纯化。用7:3己烷-乙醚洗脱，得到10.0g (56.3%) 标题化合物，为淡黄色油状物。

实施例 6

1-[2, 4-二羟基-3-(3-苯基丙基)苯基]乙酮的制备

将10.0g (33.5mmol) 前述实施例得到的1-[2,4-二甲氧基-3-(3-苯基丙基)苯基]乙酮在250ml 二氯甲烷中的溶液在-50℃下搅拌,同时在15分钟内加入67ml (67mmol) 1M三溴化硼的二氯甲烷溶液。将反应混合物在-50℃下搅拌1小时,在室温下搅拌3天,然后倾入冰中。按常用方法用9:1的二氯甲烷-甲醇处理,得到的产物在硅胶上进行色谱法纯化。用己烷-乙醚混合物洗脱,得到6.69g (74%) 标题化合物(固体)。将样品用乙醚-己烷重结晶,得到无色固体, mp 120-122℃。

C₁₇H₁₈O₃ 的分析 计算值: C, 75.53; H, 6.71。

实测值: C, 75.31; H, 6.73。

实施例 7

1-[2-羟基-4-(苯基甲氧基)-3-(3-苯基丙基)苯基]乙酮的制备

将6.69g (24.7mmol) 前述实施例得到的1-[2,4-二羟基-3-(3-苯基丙基)苯基]乙酮、5.35g (31.3mmol) 苄基溴、14.9g (0.108mol) 无水碳酸钾、115ml 无水N,N-二甲基甲酰胺和230ml 丙酮的混合物搅拌回流8小时。冷却后,将料浆抽吸过滤并用丙酮充分洗涤固体。合并滤液和洗液并减压浓缩,得到的黄色油状物在硅胶上进行色谱法纯化。得到5.57g (62.6%) 所要求的单醚,为淡黄色固体。将样品用己烷-乙酸乙酯重结晶,得到标题化合物,为无色针状晶体, mp 115-116℃。

C₂₄H₂₄O₃ 的分析 计算值: C, 79.97; H, 6.71。

实测值: C, 79.97; H, 6.80。

实施例 8

7 - (苯基甲氧基) - 8 - (3 - 苯基丙基) - 4 H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 酮的制备

采用实施例 1 的方法, 将前述实施例得到的 1 - [2 - 羟基 - 4 - (苯基甲氧基) - 3 - (3 - 苯基丙基) 苯基] 乙酮转化为标题化合物, 为无色固体, mp 106-107.5°C (用己烷-乙酸乙酯重结晶), 产率为56.7%。

C₂₅H₂₂O₃ 的分析 计算值: C, 81.05; H, 5.99。

实测值: C, 81.20; H, 5.99。

实施例 9

2, 3 - 二氢 - 7 - 羟基 - 8 - (3 - 苯基丙基) - 4 H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 酮的制备

在 1 : 1 甲醇-乙酸乙酯中, 在室温和 1 个大气压下, 在 10% 钨/炭上将前述实施例得到的 7 - (苯基甲氧基) - 8 - (3 - 苯基丙基) - 4 H - 1 - 苯并吡喃 - 4 - 酮催化氢化。将粗产物在硅胶上进行色谱法纯化, 用乙醚-二氯甲烷混合物洗脱。得到的标题化合物为无色固体, mp 110-112°C (用己烷-乙醚重结晶), 产率为44.9%。

实施例 10

三氟甲磺酸 2 - 氧代 - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 5 - 基酯的制备

将1.62g (10mmol) 5 - 羟基香豆素和10ml 无水吡啶在25ml 二氯甲烷中的混合物在冰浴冷却下搅拌, 同时滴加4.5g (16 mmol) 三氟甲磺酸酐。将混合物在冷却下搅拌 30 分钟, 然后使之升至室温, 再搅拌 30 分钟, 然后倾入 3 N 盐酸中。按常用方法用乙醚处理, 得到黄色固体。在硅胶上进行闪式色谱法纯化, 用 2 : 1 己烷-乙酸乙

酯洗脱，得到2.6g (88.4%) 三氟甲磺酸 2-氧代-2H-1-苯并吡喃-5-基酯，为米色固体，mp 104-105°C。

C₁₀H₅ F₃ O₅ S 的分析 计算值：C, 40.83; H, 1.71。

实测值：C, 40.65; H, 1.59。

实施例 1 1

外消旋 5-[6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-己炔基]-2H-1-苯并吡喃-2-酮的制备

将1.47g (5 mmol) 三氟甲磺酸 2-氧代-2H-1-苯并吡喃-5-基酯(前述实施例)、1.0g (5.5mmol) 外消旋 6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-己炔、75mg 碘化亚酮、0.3g (0.428 mmol) 二氯-二(三苯膦)钯(II)、7.5ml 三乙胺和 3.5 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在100°C下搅拌加热 24 小时。将反应混合物冷却，倾入水中，并按常用方法用乙醚处理。将深棕色油状残余物在硅胶上进行闪式色谱法纯化。用 2:1 己烷-乙酸乙酯洗脱，得到1.09g (67%) 外消旋 5-[6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-己炔基]-2H-1-苯并吡喃-2-酮，为橙色油状物。

实施例 1 2

外消旋(E)-3-[2-羟基-6-[6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-己炔基]苯基]-2-丙烯酸甲酯的制备

将1.09g (3.3mmol) 外消旋 5-[6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-己炔基]-2H-1-苯并吡喃-2-酮(前述实施例)和1.8ml (7.9mmol) 25%的甲醇钠/甲醇在 5 ml 甲醇中的溶液搅拌回流 24 小时，然后减压浓缩。将残余物用 1 N 盐酸处理，

然后按常用方法用乙醚处理（有机提取液再用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤）。将残余物在硅胶上进行闪式色谱法纯化，用2：1的己烷-乙醚洗脱。得到0.7g（5.9%）外消旋(E)-3-[2-羟基-6-[6-[（四氢-2H-吡喃-2-基）氧基]-1-己炔基]苯基]-2-丙烯酸甲酯，为黄色油状物。用己烷研制这样得到的样品，得到无色固体，mp 66-67.5℃。

C₂₁H₂₆O₅ 的分析 计算值：C，70.37；H，7.31。

实测值：C，70.24；H，7.33。

实施例 1 3

外消旋(E)-4-[2-(3-甲氧基-3-氧代-1-丙烯基)-3-[6-[（四氢-2H-吡喃-2-基）氧基]-1-己炔基]苯氧基]丁酸乙酯的制备

将7.16g（20 mmol）外消旋(E)-3-[2-羟基-6-[6-[（四氢-2H-吡喃-2-基）氧基]-1-己炔基]苯基]-2-丙烯酸甲酯（前述实施例）、4.37g（22.4 mmol）4-溴丁酸乙酯、8.32g（60.29 mmol）无水碳酸钾颗粒和50 ml 无水二甲亚砜的混合物在室温下搅拌2-3小时。按常用方法将所得混合物用乙醚稀释并处理。得到9.73g 外消旋(E)-4-[2-(3-甲氧基-3-氧代-1-丙烯基)-3-[6-[（四氢-2H-吡喃-2-基）氧基]-1-己炔基]苯氧基]丁酸乙酯，为含有约10% 4-溴丁酸乙酯（NMR 分析）的黄色油状物。该物质不经进一步纯化而直接使用。

实施例 1 4

外消旋2-(4-乙氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[（四氢-2H-吡喃-2-基）氧基]己基]苯丙酸甲酯的制备

在275ml 乙酸乙酯中，在室温和1大气压下，在0.75g 10%钯/炭上将9.73g (约20 mmol) 前述实施例得到的外消旋4-[2-(3-甲氧基-3-氧代-1-丙烯基)-3-[6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]-1-己炔基]苯氧基]丁酸乙酯粗制样品氢化24小时。滤去催化剂并将滤液浓缩后，以定量产率(9.74g)分离得到外消旋2-(4-乙氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]己基]苯丙酸甲酯，为油状物。

实施例 15

2-(6-羟基己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯的制备

将9.74g (约20 mmol) 前述实施例得到的外消旋2-(4-乙氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]己基]苯丙酸甲酯和0.53g 对甲苯磺酸一水合物在270ml 甲醇中的溶液搅拌回流21.5 小时。真空除去大部分溶剂并将残余物溶于乙醚。将乙醚溶液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并按常用方法处理，得到油状物。将该物质在200g 硅胶上进行色谱法纯化，用己烷-乙酸乙酯混合物洗脱。得到7.03g (92.5%) 2-(6-羟基己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯，为无色油状物。

实施例 16

2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[(甲磺酰基)氧基]己基]苯丙酸甲酯的制备

将7.03g (18.5mmol) 前述实施例得到的2-(6-羟基己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯和22.5ml 三乙胺在67.5ml 乙酸乙酯中的溶液在冰浴冷却下搅拌，同时在10分钟

内滴加6.75ml (87.25mmol) 甲磺酰氯。将所得的浓稠料浆在0-5℃下搅拌10分钟,然后在0-5℃下保持21小时。仍在冷却的情况下用100ml水和100ml乙醚处理混合物。按常用方法用乙醚处理(有机提取液再用1N盐酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤),得到8.45g (99.7%) 2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[(甲磺酰基)氧基]己基]苯丙酸甲酯,为淡黄色油状物,该化合物不经进一步纯化而直接使用。

实施例 17

2-(6-碘己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯的制备

将10.81g (约23.37mmol) 2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[(甲磺酰基)氧基]己基]苯丙酸甲酯粗品(前述实施例)、7.01g (46.7mmol)无水碘化钠和44ml无水乙腈的混合物在室温下搅拌17小时,然后回流3.5小时。冷却后,用200ml乙醚稀释混合物并抽吸过滤。用乙醚充分洗涤固体。合并滤液和洗液并用12%亚硫酸氢钠水溶液洗涤,然后按常用方法进行处理。得到11.14g (97.3%) 2-(6-碘己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯,为黄色油状物。

实施例 18

2-[6-[(3,4-二氢-4-氧代-8-(3-苯基丙基)-2H-1-苯并吡喃-7-基)氧基]己基]-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯的制备

将12.25g (25mmol) 2-(6-碘己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯(前述实施例)、7.1g (25.2mmol)

2, 3-二氢-7-羟基-8-(3-苯基丙基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮(实施例9)、8.3g(60 mmol)无水碳酸钾和60 ml 无水乙腈的混合物搅拌回流22小时。冷却后,用乙醚稀释混合物并抽吸过滤。用乙醚充分洗涤固体。合并滤液和洗液并真空浓缩,得到16.5g黄色油状物。将该物质在硅胶上进行色谱法纯化,用己烷-乙酸乙酯混合物洗脱。得到13.75g(85.4%)纯的标题的二甲酯,为油状物。

实施例 19

2-(3-羧基丙氧基)-6-[6-[[3,4-二氢-4-氧代-8-(3-苯基丙基)-2H-1-苯并吡喃-7-基]氧基]己基]苯丙酸的制备

在室温下,将前述实施例的二酯(13.75g, 21.35mmol)在含有60 ml 3 N氢氧化锂水溶液的500ml 四氢呋喃中搅拌皂化24小时。真空除去四氢呋喃,将残余物溶于水并用3 N盐酸水溶液酸化。按常用方法用乙酸乙酯处理混合物,得到米色固体。将该物质在硅胶上进行闪式色谱法纯化,用96:2.5:1 氯仿-甲醇-乙酸洗脱。用乙腈将合并的纯的二酸级分重结晶,得到10.4g(79%)标题的二酸,为无色固体, mp 104-106°C。

C₃₇H₄₄O₈ 的分析 计算值: C, 72.06; H, 7.19。

实测值: C, 71.74; H, 7.27。

实施例 20

3,4-二氢-6-羟基-5-(2-丙烯基)-1(2H)-萘酮的制备

将12.51g(61.93mmol)3,4-二氢-6-(2-丙烯基氧基)

-1(2H)-萘酮在125ml N,N-二乙基苯胺中的溶液在225-230℃的油浴中搅拌加热20.5小时。将所得的深琥珀色溶液冷却并倾入300ml 冷的3N盐酸中。按常用方法用乙醚处理混合物,得到12.29g黄色固体,该固体是5-和7-烯丙基异构羟基萘酮的混合物。用乙酸乙酯将其重结晶,得到纯的5-烯丙基异构体,产率为60%,分几步收得。分析样品为黄色固体, mp 145-148℃。

C₁₃H₁₄O₂ 的分析 计算值: C, 77.20; H, 6.98。

实测值: C, 76.97; H, 7.00。

实施例 2 1

2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(2-丙烯基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸甲酯的制备

将3.5g(17.3mmol)3,4-二氢-6-羟基-5-(2-丙烯基)-1(2H)-萘酮(实施例20)、8.5g(17.35mmol)2-(6-碘己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯(实施例17)、5.8g(42.0mmol)无水碳酸钾和40ml无水乙腈的混合物搅拌回流24小时。将所得混合物冷却,用乙醚稀释并抽吸过滤。用乙醚充分洗涤固体,然后合并滤液和洗液并真空浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱法纯化,用己烷-乙酸乙酯混合物洗脱。以定量产率得到标题的二酯(9.73g),为淡黄色油状物。

实施例 2 2

(E)-2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基-2-丙烯基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸甲酯的制备

将9.73g (17.23mmol) 2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(2-丙烯基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸甲酯(实施例21)、3.84g (18.86mmol) 碘苯、2.93g (17.72mmol) 四乙基氯化铵、5.13g (52.25mmol) 无水乙酸钠和37ml 无水N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌,同时用氩气流吹扫。加入乙酸钡(II) (0.216g, 0.96mmol)并在室温下持续搅拌22小时。用乙醚和水处理深棕色混合物并通过硅藻土过滤。按常用方法用乙醚处理滤液(乙醚提取液再用12%亚硫酸氢钠水溶液洗涤),得到11.54g 粗产物。将该物质在350g 硅胶上进行色谱法纯化,用己烷-乙酸乙酯混合物洗脱。得到8.63g (78%) 标题的烯,为淡黄色油状物。

实施例 2 3

2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基丙基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸甲酯的制备

在室温和1大气压下,在25ml 乙酸乙酯中,在0.1g 10%的钡/炭上将前述实施例得到的(E)-2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基-2-丙烯基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸甲酯(0.54g, 0.84mmol)氢化2小时。滤去催化剂并浓缩滤液,得到0.52g (96%) 标题的二酯,为淡黄色油状物。

实施例 2 4

2-(3-羧基丙氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基丙基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸的制备

在含有2.6ml 3 N氢氧化锂水溶液的22ml 四氢呋喃中，在室温下将前述实施例得到的2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基丙基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸甲酯(0.52g, 0.8mmol)搅拌皂化24小时。将混合物真空浓缩。将残余物溶于水并用3 N盐酸水溶液酸化。按常规方法用乙醚处理，得到粘稠的油状残余物，将其在硅胶上用闪式色谱法纯化，用90:10:5的甲苯-乙酸乙酯-乙酸洗脱。合并的纯级分用己烷-乙酸乙酯重结晶，得到标题的二酸，产率为73% (0.36g)，为无色固体，mp 89-91℃。

$C_{38}H_{46}O_7$ 的分析 计算值：C, 74.24; H, 7.54。

实测值：C, 74.15; H, 7.75。

实施例 25

2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[(4-氧代-8-(2-丙烯基)-4H-1-苯并吡喃-7-基)氧基]己基]苯丙酸甲酯的制备

在1分钟内向202mg (5.05mmol) 60%氢化钠-矿物油分散液(预先用戊烷洗涤)在3ml 无水N,N-二甲基甲酰胺中的料浆中加入0.77g (3.81mmol) 7-羟基-8-(2-丙烯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮在12ml 无水N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。将混合物在室温下搅拌15分钟，然后在1分钟内加入2.1g (4.29mmol) 2-(6-碘己基)-6-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)苯丙酸甲酯(实施例17)在15ml 无水N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌3小时，然后用冰水处理，并按常用方法用乙酸乙酯处理。将油状产物在硅胶上进行色谱法纯化，用己烷-乙

酸乙酯混合物洗脱。得到1.7g (79.1%) 标题化合物。为黄色油状物。

实施例 2 6

2 - (4 - 甲氧基 - 4 - 氧代丁氧基) - 6 - [6 - [(4 - 氧代 - 8 - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基) - 4 H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基) 氧基] 己基] 苯丙酸甲酯的制备

采用实施例 2 2 的方法，将前述实施例得到的 2 - (4 - 甲氧基 - 4 - 氧代丁氧基) - 6 - [6 - [(4 - 氧代 - 8 - (2 - 丙烯基) - 4 H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基) 氧基] 己基] 苯丙酸甲酯转化成标题化合物，为淡黄色油状物，产率为 73%。

实施例 2 7

2 - [6 - [(3 , 4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 8 - (3 - 苯基丙基) - 2 H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基) 氧基] 己基] - 6 - (4 - 甲氧基 - 4 - 氧代丁氧基) 苯丙酸甲酯的制备

采用实施例 2 3 的方法，将前述实施例得到的 2 - (4 - 甲氧基 - 4 - 氧代丁氧基) - 6 - [6 - [(4 - 氧代 - 8 - (3 - 苯基 - 2 - 丙烯基) - 4 H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基) 氧基] 己基] 苯丙酸甲酯催化氢化，得到标题化合物，为油状物。

实施例 2 8

2 - (3 - 苯基亚丙烯基) - 1 , 3 - 环己二酮的制备

将11.2g (0.1mol) 1, 3-环己二酮在110ml 乙醇中的溶液在室温下搅拌，同时加入 1 ml 哌啶，然后在 2 分钟内滴加 1.3 ml (0.103 mol) 反式肉桂醛。将所得混合物在室温搅拌 2 小时，然后在冰浴中搅拌 1 小时。抽吸过滤所得的黄色料浆，将固体在高真空下干燥，得到13.9g (61.5%) 标题的二酮。将该物质的样品用乙酸乙酯重结晶，

得到黄色固体, mp 115.5–118°C。

C₁₅H₁₄O₂ 的分析 计算值: C, 79.62; H, 6.24。

实测值: C, 79.46; H, 6.34。

实施例 2 9

2 – (3 – 苯基丙基) – 1 , 3 – 环己二酮的制备

将6.8g (30mmol) 前述实施例得到的 2 – (3 – 苯基亚丙烯基) – 1 , 3 – 环己二酮、0.7g 10 % 的钨 / 炭和150ml 乙酸乙酯的混合物在室温和氢气氛下搅拌直至停止吸收气体。抽吸过滤催化剂并将滤液真空浓缩, 得到6.7g (97 %) 标题的二酮, 为米色固体。该化合物不经进一步纯化而直接使用。

实施例 3 0

3 – (2 – 氰基乙氧基) – 2 – (3 – 苯基丙基) – 2 – 环己烯 – 1 – 酮的制备

将6.7g (29 mmol) 前述实施例得到的 2 – (3 – 苯基丙基) – 1 , 3 – 环己二酮、9.9ml (0.145mol) 3 – 羟基丙腈、0.3g 对甲苯磺酸一水合物和110ml 甲苯的混合物搅拌回流并用迪安 – 斯达克分水器除去水, 历时 3 小时。将混合物冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。按常用方法进行处理, 得到9.3g 黄色油状物。将该物质在硅胶上进行色谱法纯化。用己烷 – 乙酸乙酯混合物洗脱, 得到5.9g (71.6 %) 标题化合物, 为黄色油状物。

实施例 3 1

3 – (2 – 氰基乙氧基) – 2 – (3 – 苯基丙基) 苯酚的制备

向搅拌下的冷却至 0 – 5 °C 的6.7g (23.7mmol) 3 – (2 – 氰基乙氧基) – 2 – (3 – 苯基丙基) – 2 – 环己烯 – 1 – 酮 (前述实施

例) 在 75 ml 二氯甲烷中的溶液中加入 6.8g (23.8mmol) 1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲。在冷却下搅拌 30 分钟后, 加入 50 ml 饱和亚硫酸氢钠水溶液。按常用方法用二氯甲烷处理, 得到 9.3g 黄色油状物。将该物质溶于 125ml 甲苯中并加入 7.1g (63.4mmol) 1, 4-二氯杂二环 [2.2.2] 辛烷。将混合物搅拌回流 30 分钟, 然后冷却并用 2 N 盐酸处理, 再将混合物搅拌回流 30 分钟。按常用方法用乙酸乙酯处理, 得到橙色油状物, 将其在硅胶上用色谱法纯化。用己烷-乙酸乙酯混合物洗脱, 得到 3.5g (52.6%) 标题的苯酚, 为黄色油状物。

实施例 3 2

2, 3-二氢-7-羟基-8-(3-苯基丙基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮的制备

将 3.5g (12.5mmol) 3-(2-氰基乙氧基)-2-(3-苯基丙基) 苯酚 (前述实施例)、16 ml 85% 磷酸和 7.7ml 乙酸的混合物在 125℃ 下搅拌加热 23 小时。冷却后, 用水稀释混合物并按常用方法用乙酸乙酯处理, 得到 4g 红色油状物。将该物质在硅胶上用色谱法纯化。用己烷-乙酸乙酯混合物洗脱, 得到 2.3g (65.2%) 标题化合物, 为黄色油状物。

实施例 3 3

(E)-2-(3-羧基丙氧基)-6-[6-[[5, 6, 7, 8-四氢-5-氧代-1-(3-苯基-2-丙烯基)-2-萘基]氧基]己基] 苯丙酸的制备

按实施例 1 9 的方法将 (E)-2-(4-甲氧基-4-氧代丁氧基)-6-[6-[[5, 6, 7, 8-四氢-5-氧代-1-(3-苯

基-2-丙烯基)-2-萘基]氧基]己基]苯丙酸甲酯(实施例
22)皂化,得到标题的二酸,产率为82%,为无色固体,mp 102
-104℃(用己烷-乙酸乙酯重结晶)。

$C_{38}H_{44}O_7$ 的分析 计算值: C, 74.49; H, 7.24。

实测值: C, 74.28; H, 7.14。

实施例 34

湿法制粒制剂

成分	mg/片			
1. 2-(3-羧基丙氧基)-6-[6- [[3,4-二氢-4-氧代-8- (3-苯基丙氧基)-2H-1-苯 并吡喃-7-基]氧基]己基]苯丙酸	0.1	0.5	5.0	5.0
2. 无水乳糖DTG	106.9	106.5	102.0	118.0
3. 微晶纤维素PH 102	15.0	15.0	15.0	25.0
4. 改性淀粉	7.0	7.0	7.0	10.0
5. 硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	2.0
总计	130.0	130.0	130.0	160.0

制备方法:

- 1) 将成分1溶于适当的溶剂(如醇)中。
- 2) 将步骤1的溶液铺展在成分2上,干燥。
- 3) 加入成分3和4并混合10分钟。
- 4) 加入硬脂酸镁,混合3分钟并压制。

实施例 3 5

胶囊制剂

成分	mg / 胶囊			
1 . 2-(3-羧基丙氧基)-6-[6- [[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1- (3-苯基丙基)-2-萘基]氧基] 己基]苯丙酸	0.1	0.5	5.0	25.0
2 . 水合乳糖	168.9	168.5	159.0	123.0
3 . 玉米淀粉	20.0	20.0	25.0	35.0
4 . 滑石粉	10.0	10.0	10.0	15.0
5 . 硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	2.0
总计	200.0	200.0	200.0	200.0

制备方法：

- 1) 在适当的混合器中将成分 1 、 2 和 3 混合 3 0 分钟。
- 2) 加入成分 4 和 5 并混合 3 分钟。
- 3) 填入适当的胶囊。

实施例 3 6

片剂（湿法制粒）

项目	成分	mg / 片	
		100mg	500mg
1 .	(E)-2-(3-羧基丙氧基)-6-[6- [[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1- (3-苯基-2-丙烯基)-2-萘基] 氧基]己基]苯丙酸	100	500
2 .	乳糖	30	150
3 .	预胶凝淀粉	6	30
4 .	微晶纤维素	30	150
5 .	硬脂酸镁	1	6
	总计	<u>167</u>	<u>836</u>

制备方法：

- 1) 将 1 、 2 、 3 和 4 项成分混合并用水制粒。
- 2) 在 5 0 ℃下干燥颗粒。
- 3) 将颗粒通过适当的碾磨装置。
- 4) 加入第 5 项成分并混合 3 分钟；在适当的压片机上压片。

实施例 3 7

胶囊制剂

项目	成分	mg / 片	
		100mg	500mg
1 .	2 - (3 - 羧基丙氧基) - 6 - [6 - [[3,4 - 二氢 - 4 - 氧代 - 8 - (3 - 苯基丙基) - 2H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基] 氧基] 己基] 苯丙酸	100	500
2 .	玉米淀粉 (预胶凝)	8	40
3 .	改性淀粉	4	20
4 .	滑石粉	4	20
5 .	硬脂酸镁	1	2
	总计	<u>117</u>	<u>582</u>

制备方法：

- 1) 将 1 、 2 和 3 项成分混合并用水进行湿法制粒。在 4 5 ℃干燥过夜。
- 2) 用适当的碾磨装置将其碾磨通过适当的筛。
- 3) 加入 4 、 5 项成分并混合 5 分钟。

实施例 3 8

吸入气雾剂制剂（悬浮液）

项目	成分	% w / w
1 .	2 - (3 - 羧基丙氧基) - 6 - [6 - [[5,6,7,8 - 四氢 - 5 - 氧代 - 1 - (3 - 苯基丙基) - 2 - 萘基] 氧基] 己基] 苯丙酸	1.0
2 .	脱水山梨醇三油酸酯	0.5
3 .	氟利昂 12	64.0
4 .	氟利昂 11	18.5
5 .	氟利昂 114	16.0
	总计	<u>100%</u>

制备方法：

- 1) 将 1 、 2 项成分与 4 项成分混合并均化。
- 2) 将步骤 1 所得的浓悬浮液填入适当的罐中，加阀并卷缩成密闭容器。
- 3) 加压填充 8 0 : 2 0 的 3 和 5 的混合物。

注意：适用的阀可用于输送 2 5 - 100 微升体积。

实施例 3 9

水包油型局部霜剂

项目	成分	% W / W
1 .	(E)-2-(3-羧基丙氧基)-6-[6 -[[5,6,7,8-四氢-5-氧代-1-((3-苯基-2-丙烯基)-2-萘基] 氧基]己基]苯丙酸	0.000001-2.00
2 .	鲸蜡醇	1.50
3 .	硬脂醇	2.50
4 .	Span 60 (脱水山梨醇单硬脂酸酯)	2.00
5 .	轻质矿物油	4.00
6 .	中等链长三甘油酯	3.00
7 .	Arlacel 165 (甘油单硬脂酸酯和聚氧 化亚乙基二醇硬脂酸酯的混合物)	4.00
8 .	多乙氧基醚 60	1.00
9 .	丙二醇	5.00
10 .	苜醇	1.00
11 .	丁基化羟基苯甲醚 (BHA)	0.02
12 .	山梨醇溶液	2.00
13 .	水	适量 至 100.00

按已知方法混合各成分。