

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02819062.9

[51] Int. Cl.

C07C 317/32 (2006.01)

C07C 323/32 (2006.01)

A61K 31/145 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1329372C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

[22] 申请日 2002.9.25 [21] 申请号 02819062.9

[30] 优先权

[32] 2001. 9. 27 [33] JP [31] 297411/2001

[32] 2002. 7. 25 [33] JP [31] 216192/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2002/009865 2002.9.25

[87] 国际公布 WO2003/029205 日 2003.4.10

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.26

[73] 专利权人 杏林制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 河野靖志 安藤尚基 栗山和彦

岩浪哲 工藤真司

[56] 参考文献

US5604229A 1997.2.18

审查员 吕 青

[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 谭明胜

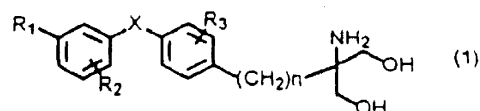
权利要求书 4 页 说明书 36 页 附图 2 页

[54] 发明名称

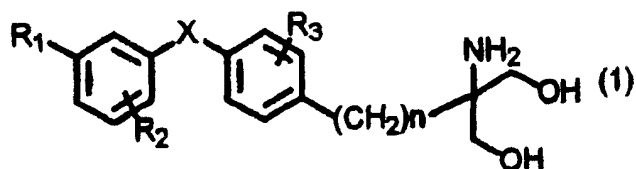
二芳基硫醚衍生物及其加成盐和免疫抑制剂

[57] 摘要

一种免疫抑制活性优异、副作用少的二芳基硫醚衍生物。该二芳基硫醚衍生物是通式(1)所示的{具体例: 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙二醇}。

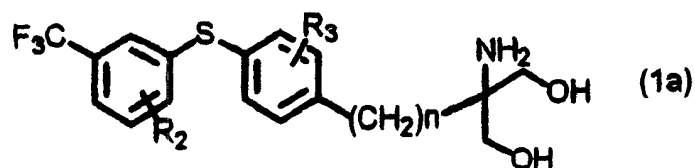


1. 二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物，其特征在于用通式(1)表示



式中， R_1 表示卤素原子、三卤甲基、羟基、 C_{1-7} 低级烷基、苯基、芳烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基、三氟甲氧基、无取代或被氟、氯、溴、碘、三氟甲基、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基取代的苯氧基、环己基甲氧基、无取代或被氟、氯、溴、碘、三氟甲基、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基取代的芳烷氧基、吡啶基甲氧基、肉桂酰氧基、苯氧甲基、羟甲基、羟乙基、 C_{1-4} 低级烷硫基、 C_{1-4} 低级烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 低级烷基磺酰基、苄硫基、乙酰基、硝基、氰基、 R_2 表示氢原子、卤素原子、三卤甲基、 C_{1-4} 低级烷氧基、 C_{1-7} 低级烷基、苯乙基、苄氧基， R_3 表示氢原子、卤素原子、三氟甲基、 C_{1-4} 低级烷氧基、羟基、苄氧基、 C_{1-7} 低级烷基、苯基、 C_{1-4} 低级烷氧基甲基， X 表示 S 、 SO 、 SO_2 、 n 表示1-4的整数。

2. 权利要求1记载的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物，其特征在于所述通式(1)所示化合物是通式(1a)所示化合物

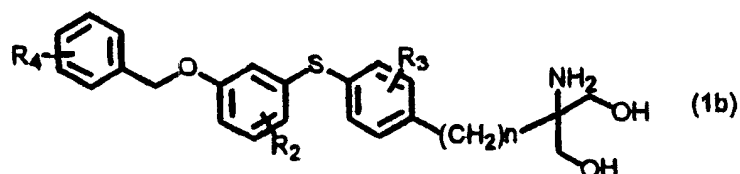


式中， R_2 、 R_3 和 n 同权利要求1所定义。

3. 权利要求2记载的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物，其特征在于所述 R_3 是氯原子。

4. 权利要求2记载的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物，其特征在于所述 R_3 是三氟甲基。

5. 权利要求 1 记载的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物, 其特征在于所述通式 (1) 所示化合物是通式 (1b) 所示化合物



式中, R_2 、 R_3 和 n 同权利要求 1 所定义, R_4 是氢原子、卤素原子、 C_{1-7} 低级烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基、三氟甲基。

6. 权利要求 5 记载的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物, 其特征在于所述 R_3 是氯原子。

7. 权利要求 5 记载的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物, 其特征在于所述 R_3 是三氟甲基。

8. 权利要求 1 记载的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物, 其特征在于所述通式 (1) 所示化合物是

1) 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙二醇,

2) 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)苯基]丙基-1,3-丙二醇,

3) 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-1,3-丙二醇,

4) 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]丁基-1,3-丙二醇,

5) 2-氨基-2-[4-(3-(3'-氯苄氧基)苯硫基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙二醇,

6) 2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-三氟甲基苯基]丙基-1,3-丙二醇,

7) 2-氨基-2-[4-(3,5-二(三氟甲基)-2-氯苯硫基)苯基]丙基-1,3-丙二醇,

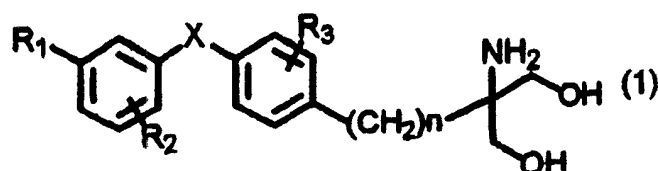
8) 2-氨基-2-[4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙基-1,3-丙二醇,

9) 2-氨基-2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙基-1,3-丙

二醇，或

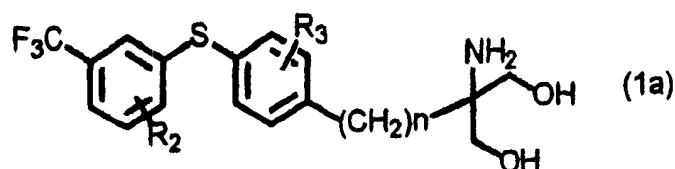
10) 2-氨基-2-[2-三氟甲基-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙基-1,3-丙二醇。

9. 一种免疫抑制剂，其含有通式(1)表示的二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物中的至少一种作为有效成分，



式中， R_1 表示卤素原子、三卤甲基、羟基、 C_{1-7} 低级烷基、苯基、芳烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基、三氟甲氧基、无取代或被氟、氯、溴、碘、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的苯氧基、环己基甲氧基、无取代或被氟、氯、溴、碘、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代的芳烷氧基、吡啶基甲氧基、肉桂酰氧基、苯氧甲基、羟甲基、羟乙基、 C_{1-4} 低级烷硫基、 C_{1-4} 低级烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 低级烷基磺酰基、苄硫基、乙酰基、硝基、氰基， R_2 表示氢原子、卤素原子、三卤甲基、 C_{1-4} 低级烷氧基、 C_{1-7} 低级烷基、苯乙基、苄氧基、 R_3 表示氢原子、卤素原子、三氟甲基、 C_{1-4} 低级烷氧基、羟基、苄氧基、 C_{1-7} 低级烷基、苯基、 C_{1-4} 低级烷氧基甲基， X 表示S、SO、SO₂、 n 表示1-4的整数。

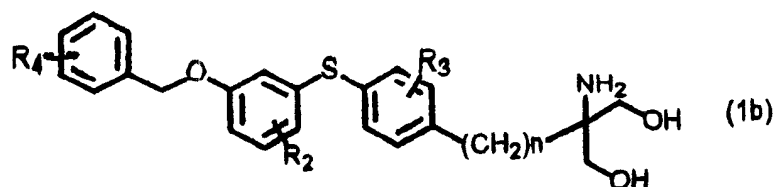
10. 权利要求9记载的免疫抑制剂，其特征在于作为有效成分的通式(1)所示化合物是通式(1a)所示二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物中的至少一种



式中， R_2 、 R_3 和 n 同权利要求9所定义。

11. 权利要求9记载的免疫抑制剂，其特征在于作为有效成分的通式(1)所示化合物是通式(1b)所示二芳基硫醚衍生物和药理学上

可接受的盐及其水合物中的至少一种



式中， R_2 、 R_3 和 n 同权利要求9所定义， R_4 表示氢原子、卤素原子、 C_{1-7} 低级烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基、三氟甲基。

12. 权利要求1所定义的通式(1)所代表的二芳基硫醚衍生物或其药物上可接受的盐或水合物在制造用于预防或治疗自免疫疾病、慢性关节风湿、牛皮癣或特应性皮炎、支气管哮喘或花粉症和脏器移植和骨髓移植中排异反应的药物中的用途。

二芳基硫醚衍生物及其加成盐和免疫抑制剂

技术领域

本发明涉及可用来作为免疫抑制剂的二芳基硫醚衍生物、其加成盐及其水合物。

背景技术

免疫抑制剂，作为慢性风湿性关节炎、肾炎、变形性膝关节炎、全身性红斑狼疮等自免疫疾病或炎症性肠疾病等慢性炎症性疾病、哮喘、皮炎等过敏性疾病的治疗药，在许多方面得到利用。尤其，伴随医疗技术的进步，组织或脏器等的移植手术的実施数目日益增多，在这样的近年来医疗现状下，怎么才能巧妙地控制移植后的排异反应是移植成功与否的关键，即使在这个领域，免疫抑制剂也能发挥十分重要的作用。

在脏器移植中，一直使用硫唑嘌呤或麦考酚酸 mofetil 为代表的代谢拮抗剂、环孢多肽 A 或他克莫司为代表的 calcineurin 抑制剂、泼尼松龙为代表的副肾皮质激素剂。然而，这些药剂要么效果不能令人满意，要么为了避免肾障碍等严重副作用也必须进行药物的血中浓度监测，在其效果或副作用方面也未必能令人满意。

进而，为了减轻免疫抑制剂的副作用以得到令人满意的免疫抑制作用，一般是使用作用机理不同的多种药剂的多剂并用疗法，也希望开发具有与上述免疫抑制剂不同作用机理的新型药剂。

本发明者等为了解决这样的课题，着眼于 2-氨基-1,3-丙二醇衍生物，进行了新型免疫抑制剂的探索。

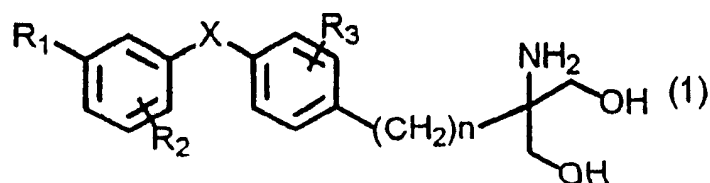
作为免疫抑制剂，2-氨基-1,3-丙二醇衍生物虽然已在国际公开序号 W0 94/08943 号(吉富制药公司、台糖公司)、特许公报平 9-2579602 号公报(吉富制药公司、台糖公司)中公开，但尚不知道本发明特征的、有二芳基硫醚基的 2-氨基-1,3-丙二醇衍生物显示出优异的免疫抑制效果。

发明内容

本发明提供有优异免疫抑制作用、且副作用少的二芳基硫醚衍生物。

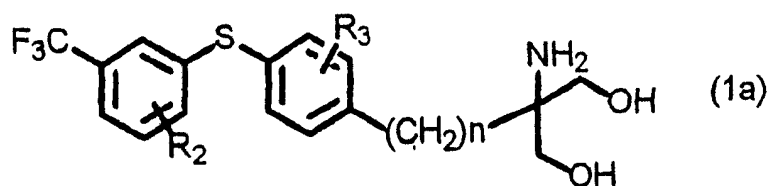
本发明者等反复锐意研究了作用机理与代谢拮抗剂或 calcineurin 抑制剂不同的免疫抑制剂，结果发现，结构与迄今为止已知的免疫抑制剂不同的新型二芳基硫醚衍生物、尤其一个芳基的对位上有含氨基丙二醇基的碳链、另一个芳基的间位上有取代基的化合物具有强烈免疫抑制作用，从而完成本发明。

即，本发明是一种免疫抑制剂，其有效成分是二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物中至少一种以上，其特征在于用通式(1)表示

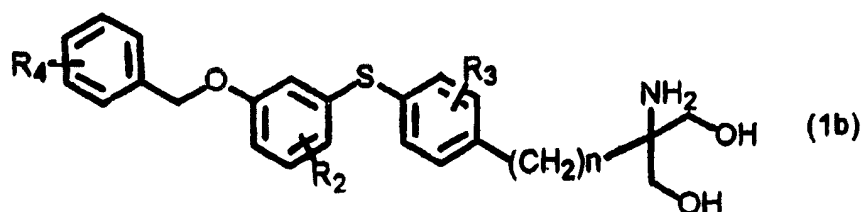


式中， R_1 表示卤素原子、三卤甲基、羟基、 C_{1-7} 低级烷基、无取代或也可以有取代基的苯基、芳烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基、三氟甲氧基、苯氧基、环己基甲氧基、无取代或也可以有取代基的芳烷氧基、吡啶基甲氧基、肉桂酰氧基、萘基甲氧基、苯氧甲基、羟甲基、羟乙基、 C_{1-4} 低级烷硫基、 C_{1-4} 低级烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 低级烷基磺酰基、苄硫基、乙酰基、硝基、氰基， R_2 表示氢原子、卤素原子、三卤甲基、 C_{1-4} 低级烷氧基、 C_{1-7} 低级烷基、苯乙基、苄氧基、 R_3 表示氢原子、卤素原子、三氟甲基、 C_{1-4} 低级烷氧基、羟基、苄氧基、 C_{1-7} 低级烷基、苯基、 C_{1-4} 低级烷氧基， X 表示S、SO、SO₂、 n 表示1-4的整数。

更详细地说，是二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物，其特征在于通式(1a)所示



式中， R_2 、 R_3 和 n 同上述定义；和以二芳基硫醚衍生物和药理学上可接受的盐及其水合物中至少一种以上为有效成分的免疫抑制剂，其特征在于通式(1b)所示



式中， R_2 、 R_3 和 n 同上述定义， R_4 表示氢原子、卤素原子、 C_{1-7} 低级烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基、三氟甲基。

本发明中的上述通式(1)、通式(1a)和通式(1b)是新型化合物。本发明中的通式(1)所示化合物的药理学上可接受的盐可以列举盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、甲烷磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐等酸加成盐。

附图简单说明

图1是显示试验化合物对小鼠皮肤移植模型的作用的图。

图2是显示试验化合物对小鼠皮肤移植模型的作用的图。

图3是显示试验化合物对小鼠皮肤移植模型的作用的图。

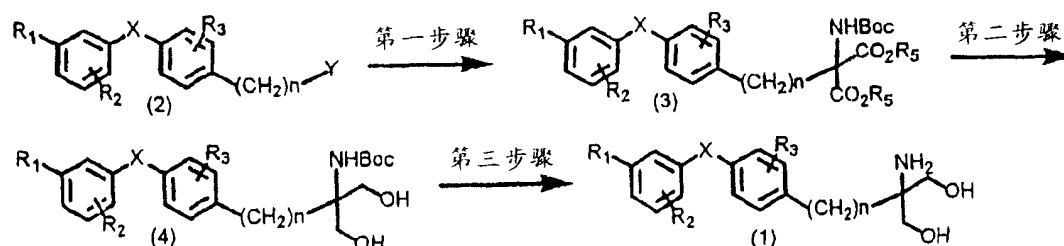
发明最佳实施形态

进而，在本发明的通式(1)中，“卤素原子”表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，“三卤甲基”表示三氟甲基、三氯甲基，“ C_{1-7} 低级烷基”可以列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基等直链或枝化的 C_{1-7} 烃基。“也可以有取代基的苯氧基”可以列举苯环上的任意位置有氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤素原子、三氟甲基、 C_{1-4} 低级烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基者。“芳烷基”、“芳烷氧基”的“芳烷基”可以列举苄基、二苄甲基、苯乙基和苯丙基。“芳烷氧基”中的“芳烷基”还可以是萘甲基。进而，“ C_{1-4} 低级烷氧基”、“ C_{1-4} 低级烷硫基”、“ C_{1-4} 低级烷基亚磺酰基”、“ C_{1-4} 低级烷基磺酰基”等的低级烷基表示例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基等直链或枝化的 C_{1-4} 烃基，“也可以有取代基

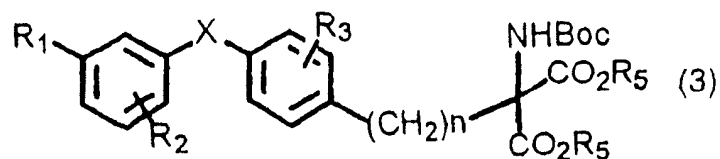
的芳烷基”可以列举苯环上的任意位置有氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等卤素原子、三氟甲基、 C_{1-4} 低级烷基、 C_{1-4} 低级烷氧基者。

按照本发明，上述通式(1)所示化合物可以经由诸如以下所示的路线制造：

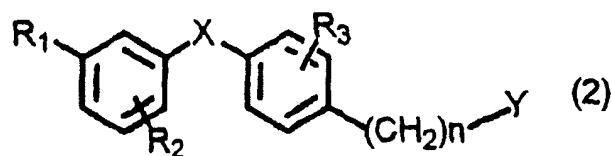
合成路线1



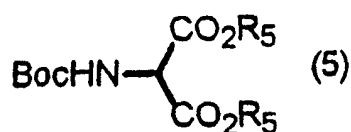
在合成路线1中，通式(3)所示化合物



式中， R_5 表示 C_{1-4} 低级烷基，Boc表示叔丁氧羰基， R_1 、 R_2 、 R_3 、X和n如上所述，可通过使通式(2)所示化合物



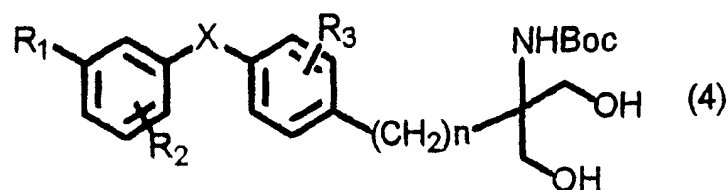
式中，Y表示氟原子、溴原子、碘原子， R_1 、 R_2 、 R_3 、X和n如上所述，与通式(5)所示化合物



式中, R_5 和 Boc 如上所述, 在碱存在下相互作用来制造 (第一步骤)。

反应可以用甲醇、乙醇、1,4-二噁烷、二甲基亚砜 (DMSO)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF) 等作为反应溶剂, 在氢化钠、氢化钾、醇钠、醇钾等无机碱的存在下, 作为反应温度在 0°C -加热回流下、较好 80°C - 100°C 进行。

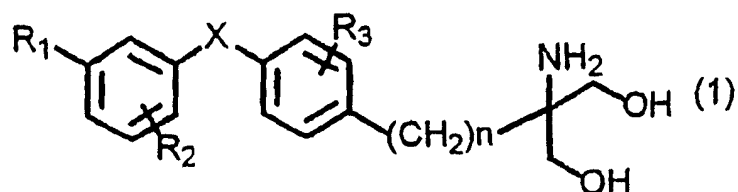
在合成路线 1 中, 通式 (4) 所示化合物



式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 、Boc 和 n 如上所述, 可以通过使以上式 (3) 所示化合物还原来制造 (第二步骤)。

反应可以用硼烷 (BH_3) 或 9-硼杂双环 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN) 等烷基硼烷衍生物、氢化二异丁基铝 ($(i\text{Bu})_2\text{AlH}$)、硼氢化钠 (NaBH_4)、氯化铝锂 (LiAlH_4) 等金属氢络合物、较好硼氢化锂, 用 THF 或乙醇、甲醇等作为反应溶剂, 在反应温度为 0°C -加热回流下、较好在常温下进行。

在合成路线 1 中, 通式 (1) 所示化合物

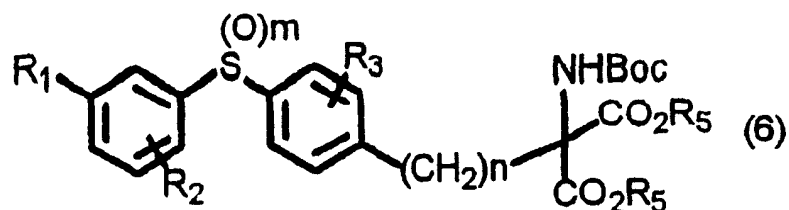


式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 和 n 如上所述, 可通过使以上通式 (4) 所示化合物发生酸分解来制造 (第三步骤)。

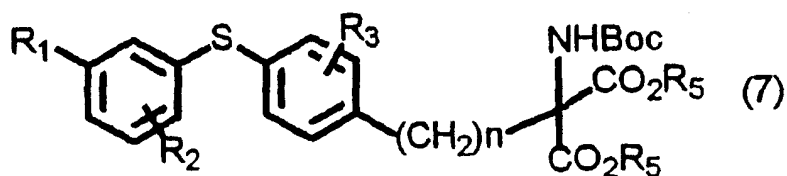
反应可以在乙酸、盐酸、氢溴酸、甲烷磺酸、三氟乙酸等无机酸或有机酸中、或在与甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷、乙酸乙酯等有机溶剂的混合溶液中起作用、在反应温度为 0°C -常温下进行。

进而, 以上通式 (3) 中 X 为 SO 、 SO_2 的化合物, 即通式 (6) 所示

化合物



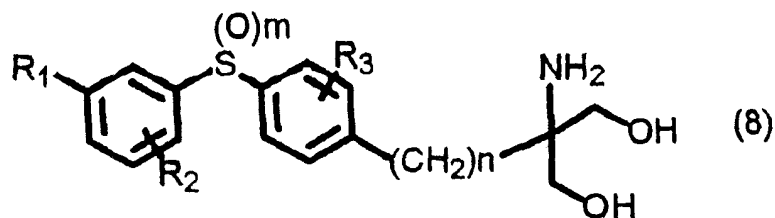
式中， m 表示1或2， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、Boc和 n 如上所述，也可以通过使通式(7)所示化合物氧化来制造



式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、Boc和 n 如上所述。

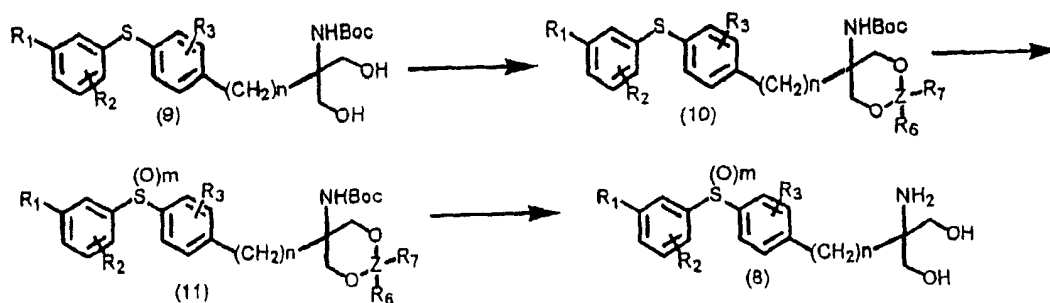
反应可以用1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、二氯甲烷、氯仿等作为反应溶剂，用高锰酸钾或间氯过苯甲酸、过氧化氢作为氧化剂，在 0°C -加热回流下、较好在常温下进行。

通式(1)的化合物中 X 为 SO 、 SO_2 的化合物即通式(8)所示化合物

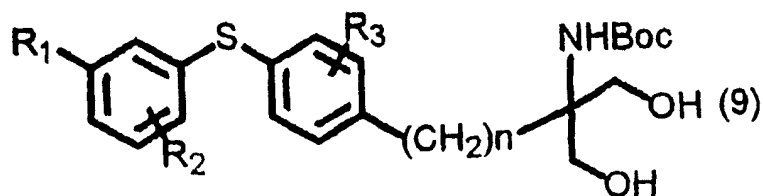


式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、Boc、 m 和 n 如上所述，也可以用以下合成路线来制造

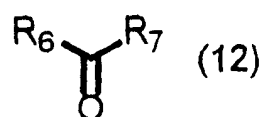
合成路线2



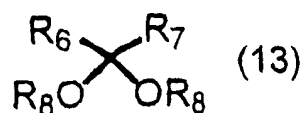
即，通过使通式(9)所示化合物



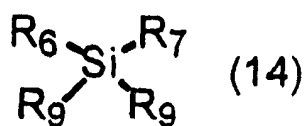
式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、Boc 和 n 如上所述，与通式(12)所示化合物



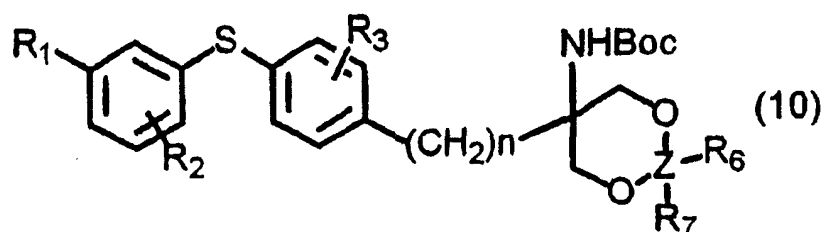
式中， R_6 、 R_7 相同或不同，表示氢原子、 C_{1-4} 低级烷基，或通式(13)所示化合物



式中， R_8 表示 C_{1-4} 低级烷基， R_6 和 R_7 如上所述，或通式(14)所示化合物起作用



式中， R_9 表示氯原子、三氟甲烷磺酰氧基， R_6 和 R_7 如上所述，就可以制造通式(10)所示化合物

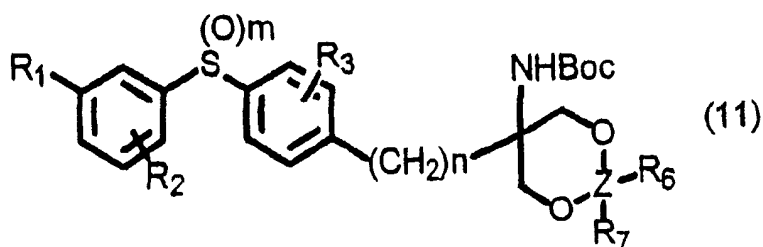


式中， Z 表示碳原子、硅原子， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 Boc 和 n 如上所述。

通式(9)所示化合物与通式(12)或通式(13)所示化合物的反应可以在氯化锌等路易斯酸存在下、或樟脑磺酸、对甲苯磺酸、吡啶、对甲苯磺酸等酸催化剂的存在下，无溶剂或用DMF、THF、二氯甲烷作为反应溶剂，在反应温度为常温-100℃进行。

此外，与通式(14)的反应可以在三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、咪唑等碱的存在下，用DMF、THF、二氯甲烷、氯仿、乙腈作为反应溶剂，在0℃-100℃的反应温度进行。

在合成路线2中，通式(11)所示化合物



式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 Z 、 Boc 、 m 和 n 如上所述，可以通过使以上通式(10)所示化合物氧化来制造。

反应可以用1,4-二噁烷、DMSO、DMF、THF、二氯甲烷、氯仿等作

为反应溶剂，用高锰酸钾、间氯过苯甲酸、过氧化氢作为氧化剂，在 0℃-加热回流下、较好在常温下进行。

在合成路线 2 中，所述通式 (8) 所示化合物可以通过使所述通式 (11) 所示化合物酸分解或者脱甲硅烷基化后酸分解来制造。

反应可以在乙酸、盐酸、氢溴酸、甲烷磺酸、三氟乙酸等无机酸或有机酸中，或与甲醇、乙醇、THF、1,4-二噁烷、乙酸乙酯等有机溶剂的混合溶液中进行，在 0℃-常温下的反应温度进行。

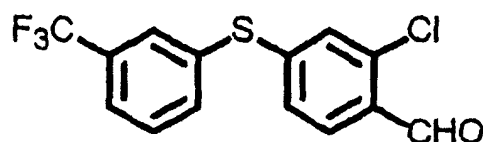
进而，在通式 (11) 的 Z 为硅原子的情况下，也可以用 THF、DMF、1,4-二噁烷等作为溶剂，在 0℃-常温下与氟化钾、氟化铯、氟化四丁铵作用后进行上述酸分解反应来合成。

实施例

以下用具体例说明本发明，但本发明不受这些具体例限定。

参考例 1

2-氯-4-[3-(三氟甲基)苯硫基]苯甲醛

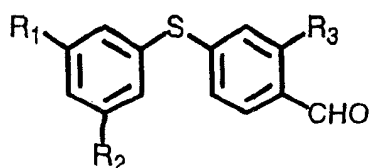


向 2-氯-4-氟苯甲醛 (1.15 g)、3-(三氟甲基)苯硫酚 (1.33 g) 的 DMF (20 mL) 溶液中添加碳酸钾 (2.76 g)，在 120℃ 加热搅拌 1 小时。反应液倾入水中、用乙酸乙酯萃取，依次用水、饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=10:1) 精制。得到目的物 (1.96 g)，呈淡黄色油状物。

参考例 2-9

以下用各种苯硫酚和醛按照与上述同样的方法合成了表 1 中所示化合物。

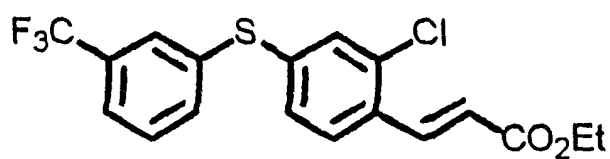
表 1



参考例	R1	R2	R3	参考例	R1	R2	R3
2	CF ₃	H	H	6	MeO	H	H
3	CF ₃	H	CF ₃	7	MeO	H	Cl
4	CF ₃	CF ₃	H	8	MeO	H	CF ₃
5	CF ₃	CF ₃	Cl	9	Cl	Cl	H

参考例 10

2'-氯-4'-[3-(三氟甲基)苯硫基]肉桂酸乙酯

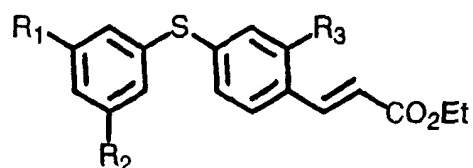


在氩气流下、在 0℃、向二乙腈酰基乙酸乙酯 (1.35 mL) 的 THF (30 mL) 溶液中添加 60% 氢化钠 (272 mg)、搅拌 30 分钟后滴加参考例 1 的化合物 (1.96 g) 的 THF (15 mL) 溶液。在同温度搅拌 2 小时后加水、用乙酸乙酯萃取, 依次用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 10:1) 精制。得到目的物 (1.72 g), 呈无色油状物。

参考例 11-18

用参考例 2-9 的化合物, 按照与上述同样的方法, 合成了表 2 中所示化合物。

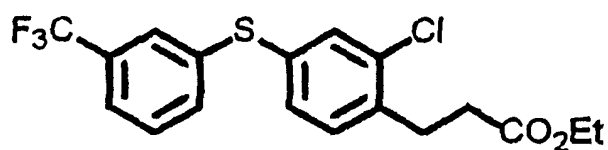
表 2



参考例	R1	R2	R3	参考例	R1	R2	R3
11	CF ₃	H	H	15	MeO	H	H
12	CF ₃	H	CF ₃	16	MeO	H	Cl
13	CF ₃	CF ₃	H	17	MeO	H	CF ₃
14	CF ₃	CF ₃	Cl	18	Cl	Cl	H

参考例 19

2'-氯-4'-(3-三氟甲基苯硫基)二氢肉桂酸乙酯

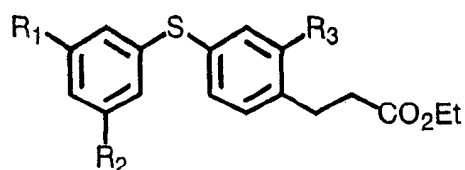


将参考例 10 的化合物 (1.72 g) 溶解于乙醇 (70 mL) 中, 在 0℃ 搅拌下添加氯化铍 (703 mg)。少量分批添加硼氢化钠 (673 mg) 之后在同温度搅拌 1 小时、在室温搅拌 3 小时。向反应液中加冰水、析出的不溶无机残渣用硅藻土 (celite) 滤出, 用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤后、用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 得到目的物 (1.50 g), 呈无色油状物。

参考例 20-25

用参考例 11、12、14-17 的化合物, 按照与上述同样的方法, 合成了表 3 中所示化合物。

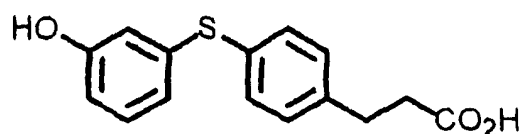
表 3



参考例	R1	R2	R3	参考例	R1	R2	R3
20	CF ₃	H	H	23	MeO	H	H
21	CF ₃	H	CF ₃	24	MeO	H	Cl
22	CF ₃	CF ₃	Cl	25	MeO	H	CF ₃

参考例 26

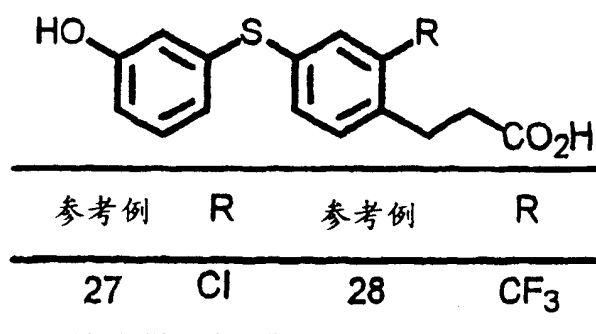
4'-（3-羟基苯硫基）二氢肉桂酸



在氩气气流下，向参考例 23 的化合物（3.20 g）的二氯甲烷（50 mL）溶液中添加 1 mol/L 三溴化硼/二氯甲烷溶液（20 mL），原样搅拌 8 小时直至达到室温。向反应液中加水后用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂、残渣用硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯=2:1）精制。得到目的物（2.00 g），呈无色粉末。

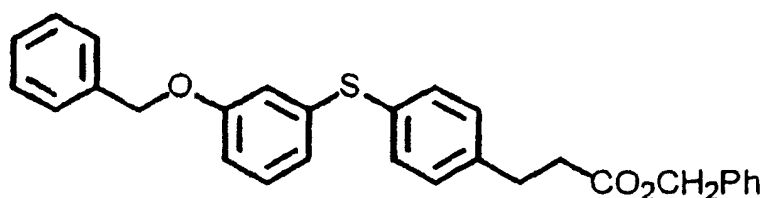
参考例 27-28

用参考例 24 和 25 的化合物，同上述参考例 26 一样反应，合成了以下所示化合物。



参考例 29

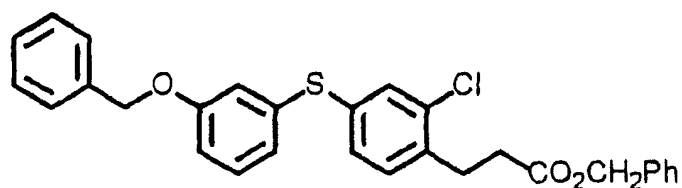
4'- (3-苄氧基苯硫基) 二氢肉桂酸苄酯



参考例 26 的化合物 (2.00 g) 溶解于 DMF (30 mL) 中之后添加苄基溴 (2.4 mL)、碳酸钾 (2.00 g)、在 60℃ 搅拌 2 小时。向反应液中加入水、用乙酸乙酯萃取后、依次用水、饱和食盐水洗涤、用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂、残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯 = 5:1) 精制。得到目的物 (2.29 g), 呈无色油状物。

参考例 30

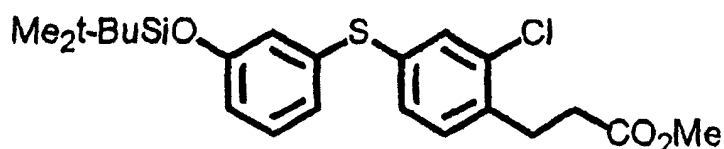
4'- (3-苄氧基苯硫基) -2'-氯二氢肉桂酸苄酯



用参考例 27 的化合物, 同以上参考例 29 一样进行, 得到目的物, 呈黄色油状物。

参考例 31

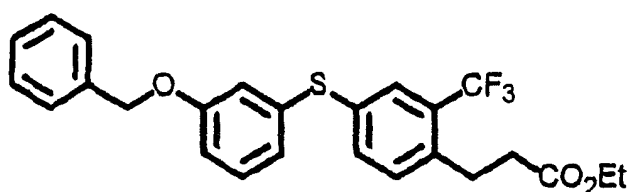
4'-[3-(叔丁基·二甲基甲硅烷氧基)苯硫基]-2'-氯二氢肉桂酸甲酯



向参考例 27 的化合物 (6.20 g) 的甲醇 (70 mL) 溶液中滴加亚硫酸二氯之后, 回流 1 小时。减压蒸出溶剂, 得到无色油状物 (5.80 g) 的甲酯衍生物。在 0℃ 向这种酯 (5.80 g) 的 DMF (80 mL) 溶液中添加咪唑 (1.57 g)、叔丁基·二甲基·氯甲硅烷 (3.47 g), 搅拌 7 小时直至达到室温。向反应液中加入水、用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂、残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=5:1) 精制。得到目的物 (7.26 g), 呈无色油状物。

参考例 32

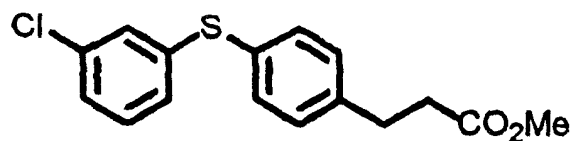
4'-(3-苄氧基苯硫基)-2'-三氟甲基二氢肉桂酸乙酯



用参考例 28 的化合物的乙醇溶液, 同参考例 31 一样, 合成了乙酯后, 继续进行同参考例 29 一样的操作, 得到目的物, 呈淡黄色油状物。

参考例 33

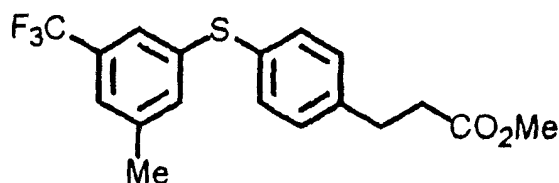
4'-(3-氯苯硫基)二氢肉桂酸甲酯



在氩气气流下，将参考例 18 的化合物 (3.60 g) 溶解于甲醇 (50 mL) 中，在 10℃ 搅拌，添加锰 (500 mg)。在同温度搅拌 1 小时后，进一步添加锰 (250 mg)、搅拌 3 小时。向反应液中加稀盐酸、用乙酸乙酯萃取、依次用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，得到目的物 (3.13 g)，呈淡黄色油状物。

参考例 34

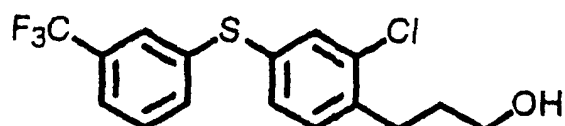
4'-(3-三氟甲基-5-甲基苯硫基)二氢肉桂酸甲酯



用参考例 13 的化合物，按照与上述参考例 33 同样的方法、得到目的物，呈无色油状物。

参考例 35

2'-氯-4'-(3-三氟甲基苯硫基)二氢肉桂醇



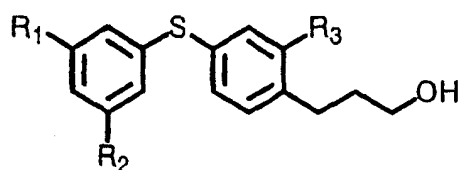
将参考例 19 的化合物 (1.50 g) 溶解于 THF (30 mL) 中，在 0℃ 搅拌下，添加氢化铝锂 (200 mg)。30 分钟后，加 20% NaOH 水溶液，用硅藻土 (celite) 滤去析出的不溶无机残渣，用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，得

到目的物 (1.38 g), 呈无色油状物。

参考例 36-45

用参考例 20-22、24、29-34 的化合物, 按照与上述参考例 35 同样的方法, 合成了表 4 中所示化合物。

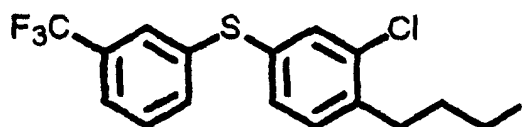
表 4



参考例	R1	R2	R3	参考例	R1	R2	R3
36	CF ₃	H	H	41	PhCH ₂ O	H	H
37	CF ₃	H	CF ₃	42	PhCH ₂ O	H	Cl
38	CF ₃	CF ₃	Cl	43	PhCH ₂ O	H	CF ₃
39	CF ₃	Me	H	44	t-BuMe ₂ SiO	H	Cl
40	MeO	H	Cl	45	Cl	H	H

参考例 46

2'-氯-4'-(3-三氟甲基苯硫基)二氢肉桂基碘

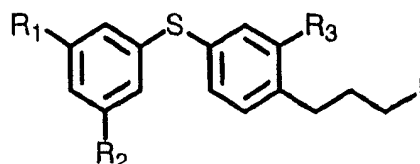


将参考例 35 的化合物 (1.38 g) 溶解于 THF (20 mL) 中, 在 0℃ 搅拌下添加咪唑 (545 mg)、三苯膦 (2.10 g)、碘 (2.00 g)。在同温度搅拌 2 小时、在室温搅拌 1.5 小时后, 追加咪唑 (160 mg)、三苯膦 (600 mg)、碘 (500 mg)。原样搅拌过液, 然后向反应液中加水、然后加硫代硫酸钠、用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=50:1) 精制。得到目的物 (1.55 g), 呈无色油状物。

参考例 47-56

用参考例 36-45 的化合物, 按照与上述参考例 46 同样的方法, 合成了表 5 中所示化合物。

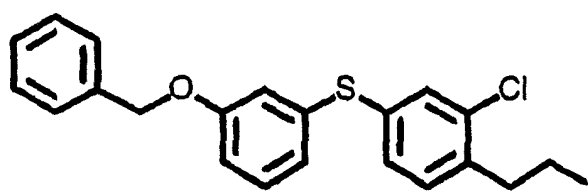
表 5



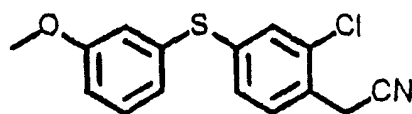
参考例	R1	R2	R3	参考例	R1	R2	R3
47	CF ₃	H	H	52	PhCH ₂ O	H	H
48	CF ₃	H	CF ₃	53	PhCH ₂ O	H	Cl
49	CF ₃	CF ₃	Cl	54	PhCH ₂ O	H	CF ₃
50	CF ₃	Me	H	55	t-BuMe ₂ SiO	H	Cl
51	MeO	H	Cl	56	Cl	H	H

参考例 57

4'- (3-苄氧基苯硫基) -2'-氯苯乙基碘

参考例 57-1

2'-氯-4'-(3-甲氧基苯硫基)苄基腈

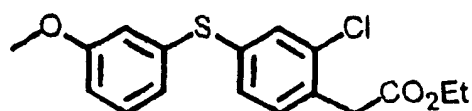


与参考例 35 同样处理参考例 7 的化合物, 得到醇衍生物后, 使醇

(5.64 g) 溶解于二氯甲烷 (100 mL) 中, 滴加三溴化磷 (2.25 mL)。在室温搅拌 1 小时后加冰水、用乙酸乙酯萃取, 然后依次用水、饱和食盐水洗涤、用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂, 得到淡黄色油状物。所得到的油状物、氰化钾 (1.56 g) 的 DMSO (25 mL)、水 (10 mL) 溶液在 90℃ 搅拌 5 小时。向反应液中加水、用乙酸乙酯萃取, 然后依次用水、饱和食盐水洗涤、用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂、残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=10:1) 精制。得到所希望的氰化物 (3.81 g), 呈淡黄色油状物。

参考例 57-2

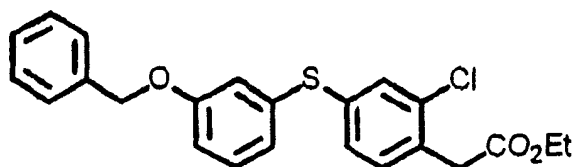
2'-氯-4'-(3-甲氧基苯硫基) 苯乙酸乙酯



上述氰化物 (3.81 g)、氢氧化钾 (3.68 g) 的乙醇 (80 mL)、水 (10 mL) 溶液加热回流 6 小时。冷却后滤去不溶物, 滤液用稀盐酸中和。用乙酸乙酯萃取后, 用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。向蒸出溶剂得到的残渣中加入乙醇 (50 mL)、亚硫酸二氯 (2 mL), 在室温搅拌 1 小时后蒸出溶剂。残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=10:1) 精制。得到所希望的乙酯形式 (3.89 g), 呈无色油状物。

参考例 57-3

4'-(3-苄氧基苯硫基)-2'-氯苯乙酸乙酯



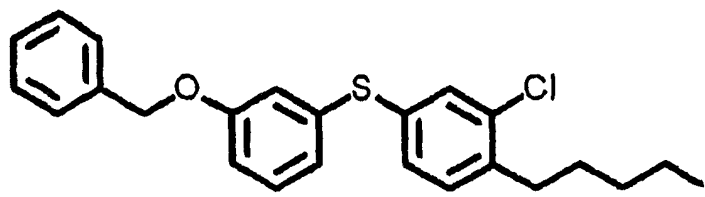
上述乙酯同参考例 26 一样处理后, 像参考例 57-2 一样进行生成乙酯, 然后同参考例 29 一样进行处理, 得到苄基醚。

4'-(3-苄氧基苯硫基)-2'-氯苯乙基碘

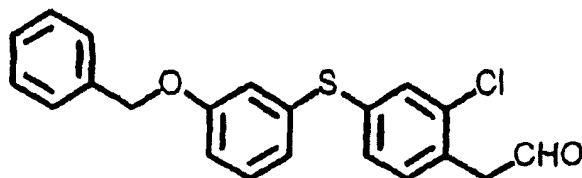
以上述参考例 57-3 的化合物为原料, 同参考例 35 一样反应, 得到 4'-(3-苄氧基苯硫基)-2'-氯苯乙醇后, 同参考例 46 一样进行反应, 得到目的物, 呈无色油状物。

参考例 58

1-(3-苄氧基苯硫基)-3-氯-4-碘丁基苯

参考例 58-1

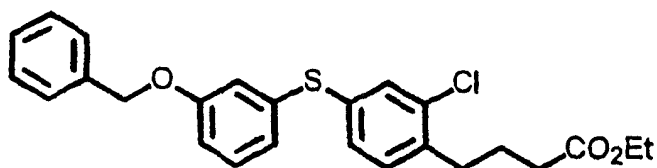
4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯乙醛



参考例 57-3 的化合物用碱水解后, 与 N, O-二甲基羟胺缩合得到酰胺形式后, 同参考例 35 一样进行还原, 得到醛形式, 呈黄色油状物。

参考例 58-2

4-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]丁酸乙酯



上述参考例 58-1 的化合物同参考例 10 一样处理, 然后同参考例

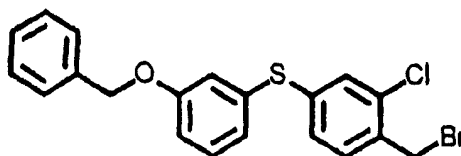
19 一样处理，得到所希望的丁酸乙酯衍生物。

1-(3-苄氧基苯硫基)-3-氯-4-碘苄基苯

以上述参考例 58-2 的化合物为原料，同参考例 57 一样反应，得到目的物，呈无色油状物。

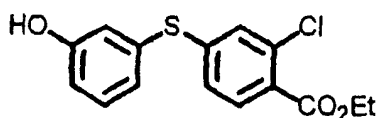
参考例 59

4'-(3-苄氧基苯硫基)-2'-氯苄基溴



参考例 59-1

2-氯-4-(3-羟基苯硫基)苯甲酸乙酯



用 2-氯-4-氟苄腈代替 2-氯-4-氟苯甲醛，同参考例 1 一样反应，得到 2-氯-4-(3-甲氧基苯硫基)苄腈后，按照与参考例 57-2 同样的方法反应、水解，随后按照与参考例 26 同样的方法使甲氧基分解后进行酯化，得到目的物，呈黄色油状物。

参考例 59-2

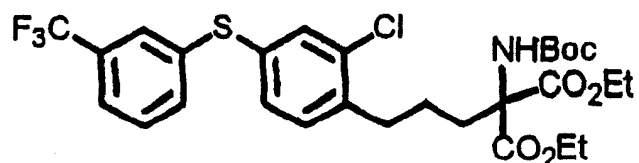
4'-(3-苄氧基苯硫基)-2'-氯苄基溴

参考例 59-1 的化合物同参考例 29 一样进行苄基醚化，然后同参考例 35 一样反应，转化成醇衍生物。随后，用四溴化碳代替碘进行与参考例 46 同样的反应，得到目的物，呈无色油状物。

实施例 1

2-叔丁氧羰基氨基-5-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]-2-

乙氧羰基戊酸乙酯



在氩气气流下,在室温下,向 2-叔丁氧羰基氨基丙二酸二乙酯(1.3 mL)的 THF (35 mL)、DMF (4 mL) 溶液中添加叔丁醇钠(490 mg)。在 80℃ 搅拌 20 分钟后回到室温,滴加参考例 46 的化合物(1.55 g)的 THF (5 mL) 溶液。然后,加热回流 5 小时,将反应液倾入冰水中、用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤后、用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂、残渣用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=5:1)精制。得到目的物(1.87 g),呈无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.36(6H, m), 1.42(9H, s), 1.45-1.53(2H, m), 2.37(2H, br), 2.74(2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.23(4H, m), 5.94(1H, s), 7.16-7.21(2H, m), 7.36-7.56(5H, m)。

实施例 2-13

用参考例 47-58 的化合物,按照与上述实施例 1 同样的方法,合成了表 6 中所示化合物。

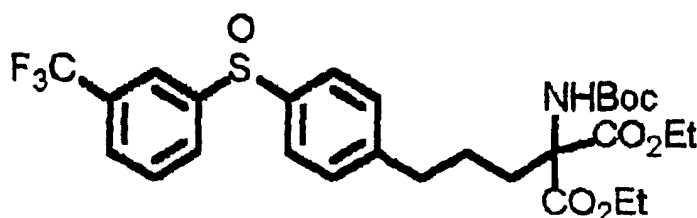
表 6

实施例	R1	R2	R3	n	收率 (%)	性状
2	CF ₃	H	H	3	90	无色油状物
3	CF ₃	H	CF ₃	3	53	淡黄色油状物
4	CF ₃	CF ₃	Cl	3	66	无色油状物
5	CF ₃	Me	H	3	100	无色油状物
6	MeO	H	Cl	3	87	无色油状物
7	PhCH ₂ O	H	H	3	-	无色油状物
8	PhCH ₂ O	H	Cl	2	100	淡黄色油状物
9	PhCH ₂ O	H	Cl	3	100	无色油状物
10	PhCH ₂ O	H	Cl	4	100	无色油状物
11	PhCH ₂ O	H	CF ₃	3	100	无色油状物
12	t-BuMe ₂ SiO	H	Cl	3	-	无色油状物
13	Cl	H	H	3	82	无色油状物

- 与下一步骤合并列于表7中。

实施例 14

2-叔丁氧羰基氨基-2-乙氧羰基-5-[4-(3-三氟甲基苯基亚磺酰基)苯基]戊酸乙酯



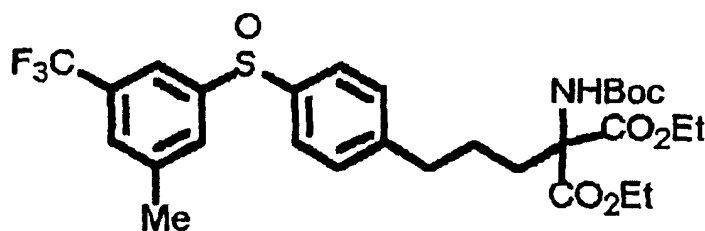
将实施例 2 的化合物 (1.50 g) 溶解于二氯甲烷 (80 mL) 中, 在 0℃ 搅拌下, 每批少量分批添加间氯过苯甲酸 (450 mg)。在同温度搅

拌 1 小时、在室温搅拌 2 小时后，向反应液中加水、用乙酸乙酯萃取后，依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤、用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂，残渣用硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯=1:1）精制。得到目的物（1.10 g），呈黄色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.21 (6H, m), 1.40 (9H, s), 1.44-1.52 (2H, m), 2.30 (2H, br), 2.66 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.14-4.22 (4H, m), 5.91 (1H, br), 7.27 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.95 (1H, s)。

实施例 15

2-叔丁氧羰基氨基-5-[4-(3-三氟甲基-5-甲基苯基亚磺酰基)苯基]-2-乙氧羰基戊酸乙酯



用实施例 5 的化合物，与上述实施例 14 同样进行，得到目的物，呈无色油状物。

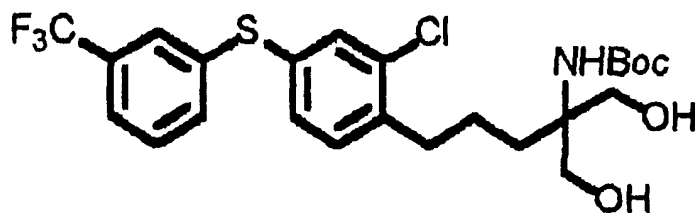
FABMS : 600 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.22 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.46-1.50 (2H, m), 2.31 (2H, br), 2.45 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 4.14-4.22 (4H, m), 5.92 (1H, br s), 7.27 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.70 (1H, s)。

实施例 16

2-叔丁氧羰基氨基-2-[2-氯-4-(3-三氟甲基苯硫基)苯基]丙基

-1, 3-丙二醇



将实施例 1 的化合物 (1.87 g) 溶解于 THF (30 mL) 中, 在 0℃ 搅拌下加硼氢化锂 (675 mg)。随后添加乙醇 (5 mL)、边徐徐升温到室温边搅拌过夜, 然后向反应液中加入冰水, 减压蒸出有机溶剂。向残渣中加入 10% 柠檬酸水调至 pH3 后、用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤后、用无水硫酸钠干燥、减压蒸出溶剂。残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=1:1) 精制, 得到目的物 (1.10 g), 呈无色油状物。

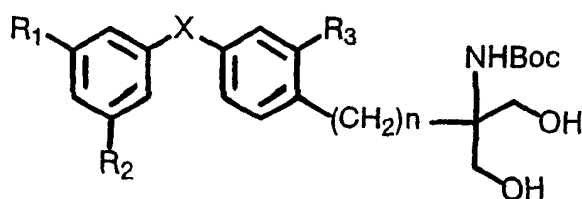
FABMS : 520 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.62-1.65 (4H, m), 2.72 (2H, br), 3.31 (2H, br), 3.57-3.62 (2H, m), 3.81-3.85 (2H, m), 4.93 (1H, s), 7.20-7.27 (3H, m), 7.38-7.55 (4H, m)。

实施例 17-30

用实施例 2-15 的化合物, 按照与上述实施例 16 同样的方法, 合成了表 7 中所示化合物。

表 7

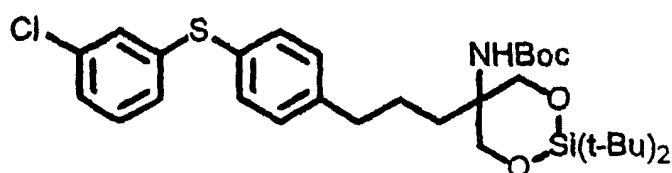


实施例	R1	R2	R3	X	n	收率 (%)	性状
17	CF ₃	H	H	S	3	89	无色粉末
18	CF ₃	H	H	SO	3	71	无色无定形物
19	CF ₃	H	CF ₃	S	3	51	无色油状物
20	CF ₃	CF ₃	Cl	S	3	66	无色无定形物
21	CF ₃	Me	H	S	3	81	无色粉末
22	CF ₃	Me	H	SO	3	65	无色粉末
23	MeO	H	Cl	S	3	56	无色油状物
24	PhCH ₂ O	H	H	S	3	(45)	无色油状物
25	PhCH ₂ O	H	Cl	S	2	41	无色油状物
26	PhCH ₂ O	H	Cl	S	3	65	无色油状物
27	PhCH ₂ O	H	Cl	S	4	76	无色油状物
28	PhCH ₂ O	H	CF ₃	S	3	66	无色油状物
29	t-BuMe ₂ SiO	H	Cl	S	3	(33)	无色油状物
30	Cl	H	H	S	3	41	无色油状物

() 表示从上一步骤算起的总收率。

实施例 31

5-叔丁氧羰基氨基-2, 2-二叔丁基-5-{3-[4-(3-氯苯硫基)苯基]丙基}-1, 3, 2-二氧硅杂环己烷



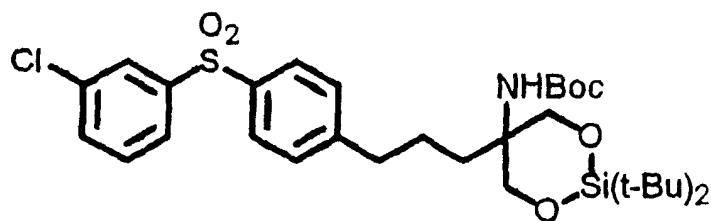
向实施例 30 的化合物 (490 mg)、2, 6-二甲基吡啶 (0.35 mL) 的 DMF (15 mL) 溶液中, 在 0℃ 添加二(三氟甲烷磺酰氧基)·二叔丁基甲硅烷 (0.55 mL)。搅拌 5 小时直至室温后, 将反应液倾入冰水

中、用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和食盐水洗涤后、用无水硫酸钠干燥、减压蒸出溶剂。残渣用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=8:1)精制,得到目的物(630 mg),呈无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05(9H, s), 1.06(9H, s), 1.43(9H, s), 1.57-1.62(4H, m), 2.58(2H, br), 3.89(2H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.22(2H, d, $J=10.7\text{Hz}$), 4.92(1H, br s), 7.09-7.20(6H, m), 7.34(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$)。

实施例 32

5-叔丁氧羰基氨基-2,2-二叔丁基-5-[3-[4-(3-氯苯磺酰基)苯基]丙基]-1,3,2-二氧硅杂环己烷

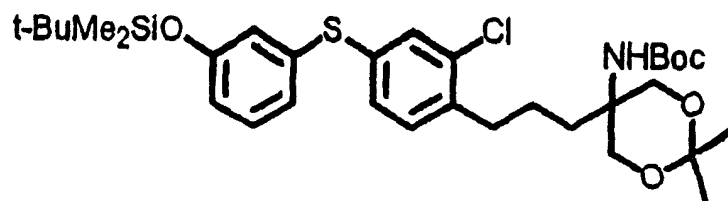


用上述实施例 31 的化合物,同实施例 14 一样进行氧化,得到目的物,呈无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.04(9H, s), 1.05(9H, s), 1.41(9H, s), 1.55-1.57(4H, m), 2.63(2H, br), 3.86(2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.19(2H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 4.92(1H, br), 7.29(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.50-7.53(1H, m), 7.80-7.85(1H, m), 7.84(2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.91-7.92(1H, m)。

实施例 33

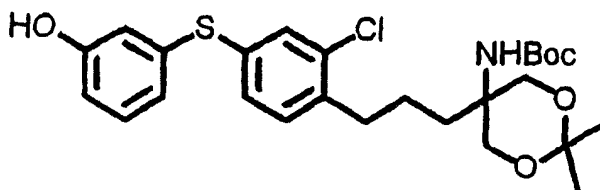
5-叔丁氧羰基氨基-5-[4-(3-叔丁氧基·二甲基甲硅烷氧基苯磺基)-2-氯苯基]丙基-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷



向实施例 29 的化合物 (1.88 g) 的 DMF (30 mL) 溶液中添加 2, 2-二甲氧基丙烷 (2.5 mL)、对甲苯磺酸 (100 mg), 在 80℃ 加热搅拌 5 小时。将反应液倾入水中、用乙酸乙酯萃取后依次用水、饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥、减压蒸出溶剂后, 残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=3: 1) 精制, 得到目的物 (1.11 g), 呈无色粉末。

实施例 34

5-叔丁氧羰基氨基-5-[2-氯-4-(3-羟基苯硫基)苯基]丙基-2, 2-二甲基-1, 3-二氧杂环己烷

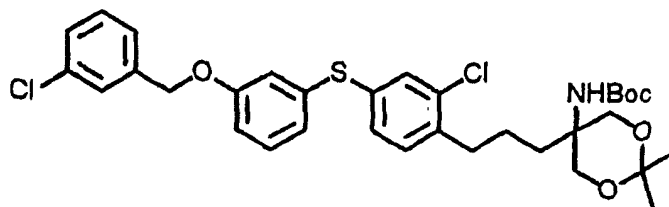


向上述实施例 33 的化合物 (1.10 g) 的 THF (20 mL) 溶液中添加 1 mol/L 氟化四丁铵/THF 溶液 (5 mL)。10 分钟后, 将反应液倾入水中、用乙酸乙酯萃取、依次用水、饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥、减压蒸出溶剂后, 得到目的物 (900 mg), 呈无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.39 (9H, s), 1.40 (3H, s), 1.41 (3H, s), 1.60 (4H, br s), 2.78 (2H, br s), 3.64 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.83 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.89 (1H, br), 7.27 (1H, br), 6.53 (1H, br), 6.65 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.11-7.16 (2H, m), 7.26-7.28 (1H, m), 7.45 (1H, br s)。

实施例 35

5-叔丁氧羰基氨基-5-[2-氯-4-(3-(3-氯苄氧基)苯硫基)苯基]丙基-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷

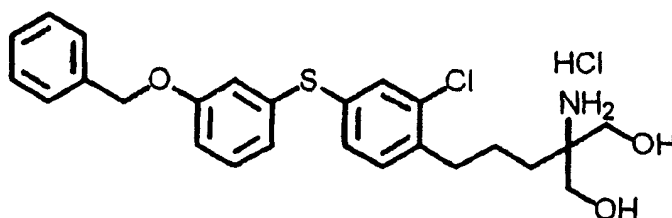


向实施例 34 的化合物 (500 mg) 的 DMF (10 mL) 溶液中添加碳酸钾 (500 mg)、间氯苄基溴 (0.16 mL)，在 70℃ 搅拌 1 小时。将反应液倾入水中、用乙酸乙酯萃取、依次用水、饱和食盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥、减压蒸出溶剂后、残渣用硅胶柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯=3:1) 精制，得到目的物 (520 mg)，呈无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3H, s), 1.42 (12H, s), 1.53-1.56 (2H, m), 1.76 (2H, br), 2.69 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.65 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.88 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.88 (1H, br), 4.99 (2H, s), 6.86 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.92-6.95 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.21-7.32 (5H, m), 7.40 (1H, s)。

实施例 36

2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]丙基-1,3-丙二醇·盐酸盐



向实施例 26 的化合物 (6.91 g) 的甲醇 (150 mL) 溶液中添加含有 3 mol/L 盐酸的乙酸乙酯 (100 mL)，在室温搅拌 1 小时。减压蒸

出溶剂、向残渣中添加二氯甲烷: 甲烷=1: 5 的混合液、将结晶滤出。干燥后, 得到目的物 (5.75 g), 呈无色粉末。

FABMS: 458([M+H]⁺)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.57(4H, br s), 2.64(2H, br s), 3.36-3.46(4H, m), 5.09(2H, s), 5.31(2H, t, J=4.9Hz), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 6.95(1H, t, J=2.0Hz), 6.99(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.23(1H, dd, J=7.8Hz, 2.0Hz), 7.29(8H, m), 7.70(3H, br s)。

熔点 132-133℃ (EtOH-iPr₂O)

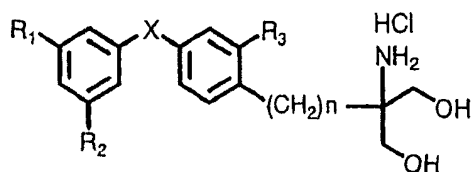
元素分析值 (%) : C₂₅H₂₈ClNO₃S · HCl

	C	H	N
计算值:	60.72	5.91	2.83
实测值:	60.71	5.85	2.91。

实施例 37-45

用实施例 16-24 的化合物, 按照与上述实施例 36 同样的方法, 合成了表 8 中所示化合物。

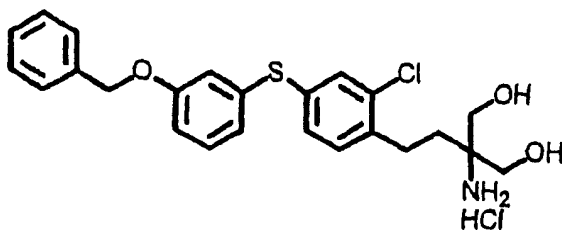
表 8



实施例	R1	R2	R3	X	n	收率(%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	熔点℃
37	CF ₃	H	H	S	3	94	无色粉末	386	140-143
38	CF ₃	H	H	SO	3	97	无色无定形	402	
39	CF ₃	H	Cl	S	3	93	无色粉末	420	194-197
40	CF ₃	H	CF ₃	S	3	83	无色粉末	453	107-112
41	CF ₃	CF ₃	Cl	S	3	93	无色粉末	488	159-162
42	CF ₃	Me	H	S	3	86	无色粉末	400	117-119
43	CF ₃	Me	H	SO	3	88	无色无定形	416	
44	MeO	H	Cl	S	3	90	黄色粉末	382	98-100
45	PhCH ₂ O	H	H	S	3	100	无色粉末	424	97-100

实施例 46 黄色粉末

2-氨基-2-[4-(3-苄氧基苯硫基)-2-氯苯基]乙基-1,3-丙二醇·盐酸盐



用实施例 25 的化合物、按照与实施例 36 同样的方法，得到目的物，呈无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.75-1.79 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.40 (2H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.8Hz), 6.96 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.26 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.30-7.42 (8H, m), 7.82 (3H, br)。

FABMS: 444 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

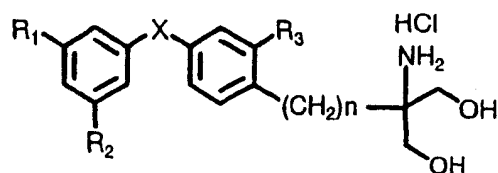
熔点 143-145°C (EtOH- $i\text{Pr}_2\text{O}$)

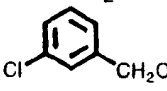
元素分析值 (%) : $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$

	C	H	N
计算值:	60.00	5.66	2.92
实测值:	59.88	5.61	2.97。

实施例 47-51

用实施例 27、28、30、32、35 的化合物，按照与上述实施例 36 同样的方法，合成了表 9 中所示化合物。

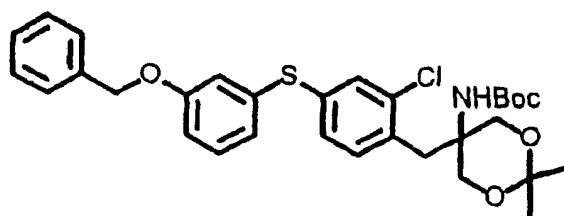


实施例	R1	R2	R3	X	n	收率 (%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	熔点 °C
47	PhCH ₂ O	H	Cl	S	4	88	无色粉末	472	91-93
48	PhCH ₂ O	H	CF ₃	S	3	85	无色粉末	492	86-98
49		H	Cl	S	3	100	无色粉末	492	95-98
50	Cl	H	H	S	3	77	无色粉末	352	122-125
51*	Cl	H	H	SO ₂	3	97	无色粉末	384	171-174

* Bu₄NF 处理后实施

实施例 52

5-叔丁氧羰基氨基-5-[2-氯-4-(3-苄氧基苯硫基)苯基]甲基-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷

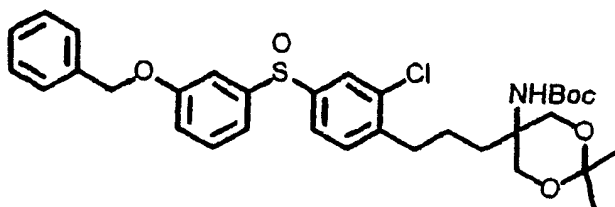


用参考例 59 的化合物、按照与实施例 1 同样的方法合成酯衍生物，然后用与实施例 16 同样的方法转化成二醇衍生物。然后按照与实施例 35 同样的操作，得到目的物，呈黄色油状物。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.43(6H, s), 1.46(9H, s), 3.23(2H, s), 3.83(2H, d, J=11.7Hz), 3.89(2H, d, J=11.7Hz), 4.84(1H, br s), 5.03(2H, s), 6.91(1H, ddd, J=8.3Hz, 2.4Hz, 1.0Hz), 6.95-6.99(2H, m), 7.12(1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.22-7.41(8H, m)。

实施例 53

5-叔丁氧羰基氨基-5-[2-氯-4-(3-苄氧基苯基亚磺酰基)苯基]丙基-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷

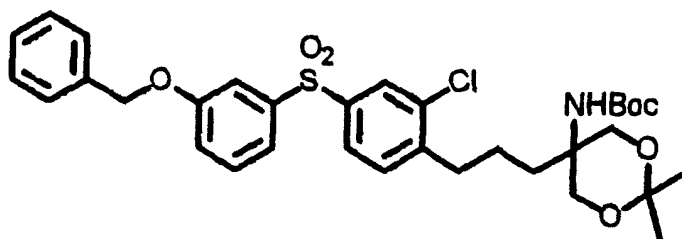


用实施例 26 的化合物, 与实施例 35 同样反应之后, 与实施例 14 同样进行氧化, 得到目的物, 呈无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.40 (3H, s), 1.41 (12H, s), 1.51-1.56 (2H, m), 1.73-1.75 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.64 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.85 (2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.87 (1H, br s), 5.09 (2H, s), 7.05 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.9Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22-7.42 (9H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$)。

实施例 54

5-叔丁氧羰基氨基-5-[2-氯-4-(3-苄氧基苯基磺酰基)苯基]丙基-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷



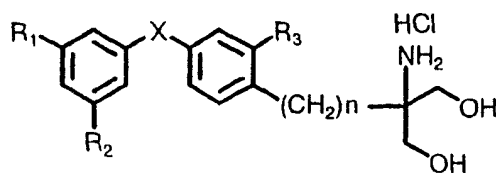
用实施例 53 的化合物, 与实施例 14 同样进行氧化, 得到目的物, 呈无色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.40(3H, s), 1.41(12H, s), 1.53-1.60(2H, m), 1.73-1.75(2H, m), 2.74(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.64(2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 3.84(2H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.87(1H, br s), 5.10(2H, s), 7.15(1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.31-7.53(9H, m), 7.69(1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 2Hz), 7.86(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$).

实施例 55-57

用实施例 52-54 的化合物, 按照与实施例 36 同样的方法, 合成了表 10 中所示化合物。

表 10



实施例	R1	R2	R3	X	n	收率(%)	性状	FABMS [M+H] ⁺	熔点 °C
55	PhCH ₂ O	H	Cl	S	1	86	无色粉末	430	163-165
56	PhCH ₂ O	H	Cl	SO	3	85	淡褐色无定形	474	
57	PhCH ₂ O	H	Cl	SO ₂	3	96	褐色粉末	490	60-62

以下用实验例显示证明本发明化合物的有用性的成绩。

实验例 1 试验化合物对于小鼠宿主对移植片排异反应的抑制作用

参照《移植 (Transplantation)》第 55 卷第 3 期第 578-591 页 (1993 年) 记载的方法进行。从 9-11 周龄 BALB/c 系雄性小鼠 (CLEA Japan 公司、Charles River Japan 公司或 Japan SLC 公司) 采集脾脏。将脾脏置于磷酸缓冲生理食盐水 (PBS (-), 日水制药公司) 或 RPMI-1640 培养基 (GIBCO 工业公司或岩城硝子公司) 中, 使之通过不锈钢筛网、或者先用 2 枚载玻片轻轻碾压然后通过细胞过滤器 (70 μm , Falcon 公司), 制成脾细胞悬浮液。这种脾细胞悬浮液离心分离除去上清液后, 添加氯化铵-Tris 等张缓冲液使红血球溶血。用 PBS (-)

或 RPMI-1640 培养基进行 3 次离心洗涤之后, 悬浮于 RPMI-1640 培养基中。向其中添加丝裂霉素 C (协和发酵公司) 使其最终浓度为 25 $\mu\text{g/mL}$, 在 37℃、5% CO_2 下培养 30 分钟。用 PBS (-) 或 RPMI-1640 培养基进行 3 次离心洗涤后, 悬浮于 RPMI-1640 培养基中使之达到 2.5×10^8 个/mL, 以此作为刺激细胞悬浮液。用 27G 针和微量注射器 (Hamilton 公司) 给 7-9 周龄 C3H/HeN 系雄性小鼠 (CLEA Japan 公司、Charles River Japan 公司或 Japan SLC 公司) 的右后肢爪垫部皮下注射刺激细胞悬浮液 20 μl (5×10^6 个/只)。在正常对照组中只注射 RPMI-1640 培养基。4 日后, 摘除右膝下淋巴结, 用 Mettler AT201 电子天平 (Mettler Toledo 公司) 测定重量。从刺激细胞注射日起直至 3 日后 1 日 1 次共计 4 次连续向腹腔内注射试验化合物。在对照组中注射与试验化合物配制时使用的、组成相同的溶剂。结果列于表 11 中。

表 11

实施例序号	给药量 (mg/kg)	抑制率 (%)	实施例序号	给药量 (mg/kg)	抑制率 (%)
36	0.03	85	45	0.3	101
37	10	92	46	0.3	80
38	10	56	47	0.3	87
39	0.3	83	48	0.3	48
41	3	89	49	0.3	63
42	10	76	51	10	50
43	10	64			

实验例 2 试验化合物对于小鼠迟延型过敏反应的抑制作用

参照《酶学方法 (Methods in Enzymology)》第 300 卷第 345-363 页 (1999 年) 记载的方法进行。将 1-氟-2,4-二硝基苯 (DNFB, Nacalai Tesque 公司) 溶解于丙酮: 橄榄油 (4:1) 混合液中, 使之达到 1% (v/v)。向 6-8 周龄的 BALB/e 系雄性小鼠 (Japan SLC 公司或 Charles River Japan 公司) 的左右后肢爪垫部各涂布 1% DNFB 10 μL , 进行抗原敏化作用。这种抗原敏化作用连续进行 2 日、以此作为第 0

日和第1日。在第5日，用同抗原激惹耳部以引起迟延型过敏反应。首先，用度盘厚度计G（0.01-10 mm，尾崎制作所）测定抗原激惹前的左右耳厚。然后，给药试验化合物。30分钟后，将溶解于丙酮:橄榄油（4:1）混合液中的0.2%（v/v）DNFB溶液10 μ L涂布在右耳表里、进行抗原激惹。左耳只用溶剂激惹。24小时后测定耳厚增加量，并以右耳与左耳的耳厚增加量之差作为各个体的数据。试验化合物溶解或悬浮于超纯水中之后，对小鼠以每10 g体重各0.1 mL的剂量经口给药。在对照组给药超纯水。结果列于表12中。

表 12

实施例序号	给药量 (mg/kg)	抑制率 (%)
36	1	86
37	30	87
39	3	55
49	30	81

实验例 3 试验化合物对小鼠皮肤移植模型的作用

用小鼠皮肤移植模型，探讨了对排异反应的作用。移植实验参照Journal of Experimental Biology第28卷第3期第385-405页（1951年）记载的方法进行。

首先，从DBA/2系雄性小鼠背部剥离皮肤、去除脂肪层和浅层肌膜后，制作成直径8 mm的圆形移植片。然后，用镊子将麻醉的BALB/c系雄性小鼠的背中皮肤镊起、用手术用小刀切开、制作直径约8 mm的圆形移植床。将取自DBA/2小鼠的移植片置于BALB/c小鼠的移植床上，从上向下压紧、并在其上粘贴救急絆创膏。移植6日后取下絆创膏，此后每日观察移植片。以直至移植片完全脱落的日数为存活期，评价化合物的作用。试验化合物溶解于超纯水中，从移植当日算起1日1次经口给药。要说明的是，在对照组中同样给药超纯水。

结果显示于图1-图3中。

如上所述，通式（1）所示的本发明化合物已经在动物实验模型中确认了其有效性。

产业上利用的可能性

如上所述，本发明发现，新型二芳基硫醚衍生物、尤其一个芳基的对位有含氨基丙二醇基的碳链、另一个芳基的间位有取代基的二芳基硫醚衍生物，具有强烈的免疫抑制作用。有这样的免疫抑制作用的化合物可以用来作为脏器移植和骨髓移植中的排异反应的预防或治疗药、自免疫疾病的预防或治疗药、慢性关节风湿的预防或治疗药、牛皮癣或特应性皮炎的预防或治疗药、以及支气管哮喘或花粉症的预防或治疗药。

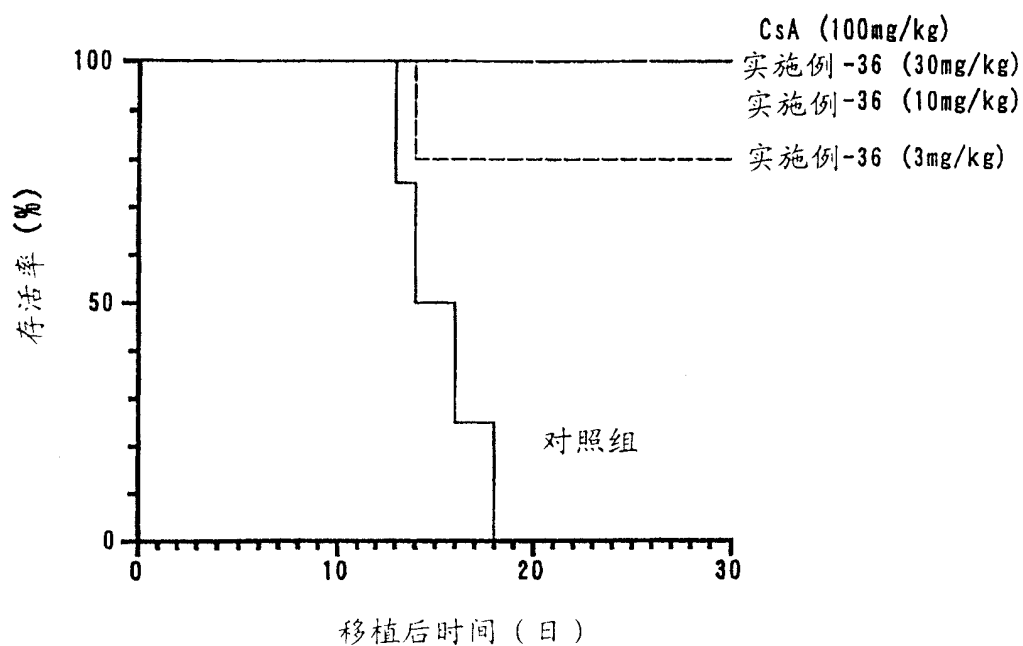


图 1

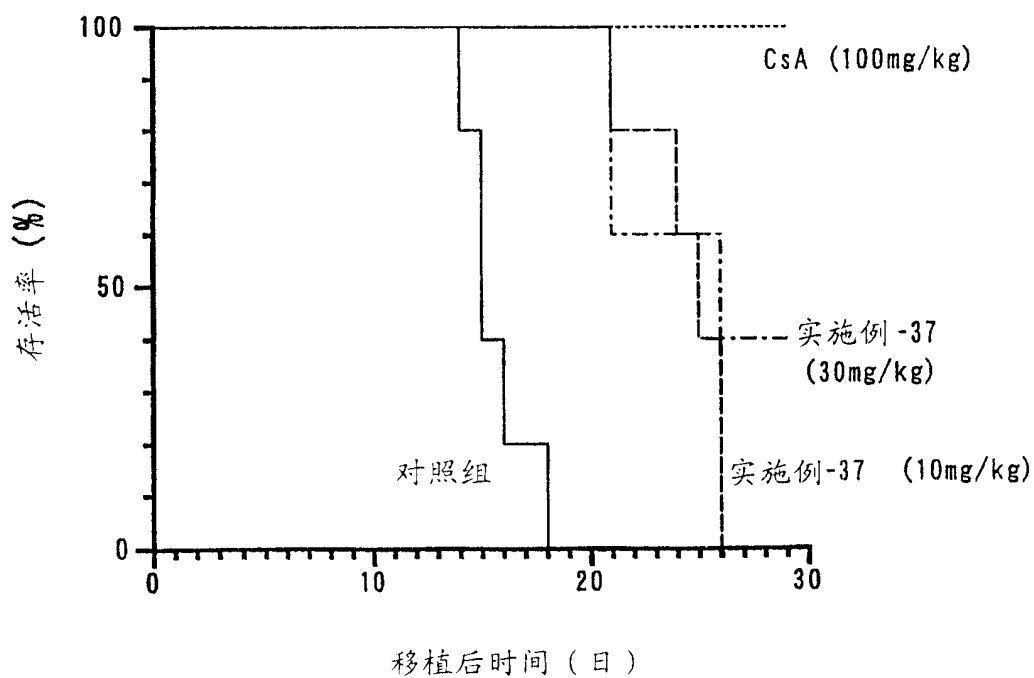


图 2

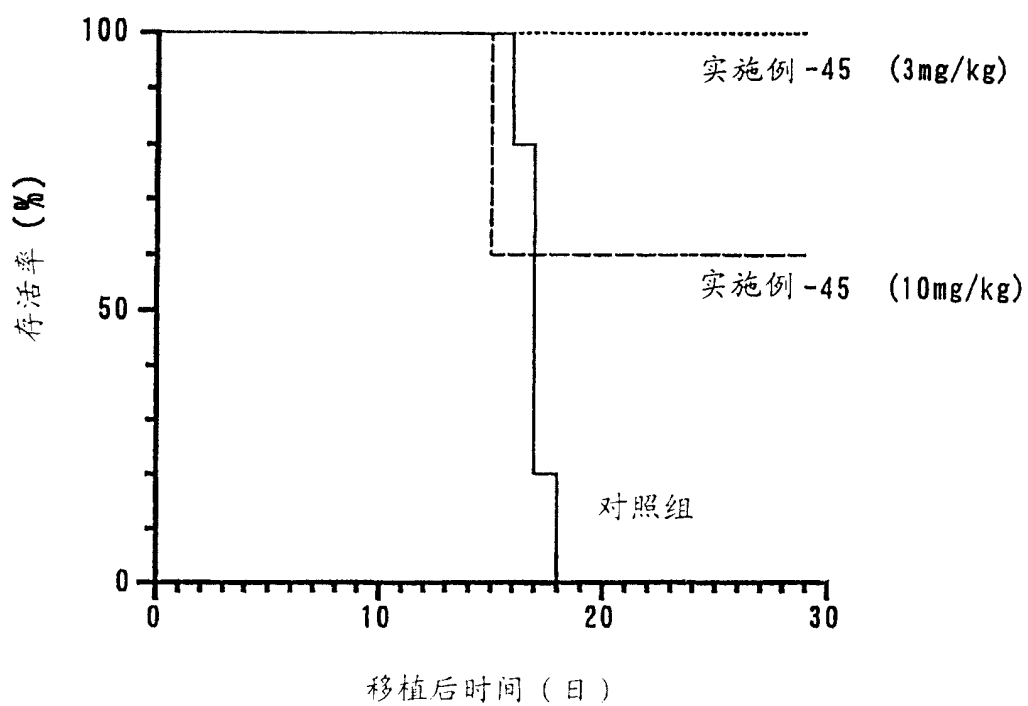


图 3