

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D339/06

C07D327/04

C07D317/14 C07D405/02

C07D409/02 C07D411/02

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 93119274.9

[45]授权公告日 2000 年 6 月 21 日

[11]授权公告号 CN 1053665C

[22]申请日 1993.9.14 [24]颁证日 2000.3.17

[21]申请号 93119274.9

[30]优先权

[32]1992.9.14 [33]US[31]944,845

[73]专利权人 创新技术中心

地址 美国弗吉尼亚州

[72]发明人 T·Y·沈 D·M·戈德斯坦

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王其源

权利要求书 9 页 说明书 65 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的二芳基取代的 1,3-氧硫杂-1,3-二硫杂-和 1,3-二氧杂戊环衍生物

[57]摘要

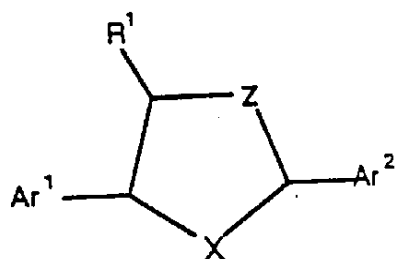
本发明公开了 2,4-二芳基-1,3-二硫戊环;2,4-二芳基-1,3-二氧戊环;2,4-二芳基-1,3-氧硫戊环和 2,5-二芳基-1,3-氧硫戊环,它们能减少炎性或免疫应答期间造成多形核白细胞氧基损伤的趋化性和呼吸性疾病的突然发作。该类化合物具有作为 PAF 受体拮抗剂的生物活性、抑制 5-脂肪氧合酶的生物活性,或具有双重活性,即同时作为 PAF 受体拮抗剂和 5-脂肪氧合酶的抑制剂。

本发明也公开了由 PAF 或白细胞三烯介导的疾病的治疗方法,包括以有效量的一种或多种以上确认的化合物或其可成药盐以及选择性地一种可成药载体中的化合物或其可成药盐给药。

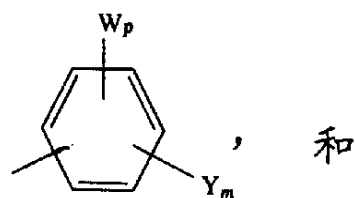
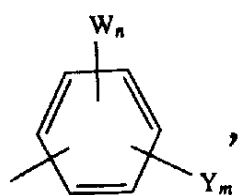
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

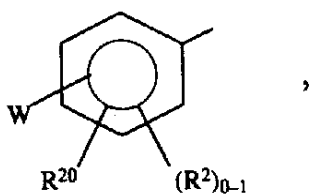
1. 下式化合物:



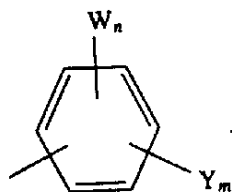
其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为:



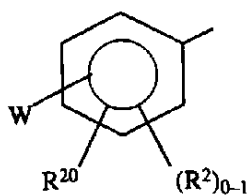
和



且 Ar^1 或 Ar^2 中至少一个为



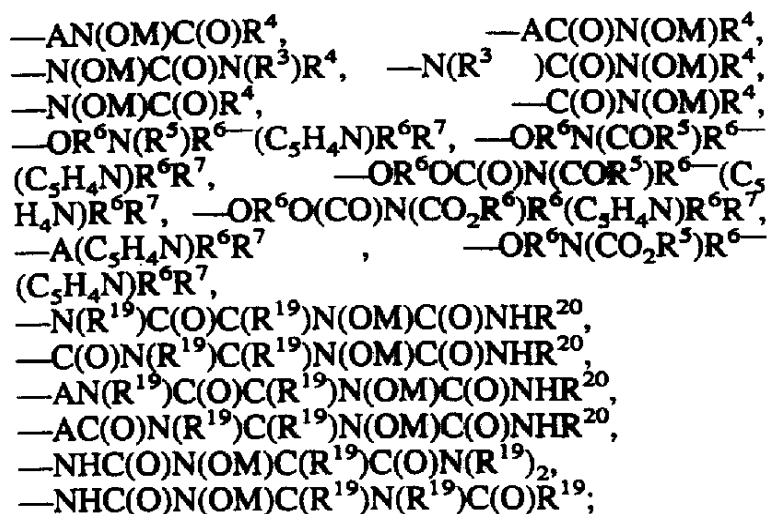
和



其中

X 和 Z 为 S;

W 独立地为选自: $-\text{AN}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$, $-\text{AN}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM})\text{R}^4$,



其中 n 为 1 或 2;

m 为 1, 2 或 3; 和

p 为 0 或 1; 和

其中 A 为烷基, 链烯基, 链炔基, 烷芳基, 芳烷基, 卤代低级烷基, 卤代低级链烯基, 卤代低级链炔基, $-\text{C}_{1-10}$ 烷基(氧) C_{1-10} 烷基, $-\text{C}_{1-10}$ 烷基(硫) C_{1-10} 烷基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})$ 烷基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})$ 链烯基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})$ 链炔基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})$ (烷基)氧(烷基), $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})$ (烷基)硫(烷基),

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{链烯基})$,

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{链炔基})$, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})$ 氧(烷基),

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})$ 硫(烷基), $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O}_2)$ 烷基,

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O}_2)$ 链烯基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O}_2)$ 链炔基,

$-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O}_2)$ (烷基)氧(烷基), $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O}_2)$ (烷基)硫(烷基), $-\text{OC}(\text{O}_2)$ 烷基, $-\text{OC}(\text{O}_2)$ 链烯基, $-\text{OC}(\text{O}_2)$ 链炔基, $-\text{OC}(\text{O}_2)$ (烷基)氧(烷基),

$-\text{OC}(\text{O}_2)$ (烷基)硫(烷基), $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{S})$ 烷基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{S})$ 链烯基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{S})$ 链炔基, $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{S})$ (烷基)氧(烷基), $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{S})$ (烷基)

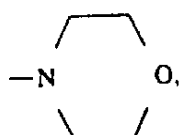
硫(烷基), $-N(R^3)C(S)N(\text{烷基})$, $-N(R^3)C(S)N(\text{链烯基})$,
 $-N(R^3)C(S)N(\text{链炔基})$, $-N(R^3)C(S)N(\text{烷基})\text{氧(烷基)}$,
 $-N(R^3)C(S)N(\text{烷基})\text{硫(烷基)}$, $-N(R^3)C(S)S(\text{烷基})$,
 $-N(R^3)C(S)S(\text{链烯基})$, $-N(R^3)C(S)S(\text{链炔基})$, $-N(R^3)C(S)S(\text{烷基})\text{氧(烷基)}$,
 $-N(R^3)C(S)S(\text{烷基})\text{硫(烷基)}$, $-SC(S)S(\text{烷基})$, $-SC(S)S(\text{链烯基})$,
 $-SC(S)S(\text{链炔基})$, $-SC(S)S(\text{烷基})\text{氧(烷基)}$
 和 $-SC(S)S(\text{烷基})\text{硫(烷基)}$;

M 为氢, 可药用阳离子或可代谢裂解的离去基团;

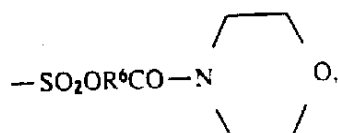
Y 独立地为:

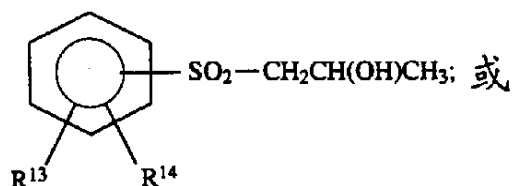
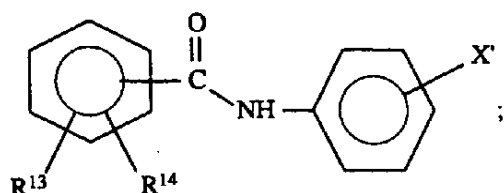
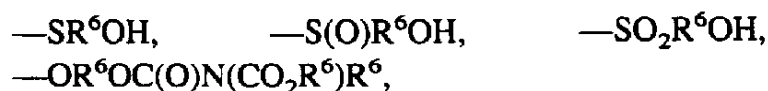
氢, R^{1-6} , R^8 , R^{10} , $-OR^3$, $-OR^{11}$, $-OR^{12}$,

R^3S- , R^5S- , R^3SO- , R^5SO- , R^3SO_2- ,
 R^5SO_2- , CF_3O- , CF_3S- , CF_3SO- , $-CF_3SO_2$,
 $-OCH_2\text{氧基环丙基}$, $-OCH_2C(O)OR^3$,
 $-OCH_2OR^3$, $-OCH_2C(O)R^3$,
 $-OCH_2C_{3-8}\text{环烷基}$, $-OCH_2CH(R)R^3$,
 $-OCH_2\text{环丙基}$, $-OCH_2\text{芳基}$, $-OCH_2\text{芳基}-CH_2SO_2-$,
 $CH(OH)CH_2OH$, $(R^3)_2CHCH_2SO_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, CF_3SO_2- ,
 $-R^3R^4N-$, $-OCH_2CO_2R^3$, $-NR^3COR^3$,
 $-OCONH_2$, $-OCONR^3R^4$, $-CONH_2$, $-CONR^3R^4$,
 $-CR^3R^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, $-SONR^3R^4$,
 $CH_3OCH_2ONR^3R^6$, $-SNR^3R^4$, $-CO_2R^3$,
 $-NR^3R^4SO_2R^3$, $-NR^3R^4SOR$, $-COR^3$, $-CONR^3$,
 $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^5)CONR^3R^4$,
 $-CH_2N(R^5)CONR^3R^4$, $-R^6NR^3R^4$, $-OR^6NR^3R^4$,
 $-O(O)CR^5$, $-O(O)CNR^3R^4$, $-OR^6$



$-SR^6NR^3R^4$, $-S(O)R^6NR^3R^4$, $-SO_2R^6NR^3R^4$,

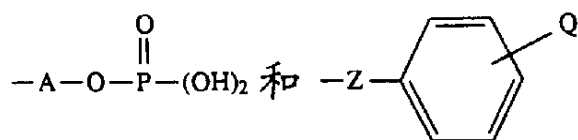




其中 X' 选自卤素, $-\text{C(O)}\text{芳基}$, CF_3 , $-\text{OR}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{COR}^3$, $-\text{NHCH}_2\text{COOR}^3$, $-\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^7$,

R^1 选自氢、卤素, 低级烷基, 卤代低级烷基, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{COOR}^3$, 链烯基, $-\text{COR}^3$, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, 低级链炔基, $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{SR}^3$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^3$, 和 $-\text{NR}^3\text{R}^4$;

R^2 选自如下的基团



其中 Q 选自氢、 $-\text{AH}$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$ 和 R^{20} ;

R^3 和 R^4 独立地选自环或无环烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 芳烷基, 烷芳基, 氢, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-10} 烷基, C_{1-6} 烷基硫代- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 取代烷基, 其中, 取代基独立地选自羟基或羰基并在 C_{1-10} 任一位置上;

R^5 选自环和无环低级烷基, 低级链烯基, 低级链炔基, 卤代低级烷基, 卤代低级链烯基, 卤代低级链炔基, 芳烷基和芳基;

R^6 选自环和无环低级烷基, 低级链烯基, 低级链炔基, 芳烷基, 卤代低级烷基, 卤代低级链烯基, 卤代低级链炔基和芳基;

R^7 为有机或无机阴离子;

R^8 选自卤代烷基, 卤代低级烷基, 卤代低级链烯基, 卤代低级链炔基, 低级链烯基, 低级链炔基, 芳烷基和芳基;

R^9 独立地选自氢, 卤素, 低级烷基, 卤代低级烷基, 低级链烯基, 低级链炔基, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, CH_2OR^5 , $-\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{CH}_2\text{SR}^5$, $=\text{O}$, $=\text{NR}^5$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4\text{R}^7$ 和 $-\text{OR}^5$;

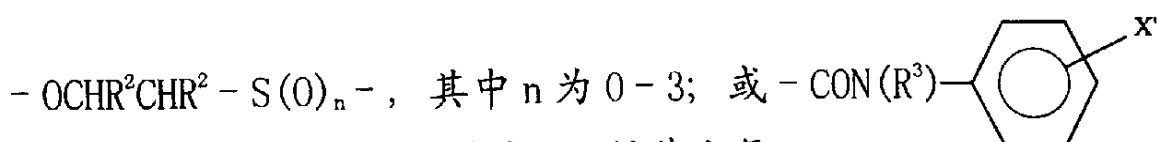
R^{10} 选自 $-\text{R}^3$, R^8 , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^3)\text{R}^3$ 和 $-\text{OR}^3$;

R^{11} 选自 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 的烷基; 取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$ 的烷基, 其中取代基选自: 羟基和氨基; 链烯基, 低级烷氧基烷基, 烷基羰基烷基, $-\text{烷基氨基}$, $-\text{烷氨基}$ (烷基或二烷基), 低级烷基 $-\text{S}(\text{O})_m-$ 低级烷基, 其中 m 为 0, 1 或 2, 咪唑基低级烷基, 吗啉基低级烷基, 噻唑啉基低级烷基, 哌啶基低级烷基, 咪唑基羰基, 吗啉基羰基, 吗啉基 (低级烷基) 氨基羰基, $\text{N}-$ 吡咯基吡啶基-低级烷基, 吡啶基硫代-低级烷基, 吗啉基-低级烷基, 羟苯基硫代低级烷基, 氰苯基硫代低级烷基, 咪唑基硫代低级烷基, 三唑基硫代低级烷基, 三唑基苯基硫代低级烷基, 四唑基硫代低级烷基, 四唑基苯基硫代低级烷基, 氨基苯基硫代低级烷基, $\text{N}, \text{N}-$ 二取代氨基苯基硫代低级烷基, 其中取代基各自独立地为低级烷基, 脒基苯硫基低级烷基, 苯基亚硫酸基-低级烷基和苯基磺酰基低级烷基;

R^{12} 选自烷基, 取代烷基, 其中取代基选自: 羟基和氨基; 低级烷基 $-\text{O}-\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2^-\text{M}^+$ 或 $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$, 其中 M^+ 为可药用阳离子; $-\text{低级烷基羰基}-$ 低级烷基; $-\text{羧基}$ 低级烷基; $-\text{低级烷基氨基}-$ 低级烷基; $\text{N}, \text{N}-$ 二取代氨基低级烷基-, 其中每个取代基独立地选自低级烷基; 吡啶基-低级烷基, 咪唑基-低级烷基, 咪唑基 $-\text{X}''-$ 低级烷基, 其中 X'' 选自硫代基或氨基; 吗啉基-低级烷基, 吡咯烷基-低

级烷基, 噻唑啉基-低级烷基, 哌啶基-低级烷基, 吗啉基-低级烷基, 基烷基, N-吡咯基, 哌嗪基-低级烷基, N-取代哌嗪基-低级烷基, 其中取代基为低级烷基, 三唑基-低级烷基, 四唑基-低级烷基, 四唑基氨基-低级烷基, 和噻唑基-低级烷基;

R^{13} 和 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自 $BO-$, 其中 B 为 $-CH_2-$ 氧代环丙基, $-CH_2OR^3$, $-CH_2C(O)R^3$, $-CH_2CH(R^3)R^3$, $-CH_2$ 芳基, $-CH_2CH(OH)-CH_2OH$; $R^3C(R^3)_2CH_2SO_2$; 或 $R^{13}-R^{14}$ 或 $R^{14}-R^{15}$ 连接在一起形成一个桥, 如



R^{16} 和 R^{17} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和氢;

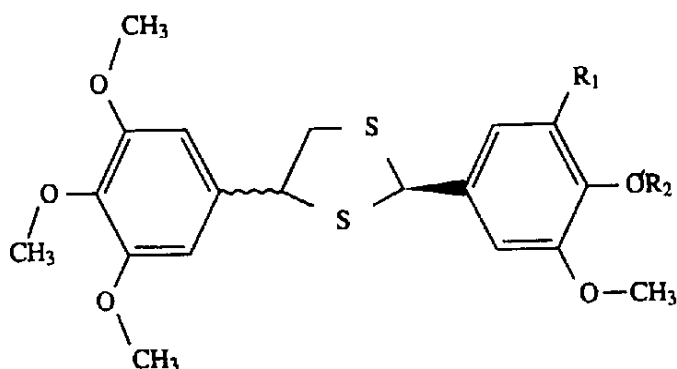
R^{18} 选自 $-PO_2(OH)M^+$ 和 $-PO_3(M^+)_2$, 其中 M^+ 为可药用阳离子;

R^{19} 选自 H , 低级烷基或低级链烯基; 和

R^{20} 为 H , 卤素, 低级烷氧基, 或低级烷基;

在上述定义中, 除具体指明的外, 术语“烷基”是指饱和的、直链的、支链的或环状的 C_{1-10} 烃基; 术语“链烯基”是指具有至少一个双键的直链的、支链的或环状的 C_{2-10} 烃基; 术语“链炔基”是指具有至少一个三键的直链的或支链的 C_{2-10} 烃基; 术语“芳基”是指苯基或取代的苯基, 其中取代基是卤素或低级烷基; 以及术语“芳烷基”是指具有芳基取代基的烷基。

2. 下式化合物:





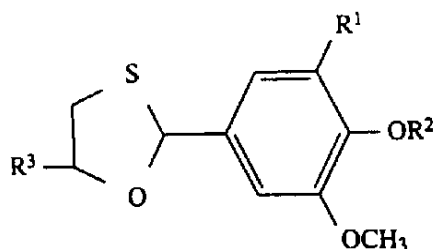
25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{11} 为氨基苯硫基 - 低级烷基或 N, N - 二取代氨基苯硫基 - 低级烷基。

26. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 选自 O 和 S, W 选自

- AN(R^3)C(O)N(OM) R^4 , - AN(OM)C(O)N(R^3) R^4 和

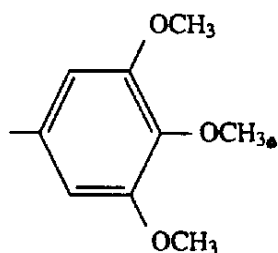
- AN(R^3)C(O)N(OM) R^4 , A 选自烷基, 链烯基, 链炔基, 烷芳基和芳烷基, M 为氢, Y 选自 - OR³, - OR¹¹, - OR¹², R^3SO_2 - 和 - OCH₂ - 芳基和 R^1 以及 R^2 为氢。

27. 下式的化合物:



其中, R^1 选自 NHC(O)N(OH)C(CH₃)₃ 和 N(CH₃)₂;

R^2 为 CH₂CH=CH₂ 和 R^3 为



说明书

新的二芳基取代的 1,3-氧硫杂-、
1,3-二硫杂-和 1,3-二氧杂戊环衍生物

本发明属于药物组合物及治疗炎症性和免疫性疾病的方法的领域，具体说来，本发明提供了一些新的化合物，它们能减少趋化性和呼吸性疾病的突然发作，而这种突发会造成炎性和免疫应答期间多形核白细胞氧基的损伤。本发明的化合物表现出具有作为 P A F 受体拮抗剂的生物活性，以及抑制 5 - 脂肪氧合酶的生物活性，或者表现出双重活性，即同时可作 P A F 受体拮抗剂和 5 - 脂肪氧合酶的抑制剂。

血小板活化因子 (P A F , 1 - O - 烷基 - 2 - 乙酰基 - sn 甘油 - 3 - 磷酸胆碱) 是一种潜在的炎性磷脂介体，它具有多种生物活性。最初鉴定的 P A F 是一种由免疫球蛋白 E (IgE) - 致敏的兔子嗜碱细胞释放出的水溶性化合物。现已公知 P A F 也可由单细胞、巨噬细胞、多形核白细胞 (P M N s)、嗜曙红细胞、中性白细胞、自然杀伤淋巴细胞、血小板和内皮细胞产生和释放，也可在适当的免疫或非免疫刺激下由直肠和心脏组织产生和释放。(Hwang, "Specific receptors of platelet-activating factor, receptor heterogeneity, and signal transduction mechanisms", Journal of Lipid Mediators 2, 123 (1990))。P A F

在非常低的浓度时即能引起血小板的凝聚和解粒。PAF的潜能（在 $10^{-12} \sim 10^{-9}$ M时的活性）、组织含量（微微摩尔）和短的血浆半衰期（2-4分钟）均类似于其它类脂介体如凝血烷A₂、前列腺素和白细胞三烯。

在许多种细胞和组织中均发现了特异性PAF受体，PAF通过结合入这类受体而介导了生物应答。对PAF和其类似物的结构-活性研究表明，PAF结合到这些受体上的能力具有高度结构特异性和立体专一性。（Shen等“*The Chemical and Biological Properties of PAF Agonists, Antagonists, and Biosynthetic Inhibitors*”. *Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators*, F. Snyder. Ed. Plenum Press. New York, NY 153 (1987)）。

在PAF介导基本生物应答的同时，似乎对病理性免疫和炎性应答也起作用。许多公开的研究报告提供了PAF与人类疾病相关性的证据。这些疾病包括：关节炎、急性炎症、哮喘、内毒素休克、疼痛、牛皮癣、眼发炎、局部缺血、胃肠溃疡、心肌梗塞、炎性肠疾病和急性呼吸窘迫综合症。动物模型也表明，在某些病理状态时PAF会产生或增加。

PAF与病理性炎性和免疫状态的相关性激发了人们对鉴别PAF受体拮抗剂的基础研究。1983年，被称之为CV-3988（rac-3-（N-正十八烷基-氨基甲酰氧基-w-甲氧丙基-2-噻唑基（thiazolio）乙基磷酸酯）的磷脂类似物被报导说具有PAF受体拮抗性能。（Terashita等，*Life Sciences* 32 1975 (1983)）。在该领域的某些早期工作中，Shen等人（*Proc. Natl. Acad. Sci (U. S. A.)* 82, 672 (1985)）报告说从

Piper futokadsura Sieb et Zucc (一种中国草药) 分离出的 neolignan 衍生物 Kadsurenone 是一种在受体含量上潜在的特异性和竞争性 PAF 活性抑制剂。

1985 年, Hwang 等公开了反-2, 5-双-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)四氢呋喃(L-652, 731)可抑制氟化 PAF 对 PAF 受体位点的结合。(Hwang 等, “反-2, 5-双(3, 4, 5-三甲氧基苯基)四氢呋喃”, Journal of Biological Chemistry 260 15639 (1985).) L-652, 731 具有口服活性, 它能以 30 mg/Kg 体重的剂量抑制 PAF 诱导的鼠皮血管渗透性。据发现该化合物对 5-脂肪氧合酶没有影响。Hwang 等还指出, 反式-L-652, 731 (其中芳基在 2 和 5 位, 位于四氢呋喃环平面异侧) 大约是顺式-L-652, 731 效能的 1000 倍以上 (其中 2 和 5 位的芳基取代基在四氢呋喃环平面的同侧)。

1988 年, Hwang 等报导, L-659, 989 (反-2-(3-甲氧基-4-丙氧基苯基-5-甲基磺酰基)-5-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)四氢呋喃) 也是一种有口服活性的有效的竞争性 PAF 受体拮抗剂, 其平衡抑制常数比反-L-652, 731 大 10 倍。(Hwang 等, J. Pharmacol. Ther. 246, 534 (1988))。

Biftu 等的 US 专利 4, 996, 203; 5, 001, 123 和 4, 539, 332 及 EP-申请号 89202593.3, 90306235.4 和 90306234.7 公开了特定的某些 2, 5-二芳基四氢呋喃为 PAF 受体拮抗剂。

与 PAF 一样, 白细胞三烯亦是有效的局部介质, 它们在炎性和变应性应答包括关节炎、昏迷、牛皮癣和血栓性疾病方面起着主要的

作用。白细胞三烯是直链的类花生酸 (eicosanoids)，它是在脂肪氧合酶的作用下花生四烯酸的氧化产物。花生四烯酸被 5-脂肪氧合酶作用氧化成过氧化氢 5-过氧氢二十烷四烯酸 (5-HPETE)，它被转化成白细胞三烯 A₄，依次能被转化成白细胞三烯 B₄、C₄ 或 D₄。现已公知过敏反应的慢反应物质就是白细胞三烯 C₄、D₄ 和 E₄ 的混合物，它们全都是潜在的支气管收缩药。人们也一直在努力寻求特异性受体拮抗剂或白细胞三烯生物合成的抑制剂，以防止或最大限度地减少由这些化合物介导的病理性炎性应答。

白细胞三烯与 PAF 同时从白细胞中释放出来，PAF 可能来自一般的磷脂前体如 1-O-十六烷基-2-花生四烯基-sn-甘油胆碱磷酸；经细胞活化，白细胞三烯可按多种生物模型与 PAF 发生协同作用。近来，有报导说，L-652,731 的四氢噻吩衍生物，即反-2,5-双-(3,4,5-三甲氧基苯基)四氢噻吩 (L-653,150) 是一种潜在的 PAF 拮抗剂，并且是 5-脂肪氧合酶的温和抑制剂。还有报导说，某些 2,5-二芳基四氢噻吩是 PAF 拮抗剂和白细胞三烯合成抑制剂。(Biftu 等, Abstr. of 6th Int. Conf. on Prostaglandins and Related Compounds, June 3-6, 1986, Florence, Italy; US 专利 4,757,084 (Biftu))。EP 申请号 90117171.0 和 901170171.0 公开了吲哚、苯并呋喃和苯并噻吩脂肪氧合酶抑制化合物。

尽管已经给出了大量的由 PAF 和白细胞三烯介导的病理性免疫和炎性应答，但仍需要找到具有 PAF 受体拮抗活性或抑制 5-脂肪氧合酶的新化合物和组合物。

因而，本发明的目的是提供能减少趋化性和呼吸性疾病的突发的

化合物，所说的突发会造成炎性和免疫应答期间多形核白细胞氧基的损伤。

本发明的另一个目的是提供一种治疗由 P A F 或 5 - 脂肪氧合酶的产物介导的病理性免疫或炎性疾病的药物组合物。

本发明的再一个目的是提供一种治疗由 P A F 或 5 - 脂肪氧合酶的产物介导的病理性免疫或炎性疾病的方法。

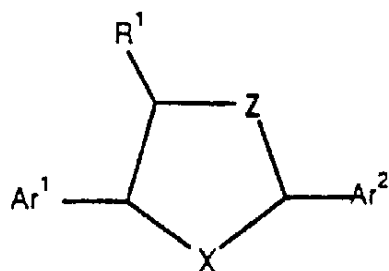
现已确认，有机化合物（2，4 - 二芳基 - 1，3 - 二硫戊环；2，4 - 二芳基 - 1，3 - 二氧戊环；2，4 - 二芳基 - 1，3 - 氧硫戊环和 2，5 - 二芳基 - 1，3 - 氧硫戊环）能减少趋化性和呼吸性疾病的突发，由这种突发会导致炎性和免疫应答期间多形核白细胞氧基的损伤。本发明的化合物表现出具有作为 P A F 受体拮抗剂的生物活性，以及抑制 5 - 脂肪氧合酶的生物活性，或者表现出双重活性，即同时可作 P A F 受体拮抗剂和 5 - 脂肪氧合酶的抑制剂。

本发明还提供了一种治疗由 P A F 或白细胞三烯介导的疾病的方法，包括将有效量的上述一种或多种化合物或其可药用盐或其衍生物及选择性地可药用载体给药。

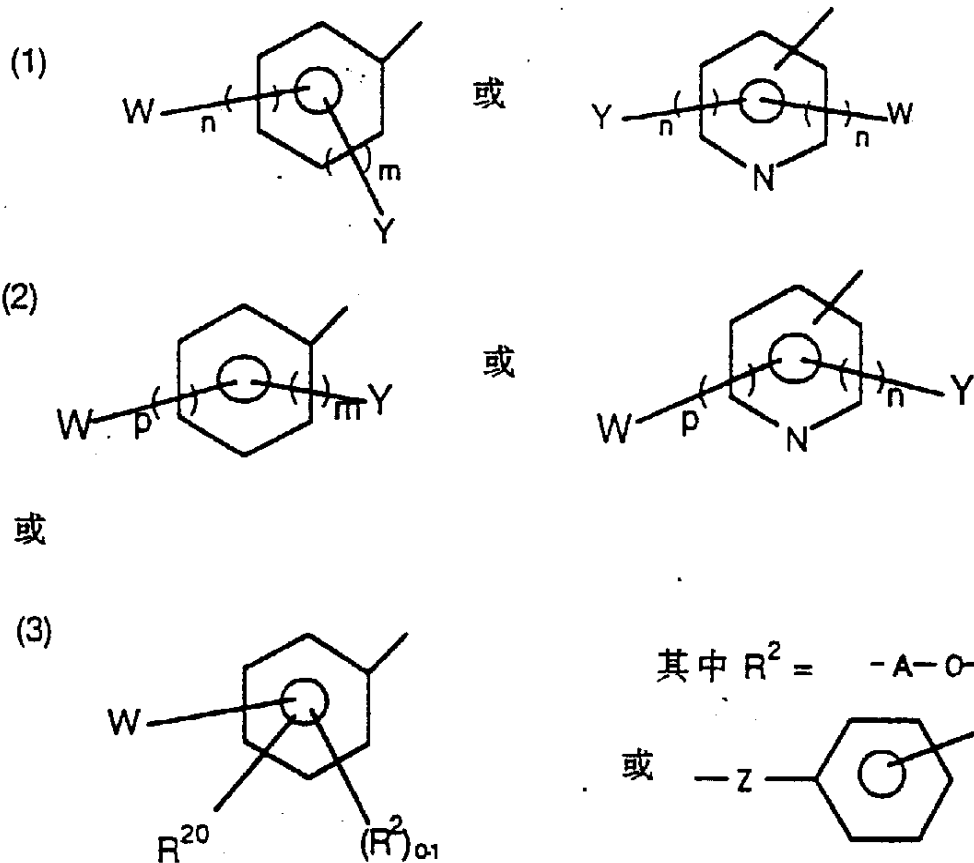
免疫和变应性疾病的实例包括：一般性炎症、骨骼肌肉疾病、骨关节炎、痛风、哮喘、肺水肿、成人呼吸窘迫综合征、疼痛、血小板凝集、风湿性关节炎、牛皮癣、自身免疫性眼色素层炎、变应性脑脊髓炎、系统性红斑狼疮、急性坏死性出血性脑炎、自发性血小板减少症、多软骨炎、慢性活性肝炎、自发性口炎性腹泻、克罗恩氏病、格氏眼病、初级胆汁性肝硬变、后眼色素层炎、间歇性肺纤维变性；变应性哮喘；对环境刺激如毒葛、花粉、昆虫蛰伤和某些食物不适宜的变应性应答，包括软应性皮炎和接触性皮炎。

本文所公开的化合物也可用作研究 P A F 受体的结构和位置以及涉及由白细胞三烯的生物途径的研究手段。

本文的化合物具有下述结构式：



其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为：



其中 $Q = H, A, OH, CN$ or R^{20}

且 Ar^1 或 Ar^2 中的一个为 (1) 或 (3) ;

其中 :

X 和 Z 独立地为 O 或 S ;

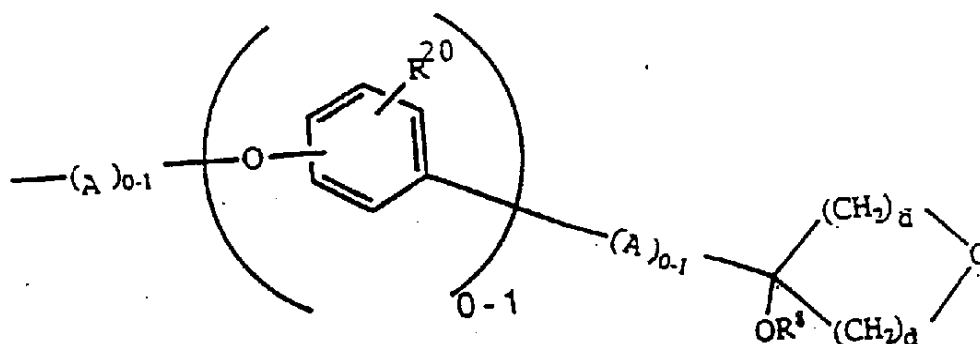
W 独立地为 :

(1) $-AN(OM)C(O)N(R^3)R^4$, $-AN(R^3)C(O)N(OM)R^4$,
 $-AN(OM)C(O)R^4$, $-AC(O)N(OM)R^4$, $-N(OM)C(O)N(R^3)R^4$, $-N(R^3)C(O)N(OM)R^4$,
 $-N(OM)C(O)R^4$, $-C(O)N(OM)R^4$, $-OR^6N(R^5)R^6-(C_5H_4N)R^6R^7$,
 $-OR^6N(COR^5)R^6-(C_5H_4N)R^6R^7$, $-OR^6OC(O)N(COR^5)R^6-(C_5H_4N)R^6R^7$,
 $-OR^6O(CO)N(CO_2R^6)R^6(C_5H_4N)R^6R^7$, $-A(C_5H_4N)R^6R^7$, 或
 $-OR^6N(CO_2R^5)R^6-(C_5H_4N)R^6R^7$;

(2) 下式的酰氨基羟基脲 :

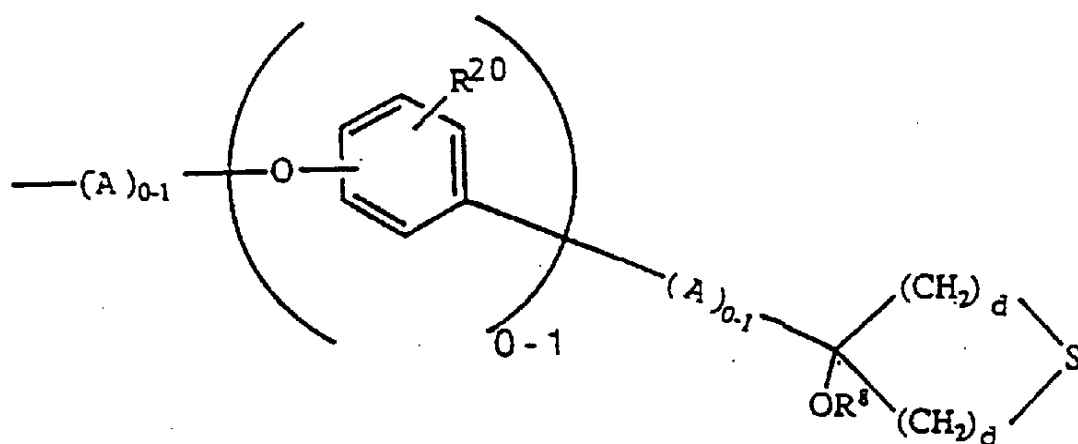
$-N(R^{19})C(O)C(R^{19})N(OM)C(O)NHR^{20}$, $-C(O)N(R^{19})C(R^{19})N(OM)C(O)NHR^{20}$,
 $-AN(R^{19})C(O)C(R^{19})N(OM)C(O)NHR^{20}$, $-AC(O)N(R^{19})C(R^{19})N(OM)C(O)NHR^{20}$,
 $-NHC(O)N(OM)C(R^{19})C(O)N(R^{19})_2$; or $-NHC(O)N(OM)C(R^{19})N(R^{19})C(O)R^{19}$;

(3) 以下结构的氧杂烷烃 :

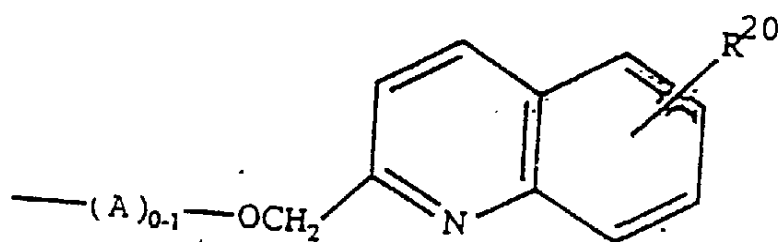


其中 d 独立地为 1 - 4 ;

(4) 以下结构的硫杂烷烃 :



或 (5) 以下结构的噻啉基甲氧基：



n 为 1 或 2 ；

m 为 1 ， 2 或 3 ， 除非另有说明；

p 为 0 或 1 ；

A 为烷基，链烯基，链炔基，烷芳基，芳烷基，卤代低级烷基，
 卤代低级链烯基，卤代低级链炔基， $-C_{1-10}$ 烷基（氧） C_{1-10} 烷基，
 $-C_{1-10}$ 烷基（硫） C_{1-10} 烷基， $-N(R^3)C(O)$ 烷基， $-N(R^3)C(O)$
 链烯基， $-N(R^3)C(O)$ 链炔基， $-N(R^3)C(O)$ （烷基）氧（烷基），
 $-N(R^3)C(O)$ （烷基）硫（烷基）， $-N(R^3)C(O)N$ （烷基），
 $-N(R^3)C(O)N$ （链烯基）， $-N(R^3)C(O)N$ （链炔基）， $-N(R^3)$
 $C(O)N$ （烷基）氧（烷基）， $-N(R^3)C(O)N$ （烷基）硫（烷基），
 $-N(R^3)C(O_2)$ 烷基， $-N(R^3)C(O_2)$ 链烯基， $-N(R^3)C(O_2)$ 链炔

基, $-N(R^3)C(O_2)(\text{烷基})\text{氧}(\text{烷基})$, $-N(R^3)C(O_2)(\text{烷基})$
 硫(烷基), $-OC(O_2)\text{烷基}$, $-OC(O_2)\text{链烯基}$, $-OC(O_2)\text{链炔基}$,
 $-OC(O_2)(\text{烷基})\text{氧}(\text{烷基})$, $-OC(O_2)(\text{烷基})\text{硫}(\text{烷基})$,
 $-N(R^3)C(S)\text{烷基}$, $-N(R^3)C(S)\text{链烯基}$, $-N(R^3)C(S)\text{链炔基}$,
 $-N(R^3)C(S)(\text{烷基})\text{氧}(\text{烷基})$, $-N(R^3)C(S)(\text{烷基})\text{硫}(\text{烷基})$,
 $-N(R^3)C(S)N(\text{烷基})$, $-N(R^3)C(S)N(\text{链烯基})$,
 $-N(R^3)C(S)N(\text{链炔基})$, $-N(R^3)C(S)N(\text{烷基})\text{氧}(\text{烷基})$,
 $-N(R^3)C(S)N(\text{烷基})\text{硫}(\text{烷基})$, $-N(R^3)C(S)S(\text{烷基})$,
 $-N(R^3)C(S)S(\text{链烯基})$, $-N(R^3)C(S)S(\text{链炔基})$, $-N(R^3)$
 $C(S)S(\text{烷基})\text{氧}(\text{烷基})$, $-N(R^3)C(S)S(\text{烷基})\text{硫}(\text{烷基})$,
 $-SC(S)S(\text{烷基})$, $-SC(S)S(\text{链烯基})$, $-SC(S)S(\text{链炔基})$,
 $-SC(S)S(\text{烷基})\text{氧}(\text{烷基})$ 和 $-SC(S)S(\text{烷基})\text{硫}(\text{烷基})$;

M为氢, 可成药阳离子或代谢裂解离去基团;

Y独立地为:

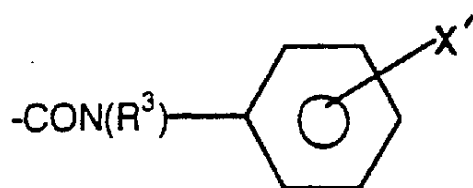
(a) 氢;

(b) R^{1-6} , R^8 , R^{10} , $-OR^3$, $-OR^{11}$, $-OR^{12}$, R^3S- , R^5S- , R^3SO- , R^5SO- , R^3SO_2- ,
 R^5SO_2- , CF_3O- , CF_3S- , CF_3SO- , $-CF_3SO_2$, $-OCH_2\text{氧基环丙基}$,
 $-OCH_2C(O)OR^3$, $-OCH_2OR^3$, $-OCH_2C(O)R^3$, $-OCH_2C_{3-8}\text{环烷基}$,
 $-OCH_2CH(R)R^3$, $-OCH_2\text{环丙基}$, $-OCH_2\text{芳基}$, $-OCH_2CH(OH)CH_2OH$,
 $\text{aryl-CH}_2\text{-SO}_2-$, $(R^3)_2CHCH_2SO_2-$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, CF_3SO_2- , R^3R^4N- ,
 $-OCH_2CO_2R^3$, $-NR^3COR^3$, $-OCONH_2$, $-OCONR^3R^4$, $-CONH_2$, $-CONR^3R^4$,
 $-CR^3R^3R^4$, $-SO_2NR^3R^4$, $-SONR^3R^4$, $-CH_3OCH_2NR^3R^6$, $-SNR^3R^4$, $-CO_2R^3$,
 $-NR^3R^4SO_2R^3$, $-NR^3R^4SOR$, $-COR^3$, $-CONR^3$, $-NO_2$, $-CN$, $-N(R^5)CONR^3R^4$,
 $-CH_2N(R^5)CONR^3R^4$, $-R^6NR^3R^4$, $-OR^6NR^3R^4$, $-O(O)CR^5$, $-O(O)CNR^3R^4$,

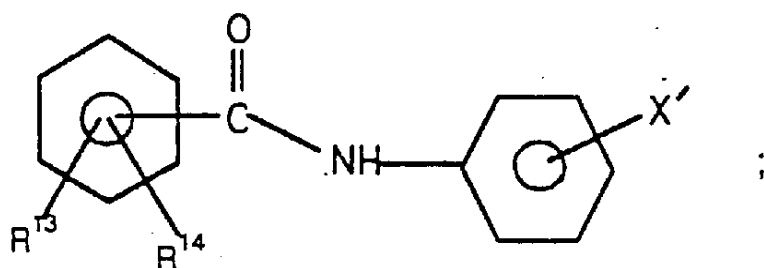
$-\text{OR}^6\text{N}^{\ominus}$, $-\text{SR}^6\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^6\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{OR}^6\text{CO}^-\text{N}^{\ominus}$,
 $-\text{SR}^6\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{R}^6\text{OH}$, $-\text{OR}^6\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CO}_2\text{R}^6)\text{R}^6$;

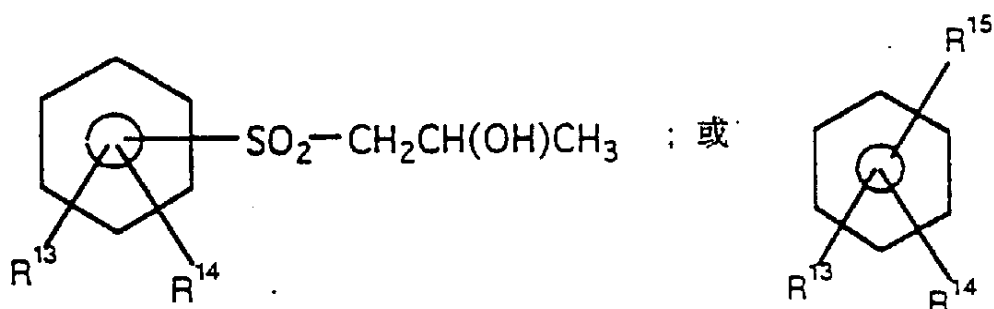
(c) 杂环基，包括但不限于：吡咯基、呋喃基、吡啶基；1，2，4-噻二唑基；嘧啶基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吲哚基、嘌呤基、咔唑基 (carbozoly) 、苯并咪唑基和异噁唑基等，以上基团也可以是用 Y (b) 中所述的一个基团取代了的基团；

(d)



其中 X' 是卤素、 $-\text{C}(\text{O})$ 芳基， CF_3 ，或 OR^3 ； $-\text{NR}_3$ COR^3 ；
 $-\text{OCONH}_2$ ； $-\text{CR}^3 \text{R}^3 \text{R}^4$ ； $-\text{CH}_2 \text{OR}^3$ ； $-\text{CH}_2 \text{OR}^3$ ；
 $-\text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{R}^3$ ； $-\text{CH}_2 \text{OCOR}^3$ ； $\text{R}^3 \text{CH}(\text{R}^3) \text{CH}_2 \text{SO}_3 -$ ；
 $-\text{NHCH}_2 \text{COOR}^3$ ；卤素如 F，Cl，Br 和 I； $\text{N}^+ \text{R}^3 \text{R}^3 \text{R}^4 \text{R}^7$ ；
 $-\text{NR}^3 \text{SO}_2 \text{R}^3$ ； COR^3 ； NO_2 ；或 CN；或

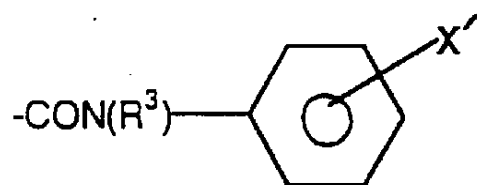




其中 R^{13} , R^{14} 和 R^{15} 独立地代表:

BO—其中 B 为 $-\text{CH}_2-$ 氧杂环丙基, $-\text{CH}_2\text{OR}^3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^3)\text{R}^3$, $-\text{CH}_2$ 芳基, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$;

$\text{R}^3\text{C}(\text{R}^3)_2\text{CH}_2\text{SO}_2$; 或 $\text{R}^{13}-\text{R}^{14}$ 或 $\text{R}^{14}-\text{R}^{15}$ 连接在一起形成如 $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^2-\text{S}(\text{O})_n-$ 的桥, 其中 n 为 $0 \sim 3$; 或



其中 X 为卤素, $-\text{C}(\text{O})$ 芳基, $-\text{CF}_3$, 或 $-\text{OR}^3$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$;

$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^3$; $-\text{CH}_2\text{COR}^3$; $-\text{NHCH}_2\text{COOR}^3$; $-\text{N}^+\text{R}^3\text{R}^3\text{R}^4\text{R}^7$ 。

R^1 为氢、卤素或低级烷基, 特别是包括 1—6 个碳原子的低级烷基, 如甲基、环丙基甲基、乙基、异丙基、丁基、戊基和己基, 及 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ 的环烷基, 如环戊基; 卤代低级烷基, 特别是 C_{1-6} 的卤代烷基, 如三氟甲基; 卤代特别是氟; $-\text{COOH}$; $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地代表 C_{1-6} 的烷基和氢, COOR^3 , 低级链烯基, 特别是 C_{2-6} 的链烯基如乙烯基, 烯丙基, $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 和 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{COR}^3$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; 低级链炔基特别是

C₂₋₆ 链炔基如 $-\text{C}=\text{CH}$; $-\text{CH}_2 \text{NR}^4 \text{R}^3$; $-\text{CH}_2 \text{SR}^3$; $=\text{O}$;
 $-\text{OR}^3$; 或 $-\text{NR}^3 \text{R}^4$;

R³ 和 R⁴ 独立地为: 烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 芳烷基, 烷芳基, 氢, C₁₋₆ 烷氧基—C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₆ 烷硫基—C₁₋₁₀ 烷基和 C₁₋₁₀ 取代烷基 (其中, 取代基独立地为羟基或羰基, 位于 C₁₋₁₀ 中任一个之上);

R⁵ 为低级烷基, 低级链烯基, 低级链炔基, 羟基, 氢, 卤代低级烷基, 卤代低级链烯基, 卤代低级链炔基, 芳烷基或芳基;

R⁶ 为低级烷基, 低级链烯基, 低级链炔基, 芳烷基, 卤代低级烷基, 卤代低级链烯基, 卤代低级链炔基或芳基;

R⁷ 为有机或无机阴离子;

R⁸ 为卤代烷基, 卤代低级烷基, 卤代低级链烯基, 卤代低级链炔基, 低级链烯基, 低级链炔基, 芳烷基或芳基;

R⁹ 独立地为氢, 卤素, 低级烷基, 卤代低级烷基, 低级链烯基, 低级链炔基, $-\text{CONR}^3 \text{R}^4$, $-\text{COR}^5$, $-\text{CH}_2 \text{OR}^5$, $-\text{CH}_2 \text{NR}^5 \text{R}^5$, $-\text{CH}_2 \text{SR}^5$, $=\text{O}$, $=\text{NR}^5$, $-\text{NR}^3 \text{R}^4$, $-\text{NR}^3 \text{R}^4 \text{R}^7$, 或 $-\text{OR}^5$;

R¹⁰ 为 $-\text{R}^3$, $-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^3)\text{R}^3$ 或 $-\text{OR}^3$;

R¹¹ 为 C₁ ~ C₁₂ 的烷基, 取代的 C₁ ~ C₁₂ 的烷基, 其中取代基选自: 羟基和氨基, 链烯基, 低级烷氧基烷基; 烷基羰基烷基, 一烷基氨基, 一烷氨基 (烷基或二烷基), 低级烷基S(O)_m 低级烷基, 其中 m 为 0, 1 或 2; 咪唑基低级烷基, 吗啉基低级烷基, 噻唑啉基低级烷基, 哌啶基低级烷基, 咪唑基羰基, 吗啉基羰基, 吗啉基 (低级烷基) 氨基羰基, N-吡咯基吡啶基—低级烷基; 吡啶基硫代—低级烷基; 吗啉基—低级烷基; 羧苯基硫代—低级烷基; 氰苯基硫代—低

级烷基；咪唑基硫代-低级烷基；三唑基硫代-低级烷基；三唑基苯基硫代-低级烷基；四唑基硫代-低级烷基；四唑基苯基硫代-低级烷基；氨基苯基硫代-低级烷基；N，N-二取代氨基苯基硫代-低级烷基，其中，每个取代基独立地代表低级烷基；脒基苯基硫代-低级烷基；苯基亚硫酰基-低级烷基或苯基磺酰基-低级烷基；

R^{12} 为烷基；取代烷基，其中取代基选自：羟基和氨基；低级烷基-O- R^{18} ，其中 R^{18} 为 $-PO_2(OH)-M^+$ 或 $-PO_3(M^+)_2$ ，其中 M^+ 为可成药阳离子； $-C(O)(CH_2)_2CO_2-M^+$ 或 $-SO_3-M^+$ ；低级烷基羧基-低级烷基；-羧基低级烷基；-低级烷基氨基-低级烷基；N，N-二取代氨基低级烷基-，其中每个取代基独立地代表低级烷基；吡啶基-低级烷基；咪唑基-低级烷基；咪唑基-Y-低级烷基，其中Y为硫代基或氨基；吗啉基-低级烷基；吡咯烷基-低级烷基；噻唑啉基-低级烷基；哌啶基-低级烷基；吗啉基-低级羟基烷基；N-吡咯基；哌嗪基-低级烷基；N-取代哌嗪基-低级烷基，其中取代基为低级烷基；三唑基-低级烷基；四唑基-低级烷基；四唑基氨基-低级烷基；或噻唑基-低级烷基；

R^{19} 为H，低级烷基或低级链烯基；和

R^{20} 为H，卤素，低级烷氧基，或低级烷基。

本文公开的化合物也可用作研究PAF受体的结构和位置以及关于白细胞三烯的生物途径的研究手段。

I. 化合物的说明和合成

A. 化合物

除非另有说明，本发明申请中的术语烷基是指 $C_1 \sim C_{10}$ 的饱和直链、支链或环烃，特别是包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、

异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基和2,3-二甲基丁基。

除非另有说明，本文所用的术语低级烷基是指 $C_1 \sim C_6$ 的饱和直链、支链或环（在 C_5-6 的时候）烃，特别是包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基和2,3-二甲基丁基。

除非另有说明，本文所用的术语链烯基是指具有至少一个双键的 $C_2 \sim C_{10}$ 的直链、支链或环（在 C_5-6 的时候）烃。

除非另有说明，本文所用的术语低级链烯基是指 $C_2 \sim C_6$ 的链烯基基团，特别是包括乙烯基和烯丙基。

术语低级烷氨基是指具有一个或两个低级烷基取代基的氨基。

除非另有说明，本文所用的术语链炔基是指具有至少一个叁键的 $C_2 \sim C_{10}$ 的直链或支链烃。

除非另有说明，本文所用的术语低级链炔基是指 $C_2 \sim C_6$ 的链炔基，特别是包括乙炔基和丙炔基。

除非另有说明，本文所用的术语芳基是指苯基或取代的苯基，其中取代基为卤素或低级烷基。

本文所用的术语卤素包括氟、氯、溴和碘。

术语卤代（烷基、链烯基或链炔基）是指在（烷基、链烯基或链炔基）基团中至少一个氢被一个卤原子所取代。

术语芳烷基是指具有一个烷基取代基的芳基。

术语烷芳基是指具有一个芳基取代基的烷基。

术语有机或无机阴离子是指带有负电荷且被用作盐的负电部分的

有机或无机部分。

术语“可成药阳离子”是指带有正电荷的有机或无机部分，它与一种药剂结合如以盐的形式作为抗衡阳离子而给药。可成药阳离子是本领域技术人员公知的那些，包括但不限于钠、钾和季铵。

术语“代谢裂解离去基团”是指在体内可从与其相连的分子上裂解的部分，包括但不限于有机或无机阴离子、可成药阳离子、酰基（如（烷基）C(O)，包括乙酰基、丙酰基和丁酰基）、烷基、磷酸根、硫酸根和磺酸根。

术语“高对映组合物或化合物”是指包含至少 95%（重）的单一化合物对映体的组合物或化合物。

术语药物活性衍生物是指当将其给药于接受者时能直接或间接地提供本文所公开的化合物的任一种化合物。

B. 立体化学

本文中所公开的 2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环；2, 4-二芳基-1, 3-二氧戊环；2, 4-二芳基-1, 3-氧硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环具有多种立体化学构型。中心环上的 2 位和 4 位（或适宜时 2 和 5）碳原子是手性的，因此，中心环至少以一种非对映体对存在。每一非对映体以一套对映体存在。因而，单以手性 C₂ 和 C₄（或适宜时 C₂ 和 C₅）原子为基础，化合物即为四种对映体的混合物。

如果一种非氢取代基位于中心环上连有 R¹ 的碳原子上，则 C₅ 原子也是手性的，那么就又有一种两个对映体的混合物。

本文所述的活性化合物中的 R 基团同样能包含手性碳，因而具有旋光中心。

经常会发现，某一生物活性化合物的一种或多种对映体会比同一化合物的其它对映体更具活性且毒性更低。对人类给药的制剂通常优选高对映性的化合物。例如，业已发现，反-2, 5-二芳基四氢噻吩和反-2, 5-二芳基四氢呋喃与它们的顺式对应物相比是更具活性的P A F受体拮抗剂。

本领域的普通技术人员均能使用手性试剂和已知的方法来合成并分离所公开的化合物的对映体，也能使用本文所公开的方法或其它方法来评估分离出的对映体的生物活性。使用手性N M R位移试剂，旋光测定法或手性H P L C，可测定化合物的旋光度。

经典的分离方法包括各种物理和化学技术。通常最简单也最有效的技术手段是重复进行重结晶。重结晶过程可在制备化合物或者最终对映体产物的任何步骤中进行。如果成功的话，这种简单的手段代表了一种选择方法。

当重结晶不能提供具有可接受的旋光纯度的物质时，可以采用其它方法。如果化合物是碱性的，可以使用能形成非对映衍生物的手性酸，这种衍生物具有显著不同的溶解性。手性酸的非限定性实例包括苹果酸、扁桃酸、二苯甲酰酒石酸、3-溴-樟脑-8-磺酸、10-樟脑磺酸和二一对一-甲苯酰酒石酸。类似地，用手性酸酰化游离羧基基团亦可形成非对映衍生物，其物理性质差异很大以至可使其分离。

可以使外消旋混合物通过色谱柱而得到对映体纯或富集的化合物，所说的色谱柱应设计成适用于手性分离，包括Rainin公司生产的环糊精键合柱。

近年来业已发展了多种化学试剂和实验方法来生产对映体纯或富集的产物。如可按Corey等所述的方法来制备单个的2, 5-二芳基

四氢呋喃的 2 S, 5 S 或 2 R, 5 R 对映体 (Corey, E. J. 等, Tetrahedron Letters 29, 2899 (1988))。可以类似的方式来制备对映体纯或富集的 2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环; 2, 4-二芳基-1, 3-二氧戊环; 2, 4-二芳基-1, 3-氧硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环。

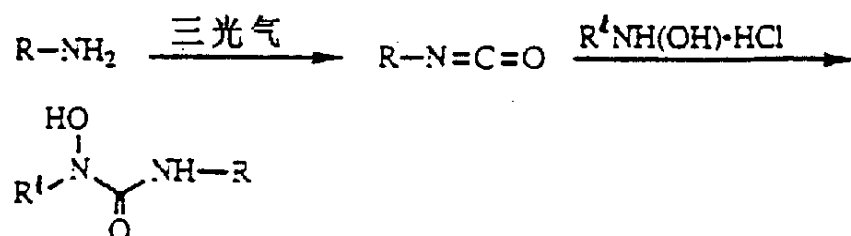
C. 活性化合物的合成

本文所公开的 2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环; 2, 4-二芳基-1, 3-二氧戊环; 2, 4-二芳基-1, 3-氧硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环可以按本领域普通技术人员公知的各种方法制备。制备 2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环的举例性方法在实例 1 和下面的流程 1-5 进行详细描述。制备 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环的举例性方法由以下的流程 6 提供。类似地可制备 2, 4-二芳基-1, 3-二氧戊环和 2, 4-二芳基-1, 3-氧硫戊环。也可以按照 Corey 等公开的方法 (Tetrahedron Letters, 29, 2899-2909 (1988)) 和 Ko 等公开的方法 (Tetrahedron, 40, 1333-1343 (1984)) 来制备 2, 4-二芳基-1, 3-二氧戊环。可以通过 $\text{Ar}^2 \text{C}(\text{O})\text{H}$ 与 $\text{Ar}^1 \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2 \text{SH}$ 和 $\text{Ar}^1 \text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2 \text{OH}$ 缩合而制备 2, 4-二芳基-1, 3-氧硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环。在制备及处理二氧戊环衍生物时需格外小心以避免明显酸性的 PH 值。

按照本领域普通技术人员公知的方法, 可将酰氨基羟基脲、氧杂烷烃 (oxalkane)、硫杂烷烃和噻啉基甲氧基取代物加至 2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环; 2, 4-二芳基-1, 3-二氧戊环; 2, 4-二芳基-1, 3-氧硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧

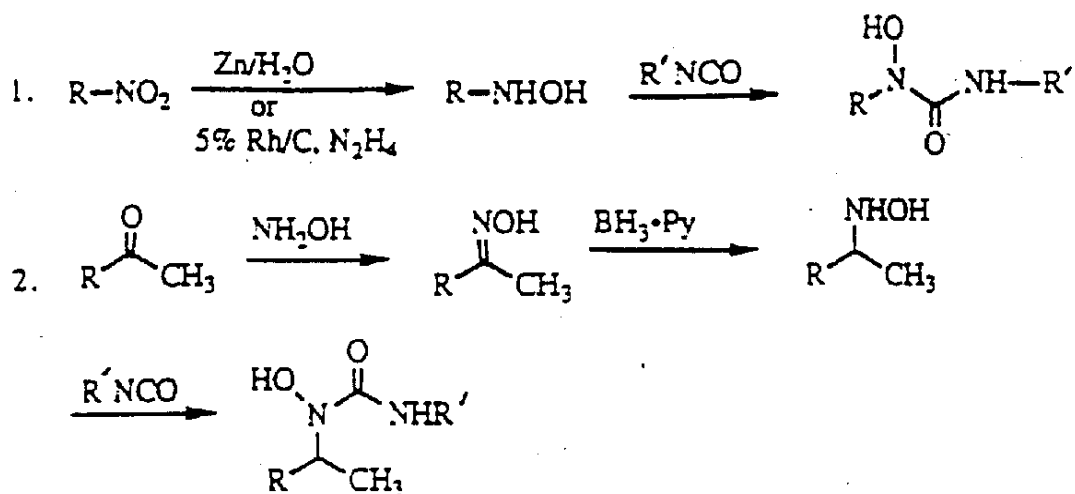
硫戊环中，上述方法包含以下所述的过程。

制备羟基脲的一般过程是：

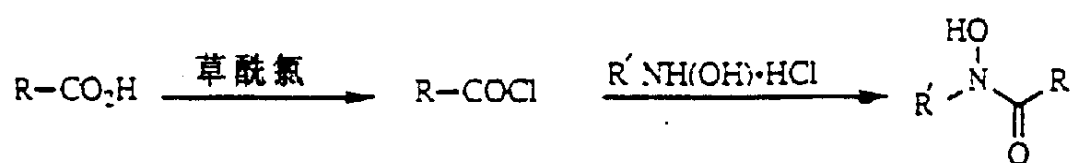


其中 R 为 2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环；2, 4-二芳基-1, 3-二氧戊环；2, 4-二芳基-1, 3-氧硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环；具有或不具有连接部分，R' 为如上详细定义的部分。

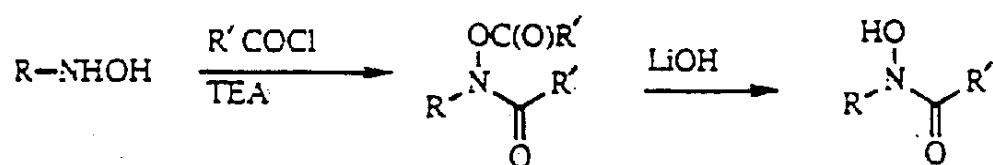
制备反羟基脲的一般过程是：



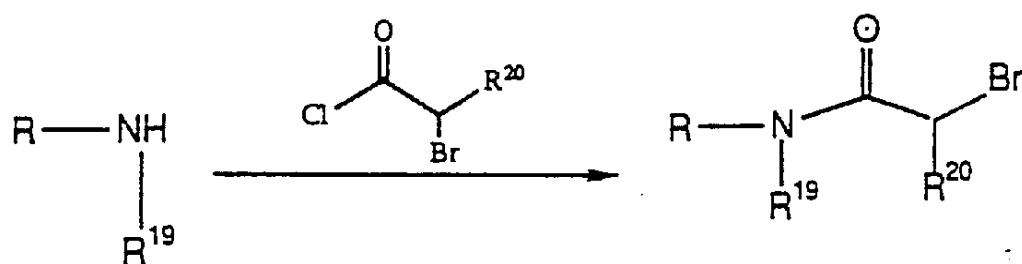
制备异羟肟酸的一般过程是：

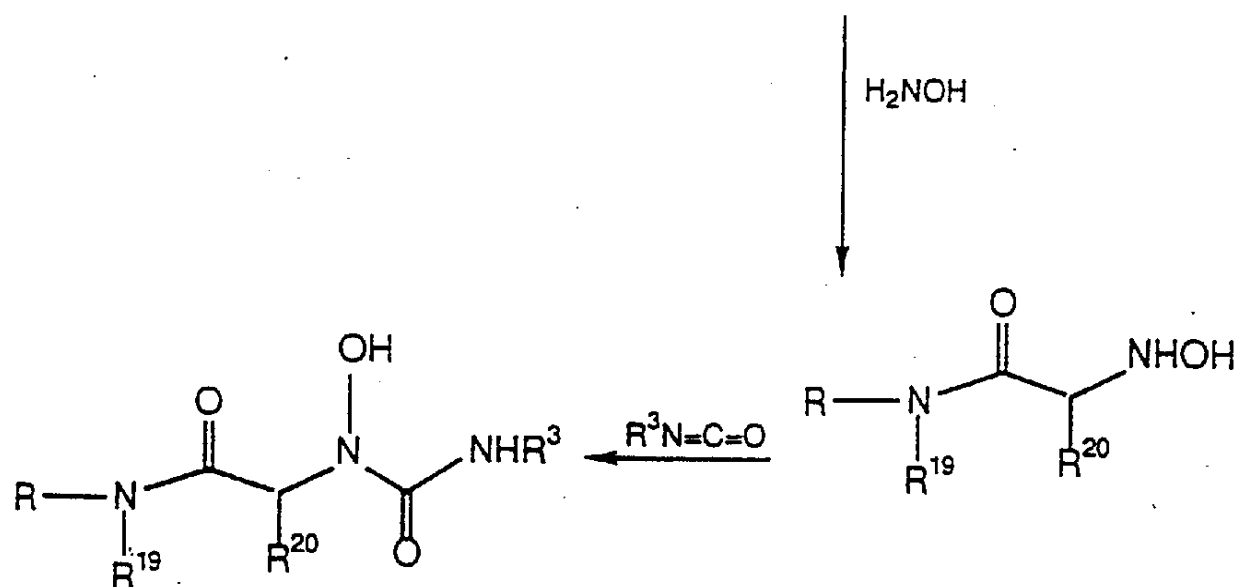


制备反羟肟酸的一般过程是：

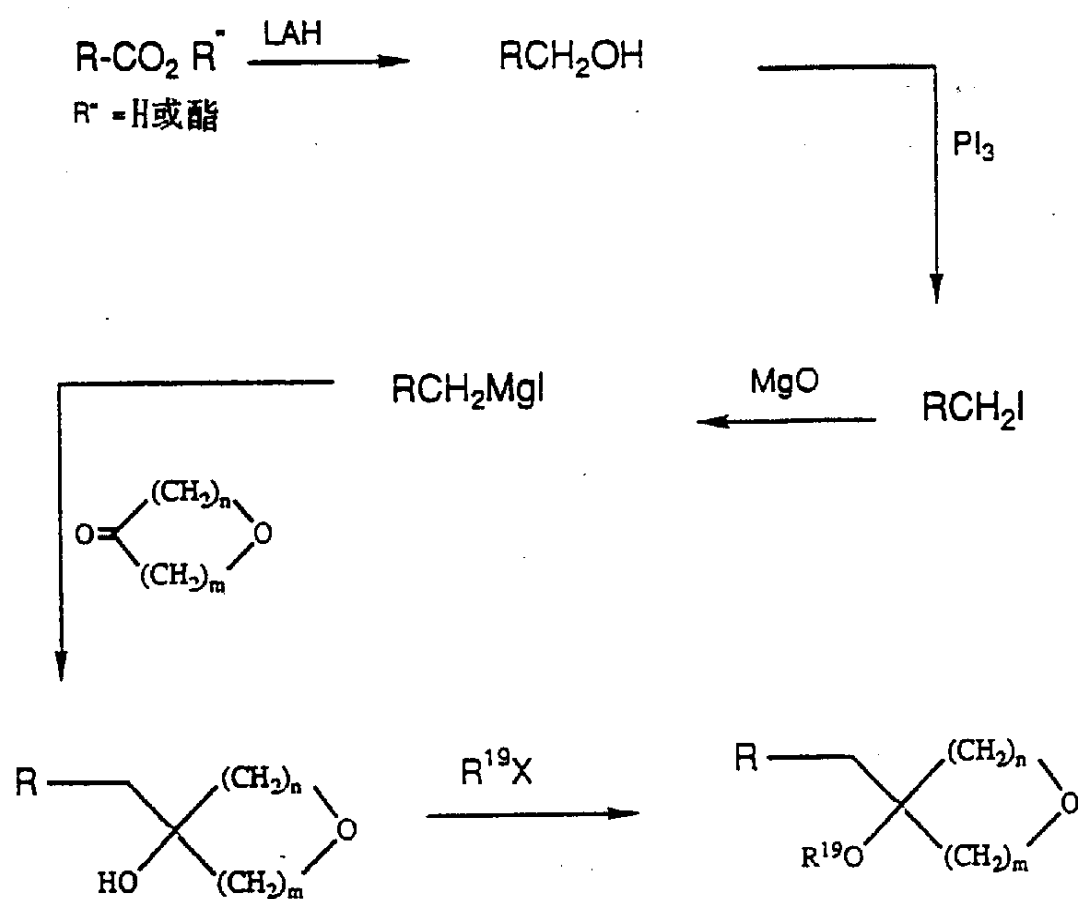


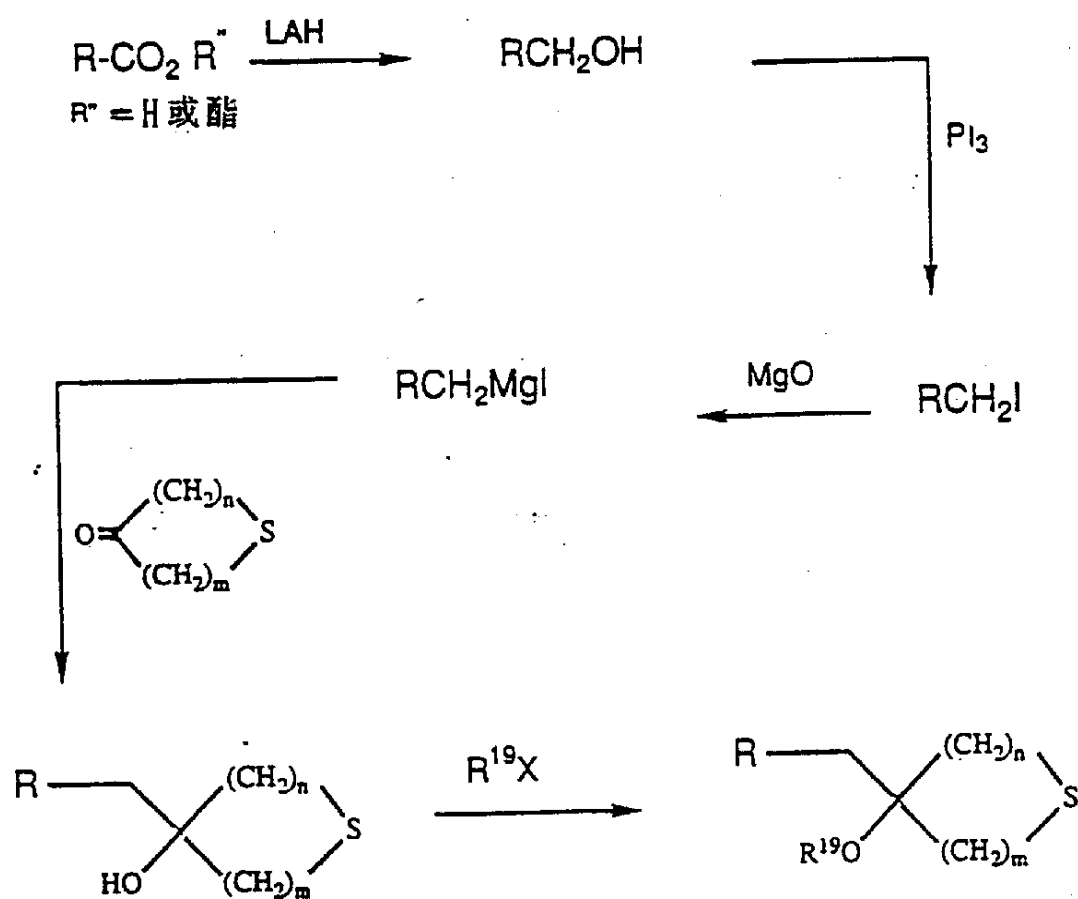
制备酰氨基羟基羧部分的一般方法是：

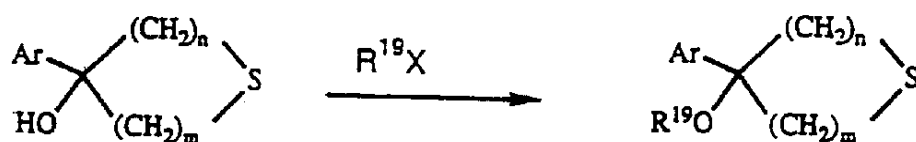
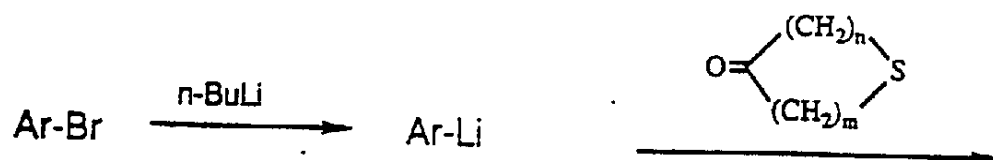
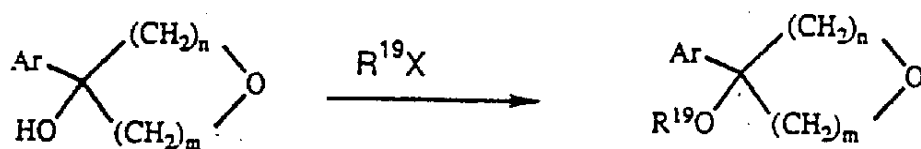
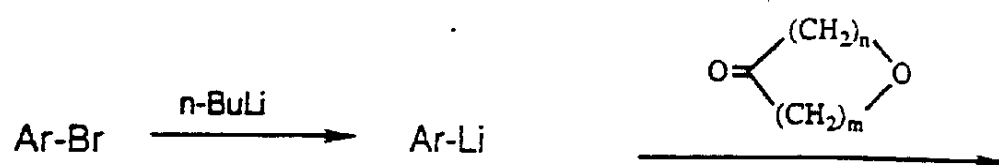




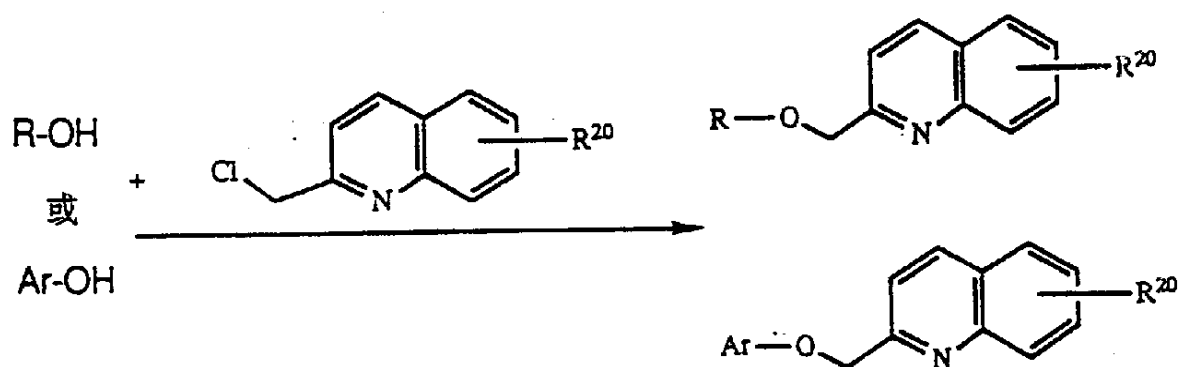
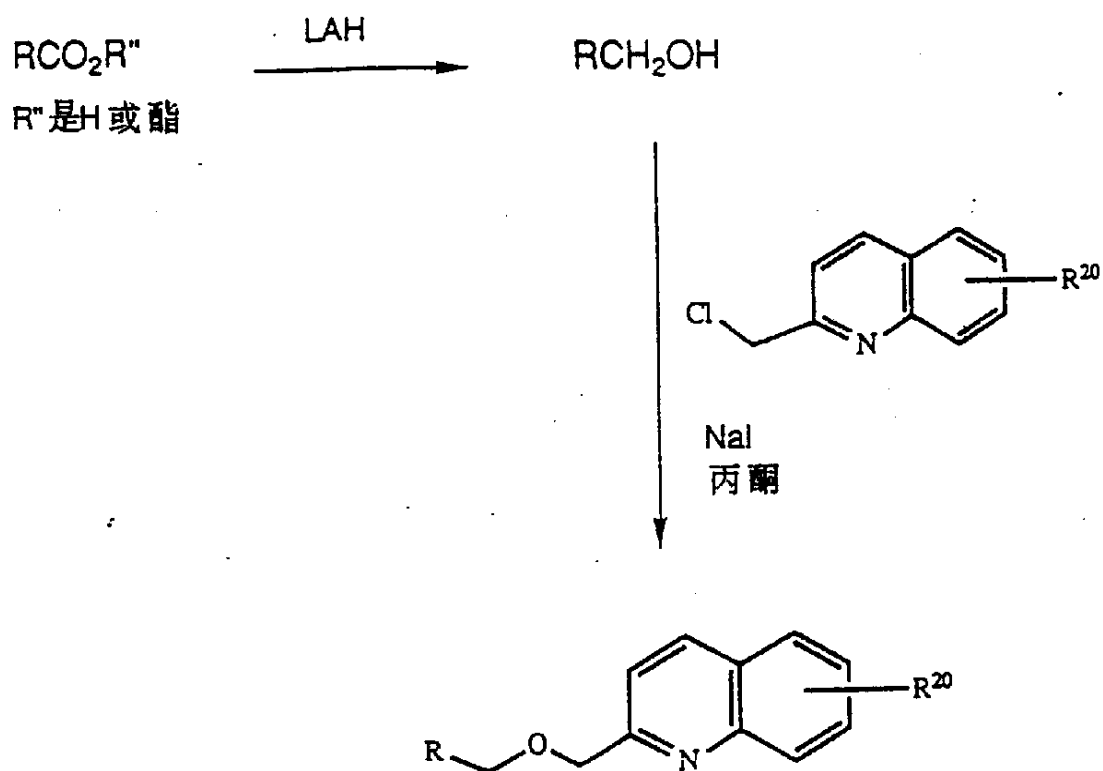
可以按Crawley 等 (J. Med. Chem. 35, 2600-2609 (1992)) 所述及以下所表示的方法制备氧杂烷烃和硫杂烷烃, 将所要求的部分转化成Grignard 试剂或锂盐, 随之再与适宜的环酮反应。







可以按照 Musser 等所述 (J. Med. Chem. 35, 2501 - 2524 (1992)) 方法及本文中引证的参考文献制备喹啉基甲氧基部分, 详述如下:



实施例 1

顺和反-2-[3,4-二甲氧基-5-(N-羟基-N-甲基脲基(ureidyl)苯基)-4-(3,4,5-三甲氧苯基)-1,3-二硫戊环(1)的制备

在氩气氛下将反-2-(5-氨基-3,4-二甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(23)(0.150g, 0.355 mmol)、三乙胺(50 mg)、三光气(0.035g, 0.118 mmol)及20 ml 无水二氯甲烷回流2小时。通过TLC检测, 当全部胺转化成异氰酸酯时, 将反应物冷却至室温, 再加入溶于5 ml THF、75 ml 三乙胺和0.5 ml H₂O中的N-甲基羟基胺氢氯化物(0.044g, 0.533 mmol)。在氩气氛及室温下搅拌反应物过夜。经真空除去溶剂, 再将残余的油溶于二氯甲烷。用H₂O洗涤有机层, 经MgSO₄干燥, 真空浓缩成油, 再经闪式柱层析纯化, 洗脱液为2:1的己烷/乙酸乙酯。(得到11.2 mg的泡沫产物, 收率64%)。产物经己烷/乙酸乙酯结晶得到一种白色固体。

反式差向异构体:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.28 (s, 3H, NCH₃), 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.72 (s, 1H, C-2 CH), 6.72 (s, 2H, ArH), 6.90 (d, 1H, ArH), 8.15 (d, 1H, ArH), 8.52 (s, 1H, ArNHC(O)); MS (IBu) m/e: 497 (M⁺).

熔点: 93-94 °C (乙酸乙酯/己烷); C₂₂H₂₈O₇S₂N₂ 的计算值: C, 53.21; H, 5.68; S, 12.91; N, 5.66. 实验值: C, 53.31; H, 5.70; S, 12.84; N, 5.60.

顺式产物也可以同样的方式用顺-2-(5-氨基-3,4-二甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(23)制得。

顺式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.25 (s, 3H, NCH_3), 3.55 (d, 2H, C-5 CH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 9H, OCH_3), 4.84 (dd, 1H, C-4 CH), 5.71 (s, 1H, C-2 CH), 6.78 (s, 2H, ArH), 6.89 (d, 1H, ArH), 8.23 (d, 1H, ArH), 8.52 (s, 1H, ArNHC(O)); MS (CI) m/e : 497 (M^+) 450, 424, 227, 147.

反-2-[3,4-二甲氧基-5-(N-羟基-N-甲基硫代酰脲基)苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(2)的制备

在氩气氛下将反-2-(5-氨基-3,4-二甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(23) (0.150g, 0.355 mmol)、三乙胺(36mg)、硫代羰基二咪唑(0.085g, 0.355 mmol)和10ml 无水二氯甲烷在室温下搅拌30分钟,随后回流1小时。通过TLC检测,当所有的胺转化为异硫氰酸酯。将反应冷却至室温,加入预先溶于5ml THF, 50mg 三乙胺和0.5ml H_2O 中的N-甲基羟基胺氢氯化物(0.042g, 0.500 mmol)。在氩气氛下于室温搅拌反应物过夜。经真空除去溶剂,将余下的油溶于二氯甲烷。用水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥,再真空浓缩成一种油,该油用闪式柱层析进行纯化,洗脱剂为2:1的己烷/乙酸乙酯。(125mg, 69%收率: 泡沫物)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.46 (dd, 1H, C-5 CH), 3.67 (dd, 1H, C-5 CH), 3.72 (s, 3H, NCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.81 (s, 1H, C-2 CH), 6.74 (s, 2H, ArH), 6.95 (d, 1H, ArH), 8.48 (d, 1H, ArH), 9.03 (s, 1H, ArNHC(S)).

反-2-[3,4-二甲氧基-5-(N-正丁基-N-羟基酰脲基)苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(3)的制备

在氩气氛下将反-2-(5-氨基-3,4-二甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(23) (0.080 g, 0.189 mmol)、三乙胺(29 mg)、三光气(0.025 g, 0.085 mmol)和10 ml 无水二氯甲烷回流1小时。经TLC检测,当所有的胺转化成异氰酸酯时,反应物被冷却至室温,并加入N-丁基羟基胺(0.020 g, 0.200 mmol)。在室温和氩气氛下搅拌反应物过夜。经真空除去溶剂,余下的油被再溶于二氯甲烷。用水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥,再真空浓缩成一种油,它被闪式柱层析法纯化,洗脱剂为2:1的己烷/乙酸乙酯。(35 mg, 收率34%:油)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 0.95 (t, 3H, CH_3), 1.24 (m, 2H, CH_2), 1.61 (m, 2H, CH_2), 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.62 (t, 2H, NCH_2), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.82 (s, 1H, C-2 CH), 6.72 (s, 2H, ArH), 6.91 (d, 1H, ArH), 8.15 (d, 1H, ArH), 8.54 (s, 1H, ArNHC(O)).

顺和反-2-[3,4-二甲氧基-5-(N-叔丁基-N-羟基酰脲

脲) 苯基] - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) - 1, 3 - 二硫戊环 (4) 的制备

按照与羟基脲 1 和 3 基本相同的过程合成二硫戊环 (4)

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.23 (s, 9H, CH_3), 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.64 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 5.10 (dd, 1H, C-4 CH), 5.84 (s, 1H, C-2 CH), 6.73 (s, 2H, ArH), 6.97 (d, 1H, ArH), 8.08 (d, 1H, ArH), 8.71 (s, 1H, ArNHC(O)).

反 - 2 - [4 - 烯丙氧基 - 3 - 甲氧基 - 5 - (N - 羟基 - N - 甲基酰脲基) 苯基 - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) - 1, 3 - 二硫戊环 (5) 的制备

在氩气氛下将反 - 2 - (4 - 烯丙氧基 - 5 - 氨基 - 3 - 甲氧基苯基) - 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) - 1, 3 - 二硫戊环 (25) (1.0 g, 2.23 mmol)、三乙胺 (0.225 g)、三光气 (0.264 g, 0.890 mmol) 和 25 ml 无水二氯甲烷回流 3 小时。通过 TLC 检测, 已形成两种产物, 而后将反应物冷却至室温并加入预溶于 THF / H_2O / Et_3N (5 ml / 0.5 ml / 595 mg) 中的 N - 甲基羟基胺氢氯化物 (0.595 g, 6.69 mmol)。在氩气氛下将反应物室温搅拌过夜。经真空除去溶剂, 余下的油再溶于二氯甲烷。用水洗涤有机层, 经 MgSO_4 干燥, 真空浓缩成油, 它被闪式柱层析法纯化, 洗脱剂为 2 : 1 ~ 1 : 1 的己烷 / 乙酸乙酯。(314 mg: 泡沫物)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.26 (s, 3H, CH_3), 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (d, 2H, OCH_2), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.30 (dd, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.83 (s, 1H, C-2 CH), 6.06 (m, 1H, $\text{CH}=$), 6.73 (s, 2H, ArH), 6.90 (d, 1H, ArH), 8.15 (d, 1H, ArH), 8.61 (s, 1H, ArNHC(O)).

反-2-[4-烯丙氧基-3-甲氧基-5-(N-叔丁基-N-羧基脲基)苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(6)的制备

按照羧基脲5基本相同的过程合成二硫戊环(6)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.21 (s, 9H, CH_3), 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (d, 2H, OCH_2), 5.10 (dd, 1H, C-4 CH), 5.30 (dd, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.85 (s, 1H, C-2 CH), 6.05 (m, 1H, $\text{CH}=$), 6.74 (s, 2H, ArH), 6.97 (d, 1H, ArH), 8.15 (d, 1H, ArH), 8.77 (s, 1H, ArNHC(O)).

反-2-[4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(7)的制备

在氩气氛下溶解反-2-[4-{2-(甲磺酰氧基)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(28)(0.570g, 1.02 mmol)、4-羟基硫代苯酚(0.384g, 3.05 mmol)、三乙胺(0.308g, 3.05 mmol)和2 ml THF。向溶液中加入20 ml 乙醇, 反应物被回流12小时。将反应物冷却至室温, 用10% HCl 酸化。产物被萃取入乙酸乙酯, 用 H_2O 洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 真空浓缩成油, 它经闪式柱层析法纯化, 洗脱液为2:1的己烷/乙酸乙酯。(420

mg, 收率 70%: 油)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.20 (t, 2H, SCH_2), 3.49 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 9H, OCH_3), 4.22 (t, 2H, OCH_2), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.78 (s, 1H, C-2 CH), 6.71 (s, 2H, ArH), 6.79 (d, 2H, ArH), 7.29 (d, 1H, ArH), 7.35 (d, 2H, ArH), 7.58 (d, 1H, ArH).

反-2-[5-氨基-4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(8)的制备

将反-2-[4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(7) (0.400 g, 0.677 mmol) 预溶于 20 ml 无水乙醇中。向溶液中加入预溶于 4 ml H_2O 中的氯化钙 (0.075 g, 0.677 mmol), 再加入新鲜的活化锌粉 (0.855 g, 13.54 mmol)。反应物被回流过夜。通过硅藻土(celite)真空过滤去除固体, 用乙酸乙酯进行洗涤。滤液用 H_2O 进行洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 真空蒸发得到一种褐色泡沫 (0.326 g, 86%)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.14 (t, 2H, SCH_2), 3.47 (dd, 1H, C-5 CH), 3.63 (dd, 1H, C-5 CH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 6H, OCH_3), 4.15 (t, 2H, OCH_2), 5.05 (dd, 1H, C-4 CH), 5.75 (s, 1H, C-2 CH), 6.66 (d, 1H, ArH), 6.71 (d, 1H, ArH), 6.72 (s, 2H, ArH), 6.80 (d, 2H, ArH), 7.34 (d, 2H, ArH).

反-2-[5-(N-羟基-N-甲基酰脲基)-4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(9)的制备

在氩气氛下将反-2-(5-氨基-4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(8)(0.098g, 0.175mmol)、三乙胺(40mg)、三光气(0.019g, 0.065mmol)和10ml无水二氯甲烷回流1小时。经TLC检测,当所有的胺转变成异氰酸酯时,将反应物冷却至室温,再加入预溶于

THF/H₂O/Et₃N(5ml/0.5ml/595mg)中的N-甲基羟基胺氢氯化物(0.019g, 0.210mmol)。在氩气氛室温下搅拌反应物过夜。有机层用5% HCl洗涤,经MgSO₄干燥,真空浓缩成油,它被闪式柱层析法纯化,洗脱剂为1:1的己烷/乙酸乙酯。(37mg, 收率34%:油)。

反式差向异构体:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.09 (t, 2H, SCH₂), 3.25 (s, 3H, NCH₃), 3.47 (dd, 1H, C-5 CH), 3.63 (dd, 1H, C-5 CH), 3.85 (s, 6H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 4.14 (t, 2H, OCH₂), 5.07 (dd, 1H, C-4 CH), 5.82 (s, 1H, C-2 CH), 6.72 (s, 2H, ArH), 6.76 (d, 2H, ArH), 6.87 (d, 1H, ArH), 7.28 (d, 2H, ArH), 8.15 (d, 1H, ArH), 8.77 (s, 1H, ArNHC(O)).

反-2-[5-(N-(对氯苯基)-N-羟基酰脲基)-4-{2-(4'-羟基-苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(10)

在氩气氛下将反-2-[5-氨基-4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基-苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(8)(0.085g, 0.150

mmol)、三乙胺(20 mg)、三光气(0.017 g, 0.056 mmol)和10 ml 无水二氯甲烷回流2小时。经TLC检测,当所有的胺转化为异氰酸酯,反应物被冷却至室温,再加入预溶于CH₂Cl₂中的4-氯苯基羟基胺(0.021 g, 0.150 mmol)。在氩气氛下将反应物在室温搅拌过夜。用10% HCl 洗涤有机层,经MgSO₄干燥,真空浓缩成一种油,它经闪式柱层析法纯化两次,洗脱剂为2:1的己烷/乙酸乙酯。(22 mg, 收率20%:油)。

反式差向异构体:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.12 (t, 2H, SCH₂), 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.64 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 4.18 (t, 2H, OCH₂), 5.08 (dd, 1H, C-4 CH), 5.81 (s, 1H, C-2 CH), 6.72 (s, 2H, ArH), 6.76 (m, 4H, ArH), 6.89 (d, 1H, ArH), 7.30 (d, 2H, ArH), 7.51 (d, 2H, ArH), 8.13 (d, 1H, ArH), 8.93 (s, 1H, ArNHC(O)).

反-2-[4-{2-(4'-氟苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(11)的制备

在氩气氛140℃下,将反-2-[4-{2-(4'-溴苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(29)(0.420 g, 0.642 mmol)、氟化铜(0.548 g, 6.42 mmol)和10 ml 无水DMF搅拌24小时。将反应物冷却至室温,经硅藻土过滤除去铜。用乙酸乙酯更彻底地洗涤铜,随后用H₂O 洗涤滤液,经MgSO₄干燥,真空浓缩成黄色油。通过闪式柱层析法纯化该油,用2:1的己烷/乙酸乙酯作洗脱剂。(91 mg, 收率24%:泡沫物)。从反应混合物中回收大量的起始物。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.42 (t, 2H, SCH_2), 3.47 (dd, 1H, C-5 CH), 3.64 (dd, 1H, C-5 CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 6H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.32 (t, 2H, OCH_2), 5.05 (dd, 1H, C-4 CH), 5.79 (s, 1H, C-2 CH), 6.72 (s, 2H, ArH), 7.33 (d, 1H, ArH), 7.40 (d, 2H, ArH), 7.55 (d, 2H, ArH), 7.59 (d, 1H, ArH).

FT- IR (neat, cm^{-1}) 2225.

反-2-[5-氨基-4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(12)的制备

将反-2-[4-{2-(4'-氨基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(11) (0.091 g, 0.152 mmol) 预溶于 10 ml 无水乙醇中。向该溶液中加入预溶于 2 ml H_2O 中的氯化钙 (0.017 g, 0.152 mmol)，再加入新鲜活化锌粉 (0.198 g, 3.03 mmol)。反应物被回流 12 小时。用硅藻土经真空过滤除去锌，并用乙酸乙酯进行洗涤。滤液用 H_2O 进行洗涤，经 MgSO_4 干燥，真空蒸发得到白色泡沫物 (0.071 g, 82%)。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.35 (t, 2H, SCH_2), 3.46 (dd, 1H, C-5 CH), 3.63 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 6H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 4.20 (t, 2H, OCH_2), 5.05 (dd, 1H, C-4 CH), 5.74 (s, 1H, C-2 CH), 6.55 (d, 1H, ArH), 6.64 (d, 1H, ArH), 6.72 (s, 2H, ArH), 7.38 (d, 2H, ArH), 7.53 (d, 2H, ArH).

FT- IR (neat, cm^{-1}) 2225.

反-2-[5-[N-羟基-N-甲基酰脲基)-4-{2-(4'-
-氰基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-
-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(13)的制备

在氩气氛下将反-2-[5-氨基-4-{2-(4'-氰基苯
基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧
基苯基)-1,3-二硫戊环(12)(0.060g, 0.105
mmol)、三乙胺(22mg)、三光气(0.037g, 0.065
mmol)和10ml无水二氯甲烷回流1小时。经TLC检测,当所有的胺转
化成异氰酸酯时,将反应物冷却至室温,并加入预溶于THF/H₂O
/Et₃N(5ml/0.5ml/32mg)中的N-甲基羟基胺氢氯化物
(0.028g, 0.315mmol)。在氩气氛下使反应物室温搅拌
过夜。用10% HCl洗涤有机层,经MgSO₄干燥,真空浓缩得到一种
油,经闪式柱层析法纯化,洗脱剂为1:1的己烷/乙酸乙酯。
(31mg, 收率46%:油)。

反式差向异构体:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 3.24 (s, 3H, NCH₃), 3.33 (t, 2H, SCH₂), 3.47
(dd, 1H, C-5 CH), 3.63 (dd, 1H, C-5 CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s,
3H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 4.23 (t, 2H, OCH₂), 5.07 (dd, 1H, C-4
CH), 5.82 (s, 1H, C-2 CH), 6.73 (s, 2H, ArH), 6.89 (d, 1H, ArH), 7.33
(d, 2H, ArH), 7.52 (d, 2H, ArH), 8.13 (d, 1H, ArH), 8.60 (s, 1H,
ArNHC(O)).

FT-IR (neat, cm⁻¹) 2226.

反-2-[5-(N,N-二甲基氨基)-4-{2-(4'-羟基
苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲
氧基苯基)-1,3-二硫戊环(14)的制备

在氩气氛室温下将反-2-[5-氨基-4-{2-(4'-羟基苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(8)(0.015g, 0.026 mmol)、甲醛(21mg), 氰基硼氢化钠(5mg, 0.079 mmol)、10 μ l 乙酸和10 ml 乙酸搅拌48小时。用10% NaHCO₃ 使反应停止, 并将产物萃取入二氯甲烷, 经MgSO₄ 干燥, 真空浓缩成一种油, 它经闪式柱层析法纯化, 洗脱剂为2:1的己烷/乙酸乙酯。(9 mg, 收率57%: 油)。

反式差向异构体:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 2.80 (s, 3H, N(CH₃)₂), 3.15 (t, 2H, SCH₂), 3.47 (dd, 1H, C-5 CH), 3.63 (dd, 1H, C-5 CH), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 4.06 (t, 2H, OCH₂), 5.07 (dd, 1H, C-4 CH), 5.82 (s, 1H, C-2 CH), 6.73 (m, 3H, ArH), 6.76 (d, 2H, ArH), 6.82 (d, 1H, ArH), 7.29 (d, 2H, ArH).

反-2-[4-烯丙氧基-5-{N-(间氯甲基苯甲酰氧基)-N-甲基酰脲基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(15)的制备

在氩气氛室温下将反-2-[4-烯丙氧基-3-甲氧基-5-(N-羟基-N-甲基酰脲基)苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(5, CMI-03-244DG)(0.193g, 0.370 mmol)、吡啶(22mg, 0.407 mmol)、3-氯甲基苯甲酰氯(0.070g, 0.370 mmol)和10 ml 无水二氯甲烷搅拌12小时。真空去除溶剂, 余下的油经闪式柱层析法纯化, 洗脱剂为2:1~1:1的己烷/乙酸乙酯。

(126 mg, 收率46%: 清亮油)。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.44 (s, 3H, CH_3), 3.47 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.35 (d, 2H, OCH_2), 4.66 (s, 2H, CH_2Cl), 4.90 (dd, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.65 (m, 1H, $\text{CH}=$), 5.83 (s, 1H, C-2 CH), 6.74 (s, 2H, ArH), 6.91 (d, 1H, ArH), 7.55 (t, 1H, ArH), 7.74 (dt, 1H, ArH), 7.98 (bs, 1H, ArNHC(O)), 8.08 (dt, 1H, ArH), 8.14 (m, 1H, ArH), 8.17 (d, 1H, ArH).

反-2-[3,4-二甲氧基-5-{N-(对氯甲基苯甲酰氧基)-N-甲基酰脲基}苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(16)的制备

在氩气氛和室温下,将反-2-[3,4-二甲氧基-5-(N-羟基-N-甲基酰脲基)苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(1)(0.100g, 0.202 mmol)、吡啶(22 μl)、4-氯甲基苯甲酰氯(0.039g, 0.206 mmol)和10 ml 无水二氯甲烷搅拌12小时。真空脱除溶剂,余下的油经闪式柱层析法纯化,洗脱液为2:1的己烷/乙酸乙酯。

(104 mg, 收率79%:清亮的油)。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3.45 (s, 3H, NCH_3), 3.46 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 9H, OCH_3), 4.65 (s, 2H, CH_2Cl), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.83 (s, 1H, C-2 CH), 6.74 (s, 2H, ArH), 6.90 (d, 1H, ArH), 7.59 (d, 2H, ArH), 8.02 (d, 1H, ArH), 8.13 (s, 2H, ArH).

反-2-[4-烯丙氧基-5-{N-(间吗啉代甲基苯甲酰氧基)-N-甲基酰脲基}-3-甲氧基苯基]-4-(3,4,5-三甲

氧基苯基)-1, 3-二硫戊环(17)的制备

在氩气氛下, 将反-2-(4-烯丙氧基-5-{N-(间氯甲基苯甲酰氧基)-N-甲基酰脲基}-3-甲氧基苯基)-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-1, 3-二硫戊环(15)(0.120 g, 0.177 mmol)、碘化钠(27 mg, 0.177 mmol)、吗啉(38 μ l, 0.442 mmol)和10 ml 丙酮回流2小时。真空脱除溶剂, 余下的油经闪式柱层析纯化, 洗脱剂为1:1的己烷/乙酸乙酯。(110 mg, 收率85%: 澄清油)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.45 (t, 4H, NCH_2), 3.44 (s, 3H, CH_3), 3.47 (dd, 1H, C-5 CH), 3.57 (s, 2H, CH_2N), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.72 (t, 4H, OCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 4.34 (d, 2H, OCH_2), 4.90 (dd, 2H, $\text{CH}_2=$), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.65 (m, 1H, $\text{CH}=$), 5.83 (s, 1H, C-2 CH), 6.74 (s, 2H, ArH), 6.90 (d, 1H, ArH), 7.49 (t, 1H, ArH), 7.68 (dt, 1H, ArH), 7.98 (bs, 1H, ArNHC(O)), 8.06 (dt, 1H, ArH), 8.08 (m, 1H, ArH), 8.16 (d, 1H, ArH).

反-2-[3, 4-二甲氧基-5-{N-(对吗啉代甲基苯甲酰氧基)-N-甲基酰脲基}苯基]-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-1, 3-二硫戊环(18)的制备

在氩气氛下将反-2-[3, 4-二甲氧基-5-{N-(对氯甲基苯甲酰氧基)-N-甲基酰脲基}苯基]-4-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-1, 3-二硫戊环(16)(0.048 g, 0.074 mmol)、碘化钠(11 mg, 0.074 mmol)、吗啉(19 μ l, 0.221 mmol)和10 ml 丙酮回流3小时。通过TLC检测, 完成反应90%, 将反应物冷却至室温并搅拌过夜。不幸的是, 搅拌

过夜后，大多数目的产物被皂化回羟基脲（1）。真空除去溶剂后，余下的油经闪式柱层析纯化，洗脱剂为1：1的己烷/乙酸乙酯。从层析柱回收目的产物18（4 mg：澄清油）和皂化的产物1（21 mg）。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 2.45 (t, 4H, NCH_2), 3.45 (s, 3H, NCH_3), 3.46 (dd, 1H, C-5 CH), 3.59 (s, 2H, CH_2N), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.74 (t, 4H, OCH_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 9H, OCH_3), 5.09 (dd, 1H, C-4 CH), 5.83 (s, 1H, C-2 CH), 6.74 (s, 2H, ArH), 6.90 (d, 1H, ArH), 7.54 (d, 2H, ArH), 8.02 (d, 1H, ArH), 8.12 (s, 2H, ArH), 8.14 (bs, 1H, ArNHC(O)).

1 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) - 1, 2 - 乙二硫醇 (20) 的制备

将氢化锂铝 (0.20 g, 5.27 mmol) 加至 15 ml 无水乙醚中。向该浆液中加入预溶于 20 ml 无水 THF 中的 4 - (3, 4, 5 - 三甲氧基苯基) - 1, 3 - 二硫戊环 - 2 - 硫酮 (31) (1.0g, 3.31 mmol)。在 N_2 气氛下反应物被回流 12 小时。将反应物冷却至 0°C ，过量的氢化物用 H_2O 破坏。用 10% HCl 酸化反应混合物后立即用乙醚进行萃取。用水洗涤有机层，经 MgSO_4 干燥，过滤及蒸发后得到一种白色固体 (0.836 g, 97%)。

NMR: (CDCl_3) 2.34, d, 1H; 2.95, m, 1H; 3.09, m, 1H; 3.84, s, 3H; 3.87, s, 6H; 4.03, m, 1H; 6.53, s, 2H.

M.S. (IBu) 261 (100%).

熔点: $72.5\text{--}73.5^\circ\text{C}$

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$ 的计算值: C, 50.74; H, 6.19; S, 24.63. 实验值:

C, 50.85; H, 6.20; S, 24.53.

2 - (4 - 羟基 - 3 - 硝基 - 5 - 甲氧基苯基) - 4 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯基) - 1 , 3 - 二硫戊环 (2 1) 的制备

在氩气氛下使 1 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯基) - 1 , 2 - 乙二硫醇 (2 0) (2 5 . 4 g , 9 7 . 7 mmol) 、 5 - 硝基香草醛 (1 6 . 7 3 g , 8 4 . 9 mmol) 、 P P T S (8 . 5 2 g , 3 3 . 9 mmol) 和 1 0 0 ml 无水苯进行回流, 同时用Dean-Stark 除去苯水共沸物, 该过程持续 小时。反应物被冷却至室温, 经真空过滤除去沉淀的 P P T S 。将己烷 (1 0 0 ml) 加至滤液中, 真空过滤收集沉淀物。黄色的固体用冷水洗涤, 再用少量的冷甲醇, 最后再用冷的乙醚洗涤得到顺/反比值为 1 : 1 . 3 的产物 2 8 . 6 2 g 。由乙酸乙酯/己烷的六次重结晶得到 4 . 3 g 纯的反式非对映体。另外的 2 . 4 g 反式产物可以通过重复上述结晶过程从余留在母液中的物料中得到。在分离出 6 . 7 g 的反式产物后, 通过重结晶上述合并后的母液而分离出 0 . 3 1 5 g 的顺式非对映体。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (dd, 1H, C - 5 CH), 3.66 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 5.05 (dd, 1H, C-4 CH), 5.80 (s, 1H, C-2 CH), 6.72 (s, 2H, ArH), 7.41 (d, 1H, ArH), 7.90 (d, 1H, ArH). MS (lBu) m/e: 400 (M^+); mp: 149-151 $^\circ\text{C}$ (乙酸乙酯/己烷); $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_7\text{S}_2\text{N}$ 的计算值: C, 51.92; H, 4.82; S, 14.59; N, 3.19. 实验值: C, 52.03; H, 4.86; S, 14.51; N, 3.19.

顺式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.53 (d, 2H, C-5 CH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.88 (t, 1H, C-4 CH),

5.70 (s, 1H, C-2 CH), 6.75 (s, 2H, ArH), 7.37 (d, 1H, ArH), 7.97 (d, 1H, ArH). MS (IBu) m/e: 440 (M⁺); Mp: 120-121°C

(乙酸乙酯/己烷); C₁₉H₂₁O₇ S₂ N 的计算值: C, 51.92; H, 4.82. 实验值: C, 52.05; H, 4.87.

反和顺-2-(3,4-二甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(2,2)的制备

在65°C下,使用Aldrich diazald kit,将预溶于100ml乙酸中的二甲基亚硝基苯磺酰胺(13.0g, 60.7mmol)滴加至氢氧化钾水溶液中(乙醇, 27ml; H₂O, 21ml; 氢氧化钾, 13.3g)。在0°C时向预溶于25ml氯仿和50ml甲醇中的反-2-(4-羟基-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(2,1)的溶液中加入重氮甲烷/乙醚的馏出液。搅拌反应物使溶液完全均匀,然后在氩气氛下将溶液放置在室温下5小时。真空除去溶剂,余下的油溶解于10ml乙醚中。从醚溶液中结晶出产物,得到3.285g(98%)的浅黄色结晶。

反式差向异构体:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.49 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.78 (s, 1H, C-2 CH), 6.71 (s, 2H, ArH), 7.32 (d, 1H, ArH), 7.58 (d, 1H, ArH); MS (IBu) m/e: 454 (M⁺); mp: 133-134°C

(乙酸乙酯/己烷); C₂₀H₂₃O₇ S₂ N 计算值: C, 52.97; H, 5.11;

S, 14.14; N, 3.09. 实验值: C, 52.92; H, 5.06; S, 14.06; N, 3.14.

可以按上述方法以相同的方式从顺-2-(4-羟基-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(21)得到顺式产物。

顺式差向异构体:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.55 (d, 2H, C-5-CH₂), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (t, 1H, C-4-CH), 5.70 (s, 1H, C-2-CH), 6.73 (s, 2H, ArH), 7.30 (d, 1H, ArH), 7.65 (d, 1H, ArH); MS (IBu) m/e : 454 (M^+); mp: 99-100°C

(Et₂O); C₂₀H₂₃O₇S₂N 的计算值: C, 52.97; H, 5.11; S, 14.14; N, 3.09. 实验值: C, 53.08; H, 5.09; S, 14.04; N, 3.10. 顺和反-2-(5-氨基-3,4-二甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(23)的制备

反-2-(3,4-二甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(22) (3.10 g, 6.84 mmol) 被预溶于 33 ml 无水乙醇中。向该溶液中加入预溶于 7 ml H₂O 中的氯化钙 (0.721 g, 6.50 mmol), 再加入新鲜的活化锌粉 (10.0 g, 195 mmol)。反应物被回流 12 小时。经硅藻土真空过滤除去固体, 用乙酸乙酯进行洗涤。滤液用 H₂O 进行洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 真空蒸发得到白色泡沫物 (2.52 g, 87%)。

反式差向异构体:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.45 (dd, 1H, C-5-CH), 3.63 (dd, 1H, C-5-CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 6H, OCH₃), 3.87 (s, 3H,

OCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.75 (s, 1H, C-2 CH); 6.56 (d, 1H, ArH), 6.65 (d, 1H, ArH), 6.72 (s, 2H, ArH); MS (IBu) m/e: 424 (M⁺), 227, 195 ; mp: 48-51°C

(泡沫物) ; C₂₀H₂₅O₅ S₂ N 的计算值 : C, 56.72; H, 5.95; S, 15.14; N, 3.31. 实验值 : C, 56.79; H, 5.96; S, 15.04; N, 3.35.

按上述方法相同的方式可从顺-2-(3,4-二甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(22)开始可得到顺式产物。

顺式差向异构体:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (d, 2H, C-5 CH₂), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 6H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃) 4.81 (t, 1H, C-4 CH), 5.68 (s, 1H, C-2 CH), 6.64 (d, 1H, Ar-H), 6.68 (d, 1H, ArH) 6.74 (s, 2H, ArH); MS (CI) m/e: 424 (M⁺) 227, 195.

反-2-(4-烯丙氧基-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(24)的制备

将反-2-(4-羟基-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(21)(2.50g, 5.69 mmol)溶解在30 ml 无水DMF中,经注射器将烯丙基溴(0.963 g, 7.97 mmol)加入。再向溶液中加入100 mg 18-冠-6和碳酸钾(0.785 g, 5.69 mmol)。在氩气氛50 °C下反应物被搅拌4小时。用10% HCl 使反应停止。用乙醚进行萃取。有机层经MgSO₄干燥,真空浓缩至黄色油,再经闪式柱层析纯化,洗脱液为3:1~2:1的己烷/乙酸乙酯。(2.60 g,

收率 95%：无色油）。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 6H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.65 (d, 2H, OCH_2), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.31 (dd, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.79 (s, 1H, C-2 CH), 6.08 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.72 (s, 2H, ArH), 7.32 (d, 1H, ArH), 7.58 (d, 1H, ArH).

反-2-(4-烯丙氧基-5-氨基-3-甲氧基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(25)的制备

将反-2-(4-烯丙氧基-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(24) (2.60 g, 5.43 mmol) 预溶于 33 ml 无水乙醇中。向该溶液中先加入预溶于 7 ml H_2O 中的氯化钙 (0.602 g, 5.43 mmol)，再加入新鲜的活化锌粉 (7.09 g, 108 mmol)。反应物被回流 12 小时。经硅藻土真空过滤除去固体并用乙酸乙酯洗涤。滤液用 10% NaHCO_3 洗涤，经 MgSO_4 干燥，真空蒸发得到白色泡沫物 (1.02 g, 42%)。主要的副产物（苯胺加在烯丙氧基部分的 C-2 上所形成的环状吗啉）即在 TLC 上具有较低 R_f 值的产物，其收率为 46% (1.12 g)。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.63 (dd, 1H, C-5 CH), 3.84 (s, 6H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 4.49 (d, 2H, OCH_2), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.29 (dd, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.75 (s, 1H, C-2 CH), 6.05 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 6.56 (d, 1H, ArH), 6.66 (d, 1H, ArH), 6.73 (s, 2H, ArH).

副产物：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.18 (d, 3H, CH_3), 3.45 (dd, 1H, C-5 CH), 3.63 (dd, 1H, C-5 CH), 3.53 (m, 1H, NCH), 3.80 (dd, 1H, OCH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (dd, 1H, OCH_2), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.77 (s, 1H, C-2 CH), 6.72 (m, 4H, ArH).

反-2-(4-(2-羟基乙氧基)-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(27)的制备

将反-2-(4-羟基-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(21)(1.00g, 2.27 mmol)溶于45 ml 无水DMF中,通过注射器加入2-碘乙醇(0.783 g, 4.55 mmol)。向溶液中再加入50 mg 的18-冠-6和碳酸钾(0.344 g, 2.49 mmol)。在氩气氛80℃下搅拌反应物3天,再加入200 mg 的2-碘乙醇,再搅拌3小时,反应完成。用10% HCl 使反应停止并用乙酸乙酯进行萃取。有机层经 MgSO_4 干燥,真空浓缩成一种油,它被闪式柱层析纯化,洗脱剂为2:1的己烷/乙酸乙酯。(1.01 g, 收率92%:无色油)。

反式差向异构体：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) d 3.51 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 6H, OCH_3), 3.93 (t, 2H, CH_2OH), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 4.33 (t, 2H, OCH_2), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.80 (s, 1H, C-2 CH), 6.73 (s, 2H, ArH), 7.36 (d, 1H, ArH), 7.66 (d, 1H, ArH).

反-2-(4-(2-甲磺酰氧基乙氧基)-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环
(28)的制备

将反-2-(4-(2-羟基乙氧基-3-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(27)
(0.600g, 1.24mmol)溶于15ml无水二氯甲烷中,用注射器加入三乙胺(0.376g, 3.72mmol)。再向溶液中加入
144μl的甲磺酰氯。在氩气氛室温下搅拌反应物5小时。用15ml的10%的NaOH使反应停止。用另加的二氯甲烷进行萃取。有机层经MgSO₄干燥,真空浓缩成一种油,它被闪式柱层析纯化,以1:1己烷/乙酸乙酯作洗脱剂。(0.650g, 93%收率:无色油)。
反-2-[4-{2-(4'-溴苯基硫代)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(29, CMI-03-296DG)的制备

在氩气氛下,将反-2-[4-{2-(甲磺酰氧基)乙氧基}-3-甲氧基-5-硝基苯基]-4-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-二硫戊环(28)(0.640g, 1.14mmol)、4-溴苯硫酚(0.646g, 3.42mmol)、三乙胺(0.346g, 3.42mmol)和20ml乙醇回流24小时。产物被萃取入乙酸乙酯,用10%K₂CO₃洗涤,经MgSO₄干燥,真空浓缩成黄色泡沫物,它经闪式柱层析纯化,洗脱剂为2:1的己烷/乙酸乙酯。(484mg, 65%产率:泡沫物)。

反式差向异构体:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.31 (t, 2H, SCH_2), 3.49 (dd, 1H, C-5 CH), 3.65 (dd, 1H, C-5 CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 6H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (t, 2H, OCH_2), 5.04 (dd, 1H, C-4 CH), 5.78 (s, 1H, C-2 CH), 6.71 (s, 2H, ArH), 7.25 (d, 2H, ArH), 7.30 (d, 1H, ArH), 7.42 (d, 2H, ArH), 7.58 (d, 1H, ArH).

1 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯基) 环氧乙烷 (30) 的制备

将 3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯甲醛 (9 . 80 g, 50 . 0 mmol) 溶于含碘化四丁基铵 (0 . 396 g, 1 . 00 mmol) 的 20 ml CH_2Cl_2 中。向该溶液中加入冷的 50 % NaOH 溶液 (10 g NaOH 在 10 ml 水中)。向混合物中加入碘化三甲基铯 (10 . 20 g, 50 . 0 mmol)。在剧烈搅拌下反应物被回流 15 小时。用水停止反应, 用 CH_2Cl_2 萃取, 用盐水进行洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 蒸发得到一种油 (9 . 69 g, 84 %), 在真空中 24 小时后, 它固化为一种白色固体。

NMR: (CDCl_3) 2.75, dd, 1H; 3.11, dd, 1H; 3.81, d, 1H; 3.82, s, 3H; 3.85, s, 6H; 6.50, s, 2H

M.S. (CI): 211 (100%).

熔点: 54.5-56°C

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 的计算值: C, 62.85; H, 6.71. 实验值: C, 62.63; H, 6.76.

4 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯基) - 1 , 3 - 二硫戊环 - 2 - 硫酮 (31) 的制备

将粉状氢氧化钾 (2 . 40 g, 42 . 85 mmol) 溶于 10 . 0 ml 甲醇中, 在 0 °C 和氯气氛下加入二硫化碳 (3 . 10 ml, 51 . 43 mmol)。剧烈振荡反应混合物, 加入 1 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯基) 环氧乙烷 (30) (3 . 50 g, 16 . 66 mmol)。使反应物

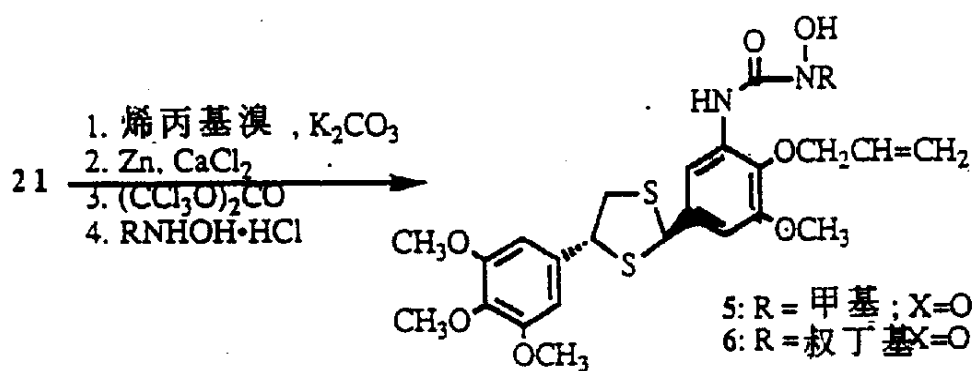
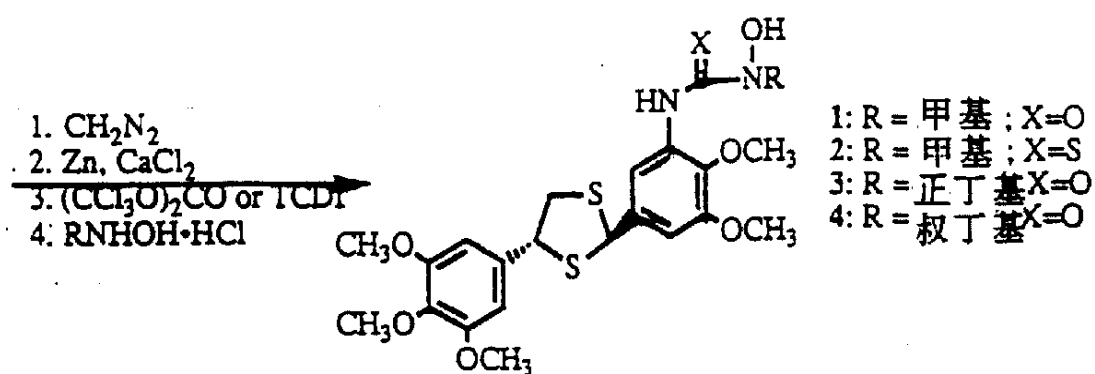
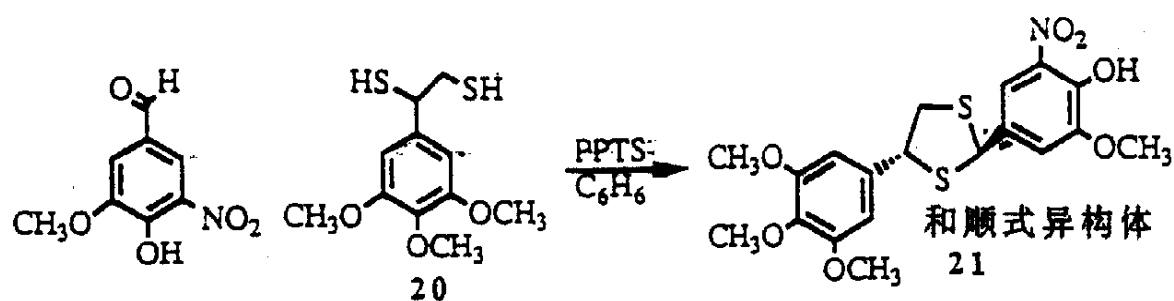
加热至室温，此时使反应物回流 20 分钟。随后在室温下搅拌过夜。
通过空吸过滤分离出黄色沉淀，用水和乙醚洗涤得到产物 3.82 g
(76%)。

NMR: (CDCl_3) 3.85,s,3H; 3.88,s,6H; 3.99,dd,1H; 4.17,t,1H; 5.57,dd,1H;
6.70,s,2H.

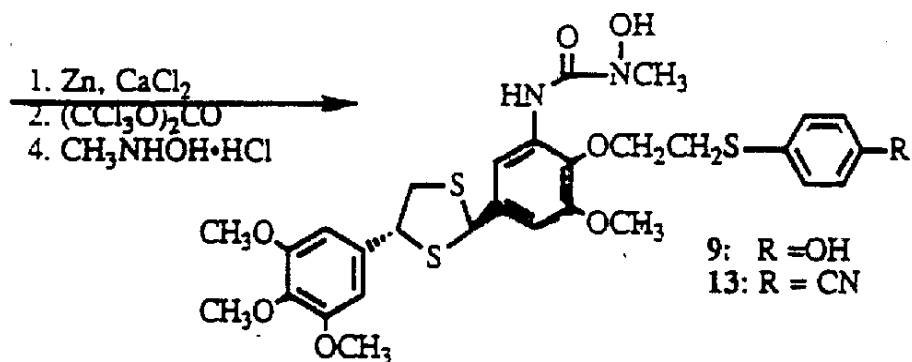
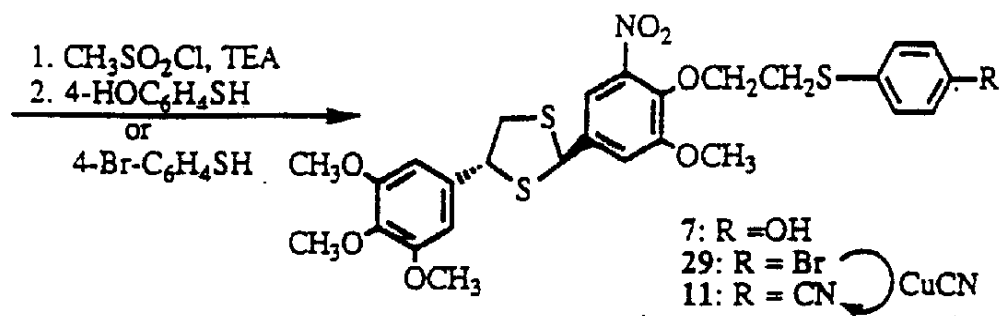
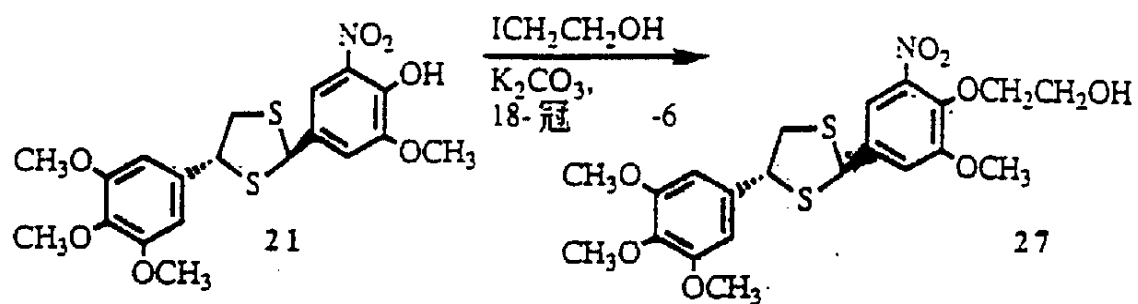
M.S. : (IBu) 303 (100%). 熔点: 152-154 °C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3 \text{ S}_3$ 的计算值: C, 47.66; H, 4.67; S, 31.80. 实验值:
C, 47.90; H, 4.70; S, 31.71.

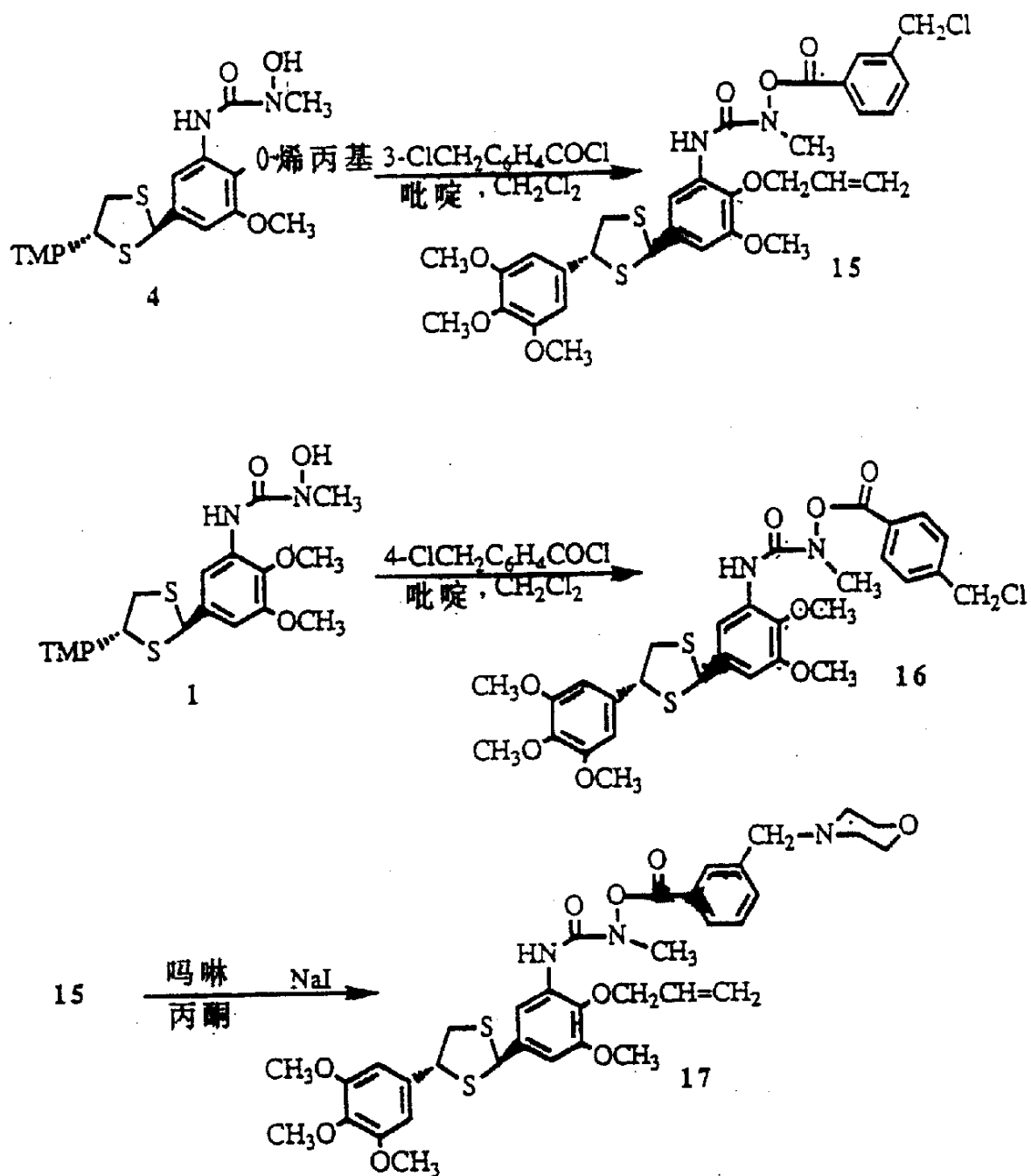
流程 1 :

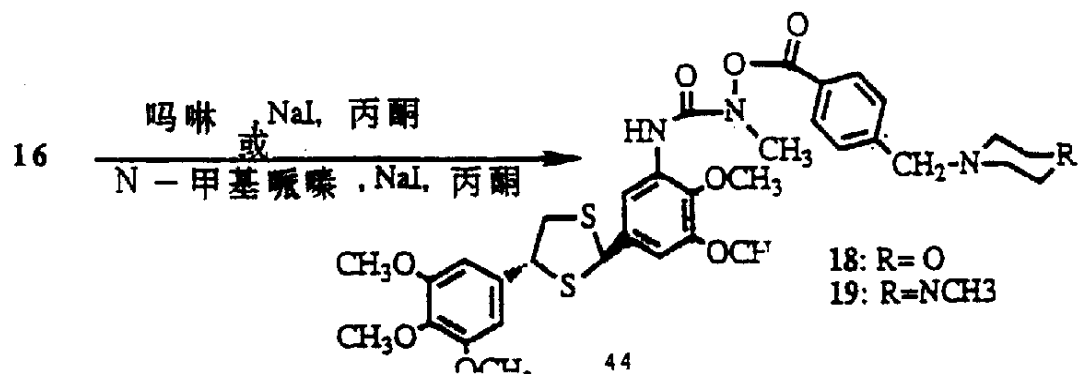


流程 2 :

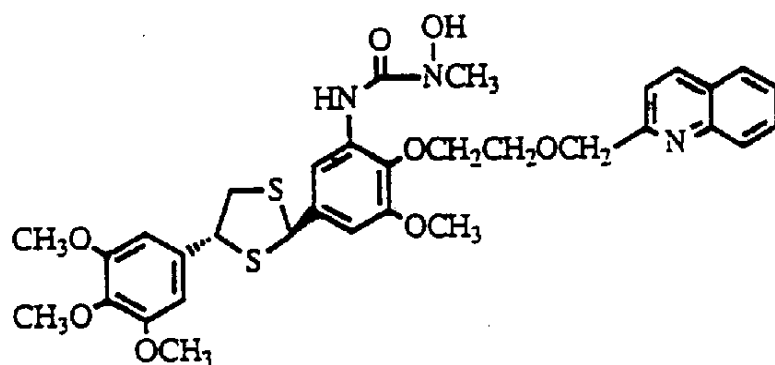
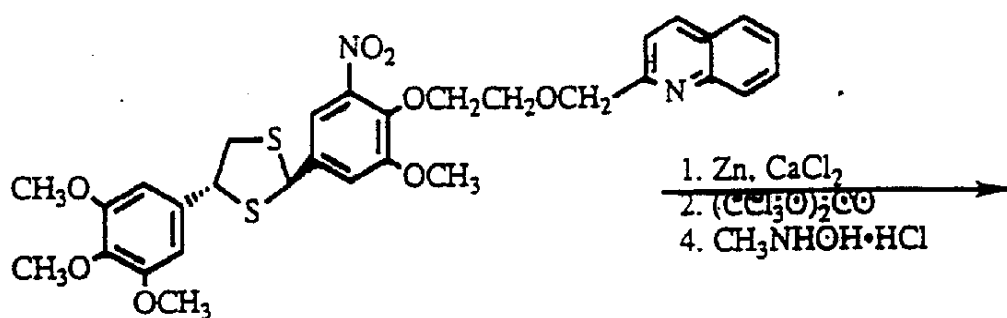
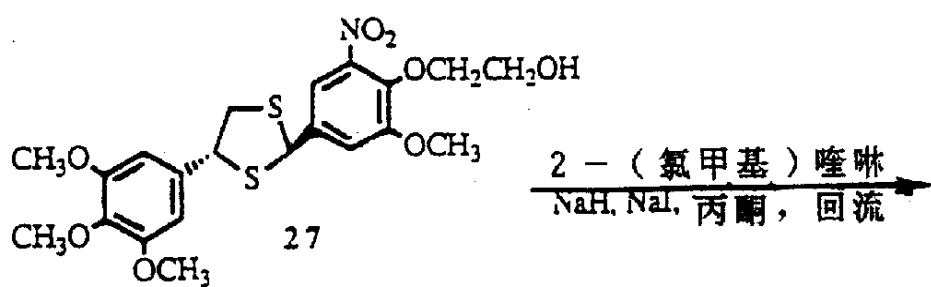


流程 3 :

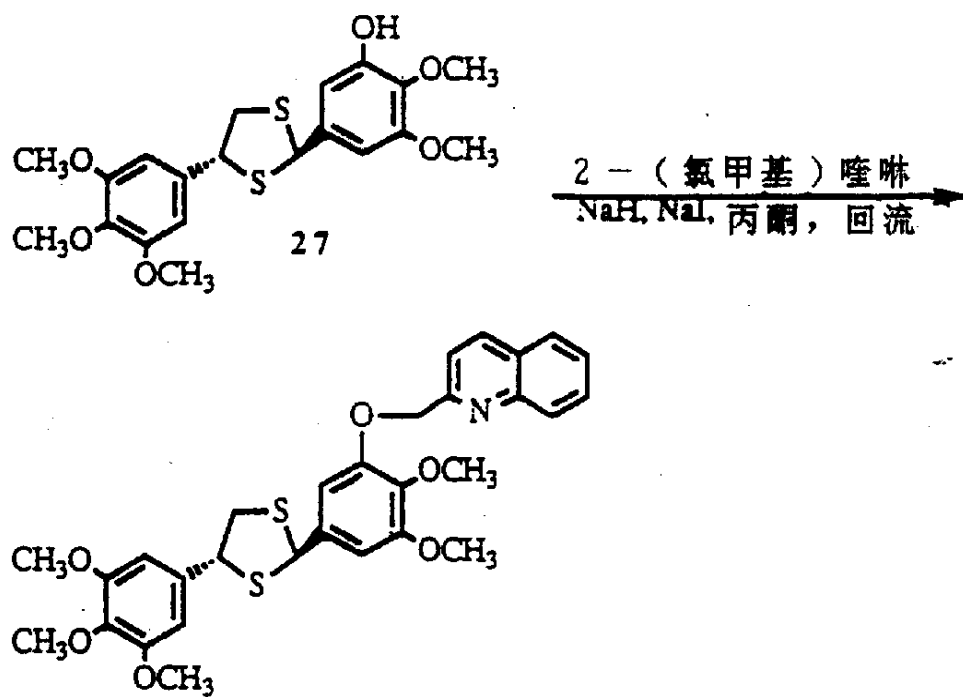




流程 4 :



流程 5 :

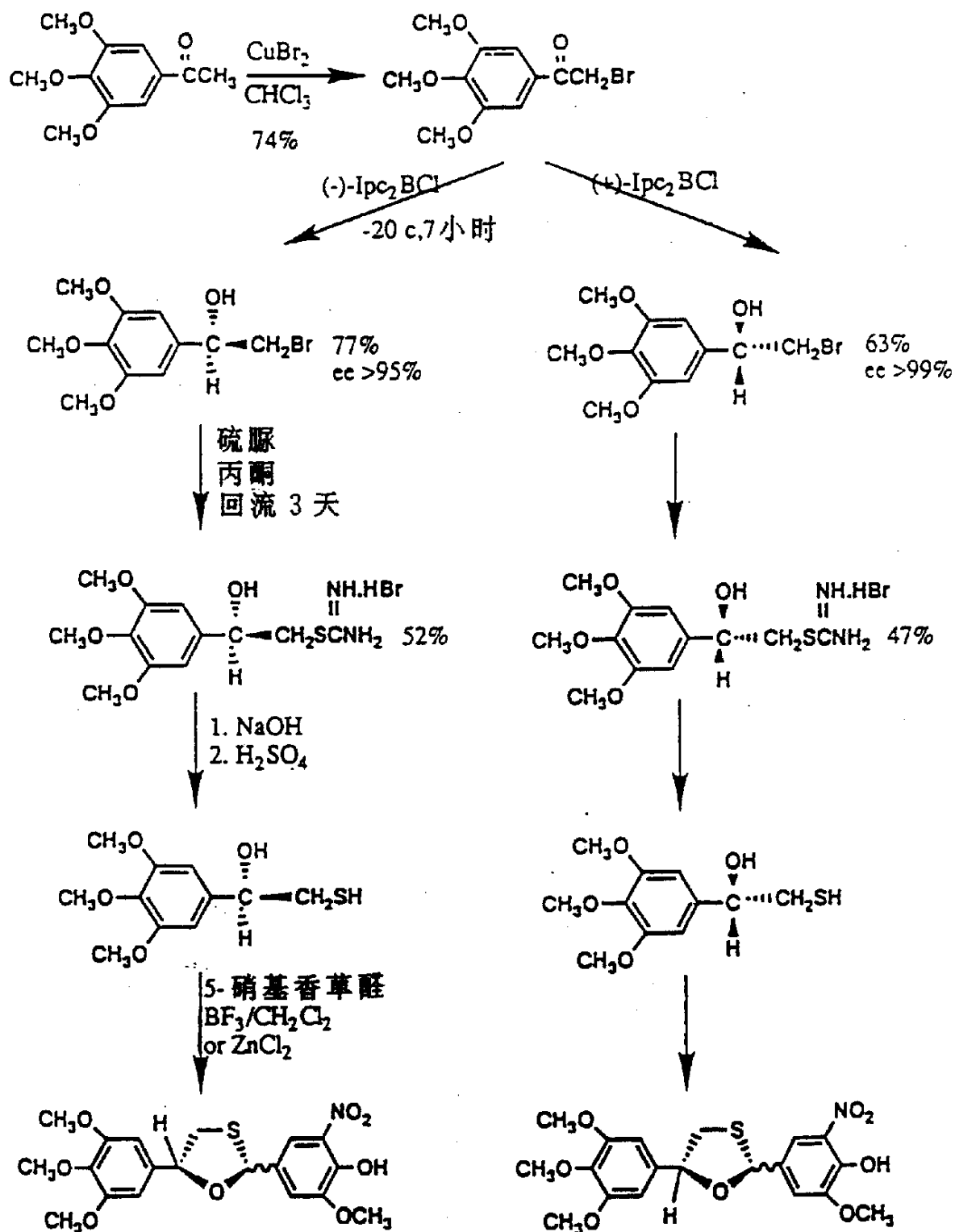


流程 6 :

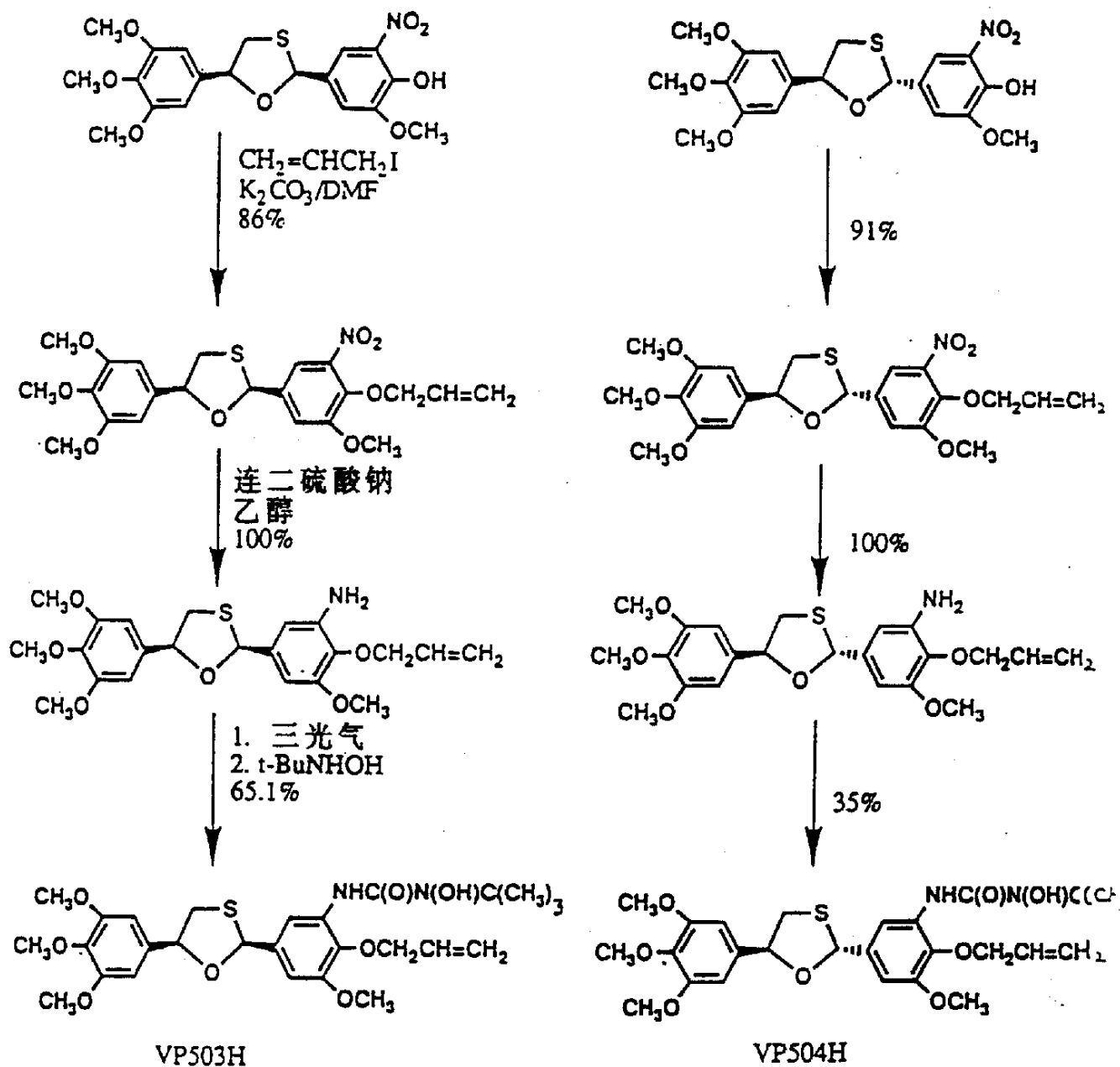
氧硫戊环衍生物的制备

a)

旋光活性异构体



流程 6 (续) :



II. 药物组合物

人类、马属动物、犬属动物、牛科动物和其它动物，特别是哺乳动物，当患有由 P A F 或 5 - 脂肪氧合酶介导的疾病时，可以通过给

予有效量的以上所确认的化合物中的一种或多种或其可成药衍生物或其盐及可成药的载体或稀释剂而得到治疗。活性成分可以通过任何适宜的途径给药，例如，口服，肠胃外给药，静脉给药、皮内给药、皮下给药，或者局部给药，其形式可为液体、霜剂、胶凝剂或固体。

本文所用的术语可成药盐或复合物是指那些保留上述确认化合物所要求的生物活性并显示最低的毒物影响的盐或复合物。这些盐的非限定性实施例是(a)与无机酸(例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等)形成的酸加成盐，和与有机酸形成的盐，这些酸例如乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、单宁酸、双羧萘酸、藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸；(b)与金属阳离子形成的碱加成盐，这些金属阳离子例如锌、钙、铋、钡、镁、铝、铜、钴、镍、镉、钠、钾等，或与由氨、N，N-二苯甲基乙二胺、D-葡萄糖胺、四乙基铵或乙二胺所形成的阳离子生成的碱加成盐；或(c)：(a)与(b)的组合，如单宁酸锌盐等。

在可成药载体或稀释剂中活性化合物的量应足以给患者提供治疗有效量的活性成分且不会引起严重的毒性作用。对所有的上面提到的病症，活性化合物的优选剂量为约0.01~300mg/Kg接受者体重/天，优选0.1~100mg/Kg/天，最好是0.5~约25mg/Kg/天。在一种适宜的载体中，典型的局部给药剂量为0.01~3%wt/wt。可成药衍生物的有效剂量以所能生成的母体化合物的重量为基准进行计算。如果衍生物自身具有活性，其有效剂量可用衍生物的重量来估算，或用其它本领域普通技术人员所公知的方法来估算。

化合物可便利地以任何适宜的单位剂量形式给药，每单位剂量包

括但不限于 1 ~ 3 0 0 0 mg、优选 5 ~ 5 0 0 mg 的活性成分。口服剂量为 2 5 ~ 2 5 0 mg 通常是便利的。

活性成分的给药应使活性化合物的峰值血浆浓度达到约 0 . 0 1 ~ 3 0 mM，优选约 0 . 1 ~ 1 0 mM。例如，这可以通过静脉内注射活性成分制剂或溶液而达到，活性成分可在或不在盐水或水介质中；也可以活性成分的团块 (bolus) 给药。

在药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收速度、分布速度、失活速度和排泄速度以及本领域普通技术人员公知的其它因素。需要注意，剂量用量将随着欲减轻病痛的程度而变化。进而可以理解，对于任一具体的主体，具体的剂量为多少应依据个体需求和给药人或监督给药的人员的专业判断下在整个给药期间进行调整，本发明中提出的含量范围仅为举例性的，并不是对所要求的组合物的范围的限定。活性成分可以一次给药，或者可以在不同时间间隔时将其分成若干份小剂量给药。

口服组合物通常将包含一种惰性稀释剂或一种可食用载体。它们可以包封在明胶胶囊中，或压制成片剂。对于口服治疗给药来说，活性化合物可掺有赋形剂以片剂、锭剂或胶囊剂形式使用。组合物中还可包括药物相容的粘合剂和 / 或佐剂。

片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可包含下列成份或类似的天然化合物中的任一种：粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖；崩解剂如藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁或sterotes；滑动剂 (glidant) 如胶体二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；或风味剂如薄荷、水杨酸甲酯，或橙香精。当剂量单元为胶囊时，除了上述各类型物质外，它还包含液体载体如脂肪油。此外，剂

量单元形式也可包含可改变剂量单元物理形式的其它物质，如糖、紫胶或其它肠给药剂的涂层。

活性化合物和其可成药盐或其衍生物可作为酞剂、悬浮剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、口香糖等剂型的一种成分而给药。除了活性成分外，糖浆剂可以包含作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料、着色剂和风味剂。

活性化合物或可成药衍生物或其盐也可与不会损坏预期活性的其它活性物质混合，或与补充预期活性的其它物质混合，如抗生素、抗真菌剂、消炎或抗病毒化合物。

肠胃外、真皮内、皮下和局部给药的溶液或悬浮液可包括下列成份：无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、固定化油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；杀菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸、和亚硫酸氢钠，螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和调节张力的试剂如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可包封在安瓿、一次性注射器或玻璃或塑料制的分次剂量的小瓶中。

如果静脉内给药，优选的载体为生理盐水或磷酸盐缓冲的盐水（P B S）。

在一种实施方案中，使活性化合物与将保护化合物使其不会从体内迅速排出的载体如控制释放制剂一起制备，包括植入法和微囊给药系统。可生物降解、可生物相容的聚合物可以使用，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。本领域的普通技术人员清楚这些制剂的制备方法。它们也可从Alza Corporation 和 Nova Pharmaceuticals. Inc 商购。

脂质体(Liposomal)悬浮液也可以是可成药的载体。它们可以按照本领域普通技术人员公知的方法制备,如US 4,522,811所述(该文献全文引入本发明作参考)。例如,脂质体制剂制备过程为:将适宜类脂(如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、花生酰(arachidoyl)磷脂酰胆碱和胆甾醇)溶于有机溶剂中,然后蒸出溶剂,在容器的表面上形成干的类脂薄膜。活性化合物或其磷酸酯、二磷酸酯和/或三磷酸酯衍生物再被引入容器中,然后用于旋转容器使类脂物质从容器的侧壁上脱落并分散类脂聚集体,从而形成脂质悬浮液。

III. 生物活性

可以使用各种生物实验来评价化合物作为PAF受体拮抗剂的能力,包括化合物结合入PAF受体的能力,以及评价化合物对各种PAF介导途径的影响。这些已知的实验中的任一种均能被用于评价本发明的化合物作为PAF受体拮抗剂的能力。

例如,已知PAF会诱导血浓缩且增加微循环的渗透性,由此而导致血浆体积的降低。PAF介导的急性循环性虚脱可被用作评价一种化合物作为PAF拮抗剂能力的实验基础,即以动物模型如小鼠作实验,分析化合物对PAF诱导降低的血浆体积的影响。

内毒素血症(endotoxemia)引起化学介体包括类花生酸,PAF,肿瘤坏死因子(TNF)的释放,这些化学介体刺激了各种生理应答,包括发烧、血压过低、白细胞增多及葡萄糖和类脂代谢的障碍。内毒素血症能够导致严重的休克和死亡。内毒素诱导的小鼠死亡率是评价化合物对内毒素休克的药物作用的有用的动物模型。

评价化合物作为PAF受体拮抗剂的能力所采用的另外两种普通实验

是鼠 (rat) 体外血小板凝集和血压过低 (Shen 等, "The Chemical and Biological Properties of P A F Agonists, Antagonists, and Biosynthetic Inhibitors", Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators, F. Snyder, Ed. Plenum. Press. New York, NY 1 5 3 (1 9 8 7))。

可采用很多种生物实验来评价一种化合物对 5 - 脂肪氧合酶的抑制能力。例如, 鼠嗜碱白血病细胞 (R B L) 的胞液 5 - 脂肪氧合酶在白细胞三烯生物合成的研究中被广泛采用。抑制 5 - 脂肪氧合酶的化合物会降低白细胞三烯的含量。

另一种用于评价一种化合物抑制 5 - 脂肪氧合酶的能力的生物实验是以对小鼠耳朵局部施加花生四烯酸而诱发炎性的经典药理模型为基础的。施用后, 花生四烯酸经 5 - 脂肪氧合酶作用而转化成各种白细胞三烯 (或其它介质), 这会导致血流动的变化, 红斑, 且会增加血管舒张和血管渗透性。通过比较处理的耳厚度与对照样的耳厚度而测得所导致的水肿。抑制 5 - 脂肪氧合酶的试剂通过减少由花生四烯酸形成的生物化学介体的数量而减小了水肿的应答。

选择本发明公开的 2, 4 - 二芳基 - 1, 3 - 二硫戊环和 2, 5 - 二芳基 - 1, 3 - 氧硫戊环进行生物活性的评估, 详细描述如下。

实施例 2

化合物结合入 P A F 受体的能力

a) 人体血小板膜的制备

用从 American Red Cross Blood Services (Dedham. MA) 得到的血小板浓缩液来制备人体血小板膜。在用血小板清洗液 (1 5 0 mM NaCl, 1 0 mM Tris 和 2 mM E D T A, pH 7 . 5) 几次洗涤后, 使

血小板球粒重新悬浮在 5 mM MgCl_2 , 10 mM Tris 和 2 mM EDTA , pH 为 7.0 的溶液中。然后用液氮快速冷冻细胞并缓慢地在室温下融化。冷冻和融化过程至少被重复三次。为了进一步使膜碎片分级, 溶解 (lysed) 的膜悬浮液在以 10 mM MgCl_2 , 10 mM Tris 和 2 mM EDTA , pH 7.0 的溶液中制得的不连续的蔗糖浓度梯度为 0.25 , 1.03 和 1.5 M 蔗糖的上部分层, 并在 $63,500 \times g$ 下离心 2 小时。在 0.25 - 1.03 M 之间 (膜 A) 和 1.03 - 1.5 M 之间 (膜 B) 的两段膜成分被分别收集。用 Lowry 方法以牛血清蛋白 (BSA) 作标准测定膜制剂中的蛋白质浓度。然后, 将膜分成更小的几份 (每份 4 ml), 并贮存在 -80°C , 在使用前解冻。

b) [^3H] PAF 结合抑制:

[^3H] PAF 对人体血小板膜的特异性受体的结合能力在最佳条件 pH 7.0 和 10 mM MgCl_2 存在下进行评价。膜蛋白 (100 μg) 被加至最后的 0.5 ml 溶液中, 该溶液包含 0.15 pmol (0.3 nM 浓度) 的 [^3H] PAF 和已知量的未标记的 PAF 或 PAF 受体拮抗剂, 该溶液中有 10 mM MgCl_2 , 10 mM Tris 和 0.25% BSA, pH 为 7.0。在 0°C 恒温培养 4 小时后, 通过 whatman GF/C 玻璃纤维过滤器在真空下分离出结合和未结合的 [^3H] PAF。在该分析条件下, 未测出过滤出的结合 [^3H] PAF 有任何降解。非特异性结合被定义为在过量的未标记 PAF (1 mM) 存在下总的结合, 此时即使使用更高浓度的未标记的 PAF 或 PAF 等同物或 PAF 受体拮抗剂, 总结合量也不再会发生任何变化。特异性结合被定义为总的结合和非特异性结合的差值。

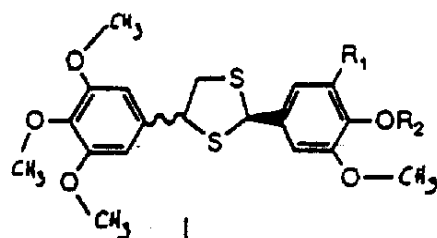
为了测定测试化合物的相对药效, [^3H] PAF 在存在抑制剂

时的结合以百分抑制率进行标准化，即将无抑制剂存在时的总结合定为 0 % 抑制率，有 1 mM 未标记 P A F 存在时的总结合定为 1 0 0 %。化合物的百分抑制率可表示为下式：

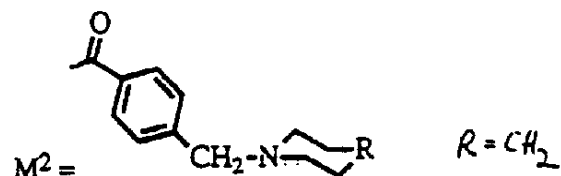
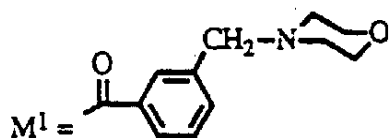
$$\text{抑制率}\% = [(\text{总结合} - \text{存在化合物时的总结合}) / \text{非特异性结合}] \times 100\%$$

I₅₀ 是获得特异性 [³H] P A F 结合的 5 0 % 抑制率所必要抑制剂的浓度，它是通过 Graph Pad, Inplot, 版本 (Version) 3.0 (Graph Pad software, San Diego, CA) 的非线性回归计算机软件程序进行计算的。表 1 给出了一系列 2, 4 - 二芳基 - 1, 3 - 二硫戊环的 I₅₀ 值。

表 1：羟基脲 2，4-二芳基二硫戊环的体外效能



序号	异构体	R1	R2	IC ₅₀	
				PAE	S-LO
				(nM)	(μM)
1.	反式	NHCONOHCH ₃	CH ₃	258.6	0.22
2.	反式	NHCSNOHCH ₃	CH ₃		0.28
3.	反式	NHCONOHC ₄ H ₉	CH ₃	67.8	0.24
4.	反式	NHCONOHC(CH ₃) ₃	CH ₃	797.7	0.32
5.	反式	NHCONOHCH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	561.0	0.17
6.	反式	NHCONOHC(CH ₃) ₃	CH ₂ CH=CH ₂	542.7	0.57
7.	反式	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ OH		57% @ 3 μM
8.	反式	NH ₂	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ OH		41% @ 3 μM
9.	反式	NHCONOHCH ₃	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ OH		0.12
10.	反式	NHCONOHC ₆ H ₄ Cl	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ OH		64% @ 3 μM
11.	反式	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ CN		20.56 @ 3 μM
12.	反式	NH ₂	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ CN		16.07 @ 3 μM
13.	反式	NHCONOHCH ₃	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ CN		0.092
14.	反式	N(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ OH		25% @ 3 μM
15.	反式	NO ₂	CH ₂ CH ₂ SC ₆ H ₄ Br		
17.	反式	NHCONOM ¹ CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂		
18.	反式	NHCONOM ² CH ₃	CH ₃		



实施例 3

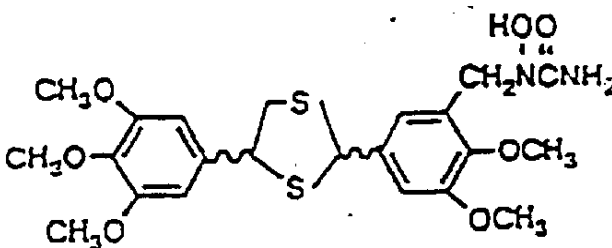
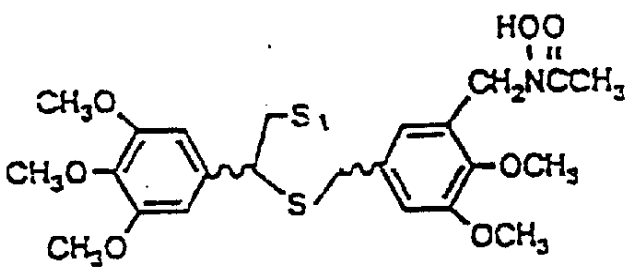
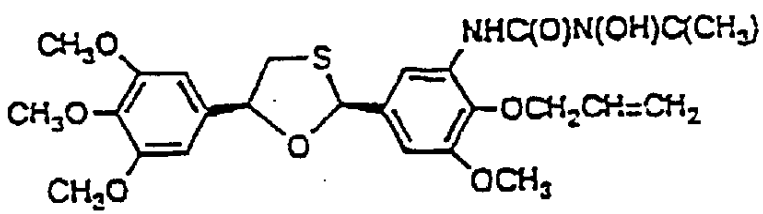
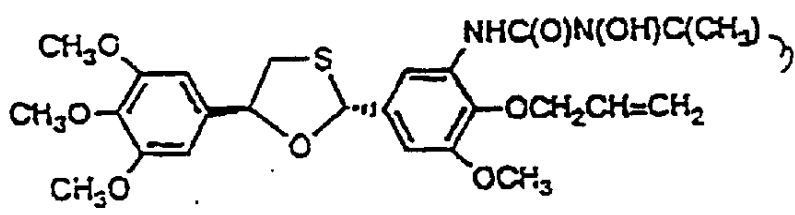
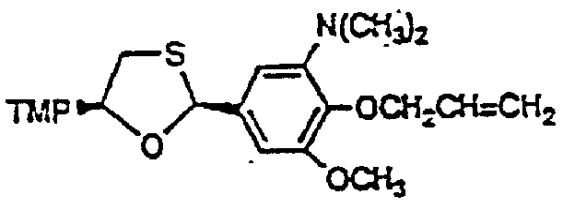
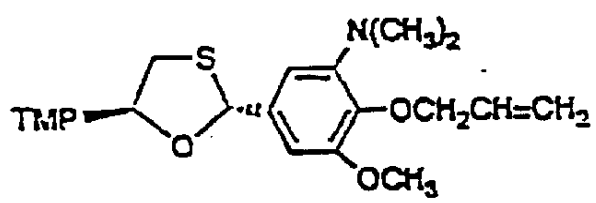
2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环抑制血小板凝集的能力

使用下述文献的类似方法测量 2, 4-二芳基-1, 3-二硫戊环和 2, 5-二芳基-1, 3-氧硫戊环抑制血小板凝集的能力:

Shen 等, PAF and Related Lipid Mediators, Plenum Publishers: New York, 1987, 153~190。表 2 给出实验结果。

表 2

几种化合物的血小板凝集实验结果

结构式	IC ₅₀	RBL 5-LO IC ₅₀
	63μm	1.44
	25μm	0.85
	53μm	0.25
	10μm	.41
	141μm	0
	30-50μm	0

本领域的普通技术人员从本发明的上述详细描述中将很明显地看出，本发明涉及的化合物的改进和变化能减少导致炎性或免疫应答时 P M N s 氧基损坏的趋化性和呼吸性疾病的突然发作。这种改进和变化也属于本发明所要求的保护范围之内。