

[19]中华人民共和国专利局

[11]公开号 CN 1061594A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91111074.7

[51] Int.Cl⁵

C07D215/04

[43] 公开日 1992年6月3日

[22]申请日 91.10.11

[30]优先权

[32]90.10.12 [33]US [31]596,885

[71]申请人 麦克弗罗斯特(加拿大)有限公司

地址 加拿大魁北克省

[72]发明人 M·L·贝利 Y·勒朗

M·拉贝尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新化

C07D215/12 C07D215/16

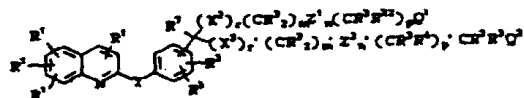
A61K 31/47

说明书页数: 89 附图页数:

[54]发明名称 作为白细胞三烯拮抗药的羟烷基喹啉
醚酸

[57]摘要

具有下面化学式 I 的化合物

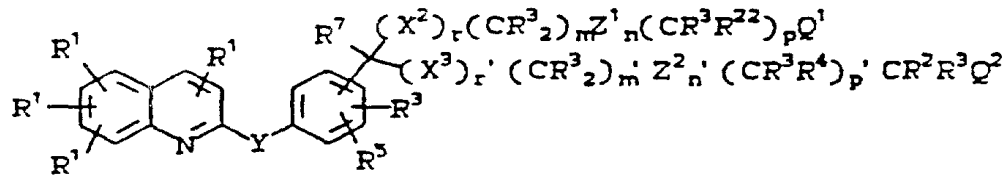


I

是白细胞三烯拮抗剂和白细胞三烯生物合成抑制剂。这些化合物可用来作为抗气喘、抗变应性、抗炎的药剂和细胞保护剂,它们可用于治疗咽喉炎、脑痉挛、肾小球性肾炎、肝炎、内毒素血症、眼色素层炎及异源移植排斥作用。

权 利 要 求 书

1. 一种以下面化学式表示的化合物。



I

其中：

R^1 是H、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 N_3 ；

R^2 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 CH_2CF_3 ，取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的苄基、取代的或未取代的2-苯乙基、或两个连接在同一碳上的 R^2 基团可形成一个最多8元的含0-2个选自O，S和N的杂原子的环；

R^3 是H或 R^2 ；

CR^3R^{22} 可以是标准氨基酸基团；

R^4 是卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 NR^3R^3 、 $NR^3C(O)R^7$ 或 R^3 ；

R^5 是H、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-SR^2$ 、 $-RN^3R^3$ 、 $-OR^3$ ；低级烷基或 $-C(O)R^3$ ；

R^6 是 $-(CH_2)_s-C(R^7R^7)-(CH_2)_s-R^8$ 或 $-CH_2C(O)NR^{12}R^{12}$ ；

R^7 是 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基；

R^8 是：A) 含 3 - 12 个环中的碳原子及 1 或 2 个选自 N, S 或 O 的环中的杂原子的单环或双环的杂环基团，并且在该杂环基团中的每个环都是由 5 或 6 个原子形成的，或

B) 基团 $W - R^9$ ；

R^9 最多含 20 个碳原子，并且是(1)一种烷基，或(2)一种在环中含 0 - 1 个杂原子的有机无环或单环羧酸的烷基；

R^{10} 是 $-SR^{11}$ 、 $-OR^{12}$ 或 $-NR^{12}R^{12}$ ；

R^{11} 是低级烷基、 $-C(O)R^{14}$ ，未取代的苯基或未取代的苄基；

R^{12} 是 H、 R^{11} ，或两个连接在同一 N 上的 R^{12} 可形成含 1 - 2 个选自 O, S 和 N 的杂原子的 5 或 6 元环；

R^{13} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-CF_3$ 或取代的或未取代的苯基、苄基，或 2 - 苯乙基；

R^{14} 是 H 或 R^{13} ；

R^{16} 是 H、 $C_1 - C_4$ 烷基，或 OH；

R^{17} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、或取代的或未取代的苯基、苄基、或 2 - 苯乙基；

R^{18} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-CF_3$ 或取代的或未取代的苯基、苄基，或 2 - 苯乙基；

R^{19} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-CF_3$ 或取代的或未取代的苯基、苄基，或 2 - 苯乙基；

R^{20} 是 H、 $C_1 - C_4$ 烷基、取代的或未取代的苯基、苄基、苯乙基，或吡啶基或两个连接在同一 N 上的 R^{20} 基团可形成 5 或 6 元的，

含 1 - 2 个选自 O, S 或 N 的杂原子的饱和环;

R^{21} 是 H 或 R^{17} ;

R^{22} 是 R^4 , CHR^7OR^3 , 或 CHR^7SR^2 ;

m 和 m' 任意地为 0 - 8;

n 和 n' 任意地为 0 或 1;

p 和 p' 任意地为 0 - 8;

当 r 为 1 而且 X^2 为 O、S、 $S(O)$, 或 $S(O)_2$ 时,

m + n + p 为 1 - 10;

当 r 为 1 而且 X^2 是 CR^3R^{16} 时, m + n + p 为 0 - 10;

当 r 为 0 时, m + n + p 为 0 - 10;

m' + n' + p' 为 0 - 10;

r 和 r' 任意地为 0 或 1;

s 为 0 - 3;

Q^1 是 $-C(O)OR^3$ 、 $-1H$ (或 $2H$) - 四唑 - 5 - 基、
 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ 、 $-CN$ 、
 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{21}S(O)_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、
 $-NR^{21}C(O)R^{18}$ 、 $-OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、
 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、
 $-NO_2$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{17}$ 、 $-C(NR^{12}R^{12})=NR^{12}$ 、
 $-C(R^{13})=NOH$; 或如果 Q^1 是 $-C(O)OH$ 而 R^{22} 为
 $-OH$ 、 $-SH$ 、 CHR^7OH 或 NHR^3 , 则 Q^1 和 R^{22} 及碳
(通过此碳与两基团相联) 可通过失水而形成一个杂环;

Q^2 为 OH 或 $NR^{20}R^{20}$;

W 为 O、S 或 NR^3 ;

X^1 为 O、S、S(O)、S(O)₂ 或 NR³；

X^2 和 X^3 任意地为 O、S、S(O)、S(O)₂ 或 CR³R¹⁶；

Y 是 -CR³R³-X¹-, -X¹-CR³R³-, -CR³R³-X¹-CR³R³-,
-NR³(O)- 或 -C(O)NR³-；

Z^1 和 Z^2 任意地是 -HET(-R³-R⁵)-；

HET 是苯、吡啶、呋喃或噻吩的双基；和其药理上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

R¹ 是 H、卤素、CF₃ 或 -CN；

R² 是 C₁-C₄ 烷基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F，或两个连在同一碳上的 R² 可形成一个最多有 6 个碳原子的环；

R³ 是 H 或 R²；

CR³R²² 可以是标准氨基酸基团；

R⁴ 是 -OR³、-SR³、NR³R³、NHC(O)CH³，或 R³；

R⁵ 是 H 或卤素；

R⁶ 是 -(CH₂)_s-C(R⁷R⁷)-(CH₂)_s-R⁶ 或
-CH₂-C(O)NR¹²R¹²；

R⁷ 是 H 或 C₁-C₄ 烷基；

R⁸ 是 A) 含 3-12 个环中的碳原子和 1 或 2 个选自 N、S 或 O 的环中的杂原子的单环或双环的杂环基团，并且在该杂环中的每个环都是由 5 或 6 个原子构成的，或

B) 是基团 W-R⁹；

R⁹ 含最多 20 个碳原子，并且是 (1) 一种烷基或 (2) 一种烷羧基；

R¹⁰ 是 -SR¹¹，-OR¹²，或 -NR¹²R¹²；

R¹¹ 是低级烷基、-C(O)R¹⁴，未取代的苯基或未取代的苄基；

R^{12} 是 H、 R^{11} ，或两个连在同一 N 上的 R^{12} 可形成一个含 1 - 2 个选自 O，S 和 N 的杂原子 5 或 6 元环；

R^{13} 为低级烷基、 $-CF_3$ 或未取代的苯基、苄基或 2 - 苯乙基；

R^{14} 为 H 或 R^{13} ；

R^{16} 为 H， $C_1 - C_4$ 烷基或 OH；

R^{22} 为 R^4 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CH_2SR^2$ ；

m 和 m' 任意地为 0 - 4；

n 和 n' 任意地为 0 或 1；

p 和 p' 任意地为 0 - 4；

当 r 为 1 而且 X^2 为 O 或 S 时， $m + n + p$ 为 1 - 9；

当 r 为 1 而且 X^2 为 CR^3R^{16} 时， $m + n + p$ 为 0 - 9；

当 r 为 0 时， $m + n + p$ 为 0 - 9；

$m' + n' + p'$ 为 1 - 9；

r 和 r' 任意地为 0 或 1；

s 为 0 - 3；

Q^1 为 $-C(O)OR^3$ 、 $-1H$ (或 $2H$) - 四唑 - 5 - 基、

$-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ 、

$-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NRS(O)_2R^{13}$ 、或，若 Q^1 为

$C(O)OH$ 而 R^{22} 为 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CH_2OH$ 、或 $-NHR^3$ 。

则 Q 和 R^{22} 以及通过其它它们相连的碳原子经失水而形成一个杂环；

Q^2 是 OH；

W 为 O、S 或 NH；

X^1 为 O、S 或 NR^3 ；

X^2 和 X^3 值为 O，S，或 CR^3R^{16} ；

Y 是 $-\text{CR}^3 \text{R}^3 -\text{X}^1 -$;

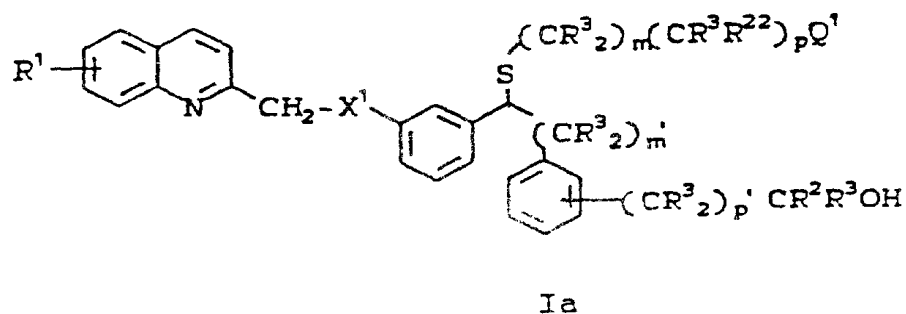
Z¹ 和 Z² 值为 $-\text{HET}(-\text{R}^3 - \text{R}^3) -$;

HET 是苯、吡啶、呋喃或噻吩的二基;

以及其在药理上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 的一种化合物, 其中接于 Q¹ 上的 R²² α 为低级烷基、CF₃、或取代的或未取代的苯基。

4. 根据权利要求 1 的化学式为 Ia 的一种化合物:



其中 R¹ 是 H、卤素、CF₃ 或 CN;

R²² 是 R³、 $-\text{CH}_2 \text{OR}^3$ 或 $-\text{CH}_2 \text{SR}^2$;

Q¹ 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、1H (或 2H)-四唑-5-基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2 \text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12} \text{R}^{12}$ 或 $-\text{NHS}(\text{O})_2 \text{R}^{13}$;

m' 为 2 或 3;

p' 为 0 或 1;

m + p 为 1 - 5;

和其药理上可接受的盐。

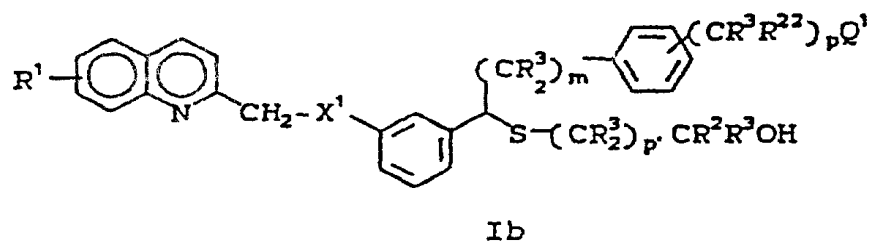
5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 m' 是 0。

6. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 X¹ 是 0。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中接在 Q¹ 上的 α 碳是低级烷

基取代的。

8. 根据权利要求 1 的化学式为 I b 的化合物：



其中：

其中 R^1 是 H、卤素、 CF_3 或 CN ；

R^{22} 是 R^3 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CH_2SR^2$ ；

Q^1 是 $-C(O)OH$ 、 $1H$ (或 $2H$) - 四唑 - 5 - 基、
 $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 或 $-NHS(O)_2R^{13}$ ；

m 是 0, 2 或 3；

p 是 0 或 1；

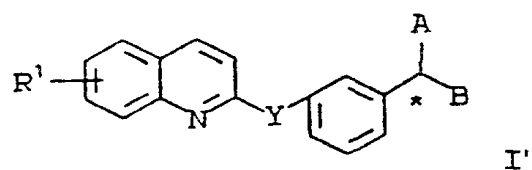
p' 是 1 - 4；

$m + p$ 是 0 - 4；

和其药理上可接受的盐。

9. 根据权利要求 8 的化合物，其中 x^1 是 0。

10. 根据权利要求 1 的化学式为 I¹ 的化合物：



其中的取代基如下：

实施例 *	R ¹	Y	A	B
1	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
2	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₄)OH
3	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CMe ₂ OH
4	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
5	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (R)CH(NHAc)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
6	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
7	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
8	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

实施例 *	R ¹	Y	A	B	
9	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
10	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
11	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
12	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
13	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
14	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
15	RS	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
16	S	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
17	R	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
18	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH
19	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)C(CF ₃) ₂ OH
20	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ OH
21	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
22	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	SCH ₂ CMe ₂ CMe ₂ OH
23	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
24	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CONH ₂
25	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
26	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
27	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
28	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
29	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
30	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(CF ₃)OH
31	RS	7-Cl	CH ₂ OCH ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
32	RS	7-F	CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
33	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
34	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
35	RS	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ OH
36	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
37	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
38	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Br-1,2-phe)CMe ₂ OH

实施例 *

施例 *		R ¹	Y	A	B
39	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeEtOH
40	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ OH
41	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₃)OH
42	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
43	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeNHMe
44	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeNMe ₂
45	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,5-fur)CMe ₂ OH
46	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,6-pye)CMe ₂ OH
47	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4,2-pye)CMe ₂ OH
48	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,5-thio)CMe ₂ OH
49	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3,2-pye)CMe ₂ OH
50	RS	7-CN	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
51	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
52	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
53	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONH ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
54	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHMe	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
55	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeTz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
56	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtTz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CEt ₂ OH
57	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCONHS(O) ₂ CF ₃	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
58	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeNO ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
59	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CONHS(O) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
60	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(n-Pr) ₂ OH
61	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
62	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
63	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
64	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ (4-ClPh))CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
65	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CH=CH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
66	S	7-Cl	CH ₂ S(O) ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeOH

实施例★

	R ¹	Y	A	B
67	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ SMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
68	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(c-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
69	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ C≡CH)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
70	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ Ph)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
71	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeOH
72	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHPhCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
73	S	7-Cl CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
74	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
75	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
76	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,2-phe)CMe ₂ OH
77	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₂ OCH ₂)OH
78	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
79	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(1,3-phe)CO ₂ H
80	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN
81	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,3-phe)CN ₄ H
82	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN ₄ H
83	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
84	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHCF ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
85	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
86	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
87	S	7-Cl CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
88	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
89	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
90	R	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
91	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
92	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
93	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)COOH

实施例*

施例*		R ¹	Y	A	B
94	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ (1-1-c-Pen)OH
95	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CF ₃)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
96	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
97	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
98	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ CO ₂ H
99	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CHMeCO ₂ H
100	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
101	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
102	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CN ₄ H
103	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
104	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCONHS(O) ₂ CH ₃
105	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)CO ₂ H
106	R	7-Cl	CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
107	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CHMeCO ₂ H
108	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
109	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
110	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
111	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ CO ₂ H
112	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CHMe ₂ CO ₂ H
113	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CEt ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
114	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CEt ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
115	R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
116	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
117	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(n-Pr)CO ₂ H
118	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(i-Pr)CO ₂ H
119	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ MeCHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
120	R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CHMeCO ₂ H
121	R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCN ₄ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
122	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3-OH-1,4-phe)CHMeOH
123	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CHMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
124	R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

实施例*

	R ¹	Y	A	B
125 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
126 R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CHMe(S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
127 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMe(R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
128 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ EtCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
129 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CHMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
130 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(OH)CH ₂ - (OH)Ph
131 R	7-Cl	CH ₂ O	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
132 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
133 R	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
134 S	7-Cl	CH ₂ SO ₂	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
135 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(R)CH ₂ CO ₂ H
136 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(S)CH ₂ CO ₂ H
137 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
138 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
139 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
140 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(OH)CO ₂ H
141 S	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
142 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H
143 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
144 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₄ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
145 S	7-F	CH ₂ O	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
146 S	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
147 S	7-I	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
148 S	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Bu)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
149 S	7-CN	CH ₂ O	SCH ₂ Me ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
150 S	7-NO ₂	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
151 R	7-N ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
152 RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H

实施例 * R¹

施例 *	R ¹	Y	A	B
153 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
154 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
155 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
156 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe(4-Cl-Ph)OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
157 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
158 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
159 R	7-Cl	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
160 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
161 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
162 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
163 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
164 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
165 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
166 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(1,1-c-Bu)OH
167 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
168 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
169 R	7-Cl	1	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
170 R	7-Cl	OCH ₂	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
171 R	7-F	2	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
172 R	6,7-F ₂	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

1 1 . 一种含有治疗有效剂量的权利要求 1 的化合物和一种药理上可接受载体的药用组合物。

1 2 . 根据权利要求 1 的化合物，其另外还含有一种有效剂量的选自于非甾族的抗炎药；外周止痛剂；环氧合酶抑制剂；白细胞三烯拮抗剂；白细胞三烯生物合成抑制剂 H_2 - 受体拮抗剂；抗组胺剂；前列腺素拮抗剂；血栓烷拮抗剂；血栓烷合成酶抑制剂；和 ACE 拮抗剂中的第二活性组分。

1 3 . 根据权利要求 1 2 的一种药用组合物，其中第二活性组分是非甾族的抗炎药物。

1 4 . 根据权利要求 1 3 的一种药用组合物，其中所述权利要求 1 的化合物与所述第二活性组分的重量比例在约 1 0 0 0 : 1 至 1 : 1 0 0 0 范围内。

1 5 . 一种在哺乳动物中抑制 SR - A 或白细胞三烯的生物合成、作用和释放的方法，它包括给所述哺乳动物投以有效剂量的权利要求 1 的化合物。

1 6 . 根据权利要求 1 5 的方法，其中的哺乳动物是人。

1 7 . 一种治疗哺乳动物气喘病的方法，它包括给需这样治疗的哺乳动物投以治疗上有效剂量的权利要求 1 的化合物。

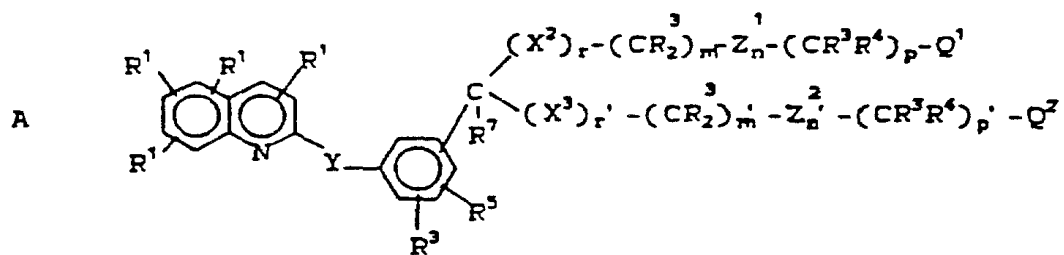
1 8 . 一种治疗哺乳动物眼的炎症疾病的方法，它包括给需这样治疗的哺乳动物投以治疗上有效剂量的权利要求 1 的化合物。

1 9 . 根据权利要求 1 8 的方法，其中所述哺乳动物是人。

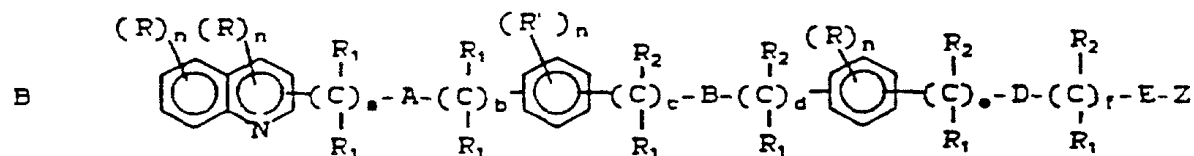
作为白细胞三烯拮抗药的羧烷基噻啉醚酸

白细胞三烯构成一组局部起作用的激素，它们是由廿碳四烯酸在生物体系中产生的。主要的白细胞三烯是白细胞三烯B₄ (LTB₄)、LTC₄、LTD₄及LTE₄。这些白细胞三烯的生物合成是以5-脂氧合酶对廿碳四烯酸作用而产生已知为白细胞三烯A₄ (LTA₄)的环氧化物开始的。这种LTA₄再经后续的酶催步骤而转化为其它的白细胞三烯。这种白细胞三烯生物合成及的代谢作用的细节可在 Leukotrienes and Lipxygenases (ed. J. Rokach, Elsevier, Amsterdam (1989)) 中找到。该白细胞三烯在生物体系中的作用及它们对各种病症的作用也在Rokach 的书中讨论过。

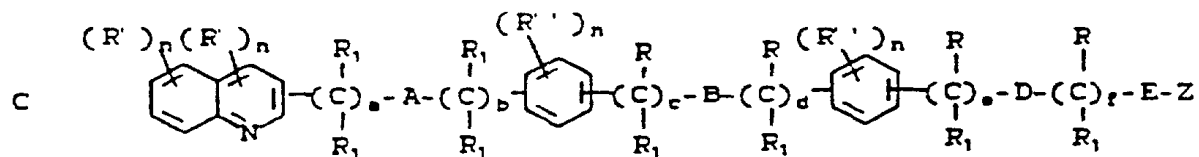
该技术记载了作为对白细胞三烯作用的拮抗药有活性的含噻啉的化合物。这样，EP 318,093 (Merck) 描述了A结构的化合物。B结构的化合物公开在EP 315,399 (Rorer) 中。C和D结构被述于EP 348,155(Rorer) 和 WO 89/04303 (Rorer) 中。



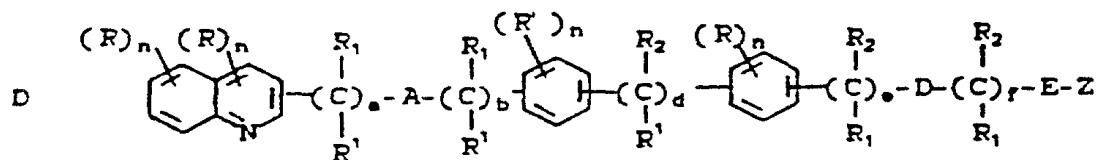
EP 318,093 (Merck)



EP 315,399 (Rorer)



EP 348,155 (Rorer)

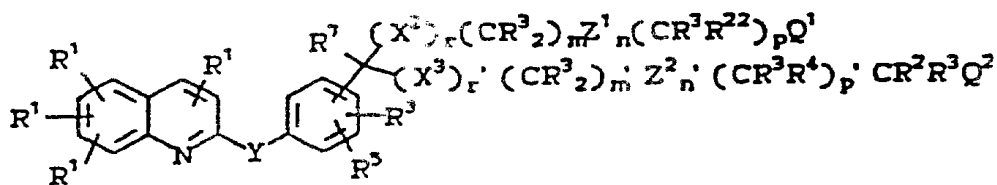


WO 89/04303 (Rorer)

本发明涉及具有作为白细胞三烯拮抗药有活性的羟烷基喹啉醚酸、其制备方法及将这些化合物用于哺乳动物（尤其是人类）的方法和药用配方。

由于它们用作白细胞三烯拮抗药有活性，本发明的化合物作为抗气喘、抗变应性、抗发炎的药剂及细胞保护剂是有用的。它们在治疗咽喉炎、脑痉挛、肾小球性肾炎、肝炎、内毒素血症、眼色素层炎、及异源移植排异作用方面也是有用的。

本发明的化合物最好以化学式 I 表达：



I

其中：

R^1 是 H、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 N_3 ；

R^2 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 CH_2CF_3 ，取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的苄基、取代的或未取代的 2-苯乙基、或两个连接在同一碳上的 R^2 基团可形成一个最多 8 元的含 0-2 个选自 O，S 和 N 的杂原子的环；

R^3 是 H 或 R^2 ；

CR^3R^{22} 可以是标准氨基酸基团；

R^4 是卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 NR^3R^3 、

$\text{NR}^3 \text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 或 R^3 ;

R^5 是 H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{RN}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^3$; 低级烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$;

R^6 是 $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}(\text{R}^7 \text{R}^7)-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^8$ 或 $-\text{CH}_2 \text{C}(\text{O})\text{NR}^{12} \text{R}^{12}$;

R^7 是 H 或 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基 ;

R^8 是 : A) 含 3 - 12 个环中的碳原子及 1 或 2 个选自 N, S 或 O 的环中的杂原子的单环或双环的杂环基团, 并且在该杂环基团中的每个环都是由 5 或 6 个原子形成的, 或

B) 基团 $\text{W}-\text{R}^9$;

R^9 最多含 20 个碳原子, 并且是 (1) 一种烷基, 或 (2) 一种在环中含 0 - 1 个杂原子的有机无环或单环羧酸的烷羰基 ;

R^{10} 是 $-\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 或 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{12}$;

R^{11} 是低级烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, 未取代的苯基或未取代的苄基 ;

R^{12} 是 H、 R^{11} , 或两个连接在同一 N 上的 R^{12} 可形成含 1 - 2 个选自 O, S 和 N 的杂原子的 5 或 6 元环 ;

R^{13} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-\text{CF}_3$ 或取代的或未取代的苯基、苄基, 或 2 - 苯乙基 ;

R^{14} 是 H 或 R^{13} ;

R^{16} 是 H、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基, 或 OH ;

R^{17} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、或取代的或未取代的苯基、苄基、或 2 - 苯乙基 ;

R^{18} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-\text{CF}_3$ 或取代的或

未取代的苯基、苄基，或 2-苯乙基；

R^{19} 是低级烷基、低级链烯基、低级炔基、 $-CF_3$ 或取代的或未取代的苯基、苄基，或 2-苯乙基；

R^{20} 是 H、C₁ - C₄ 烷基、取代的或未取代的苯基、苄基、苯乙基，或吡啶基或两个连接在同一 N 上的 R^{20} 基团可形成 5 或 6 元的，含 1 - 2 个选自 O，S 或 N 的杂原子的饱和环；

R^{21} 是 H 或 R^{17} ；

R^{22} 是 R^4 ， CHR^7OR^3 ，或 CHR^7SR^2 ；

m 和 m' 任意地为 0 - 8；

n 和 n' 任意地为 0 或 1；

p 和 p' 任意地为 0 - 8；

当 r 为 1 而且 X^2 为 O、S、S(O)，或 S(O)₂ 时，

m + n + p 为 1 - 10；

当 r 为 1 而且 X^2 是 CR^3R^{16} 时，m + n + p 为 0 - 10；

当 r 为 0 时，m + n + p 为 0 - 10；

m' + n' + p' 为 0 - 10；

r 和 r' 任意地为 0 或 1；

s 为 0 - 3；

Q^1 是 $-C(O)OR^3$ 、 $-1H$ (或 $2H$) - 四唑 - 5 - 基、 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{21}S(O)_2R^{13}$ 、 $-NR^{12}C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{21}C(O)R^{18}$ 、 $-OC(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-S(O)_2NR^{12}R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{21}C(O)OR^{17}$ 、 $-C(NR^{12}R^{12})=NR^{12}$ 、

$-\text{C}(\text{R}^{13})=\text{NOH}$ ；或如果 Q^1 是 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 而 R^{22} 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CHR}^7\text{OH}$ 或 $-\text{NHR}^3$ ，则 Q^1 和 R^{22} 及碳（通过此碳与两基团相联）可通过失水而形成一个杂环；

Q^2 为 OH 或 $\text{NR}^{20}\text{R}^{20}$ ；

W 为 O 、 S 或 NR^3 ；

X^1 为 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 或 NR^3 ；

X^2 和 X^3 任意地为 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ 或 CR^3R^{16} ；

Y 是 $-\text{CR}^3\text{R}^3-\text{X}^1-$ ， $-\text{X}^1-\text{CR}^3\text{R}^3-$ 、 $-\text{CR}^3\text{R}^3-\text{X}^1-\text{CR}^3\text{R}^3-$ 、 $-\text{NR}^3(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3-$ ；

Z^1 和 Z^2 任意地是 $-\text{HET}(-\text{R}^3-\text{R}^5)-$ ；

HET 是苯、吡啶、呋喃或噻吩的双基；及其药理上可接受的盐。

定义

下列缩写的指定含义为：

Et = 乙基

Me = 甲基

Bz = 苄基

Ph = 苯基

t-Bu = 叔丁基

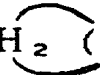
i-Pr = 异丙基

n-Pr = 正丙基

c-Hex = 环己基

c-Pr = 环丙基

$1, 1-\text{c-Bu}$ = $1, 1$ -双-环丁基

$1, 1-\text{c-Pr}$ = $1, 1$ -双对环丙基（如， HOCH_2  1 ，

1 - c - Pr) CH₂ CO₂ Me 是 1 - (羟甲基) 环丙烷乙酸甲酯)

c - = 环

A c = 乙酰基

T z = 1 H (或 2 H) - 四唑 - 5 - 基

T h = 2 或 3 噻吩基

C₃ H₅ = 烯丙基

c - Pen = 环戊基

c - Bu = 环丁基

phe = 苯二基

pye = 吡啶二基

fur = 呋喃二基

thio = 噻吩二基

D E A D = 偶氮二羧酸二乙基酯

D H P = 二氢吡喃

D I A D = 偶氮二羧酸二异丙基酯

r. t. = 室温

烷基、链烯基和炔基意欲包括直链、枝链及环状结构及其组合。

“烷基”包括“低级烷基”和伸展到涉及最多有 20 个碳原子的碳片段。烷基基团的例子包括辛基、壬基、降冰片基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、二十烷基、3, 7 - 二乙基 - 2, 2 - 二甲基 - 4 - 丙基壬基、2 - (环十二烷基) 乙基、金刚烷基及类似物。

低级烷基指的是 1 - 7 个碳原子的烷基。低级烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲和叔丁基、戊基、己基、庚基、

环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、2-甲基环丙基、环丙基甲基及类似物。

“低级链烯基”基团指的是2-7个碳原子的链烯基。低级链烯基的例子包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、1-丙烯基、1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基及类似物。

“低级炔基”指的是2-7个碳原子的炔基。低级炔基的例子包括乙炔基、炔丙基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基及类似物。

“烷羰基”指的是1-20个碳原子的直链、支链或环状结构的烷羰基基团。烷羰基的例子包括2-甲基丁酰基、辛酰基、11-环-己基十一酰基及类似物。并且，该11-环-己基十一酰基就是 $C_{16}H_{32}O_2$ 。

取代的苯基、苄基、2-苯乙基及吡啶基指的是指在芳环上具有1或2个在选自低级烷基、 R^{10} 、 NO_2 、 SCF_3 、卤素、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 CN 、 CF_3 、及 CN_4H 的取代基的结构。

卤素指的是F、Cl、Br和I。

Q的前药 酯（即，当 $Q = -C(O)OR^6$ ）意欲指的是诸如述于J. Med. Chem., 21, NO. 8, 746-753(1978) (Saari等人); Chem. Pharm. Bull., 32, No. 6, 2241-2248(1984) (Sakamoto等人); 及 J. Med. Chem., 30, No. 3, 451-454 (1987) (Bundgaard 等人)中的那些酯。在其中 R^6 的定义中，某些有代表性的单环或双环的杂环基团是：

2, 5-二氧代-1-吡咯烷基、

(3-吡啶基羰基)氨基、

1, 3-二氢-1, 3-二氧代-2H-异吡啶-2-基、

1, 3-二氢-2H-异吡啶二基、

2, 4-咪唑啉二酮-1-基

2, 6-哌啶二酮-1-基

2-咪唑基

2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基

哌啶-1-基、

吗啉-1-基、

哌嗪-1-基。

当 Q^1 和 R^{22} 及碳通过此碳原子使它们相接构成一个环时，则这样形成的环就包括内酯、内酰胺及硫代内酯。

意欲说明的是在特定分子中的任何取代基（如 R^1 、 R^2 、 m 、 Q 、 X 等）的定义与其在别处的该分子中的定义无关。这样， $-NR^3R^3$ 就代表 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHC_6H_5$ 等。

当两个 R^3 、 R^{12} 或 R^{20} 基团通过 N 接连而形成的杂环包括吡咯烷、吡啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、及 N -甲基哌嗪。

“标准的氨基酸”（其酸根可以是 CR^3R^{22} ）指的是下列氨基酸：丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、精氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸及缬氨酸（见 F. H.C. Crick, Symposium of the Society of Experimental Biology, 12, 140 (1958)）。

本文所述的某些化合物含有一或多个不对称中心，这就可能出现非对映异构体和旋光异构体。本发明旨在综括这类可能的非对映异构

体以及它们的外消旋的和拆分的旋光形式。旋光的 (R) 和 (S) 异构体可用常规方法拆分。

本发明的某些化合物除另有说明，含烯属的双键，意在包括 E 和 Z 几何异构体。

优选的式 I 化合物为其中；

R^1 是 H、卤素、 CF_3 或 CN ；

R^2 是 $C_1 - C_4$ 烷基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F ，或两个连在同一碳上的 R^2 可形成一个最多有 6 个碳原子的环；

R^3 是 H 或 R^2 ；

CR^3R^{22} 可以是标准氨基酸基团；

R^4 是 OR^3 、 SR^3 、 NR^3R^3 、 $NHC(O)CH^3$ ，或 R^3 ；

R^5 是 H 或卤素；

R^6 是 $-(CH_2)_s-C(R^7R^7)-(CH_2)_s-R^8$ 或 $-CH_2C(O)NR^{12}R^{12}$ ；

R^7 是 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基；

R^8 是 A) 含 3 - 12 个环中的碳原子和 1 或 2 个选自 N，S 或 O 的环中的杂原子的单环或双环的杂环基团，并且在该杂环中的每个环都是由 5 或 6 个原子构成的，或

B) 是基团 $W-R^9$ ；

R^9 含最多 20 个碳原子，并且是 (1) 一种烷基或 (2) 一种烷羰基；

R^{10} 是 SR^{11} ， OR^{12} ，或 $NR^{12}R^{12}$ ；

R^{11} 是低级烷基、 $C(O)R^{14}$ ，未取代的苯基或未取代的苄基；

R^{12} 是 H、 R^{11} ，或两个连在同一 N 上的 R^{12} 可形成一个含 1 - 2 个选自 O，S 和 N 的杂原子 5 或 6 元环；

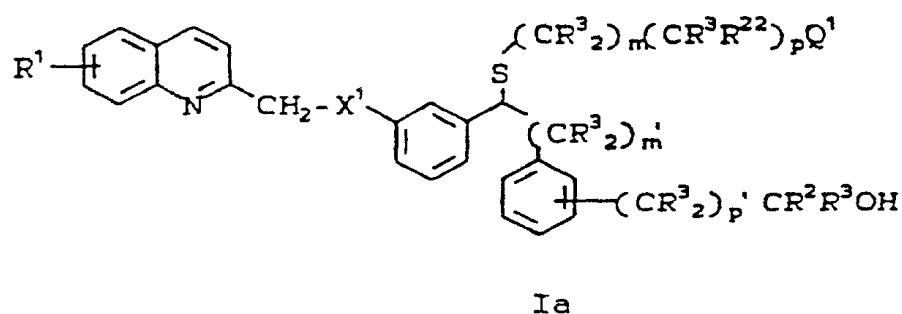
R^{13} 为低级烷基、 $-CF_3$ 或未取代的苯基、苄基或 2-苯乙基；
 R^{14} 为 H 或 R^{13} ；
 R^{16} 为 H， $C_1 - C_4$ 烷基或 OH；
 R^{22} 为 R^4 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CH_2SR^2$ ；
 m 和 m' 任意地为 0 - 4；
 n 和 n' 任意地为 0 或 1；
 p 和 p' 任意地为 0 - 4；
 当 r 为 1 而 X^2 为 O 或 S 时， $m + n + p$ 为 1 - 9；
 当 r 为 1 而且 X^2 是 CR^3R^{16} 时， $m + n + p$ 为 0 - 9；
 当 r 为 0 时， $m + n + p$ 为 0 - 9；
 $m' + n' + p'$ 为 1 - 9；
 r 和 r' 任意地为 0 或 1；
 s 为 0 - 3；
 Q^1 为 $-C(O)OR^3$ 、1H (或 2H) - 四唑 - 5 - 基、
 $-C(O)OR^6$ 、 $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ 、
 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-NHS(O)_2R^{13}$ 、或，若 Q^1 为
 $C(O)OH$ 而 R^{22} 为 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CH_2OH$ 、或 $-NHR^3$
 则 Q 和 R^{22} 以及通过其它它们相连的碳原子经失水而形成一个杂环；
 Q^2 是 OH；
 W 为 O、S 或 NH；
 X^1 为 O、S 或 NR^3 ；
 X^2 和 X^3 值为 O、S、或 CR^3R^{16} ；
 Y 是 $-CR^3R^3-X^1-$ ；
 Z^1 和 Z^2 值为 $-HET(-R^3-R^5)-$ ；

HET 是苯、吡啶、呋喃或噻吩的二基；

以及其在药理上可接受的盐。

其它优选化合物组是那些其中的相接于 Q^1 上的 R^{22} 为低级烷基、 CF_3 、或取代的或未取代的苯基的化合物。

更好的式 I 的化合物是由式 Ia 表达的化合物



其中 R^1 是 H、卤素、 CF_3 或 CN ；

R^{22} 是 R^3 、 $-CH_2OR^3$ 或 $-CH_2SR^2$ ；

Q^1 是 $-C(O)OH$ 、1H (或 2H) - 四唑 - 5 - 基、
 $-C(O)NHS(O)_2R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{12}R^{12}$ 或 $-NHS(O)_2R^{13}$ ；

m' 为 2 或 3；

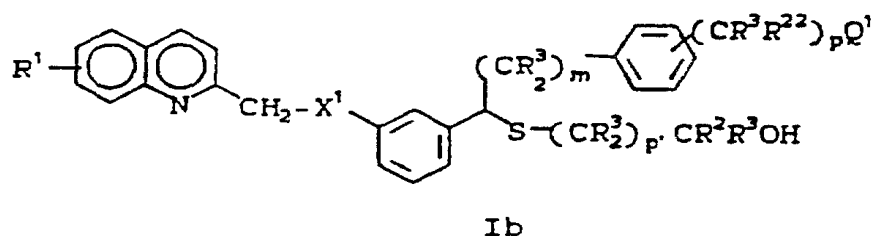
p' 为 0 或 1；

$m + p$ 为 1 - 5；

其余的定义均如式 I；以及其药物上可接受的盐。

其它组的较好的化合物为式 Ia 的化合物，但其中的 m' 为 0；其余定义与式 Ia 中的相同。

另组的较好的式 I 化合物由式 Ib 表达



在其中

m 为 0, 2 或 3 ;

p 为 0 或 1 ;

p' 为 1 - 4 ;

m + p 为 0 - 4 ;

其余定义与式 Ia 中相同 ; 以及其药物上可接受的盐。

最好的式 Ia 和 Ib 的化合物是那些其中的 X' 为 0 的化合物。这的式 Ia 最好的化合物还具有一个与 Q¹ 相接的 α 碳上的有一低级烷基。
盐

本发明的药用组合物包括作为活性成分的式 I 化合物或其药理上可接受的盐, 并且还可含药理上可接受的载体及其它的治疗成分。术语“药理上可接受的盐”指的是用药理上可接受的无毒碱制备的盐, 这些碱包括有机碱和无机碱。由无机碱产生的盐包括铝、铵、钙、铜、三价铁、二价铁、锂、镁、六价锰、二价锰、钾、钠、锌的盐及类似物。尤为适宜的是铵、钙、镁、钾、钠盐。由药理上可接受的无毒有机碱衍生的盐包括伯、仲、叔胺, 取代铵 (包括天然产生的取代胺)、环胺的盐、及碱性离子交换树脂, 如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N, N' - 二苯乙烯 - 二胺、二乙基二胺、2 - 二乙氨基乙醇、2 -

二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙烯二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、羟基胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙基胺、氨基丁三醇的盐及类似物。

当本发明的化合物是碱性时，盐则可由药学上可接受的无毒酸来制备，这些酸包括有机酸和无机酸。这类酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙基磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟苯酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸及同类物。尤为适宜的是柠檬酸、氢溴酸、氢氯酸、马来酸、磷酸、硫酸及酒石酸。

应当理解的是，在下面讨论治疗方法时，所提到的式 I 的化合物也还包括药理上可接受的盐。

用途

本发明的化合物作为白细胞三烯的抑制剂具有适度的活性，并且由于其用作对白细胞三烯作用的拮抗剂的极佳活性而特别有用处。

式 I 化合物对抗白细胞三烯作用的能力使之在阻止或扭转因白细胞三烯在人体中的作用而诱发的症状。这种拮抗白细胞三烯作用的拮抗作用表明该化合物及其药学上可接受的盐对防止、治疗或减轻哺乳动物，尤其是人体中的下列病症是有用的：1) 肺功能失调，包括诸如气喘、慢性支气管炎之类的疾病以及有关的障碍性气管疾病，2) 过敏和变应性反应，如过敏性鼻炎、接触性皮炎、过敏性结膜炎等，

3) 炎症，如关节炎或发炎性肠道病，4) 疼痛，5) 皮肤失调，如牛皮癣、特异的湿疹及类似病，6) 心血管失调，如绞痛、心肌局部

缺血、高血压、血小板凝聚等，7) 因免疫学或化学(环孢菌素)病原学引起的局部缺血而造成的肾机能不全，8) 偏头痛或cluster头疼，9) 眼的病症，如眼色素层炎，10) 因化学、免疫学或传染刺激引起的肝炎，11) 外伤或休克状态如烧伤、内毒素血病等，12) 异源移植排斥，13) 对与治疗细胞分裂用药有关的副作用的抑制，如Interleukin II和肿瘤坏死因子，14) 慢性肺病，如囊性纤维变性、支气管炎及其他小的和大的气管病，以及15) 胆囊炎。

因此，本发明的化合物还可用于治疗或防止哺乳动物(尤其是人)的病症。如侵蚀性胃炎、侵蚀性食道炎、腹泻、脑痉挛、早产、自发性流产、痛经、局部缺血、有毒剂引起损伤或引起的肝、胰腺的或心肌组织的坏死、因肝毒剂，如CCl₄及D-半乳糖胺引起的肝的实质性损伤、局部的肾衰退、肝损伤引起的疾病、胆汁盐引起的胰腺或胃的损伤、创伤或胁强引起的细胞损伤及甘油引起的肾衰退。该化合物还显示出细胞保护作用。

一种化合物的细胞保护作用在动物和人体中可通过注视肠胃粘膜对强刺激的有害效应的增强 的抵抗力而观察到。这类有害效应比如是阿斯匹林或消炎痛产生的溃疡效应。除减轻非甾族抗炎药对肠胃道的这种效应外，动物研究还表明细胞保护化合物将防止因口服强酸强碱、乙醇、高渗的盐溶液等引起的胃损伤。

有两种实验可用来测量细胞保护作用，它们是(A)乙醇引起的损害试验及(B)消炎痛引起的溃疡试验，此二者均述于EP140,684中。

剂量范围

式I化合物的预防或治疗剂量的大小，当然随要治疗的情况严重

程度的特点及特定的式 I 化合物及其给药途径而变化。它也跟着各个病人的年龄、体重和应答性而变化。通常用于抗气喘抗过敏或抗发炎及除细胞保护外的一般用途的日剂量的范围是：每公斤哺乳动物体重约 0.001 mg—约 100 mg，0.01 mg—约 10 mg/Kg 较好，最好是 0.1—1 mg/Kg（一次给药或分次给药）。在另一方面，在某些情况下，所用的剂量可能需要超过这些限度。

对在采用静脉内给药时而用组合物，则抗气喘、抗发炎或抗过敏用途的适宜的剂量范围为：每天，每公斤体重约 0.001 mg—约 25 mg（较好是 0.01 mg—约 1 mg）式 I 化合物，而用于细胞保护则为每天每公斤体重约 0.1 mg—约 100 mg（优选约 1—约 100 mg，而更好是约 1 mg—约 10 mg）式 I 的化合物。

在采用口服组合物给药的情况下，用于抗气喘、抗发炎或抗过敏用途的适宜的剂量范围为，比如每天每公斤体重约 0.01 mg—约 100 mg 式 I 化合物，更好是每公斤约 0.1 mg—约 10 mg，对于细胞保护的用量而言，则为每天每公斤体重 0.1 mg—约 100 mg（优选约 1 mg—约 100 mg，而更好为约 10—约 100 mg）式 I 的化合物。

对治疗眼病而言，可使用含在可接受的眼药配方中的 0.001—1%（重量）的式 I 化合物的溶液或悬浮液的眼药制剂。

欲作细胞保护剂使用的式 I 化合物的精确用量将特别取决于它是否给药以愈合受损伤的细胞或有助于避免进一步的损伤，也取决于受损伤的细胞的特性（如，肠胃溃疡（见上文）、肾坏死），还取决于病原体的特性。使用式 I 化合物在避免进一步损伤的用途的例子可以是式 I 化合物与一种非甾族抗发炎药（这类药可能在其它的情况下引

起这类损伤，如消炎痛）一起给药。对这类用途，在NSAID给药前最多30分钟，给药后30分钟内，给药式I化合物。最好在NSAID之前或与之同时给药（比如，以复合药剂的形式）。

药用组合物

为向哺乳动物，尤其是人提供有效剂量的本发明的化合物，可采用任何适宜的给药途径。比如，口服、直肠给药、局部施用、肠胃外、眼、肺、鼻等途径都可采用。药剂的形态包括片剂、锭剂、分散体、悬浮体、溶液、胶囊、乳剂、软膏、雾剂等。

本发明的药用组合物包含作为活性成分的式I化合物或其盐，并且还可含药理上可接受的载体及任选的其它治疗成分。术语“药理上可接受的盐”指的是由药理上可接受的无毒碱或酸，（包括无机碱或酸和有机碱或酸）制备的盐。

虽然在任何给定的情况下最适宜的给药途径要取决于被治疗的状况的特点和严重程度，取决于活性成分的特性，但该组合物包括适于口服、直肠给药、局部施用、肠胃外给药（包括皮下的、肌肉的及静脉内的），眼的（适用于眼科的）、肺的（鼻或口吸入）或鼻给药的组合物。它们可以单位剂量的方式很方便地形成并可按药剂学领域中任何公知的方法制备。

为通过吸入给药，本发明的化合物以从密封包装或喷雾器所提供的雾剂喷射形式输给是方便的。该化合物还可以粉末状（该化合物可配制成粉末）输给，而且该粉末状组合物可借助吹粉的吸入器装置吸入。优选的吸入剂输给系统是计量剂量吸入（MDI）烟雾剂，它可以化合物I在适宜的发射剂，如碳氟化物或碳氢化物中形成悬浮液或溶液的方式配制。

化合物 I 的适于局部施用的配方包括经皮的仪器、雾剂、乳剂、软膏、洗液、扑粉等。

在特定的用途中式 I 的化合物可作为紧密混合物中的活性成分可与药学上载体按常规的药学化合技术结合。按照给药所需的制剂形式，该载体可采取多种的形态，给药方式如口服或肠胃外给药（包括静脉内给药）。在制备口服药剂形式的该组合物时，任何的常用的药学介质都可采用，在口服液态制剂（如悬浮剂、酏剂、溶液的情况下）可采用水、二元醇、油类、醇类、调味剂、保存剂、着色剂等；或在口服固体制剂、如粉末、胶囊剂和片剂的情况下采用诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等载体，而固态口服制剂优于口服液态制剂。由于其易于给药，片剂和胶囊剂成为优越的口服药剂单元形式，在此情况下，将用固态药用载体是显而易见的。如果愿意，片剂可用标准的水成的或非水成的方法涂复。

除上述的普通的药剂形式外，式 I 化合物还可用控制释放的手段和/或输给装置给药，这些叙述在 U S . 3 , 8 4 5 , 7 7 0 ; 3 , 9 1 6 , 8 9 9 ; 3 , 5 3 6 , 8 0 9 ; 3 , 5 9 8 , 1 2 3 ; 3 , 6 3 0 , 2 0 0 及 4 , 0 0 8 , 7 1 9 中，这些专利已参照结合入本文中。

适于口服给药的本发明的药用组合物可作为独立的单元，如囊剂，豆装胶囊或片剂存在，这些制剂每种都含予定量的活性成分，还可作为粉末或粒子或作为含水液体或非水液体中的溶液或悬浮液，油包水的乳化液或水包油的液态乳化液的独立单元存在。这类组合物可用任何的制药学的方法制备，但这所有的方法都包括使该活性成分与构成一种或多种必要成分的载体相结合的步骤。通常，该组合物是通过将

活性成分与液体载体或精细粉碎的固体载体，或其二者均匀而紧密地混合，然后，如果需要，使产物形成所期望的外观而制成的。比如，片剂是通过与一种或多种任选的辅助成分压制或模制而制成的。通过在一适宜的机器中压制自由流动的活性组分如粉末或粒子，任选地与之混合的粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂而制成压制片剂。通过在一适宜的机器中模制粉状的且用一种惰性液体稀释剂弄湿的混合物可制成模制片剂。每片含约 2.5 mg—500 mg 活性成分，及每豆装胶囊或囊含约 2.5—约 500 mg 活性成分所期望的。

下面是式 I 化合物的有代表性的药剂形式：

<u>可注射的悬浮液 (I . M)</u>	<u>mg / ml</u>
式 I 化合物	10
甲基纤维素	5.0
吐温 80	0.5
苯醇	9.0
氯苯烷铵	10

用于注射的水加至总体积为 1ml

<u>片剂</u>	<u>mg / 片</u>
式 I 化合物	25
微晶纤维素	415
聚烯吡酮碘	14.0
预胶化淀粉	43.5
硬脂酸镁	2.5
	500

<u>胶囊</u>	<u>mg/胶囊</u>
式I化合物	25
乳糖粉	537.5
硬脂酸镁	<u>1.5</u>
	600

<u>雾剂</u>	<u>每筒</u>
式I化合物	24 mg
卵磷脂, NF液态浓缩物	1.2mg
三氯氟甲烷, NF	4.025mg
二氯二氟甲烷, NF	12.15mg

与其它药剂的结合物

除式 I 化合物外, 本发明的药用组合物还可含其它活性组分, 如环氧合酶抑制剂, 非甾族的抗炎药 (NSAIDs), 外周止痛剂, 如苯酰吡酸钠、 α -氟苯水杨酸等。式 I 化合物与第二活性组分的重量比是可变的, 而且取决于每种组分的有效剂量。一般, 每种成分的有效剂量都可采用。这样, 如, 当式 I 化合物与 NSAID 结合时, 式 I 化合物与 NSAID 的重量比一般化约 1000 : 1 - 约 1 : 1000, 更好是在约 200 : 1 - 约 1 : 200 的范围内。式 I 化合物与其它活性组分的结合物一般也在上述范围内, 但在每种情况下, 每种活性组分的有效剂量都应被采用。

NSAIDs可按特征分成以下五组:

- (1) 丙酸衍生物;
- (2) 乙酸衍生物;
- (3) 灭酸衍生物;

(4) 噁噻酰胺及

(5) 双苯基羧酸衍生物；

或它们的药学上可接受的盐。

可用的丙酸衍生物包括：烯氨苯丙酸、苯噁丙酸、氯环己苯酰丙酸、氯唑啉丙酸、联苯丁酮酸、苯氧苯丙酸、氟联苯丙酸、氟联苯丙酸、异丁苯丙酸茛萘丙酸、苯酮苯丙酸、咪洛芬、甲氧苯丙酸、噁丙嗪、吡而芬、双吡苯丙酸、噻丙吩、苯噻丙酸及硫噁洛芬。结构相近，具有镇痛及消炎性能的丙酸衍生物也打算包括在此组内。

这样，如本文所定义的“丙酸衍生物”是非麻醉的镇痛剂/非甾族的消炎药剂，它们具有游离的 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 基团（它们可任选地以药学上可接受的盐基团，如 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COO}^-\text{Na}^+$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ 的形式存在），这样基团直接地或通过一种羰基官能团接到一个环系上，最好是接到一种芳环系上。

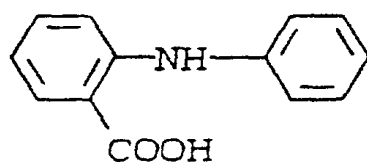
可使用的乙酸衍生物包括：消炎痛，它最好是 NSAID，醋炎痛、烯氯苯乙酸、氯环茛酸、双氯高灭酸、二氯苯氧苯乙酸、氯苯噻唑乙酸、双苯噻酸、乙氧茛乙酸、异丁苯乙酸、氧萘乙酸、oxpinac、苏灵大、噻庚乙酸、甲苯酰吡酸、齐多美辛及苯酰吡酸钠。具有类似镇痛及消炎性能的结构相近的乙酸衍生物也打算包括在此组内。

这样，按本文定义的“乙酸衍生物”是非麻醉的/非甾族的消炎药剂，它们具有游离的 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 基团（任选地它们也可以药学上可接受的盐基团，如 $-\text{CH}_2\text{COO}^-\text{Na}^+$ 的形式存在），它一般直接地与一环系相接，最好与一芳环或杂芳环系相接。

可使用的灭酸衍生物包括：氟灭酸、甲氯灭酸、甲灭酸、氮氟灭

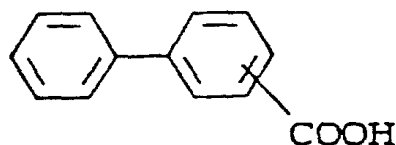
酸及邻甲氯灭酸。具有类似镇痛和消炎性能的结构相近灭酸衍生物也欲包括在此组内。

这样，本文所定义的“灭酸衍生物”是含有如下碱性结构的非麻醉镇痛的／非甾族消炎的药剂：



该结构可带有多种取代基，并且在其中游离的 $-COOH$ 基团可是药理学上可接受的盐基团的形式，如 $-COO^-Na^+$ 。可用的双苯基羧酸衍生物包括：双氟尼酸、氟苯沙酸。具有类似的镇痛和消炎性能的结构类似于双苯基羧酸衍生物也欲被包括在此组中。

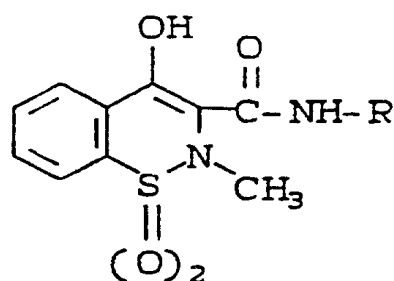
这样，本文定义的“双苯基羧酸衍生物”是有如下碱性结构的非麻醉镇痛／非甾族消炎药剂：



该结构可带有多种取代基，并且在其中，游离的 $-COOH$ 基团可以是一种药理学上可接受的盐基团的形式，如 $-COO^-Na^+$ 。

可用于本发明的噁嗪酰胺（oxicams）包括：异噁嗪酰胺、吡氧噁嗪、噁氧噁嗪及tenoxicam。结构相近具有类似镇痛及消炎性能的噁嗪酰胺亦欲包括在此组内。

这样，按本文定义的“噁嗪酰胺”是一种具有以下通式的非麻醉／非甾族消炎的药剂：



其中的 R 是芳基或杂芳环系。

下列的 NSAID 也可用：

苯酰高灭酸钠、氨基苯丙酸、阿尼扎芬、喹氨茴哌酯、醋硫葡金、苄
 吡酸赖氨酸盐、消炎灵、双苯磺胺、溴四唑哌啉、丁苯唑酸、桂吡乙
 酸、环丙噻酮、氯苄叉胺酯、苄氨硫吡唑、甲吡醋肟酸、delmetacin、
 detomidine、dexindoprofen、diacerein、di-fisalamine、difenpy-
 ramine 依莫法宗、苄乙氨茴酸、塞康苯胺、甲噻啉唑、etersalate
 乙哌乙酸、依托非那酯, fanetizole mesylate. 氯环苯乙酸苄吡柳酸、
 fenflumizole 戊烯保泰松、氟噻氨苯酯、氟胺烟酸、氟诺洛芬、氟
 丙噻酮、fopirtoline 磷酸柳酯、furcloprofen 葡炎痛、guaimesal
 丁苯丙氧肟酸、三苯唑酸、羟烟甲苯胺、异丙茛乙酸、异噻唑酰胺、
 lefetamine HCl, leflunomine 氯苄甲咪唑、氯苄唑酸钙、苯噻唑氨
 酯、loxoprofen 赖氨酸氟氨 烟酸盐、甲氯灭酸钠、甲氯唑噻酮、
 nabumetone 异丙吡吡酮、尼美舒剂、苯吡丙酸、吡噻酸、苯氧氮草唑、
 哌异噻唑柠檬酸酯、pimeprofen 茛派硫酯、piproxen 氯氟吡唑酸、
 pirfenidone 丙谷炎痛马来酸盐、丙噻酮、pyridoxiprofen 噻氧噻嗪、
 talmetacin 氟烟酰胺酯、tenoxicam, thiazolinobutazone thielavin
 B 羟哌苯噻酮HCl、氟磺咪唑、替美加定tolpadol 色酰胺及ufenamate。

下列以公司编码（见，如Pharmaprojects）标明的NSAID也可用：
480156s, AA861, AD1590, AFP802, AFP860, AI77B, AP504, Au8001,
BPPC, BW540C, CHINOIN127, CN100, EB382, EL508, F1044, GV3658,
ITF182, KCNTEI6090, KME4, LA2851, MR714, MR897, MY309, ONO3144,
PR823, PV102, PV108, R830, RS2131, SCR152, SH440, SIR133,
SPAS510, SQ27239, ST281, SY6001, TA60, TAI-901(4-苯甲酰基-1
-1,2-二氢化茛羧酸), TVX2706, V60257, VR2301 及 WY41770。

最后，可用的 NSAID 还包括水杨酸酯、特定的乙酰水杨酸及
苯基保泰松及其药学上可接受的盐。

除消炎痛外，其它的适用的 NSAID 包括乙酰水杨酸、双氯高
灭酸、联苯丁酮酸、苯氧苯丙酸、氟联苯丙酸、异丁苯丙酸、苯酮苯
丙酸、甲氧苯丙酸、保泰松、吡氧噻嗪、苏灵大及甲苯酰吡酸。

含式 I 化合物的药用组合物也可含白细胞三烯的生物合成抑制剂，
它们如公开在 EP 1 3 8, 4 8 1 (1 9 8 5, 4, 2 4), EP
1 1 5, 3 9 4 (1 9 8 4, 8, 8), EP 1 3 6, 8 9 3,
(1 9 8 5, 4, 1 0), 及 EP 1 4 0, 7 0 9 (1 9 8 5, 5,
8,) 中，这些文献经引证已结合于本文中。

式 I 的化合物也可与白细胞三烯拮抗物结合使用，这类拮抗物如
公开在 EP 1 0 6, 5 6 5 (1 9 8 4, 4, 2 5) 及 EP
1 0 4, 8 8 5 (1 9 8 4, 4, 4) 中的那些，（该二文献经引证
已结合于本文中）以及其它的在本领域公知的，如公开在 EP 申请
Nos. 56, 172 (1982, 7, 21) 及 6 1, 8 0 0 (1 9 8 2. 6. 1 0)
及 OK 专利说明书 No. 2, 0 5 8, 7 8 5 (1 9 8 1, 4, 1 5)
中的那些，这些文献经引证已结合于本文中。

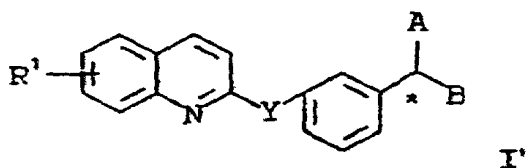
含式 I 化合物的药用组合物还可含作为次要活性组分的前列腺素拮抗剂（如公开在 1 9 8 0，5，2 8 的 E P 1 1，0 6 7 中）或血栓烷拮抗剂（如公开在 U . S 4，2 3 7，1 6 0 中）。它们还可含组氨酸脱羧酶抑制剂，如 α -氟甲基组氨酸（述于 US,4,325,961）。式 I 化合物还可有益地与 H_1 或 H_2 - 受体拮抗物，如 acetamazole 氨基双噻唑（公开在 E P 4 0，6 9 6（1 9 8 1，1 2，2）中），苯海拉明甲腈咪呱、famotidine, framaming 噻吡二胺、非那根、呋喃硝胺、丁苯哌丁醇、及类似的化合物，如那些公开在 US4,283,408; 4，3 6 2，7 3 6 及 4，3 9 4，5 0 8 中的化合物。这些药用组合物还可含 K^+ / H^+ 腺苷三磷酸酶抑制剂如公开在 US4,255,431 中的 omeprazole 及类似物。式 I 化合物还可与大多数细胞稳定剂，如 1 3 - 双（2 - 羧基 - 色酮 - 5 - 基氧）- 2 - 羟基丙烷，及相关的公开在英国专利说明书 1，1 4 4，9 0 5 及 1，1 4 4，9 0 6 中的化合物有效地结合。其它的有用的药用组合物含有与 3 -（2 - 氨基乙基）- 5 - 吡啶酸抑制剂如二甲麦角新碱结合的式 I 化合物，该 3 -（2 - 氨基乙基）5 - 吡啶酚抑制剂公开在 Nature (Vol. 316, pages 126-131. 1985.) 及类似文献中。每篇与此段相关的参考文献经引证已结合于本文中。

其它有益的药用组合物含与抗胆碱素性的药剂，如溴代异丙托品、支气管扩大药剂。如 β 兴奋剂羟甲叔丁肾上腺素、异丙喘宁、叔丁喘宁酚丙喘宁等，及抗气喘药剂茶碱、胆茶碱、及 enprofylline、钙拮抗剂、硝基吡啶、硫氮革酮、硝吡乙甲酯、戊脉安、硝基吡啶、felodipine 等及皮质类甾醇、氢化可的松、甲强龙，倍他米松、地塞米松、倍氯美松等相结合的式 I 化合物。

有代表性的化合物

表 I 示出本发明的代表性的化合物。表 II 是对表 I 化合物的元素分析。

表 I



实施例*	R ¹	Y	A	B
1	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
2	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₄)OH
3	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CMe ₂ OH
4	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
5	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (R)CH(NHAc)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
6	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
7	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
8	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

表 I (续)

实施例 *		R ¹	Y	A	B
9	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
10	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
11	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
12	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
13	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
14	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
15	RS	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
16	S	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
17	R	7-Br	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
18	S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH
19	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)C(CF ₃) ₂ OH
20	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ OH
21	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
22	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	SCH ₂ CMe ₂ CMe ₂ OH
23	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
24	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CONH ₂
25	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
26	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
27	RS	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
28	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
29	S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (R)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
30	RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(CF ₃)OH
31	RS	7-Cl	CH ₂ OCH ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
32	RS	7-F	CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
33	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
34	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
35	RS	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CF ₃) ₂ OH
36	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
37	RS	H	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,3-phe)CMe ₂ OH
38	RS	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4-Br-1,2-phe)CMe ₂ OH

表 I (续)

实施例*	R ¹	Y	A	B
39	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMeEtOH
40	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CET ₂ OH
41	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C((CH ₂) ₃)OH
42	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
43	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeNHMe
44	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeNMe ₂
45	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,5-fur)CMe ₂ OH
46	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,6-pye)CMe ₂ OH
47	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (4,2-pye)CMe ₂ OH
48	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (2,5-thio)CMe ₂ OH
49	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3,2-pye)CMe ₂ OH
50	RS	7-CN CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
51	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
52	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
53	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONH ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
54	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCONHMe	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
55	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeTz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
56	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtTz	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CET ₂ OH
57	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCONHS(O) ₂ CF ₃	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
58	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeNO ₂	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
59	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CONHS(O) ₂ Ph	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
60	R	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(n-Pr) ₂ OH
61	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
62	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
63	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ NH ₂
64	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ (4-ClPh))CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
65	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CH=CH ₂)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
66	S	7-Cl CH ₂ S(O) ₂	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeOH

表 I (续)

实施例*	R ¹	Y	A	B
67	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ SMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
68	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(c-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
69	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ C≡CH)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
70	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ Ph)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
71	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeOH
72	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHPhCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
73	S	7-Cl CH ₂ S	SCH ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
74	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
75	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(n-Pr)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
76	RS	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(1,2-phe)CMe ₂ OH
77	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)C(CH ₂ OCH ₂)OH
78	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
79	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(1,3-phe)CO ₂ H
80	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN
81	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,3-phe)CN ₄ H
82	RS	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₂ CHOH(1,4-phe)CN ₄ H
83	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
84	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHCF ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
85	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
86	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
87	S	7-Cl CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
88	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ OMe)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
89	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
90	R	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
91	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
92	S	7-Cl CH ₂ O	SCH ₂ CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
93	S	7-Cl CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)COOH

表 I (续)

实施例*	R ¹	Y	A	B
94 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CO ₂ H	S(CH ₂) ₂ (1-l-c-Pen)OH
95 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CH(CH ₂ CF ₃)CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
96 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
97 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCONHS(O) ₂ Me	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
98 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ CO ₂ H
99 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMeOH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CHMeCO ₂ H
100 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
101 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,4-phe)CMe ₂ OH
102 RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CN ₄ H
103 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
104 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCONHS(O) ₂ CH ₃
105 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (1,2-phe)CO ₂ H
106 R	7-Cl	CH ₂ O	S(O) ₂ CH ₂ (S)CHEtCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
107 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CHMeCO ₂ H
108 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CMe ₂ OH
109 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
110 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CO ₂ H
111 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ CO ₂ H
112 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CHMe ₂ CO ₂ H
113 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CEt ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
114 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CEt ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
115 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
116 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
117 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(n-Pr)CO ₂ H
118 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(i-Pr)CO ₂ H
119 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ MeCHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
120 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₃ (R)CHMeCO ₂ H
121 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCN ₄ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
122 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (3-OH-1,4-phe)CHMeOH
123 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CHMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHMeCO ₂ H
124 R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

表 I (续)

实施例*	R ¹	Y	A	B
125 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
126 R	7-Cl	CH ₂ O	S(S)CHMe(S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
127 R	7-Cl	CH ₂ O	S(R)CHMe(R)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
128 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHEtCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
129 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CHMeOH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
130 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (S)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(OH)CH ₂ - (OH)Ph
131 R	7-Cl	CH ₂ O	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
132 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
133 R	7-Cl	CH ₂ S	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
134 S	7-Cl	CH ₂ SO ₂	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
135 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(R)CHEtCO ₂ H
136 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(S)CHEtCO ₂ H
137 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (4-Cl-1,2-phe)CHEtCO ₂ H
138 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CET ₂ CO ₂ H
139 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H
140 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CH(OH)CO ₂ H
141 S	7-Cl	CH ₂ S	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
142 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CHMeCH ₂ CO ₂ H
143 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
144 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₄ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
145 S	7-F	CH ₂ O	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
146 S	7-Br	CH ₂ O	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CO ₂ H
147 S	7-I	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
148 S	7-CF ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Bu)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
149 S	7-CN	CH ₂ O	SCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CET ₂ OH
150 S	7-NO ₂	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
151 R	7-N ₃	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
152 RS	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H

表 I (续)

实施例*	R ¹	Y	A	B
153 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,2-phe)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
154 R	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
155 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₂ CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
156 S	7-Cl	CH ₂ O	S(CH ₂) ₃ CMe(4-Cl-Ph)OH	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CHEtCO ₂ H
157 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
158 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
159 R	7-Cl	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
160 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ CMe ₂ CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
161 S	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH	(CH ₂) ₂ CMe ₂ CH ₂ CO ₂ H
162 R	7-Cl	CH ₂ O	SCHMeCMe ₂ CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
163 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
164 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CHMeCO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
165 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
166 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)(1,1-c-Bu)OH
167 R	7-Cl	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)(1,1-c-Bu)OH
168 R	7-Cl	CH ₂ O	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,3-phe)CMe ₂ OH
169 R	7-Cl	1	SCH ₂ (1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
170 R	7-Cl	OCH ₂	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
171 R	7-F	2	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH
172 R	6,7-F ₂	CH ₂ O	S(1,1-c-Pr)CH ₂ CO ₂ H	(CH ₂) ₂ (1,2-phe)CMe ₂ OH

1 = (1,1-c-Pr)O

2 = O(1,1-c-Pr)

表 II
元素分析

实施例	化学式	计算值			实测值		
		C	H	N	C	H	N
96	C ₃₁ H ₃₀ Cl ₂ NO ₄ Sn·0.5H ₂ O	60.49	5.08	2.28	60.75	5.07	2.33
124	C ₃₂ H ₃₃ ClNO ₄ Sn·1.2H ₂ O	63.24	5.87	2.30	63.13	5.68	2.29
131	C ₃₃ H ₃₅ ClNO ₄ Sn·0.3H ₂ O	65.45	5.93	2.31	65.45	6.23	2.10
158	C ₃₄ H ₃₅ ClNO ₄ Sn·2.0H ₂ O	63.06	6.02	2.16	63.26	6.15	2.12

合成方法

可按以下方法制备本发明的化合物。温度为摄氏温度。

方法 A

用 2 当量的碱，如溶在适宜的溶剂（如 T H F ）中的丁基锂，在 -100°C ，然后在 -78°C 处理溴代酸 II 而产生 III，它与 IV（见 1989.5.31 的 E P 318,093 及 1989.7.25 的 U S 4,851,409）反应而产生羧基酸 V。然后 V 用如甲醇 / H C l、C H₂ N₂ 或 M e I / K₂ C O₃ 的条件酯化，再加入有机金属反应剂以产生二醇 VI。VI 的苯甲醇然后与硫醇 IX 反应而得到 VII，该反应是通过 (1) 由在三乙胺存在时与甲磺酰氯反应而制备该氯化物，及 (2) 在有碱，如氢化钠或碳酸铯存在时用硫醇 IX 取代该氯化物而完成的。在 Q¹ 是一种酯的情况下，用碱，如 NaOH、L i O H 或 K₂ C O₃ 水解（接着经酸化）而得到酸 VIII。VII 和 VIII 两者是结构 I 的代表。

方法 B

还原酮 IV（用试剂如 N a B H₄）成苄醇。这种苯甲醇在用四溴化碳 / 1,2-双（二苯磷基）乙烷的条件下再转化成苄基溴，再用三苯基磷处理而得到磷盐 X，使用碱，如钾的六甲基二硅烷化物，形成磷内盐 X、然后将其加到乳醇中。将用如 (1) 溶在 E t o A c 中的 M n O₂ 及 (2) M n O₂ / H C N / M e O H 使这样得到的苯甲醇氧化而产生酯 X I。用 Lewis 酸将硫醇 IX 加到 X I 中得到硫醚 X II，所说 Lewis 酸如 A l C l₃ 或 T i C l₄。X II 与一种有机金属化合物，如锂或镁盐反应，在 Q¹ 在这些条件下是稳定的情况下，得到叔醇 X III，它是结构 I 的代表物。

方法 C

X IV的乙酸烯醇酯是通过 在一种酸存在时加热X IV（溶化乙酸异丙基酯中）而得到的。臭氧分解这种烯醇酯则产出醛X V。由溴苯酚开始，对该醇的保护及添加反应剂，如丁基锂、锂或镁产生了有机金属的X VI，接着它与X V反应得到羟基酸X VII。X VII与另外的有机金属化合物反应，当后用氯三甲基硅烷急冷。在甲硅烷基醚或吡啶鎓p-甲苯磺酸盐（当p为2-四氢吡喃基时）的存在情况下，采用试剂如氟化四丁基铵使该酚解脱保护。此酚在存有 K_2CO_3 时与一种2-（溴甲基）喹啉衍生物反应得到羟基酮X VIII。然后在存有一种碱，如三乙胺时，使该苯甲醇与甲磺酰氯反应。用IX的硫醇盐衍生物取代如此得到的甲磺酰化物而得到X IX。最后，用一种反应剂，如 $NaBH_4$ 对X IX的进行有机金属反应或还原得到了醇X X。用此方法可加上两个不同的R基以得到仲的或不对称的叔醇。

方法D

用反应剂，如碘化2-氯-N-甲基吡啶鎓使羧酸X VII环化而得到此内脂。解除该酚的保护并偶联到该（溴甲基）喹啉衍生物上（如按方法C）而得到内脂X X I。然后将一种有机金属反应剂加到XXI而得出二醇X X II。最后，按方法（用硫醇）取代该仲醇结果产生硫醚X X。

方法E

醛X X III、IV的一种衍生物与一种有机金属反应剂反应，然后用一种氧化剂，如活化的二氧化锰将如此得到的苯甲醇氧化成X X IV。然后在存有一种碱，如二异丙基酰胺锂时使X X IV与碘化物X X V反应而产生烷基化产物X X VI。用氢硼化钠还原或添加一种有机金属反应剂结果得到羟基酯X X VII，然后它作为内脂X X I，按方法D处理

而得到硫醚 X X VIII。

方法 F

用一种碱，如 K H 或 N a H 处理 X X I X 而获得的酮 X X I X 的烯醇盐，将它与二甲基碳酸盐反应得到酮酯 X X X。用一种碱，如 N a H 使 X X X 烯醇化，然后用碘化物 X X X I、X X V 的甲基酯处理。然后，用条件，如用溶化乙酸中的 H C l 加热使这样获得的此化合物脱去羧基而得到该酯 X X X II 和相应的酸的混合物。用一种反应剂，如重氮甲烷使该混合物酯化产出 X X X II，随后按方法 G 所述方法将其转化成 X X X III。

方法 G

采用条件，如加热，M e I 和 K₂ C O₃ 或与重氮甲烷反应使羟基酯 X VII 酯化。用一种氧化剂，如吡啶鎓氯铬酸盐或活化的二氧化锰处理这种羟基酯而得到酮酯 X X X IV。

然后用手性氧杂氮硼硫酸钽钠 (oxazaborolidine)

在存有甲硼烷 / T H F 配合物时使该酮还原。该酯与一种有机金属的反应，去除该酚的保护及与一种 (溴甲基) 喹啉衍生物按方法反应得到一种二醇 X X X VI，它是手性 X X II。在存有一种碱，如 4 - (二甲基氨基) 吡啶时用四丁基氯二苯基硅烷保护此仲醇，保护该叔醇，如该 2 - 四氢吡喃基醚及去除该甲硅烷基醚而得到 X X X VII。XXXVII 的手性中心可被逆转而得到 X X X VIII，所用的条件，如 (1) 用三苯基膦、二乙基偶氮二羧酸酯及一种酸，如 R - (-) α - 甲氧苯基乙酸 (手性酸改善此溶解性) 处理，(2) 用一种碱，如 N a O H 使如此得到的酯水解。形成甲磺酰基化物及用硫醇 IX 按方法 C 取代，接着通过采用如溶在甲醇中的吡啶鎓 p - 甲苯磺酸盐的条件使该 2 - 四氢吡喃基醚水解得到硫醚 X X X I X a 和 X X X I X b。

方法 H

用一种反应剂，如溶在四氢呋喃中的甲硼烷使苯乙酸还原成醇 XL I。用 1 当量的 Grignard 试剂形成此醇盐，接着用镁处理得到 XL I 的二镁盐。将其加入一种酮或一种醛中而产生醇 XL II。采用条件，如(1)用甲磺酰氯和三乙胺形成该甲磺酰基化物及(2)用溶化 N，N-二甲基甲酰胺中的溴化钠取代该甲磺酰基化物，则形成溴化物 XL I I I。按前述的方法形成 XL I I I 的二镁盐，然后将它加到酮 IV 中。随后使该 XL IV 的加合物与硫醇 IX 按方法 C 反应而得到 XLV。

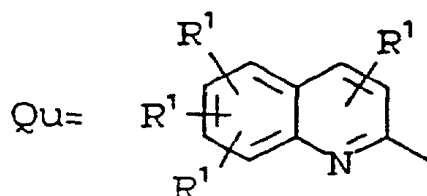
方法 I

用碘化物 XL VI 处理酮酯 XXX，然后按方法 F 脱去羧基。用反应剂，如 NaBH_4 还原该酮而产生醇 XL V I I。通过与溶在甲苯中的一种有机金属化合物的反应，该腈 V L V II 被转化为胺 XLV I I I。然后按方法 C 加入硫醇 IX 而得到 XL I X。一种碘化物与胺 XL I X 的反应得到一种仲或叔胺 L。XL I X 及 L 均为结构 I 的代表物。

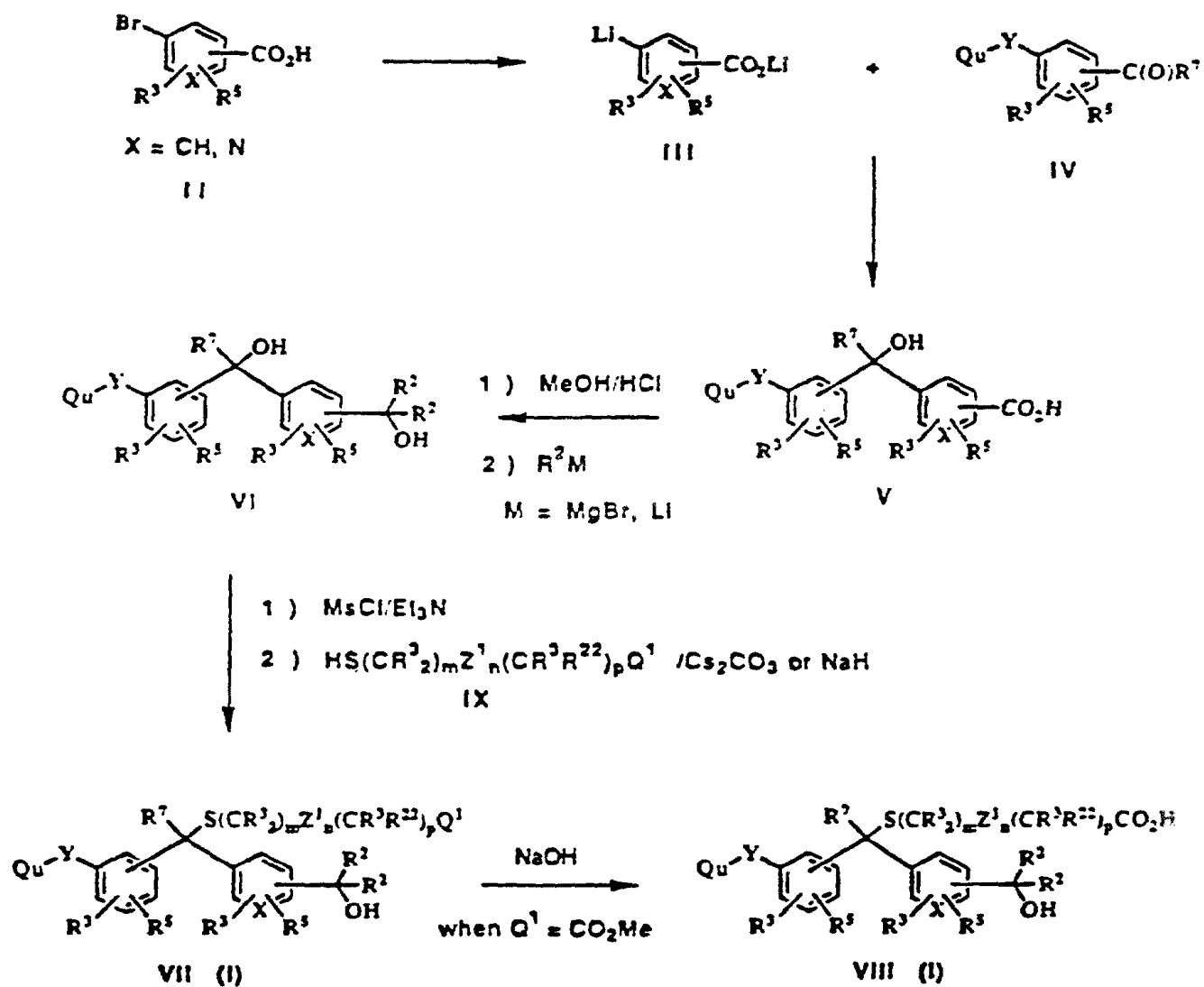
方法 J

将溴化乙烯基镁或溴化烯丙基镁加到 IV 的醛衍生物中结果产生 LI。采用 R.C. Laroch 等人的步骤 (Tetrahedron Letters, 30 6629 (1989)) 将该芳基卤化物 L II 与该醛 L I 偶联而得到 L III。当 Q^3 是一种酯或醇时，采用方法 G 的步骤可将 L III 转化为 L IV 或其异构体 为 I a 的结构代表。还有，当 Q^3 是 Q^1 时，按方法 G 用 XXX V 手性还原酮 L III，随后形成甲磺酰化物再用硫醇 L V 取代而得到 L V I，I b 的结构代表。

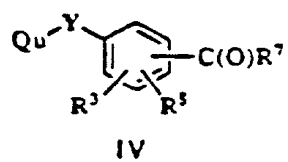
在下面图解中：



方法 A



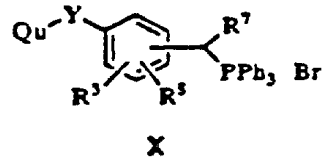
方法 B



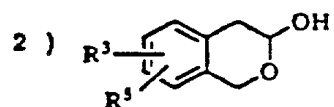
1) NaBH_4

2) $\text{CBr}_4/\text{DIPHOS}$

3) PPh_3

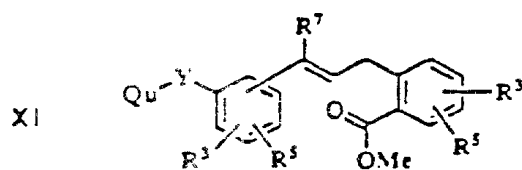


1) KHMDS

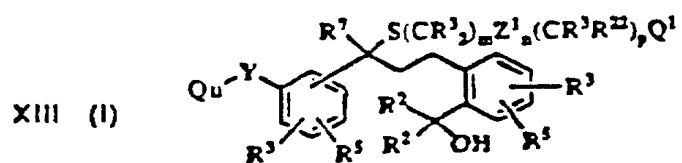
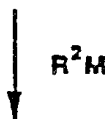
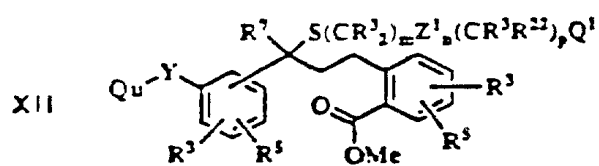


3) MnO_2

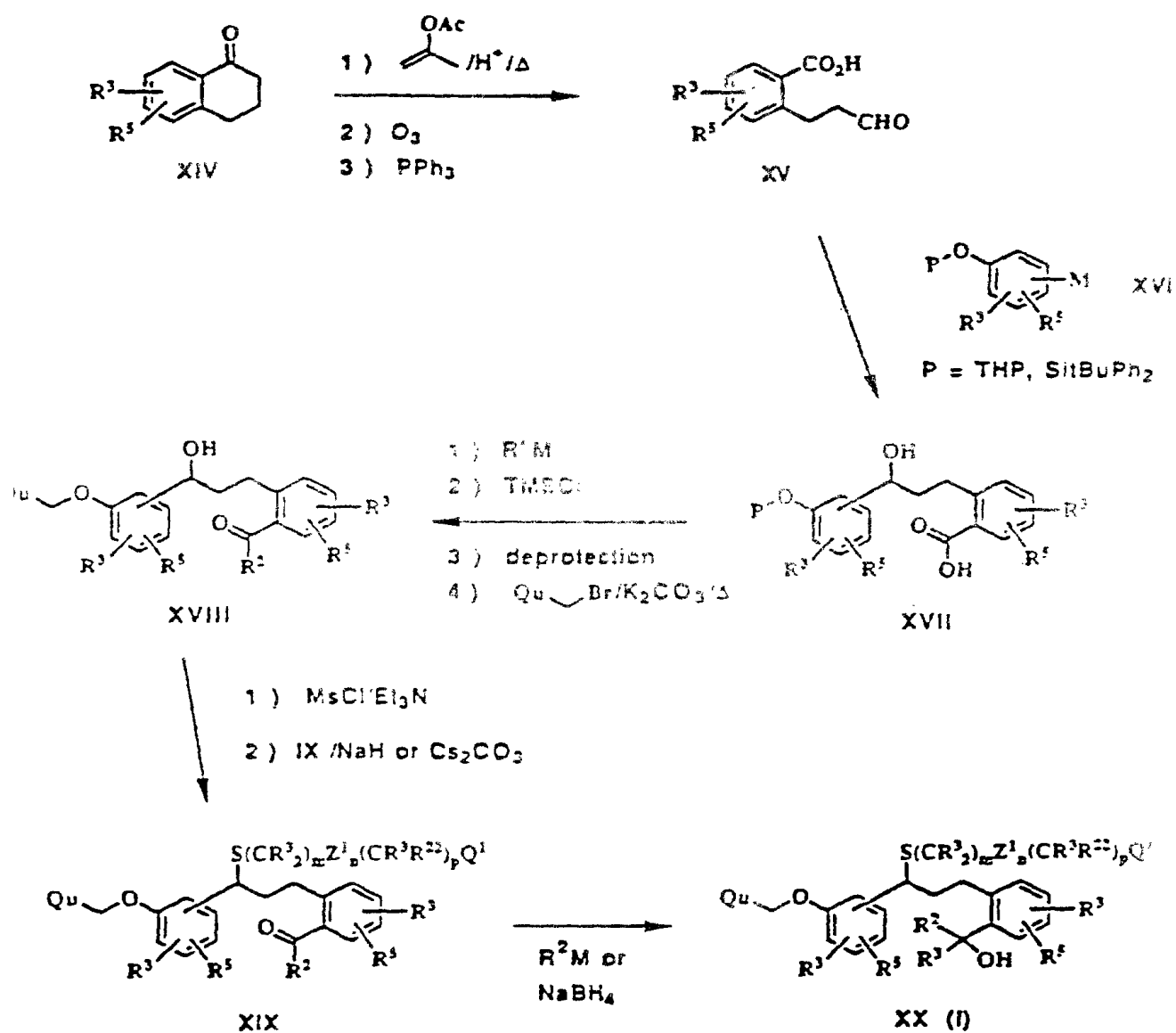
4) $\text{MnO}_2/\text{NaCN}/\text{MeOH}/\text{AcOH}$



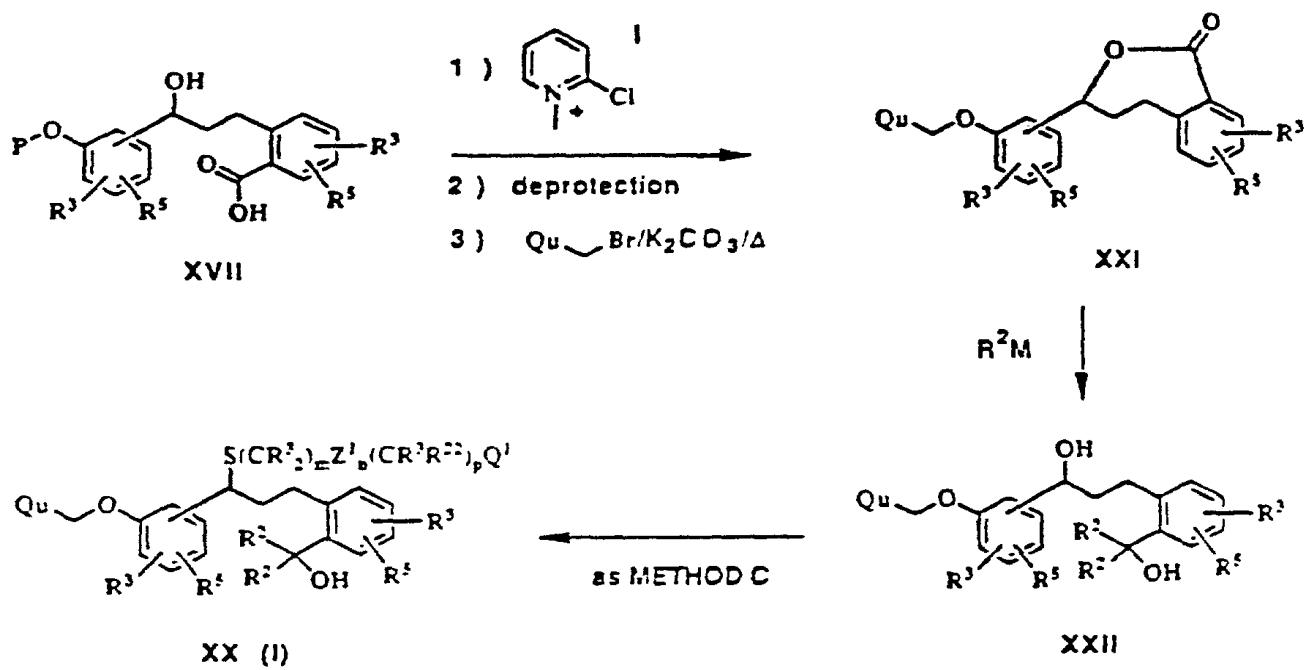
IX / AlCl_3



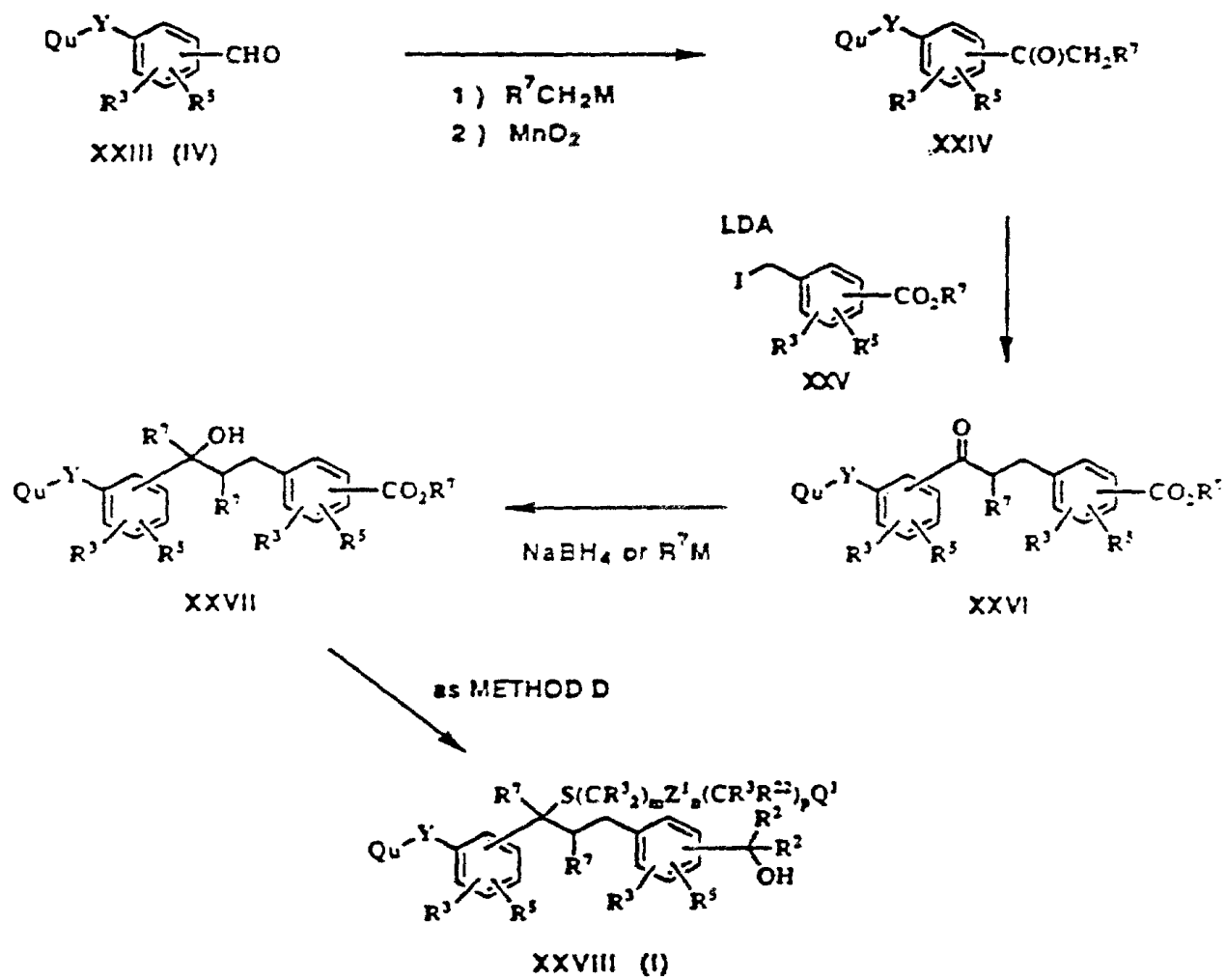
方法 C



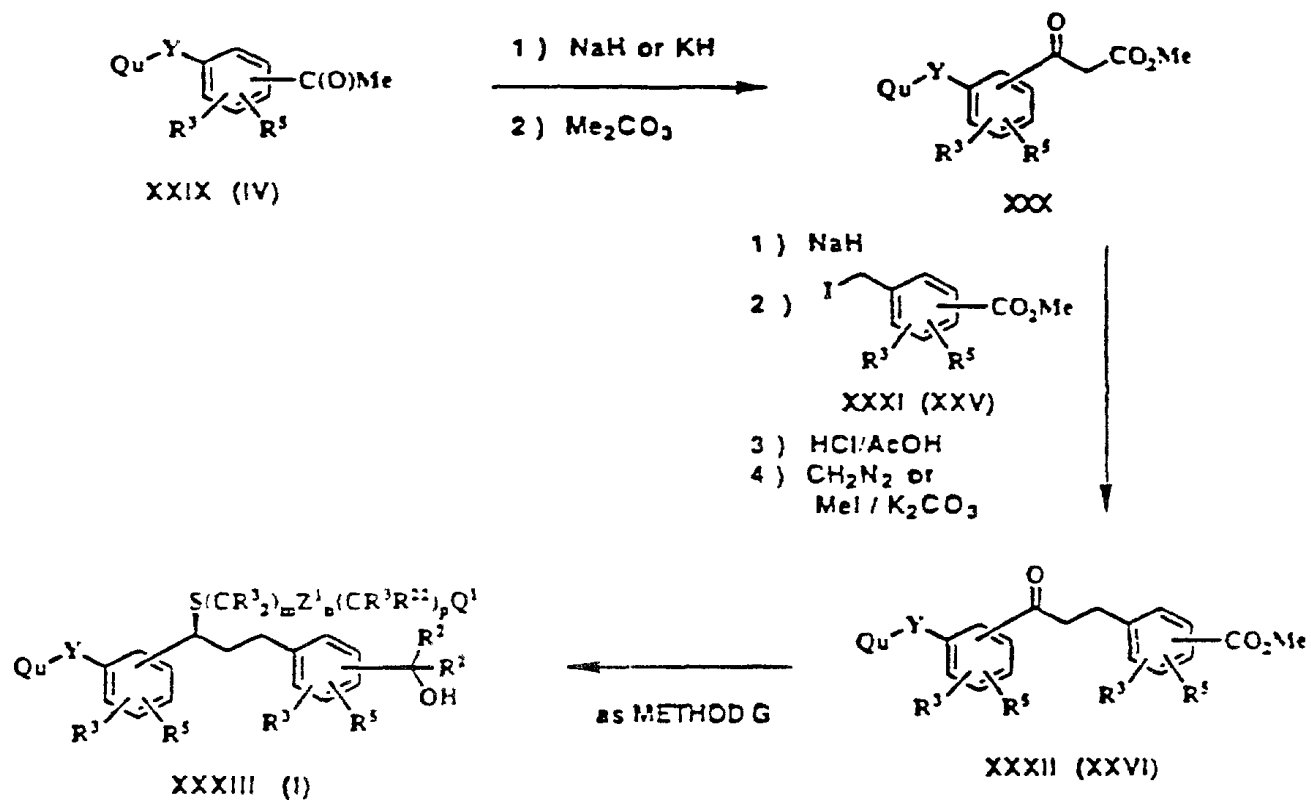
方法 D



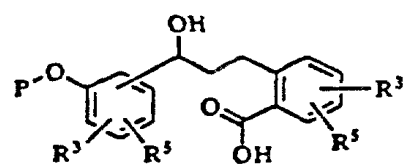
方法 E



方法 F



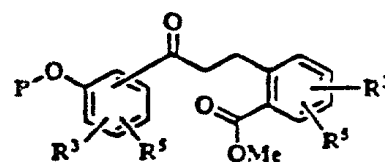
方法 G



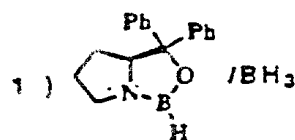
XVII

1) MeI/K₂CO₃

2) PCC or MnO₂



XXXIV

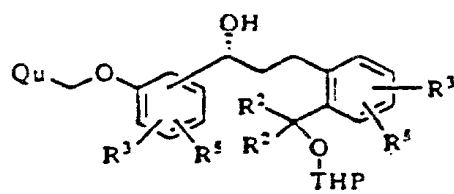


XXXV

2) R²M

3) deprotection

4) Qu-Br /K₂CO₃/Δ

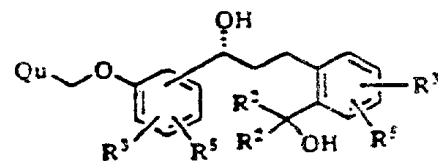


XXXVII

1) tBuPh₂SiCl/DMAP

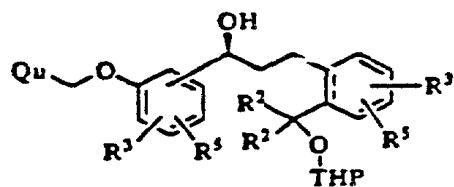
2) DHP/Ph₃P·HBr

3) Bu₄NF



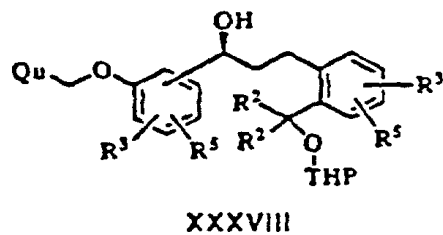
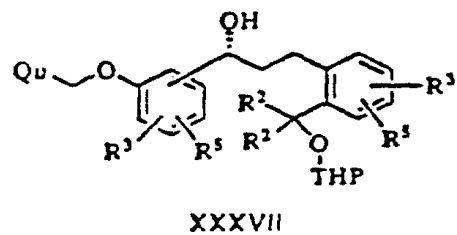
XXXVI (XXII)

1) Ph₃P/DEAD/RCO₂H
2) NaOH

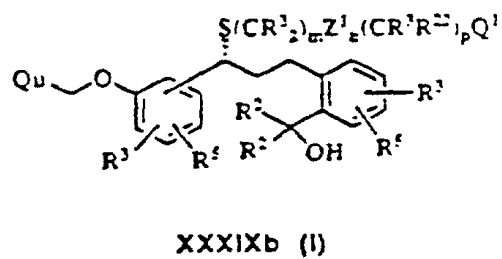
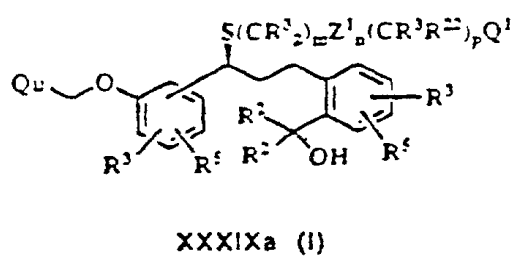


XXXVIII

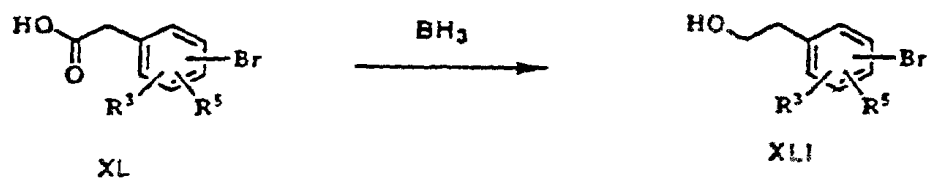
方法 G (续)



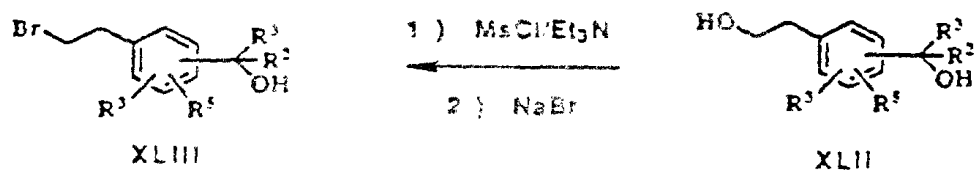
- 1) MsCl/Et₃N
- 2) IX /NaH
- 3) PPTS



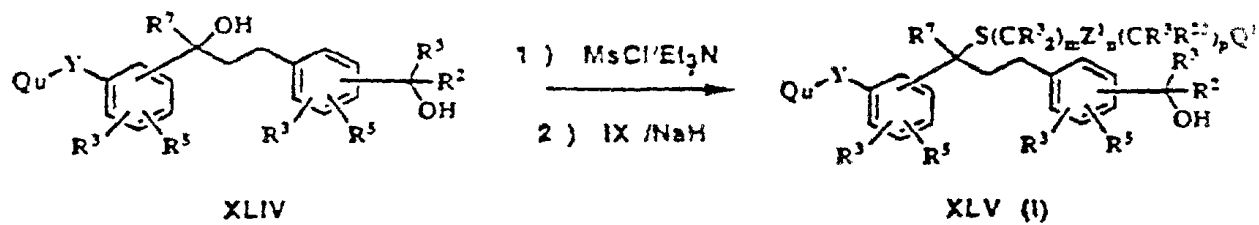
方法 H



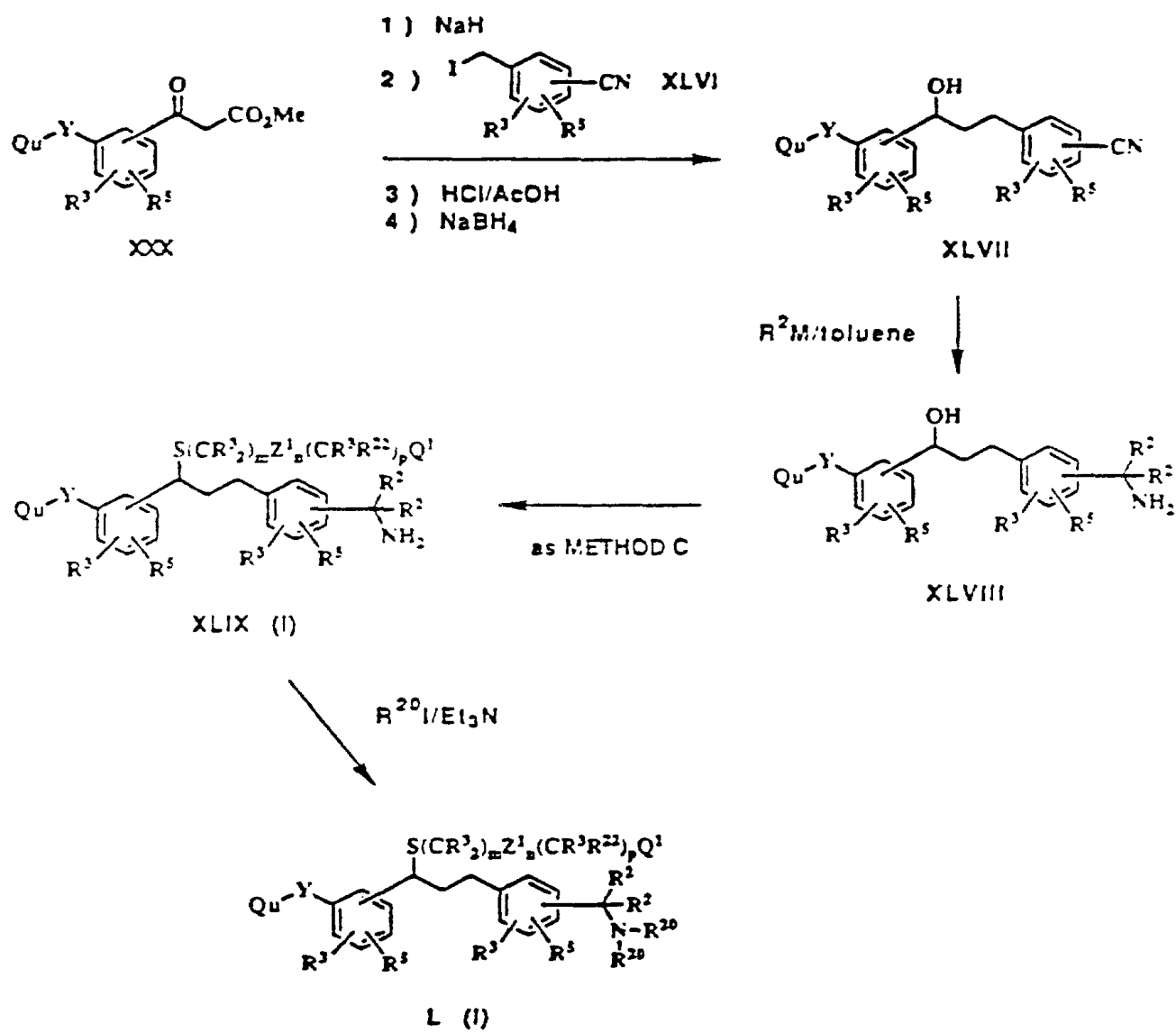
1) 1.1 MeMgBr
 2) Mg
 3) R²COH³



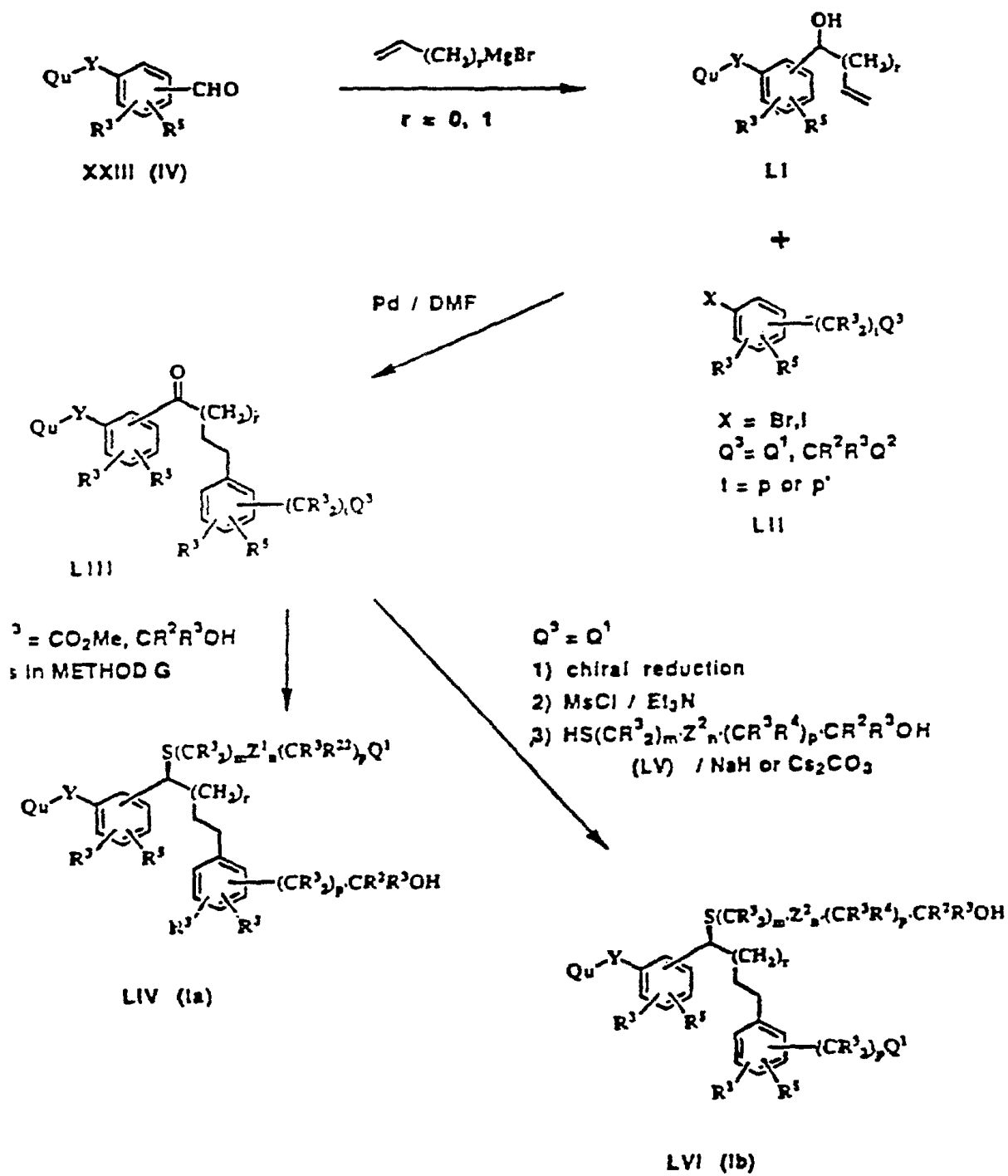
1) 1.1 MeMgBr
 2) Mg
 3) IV



方法 I



方法 J



确定生物活性实验

可采用下面的实验方法对式 I 的化合物进行测试以确定其对哺乳动物白细胞三烯的拮抗药活性以及抑制白细胞三烯生物合成的能力。

本发明的化合物的白细胞三烯拮抗药性质采用下面的测定来评估。

在豚鼠肺膜、豚鼠气管和在已麻醉的豚鼠的体内试验对 L T D₄

受体结合研究

这三个试验的完整说明已由 T. R. Jones 等人在 *Can. J. Physiol Pharmacol.*, 67, 17-28 (1989) 中给出。

采用下面的试验对式 I 的化合物测试以确定其对哺乳动物白细胞三烯生物合成的抑制效能。

确定抑制 5 - 脂氧合酶

5 - 脂氧合酶的活性是通过将 [¹⁴ C] - 二十碳四烯酸转化成 5 - H E T E 和 5 , 1 2 - 双 H E T E 来测量的, 转化是由 10,000xg 来自大鼠 P M N 白细胞的上层清液部分催化的, 并采用做了略微改动的 Riendeau 和 Leblanc 步骤 (*Biochem, Biophys. Res. Commun.*, 141, 534~540, (1986)) 。此培育混合物在 0 . 2 mL 的最终体积中含有 25 mM Na⁺ / K⁺ 磷酸盐缓冲剂 (pH 7 . 3) , 1 mM A T P , 0 . 5 mM CaCl₂ , 0.5 mM 2-巯基乙醇和一等分的酶制剂。在加入 2 mL 溶于乙醇的 [¹⁴ C] 二十碳四烯酸 (2 5 , 0 0 0 D P M) 。而起动该反应以前通过将此酶与抑制剂在 3 7 °C 下预培育 2 分钟以达到最终浓度为 1 0 mM。抑制剂是以在 D M S O 中的 5 0 0 倍浓缩液加入其中。在 3 7 °C 下培育 1 0 分钟后, 通过加入 0 . 8 mL 的二乙醚 / 甲醇 / 1 M 柠檬酸 (3 0 : 4 : 1) 阻断此反应。试样以 1 , 0 0 0 xg 离心分离 5 分钟, 并将有机相使用二乙醚 / 石油醚 / 醋酸 (5 0 : 5 0 : 1)

作为溶剂，在BAker Si250F-pA 或 Whatman 硅胶60A LKGF 板上采用TLC(薄层色谱法)进行分析。在二十碳四烯酸、5-HETE和5,12-双HETE位置上的放射性迁移量是采用一种Berthold TLC分析仪LB 2842确定的。5-脂氧合酶的活性是由经10分钟培育后二十碳四烯酸转化成5-HETE和5,12-双HETE的百分比来计算的。

人的多形核白细胞(PMN)白细胞LTB₄试验

A. 制备人的PMN

人的血是用肘前静脉穿刺术取自那些在头7天内未服过药的自愿者。将此血立即加入到10%(体积/体积)的柠檬酸三钠(0.13M)或5%(体积/体积)的肝素钠(1000 IU/mL)中。PMN通过葡聚糖沉降红细胞，接着通过Ficoll-Hypaque(比重1.077)进行离心分离从抗凝血的血液中分离出来，关于这方面操作如Boyum⁴所述。污染的红细胞是通过溶解，接着曝露于溶在三羟甲基氨基甲烷缓冲液(pH7.65)中的氯化铵(0.16M)下去除的，然后将此PMN重新以 5×10^5 细胞/mL的量悬浮于含有Ca²⁺(1.4 mM)和Mg²⁺(0.7 mM)，pH7.4的HEPES(15 mM)-缓冲的Hanks 平衡盐溶液中。生存性是采用锥虫蓝排除法评定的，其通常大于98%。

B. LTB₄的增殖和放射免疫测定

将PMN(0.5 mL; 2.5×10^5 细胞)放置于塑料试管中，并用指定浓度的试验化合物或载体(DMSO，最终浓度0.2%)进行培育作为对照。LTB₄的合成是通过加入钙离子载体A23187(最后浓度10 mM)或对照试样中的载体而起动的，接着在37℃下

进行5分钟。然后该反应由加入冷甲醇(0.25 mL)终止,且全部PMN反应混合物试样都移走以用于对LTB₄的放射免疫测定。

将在放射免疫缓冲液(RIA)(磷酸钾1 mM; EPTA二钠0.1 mM, 硫汞撒0.025 mM; 明胶0.1%, pH 7.3)或用RIA缓冲液稀释过的(1:1)PMN反应混合物中的authentic LTB₄的已知浓度的试样(50 mL)加到反应试管中。此后将[³H]-LTB₄(在100 mL RIA缓冲液中有10 nCi)和LTB₄-抗血清(100 mL的处于RIA缓冲液中或以1:3000稀释的)加入并使试管涡漩。通过在4℃下培育过夜使反应物达到平衡。为从游离LTB₄中分离出束缚的抗体,将数等分的活性炭试样(50 mL)(在含有0.25%葡聚糖T-70的RIA缓冲液中的3%活性炭)加入其中,试管被涡漩,然后使其在离心前分离(1500 xg; 10分; 4℃)在室温下静置10分钟。将含有被束缚抗体LTB₄的上层清液离心到小瓶内,并加入水溶胶2(4 mL)。放射性是采用液体闪烁能谱法定量分析的。能将一定量的甲醇带入放射免疫测定的初步的研究,对此结果无影响。此抗血清的特殊性和此方法的灵敏度已由Rokach等人²给予说明。在试验中产生的LTB₄和对照试样的量已计算。抑制剂量-应答曲线采用四参数算法绘制,并从这些曲线中可确定IC₅₀数值。

在下面试验中对式I的化合物进行测定以确定它们用作白细胞三烯拮抗剂和白细胞三烯生物合成抑制剂时在体内的效能。

(1) Boyum, A. Scand. J. Clin. Lab. Invest.,

(21 (Supp 97), 77 (1968).

(2) Rokach, J.; Hayes, E.C.; Girard, Y.; Lombardo,

D.L.; Maycock, A.L.; Rosenthal, A.S.; Young,
R.N.; Zamboni, R.; Zweerink, H.J. Prostaglandins
Leukotrienes and Medicine, 13, 21 (1984).

气喘大鼠试验

大鼠是来自近交系的气喘大鼠。使用的雌性（190～250克）和雄性（260～400g）两种大鼠。

卵白蛋白（EA），（V级，结晶化且冻干）是来源于Sigma Chemical Co., St. Louis。氢氧化铝是来源于Regis Chemical Company, Chicago。马来酸氢盐二甲基麦角新碱由Sandoz Ltd., Basel提供。

激惹和随后的呼吸记录在一个内部尺寸为10×6×4英寸的透明塑料盒中进行。盒的顶盖是可移动的；在使用时，盒子由四个夹钳固定地把持，而气密是由一个软橡胶垫圈保持。Devilbiss 喷雾器（No. 40）穿过小盒内的各端中心经过一密封插入，且盒的各端都有一出口。一个Fleisch NO.0000呼吸速度扫描器插入到盒子的一端并与一Grass容量压力传感器（PT5-A）相耦联，该传感器又通过适宜的耦合器联连到一贝克曼型R Dynograph上。在烟雾化此抗原时，出口端敞开，而呼吸速度扫描器是与该室断开。在记录呼吸图形时，此出口处关闭，且呼吸速度扫描器和该室相联接。为进行激惹，将2 mL的3%的在盐水中的抗原液放入每个喷雾器中，且此气溶胶是用空气从一种小型Potter隔膜泵以10 p s i和8升/分的流量的操作条件下产生的。

大鼠是通过注射（皮下的）1 mL的含于盐水中的1 mg EA和200 mg氢氧化铝的悬浮液而被致敏的。它们在致敏后的12或24

天被采用。为排除应答的血清素组份，大鼠在气溶胶激惹之前用 3.0 mgm/Kg 的马来酸氢盐对其进行静脉内预处理5分钟。大鼠然后暴露于3%EA的于盐水中的气溶胶中准确计1分钟，之后再将其呼吸情况进行记录30分钟。连续呼吸困难的持续时间由呼吸记录上测定。

化合物通常在激惹前1~4小时口服或激惹前2分钟静脉注射。它们既可溶解在盐水中或1%的甲基纤维素中，或者悬浮于1%的甲基纤维素中。注射的体积是 1 mL/Kg （静脉内的）或 10 mL/Kg （口服）。在口服处置之前，使大鼠饥饿一整夜。它们的活性是依据其缩短呼吸困难症状的时间的能力与用赋形剂处理过的对照组比较来确定的。通常，一种化合物是以一系列剂量评估的，且 ED_{50} 是确定的。这是抑制症状50%的延续时间的剂量（ mg/Kg ）进行定义的。

经训练的有意识的松鼠猴的肺功能

此实验步骤包括将已训练的松鼠猴放置在处于气溶胶辐照室的托架中。用于对照目的，记录肺功能测量的呼吸参数长达约30分钟，以确立每只猴当天的正常参照值。对于口服投药，将化合物溶解或者悬浮在一种1%的甲基纤维素溶液里（甲基纤维素，65HG，400cps），以 1 mL/Kg 体重的剂量服用。对于化合物的气溶胶投药，则使用一种De Vilbiss超声波喷雾器。在用气溶胶剂量的白细胞三烯 D_4 （ $LT D_4$ ）或蛔虫（*Ascaris*）抗原激惹这些猴之前，预处理时间在5分钟至4小时范围内变化。

随激惹后，每分钟的数据都由计算机计算成每个呼吸参数的对参照值的百分率变化，这些参数包括导气管阻力（ R_L ）的动力屈从（ C_{dyn} ）。每个测试化合物的结果都可在激惹后的60分钟的最小时间阶段内随之得到，然后将此结果与先前得到的该猴已记载的基本参照

值相比较。此外，对每个猴由激惹后 60 分钟的全部数据（已记载的基本数据和测试数据）各自平均，并用来计算该测试化合物对 LTD₄ 或蛔虫抗原应答的整个百分抑制。为统计分析目的，使用成对 t-试验。（参考文献：McFarlane, C.S. 等人., Prostaglandins, 28, 173-182(1984) 和 McFarlane, C.S. 等人., Agents Actions 22, 63-68 (1987)）。

防止变应性羊的诱发支气管缩小

A. 基本原理：

使对特定的抗原（猪蛔虫）有已知的致敏性的变应性羊对急性的和滞后的支气管反应的吸入激惹作应答。此急剧的和滞后的支气管反应的时间跨度接近于在对气喘病人观察到的时间跨度，且二者应答的药理改变与在人上所观察到的这种改变相似。在这些羊身上的抗原作用可在粗导气管中大量观察到，且肺阻力或指定肺阻力的变化可方便地监测到。

B. 方法：

准备动物：使用具有平均重量为 35 Kg（范围，18 - 50 Kg）的成熟羊。所用的动物须满足两个条件：a）他们对 1：1,000 或 1：10,000 的猪蛔虫（Ascaris Suum）提取物的稀释液（Greer Diagnostics, Lenois, NC）有自然的皮肤反应。b）它们对用猪蛔虫进行的急性支气管缩小和滞后的支气管梗塞二者吸入激惹有予先反应（Abraham. W. M., Delehunt, J.C., Yerger, L. 和 Marchette, B., Am. Rev. Resp. Dis., 128, 839-44(1983)）。

测量气管的功能：将未镇静卧位的羊头面部固定地缚在一平推车上。用 2% 的利多卡因液局麻醉它的鼻道后，将一球形导管通过一鼻

孔伸入到低位的食管中。然后用一软的光学纤维支气管镜作为导子通过其另一鼻孔将一套有气管内管的管子插入该动物体中。用食管的球形导管（充有 1 mL 的空气）测算胸膜压，此球形导管的放置要命名得吸气随着明显可察觉出的心脏发生的振动产生一负压偏转。在此气管内的旁压是用一伸入并放置于鼻气管管子的端部的侧孔导管（内径，2.5 mm）测试的。经肺压，即支气管压和胸膜压之间的压差用差分压力传感器（DP 45；Validyne Corp., Northridge, CA）测定。压力传感器的导管系统的检测未发现达到 9 Hz 频率的在压力和流速间的相飘移。为测量肺阻力（ R_L ），此鼻支气管管子的最大端连接一呼吸速度扫描器上（Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA）。流量和肺压的信号记录在一示波器上（Model DR-12; Electronics for Medicine, White Plains, NY），其连接到一 PDP-11 数字计算机（Digital equipment Corp., Maynard, MA）上（用于在线测量来自经肺压的 R_L 值，由积分得到的呼吸体积以及流量）。分析 10-15 次呼吸以用于测定 R_L 值。胸气体积（ V_{tg} ）在一身体体积描记仪上测定以得到特定的肺阻力（ $S R_L = R_L \cdot V_{tg}$ ）。

烟雾剂传输系统：猪蛔虫（*Ascaris Suum*）提取物（1:20）的气溶胶是用一活动的医用喷雾器（Raindrop[®], Puritan Bennett）产生的，它产生总的平均气动直径为 6.2 μ M（几何标准偏差，2.1）的气溶胶，这一数值由一电子粒度分析仪（Model 3030; Thermal Systems, St. Paul, MN）确定的。此喷雾器的输出端直接导入一塑料 T-管接头中，而它的一端接于鼻气管管子，其另一端接到 Harvard 呼吸器的吸气端上。此气溶胶以定时涨落的每 20 分钟为 500 mL 的体积量输送。结果，每只羊在安慰剂试验和药物试验中都

接受了相同剂量的抗原。

实验记录：在先于抗原激惹之前得到 $S R_L$ 的基础测量，又在激惹之前 1 小时，开始引入此待测化合物，重复测量 $S R_L$ ，接着使羊接受猪蛔虫抗原的吸入激惹。 $S R_L$ 测试值在抗原激惹后立刻测得，及在抗原激惹后 1，2，3，4，5，6，6.5，7，7.5 和 8 小时测得。安慰剂和药物试验相隔至少 14 天。在进一步的研究中，羊被投以大丸剂量的测试化合物，接着在蛔虫激惹前 0.5 至 1 小时和上述蛔虫激惹后 8 小时内引入此测试化合物。

统计分析：一个 Kruskal-wallis 单向 ANOVA 试验用来比较在对照物和给药治疗的动物中的对抗原的急剧快速应答以及最高滞后应答。

本发明还可通过参考下列实施例而进一步明确，但这些例子且是用于说明，并不意于限定。所有的温度都是摄氏温度。

实施例 1

3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - 甲基丙酸钠

方法 A

步骤 1：3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯甲醛

对处于 600 mL 丙酮中的由 7 - 氯 - 2 - (溴代甲基) 喹啉 (50.5 g, 197 mmol, EP 233, 763, 实施例 4, 步骤 1), 3 - 羟基苯甲醛 (22.9 g, 188 mmol) 和 K_2CO_3 (51.7 g, 375 mmol) 组成的悬浮液加热至回流经 2 小时，冷却后，加入 200 mL CH_2Cl_2 于其中，并将此混合物以丙酮与 CH_2Cl_2 (比例为 3 : 1 的比例) 通过硅藻土过滤，对标题产物采用

快速色谱法（用 EtOAc, 甲苯（5 : 95）, 在硅石上）分离而纯化, 则得到 46.64 g, 83% 的产物。（另一种可供选择方式为在乙醚、己烷（7 : 1）中涮洗而提纯）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3): \delta$ 5.47 (2H, s), 7.40 (1H, m), 7.53-7.64 (4H, m), 7.78 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.43 (1H, d), 10.00 (1H, s).

步骤 2 : 3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯甲醇

将步骤 1 的醛（46.64 g, 156.6 mmol）溶解在 300 mL 的 THF 中, 在 0 °C, 将 800 mL 的 EtOH 加入, 接着加入 NaBH_4 （5.93 g, 157 mmol）。然后将此混合物在 r.t（室温下）搅拌 1 小时后倾入到 25% NH_4OAc aq（水）溶液中。将有机溶剂蒸发后用甲苯 : THF（1 : 1 的比例）萃取标题醇, 用 Na_2SO_4 干燥再通过硅石过滤, 则得到 47.9 克的标题化合物。

步骤 3 : 2 - ((3 - (溴代甲基) 苯氧基) 甲基) - 7 - 氯代喹啉

向 CH_2Cl_2 （750 mL）中的步骤 2 的苄基醇（47.0 g, 157 mmol）和 CBr_4 （60.08 g, 181 mmol）, 在 0 °C 下加入溶在 CH_2Cl_2 （350 mL）中 1, 2 - 双（二苯基膦基）乙烷（DIPHOS, 36.29 g, 91.9 mmol）的溶液, 将此得到的混合物在 0 °C 下搅拌 43 分钟, 又在 r.t 下搅拌 30 分钟。然后将乙醚加入其中, 对此混合物透过二氧化硅填塞物过滤, 并用 EtOAc : 甲苯为 20 : 80 之比的洗液冲洗此二氧化硅, 则得到 40.35 g（70%）的纯标题化合物。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3): \delta$ 4.62 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.60 (1H,

dd), 7.76 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, d).

步骤4: 溴化((3 - ((7 - 氯代 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基甲
基) 三苯基磷

将步骤3的溴化物(26.45 g, 72.9 mmol)和三苯基磷(28.7 g, 109 mmol)在CH₃CN(250 mL)中共同加热主回流经7小时。在室温下将乙醚加入, 并分离出在研制剂上结晶的一种油, 将此固体过滤并用乙醚涮洗20小时则得到44.87 g (98%)的标题磷盐。

¹H NMR(CD₃COCD₃/CD₃SOCD₃): δ 5.15 (2H, s), 5.23 (2H, d), 6.69 (1H, d), 6.77 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.56 (1H, d), 7.62-7.80 (13H, m), 7.85-7.95 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.48 (1H, d).

步骤5: 2 - (3 - (3 - ((7 - 氯代 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯
基) - 2 - 丙烯基) 苯甲醇

在10℃下, 将0.65 M KHMD S (硅杂叠氮化钾 potassium hexamethydisilazide) 溶在甲苯(21 mL, 13.65 mmol)中的溶液滴加到有步骤4的磷盐(8.457 g, 13.53 mmol)的THF(70 mL)的悬浮液中, 对此混合物在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下, 将1H-3-羟基-3,4-二氢苯并(c)吡喃(1.141 g, 7.60 mmol)在THF(14 mL)中的溶液缓缓地加入。使此混合物温热至r.t, 再进行搅拌3小时。25% NH₄OAc水溶液加入后, 产物用EtOAc萃取, 用Na₂SO₄干燥, 并在硅石上用快速色谱法(使用EtOA与甲苯(比例为10:90和15:85)洗脱)分离而纯化。则得到顺式-反式混合物形式的

标题化合物 (2 . 8 4 g , 9 0 %) , 这种物质用于下一步骤中。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 3.60(2H, d), 4.55 和 4.72 (2H, s), 5.37 (2H, s), 5.75 和 6.35-6.57 (2H, m), 6.91 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.12-7.30 (5H, m), 7.43 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.40 (1H, d).

步骤 6 : 2 - (3 - (3 - ((7 - 氯) - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 2 - 丙烯基苯甲醛

向溶有步骤 5 的苯基醇 (2 . 8 9 9 g , 6 . 2 0 mmol) 的 EtOAc 溶液中 (1 2 0 mL) 分批添加活化的 MnO_2 (1 0 . 1 5 g , 1 1 4 mmol) , 然后以 TLC (薄层色谱法) (EtOAc : 甲苯 = 7.5 : 9 2 . 5) 进行此反应。当此反应完成时 (接近 2 小时) , 混合物透过二氧化硅过滤出, 浓缩, 并通过在二氧化硅上的, 使用 EtOAc 和甲苯 (比例为 2 . 5 : 9 7 . 5) 洗脱的快速色层法进行提纯。得为 2 . 1 8 g , 8 5 % 的标题产物。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 4.00 (2H, d), 5.35 (2H, s), 5.72 和 6.30-6.60 (2H, m, 顺式-反式混合物), 6.90-8.10 (12H, m), 8.39 (1H, d), 10.33 (1H, s).

步骤 7 : 2 - (3 - (3 - ((7 - 氯) - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 2 - 丙烯基) 苯甲酸甲酯

向溶在 1 . 5 L MeOH : THF 为 2 : 1 中的步骤 6 的醛溶液 (1 7 . 2 6 g , 4 1 . 7 mmol) 中加入 NaCN (2 0 g , 4 0 8 mmol) , AcOH (5 . 7 mL , 9 8 . 9 mmol) 和活化 MnO_2 (9 0 g , 1 . 0 1 mol) , 接着搅拌此混合物 1 6 小时。然后将无机固体过滤去除, 并用 EtOAc 洗涤。在此已化合的有机相中加入 2 5 % 的

NH_4OAc 水溶液 (1.7 L)。将此两相分离, 含水层用 EtOAc 再萃取。有机相用盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。通过在硅石上的, 用甲苯和 EtOAc 与甲苯混合物 (比例为 2.5 : 97.5) 洗脱的对残留物进行快速色层分离得到 15.63 g (84%) 的标题酯。

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 3.70 和 3.82-3.95 (5H, m, 顺式-反式混合物), 5.38 (2H, 2s), 5.70 和 6.47 (2H, 2m), 6.87-8.05 (12H, m), 8.38 (1H, 2d).

步骤 8: 3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯代 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (甲氧羰基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - 甲基丙酸

在 -10°C , 将 AlCl_3 (2.437 g, 18.3 mmol) 加入到由步骤 7 的苯乙烯 (1.013 g, 2.28 mmol) 和 3 - 巯基 - 2 - 甲基丙酸 (356 mg, 2.96 mmol) 在 25 mL 的 CH_2Cl_2 中所形成的溶液中, 其中 3 - 巯基甲基丙酸来源于按实例 7, 步骤 4 的水解 3 - 巯基 - 2 - 甲基丙酸乙酯 (例 1, 方法 B, 步骤 6), 或可选择来源于 NaOH 水解 3 - (乙酰基硫代) - 2 - 甲基丙酸乙酯。将此混合物在暗处搅拌 2 小时, 然后将冷的 NH_4OAc 、 EtOAc 和 THF 水溶液加入其中, 并对混合物搅拌至油完全溶解, 产物用 EtOAc 和 THF 混液 (1 : 1) 提取, 并用 Na_2SO_4 干燥后浓缩, 此酸的钠盐是用 500 μL 的 10 N NaOH 在 EtOH 中形成。这种物质在一种 Amberlite 离子交换树脂 XAD - 8 上提纯, 其中用水洗脱分离出 3 - 巯基 - 2 - 甲基 - 丙酸钠, 而用甲醇洗提则提供出不纯钠盐形式的标题酸。将此化合物溶解在饱和的 NH_4Cl 溶液中, 用 EtOAc 和 THF 混液 (1 : 1) 萃取, 并用 Na_2SO_4 干燥, 采

用在二氧化硅胶柱上的快速色层法用丙酮：甲苯：丙酸之比为5：

9.5：1的混液洗脱而纯化，则得到7.66 mg (60%)的标题酸。

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1.12 (3H, 2d, 非对映体混合物), 2.12 (2H, td), 2.30-3.08 (5H, m), 3.84 (3H, s), 3.95 (1H, dd), 5.45 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.16-7.36 (4H, m), 7.45 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, d).

步骤9：3-((1-(3-((7-氯-2-喹啉基)甲氧基)苯基)-3-(2-羟基-2-丙基)苯基)丙基)硫代)-2-甲基丙烯酸

在0℃下向溶于1.0 mL的THF中的步骤8的酯(5.26 mg, 1.11 mmol)中，缓慢添加1.5 M MeMgBr (4.0 mL, 6.0 mmol)，此混合物在0℃下搅拌2小时后又在r.t下搅拌2小时。在0℃下，将饱和的 NH_4Cl 水溶液加入其中，产物用EtAc提取，用 Na_2SO_4 干燥，并用在硅胶上的用丙酮：甲苯：AcOH为5：9.5：1和7.5：92.5：1的混液洗脱的快速色层分离纯化。纯的标题化合物是使用丙酮：甲苯：AcOH为5：9.5：1的混液洗脱的，在 μ Porasil柱(直径：1.2 mm；流量8.9 mL/分)进行的HPLC(高效液体色层分离)而得到的。结果得到2.46 mg, 39%的标题酸。

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1.10 (3H, 2d, 非对映体混合物) 1.54 (6H, s), 2.16 (2H, m), 2.36 (1H, m), 2.46-2.87 (3H, m), 3.12 (1H, m), 4.00 (1H, dd), 5.42 (2H, s), 6.95-7.34 (7H, m), 7.40 (1H, m), 7.60 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.06 (1H,

s), 8.43 (1H, d).

步骤 10

向 10 mL 的含有步骤 9 的酸 (243 mg, 431 μ mol) 的 EtOH 中加入 1.0 N NaOH (430 μ l)。将溶剂蒸发, 产物冷冻干燥则得到 250 mg 的为一种浅黄色固体的标题化合物。

对 $C_{32}H_{33}ClNO_4 \cdot Na \cdot H_2O$ 的分析计算值:

C, 63.61; H, 5.84; N, 2.32.

实测值:

C, 63.40; H, 5.62; N, 2.37.

方法 B.

步骤 1: 3, 4-二氢-1-乙酸茶酯

将含有 α -四氢茶酮 (200 mL, 1.5 mol) 和浓 H_2SO_4 (4 mL) 的乙酸异丙烯酯 (1.0 L, 9.08 mol) 的混合物加热至回流并过夜。将其冷却至室温, 用通过沸石、 $NaHCO_3$ 和硅石的混合物 (接近 1:1:0.2) 过滤, 用 EtOAc 洗脱, 后浓缩, 则制得 317.1 克的粗的标题产物; 沸点: 90 $^{\circ}C$ / 0.5 mmHg。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.30 (3H, s), 2.44 (2H, td), 2.87 (2H, t), 5.70 (1H, t), 7.10 (1H, m), 7.13-7.20 (3H, m)。

步骤 2: 2-(3-氧代丙基)苯甲酸

在 -50 $^{\circ}C$ 下将 200 mL 的 MeOH 加入到含有步骤 1 的烯醇酯酸酯 (214 g, 大约 1.04 mol) 的 800 mL 的丙酮中。在 -78 $^{\circ}C$ 下, 臭 O_3 鼓入该溶液达 7 小时 (或者直到过量的 O_3 产生一种绿色)。此过量的臭氧由 N_2 气流吹走, 然后在 -78 $^{\circ}C$ 下将 1 L 含有三苯基膦 (327 g, 1.25 mol) 的丙酮溶液缓慢地加入。将温度

用30分钟的时间缓慢地提高至 -10°C 。将1NHCl (700 mL) 缓慢地加入，再将此混合物在 3°C 下搅拌16小时。有机溶剂被蒸发除去，加入500 mL的EtOAc，接着用过量的NaHCO₃ (大约270 g) 碱化此混合物。该水相用EtOAc ($2 \times 1\text{ L}$) 洗涤，而此有机层用1 L饱和NaHCO₃ 通过搅拌2小时以上再萃取。然后对此化合物的含水萃取物用浓HCl酸化，再用EtOAc萃取。将此提取物用Na₂SO₄ 干燥，溶剂蒸去，而醋酸同甲苯一同蒸发，则得到13.96克的标题化合物 (对于步骤1和2为75%)，这是一种白色固体。

¹H NMR(CDCl₃): δ 2.88 (2H, t), 3.36 (2H, t), 7.35 (2H, dd), 7.53 (1H, dd), 8.11 (1H, d), 9.86 (1H, s).

步骤3: 2-(3-羟基-3-(3-(2-四氢吡喃基氧)苯基)丙基)苯甲酸

在 -10°C 下将50 mL含有步骤2的醛 (5.045 g, 28.3 mmol) 的THF溶液滴加到含有0.57 M的3-(2-四氢吡喃基氧)苯基镁溴化物的THF (120 mL, 68.4 mmol, 用THF中的2-(3-溴代苯氧基)四氢吡喃和Mg制备，并过滤除去过量的Mg而制得) 中，将此混合物在室温下搅拌30分钟。在 0°C 下将25%的NH₄OAc水溶液加入，此标题产物用EtOAc提取，用Na₂SO₄ 干燥，以在硅石上的，用丙酮: 甲苯: AcOH为5: 95: 1和15: 85: 1的洗液的快速色层分离法纯化。产出: 9.74 g, 97%的标题产物。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.54-1.78 (3H, m), 1.78-2.20 (5H, m), 2.97-3.14 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.93 (1H, ddd), 4.74 (1H, t), 5.47 (1H, dt), 6.92-7.03 (2H, m), 7.08 (1H, br s), 7.20

-7.33 (3H, m), 7.46 (1H, dd), 7.98 (1H, m).

步骤 4 : 3 - (3 - (2 - 乙酰苯基) - 1 - 羟丙基) 苯酚

在 0 °C 下, 将 1.5 M MeLi (7.5 mL, 11.25 mmol) 滴加到 30 mL 含有步骤 3 的羧基酸 (943 g, 2.65 mmol) 的 THF 溶液中, 并将此混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时。在 0 °C 下, 将新蒸馏出的 TMSCl (氯代 三甲基硅氧烷, 2.8 mL, 22.1 mmol) 加入其中, 对此混合物在室温下搅拌 1 小时。然后在 0 °C 下将 50 mL 的 2 N HCl 加入, 并对此溶液在 r. t 下搅拌 1.5 小时, 用 EtOAc 萃取标题产物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并用快速色层分离法 (硅石、用丙酮和甲苯 (比例为 10 : 90 和 15 : 85) 混合洗液) 进行纯化。产出 436 mg, 61 % 的标题) 产物。

¹H NMR (CD₃COCD₃) : δ 1.94 (2H, td), 2.56 (3H, s), 2.97 (2H, m), 4.26 (1H, d, OH), 4.56 (1H, br t), 6.68 (1H, br d), 6.82 (1H, d), 6.88 (1H, br s), 7.12 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 8.21 (1H, s, OH).

步骤 5 : 3 - (2 - 乙酰苯基) - 1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) 丙醇

将含在 60 mL 的丙酮中的由步骤 4 的苯酚 (3.322 g, 12.3 mmol), K₂CO₃ (4.08 g, 29.5 mmol) 和 2 - (溴代甲基) - 7 - 氯代喹啉 (3.771 g, 14.7 mmol) 组成的混合液加热至回流经 8 小时。将 CD₂Cl₂ (100 mL) 加入其中, 此混合液用 EtOAc 经硅石过滤。用 Et₂O 和甲苯的混液 (比例为 15 : 85 和 20 : 80) 在硅石上的快速色层法分离残留物, 则得到 5.145 g (94 %) 的标题化合物。

^1H NMR(CDCl_3): δ 2.02 (2H, td), 2.61 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.27 (1H, d, OH), 4.65 (1H, td), 5.36 (2H, s), 6.88 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.08 (1H, s), 7.20-7.32 (3H, m), 7.42 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.64-7.78 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, d).

步骤 6: 乙基 3-巯基-2-甲基丙酸酯

在 -20°C 下, 将 3 N NaOH (150 mL, 450 mmol) 滴加到 700 mL 含有乙基 3-(乙酰硫)-2-甲基丙酸酯 (66.47 g, 349 mmol, 按例 10, 步骤 1 由甲基丙烯酸乙酯得到) 的 MeOH 中, 并将此混合物在该温度下搅拌 30 分钟。然后将 25% 的 NH_4OAc 水溶液加入其中, 用 EtOAc 提取标题硫醇, 经用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并蒸馏后, 则得到 42.52 g (82%) 的油状的标题化合物; 沸点 $96 \sim 98^\circ\text{C}$ /15 mmHg。

^1H NMR(CDCl_3): δ 1.21-1.36 (6H, m), 1.50 (1H, t, SH), 2.66 (2H, m), 2.81 (1H, m), 4.19 (2H, q).

步骤 7: 乙基 3-((3-(2-乙酰苯基)-1-(3-(7-氯-2-噻啉基)甲氧基)苯基)丙基)硫代)-2-甲基丙酸酯

在 -40°C 下将 Et_3N (三乙胺) (1.60 mL, 11.5 mmol) 和甲磺酰氯 (750 μL , 9.69 mmol) 加入到含有步骤 5 的醇 (3.296 g, 7.39 mmol) 的 74 mL CH_2Cl_2 的溶液中, 对此混合物在 -40°C 下搅拌 1 小时, 又在 -0°C 下搅拌 45 分钟。饱和 NaHCO_3 水溶液随后加入, 用 CH_2Cl_2 提取甲磺酰化物, 用 Na_2SO_4 干燥后浓缩。向置于 150 mL 的无水 CH_3CN

中的这种甲磺酰化物中加入乙基 3-巯基-2-甲基丙酸酯 (2.20 mL, 接近 15 mmol) 和 Cs_2CO_3 (7.57 g, 23.2 mmol), 接着在 N_2 气流下对此混合物搅拌 2 小时。然后加入 25% 的 NH_4OAc 水溶液, 并用 EtOAc 萃取标题产物, 用 Na_2SO_4 干燥, 用快速色层法 (硅石, EtOAc : 甲苯为 2.5 : 97.5 和 5 : 95) 分离而纯化, 则得到 3.881 g, 91% 的标题产物。

^1H NMR(CDCl_3): δ 1.13 (3H, 2d, 非对映体混合物), 1.23 (3H, 2t), 2.09 (2H, td), 2.30 (1H, dd), 2.40-2.78 (6H, m), 2.90 (1H, m), 3.81 (1H, 2t), 4.11 (2H, 2q), 5.38 (2H, s), 6.90 (1H, br d), 6.95 (1H, d), 7.07 (1H, brd), 7.14 (1H, d), 7.20-7.30 (2H, m), 7.37 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.09 (1H, s) 8.18 (1H, d).

步骤 8: 3-((3-2-乙酰苯基)-1-(3-((7-氮-2-喹啉基) 甲氧基) 苯基) 丙基) 硫代)-2-甲基丙酸

将含有步骤 7 的酯 (3.844 g, 6.67 mmol) 和 1.0 N NaOH (13 mL) 的 55 mL 由 MeOH : THF 为 3 : 2 溶液的形成的混合物在 r.t 下搅拌 24 小时。然后加入 25% 的 NH_4OAc 水溶液, 用 AcOH 对此混合物进行酸化。用 EtOAc 萃取此标题酸, 用 Na_2SO_4 干燥后, 用快速色层法 (硅石, 丙酮: 甲苯: AcOH 为 5 : 95 : 的洗液) 分离纯化, 则得到 3.491 g, 95% 的标题酸。

^1H NMR(CDCl_3): δ 1.16 (3H, 2d, 非对映体混合物), 2.08 (2H, td), 2.38 (1H, m), 2.57-2.78 (6H, m), 2.91 (1H, m), 3.83 (1H, 2t), 5.38 (2H, s), 6.88 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.07 (1H, br

s), 7.12-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.65 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, d).

步骤 9

于 -10 °C 向充分搅拌的溶解于 100 mL 的无水甲苯中的步骤 8 的甲酮 (2.955 g, 5.39 mmol) 溶液滴加 1.5 M MeMgBr (9.0 mL, 13.5 mmol), 此悬浮液在 0 °C 下搅拌 30 分钟。然后加入饱和的 NH₄Cl 水溶液, 产物用 EtOAc 萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥后, 用快速色层法(在硅石上丙酮: 甲苯: AcOH 为 4: 96: 1 的洗液) 分离而纯化。将此个纯酸溶解于乙醚中, 在 0 °C 下加入重氮甲烷。当反应完毕时, 加入 AcOH, 接着加入 25 % 的 NH₄OAc 水溶液。用 EtOAc 萃取此酯, 用 5 % NaHCO₃ 水溶液洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥, 之后用快速色层法(硅石上, 纯化二次: 第一次用 EtOAc: 己烷为 20: 80 的洗液, 然后用 EtOAc: 甲苯 7.5: 92.5 洗液) 提纯。此纯酯用 NaOH 按步骤 8 水解, 钠盐按方法 A, 步骤 10 形成。

实施例 2

3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (1 - 羟基 - 1 - 环戊基) 苯基) 丙基) 硫代) 丙酸钠

步骤 1: 2 - (3 - (3 - (二苯基 (2 - 甲基 - 2 - 丙基) 甲硅烷氧基) 苯基) - 3 - 羟丙基) 苯甲酸

使用实施例 1、方法 B、步骤 3 的程序, 但用 3 - (二苯基 (2 - 甲基 - 2 - 丙基) 甲硅烷氧基) 苯基镁溴化物代替 3 - (2 - 四氢吡喃基氧) 苯基镁溴化物, 则制得标题化合物。产得: 90 %。

¹H NMR(CD₃COCD₃): δ 1.09 (9H, s), 1.83 (2H, td), 2.97

(2H, m), 4.49 (1H, dd), 6.63 (1H, br d), 6.86 (1H, br s), 6.90 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.35 - 7.53 (7H, m), 7.73 - 7.78 (4H, m), 7.94 (1H, d).

步骤 2 : 4, 5 - 二氢 - 3 - (3 - 二苯基 (2 - 甲基 - 2 - 丙基) 甲硅烷氧基) 苯基 - 2 - 苯并氧杂环庚烷基 - 1 (3 H) - 酮

于 0 °C, 向含有步骤 1 的羧酸 (25.58 g, 50.09 mmol) 和 Et₃N (22 mL, 158 mmol) 的 250 mL 的 CH₂Cl₂ : CH₃CN (4 : 1) 的液体加入 2 - 氯 - 1 - 甲基 - 吡啶鎓的溴化物 (磨细的、20.35 g, 79.7 mmol), 接着将得到的混合物在 0 °C 下搅拌 2.5 小时。然后加入 25 % 的 NH₄OAc 水溶液, 用 EtOAc 萃取标题内酯, 将其用 Na₂SO₄ 干燥后, 采用快速色层法 (硅石上, 用 EtOAc, 己烷: (10 : 90 和 15 : 85) 的洗脱) 分离纯化而得到 23.00 g, 93 % 的标题产物。

步骤 3 : 4, 5 - 二氢 - 3 - (3 - 羟苯基) - 2 - 苯并氧杂环庚烷基 - 1 (3 H) - 酮

在 0 °C 下, 将 1.0 M Bu₄NF (氟化四丁基铵, 60 mL) 加入到含有步骤 2 的内酯 (23.00 g, 46.7 mmol) 和 AcOH (7.0 mL, 120 mmol) 的 250 mL 无水 THF 的溶液中, 将此混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。然后加入 25 % 的 NH₄OAc 水溶液, 用 EtOAc 萃取此标题苯酚, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并使用快速色层法 (硅石, 用 EtOAc : 甲苯为 10 : 90 和 15 : 85 的洗脱) 分离使之纯化, 得到 11.45 g, 96 % 的标题产物。

步骤 4 : 3 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 4, 5 - 二氢 - 2 - -benzoxepin - 1 (3 H) - 酮

使用例 1、方法 B、步骤 5 的程序，则步骤 3 的产物转变成此标题化合物。产得：90%。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3/\text{CD}_3\text{SOCD}_3)$: δ 2.16-2.45 (2H, m), 2.86-3.10 (2H, m), 5.11 (1H, dd), 5.38 (2H, s), 7.01-7.12 (2H, m), 7.24 (1H, br s), 7.30 (1H, dd), 7.39-7.50 (2H, m), 7.57-7.70 (3H, m), 7.74 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.47 (1H, d).

步骤 5: 1-(2-(3-(3-(7-氯-2-喹啉基)甲氧基)苯基)-3-羟丙基)苯基)环戊醇

在 r.t 下向含有步骤 4 的内酯 (1.004 g, 2.335 mmol) 的 5 mL 的无水 THF 中滴加入悬浮在 THF (J. Org. Chem., 45, 1828 (1980); 5.3 mL, 3.7 mmol) 中的 0.70 M 1,4-二(溴代镁)丁烷的悬浮液，将此混合物搅拌 30 分钟后，在 0℃ 下用冷 NH_4OAc 的 25% 水溶液将其急冷，用 EtOAc 萃取此标题环戊醇，用 Na_2SO_4 干燥，采用快速色层法 (硅石上，用 EtOAc; 甲苯洗脱 (15:85 和 20:80)) 进行分离而提纯。得到 1.006 g, 88% 的标题化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.65-1.82 (2H, m), 1.82-2.30 (9H, m, 包括 OH), 2.95-3.20 (3H, m, 包括 OH), 4.63 (1H, dd), 5.34 (2H, s), 6.88 (1H, d), 6.95 (1H, d), 7.06 (1H, br s), 7.10-7.30 (4H, m), 7.38 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.06 (1H, br s), 8.14 (1H, d).

步骤 6:

采用例 1、方法 B、步骤 7 的程序，但步骤 5 的苯醇由 3-巯基

丙酸甲酯代替，产率为 50%。然后该酯用例 1，方法 B、步骤 8 的程序进行水解，按例 1、方法 A、步骤 10 形成此钠盐。

对 $C_{33}H_{33}ClNO_4 \cdot Na \cdot 1.5H_2O$ 的分析计的值为：

C, 63.40; H, 5.80; N, 2.24

实测值： C, 63.44; H, 5.74; N, 2.21

实施例 3

3 - ((3 - (4 - 氯 - 2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) - 1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) 丙基) 硫代) 丙酸钠

使用实施例 1，方法 B、步骤 1 的程序将 2, 7 - 氯代四氢茶酮 (Can. Pat. No. 974,997) 转换成 5 - 氯 - 2 - (3 - 氧丙基) 苯甲酸。用例 2 的步骤，但用 1, 4 - 二 (溴代镁) 丁烷和 THF (作为溶剂) 替代了 $MeMgCl$ 和步骤 5 中的甲苯，则由 5 - 氯 - 2 - (3 - 氧丙基) 苯甲酸得到此标题化合物。

对 $C_{31}H_{30}Cl_2NO_4 \cdot Na \cdot 0.5H_2O$ 的分析计算值为：

C, 60.49; H, 5.08; N, 2.28; S, 5.21; Na, 3.73

实测值： C, 60.46; H, 4.88; N, 2.24; S, 5.37; Na, 3.69

实施例 5

N - 乙酰基 - 2 - (R) - 氨基 - 3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) 丙酸钠

步骤 1： 2 - (3 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - 羟丙基) - α , α - 二甲基苯甲醇

用实施例 2，步骤 1 - 5 的方法，但用 1, 4 - 二 (溴代镁) 丁烷和 THF (作为溶剂) 替代了步骤 5 中的 $MeMgCl$ 和甲苯，则制

得此标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.67 (6H, d), 2.07 (2H, td), 2.39 (1H, s, OH), 3.00-3.25 (3H, m, 含有 OH), 4.65 (1H, br t), 5.35 (2H, s), 6.89 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.12-7.29 (4H, m), 7.47 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, d).

步骤 2

使用实施例 1、方法 B、步骤 7 的程序制备步骤 1 的二醇的甲磺酰化物 (729 mg, 1.58 mmol)。在 0 °C 下向溶于 15 mL 的无水 DMF 中的这种粗甲磺酰化物和 N-乙酰基-L-半胱氨酸 (546 mg, 3.35 mmol) 的溶液加入溶于油 (530 mg, 13.3 mmol) 的 60% 的 NaH, 将此混合物在 r. t 下搅拌 2 小时。然后加入 25% NH_4OAc 水溶液, 用 AcOH 酸化此溶液, 再用 EtOAc 与 THF 之比为 1:1 的混液萃取, 此有机层用 Na_2SO_4 干燥并蒸发。在对此残留物用快速色层法 (硅石上用 MeOH; CH_2Cl_2 , AcOH (2.5:97.5:1, 3.7:96.3:1 和 7.5:92.5:1) 洗脱) 进行分离。则先制得 N-乙酰基-2-(R)-氨基-3-(1-(3-(7-氯-2-噻啉基)甲氧基)苯基)-3-(2-(2-丙烯基)苯基)丙基)硫代)丙酸, 然后得到该标题酸, 后者的 480 mg, 50% 的钠盐是采用例 1、方法 B 步骤 10 的方法形成的。

对 $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{SNa}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算得为:

C, 61.25; H, 5.61; N, 4.33

计算值: C, 61.14; H, 5.24; N, 4.27

实施例 6

3 - ((1 - (R) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - (S) - 甲基丙酸钠

步骤 1 : 2 - (3 - (3 - (二苯基 (2 - 甲基 - 2 - 丙基) 甲硅氧烷基) 苯基) - 3 - 羟丙基) 苯甲酸甲酯

向含有实施例 2，步骤 1 的产物 (95 g, 0.187 mol) 的丙酮 (1 L) 中加入 K_2CO_3 (55 g, 0.374 mol) 和 MeI (128 mL, 1.31 mol)。回流 1.5 小时后，将此反应混合物冷却至室温。然后将 EtOAc (1 L) 加入到此反应混合物中，过滤去除 K_2CO_3 。将滤液蒸发至干，则得到 93 g (98%) 的标题酯。

1H NMR(CD_3COCD_3): δ 1.08 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.20 (1H, d), 4.50 (1H, m), 6.66 (1H, d), 6.91 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.30 (1H, t), 7.35-7.53 (6H, m), 7.75 (5H, m), 7.83 (1H, d).

步骤 2 : 2 - (3 - (3 - (二苯基 (2 - 甲基 - 2 - 丙基) 甲硅烷氧基) 苯基) - 3 - 氧丙基) 苯甲酸甲酯

在 10 °C 将溶于 CH_2Cl_2 (300 mL) 中的步骤 1 的醇 (93 g, 0.179 mol) 加入到由 4 Å 分子筛 (94 g, 研压的) 和 PCC (氯铬酸吡啶鎓, 69 g, 0.321 mol) 混在 CH_2Cl_2 (1 L) 中所形成的混合物中，然后将此混合物热至 20 °C 长达 2 小时，接着将乙醚 (1 L) 导入其中。通过二氧化硅过滤此混合物，并用乙醚和 1 : 1 的 EtOAc 和己烷和混液 (1 L) 洗涤之。蒸发此滤液，在硅石上快速色层分离 (10% EtOAc : 己烷) 此粗混合物，则得到 81 g,

87%的此标题化合物。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 1.16 (9H, s), 3.12 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.86 (3H, s), 7.08 (1H, m), 7.28 (1H, t), 7.38-7.45 (7H, m), 7.55 (1H, t), 7.80 (7H, m), 7.95 (1H, d).

步骤3: 2-(3-(3-(二苯基(2-甲基-2-丙基)甲硅烷氧基)苯基)-3-(R)-羟基-丙基)苯甲酸甲酯

在 -20°C 下, 将(S)-四氢-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯并(1,2-C)(1,3,2)oxazaborole (J. Am. Chem. Soc., 104, 5551-5553 (1987), 3.82g, 0.014mol) 加入到溶于THF (556 mL) 中的步骤2的酮的溶液中。又将1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (111 mL) 在10分钟内缓慢地加入到此混合物中。15分钟后, 用2 M HCl (250 mL) 使此反应物急冷。经用EtOAc萃取后, 先用25% NH_4OAc 水溶液, 后用饱和的NaCl溶液洗涤此有机相。将溶剂在减压下除去, 则得到一种油, 用快速色层分离法 (20% EtOAc溶于己烷) 纯化该油, 则得到70 g (95%) 的标题化合物。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 10^\circ$ (C 1.4, THF)

步骤4: α , α -二甲基-2-(3-(3-(二苯基(2-甲基-2-丙基)甲硅烷氧基)苯基)-3-(R)-羟基丙基)苯甲醇

在 0°C 下, 将3.0 M MeMgCl (90 mL, 270 mmol) 缓慢地加入到溶于350 mL 甲苯中的2-(3-(3-(二苯基(2-甲基-2-丙基)甲硅烷氧基)苯基)-3-(R)-羟基丙基)苯甲酸甲酯 (步骤3, 32.0 g, 61 mmol) 的溶液中, 对此混合物在

0℃下搅拌30分钟，再在室温下搅拌30分钟，在0℃下，将25% NH₄ OAc水溶液加入其中，产物用EtOAc萃取，用Na₂SO₄干燥，然后用快速色层法（在硅石上，用EtOAc，甲苯（比为5：95和10：90）洗脱）分离而纯化，则先得到烯醇化合物3-（2-乙酰苯基）-1-（3-（二苯基（2-甲基-2-丙基）甲硅烷氧基）苯基）-1-（R）-丙醇，然后得到20.48g，64%的标题的叔醇。

（可使用相同的方法，使烯醇化产物再进行Grignard反应，则得到更多的标题化合物）。

步骤5：2-（3-（3-（（7-氯-2-噻啉基）甲氧基）苯基）-3-（R）-羟丙基）-α，α-二甲基苯甲醇

使用例2，步骤3的方法，将步骤4的甲硅烷基醚水解成酚（[α]_D+20.6°（C1.85，THF））。采用例1、方法B、步骤5的程序将此酚转变成87%，[α]_D+10.7°（C2.02，THF）的标题化合物。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.65 (6H, d), 2.07 (2H, td), 2.44 (1H, s, OH), 3.00-3.26 (3H, m, 1 OH), 4.64 (1H, t), 5.34 (2H, s), 6.88 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.10-7.30 (4H, m), 7.46 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, d).

步骤6：2-（3-（3-（（7-氯-2-噻啉基）甲氧基）苯基）-3-（R）-（二苯基（2-甲基-2-丙基）甲硅烷氧基）丙基）-α，α-二甲基苯甲醇

对混于260mL CH₂Cl₂中的步骤5的二醇（24.37

g, 52.75 mmol), Et_3N (22.0 mL, 158 mmol)、4-(二甲氨基)吡啶 (10.96 g, 89.7 mmol) 和叔丁基氯代二苯基硅烷 (28.0 mL, 108 mmol) 的混合物在 r.t 下搅拌 18 小时, 接着回流 4 小时。在 0 °C 下, 将 25% 水溶液 NH_4Ac 加入其中, 并进行相分离。水相用 Et_2Ac 萃取, 而将化合物有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩之。对残留物使用快速色层法 (在硅石上, 用 Et_2Ac 和甲苯 (比例为 2.5 : 97.5 和 5 : 95 洗脱) 进行分离而纯化, 则得到 28.92 g (79%) 的标题甲硅烷基醚。

$[\alpha]_{\text{D}} + 26.5^\circ$ (C1.91, THF)。

步骤 7: 7-氯-2-((3-(3-(2-(2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-丙基)苯基)-1-(R)-二苯基(2-甲基-2-丙基)甲硅烷氧基)丙基)苯氧基)甲基)喹啉

将步骤 6 中叔醇 (28.88 g, 41.23 mmol)、二氢吡喃 (1.2.5 mL, 137 mmol) 和三苯基膦溴化氢 (725 mg, 2.11 mmol) 一同混合于 200 mL 的 CH_2Cl_2 中, 然后搅拌 2 天。然后将溶剂蒸发, 使用快速色层法 (在硅石上, 用 Et_2Ac 和甲苯 (比例为 1.5 : 98.5 和 2.5 : 97.5) 洗脱) 分离而纯化此标题化合物, 则得到 29.90 g, 92% 的标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.05 (9H, s), 1.25-1.46 (9H, m), 1.55-1.77 (3H, m), 1.95 (2H, td), 2.32 - 2.62 (1H, m), 2.94-3.22 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.23 (1H, t), 4.78 (1H, t), 5.34 (2H, s), 6.80-6.90 (2H, m), 6.90-7.55 (15H, m), 7.63-7.78 (4H, m), 8.09 (1H, s), 8.15 (1H, d).

步骤 8: 1-(R)-((3-((7-氯-2-喹啉基)甲氧基)苯

基)-3-(2-(2-四氢吡喃基氧基)-2-丙基)苯
基)丙醇

向溶于130 mL的无水THF中的步骤7的甲硅烷基醚(29.89g, 38.11 mmol)的溶液加入溶于THF(100 mL)中的Bu₄NF的1.0 M的溶液, 将所生成的溶液在8℃下保持15小时, 然后在室温下搅拌2小时。在0℃下, 将25% NH₄OAc水溶液加入其中, 标题醇用EtOAc萃取, 用Na₂SO₄干燥, 用快速色层法(在硅石上, 用EtOAc和甲苯(比例为10:90、15:85和20:80)洗脱)使其分离而纯化, 则得到17.51 g, 84%的标题化合物, [α]_D + 7.35° (c 1.98, THF)。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.38-1.90 (12H, m), 1.90-2.24 (2H, m), 2.88-3.50 (4H, m, 1 OH), 4.00 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.80 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.90 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07-7.36 (6H, m), 7.50 (1H, dd), 7.69 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.16 (1H, d)。

步骤9: 1-(S)-(3-(7-氯-2-喹啉基)甲氧基)苯
基)-3-(2-(2-(2-四氢吡喃氧基)-2-丙基)
苯基)丙醇

在0℃下, 将二乙基偶氮二羧酸酯(7.6 mL, 48.3 mmol)滴加到溶于320 mL的无水THF中的步骤8的醇(17.47 g, 31.97 mmol), 三苯基磷(12.60 g, 48.04 mmol)和R-(-)-α-甲氧基-苯乙酸(8.07 g, 48.6 mmol)的溶液中。此混合液在0℃下搅拌30分钟, 然后将溶剂蒸发。在硅石上的, 用EtOAc和甲苯(比例为2.5:97.5, 5:95和

7.5 : 92.5) 的快速色层分离此残留物, 则得到 21.84 g (98%) 的扁桃酸酯形式存在的转化醇。[α]_D - 6.02° (c 1.99, THF)。这种酯按例 1, 方法 B, 步骤 8 的程序水解成此标题醇。

[α]_D - 8.95° (c 2.23, THF)。

¹H NMR(CDCl₃) 等同于异构体 (步骤 8)。

步骤 10: 3 - ((1 - (R) - 3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - (2 - 四氢吡喃氧基) - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - (S) 甲基丙酸

采用实施例 5, 步骤 2 的程序, 但 3 - 巯基 - 2 - (S) - 甲基丙酸 [由可市购的 3 - (乙酰硫基) - 2 - (S) - 甲基丙酸按例 7、步骤 4 的方法制备) 为 N - 乙酰基 - L - 半胱氨酸所替代, 70% 的标题化合物由步骤 9 的苄醇中制备。

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.20 (3H, d), 1.33-1.50 (7H, br s), 1.55-1.80 (5H, m), 2.12 (2H, m), 2.35 (1H, m), 1.97-3.40 (5H, m), 3.87 (2H, m), 4.33 (1H, m), 5.37 (2H, s), 6.88 (1H, d), 6.97 (1H, d), 7.04-7.34 (6H, m), 7.50 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.17 (1H, d)。

步骤 11

将混于 30 mL MeOH 中的步骤 10 酸 (3.254 g, 5.019 mmol) 和对甲苯磺酰吡啶鎓 (500 mg, 1.99 mmol) 的混合物在 r.t 下进行搅拌 16 小时, 然后蒸发至干。在硅胶柱上用 EtOAc、己烷和 AcOH (比例为 25 : 75 : 1 和 30 : 70 : 1) 对此残留物进行快速色层分离, 则得到 2.453 g (87%)

的叔醇 ($[\alpha]_D + 83.8^\circ$ (c 1.42, THF))。

此钠盐按例 1, 方法 B, 步骤 10 形成。

$[\alpha]_D + 95.2^\circ$ (c 1.04, THF)。

实施例 7

3 - ((1 - (R) - 3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基)
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 -
(R) - 甲基丙酸钠

步骤 1 : 3 - (甲磺酰氧基) - 2 - (S) - 甲基丙酸甲酯

将含有 3 - 羟基 - 2 - (S) - 甲基丙酸甲酯 (350 g, 295 mmol) 的 830 mL CH_2Cl_2 的溶液, 处于 N_2 气氛下冷却至 -60°C 。伴随着快速搅拌, 用 90 秒 加入甲磺酰氯 (24 mL, 310 mmol)、接着加入 Et_3N (50 mL, 354 mmol)。当添加结束时, 一种浓的百色沉淀物形成, 其中止磁性搅拌。移走冷浴, 使反应物达到室温。将此反应混合物注入到 25% NH_4OAc 水溶液中。分离后, 将有机相用 MgSO_4 干燥, 接着蒸发, 则得到一种无色油状的标题化合物 (59.1 g, 102%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.28 (3H, d), 2.93 (1H, m), 3.05 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.33 (2H, ddd)。

$[\alpha]_D + 10.9^\circ$ (c 2.0, CHCl_3)。

步骤 2 : 3 - 乙酰硫代 - 2 - (R) - 甲基丙酸甲酯

在惰性气氛下, 将 31.6 mL (442 mmol) 的硫羟乳酸冷却至 -10°C 。用 1 / 2 小时将 Et_3N (41.4 mL, 295 mmol) 滴入其中, 则得到一种浅黄色溶液。使此混合液温热至 10°C , 然后将来自步骤 1 的甲磺酰化物加入其中。5 分钟后, 移走冷浴。经 1 / 2

小时搅拌后，此混合液已达接近 55℃，呈深桔色。又将其冷却至室温，接着搅拌 36 小时。将此混合液倾入 25% NH₄ OAc 水溶液中，用 EtOAc 萃取二次。和 5% NH₄ OAc 水溶液洗涤此有机物，用 Na₂ SO₄ 干燥后，蒸发去溶剂。对残留物蒸馏则得到 43.17 g，83% 的黄色油状的标题化合物：沸点：64~67℃/0.3 mmHg；

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.31 (3H, d), 2.30 (3H, s), 2.67 (1H, m), 3.05 (2H, m), 3.72 (3H, s).

[α]_D + 51° (c 2.0, EtOH).

[α]_D + 49.6° (c 2.0, MeOH).

步骤 3：3-乙酰基硫代-2-(R)-甲基丙酸

将 LiI (58.8 g, 438 mmol) 和 38.6 g (219 mmol) 的来自步骤 3 的酯的溶液，在惰性气氛下加热 16 小时至 125℃。然后将此黑色溶液冷却，用 600 mL EtOAc 稀释之。用 15% 的含有 1% Na₂ SO₄ 的 NaHSO₄ 水溶液洗涤此混合物。用 600 mL EtOAc 对此水相再萃取 4 次，有机相用 Na₂ SO₄ 干燥，然后将溶剂蒸发。对此残留物蒸馏则得到 21.42 g，60% 的黄色油状标题化合物：沸点 97~104℃/0.06 mmHg；

¹H NMR(CDCl₃) : δ 1.31 (3H, d), 2.38 (3H, s), 2.75 (1H, m), 3.10 (2H, m), 10.5 (1H, br s).

[α]_D + 41.7° (c 1.0, EtOH).

步骤 4：3-巯基-2-(R)-甲基丙酸

对含有 K₂ CO₃ (7.5 g, 55 mmol) 的 50 mL 的 MeOH 悬浮液鼓入 N₂ 达 15 分钟使其排气。然后将其冷却至 -5℃ 后，加

入 NaBH_4 (38 mg, 1 mmol) 于其中。5 分钟后, 将来自步骤 3 的硫羧酸酯 (4 g, 2.5 mmol) 加入。移走冷浴。当反应物达到室温时, 将水 AcOH (7.5 mL, 12.5 mmol) 缓慢地加入, 然后将此反应混合物倾入到 10% 的含水 HCl (25 mL) 和盐水 (25 mL) 的混合液中。用 2×50 mL 的 CH_2Cl_2 萃取后, 接着用 HCl 10% (10 mL)、盐水 (10 mL) 洗涤此有机相, 将其用 Na_2SO_4 干燥后蒸发, 则得到一种黄色残留物。在 $100^\circ\text{C}/15$ mmHg 下进行 kugelrohr 蒸馏则得到一种无色油状的标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, d), 1.58 (1H, t), 2.8 (3H, m), 10.3 (1H, very br s).

$[\alpha]_{\text{D}} + 26.5^\circ$ (c 2.0, MeOH)。

(对该对映体的化合物, Chem. Pharm Bull. 30, 3139 (1982) 报导为 $[\alpha]_{\text{D}} - 27.6^\circ$ (c 2.0, MeOH)。

步骤 5: 3 - ((1 - (R) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - (2 - 四氢吡喃基氧基) - 2 - 丙基) 苯基) 硫代) - 2 - (R) - 甲基丙酸

采用实施例 5、步骤 2 的方法, 但 N -乙酰基-L-半胱氨酸用 3-巯基-2-(R)-甲基酸取代之, 则从实施例 6, 步骤 10 的苜醇中制得此标题化合物。

^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 1.08 (3H, d), 1.36 (6H, m), 1.53 -1.70 (8H, m), 2.08 (1H, m), 2.33 (1H, dd), 2.58 (2H, m), 2.91 (1H, t), 3.25 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.38 (2H, s), 6.93 -7.33 (8H, m), 7.58 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.41 (1H, d).

步骤 6

使用实施例 6，步骤 1 1 的方法，则从步骤 1 的四氢吡喃基醚可制得此标题化合物。

$[\alpha]_D^{25} + 75.8^\circ$ (c 0.86, THF)。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 1.03 (3H, d), 1.41 和 1.53 (6H, 2s), 1.95 (1H, m), 2.30 (3H, m), 2.53 (1H, dt), 2.83 (1H, m), 3.11 (1H, m), 3.91 (1H, dd), 5.38 (2H, s), 6.86-7.08 (5H, m), 7.15 (1H, s), 7.23 (1H, t), 7.30 (1H, m), 7.55 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.38 (1H, d)。

对 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4 \cdot \text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的

分析计算值: C, 63.61; H, 5.84; N, 2.31

实测值: C, 63.76; H, 5.69; N, 2.26。

实施例 8

3 - ((1 - (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - (S) - 甲基丙酸钠

步骤 1: 3 - ((1 - (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - (2 - 四氢吡喃基氧基) - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代 - 2 - (S) - 甲基丙酸

采用实施例 5，步骤 2 的操作，但 N - 乙酰基 - L - 半胱氨酸用 3 - 巯基 - 2 - (S) - 甲基丙酸盐取代它，则由实施例 6、步骤 8 的苄醇可制得此标题化合物。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 1.08 (3H, d), 1.40 (6H, m), 1.50 - 1.70 (8H, m), 2.11 (1H, m), 2.36 (1H, dd), 2.58 (2H, m),

2.85 (1H, t), 3.26 (1H, m), 3.71 (1H, m), 4.03 (1H, m),
4.38 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.93 - 7.33 (8H, m), 7.51 (1H, dd),
7.66 (1H, d), 8.03 (2H, m), 8.35 (1H, d).

步骤 2

使用实施例 6、步骤 1 的操作，则可由来自步骤 1 的四氢吡喃基乙醚制得此标题化合物。

$[\alpha]_D^{22} - 77.8^\circ$ (c 0.74, THF)。

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$: δ 1.03 (3H, d), 1.40 和 1.53 (6H, 2s),
1.91 (1H, m), 2.36 (3H, m), 2.53 (1H, dt), 2.85 (1H, m), 3.11
(1H, m), 3.91 (1H, dd), 5.33 (2H, s), 6.83 - 7.03 (5H, m),
7.11 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.28 (1H, m), 7.53 (1H, dd), 7.70
(1H, d), 7.91 (1H, d), 8.00 (1H, br s), 8.30 (1H, d).

对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClNO}_4 \cdot \text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分析计算值: C, 63.61; H, 5.84; N, 2.32

实测值: C, 63.64; H, 5.67; N, 2.28。

实施例 9

3 - ((1 - (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - (R) - 甲基丙酸钠

步骤 1: 3 - ((1 - (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - (2 - 四氢吡喃基氧基) - 2 - 丙基) 苯基) 丙基硫代 - 2 - (R) - 甲基丙酸

采用实施例 5、步骤 2 的操作，但用 3 - 巯基 - 2 - (R) - 甲基丙酸盐取代 N - 乙酰基 - L - 半胱氨酸，由实施例 6、步骤 8 的苯

醇可制得此标题化合物。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 1.11 (3H, d), 1.38 (6H, m), 1.51-1.70 (8H, m), 2.11 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.93 (1H, t), 3.28 (1H, m), 3.83 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.41 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.93-7.33 (8H, m), 7.58 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 8.00 (2H, m), 8.41 (1H, d).

步骤 2

采用实施例 6, 步骤 1 的操作, 则可从步骤 1 的四氢吡喃基醚制得此标题化合物。

$[\alpha]_D^{22} - 99.5^\circ$ (c 0.93, THF)。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 1.03 (3H, d), 1.43 及 1.50 (6H, 2s), 1.95 (1H, m), 2.27 (3H, m), 2.58-3.10 (3H, m), 3.88 (1H, br t), 5.33 (2H, s), 6.86-7.03 (5H, m), 7.15 (1H, s), 7.20 (1H, t), 7.33 (1H, m), 7.53 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.33 (1H, d).

实施例 10

3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - 乙基丙酸钠

步骤 1 : 2 - ((乙酰硫基) 甲基) 丁酸乙酯

用 5.6 mL (78 mmol) 的硫羟乳酸稀释 2 - 乙基丙烯酸乙酯 (5 g, 39 mmol) 稀释, 且在 65 °C 下搅拌 36 小时。然后将此混合物用乙醚稀释, 用水洗涤, 接着将此有机相用 Na_2SO_4 干燥,

蒸发至干燥后则得到一种桔黄色油状的标题物质，它将用于下一步骤。

^1H NMR(CDCl_3): δ 0.96 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.70 (3H, m) 2.35(3H, s), 3.10(2H, m), 4.18 (2H, q)。

步骤 2: 2-(硫甲基)丁酸乙酯

在含有步骤 1 的硫酯 (5.00 g, 24.5 mmol) 的 MeOH (15 mL) 溶液中，在 0℃ 和 N_2 气下加入 K_2CO_3 (9.67 g, 73.5 mmol)。将得到的混合液在 0℃ 下搅拌半小时，然后将 AcOH (8.82 g, 147 mmol) 和 25% 的 NH_4OAc 水溶液加入其中。此标题化合物用 EtOAc 提取，并用 Na_2SO_4 干燥，然后在 kugelror 装置上经蒸馏纯化 (200℃, 760 mmHg)，则得到 1.700 g, 45% 的产物。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 0.86 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.65 (2H, 五重峰), 1.78 (1H, t), 2.45 (1H, 五重峰), 2.68 (2H, m), 4.15 (2H, q)。

步骤 3: 3-((1-(3-((7-氯-2-喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3-(2-(2-羟基-2-丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2-乙基丙酸乙酯

从实施例 5，步骤 1 的二醇开始，采用实施例 1、方法 B、步骤 7 的操作，但用步骤 2 的硫醇取代 2-(硫甲基)丁酸乙酯，则制得此标题化合物。收获率: 65%。

^1H NMR(CD_3COCD_3): δ 0.75 (3H, 2t), 1.21 (3H, m), 1.46 (2H, 五重峰), 1.51 (6H, s) 2.08 (2H, m), 2.25-2.63 (3H, m), 2.78 (1H, m), 3.08 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.08 (2H, m), 5.40 (2H, s), 6.92-7.10 (5H, m), 7.16 (1H, m), 7.25 (1H, t), 7.38

(1H, m), 7.58 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 8.00 (2H, m), 8.41 (1H, d).

步骤 4

向含有步骤 3 的酯 (540 mg, 0.89 mmol) 的 MeOH (20 mL) 溶液中加入 H₂O (4 mL)。然后向该生成的悬浮液中加入 K₂CO₃，接着加入 10 N NaOH (120 μL)，接着对此混合液在 45 °C 下加热过夜。另加入 25 % 的 NH₄OAc 水溶液中和此反应，而标题化合物用 EtOAc 萃取，并用 Na₂SO₄ 干燥。经减压蒸发和经快速色层分离 (在硅胶上用溶于甲苯的 20 % 丙酮洗脱)，则制得该纯酸 (300 mg, 59 %)。此后其钠盐如按例 1、方法 A、步骤 10 形成。

对于 C₃₃H₃₅ClNO₄ · Na · 2.5 H₂O 来说，

分析计算值：C, 61.46; H, 6.20; N, 2.17

实测值：C, 61.42; H, 6.03; N, 2.12

实施例 11

3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) 丙酸钠

从实施例 5，步骤 1 的二醇开始，采用实施例 10，步骤 3 和 4 的操作，但用 3 - 巯基丙酸甲酯代替步骤 2 的硫醇，则得到此标题化合物。

对于 C₃₁H₃₁ClNO₄ · Na · 1.5 H₂O；

分析计算值：C, 62.18; H, 5.07; N, 2.33

实测值：C, 62.29; H, 5.52; N, 2.31。

实施例 1 2

3 - ((- 1 (3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基) - 3
- (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 , 2 - 二
甲基丙酸钠

步骤 1 : 2 , 2 - 二甲基 - 3 - 巯基丙酸钠

采用Chem. Abstr. 58, 11490C 中所述的方法, 由 3 - 溴 - 2 ,
2 - 二甲基丙酸甲酯制得此标题硫醇 (J. Am. Chem. Soc., 77, 3016
(1955))。

步骤 2

从实施例 5、步骤 1 的二醇开始, 采用实施例 1 0、步骤 3 和 4
的操作, 但用 2 , 2 - 二甲基 - 3 - 巯基 - 丙酸甲酯代替步骤 2 的硫
醇, 则制得此标题化合物。

对于 $C_{33}H_{35}ClNO_4 \cdot SNa \cdot 2H_2O$ 的

分析计算值: C, 62.36; H, 6.13; N, 2.20

实测值: C, 62.58; H, 5.98; N, 2.15。

实施例 3 0

3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 噻啉基) 甲氧基) 苯基) - 3
- (2 - (1 - 羟基 - 2 , 2 , 2 - 三氟乙基) 苯基) 丙基) 硫代)
丙酸

对 $C_{30}H_{27}ClF_3SNO_4 \cdot S$ 的

分析计算值: C, 61.07; H, 4.61; N, 2.37;

S, 5.43。

实测值: C, 61.27; H, 4.69; N, 2.40;

S, 5.44。

实施例 6 2

3 - ((1 - (S) - 3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基)
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 (S)
- 乙基丙酸钠

对 $C_{33}H_{35}ClNO_4 \cdot Na \cdot 2H_2O$;

的分析计算值: C, 62.31; H, 6.13; N, 2.20

实测值: C, 62.40; H, 6.25; N, 2.10。

实施例 6 4

3 - ((1 (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基)
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 -
((4 - 氯苯基) 甲基) 丙酸钠

对 $C_{38}H_{36}Cl_2NO_4 \cdot Na \cdot 3H_2O$ 的

分析计算值: C, 60.80; H, 5.64; N, 1.87

实测值: C, 60.91; H, 5.08; N, 1.88。

实施例 6 5

2 - (((1 (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯
基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) 甲基)
- 4 - 戊烯酸

1H NMR($CDCl_3$): δ 1.58 (6H, s), 2.05-2.20 (2H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.70-2.85 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.90 (1H, q), 4.95-5.10 (2H, m), 5.40 (2H, s), 5.55-5.75 (1H, m), 6.88 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 7.05-7.18 (4H, m), 7.20 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.75 (1H, dd), 8.10 (1H, br s), 8.15 (1H, d).

对 $C_{34}H_{35}ClNO_4 \cdot Na \cdot 2H_2O$ (该标题化合物的钠盐) 的
分析计算值: C, 63.00; H, 6.06; N, 2.16
实测值: C, 63.25; H, 6.05; N, 2.22。

实施例 6 7

3 - ((1 (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基)
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 -
(甲硫基甲基) 丙酸钠

对 $C_{33}H_{35}ClNO_4 \cdot S_2Na \cdot 1.5H_2O$ 的
分析计算值: C, 60.07; H, 5.81; N, 2.12
实测值: C, 60.02; H, 6.01; N, 2.10。

实施例 6 8

3 - ((1 (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - 环
丙基丙酸钠

对 $C_{34}H_{35}ClNO_4 \cdot Na$ 的
分析计算值: C, 66.71; H, 5.76; N, 2.29
实测值: C, 66.74; H, 5.74; N, 2.05。

实施例 6 9

2 - (((1 (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯
基) - 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) 甲基
) - 4 - 戊炔酸钠

$[\alpha]_D - 80^\circ (c 1.00, EtOH)$ 。

对 $C_{34}H_{33}ClNO_4 \cdot Na \cdot 2H_2O$ 的
分析计算值: C, 63.20; H, 5.77; N, 2.17

实测值： C, 63.13; H, 5.25; N, 2.14

实施例 7 0

3 - ((1 (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基)
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 -
(苯甲基) 丙酸钠

$[\alpha]_D - 72^\circ$ (c 1.0, EtOH)。

实施例 7 1

3 - ((1 - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基) - 3
- (2 - (1 - 羟乙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - 甲基丙酸钠

对 $C_{31}H_{31}ClNO_4 \cdot Na \cdot H_2O$ 的

分析计算值： C, 63.10; H, 5.64; N, 2.37

实测值： C, 63.15; H, 5.74; N, 2.34。

实施例 7 2

3 - ((1 (S) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基)
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 2 - 苯
基丙酸钠

对 $C_{37}H_{35}ClNO_4 \cdot Na \cdot 1.5H_2O$ 的

分析计算值： C, 65.82; H, 5.67; N, 2.07

实测值： C, 65.64; H, 5.68; N, 2.03。

实施例 1 3 1

3 - ((1 (R) - (3 - ((7 - 氯 - 2 - 喹啉基) 甲氧基) 苯基)
- 3 - (2 - (2 - 羟基 - 2 - 丙基) 苯基) 丙基) 硫代) - 3 - 甲
基丁酸

步骤 1 : 3 - 苄硫基 - 3 - 甲基丁酸

将含有 3, 3-二甲基丙烯酸 (7 g, 70 mmol) 和苄硫醇 (8.9 mL, 7.5 mmol) 的哌啶 (70 mL) 溶液加热至回流经 2 天。然后将哌啶蒸去, 而产物在 EtOAc 和 1 N HCl 的水溶液之间分配。将有机相用盐水洗涤, 并用 MgSO₄ 干燥。蒸除溶剂后, 将产物借助一kugelrohr 装置在高真空 (1 mmHg) 下进行蒸馏, 则得到 15.5 g 的此标题化合物 (收率为 99%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 2.67 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.30 (5H, m).

步骤 2: 3-巯基-3-甲基丁酸

将大约 300 mL 的氨在维持在 -70 °C 下的三颈烧瓶中冷凝。接着, 在有极强烈搅拌下将 8.3 g Na (0.35 mol) 以小块的形式加入其中。又将来自步骤 1 的溶解于 THF (50 mL) 中的 3-苄巯基-3-甲基丁酸在 -78 °C 下滴加。将此深兰色溶液在 -78 °C 下搅拌 1 小时, 接着将固体 NH₄Cl 和 NH₄Cl 的水溶液加入其中, 直至兰色消失。加热此溶液至室温, 而氨用 N₂ 气流蒸发掉。然后用 HOAc 酸化此反应混合物、用 EtOAc 萃取、用盐水洗涤, 并用 MgSO₄ 干燥。将溶剂蒸去, 而残留油无需进一步纯化便可使用。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (6H, s), 2.38 (1H, s) 和 2.72 (2H, s).

步骤 3:

依据方法 J, 使用实施例 6、步骤 8 醇的对映体和 3-巯基-3-甲丁酸制备此标题化合物。