



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 93100403.9

[51] Int.Cl⁵

C07D307 / 79

[43] 公开日 1993 年 8 月 4 日

[22] 申请日 93.1.13

[30] 优先权

[32] 92.1.13 [33] GB [31] 9200623.8

[71] 申请人 拜尔公司

地址 联邦德国莱沃库森

[72] 发明人 J·E·巴特勒-兰索霍夫

G·施特敦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐普度

C07D333 / 54 A61K 31 / 34

A61K 31 / 38

说明书页数: 28

附图页数:

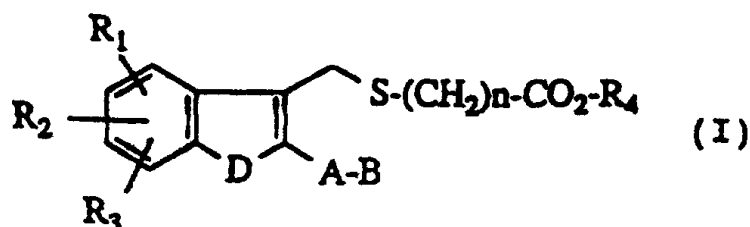
[54] 发明名称 苯并咪喃基-和噻吩基甲硫基-链烷羧酸衍生物

[57] 摘要

苯并咪喃基-和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物及其制备, 将适当的甲基化合物溴化, 并将所得的甲基溴化物与硫基链烷羧酸衍生物反应。该等新化合物适用于药物, 作为 NADPH 氧化酶抑制剂, 特别可用于治疗急性和慢性炎症。

>
20
<

1. 式 (I) 的苯并咪唑基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物以及其盐:



式中:

R^1 、 R^2 、 R^3 相同或互异, 代表 H、OH、多至 8 个碳原子的直链或支链烷氧基, 或苄氧基,

n 为 1, 2, 3, 4, 5 或 6,

R 为 H、多至 8 个碳原子的直链或支链烷基, 或苯基,

A 为一个键或 $-CO-$ 、 $-CH_2-$,

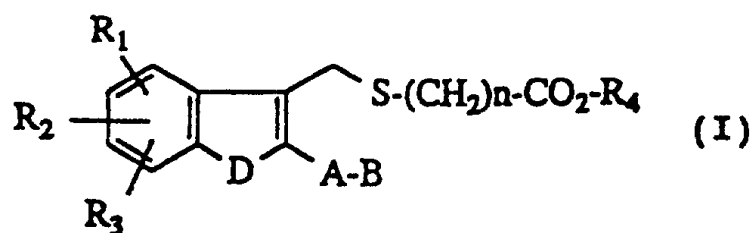
B 为 6-10 个碳原子的芳基, 或 5 至 7 员、饱和或不饱和具多至 3 个杂原子的杂环基, 杂原子选自 N、S、O, 并可由相同或互异的取代基所单取代至三取代, 所述取代基选自羧基, 卤素, 氰基, 苯基, 四唑基, 噻唑基, 多至 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基, 或由 $-CO-NR^5-SO_2-R^6$ 所取代, 其中

R^5 是 H 或多至 4 个碳原子的直链或支链烷基,

R^6 代表多至 6 个碳原子的直链或支链全氟烷基, 或代表多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 以上这些基可任选被苯基取代, 而苯基又可由相同或互异的基所单取代至三取代, 该取代基选自卤素、羧基、氰基、硝基, 或多至 6 个碳原子的直链或支链烷基; 或代表具 3-7 个碳原子的环烷基, 或代表具 6-10 个碳原子的芳基, 或具有多至 3 个杂原子的

5-7 员的饱和或不饱和杂环基，杂原子选自 N、S、O，它们任选由相同或互异的基所单取代至三取代，取代基选自卤素、羧基、氰基、硝基，或多至 6 个碳原子的直链或支链烷基，D 代表 O 或 S 原子。

2. 权利要求 1 的苯并咪喃基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物及其盐：



式中：

R^1 、 R^2 、 R^3 相同或互异，代表 H、OH、多至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，或苄氧基，

n 为 1, 2, 3, 4 或 5，

R 代表 H、多至 6 个碳原子的直链或支链烷基，或苯基，

A 代表一个键或 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ ，

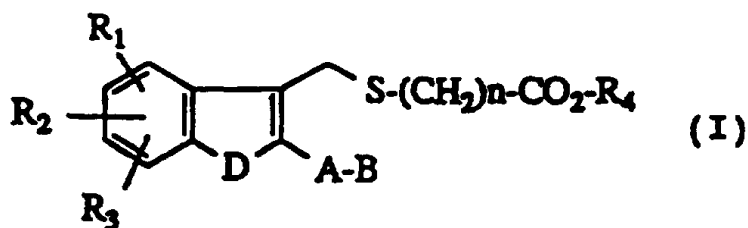
B 代表苯基、吡啶基、噻吩基、咪喃基、它们任选由相同或互异的基单取代至三取代，所述取代基选自羧基，氟，氯，溴，氰基，苯基，四唑基，噻唑基，多至 6 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基，或由 $-CO-NR^5-SO_2-R^6$ 所取代，其中

R^5 是 H、甲基或乙基，

R^6 代表多至 4 个碳原子的直链或支链全氟烷基，或环丙基、环戊基、环己基，或苄基、苯基、吡啶基，它们任选由取代基所单取代至二取代，所述取代基选自氟、氯、溴、羧基、氰基、硝基，或多至 4 个碳原子的直链或支链烷基，

D 代表 O 或 S 原子。

3. 权利要求 1 的苯并咪喃基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物及其盐：



式中:

R^1 、 R^2 、 R^3 相同或互异, 代表 H、OH、多至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 或苄氧基,

n 为 1, 2, 3 或 4,

R 代表 H、多至 4 个碳原子的直链或支链烷基,

A 代表一个键或 $-CO-$ 、 $-CH_2-$,

B 代表苯基或吡啶基, 它们任选由相同或互异的基单取代至三取代, 所述取代基选自羧基, 氟, 溴, 氰基, 多至 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基, 或由 $-CO-NR^5-SO_2-R^6$ 所取代, 其中

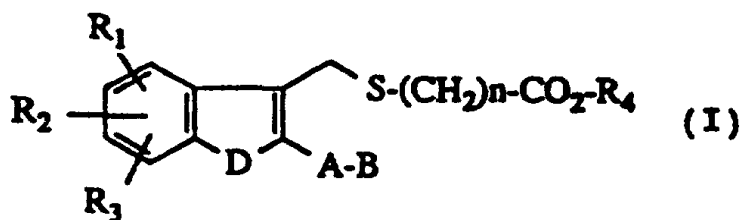
R^5 是 H、或甲基,

R^6 是甲基、乙基、丙基、三氟甲基、环丙基、环己基; 或者是苄基或苯基, 并任选由相同或互异的基单取代或二取代, 取代基选自氟、氯、溴、羧基、甲基、乙基,

D 代表 O 或 S 原子。

4. 将权利要求 1 的苯并咪唑基- 和噻吩甲硫基链烷羧酸衍生物应用于控制疾病。

5. 式 (I) 的苯并咪唑基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物以及其盐的制备方法:



式中:

R^1 、 R^2 、 R^3 相同或互异，代表 H、OH、多至 8 个碳原子的直链或支链烷氧基，或苄氧基，

n 为 1, 2, 3, 4, 5 或 6，

R 为 H、多至 8 个碳原子的直链或支链烷基，或苯基，

A 为一个键或 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ ，

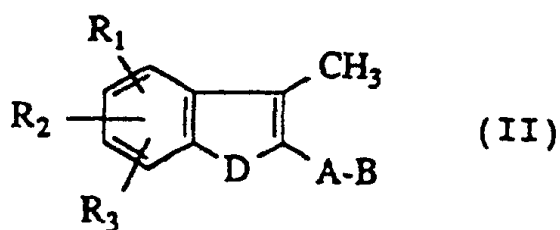
B 为 6-10 个碳原子的芳基，或 5 至 7 员、饱和或不饱和具多至 3 个杂原子的杂环基，杂原子选自 N、S、O，并可由相同或互异的取代基所单取代至三取代，所述取代基选自羧基，卤素，氰基，苯基，四唑基，噻唑基，多至 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基，或由 $-CO-NR^5-SO_2-R^6$ 所取代，其中

R^5 是 H 或多至 4 个碳原子的直链或支链烷基，

R^6 代表多至 6 个碳原子的直链或支链全氟烷基，或代表多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基，以上这些基可任选被苯基取代，而苯基又可由相同或互异的基所单取代至三取代，该取代基选自卤素、羧基、氰基、硝基，或多至 6 个碳原子的直链或支链烷基；或代表具 3-7 个碳原子的环烷基，或代表具 6-10 个碳原子的芳基，或具有多至 3 个杂原子的 5-7 员的饱和或不饱和杂环基，杂原子选自 N、S、O，它们任选由相同或互异的基所单取代至三取代，取代基选自卤素、羧基、氰基、硝基，或多至 6 个碳原子的直链或支链烷基，

D 代表 O 或 S 原子。

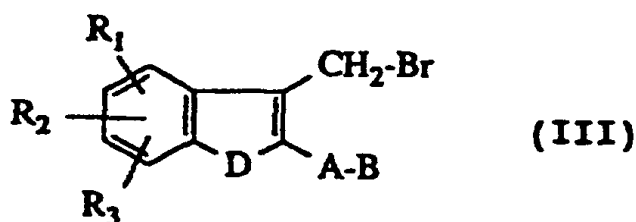
其特征在于，将式 (II) 的化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 B 、 D 如前述定义，

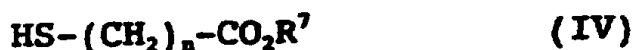
当 R^1 、 R^2 和/或 R^3 不是羟基时，在催化剂存在下将之与N-溴代琥珀酰亚胺反应，

当 R^1 、 R^2 和/或 R^3 是羟基时，先用典型的羟基保护基封住，然后在惰性溶剂中与冰乙酸中的三溴化硼或氢溴酸反应成为式III化合物：



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 B 、 D 同前定义，

然后，将前一化合物与式(IV)化合物在惰性溶剂中反应



式中， n 具前述定义，

R^7 具前述 R^4 的定义，但 R^7 不是H，

若适合，该反应在碱存在下，在保护气氛中反应，

在制备酸的情况下，将该酯水解，

在制备带游离羟基(R^1 、 R^2 和/或 $R^3 = \text{OH}$)化合物时，

用惯用方法将该等保护基除去，

在制备其中B代表上述环状基团之一、并由 $-\text{NR}^5-\text{SO}_2\text{R}^6$ 取代的情况下，

应用式(V)的磺酰胺



式中 R^5 、 R^6 如前述定义，并由该游离酸作为起始物，若适宜，在碱和/或辅助剂存在下，进行酰胺化反应。

6. 药物制剂，其中含有权利要求1的至少一种苯并咪喃基-或噻吩

甲硫基链烷羧酸衍生物。

7. 权利要求 6 的药物，用于控制急性和慢性炎症。

8. 权利要求 6 的药物，用于减轻再氧合后对梗死组织的破坏。

9. 权利要求 6 的药物制剂的制备方法，其特征在于将该等苯并咪唑基- 或噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物加工成为适于给药的形式，若适合可带有惯用的辅助剂和赋形剂。

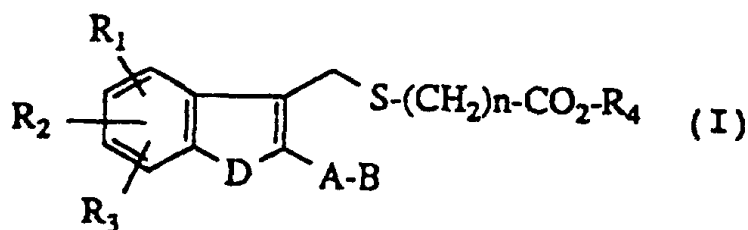
10. 权利要求 1 的苯并咪唑基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物的运用，用于生产药物。

苯并呋喃基- 和噻吩基甲硫基-
链烷羧酸衍生物

本发明涉及苯并呋喃基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物，其制备方法以及在药物中之应用。

苯并呋喃和苯并噻吩衍生物具有脂氧合酶抑制作用，如EP146243公开本中所述。按本发明的式 (I) 化合物部分地被该专利申请的最广含义范围所包括，但其中并未提出实际的代表性物质。还知道吞噬细胞的NADPH 氧化酶是超氧化物基团阴离子(O_2^-) 及由其衍生的活性氧物质的生理来源，这些物质对于抵抗病原体是很重要的。发炎过程中不受控的形成导致组织破坏。然而，从文献中已知，许多NADPH 氧化酶的抑制剂不具备选择性 [见Free Radicals in Biology and Medicine , vol.8 , pp. 77-93, 1990] 。

本发明涉及式 (I) 的苯并呋喃基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物以及其盐：



式中：

R¹、R²、R³ 相同或互异，代表 H、OH、多至 8 个碳原子的直链或支链烷氧基，或苄氧基，

n 为 1, 2, 3, 4, 5 或 6，R⁴ 为 H、多至 8 个碳原子的直链或支链烷基，或

苯基,

A 为一个键或 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-$,

B 为 6-10 个碳原子的芳基, 或 5 至 7 员、饱和或不饱和具多至 3 个杂原子的杂环基, 杂原子选自 N、S、O, 并可由相同或互异的取代基所单取代至三取代, 所述取代基选自羧基, 卤素, 氰基, 苯基, 四唑基, 噻唑基, 多至 8 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基, 或由 $-\text{CO}-\text{NR}^5-\text{SO}_2-\text{R}^6$ 所取代, 其中

R^5 是 H 或多至 4 个碳原子的直链或支链烷基,

R^6 代表多至 6 个碳原子的直链或支链全氟烷基, 或代表多至 6 个碳原子的直链或支链烷基或链烯基, 以上这些基可任选被苯基取代, 而苯基又可由相同或互异的基所单取代至三取代, 该取代基选自卤素、羧基、氰基、硝基, 或多至 6 个碳原子的直链或支链烷基; 或代表具 3-7 个碳原子的环烷基, 或代表具 6-10 个碳原子的芳基, 或具有多至 3 个杂原子的 5-7 员的饱和或不饱和杂环基, 杂原子选自 N、S、O, 它们任选由相同或互异的基所单取代至三取代, 取代基选自卤素、羧基、氰基、硝基, 或多至 6 个碳原子的直链或支链烷基,

D 代表 O 或 S 原子。

按本发明的苯并咪唑基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物亦可以其盐的形式存在。一般, 可以提及的有其与有机或无机碱或酸所成的盐。

在本发明的文本中, 优选的是生理上可接受的盐。该等苯并咪唑基- 和噻吩基甲硫基链烷羧酸衍生物的生理上可接受的盐可以是按本发明的该物质的金属盐或铵盐, 这时它们具有游离的羧基。其中特别优选的例如有钠、钾、镁或钙盐, 以及由氨或有机胺得到的铵盐, 有机胺例如乙胺、二乙胺、三乙胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、精氨酸、赖氨酸、乙二胺。

本发明的生理上可接受的盐还可以是与有机或无机酸所成的盐。优

选的盐包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸所成的盐， 或与有机酸如乙酸、马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸所成的盐。

本发明化合物可以立体异构形式存在，可以具象和镜像特性（对映体），或不具有象和镜像特性（非对映体）。本发明涉及其对映体及外消旋形式，以及非对映体混合物。其外消旋形式如同非对映体一样，可以以已知方法拆分为立体结构均一的成分〔参见，E. L. Eliel，*Stereochemistry of Carbon Compounds*，McGraw Hill，1962〕。

杂环一般代表 5 至 7 员、优选 5 或 6 员、饱和或不饱和环，并且杂原子可以多至 2 个 O、S 和 / 或 N 原子。 优选为含一个 O、S 和 / 或多至 2 个 N 原子的 5 和 6 员环。以下为优选者：噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四唑基。

优选的式 (I) 化合物及其盐是：其中

R^1 、 R^2 、 R^3 相同或互异，代表 H、OH、多至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，或苄氧基，

n 为 1, 2, 3, 4 或 5，

R^4 代表 H、多至 6 个碳原子的直链或支链烷基，或苯基，

A 代表一个键或 $-CO-$ 、 $-CH_2-$ ，

B 代表苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、它们任选由相同或互异的基单取代至三取代，所述取代基选自羧基，氟，氯，溴，氰基，苯基，四唑基，噻唑基，多至 6 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基，或由 $-CO-NR^5-SO_2-R^6$ 所取代，其中

R^5 是 H、甲基或乙基，

R^6 代表多至 4 个碳原子的直链或支链全氟烷基； 或环丙基、环戊基、环己基，或苄基、苯基、吡啶基，它们任选由取代基所单取代至二

取代, 所述取代基选自氟、氯、溴、羧基、氰基、硝基, 或多至 4 个碳原子的直链或支链烷基,

D 代表 O 或 S 原子。

特别优选的式 (I) 化合物及其盐, 其中

R^1 、 R^2 、 R^3 相同或互异, 代表 H、OH、多至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 或苄氧基,

n 为 1, 2, 3 或 4,

R^4 代表 H、多至 4 个碳原子的直链或支链烷基,

A 代表一个键或 $-CO-$ 、 $-CH_2-$,

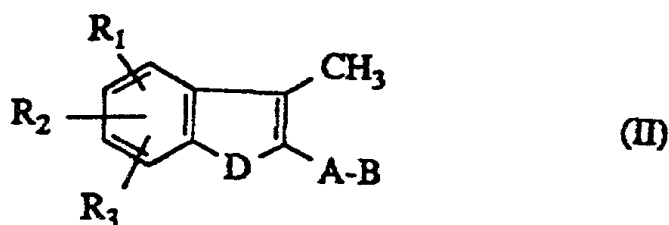
B 代表苯基或吡啶基, 它们任选由相同或互异的基单取代至三取代, 所述取代基选自羧基, 氯, 溴, 氰基, 多至 4 个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基或烷氧羰基, 或由 $-CO-NR^5-SO_2-R^6$ 所取代, 其中

R^5 是 H、或甲基,

R^6 是甲基、乙基、丙基、三氟甲基、环丙基、环己基; 或者是苄基或苯基, 并任选由相同或互异的基单取代或二取代, 取代基选自氟、氯、溴、羧基、甲基、乙基,

D 代表 O 或 S 原子。

此外, 还发现制备式 (I) 化合物的方法, 其特征在于, 将式 (II) 的化合物,

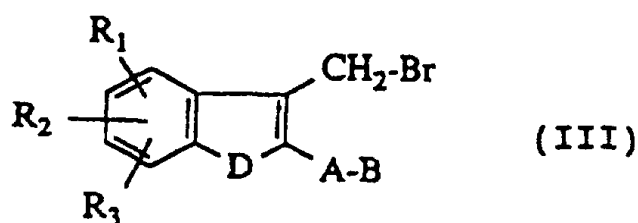


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、B、D 如前述定义,

当 R^1 、 R^2 和 / 或 R^3 不是羟基时, 在催化剂存在下将之与 N-溴代琥珀酰亚

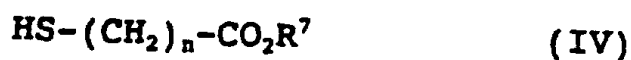
胺反应,

当 R^1 、 R^2 和/或 R^3 是羟基时,先用典型的羟基保护基封住,然后在惰性溶剂中与冰乙酸中的三溴化硼或氢溴酸反应成为式III化合物:



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、B、D同前定义,

然后,将前一化合物与式(IV)化合物在惰性溶剂中反应



式中, n 具前述定义,

R^7 具前述 R^4 的定义,但 R^7 不是H,

若适合,该反应在碱存在下,在保护气氛中反应,

在制备酸的情况下,将该酯水解,

在制备带游离羟基(R^1 、 R^2 和/或 $R^3 = \text{OH}$)化合物时,

用惯用方法将该等保护基除去,

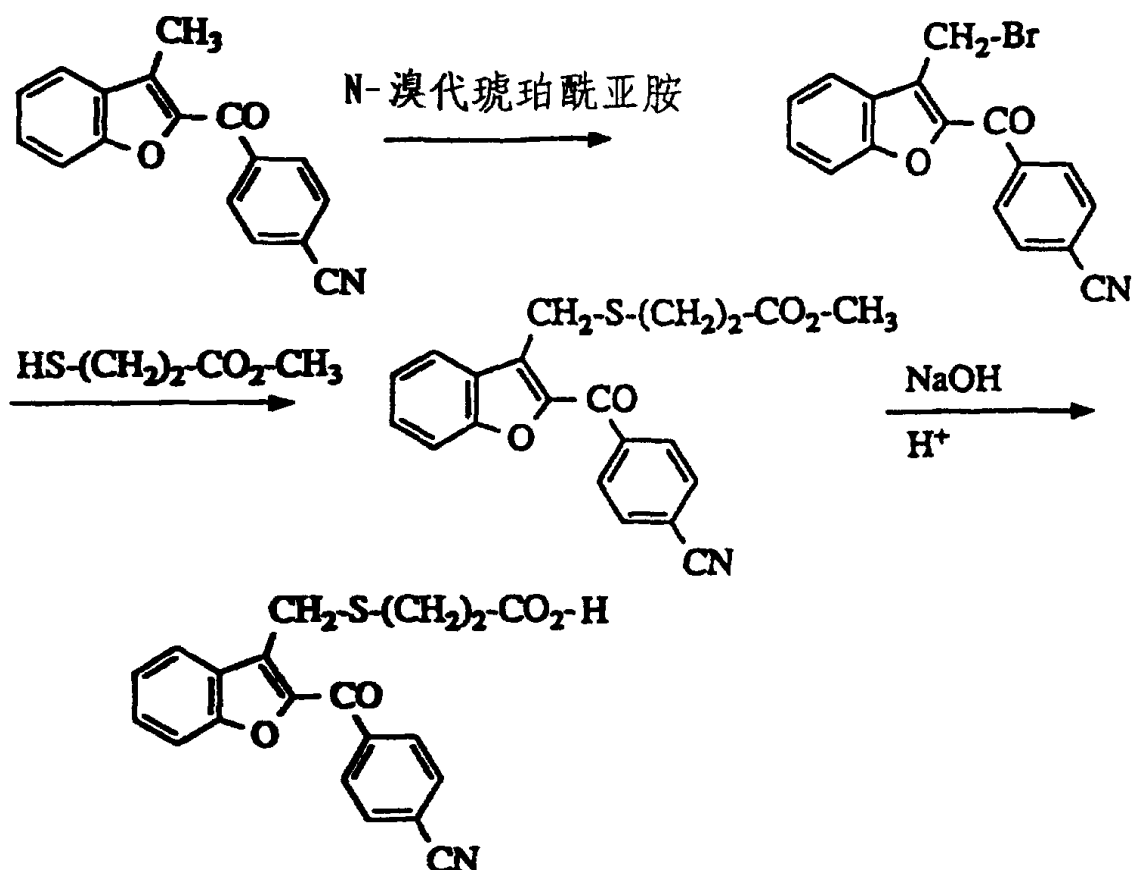
在制备其中B代表上述环状基团之一、并由 $-\text{NR}^5-\text{SO}_2\text{R}^5$ 取代的情况下,

应用式(V)的磺酰胺



式中 R^5 、 R^6 如前述定义,并由该游离酸作为起始物,若适宜,在碱和/或辅助剂存在下,进行酰胺化反应。

本发明方法可由以下反应式举例阐明:



在前述定义中所提到的羟基保护基一般代表选自以下的保护基：三甲基甲硅烷基，叔丁二甲基甲硅烷基，苄基，4-硝基苄基，4-甲氧基苄基，乙酰基，四氢吡喃基，苯甲酰基。

该硫醚化反应适用的溶剂可以是惯用的在该反应条件下不发生变化的一般有机溶剂。其优选者包括醚类，如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚，丙酮，二甲基甲酰胺，甲基异丁基酮。

溴化反应适用的溶剂有卤代烃，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯、氯苯。用N-溴代琥珀酰亚胺溴化时，优选使用四氯化碳；用三溴化硼溴化时，优选使用二氯甲烷；用氢溴酸溴化时，优选使用冰乙酸。硫代醚化时优选使用丙酮或甲基异丁基酮。

溴化时适用的催化剂一般是产生基团的物质，例如，二苯甲酰过氧

化物或偶氮双异丁腈。以二苯甲酰过氧化物为优选。

催化剂用量为每 1 摩尔式 (II) 化合物使用 0.001 至 0.2 摩尔, 优选 0.1-0.05 摩尔。

适用于硫代醚化的碱一般是无机或有机碱。其优选者包括碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾、碱土金属氢氧化物如氢氧化钡, 碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾, 碱土金属碳酸盐如碳酸钙, 碱金属或碱土金属烷醇盐如甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钾; 或是有机胺三(C₁-C₆) 烷基胺如三乙胺, 或杂环化合物如 1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷(DABCO)、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯, 吡啶, 甲基哌啶。还可以用碱金属(如钠), 或其氢化物如氢化钠。其中以碳酸钾为优选。

碱的用量, 以 1 摩尔式 (III) 化合物计, 使用 1-10 摩尔, 优选 2.0-2.1 摩尔。

溴化的一般条件为温度 -30℃ 至 +150℃, 优选 -20℃ 至 +50℃。

溴化一般于常压进行。然而也可以在加压或减压条件进行(例如 0.5-5 巴)。

硫代醚化一般采用 10-150℃, 优选 20-100℃。

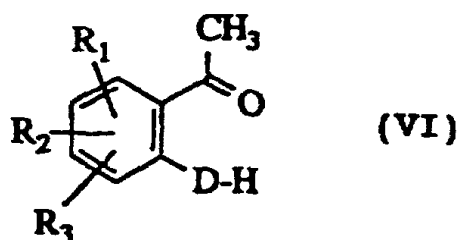
硫代醚化一般采用常压, 但也可以在加压或减压条件下进行(例如 0.5-5 巴)。

一般, 卤化物使用量相对于 1 摩尔该反应组分为 0.5-5 摩尔, 优选 1-2 摩尔。碱的用量相对于该卤化物使用 0.5-5 摩尔, 优选 1-3 摩尔。

除掉保护基是采用惯用方法, 例如在上述惰性溶剂中在催化剂存在下用氢气使该苄基醚氢解断开 [另可参见, Th. Green: "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, 1981, New York)。

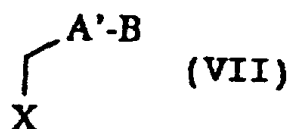
叔丁基最好在二氯甲烷中用三氟乙酸除掉, 而甲酯基是在四氢呋喃中用 KOH 甲醇溶液处理。

式 (II) 化合物是已知的 (参见, EP 399773 ; EP 146243 , J. Med. Chem. 1978 , vol. 21, No. 4. pp. 348-352) , 并且当其中 A 为 -CO- 时, 例如可如下制备: 将式 (VI) 化合物



其中 R^1 , R^2 , R^3 , D 如前述定义,

在惰性溶剂中, 如适合, 在碱存在下, 与式 (VII) 化合物反应



其中 A' 代表 -CO- 基团,

B 具前述定义,

X 代表典型离去基团, 如氯、溴、碘、甲苯磺酸根、甲磺酸根, 以溴为优选;

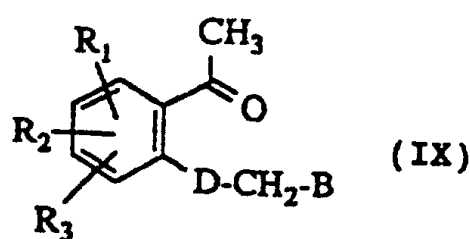
当 A 代表一个键时, 可将式 (VI) 化合物在惰性溶剂中在碱存在下与式 (VIII) 化合物反应



其中 B 具前述定义,

Y 具前述 X 的定义, 但优选是氯,

转化成式 (IX) 化合物



式中 R^1 , R^2 , R^3 , B, D 如前述定义,

然后以惯用方法进行环化, 优选用乙酸酐;

当A 代表 $-CH_2-$ 基团时, 先将式 (VI) 和式 (VII) 化合物按前述方式反应, 然后将其酮官能基 ($A' = -CO$) 按惯用方式还原。

与式 (VI)、(VII)、(VIII) 和 (IX) 化合物反应所用的适宜溶剂是前述的溶剂和碱, 优选为丙酮和碳酸钾。

碱的用量, 按 1 摩尔式 (VI) 化合物计, 用 1-10 摩尔, 优选 1.0-2.1 摩尔。

进行反应的温度为 30-100 $^{\circ}C$, 优选为常压条件下 40-80 $^{\circ}C$ 。

环化反应一般在 30-180 $^{\circ}C$ 进行, 优选高常压条件下 60-120 $^{\circ}C$ 。

该酮官能基的还原可用惯用还原剂, 例如用氢化物如氰基氢硼化钠或氢硼化钠, 优选为氰基氢硼化钠, 在惰性溶剂中, 例如醚、烃、醇或它们的混合物, 优选为醚, 如乙醚、四氢呋喃、二噁烷; 或醇, 如乙醇; 温度为 0-150 $^{\circ}C$, 优选 20-50 $^{\circ}C$ 。

按本发明的方法一般于常压进行反应, 但也可采用加压或减压条件 (如, 0.5-5 巴)。

式 (V)、(VI)、(VII)、(VIII) 和 (IX) 化合物是已知的, 可按惯用方法制备 [参见, Beilstein 7, 271; Beilstein 8, 85; Helv. Chim. Acta 50, (1967) 628, 637, 2233; 52(1969), 887, 888; J. Org. Chem. 5(1940), 54, 56; EP 165810; Houben-Weyl, vol. IX, p. 407, ff]。

式 (III) 化合物也是已知的 [参见, 例如 US 4,137,414, US 413,424; J. Med. Chem. 1978, vol. 21, No 4], 若或它们是新化合物, 例如可按前述方法制备。

式 (IV) 化合物是已知的 [参见, Beilstein], 255, MSD BOOK 2, 2447 B] 。

适用于水解的碱是惯用的无机碱。优选者有碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物, 如氢氧化钠, 氢氧化钾或氢氧化钡, 或碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠, 或碱金属烷醇盐如四醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾、叔丁醇钾。特别优选的是氢氧化钠或氢氧化钾。

水解适用的溶剂是水或惯用于水解的有机溶剂, 优选为醇如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇; 醚例如四氢呋喃或二噁烷, 或二甲基甲酰胺或二甲 亚砷。特别优选为醇如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇。也可以用上述溶剂的混合物。

水解也可在酸中进行, 例如用三氟乙酸, 乙酸, 盐酸, 氢溴酸, 甲磺酸, 硫酸, 高氯酸; 优选为三氟乙酸。

水解温度一般为 0-100 °C, 优选 20-80 °C。

一般, 水解于常压进行。然而, 也可以采用加压或减压 (例如, 0.5-5 巴) 。

当进行水解时, 碱的用量通常相对于 1 摩尔酯使用 1-3 摩尔, 优选 1-1.5 摩尔。特别优选是各反应物应用摩尔量。

在制备式 (I) 化合物时, 第一步先生成按本发明的羧酸 (酯) 化合物, 可将之离析出来。 要得到本发明的酸可将该羧酸酯用惯用无机酸处理, 包括用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸。 在此方面业已证明, 在制备该羧酸时, 从水解起以一步制成而不离析出羧酸酯是有利的。然后可以惯用方式将该酸离析出来。如果在碱性杂环的情况, 也可用上述的酸处理该羧酸酯的溶液而得到由该无机酸与杂环化合物所成的

盐。

酰胺化/磺酰胺化一般可在上述溶剂中进行，优选用二氯甲烷。也可以从该游离羧酸出发，通过一个活化步骤，例如利用相应的酰卤（该酰卤可由相应的酸与亚硫酸二氯、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷、草酰氯反应而成）。优选，该活化阶段可以由相应的酸应用二环己基碳化二亚胺、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐、羰基二咪唑，并就地与该磺酰胺反应来制备。

酰胺化和磺酰胺化温度为-20℃至80℃，优选-10℃至30℃，采用常压。

用于这些反应的碱，除上述各种碱之外，优选为三乙胺和/或二甲基氨基吡啶，DBU或DABCO。

碱的用量，按1摩尔式(V)化合物计，用0.5-10摩尔，优选1-2摩尔。

在磺酰化时，可用的酸结合剂是碱金属或碱土金属碳酸盐，如碳酸钠，碳酸钾；碱金属或碱土金属氢氧化物如氢氧化钠，氢氧化钾；或有机碱如吡啶、三乙胺、N-甲基哌啶，或双环脒如1,5-二氮杂二环

[3.4.0] 壬-5-烯(DBN)，或1,5-二氮杂二环[3.4.0]十一碳-5-烯(DBU)。优选为碳酸钾。

适用的脱水剂为碳化二亚胺类，如二异丙基碳化二亚胺、二环己基碳化二亚胺、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐，或羰基化合物如羰基二咪唑或1,2-咪唑鎓化合物如2-乙基-5-苯基-1,2-咪唑鎓-3-磺酸盐或丙基膦酸酐，或氯甲酸异丁酯，或苯并三唑氧基三(二甲基氨基)鎓六氟磷酸盐，或氨基磷酸二苯基酯，或甲磺酰氯，若适合，在碱存在下如三乙胺，N-乙基吗啉，N-甲基哌啶，二环己基碳化二亚胺，N-羟基琥珀酰亚胺〔参见，

J.C. Sheehan, S.L. Ledis, J. Am. Chem. Soc. 95, 875 (1973); F.E. Frerman et al., J. Biol. Chem. 225, 507 (1982) and N.B. Benoton, K. Kluroda, Int. Pept. Prot. Res. 13, 403 (1979), 17, 187 (1981)].

该酸结合剂和脱水剂一般用量为每 1 摩尔相应的羧酸使用 0.5-3 摩尔, 优选 1-1.5 摩尔。

本发明的苯并咪唑基- 和噻吩硫基链烷羧酸衍生物表现出未曾预见到的、有用的药理作用谱。

本发明的化合物特别能抑制吞噬细胞的 NADPH 氧化酶, 并不带有其他细胞功能, 例如, 去粒作用或呼吸链磷酸化作用。

因此, 它们可应用于控制急性和慢性炎症的药物。

本发明的化合物特别适用于处理和预防以下的急性和慢性炎症: 呼吸道、如脓胸, 牙周病、肺休克、气喘、支气管炎、关节病如风湿病, 血管病如动脉硬化, 关节病, 胃肠道炎, 心肌炎。本发明化合物还适于减轻再氧合后对梗死组织的破坏。在此情况下, 同时给以别嘌呤醇来抑制黄嘌呤氧化酶是有益的。与超氧化物歧化酶一起联合治疗也是有用的。本发明化合物是新的氧基团消除剂。

试验说明

1. 制备人类 PMN

从健康个体通过静脉穿刺取血并利用葡聚糖沉降来纯化中性白细胞, 并且悬浮在缓冲介质中。

2. 抑制 FMLP 激化的超氧化物基阴离子的产生

将中性白细胞 (2.5×10^5 /毫升) 于二甲亚砜 (DMSO) 中与本发明化合物混合, 本发明化合物的最终浓度为 $10 \mu\text{M}$, DMSO 浓度为 1% (体/体)。在加入鲁米诺之后, 最终浓度约 10^{-5}M , 以及 33 微克/毫升细胞松弛素

B, 这些细胞用最终浓度约 5×10^{-8} M 的FMLP进行激化。应用LKB 1251 发光计测定其化学发光峰。由FMLP- 激化的细胞对该超氧化物的抑制和细胞色素 C的还原也按类似方式测定。

如在该化学发光试验中, 将中性白细胞(2.6×10^5 /毫升) 与本发明化合物混合。也存在浓度 3.8×10^{-8} M FMLP的细胞色素 C。应用一种分子装置Thermomax 板读出器来测定与超氧化物有关的细胞色素 C还原。

对超氧化物生成的抑制按下式计算:

$$\left[1 - \left(\frac{E_x}{E_0} \right) \times 100 \right]$$

E_x = 含本发明化合物的小池发射强度

E_0 = 对照组小池发射强度

FMLP引发的多形核粒细胞, 给以 $10 \mu M$ 受试物质的抑制 %, 以及 $IC_{50} [\mu M]$

表 A		
实例	% 抑制	IC_{50}
17	96 ± 2	0.7
18	77 ± 8	
19	43 ± 15	
20	59 ± 18	
21	51 ± 7	
22		4.0
23		2.5
24		5.8

3. 髓过氧化物酶的抑制

应用已有方法 [Bos, A. J. 等, Infection and Immunity, 1981, 32(2), 427-431], 试验本发明化合物对于人类嗜中性髓过氧化物酶活性的作用。

4. 黄嘌呤氧化酶试验

将带有本发明化合物或载体的等份量底物(7.5mM次黄嘌呤) 于25℃培育, 恰在发光测定开始之前, 加入 10^{-5} M 鲁米诺和该种酶, 黄嘌呤氧化酶。然后用1251发光计测定140秒的超氧化物生成。活性测定是在有或无本发明化合物存在下针对黄嘌呤氧化酶的活性, 是借助于监测由于尿酸形成而出现的292毫微米吸收率的增加。

5. 特异性测定

当中性白细胞被PMA 或FMLP所活化, 它们释放出溶酶体酶, β -葡萄糖苷酶。初步试验表明, 在细胞松弛素 B存在下, FMLP比PMA 有更强的激化效应。采用浓度为 10^6 细胞/毫升试验本发明化合物, 同时应用其细胞制剂进行平行试验, 用以量度其对FMLP-引发的超氧化物生成和FMLP引发的 β -葡萄糖苷酶释放的抑制作用。

6. NADPH 氧化酶试验

用PMA 激化中性白细胞并用超声波处理, 并且制备一份膜部分。以分光光度法观测由此部分产生的外源NADPH 氧化, 即在340毫微米的吸收率下降。该等化合物以最终浓度 33μ M 进行测定。

膜部分中NADPH 氧化酶的抑制百分率(%), 以受试物质 33μ M 最终浓度测定。

表 B

实 例	NADPH 氧化酶抑制, %
17	21 ± 7
31	20

7. 线粒体底物氧化试验

由豚鼠心脏的精细切件制备线粒体部分。对于由于NADH的两种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化借助于Cladon Scientific Model 53 氧电极进行观测。对于本发明化合物试验其对细胞呼吸的抑制，办法是于最高达100 微克/毫升浓度测定其对于该两种物质氧化的效应。

由于线粒体对于NADPH 氧化的抑制百分率(%)，受试物质最终浓度300 μ M，

表 C

实 例	抑制(%) (线粒体呼吸)
17	24 \pm 2
31	0 \pm 7

本发明的新化合物可以已知方式加工成惯用的制剂形式，如片剂、包衣片剂、丸剂、颗粒剂、气溶胶、糖浆剂、乳液、悬浮液、溶液。配制时使用惰性、无毒、适用于药物的赋形剂或溶剂。在制剂中，该治疗活性化合物的浓度应为混合物总量的约0.5-90%(重量)，亦即其量应足以达到处方剂量范围。

制剂的制备例如可以用溶剂和/或赋形剂将活性化合物冲淡而增量，若适合，可使用乳化剂和/或分散剂，例如在用水作为稀释剂时，若适合，可以用有机溶剂作为辅助溶剂。

可以惯用方式给药，优选为口服或非肠道方式，特别是经舌方式或静脉内方式。

在非肠道给药时，可以使用采用适当液体载体的活性化合物溶液。

一般，静脉给药时，用药量约0.001-10毫克/千克，优选约0.01-5毫克/千克体重，已证明有利于达到有效结果；口服给药时，剂量为约0.01-25毫克/千克，优选0.1-10毫克/千克体重。

尽管有上列数字，有时也需要偏离以上药量，特别是取决于体重或

给药途径，个体对药物的反应，药剂配制方式，给药时间或时间间隔。因此，有些情况下采用小于上述的最低剂量可能已足够，而在另些情况下，必须超过上述最高剂量。在给以较大药量时，建议把每日药量分为数次给药。

溶剂

A = CH₂Cl

A1 = CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1

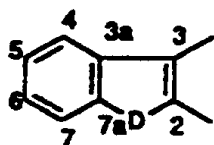
A5 = CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5

A10 = CH₂Cl₂/CH₃OH 9:1

B = 乙醚 / 石油醚 1:1

未注明：RP-HPLC (C₁₈柱) 洗脱剂10-90%乙腈，于磷酸盐缓冲液中 (0.01M, pH=7.5)。

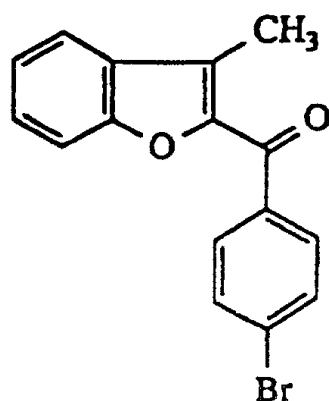
本发明化合物的基本结构及实例中所述取代基位置由下式表示



起始化合物

实例 I

2-(4-溴苯甲酰)-3-甲基-苯并[b]呋喃



相同当量的10.8克(0.079摩尔)2-羟基乙酰苯和22.1克(0.079摩尔) ω -溴代-4-溴代乙酰苯溶解于50毫升丙酮并加入22.0克(0.159摩尔) 碳酸钾。将此悬浮液加热回流16小时。趁热过滤混合物并用热丙酮洗涤，收集萃取液，减压脱溶剂。粗产物于甲醇中重结晶，或，若适合，用色谱纯化(硅胶60)。

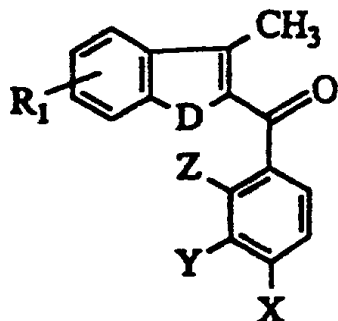
收率：17.2克(69%)

熔点：113℃

Rf：0.84(A)

按实例 I 相似方式，制备表 I 所示化合物。

表 I



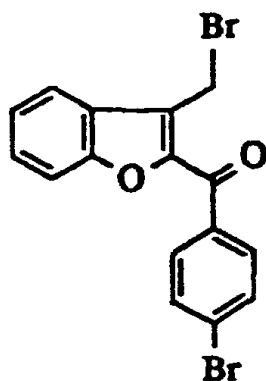
实例	D	R ¹	Y	X	Z	R _f	M.P. °C	收率 (理论值%)
II	O	H	H	H	H	0.83 (A)		95
III	O	H	H	CN	H	0.27 (A)		19
IV	O	H	-CN	H	H	0.26 (A)		15
V	O	H	-CO ₂ CH ₃	OCH ₃	H	0.47 (A)		79
VI	O	H	H	CO ₂ CH ₃	H	0.57 (A)		47
VII	O	4-OH	H	CH ₃	H	0.62 (A)		29
VIII	O	6-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	0.70 (A)		28
IX	O	6-OCH ₃	-CH ₃	H	H	0.64 (A)		55
X	O	6-OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	0.56 (A)		85
XI	O	p-OCH ₃	H	Br	H	0.71 (A)		66
XII	O	H	H	Cl	H		107	56
XIII	O	4-O-CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	0.82 (A)		
XIV	O	5-OCH ₃	H	CH ₃	H	0.67 (B)		
XV	O	6-OCH ₃	H	CH ₃	H	0.78 (A)		57
XVI	S ⁺	H	H	Cl	H	0.85 (A)	101	89

HPLC保留时间, SiO₂ 60(CH₃/CN)/H₂O 梯度/

* 苯并 [b] 噻吩

实例 XVII

2-(4-溴苯甲酰)-3-溴甲基-苯并[b]呋喃



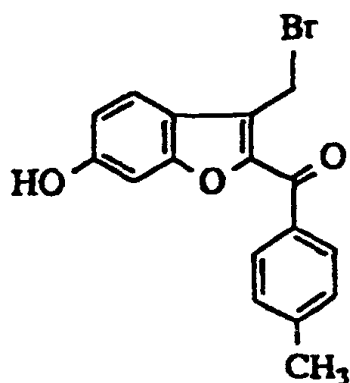
将16.9克(0.054摩尔)实例 I 化合物溶解于100 毫升四氯化碳, 加入9.5 克(0.054摩尔) N-溴代琥珀酰亚胺, 混合物用0.3 克二苯甲酰过氧化物处理, 加热回流 8 小时。混合物趁热过滤, 减压蒸出溶剂, 剩余物任选进行色谱分离。Rf = 0.91(CH₂Cl₂, SiO₂)

熔点: 138 °C

收率: 14.7 克 (理论的69%)

实例 XVIII

3-溴甲基-2-(4-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]呋喃



(a) 将14.6 克(0.041 摩尔) 实例 XV 化合物溶解于50 毫升二氯甲烷, 冷至-20 °C, 滴加203 毫升(0.203 摩尔) BBr₃ (在CH₂Cl₂ 中的1M溶

液)。热至室温过夜，将混合物倾冰中，然后用乙酸乙酯萃取三次，有机相合并，用硫酸钠干燥，减压脱除溶剂，剩余物从二氯甲烷中重结晶。

收率：10.5克(75%)

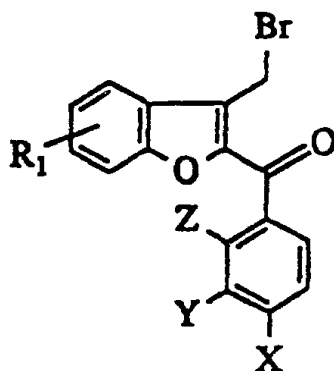
Rf：0.16(A)

(b) 本标题化合物亦可如下制备，将20毫升冰乙酸中的HBr(33%)加到1.75克实例VIII化合物于150毫升温热冰乙酸中。溶液热至60℃ 2小时，减压浓缩。用冷水稀释，得固体产物，过滤，水洗，减压P₂O₅干燥。

收率：定量收率。

按实例XVII和XVIII的相似方式，制备表2所示的化合物。

表 II

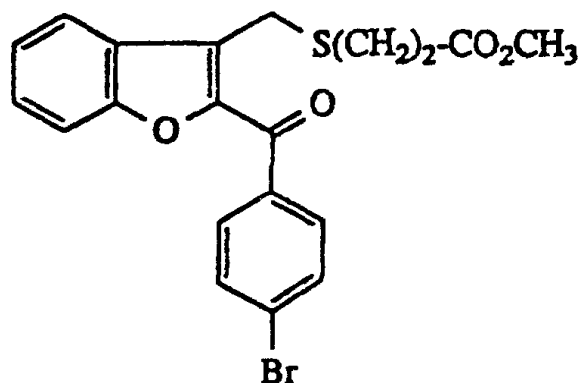


实例	R ¹	Y	X	Z	R _F (%)	M.P. °C	收率 (理论值%)
XXIX	H	H	H	H	0.92 (A)	102	37
XX	H	H	CN	H	0.64 (A)		58
XXI	H	CN	H	H	0.64 (A)		40
XXII	H	CO ₂ CH ₃	OCH ₃	H	0.24 (A)		57
XXIII	H	H	CO ₂ CH ₃	H	0.60 (A)		38
XXIV	4-OH	H	CH ₃	H	0.56 (A1)		20
XXV	6-OH	H	CH ₃	H	0.28 (A)		41
XXVI	5-OH	H	CH ₃	H	0.22 (A)		52
XXVII	6-O-CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	0.74 (A)		28
XXVIII	6-OH	CH ₃	H	H	0.32 (A1)		66
XXIX	6-OH	H	OCH ₃	CH ₃	0.20 (A)		78
XXX	H	H	Cl	H	0.85 (a)	128	41
XXXI	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H	0.91 (B)		19
XXXII	6-OCH ₃	H	CH ₃	H	0.78 (A)		39
XXXIII	5-OCH ₃	H	CH ₃	H	0.86 (A)		31
XXXIV	6-OCH ₃	H	Br	H	0.87 (A)		80
XXXV	6-OCH ₃	H ₃ C	H	H	0.85 (A1)		48
XXXVI	6-OCH ₃	H	H	CH ₃	0.82 (A)		67

制备实例

实例 1

2-(4-溴苯甲酰)-3-[1-(2-甲氧羰乙基)甲硫基]苯并[b]呋喃

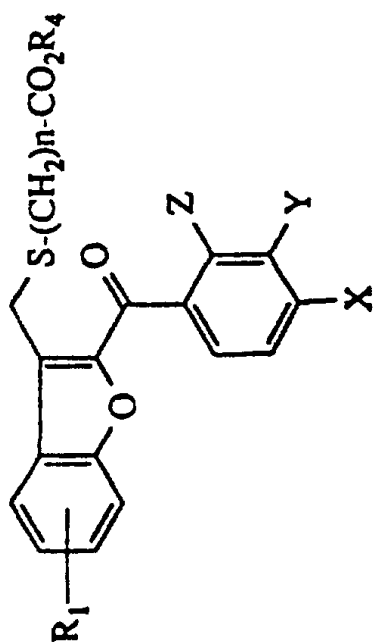


5.0 克(0.013 摩尔) 实例 XVII 化合物, 1.7 克(0.014 摩尔) 3-巯基丙酸甲酯, 1.81 克(0.013 摩尔) 碳酸钾悬浮于 50 毫升丙酮或甲异丁酮中, 加入 0.5 克 KI, 氩气氛中混合物加热回流 8 小时, 冷却, 过滤, 用丙酮洗固体物, 将合并的萃取液浓缩。剩余物溶于二氯乙烷, 溶液用碳酸氢盐溶液洗数次, 用硫酸镁干燥, 用旋转蒸发器浓缩。若需要, 将产物色谱纯化(硅胶 60)。

收率: 定量值

Rf: 0.51(A)

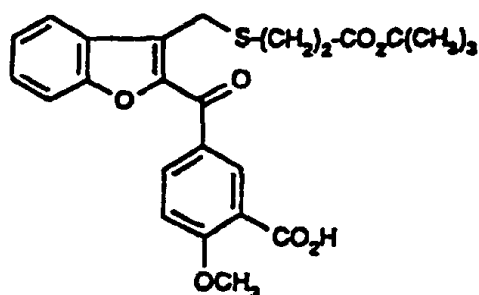
采用类似实例 1 的方式, 制备表 1 中的化合物



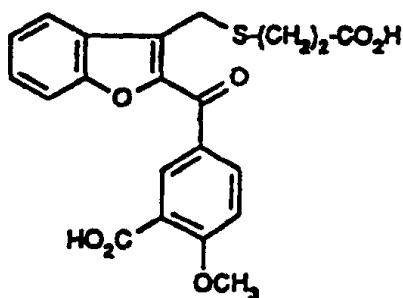
实例	R ¹	n	Y	X	Z	R ⁴	收率 (理论值%)	R _g (*)
2	H	2	H	H	H	-CH ₃	90	0.58 (A)
3	H	2	H	CN	H	-CH ₃	66	0.42 (A)
4	H	2	-CN	H	H	-CH ₃	90	0.34 (A)
5	H	2	-CO ₂ CH ₃	-OCH ₃	H	-C(CH ₃) ₃	85	0.15 (A)
6	H	2	H	-CO ₂ CH ₃	H	-CH ₃	68	0.18 (A)
7	4-OH	2	H	CH ₃	H	-C(CH ₃) ₃	76	0.27 (A)
8	6-OH	2	H	CH ₃	H	-C(CH ₃) ₃	45	0.28 (A)
9	5-OH	2	H	CH ₃	H	-CH ₃	34	0.58 (A5)
10	0-CH ₂ -C ₆ H ₅	2	H	CH ₃	H	-CH ₃	定量	0.38 (A)
11	6-OH	2	-CH ₃	H	H	-CH ₃	77	0.12 (A)
12	6-OH	2	H	H	CH ₃	-CH ₃	81	0.31 (A1)
13	6-OH	1	H	CH ₃	H	-C ₂ H ₅	49	0.09 (A)

实例14及15

2- [3-羧基-4-甲氧基-苯甲酰] - 3- [(2-叔丁氧羰乙基) 甲硫基] 苯并 [b] 呋喃 (实例14)



2- [3-羧基-4-甲氧基-苯甲酰] - 3- [(2-羧乙基) 甲硫基] 苯并 [b] 呋喃 (实例15)



49.2克(0.100摩尔) 实例 5的酯溶解于400 毫升甲醇/四氢呋喃(5:3) 中, 冷却至 0℃, 用55.9毫升2N NaOH 处理。室温搅拌24小时, 减压浓缩, 剩余物溶解于水, 用硅藻土使溶液中不溶物分离, 用磷酸盐缓冲液和0.1N HCl 调节pH=7.0。含水相用乙酸乙酯萃取数次, 用硫酸镁干燥, 浓缩。剩余物从异丙醚中重结晶。离析出26.1克(收率55%) 实例14的单酯, 带有少量(4克, 9.6%) 实例15的二羧酸, 使母液酸化(pH < 3) 后, 肉其中得到纯态产物。

实例14: 收率: 58%

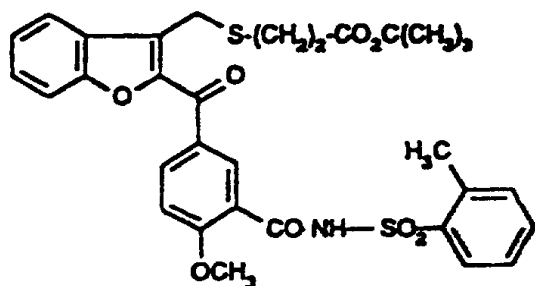
Rf: 0.24 (二氯甲烷/甲醇, 99:1)

实例15: 收率: 10%

Rf = 0.78

实例16

2-〔4-甲氧基-3-(2-甲苯磺酰氨基羧基)-苯甲酰〕-3-〔(2-叔丁氧羰基) 甲硫基〕苯并〔b〕呋喃



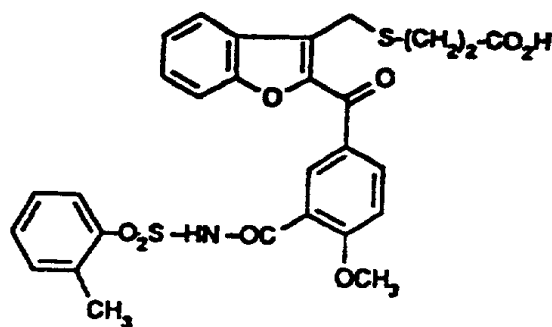
1.8 克(0.011摩尔) 邻甲苯磺酰胺, 5.0 克(0.011摩尔) 实例11的羧酸, 1.3 克(0.011摩尔) 二甲基氨基吡啶, 2.4 克(0.013摩尔) N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺盐酸盐溶解于二氯甲烷。隔离潮湿, 将混合物搅拌12小时。然后, 相继加入1N HCl 和水振摇, 有机相用硫酸钠干燥, 减压浓缩。剩余物从甲醇/二氯甲烷中重结晶。

收率: 99%

Rf = 0.39 (二氯甲烷/甲醇, 99:1)

实例17

2-〔4-甲氧基-3-(2-甲苯磺酰胺-羧基)-苯甲酰〕-3-〔(2-羧乙基) 甲硫基〕苯并〔b〕呋喃



4.8 克(0.008摩尔) 实例16的叔丁酯溶解于50毫升纯三氟乙酸, 并于室温放置 2 小时。减压蒸馏除去三氟乙酸, 剩余物从二氯甲烷/乙酸乙酯中重结晶。产物用水小心洗涤, 用P₂O₅减压干燥。

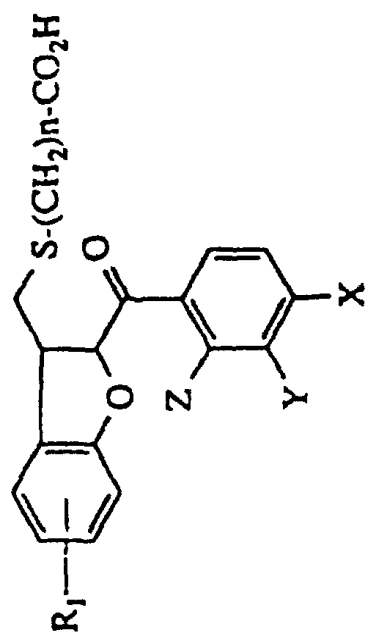
按实例14的相似方式将甲酯溶解于四氢呋喃，用1.1当量于甲醇中的1N NaOH(对于羟基苯并[b]呋喃的情况，用2.2当量)，并搅拌过夜。减压浓缩此溶液，剩余物溶解于水。然后用乙醚洗该溶液数次，用1N HCl酸化。滤出产物，或，若适宜，用乙酸乙酯萃取，用硫酸镁干燥，减压脱除溶剂。

收率：76%

Rf = 0.46 (二氯甲烷)

由上述的羧酸酯(实例1-17)按一般步骤经水解制备表2中所示各实例化合物。

表 2



实例	R ¹	n	Y	X	Z	收率 (理论值%)	R _t (*)
18	H	2	H	-CN	H	50	6.281
19	H	2	-CN	H	H	52	6.208
20	H	2	H	H	H	38	0.49 (A5)

表 2 续

实例	R ¹	n	Y	X	Z	收率 (理论值%)	R _f (*)
21	H	2	H	-CO ₂ H	H	定量	5.978
22	4-OH	2	H	CH ₃	H	62	0.38 (A10)/6.690
23	6-OH	2	H	CH ₃	H	76	0.26 (A5)/6.271
24	5-OH	2	H	CH ₃	H	54	0.31 (A10)/6.414
25	6-OCH ₃ , -C ₆ H ₅	2	H	CH ₃	H	76	0.21 (A5)
26	6-OH	2	-CH ₃	H	H	77	0.39 (A10)/6.252
27	6-OH	2	H	H	CH ₃	81	0.44 (A10)/5.981
28	OH	2	H	-Br	H	48	6.64
29	H	2	H	-Cl	H	18	7.66
30	6-OH	1	H	-CH ₃	H	84	0.07 (A1)/6.030
31	H	2	-CO ₂ H	-OCH ₃	H	10	5.73
32	H	2	H	Br	H	70	0.51 (A5)
33	6-OH	2	-CO ₂ H	-OCH ₃	H	64	5.001