

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D281/10

C07F 9/6536

C07D417/04 C07D513/04

A61K 31/55 A61K 31/675

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95196304. X

[45]授权公告日 2000 年 12 月 20 日

[11]授权公告号 CN 1059674C

[22]申请日 1995.11.16 [24]颁证日 2000.9.16

[21]申请号 95196304. X

[30]优先权

[32]1994.11.17 [33]GB [31]9423172.7

[86]国际申请 PCT/GB95/02700 1995.11.16

[87]国际公布 WO96/16051 英 1996.5.30

[85]进入国家阶段日期 1997.5.19

[73]专利权人 惠尔康基金会集团公司

地址 英国米德尔塞克斯郡

[72]发明人 L·E·布列尔迪 A·L·汉德伦

小 G·L·霍奇森

[56]参考文献

GB-A-2141027 1984.12.12 A61K31/55

WO-A-9316055 1993.8.19 C07D281/10

审查员 周胡斌

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

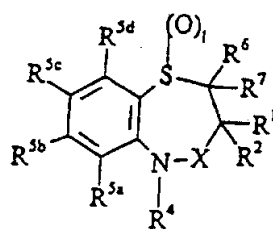
代理人 马崇德 张元忠

权利要求书 7 页 说明书 37 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 降低血脂的苯并硫氮杂萘

[57]摘要

本发明涉及通式(I)的新降血脂化合物,涉及它们的制备方法和制备这类化合物的新中间体,涉及含它们的药物组合物,涉及它们在医学中的应用,特别是涉及它们在预防和治疗高血脂症和诸如动脉粥样硬化一类的相关疾病中的应用。



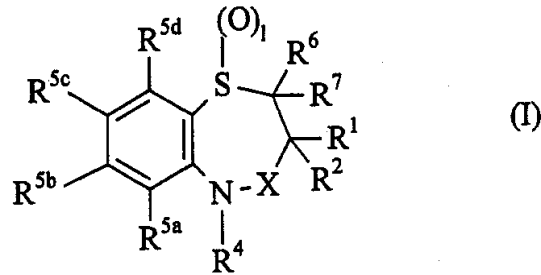
(I)

ISSN 1008-4274

## 权 利 要 求 书

1. 通式(I)的化合物或其盐、溶剂化物或具有生理功能的衍生物:

5



10

其中,  $R^1$  和  $R^2$  是相同的或不同的, 并且各自为  $C_{1-6}$  烷基, 该  $C_{1-6}$  烷基被一个或多个选自羟基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $COR^{12}$ 、腈、 $CO_2R^{12}$ 、 $SO_3R^{12}$ 、 $NR^{13}R^{14}$  和  $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$  的基团任选取代,  $C_{3-6}$  环烷基, 或  $R^1$  和  $R^2$  与它们相连的碳原子一起形成  $C_{3-6}$  螺环烷基;

15

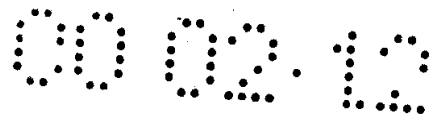
$R^4$  是  $C_{6-14}$  芳基, 或是  $C_{3-13}$  杂芳基, 这些基团均被 1-8 个取代基任选取代, 这些取代基是相同的或是不同的, 并各自选自卤素, 羟基, 硝基, 苯基- $C_{1-6}$  烷氧基,  $C_{1-6}$  烷氧基, 被一个或多个选自羟基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $COR^{12}$ 、腈、 $CO_2R^{12}$ 、 $SO_3R^{12}$ 、 $NR^{13}R^{14}$  和  $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$  的基团任选取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $S(O)_nR^8$ ,  $SO_2NR^8R^9$ ,  $CO_2R^8$ ,  $O(CH_2CH_2O)_nR^8$ ,  $OSO_2R^8$ ,  $O(CH_2)_pSO_3R^8$ ,  $O(CH_2)_pNR^9R^{10}$  和  $O(CH_2)_pN^+R^9R^{10}R^{11}$ , 其中  $R^8$  至  $R^{11}$  是相同的或不同的, 并各自独立选自氢或被一个或多个选自羟基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $COR^{12}$ 、腈、 $CO_2R^{12}$ 、 $SO_3R^{12}$ 、 $NR^{13}R^{14}$  和  $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$  的基团任选取代的  $C_{1-6}$  烷基; 其中  $p$  为 1-4 的整数;  $n$  为 0-3 的整数。

20

25

$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$  和  $R^{5d}$  各自为相同的或不同的原子或基团, 各自为氢, 卤素, 氰基,  $R^8$ -乙炔化物,  $OR^8$ , 被一个或多个选自羟基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $COR^{12}$ 、腈、 $CO_2R^{12}$ 、 $SO_3R^{12}$ 、 $NR^{13}R^{14}$  和  $N^+R^{13}R^{14}R^{15}$  的基团任选取代的  $C_{1-6}$  烷基,  $COR^8$ ,  $CH(OH)R^8$ ,  $S(O)_nR^8$ ,  $SO_2NR^8R^9$ ,  $P(O)(OR^8)_2$ ,  $OCOR^8$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $NHCN$ ,  $CH_2OR^8$ ,  $CHO$ ,  $(CH_2)_pCN$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^8$ ,  $(CH_2)_pNR^9R^{10}$ ,  $CO_2R^8$ ,  $NHCOCF_3$ ,

30



$\text{NHSO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{OCH}_2\text{OR}^8$ ,  $\text{OCH}=\text{CHR}^8$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^8$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^8$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^8$ ,  
 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^9\text{R}^{10}$  和  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ , 其中  $\text{R}^8$  至  $\text{R}^{11}$ ,  $n$  和  $p$  的定义  
与上面定义相同; 或  $\text{R}^{5a}$  和  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5b}$  和  $\text{R}^{5c}$ , 或  $\text{R}^{5c}$  和  $\text{R}^{5d}$  一起与和  
它们相连的环形成一个环基  $-\text{O}(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m\text{O}-$ , 其中  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{10}$  的定义  
与上面的定义相同,  $m$  是 1 或 2;

5

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  是相同的或不同的, 并各自为氢, 被一个或多个选自  
羟基、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{COR}^{12}$ 、腈、 $\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^{12}$ 、  
 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  和  $\text{N}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}$  的基团任选取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基,  $\text{C}_{3-6}$  环烷基, 或  
 $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  一起与它们相连的碳原子形成  $\text{C}_{3-6}$  螺环烷基;

10

$\text{X}$  是  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{S}$ , 或  $\text{C}=\text{NR}^8$ , 其中  $\text{R}^8$  的定义与上面的定义  
相同;

$\text{R}^{12}-\text{R}^{15}$  是相同的或不同的, 并且各自选自氢或  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 和  
 $l$  为 0-2 的整数。

15

2. 权利要求 1 的通式 (I) 的化合物或其盐、溶剂化物或具  
有生理功能的衍生物, 其中

$\text{R}^1$  为甲基或乙基;

$\text{R}^2$  为甲基, 乙基或正丁基;

$\text{R}^4$  为苯基;

$\text{R}^{5a}$  和  $\text{R}^{5d}$  为氢

20

$\text{R}^{5b}$  和  $\text{R}^{5c}$  是相同的或不同的, 且各自为氢, 甲基, 甲氧基, 羟基,  
三氟甲基或卤素;

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  是相同的或不同的, 且各自为氢, 甲基, 乙基, 或异丁  
基;

$\text{X}$  为  $\text{CH}_2$  或  $\text{C}=\text{O}$ ;

25

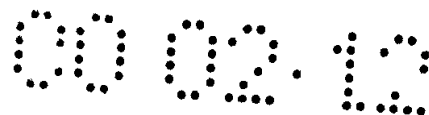
$l$  为 2。

3. 权利要求 1 或 2 的通式 (I) 的化合物, 其中  $\text{R}^1$  是乙基和  
 $\text{R}^2$  是正丁基。

4. 权利要求 1 至 3 中任一通式 (I) 的化合物, 其中  $\text{R}^4$  是苯  
基。

30

5. 权利要求 1 至 4 中任一通式 (I) 的化合物, 其中  $\text{R}^{5a}$  和  $\text{R}^{5d}$



是氢,  $R^{5b}$  和  $R^{5c}$  是相同的或不同的且各自为氢、甲基、甲氧基、羟基、三氟甲基或卤素。

6. 权利要求 1 至 5 中任一通式(I)的化合物, 其中  $R^6$  和  $R^7$  都是氢。

5 7. 权利要求 1 的化合物, 选自:

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮-1,1-二氧化物;

10 (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

15 (±)-3-正丁基-2-异丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

3,3-二乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

3,3-二乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮-1,1-二氧化物;

3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘;

20 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

3,3-二甲基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

3,3-二甲基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮-1,1-二氧化物;

25 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘;

3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

30 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫



- 氮杂萘-1, 1-二氧化物;  
(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;  
3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;
- 5  
(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;  
3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;
- 10  
(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;  
3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;
- 15  
(±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;  
7-溴-3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;
- 20  
(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-7, 8-二醇-1, 1-二氧化物;  
3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-7, 8-二醇-1, 1-二氧化物;
- 25  
(±) 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1-一氧化物;  
3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1-一氧化物;
- 30  
(±) 3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫



氮杂萘-4-酮;

(±) 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘;

5 (±) 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;

(±) 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-羟基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;

(±) 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

10 (±) 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;

(±) 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;

15 (±) -3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;

(±) -3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7, 8-二甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;

(±) -3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-7, 8-二醇-1, 1-二氧化物;

20 (±) 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

(±) -3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物; 和

25 (±) -3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-7-醇-1, 1-二氧化物;

8. 权利要求 1 的化合物或其盐, 溶剂化物和具有生理功能的衍生物, 选自:

(±) -3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物; 和

30 (±) -3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-羟基-5-苯基-1, 5-苯并

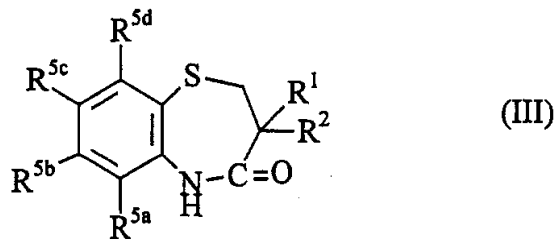
硫氮杂革-1,1-二氧化物。

9. 权利要求 1 至 8 中任一通式 (I) 的化合物或它们的药物上可以接受的盐, 溶剂化物或具有生理功能的衍生物在制造治疗高血脂症的药物中的应用。

5 10. 一种药物组合物, 该药物组合物含权利要求 1 至 8 中任一通式 (I) 的化合物或它们的药物上可以接受的盐, 溶剂化物或生理功能的衍生物和至少一种药物上可以接受的载体。

11. 制备权利要求 1 的通式 (I) 的化合物或其盐, 溶剂化物或具有生理功能的衍生物的方法, 该方法包括, 或者

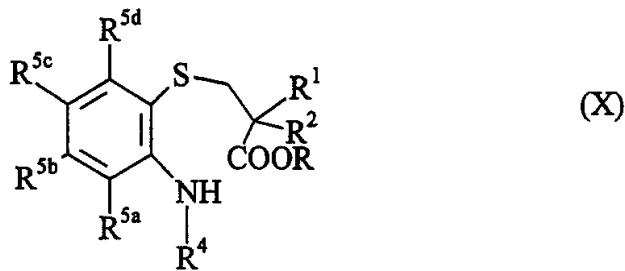
10 (a) 使通式 (III) 的化合物与适宜的  $R^4-Z$  反应, 其中 Z 为适宜的离去基团:



或者

(b) 使通式 (X) 的化合物环化

20



25

然后

(i) 当 l 为 1 或 2 时, 氧化含硫残基; 和/或

(ii) 当 x 为 C=S 时, 转化 C=O 残基; 和/或

(iii) 当 x 为  $CH_2$  时, 还原 C=O 残基; 和/或

30

(iii) 当  $R^6$  和/或  $R^7$  不为氢时, 与适宜的式  $R^6-Z$  和/或  $R^7-Z$  的化

合物反应, 和/或

(iv) 任选地将生成的通式(I)的化合物转化为它们的盐, 溶剂化物或具有生理功能的衍生物; 和/或

(v) 任选拆分通式(I)的化合物的任何光学异构体。



# 说明书

## 降低血脂的苯并硫氮杂草

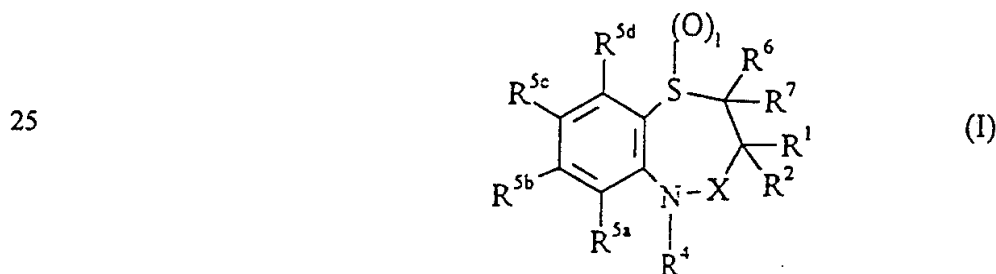
5 本发明涉及新的降血脂的化合物、涉及它们的制备方法和制备它们的新的中间体、涉及含有它们的药物组合物以及涉及它们在医学上的应用，特别是涉及它们在预防和治疗高血脂症和诸如动脉粥样硬化一类的相关的疾病中的应用。

10 高血脂症经常与血浆中低密度脂肪蛋白 (LDL) 胆固醇的浓度升高有关，这类浓度可以通过减少吸收肠内的胆汁酸而降低。可以达到该目的的一个办法是通过抑制回肠末端的胆汁酸活化摄取体系。这种抑制可以刺激肝脏将胆固醇转化为胆汁酸，结果要求胆固醇产生的对应的 LDL 胆固醇从血浆或血清中的清除率增高。

15 已经鉴定了一类新的杂环化合物，这类化合物能够降低血浆或血清中 LDL 胆固醇的浓度，因而是特别有用的降脂药。通过降低血浆中胆固醇和胆固醇酯的浓度，本发明的化合物能够阻止动脉粥样硬化损伤的发生并降低与冠心病有关的疾病的发病率。后者被定义为与血浆或血清中胆固醇和胆固醇酯的浓度升高有关。

20 国际专利申请 No. WO 93/16055 描述了 1,4-苯并硫氮杂草化合物具有降低血脂的活性。现在发现了一组新的取代 1,5-苯并硫氮杂草化合物，它们也具有降低血脂的活性。

因此，本发明提供了通式 (I) 的化合物



其中， $R^1$  和  $R^2$  是相同的或不同的，并且各自为随意取代的  $C_{1-6}$  烷基，

C<sub>3-6</sub> 环烷基, 或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 和与它们相连的碳原子一起形成随意取代的 C<sub>3-6</sub> 螺环烷基;

R<sup>4</sup> 是 C<sub>6-14</sub> 芳基, 或是 C<sub>3-13</sub> 杂芳基, 这些基团均被 1-8 个取代基随意取代, 这些取代基是相同的或是不同的, 并各自选自卤素, 羟基, 硝基, 5 苯基-C<sub>1-6</sub> 烷氧基, C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 随意取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 和 O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, 其中 R<sup>8</sup> 至 R<sup>11</sup> 是相同的或不同的, 并各自独立选自氢或随意取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基; 其中 p 为 1-4 的整数; n 为 0-3 的整数。

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup> 和 R<sup>5d</sup> 各自为原子或基团, 这些原子或基团可以是相同的 10 或不同的, 并且各自为氢, 卤素, 氰基, R<sup>8</sup>-乙炔化物, OR<sup>8</sup>, 随意取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, COR<sup>8</sup>, CH(OH)R<sup>8</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, P(O)(OR<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, OCOR<sup>8</sup>, OCF<sub>3</sub>, OCN, SCN, NHCN, CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, CHO, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CN, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, NHCOCF<sub>3</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, OCH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, OCH=CHR<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 和 O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, 其中 R<sup>8</sup> 至 R<sup>11</sup>, n 和 p 的 15 定义与上面定义相同; 或 R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5b</sup>, R<sup>5b</sup> 和 R<sup>5c</sup>, 或 R<sup>5c</sup> 和 R<sup>5d</sup> 一起与和它们相连的环形成一个环基-O(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>O-, 其中 R<sup>9</sup> 和 R<sup>10</sup> 的定义与上面的定义相同, m 是 1 或 2;

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 是相同的或不同的, 并各自为氢, 随意取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>3-6</sub> 20 环烷基, 或 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 一起与它们相连的碳原子形成随意取代的 C<sub>3-6</sub> 螺环烷基;

X 是 CH<sub>2</sub>, C=O, C=S, 或 C=NR<sup>8</sup>, 其中 R<sup>8</sup> 的定义与上面的定义相同; 并且 1 为 0-2 的整数, 本发明还提供了这类化合物的盐, 溶剂化物或具有生理功能的衍生物。

合适的 R<sup>1</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基, 优选的 R<sup>1</sup> 是甲基, 乙基或正丙基, R<sup>1</sup> 最好是乙 25 基。

合适的 R<sup>2</sup> 是 C<sub>1-6</sub> 烷基, 优选的 R<sup>2</sup> 是甲基, 乙基, 正丙基, 正丁基或正戊基, R<sup>2</sup> 最好是乙基或正丁基。

合适的 R<sup>4</sup> 是 1-5 个取代基随意取代的苯基, 优选的 R<sup>4</sup> 是 1 至 2 个取代基随意取代的苯基, 这些取代基是相同的或不同的, 并各自选自卤素,

羟基, 硝基, 苯基-C<sub>1-6</sub>烷氧基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, 随意取代的 C<sub>1-6</sub>烷基, S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, OSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SO<sub>3</sub>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> 和 O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N<sup>+</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, 优选的是卤素, 羟基, 硝基, 苯基-C<sub>1-6</sub>烷氧基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, 或随意取代的 C<sub>1-6</sub>烷基。优选的 R<sup>4</sup>是在 3 位和/或 4 位随意取代的苯基, 取代基可以是卤素, 羟基, 甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基, 三氟甲基, 羟基, 羧基或 O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H。最优选的 R<sup>4</sup>是未被取代的苯基或在 3 位和/或 4 位用卤素, 羟基或 C<sub>1-6</sub>烷氧基, 例如甲氧基或乙氧基取代的苯基。

合适的 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup> 和 R<sup>5d</sup> 是相同的或不同的, 并各自为氢, C<sub>1-4</sub>烷氧基, 卤素, 羟基或氟随意取代的 C<sub>1-4</sub>的烷基。优选的 R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup> 和 R<sup>5d</sup> 是相同的或不同的, 并各自为氢, 甲基, 甲氧基, 羟基, 三氟甲基或卤素。更优选的 R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5d</sup> 是氢, R<sup>5b</sup> 和 R<sup>5c</sup> 是相同的或不同的, 并各自为氢, C<sub>1-4</sub>烷氧基, 卤素, 羟基, 或氟随意取代的 C<sub>1-4</sub>的烷基。最优选的 R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5d</sup> 是氢, R<sup>5b</sup> 和 R<sup>5c</sup> 是相同的或不同的, 并各自为氢, 甲基, 甲氧基, 羟基, 三氟甲基或卤素。

合适的 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 是相同的或不同的, 并各自为氢或 C<sub>1-6</sub>烷基, 例如甲基或乙基, 最优选的 R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 都是氢。

合适的 X 是 CH<sub>2</sub> 或 C=O。

合适的 R<sup>9</sup> 至 R<sup>11</sup> 是相同的或不同的, 并各自为氢或甲基。

合适的 l 是 0 或 2, 并且优选的是 2。

当 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> 至 R<sup>11</sup> 中 1 个或多个是取代的 C<sub>1-6</sub>烷基时, 或包括 C<sub>1-6</sub>烷基时, 这些取代基可以是相同的或不同的, 并各自选自羟基, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, COR<sup>12</sup>, 氟基, CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, N<sup>+</sup>R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, 其中 R<sup>12</sup> 至 R<sup>15</sup> 是相同的或不同的, 并各自选自氢或 C<sub>1-6</sub>烷基, 优选甲基。

通式 (I) 进一步优选的化合物是:

(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮-1, 1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-2-异丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

5 3,3-二乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

3,3-二乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮-1,1-二氧化物;

3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘;

10 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

3,3-二甲基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

3,3-二甲基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮-1,1-二氧化物;

3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘;

15 3,3-二甲基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

20 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物;

25 (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1,1-二氧化物;

3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1,1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫

氮杂草-8-醇-1,1-二氧化物;

3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-8-醇-1,1-二氧化物;

5 (±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物;

7-溴-3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-7,8-二醇-1,1-二氧化物;

10 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-7,8-二醇-1,1-二氧化物;

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1-一氧化物;

15 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1-一氧化物;

(±) 3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-8-醇-1-一氧化物;

3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-8-醇-1-一氧化物;

20 (±) - 3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮;

(±) - 3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草;

25 (±) - 3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物;

(±) - 3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-羟基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物;

(±) - 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮;

(±) - 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;

(±) - 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;

5 (±) - 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物;

(±) - 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7, 8-二甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;

10 (±) - 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-7, 8-二醇-1, 1-二氧化物;

(±) - 7-溴-3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-4-酮;

(±) - 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物; 和

15 (±) - 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-7-醇-1, 1-二氧化物;

特别优选的化合物包括:

(±) - 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-8-醇-1, 1-二氧化物; 和

20 (±) - 3-正丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-羟基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-1, 1-二氧化物;

25 药物可以接受的盐特别适宜于在医学上应用, 因为相对于母体化合物即碱性化合物, 它们具有较高的水溶性。这些盐必须具有明确的药物可以接受的阴离子或阳离子。适合的药物可以接受的本发明的化合物的酸加合盐包括那些从无机酸衍生来的盐, 例如从氯化氢, 溴化氢, 磷酸, 偏磷酸, 硝酸, 磺酸和硫酸衍生的盐, 以及从有机酸衍生来的盐, 例如从乙酸, 苯磺酸, 苯甲酸, 柠檬酸, 乙磺酸, 反式丁烯二酸, 葡糖酸, 乙醇酸, isothionic acid, 乳酸, 乳糖酸, 顺式丁烯二酸, 羟基丁二酸, 甲磺酸, 丁二酸, 对甲苯磺酸, 2, 3-二羟基丁二酸和三氟乙酸衍生来的

盐。盐酸盐特别适合于医学目标。合适的药物可以接受的碱的盐包括铵盐；碱金属盐，如钠盐和钾盐；碱土金属盐，例如镁盐和钙盐。具有非药物可以接受的阴离子盐作为制备或纯化药物可以接受的盐的有用中间体和/或作为非治疗应用，例如用于体外，仍属于本发明的范围。

5 “通式(I)的化合物”，“本发明的化合物”，“根据本发明的化合物”等的任何含义都是指上面描述的通式(I)的化合物加上它们的盐，它们的溶剂化物和上面定义的有生理功能的衍生物。

这里使用的“生理功能衍生物”术语是指任何生理上可以接受的本发明的化合物的衍生物，例如，一种酯，当给哺乳动物（如人）服用该酯  
10 时，可能直接或间接提供这类化合物或它们的活性代谢物。

本发明的另一个方面是本发明的化合物的前药。这些前药可能在体内代谢生成相应的本发明的化合物，这些前药从它自身的实情上看可以有活性，也可以没有活性。

本发明的化合物还可以不同的多形态的形式存在，例如，以非晶形和  
15 晶形的多形态形式存在。本发明的化合物的所有多形态的形式都属于本发明的范围，也是本发明的另一方面。

只要不作说明，这里使用的的术语“烷基”就是指一价的直链或支链基。类似地，只要不作说明，术语“环烷基”和“螺环烷基”是分别指二价环基和二价螺环基。术语“烷氧基”是指通过氧原子连接到母体分子  
20 子残基上的一价直链或支链基。术语“芳基”是指一价的单环，双环或三环芳环。术语“杂芳基”是指一价的含有一个或多个杂原子（如氮、氧、硫）的单环，双环或三环芳环。术语“苯烷氧基”是指与二价  $C_{1-6}$  亚烷基相连的一价苯基，该二价  $C_{1-6}$  亚烷基本身通过氧原子与母体分子残基相连。术语“卤素”是指氟、氯、溴、或碘。

25 在通式(I)的化合物的存在形式中，定位于  $-C(R^1)(R^2)-$  和  $-C(R^6)(R^7)-$  中的碳可以是手性碳。在本发明的范围内包括每种可能的本质上不含其它光学异构体的光学异构体，即其它光学异构体的量应少于 5%，包括一种或多种光学异构体按任何比例的混合物，包括外消旋体混合物。

如果  $-C(R^1)(R^2)-$  和  $-C(R^6)(R^7)-$  的绝对构型尚未确定，那么本发明的化

合物就按  $R^1/R^2$  和  $R^6/R^7$  取代基的相对位置定义。其中大取代基，即两个较大质量的取代基处在硫氮杂萘环的同一侧的化合物这里指定为“顺式”，两个较大取代基处在硫氮杂萘环异侧的化合物称为“反式”。对专业人员来说应当是明显的，即本发明的“顺式”和“反式”两种化合物各自可以以按照偏振光通过化合物的样品时偏振光平面偏转的方向各自记作“（+）”或“（-）”的两种对映异构体存在。其中各对映异构体尚未拆分的本发明的顺式或反式化合物用前缀“（+ -）”指定。

本发明还进一步提供了：

10 (a) 通式 (I) 的化合物和它们的药物上可以接受的盐，溶剂化物及生理功能衍生物用作治疗剂，尤其是在临床的预防和治疗中用作胆酸摄入抑制剂，例如预防和治理高血脂症和相关的疾病例如动脉粥样硬化；

(b) 含通式 (I) 的化合物或一种它们的药物上可以接受的盐，溶剂化物或生理功能衍生物的药物组合物，该组合物至少含一种药物上可以接受的载体，以及随意地含一种或多种其它生理活性剂；

15 (c) 使用通式 (I) 的化合物或它们的药物上可以接受的盐、溶剂化物或生理功能衍生物制备在临床预防和治理中作为胆酸摄入抑制剂的药物，例如制备预防和治理高血脂症以及相关的疾病例如动脉粥样硬化的药物；

20 (d) 一种抑制哺乳动物例如人从肠胃道吸收胆酸的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效量的一种抑制胆酸吸收的通式 (I) 的化合物或它们的药物上可以接受的盐，溶剂化物或生理功能衍生物；

(e) 降低哺乳动物例如人的血浆或血清中 LDL 胆固醇浓度的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效量的降低胆固醇的通式 (I) 的化合物，或它们的药物上可以接受的盐，溶剂化物或生理功能衍生物；

25 (f) 降低哺乳动物例如人的血浆或血清中胆固醇和胆固醇酯浓度的方法，该方法包括给哺乳动物服用有效量的降低胆固醇和胆固醇酯的通式 (I) 的化合物，或它们的药物上可以接受的盐，溶剂化物或生理功能衍生物；

(g) 增加哺乳动物例如人的胆酸粪便排泄的方法，该方法包括给哺乳



动物服用有效量的增加胆酸粪便排泄的通式 (I) 的化合物或它们的药物上可以接受的盐, 溶剂化物或生理功能衍生物;

5 (h) 用胆酸摄入抑制剂在临床上预防或治疗哺乳动物例如人的疾病的方法, 例如预防或治疗高血脂症和相关的动脉粥样硬化疾病, 该方法包括给哺乳动物服用有效治疗量的通式 (I) 的化合物或它们的药物上可以接受的盐, 溶剂化物或生理功能衍生物;

10 (i) 降低哺乳动物例如人与冠心病相关的意外事件发病率的方法, 该方法包括给哺乳动物服用有效量的降低冠心病相关意外事件发病率的通式 (I) 的化合物或它们的药物上可以接受的盐, 溶剂化物或生理功能衍生物;

(j) 降低哺乳动物例如人的血浆或血清胆固醇浓度的方法, 该方法包括给哺乳动物服用有效量的降低胆固醇的通式 (I) 的化合物;

(k) 制备通式 (I) 的化合物 (包括这里定义的它们的盐, 溶剂化物和生理功能衍生物) 的方法;

15 (l) 制备通式 (I) 的化合物的新的化学中间体; 和

(m) 后面描述的合成实施例 1 - 27 的化合物。

20 达到期待的生理效应所需的通式 (I) 的化合物的量当然取决于一系列因素, 例如取决于选择的特定化合物, 采取的法, 给药方式以及患者的病情, 一般情况下, 每天每公斤体重的剂量范围为 0.001mg-100mg (典型的是 0.01mg-50mg), 例如 0.01-10mg/kg/日。这样, 口服的单位剂型, 例如片剂或胶囊可以含例如 0.1-100mg, 典型地含 0.1-10mg, 最好含 0.1-5mg。使用它们的药物上可以接受的盐时, 上面给出的重量是指从盐中衍生出的苯并硫氮杂萘离子的重量。

25 为预防或治疗上面指出的疾病, 虽然可以单独使用通式 (I) 的化合物, 但最好是通式 (I) 的化合物与一种可以接受的载体一道以药物组合物的形式使用。从与组合物的其它辅料可比的意义上说, 这类载体当然必须是可以接受的, 而且对患者必须无害。载体可以是固体或液体, 或两种同时使用, 最好与化合物作为单位剂型组合物配方, 例如作为片剂配方, 该片剂可以含有活性化合物 (按重量计) 的 0.05%-95% 载体。其它药

理活性化合物，包括通式(I)的其它化合物亦可存在。可以使用本质上由混合化合物构成的任何以已知制剂技术制备本发明的药物组合物。

5 虽然在任何给定的条件下最适合的给药途径将取决于治疗的疾病的性质和严重程度，取决于使用的通式(I)特定的化合物的性质，但本发明的药物组合物包括适于口服，直肠，局部，口腔（例如舌下）和非肠道（例如皮下，肌肉，真皮内或静脉）给药的组合物。肠溶包衣和肠溶包衣控释剂型也包括在本发明的范围内。适宜的肠溶包衣包括醋酸-邻苯二甲酸纤维素，聚醋酸-邻苯二甲酸乙烯酯，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子型共聚物。适宜的肠溶包衣和  
10 肠溶包衣控释剂型包括片剂和胶囊。

适于口服给药的药物组合物可以是分离的剂型，例如胶囊剂，扁囊剂，锭剂，或片剂，各含预定量的通式(I)的化合物；可以是粉剂或颗粒剂；可以是溶液剂或水性或非水性液体的悬浮液；或为水包油或油包水的乳浊液。正如指出的那样，这类组合物可以按照任何适宜的制剂方法  
15 制备，包括将活性化合物与载体（可以由一种或多种附加成分构成）联合的步骤。一般来说，制备组合物时，将活性化合物与液体或精细粉碎的固体载体或同时与二者均匀地紧密地混合，必要时然后将产品成形。例如制备片剂时，可以将化合物的粉末或颗粒随意与一种或多种辅加成分经压或模印制备。压片可以使用适宜的压片机将自由流动型的化  
20 合物例如粉末或颗粒随意与黏合剂，润滑剂，惰性稀释剂和/或表面活性剂/分散剂混合压片。模印片可以使用适宜的模印机将粉状化合物用惰性液体稀释剂湿润后进行模印。可以按照相同的方式并加羟丙基甲基纤维素制备控释片。

制备肠溶包衣片时可以将片剂用肠溶高聚物，例如用醋酸-邻苯二甲酸纤维素，聚醋酸-邻苯二甲酸乙烯酯，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或  
25 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子型共聚物(Eudragit L™)包衣。除Eudragit L外，这些高聚物还应包括10%（按使用的高聚物的重量计）的增塑剂，以便防止在使用或保存中发生裂膜。适宜的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯，柠檬酸三丁酯和甘油三醋酸酯。

制备肠溶包衣控释片时，可以用肠溶高聚物，例如用醋酸-邻苯二甲酸纤维素，聚醋酸-邻苯二甲酸乙烯酯，邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素或甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子型共聚物 (Eudragit L) 将控释片包衣。除 Eudragit L 外，这些高聚物还应包括 10% (按使用的高聚物的重量计) 的增塑剂，以便防止在使用或保存中发生裂膜。适宜的增塑剂包括邻苯二甲酸二乙酯，柠檬酸三丁酯和甘油三醋酸酯。

制备胶囊时，可以通过将通式 (I) 的化合物与例如硬脂酸镁，非胶凝性淀粉，淀粉乙醇酸钠，和/或硬脂酸镁混合，生成的混合物装入分成两部分的硬质明胶胶囊。

10 制备控释的胶囊组合物时，可将通式 (I) 的化合物与例如微晶纤维素和/或乳糖混合，用挤压器挤压，然后将挤压物进行球状化并干燥。干丸用控释膜包衣，例如用乙基纤维素包衣，然后装入分成两部分的硬质明胶胶囊。

15 制备肠溶胶囊组合物时，可将通式 (I) 的化合物与例如微晶纤维素和/或乳糖混合，用挤压器挤压，然后将挤压物进行球状化并干燥。干丸用肠溶膜包衣，例如用含增塑剂例如邻苯二甲酸二乙酯的醋酸-邻苯二甲酸纤维素包衣，然后装入分成两部分的硬质明胶胶囊。

20 适合于口腔 (舌下) 给药的药物组合物包括含存在于芳香基质中的通式 (I) 的化合物的锭剂和存在于明胶和甘油或蔗糖和金合欢胶一类惰性基质中的芳香薰剂。

适合于肠道外给药的药物组合物适宜地包括由通式 (I) 的化合物制备的灭菌水剂最好是与患者的血液等渗的灭菌水剂。虽然皮下给药，肌肉给药或真皮内注射也有效，但最好是静脉给药。制备这类剂型时，可以适宜地将化合物与水混合，得到的溶液然后进行灭菌并配成与血液等渗。

25 本发明的可以注射的组合物按重量计算一般含 0.1-5% 的活性化合物。

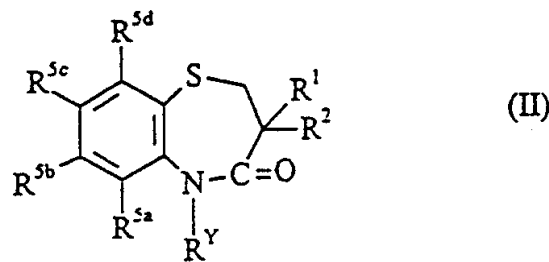
适合于直肠给药的药物组合物最好以单剂量的栓剂存在。制备时可将通式 (I) 的化合物与一种或多种适宜的固体载体混合，例如与可可油混合，然后将得到的混合物成形。

也可能透皮给药。适合于透皮给药的药物组合物可以作为适宜于长期

与患者的表皮紧密接触的分离的药胶存在。这类药膏适当地含有存在于  
随意缓冲的水溶液中的活性化合物，并溶解和/或分散于一种粘附物或分  
散到一种高聚物中。活性化合物的适宜的浓度为大约 1 % 至 35 %，最好  
是大约 3 % 至 15 %。作为一种特殊的可能性，活性化合物可以通过电荷  
5 转移或电离子透入从药膏中释放，例如见于 Pharmaceutical  
Research, 3(6), 318(1986)。

通式(I)的化合物可以按照专业人员熟知的方法制备或按照与文献类  
似的方法制备。

例如其中  $l$  为 0， $R^6$  和  $R^7$  为氢， $X$  为  $CH_2$  的通式(I)的化合物可以通过  
10 将通式(II)的化合物的羰基还原来制备，



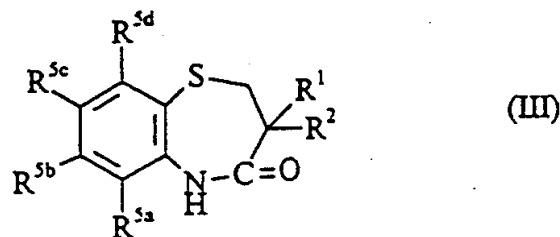
15

其中  $R^1$ ， $R^2$ ， $R^4$ ，和  $R^{5a, b, c, d}$  的定义同前，还原剂为例如氢化铝 ( $AlH_3$ )，  
氢化二异丁基铝 (DIBAL) 或硼烷 ( $BH_3$ )，还原反应在适宜的有机溶剂中例如  
20 在 THF 中进行。

这里按前面定义的通式(II)的化合物是新化合物，并构成了本发明的  
另一个方面。

通式 III 的化合物在碱存在下，例如在碳酸钾 ( $K_2CO_3$ ) 的存在下，并随  
意地在碘化铜 ( $CuI$ ) 一类的催化剂存在下与适宜的  $R^4-Z$  反应，其中  $R^4$  的定  
25 义同前， $Z$  为适宜的离去基，例如为卤素可制备通式(II)的化合物

5



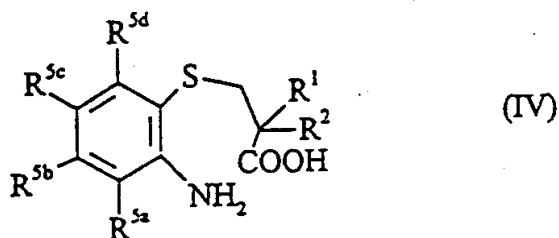
在通式(III)中, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 和 R<sup>5a, b, c, d</sup>的定义同前。R<sup>4</sup>-Z 一般可买到或者可以按文献中的已知方法制备或者专业人员容易得到。

10

这里按前面定义通式 III 的化合物为新化合物, 并构成了本发明的另一个方面。

通式(IV)的化合物与酸反应, 例如与甲苯磺酸(tosic acid)一类的有机酸反应进行环化可制得通式(III)的化合物, 反应温度最好是高温, 例如为 255°C。

15

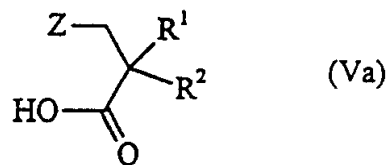
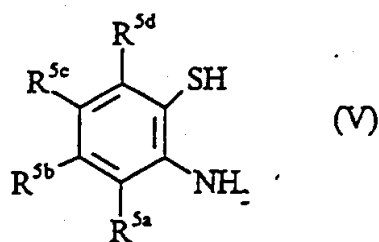


20

通式(IV)中, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 和 R<sup>5a, b, c, d</sup>的定义同前。

通式(V)的化合物与通式(Va)的化合物在三乙胺或吡咯烷一类的有机碱存在下反应可制得通式(IV)的化合物, 在通式(V)和(Va)中,

25

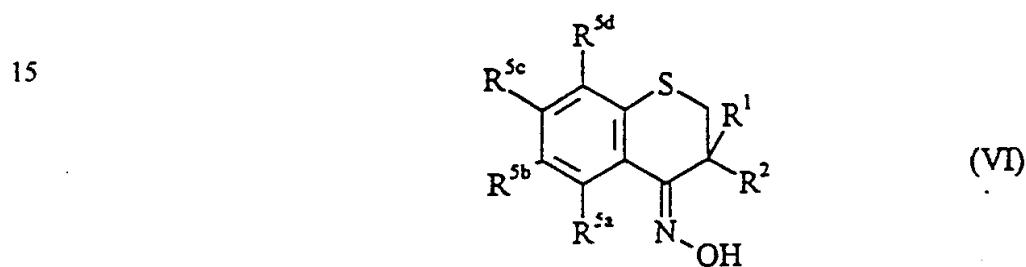


$R^1$ ,  $R^2$ , 和  $R^{5a, b, c, d}$  的定义同前,  $Z$  为适宜的离去基, 例如为卤素。通式 (V) 和 (Va) 的化合物或可以买到, 或可按已知的方法制备, 或对于专业人员是容易得到的。

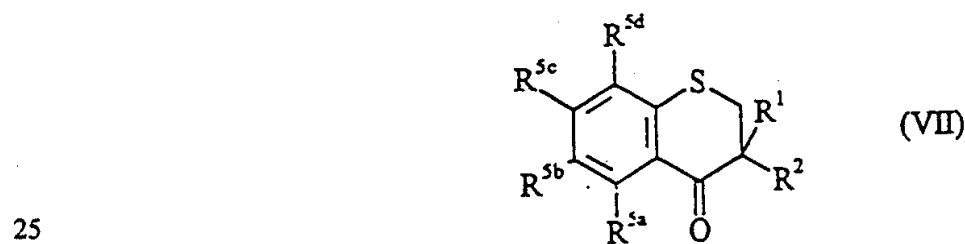
其中 1 为 1 或 2 的通式 (I) 的化合物, 可以由对应的其中 1 为 0 的通式 (I) 的化合物使用适宜的氧化剂, 例如使用过氧化氢, 有机过氧酸, Oxone (过氧化单硫酸钾), 或四氧化钨 ( $OsO_4$ ) 将硫氧化制备。

其中  $R^6$  和/或  $R^7$  不为氢的通式 (I) 的化合物可以通过用碱, 例如用正丁基锂处理其中 1 为 1 或 2,  $R^6$  和  $R^7$  为氢的对应的通式 (I) 的化合物, 然后与适宜的  $R^6-Z$  或  $R^7-Z$  反应制备, 其中这里定义的  $R^6$  和  $R^7$  不为氢, 这里的定义的  $Z$  为适宜的离去基。

另外, 通式 (VI) 的化合物与酸反应, 例如与多磷酸在高温下反应, 例如在  $120^\circ C$  反应, 可以制备通式 (III) 的化合物, 在通式 (VI) 中,  $R^1$ ,  $R^2$ , 和  $R^{5a, b, c, d}$  的定义同前。



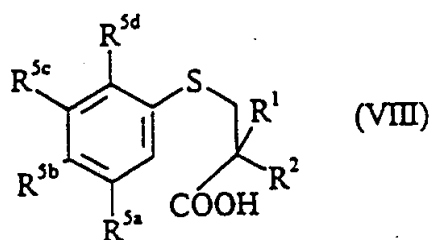
20 通式 (VII) 的化合物与羟胺 ( $NH_2OH$ ) 反应可以制备通式 (VI) 的化合物,



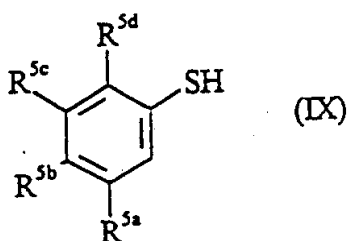
在通式 (VII) 中,  $R^1$ ,  $R^2$ , 和  $R^{5a, b, c, d}$  的定义同前。

通式 (VIII) 的化合物在酸存在下例如在硫酸 ( $H_2SO_4$ ) 存在下环化可以制备通式 (VII) 的化合物, 在通式 (VIII) 中,  $R^1$ ,  $R^2$ , 和  $R^{5a, b, c, d}$  的定义

同前。



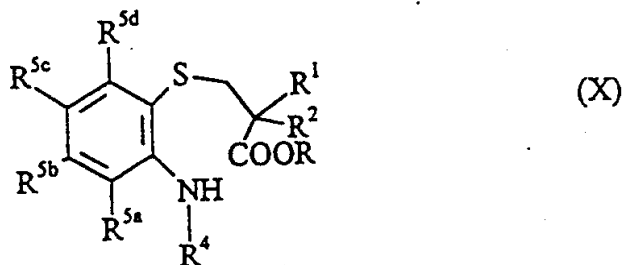
通式 (IX) 的化合物与通式 (VI) 的化合物按照类似于前面描述的制备通式 (IV) 的化合物的方法进行反应制备通式 (VIII) 的化合物



15 在通式 (IX) 中,  $R^{5a, b, c, d}$  的定义同前。

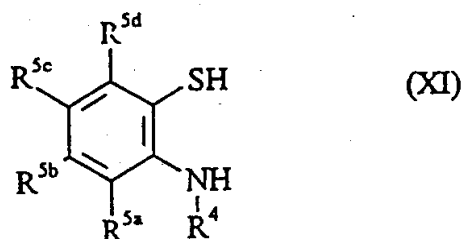
通式 (IX) 的化合物或者可以买到, 或者可按照已知方法制备, 或者专业人员容易得到。

20 另外, 通式 (II) 的化合物通过通式 (X) 的化合物在例如甲苯磺酸 (tosic acid) 一类的有机酸存在下环化制备, 在通式 (X) 中,  $R^1, R^2, R^4$  和  $R^{5a, b, c, d}$  的定义同前。



由通式 (XI) 的化合物与通式 (Va) 的化合物按类似于制备通式 (IV) 的化合物的方法可以制得通式 (X) 的化合物, 在通式 (XI) 中,  $R^4$  和  $R^{5a, b, c, d}$

的定义同前。



通式 (XI) 的化合物可按照已知方法制备, 例如按照 H. Gilman 和 J. Dietrich 发明的方法制备, 见于 J, Am. Chem. Soc., 80, 380-383 (1958).

其中 X 为 C=O 的通式 (I) 的化合物可以按前面描述的制备通式 (II) 的化合物的方法制备。

其中 X 为 C=S 的通式 (I) 的化合物可以由对应的其中 X 为 C=O 的通式 (I) 的化合物通过用 Lawesson's 试剂 (2, 4-双 (4-甲氧苯基)-1, 3-二硫代-2, 4-diphosphetane-2, 4-二硫醚) 将 C=O 残基转化制得。

本质上不含别的光学异构体的通式 (I) 的化合物或者通过手性合成, 例如使用适宜的手性原料例如通式 (Va) 的手性化合物进行合成, 或通过拆分非手性合成得到的产物来制备, 例如通过手性 HPLC 分离, 通过酶拆分, 或用手性酸进行经典的拆分。

通式 (I) 的化合物或含碱性取代基的通式 (I) 的化合物与适宜的酸溶液反应, 例如与前面引述的酸反应, 可以随意有效地转化为对应的酸加合盐。含酸性取代基的通式 (I) 的化合物与适宜的碱溶液反应, 例如与氢氧化钠反应可以随意有效地转化为对应的碱盐。按照专业人员熟知的方法或化学文献中可以参考的方法, 通式 (I) 的化合物可随意转化为生理功能的衍生物, 例如转化为酯。

此外, 通过标准方法或专业人员从文献中可以找到的方法, 例如将羧基烷基化可将通式 (I) 的化合物转变为通式 (I) 的不同的化合物。

为更好地理解本发明, 给出下面的实施例对本发明进行解释, 但决不限本发明的范围。



### 一般方法.

用 300MHz 仪器测定  $^1\text{H NMR}$ 。MS 使用 LCMS 在大气压化学电离 (APCI) 条件下测定, 或由 Oneida Research Services, Inc 测定, 在化学电离 (CI) 条件下用甲烷作载气。元素分析由 Atlantic Microlab, Inc 测定。所有反应都在氮气保护下完成。TLC 板为 Whatman MK6F 硅胶 60 板, 而且在紫外灯下可见。用 EM Science silica Gel 60 (230-400 目) 进行柱层析。只要不加指明, 化学试剂都是购自 Aldrich Chemical CO, 而且不经纯化直接使用。溶剂为 Aldrich 的无水溶剂。

### 10 实施例 1

(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂萘-4-酮的制备

(a) (±)-2-((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基-乙基-己醇

往 60 % 的 NaH (7.5g, 187.2mmol) 与 400ml THF 的泥浆中分三次加 2-正丁基-2-乙基-1, 3-丙二醇 (30.0g, 187.2mmol), 搅拌 45 分钟。往得到的胶体中加叔丁基二甲基氯硅烷 (28.2g, 187.2mmol) 并搅拌 2 小时。蒸发除去溶剂, 残留物用水和乙醚分配, 乙醚层用碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤并浓缩。柱层析 (5 % 乙酸乙酯/石油醚) 得到无色油状物的标题化合物 (50.12g, 182.6mmol, 98%)。

20  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.19 (t, 1H); 3.29 (s, 2H); 3.13 (d, 2H); 1.15 (m, 8H); 0.84 (s, 9H); 0.83 (t, 3H); 0.73 (t, 3H); -0.01 (s, 6H). MS Da/e = 275 ( $\text{MH}^+$ )

$\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}$ : 计算值: C, 65.63; H, 12.48; 实测值: C, 65.87; H, 12.47.

25 (b) (±)-2-乙基-2-(羟甲基)-己酸

实施例 1(a) 的产物 (4.43g, 16.0mmol) 溶解在 16ml  $\text{CCl}_4$ , 16ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  和 24ml 水中, 往该溶液中加入  $\text{NaIO}_4$  (13.69g, 64mmol) 和  $\text{RuCl}_3$  (0.16g, 0.8mmol), 并搅拌 16 小时。该泥浆浓缩除去溶剂, 残留物用水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  分配, 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取三次, 有机相干燥, 浓缩。残留物溶解于 3ml

的 THF 中，加入 1M 的氯化四丁基铵的 THF 溶液 (1.75ml, 1.75mmol)，该溶液搅拌 1 小时。蒸发除去溶剂，得到的油状物用水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  分配。水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取三次，有机相干燥后浓缩。柱层析 (95 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /4%  $\text{MeOH}$ /0.5%水/0.5%醋酸) 得到油状产物 2.26g (13.0mmol, 81%)。

5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.95 (br s, 1H); 4.74 (br s, 1H); 3.42 (s, 2H); 1.53-1.03 (m, 8H); 0.84 (t, 3H); 0.73 (t, 3H). MS  $\text{Da/e} = 175$  ( $\text{MH}^+$ ) and 129 ( $\text{M} - \text{CO}_2\text{H}$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ , 计算值: C, 62.04; H, 10.41。实测值: C, 61.94; H, 10.44。

10 (c) (±)-2-(溴甲基)-2-乙基-己酸

实施例 1 (b) 的产物 (2.30g, 13.2mmol) 溶解在 48% 的 HBr (40ml) 中，回流 20 小时。冷却到室温后将溶液转移到分液漏斗中，用乙酸乙酯萃取三次，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后浓缩。在高真空下吸去痕量的 HBr 后得到标题化合物 (2.46g, 10.4mmol, 79%)。

15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.60 (s, 2H); 1.62-1.04 (m, 8H); 0.85 (t, 3H); 0.75 (t, 3H). MS  $\text{Da/e} = 157$  ( $\text{M} - \text{Br}$ ), 237 ( $\text{M}$ ), 238, 239 ( $\text{M} + 2$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$  计算值: C, 45.59; H, 7.23; Br, 33.70。实测值: C, 46.27; H, 7.17; Br, 32.94。

20 (d) (±)-2-(((2-氨基苯基)硫代)甲基)-2-乙基己酸

实施例 1 (c) 的产物 (0.52g, 2.19mmol) 溶解在 THF (4ml) 中，并加入 2-氨基硫代苯酚 (0.41g, 3.29mmol, 新蒸馏的) 和吡咯烷 (或三乙胺, 3.29mmol)，搅拌 48 小时。将反应混合物转移到分液漏斗中用水和氯仿分配，水层用氯仿萃取三次。柱层析 (30 % 乙酸乙酯的石油醚溶液) 得到标题化合物 (0.50g, 1.78mmol, 81%)。

25  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.40 (br s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 6.67 (d, 1H); 6.48 (t, 1H); 5.23 (br, s, 2H); 2.91 (s, 2H); 1.66-0.99 (m, 8H); 0.77 (t, 3H); 0.67 (t, 3H). MS  $\text{Da/e} = 282$  ( $\text{MH}^+$ ), 264 ( $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$ ), 236 ( $\text{M} - \text{CO}_2\text{H}$ ).

$C_{15}H_{23}NSO_2X$  (0.8 乙酸乙酯) 计算值: C, 62.12; H, 8.42; N, 3.98; S, 9.11. 实测值: C, 62.41; H, 8.28; N, 3.83; S, 8.91.

(e) (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮

5 实施例 1(d) 的产物 (0.66g, 2.35mmol) 和对甲苯磺酸 (0.15g, 0.79mmol) 溶解在十四烷 (30ml) 中, 回流 3 小时。冷却到室温后, 反应混合物直接装到硅胶柱上, 用 10% 乙酸乙酯/石油醚洗脱产品, 得到标题化合物 (0.44g, 167mmol, 71%)。 M.P. =

10 90.0 °C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 6.95 (t, 1H); 2.92 (s, 2H); 1.72-1.20 (m, 4H); 1.15 (m, 4H); 0.78 (m, 6H). MS Da/e = 264 (MH<sup>+</sup>).

$C_{15}H_{21}NSO$  计算值: C, 68.40; H, 8.40; N, 5.32; S, 12.17. 实测值: C, 68.25; H, 8.11; N, 5.29; S, 12.09.

15 (f) (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮

往实施例 1(e) 的产物 (4.07g, 15.45mmol) 的碘苯 (17ml, 154mmol) 的溶液中加入碘化铜 (0.28g, 1.5mmol) 和碳酸钾 (2.13g, 15.45mmol), 混合物回流 16 小时。反应混合物冷却后直接装硅胶柱, 用 5% 乙酸乙酯/石油醚洗脱得到标题化合物 (5.14g, 15.14mmol, 98% 收率)。

20 M.P. = 159.4 °C.  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.67-6.86 (m, 9H); 3.11 (s, 2H); 1.58-1.13 (m, 8H); 0.77 (m, 6H). MS Da/e = 340 (MH<sup>+</sup>).

$C_{21}H_{25}NSO$  计算值: C, 74.30; H, 7.42; N, 4.13; S, 9.44. 实测值: C, 74.11; H, 7.49; N, 4.03; S, 9.36.

25

实施例 2

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮-1,1-二氧化物的制备

实施例 1(f) 的产物 (0.95g, 2.80mmol) 的三氟乙酸 (9.5ml) 溶液在 0°C

加入 30 % 的过氧化氢 (1.60g, 14mmol) 搅拌 16 小时。溶液用碳酸钠溶液中和, 产品用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥后浓缩, 得到的油状物直接装上硅胶柱, 用 20 % 乙酸乙酯/石油醚洗脱产品, 得到标题化合物为白色粉末。 (0.96g, 2.58mmol, 92%)。

5 M.P. = 57.6 °C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94-7.06 (m, 9H); 3.73 (s, 2H); 1.72-0.98 (m, 8H); 0.77 (m, 6H). MS Da/e = 372 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NSO}_3$  计算值: C, 67.90; H, 6.78; N, 3.77; S, 8.63。实测值: C, 67.61; H, 6.92; N, 3.62; S, 8.57。

### 10 实施例 3

#### (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草的制备

在 0°C 下往  $\text{AlH}_3$  (44mmol, 用硫酸 (22mmol) 和  $\text{LiAlH}_4$  (44mmol) 原地产生的乙醚 (44ml) 溶液中加入实施例 1 (f) 的化合物 (5.00g, 14.60mmol) 的 THF (40ml) 溶液。将反应混合物升温到室温, 升温时间 2 小时, 并在室  
15 温下搅拌 15 小时, TLC (20 % 乙酸乙酯/石油醚) 显示反应完全。反应瓶冷至 0°C, 先滴加 30 份体积滴水/THF 1:2 溶液, 随后加 5ml 1M NaOH 破坏过量的  $\text{AlH}_3$ 。混合物转移到分液漏斗中, 用乙醚萃取三次, 合并乙醚萃取液, 干燥, 浓缩。柱层析 (石油醚) 得到标题化合物 (4.74g, 14.55mmol, 99%)。

20  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.26-6.69 (m, 9H); 3.67 (br s, 2H); 2.78 (m, 2H); 1.21-1.05 (m, 8H); 0.71 (m, 6H). MS Da/e = 325 ( $\text{M}^+$ ), 326 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NS}$  计算值: C, 77.49; H, 8.36; N, 4.30; S, 9.85。实测值: C, 77.51; H, 8.40; N, 4.31; S, 9.73。

25

### 实施例 4

#### (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物的制备

实施例 3 的化合物 (4.73g, 14.53mmol) 溶解在 100ml THF 和 23ml 叔

丁醇中，再加入 N-甲基-吗啉-N-氧化物 (5.1g, 43.6mmol) 和四氧化钨 [0.8mmol, 2.5%的 2-甲基-2-丙醇溶液 (重量百分比)]。混合物在室温搅拌 16 小时，然后加入 50 ml NaHCO<sub>3</sub> 溶液中和任何酸。混合物转移到分液漏斗中用乙酸乙酯萃取三次，有机相用连二亚硫酸钠和饱和食盐水洗涤，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后浓缩。柱层析 (10 % 乙酸乙酯/石油醚) 得到标题化合物 (4.76g, 13.3mmol, 92% 的收率)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87-6.81 (m, 9H); 3.72 (m, 2H); 3.33 (s, 2H); 1.55-0.97 (m, 8H); 0.69 (m, 6H). MS Da/e = 358 (MH<sup>+</sup>).

10 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NSO<sub>2</sub> 计算值: C, 70.55; H, 7.61; N, 3.92; S, 8.97. 实测值: C, 70.37; H, 7.59; N, 3.84; S, 9.07.

#### 实施例 5

15 (±)-3-正丁基-2-异丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物的制备

在 -78°C 将实施例 4 的化合物 (0.565g, 1.58mmol) 溶解在 10ml THF 中，再加入正丁基锂 (2.5M/THF, 1.74mmol)。在 -78°C 搅拌 20 分钟后滴加碘代-2-甲基丙烷 (1.3M/THF, 6.32mmol)。反应混合物恢复到 0°C 并搅拌 16 小时。加入饱和食盐水 (10ml) 破坏过量的碱，产物用乙醚 (3x20ml) 萃取。乙醚萃取液干燥，浓缩，残留物上硅胶柱，用 10 % 乙酸乙酯/石油醚洗脱产品得到黄色油状物 (0.48g, 1.16mmol, 74%)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.89-6.80 (m, 9H); 3.30 (br m, 2H); 3.09 (br s, 1H); 1.88-0.63 (m, 23H). MS Da/e = 414 (MH<sup>+</sup>), 436 (M + Na). Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NSO<sub>2</sub>: C, 72.60; H, 8.53; N, 3.39; S, 7.75. Found: C, 72.39; H, 8.56; N, 3.27; S, 7.88.

25 C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>NSO<sub>2</sub> 计算值: C, 72.60; H, 8.53; N, 3.39; S, 7.75. 实测值: C, 72.39; H, 8.56; N, 3.27; S, 7.88.

#### 实施例 6

3,3-二乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮的制备

(a) 2-((叔丁基二甲基硅)氧基)甲基-2-乙基丁醇

根据实施例 1 (a) 的方法从 2, 2-二乙基-1, 3-丙二醇制得标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.20 (t, 1H); 3.29 (s, 2H); 3.14 (d, 2H); 1.13 (q, 4H); 0.84 (s, 9H); 0.73 (t, 6H); 0.73 (t, 3H); -0.01 (s, 6H). MS Da/e = 247 (MH<sup>+</sup>).

$\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$  计算值: C, 63.35; H, 12.26. 实测值: C, 63.27; H, 12.25.

(b) 2-乙基-2-(羟甲基)-丁酸

用实施例 1 (b) 的方法从实施例 6 (a) 的产物 (41.28g, 189mmol) 制备标题化合物 (24.4g, 167mmol, 88%收率)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.42 (s, 2H); 1.89 (s, 1H); 1.44 (q, 4H); 0.73 (t, 6H). MS Da/e = 147 (MH<sup>+</sup>).

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3 \times 0.3$  (乙酸) 计算值: C, 55.39; H, 9.33. 实测值: C, 55.38; H, 9.17.

(c) 2-(溴甲基)-2-乙基-丁酸

根据实施例 1 (c) 的方法从实施例 6 (b) 的产物 (22.2g, 151mmol) 制备标题化合物, 减压除去 HBr 后得到 10B (19.8g, 94.7mmol, 63%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.60 (s, 2H); 1.58 (q, 4H); 0.75 (t, 3H). MS Da/e = 209 (M), 211 (M+2).

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$  计算值: C, 40.21; H, 6.27, Br, 38.21. 实测值: C, 40.92; H, 6.38, Br, 37.17.

(d) 2-(((2-氨基苯基)硫代)甲基)-2-乙基丁酸

根据实施例 1 (d) 的方法从实施例 6 (c) 的化合物 (19.7g, 94mmol) 制得标题化合物, 柱层析得到产物 (9.77g, 40mmol, 43%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.24 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 6.69 (d, 1H); 6.49 (t, 1H); 2.91 (s, 2H); 1.60 (q, 4H); 0.68 (t, 3H). MS Da/e = 254 (MH<sup>+</sup>).

$C_{13}H_{19}NSO_2$  计算值: C, 61.62; H, 7.57; N, 5.52; S, 12.65。实测值:  
C, 61.34; H, 7.62; N, 5.33; S, 12.40。

5 (e) 3, 3-二乙基-2, 3-二氢-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮

按照实施例 1(e) 的方法, 用实施例 6(d) 的产物 (9.7g, 38mmol) 热关环制备标题化合物。经柱层析 (50% 乙酸乙酯/石油醚) 得标题化合物 (6.22g, 26.4mmol, 70% 的收率)。

10  $^1H$   
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.73 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.10 (d, 1H); 6.97 (t, 1H);  
2.92 (s, 2H); 1.71-1.48 (m, 4H); 0.76 (m, 6H). MS Da/e = 236 ( $MH^+$ ).

$C_{13}H_{17}NSO$  计算值: C, 66.34; H, 7.28; N, 5.95; S, 13.67。实测值:  
C, 66.34; H, 7.37; N, 5.96; S, 13.58。

15 (f) 3, 3-二乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮

按照实施例 1(f) 的方法, 实施例 6(e) 的化合物 (5.40g, 23mmol) N-苯基化后经柱层析得标题化合物 (7.04g, 22.6mmol, 99% 的收率)。

20 M.P. = 86.4 °C.  $^1H$  NMR  
(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.66-6.87 (m, 9H); 3.09 (s, 2H); 1.45 (m, 4H); 0.76 (m, 6H). MS Da/e =  
312 ( $MH^+$ ).

$C_{19}H_{21}NSO$  计算值: C, 73.21; H, 6.79; N, 4.49; S, 10.29。实测值:  
C, 73.36; H, 6.90; N, 4.49; S, 10.42。

25 实施例 7

3, 3-二乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮-1, 1-二氧化物的制备

按照实施例 2 的方法, 实施例 6(f) 的化合物 (2.00g, 6.4mmol) 氧化成砒后经柱层析 (50% 乙酸乙酯/石油醚) 得标题化合物 (1.92g, 5.59mmol,

88%的收率)。

M.P.

= 163.0-165.6 °C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94-7.07 (m, 9H); 3.72 (s, 2H); 1.80-1.22 (br m, 4H); 0.76 (m, 6H). MS Da/e = 344 ( $\text{MH}^+$ ), 366 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ )

5  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NSO}_3$  计算值: C, 66.44; H, 6.16; N, 4.07; S, 9.33. 实测值: C, 66.22; H, 6.21; N, 4.06; S, 9.42.

### 实施例 8

#### 3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草的制备

10 按照实施例 3 的方法, 实施例 6(f) 的化合物 (2.43g, 7.80mmol) 还原后经柱层析 (20% 乙酸乙酯/石油醚) 得标题化合物 (2.01g, 6.76mmol, 87% 的收率)。

$^1\text{H}$

15 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.29-6.71 (m, 9H); 3.65 (br s, 2H); 2.77 (s, 2H); 1.36-1.15 (m, 4H); 0.67 (m, 6H). MS Da/e = 298 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NS}$  计算值: C, 76.71; H, 7.79; N, 4.70; S, 10.77. 实测值: C, 76.64; H, 7.82; N, 4.69; S, 10.72.

### 实施例 9

20 3, 3-二乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-1, 1-二氧化物的制备

按照实施例 4 的方法, 实施例 8 的化合物 (0.53g, 1.80mmol) 氧化后经柱层析 (50% 乙酸乙酯/石油醚) 得标题化合物 (0.55g, 1.67mmol, 93% 的收率) 为黄色固体。

M.P. =

25 128.0-130.2 °C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.88-6.84 (m, 9H); 3.73 (br s, 2H); 3.32 (s, 2H); 1.55-1.30 (m, 4H); 0.68 (m, 6H). MS Da/e = 330 ( $\text{MH}^+$ ), 352 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NSO}_2$  计算值: C, 69.27; H, 7.04; N, 4.25; S, 9.73. 实测值: C, 69.06; H, 7.16; N, 4.16; S, 9.56.



## 实施例 10

### 3, 3-二甲基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮的制备

#### 5 (a) 溴代新戊酸

用实施例 1(c) 的方法, 从羟基新戊酸(美国 TCI, 50.0g, 423mmol) 制备标题化合物, 在高真空下除去 HBr 后得产物(66.42g, 367mmol, 87% 的收率)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.3 (br s):

10 3.57 (s, 2H); 1.19 (s, 6H). MS Da/e = 181 (M), 183 (M + 2).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}$  计算值: C, 33.17; H, 5.01; Br, 44.13。实测值: C, 34.07; H, 5.08; Br, 42.45。

#### 15 (b) 2-(((2-氨基苯基)硫代)甲基)-2-甲基丙酸

根据实施例 1(d) 的方法, 溴新戊酸(实施例 10(a)) (59.4g, 328mmol) 与 2-氨基硫代苯酚(41g, 328mmol, 新蒸馏) 反应, 经柱层析后得标题化合物(52.3g, 232mmol, 71%)

20  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.44 (br s, 1H); 7.22 (d, 1H); 6.99 (t, 1H); 6.63 (d, 1H); 6.47 (t, 1H); 5.27 (br s, 2H); 2.88 (s, 2H); 1.14 (s, 6H). MS Da/e = 226 ( $\text{MH}^+$ ), 208 (M -  $\text{H}_2\text{O}$ ), 180 (M -  $\text{CO}_2$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSO}_2$  计算值: C, 58.64; H, 6.71; N, 6.22; S, 14.23。实测值: C, 58.41; H, 6.78; N, 6.13; S, 14.29。

25

#### (c) 3, 3-二甲基-2, 3-二氢-1, 5-苯并硫氮杂草-4(5H)-酮

按照实施例 1(e) 的方法, 实施例 10(b) 的化合物(33.4g, 148mmol) 热关环制备标题化合物, 经柱层析(25% 乙酸乙酯/石油醚) 得标题化合物(25.39g, 122mmol, 83% 的收率)。

M.P. =

112.6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 7.11 (d, 1H); 6.96 (t, 1H); 2.95 (s, 2H); 1.18 (s, 6H). MS Da/e = 208 ( $\text{MH}^+$ ).

5  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NSO}$  计算值: C, 63.74; H, 6.32; N, 6.76; S, 15.47. 实测值:  
C, 63.94; H, 6.37; N, 6.56; S, 15.28.

#### (d) 3, 3-二甲基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮

按照实施例 1 (f) 的方法, 实施例 10 (c) 的化合物 (22.0g, 106mmol) N-苯基化后经柱层析得标题化合物 (28.69g, 101mmol, 96% 的收率).

10 M.P. = 103.8 °C.  $^1\text{H}$   
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.68-6.88 (m, 9H); 3.19 (s, 2H); 1.05 (s, 6H). MS Da/e = 284  
( $\text{MH}^+$ ), 306 (M +  $\text{Na}^+$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NSO}$  计算值: C, 72.05; H, 6.05; N, 4.94; S, 11.31. 实测值:  
C, 71.85; H, 6.13; N, 4.85; S, 11.26.

15

#### 实施例 11

#### 3, 3-二甲基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮-1, 1-二氧化物的制备

20 按照实施例 2 的方法, 实施例 10 (d) 的化合物 (8.69g, 30.7mmol) 氧化后经柱层析, 烘箱干燥, 得白色粉末样产物 (8.80g, 27.9mmol, 91% 的收率).

M.P. = 140.8 °C.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95-7.04 (m, 9H); 3.81 (s, 2H); 1.10 (s, 6H). MS Da/e = 316  
( $\text{MH}^+$ ), 338 (M +  $\text{Na}^+$ ).

25  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NSO}_3 \cdot x$  (0.5 水) 计算值: C, 62.94; H, 5.59; N, 4.32; S, 9.88.  
实测值: C, 62.98; H, 5.28; N, 4.26; S, 9.68.

#### 实施例 12

#### 3, 3-二甲基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草的制备

按照实施例 3 的方法, 实施例 11 的化合物 (8.88g, 31.05mmol) 还原后得到的产物经柱层析 (5% 乙酸乙酯/石油醚) 得黄色油状物 (8.02g, 29.77mmol, 96% 的收率)。

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.44-6.68 (m, 9H); 3.31 (br s, 2H); 2.65 (s, 2H); 0.93 (s, 6H). MS Da/e = 270 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NS}$  计算值: C, 75.79; H, 7.11; N, 5.20; S, 11.90. 实测值: C, 75.82; H, 7.06; N, 5.28; S, 11.86.

### 10 实施例 13

2, 3, 4, 5-四氢-3, 3-二甲基-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-1, 1-二氧化物的制备

按照实施例 4 的方法, 实施例 12 的化合物 (5.66g, 21.01mmol) 氧化后经柱层析 (20% 乙酸乙酯/石油醚) 得白色粉末 (5.56g, 18.45mmol, 88% 的收率)。

M.P. = 168.0-

168.6 °C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.92-6.83 (m, 9H); 3.66 (br s, 2H); 3.33 (s, 2H); 1.03 (s, 6H). MS Da/e = 302 ( $\text{MH}^+$ ), 324 ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ).

20  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NSO}_2$  计算值: C, 67.75; H, 6.35; N, 4.65; S, 10.65. 实测值: C, 67.85; H, 6.44; N, 4.68; S, 10.71.

### 实施例 14

(±)-3-正丁基-3-乙基-2, 3-二氢-5-苯基-1, 5-苯并硫氮杂草-4-酮的另一种制备方法

#### 25 (a) 2-苯胺基苯硫醇

根据 H. Gilman and J. Dietrich, J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) pp. 380-383 中的方法制备标题化合物。往吩噻嗪 (10.0g, 50.2mmol) 与 50ml THF 溶液中加入锂条 (2.0g, 288mmol), 加锂条时间为 45 分钟。混合物搅拌 1 小时以后, 吸去溶液中未反应的锂, 转至分液漏斗中用水和乙

醚分配，产物用 4N NaOH 萃取，从乙醚层收集未反应的吩噻嗪 (4.02g, 20mmol, 40%)。碱水溶液层中和至 pH4，用乙醚萃取 3 次，乙醚层干燥，浓缩，残留物层析纯化 (5% 乙酸乙酯/石油醚) 得标题化合物 (5.49g, 27.3mmol, 55% 的收率)。

5  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.65-6.74 (m, 9H). MS Da/e = 202 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$  计算值: C, 71.61; H, 5.51; N, 6.96; S, 15.93. 实测值: C, 71.66; H, 5.46; N, 6.92; S, 15.90.

10 (b)  $(\pm)$ -2-(((2-苯胺基苯基)硫代)甲基)-2-乙基己酸

根据实施例 1 (d) 的方法，通过实施例 14 (a) 的化合物 (3.06g, 15.2mmol) 与实施例 1 (c) 的化合物 (3.50g, 15.0mmol) 反应制备标题化合物。经柱层析 (50% 乙酸乙酯/石油醚) 得标题化合物 (3.70g, 10.4mmol, 70%)。

15  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.48 (br s, 1H); 7.46-6.83 (m, 9H); 3.01 (s, 2H); 1.55-1.03 (m, 8H); 0.73 (m, 6H). MS Da/e = 358 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NSO}_2$  计算值: C, 70.55; H, 7.61; N, 3.91; S, 8.96. 实测值: C, 70.61; H, 7.62; N, 3.85; S, 8.88.

20 (c)  $(\pm)$ -3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮

使用实施例 1 (e) 的方法进行实施例 14 (b) 化合物 (0.59g, 1.65mmol) 的关环反应，得到标题化合物 (0.17g, 0.51mmol, 31% 的收率)。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 与上面描述的实施例 1 (f) 的产物一致。

25 实施例 15

$(\pm)$ -3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮的制备

(a) 2-氨基-5-甲氧基硫代苯酚

2-氨基-6-甲氧基苯并噻唑(36g, 200mmol; Aldrich Chemical Co.) 和 400ml 30 % 的氢氧化钾水溶液回流 16 小时, 黑色溶液冷却至 0°C, 然后用 50 % 醋酸水溶液中中和至 pH 6 并搅拌 1 小时。过滤得到的浆状物, 从滤纸上收集产品并干燥(25.29g, 81%的收率)。

5

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.91-6.44 (m, 3H), 5.90 (br s, 2H), 3.52 (s, 3H). MS Da/e = 154 (M-H).

(b) (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-8-甲氧基-1,5-苯并硫氮杂草-4(5H)-酮

10 实施例 1 (c) 的化合物(25.1g, 105.8mmol) 溶解在 150ml 二甲基甲酰胺后加入实施例 15 (a) 的化合物(13.7g, 88.2mmol) 和 13ml 三乙胺。混合物搅拌过夜, 然后转移至装有 200ml 水的分液漏斗内。用 0.1N HCl 调 pH 至 4, 产物用 6x50ml 乙醚萃取, 合并萃取液, 干燥, 蒸发除去溶剂得到粘稠的油。该粘稠的油中加入 200ml 十四烷和 825mg 对甲苯磺酸, 混合物  
15 回流 1.5 小时。冷却反应混合物并装入硅胶柱中, 用 20 % 乙酸乙酯/石油醚洗脱得产品(15.15g, 59 % 的收率)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.51 (s, 1H); 7.96-6.81 (m, 3H); 3.70 (s, 3H); 2.94 (s, 2H); 1.71-1.39 (m, 4H); 1.19-1.13 (m, 4H); 0.79 (t, 3H); 0.74 (t, 3H). MS Da/e = 294 (MH<sup>+</sup>)

20  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NSO}_2$  计算值: C, 65.49; H, 7.90; N, 4.77; S, 10.93。实测值: C, 65.39; H, 7.94; N, 4.80; S, 10.85。

(c) (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮

25 用实施例 1 (f) 的方法, 实施例 15 (b) 的化合物(11.0g, 37.5mmol) 与碘苯反应得到产物(13.07g, 94 % 的收率)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.54-6.79 (m, 8H); 3.75 (s, 3H); 3.11 (s, 2H); 1.51-1.13 (m, 8H); 0.77 (m, 6H). MS Da/e = 370 (MH<sup>+</sup>).

$C_{22}H_{27}NSO_2 \cdot x0.75$  水计算值: C, 68.99; H, 7.50; N, 3.66; S, 8.35。实测值: C, 68.95; H, 7.14; N, 3.63; S, 8.25。

### 实施例 16

5 (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草的制备

用实施例 3 的方法, 实施例 15(c) 的化合物 (2.25g, 6.10mmol) 与  $AlH_3$  反应得到产物 (1.95g, 90% 的收率)。

10  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.11-6.65 (m, 8H); 3.70 (s, 3H); 3.51 (br s, 2H); 2.66 (s, 2H); 1.40-1.10 (m, 8H); 0.72 (m, 6H). MS Da/e = 356 ( $MH^+$ ).

$C_{22}H_{29}NSO$  计算值: C, 74.32; H, 8.22; N, 3.94; S, 9.02。实测值: C, 74.20; H, 8.16; N, 3.88; S, 8.95。

15

### 实施例 17

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物的制备

20 用类似实施例 4 的方法, 实施例 16 的化合物 (1.52g, 4.28mmol) 氧化成砒得到产物 (1.61g, 97% 的收率)。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.35-6.79 (m, 8H); 3.80 (s, 3H); 3.65 (br s, 2H); 3.26 (s, 2H); 1.51-1.02 (m, 8H); 0.73 (m, 6H). MS Da/e = 388 ( $MH^+$ ).

25  $C_{22}H_{29}NSO_3$  计算值: C, 68.18; H, 7.54; N, 3.61; S, 8.27。实测值: C, 68.13; H, 7.59; N, 3.57; S, 8.21。

### 实施例 18

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-羟基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物的制备

溴化铝 (1M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16mmol) 和乙硫醇 (7.4ml, 100mmol) 的混合物在 0°C 时加入实施例 17 化合物 (0.78g, 2.01mmol) 与 30ml 二氯甲烷的溶液。混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 然后加入 25ml 水, 产物用 3x20ml 二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱纯化, 产品 (0.74g, 98%) 用 35 % 乙酸乙酯/石油醚洗脱。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00 (s, 1H), 7.28-6.74 (m, 8H); 3.6 (br s, 2H); 3.21 (s, 2H); 1.55-1.02 (m, 8H); 0.73 (m, 6H). MS Da/e = 374 (MH<sup>+</sup>).

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NSO<sub>3</sub> x0.4 水计算值: C, 66.25; H, 7.36; N, 3.68; S, 8.42。实测值: C, 66.12; H, 7.37; N, 3.61; S, 8.30。

### 实施例 19

(±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3,-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮的制备

(a) (±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3,-二氢-8-甲氧基-1,5-苯并硫氮杂草-4(5H)-酮

实施例 15 (c) 的化合物 (5.59g, 19.05mmol) 的二氯甲烷 (120ml) 溶液在 0°C 时加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (6.78g, 38.10mmol) 搅拌 30 分钟, 反应混合物用水洗涤一次, 有机相干燥, 浓缩, 残留物装硅胶柱, 用 10 % 乙酸乙酯/石油醚洗脱产物 (6.60g, 93% 的收率)。

MP = 102.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.09 (s, 1H); 3.80 (s, 3H); 2.91 (s, 2H); 1.71-1.39 (m, 4H); 1.19-1.13 (m, 4H); 0.80 (t, 3H); 0.75 (t, 3H). MS Da/e = 372, 374 (MH<sup>+</sup>).

C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNSO<sub>2</sub> 计算值: C, 51.62; H, 5.96; N, 3.76; S, 8.61。实测值: C, 51.33; H, 5.87; N, 3.65; S, 8.44。

(b) (±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3,-二氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并

### 硫氮杂草-4-酮

实施例 19 (a) 的化合物 (6.60g, 17.7mmol) 溶于在 35ml 的溴苯中, 加入溴化铜 (500mg) 和碳酸钾 (2.5g), 混合物回流 20 小时。将反应混合物装硅胶柱, 用 10 % 乙酸乙酯/石油醚洗脱产物 (5.05g, 64% 的收率)。

M.P. = 131.0-

132.8 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.40-7.05 (m, 7H); 3.88 (s, 3H); 3.14 (s, 2H); 1.55-1.03 (m, 8H); 0.77 (m, 6H). MS Da/e = 448, 450 (MH<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>BrNSO<sub>2</sub> x0.3 水 计算值: C, 58.23; H, 5.91; N, 3.09; Br, 17.61。

实测值: C, 58.25; H, 5.96; N, 3.05; Br, 17.56。

### 实施例 20

(±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-1,1-二氧化物的制备

AlH<sub>3</sub> (29mmol, 从 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15.5mmol) 和 LiAlH<sub>4</sub> (29mmol)) 原地产生) 的乙醚 (29ml) 溶液在 0°C 加入实施例 19 (b) 的化合物 (4.38g, 9.77mmol) 的 THF (15ml) 溶液。反应混合物升温至室温, 历时 2 小时, 然后在室温搅拌 15 小时, TLC (20 % 乙酸乙酯/石油醚) 显示反应完全。反应瓶冷至 0°C, 先滴加 25ml H<sub>2</sub>O/THF (1:2), 随后加 5ml 1M NaOH 破坏过量的 AlH<sub>3</sub>。混合物转移至分液漏斗中用乙醚萃取 3 次。合并乙醚萃取液, 干燥, 浓缩, 柱层析 (5 % 乙酸乙酯/石油醚)。含有产品的馏分旋转蒸发, 所得到的油状物溶解在 50ml 四氢呋喃和叔丁醇中, 该溶液中加入四氧化钬 (2.5% 的 2-甲基-2-丙醇溶液 5.1ml) 和 N-甲基吗啉-N-氧化物 (2.7g, 22.9mmol), 混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后加入 50ml NaHCO<sub>3</sub> 溶液中和酸。混合物转移至分液漏斗中用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥 (NaSO<sub>4</sub>), 浓缩。经柱层析 (10 % 乙酸乙酯/石油醚) 得到产物 (3.41g, 7.30mmol, 75% 的收率)。

M.P. =

107.5-110.0 °C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.42-6.81 (m, 7H); 3.90 (s, 3H); 3.65 (s, 2H); 3.31 (s, 2H); 1.51-0.97 (m, 8H); 0.71 (m, 6H). MS Da/e = 466, 468 (MH<sup>+</sup>).



$C_{22}H_{28}BrNSO_3$  计算值: C, 56.65; H, 6.05; N, 3.00; S, 6.87。实测值:  
C, 56.80; H, 6.19; N, 3.01; S, 6.80。

### 实施例 21

5 (±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-8-醇-1,1-二氧化物的制备

用实施例 18 的方法, 实施例 20 的化合物 (3.19g, 6.84mmol) 去甲基化得到产物 (2.48g, 77% 收率)。

10  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.87 (br s, 1H), 7.46-6.82 (m, 7H); 3.62 (br s, 2H); 3.25 (s, 2H); 1.49-1.02 (m, 8H); 0.71 (m, 6H). MS Da/e = 452, 454 ( $MH^+$ ).

$C_{21}H_{26}BrNSO_3$  计算值: C, 56.75; H, 5.79; N, 3.10; S, 7.09。实测值:  
C, 55.79; H, 5.93; N, 3.15; S, 7.17。

### 15 实施例 22

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-8-醇-1,1-二氧化物的制备

实施例 21 的化合物 (0.50g, 1.10mmol) 溶于乙酸乙酯 (2.0ml) 中, 加入甲醇钠 (10ml, 25%, 重量比) 和溴化铜 (I) (57mg), 混合物回流 2 小时。  
20 反应混合物用 1N HCl 中和, 用 3x15ml 的乙醚萃取, 乙醚层干燥, 浓缩。残留物装硅胶柱, 用 20% 乙酸乙酯/石油醚洗脱产品 (0.44g, 99% 的收率)。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 7.26-6.52 (m, 7H); 3.60 (s, 5H); 1.53-1.02 (m, 8H); 0.71 (m, 6H). MS Da/e = 404 ( $MH^+$ ).

25  $C_{22}H_{29}NSO_4$  计算值: C, 65.48; H, 7.24; N, 3.47; S, 7.94。实测值: C, 65.41; H, 7.26; N, 3.53; S, 8.02。

### 实施例 23

(±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,5-苯并

### 硫氮杂草-1,1-二氧化物的制备

用实施例 22 的方法, 实施例 20 的化合物 (2.62g, 5.62mmol) 与甲醇钠反应得到产物 (1.95g, 83 % 的收率)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  7.30 (s, 1H); 7.21-6.79 (m, 5H); 6.52 (s, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.62 (br s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.20 (s, 2H); 1.53-0.98 (m, 8H); 0.73 (m, 6H). MS Da/e = 418 ( $\text{MH}^+$ )

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NSO}_4$  计算值: C, 66.16; H, 7.48; N, 3.35; S, 7.68. 实测值: C, 66.10; H, 7.50; N, 3.42; S, 7.74.

### 10 实施例 24

#### (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-7,8-二醇-1,1-二氧化物的制备

氢氧化钠 (60%, 0.19g, 4.79mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (20ml) 中, 加入乙硫醇 (0.35ml, 4.79mmol) 和实施例 23 的化合物 (0.50g, 1.19mmol)。反应混合物回流 3 小时, 然后加入饱和的醋酸胺水溶液 25ml, 调 pH 到 7, 用乙酸乙酯 (3x10ml) 萃取, 有机相干燥, 浓缩, 上硅胶柱, 产物用 50 % 乙酸乙酯/石油醚洗脱 (0.40g, 收率为 86 %).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.79 (br,

2H); 7.23 (s, 1H); 7.19-6.76 (m, 5H); 6.37 (s, 1H); 3.58 (br s, 2H); 3.11 (s, 2H); 1.50-0.98 (m, 8H); 0.72 (m, 6H). MS Da/e = 390 ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NSO}_4 \cdot 0.5$  水 计算值: C, 63.29; H, 7.08; N, 3.51; S, 8.05. 实测值: C, 63.47; H, 7.21; N, 3.36; S, 7.92.

### 实施例 25

#### 25 (±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-4-酮的制备

(a) (±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-1,5-苯并硫氮杂草-4(5H)-酮

实施例 1 (e) 的化合物 (8.28g, 31.1mmol) 溶解在 30ml 乙酸中, 室温下

滴加溴(1.75ml, 34.2mmol)搅拌18小时。反应混合物用水洗涤一次, 用2x20ml 乙醚萃取, 有机相干燥, 浓缩, 残留物上硅胶柱, 用50% 乙酸乙酯/石油醚洗脱产物(9.23g, 87%的收率)。

MP = 104.4 °C. <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.81 (s, 1H); 7.58 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.04 (d, 1H); 2.96 (s, 2H); 1.73-1.40 (m, 4H); 1.19-1.15 (m, 4H); 0.80 (t, 3H); 0.76 (t, 3H). MS Da/e = 342, 344 (MH<sup>+</sup>).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrNSO 计算值: C, 52.63; H, 5.89; N, 4.09; S, 9.37. 实测值: C, 52.76; H, 5.93; N, 4.17; S, 9.21.

#### (b) (±)-7-溴-3-正丁基-3-乙基-2,3-二氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-4-酮

用实施例1(f)的方法, 实施例25(a)的化合物(8.8g, 23.61mmol)与碘苯反应得产品(8.96g, 收率为91%), 该产品中7-溴化物与7-碘化物的比例是3:1. 用10当量LiBr和10mol%溴化铜(I)在DMF中回流18小时可以将7-碘化物完全转化为7-溴化物。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.84 (d, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.37-7.03 (m, 5H); 6.84 (d, 1H); 3.15 (s, 2H); 1.57-1.13 (m, 8H); 0.77 (m, 6H). MS Da/e = 418, 420 (MH<sup>+</sup>).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNSO 计算值: C, 60.29; H, 5.78; N, 3.35; Br, 19.10. 实测值: C, 60.56; H, 5.83; N, 3.25; Br, 18.83.

#### 实施例 26

#### (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物的制备

用实施例3的方法, 实施例25(b)的化合物(7.71g, 18.4mmol)与AlH<sub>3</sub>反应得到一油状物, 根据实施例4的方法, 该油状物直接与OsO<sub>4</sub>反应, 得到的矾用实施例22的方法与甲醇钠反应得到产品(三步的总收率为67%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.35-6.79 (m, 8H); 3.79 (s, 3H); 3.62 (br s, 2H); 3.26 (s, 2H); 1.53-1.00 (m, 8H); 0.73 (m, 6H). MS  $\text{Da/e} = 388$  ( $\text{MH}^+$ .) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NSO}_3$ : C, 68.18; H, 7.54; N, 3.61; S, 8.27. Found: C, 67.89; H, 7.65; N, 3.42; S, 8.20.

5  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NSO}_3$  计算值: C, 68.18; H, 7.54; N, 3.61; S, 8.27. 实测值: C, 67.89; H, 7.65; N, 3.42; S, 8.20.

### 实施例 27

#### (±)-3-正丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,5-苯并硫氮杂草-7-醇-1,1-二氧化物的制备

10 根据实施例 18 的方法, 实施例 26 的化合物 (1.05g, 2.71mmol) 与  $\text{AlBr}_3$  和乙硫醇反应得到标题化合物 (0.90g, 89 %).

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H); 7.27-6.74 (m, 8H); 3.61 (br s, 2H); 3.20 (s, 2H); 1.50-1.00 (m, 8H); 0.73 (m, 6H). MS  $\text{Da/e} = 374$  ( $\text{MH}^+$ ).

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NSO}_3 \cdot x$  (0.25 水) 计算值: C, 66.73; H, 7.33; N, 3.71; S, 8.48.

15 实测值: C, 66.67; H, 7.32; N, 3.67; S, 8.49.

### 生物检测

#### 胆汁酸再吸收的体内抑制

20 重 220-260mg 的雄性 Spraque-Dawley 大鼠 (CD, Charles Rriver), 单笼饲养正常喂食。上午 9 点和下午 3:30 将检测化合物与 0.5% 甲基纤维素的悬浮液经口用管饲法给药 (1ml/100g 体重) 连续 2 天。对照组给药 (1ml/100g 体重) 连续 2 天。对照组服用 0.5% 甲基纤维素。第二天早剂量 2 小时后大鼠口服给予示踪量 (1.3nmol)  $^{75}\text{Se}$ -同型胆酸牛磺酸 ( $^{75}\text{SeHCAT}$ ) 与 1.0ml 生理盐水。 $^{75}\text{SeHCAT}$  是合成的  $\gamma$ -放射性胆酸类似物, 类似于牛磺胆酸可以被回肠中的胆酸活泼摄取系统吸收, 临床用于测定回肠胆酸的吸收。服用  $^{75}\text{SeHCAT}$  后收集粪便, 收集的时间为 24 小时。用 Packard Auto-Gamma 500 Series  $\gamma$ -计数器测定粪便中  $^{75}\text{SeHCAT}$  的含量。按下式计算抑制胆酸吸收的 %:

总  $^{75}\text{SeHCAT}$  - 治疗组分泌的  $^{75}\text{SeHCAT}$

1 -  $\frac{\text{总 } ^{75}\text{SeHCAT} - \text{治疗组分泌的 } ^{75}\text{SeHCAT}}{\text{总 } ^{75}\text{SeHCAT} - \text{对照组分泌的 } ^{75}\text{SeHCAT}} \times 100 = \% \text{抑制}$

总  $^{75}\text{SeHCAT}$  - 对照组分泌的  $^{75}\text{SeHCAT}$

5 实施例 2, 4, 7 和 9 的化合物在 10mg/kg 浓度下, 使用  $^{75}\text{SeHCAT}$  的大鼠的胆酸抑制的百分数分别为 7%, 36%, 20% 和 29%。在相同的测定中, 实施例 18, 22, 23 和 27 的化合物在 1mg/kg 浓度下的胆酸再吸收的抑制百分数在 50% 至 65% 之间。