



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92110722.6

[51]Int.Cl⁵

C07C255 / 32

[45]授权公告日 1995 年 6 月 14 日

[24]颁证日 95.3.24

[21]申请号 92110722.6

[22]申请日 92.9.17

[30]优先权

[32]91.9.17 [33]GB[31]9119874.7

[32]92.7.1 [33]GB[31]9213972.4

[73]专利权人 鲁索-艾克勒夫公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 E·A·郭

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

C07C317 / 40

代理人 姜建成 杨九昌

A61K 31 / 275

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 3-环烷基-丙-2-烯酰胺衍生物

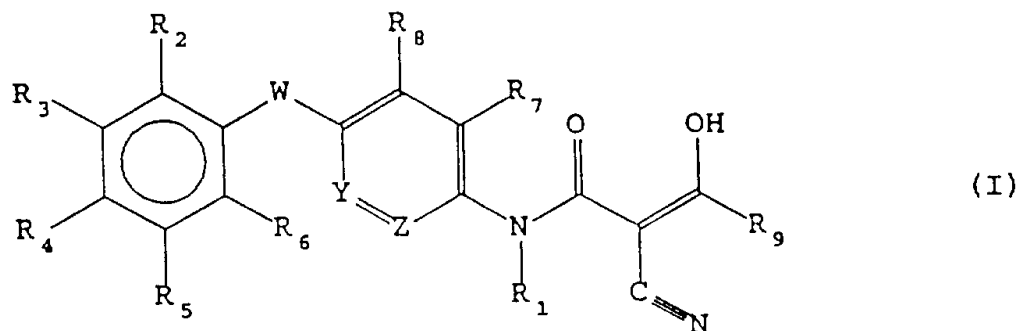
[57]摘要

本发明涉及新的 3-环烷基丙-2-烯酰胺衍生物, 其互变异构体及其盐、其制备方法、含有它们的药物组合物、以及它们作为药物的应用。

权 利 要 求 书

CPCH 926591 (B148)

1. 制备式 (I) 化合物及其碱加成盐的方法:



其中, R_1 代表氢原子或含有 1 至 3 个碳原子的烷基;

W 代表氧或硫原子, 或 SO 或 SO_2 基;

Y 和 Z 各自代表 $-CH-$ 基, 或 Y 和 Z 中有一个代表 $-CH-$ 基, 而另一个代表 N 原子;

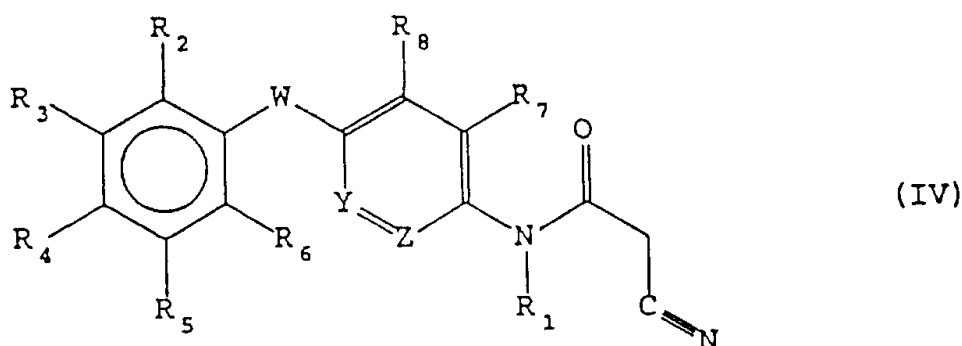
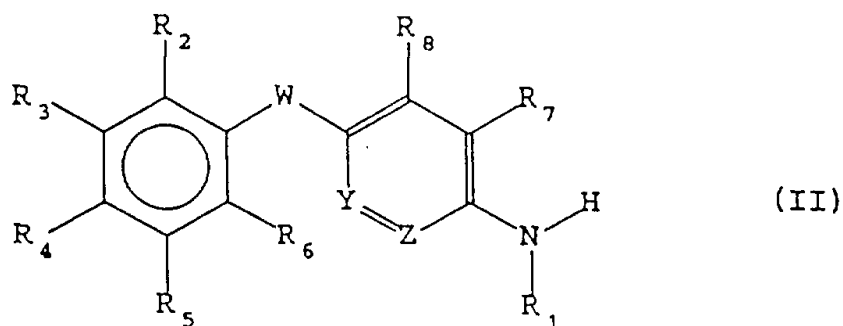
R_2, R_3, R_4, R_5 和 R_6 可以相同或不同, 各自代表氢原子、卤原子、甲氧基、甲硫基、含有 1 至 4 个碳原子的烷基、 $-WCF_3$ 基 (其中 W 如上所定义)、 $-CF_3$ 基、 $-NO_2$ 基、氰基、选自 $-W(CH_2)_n - CF_3$ 、 $-W(CF_2)_n - CF_3$ 及 $-(CF_2)_n - CF_3$ 的基团 (其中 W 如上所定义, n 代表 1、2 或 3) 或 $-(CH_2)_n - CX_3$ 基团 (其中 n 如上所定义, X 代表卤原子);

或者 R_3 和 R_4 一起代表 $-O-CH_2-O$ 基, 而 R_2, R_5 和 R_6 如上所定义;

R_7 和 R_8 可以相同或不同, 各自代表氢原子或含有 1-6 个碳原子的烷基;

R_9 代表含有 3-6 个碳原子的环烷基;

该方法包括: 使式 (II) 化合物 (其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, W, Y$ 和 Z 如上所定义) 与式 (III) 化合物反应, 得到式 (IV) 化合物 (其中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, W, Y$ 和 Z 如上所定义),



然后使式 (IV) 化合物与氢化钠反应, 接着将由此得到的产物与式 V 化合物 (其中 Hal 代表卤原子, R_9 如上所定义) 反应, 得到式 (I) 化合物, 若需要可使其成盐。



2. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 (II) 化合物与式 (III) 化合物之间的反应在无水的四氢呋喃或二氯甲烷中在五氯化磷存在下进行。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中式 (IV) 化合物与氢化钠之间的反应在无水的四氢呋喃存在下进行。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中起始时使用的式

(II) 化合物中, R_1 代表氢原子或甲基; W 代表氧原子; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同, 各自代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或碘原子、甲基、甲氧基、 $-OCF_3$ 基、 $-CF_3$ 基、 $-NO_2$ 基、氰基或如上所定义的 $-W(CH_2)_n-CF_3$ 基; 或者 R_3 和 R_4 一起代表 $-O-CH_2-O-$ 基, R_2 、 R_5 和 R_6 各自代表氢原子; 起始时使用的式 (V) 化合物中, R_9 代表环丙基。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中起始时使用的式

(II) 化合物中, R_1 代表氢原子; W 代表氧原子; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同, 各自代表氢原子、氟原子、氯原子、碘原子或 $-NO_2$ 基; 或者 R_3 和 R_4 一起代表 $-O-CH_2-O-$ 基, R_2 、 R_5 和 R_6 各自代表氢原子; R_7 和 R_8 各自代表氢原子; 起始时使用的式 (V) 化合物中, R_9 代表环丙基。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的方法, 其中, 选择起始原料以制备选自如下化合物的任意化合物及其碱加成盐:

$N-[4-(4'-\text{氟苯氧基})\text{苯基}]-2-\text{氟基}-3-\text{环丙基}-3-\text{羟基基}-\text{丙}-2-\text{烯酰胺};$

$2-\text{氟基}-3-\text{环丙基}-3-\text{羟基基}-N-[4-(4'-\text{硝基苯氧基})\text{苯基}]-\text{丙}-2-\text{烯酰胺};$

$2-\text{氟基}-3-\text{环丙基}-3-\text{羟基基}-N-[4-(3', 4'-\text{亚甲基二氧苯氧基})\text{苯基}]-\text{丙}-2-\text{烯酰胺};$

$2-\text{氟基}-3-\text{环丙基}-3-\text{羟基基}-N-[4-(4'-\text{氟苯氧基})\text{苯基}]-\text{丙}-2-\text{烯酰胺};$

2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-碘苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

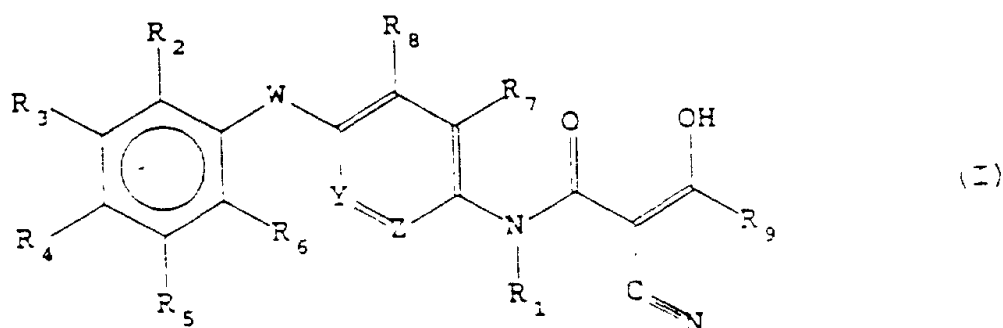
说明书

CPCH 926591 (B148)

3-环烷基-丙-2-烯酰胺衍生物

本发明涉及新的3-环烷基-丙-2-烯酰胺衍生物、其互变异构体及其盐、其制备方法、含有它们的药物组合物、以及它们作为药物的应用。

本发明的一个方面是提供式(I)化合物及其碱加成盐:



其中, R₁代表氢原子或含有1至3个碳原子的烷基;

W代表氧或硫原子,或SO或SO₂基;

Y和Z各自代表-CH-基,或Y和Z中有一个代表-CH-基,而另一个代表N原子;

R₂、R₃、R₄、R₅和R₆可以相同或不同,各自代表氢原子、卤原子、甲氧基、甲硫基、含有1至4个碳原子的烷基、-WCF₃基(其中W如上所定义)、-CF₃基、NO₂基、氰基、选自-W(CH₂)_n-CF₃、-W(CF₂)_n-CF₃和-(CF₂)_nCF₃的基团(其中W如上所定义,n代表1、2或3)或-(CH₂)_n-CX₃基团(其中n如上所定义,X代表卤原子);

或者R₃和R₄一起代表-O-CH₂-O-基,而R₂、R₅和R₆如

上所定义;

R_7 和 R_8 可以相同或不同,各自代表氢原子或含有1至6个碳原子的烷基;

R_9 代表含有3至6个碳原子的环烷基。

应该理解,本发明可以扩展到式(I)化合物的所有互变异构形式。

本文所用的术语“含有1至4个碳原子的烷基”是指甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

本文所用的术语“含有1至6个碳原子的烷基”是指甲基、乙基、丙基或异丙基,或直链或支链的丁基、戊基或己基。

本文所用的术语“卤原子”是指氟、氯、溴或碘原子。优选的卤原子定义包括氟、氯或碘。

本文所用的术语“含有3至6个碳原子的环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

碱加成盐可以用无机碱或有机胺形成,其实例有用氢氧化钠、碳酸钾、乙醇胺或三乙胺形成的盐。

优选的本发明化合物中, R_1 代表氢原子或甲基; W 代表氧原子; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同,各自代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子或碘原子、甲基、甲氧基、 $-OCF_3$ 基、 $-CF_3$ 基、 $-NO_2$ 基、氰基或如上定义的 $-W(CH_2)_n-CF_3$ 基团;或者 R_3 和 R_4 一起代表 $-O-CH_2-O-$ 基, R_2 、 R_5 和 R_6 各自代表氢原子; R_7 和 R_8 各自代表氢原子; R_9 代表环丙基。

特别优选的本发明化合物中, R_1 代表氢原子; W 代表氧原子;

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同,各自代表氢原子、氟原子、氯原子、碘原子或 $-\text{NO}_2$ 基;或者 R_3 和 R_4 一起代表 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基, R_2 、 R_5 和 R_6 各自代表氢原子; R_7 和 R_8 各自代表氢原子; R_9 代表环丙基。

更为优选的本发明化合物是下列化合物及其碱加成盐:

N-[4-(4'-氯苯氧基)苯基]-2-氟基-3-环丙基-3-羟基-丙-2-烯酰胺;

2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-硝基苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺;

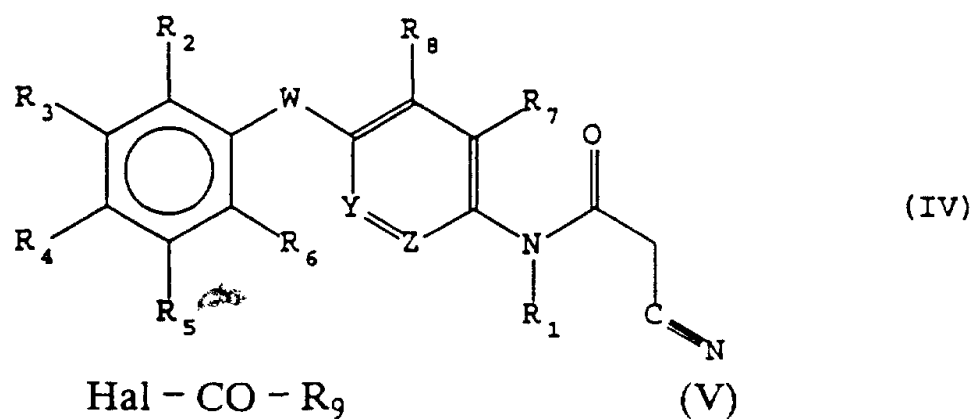
2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(3',4'-亚甲基二氧苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺;

2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-氯苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺;

2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-碘苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

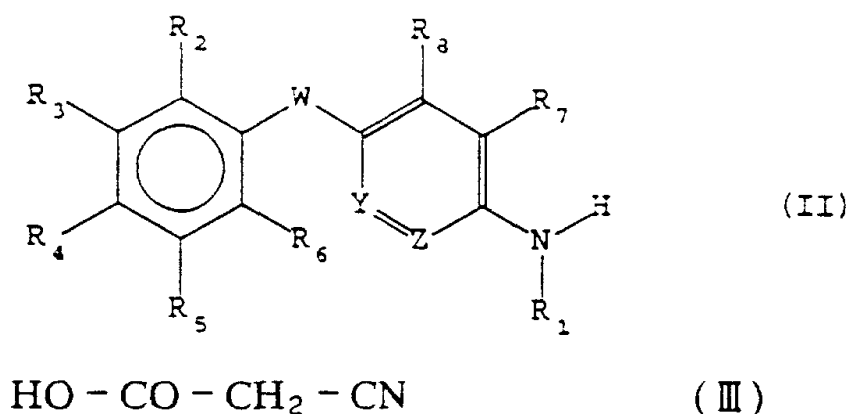
本发明的化合物可以按照下面的方法进行制备,这些方法构成了本发明的中一些方面。

如上定义的式(I)化合物可以如下制备,例如,使式(IV)化合物(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、W、Y和Z如上所定义)与氢氧化钠反应(适当时在催化剂如咪唑存在下反应),接着使由此得到的产物与式(V)化合物(其中Hal代表卤原子, R_9 如上所定义)反应。



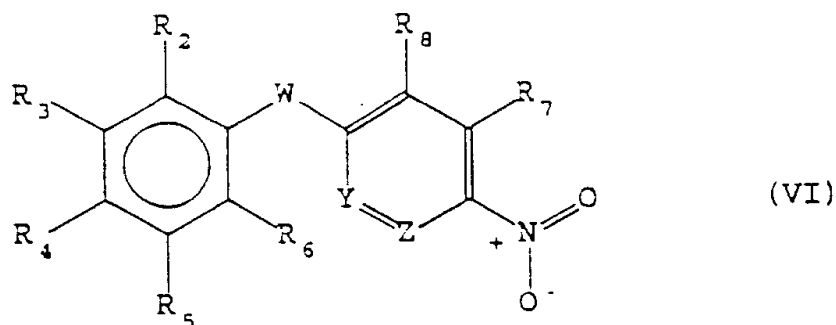
式(IV)化合物与氯化钠之间的反应优选在无水有机溶剂如四氢呋喃存在下进行。

通式(IV)化合物可以(例如)通过式(II)化合物(其中 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、W、Y 和 Z 如上所定义)与式(III)化合物反应而得到。



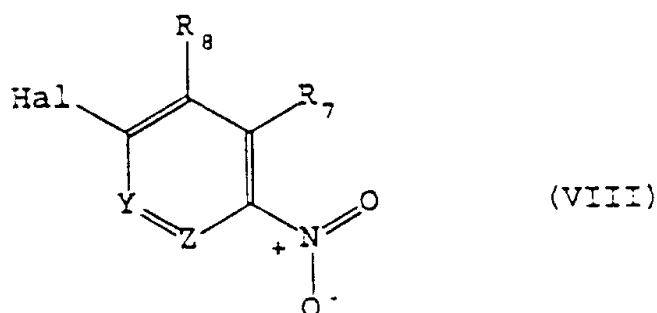
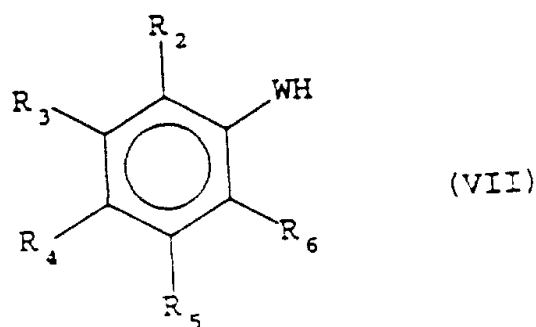
式(II)化合物与式(III)化合物之间的反应优选在五氯化磷存在下在无水有机溶剂如四氢呋喃或二氯甲烷中进行。

式(II)化合物(如为未知化合物)可以通过使式(VI)化合物还原进行制备,



(其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 W 、 Y 和 Z 如上所定义)。该还原反应优选用催化剂存在下的氢或用铁屑/盐酸来进行。在实验部分给出了这些制备的实施例。

式 (VI) 化合物 (其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 Y 和 Z 如上所定义, W 代表 S 、 O 或 SO_2) 可以通过通式 (VII) 化合物 (其中 W 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如上所定义) 与式 (VIII) 化合物 (其中 Hal 、 R_7 、 R_8 、 Y 和 Z 如上所定义) 反应进行制备。



式 (VI) 化合物 (其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 Y 和 Z 如上所定义, W 代表 SO 或 SO_2 基) 可以通过氧化相应的通式 (VI) 化合物 (其中 W 代表硫原子) 进行制备。

式 (I) 化合物本质为酸性, 式 (I) 化合物的碱加成盐可以便利地通过无机碱或有机胺与通式 (I) 化合物以大致为化学计量的比例进行反应来制备。不用分离相应的酸性化合物中间体便可以制备这类盐。

本发明化合物具有重要药理性质。特别值得注意的是它们具有

显著的抗炎活性和免疫活性。它们抑制由刺激剂引起的炎症反应和迟发型超敏反应。因为它们阻碍特异性抗原对免疫细胞的活化作用。

在实验部分进一步说明了这些性质。

因此式 (I) 化合物及其碱加成盐可用作药物。

本发明的另一方面提供如上定义的式 (I) 化合物及其药理上可接受的碱加成盐作为药物的应用。

优选用作药物的本发明化合物中, R_1 代表氢原子或甲基; W 代表氧原子; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同, 各自代表氢原子、氟原子、氯原子、溴原子、碘原子、甲基、甲氧基、 $-OCF_3$ 基、 $-CF_3$ 基、 $-NO_2$ 基、氰基或如上所定义的 $-W(CH_2)_n-CF_3$ 基; 或者 R_3 和 R_4 一起代表 $-O-CH_2-O-$ 基, R_2 、 R_5 和 R_6 各自代表氢原子; R_7 和 R_8 各自代表氢原子; R_9 代表环丙基。

特别优选用作药物的本发明化合物中, R_1 代表氢原子; W 代表氧原子; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 可以相同或不同, 各自代表氢原子、氟原子、氯原子、碘原子或 $-NO_2$ 基; 或者 R_3 和 R_4 一起代表 $-O-CH_2-O-$ 基, R_2 、 R_5 和 R_6 各自代表氢原子; R_7 和 R_8 各自代表氢原子; R_9 代表环丙基。

更为优选用于药物的是下列化合物及其碱加成盐:

$N-[4-(4'-\text{氯苯氧基})\text{苯基}]-2-\text{氟基}-3-\text{环丙基}-3-\text{羟基基}-\text{丙}-2-\text{烯酰胺};$

$2-\text{氟基}-3-\text{环丙基}-3-\text{羟基基}-N-[4-(4'-\text{硝基苯氧基})\text{苯基}]-\text{丙}-2-\text{烯酰胺};$

$2-\text{氟基}-3-\text{环丙基}-3-\text{羟基基}-N-[4-(3', 4'-\text{亚甲基二氧})$

苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺;

2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-氟苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺;

2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-碘苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

这些药物可用于治疗(例如)类风湿性关节炎和免疫或非免疫起因的慢性炎症、自身免疫疾病、由移植引起的病症、移植物抗宿主疾病、及其他免疫疾病。

通常的剂量随着所用化合物、所治疗的病人及有关的疾病而变化,例如,常用口服剂量可以是每天 0.1mg 至 200mg。

本发明的另一方面提供一些药物组合物,这些组合物包含至少一种如上定义的式 (I) 化合物或其药理上可接受的碱加成盐作为活性成分,还包含一种或多种药物载体和/或赋形剂。

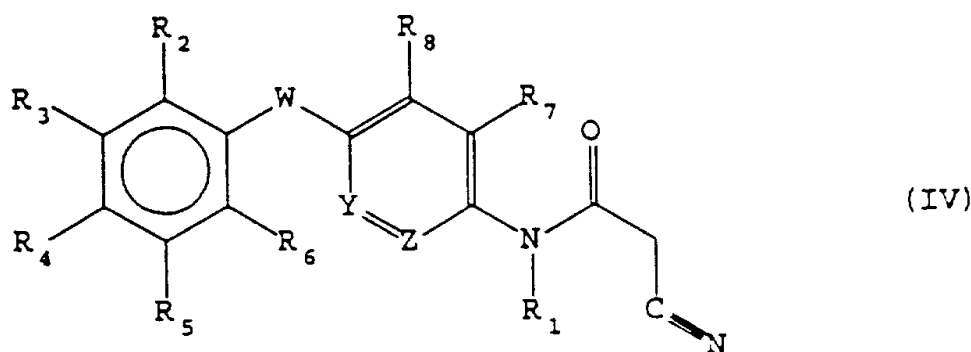
为了用作药物,式 (I) 化合物及其碱加成盐可以加入到用于口服、直肠给药或肠胃外给药的药物组合物中。

这些药物组合物可以为(例如)固体或液体,并且可以为常用于医学的形式,例如:普通片剂或包衣片剂、胶囊剂(包括明胶胶囊)、粒剂、栓剂和溶液如注射液;它们可以按照常规方法制备。活性成分可以与常用于药物组合物的赋形剂混合,如滑石粉、阿拉伯树胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、可可脂、水溶液或非水溶液载体、动物或植物来源的脂肪物质、石蜡衍生物、脂肪族二元醇类、各种润湿剂、分散剂或乳化剂及防腐剂。

本发明的另一方面提供对人或动物的风湿性关节炎和免疫或非

免疫起因的慢性炎症 (或其他免疫疾病) 的治疗方法, 包括给人或动物服用有效量的如上定义的式 (I) 化合物或其药理上可接受的碱加成盐。

式 (IV) 化合物是新颖的, 构成本发明的另一特征:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、W、Y 和 Z 如上所定义。

用下列非限定性实施例进一步说明本发明。

实施例 1: N - [4 - (4' - 氯苯氧基) 苯基] - 2 - 氟基 - 3 - 环丙基 - 3 - 羟基 - 丙 - 2 - 烯酰胺

步骤 A: 4 - (4' - 氯苯氧基) 硝基苯

1 - 氟 - 4 - 硝基苯 (10.58g, 75.0 毫摩尔) 的二甲亚砜 (DMSO) (100ml) 及氯苯酚 (9.64g, 75 毫摩尔) 的 DMSO (100ml) 溶液。将此悬浮液加热至 70°C 并保持在此温度 4 小时。使其冷却至室温后, 小心地加入水 (250ml), 然后加入乙酸乙酯 (250ml)。分开各层并用水 (5 × 250ml) 和盐水 (100ml) 洗涤有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并蒸发, 得到 19.25g 橙色固体。闪式色谱 (CH_2Cl_2 为洗脱液) 纯化得到 18.34g (98.0%) 产物, 为橙黄色固体。

步骤 B: 4 - (4' - 氯苯氧基) 苯胺

将 4 - (4' - 氯苯氧基) 硝基苯 (16.0g, 64.1 毫摩尔) 和氧化铂

(75% Pt, 1.61mg, 641 微摩尔, 1 摩尔%) 的乙醇 (200ml) 悬浮液在的气氛下剧烈搅拌, 直到停止吸收 (约 4 小时)。悬浮液经硅藻土过滤, 将溶液蒸发, 得到 13.94g (99.3%) 产物, 为浅棕色固体。

步骤 C: N - [4 - (4' - 氯苯氧基) 苯基] - 2 - 氟基乙酰胺。

将无水氟基乙酸 (8.06g, 94.8, 1.5 当量) 分 4 至 5 份在 30 分钟内加到机械搅拌着的五氯化磷 (19.73g, 94.8 毫摩尔, 1.5 当量) 的 CH_2Cl_2 (150ml) 悬浮液中。溶液在缓慢的氮气流下回流 1 小时, 然后在 30 分钟内滴加 4 - (4' - 氯苯氧基) 苯胺 (13.68g, 63.2 毫摩尔) 的二氯甲烷 (150ml) 溶液。将得到的悬浮液机械搅拌 1.5 小时, 然后使其冷却至室温。将悬浮液与水 (250ml) 搅拌 1 小时。除去水之后, 将悬浮液与饱和 NaHCO_3 水溶液 (250ml) 搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯使固体溶解并分出各层。有机层用盐水 (100ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发, 得到 17.49g (96.5%) 产物, 为淡黄褐色粉末。

步骤 D: N - [4 - (4' - 氯苯氧基) 苯基] - 2 - 氟基 - 3 - 环丙基 - 3 - 羟基 - 丙 - 2 - 烯酰胺

将 N - [4 - (4' - 氯苯氧基) 苯基] - 2 - 氟基乙酰胺 (7.0g, 24.4 毫摩尔) 的四氢呋喃 (80ml) 溶液, 在 1 小时内滴加到机械搅拌着的氢氧化钠 (80% 油分散液, 2.20g, 73.2 毫摩尔, 3.0 当量) 的四氢呋喃 (5ml) 悬浮液中。在室温下搅拌此浅棕色悬浮液 1.5 小时。然后在 20 分钟内滴加环丙烷羧基氯 (3.32g, 2.88ml, 31.7 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液。再搅拌 20 分钟后, 将此棕色溶液小心地加到剧烈搅拌着的 2M HCl (150ml) 和冰水 (350ml) 的混合物中。将得到的悬浮液搅拌 10 分钟, 然后过滤并真空干燥。通过将产物在乙醚 (150ml) 中静

置 30 分钟而除去杂质。过滤产物, 用 40-60 石油醚洗涤, 真空干燥, 得到 5.51g (63.6%) 标题化合物, 为灰白色粉末。

M.P. = 160.5°-162.5°C.

 元素分析 : $C_{19}H_{15}ClN_2O_3 = 354.80$

计算值 : C% 64.32 H% 4.26 Cl% 9.99 N% 7.90 O% 13.53

实测值 : 63.95 4.31 10.26 7.91 13.57

RMN $CDCl_3$:

1.11-1.24 (2H,m) ; 1.27-1.37 (2H,m) ; 2.09-2.19 (1H,m) ;
6.94 (2H, d+v, J=8.8) ; 7.00 (2H, d+v, J=8.8) ; 7.30
(2H, d+v, J=8.8) ; 7.44 (2H, d+v, J=8.8) ; 7.51 (1H, br
s) ; 15.84 (1H,s).

IR :

3272 (m), 2217 (m), 1544 (s), 1501 (s), 1482 (s), 1324
(m), 1350 (m), 1286 (m), 1258 (m), 1234 (s), 1196 (m),
1086 (m), 900 (m), 878 (m), 823 (m).

下列化合物按照与实施例 1 所述类似的方法来制备。

实施例 2: 2-氟基-3-环丙基-3-羟基-(4-苯氧基苯基)
-丙烯-2-酰胺。

M.P. = 142.0°C.

元素分析 : $C_{19}H_{16}N_2O_3 = 320.35$

计算值 : C% 71.24 H% 5.03 N% 8.74 O% 14.98

实测值 : 71.11 5.13 8.73

实施例 3: 2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-硝基
苯氧基)苯基]-丙烯-2-酰胺。

M.P. = 197.0°-198.0°C.

元素分析 : $C_{19}H_{15}N_3O_5 = 365.35$

计算值 : C% 62.46 H% 4.14 N% 11.50 O% 21.90

实测值 : 62.32 4.23 11.44

RMN (DMSO) :

10.56 (1H,s) ; 8.30 (2H,d) ; 7.68 (2H,d) ; 7.23 (2H,d) ;
7.16 (2H,d) ; 2.22 (1H,m) ; 1.17 (4H,m).

IR :

3380, 2220, 1590, 1550, 1505, 1425, 1350, 1260, 1235,
1195, 1170, 1115, 1015, 990.

实施例4: 2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(3',4'-亚甲基
二氧苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

M.P. = 150.5°-151.5°C.

元素分析 : $C_{20}H_{16}N_2O_5 = 364.36$

计算值 : C% 65.93 H% 4.43 N% 7.69 O% 21.96

实测值 : 65.74 4.46 7.67 22.13

RMN (CDCl₃) :

1.09-1.21 (2H,m) ; 1.25-1.36 (2H,m) ; 2.09-2.20 (1H,m) ;
5.98 (2H,s) ; 6.49 (1H,AB q, J=8.0-2.4) ; 6.57 (1H,d,
J=2.4) ; 6.76 (1H,d, J=8.2) ; 6.96 (2H, d+v, J=9.0) ;
7.38 (2H, d+v, J=8.8); 7.47 (1H, Br s); 15.89 (1H,s).

IR :

3250 (s), 2209 (s), 1574 (s), 1539 (s), 1500 (s), 1481
(s), 1240 (m), 1214 (s), 1170 (m), 1031 (m), 926 (m).

实施例5: 2-氟基-3-环丙基-N-[4-(4'-氟苯氧基苯基)苯
基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

M.P. = 135.5°-136.5°C.

元素分析 : $C_{19}H_{15}FN_2O_3 = 338.34$

计算值 : C% 67.45 H% 4.47 F% 5.62 N% 8.28 O% 14.19

实测值 : 67.25 4.53 5.65 8.24 14.33

RMN ($CDCl_3$) :

1.10-1.21 (2H,m) ; 1.27-1.36 (2H,m) ; 2.07-2.20 (1H,m) ;
6.93-7.09 (6H,m) ; 7.41 (2H, d+v, J=8.8) ; 7.48 (1H, Br
s) ; 15.85 (1H,s).

IR :

3280 (m), 2220 (m), 1577 (s), 1541 (s), 1496 (s), 1422
(m), 1412 (m), 1352 (m), 1291 (m), 1257 (m), 1228 (m),
1211 (s), 1188 (m), 1160 (m), 992 (m), 899 (m), 879 (m),
849 (m), 824 (m), 814 (m), 764 (m).

实施例6: 2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-碘苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

按照实施例1(步骤C和步骤D)的方法,由4-(4'-碘苯氧基)苯胺(按照方法A所述合成)制备2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-碘苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺,与实施例1不同的是在步骤C中中间体以固体形式加到氢氧化钠/THF溶液中,在步骤D中产物通过用甲醇搅拌而纯化。

M.P. = 162.0°-164.0°C.

元素分析 : $C_{19}H_{15}IN_2O_3 = 446.25$

计算值 : C% 51.14 H% 3.39 I% 28.44 N% 6.28 O% 10.76

实测值 : 51.00 3.43 28.42 6.30 10.85

RMN ($CDCl_3$) :

1.10-1.37 (4H,m) ; 2.11-2.21 (1H,m) ; 6.77 (2H, d+v,
J=9.0) ; 7.01 (2H, d+v J=8.8) ; 7.44 (2H, d+v, J=9.0) ;
7.51 (1H,s) ; 7.62 (2H, d+v, J=8.8) 15.83 (1H,s).

IR :

3265 (m), 2212 (m), 1576 (s), 1530 (s), 1500 (s), 1477
(s), 1421 (m), 1406 (m), 1351 (m), 1272 (m), 1251 (m),
1233 (s), 1195 (m), 1163 (m), 1005 (m), 900 (m), 874
(m), 815 (m).

方法 A

4 - (4' - 碘苯氧基) 苯胺的制备

将浓盐酸 (6.04ml, 68.4 毫摩尔) 的乙醇 (25ml) / 水 (25ml) 溶液, 在 50 分钟内滴加到机械搅拌并回流的 4 - (4' - 碘苯氧基) 硝基苯 (23.34g, 68.4 毫摩尔) 和铁屑 (11.46g, 205 毫摩尔, 3.0 当量) 的乙醇 (150ml) / 水 (150ml) 的悬浮液中。1 小时后使混合物冷却至室温并蒸发至体积为约 200ml。用 10% 氢氧化钠水溶液将混合物碱化至 pH 约 11, 然后加入水 (200ml) 和乙酸乙酯 (250ml)。水溶液部分进一步用乙酸乙酯 (2×50ml) 萃取, 合并的有机相用水 (2×125ml)、盐水 (50ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到 20.25g 棕色半固体。闪式柱色谱 (0 - 10% EtOAc/CH₂Cl₂ 为洗脱液) 纯化, 得到 13.40g (62.9%) 产物, 为浅棕色晶体。

实施例 7: N - [[2 - (4' - 氯苯氧基) 苯基] 吡啶 - 5 - 基] - 2 - 氟基 - 3 - 环丙基 - 3 - 羟基 - 丙 - 2 - 烯酰胺。

用实施例 1 所述的相同条件并对步骤 C 和 D 作实施例 6 所述的修改, 由 2 - 氯 - 5 - 硝基吡啶和 4 - 氯苯酚制备 N - [[2 - (4' - 氯苯氧基) 苯基] 吡啶 - 5 - 基] - 2 - 氟基 - 3 - 环丙基 - 3 - 羟基 - 丙 - 2 - 烯酰胺。

M.P. = 198.0°-199.0°C.

元素分析 : $C_{18}H_{14}ClN_3O_3 = 355.78$

计算值 : C% 60.77 H% 3.97 Cl% 9.96 N% 11.81 O% 13.49

实测值 : 60.42 4.00 9.97 11.80 13.81

RMN (CDCl₃) :

1.12-1.38 (4H,m) ; 2.07-2.22 (1H,m) ; 6.96 (1H,d, J=8.8); 7.08 (2H, d+v, J=8.8); 7.52 (1H, Br s) ; 7.92 (1H,dd, J=8.8-2.8) ; 8.21 (1H,d, J=2.8) 15.61 (1H,s).

IR :

3285 (m), 2218 (m), 1614 (m), 1572 (m), 1542 (s), 1487 (m), 1469 (s), 1343 (m), 1259 (s), 1228 (s), 1203 (m), 1083 (m), 991 (m), 983 (m).

实施例 8: 2-氟基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-三氟甲基苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

产率 71%.

M.P. = 150.5°-152.0°C.

元素分析 : $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3 = 388.35$

计算值 : C% 61.86 H% 3.89 F% 14.68 N% 7.21 O% 12.36

实测值 : 61.82 3.96 14.55 7.19 12.48

RMN (CDCl₃) :

1.11-1.38 (4H,m) ; 2.09-2.24 (1H,m) ; 7.05 (2H,d, J=9) ; 7.06 (2H, d+v, J=9); 7.49 (2H, d+v, J=9) ; 7.53 (1H,s) ; 7.59 (2H,d, J=9) 15.7 (1H,s).

IR :

3280 (m), 2218 (s), 1609 (s), 1577 (s), 1551 (s), 1502 (s), 1421 (m), 1335 (s), 1313 (s), 1293 (m), 1258 (s), 1232 (s), 1198 (m), 1170 (m), 1114 (m), 1103 (s), 1068 (s), 1012 (m), 897 (m), 878 (m), 850 (m), 835 (s).

实施例 9: 2-氟基-3-环丙基-N-[4-(3',4'-二甲氧基苯氧基)苯基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率. 79%.

M.P. = 154.0°-156.0°C.

元素分析 : $C_{21}H_{20}N_2O_5 = 380.40$

计算值 : C% 66.31 H% 5.30 N% 7.36 O% 21.03

实测值 : 66.09 5.50 7.16 21.25

RMN (CDCl₃) :

1.15 (2H,m) ; 1.31 (2H,m) ; 2.15 (1H,m) ; 3.84 (3H,s) ;
3.89 (3H,s) ; 6.56 (1H,dd, J=2.8-8.6) ; 6.64 (1H,d,
J=2.4) ; 6.83 (1H,d J=8.6) ; 6.96 (2H,d J=8.8) ; 7.39
(2H,d J=9.0) ; 7.54 (1H,s) ; 15.39 (1H,s).

IR :

3380 (m), 2212 (m), 1540 (s), 1500 (s), 1220 (s).

实施例 10: 2-氰基-3-环丙基-N-[4-(4'-氯-3'-甲基苯氧基)苯基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率. 75%.

M.P. = 154.0°-156.0°C.

元素分析 : $C_{20}H_{17}ClN_2O_3 = 368.82$

计算值 : C% 65.13 H% 4.65 Cl% 9.61 N% 7.60 O% 13.01

实测值 : 65.18 4.79 9.65 7.42 12.96

RMN (CDCl₃) :

1.10-1.36 (4H,m) ; 2.09-2.34 (1H,m) ; 2.34 (3H,s) ; 6.78
(1H,dd, J=8.6-2.8) ; 6.88 (1H,d, J=2.8) ; 6.99 (2H,d,
J=8.8) ; 7.28 (1H,d, J=8.6) ; 7.42 (2H,d J=8.8) ; 7.51
(1H,s) ; 15.6 (1H,s).

IR :

3264 (m), 2200 (m), 1600 (m), 1570 (m), 1563 (m), 1535
(s), 1500 (s), 1468 (s), 1408 (m), 1340 (m), 1292 (m),
1265 (m), 1220 (m), 1198 (m), 885 (m), 843 (m), 798 (m).

实施例 11: 2-氰基-3-环丙基-N-[4-(4'-氯-2'-甲基苯氧基)苯基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 60%.

M.P. = 128.0°-129.0°C.

RMN (CDCl₃) :

1.10-1.36 (4H,m) ; 2.08-2.16 (1H,m) ; 2.21 (3H,s) ; 6.83 (1H,d, J=8.8) ; 6.89 (2H,d, J=9) ; 7.13 (1H,dd, J=8.6-2.8) ; 7.24 (1H,d, J=2.4) ; 7.39 (2H,d J=8.8) ; 7.48 (1H,s) ; 15.87 (1H,s).

IR :

3270 (m), 2180 (m), 1595 (m), 1570 (s), 1535 (s), 1490 (s), 1465 (s), 1400 (m), 1335 (m), 1215 (s), 1190 (s), 1165 (s), 880 (m), 855 (m), 815 (m), 800(m).

实施例 12: 2-氨基-3-环丙基-N-[4-(4'-氯苯氧基)-3-甲基苯基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 66%.

M.P. = 124.0°-125.0°C.

元素分析 : C₂₀H₁₇ClN₂O₃ = 368.82

计算值 : C% 65.13 H% 4.65 Cl% 9.61 N% 7.60 O% 13.01

实测值 : 64.99 4.75 9.63 7.58 13.05

RMN (CDCl₃) :

1.13-1.34 (4H,m) ; 2.1-2.22 (1H,m) ; 2.22 (3H,s) ; 6.83 (2H,d, J=9.2) ; 6.89 (1H,d, J=8.8) ; 7.23-7.30 (3H,m) ; 7.36 (1H,d, J=2.6) ; 7.47 (1H,s) ; 15.84 (1H,s).

IR :

3270 (m), 2180 (m), 1600 (m), 1520 (s), 1470 (s), 1400 (s), 1330 (m), 1240 (m), 1200 (s), 1180 (m), 1070 (m), 995 (m), 880 (m), 830 (m), 790 (m).

实施例 13: 2-氨基-3-环丙基-N-[4-(4'-氯苯氧基)-2-甲基苯基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 66%.

M.P. = 144.0°-145.0°C.

元素分析 : $C_{20}H_{17}ClN_2O_3 = 368.82$

计算值 : C% 65.13 H% 4.65 Cl% 9.61 N% 7.60 O% 13.01

实测值 : 65.07 4.71 9.67 7.48 13.07

RMN ($CDCl_3$) :

1.13-1.34 (4H,m) ; 2.1-2.22 (1H,m) ; 2.27 (3H,s) ; 6.84-6.97 (4H,m) ; 7.28-7.54 (4H,m) ; 15.86 (1H,s).

IR :

3260 (m), 2215 (m), 1580 (s), 1540 (s), 1480 (s), 1415 (s), 1350 (m), 1290 (s), 1255 (m), 1225 (s), 1200 (s), 1165 (m), 1080 (m), 1000 (m), 950 (m), 900 (m), 875 (m), 825 (s), 810 (s), 655 (m).

实施例 14: 2-氟基-3-环丙基-N-[4-(4'-溴苯氧基)苯基]
-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 74%.

M.P. = 154.0°-155.0°C.

元素分析 : $C_{19}H_{15}BrN_2O_3 = 399.25$

计算值 : C% 57.16 H% 3.79 Br% 20.01 N% 7.02 O% 12.02

实测值 : 57.20 3.90 19.74 6.95 12.21

RMN ($CDCl_3$) :

1.13-1.36 (4H,m) ; 2.09-2.21 (1H,m) ; 6.90 (2H,d, J=10.4) ; 7.01 (2H,d, J=10) ; 7.4-7.48 (4H,m) ; 7.56 (1H,s) ; 15.85 (1H,s).

IR :

3260 (m), 2250 (m), 1600 (m), 1570 (s), 1540 (s), 1500 (s), 1480 (s), 1420 (m), 1350 (m), 1270 (m), 1255 (s), 1230 (s), 1190 (m), 1160 (m), 1000 (m), 875 (m), 820 (s).

实施例 15: 2-氟基-3-环丙基-N-[4-(4'-氟基苯氧基)苯基]
-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 87%.

M.P. = 180.0°-182.0°C.

元素分析 : $C_{20}H_{15}N_3O_3 = 345.36$

计算值 : C% 69.56 H% 4.38 N% 12.17 O% 13.90

实测值 : 69.83 4.56 11.99 13.62

RMN (CDCl₃) :

1.12-1.38 (4H,m) ; 2.1-2.22 (1H,m) ; 7.02 (2H,d, J=9) ;
7.08 (2H,d, J=8.8) ; 7.49-7.65 (5H,m) ; 15.76 (1H,s).

IR :

3260 (m), 2210 (m), 1595 (s), 1570 (m), 1540 (s), 1495
(s), 1415 (m), 1350 (m), 1285 (m), 1255 (s), 1230 (s),
1190 (m), 1165 (m), 875 (m), 830 (m).

实施例 16: 2-氨基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-三氟甲
氧基苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

产率 65%.

M.P. = 126.0°-127.0°C.

元素分析 : $C_{20}H_{15}F_3N_2O_4 = 404.35$

计算值 : C% 59.41 H% 3.74 F% 14.10 N% 6.93 O% 15.83

实测值 : 59.31 3.79 14.14 6.89 15.87

RMN (CDCl₃) :

1.15-1.33 (4H,m) ; 2.11-2.19 (1H,m) ; 6.99 (2H,d,
J=3.94) ; 7.03 (2H,d, J=3.78) ; 7.19 (2H,d) ; 7.45 (2H,d
J=8.94) ; 7.54 (1H,s) ; 15.86 (1H,s).

IR :

3320 (m), 2190 (m), 1595 (m), 1575 (m), 1535 (s), 1480
(s), 1400 (m), 1340 (m), 1250 (s), 1235 (s), 1220 (s),
1205 (m), 1180 (s), 1150 (s), 880 (m), 825 (m).

实施例 17: 2-氨基-3-环丙基-N-[4-(4'-叔丁基苯氧基)苯
基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 39%.

M.P. = 125.0°-126.0°C.

元素分析 : $C_{23}H_{24}N_2O_3 = 376.46$

计算值 : C% 73.38 H% 6.43 N% 7.44 O% 12.75

实测值 : 73.13 6.64 7.14 13.09

RMN ($CDCl_3$) :

1.10-1.46 (13H,m) ; 2.11-2.19 (1H,s) ; 6.94 (2H,d, J=8.60) ; 7.00 (2H,d, J=9.0) ; 7.36 (2H,d, J=9.0) ; 7.40 (2H,d J=9.0) ; 7.52 (1H,s) ; 15.92 (1H,s).

IR :

3340 (m), 3280 (m), 2960 (m), 2860 (m), 2200 (s), 1580 (s), 1545 (s), 1495 (s), 1410 (s), 1350 (s), 1310 (m), 1285 (m), 1245 (s), 1220 (s), 1170 (m), 1105 (m), 1055 (m), 1005 (m), 890 (m), 825 (m).

实施例 18: 2-氨基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-甲氧基苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

产率 65%.

M.P. = 146.0°-147.0°C.

元素分析 : $C_{20}H_{18}N_2O_3 = 334.38$

计算值 : C% 71.84 H% 5.43 N% 8.38 O% 14.35

实测值 : 71.93 5.54 8.30 14.23

RMN ($CDCl_3$) :

1.09-1.35 (4H,m) ; 2.08-2.21 (1H,m) ; 2.34 (3H,s) ; 6.91 (2H,d, J=8.6) ; 6.97 (2H,d, J=9.0) ; 7.15 (2H,d, J=8.4) ; 7.39 (2H,d J=8.8) ; 7.51 (1H,s) ; 15.92 (1H,s).

IR :

3260 (m), 2210 (m), 1595 (s), 1580 (s), 1530 (s), 1495 (s), 1420 (s), 1345 (s), 1305 (m), 1250 (s), 1225 (s), 1165 (m), 985 (m), 895 (m), 875 (m), 820 (m), 685 (m).

实施例 19: 2-氨基-3-环丙基-3-羟基-N-[4-(4'-甲氧基苯氧基)苯基]-丙-2-烯酰胺。

产率 57%.

M.P. = 139.0°-140.0°C.

RMN CDCl₃ :

1.10-1.36 (4H,m) ; 2.11-2.19 (1H,m) ; 6.87-7.01 (6H,m) ;
7.38 (2H,d, J=9.0) ; 7.53 (1H,s) ; 15.94 (1H,s).

IR :

3280 (s), 2200 (s), 1610 (m), 1590 (m), 1560 (s), 1520
(s), 1490 (s), 1460 (m), 1435 (m), 1410 (m), 1340 (m),
1240 (s), 1210 (s), 1170 (m), 1020 (m), 885 (m), 830
(m), 815 (m).

实施例 20: 2-氟基-3-环丁基-N-[4-(4'-氟苯氧基) 苯基]

-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 81%.

M.P. = 143.0°-144.0°C.

元素分析 : C₂₀H₁₇FN₂O₃ = 352.37

计算值 : C% 68.17 H% 4.86 F% 5.39 N% 7.95 O% 13.62

实测值 : 68.05 4.97 5.40 7.90 13.68

RMN (CDCl₃) :

1.91-2.49 (6H,m) ; 3.65 (1H,q J=8.4) ; 6.93-7.11 (6H,m);
7.41 (2H,d, J=9.0) ; 7.53 (1H,s) ; 15.82 (1H,s).

IR :

3270 (s), 2980 (m), 2940 (m), 2220 (m), 1610 (s), 1575
(s), 1545 (s), 1490 (s), 1440 (m), 1415 (m), 1385 (m),
1325 (m), 1240 (m), 1205 (s), 820 (s).

实施例 21: 2-氟基-3-环戊基-N-[4-(4'-氟苯氧基) 苯基]

-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 44%.

M.P. = 119.0°-120.0°C.

元素分析 : $C_{21}H_{19}FN_2O_3 = 366.40$

计算值 : C% 68.84 H% 5.23 F% 5.19 N% 7.65 O% 13.10

实测值 : 68.86 5.36 5.17 7.66 12.95

RMN ($CDCl_3$) :

1.59-2.05 (8H,m) ; 3.17-3.24 (1H,m) ; 6.93-7.13 (6H,m) ;
7.41 (2H,d, J=9.0) ; 7.56 (1H,s) ; 15.76 (1H,s).

IR :

3280 (s), 2950 (m), 2870 (m), 2205 (s), 1590 (s), 1535
(s), 1495 (s), 1420 (m), 1390 (m), 1350 (m), 1300 (m),
1250 (s), 1215 (s), 1190 (s), 1165 (m), 1095 (m), 995
(m), 850 (m), 825 (s), 805 (m).

实施例 22: 2-氨基-3-环丙基-N-[4'-(氯苯硫基)苯基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 81%.

M.P. = 147.5°-148.0°C.

元素分析 : $C_{19}H_{15}ClN_2O_2S = 370.86$

计算值 : C% 61.54 H% 4.08 Cl% 9.56 N% 7.55 S% 8.65

实测值 : 61.51 4.23 9.57 7.48 8.57

RMN ($CDCl_3$) :

1.10-1.22 (2H,m) ; 1.24-1.36 (2H,m) ; 2.09-2.19 (1H,m) ;
7.17-7.27 (4H,m) ; 7.35 (2H,d J=8.76) ; 7.46 (2H,d,
J=8.72) ; 7.54 (1H,s) ; 15.73 (1H,s).

IR :

3466 (m), 3394 (m), 3058 (m), 2220 (m), 1900 (m), 1668
(m), 1622 (m), 1578 (s), 1530 (s), 1489 (m), 1469 (m),
1453 (m), 1402 (m), 1375 (m), 1345 (m), 1330 (m), 1310
(m), 1260 (m), 1229 (m), 1116 (m), 1100 (m), 1084 (m),
1006 (m), 983 (m).

实施例 23: 2-氨基-3-环丙基-N-[4'-(氯苯磺酰基)苯基]-3-羟基-丙-2-烯酰胺。

产率 85%.

M.P. = 210.0°-212.0°C.

元素分析 : $C_{19}H_{15}ClN_2O_4S = 402.86$

计算值: : C% 56.65 H% 3.75 Cl% 8.80 N% 6.95 S% 7.96

实测值 : 56.52 3.85 8.75 6.96 7.86

RMN ($CDCl_3$) :

1.14-1.27 (2H,m) ; 1.31-1.39 (2H,m) ; 2.08-2.21 (1H,m) ;
7.48 (2H,d J=8.8) ; 7.67 (2H,d, J=8.8) ; 7.75 (1H,s) ;
7.87 (2H,d J=8.6) ; 7.92 (2H,d J=8.6) ; 15.42 (1H,s).

IR :

3286 (m), 2216 (m), 1575 (s), 1569 (s), 1533 (s), 1496
(m), 1404 (m), 1350 (m), 1317 (m), 1310 (m), 1262 (m),
1150 (s), 1104 (m), 1087 (m), 993 (m), 837 (m), 757 (s),
707 (m), 653 (m).

实施例 24:

按照下面的配方制备片剂:

实施例 4 的化合物20mg

用于一片的赋形剂至多150mg

(具体的赋形剂: 乳糖、淀粉、滑石粉、硬脂酸镁)。

实施例 25:

按照下面的配方制备片剂:

实施例 1 的化合物20mg

用于一片的赋形剂至多150mg

(具体的赋形剂: 乳糖、淀粉、滑石粉、硬脂酸镁)。

生物化学试验方法

试验 1

角叉菜胶大鼠爪水肿(PO-R)

给几组大鼠 ($n = 6 - 12$, 雄性 CFHB, 体重范围 160 - 180mg) 以

50mg/kg 的剂量口服试验化合物或对照载体, 1 小时后, 在大鼠右后爪垫注射溶于 0.2ml 盐水中的 1mg 角叉菜胶。给对侧爪注射对照盐水。3 小时后评定爪水肿反应。

试验 2

迟发型超敏反应小鼠爪水肿(DTH - M)

给几组小鼠 ($n = 8 - 10$, 雄性 CD - 1, 体重范围 25 - 30g) 皮下注射 0.2ml 盐水/弗氏完全佐剂 (FCA) 乳液中的 1mg 甲基化牛血清清蛋白 (MBSA), 使小鼠致敏。给阴性对照组注射盐水/FCA 乳液。在致敏后第七天, 用 0.05ml 盐水中的 0.1mg MBSA 注射小鼠右后爪垫, 24 小时后评定 DTH 爪水肿反应。给对侧爪注射对照盐水。在第四、六天, 各口服一次试验化合物或对照载体, 第七天给药两次, 即在注射 MBSA 1 小时前和 6 小时后给药。

试验 3

迟发型超敏反应大鼠爪水肿(DTH - R)

给几组大鼠 ($n = 8 - 12$, 雄性 CFHB, 体重范围 160 - 180mg) 皮下尾底注射 0.1ml FCA, 使其致敏。给阴性对照组注射弗氏不完全佐剂。在致敏后第七天, 用 0.2 ml 盐水中的 0.4mg 结核分支杆菌浸出物抗原注射大鼠右后爪垫, 24 小时后评定 DTH 爪水肿反应。给对侧爪注射对照盐水。

在第四、五、六天每天口服试验化合物一次, 第七天口服两次, 即注射抗原 1 小时前和 6 小时后各口服一次。

将这些试验结果列于下表。所给出的口服剂量以 mg/kg 为单位。

表

实施例	试验 1	试验 2	试验 3
1	25	63 (30)	31(10)
2	20	9(100)	6(50)
3	14	66(100)	22(50)
4	23	104(100)	44(50)
5	25	18 (30)	59(10)
6	24	86 (30)	38(10)
7	18	16 (30)	12(10)
8	29 (50)	-17 (30)	39 (10)
9	20 (50)	-18 (100)	27 (50)
10	24 (50)	2 (100)	47 (50)
11	20 (50)	11 (100)	66 (50)
12	2 (50)	53 (30)	50 (10)
13	3 (10)	49 (30)	13 (10)
14	14 (10)	42 (30)	38 (10)
15	10 (10)	61 (100)	29 (10)
16	15 (10)	21 (10)	64 (10)
17	20 (50)	25 (100)	43 (50)
18	16 (50)	47 (100)	30 (50)
19	7 (50)	12 (100)	-1 (50)
20	14 (50)	-5 (30)	31 (50)
21	3 (50)	28 (30)	22 (50)
22	17 (50)	62 (100)	25 (50)
23	15 (50)	11 (100)	-13 (50)