

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C259/10

C07C259/08 C07C243/38

C07C243/24



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97195410.0

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1105100C

[22] 申请日 1997.5.12 [21] 申请号 97195410.0

[30] 优先权

[32] 1996.5.14 [33] IT [31] MI96A000968

[86] 国际申请 PCT/EP97/02407 1997.5.12

[87] 国际公布 WO97/43251 英 1997.11.20

[85] 进入国家阶段日期 1998.12.10

[71] 专利权人 伊塔尔法马科联合股份公司

地址 意大利米兰

[72] 发明人 G·伯托里尼 M·比菲

F·莱奥尼 J·米茨哈伊

G·帕维赫 P·玛斯卡格尼

[56] 参考文献

US3804888 1974.04.16 C07C103/30

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

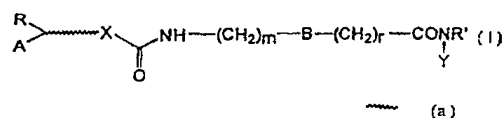
代理人 李华英

权利要求书 2 页 说明书 23 页

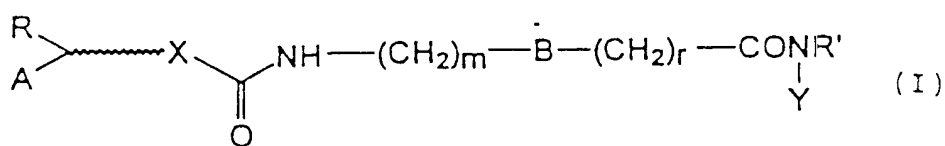
[54] 发明名称 具有消炎和免疫抑制活性的化合物

[57] 摘要

具有消炎和免疫抑制活性的分子式(I)的化合物, 其中 R' 为氢原子或烷基, A 为金刚烷基或可选择地不饱和的单一, 双—或三环基团, 一个杂环基团和/或可被羟基, 烷酰氧基, 氨基, 氨基烷基, 卤原子, 烷基, 三烷基铵烷基取代的基团; (a) 为含 1 到 5 个碳原子的链基, 可选择地含有双键或 NR'; R 为氢或苯基; X 为 O 或 NR' 或不存在; r 和 m 独立地为 0, 1 或 2; B 为亚苯基或亚环己基; Y 为羟基或氨基烷基, 可选择地被 O 间隔。



1.分子式(I)的化合物



其中 R' 为氢或(C₁₋₄)烷基;

A 为金刚烷基或单-,双-或三-环残基, 其可选择性地部分或全部为不饱和的,其可以含有一个或多个选自 N,S 或 O 的杂原子,并且可选择地被羟基,烷酰氧基,伯,仲或叔氨基,氨基(C₁₋₄)烷基,单-或双(C₁₋₄)烷基-氨基(C₁₋₄)烷基,卤素,(C₁₋₄)烷基,三(C₁₋₄)烷基铵(C₁₋₄)烷基取代;

~~~~~为 1 到 5 个碳原子的链,其可选择地含有双键或 NR'基团,其中 R'如上所定义;

R 为氢或苯基;

X 为氧原子或 NR' 基团, 其中 R' 如上所定义或不存在;

$r$  和  $m$  独立地为 0,1,或 2;

B 为亚苯基或亚环己基环:

Y 为羟基或氨基(C<sub>1-4</sub>)烷基链,可选择地被氧原子间隔;

其条件为：仅当 X 不为 O 且同时 Y 不为羟基时作为 A 所定义的三环基团是苄基，除非所说的苄基是被三(C<sub>1-4</sub>)烷基铵(C<sub>1-4</sub>)烷基基团取代的。

2.权利要求 1 的化合物,其中 R'为氢;

A 选自苯基,1-或 2-萘基,环己基,1-或 2-,1,2,3,4-四氢化萘基,金刚烷基,喹啉基,异喹啉基,1-或 2-茛基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,它们可选择地被如权利要求 1 的方式取代;

~~~~~为 C<sub>1</sub>-<sub>5</sub> 的链;

Y 为羟基,R,B,m 和 r 为权利要求 1 定义的。

3.权利要求 1 的化合物,其中 R'为氢;

A 可选择地为被取代的苯基或 1-,2-萘基;

当 A 为苯基时,R 为苯基,或当 A 为 1-或 2-萘基时 R 为氢;

R,B,m,r 如权利要求 1 所定义; Y 为羟基且其中~~~~~为 C₁₋₃ 的亚烷基链。

4.权利要求 1 中的化合物用于制备适于作为消炎剂的药物的用途。

5.权利要求 1 中的化合物用于制备适于作为免疫抑制剂的药物的用途。

6.药物组合物,其中包含至少一种权利要求 1 中的化合物作为活性组分及药学上可接受的赋形剂。

具有消炎和免疫抑制活性的化合物

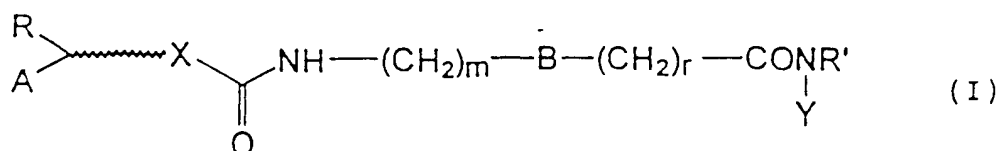
本发明涉及新的化合物及其作为消炎和免疫抑制剂的用途。

细胞因子(例如 IL-1 β 和 α , TNF α 和 IL-6 在发炎反应的发生中的作用是已知的(Dinarello C.A. 和 Wolff S.M., New Eng. J. Med. (新英格兰医学杂志) 328(2): 106113, 1993; Tracey K.J. 和 Cerami A., Crit. Care Med. 21: S415, 1993; Melli M. 和 Parente L., 炎症中的细胞因子和脂皮质蛋白及其区别, Wiley-liss. 纽约 1990; Dawson M.M. 淋巴因子和白细胞介素. CRC 出版, Boca Raton, FL 1991)。为了寻找称作细胞因子抑制性消炎药 (SAID) 的化合物已经进行了大量的研究工作, 这种化合物对促炎细胞因子的产生有一种抑制作用, 特别是对 IL-1 β 和 TNF α (Lee J.C. 等人, 自然 372:739, 1994; Davidsen S.K. 和 Summers J.B., Exp. Opin. Ther. Patents. 5(10): 1087, 1995), 最近公开了称作非传统的非甾类的消炎药的广谱性药剂(Chiou G.C.Y. 和 Liu S.X.L., Exp. Opin. Ther. Patents. 6(1): 41, 1996)。

Tanaka 等人, Chem. Pharm. Bull. (化学药物公报), 31(8), 2810-2819(1983)报道了作为消炎活性成分的异羟肟基团的重要性: 它被说成具有如此重要的作用以至于使分子的其他部分显得不太重要, 其中的基团如甲氧基可以提高炎性的效力, 而其他的基团, 如乙酰氨基, 可导致活性降低。

现在令人惊奇的发现, 含有苯基酰氨部分的异羟肟酸衍生物, 相对于前面报导的技术, 具有显著的消炎作用, 以及免疫抑制活性。

因此本发明涉及分子式(I)的化合物:



其中 R' 为氢原子或(C₁₋₄)烷基,

A 为金刚烷基或单-,双-或三环残基,其可选择性地部分或全部为不饱和的,其可以包含一个或多个选自 N,S 或 O 的杂原子,且可选择地被羟基,烷酰氧基,伯,仲或叔氨基,氨基(C₁₋₄)烷基,单-或双-(C₁₋₄)烷基-氨基(C₁₋₄)烷基,卤原子, (C₁₋₄)烷基,三(C₁₋₄)烷基铵(C₁₋₄)烷基取代;

~为可选择地含有双键或 NR' 基团的 1 到 5 个碳原子的链,其中 R' 如上所定义;

R 为氢或苯基;

X 为氧原子或 NR' 基团,其中 R' 如上所定义或不存在;

r 和 m 独立地为 0,1 或 2;

B 为亚苯基或亚环己基环;

Y 为羟基或氨基(C₁₋₄)烷基链,可选择地被氧原子间隔;

其条件为仅当 X 不为 O 且同时 Y 不为羟基时作为 A 所定义三环基团是苄基,除非所说的苄基是被三(C₁₋₄)烷基铵(C₁₋₄)烷基基团取代的。

根据下文所述,上面定义的烷基基团为,例如:甲基,乙基,2-甲基乙基,1,3-丙基,1,4-丁基,2-乙基乙基,3-甲基丙基,1,5-戊基,2-乙基丙基,2-甲基丁基和类似的基团,而上面定义的单-,双-或三环基团可以是苯基,环己基,吡啶基,哌啶基,嘧啶基,哒嗪基,萘基,茚基,蒽基,菲基,芴基,呋喃基,吡喃基,苯并呋喃基,苯并吡喃基,咕吨基,异噻唑基,异噻唑基,吩噻唑基,吩噻唑,吗啡酚基,硫代苯基,苯并硫代苯基等等。卤原子可以是氯,溴或氟。最后,烷酰氧基基团为,乙酰氧基,丙酰氧基,异丙酰氧基,丁酰氧基和类似的基团。

首先优选的分子式(I)的化合物为其中 R' 为氢; A 选自选择性地如上取代的苯基,1-或 2-萘基,环己基,1-或 2- 1,2,3,4-四氢化萘基,金刚烷基,喹啉基,异喹啉基,1-或 2-茚基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基;

~为 C₁₋₅ 链,优选 C₁₋₃,例如亚甲基,1,2-亚乙基,1,2-亚丙基或丙烯基基团; Y 为 OH 且 R, B, m 和 r 如上所定义。

其次优选的化合物为其中 R' 为氢; A 为可选择地取代的苯基或 1-或 2-萘基,更优选地为 1-或 2-萘基;当 A 为苯基时 R 为苯基,或当 A 为 1-或 2-

萘基时 R 为氢; R, B, m 和 r 如上所定义; Y 为 OH, C₁₋₃ 的亚烷基链如上面首先优选的化合物所定义。

A 代表的基团优选地被(C₁₋₄)-烷基氨基(C₁₋₄)-烷基基团取代。

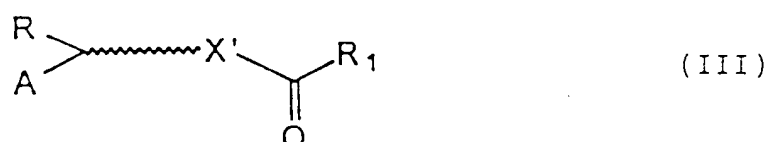
本发明进一步的目标涉及分子式(I)的化合物作为消炎和免疫抑制剂的用途,以及它们的包括药物可接受的赋形剂的药物组合物。

本发明的化合物可根据本领域已知的技术来制备。用于此制备方法的起始化合物是市售的化合物或者可根据文献制备的化合物。存在 X 的分子式(I)化合物是从分子式(II)的化合物开始制备的



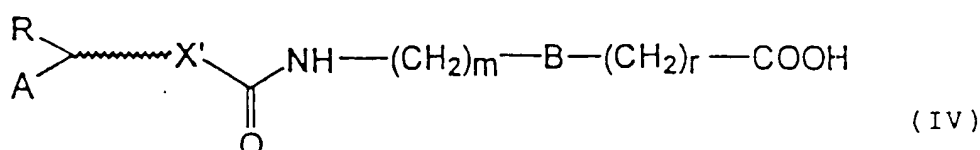
其中 R 和 A 如上所定义, X' 为氧原子或 NR' 基团,其中 R' 为上述定义的。此化合物与碳酸反应性衍生物如二琥珀酰亚胺碳酸酯或羰基二咪唑(CDI)反应,且在叔胺存在下,如三乙胺,或芳族的,如吡啶,在惰性溶剂如乙腈,四氢呋喃(THF),二噁烷,氯化溶剂中,在室温到溶剂回流温度下反应,并且反应时间在 1 到 48 小时范围内。

得到的化合物(III)



其中 R, A 和 X' 如上所定义, R₁ 为咪唑基或羟基琥珀酰亚胺基团,与所需要的氨基酸在水和水-可混溶有机溶剂如四氢呋喃,乙腈或乙醇的混合物中反应,且在无机碱存在下进行,如碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠,碱或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐,例如碳酸钠,在室温下进行 1 到 48 小时。

得到分子式(IV)的酸



要求的化合物(I)。

下面,对一些本发明的代表化合物的制备实施例进行说明。如果没有另外指明,在二甲亚砜(DMSO)中用 $^1\text{H-NMR}$ 谱与 VARIAN GEMINI 200 分光计纪录。

实施例 1

4-(5-苯基戊酰氨基)苯基异羟肟酸

A. 向 5-苯基戊酸(5g, 28 毫摩尔)的氯仿(100ml)溶液中加入亚硫酸氯(2.5ml, 34 毫摩尔)。反应混合物回流 4 小时,然后蒸干。残余物再次溶解在氯仿中且再次蒸干反复三次。所得的 5-苯基戊酰氯再溶解在 THF(50ml)中,所得溶液缓慢地加入 4-氨基苯甲酸(3.8g,28 毫摩尔)的 1N 氢氧化钠(56ml)溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后在低温下蒸发 THF 同时水溶液用 HCl 酸化。将形成的沉淀物过滤,再次溶解在 THF 中,用无水氯化钙干燥且蒸去溶剂得到 6.7g 的 4-(5-苯基戊酰氨基)苯甲酸(产率 81%); m.p.=227-230 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ d 12.5 (s,1H,与 D_2O 交换), 10.3(s,1H), 7.92(d,2H), 7.75(d,2H), 7.25(m,5H), 2.63(t,2H), 2.41(t,2H), 1.65(m,4H)。

B. 向 A 中所得的化合物(6.7g, 22 毫摩尔)的氯仿(100ml)溶液加入亚硫酸氯(3.3ml, 45 毫摩尔)和 3 滴吡啶。反应混合物在室温下搅拌 5 小时,然后蒸干。残余物再次溶解在氯仿中且再次蒸干反复三次。所得的 4-(5-苯基戊酰氨基)苯甲酰氯溶解在 THF(50ml)中,所得溶液缓慢地加入盐酸羟胺(1.9g, 27 毫摩尔)和碳酸氢钠(1.9g, 22 毫摩尔)的 1N 氢氧化钠(27ml, 27 毫摩尔)和 THF(25ml)溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用 1N HCl 酸化并且在低温下蒸发 THF。用乙酸乙酯萃取水相,得到的有机相用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂。所得的粗品用乙醚处理,过滤得到 4.8g 的标题化合物。(产率 69%); m.p.=189-191 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.12 (s,1H), 10.13(s,1H), 8.97(s,1H), 7.691(m,4H), 7.33/7.13(m,5H), 2.61(m,2H), 2.38(m,2H), 1.65/1.58(m,4H)。

实施例 2

4-[2,2-(二苯基)乙氧基氨基甲酰基甲基]苯基异羟肟酸

A. 将 2,2-二苯基乙醇(6g,30 毫摩尔),和 CDI(4.9g,30 毫摩尔)在 THF(30ml)中的混合物,室温下搅拌 2 小时,然后向其中加入 4-氨基苯甲酸(4.6g, 30 毫摩尔)的 1N 氢氧化钠(30ml)溶液。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用 HCl 酸化,低温下蒸出 THF,然后水溶液用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后,蒸去溶剂。所得的粗品用热正己烷处理并过滤得到 10g 的 4-[2,2-(二苯基)乙氧基氨基甲酰基-甲基]苯甲酸(产率 90%); m.p.=102-105 °C。

$^1\text{H-NMR}$ d 12.7 (s,1H,与 D_2O 交换), 7.91(d,2H), 7.78(t,1H), 7.50-7.20(m,12H), 4.61(d,2H), 4.38(t,1H), 4.23(d,2H)。

B. 向在步骤 A 中所得的化合物(4.5g, 12 毫摩尔)的氯仿(50ml)溶液中,加入亚硫酸氯(1.3ml, 18 毫摩尔)和 3 滴吡啶。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后蒸干。残余物再次溶解在氯仿中且再次蒸干反复三次。所得的 4-[2,2-(二苯基)乙氧基氨基甲酰基甲基]-苯甲酰氯溶解在 THF(50ml)中,且将溶液缓慢地加入盐酸羟胺(1.0g, 14.4 毫摩尔)和碳酸氢钠(1g, 12 毫摩尔)的 1N 氢氧化钠(14.4ml, 14.4 毫摩尔)和 THF(20ml)溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用 1N HCl 酸化,低温下蒸出 THF。用热乙酸乙酯萃取水相,合并的有机相用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。所得的粗品用硅胶色谱柱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 15:1),将得到的产物用热乙醚处理并过滤从而得到 1.5g 的标题化合物。(产率 32%); m.p.=164-166 °C。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.12 (s,1H), 9.04(s,1H), 7.74(t,1H), 7.72(m,2H), 7.38/7.20(m,12H), 4.60(d,2H), 4.38(t,1H), 4.20(d,2H)。

实施例 3

4-[2-(金刚烷-1-基)-乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. 2-(金刚烷-1-基)乙醇(2.1g, 12 毫摩尔),羧酸二琥珀酰亚胺(3.3g, 13 毫摩尔)和吡啶(0.86ml, 10 毫摩尔)在乙腈(50ml)中的混合物,室温下搅拌 24 小时,然后低温下蒸出溶剂,残余物溶解在二氯甲烷(100ml)中。溶液用水洗(50ml),再用 1N HCl (50ml)和水(50ml)洗。有机相用无水硫酸钠干燥

后,蒸去溶剂.将所得的 3g(9 毫摩尔)的 2-(金刚烷基-1-基)乙基-琥珀酰亚胺碳酸酯粗品再次溶解在 THF(30ml)中。所得溶液加入 4-氨基苯甲酸(1.3g, 9 毫摩尔)和碳酸钠(0.98g, 9 毫摩尔)的水 (30ml) 溶液中,然后在室温下搅拌一夜并用 HCl 酸化,低温下蒸出 THF,然后水相用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后,蒸去溶剂.所得的粗品用热正己烷处理并过滤,得到 3.2g 的 4-[2-(金刚烷基-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯甲酸(产率 77%); m.p.=197-200 °C。

$^1\text{H-NMR}$ d 12.6 (s,1H,与 D_2O 交换), 10.0(s,1H), 7.89(d,2H), 7.60(d,2H), 4.19(t,2H), 1.93(m,5H), 1.75/1.40(m,12H)。

B. 在步骤 A 中所得的化合物(3g, 8.7 毫摩尔)的氯仿(50ml)溶液中,加入亚硫酰氯(1.2ml, 17.4 毫摩尔)和 3 滴吡啶。反应混合物回流 5 小时,然后蒸干。残余物再次溶解在氯仿中且再次蒸干反复三次。所得的 4-[2-(金刚烷基-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯甲酰氯溶解在 THF(50ml)中,且将溶液缓慢地加入盐酸羟胺(0.7g, 10.4 毫摩尔)和碳酸氢钠(0.7g, 8.7 毫摩尔)的 1N 氢氧化钠(10.4ml, 10.4 毫摩尔)和 THF(20ml)溶液中。反应混合物在室温下搅拌 8 小时,然后用 1N HCl 酸化,低温下蒸出 THF。用乙酸乙酯萃取水相,合并的有机相用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。所得的粗品用热乙醚处理并过滤,得到 1.5g 的标题化合物。(产率 48%); m.p.=198-200 °C。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.08 (s,1H), 9.84(s,1H), 8.94(s,1H), 7.70(m,2H), 7.53(m,2H), 4.17(m,2H), 1.94(m,3H), 1.73/1.37(m,14H)。

实施例 4

4-[(萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. 萘-1-基-甲醇(5g, 31 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3A 描述的,得到 7g 纯的 4-[(萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯甲酸(产率 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ d 12.7 (s,1H,与 D_2O 交换), 10.2(s,1H), 8.18(d,1H), 7.97(m,4H), 7.61(m,6H), 5.69(s,2H)。

B. 在步骤 A 中所得的化合物(6g, 19 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3B 描述的,得到 1.86g 的标题化合物(产率 30%); m.p.=192-194

℃。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.12(s,1H), 10.06(s,1H), 8.98(s,1H), 8.14(m,1H), 8.03/7.96(m,2H), 7.76/7.50(m,8H), 5.67(s,2H)。

实施例 5

4-[(1,2,3,4-四氢化萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. (1,2,3,4-四氢化萘-2-基)甲醇(4g, 24 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3A 描述的,得到 5.2g 纯的 4-[(1,2,3,4-四氢化萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯甲酸(产率 67%);m.p.=203-206 ℃。

$^1\text{H-NMR}$ d 12.6 (s,1H,与 D_2O 交换), 10.1(s,1H), 7.92(d,2H), 7.63(d,2H), 7.1(m,4H), 4.14(d,2H), 2.88(m,3H), 2.54(m,1H), 2.25-1.90(m,2H), 1.49(m,1H)。

B. 在步骤 A 中所得的化合物(5.2g, 16 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3B 描述的,得到 4.1g 的标题化合物(产率 75%);m.p.=184-186 ℃。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.10(s,1H), 9.97(s,1H), 8.96(s,1H), 7.72(m,2H), 7.54(m,2H), 7.09(s,4H), 4.11(d,2H), 2.92/2.75(m,3H), 2.61/2.47(m,1H), 2.17/1.93(m,2H), 1.56/1.35(m,1H)。

实施例 6

4-[(3-苯基丙氧基)氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. 3-苯基丙醇(5g, 36 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3A 描述的,得到 7.7g 纯的 4-[(3-苯基丙氧基)氨基甲酰基]苯甲酸(产率 71%);m.p.=171-173 ℃。

$^1\text{H-NMR}$ d 12.6 (s,1H,与 D_2O 交换), 10.1(s,1H), 7.90(d,2H), 7.61(d,2H), 7.28(m,5H), 4.13(t,2H), 2.72(t,2H), 1.98(m,2H)。

B. 在步骤 A 中所得的化合物(7g, 23 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3B 描述的,得到 5.8g 的标题化合物(产率 80%);m.p.=179-181 ℃。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.09(s,1H), 9.94(s,1H), 8.95(s,1H), 7.71(m,2H), 7.54(m,2H), 7.36/7.15(m,5H), 4.10(t,2H), 2.70(m,2H), 1.95(m,2H).

实施例 7

4-[(萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. 萘-2-基-甲醇(5g, 31 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3A 描述的,得到 6.6g 纯的 4-[(萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯甲酸(产率 68%); m.p.=241-243 °C.

$^1\text{H-NMR}$ d 12.7 (s,1H, 与 D_2O 交换), 10.2(s,1H), 7.95(m,6H), 7.60(m,5H), 5.39(s,2H).

B. 在步骤 A 中所得的化合物(6g, 18.6 毫摩尔)为起始物, 接下来的步骤如实施例 3B 描述的,得到 4.5g 的标题化合物(产率 72%); m.p.=220-222 °C.

$^1\text{H-NMR}$ d 11.10(s,1H), 11.01(s,1H), 8.95(s,1H), 7.99/7.90(m,4H), 7.73(m,2H), 7.61/7.50(m,5H), 5.36(s,2H).

实施例 8

(E)-4-[(3-苯基-丙-2-烯基)氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. 将 1.75g(13 毫摩尔)的反式-肉桂醇在氩气保护下溶解在 130ml 乙腈中,然后加入 5g(19 毫摩尔)N,N'-二琥珀酰亚胺基-羧酸并加热至完全溶解,然后将混合物冷却至 20 °C 并加入吡啶(0.65ml, 1g, 12 毫摩尔)。反应混合物用铝覆盖并且在室温下搅拌 30 小时。低温下蒸发溶剂,残余物用乙酸乙酯处理并反复用 0.1N HCl 洗,最后用水洗。干燥溶液,然后低温蒸干,粗品溶解在 26ml 二噁烷中,再加入到对-氨基苯甲酸(1.79g, 13 毫摩尔)的碳酸钠 1.38g(13 毫摩尔)水溶液 26ml 中。然后在室温下搅拌 60 小时,再加入 THF 和盐水。分离有机相,用 0.1N HCl 洗(二次)再用盐水洗,然后干燥并蒸去溶剂。所得的粗品用异丙基醚处理并过滤,得到 0.7g 的(E)-4-[(3-苯基-丙-2-烯基)-氨基甲酰基]苯甲酸(产率 18%); m.p.=176-178 °C.

$^1\text{H-NMR}$ d 12.70 (s,1H, 与 D_2O 交换), 10.20(s,1H), 7.93(d,2H),

7.61(d,2H), 7.55/7.25(m,5H), 6.78(d,1H), 6.46(dt,1H), 4.87(d,2H).

B. 在步骤 A 中所得的化合物(0.7g, 2.3 毫摩尔)溶解在 8ml 无水 THF 中并且在 0 °C 时加入 CDI(0.46g, 2.8 毫摩尔)。混合物在室温下搅拌一夜, 然后向其中加入盐酸羟胺(0.2g, 2.3 毫摩尔)并且在室温下连续搅拌 60 小时。过滤产生的沉淀并悬浮于 1N HCl 中, 然后搅拌一夜。真空过滤干燥, 得到 400mg 的标题化合物(产率 55.6%); m.p.=194-195 °C.

¹H-NMR d 11.14(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.07(s,1H), 8.97(s,1H, 与 D₂O 交换), 7.75(d,2H), 7.65/7.25(m,7H), 6.79(d,1H), 6.48(dt,1H), 4.85(d,2H).

实施例 9

(Z)-4-[(3-苯基-丙-2-烯基)氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. 顺式-肉桂醇(2.82g, 20 毫摩尔)为起始物, 接下来的步骤如实施例 8A 中描述的, 得到 2.4g 的(Z)-4-[(3-苯基-丙-2-烯基)-氨基甲酰基]苯甲酸(产率 40%)。

¹H-NMR d 12.72 (s,1H, 与 D₂O 交换), 10.20(s,1H), 7.92(d,2H), 7.60(d,2H), 7.55/7.25(m,5H), 6.73(d,1H), 5.91(dt,1H), 4.96(d,2H).

B. 以步骤 A 中所得的化合物(0.7g, 2.3 毫摩尔)为起始物, 接下来的步骤如实施例 8B 中描述的, 得到 400mg 的标题化合物(产率 55.6%); m.p.=169-170 °C.

¹H-NMR d 11.13(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.05(s,1H), 8.98(s,1H, 与 D₂O 交换), 7.74(d,2H), 7.55(d,2H), 7.50/7.25(m,5H), 6.77(d,1H), 5.90(dt,1H), 4.94(d, 2H).

实施例 10

4-[3,3-(二苯基)丙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

A. 3,3-二苯基丙醇(3g, 14 毫摩尔)为起始物, 接下来的步骤如实施例 3A 中描述的, 得到 4.2g 的 4-[3,3(二苯基)丙氧基氨基甲酰基]苯甲酸(产率 80%); m.p.=156-159 °C.

¹H-NMR d 12.6(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.1(s,1H), 7.90(d,2H), 7.60(d,2H), 7.40/7.15(m,10H), 4.17(t,1H), 4.03(t,2H), 2.46(m,2H).

B. 以步骤 A 中所得的化合物(4.0g, 10 毫摩尔)为起始物,接下来的步骤如实施例 3B 中描述的,得到 1g 的标题化合物(产率 26%); m.p.=196-197 °C。

¹H-NMR d 11.08(s,1H), 9.93(s,1H), 8.93(s,1H), 7.70(m,2H), 7.54(m,2H), 7.39/7.15(m,10H), 4.15(t,1H), 3.99(t,2H), 2.44(q, 2H)。

实施例 11

N-[2-氨基乙基-4-乙(苄-9-基)甲氧基-氨基甲酰基甲基]苯胺 · HCl

A. 将 9-苄基甲基氯甲酸酯(5g, 19 毫摩尔)的 TNF(50ml)溶液缓慢地加入 4-氨基甲基苯甲酸(2.9g, 19 毫摩尔)溶液中。反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后用 1N HCl 酸化,再在低温下蒸去 TNF。水相用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用无水硫酸钠干燥后将溶剂蒸除。得到的粗品用热乙醚处理过滤,得到 7g 的 4-[(苄-9-基)甲氧基-氨基甲酰基甲基]苯甲酸 (产率 98%); m.p.=232-235 °C。

¹H-NMR d 12.7(s,1H, 与 D₂O 交换), 7.94(s,5H), 7.77(d,2H), 7.58/7.30(m,6H), 4.42(d,2H), 4.30(m,3H)。

B. 向步骤 A 中所得的化合物(3.7g, 10 毫摩尔)的氯仿(100ml)溶液中加入亚硫酸氯(1.46ml, 20 毫摩尔),再将反应混合物回流 2 小时,然后蒸干。残余物溶解在氯仿中并且再次蒸发反复三次。得到的 4-[(苄-9-基)甲氧基-氨基甲酰基甲基]苯甲酰氯溶解在 THF(30ml)中, 再将溶液缓慢地加入 2-(叔-丁氧基亚氨基)乙胺(1.6g, 10 毫摩尔)和碳酸氢钠(0.8g, 10 毫摩尔)的水(20ml)和 THF(30ml)溶液中。反应混合物在室温下搅拌 12 小时,低温下蒸去 THF,水相用 1N HCl 酸化并且用乙酸乙酯萃取。有机相用无水硫酸钠干燥后蒸去溶剂。所得的粗品用热乙醚处理并过滤得到 3.85g 的 N-(2-叔-丁氧基氨基甲酰基甲基)-4-(苄-9-基)甲氧基氨基甲酰基甲基]苯甲酰胺(产率 75%); m.p.=167-169 °C。

¹H-NMR d 8.45(t,1H), 7.94/7.70(m,7H), 7.54/7.25(m,6H), 6.96(t,1H), 4.42(d,2H), 4.27(m,3H), 3.32(q,2H), 3.13(q,2H), 1.41(s, 9H)。

C. 将步骤 B 的产物(3.6g, 7 毫摩尔)在 0 °C 时分批加入三氟乙酸(25ml)

中。混合物在室温下搅拌 4 小时,然后蒸去酸并将残余物用热乙醚处理过滤后得到的产物溶解在 THF 和甲醇中,向其中加入 HCl 醚溶液。蒸去溶剂并重复此步骤 4 次。粗品在 0 °C 下用水处理并过滤得到 2g 的标题化合物(产率 65%); m.p.=182-184 °C。

$^1\text{H-NMR}$ d 8.79(t,1H), 8.17(s,3H), 7.96/7.86(m,5H), 7.72(m,2H), 7.48/7.29(m,6H), 4.38(m,2H), 4.25(m,3H), 3.55(q,2H), 3.00(t,2H)。

实施例 12

4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物

A. 将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺氢氯化物(EDCI)(22.2g, 115 毫摩尔)加入 2,6-萘基二羧酸(25g, 115 毫摩尔)和羟基苯并三唑(15.6g, 1/5 毫摩尔)的二甲基甲酰胺(1800ml)溶液中,并且在室温下搅拌 2 小时,加入二乙胺(34.3ml, 345 毫摩尔),溶液在室温下搅拌一夜。减压蒸馏除去溶剂后将粗品用 1N HCl(500ml)和乙酸乙酯(500ml)处理,过滤未溶解的化合物分离有机相和水相。有机相用 5%的碳酸钠(3 × 200ml)萃取同时将合并得到的水溶液用浓 HCl 酸化并用乙酸乙酯(3 × 200ml)萃取。然后有机溶液用 1N HCl(6 × 100ml)洗,用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂,产物为纯的 18.5g (产率 60%)6-(二乙基氨基羰基)-2-萘基羧酸; m.p.=122-124 °C。

$^1\text{H-NMR}$ d 8.67(s,1H), 8.25-8.00(m,4H), 7.56(d,1H), 3.60-3.20(m,4H), 1.30-1.00(m,6H)。

B. 将 6-(二乙基氨基羰基)-2-萘基羧酸(18g, 66 毫摩尔)的 THF(200ml)溶液缓慢地加入在 THF(500ml)中回流的氢化铝锂悬浮液(7.5g, 199 毫摩尔)。混合物回流 1 小时,然后冷却至室温并用水(3.5ml)和 THF(25ml)的混合物,20%的氢氧化钠(8.5ml),最后用水(33ml)处理。过滤出白色固体并减压除去溶剂。粗品溶解在乙醚(200ml)中并且用 1N HCl(3 × 100ml)萃取。水溶液用 32%的氢氧化钠处理并用乙醚(3 × 100ml)萃取。有机溶液用无水硫酸钠干燥并减压除去溶剂,产物 12.7g(产率 79%),为纯的粘稠的油状

物 6-(二乙基氨基甲基)-2-萘基甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ d 7.90-7.74(m,4H), 7.49(m,2H), 5.32(t,1H, 与 D_2O 交换), 4.68(d,2H), 3.69(s,2H), 2.52(q,4H), 1.01(t,6H)。

C. 6-(二乙基氨基甲基)-2-萘基甲醇(12.5g, 51 毫摩尔)和 N,N' -二琥珀酰亚胺碳酸酯-(13.2g, 51 毫摩尔)的乙腈(250ml)溶液在室温下搅拌 3 小时, 然后除去溶剂并将粗品溶解在 THF(110ml)中。将此溶液加入 4-氨基苯甲酸(7.1g, 51 毫摩尔)和碳酸钠(5.5g, 51 毫摩尔)的水(200ml)和 THF(100ml)溶液中。混合物在室温下搅拌一夜,然后减压蒸去 THF 并将溶液用 1N HCl(102ml, 102 毫摩尔)处理。过滤沉淀,减压干燥,用乙醚处理三次过滤得产物为 13.2g(产率 64%)纯的 4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]-苯甲酸; m.p.=201-205 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ d 10.26(s,1H), 8.13(s,1H), 8.05-7.75(m,6H), 7.63(m,3H), 5.40(s,2H), 4.32(s,2H), 2.98(q,4H), 1.24(t,6H)。

D. 将 4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]苯甲酸(13.1g, 32 毫摩尔)和亚硫酸氯(7ml, 96 毫摩尔)的氯仿(100ml)溶液回流 4 小时,然后蒸出溶剂和亚硫酸氯。将粗品溶解在氯仿(100ml)中, 蒸干反复三次。粗品作为固体加入盐酸羟胺(2.7g, 39 毫摩尔)和碳酸氢钠(5.4g, 64mmol)和 1N 氢氧化钠(39ml, 39mmol)的水(150ml)和 THF(50ml)溶液中。混合物在室温下搅拌一夜,然后减压蒸去 THF,将水相用乙酸乙酯($3 \times 100\text{ml}$)萃取。得到的有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂。粗品溶解在 THF 中并用 1.5N HCl 的醚溶液处理。过滤和干燥固体产物,得到 6g 纯的白色固体 4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]-苯基异羟肟酸氢氯化物; m.p.=162-165 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.24(s,1H, 与 D_2O 交换), 10.88(s,1H, 与 D_2O 交换), 10.16 (s, 1H), 8.98(bs, 1H, 与 D_2O 交换), 8.21(s, 1H), 8.10-7.97(m,3H), 7.89(d,1H), 7.80-7.55(m,5H), 5.39(s,2H), 4.48(d,2H), 3.09(m,4H), 1.30(t, 6H)。

实施例 13

4-[6-(二丙基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物

以 2,6-萘二羧酸(5g)和二丙胺(9.6ml)开始反应,接下来的步骤与实施例 12 相同,得到 1g 纯的 4-[6-(二丙基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物的白色固体; m.p.=140-142 °C (分解)。

¹H-NMR d 11.15(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.95(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.16(s,1H), 8.20(s,1H), 8.10-7.97(m,3H), 7.89(d,1H), 7.80-7.55(m,5H), 5.40(s,2H), 4.50(d,2H), 2.98(m,4H), 1.79(m,4H), 0.88(t,6H)。

实施例 14

4-[6-(二丁基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物

以 2,6-萘二羧酸(5g)和二丁基胺(11.8ml)开始反应,接下来的步骤与实施例 12 所述相同,得到 1.2g 纯的 4-[6-(二丁基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物的白色固体; m.p.=137-141 °C (分解)。

¹H-NMR d 11.19(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.91(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.16(s,1H), 8.96(bs,1H, 与 D₂O 交换), 8.21(s,1H), 8.10-7.98(m,3H), 7.87(d,1H), 7.80-7.55(m,5H), 5.38(s,2H), 4.52(d,2H), 3.02(m,4H), 1.77(m,4H), 1.30(m,4H), 1.77(m,4H), 1.30(m,4H), 0.89(t,6H)。

实施例 15

4-[4-(二乙基氨基甲基)萘-1-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物

以 1,4-萘二羧酸(5g)和二乙胺(7.3ml)开始反应,接下来的步骤与实施例 12 所述相同,得到 1.1g 纯的 4-[4-(二乙基氨基甲基)萘-1-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物的白色固体; m.p.=162-165 °C (分解)。

¹H-NMR d 11.24(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.48(s,1H, 与 D₂O 交换), 10.13(s,1H), 8.43(m,1H), 8.26(m,1H), 8.04(d,1H), 7.82-7.70(m,5H), 7.58(d,2H), 5.73(s,2H), 4.84(d,2H), 3.17(m,4H), 1.32(t,6H)。

实施例 16

4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物

A. 6-(二乙基氨基羰基)-2-萘羧酸(按照实施例 12A 制备)(14g, 52 毫摩尔)和亚硫酸氯(3.8ml, 52 毫摩尔)的氯仿溶液(200ml)回流 3 小时,然后蒸去溶剂和亚硫酸氯。粗品溶解在氯仿(100ml)中并蒸干反复三次。粗品溶解在 THF(50ml)中,在 0 °C 时加入 32%的氢氧化铵(10ml)的水(50ml)和 THF(50ml)溶液中。混合物在室温下搅拌一夜。然后减压蒸出 THF 并过滤固体干燥得到 11.6g(产率 81%)的 6-(二乙基氨基羰基)-2-萘酰胺。其没有进一步纯化将用于下一步。

B. 将 6-(二乙基氨基羰基)-2-萘羧酰胺(11.6g, 42 毫摩尔)的 THF(100ml)溶液缓慢地加入在 THF(100ml)中回流氢化铝锂的悬浮液(4.9g, 128 毫摩尔)中。混合物回流 2 小时,然后冷却至室温并用 THF(16ml)和用水(2.2ml)的混合物, 20%的氢氧化钠(5.5ml)和用水(22ml)处理。过滤出白色固体并减压除去溶剂。粗品用硅胶色谱柱纯化(洗脱剂 氯仿-甲醇-氢氧化铵 15:1:0.1)得到 8.1g(产率 80%)纯的 6-(二乙基氨基甲基)-2-萘甲基胺的蜡状固体。

$^1\text{H-NMR}$ d 7.78(m,4H), 7.49(m,2H), 3.89(s,2H), 3.67(s,2H), 2.50(q,4H), 1.00(t,6H)。

C. 6-(二乙基氨基甲基)-2-萘-甲基胺(6g, 24 毫摩尔)和 N,N'-二琥珀酰亚胺碳酸酯(6.3g, 24 毫摩尔)的乙腈(200ml)溶液在室温下搅拌 3 小时,然后向溶液中加入 4-氨基苯甲酸(3.4g, 24 毫摩尔)和碳酸钠(2.6g, 24 毫摩尔)的水(100ml)和 THF(100ml)的溶液。混合物在室温下搅拌 48 小时,然后加入 1N HCl(48ml, 48 毫摩尔)再减压蒸去溶剂。粗品用硅胶色谱柱纯化(洗脱剂 氯仿-甲醇-氢氧化铵 7:3:0.5)得到 3.5g(产率 36%)纯的 4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲基氨基氨基甲酰基]苯甲酸; m.p.=179-183 °C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ d 9.58(s,1H), 7.95-7.78(m,6H), 7.65-7.45(m,4H), 7.29(t,1H),

4.51(d,2H), 3.81(s,2H), 2.62(q,4H), 1.07(t,6H).

D. 4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基-甲基氨基氨基甲酰基]苯甲酸(3.1g, 7.6 毫摩尔)和亚硫酸氯(1.1ml, 15.2 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(30ml)的溶液在室温下搅拌一夜,然后用乙醚稀释悬浮液并且过滤和干燥固体,得到 3.2g 4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲基氨基甲酰基]苯甲酰氯粗品。将此固体化合物加入盐酸羟胺(0.6g, 8.5 毫摩尔)和碳酸氢钠(1.2g, 14.毫摩尔)和 1N 氢氧化钠(8.5ml, 8.5 毫摩尔)的水(30ml)和 THF(40ml)溶液中。混合物在室温下搅拌 2 小时,然后将混合物用氯化钠饱和并分离有机相,水相用 THF 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂。粗品溶于热的 THF(150ml)中且过滤不溶的物质。溶液冷却至室温并用 1.5N HCl 的醚溶液处理。过滤和干燥固体产物,得到纯的 4-[6-(二乙基氨基甲基)萘-2-基甲基氨基氨基甲酰基]-苯基异羟肟酸氢氯化物白色固体 1.2g(产率 38%); m.p.=167-168 °C(分解)。

$^1\text{H-NMR}$ d 11.07(s,1H, 与 D_2O 交换), 10.49(bs,1H, 与 D_2O 交换), 9.49(s,1H), 8.93(s,1H, 与 D_2O 交换), 8.15(s,1H), 8.05-7.87(m,3H), 7.81(d,1H), 7.72(d,2H), 7.65-7.50(m,3H), 7.27(t,1H), 4.54(d,2H), 4.48(s,2H), 3.11(m,4H), 1.30(t,6H)。

实施例 17

4-[N-异丙基-1,2,3,4-四氢(异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基甲基]苯基异羟肟酸氢氯化物

A. 1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(9g, 42 毫摩尔),2-溴戊烷(8ml, 84 毫摩尔)和 1N NaOH(168 毫摩尔)的乙醇(170ml)溶液回流 5 小时,然后加入 2-溴戊烷(8ml, 84 毫摩尔)和 1N NaOH(168ml, 168 毫摩尔)且将混合物回流 5 小时。除去乙醇并将水溶液用 6N 盐酸处理至 pH=7。过滤回收未反应的起始原料再减压蒸去溶剂。粗品溶解在乙醇中,滤去无机盐类再减压蒸出有机溶液,此步骤重复三次产出 8.1g(产率 87%)纯的 N-(异丙基-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸,其未进一步纯化而用于下一步。

$^1\text{H-NMR}$ δ 7.13(m,4H), 4.16(d,1H), 3.89(d,1H), 3.58(t,1H),

3.43(m,1H), 3.13(dd,1H), 2.94(dd,1H), 1.19(d,,3H), 1.11(d,3H).

B. 将 N-(异丙基-1,2,3,4-四氢-3-异喹啉羧酸(8.0g, 36 毫摩尔)的四氢呋喃(100ml)悬浮液缓慢地加入氢化铝锂 (2.1g, 54 毫摩尔) 在四氢呋喃(100ml)中的回流悬浮液中。混合物回流 2 小时,然后冷却至室温并用四氢呋喃(7ml)和水(0.9ml),20%氢氧化钠(2.3ml)最后用水(9.2ml)处理。过滤去白色固体并减压除去溶剂产出 5.0g(产率 68%)的纯的粘稠油状物 N-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ δ 7.12(m,4H), 4.54(bs,1H, 与 D_2O 交换), 3.68(s,2H), 3.55-3.35(m,2H), 3.20-2.90(m,2H), 2.79(d,2H), 1.10(d,3H), 1.01(d,3H).

C. 将 N-异丙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基甲醇(4.6g, 22.4 毫摩尔)和 1, 1'-羰基二咪唑(3.63g, 22.4 毫摩尔)的四氢呋喃(50ml)溶液室温下搅拌 3 小时。然后将此溶液加入 4-氨基甲基苯甲酸(3.38g, 22.4 毫摩尔)和 1N 氢氧化钠(22.4ml, 22.4 毫摩尔)的水(20ml)的溶液中。溶液在室温下搅拌一夜,然后加入 1N HCl(22.4ml, 22.4 毫摩尔)并将溶剂减压除去。粗产品用硅胶色谱柱纯化(洗脱剂 氯仿-甲醇-氢氧化铵 8:2:0.5)得到 3.1g(产率 35%)的纯的 4-[(N-异丙基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-基)-甲氧基氨基甲酰基]苯甲酸白色固体; m.p.=93-95 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ δ 7.92(d,2H), 7.86(t,1H), 7.36(t,2H), 7.14(m,4H), 4.26(d,2H), 4.07(dd,1H), 3.73(s,2H), 3.68(dd,1H), 3.25(m,1H), 3.02(m,1H), 2.89(dd,1H), 2.72(dd,1H), 1.10(d,3H), 1.04(d,3H).

D. 4-[(N-异丙基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基]苯甲酸(3.0g, 7.8 毫摩尔)和亚硫酸氯(1.7ml, 23 毫摩尔)的氯仿(100ml)溶液回流 3 小时,然后蒸出溶剂和亚硫酸氯。粗品溶解在氯仿 (100ml) 中并蒸干反复三次。将粗品溶于四氢呋喃 (50ml) 中且加入盐酸羟胺(0.65g, 9.4 毫摩尔)和碳酸氢钠(1.3g, 15.7 毫摩尔)和 1N 氢氧化钠(9.4ml, 9.4 毫摩尔)的水(30ml)和四氢呋喃(20ml)溶液中。混合物在室温下搅拌 1 小时,然后减压除去四氢呋喃并水相用乙酸乙酯萃取(3 $\times$ 100ml)。合并的有机相用无水硫酸钠干燥后减压蒸去溶剂。粗品溶解在四氢呋喃中并用 1.5N HCl 的醚溶液处理。过滤固体产物并干燥产出 2.1g(产率 62%)的纯的 4-[(N-异丙基

-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氯化物的白色固体; m.p.=154-157 °C(分解)。

¹H-NMR δ 11.24(s,1H), 10.75(s,1H), 9.07(bs,1H), 8.01(t,1H), 7.70(d,2H), 7.34(d,2H), 7.32(m,4H), 4.38(d,2H), 4.26(m,4H), 4.02(m,1H), 3.78(m,1H), 3.15(d,2H), 1.42(d,3H), 1.30(d,3H)。

下面的化合物可由上面报道的相似方法制备:

-4-[(4-二甲基氨基甲基-萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二乙基氨基乙基-萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二甲基氨基乙基-萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二甲基氨基甲基-萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二-异-丙基氨基甲基-萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二甲基氨基甲基-萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]甲基苯基异羟肟酸
-4-[(4-二甲基氨基甲基-萘-2-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5,6,7,8-四氢化萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-(1,2,3,4-四氢化萘-2-基)甘氨酸胺基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二乙基氨基甲基-萘-2-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二甲基氨基甲基-萘-2-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二乙基氨基甲基-萘-2-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(1,2,3,4-四氢化萘-2-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二甲基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二甲基氨基乙基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5-二甲基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5-二乙基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5-二-正-丙基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5-二-异-丙基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5-二-正-丁基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二甲基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二乙基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二-正-丙基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

-4-[(6-二-异-丙基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二-正-丁基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二甲基氨基甲基-萘-1-基)甲氧基氨基甲酰基]甲基苯基异羟肟酸
-4-[(4-二甲基氨基甲基-萘-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(4-二乙基氨基甲基-萘-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5-二甲基氨基甲基-萘-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(5-二乙基氨基甲基-萘-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二甲基氨基甲基-萘-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(6-二乙基氨基甲基-萘-1-基)乙氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-(萘-1-基-甲基)甘氨酸胺基]苯基异羟肟酸
-4-[N-(萘-2-基-甲基)甘氨酸胺基]苯基异羟肟酸
-4-[N-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(异喹啉-5-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(异喹啉-6-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(异喹啉-1-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[N-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(N-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(N-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(异喹啉-4-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[3-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)丙酰氨基]苯基异羟肟酸
-4-[(苯并噻吩-4-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
-4-[(苯并噻吩-5-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸

- 4-[(苯并呋喃-4-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
- 4-[(苯并呋喃-5-基)甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸
- 4-[4-(二乙基氨基丙基)萘-1-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[3-(二乙基氨基甲基)萘-1-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[3-(二乙基氨基乙基)萘-1-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[3-(二乙基氨基丙基)萘-1-基甲氧基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[4-(二乙基氨基丙基)萘-1-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[3-(二乙基氨基甲基)萘-1-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[3-(二乙基氨基乙基)萘-1-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[3-(二乙基氨基丙基)萘-1-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[6-(二丙基氨基甲基)萘-2-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[6-(二丁基氨基甲基)萘-2-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[4-(二乙基氨基甲基)萘-1-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[4-(二丙基氨基甲基)萘-1-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物
- 4-[4-(二乙基氨基乙基)萘-1-基甲基氨基氨基甲酰基]苯基异羟肟酸氢氯化物

药理学活性

在体内和体外测试了本发明化合物的消炎及免疫抑制性能。

1. 体外细胞因子的产生试验

将本发明的化合物在特定的人 IL-1 β 的产生中进行测试, 单核细胞 (PBMC) 从健康的捐赠者的外周血液 (血块黄层) 经过密度梯度离心 Ficoll-Hypaque (Biochrom KG, 柏林, 德国) 得到。细胞 (2.5×10^6 /毫升) 在 37 °C 含 5% 二氧化碳的湿空气最终体积为 200 微升的 96 孔板中培养。培养介质为含低内毒素的 RPMI 1640 N - 乙酰基 - L - 丙氨酸 - L - 谷氨酰胺 (低内毒素, Biochrom KG) 并加入 1% 的牛胚胎血清 (Hyclone 实验公司, Logan, 犹他州), 100 UI/毫升的青霉素及 100 微克/毫升的链霉素。通过用 10 ng/毫升的 LPS (脂多糖) (得自大肠杆菌血清型 055: B5 (Sigma 化学品公司, 圣路易斯, 密苏里州)) 刺激细胞的方法引起细胞因子产生。细胞用溶于二甲基亚砷的本发明化合物 (最终浓度 0.05%) 预处理 60 分钟。在 20 小时的培养中存在化合物和脂多糖。并使用未被刺激的细胞进行阴性对照。在测试的最后, 收集上层液并用特定的酶联免疫吸附测定法 (三明治型的抗原捕集, R & D System, Minneapolis, MN)。所有实验均一式二份, 测定 IL-1 β 的产生。用对人 IL-1 β 特异的, 亲和纯化的山羊多克隆血清覆盖 96 孔的微量滴定板 (Nunc)。洗涤后, 孔在含 3% 的牛血清白蛋白 (BSA) 的缓冲盐水中恒温 2 小时。每次测试的标准曲线由重组的人 IL-1 β 得到, 上层样品用 PBS + 0.1% BSA 稀释到 1/20 及 1/80。然后该板在 4 °C 下恒温一夜。经过洗涤, 加入第二种抗体-即抗人 IL-1 β 的鼠的单克隆抗体。恒温、洗涤后, 加入山羊的抗鼠 Ig-G 多克隆抗体缀合的过氧化物酶 (Zymed) 及显色剂二氯-N-四甲基联苯胺。反应被 4N 的硫酸终止, 用自动的分光光度计 (Perkin-Elmer) 测量 450 纳米处的吸收。本发明化合物的抑制活性用 IC₅₀ (即与对照培养物相比抑制 50% IL-1 β 产生的产品浓度) 来表示。

表 1

| 化合物 | IC ₅₀ (nM) |
|------|-------------------------|
| 样品 1 | 305 |
| 样品 2 | 163 |
| 样品 3 | 531 |

| | |
|-------|-----|
| 样品 4 | 28 |
| 样品 5 | 137 |
| 样品 6 | 43 |
| 样品 7 | 12 |
| 样品 8 | 29 |
| 样品 9 | 72 |
| 样品 10 | 101 |
| 样品 11 | 96 |
| 样品 12 | 166 |
| 样品 13 | 382 |
| 样品 14 | 14 |
| 样品 15 | 10 |
| 样品 16 | 21 |
| 样品 17 | 575 |

2. 体内 LPS - 诱导的 TNF α 的产生

雄性的 BALB/c 鼠 (18-20 克) 从 Harlan-Nossan(Correzzana,意大利)得到。来自肠炎链球菌 (*S.enteritidis*) (编码 L-6011) 的脂多糖 (LPS) 从 Sigma 公司 (圣路易斯, 密苏里州) 得到。地塞米松 (Soldesam) 来源于 Laboratorio Farmacologico Milanese (Caronno P., 意大利)。

老鼠用脂多糖 (*S.enteritidis*, 7.5 毫克/千克) 进行处理。在腹膜内给药 LPS 30 分钟以前, 使用地塞米松, LPS 给药 90 分钟前口服给予化合物。 LPS 给药两小时后, 处死已麻醉的动物, 对其心脏穿刺收集血液并使之凝固。根据制造商的指导, 血清 TNF α 由 ELISA 用“小鼠试剂盒” (Genzyme, Cambridge, MA) 测量。用小鼠重组 TNF α 作为标准。

表 2 实施例 12 化合物对 LPS 诱导的血清 TNF α 的产生的影响

| 处理 | TNF α (pg/ml) | 抑制率 (%) |
|-----------|------------------------|-----------|
| 盐水 (对照) | <0.1LPS | |
| LPS | 1140 | |

| | | |
|---------------------|-----|------|
| 化合物 12 (0.5 毫克/千克) | 514 | 55.0 |
| 化合物 12 (5.0 毫克/千克) | 407 | 64.3 |
| 地塞米松 (30 毫克/千克) | 112 | 90.2 |

结果表明被测试的化合物对抑制 IL-1 β 和 TNF α 的产生都是有效的。达到或超过了地塞米松（一种对照化合物，非常著名的消炎剂）的活性。

此外，本发明涉及分子式（1）的化合物作为消炎和免疫抑制剂的用途以及所有与其相关的工业应用，包括药物组合物。这种药物组合物可以是片剂、糖衣药丸、乳膏、软膏及针剂，后者适合于口服，肌肉注射或静脉注射。它们可以只包括活性组分也可以与传统的药学中可接受的载体和赋形剂相混合。

根据治疗的需要，取决于不同类型的化合物，每日一次或多次给药，活性组分的剂量可以在比较宽的范围内变化。