

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07C 49/84

C07C 49/835

C07C 49/83 A61K 31/12



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93100484.5

[45]授权公告日 1997 年 12 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1036779C

[22]申请日 93.1.15 [24]颁证日 97.9.27

[21]申请号 93100484.5

[30]优先权

[32]92.1.16 [33]EP[31]92100664.9

[73]专利权人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 R·G·奈克 V·N·莫母拜卡

R·瓦肃马西 A·D·拉克达瓦拉

M·V·舍罗尔 B·拉尔

J·布伦巴赫 K·U·威斯蔓

R·R·巴特来特

[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 瑛

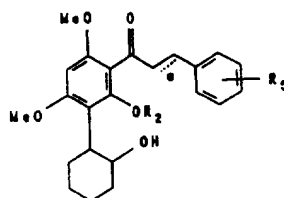
审查员 刘 平

权利要求书 1 页 说明书 32 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 芳基环烷衍生物及其应用

[57]摘要

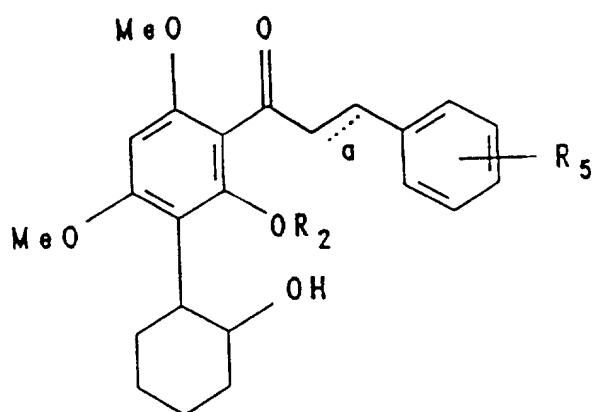
本发明公开了式Ⅲ的化合物，式中 R_2 是 H 或 C_1-C_3 烷基， R_3 表示一个或二个卤素，一个或二个 C_1-C_6 烷基，一个或二个 C_1-C_3 烷氧基，羟基， CF_3 或 $-OCH_2-O-$ ，且 a 表示一个可任意选择的附加单键。还公开了含有式Ⅲ化合物的药物组合物以及式Ⅲ化合物在生产具有抵抗炎症病症作用，特别是抵抗慢性炎症的药物中的应用。



(III)

权 利 要 求 书

1. 式 III 的化合物



式中 R_2 是 H 或 $C_1 - C_3$ 烷基,

R_5 表示一个或二个卤素, 一个或二个 $C_1 - C_6$ 烷基, 一个或二个 $C_1 - C_3$ 烷氧基, 羟基, CF_3 或 $-OCH_2-O-$, 且 a 表示一个可任意选择的附加单键。

2. 药物组合物, 含有治疗炎性病症有效量的至少一种权利要求 1 所要求的式 III 化合物以及药物上可接受的载体。

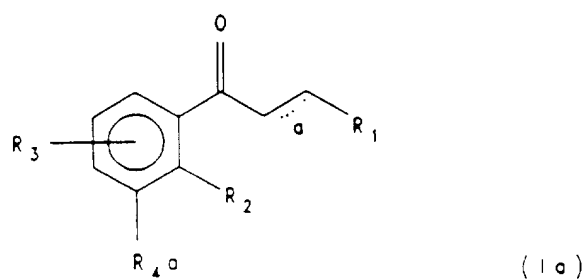
3. 权利要求 1 所要求的化合物在生产具有抵抗炎性病症作用, 特别是抵抗慢性炎症的药物中的应用。

说明书

芳基环烷衍生物及其应用

本发明涉及新的芳基环烷基衍生物的制备及其应用。

从下列先有技术可以了解具有下列通式 Ia 的查耳酮化合物：



1. J. P. 281022; 式 Ia 化合物, 其中

R_1 = 取代的苯基

$R_2 = OH$

α = 单键或双键

$R_3 = OH$

$R_{4a} = H$, 异戊二烯基或异戊基

这些化合物能有效地治疗由于雄性激素分泌过多引起的疾病,例如前列腺肥大,男性秃发症,痤疮或皮脂溢等。

2. J. P. 026775: 式 Ia 化合物, 其中

R_1 = 取代的苯基

R_2 = H, OH, 乙酰氧基, 羧基甲氧基或甲氧基羧基甲氧基

R_3 = OH, 甲氧基, 苄氧基, H

R_{4a} = H, 异戊二烯基, 异戊基

这些化合物具有抗透明质酸酶活性。

3. J. P. 142166: 式 Ia 化合物, 其中

R_1 = 取代的苯基

R_2 = OH, 乙酰氧基, 羧基甲氧基, 甲氧基羧基甲氧基,

R_3 = OH, 甲氧基, H

α = 单键或双键

R_{4a} = 异戊二烯基, 异戊基, 正丙基或氢

这些化合物可用作醛糖还原酶抑制剂, 用以治疗如白内障, 视网膜炎, 神经功能障碍或肾病等糖尿病并发症。

4. J. P. 248389: 式 Ia 化合物, 其中

R_1 = 取代的苯基

R_2 = OH

R_3 = OH

α = 双键

$$R_{4a}=H$$

这些化合物可用作醛糖还原酶抑制剂,用来治疗糖尿病并发症。

5. J. P. 144717; 式 Ia 化合物, 其中

R_1 = 取代的苯基

$R_2 = H$ 或 OH

$R_3 = H$ 或 OH

α = 双键

$R_{4a} = H$ 或 OH

这些化合物可用作 C-激酶抑制剂和抗癌剂。

6. EP. 150166; 式 Ia 化合物, 其中

R_1 = 取代的苯基

$R_2 = H$ 、卤素、低级烷基、低级烷氧基, CN , 羧基, 硝基

$R_3 = H$ 、卤素、低级烷基、低级烷氧基, CN , 羧基, 硝基, 羟基, 取

代的乙酸衍生物。

α = 双键

R_{4a} = 与 R_3 相同

这些化合物对羟基前列腺素脱氢酶具有抑制作用。它们可能具有抗胃肠疾病如胃溃疡和溃烂性结肠炎的潜在局部活性。其它可能的应用领域包括治疗类风湿性关节炎。循环系统疾病、癌症、不育症和细胞调节功能缺乏。

7. J. P. 167288; 式 Ia 化合物, 其中

R_1 = 取代的苯基

$R_2 = H$

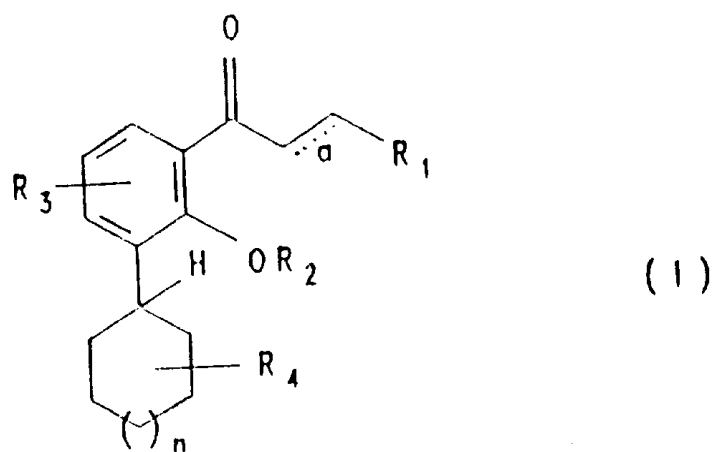
$R_3 = OH$

α = 单键

$R_4 = OH$

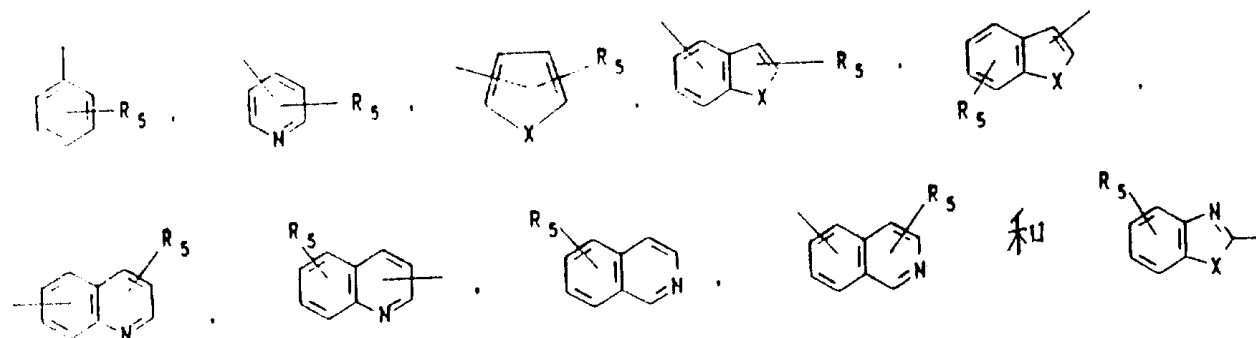
这些化合物是 5-脂肪氧合酶的选择性抑制剂并且有极好的抗过敏活性, 因此它们可用作抗哮喘, 抗炎症的安全抗过敏药物和免疫激活药物。

本发明涉及式 I 化合物, 其中

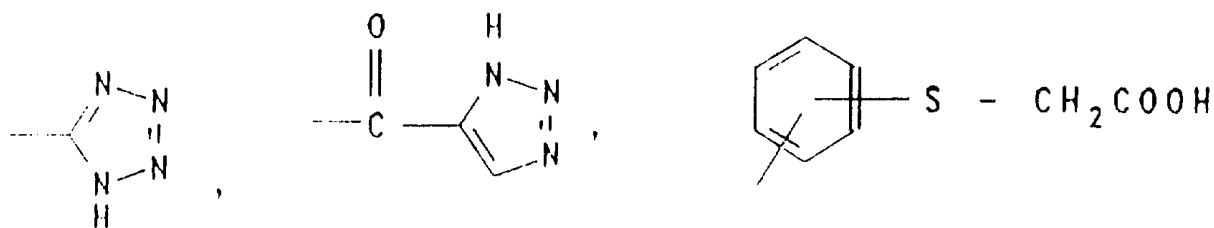


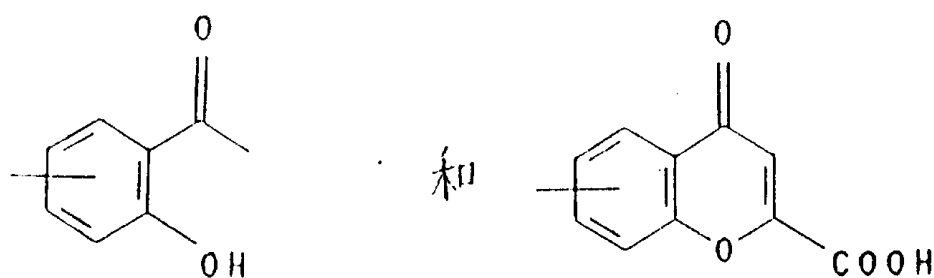
$R_1 = C_1 - C_6$ 烷基, 取代的 $C_1 - C_6$ 烷基, $C(O)O - C_1 - C_6$ 烷基,

$C(O)OH$ 或选自下列一组的残基



式中 R_5 是一个、二个、三个或四个各自独立的残基, H , C_1-C_6 烷基, 取代的 C_1-C_6 烷基, 羟基, C_1-C_6 烷氧基, 羧基, 氰基, $-NHC(O)C_1-C_3$ 烷基, $-OC_1-C_3$ 烷基-苯基- OCH_2-O- , C_1-C_4 烷基- $O-C_1-C_1$ 烷基, $-O-C(O)-C_1-C_4$ 烷基, $-C(O)-O-C_1-C_4$ 烷基, 卤素, 氨基, 硝基, $-NH-C_1-C_4$ 烷基, $-N-(C_1-C_4$ 烷基) $_2$, 和 $-C_1-C_4$ 烷基- R_6 , 其中 R_6 选自





的残基,且

X 是 $O, S, N-H, N-C_1-C_6$ 烷基;

R_2 是 H, C_1-C_6 烷基, $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基;

R_3 是一个、二个或三个各自独立的基团, H, C_1-C_6 烷基, $-C(O)-C_1-C_6$ 烷基, $-C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基, $OH, O-C_1-C_6$ 烷基, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 烷基, 卤素;

R_4 是 $H, OH, -O-C_1-C_6$ 烷基, $-O-C(O)-C_1-C_6$ 烷基, $-C(O)-OH, -C(O)-O-C_1-C_6$ 烷基,

$O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NH_2,$

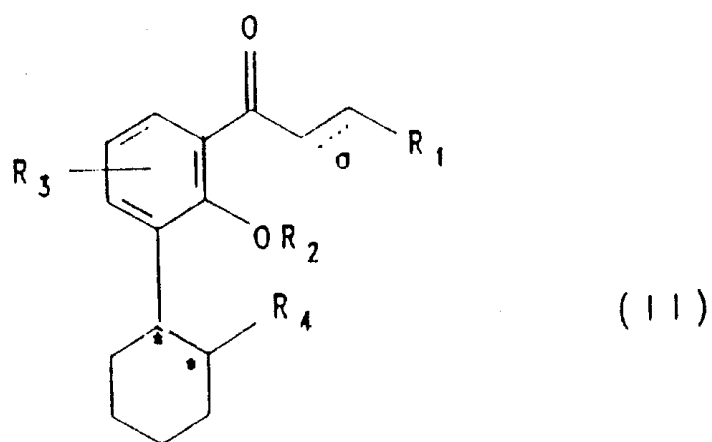
$O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NH-(C_1-C_4 \text{ 烷基}),$

$O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2,$

$n=0, 1$ 或 2 , 且

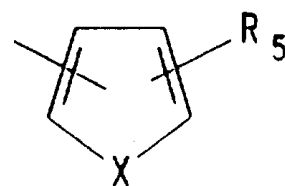
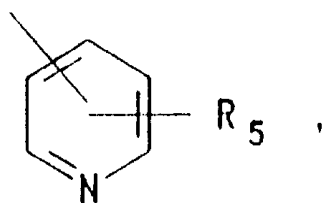
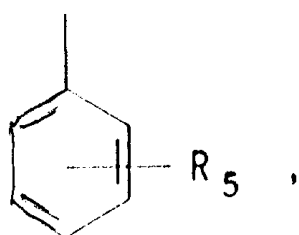
α 代表一个可任意选择的附加的单键。

优选的化合物是如式 II 的化合物

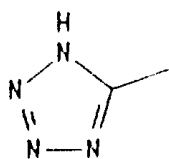


其中 R_1, R_2, R_3, R_4 和 α 为如前面所定义的。

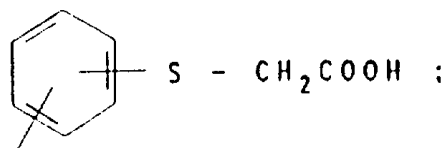
在该组优选的化合物中,其中的 R_1 是



R_5 表示 H , C_1-C_6 烷基, 取代的 C_1-C_6 烷基, 羟基, C_1-C_3 烷氧基, 丙素, C_1-C_4 烷基-- R_6 , 其中 R_6 代表

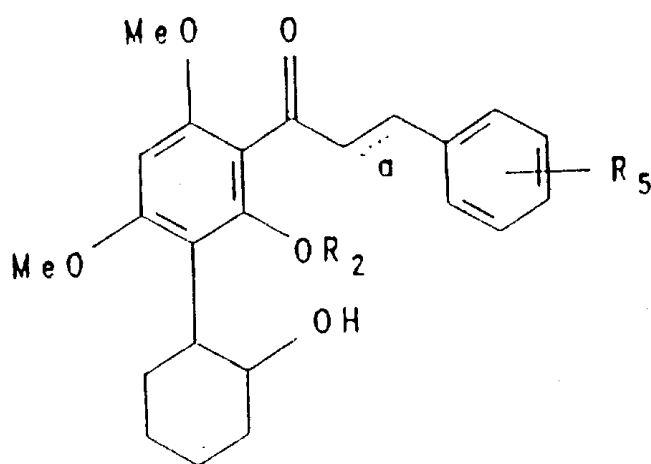


或



R_1 是 H , OH 或 $O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(C_1-C_4 \text{ 烷基})-NH_2$, X 代表 O, NH, S, N
 $-C_1-C_6$ 烷基, 以及 α 代表可任意选择的附加键。

特别优选的是式 III 化合物



(III)

其中 R_2 是 H 或 C_1-C_3 烷基,

R_5 表示一个或二个卤素或一个或二个 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷氧基, 且 α 表示一个可选择的附加单键。

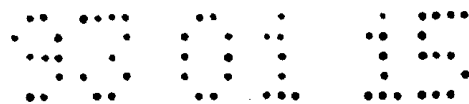
上面的术语“取代的烷基”是指较好被一个卤素, 羟基, C_1-C_3 烷氧基, 氨基, C_1-C_4 烷基氨基, 二(C_1-C_4 烷基)氨基, 羰基或羧基 $-C_1-C_4$ 烷基所取代的烷基, 特别是 C_1-C_3 烷基。

本发明的化合物含有两个不对称中心, 在式 II 中 R_1 (例如式 II

，当 $R_4=H$ 时)和碳环上芳基的连接点上以星号标出；所以可能有四种异构体，分别指定为顺式—(+), 顺式—(—), 反式—(+), 反式—(—)形式。本发明包括四种异构体中单独的任一种或四种异构体中的两种或多种的混合物。

特别优选的化合物的实例是：

1. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—氟苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。
2. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(2—氟苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。
3. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(3—氟苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。
4. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(2—溴苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。
5. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(3—溴苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。
6. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—溴苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。
7. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—氟苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。
8. 反式—(+/—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(2—甲基苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。



9. 反式—(+/-)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—甲基苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

10. 反式—(+/-)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(2,3—二氯苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

11. 反式—(+/-)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(2,6—二氯苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

12. 反式—(+/-)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(2,6—二氯苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

13. 反式—(+)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—氯苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

14. 反式—(—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—氯苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

15. 反式—(+/-)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(3—甲氧基苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

16. 反式—(—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(3—甲氧基苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

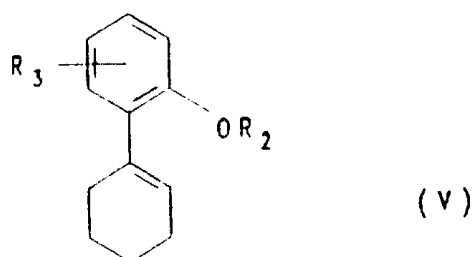
17. 反式—(+/-)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—氯—3—硝基苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

18. 反式—(—)—2—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(3—(4—氯—3—硝基苯基))—丙—2—烯酰基]—苯基环己醇。

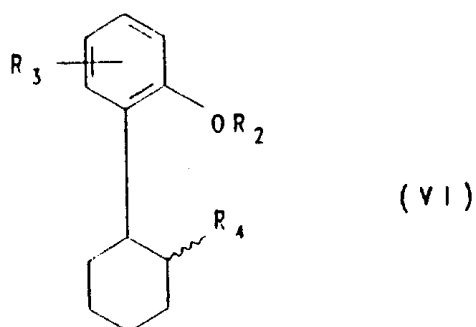
19. 反式—(+/-)—1—[4,6—二甲氧基—2—羟基—3—(2—

(β -氨基)乙酰氧基)环己基]苯基—1—(3-(3,4-二甲氧基)苯基)丙酮氢氧化物。

本申请的另一个主题是如上所述的式 I 化合物的制备方法,其中式 V 的化合物



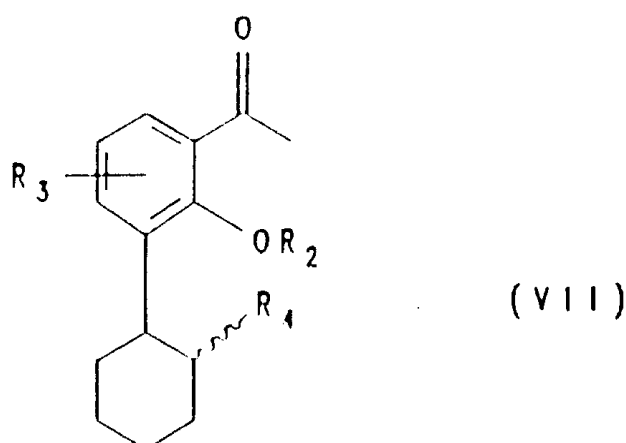
A) 用甲硼烷—溶剂复合物处理, 然后进行氧化将其转化成式 VI 化合物, 其中 R_1 表示 OH



或 B) 为得到式 VI 化合物, 可用过酸处理式 V 化合物, 再用氯化物试剂处理如此产生的环氧化物; 或

C) 在酸催化剂存在下使适当的芳烃与环己烯氧化物缩合来制备式 VI 化合物; 并

D) 用乙酸酐和无机酸处理式 VI 化合物以得到式 VII 化合物,



式中 R_2 是甲基, 且 R_4 是 $O-C(O)-Me$, 并

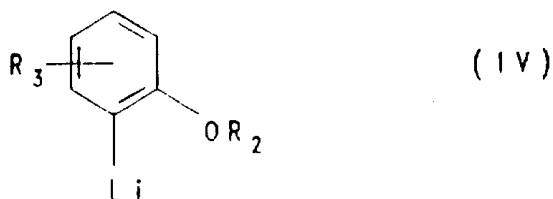
E) 用路易斯酸或去甲基化试剂处理 D) 中描述的式 VII 化合物使之脱甲基化, 以产生式 VII 化合物, 其中 R_2 表示 H 且 R_4 表示 $OC(O)Me$, 并

F) 用稀碱处理 E) 中产生的化合物, 得到式 VII 化合物, 其中 R_2 表示

II 且 R_1 代表 OH, 并

(C) 在碱存在下用适当的醛处理式 VII 化合物, 将其转化成式 I 化合物 (α =附加键), 并氢化式 I 化合物 (α =附加键) 得到式 I 化合物 (α —非附加键), 其中未加明确解释的 R_1 、 R_2 和 R_3 具有同前所述的含义。

式 V 化合物可用本领域专业人员熟知的方法制得。典型地, 它们可通过向环己酮中加入式 IV 的芳基锂然后酸催化脱水来制得, 式 IV 化合物中 R_2 和 R_3 具有同前所述的含意。



上述顺序中步骤 A 的适宜的甲硼烷—溶剂复合物可以是甲硼烷—四氢呋喃或甲硼烷—二甲硫醚。使用碱的氢过氧化物来完成氧化反应。步骤 B) 适用的过酸例如是氯代过苯甲酸。适宜的氢化物试剂的例子是氢化铝锂。

可用 1,3,5—三甲氧基苯作芳烃, 用例如氧化铝作为酸催化剂完成步骤 C。

步骤 D 中所需的无机酸可以是例如磷酸。

例如可用三溴化硼作路易斯酸并用金属硫醇盐作去甲基化剂完成步骤 E。用于步骤 E 中的较好稀碱是 2N 氢氧化钠溶液。

完成步骤 G 时存在的碱可以是例如氢氧化钠。

可用上述反应步骤的产物进行进一步的反应,以得到本发明的化合物。大部分所述的反应可按欧洲专利申请书 0,241,003 中所述的步骤进行。有关起始产物、中间体和衍生反应的其它资料可从引言中所提到的专利文献中获得。

一些本发明优选化合物的物理常数列于表 1 中。

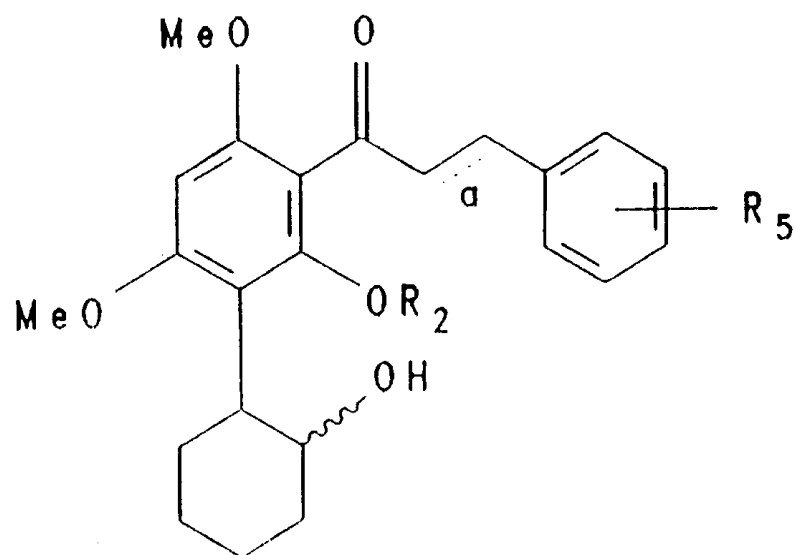


表 1

化合物号	R ₅	R ₂	α	沸点 °C
1.	H	H	2',3'	183 - 185
2.	2-Cl	H	"	204 - 206
3.	3-Cl	H	"	170
4.	4-Cl	H	"	221
5.	2-Br	H	"	203
6.	3-Br	H	"	171
7.	4-Br	H	"	222
8.	4-F	H	"	215 - 216
9.	2,3-Cl ₂	H	"	216
10.	2,4-Cl ₂	H	"	226 - 228
11.	2,6-Cl ₂	H	"	197
12.	2-Me	H	"	199
13.	4-Me	H	"	213
14.	4-OMe	H	"	210
15.	4-Cl	Me	"	175
16.	4-Cl	H	H,H	190
17.	4-F	H	H,H	169

表 1 (续)

化合物 编 号	R ₅	R ₂	α	熔点 ℃	旋光 符号
18	3,4-Cl ₂	H	$\Delta^{2',3'}$	202	±
19	3,5-Cl ₂	H	"	227	"
20	2-OMe	H	"	215	"
21	3-OMe		"	178	"
22	3,4-(OMe) ₂	H	"	194	"
23	2,5-(OMe) ₂	H	"	185	"
24	2,4-(OMe) ₂	H	"	224-225	"
25	2,4,6-(OMe) ₃	H	"	162	"
26	4-COOH	H	"	240	"
27	4-N(CH ₃) ₂	H	"	137	"
28	4-Cl, 3-NO ₂	H	"	215	"
29	3-OH	H	"	210	"
30	4-OH	H	"	210	"
31	2-OH	H	"	209	"
32	4-CF ₃	H	"	177	"
33	4-NHCOCH ₃	H	"	274	"
34	3,4-(OMe) ₂	H	H,H	151	"
35	2,4,6-(OMe) ₃	H	H,H	132	"
36	2-OH	H	H,H	190	"
37	3-OH	H	H,H	63	"
38	4-OH	H	H,H	216	"
39	3,4-(OH) ₂	H	H,H	201	"
40	2-CH ₃	H	H,H	157	"
41	3,4-(OCH ₂ Ph) ₂	H	$\Delta^{2',3'}$	173	"
42	3,4-O-CH ₂ -O-	H	"	185	"
43	4-Cl	H	"	231	(+)
44	4-Cl	H	"	231	(-)
45	4-Cl, 3-NO ₂	H	"	235	(+)
46	4-Cl, 3-NO ₂	H	"	235	(-)
47	3-OMe	H	"	191	(+)
48	3-OMe	H	"	191	(-)
49	3,4-(OMe) ₂	H	"	195	(+)
50	3,4-(OMe) ₂	H	"	195	(-)
51	2,3-Cl ₂	H	"	217	(+)
52	2,3-Cl ₂	H	"	217	(-)

表 1 A

式 II 化合物其中 $R_3 = 4 \cdot 6 - (OCH_3)_2$

化合物 编号	R_1	a	R_2	R_4	熔点 $^{\circ}C$	旋光 符号
1	2-萘基	$\Delta 2', 3'$	H	OH	179-180	(+)
2	2-呋喃基	"	H	OH	"	"
3	4-硝基苯基	"	H	$-OOCCH_3$	175	"
4	4-氯苯基	"	H	"	172	"
5	4-氯苯基	"	H	$-OOCCH_2NH_2 \cdot HCl$	152	"
6	3, 4-二甲氧基苯基	"	H	"	136-138	"

当用药理学模型试验时,本发明的新化合物显示了令人感兴趣的药理学活性;上表中的化合物 4 将作为有代表性化合物被用在实施例中。

如在实施例中所示的,本发明的化合物具有抗炎性质。这些化合物尤其适于抑制或拮抗由如脂肪氧合酶和/或白三烯、白介素及蛋白激酶 C 这样的内源分子介导的反应。因此单独的或以适宜组合物形式的本发明化合物适于作为治疗炎性病症的药物,尤其是如类风湿性关节炎,骨关节炎,哮喘和恶性肿瘤等慢性炎性病症。

因此,本发明的另一主题是通过服用有效量的一种或多种本发明化合物来治疗和预防上述炎症的应用和使用方法,另外,如上文解释的含一种或多种化合物的药物也是本发明的主题。可按本领域熟知的方法制备和使用所述的药物。

下列实施例与权利要求将进一步举例说明本发明。

实施例 1

对白三烯诱导的离体豚鼠回肠收缩的抑制作用

用 氢氧化铝凝胶和卵清蛋白的悬浮液致敏任一性别体重为 300—350 克的豚鼠,21 天后,在不透气的聚甲基丙烯酸甲酯小室中将每只动物暴露于 0.5% 的卵清蛋白气溶胶,只挑选那些显示出过敏性支气管收缩的动物进行下一步的实验。

在接触抗原后将动物试验一周,然后经打击头部并切除颈动脉

杀死之,迅速除掉肺并将其置于充气的 Tyrode 溶液中在 37℃ 下保存。将肺切成均匀的条,并将每条置于器官浴中,该器官浴含有在保持于 37℃ 的 Tyrode 溶液存在下通过等渗压能量转换器连接于电势记录器上的离体豚鼠回肠。稳定 30 分钟后,用 100ng—200ng/ml 的组胺对其进行攻击,以证实回肠对组胺的反应性。然后用含有阿托品 ($10^{-7}M$), 顺丁烯二酸美吡胺 ($10^{-7}M$) 和羟甲丙基甲基多角酰胺 (methhylsergide) ($10^{-7}M$) 的 Tyrode 溶液替换灌注液。3 分钟后用卵清蛋白 (25ug/ml) 攻击肺条并根据回肠的缓慢收缩来监测白三烯的释放,当达到平台时再使回肠 10—15 分钟。然后加入试验化合物 (表 1 中的化合物 4) 以观察松弛情况。经用组胺,乙酰胆碱和 KCl 等兴奋剂诱导豚鼠回肠收缩来检测白三烯拮抗作用的特异性。具有抗脂肪氧合酶产物诱导之收缩的特异性效应的化合物通常对组胺,乙酰胆碱和 KCl 诱导的收缩不显示出任何抑制作用。数据列于表 2 中。

表 2

第 4 号化合物对用白三烯预收缩之离体肠肌回肠的影响

浓度 (M)	% 松弛	采用药 I C ₅₀ (M)
1.2	36.8	1.68 × 10 ⁻⁶
1.63	50.5	
2.4	62.4	
7.2	68.0	

直到 $7.11 \times 10^{-5} M$ 对组胺和 KCl 诱导的收缩作用仍无影响。

化合物 4 作为本发明有代表性的新化合物其可抑制由白三烯诱导的收缩。

实施例 2

对大鼠棉球肉芽瘤的抑制作用：

该模型评估了化合物抑制人工诱导之肉芽瘤的潜触。移植角叉胶浸渍的棉球导致产生容易解剖的大的界限清楚的肉芽瘤。通过测定肉芽瘤组织形成的减少来估测化合物的效力。

盐水和角叉胶棉绒球的制备：

将 40mg 重的棉球消毒。在盐水中浸渍半数的棉球并保持在 1% 的水溶液 (402 型 Viscarin[®], Marine Colloids Inc. Springfield) 中，直到它们被浸透，轻轻地挤压以除去过量的盐水或角叉胶。

使棉球在灯下干燥过夜，选出重量范围在 42—44mg 之间的棉球。

动物制备：

大鼠 (6 组，雄性或雌性，Charles River, Wistar，体重 140—150g) 用乙醚麻醉，背部剃光并清洗干净；用乙醇擦洗并在中背靠下部分切一厘米的切口，用钝的镊子在两边作出一条小沟并在每一小沟中置入一个棉球，从切口中除去空气并将伤口缝合。在 0.5% 的羧甲基纤维素中制备试验化合物并以每天 10, 20 和 30mg/kg 的药量

口服给药七天。在第七天最后一次服药后3小时杀死动物。沿背部中线切开皮肤除去棉球,沿两个侧面从身体上剥下皮肤。棉丸称重后放入干燥炉中于140℃过夜。然后记录干重,从湿重和干重中减于棉球起始重就可计算出肉芽瘤的量。用左侧和右侧的重量差计算出数值(参见表3)。

表 3

第4号化合物对大鼠棉球肉芽瘤的影响

处 理	药 量 mg/kg, 口服 × 5	% 肉芽瘤抑制作用	
		湿 重	干 重
第4号化合物	10	21	35.6
	20	54	89.0
	30	64	82.8
氢化可的松	30	20.5	37.5

第4号化合物作为本发明有代表性的化合物对由角叉胶诱发的肉芽瘤形成有抑制作用。

实施例3

对豚鼠微过敏性休克的抑制作用：

用吸附于 $Al(OH)_3$ 凝胶上的卵清蛋白致敏重量在 300—350 克之间的任一性别的豚鼠。致敏 21 天后，将各动物置于不透气的聚甲基丙烯酸甲酯小室中并暴露于经过 EEL 喷雾器的 0.5% 卵清蛋白气溶胶。通过将 EEL 喷雾器连接到经过脱水器和恒定空气压力为 180mmHg 的罗盘型血压计的压缩空气操作该喷雾器。以秒为单位记下哮喘发作的时间并以分钟数记录恢复时间。

每只动物以 15 天的间隔暴露于卵清蛋白气溶胶以保持动物对抗原之反应性的连贯性。这样控制接触 3 次后，使动物接受药物治疗。在实验当天使一组 10 只豚鼠作为对照只保持暴露于 0.5% 卵清蛋白气溶胶。另一组 10 只豚鼠在暴露于抗原之前用消炎痛 10mg/kg (腹腔注射) 处理 30 分钟。再一组 10 只豚鼠用消炎痛 10mg/kg (腹腔注射) 预处理，并在消炎痛预处理 30 分钟后注射试验化合物 (20mg, 腹腔注射)。注射试验化合物 15 分钟后使动物暴露于 0.5% 卵清蛋白气溶胶，记录每一组恢复期的起始时间 (参见表 4)。

表 4

第 4 号化合物对豚鼠微过敏性休克的影响

处 理	起始时间 (秒)	恢复期 (分)
对照组	75 + 8.7	37 + 3.4
用消炎痛处理组 10mg/kg, i. p.	82.4 + 11.5	147.8 + 3.5
本发明化合物 4 (20mg/kg ⁻¹ i. p.) + 用消炎痛预处理 (10mg/kg, i. p.)	149.2 + 25.1	77.6 + 4.7

作为本发明新化合物代表性实例的化合物 4 可使动物免于发生由 *leukotrienes* 诱导,随后接触卵清蛋白而导致的支气管收缩。

实施例 4

抑制人单核细胞释放 IL-1 而导致从人血中纯化单核细胞

用含 1ml3.8% 柠檬酸钠溶液的注射器从前肘静脉小心抽取 10ml 人血。用 10ml PM16 (Serwa, Heidelberg, FRG) 稀释并在底部加入 15ml Lymphoprep[®] (Molter GmbH) 后,在 20℃ 下将样品以 400Xg 离心 40 分钟,用注射器小心吸出在 Lymphoprep 和血浆之间形成的白色环单核细胞,按 1:1 用 PM16 稀释再以 400Xg 离心 10 分钟。用 10ml RPMI1640 (Gibco, Berlin, FRG), 洗上清,该培养基额外含有 300mg/IL-谷氨酰胺,25mmol/l RPMI1640,还含有 300mg/IL-谷氨酰胺,25mmol/l HEPES。100μg/ml 链霉素和 100μg/ml 青霉素。最后,用计数器 IT 将细胞悬浮液调整到 5×10^6 细胞/ml。这些细胞含有约 90% 淋巴细胞和 10% 单核细胞。

体外刺激人单核细胞释放白细胞介素。

将含有试验化合物的 10μl DMSO/水 (1:10, V/V) 加入到 480μl 含有 5×10^6 单核细胞的悬浮液中。通过加入含有 0.5μg LPS (*Salmonella abortus equi*, sigma) 的 10μl DMSO/水 (1:10, V/V) 刺激 IL-1 的合成。在 37℃ 保温 18 小时后将样品冷却到 0℃ 并用台式离心机离心 1 分钟。用商业上可得到的 125-J-IL-

1— α 放射免疫分析药盒(Amersham/UK)分析25 μ l等分的上清液的IL—1 α 活性,并用特殊的试验药箱以相似的方法分析IL—1 β 活性,按所述的方法在不加试验化合物,或用放线菌酮作试验化合物的情况下进行对照实验。

化合物4作为LPS刺激的IL—1 α (IC_{50} 约等于200—300nmol/l)抑制剂的效力如图1所示。

作为本发明化合物的代表性实例化合物4抑制了从体外人单核细胞中LPS刺激的IL—1 α 释放。

本申请的化合物按如下所述制备。

实施例V

1—(2,4,6—三甲氧基苯基)环己烯的制备:

式V化合物的一个实例,其中 $R_1=4,6$ —二甲氧基, $R_2=CH_3$ 。

2,4,6—三甲氧基溴苯(1当量)在氮气环境下装入火焰干燥过的三颈烧瓶中,加入干四氢呋喃(THF)(988ml)并将反应混合物冷却至—30℃。滴加正丁基锂(1.3当量)的己烷(商品纯)溶液,加完后搅拌反应混合物30分钟。在该阶段中用薄层层析法试验检查金属取代反应的完成。在—30℃下向反应混合物中加入用等体积干THF稀释的环己酮(1.1eqol),并将反应混合物在—30℃下再搅拌1小时,然后将其升至室温。加入水(150ml)并用乙酸乙酯提取。用无水硫酸钠干燥乙酸乙酯层并浓缩之,将剩余物转入二氯甲烷中并与催化量的对甲苯磺酸(9g)一起搅拌30分钟。用碳酸氢钠溶液洗然后

用水洗二氯甲烷层并干燥之。剩余物从二异丙基醚中结晶得到题目化合物。熔点 127°C , 产率: 64.7%。

实施例 VI

反式-(±)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)环己醇的制备: 式 VI 化合物的一个实施例, 其中 $R_2=\text{CH}_3$, $R_3=4,6\text{-二甲氧基}$, $R_4=\text{OH}$ 。

与硼氢化钠(4eqvt)和干 THF(2, 200ml)一起量取式 V 化合物(得自实施例 I)(1 当量)。在氮气下将反应混合物冷却至 0°C 并滴加三氟化硼醚合物(5.1 当量)。加完后升温至 50°C 并搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至室温并滴加水以破坏过量的乙硼烷。该有机硼烷被同时加入的 30% H_2O_2 (248ml) 和 3M NaOOH 溶液(248ml)所氧化。加完后将反应混合物加热至 50°C 保持 3 小时。氧化反应完全后用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯提取, 将乙酸乙酯层干燥并浓缩, 粗产物用 10% 乙酸乙酯的石油醚溶液在硅胶上进行快速层析以纯化之, 熔点 123°C , 产率: 52%。

实施例 VII

反式-(±)-1-[3-(2-乙酰氧基)环己基-2,4,6-三甲氧基]苯基-1-乙酮的制备: 式 VII 化合物, 其中 $R_3=4,6\text{-二甲氧基}$, $R_2=\text{CH}_3$ 和 $R_4=\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 。

将实施例 II 得到的产物(1 当量)溶于干二氯甲烷(1520ml)中。加入乙酸酐(25 当量)和磷酸(152ml)并在室温下搅拌 1 小

时。加入碳酸钠溶液构成反应混合物,直至反应混合物是碱性然后用二氯甲烷提取。有机层用水彻底洗净并干燥。除去溶剂后从石油醚中结晶粗产物,熔点 87°C ,产率:84%。

实施例 VIII

反式-(±)-1-[3-(2-乙酰氧基)环己基-4,6-二甲氧基-2-羟基]苯基-1-乙酮的制备:式 VII 化合物,其中 $R_2=\text{H}$, $R_3=4,6\text{-二甲氧基}$ 和 $R_4=\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$ 。

将实施例 III 的产物(1 当量)加于二氯甲烷(5.450ml)中并冷却至 0°C 。用注射器加入三溴化硼(1.1 当量)并在 0°C 下搅拌 1 小时,小心加入水并用乙酸乙酯提取产物,用水洗,并在无水硫酸钠上干燥。粗产物从乙酸乙酯中结晶,熔点 151°C ,产率:70—71%。

实施例 IX

反式-(±)-2-[3-乙酰氧基-4,6-二甲氧基-2-羟基]苯基环己酮的制备:式 VII 化合物,其中 $R_2=\text{H}$, $R_3=4,6\text{-二甲氧基}$ 和 $R_4=\text{OH}$ 。

在氮气下将实施例 IV 的产物(1 当量)与氢氧化钾的甲醇溶液(20 当量, $\text{MeOH}:\text{水}::3:1$)一起搅拌 6 小时。反应混合物用稀 HCl 酸化并滤除沉淀物,洗涤,干燥并从乙酸乙酯中结晶之,熔点 161°C ,产率:88—89%。

实施例 X

反式-(±)-2-[4,6-二甲氧基-2-羟基-3-(3-(4-

氧苯基)丙-2-(*E*)-烯酰基]苯基环己醇的制备:式 II 化合物,其中 $R_1=4$ -氧苯基, α =另一个键, $R_2=H$, $R_3=4,6$ -二甲氧基和 $R_4=OH$ 。

在室温下将实施例 V 的产物(1 当量)与 4-氧苯甲醛(3 当量)和 1%乙醇氢氧化钠(30 当量)一起搅拌 24 小时,反应混合物在 0℃下用 *HCl* 酸化至 *PH*5 并过滤收集桔黄色沉淀物,从乙醇中重结晶,熔点 221℃,产率:68%。

实施例 XI

反式-(±)-2-[4,6-二甲氧基-2-羟基-3-(3-(4-氧苯基)丙醇基)]苯基环己醇的制备:式 II 化合物,其中 $R_1=4$ -氧苯基, α =非键, $R_2=H$, $R_3=4,6$ -二甲氧基和 $R_4=OH$ 。

实施例 VI 的产物在乙醇中与 10%*Pb/C*(5mol%)一起在氢气环境下搅拌过夜。过滤除去催化剂并将溶剂浓缩以得到产物,熔点 190℃,产率:90%。

实施例 XII

反式-(±)-2-[2,4,6-三甲氧基]苯基环己醇的选择制备:式 VI,其中 $R_2=CH_3$, $R_3=4,6$ -二甲氧基和 $R_4=OH$ 。

将 2,4,6-三甲氧基苯(1 当量),环己烯氧化物(1.5 当量)和干二氧甲烷(840ml)装入带有搅拌器的三颈圆底烧瓶中,将反应混合物冷却到 -78℃并以小量在 1 小时内分次加入氯化铝(1.5 当量)。再继续搅拌 3 小时,向反应混合物中加入水并用乙酸乙酯提取,从石

油醚中结晶粗产物,熔点:123℃,产率:63—64%。

实施例 XIII

(±) —反式—2—(2,4,6—三甲氧基)苯基环己醇的拆分:式 VI 化合物,其中 $R_2=H$, $R_3=4,6$ —二甲氧基, $R_4=OH$ 。

(±) —反式—2—(2,4,6—三甲氧基)苯基环己醇(50.0g, 0.1879mol), 3—硝基邻苯二甲酸酐(26.299g, 0.18797mol) 和吡啶(42.18ml, $2.78 \times 0.18797\text{mol}$) 在氮气环境下于 100℃ 加热 3 小时。将反应混合物冷却到 0℃, 用 2NHCl 中和并用氯仿提取所得到的产物。蒸发除去溶剂后, 从甲醇(400ml) 中结晶出剩余物, 得到式 VI 化合物的结晶, 其中 R_4 是 3—硝基邻苯二甲酰氧基(59.0g; 熔点 198—200℃)。半酸(0.1285mol) 用(+) 辛可宁(37.85g, 0.1285mol) 在甲醇(250ml) 中于蒸气浴上处理 30 分钟。减压下除去溶剂残留的盐[96.5g, OR (+) 84.75℃(Hg, 578)] 用乙酸乙酯—石油醚(1:1, 1400ml) 结晶, 得到结晶物[45.0g, OR (+) 75.11℃(Hg, 578)] 和另一母液[50.0g, OR (+) 97.30℃(Hg, 578)]。

结晶物(45.0g) 进一步用乙酸乙酯—石油醚结晶化(三次) 提供富集的辛可宁盐[31.0g, OR (+) 71.08℃(Hg, 578)]。富集的盐在 0℃ 下经 2NHCl 处理产生解析的式 VI(—) 化合物, 其中 R_4 是 3—硝基邻苯二甲酰氧基[16.1g, OR (—) 37.15℃(Hg, 578)]。半酸于回流温度下用 7.5% KOH 在甲醇—水(1:2; 5870ml) 中所成溶液水解。然后将产物用乙酸乙酯—石油醚(24:160ml) 结晶, 产生

(—)反式—2—(2,4,6—三甲氧基)苯基环己醇[7.0g, OR (—) 43°C, (Hg578)]。

在 0°C 下用 2NHCl 处理母液 (50.0g), 产物用乙酸乙酯—石油醚结晶 (三次) 得到解析的式 VI((+) 化合物, 其中 R_1 是 3—硝基邻苯二甲酰氧基 [15.1g, OR (+) 35.65°C, (Hg, 578)]。于回流温度下用 7.5% KOH 的甲醇—水 (1 : 2, 548.5ml) 溶液/将半酸水解 60 小时, 随后从乙酸乙酯—石油醚 (25 : 150ml) 中结晶出该产物, 得到 (+) 反式—2—(2,4,6—三甲氧基)苯基环己醇 [7.24g, OR (+) 42.30°C, (Hg578)]。

说明书附图

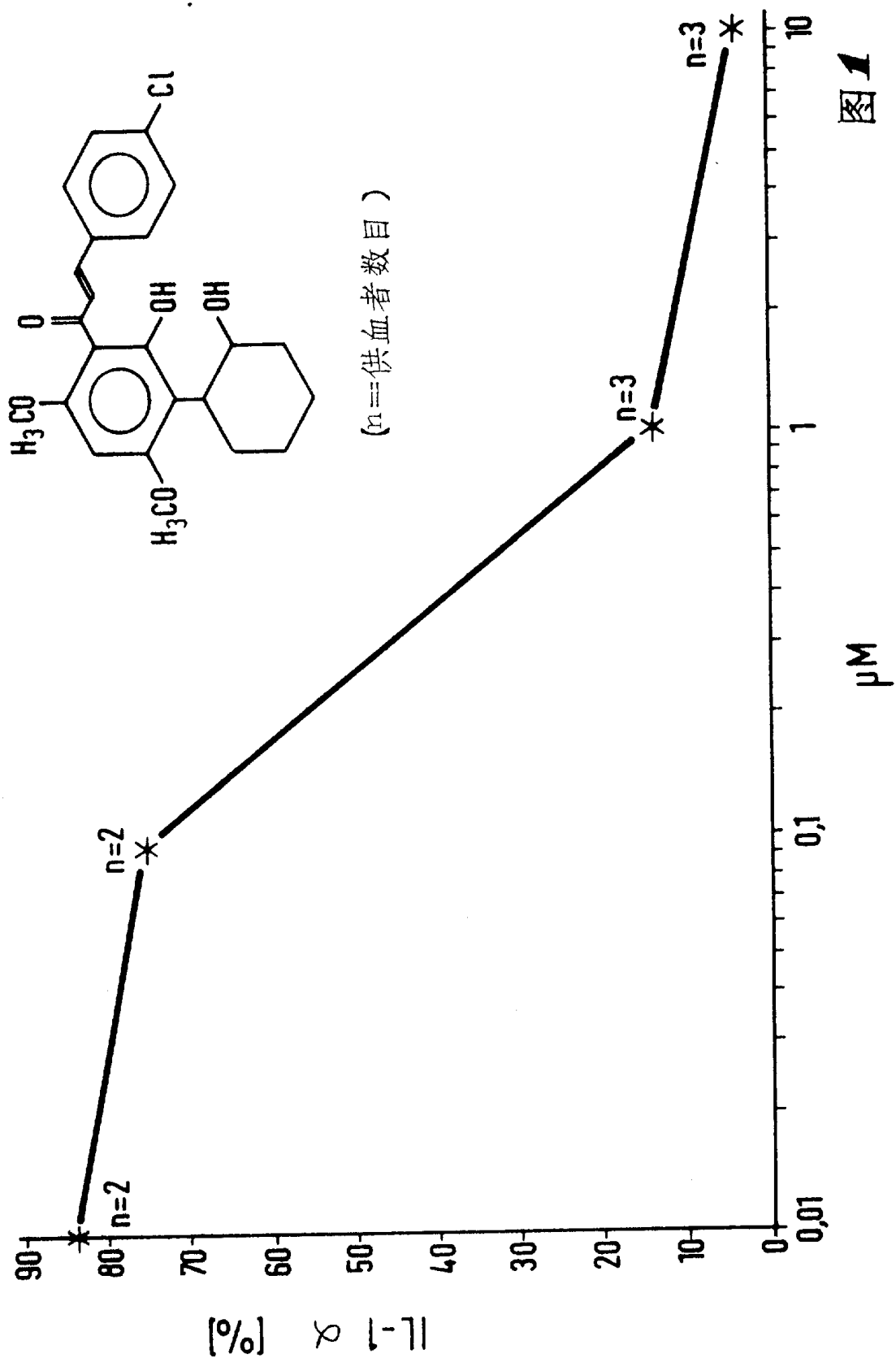


图 1