

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480008741.9

[51] Int. Cl.

C07C 63/04 (2006.01)
C07C 65/32 (2006.01)
C07C 59/205 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01)
C07C 311/02 (2006.01)
C07D 207/32 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年11月25日

[11] 授权公告号 CN 100562511C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 295/12 (2006.01)

C07D 209/42 (2006.01)

[22] 申请日 2004.2.4

[21] 申请号 200480008741.9

[30] 优先权

[32] 2003.2.6 [33] EP [31] 03002716.3

[86] 国际申请 PCT/EP2004/001021 2004.2.4

[87] 国际公布 WO2004/069782 英 2004.8.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.29

[73] 专利权人 冬姆佩制药股份公司

地址 意大利阿奎拉

[72] 发明人 A·莫里克尼 M·阿莱格雷蒂

R·伯替尼 M·C·切斯塔

C·比萨里 F·科洛塔

[56] 参考文献

GB1195628A 1970.6.17

WO02068377A1 2002.9.6

WO0158852A1 2000.8.16

2 - (Arylmethyl) arylacetic Acids as Potential
Antiinflammatory Agents. BRANCACCIO G ET
AL. J. Med. Chem., Vol. 24. 1981

审查员 陈俊霞

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 范征

权利要求书 5 页 说明书 34 页 附图 2 页

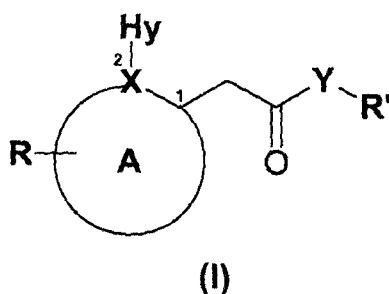
[54] 发明名称

2 - 芳基 - 乙酸、它们的衍生物和含有它们的
药物组合物

[57] 摘要

所选择的 2 - 芳基乙酸, 它们衍生物和含有这些化合物的组合物可用于抑制由白介素 - 8 (IL - 8) 与 CXCR1 和 CXCR2 膜受体的相互作用诱导的嗜中性白细胞 (PMN 白细胞) 的趋化性活化作用。这些化合物用于预防和治疗由所述的活化作用产生的疾病。特别是, 2 (邻位) - 取代的芳基乙酸或它们的衍生物, 如酰胺和磺酰胺缺少环加氧酶抑制活性, 在治疗以下的嗜中性白细胞依赖性疾病中特别有用: 如牛皮癣、溃疡性结肠炎、黑色素瘤、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、大疱性类天疱疮、类风湿性关节炎、自发性纤维变性、肾小球性肾炎以及预防和治疗由局部缺血和再灌注引起的损伤。

1. 式(I)的 2-芳基乙酸化合物和衍生物及其药学上可接受的盐的用途



其中, A 包括 X 原子并选自苯和吡咯,

标志 1 和 2 表示 A 环上的相关位置;

X 原子选自 N 和 C;

R 是 A 环上的取代基团, 选自:

- 3 位, 即间位上的基团, 选自直链或支链的 C_1-C_5 -烷基、 C_2-C_5 -酰基或取代的或未取代的苯甲酰基, 其中, 上述定义中的术语“取代的”指被选自以下的基团取代: C_1-C_5 -烷基、卤素、羟基、 C_1-C_5 -烷氧基、氨基、 C_1-C_5 -烷基氨基、硝基、或氰基; 或

- 4 位, 即对位上的基团, 选自 C_1-C_5 -烷基、取代的或未取代的苯磺酰氨基、4'-三氟甲烷磺酰氧基或 4'-三氟甲烷磺酰氨基, 其中, 上述定义中的术语“取代的”指被选自以下的基团取代: C_1-C_5 -烷基、卤素、羟基、 C_1-C_5 -烷氧基、氨基、 C_1-C_5 -烷基氨基、硝基、或氰基;

Hy 是小疏水基团, 其空间位阻因子 v 在 0.5-0.9Å 的范围, 其中 v 是取代基的 Charton 位阻常数, 该 Hy 选自甲基和氯;

Y 基团选自 O 和 NH;

当 Y 是 O 时, R' 是 H; 或

当 Y 是 NH 时, R' 选自:

- -H 或 C_1-C_5 -烷基;

- 式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Z}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}''$ 的残基, 其中 R'' 是H或 C_1-C_5 -烷基, n 是0-2的整数, Z 是氧或硫;
- 式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$ 的残基, 其中 n 是0-5的整数, Ra 和 Rb 可相同或不同, 各自为 C_1-C_6 -烷基, 或者 Ra 和 Rb 和与它们连接的氮原子一起形成1-哌啶基或4-吗啉基; 或
- 式 SO_2Rd 残基, 其中 Rd 是 C_1-C_6 -烷基;

其特征在于, 用于制备用于治疗 and 预防 IL-8 诱生的人 PMN 趋化性介导的疾病的药物。

2. 如权利要求1所述的用途, 其中所述涉及 IL-8 诱生的人 PMN 趋化性的疾病选自由局部缺血和再灌注引起的损伤、牛皮癣、溃疡性结肠炎、黑色素瘤、慢性阻塞性肺部疾病、大疱类天疱疮、类风湿性关节炎、自发性纤维变性以及肾小球性肾炎。

3. 如权利要求1所述的用途, 其中 YR' 是OH。

4. 如权利要求1所述的用途, 其中 Y 是NH, R' 是:

- 式 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}''$ 的残基, 其中 R'' 是H或 C_1-C_5 -烷基;
- 式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NRaRb}$ 的残基, 其中 n 是2-3的整数, 基团 NRaRb 是N,N-二甲基胺、N,N-二乙基胺、1-哌啶基或4-吗啉基; 或
- 式 SO_2Rd 的残基, 其中 Rd 是甲基、乙基、或异丙基。

5. 如权利要求1-4的任一项所述的用途, 其中 R 是3'-苯甲酰基、3'-(4-氯-苯甲酰基)、3'-(4-甲基-苯甲酰基)、3'-乙酰基、3'-丙酰基、3'-异丁酰基、3'-乙基、3'-异丙基或4'-异丁基。

6. 如权利要求1所述的用途, 其中式(I)的2-芳基乙酸化合物和衍生物选自:

- (3-苯甲酰基-2-甲基苯基) 乙酸,
- (2-氯-3-丙酰基苯基) 乙酸,
- (3-异丙基-2-甲基苯基) 乙酸,
- (4-异丁基-2-甲基苯基) 乙酸,

- {2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}乙酸,
{2-甲基-4-[(三氟甲烷磺酰基)氨基]苯基}乙酸,
{2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}乙酸,
(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸,
[1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸,
(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸,
[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸,
(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸,
(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸,
(1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)乙酸,
(3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酸,
(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺,
(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-羧甲基乙酰胺,
(S)(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧乙基)乙酰胺,
(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺,
(S)(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(1-羧基-2-甲氧基乙基)乙酰胺,
胺,
(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰胺,
(2-氯-3-丙酰基苯基)-N-(3-二甲基氨基乙基)乙酰胺,
(3-异丙基-2-甲基苯基)-N-[3-(1-哌啶基)丙基]乙酰胺,
(3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酰胺,
{2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺,
胺,
(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺,
(1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)-N-[3-(1-吗啉代)丙基]乙酰胺,
(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺,
(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧甲基)乙酰胺,

[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺,

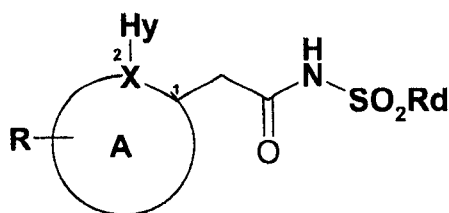
[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酰胺,

{2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺, 和

(3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酰胺。

7. 如权利要求4所述的用途, 其特征在于, 所述 n 为 3。

8. 式(Ia)的 2-芳基乙酸化合物和衍生物



(Ia)

及其药学上可接受的盐, 其中:

A 包括 X 原子并选自苯和吡咯,

标志 1 和 2 表示 A 环上的相关位置;

X 原子选自 N 和 C;

R 是 A 环上的取代基团, 选自:

- 3 位, 即间位上的基团, 选自直链或支链的 C₁-C₅-烷基、C₂-C₅-烯基、或 C₂-C₅-炔基, 取代的或未取代的苯基、直链的或支链的 C₁-C₅-羟基烷基、C₂-C₅-酰基, 或取代的或未取代的苯甲酰基, 其中, 上述定义中的术语“取代的”指被选自以下的基团取代: C₁-C₅-烷基、卤素、羟基、C₁-C₅-烷氧基、氨基、C₁-C₅-烷基氨基、硝基、或氰基;

- 4 位, 即对位上的基团, 选自 C₁-C₅-烷基、C₂-C₅-烯基、或 C₂-C₅-炔基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅-酰氧基、取代的或未取代的苯甲酰氧基、C₁-C₅-酰基氨基、取代的或未取代的苯甲酰氨基、C₁-C₅-磺酰氧基、取代的或未取代的苯磺酰氧基、C₁-C₅-烷磺酰氨基、取代的或未取代的苯磺酰氨基、C₁-C₅-烷磺酰基甲基、取代的或未取代的苯磺酰基甲基、2-呋喃基、3-四氢呋喃基、2-噻吩基、2-四氢噻

吩基、或 C₁-C₈-烷酰基、环烷酰基、或芳基烷酰基-C₁-C₅-烷基氨基，其中，上述定义中的术语“取代的”指被选自以下的基团取代：C₁-C₅-烷基、卤素、羟基、C₁-C₅-烷氧基、氨基、C₁-C₅-烷基氨基、硝基、或氰基；

Hy 是小疏水基团，其位阻因子 ν 在 0.5-0.9Å 的范围，其中 ν 是取代基的 Charton 位阻常数，包括甲基和氯；

Rd 是 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-环烷基或 C₁-C₆-烯基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物，其中

A 是苯或吡咯；

Rd 是甲基、乙基、或异丙基；

Hy 选自甲基和氯。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的化合物，选自：

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基) 乙酰基甲烷磺酰胺，

(4-异丁基-2-甲基苯基) 乙酰基甲烷磺酰胺，

{2-甲基-4-[(三氟甲烷磺酰基)氨基]苯基} 乙酰基甲烷磺酰胺，和

[1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基] 乙酰基甲烷磺酰胺。

11. 如权利要求 8 所述的式 (Ia) 化合物的制备方法，包含将如权利要求 1 的式 (I) 化合物，其中 YR' 是 OH，转化为活性中间体，并在合适的碱的存在下与式 NH₂SO₂Rd 的化合物反应，其中 Rd 是 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-环烷基或 C₁-C₆-烯基。

12. 如权利要求 11 所述的方法，其特征在于，所述活性中间体选自酰氯或苯并三唑基酯。

13. 药物组合物，包含如权利要求 8-10 的任一项所述的化合物与其合适的载体混合。

2-芳基-乙酸、它们的衍生物和含有它们的药物组合物

发明领域

本发明涉及 2-芳基乙酸及其衍生物，并涉及含有它们的药物组合物，其用于预防和治疗由于多形核化的嗜中性白细胞(PMN 白细胞)在发炎部位的恶化的募集引起的组织损伤。具体地，本发明涉及 2-苯基乙酸及其衍生物，用于治疗 IL-8 介导的疾病，如牛皮癣、溃疡性结肠炎、COPD 以及用于治疗由局部缺血和再灌注引起的损伤。

背景技术

特定的血细胞(巨噬细胞、粒性白细胞、嗜中性白细胞、多形核化的)通过沿刺激剂的浓度梯度迁移，即通过一个称为趋化性的过程，应答化学刺激(当被称为趋化因子的物质刺激的时候)。已知的主要刺激剂或趋化因子由补体 C5a 的断裂产物、某些由细菌表面的溶解产生的 N-甲酰基肽、或合成来源的肽如甲酰基-甲硫氨酰基-亮氨酰基-苯丙氨酸(f-MLP)，并主要由各种细胞因子，包括白介素-8(IL-8，也称为 CXCL8)为代表。白介素-8 是一种内源性趋化因子，由大多数有核的细胞如成纤维细胞和巨噬细胞产生。

在某些以嗜中性白细胞的恶化的募集为标志的病理状况中，病理部位的更严重的组织损伤与嗜中性白细胞的浸润相关。目前，已经广泛证明了嗜中性活化在决定与缺血后再灌注和肺内氧过多有关的损伤中的作用。

IL-8 的生物活性由该白介素与 CXCR1 和 CXCR2 膜受体的相互作用介导，后者属于七个跨膜受体家族，表达在人嗜中性白细胞的表面上和某些类型的 T-细胞的表面上(L. Xu, et al., J. Leukocyte Biol., 57, 335, 1995)。已知能区分 CXCR1 和 CXCR2 的选择性配体：GRO- α 是 CXCR2 选择性趋化因子的一个例子。

IL-8 通过 CXCR2 受体路径在肺部疾病(肺损伤、急性呼吸窘迫综合症、哮喘、慢性肺部发炎、以及囊性纤维病变)中的潜在的致病作用以及特别是在 COPD(慢性阻塞性肺部疾病)的疾病发生中的潜在作用已经被广泛叙述(D. WP Hay and H.M. Sarau, *Current Opinion in Pharmacology*, 2001, 1: 242-247)。

特征性的嗜中性白细胞聚集发生在急性和慢性的病例状况中, 例如在牛皮癣损伤的高度发炎的和难治疗的区域上。通过趋化因子、IL-8 和由受刺激的角化细胞释放的 Gro-a 的, 以及经过另一个补体路径活化产生的 C5a/C5a-desArg 部分的协同作用使嗜中性白细胞受到趋化性吸引和活化(T. Terui et al., *Exp. Dermatol.*, 9, 1, 2000)。

新类型的强效和选择性的 IL-8 生物活性的抑制剂(R-2-芳基丙酸酰胺和 N-酰基磺酰胺)已经被叙述为 IL-8 诱导的趋化性和去粒作用的有效抑制剂(WO 01/58852; WO 00/24710)。而且, 新的亚类型的 R 和 S 2-苯基丙酸已经被叙述(WO 03/043625)为强效的 IL-8 抑制剂, 完全没有不需要的环加氧酶(COX)抑制作用。事实上, 由 COX 抑制作用产生的前列腺素合成的抑制涉及细胞因子产生的增加, 后者导致不希望的嗜中性细胞的促炎性作用的增强。

发明的详细叙述

药物化学研究已经表明, 2-芳基丙酸的丙酸链上的甲基对于它们发挥它们的 IL-8 抑制活性有关键的作用。

事实上, 我们已经发现, 2-[4-异丁基苯基]乙酸(异丁芬酸)和 2-[3-苯甲酰基苯基]乙酸(ketofenac)(属于苯基乙酸家族的熟知的 COX 抑制剂)并不表现任何 IL-8 抑制活性, 但是, 这种活性存在于相应的苯基丙酸中, 如布洛芬和酮洛芬。

一般, 2-苯基乙酸和它们的衍生物, 如酰胺和磺酰胺, 缺少任何 IL-8 抑制活性, 这证实了在相应的 2-苯基丙酸衍生物中甲基的关键作用。

我们对上述不同类型的 2-芳基丙酸和衍生物完成了 SAR 研究, 使得我们能够准确地阐明由所有这些新类型的 IL-8 抑制剂所共有的药效基团的结构。

药效基团定义为，在一类生物活性化合物中，为了确保生物活性所必需的空间的和电子的总体要求。一般，药效基团可被考虑为为了确保生物活性分子和它的靶标之间的正相互作用所必需的空间的和电子的总体要求。在药效基团研究中，该假设是操练组中的所有化合物共有相同的机理并且与相同的生物靶标相互作用。

现在我们定义两个药效基团模型：第一个模型说明选择性地作用于 CXCR1 介导的路径的 IL-8 抑制剂的生物活性(此后称为 CXCR1 抑制剂)，第二个模型代表双向作用于 CXCR1 和 CXCR2 介导的路径的 IL-8 抑制剂的空间和电子的要求(此后称为 CXCR1/CXCR2 抑制剂)。这两个模型说明观察到的结构活性关系，因为所有针对这两个完全的药效基团假说而试验过的无活性分子要么缺少关键的特性重叠(不适配)要么以高能量构象与药效假说适配。这两个新发现的药效基团模型在各自的五个或六个特性中共有的有四个；这四个特性在 3D 化学空间中是完全可重叠的。该药效基团模型的共有部分的轮廓在图 1 中有说明。

附图说明

图 1 图解说明分别为 CXCR1 抑制剂和 CXCR1/CXCR2 抑制剂的药效基团的四个共有的特性。以下特性类型参与药效基团部分：两个氢键接受体、一个是疏水芳香族的和一个是疏水脂肪族的。该(芳香族的和脂肪族的)疏水特性用 1.7\AA 半径的球代表。氢键接受体通过一个由两个球组成的矢量函数代表，该两个球的质心相距 3.0\AA 。较小的(1.7\AA 半径)球限定氢键接受体原子在配体上的位置，较大的球(2.3\AA)限定氢键接受体距受体位点的投射点。实心球代表苯基丙酸部分的甲基基团在 3D 空间的准确位置。

图 2 说明下列芳基丙酸衍生物的重叠： $R(-)2-(4\text{-异丙基苯基})$ 丙酸； $R(-)2-(4\text{-异丙基苯基})$ 丙酰基甲烷磺酰胺； $R(-)2-(2'\text{-羟基乙氧基乙基})2-(4\text{-异丙基苯基})$ 丙酰胺。实心球代表苯基丙酸部分的甲基基团在 3D 空间的准确位置。

图 3 说明下列芳基乙酸衍生物的重叠： (2-甲基-4-异丁基苯基) 乙酸； (2-甲基-4-异丁基苯基) 乙酰基甲烷磺酰胺； (2-甲基-4-异丁基苯基) 乙酰胺。

图 4 说明下列芳基乙酸衍生物的重叠：(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸；(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酰基甲烷磺酰胺；(2-氯-3-苯甲酰基苯基)乙酰胺。

较佳实施例的详细描述

药效基团的生成用 Catalyst™ 软件第 4.1 版(Molecular Simulations, Inc., San Diego, CA)完成，该软件的设计是为了通过它们的化学特性来鉴别活性分子的共同构型的。构型是在 3D 空间的一组相对位置，每一个都与特性类型有关。操练组中的所有化合物都用与 3D 空间之内相关的化学功能描述。而且，每个化学部分都可通过该软件在所发现的相似性的基础上被考虑为一个以上特性。例如，一个芳香环在靶标位点上既可“建立”疏水相互作用，又可“建立” π - π 相互作用，这种不同的行为称为不同的特性(疏水的、疏水的芳香族的)。

分子中的一个官能团可以和一个以上特性相联系，这取决于它的化学和物理性质；不同的官能团在与靶标相互作用时可表现出行为相似性，因此就构图为相同的特性。

特性定义的分析 and 特性的选择在药效基团假说的产生中是关键步骤。众所周知，参与分子识别的最重要的力由静电相互作用、氢键和疏水相互作用代表。我们采用几个特性定义将基团的化学性质与参与产生生物活性的特定的相互作用的能力关联起来。

特性的定义

氢键受体(HBA)(脂质)

氢键受体脂质特性匹配下列的类型的原子或原子团，它们具有表面可及性：氮、氧、或硫(高价的除外)，它们具有孤对电子，电荷小于或等于零。

由于考虑了脂质环境，所有碱性的胺(伯、仲、叔)都包括在此定义中。氢键是高度取向的相互作用，因此这个特性间接与相应的氢键供给体的 theoretic 位置相联系。例如对羰基(受体)可考虑三个氢键位置，头两个沿着孤对电子的理想位置，第三个则沿着 C=O 键方向。

疏水的(脂肪族的, 芳香族的)

疏水特性定义为在构象异构体中相邻的一套原子, 它们不与任何集中的电荷(带电荷的原子或电负性原子)邻接, 使得这些原子具有表面可及性, 包括苯基、环烷基、异丙基、和甲基。

尽管如此, 有必要区分芳香族的疏水特性和脂肪族的疏水特性, 以便与生物学结果形成良好的吻合。前者仅考虑芳香族的原子, 后者仅考虑脂肪族的原子。

一个分子仅当它具有一套相对的特性和特定的构象, 以便它的特性可与相应的“理想的”位置重叠时, 它才被认为与一个构型匹配。如果每一个特性都处在距理想点在公差的特定距离之内, 就可以认为这一套特性是重叠的。

每一个特性的绝对球质心坐标如下:

疏水的芳香族的笛卡儿坐标: 沿 XYZ 轴分别为 +2.588, +0.613, -1.940。

疏水的脂肪族的笛卡儿坐标: 沿 XYZ 轴分别为 +1.788, +2.693, +1.260。

氢键接受体投射点 1 的笛卡儿坐标: 沿 XYZ 轴分别为 -2.713, +2.333, +2.840。

氢键接受体起点 1 的笛卡儿坐标: 沿 XYZ 轴分别为 -0.233, +0.936, +1.877。

氢键投射的接受体点 2 的笛卡儿坐标(任选的): 沿 XYZ 轴分别为 -5.013, -1.188, -0.400。

氢键接受体起点 2 的笛卡儿坐标: 沿 XYZ 轴分别为 -2.688, -1.514, +1.472。

前三个特性(疏水的芳香族的、疏水的脂肪族的、氢键接受体 1)的构图对于本类型的生物学 IL-8 抑制活性是关键; 第四个特性(氢键接受体 2)可通过本类型分子任选地构图, 但第二个氢键接受体基团的存在不是必不可少的。

化学特性之间所有距离的公差确定为 +0.5Å, 几何角的公差为 $\pm 20^\circ$ 。

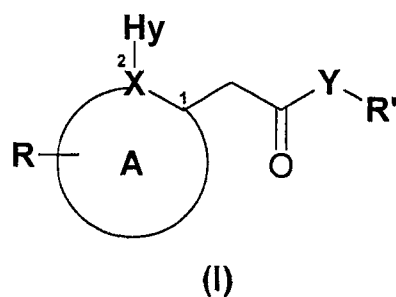
如前面所讨论的, 需要其它药效基团点以便完成药效基团分析, 但对它们的描述与本发明的目的无关。在该类型中观察到的 CXCR1/CXCR2 选择性严格地与抑制剂配合药效基团的非共有部分中的特定的点的能力相关。

相反，就药效基团的共有部分而言，如图 2 所示的，观察到了为属于 2-苯基丙酸、2-苯基丙酰基磺酰胺和 2-苯基丙酰胺类型的 CXCR1 抑制剂和 CXCR1/CXCR2 抑制剂的通用的重叠模式。实心球代表苯基丙酸部分的甲基在 3D 空间中的准确位置。

在部分或完全图解该假说的已找到的配体中(图 2)2-苯基丙酸化学结构的苯基残基总是非常好地与疏水芳香族特性匹配；氢键受体 (HBA) 1 特性总被丙酰基残基的羰基氧很好地匹配；氢键受体 (HBA) 2 特性可任选地被连接在酰胺或磺酰胺氮上的残基的第二氢键受体原子匹配；疏水脂肪族特性总是被丙酰基残基的甲基基团匹配。在上述考虑的基础上，苯基乙酸和衍生物显然不能与该药效基团假说匹配，因为由图 2 中的实心球代表的关键性的疏水脂肪族特性在它们的化学结构中是不存在的。

现在我们发现，所选择的 2-芳基乙酸及其衍生物(它们缺少丙酰基残基的甲基基团)显示出令人惊奇的有效抑制 IL-8 诱导的嗜中性白细胞趋化性和脱粒作用的能力。

因此本发明提供式 (I) 的 2-芳基乙酸化合物和衍生物及其药学上可接受的盐的用途：



其中

A 包括 X 原子并代表 5-6 元芳族的或杂芳族的环，该环任选地包括一个杂原子，或当 X 是 N 时，还包括一个选自 N(氮)、O(氧)、S(硫)的杂原子；该 5-6 元芳族或杂芳族环任选地与第二环稠合，产生双环芳族或杂芳族结构；

标志 1 和 2 表示 A 环上的相关位置；

X 原子选自 N(氮)和 C(碳);

R 是 A 环上的取代基, 选自:

- 3(间位)上的基团, 选自直链或支链 C₁-C₅-烷基、C₂-C₅-烯基或 C₂-C₅-炔基, 取代的或未取代的苯基、直链或支链 C₁-C₅-羟基烷基、C₂-C₅-酰基、取代的或未取代的苯甲酰基;
- 4(对位)上的基团, 选自 C₁-C₅-烷基、C₂-C₅-烯基或 C₂-C₅-炔基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₅-酰氧基、取代或未取代的苯甲酰氧基、C₁-C₅-酰基氨基、取代或未取代的苯甲酰基氨基、C₁-C₅-磺酰氧基、取代或未取代的苯磺酰氧基、C₁-C₅-烷磺酰基氨基、取代或未取代的苯磺酰基氨基、C₁-C₅-烷磺酰基甲基、取代或未取代的苯磺酰基甲基、2-咪喃基、3-四氢咪喃基、2-噻吩基(2-thiophenyl)、2-四氢噻吩基(2-tetrahydrothiophenyl) 或 C₁-C₈-烷酰基、环烷酰基或芳基烷酰基-C₁-C₅-烷基氨基基团;

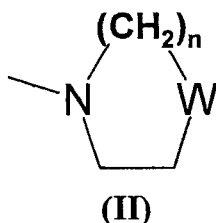
Hy 是小的疏水基团, 其空间位阻因子 ν 的范围在 0.5-0.9Å 之间(其中 ν 是取代基的 Charton 空间常数), 包括甲基、乙基、氯、溴、甲氧基、三氟甲基;

Y 基团选自 O(氧)和 NH;

当 Y 是 O(氧)时, R' 是 H(氢);

当 Y 是 NH 时, R' 选自

- H、C₁-C₅-烷基、C₁-C₅-环烷基、C₁-C₅-烯基;
- 氨基酸残基, 由直链或支链 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-环烷基、C₁-C₆-烯基、被一个或多个羧基(COOH)取代的苯基烷基构成;
- 氨基酸残基, 由直链或支链 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-环烷基、C₁-C₆-烯基、苯基烷基, 沿链带有一个选自氧和硫的杂原子, 并带有一个或多个羧基(COOH);
 - 式-CH₂-CH₂-Z-(CH₂-CH₂O)_nR''的残基, 其中 R''是 H 或 C₁-C₅-烷基, n 是 0-2 的整数, Z 是氧或硫;
 - 式-(CH₂)_n-RaRb 的残基, 其中 n 是 0-5 的整数, Ra 和 Rb 可相同或不同, 各为 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基, 或者, Ra 和 Rb 和与它们连接的氮原子一起形成式(II)的 3-7 元杂环



- 其中 W 代表单键、CH₂、O、S 或 N-R_c, 其中 R_c 是 H、C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷基苯基;
- 残基 OR^{''}, 其中 R^{''}是 H、甲基、羧甲基;
- 式 SO₂R_d 的残基, 其中 R_d 是 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-环烷基、C₁-C₆-烯基;

在制备用于抑制 IL-8 诱导的人 PMN 趋化性的药物中的用途。

A 基团中的芳环可任选地被如 C₁-C₅-烷基或卤素的基团进一步取代。

上述定义中的术语“取代的”指被选自以下的基团取代: C₁-C₅-烷基、卤素、羟基、C₁-C₅-烷氧基、氨基、C₁-C₅-烷基氨基、硝基、或氰基。

在式(I)化合物中优选的 A 基团是芳族的或杂芳族环, 选自苯、萘、吡啶、嘧啶、吡咯、咪唑、呋喃、噻吩、吲哚和 7-氮杂-吲哚。

优选的式(I)化合物是那些其中基团 YR' 是 OH;

当 Y 是 NH 时, 优选的 R' 基团是:

- 甘氨酸、β-丙氨酸、γ-氨基丁酸的氨基酸残基或选自 L-丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、苯丙氨酸、S-甲基半胱氨酸、甲硫氨酸的 L-α-氨基酸的残基;
- 式-CH₂-CH₂-O-(CH₂-CH₂O)R^{''}的残基, 其中 R^{''}是 H 或 C₁-C₅-烷基;
- 式-(CH₂)_n-NR_aR_b 的残基, 其中 n 是 2-3 的整数, 更优选 3, 基团 NR_aR_b 是 N,N-二甲基胺、N,N-二乙基胺、1-哌啶基、4-吗啉基、1-吡咯烷基、1-哌嗪基、1-(4-甲基)哌嗪基;
- 残基 OR', 其中 R' 是 H、甲基;
- 式 SO₂R_d 的残基, 其中 R_d 是甲基、乙基或异丙基。

式(I)化合物中 R 基团是 3'-苯甲酰基、3'-(4-氯-苯甲酰基)、3'-(4-甲基-苯甲酰基)、3'-乙酰基、3'-丙酰基、3'-异丁酰基、3'-乙基、3'-异丙基、4'-异丁基、4'-三氟甲烷磺酰氧基、4'-苯磺酰氧基、4'-三氟甲烷磺酰基氨基、4'-苯磺酰基氨基、4'-苯磺酰基甲基、4'-乙酰氧基、4'-丙酰氧基、4'-苯甲酰氧基、4'-乙酰基氨基、4'-丙酰基氨基、4'-苯甲酰基氨基。

式(I)化合物中优选的 Hy 基团是甲基、乙基、氯、溴、甲氧基、三氟甲基。

特别优选的是使用选自以下的化合物：

(3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酸

(2-氯-3-丙酰基苯基)乙酸

(3-异丙基-2-甲基苯基)乙酸

(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酸

{2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}乙酸

(2-甲基-4-[(三氟甲烷磺酰基)氨基]苯基)乙酸

{2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}乙酸

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸

[1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸

(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸

[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸

(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸

(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸

(1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)乙酸

(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸

[1-(4-氯苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基]乙酸

(1-异丙基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙酸

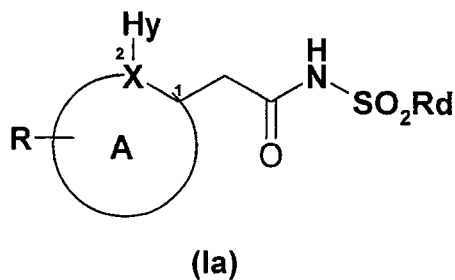
(3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酸

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-羧甲基乙酰胺

(S)(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧乙基)乙酰胺
 (5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺
 (S)(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(1-羧基-2-甲氧基乙基)乙酰胺
 (4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰胺
 (2-氯-3-丙酰基苯基)-N-(3-二甲基氨基乙基)乙酰胺
 (3-异丙基-2-甲基苯基)-N-[3-(1-哌啶基)丙基]乙酰胺
 (3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酰胺
 (1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酰胺
 (1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺
 [1-(4-氯苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基]乙酰胺
 [1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯-3-基]乙酰胺
 {2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺
 (1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺
 (1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)-N-[3-(1-吗啉代)丙基]乙酰胺
 (5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺
 (5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧甲基)乙酰胺
 [1-甲基-5-(4-氯苯基)-1H-吡咯-2-基]-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺
 [1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酰胺
 {2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺
 (3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酰胺。

本发明还提供新颖的式(Ia)的 2-芳基乙酸和衍生物，



及其药学上可接受的盐，

其中:

A 包括 X 原子并代表 5-6 元芳族或杂芳族环, 该环任选地包括一个杂原子, 或当 X 是 N 时还包括一个选自 N(氮)、O(氧)、S(硫)的杂原子; 该 5-6 元芳族或杂芳族环任选地与第二环稠合, 产生双环芳族或杂芳族结构;

标志 1 和 2 表示 A 环上的相关位置;

X 原子选自 N(氮)和 C(碳);

R 是 A 环上的取代基团, 选自:

- 在 3(间)位的基团, 选自直链或支链 C_1-C_5 -烷基、 C_2-C_5 -烯基或 C_2-C_5 -炔基、取代的或未取代的苯基、直链或支链的 C_1-C_5 -羟基烷基、 C_2-C_5 酰基、取代或未取代的苯甲酰基;

- 4(对)的基团, 选自 C_1-C_5 -烷基、 C_2-C_5 -烯基或 C_2-C_5 -炔基, C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_5 -酰氧基, 取代或未取代的苯甲酰氧基、 C_1-C_5 -酰基氨基、取代或未取代的苯甲酰基氨基、 C_1-C_5 -磺酰氧基、取代或未取代的苯磺酰氧基、 C_1-C_5 -烷磺酰基氨基、取代或未取代的苯磺酰基氨基、 C_1-C_5 -烷磺酰基甲基、取代或未取代的苯磺酰基甲基、2-呋喃基、3-四氢呋喃基、2-噻吩基(thiophenyl)、2-四氢噻吩基(tetrahydrothiophenyl)或 C_1-C_8 -烷酰基、环烷酰基或芳基烷酰基- C_1-C_5 -烷基氨基, 如乙酰基-N-甲基-氨基、新戊酰基-N-乙基-氨基;

Hy 是小疏水基团, 其位阻因子 v 的范围在 0.5 和 0.9 Å 之间(其中 v 是取代基的 Charton 空间常数), 包括:

甲基、乙基、氯、溴、甲氧基、三氟甲基;

其中 Rd 是 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 -烯基。

优选的式 (Ia) 化合物是那些, 其中 A 是苯、吡啶、嘧啶、吡咯、咪唑、呋喃、噻吩、吲哚;

Rd 是甲基、乙基或异丙基;

Hy 选自甲基、乙基、氯、溴、甲氧基、三氟甲基。

本发明特别优选的化合物是:

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰基甲烷磺酰胺

(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰基甲烷磺酰胺

{2-甲基-4-[(三氟甲烷磺酰基)氨基]苯基}乙酰基甲烷磺酰胺

[1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酰基甲烷磺酰胺

式 (Ia) 化合物(其中 Rd 如上定义)这样制备: 将式 (I) 化合物(其中 YR' 是 OH) 转化为活性中间体如酰卤, 优选酰氯, 或已知的“活性酯”, 优选苯并三唑基酯, 并与式 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Rd}$ 的化合物在合适的碱(优选叔丁醇钾)存在下反应。本发明化合物, 尽管在丙酸链上缺少甲基, 是强效的和选择性的由 IL-8 诱导的人 PMN 趋化性的抑制剂。

如上讨论的, 由于该甲基在绘制药效基团的疏水性脂肪族特性图中的关键作用, 在丙酸链的手性碳原子上缺少上述甲基的分子在 IL-8 诱导的趋化性测试中一般是无活性的。

上述的并且在图 1 中表示的本发明化合物与该药效基团假说的总体的重叠模式在图 3 和图 4 中说明。

图 3 说明以下属于芳基乙酸衍生物类型的化合物的重叠: (2-甲基-4-异丁基苯基)乙酸; (2-甲基-4-异丁基苯基)乙酰基甲烷磺酰胺; (2-甲基-4-异丁基苯基)乙酰胺。

图 4 说明以下属于芳基乙酸衍生物类型的化合物的重叠: (5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸; (1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酰基甲烷磺酰胺; (2-氯-3-苯甲酰基苯基)乙酰胺。

本发明化合物由于其 2 位的疏水基团(Hy)(见式 I)与药效基团模型的疏水脂肪族特性(由图 3 和图 4 中的实心球表示)的准确匹配的意外性质而产生了很强的生物学活性。对于式(I)化合物确实观察到了总的药效基团重叠。查找到的能部分或完全绘制这个假说的配体的疏水基团(Hy)都总是能匹配该疏水性脂肪族特性(实心球, 图 3)。而且, 式 (I) 化合物显示出所需的官能团的构象排列, 以便完全或部分以低能构象绘制该药效基团假说的其它各点。

相对于已知的属于 2-芳基丙酸和衍生物家族的 IL-8 抑制剂, 本发明化合物具有缺少手性碳原子的巨大优点。已知的 2-芳基丙酸和衍生物的制备和纯化过

程要求发展复杂的对映选择性的条件或引入光学拆分的步骤，结果对活性成分的成本造成不希望有的冲击。

本发明式 (I) 和 (Ia) 化合物一般以它们与有机的和无机的药学上可接受的酸和碱的加成盐的形式分离得到。

这种酸的例子选自盐酸、硫酸、磷酸、甲烷磺酸、富马酸、柠檬酸。

这种碱的例子选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、(D,L)-赖氨酸、L-赖氨酸、氨丁三醇。

对本发明式 I 化合物评价了它们的体外抑制由 IL-8 和 GRO- α 的成分诱导的多形核白细胞(此后称为 PMN)和单核细胞的趋化性的能力。为此目的，为了从肝素化的人血(从健康的成人志愿者取得)中分离 PMN，通过沉降在右旋糖苷上的方法除去单核细胞(按照 W.J. Ming *et al.*, *J. Immunol.*, 138, 1469, 1987 所述的方法)红血细胞则通过低渗透压溶液除去。细胞活力通过用 Trypan 蓝排除法计算，而循环中的多形核细胞的比例则在用 Diff Quick 染色后在细胞离心分离物上估算。

在趋化性实验中用人重组 IL-8 (Pepro Tech) 作为刺激剂，得出实际上相同的结果：将冷冻干燥的蛋白质溶解在一定体积的 HBSS (含 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA)) 中，得到浓度为 10^{-5} M 的原液，准备在 HBSS 中稀释到 10^{-9} M 的浓度，用于趋化性测定。

在趋化性测定的过程中(按照 W. Falket *et al.*, *J. Immunol. Methods*, 33, 239, 1980) 使用不含 PVP 的孔径为 5 μ m 的过滤器和适用于复制的微小室。

本发明式 (I) 和 (Ia) 化合物的评价浓度在 10^{-6} 和 10^{-10} M 之间；为此目的，题目以相同的浓度加入微小室的下孔和上孔。本发明式 I 化合物抑制 IL-8 诱导的人单核细胞的趋化性的能力的评价按照由 Van Damme J. *et al.* (*Eur. J. Immunol.*, 19, 2367, 1989) 公开的方法进行。

特别优选的是使用式 (I) 化合物，其中 R 基团是 3'-苯甲酰基、3'-(4-氯-苯甲酰基)、3'-(4-甲基-苯甲酰基)、3'-乙酰基、3'-丙酰基、3'-异丁酰基、4'-三氟甲烷磺酰氧基、4'-苯磺酰氧基、4'-三氟甲烷磺酰基氨基、4'-苯磺酰基氨基、4'-苯磺酰基甲基、4'-乙酰氧基、4'-丙酰氧基、4'-苯甲酰氧基、4'-乙酰基氨

基、4'-丙酰基氨基、4'-苯甲酰基氨基;这一活性使得这些化合物能够在 IL-8 诱导的病理中具有治疗用途,在这些病理中专一性地涉及 CXCR2 途径或同时涉及 CXCR1 信号发生。

就治疗应用的观点而言,IL-8 和 GRO- α 诱导的生物学活性的双重抑制剂是强烈优选的,但所述的选择性地作用于 CXCR1 IL-8 受体或 CXCR2 GRO- α /IL-8 受体的化合物在下述的特定的病理的处理中能够找到有用的治疗应用。

或者作为 IL-8 诱导的 PMN 趋化性 (CXCR1)的抑制剂或者作为 IL-8 和 GRO- α 诱导的 PMN 趋化性 (CXCR1/CXCR2) 的双重抑制剂显示高效力的化合物的生物学活性报告在表 1 中。

表 1

对 CXCR1 和 CXCR2 受体的生物学活性数据 (% 抑制作用)		
化合物	IL-8 (c=10 ⁻⁸ M)	GRO- α (c=10 ⁻⁸ M)
(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸	58 \pm 11	65 \pm 11
(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸	60 \pm 7	65 \pm 5
(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺	54 \pm 10	44 \pm 9
(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰基甲烷磺酰胺	50 \pm 10	46 \pm 14
(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酸	60 \pm 10	4 \pm 8
(3-异丙基-2-甲基苯基)乙酸	62 \pm 8	5 \pm 10
(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰基甲烷磺酰胺	67 \pm 14	0 \pm 10
(2-氯-3-丙酰基苯基)乙酸	67 \pm 14	27 \pm 8
{2-甲基-4-[(三氟甲烷磺酰基)氨基]苯基}乙酰基甲烷磺酰胺	60 \pm 7	52 \pm 5

与由 C5a (10^{-9} M) 或 f-MLP (10^{-8} M) 诱导的趋化性比较, 本发明所有的化合物均显示对 IL-8 诱导的趋化性的高度选择性的抑制作用。

发现式(I) 和 (Ia) 化合物作为环加氧酶 (COX) 抑制剂是完全无效的。在大多数情况下, 式 (I) 化合物在 10^{-5} and 10^{-7} M 的浓度范围不干扰鼠巨噬细胞中由脂多糖(LPS, 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 刺激诱导的 PGE₂ 的产生。可记录的 PGE₂ 产生至多在统计学意义的极限, 更经常是在基础值的 15-20% 以下。对 COX 抑制作用效果的降低构成了本发明化合物治疗应用的优点, 在同一程度上前列腺素合成的抑制构成了对巨噬细胞的刺激以放大 TNF- α (LPS 或过氧化氢诱导) 的合成, 后者是嗜中性白细胞活化的重要介体和细胞因子白介素-8 产生的刺激物。

鉴于上述实验证据和白介素-8(IL-8) 及其同基因异系物在参与嗜中性白细胞的活化和渗滤过程中所起的作用, 本发明化合物在如牛皮癣这样的疾病中特别有用 (R. J. Nicholoff et al., *Am. J. Pathol.*, 138, 129, 1991)。可用本发明化合物治疗的其它疾病是肠慢性炎性疾病如溃疡性结肠炎 (Y. R. Mahida et al., *Clin. Sci.*, 82, 273, 1992) 和黑色素瘤、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、大疱性类天疱疮、类风湿性关节炎 (M. Selz et al., *J. Clin. Invest.*, 87, 463, 1981), 自发性纤维变性 (E. J. Miller, previously cited, and P. C. Carré et al., *J. Clin. Invest.*, 88, 1882, 1991), 肾小球性肾炎 (T. Wada et al., *J. Exp. Med.*, 180, 1135, 1994) 和用于预防和治疗由局部缺血和再灌注引起的损伤。

如上所述, CXCR1 和 CXCR2 活化的抑制特别在慢性炎性疾病(如牛皮癣)的治疗中具有有用的应用, 在这类疾病中这两种 IL-8 受体的活化被认为在疾病的发展中起了关键的病理生理学作用。

事实上, 已知 CXCR1 的活化在 IL-8-介导的 PMN 趋化性中是必需的 (Hammond M et al, *J Immunol*, 155, 1428, 1995)。另一方面, CXCR2 活化的活化被认为在 IL-8-介导的牛皮癣患者的上皮细胞增殖和血管生成中是必需的 (Kulke R et al., *J Invest Dermatol*, 110, 90, 1998)。

此外，CXCR2 的选择性拮抗在处置重要的肺部疾病如慢性阻塞性肺部疾病 COPD 中具有特别有用的治疗应用 (D. WP Hay and H.M. Sarau., *Current Opinion in Pharmacology* 2001, 1:242-247)。

因此，本发明的再一个目的是提供式 (I) 和 (Ia) 化合物在制备药物中的应用，该药物用于治疗牛皮癣、溃疡性结肠炎、黑色素瘤、慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、大疱性类天疱疮、类风湿性关节炎、自发性纤维变性、肾小球性肾炎以及预防和治疗由局部缺血和再灌注引起的损伤。本发明还提供式 (Ia) 的化合物作为药物的应用。

包含本发明化合物及其合适的载体的组合物也在本发明的范围之内。

事实上，本发明化合物和常规使用的助剂、载体、稀释剂或赋形剂一起可制成药物组合物的形式和它的单位剂型，可作为固体(如片剂或填充的胶囊)、或液体 (如溶液、悬液、乳液、酞剂或用这些填充的胶囊)的形式使用，这些都用作口服使用，或者以灭菌的可注射溶液用于肠胃外(包括皮下)应用。这样的药物组合物及其单位剂型可以常规的比例包含各种成分，含有或不含有另外的活性化合物或成分，这样的单位剂型可含有任何合适的有效量的与意想中准备使用的日剂量范围相当的活性成分。

当用作药物时，本发明的芳基乙酸及其衍生物通常以药物组合物的形式给药。这样的组合物可用制药业公知的方法制备并包含至少一种活性化合物。通常，本发明化合物以药学上有效的量给药。实际上给予的化合物的量通常由医生决定，其根据是相关的状况，包括要治疗的病况、选择的给药途径、给予的实际化合物、个体患者的年龄，体重和反应、患者症状的严重程度等等。

本发明的药物组合物可通过各种途径给药，包括口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌肉内、和鼻内。取决于所选的输送途径，化合物优选配制成可注射的或口服的组合物。用于口服的组合物可采用大液体溶液或悬液，或散装粉剂的形式。但是，更为普通的，组合物以单位剂型呈现，以便于精确给药。术语“单位剂型”指物理学上分立的单位，适合于作为单位的剂量用于人或其它哺乳动物，各单位含有预定量的活性物质，计算好了要产生所需要的治疗效果，与合

适的药物赋形剂组合。典型的单位剂型包括预填充的，预测量的液体组合物的安瓿或注射器或固体组合物的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这样的组合中，所述的乙酸化合物或其衍生物通常是次要成分（约 0.1-50 重量% 或优选约 1 - 40 重量%），其余的是各种赋形剂或载体和有助于形成所需剂型的加工辅料。

适合于口服给药的液体形式可包括水性或非水性赋形剂，含有缓冲剂、助悬剂或分散剂、着色剂、调味剂等。液体形式，包括下述的可注射的组合物，总是要避光保存的，以便避免光的催化作用，例如形成氢过氧化物或过氧化物。固体形式可包括例如任何以下的成分或相同性质的化合物：黏合剂，如微晶纤维素、黄耆胶或明胶；赋形剂，如淀粉或乳糖；崩解剂，如海藻酸、Primogel、或玉米淀粉；润滑剂，如硬脂酸镁；助流剂，如胶体二氧化硅；甜味剂，如蔗糖或糖精；或调味剂，如薄荷、水杨酸甲酯、或橙子香精。

可注射的组合物通常以灭菌盐水或磷酸盐-缓冲的盐水或业内共知的其它可注射载体为基础。如上所述，在这样的组合物中式 I 的芳基乙酸衍生物通常是次要成分，经常处在 0.05 - 10 重量% 的范围，其余部分是可注射的载体等。平均日剂量取决于各种因素；如疾病的严重程度和病人的状况（年龄、性别、体重）。剂量一般从 1 mg 或几 mg 直到 1500 mg 式 (I) 化合物/天变化；任选地分成几次给药。由于本发明化合物的低毒性，可以较高剂量在长时间内给药。

上述的用于口服或注射组合物的成分只是代表性的。其它的材料以及加工技术等描述在“Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook”, 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 的第 8 部分；该书在此引用作为参考。

本发明化合物也可以缓释形式或从缓释药物输送系统给药。代表性的缓释材料的叙述也可以在上述 Remington 的手册中找到。

本发明将通过以下实施例来说明，但它们并不构成对本发明范围的限制。

材料和方法

芳基乙酸的合成

实施例 1

(3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酸

从购买到的试剂 2-羟基二苯酮开始, 按照在意大利专利 1,283,649 所叙述的实验程序, 合成了 1-[(2'-羟基-3'-苯甲酰基)苯基]丙-2-烯, 产率良好 (>75%)。

向冷却的 ($T = -15^{\circ}\text{C}$) 1-[(2'-羟基-3'-苯甲酰基)苯基]丙-2-烯 (33 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (70 ml) 中的溶液, 加入 N,N -二异丙基乙基胺 (59.7 mmol), 产生的溶液在 $T = -15^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟. 然后把三氟甲烷磺酸酐 (40.16 mmol) 滴入溶液中滴加完毕后混合物搅拌 1 h. 混合物用 2N HCl (100 mL) 淬灭, 分离两相; 有机相用 2N HCl (100 mL)、水 (2 x 100 mL)、NaCl (2 x 70 ml) 饱和溶液洗涤, Na_2SO_4 干燥减压蒸发, 给出 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-苯甲酰基)苯基]丙-2-烯 (31.3 mmol) 为油状粗产物, 其纯度足以在下一个步骤中使用。

向 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-苯甲酰基)苯基]丙-2-烯 (30 mmol) 在 CH_2Cl_2 (90 ml) 的溶液中加入水 (90 mL), 乙酸 (18.2 mL) 和 Aliquat (1.46 mmol)。在 90' 内分批加入 KMnO_4 (103 mmol)。加完后, 混合物搅拌过夜。滴加 10% 偏亚硫酸氢钠溶液, 直到溶液完全被漂白。分离两相, 有机相用 NaCl (2 x 50 ml) 饱和溶液回洗, Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发, 给出油状粗产物, 在快速层析后, 给出 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-苯甲酰基)苯基]乙酸 (15 mmol) 为淡黄色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.85 (m, 2H); 7.68 (m, 2H); 7.45 (m, 4H); 3.90 (s, 2H); 2.20 (bs, 1H, COOH).

1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-苯甲酰基)苯基]乙酸 (10.3 mmol) 溶解在甲醇 (30 mL) 中, 加入 96% H_2SO_4 (0.2mL)。室温搅拌过夜后, 减压蒸发溶剂粗产物用 CH_2Cl_2 (50 ml) 稀释, 用水 (3 x 50mL) 洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发, 给出 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-苯甲酰基)苯基]乙酸甲酯, 为黄色油 (9.2 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80 (m, 2H); 7.65 (m, 2H); 7.45 (m, 4H); 3.90 (s, 2H); 3.72 (s, 3H).

从 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-苯甲酰基)苯基]乙酸甲酯开始, 按照 Mitchell T. N., *Synthesis*, 803, 1992 and Ritter K., *Synthesis*, 735, 1993 的方法, 通过使所述三氟甲烷磺酸酯与有机锡烷反应, 制备 2-甲基衍生物。

从 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-苯甲酰基)苯基]乙酸甲酯(7.5 mmol) (已经溶解在无水 N-甲基-2-吡咯烷酮 (25 ml)中)开始, 合成了所述的酸: 向混合物中加入无水 LiCl (22.5 mmol)、三苯基砷 (0.3 mmol) 和二钯三亚苄基丙酮 (0.14 mmol Pd)。在 r.t. 5'后, 加入四甲基锡 (8.4 mmol), 溶液在 T=60°C 搅拌 3h。在将溶液冷却到 r.t.后, 混合物用正己烷稀释, 加入饱和的 KF 溶液; 在过滤和相分离后, 有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空蒸发。用快速层析纯化, 给出 (3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酸甲酯 (Ritter K., *Synthesis*, 735, 1993 and Mitchell T. N., *Synthesis*, 803, 1992)。

将 1N NaOH (5 ml) 加入该酯在 1,4-二噁烷(5 ml)中的溶液, 溶液室温搅拌过夜。蒸发溶剂后, 混合物用 2N HCl 酸化到 pH=2, 直到产物完全沉淀, 过滤分离产物, 为白色固体。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 10.50 (bs, 1H, COOH); 7.80 (m, 2H); 7.65 (m, 2H); 7.45 (m, 4H); 3.45 (s, 2H); 2.25 (s, 3H).

实施例 2

(3-异丙基-2-甲基苯基)乙酸

按照在意大利专利 1,283,649 中叙述的程序, 从购得的试剂 2'-羟基苯乙酮开始, 合成了中间体 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-异丙基)苯基]乙酸甲酯。

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.55-7.40 (m, 3H); 3.85 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.45 (s, 3H).

1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-异丙基)苯基]乙酸甲酯 (7.5 mmol) 在无水 THF

(四氢呋喃)(5 mL) 中的缓慢滴加入溴化甲基三苯基磷 (7.5 mmol)和 n-BuLi (7.5 mmol; 1.6 M 在正己烷中) 在无水 THF (10 mL)中的混合物中。加完后, 混合物室温搅拌过夜。滴加 10% 偏亚硫酸氢钠溶液 (20 mL) 分离两相; 有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空蒸发。残留物用快速层析纯化, 给出 1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-异丙基-2'-基)苯基]乙酸甲酯为无色的油 (5.28 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55-7.40 (m, 3H); 5.50 (s, 2H); 3.80 (s, 2H); 3.74 (s, 3H); 1.63 (s, 3H).

1-[(2-三氟甲烷磺酰氧基-3-异丙烯-2'-基)苯基]甲酯的还原通过用 Pd/C 在绝对乙醇中的氢解来完成, 在过滤催化剂并减压蒸发母液之后给出纯的 (3-异丙基-2-甲基苯基)乙酸甲酯, 为淡黄色油 (5 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.52-7.45 (m, 3H); 3.82 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.65 (m, 1H); 1.25 (d, 6H, $J=8\text{Hz}$).

按照实施例 1 的方法, 从 (3-异丙基-2-甲基苯基)乙酸甲酯 (7.0 mmol) 开始合成了纯的 (3-异丙基-2-甲基苯基)乙酸 (4.5 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 11.2 (bs, 1H, COOH); 7.35-7.20 (m, 3H); 3.80 (s, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 1.28 (d, 6H, $J=8\text{Hz}$).

实施例 3

(2-氯-3-丙酰基苯基)乙酸

按照在意大利专利 1,283,649 中叙述的方法, 从购得的试剂 2'-羟基苯丙酮开始, 合成了中间体 1-[(2-羟基-3-丙酰基)苯基]丙-2-烯。

通过用 PhPCl_4 处理该化合物(按照 Bay et al., J. Org. Chem., Vol. 32, 3415, 1990, 叙述的程序)合成了 1-[(2-氯-3-丙酰基)苯基]丙-2-烯 (5.1 mmol)。按照在实施例 1 中的双键氧化的程序, 合成了纯的(2-氯-3-丙酰基苯基)乙酸 (4.15 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.18 (bs, 1H, COOH); 7.40-7.24 (m, 3H); 3.65 (s, 2H); 2.75 (q, 2H, $J_1=8\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$); 1.15 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$).

实施例 4

(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酸

该化合物是通过双重 Stille 反应, 用起始试剂 2-(2-乙酰氧基-4-全氟丁烷磺酰氧基)苯基乙酸甲酯 (按已知方法制备) 合成的, 方法是按照用来合成类似的芳基丙酸相同的实验程序(公开在 WO 01/58852 A2 中)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.22 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 7.05 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 6.92 (s, 1H); 3.50 (s, 2H); 2.40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.20 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 0.95 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 5

{2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}乙酸

该化合物的合成如下进行:

按照 Hase T.A. et al., *Synthetic Communications*, 10(3), 221-224, 1980 叙述的程序, 通过 Meldrum 酸到甲基酮的路线, 将购得的试剂 2-羟基-4-硝基苯甲酸转化为 2-羟基-4-硝基苯乙酮。2-羟基-4-硝基苯乙酮用三氟甲烷磺酸酐处理得到 2-三氟甲烷磺酰氧基衍生物, 再通过 Stille 反应, 按照实施例 1 的实验程序得到 2-甲基-4-硝基苯乙酮。

从 2-甲基-4-硝基苯乙酮开始, 按照意大利专利 1,283,649 的程序, 合成了 2-甲基-4-硝基苯基乙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50-7.42 (m, 3H); 3.80 (s, 2H); 3.64 (s, 3H); 2.25 (s, 3H).

向 2-甲基-4-硝基苯基乙酸甲酯 (10 mmol) 在无水 THF (20 mL) 和甲醇 (20 mL) 中的溶液, 加入甲酸铵 (0.1 mol) 和 10% Pd/C (0.5 g), 形成的混合物搅拌 3 h, 直到起始试剂完全消失。过滤催化剂, 滤液真空蒸发, 给出 2-甲基-4-氨基苯基乙酸甲酯, 为蜡状固体 (9.22 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.51 (m, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 5.00 (bs, 2H, NH_2); 3.82 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 2.20 (s, 3H).

向 2-甲基-4-氨基苯基乙酸甲酯 (5.3 mmol) 在丙酮 (10 mL) 中的溶液, 加入无水吡啶 (7.95 mmol) 和苯基磺酰氯 (6.36 mmol), 形成的溶液室温搅拌过夜。蒸发丙酮, 残留物用 CHCl_3 (15 mL) 稀释, 用 1N HCl (2 x 10 mL), 水 (3 x 20 mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发, 给出 {2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}乙酸甲酯, 为无色的油 (5.0 mmol), 其纯度足够用于下面的反应。按照实施例 1 的程序, 从所述的甲酯 r (5.0 mmol) 开始, 合成了纯的 {2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}乙酸 (4.75 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.40 (s, 1H, SO_2NH); 7.73 (m, 2H); 7.42 (m, 3H); 7.50 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.15 (m, 1H); 3.82 (s, 2H); 2.21 (s, 3H).

按照相同的实验程序, 用三氟甲烷磺酸酐为试剂, 合成了以下的化合物:

实施例 6

{2-甲基-4-[(三氟甲烷磺酰基)氨基]苯基}乙酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.35 (s, 1H, SO_2NH); 7.54 (m, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 3.80 (s, 2H); 2.25 (s, 3H).

实施例 7

{2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}乙酸

从中间体 2-羟基-4-硝基苯乙酮 (实施例 5) 开始, 合成了 2-氯衍生物。办法是按照 Bay et al., J. Org. Chem., Vol. 32, 3415, 1990 所叙述的实验程序进行。按照实施例 5 相同的程序, 将中间体 2-氯-4-硝基苯乙酮转化为中间体 2-氯-4-氨基苯基乙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55-7.45 (m, 3H); 3.85 (s, 2H); 3.60 (s, 3H).

在 2-氯-4-氨基苯基乙酸甲酯用亚硝酸钠在酸性条件下处理后, 接着按照 Organic Synthesis, III, 453, 用羟基取代重氮盐离子, 得到了(2-氯-4-羟基苯基)乙酸, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.74-7.60 (m, 3H); 6.35 (bs, 1H, OH); 3.85 (s, 2H).

上述的(2-氯-4-羟基苯基)乙酸 (2 mmol), 三氟甲烷磺酸酐 (4 mmol) 在无水吡啶 (1 mL) 中的混合物在 $T=60^\circ\text{C}$ 加热 24 h。冷却到室温后, 反应混合物倒入 1 N HCl (5 mL) 中, 水溶液用 CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) 提取。合并的有机提取物用 1N NaOH (2 x 10 mL) 回洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发, 给出粗的残留物。粗产物在异丙基醚中结晶, 给出纯的{2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}乙酸, 为白色固体 (1.25 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70-7.62 (m, 3H); 3.85 (s, 2H).

实施例 8

(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸

该化合物从购得的试剂 1-甲基-2-吡咯甲醛和苯甲酰氯开始, 按照 Di Santo R. et al. Synth. Comm., 25(6), 787-793 (1995) 中的程序合成。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.85 (m, 2H); 7.52 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.15 (s, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 3.0 (bs, 1H, COOH).

按照相同的实验程序, 从相关的购得的酰氯开始, 制备了以下化合物:

实施例 9

[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.58 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.20 (s, 1H); 6.68 (s, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.70 (s, 3H).

实施例 10

[1-甲基-5-[(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.55 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.18 (s, 1H); 6.72 (s, 1H); 3.75 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 2.35 (s, 3H).

实施例 11

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.90 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.05 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 3.80 (s, 3H); 3.62 (s, 2H); 2.32 (s, 3H).

实施例 12

(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.55 (s, 1H); 6.32 (s, 1H); 3.65 (s, 2H); 3.52 (s, 3H); 3.15 (m, 1H); 1.05 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 13

(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸

中间体 (2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸乙酯按 Bertschy H., et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29**(7), 777-778 (1990)的方法制备。

以下的 N-苯甲酰化和酯水解按已知的程序进行 (NaH/ 苯甲酰氯) 得到所需的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.15 (m, 2H); 7.60 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 6.95 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.32 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 4.50 (bs, 1H, COOH); 3.85 (s, 2H); 2.35 (s, 3H).

实施例 14

(1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)乙酸

产物按已知的文献方法通过多步合成得到。购得的试剂丙二酸二乙酯与溴代乙醛二甲基缩醛的缩合和缩醛的水解得到中间体醛，后者在用气体氨处理后并将未分离的中间提烯胺脱水，得到纯中间体 2-羟基吡咯-3-乙酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.35 (bs, 1H, NH); 7.21 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 7.05 (bs, 1H, OH); 6.35 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 4.12 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$); 3.45 (s, 2H); 1.31 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

该吡咯中间体在用 PCl_5 处理后，得到 2-氯衍生物，在以常规条件 ($\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$) 进行酯水解并 N-苯甲酰化后，得到纯化合物 (1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)乙酸，为白色固体 (产率 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.15 (m, 2H); 7.60 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 6.92 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.35 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 4.65 (bs, 1H, COOH); 3.82 (s, 2H).

实施例 15

(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸

购得的试剂 2-甲基-3-吡咯乙酸 (3 mmol) 用 NaH (6.6 mmol) 和 苯甲酰氯 (6.6 mmol) 在无水 THF (10 mL) 中按已知程序处理。残留物按常规的反应后处理并在异丙基醚中结晶，得到纯的 (1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸，为白色固体 (2.25 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82-7.70 (m, 3H); 7.55 (t, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 6.90-6.80 (m, 2H); 6.65 (m, 2H); 3.62 (s, 2H); 3.30 (s, 3H).

实施例 16

[1-(4-氯苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基]乙酸

按已知程序，购得的试剂 2-甲基-3-吡咯乙酸 (3 mmol) 用 NaH (6.6 mmol) 和 4-氯代苯甲酰氯 (6.6 mmol) 在无水 THF (10 mL) 中处理。残留物通过常规反应后处理并在异丙基醚中结晶，得到纯的 [1-(4-氯苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基]乙酸，为白色固体 (2.01 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80-7.70 (t, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 7.55 (t, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 6.90 (s, 1H); 6.80 (m, 1H); 3.60 (s, 2H); 3.30 (s, 3H).

实施例 17

(1-异丙基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙酸

购得的试剂 1H-吡咯[2,3-b]吡啶 (3 mmol) 用 NaH (3.3 mmol) 和异丙基氯 (3.3 mmol) 在无水 THF (10 mL) 中按已知方法处理。残留物按常规反应后处理并通过色谱纯化, 得到纯的 1-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 为白色固体 (2.83 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.65 (m, 1H); 7.15-7.08 (m, 2H); 7.00 (m, 1H); 6.50 (m, 1H); 3.12 (m, 1H); 1.05 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

按照 Chi S. M. et al., Tetrahedron Letters, 41, 919-922 (2000) 的程序, 从 1-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (2.5 mmol) 开始, 分离到(1-异丙基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙氧基乙酸酯 (2.0 mmol)。在相转移条件下最后用 KMnO_4 氧化 (见实施例 1), 得到所需产物 (1-异丙基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙酸 (1.85 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.15 (m, 1H); 7.10 (m, 1H); 6.95 (m, 1H); 3.55 (s, 2H); 3.11 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 1.05 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 18

(3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酸

(3-苯甲酰基-2-羟基苯基)乙酸甲酯(按已知方法从 2-羟基二苯酮制备)用碳酸钾和碘甲烷在丙酮中处理, 得到相应的 2-甲氧基衍生物, 后者经过常规的水解 ($\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{OH}$) 产生 (3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酸, 为白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 7.62 (m, 1H); 7.50-7.40 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.15 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$); 3.82 (s, 2H); 3.60 (s, 3H).

芳基乙酸酰胺的合成

按照 WO 01/58852 的实验方法, 从相关的乙酸开始, 合成了以下化合物:

实施例 19

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.92 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.05 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 5.25 (bs, 2H, CONH_2); 3.81 (s, 3H); 3.68 (s, 2H); 2.35 (s, 3H).

实施例 20

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-羧甲基乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.90 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.05 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 5.95 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$, CONH); 4.05 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 3.81 (s, 3H); 3.68 (s, 2H); 2.35 (s, 3H).

实施例 21

(S)(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧乙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.92 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.05 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.00 (bs, 1H, CONH); 4.53 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$); 3.81 (s, 3H); 3.68 (s, 2H); 2.35 (s, 3H); 1.55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 22

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.75 (bs, 1H, CONH); 6.92 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.28 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 4.10 (s, 3H); 3.80 (s, 2H); 3.54 (m, 2H); 2.48 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.40 (s, 3H); 2.19 (s, 6H); 1.76 (m, 2H).

实施例 23

(S)(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(1-羧基-2-甲氧基乙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.45 (bs, 1H, CONH); 6.92 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.05 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 4.53 (q, 1H, $J=7\text{Hz}$); 3.81 (s, 3H); 3.68 (s, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.15 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.35 (s, 3H).

实施例 24

(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.20 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 7.05 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 6.95 (s, 1H); 5.70 (bs, 2H, CONH₂); 3.68 (s, 2H); 2.40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.22 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 0.95 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 25

(2-氯-3-丙酰基苯基)-N-(3-二甲基氨基乙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50 (bs, 1H, CONH); 7.40-7.24 (m, 3H); 3.62 (s, 2H); 3.54 (m, 2H); 2.75 (q, 2H, $J_1=8\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$); 2.25 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.19 (s, 6H); 1.15 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$).

实施例 26

(3-异丙基-2-甲基苯基)-N-[3-(1-哌啶基)丙基]乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.45 (bs, 1H, CONH); 7.35-7.20 (m, 3H); 3.80 (s, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.32 (m, 2H); 2.95 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.22 (s, 3H); 2.10 (m, 2H); 1.90 (m, 6H); 1.28 (d, 6H, $J=8\text{Hz}$).

实施例 27

(3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 7.45 (m, 4H); 5.45 (bs, 2H, CONH_2); 3.70 (s, 2H); 2.25 (s, 3H).

实施例 28

(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82-7.70 (m, 3H); 7.55 (t, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 6.90-6.80 (m, 2H); 6.65 (m, 2H); 5.75 (bs, 2H, CONH_2); 3.68 (s, 2H); 3.30 (s, 3H).

实施例 29

(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80-7.72 (m, 3H); 7.60 (bs, 1H, CONH); 7.55 (t, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 6.90-6.80 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 6.65 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 3.80 (s, 2H); 3.58 (m, 2H); 3.30 (s, 3H); 2.50 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.20 (s, 6H); 1.80 (m, 2H).

实施例 30

[1-(4-氯苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80-7.70 (m, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 7.55 (t, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$); 6.92-6.80 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 6.68 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 5.62 (bs, 2H, CONH_2); 3.70 (s, 2H); 3.30 (s, 3H).

实施例 31

[1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基]乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82-7.75 (m, 2H, $J=8.5$ Hz); 7.55 (m, 2H); 6.92-6.70 (m, 3H); 5.60 (bs, 2H, CONH_2); 3.82 (s, 3H); 3.66 (s, 2H); 3.30 (s, 3H).

实施例 32

{2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.70-7.62 (m, 3H); 5.90 (bs, 1H, CONH); 3.80 (s, 2H); 3.65 (m, 2H); 3.55-3.32 (m, 6H); 2.05 (bs, 1H, OH).

实施例 33

(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.12 (m, 2H); 7.60 (m, 1H); 7.50 (m, 2H); 6.92 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.32 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 5.65 (bs, 1H, CONH); 3.75 (s, 2H); 3.25 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$); 3.20 (s, 3H); 2.97 (m, 2H); 2.35 (s, 3H).

实施例 34

(1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)-N-[3-(1-吗啉代)丙基]乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.15 (m, 2H); 7.60 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 6.92 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.35 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.20 (bs, 1H, CONH); 3.78 (s, 2H); 3.25 (m, 4H); 2.98 (m, 2H); 2.45 (m, 6H); 1.80 (m, 2H).

实施例 35

(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50 (s, 1H); 6.35 (s, 1H); 5.85 (bs, 2H, CONH_2); 3.77 (s, 2H); 3.50 (s, 3H); 3.18 (m, 1H); 1.05 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 36

(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧甲基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.53 (bs, 1H, COOH); 7.85 (m, 2H); 7.52 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.15 (s, 1H); 5.95 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$, CONH); 4.05 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 3.95 (s, 3H); 3.68 (s, 2H).

实施例 37

[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.55 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.40 (bs, 1H, CONH); 7.35 (s, 1H); 6.65 (s, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.50-3.42 (m, 6H); 2.25 (bs, 1H, OH).

实施例 38

[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.82 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.58 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.20 (s, 1H); 6.68 (s, 1H); 6.35 (bs, 2H, CONH₂); 3.70 (s, 3H); 3.66 (s, 2H).

实施例 39

{2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}-N-(3-二甲氨基丙基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.20 (s, 1H, SO₂NH); 7.75 (m, 2H); 7.65 (bs, 1H, CONH); 7.42 (m, 3H); 7.50 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.12 (m, 1H); 3.88 (s, 2H); 3.58 (m, 2H); 2.50 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.35 (s, 6H); 2.21 (s, 3H); 1.80 (m, 2H).

实施例 40

(3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.90 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 7.62 (m, 1H); 7.50-7.40 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.15 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$); 6.55 (bs, 2H, CONH₂); 3.82 (s, 3H); 3.66 (s, 2H).

芳基乙酸甲烷磺酰胺的合成

按照 WO 00/24710 中的实验程序, 从相关的乙酸开始合成了以下的化合物:

实施例 41

(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰基甲烷磺酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50 (bs, 1H, CONH); 6.90 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 6.05 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$); 3.80 (s, 3H); 3.58 (s, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.32 (s, 3H).

实施例 42

(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰基甲烷磺酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.20 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 7.10 (bs, 1H, CONH); 7.00 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$); 6.85 (s, 1H); 3.65 (s, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 2.22 (s, 3H); 1.95 (m, 1H); 0.95 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 43

{2-甲基-4-[(三氟甲烷磺酰基)氨基]苯基}乙酰基甲烷磺酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.42 (bs, 1H, SO_2NH); 7.45 (bs, 1H, CONH); 7.52 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.20 (m, 1H); 3.85 (s, 2H); 3.45 (s, 3H); 2.25 (s, 3H).

实施例 44

[1-甲基-5-[(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酰基甲烷磺酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.80 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.55 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 7.38 (bs, 1H, CONH); 7.18 (s, 1H); 6.72 (s, 1H); 3.82 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.42 (s, 3H); 2.35 (s, 3H).

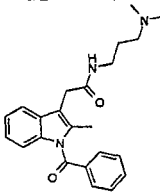
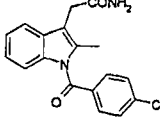
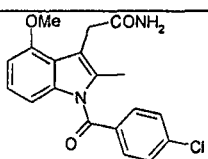
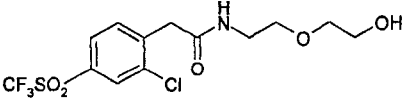
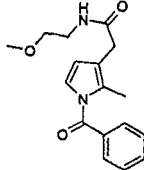
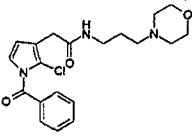
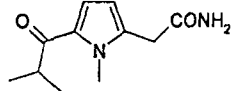
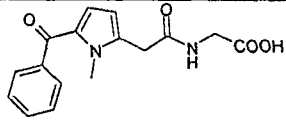
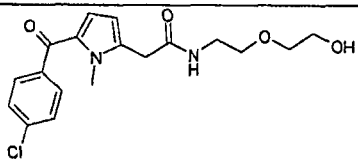
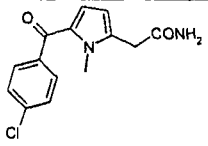
表 II 报道实施例 1-44 的化合物的化学名和结构式。

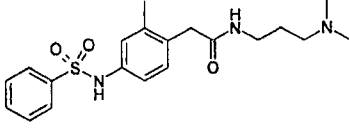
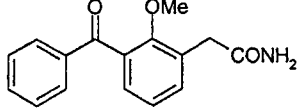
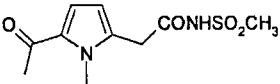
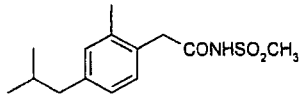
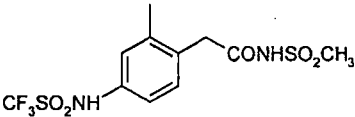
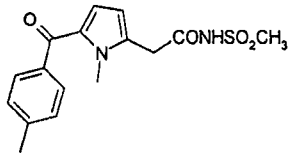
表 (II)

N.	化合物名	结构式
1	(3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酸	
2	(3-异丙基-2-甲基苯基)乙酸	
3	(2-氯-3-丙酰基苯基)乙酸	
4	(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酸	
5	{2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}乙酸	
6	(2-甲基-4-[[三氟甲基)磺酰基]氨基]苯基)乙酸	

7	(2-氯-4-[[三(氟甲基)磺酰基]氧]苯基)乙酸	
8	(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸	
9	[5-(4-氯苯甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基]乙酸	
10	[1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酸	
11	(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸	
12	(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酸	
13	(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸	
14	(1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)乙酸	
15	(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酸	
16	[1-(4-氯苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基]乙酸	
17	(1-异丙基-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙酸	

18	(3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酸	
19	(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺	
20	(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-羧甲基乙酰胺	
21	(S)(5-乙酰基-2-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧乙基)乙酰胺	
22	(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺	
23	(S)(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(1-羧基-2-甲氧基乙基)乙酰胺	
24	(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰胺	
25	(2-氯-3-丙酰基苯基)-N-(3-二甲基氨基乙基)乙酰胺	
26	(3-异丙基-2-甲基苯基)-N-[3-(1-哌啶基)丙基]乙酰胺	
27	(3-苯甲酰基-2-甲基苯基)乙酰胺	
28	(苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)乙酰胺	

29	(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺	
30	[1-(4-氯苯甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]乙酰胺	
31	[1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基]乙酰胺	
32	{2-氯-4-[(三氟甲烷磺酰基)氧]苯基}-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺	
33	(1-苯甲酰基-2-甲基-1H-吡咯-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)乙酰胺	
34	(1-苯甲酰基-2-氯-1H-吡咯-3-基)-N-[3-(1-吗啉代)丙基]乙酰胺	
35	(5-异丁酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰胺	
36	(5-苯甲酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-N-(2-羧甲基)乙酰胺	
37	[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]-N-(2-羟基乙氧基乙基)乙酰胺	
38	[1-甲基-5-(4-氯苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酰胺	

39	{2-甲基-4-[(苯基磺酰基)氨基]苯基}-N-(3-二甲基氨基丙基)乙酰胺	
40	(3-苯甲酰基-2-甲氧基苯基)乙酰胺	
41	(5-乙酰基-1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙酰基甲烷磺酰胺	
42	(4-异丁基-2-甲基苯基)乙酰基甲烷磺酰胺	
43	{2-甲基-4-[三氟甲烷磺酰基]氨基}苯基}乙酰基甲烷磺酰胺	
44	[1-甲基-5-(4-甲基苯甲酰基)-1H-吡咯-2-基]乙酰基甲烷磺酰胺	

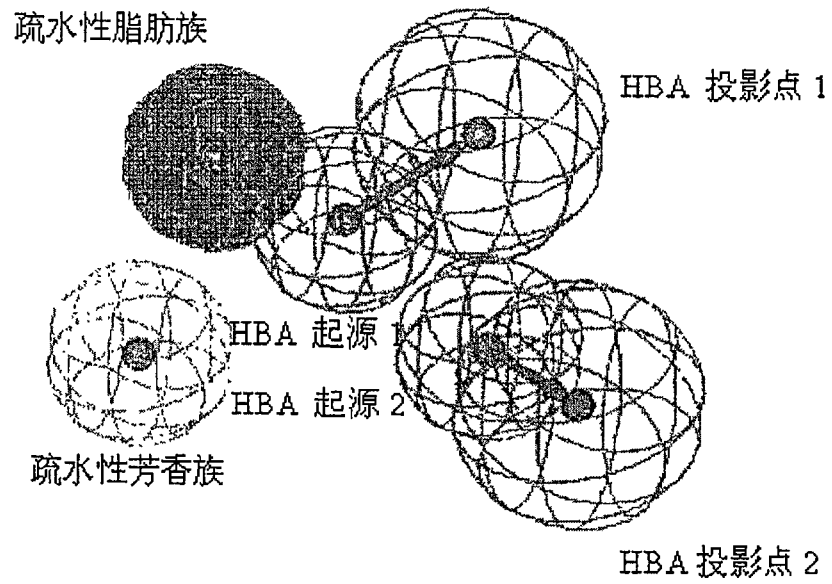


图 1

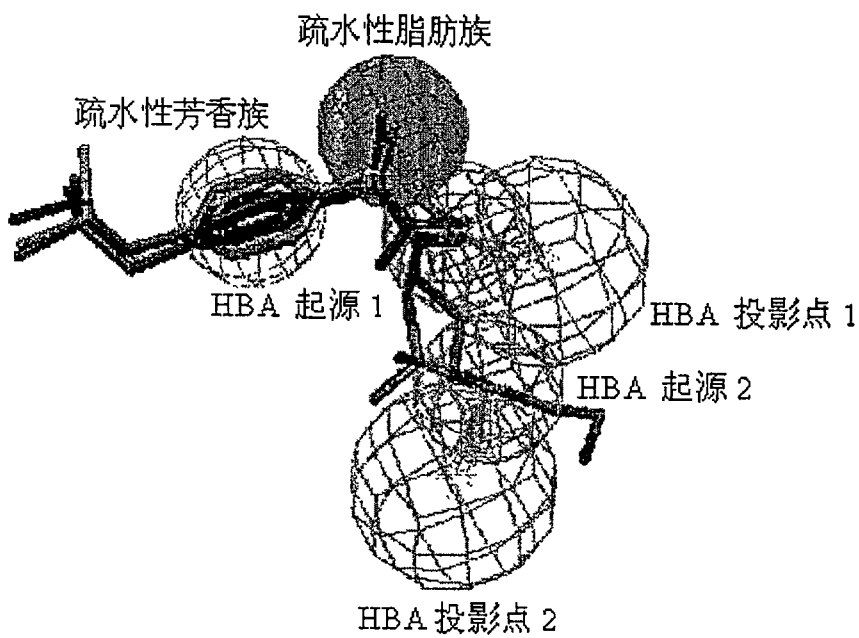


图 2

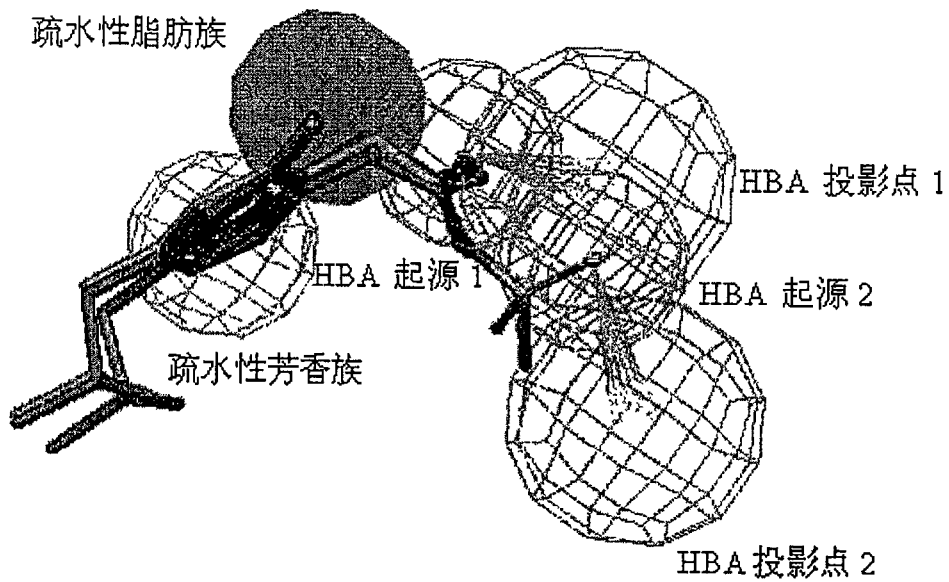


图 3

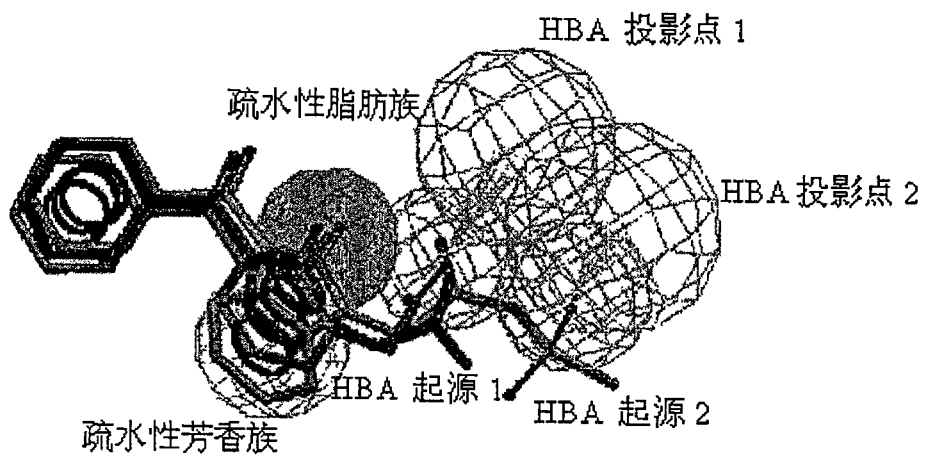


图 4