

[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 200380107685. X

[51] Int. Cl.

C07C 69/612 (2006.01)

C07C 69/78 (2006.01)

C07C 49/213 (2006.01)

C07C 49/784 (2006.01)

C07C 271/18 (2006.01)

C07C 309/65 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100383110C

[51] Int. Cl. (续)

C07C 317/06 (2006.01)

C07C 311/21 (2006.01)

C07D 213/50 (2006.01)

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 319/06 (2006.01)

C07F 9/40 (2006.01)

A61K 31/222 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.12.9

[21] 申请号 200380107685. X

[30] 优先权

[32] 2002.12.10 [33] EP [31] 02027453.6

[86] 国际申请 PCT/EP2003/013946 2003.12.9

[87] 国际公布 WO2004/052830 英 2004.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.27

[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 M·阿莱格蒂 R·贝尔蒂尼

M·C·切斯塔 C·比萨里

F·科洛塔

[56] 参考文献

CN 1324344A 2001.11.28

WO 0158852A2 2001.8.16

审查员 王晓东

[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

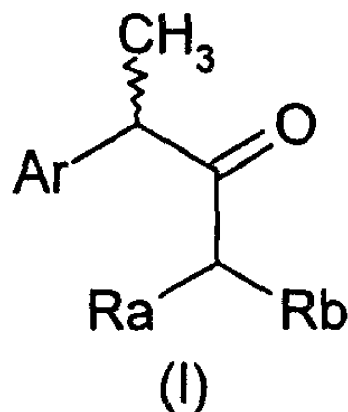
权利要求书 3 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

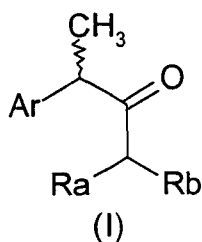
治疗嗜中性白细胞依赖性炎症疾病的手性芳香酮

[57] 摘要

本发明涉及式(I)所示的化合物: 式中, Ar 是芳环, Ra、Rb 如说明书中所定义, 用于治疗, 作为治疗由 IL-8 诱导的嗜中性白细胞浸润所介导的疾病如牛皮癣、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎的药物以及作为治疗由缺血和再灌注引起的损伤的药物。



1. 通式(I)所示的(R,S)-1-芳基乙酮化合物或其单个(R)或(S)对映体:

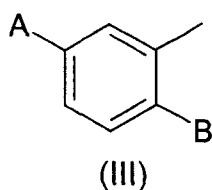


式中:

Ar 代表被 1 或 3 个相同或不同取代基任意取代的苯基, 所述取代基选自: 卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基、C₁-C₄-酰氧基、苯氧基、氰基、硝基、氨基、C₁-C₄-酰基氨基、卤代-C₁-C₃-烷基、卤代 C₁-C₃-烷氧基或苯甲酰基;

或者 Ar 代表 4-噻吩甲酰基-苯基、1-氧-2-异二氢吲哚基-苯基、3-氯-4-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)苯基、6-甲氧基-β-萘基或 1-羟基-苯基-1-甲基;

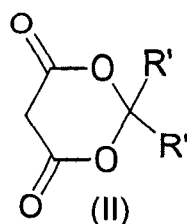
或者 Ar 代表通式(III)所示的残基:



式中, A 是苄基、苯氧基、苯甲酰基、苯甲酰基肟、1-羟基-苯基-1-甲基, B 是羟基、C₁-C₄-酰氧基或者通式-O-C(=S)-N(CH₃)₂ 或-S-C(=O)-N(CH₃)₂ 所示的基团;

Ra 和 Rb 独立地选自氢、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、苯基、α-或β-萘基、2,3,4-吡啶基、C₁-C₄-烷基苯基、C₁-C₄-烷基(α-或β-萘基)、C₁-C₄-烷基(2,3,4-吡啶基)、氰基、氨基甲酰胺、羧基或通式 CO₂R"所示的羧酯, 其中 R"是直链或支链 C₁-C₆ 脂肪醇的残基, 磷酸酯 PO(OR")₂, 其中 R"如上所定义, 通式-X-(CH₂)_n-Z 所示的基团, 其中 X 是 CO、SO、SO₂ 基团, Z 是 H、叔丁基、异丙基、CO₂R"、CN、苯基、α-或β-萘基、2,3,4-吡啶基、C₃-C₆ 环烷基、NH-BOC 或 NH₂; n 是 0 或 1 至 3 的整数,

或者 Ra 和 Rb 与它们所连接的碳原子一起形成一个通式(II)所示的环状残基 4,6-二氧-1,3-二噁烷基-2,2-二取代;



式中, R'是甲基或乙基, 或者两个 R'基团形成一个环己烷或环戊烷环, 在制备治疗涉及 IL-8 诱导的人多形核白细胞趋化性的疾病的药物中的用途。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物的用途, 其中 Ar 代表残基 4-异丁基-苯基、3-苯甲酰基-苯基或 3-苯氧基-苯基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物的用途, 其中所述化合物选自以下组内:

- (R)(-)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
- (S)(+)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
- (R,S) 4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸;
- (R)(-)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
- (R)(-)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮;
- (S)(+)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮;
- (R)(-)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮;
- (R)(-)-3-(4-异丁基苯基)-2-氧丁基-1-磷酸二甲酯;
- (S)(±)-3-(3'-苯氧基-苯基)-2-氧-丁基-1-磷酸二甲酯;
- (R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-戊-3-酮;
- (S)(+)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸乙酯;
- (S)(+)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮;
- (R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-4-苯基-丁-3-酮;
- (R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-5-苯基-戊-3-酮;
- (R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-5-吡啶-3-基)-戊-3-酮;
- (R,S) 5-(4'-异丁基苯基)-己-2,4-二酮;
- (R,S) 1-苯基-5-(4'-异丁基苯基)-2,4-己二酮;
- (R,S) 1-(吡啶-2-基)-4-(4'-异丁基苯基)-1,3-戊二酮;
- (R)(-) 2-(4-异丁基苯基)-7-叔丁氧基羰基氨基-庚-3-酮;

(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-亚砷;
(R,S) 2-(3'-苯甲酰基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-亚砷;
(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砷;
(R,S) 2-(3'-苯甲酰基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砷;
(R,S) 2-(3'-苯氧基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砷;
(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 苯基-砷;
(R)(-)-4-(4'-吡啶基)-2-[(4"-异丁基)苯基]丁-3-酮;
(R) (+)-5-[2-(4-异丁基-苯基)-丙酰-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮;
(R) (-)-5-[2-(3'-苯甲酰基-苯基)-丙酰-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮;

(R)-2-[4-(1-氧-2-异二氢吡啶基)苯基]-3-氧-戊酰胺; 或

(R)-2-[4-(1-氧-2-异二氢吡啶基)苯基]-3-氧-戊腈。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物的用途, 其中与残基 Ar 连接的碳原子的空间构型对应于对映体(R)。

5. 根据权利要求 1 所述的用途, 其特征在于, 所述涉及 IL-8 诱导的人多形核白细胞趋化性的疾病选自牛皮癣、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合症、原发性纤维变性、血管球性肾炎、大疱性类天疱疮和由缺血和再灌注所引起的损伤。

6. 下列化合物:

(R)(-) 4-[(4'-苯甲酰氧基)苯基]-3-氧戊酸甲酯,

(R)(-) 4-[(4'-异丙基磺酰氧基)苯基]-3-氧戊酸甲酯, 或

(R)(-) 4-{[4'-(2"-乙基)苯基磺酰基氨基]苯基}-3-氧戊酸甲酯,

在制备治疗涉及 IL-8 诱导的人多形核白细胞趋化性的疾病的药物中的用途。

7. 一种用于治疗或预防多形核嗜中性白细胞在炎症部位恶性聚集所致的组织损伤的药物组合物, 含有权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物, 并与合适的载体混合。

治疗嗜中性白细胞依赖性炎症疾病的手性芳香酮

发明领域

本发明涉及手性芳香酮、其制备方法及其药物组合物，该组合物可用于预防和治疗多形核嗜中性白细胞在炎症部位恶性聚集所致的组织损伤。

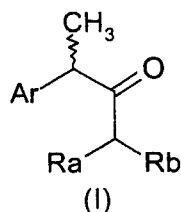
背景技术

WO 01/58852 和 WO 0024710 分别描述了用于预防和治疗多形核嗜中性白细胞在炎症部位恶性聚集所致的组织损伤的其他化合物，例如 R-2-芳基丙酸酰胺和 N-芳基磺酰胺。

本发明的化合物为已知化合物，其描述见 Belstein 有机化学手册。

发明内容

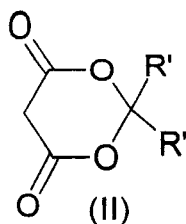
更具体地说，本发明涉及以下通式(I)所示的手性芳香酮：



式中：

Ar 是芳基；

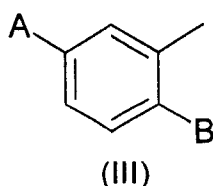
Ra 和 Rb 独立地选自氢、直链或支链 C₁-C₆ 烷基、苯基、α-或β-萘基、2,3,4-吡啶基、C₁-C₄-烷基苯基、C₁-C₄-烷基(α-或β-萘基)、C₁-C₄-烷基(2,3,4-吡啶基)、氰基(-CN)、氨基甲酰胺、羧基或通式 CO₂R"所示的羧酯(其中 R"是直链或支链 C₁-C₆ 脂肪醇的残基)、磷酸酯 PO(OR")₂(其中 R"如上所定义)、通式-X-(CH₂)_n-Z 所示的基团(其中 X 是 CO、SO、SO₂ 基团，Z 是 H、叔丁基、异丙基、CO₂R"、CN、苯基、α-或β-萘基、2,3,4-吡啶基、C₃-C₆ 环烷基、NH-BOC、NH₂；n 是 0 或 1 至 3 的整数)，或者 Ra 和 Rb 与它们所连接的碳原子一起形成一个通式(II)所示的环状残基 4,6-二氧-1,3-二噁烷基-2,2-二取代：



式中, R'是甲基或乙基, 或者两个 R'基团形成一个环己烷或环戊烷环。

芳基以可被 1 至 3 个相同或不同取代基取代的苯基为佳, 这些取代基选自卤素、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-烷氧基、羟基、C₁-C₄-酰氧基、苯氧基、氰基、硝基、氨基、C₁-C₄-酰基氨基、卤代-C₁-C₃-烷基、卤代 C₁-C₃-烷氧基、苯甲酰基, 或如异布洛芬、酮洛芬、萘普生、舒洛芬、卡洛芬、吡咯芬、芬洛芬等已知消炎性 2-芳基丙酸的芳基部分。

较好的 2-芳基丙酸的芳基是: 4-异丁基苯基、3-苯甲酰基苯基、5-苯甲酰基-2-乙酰基苯基、3-苯氧基-苯基、5-苯甲酰基-2-噻吩基、4-噻吩甲酰基(thienoyl)-苯基、1-氧-2-异二氢吡啶基-苯基、3-氯-4-(2,5-二氢-1H-吡洛-1-基)苯基、6-甲氧基-β-萘基、1-羟基-苯基-1-甲基、或通式(III)所示的基团:



式中, A是苄基、苯氧基、苯甲酰基、苯甲酰基肟、1-羟基-苯基-1-甲基, B是羟基、C₁-C₄-酰氧基、或通式-O-C(=S)-N(CH₃)₂或-S-C(=O)-N(CH₃)₂所示的基团。

Ar以上述已知消炎性 2-芳基丙酸的芳基为佳; 较佳地, Ar代表: 4-(2-甲基-丙基)-苯基、3-苯氧基-苯基、3-苯甲酰基苯基、2-[4-(1-氧-2-异二氢氮杂茛基)苯基]、5-苯甲酰基-噻吩-2-基、4-噻吩甲酰基-苯基。

优选的直链或支链 C₁-C₆ 烷基和 C₁-C₆ 脂肪醇残基是甲基和乙基; C₁-C₄ 烷基最好是异丁基; C₁-C₄-酰氧基最好是乙酰氧基。

本发明中特别优选的通式(I)所示化合物是与残基 R 连接的碳原子的空间构型为(R)构型的那些。

下列化合物:

(R,S) (±)-2-丁酮, 3-[4-(2-甲基丙基)苯基] (CAS n°-64758-90-3);

(R,S) (±)-2-丁酮, 3-(3-苯氧基苯基) (CAS n° 108671-27-8);

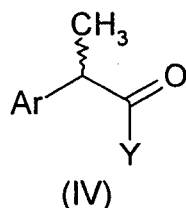
(R,S) (±)-2-丁酮, 3-(3-苯甲酰基苯基) (CAS n° 79868-87-4);

(R,S) (±)-4-(3-苯甲酰基-苯基)-3-氧-戊酸乙酯 (CAS n° 145927-45-3);

(R,S) (±)-1,3-二恶烷-4,6-二酮-, 5-[2-(3-苯甲酰基苯基-1-氧丙基)]-2,2-二甲基 (CAS n 154 023-15-1);

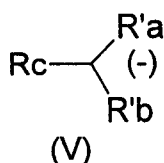
是已知的制备 2-芳基丙酸 [JP 03024023 (02.01.1991); JP 52108949 (09.12.1991); JP 52083426 (07.1.1977); JP 56097249 (08.05.1981); Tetr. Lett. 27. 4175, 1986] 和噻唑 [EP 511021; (28.10.1992); JP 0528902 (11.02.1993)] 的外消旋中间体。

通式(I)化合物可通过活化的通式(IV)所示 2-芳基丙酸:



式中:

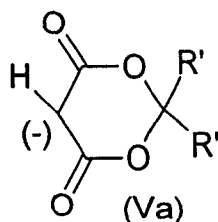
Ar 是上述限定的芳基, Y 是激活羰基的残基, 较佳是诸如氯等卤素、1-咪唑基、新戊酰基、C₁-C₃-烷氧基羰基、琥珀酰氧基、苯并-三唑-1-基氧基, 与通式(V)所示的负碳离子反应而制得,



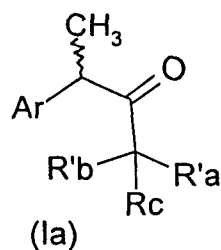
式中:

- 当 R'a 是羧基与乙醇镁复合物的残基, R'b 是 CO₂R'', CONH₂, CN, PO(OR'')₂ 或 -X-(CH₂)_n-Z', 其中 X 如前述所定义; Rc 是 H 或 -(CH₂)_n-Z', 其中 Z' 是 H、叔丁基、异丙基、CO₂R'', CN、苯基、α-或β-萘基、2,3,4-吡啶基、C₃-C₆ 环烷基、NH-BOC;

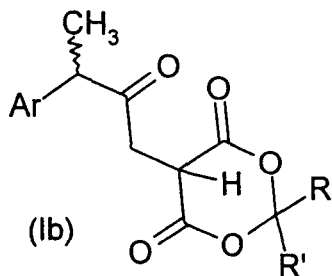
- 当 R'a 是氢和 R_c 是氢或如上定义的-(CH₂)_n-Z'基团时, R'b 是磷酸酯 PO(OR'')₂、CO₂R'', 或者 R'a 和 R'b 与它们所连接的碳原子一起形成如通式(Va)所示的基团 2,4-二氧-1,3-二噁烷基上碳原子 C₅ 的负碳离子:



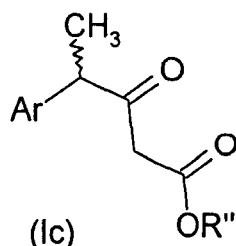
式中, R'如上述所定义, 生成通式(Ia)所示的化合物:



式中, R'a、R'b和R_c如上述所定义, 当R'a和R'b与它们所连接的碳原子一起形成通式(II)所示的4,6-二氧-1,3-二噁烷基, 就假定R_c是氢, 它们也是公知的通式(Ib)所示的Meldrum加合物:

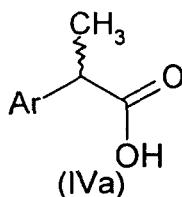


式中, Ar 和 R'如上述所定义。若需要, 煮沸直链或支链 C₁-C₆ 醇可将 Meldrum 加合物转化为相应的通式(Ic)所示的β-酮酯:



在小量水，任选地加上小量电解液如NaCl、NaCN、LiCl、LiI，并在非质子传递溶剂中加热，可使通式(Ia)和(Ic)所示的 β -酮酯任选地经历脱烷氧脱羧基化作用，生成相应的通式(I)芳香酮(根据J.P. Krapcho, *Synthesis* 805 and 893, 1982及其所纳入的文献)。同样地，利用公知方法消除所带有的任何保护基，或者使羧基发生皂化反应，或者使腈转化为氨基甲酰胺，都可以将通式(Ia)化合物转化为通式(I)所示的另一种化合物。

采用通式(IVa)所示的2-芳基-丙酸的各个对映体为起始材料，保留了对映完整性，以常规方法制成通式(IV)化合物：



通式(IVa)化合物为已知化合物，可采用已知的光学拆分法由各个外消旋物制备。

在基本上为中性的条件下，通过丙二酸和单取代的丙二酸、亚磺酰基乙酸、磺酰基乙酸和膦酰基乙酸的单酯的C-酰基化过程，可制备通式(V)所示的负碳离子，该方法的完整描述参见文献(例如见D. W. Brooks et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 18, 72, 1979)。所有这些酸都已有文献报导，并且可用已知方法制备，例如丙二酸及其单取代类似物的二酯进行单皂化反应，或者膦酰基乙酸及2-取代的类似物进行皂化反应；而使腈基乙酸的酯氧化则可得亚磺酰基乙酸和磺酰基乙酸。另一个选择是，可以采用通式(V)所示的烯醇锂，而烯醇锂可通过烷基锂与已知的烷基膦酸烷基酯反应(例如见N. Mongelli

et al., Synthesis, 310, 1988), 或者与乙酸酯反应(见 D.H. Harris et al., Tetrah. Lett., 28, 2837, 1987)而制备。

至于通式(Va)所示的烯醇盐的制备,一般地说是丙二酸(也称 Meldrum 酸)的环亚烷基酯与通式(IV)所示的活性羧基类进行的酰基化反应,采用 Y. Oikawa 等人(J. Org. Chem., 43, 2087 (1978))、R.P. Houghton 与 D.J. Lapham(Synthesis 451 (1982))以及 C.C. Chan 与 X. Hung(ibidem, 452 (1982))描述的方法。

二烷氧基膦酰基乙酸及其酯的制备在美国专利 US 4151172 (April 24, 1979)中有报导,或者可见 R.A. Malevannaya 等人的描述(Zh. Obshch. Khim. 41, 1426 (1971))。

本发明化合物的具体例子是:

(R)(-)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
(S)(+)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
(R,S) 4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸;
(R)(-)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
(R)(-)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮;
(S)(+)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮;
(R)(-)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮;
(R)(-)-3-(4-异丁基苯基)-2-氧丁基-1-膦酸二甲酯;
(S)(±)-3-(3'-苯氧基-苯基)-2-氧-丁基-1-膦酸二甲酯;
(R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-戊-3-酮;
(S) (+)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸乙酯;
(S) (+)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮;
(R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-4-苯基-丁-3-酮;
(R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-5-苯基-戊-3-酮;
(R)(-)-2-(4-异丁基苯基)-5-吡啶-3-基)-戊-3-酮;
(R)(-) 4-[(4'-苯甲酰氧基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
(R)(-) 4-[(4'-异丙基磺酰氧基)苯基]-3-氧戊酸甲酯;
(R)(-) 4-{[4'-(2"-乙基)苯基磺酰基氨基]苯基}-3-氧戊酸甲酯;
(R,S) 5-(4'-异丁基苯基)-己-2,4-二酮;

(R,S) 1-苯基-5-(4'-异丁基苯基)-2,4-己二酮;
(R,S) 1-(吡啶-2-基)-4-(4'-异丁基苯基)-1,3-戊二酮;
(R) (-) 2-(4-异丁基苯基)-7-叔丁氧基羰基氨基-庚-3-酮;
(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-亚砷;
(R,S) 2-(3'-苯甲酰基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-亚砷;
(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砷;
(R,S) 2-(3'-苯甲酰基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砷;
(R,S) 2-(3'-苯氧基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砷;
(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 苯基-砷;
(R)(-)-4-(4'-吡啶基)-2-[(4"-异丁基)苯基]丁-3-酮;
(R)-2-[4-(1-氧-2-异二氢吡啶基)苯基]-3-氧-戊酰胺;
(R)-2-[4-(1-氧-2-异二氢吡啶基)苯基]-3-氧-戊腈;
(R) (+)-5-[2-(4-异丁基-苯基)-丙酰-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮;
(R) (-)-5-[2-(3'-苯甲酰基-苯基)-丙酰-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮。

通式(I)化合物是IL-8诱导的嗜中性白细胞趋化性的强力抑制剂, 能够抑制脂多糖和过氧化氢刺激的TNF- α 产生扩增。过氧化氢激增会最终导致嗜中性白细胞受趋化性刺激物刺激后活化。

通式(I)的 β -酮酯的例子是 R(-)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸甲酯和 R(-)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸甲酯, 它们的浓度为 10^{-8} M 时对人嗜中性白细胞趋化性的抑制与对照数值相比高 50%以上。

在同一个体外抑制试验中, 计算出 2-芳基-烷-3-酮的一个典型化合物 R(-)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮的 IC_{50} 是 5×10^{-10} M。

用葡聚糖进行肝素化健康供血者血液沉降, 用如此制得的多形核血细胞评价本发明的化合物。用Ficoll/Hypaque去除单核细胞, 通过低渗溶液处理去除红血细胞。用Turk和台盼蓝排除法计算多形核白细胞(PMN)的细胞活力, 在用Diff Quinck染色后估算离心产物中的PM-细胞核百分比(实验所用技术的详细描述见W.J. Ming 等人, J. Immunol., 138, 1469, 1987)。

在各体外试验中, PMN与本发明的化合物在37°C一起培养10分钟。

在趋化性试验以及评价 Ca^{2+} 离子胞质溶胶水平的试验中, 用人重组 IL-8 (Pepro Tech.)作为刺激物: 将冻干蛋白质溶解在 HBSS (Hank's 平衡盐溶液)中

达 100 ng/mL 浓度, 以 HBSS 稀释至 10 ng/mL 用于趋化性试验, 稀释至 25-50 ng/mL 用于评价 $[Ca^{2+}]_i$ 细胞修饰的试验。

在趋化性试验(按照 W. Falket 等人, J. Immunol. Methods, 33, 239, 1980)中采用 5 μ m 孔径的 PVP 滤膜和适合进行 48 份相同试验的树脂玻璃显微照相机。显微照相机有一 48 孔的树脂玻璃片, 各孔容量为 25 μ L, 配有一块 48 孔的盖玻片, 这样, 盖上盖玻片并旋紧下部分后即在显微照相机内形成 50 μ L 的上部空间。

在含有 PMN 悬浮液的上部和下部的孔内加入相同浓度的被测化合物, 上部孔内含有 PMN 悬浮液, 下部孔内含有载体, 其中加有或没有 IL-8 (或其他刺激物)。

按照 C. Bizzarri 等人(Blood, 86, 2388, 1995)所述的实验模型测定胞质溶胶 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化; 用贴附有 PMN 的玻片, 加入 1 μ M Fura-2AM 来实时测定所述 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化。将 PMN 细胞离心产物重悬于含 5% FCS (胎牛血清)的 RPMI 1640 培养液中达 3×10^6 /mL 浓度, 然后平板接种到 25 mm 直径的圆形玻片上, 将其在 37°C 培养箱内放置 30 分钟。用 BBS(平衡盐溶液)洗涤 3 次去除非贴附细胞后, 所有贴附细胞继续培养多 4 小时, 然后加入 Fura-2AM。

本发明的化合物防止 IL-8 诱导的胞内 Ca^{2+} 浓度增加。

本发明的化合物具有能够体外抑制白介素-8(也称“单核细胞产生的嗜中性白细胞激活蛋白质”(NAP/IL-8 或简称 IL-8))刺激的人 PMN 白细胞趋化性的特征。所述抑制与剂量有关, IC_{50} (具有一半抑制作用的剂量)为 10^{-7} 至 10^{-9} -M, 抑制作用对 IL-8 诱导的趋化刺激有选择性和特异性。要体外抑制其他趋化因子(C5a、细菌来源或合成的甲酰肽如 f-LMP)诱导的趋化性, 则浓度需提高到 1 或 2 个数量级。本发明化合物能够抑制受 IL-8 刺激的人 PMN 内的胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 升高, 这一升高与人 PMN 的活化有关 [J.H. Liu 等人, J. Infect. Dis., 166, 1089 (1992)], 这证明了本发明化合物的特异性。

与绝对构型无关, 本发明化合物对环氧合酶和 PG 的产生没有显著作用。

实际上, 在 LPS(1 μ g/mL)刺激的小鼠巨噬细胞内, 本发明的化合物(评价浓度为 10^{-5} 至 10^{-7} M)对 PGE_2 产生的抑制通常低于统计学显著性极限, 而且从未超过基线值的 10-15%。

与某些 2-芳基-丙酸所发生的情况不同, 上述对 PGE₂ 合成的微量抑制的优点在于不构成刺激, 而该种刺激有可能增大小鼠巨噬细胞诱导的 TNF- α 合成(一旦它们受到 LPS 刺激)。一般认为, TNF- α 合成增多反过来会增强嗜中性白细胞的活化和趋化性以及 IL-8 的合成。另一方面, TNF- α 合成不增多的这些影响也在过氧化氢刺激的 TNF- α 合成反映出来。

已知白介素-8 (IL-8)及其相关细胞因子是某些疾病中嗜中性白細胞浸润的最重要调节剂, 例如牛皮癣(B.J. Nickoloff等人, Am. J. Pathol., 138, 129, 1991)、类风湿关节炎(M. Selz等人, J. Clin. Invest. 87, 463, 1991)、溃疡性结肠炎 (Y.R. Mahkla等人, Clin. Sci., 82,273, 1992)、急性呼吸窘迫综合症 (ARDS)、原发性纤维变性 (P.C. Carré等人, J. Clin. Invest., 88, 1802, 1991和 E.J. Miller等人, Am. Rev. Respir. Dis., 同上)、血管球性肾炎(T. Wada等人, J. Exp. Med., 180, 1135, 1994)以及大疱性类天疱疮(bollous pemphigo)。

本发明的化合物可用于以上疾病的治疗, 用常规技术和赋形剂易于配制成药物组合物。

本发明的化合物也方便地用来预防和治疗由缺血和再灌注, 特别是与器官移植相关的缺血和再灌注引起的损伤。

本发明的组合物的给予形式可以是肌内或静脉推注, 皮肤病制剂(霜剂、液剂、喷雾剂和药膏), 以及以胶囊、片剂、糖浆、控释剂等形式口服。

平均日剂量取决于多种因素, 例如疾病的严重程度和患者情况(年龄、性别和体重)。该剂量一般为每日 1 或数毫克(mg)至 1500 mg 本发明化合物, 可以分多次给予。因为本发明化合物的毒性很低, 所以, 可以给予更高的剂量, 甚至可以用于长期治疗。

以下实施例进一步说明本发明。这些实施例并不构成对本发明范围的限制。

具体实施方式

实施例 1

(R) (-)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮

将(R) (-)-布洛芬 (2g, 9.69 mmol)溶解在亚硫酸氯(4 mL)中, 制成的溶液回流4小时。

待冷却至室温后，减压蒸发溶剂，用二恶烷溶解残留物两次并高压蒸发溶剂来去除过量的亚硫酰氯。将得到的油状黄色残留物(2.34 g; 9.34 mmol)溶解在干二氯甲烷(3 mL)中，再在惰性气氛下滴入预先经水/冰浴冷却至 0 -5°C 的 2,2-二甲基-1,3-二恶烷-2,5-二酮(Meldrum's 酸) (1.35 g; 9.34 mmol)与吡啶(1.83 mL; 22.9 mmol)在干二氯甲烷(7.5 mL)中的溶液中。一旦滴入完成，让产物在此温度下放置 1 小时，再在室温放置多 1 小时。混合物用二氯甲烷稀释，再分配在 2N HCl 和碎冰之间，剧烈搅拌 30 分钟。分开两相后，有机相用 2N HCl (2x10 mL)与饱和 NaCl 溶液洗涤，Na₂SO₄ 干燥。减压蒸发溶剂后，得到 2.69 g R(+)-5-[2-(4-异丁基-苯基)-丙酰-1-基-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮，为一种油。([α_D] = + 61.7°; c = 1% CH₂Cl₂)，该产物无需进一步纯化，溶解在二恶烷(10 mL)中。加入冰醋酸(0.84 mL)和水(0.13 mL)，如此制成的溶液加热至回流温度，保持 3 小时。待冷却和蒸发溶剂后，经快速分离色谱法纯化残留物(洗脱液：正己烷/乙醚 9: 1)，得到(R) (-)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮，为淡黄色油(0.97 g; 4.75 mmol)。

[α_D] = -216.1° (c=1; CH₃CH₂OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6.95 (s, 4H); 3.61 (q, 1H, J=8Hz); 2.3 (d, 3H, J=7Hz); 1.93 (s, 3H); 1.75 (m, 1H); 1.26 (d, 2H, J=8Hz); 0.85 (d, 6H, J=7Hz)。

实施例 2

(S) (+)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮;

(R) (-)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮;

按照实施例 1 的方法，用 0.3 g (1.33 mmol) S (+)-布洛芬得到 S(+)-3-[(4'-异丁基)苯基]丁-2-酮(0.13 g, 0.63 mmol)，为淡黄色油；[α_D]=+210.5° (c=1; CH₃CH₂OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.10 (s, 4H); 3.75 (q, 1H, J=8Hz); 2.45 (d, 3H, J=7Hz); 2.05 (s, 3H); 1.85 (m, 1H); 1.32 (d, 2H, J=8Hz); 0.92 (d, 6H, J=7Hz)。

类似地，用 0.74 g (2.9 mmol) (R) (-)-酮洛芬可得到 0.46 g (1.79 mmol) R(-)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮，为黄色油；[α_D]=-103° (C=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.85 (m, 2H); 7.75 (m, 2H); 7.60 (m, 1H); 7.55-7.40 (m, 4H); 3.85 (q, 1H, J=8Hz); 2.1 (s, 3H); 1.45 (d, 3H, J=8Hz)。

实施例 3

(R) (-)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸甲酯

4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸

将(R) (-)-布洛芬 (1.2 g, 5.8 mmol)溶解在二恶烷(5 mL)中; 加入亚硫酸氯(2.36 mL), 制成的溶液回流3小时。

待冷却至室温后, 减压蒸发溶剂, 用二恶烷溶解残留物两次并高压蒸发溶剂来去除过量的亚硫酸氯。得到一种油状黄色残留物(1.3 g; 5.794 mmol), 将它溶解在干二氯甲烷(2 mL)中, 在惰性气氛下缓慢滴入预先经水/冰浴冷却至+5°C 的 2,2-二甲基-1,3-二恶烷-2,5-二酮(Meldrum's 酸) (0.83 g; 5.79 mmol) 与吡啶(1.12 mL; 14 mmol)在干二氯甲烷(5 mL)中的溶液中。一旦滴入完成, 让混合物在此温度下放置 1 小时, 再在室温放置多 1 小时。混合物用二氯甲烷稀释, 再重新分配在 2N HCl 和碎冰之间, 剧烈搅拌约 30 分钟。分开两相后, 有机相用 2N HCl (2x10 mL)与饱和 NaCl 溶液洗涤, Na₂SO₄ 干燥。减压蒸发溶剂后, 得到一残留物, 为(R) (+)-5-[2-(4-异丁基-苯基)-丙酰-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮 ($[\alpha]_D^{+62^\circ}$; c=1.1% CH₂Cl₂)。该残留物无需进一步纯化, 直接溶解在甲醇(14 mL)中; 将如此制成的溶液重新加热至回流温度, 保持 3 小时。待冷却和蒸发溶剂后, 经快速分离色谱法纯化残留物(洗脱液: 正己烷/乙醚 8: 2), 得到纯的(R) (-)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸甲酯, 为无色油(0.6 g; 2.28 mmol); $[\alpha]_D^{+192.5^\circ}$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.1 (s, 4H); 3.88 (q, 1H, J=8Hz); 3.67 (s, 3H); 3.47-3.28 (q, 2H, J=8Hz); 2.45 (d, 2H, J=8Hz); 1.85 (m, 1H); 1.40 (d, 3H, J=8Hz); 0.95 (d, 6H, J=7Hz)。

向 0.15 g (0.57 mmol)所述酯在甲醇(2 mL)中的溶液加入 1N NaOH (1 mL); 该混合物室温搅拌过夜。然后, 减压蒸发溶剂, 残留物溶解在水(3 mL)中, 滴入 2N HCl 直至 pH=1, 再以乙醚(3x10 mL)萃取混合物; 有机相用饱和 NaCl 溶液(10 mL)洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发; 得到 0.12 g (0.48 mmol)纯的(+)-4-[(4'-异丁基)苯基]-3-氧戊酸, 为无色油;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.1 (m 4H); 3.88 (q, 1H, J=8Hz); 3.45 (m, 2H); 2.48 (d, 2H, J=8Hz); 1.90 (m, 1H); 1.45 (d, 3H, J=8Hz); 0.90 (d, 6H, J=7Hz)。

实施例 4

(R) (-)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸甲酯

按照实施例 3 的方法, 以 0.74 g (2.9 mmol) R(-)-酮洛芬代替 R-布洛芬, 得到 0.81 g R(-)-5-[2-(3'-苯甲酰基-苯基)-丙酰-1-基]-2,2-二甲基-1,3-二恶烷-4,6-二酮 ($[\alpha]_D = -39.5^\circ$; $c=1\%$ CH₂Cl₂), 它经快速分离色谱法纯化(洗脱液: 正己烷/乙酸乙酯 8: 2)后在甲醇中煮沸, 得到 0.49 g (1.56 mmol) 纯的(R) (-)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸甲酯, 为无色油, $[\alpha]_D = -135^\circ$ ($c=1$; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.85-7.40 (m, 9H); 4.0 (q, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3.70 (s, 3H); 3.50-3.30 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$); 1.45 (d, 3H, $J=8\text{Hz}$)。

实施例 5

(S) (+)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸乙酯

(S) (+)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮

在室温、惰性气氛和搅拌条件下, 向乙醇镁(0.57 g)在 6 mL 无水 THF 中的悬浮液加入丙二酸单乙酯(1.3 g)在 3 mL THF 中的溶液。待试剂完全溶解后, 在镁-丙二酸乙酯复合物中快速滴入 S(+) 2-(3-苯甲酰基苯基)丙酰基咪唑(imidazolid)(0.83 g)在 10 mL 无水 THF 中的溶液, 后一种溶液是通过将 0.43 g 1,1'-羰基二咪唑加入 S(+) 2-(3-苯甲酰基苯基)丙酸(0.66 g)在 THF 中的溶液而即场制备。得到的混合物搅拌 4 小时, 再加入 50%乙酸水溶液(1.2 mL)酸化, 以小量水稀释, 真空浓缩。重复乙酸乙酯萃取步骤, 合并有机相, 用饱和 NaCl 溶液冲洗, 硫酸钠干燥, 蒸干, 硅胶纯化后得到 0.82 g (S) (+)-4-[(3'-苯甲酰基)苯基]-3-氧戊酸乙酯;

$[\alpha]_D = +129^\circ$ ($c=1$; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.82-7.45 (m, 9H); 4.1 (q, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3.75 (s, 3H); 3.50-3.25 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$); 1.48 (d, 3H, $J=8\text{Hz}$)。

按照相同步骤, 以相应的芳基丙酸为起始化合物, 可以合成以下 3-氧酯:

(R)(-) 4-[(4'-苯甲酰基氧基)苯基]-3-氧戊酸甲酯

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.02 (m, 2H); 7.51 (m, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.22 (m, 2H); 3.85 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 3.42-3.37 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$); 2.78 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$); 1.25 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$)。

(R)(-)-4-[(4'-异丙基磺酰氧基)苯基]-3-氧戊酸甲酯

$[\alpha]_D = -184.2^\circ$ ($c=1$; CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.32 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 7.21 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 4.1 (q, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3.81 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.50-3.30 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$); 1.75 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$); 1.45 (d, 3H, $J=8\text{Hz}$).

(R)(-)-4-{[4'-(2"-乙基)苯基磺酰基氨基]苯基}-3-氧戊酸甲酯

$[\alpha]_D = -81.3^\circ$ ($c=1$; CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.32 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 7.20 (m, 6H); 6.84 (bs, 1H, SO_2NH); 4.05 (q, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3.72 (s, 3H); 3.55-3.35 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$); 2.75 (q, 2H, $J=8\text{Hz}$); 1.45 (d, 3H, $J=8\text{Hz}$); 1.22 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$). 向 0.4 g 该化合物在 1.5 mL 二甲基亚砜中的溶液加入 2 滴饱和 NaCl 水溶液, 在 140-145°C 浴中搅拌下加热 4 小时; 冷却和用水稀释后, 用乙酸乙酯重复萃取该混合物。合并有机相, 经过常规处理, 得到一种油状残留物, 它被快速分离色谱法纯化后, 产生 0.24 g S (+)-3-[(3'-苯甲酰基)苯基]丁-2-酮, 为黄色油; $[\alpha]_D = +101^\circ$ ($c=1$; CH_3OH); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.83 (m, 2H); 7.77 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 7.50-7.45 (m, 4H); 3.85 (q, 1H, $J=8\text{Hz}$); 2.3 (s, 3H); 1.40 (d, 3H, $J=8\text{Hz}$).

实施例 6

(R)(-)-3-(4-异丁基苯基)-2-氧丁基-1-膦酸二甲酯

在冷却到 5°C 的 (R)(-)-布洛芬 (3.45 g) 的乙醚溶液中滴入 0.6M 重氮甲烷的乙醚溶液处理, 直至得到稳定的黄色。真空去除溶剂, 残留的油经快速分离色谱法纯化, 得到 3.3 g (R)(-)-2-(4'-异丁基苯基)-丙酸甲酯。

另一个选择是, 边搅拌边向 (R)(-)-布洛芬 (3.45 g) 在 10 mL THF 中的溶液加入 2.6 g 羰基二咪唑。混合物搅拌 1 小时, 真空蒸发溶剂, 经快速分离色谱法纯化残留的油, 得到 4.05 g (R)(-)-2-(4'-异丁基苯基)-丙酰基酰咪唑。

在惰性气氛下, 向冷却到 -70°C 的甲基膦酸二甲酯 (3.69 g; 0.03 mol) 在无水 THF (10 mL) 中的溶液滴入丁基锂 (1.56 M; 13.3 mL, 0.027 mol) 在己烷中的溶液。混合物搅拌 15 分钟, 然后滴入先前制备的甲酯或酰咪唑在无水 THF (10 mL) 中的溶液。

待滴入步骤完成后, 反应混合物保持在 -70°C 搅拌 1 小时, 在室温搅拌多 1 小时。该混合物再冷却至 -10°C, 滴入 1.8 mL 冰醋酸。真空去除溶剂, 残留

物用水稀释，混合物用二氯甲烷(4x50 mL)重复萃取。有机萃取液用硫酸钠干燥，蒸发溶剂后，残留物用硅胶纯化，乙酸乙酯洗脱，得到3.02 g (R) (-)- 3-(4-异丁基)-2-氧丁基-1-磷酸二甲酯。

$[\alpha]_D = -171^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.03 (s, 4H); 4.1-3.9 (dd, 2H, J₁=15Hz, J₂=8Hz); 3.8 (s, 3H); 3.70 (m, 1H); 3.65 (s, 3H); 2.55 (d, 2H, J=8Hz); 1.75 (m, 1H); 1.50 (d, 3H, J=8Hz); 0.85 (d, 6H, J=7Hz)。

实施例7

(R) (-) 2-(4-异丁基苯基)-7-叔丁氧基羰基氨基-庚-3-酮

将5-叔丁氧基羰基氨基-2-乙氧基羰基-戊酸乙酯(WO 94/10127) (1.59 g)在3 mL甲醇中的溶液加入到8 mL 0.63 N LiOH.H₂O在水/甲醇(1: 1)中的溶液; 混合物室温搅拌12小时。该混合物用10 mL饱和磷酸二氢钠稀释，真空除去过量甲醇。混合物用乙酸乙酯(2x10 mL)萃取; 有机萃取液合并，硫酸钠干燥，蒸发溶剂，得到1.4 g (4.8 mmol) 5-叔丁氧基羰基氨基-2-乙氧基羰基-戊酸。

向上述酸(2.4 mmol)在8 mL无水THF中的溶液加入0.27 g (2.4 mmol)市售乙醇镁，得到的悬浮液在室温搅拌至试剂完全溶解，形成镁复合物。

然后，加入0.3 g (R) (-) 2-(4'-异丁基苯基)-丙酰基酰咪唑，混合物室温搅拌4小时。加入数毫升50%乙酸水溶液酸化该混合物，真空蒸发溶剂。残留物重分配在水和乙酸乙酯之间，经过常规处理后，得到粗产物(0.42 g)，经快速分离色谱法纯化，为(R,S)-2-[R-2-(4-异丁基)-丙酰基]-5-叔丁氧基羰基氨基-戊酸乙酯。

再将0.15 g β-酮酯在DMSO/NaCl/H₂O中的溶液加热至135-145°C，进行脱烷氧基脱羧基化反应，生成0.08 g (R) (-) 2-(4-异丁基苯基)-7-叔丁氧基羰基氨基-庚-3-酮。

$[\alpha]_D = -25^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.25 (s, 4H); 6.35 (bs, 1H, CONH); 3.70 (q, 1H, J=8Hz); 3.40 (m, 2H); 2.45 (d, 2H, J=7Hz); 2.31 (m, 2H); 1.85 (m, 1H); 1.75-1.62 (m, 4H); 1.60 (d, 3H, J=7Hz); 1.45 (s, 9H); 0.94 (d, 6H, J=7Hz)。

实施例8

参照实施例7的方法，但以选自以下组内的取代的丙二酸单酯为起始材料：

2-羧基-丙酸甲酯；

2-羧基-2-苯基乙酸甲酯；

2-羧基-3-苯基丙酸甲酯；

2-羧基-3-(吡啶-3-基)丙酸甲酯；

2-羧基-3-环戊基丙酸甲酯；

制成下列 β -酮酯：

(R',S')-2-[R-2-(4-异丁基苯基)-丙酰基]丙酸甲酯；

(R',S')-2-[R-2-(4-异丁基苯基)-丙酰基]-2-苯基乙酸甲酯；

(R',S')-2-[R-2-(4-异丁基苯基)-丙酰基]-3-苯基丙酸甲酯；

(R',S')-2-[R-2-(4-异丁基苯基)-丙酰基]-3-(吡啶-3-基)丙酸甲酯；

(R',S')-2-[R-2-(4-异丁基苯基)-丙酰基]-3-环戊基丙酸甲酯；

在 DMSO/NaCl 中进行脱羧基化反应后，得到下列相应的酮：

R(-) 2-(4-异丁基苯基)-戊-3-酮

$[\alpha]_D = -36^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃); δ 7.20 (d, 2H, J=7Hz); 7.10 (d, 2H, J=7Hz); 3.70 (q, 1H, J=8Hz); 2.47 (d, 2H, J=7Hz); 2.40 (q, 2H, J=7Hz); 1.82 (m, 1H); 1.55 (d, 3H, J=7Hz); 0.98 (d, 3H, J=7Hz); 0.94 (d, 6H, J=7Hz)。

R(-) 2-(4-异丁基苯基)-4-苯基-丁-3-酮

$[\alpha]_D = -48.5^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃); δ 7.35-7.18 (m, 5H); 7.15 (d, 2H, J=7Hz); 7.05 (d, 2H, J=7Hz); 3.72 (q, 1H, J=8Hz); 3.65 (s, 2H); 2.42 (d, 2H, J=7Hz); 1.80 (m, 1H); 1.60 (d, 3H, J=7Hz); 0.93 (d, 6H, J=7Hz)。

R(-) 2-(4-异丁基苯基)-5-苯基-戊-3-酮

$[\alpha]_D = -40^\circ$ (c=1.5; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃); δ 7.37-7.20 (m, 5H); 7.10 (d, 2H, J=7Hz); 7.00 (d, 2H, J=7Hz); 3.70 (q, 1H, J=8Hz); 2.88 (m,

2H); 2.75 (m, 2H); 2.45 (d, 2H, J=7Hz); 1.82 (m, 1H); 1.63 (d, 3H, J=7Hz); 0.95 (d, 6H, J=7Hz)。

R(-) 2-(4-异丁基苯基)-5-(吡啶-3-基)-戊-3-酮

$[\alpha]_D = -89^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃); δ 8.62 (m, 2H); 7.80 (m, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.15 (d, 2H, J=7Hz); 7.08 (d, 2H, J=7Hz); 5.35 (t, 2H, J=8Hz); 5.05 (t, 2H, J=8Hz); 3.72 (q, 1H, J=8Hz); 2.42 (d, 2H, J=7Hz); 1.80 (m, 1H); 1.63 (d, 3H, J=7Hz); 0.94 (d, 6H, J=7Hz)。

实施例 9

(R,S) 1-苯基-4-(4'-异丁基苯基)-1,3-戊二酮

室温和惰性气氛下, 搅拌0.55 g乙醇镁与1.61 g苯甲酰基乙酸溶液的悬浮液, 直至试剂完全溶解。加入0.6g (R,S)-2-(4'-异丁基苯基)-丙酰基酰咪唑溶液, 室温连续搅拌过夜。加入数滴50%乙酸水溶液使混合物至中性, 然后真空蒸至干燥。残留物再分配在水和乙酸乙酯之间。有机相合并, 硫酸钠干燥, 蒸干。残留物经快速分离色谱法纯化, 得到0.78g (R,S) 1-苯基-4-(4'-异丁基苯基)-1,3-戊二酮。

¹H-NMR (CDCl₃); δ 7.90 (m, 2H); 7.65 (m, 1H); 7.52 (m, 2H); 7.20 (d, 2H, J=7Hz); 7.12 (d, 2H, J=7Hz); 3.77 (s, 2H); 3.68 (q, 1H, J=8Hz); 2.41 (d, 2H, J=7Hz); 1.82 (m, 1H); 1.60 (d, 3H, J=7Hz); 0.95 (d, 6H, J=7Hz)。

实施例10

参照实施例9的方法, 以选自乙酰基乙酸、4-苯基-3-氧-丁酸或烟酰基乙酸组内的 β -酮酸代替苯甲酰基乙酸, 得到下列化合物:

(R,S) 5-(4'-异丁基苯基)-己-2,4-二酮

¹H-NMR (CDCl₃); δ 7.20 (d, 2H, J=7Hz); 7.12 (d, 2H, J=7Hz); 3.75 (s, 2H); 3.65 (q, 1H, J=8Hz); 2.40 (d, 2H, J=7Hz); 2.10 (s, 3H); 1.82 (m, 1H); 1.62 (d, 3H, J=7Hz); 0.94 (d, 6H, J=7Hz)。

(R,S) 1-苯基-5-(4'-异丁基苯基)-2,4-己二酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7.35-7.20 (m, 5H); 7.15 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 7.05 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 3.75 (s, 2H); 3.68 (q, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3.63 (s, 2H); 2.41 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.80 (m, 1H); 1.64 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.95 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

(R,S) 1-(吡啶-2-基)-4-(4'-异丁基苯基)-1,3-戊二酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 8.60 (m, 2H); 7.81 (m, 1H); 7.37 (m, 1H); 7.18 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 7.10 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 3.70 (q, 1H, $J=8\text{Hz}$); 3.65 (s, 2H); 2.40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.81 (m, 1H); 1.65 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.95 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 11

(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-亚砷

在惰性气氛下, 将氢化钠(21 mmol)在干甲基亚砷(5 mL)中的溶液在60°C加热1小时。滴入2.2 g (10 mmol) 2-(4'-异丁基苯基)-丙酸甲酯在干甲基亚砷中的溶液, 60°C继续搅拌2小时。混合物在室温冷却, 加入乙酸(0.25 mL)至中性, 用二乙醚稀释。加入1N HCl至pH=2, 并加入二氯甲烷和水。分离两相, 有机相合并, 硫酸钠干燥, 蒸干。残留物经快速分离色谱法纯化, 得到0.350 g (R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-亚砷。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7.14 (s, 4H); 3.85 (m, 2H); 3.52 (m, 1H); 2.65 + 2.54 (s, 3H); 2.47 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.87 (m, 1H); 1.43 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.92 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

按照上述相同的方法, 采用酮洛芬的相应甲酯, 得到下列化合物:

(R,S) 2-(3'-苯甲酰基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-亚砷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7.85-7.60 (m, 4H); 7.52-7.40 (m, 5H); 3.80 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 2.62 + 2.55 (s, 3H); 2.47 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.85 (m, 1H); 1.40 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.94 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

按照上述相同的方法, 采用相应的芳基丙酸甲酯并以甲基砷(或苯基砷)代替甲基亚砷, 得到下列化合物:

(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砷

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7.18 (s, 4H); 4.18 (m, 2H); 3.90 (m, 1H); 3.10 (s, 3H); 2.40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.80 (m, 1H); 1.52 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.94 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

(R,S) 2-(3'-苯甲酰基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砒

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7.85-7.60 (m, 4H); 7.52-7.40 (m, 5H); 4.20 (m, 3H); 3.95 (m, 1H); 3.18 (s, 3H); 1.55 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

(R,S) 2-(3'-苯氧基苯基)-3-氧-丁基, 甲基-砒

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 7.25-7.38 (m, 2H); 7.15-7.05 (m, 2H); 7.02 (m, 2H); 6.70-6.60 (m, 2H); 6.55 (s, 1H); 4.21 (m, 3H); 4.15 (m, 1H); 3.20 (s, 3H); 1.58 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$).

(R,S) 2-(4'-异丁基苯基)-3-氧-丁基, 苯基-砒

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 8.05 (m, 2H); 7.75 (m, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.15 (s, 4H); 4.15 (m, 2H); 3.95 (m, 1H); 2.40 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$); 1.80 (m, 1H); 1.52 (d, 3H, $J=7\text{Hz}$); 0.94 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$).

实施例 12

(R)(-)-4-(4'-吡啶基)-2-[(4"-异丁基)苯基]丁-3-酮

在氮气气氛下, 将二异丙胺(0.17 mL; 1.21 mmol)和氢化钠(在矿物油中 60%, 0.106 g; 2.66 mmol)溶解在干 THF (20 mL)中; 在混合物中分批加入 4-吡啶基乙酸(0.166 g; 1.21 mmol), 并使混合物回流 15 分钟。以冰/水浴在温度 $0-4^\circ\text{C}$ 冷却后, 向混合物加入丁基锂(1.6 M, 溶剂为己烷, 0.75 mL; 1.21 mmol), 经过 30 分钟后, 滴入 R(-)-2-(4'-异丁基苯基)丙酰氯(0.27 g; 1.21 mmol)在干 THF (10 mL)中的溶液。滴入结束时, 移走冰/水浴, 溶液室温搅拌过夜。减压蒸发溶剂, 残留物用二乙醚(20 mL)稀释, 水洗涤(3 x 15 mL), 硫酸钠干燥, 真空蒸发, 得到一种深红色油, 将它溶解在 6N HCl (5 mL)中。制成的溶液回流加热 2 小时; 室温冷却后, 真空蒸发溶剂, 残留物经快速分离色谱法纯化, 得到纯的 R(-)-4-(4'-吡啶基)-2-[(4"-异丁基)苯基]丁-3-酮(0.25 g; 0.88 mmol), 为淡黄色油。

$[\alpha]_D = -148^\circ$ ($c=1$; CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ 8.54 (m, 2H); 7.15-6.90 (m, 6H); 3.85 (m, 1H); 3.72 (q, 2H, $J=8\text{ Hz}$); 2.51 (d, 3H, $J=8\text{Hz}$); 1.87

(m, 1H); 1.45 (d, 2H, J=7Hz); 0.92 (d, 6H, J=7Hz) 。

实施例 13

(S) (+)3-(3'-苯氧基-苯基)-2-氧-丁基-1-膦酸二甲酯

将羰基二咪唑(0.18 g)加入到(S) 2-(3'-苯氧基-苯基)-丙酸(0.24 g)在无水 THF (5 mL)中的溶液中, 搅拌至少 1 小时, 形成相应的酰咪唑(Sol. A)。

另外, 向二甲基膦酰基乙酸(1.7 g)在无水THF (25 mL)中的溶液加入乙醇镁(0.5 g), 混合物先搅拌3小时, 再快速加入酰咪唑溶液(Sol. A)。该反应混合物在25°C搅拌18小时。

真空蒸发溶剂后, 残留物分配在乙酸乙酯和 0.5 N HCl 水溶液之间。有机相用水、5%碳酸氢钠水溶液和水洗至中性。经 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发溶剂和硅胶快速分离色谱法纯化残留物后, 得到 0.26 g (S) (+)3-(3'-苯氧基-苯基)-2-氧-丁基-1-膦酸二甲酯。

$[\alpha]_D = +125^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (CDCl₃); δ 7.25-7.32 (m, 2H); 7.15-7.05 (m, 2H); 7.03 (m, 2H); 6.70-6.65 (m, 2H); 6.50 (s, 1H); 4.15-3.9 (dd, 2H, J₁=15Hz, J₂=8Hz); 3.82 (s, 3H); 3.70 (m, 1H); 3.62 (s, 3H); 1.50 (d, 3H, J=8Hz)。

实施例 14

(R) 2-[4-(1-氧-2-异二氢吡啶基)苯基]-3-氧-戊酰胺

将羰基二咪唑(1.7 g)加入到 2.8 g (R)-引朵洛芬在 15 mL (无水)THF 中的溶液中, 室温搅拌 2 小时, 形成引朵洛芬酰咪唑(Sol. A) 。

另外, 搅拌下向 4.2 g 丙二酸单酰胺在 15 mL THF 中的溶液加入乙醇镁 (2.3 g)。待试剂完全溶解后, 加入酰咪唑溶液, 混合物室温搅拌 24 小时。

真空蒸发溶剂后, 残留物分配在乙酸乙酯和 0.5 N HCl 水溶液之间。有机相用水、5%碳酸氢钠水溶液和水洗至中性。经 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发溶剂和硅胶快速分离色谱法纯化残留物后, 得到 2.4 g (R) 2-[4-(1-氧-2-异二氢吡啶基)苯基]-3-氧-戊酸酰胺。

$[\alpha]_D = -46^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (DMSO-d₆); δ 7.70-7.55 (m, 3H); 7.45-7.30 (m, 3H); 7.15 (d, 2H, J=8Hz); 5.55 (bs, 2H, CONH₂); 4.67 (s, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.52 (s, 2H); 1.60 (d, 3H, J=8Hz)。

实施例 15

(R) 2-(4-(1-氧-2-异二氢吡咯基)苯基)-3-氧-戊腈

参照实施例 14 的方法, 用等摩尔量氰乙酸代替丙二酸单酰胺, 得到(R) 2-(4-(1-氧-2-异二氢吡咯基)苯基)-3-氧-戊腈。

$[\alpha]_D = -21^\circ$ (c=1; CH₃OH); ¹H-NMR (DMSO-d₆); δ 7.71-7.50 (m, 3H); 7.45-7.30 (m, 3H); 7.18 (d, 2H, J=8Hz); 4.65 (s, 2H); 3.72 (m, 1H); 3.63 (s, 2H); 1.55 (d, 3H, J=8Hz)。