

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07C237/30

C07C233/54 A61K 31/165



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96108142.2

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1101806C

[22] 申请日 1996.6.10 [21] 申请号 96108142.2

[30] 优先权

[32] 1996.3.11 [33] BR [31] PI9600975-6

[71] 专利权人 奥斯瓦尔多克鲁兹基金会

地址 巴西里约热内卢

[72] 发明人 N·伯切特 A·D·C·皮多

[56] 参考文献

US5220064 1993.06.15 C07C233/04

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 唐伟杰

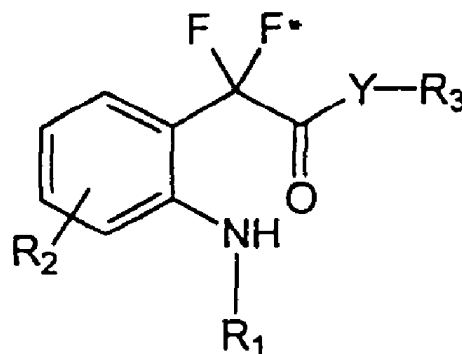
权利要求书 3 页 说明书 21 页

[54] 发明名称 苯乙酰胺和苯乙酸的新偕二氟衍生物及其药物学应用

[57] 摘要

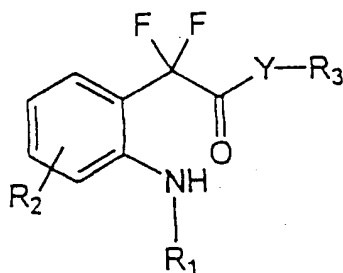
本发明涉及新的下式化合物：其中： $R_1$  是氢，脂酰基或被取代脂酰基； $R_2$  是氢，低级烷基，被取代低级烷基，硝基，卤素，亚甲二氧基，三氟甲基或  $OR'$ ；Y 是氧，硫或  $NR''$ ； $R_3$  是氢，低级烷基，被取代低级烷基，苯基，被取代芳基或选自钠，钾，钙，镁，锌或铝组成的组中的金属； $R'$ ， $R''$  和  $R_3$  是氢，低级烷基，被取代低级烷基，苯基或被取代芳基；和 (a) 在被取代  $C_1 - C_4$  烷基中，一个或多个氢原子被低级烷基，被取代低级烷基，苯基或被取代芳基取代；(b) 在被取代芳基中，一个或多个氢原子被低级烷基，卤素，硝基，三氟甲基或  $OR'$  取代；(c) 在被取代脂芳基中，一个或多个氢原子被低级烷基，被取代低级烷基，苯基或被取代芳基取代。上文定义的化合物用于治疗与炎症和

或风湿疾病相关的所有疼痛病患。本发明也提供了由靛红获得这些化合物的新方法。



ISSN 1008-4274

## 1. 一种下式化合物



其中： $R_1$ 是氢，酰基或取代的酰基；

$R_2$ 是氢， $C_1-C_4$ 烷基，取代的 $C_1-C_4$ 烷基，硝基，卤素，亚甲二氧基，三氟甲基或 $OR'$ ；

$Y$ 是氧，硫或 $NR''$ ；

$R_3$ 是氢， $C_1-C_4$ 烷基，取代的 $C_1-C_4$ 烷基，苯基，取代的芳基或选自钠，钾，钙，镁，锌或铝的金属；

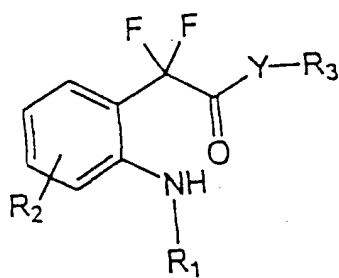
$R'$ 和 $R''$ 是氢， $C_1-C_4$ 烷基，取代的 $C_1-C_4$ 烷基，苯基或取代的芳基；和

(a)在取代的 $C_1-C_4$ 烷基中，一个或多个氢原子被 $C_1-C_4$ 烷基，取代的 $C_1-C_4$ 烷基，苯基或取代的芳基取代；

(b)在取代的芳基中，一个或多个氢原子被 $C_1-C_4$ 烷基，卤素，硝基，三氟甲基或 $OR'$ 取代；

(c)在取代的酰基中，一个或多个氢原子被 $C_1-C_4$ 烷基，取代的 $C_1-C_4$ 烷基，苯基或取代的芳基取代。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是 NR", R<sub>1</sub> 是酰基, 取代的酰基, 且 R<sub>2</sub> 是氢, 甲基, 硝基, 三氟甲基, 亚甲二氧基, 氟, 氯, 溴或 OR', 条件是 R<sub>3</sub> 不为金属。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是氧且 R<sub>3</sub> 为氢, 前提是 R<sub>1</sub> 一定是酰基或取代的酰基, 且 R<sub>2</sub> 不能是 5-甲基。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是氧, 前提是 R<sub>1</sub> 是取代的酰基且 R<sub>2</sub> 是氢, 甲基, 硝基, 三氟甲基, 亚甲二氧基, 氟, 氯或溴, 且 R<sub>3</sub> 既不为金属也不为氢。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 是氧, R<sub>3</sub> 是选自钠, 钾, 钙, 镁, 锌或铝的金属, 前提是 R<sub>1</sub> 一定是氢且 R<sub>2</sub> 是氢, 甲基, 硝基, 亚甲二氧基, 三氟甲基, 氟, 氯或溴。
6. 权利要求 2 的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是乙酰基, R<sub>2</sub> 是氢且 R"是氢以及 R<sub>3</sub> 是异丙基。
7. 权利要求 3 的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是乙酰基且 R<sub>2</sub> 是氢。
8. 权利要求 4 的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是乙酰基, R<sub>2</sub> 是 5-甲基且 R<sub>3</sub> 是甲基。
9. 制备下式化合物的方法:



其中 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 和 Y 如权利要求 1 所定义, 包括步骤:

(a) 吡啶-2,3-二酮或具有  $R_1$  和  $R_2$  取代基的吡啶-2,3-二酮与二乙胺三氟化硫反应,得相应的偕-二氟羟基吡啶;和

(b) 步骤(a)的产物与合适的亲核试剂反应打开杂环的环,得到苯乙酸,其酯,盐和苯乙酰胺相应的偕二氟衍生物。

10. 权利要求9的方法,其中步骤(a)在无溶剂时在60℃进行。

11. 权利要求9的方法,其中步骤(a)在有合适溶剂存在时在室温下进行。

12. 权利要求11的方法,其中合适溶剂是二氯甲烷或四氯甲烷。

13. 权利要求9至12任一的方法,其中亲核试剂是制备权利要求3至5定义的化合物的无水醇,硫醇,丙酮和水的混合物或氢氧根水溶液。

14. 权利要求9至12任一的方法,其中亲核试剂是制备权利要求2中定义的化合物的可任意取代的胺。

15. 含有任一权利要求1至8化合物为活性成份及药学上可接受载体或稀释剂的药物组合物。

16. 权利要求15的药物组合物,其中活性成份是N-异丙基 $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酰胺。

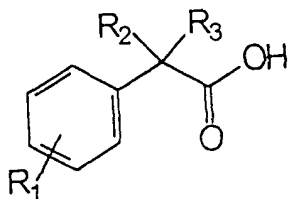
17. 权利要求15的药物组合物,其中活性成份是 $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酸。

18. 权利要求15的药物组合物,其中活性成份是 $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-5-甲基苯乙酸甲酯。

苯乙酰胺和苯乙酸的新偕二  
氟衍生物及其药理学应用

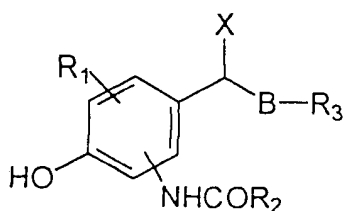
本发明涉及新的氟化的苯乙酸和苯乙酰胺衍生物，及其用作与炎症和/或风湿类疾病相关的所有疼痛病患的治疗的具有止痛退热活性的非甾族抗炎和抗风湿剂的用途。

已知具有苯乙酸骨架通式 (I) 的许多化合物具有抗炎和抗风湿剂的生物活性。除抗炎效果外，这类化合物中的许多化合物也具有止痛退热活性。这些化合物的一些例子是双氯芬酸，氟比洛芬和布洛芬 (Roth, H.J. 和 Kleemann, A., “Pharmaceutical Chemistry”, Vol. 1, Pp. 92-93, John Wiley and Sons, Chichester, 1988)。



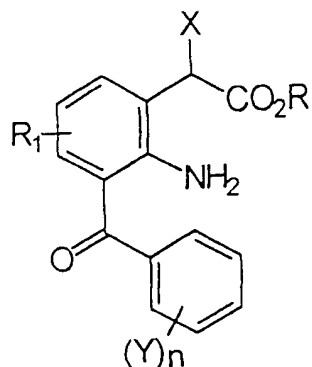
(I)

US 5220064 描述了具有抗炎和止痛活性的取代 4'-羟基苯乙酸和苯乙酰胺衍生物。这些化合物包括在该专利中式 I 的定义内，



其中  $R_2$  是氢或低级烷基， $B$  是  $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{Y} \\ \parallel \quad | \\ -\text{C}-\text{N} \end{array}$  或  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O} \end{array}$ ，但  $X$  必须是氢或低级烷基，即  $X$  不能是卤原子。而且  $X$  从未是偕二氟基。芳环也在对位具有羟基。

FR 2499981 描述了通过具有下式的 7-苯甲酰基-甲基咪唑-2-酮的碱水解获得苯乙酸衍生物的合成：



其中  $R_1$  总是甲基且  $X$  是氢，从未是偕二氟基。

生物活性上的重要区别一般可以期望以氟原子和氢原子之间电负性不同以及相对  $C-H$  键强度的较高  $C-F$  键强度为基础。另外，作为电荷密度的结果，氟原子可以作为氢键受体而在活性

位点起作用 ( Libman, J.F, Greenberg, A.和 Dolbier Jr., W.R.

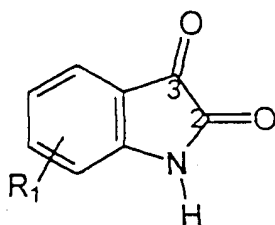
“ Fluorine Contain Molecules ” , VCH Publishers, New York, 1988 ) 。实际上, 许多种具有被称为偕二氟功能 (  $\text{CF}_2$  ) 的生物活性化合物, 如糖, 核酸, 前列腺素, 甾类, 是已知的, 并描述于: ( i )

Welch, J.T. *Tetrahedron*, 1987, 43, 3123; (ii) Welch, J.T. and Eswarakrishnan, S., “Fluorine in Bioorganic Chemistry”, J.Wiley & Sons, N. York, 1991. (iii) Borthwick, A.D. *et al*, *J. Med. Chem.*, 1990, 33, 179; (iv) Kornov, A.M. *et al*, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6, 199.

一些 $\alpha, \alpha$ -二氟苯乙酸和 $\alpha, \alpha$ -二氟苯乙酰胺衍生物可以通过用 DAST (二乙氨基三氟化硫) 为氟化剂由 $\alpha$ -氧代芳基乙酸酯中 $\alpha$ -氧代基团的选择性取代而制备 ( Middleton, W. J.和 Bingham, E. M., *J. Org Chem.*, 1980, 45, 2883 - 2887 ) 。根据 Middleton 和 Bingham 的研究, 当将两个氟原子引入 $\alpha, \alpha$ -二氟芳基乙酸中时, 期望可在生物活性上有一些变化。但可能的修饰的类型和/或强度如出现的实施例所证明的是不可预测的。作者制备的合成抗炎药异丁芬酸 ( 4 - 异丁基苯乙酸 ) 的二氟类似物 (  $\alpha, \alpha$ -二氟-4-异丁基-苯乙酸基本上是无活性的, 而植物生长调节剂 (  $\alpha$ -萘基乙酸 ) 的氟类似物 (  $\alpha, \alpha$ -二氟- $\alpha$ -萘基乙酸 ) 都具有可比较的生物活性。

通式 ( II ) 靛红类 ( 吡啶-2, 3-二酮 ) 是各种其它重要种类杂环化合物的通用起始原料。它们可由廉价易得的苯胺容易地得到 ( Holt, J. S.等, *J. Chem. Soc.*, 1958, 1217; Huntress, E. H.等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, 71, 745; Maginity, P. M.等, *J. Am.*

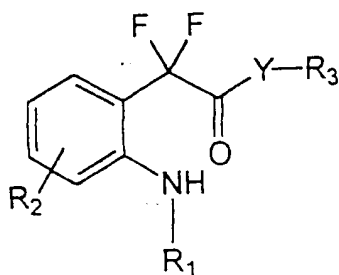
Chem. Soc., 1951, 73, 3579)。靛红类化合物有两个不同的羰基，C-3 羰基是有强的酮基特性，因此适于与 DAST（二乙氨基三氟化硫），一种对酮和醛羰基进行亲核加成的专一试剂，进行选择反应，得偕二氟吲哚。



(II)

为了克服制备高产率和高生物活性合成抗炎和抗风湿剂中的困难，本发明提供了一种用 DAST 氟化靛红类化合物，并接着与醇，硫醇，水，氢氧化物溶液和胺反应，伴随着杂环开环，从而合成新的苯乙酸和苯乙酰胺偕二氟衍生物的方法。

本发明涉及新的下式化合物：



(IV)

其中：R<sub>1</sub> 是氢，酰基或取代的酰基；

R<sub>2</sub> 是氢，C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基，取代的 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基，硝基，卤素，亚甲二氧基，三氟甲基或 OR'，

Y 是氧，S 或 NR''；

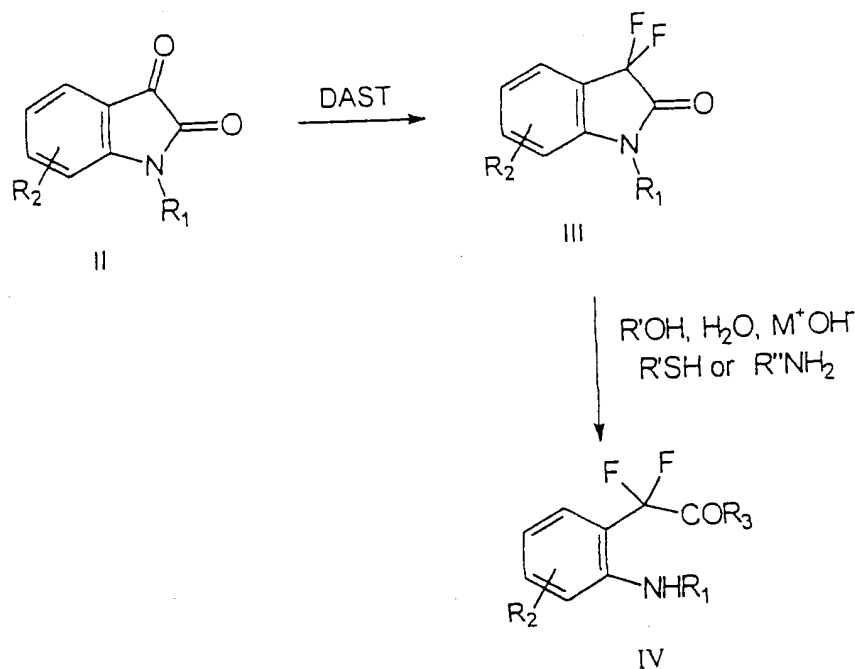
$R_3$  是氢,  $C_1 - C_4$  烷基, 取代的  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基, 取代的芳基或选自钠, 钾, 钙, 镁, 锌或铝的金属;

$R'$  和  $R''$  是氢,  $C_1 - C_4$  烷基, 取代的  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基或取代的芳基。

这里所使用的术语具有以下含义:

- “ $C_1 - C_4$  烷基” 指具有 1 至 4 个碳原子直链或支链烃;
- “取代的  $C_1 - C_4$  烷基” 指一个或多个氢原子被  $C_1 - C_4$  烷基, 取代的  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基或取代的芳基取代;
- “取代的芳基” 指一个或多个氢原子被  $C_1 - C_4$  烷基, 卤素, 硝基, 三氟甲基或  $OR'$  取代;
- “卤素” 指氟, 氯或溴;
- “取代的酰基” 指一个或多个氢原子被  $C_1 - C_4$  烷基, 取代的  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基或取代的芳基取代。

根据本发明, 式 IV 化合物由两步反应制得: 第一步 (a) 是吲哚-2,3-二酮 (靛红) 或具有  $R_1$  和  $R_2$  取代基的吲哚-2,3-二酮 (取代的靛红) 与二乙胺三氟化硫 (DAST) 反应, 第二步 (b) 是 (i) 第一步产物 - 偕二氟羟基吲哚衍生物 (III) - 用水, 金属氢氧化物, 醇或硫醇溶剂解, 或 (ii) 与胺反应。金属氢氧化物可以有用于药物化学中的阳离子 (钠, 钾, 钙, 镁, 锌或铝)。第二步 (b) 也可是第一步 (a) 产物与合适的亲核试剂反应打开杂环的环, 得到苯乙酸、其酯、和苯乙酰胺相应的偕二氟衍生物, 其中亲核试剂是无水醇、硫醇、丙酮和水的混合物或氢氧化水溶液, 或可任意取代的胺。这些反应步骤可如下表示:



靛红类化合物的选择性氟化随着杂环开环而成为制备重要的药物化合物 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟苯乙酸衍生物和 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟苯乙酰胺衍生物的新有意义的途径。

靛红或取代的靛红与 DAST 反应是通过在无溶剂存在下在 60℃与试剂直接接触进行的, 或在溶剂和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 或 CCl<sub>4</sub> 存在下在室温与试剂直接接触进行。产物是相应的吲哚化合物。

本发明所用靛红类化合物在杂环原子和/或芳环上相连有不同基团。

在本发明中, 发现吲哚化合物 C-2 亲核性由于偕二氟基的存在而加强, 这有助于吲哚化合物与弱或强亲核剂进一步反应, 同时打开杂环。实际上, 1-乙酰基-2-氧代-3, 3-二氟吲哚与亲核剂反应是高活性的, 而且与胺容易反应生成偕二氟苯乙酰胺衍生物。

本发明还涉及药物组合物，其含有本发明化合物作为活性成分及药学上可接受载体或稀释剂。

下面的实施例是本发明的详细说明并代表优选的实例。其它改进可以通过反应和化合物中取代基的合适变化而容易制备。

### 实施例 1

用 DAST 对靛红类化合物进行氟化作用：

向含有溶解于 15ml 二氯甲烷的 6.3mmol 靛红（或取代的靛红）的 100ml 两口圆底烧瓶中加入 3.4ml（25.3mmol）DAST。混合物在室温下磁子搅拌 6 小时。冷却溶液并将 5ml 冷水滴加到烧瓶中。分离有机相并用 5ml 冷水洗涤两次。含有二氯甲烷溶液的有机相用硫酸钠干燥并蒸发。一些已得到的二氟衍生物列于下表：

| #  | 化合物                            | <sup>19</sup> F-NMR<br>CDCl <sub>3</sub> (δ) | 熔点<br>(°C) | 产率<br>(%) |
|----|--------------------------------|----------------------------------------------|------------|-----------|
| 1  | 3, 3-二氟-2-羟基吲哚                 | -112,76                                      | 137-139    | 85        |
| 2  | 1-乙酰基-3, 3-二氟-2-羟基吲哚           | -106,45                                      | 109-111    | 94        |
| 3  | 1-乙酰基-3, 3-二氟-5-甲基-2-羟基吲哚      | -106,20                                      | 72-74      | 93        |
| 4  | 1-苯甲酰基-3, 3-二氟-2-羟基吲哚          | -106,68                                      | 138-139    | 95        |
| 5  | 1-氯乙酰基-3, 3-二氟-2-羟基吲哚          | -105,83 <sup>a</sup>                         | 113-115    | 86        |
| 6  | 5-氯-3, 3-二氟-2-羟基吲哚             | -112,37                                      | 183-185    | 90        |
| 7  | 3, 3-二氟-2-氧代-7-三氟-甲基吲哚         | -112,50 <sup>a</sup><br>-61,32               | 138-139    | 76        |
| 8  | 3, 3-二氟-5-羰基-2-羟基吲哚            | -111,45 <sup>b</sup>                         | 179-181    | 67        |
| 9  | 1-氯乙酰基-3, 3-三氟-5-甲基-2-羟基吲哚     |                                              |            |           |
| 10 | 2-(N-乙酰胺)-3, 3-二氟-2-氧-4-三氟甲基吲哚 | -106,25 <sup>b</sup><br>-61,39               |            | 70        |
| 11 | 3, 3-二氟-7-甲基-2-羟基吲哚            | -111,02                                      | 128-140    | 78        |

注： a )  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  ;

b )  $\text{DMSO}_{\text{d}6}$

## 实施例 2

### 合成偕二氟苯乙酸、盐和酯衍生物

上面实施例获得的二氟-2-氧代吡啶溶解在合适亲核溶液如无水醇或硫醇或丙酮/水或水/氢氧化物溶液中，混合物在室温搅拌 24 小时。分别得到的相应的酯，硫酯，酸或金属盐。

表 2： 本发明方法制备的 2 - ( N - 乙酰胺 )

-  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二氟苯乙酸和酯

| #      | 化合物                                                        | $^{19}\text{F}$ -NMR<br>$\text{CDCl}_3$ ( $\delta$ ) (°C) | 熔点<br>(°C) | 产率<br>(%) |
|--------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------|-----------|
| 12 2 - | ( N - 乙酰胺 ) - $\alpha$ , $\alpha$ - 二氟 - 苯乙酸               | - 102.54 <sup>a</sup>                                     | 170 - 172  | 100       |
| 13 2 - | ( N - 乙酰胺 ) - $\alpha$ , $\alpha$ - 二氟 - 苯乙<br>酸甲酯         | - 103.37                                                  | 112 - 116  | 92        |
| 14 2 - | ( N - 乙酰胺 ) - $\alpha$ , $\alpha$ - 二氟 - 5 -<br>甲基 - 苯乙酸甲酯 | - 103.22                                                  | 101 - 103  | 90        |
| 15 2 - | ( N - 苯甲酰胺 ) - $\alpha$ , $\alpha$ - 二氟 - 苯<br>乙酸甲酯        | - 103.59                                                  | 118 - 120  | 83        |
| 16 2 - | ( N - 氯乙酰胺 ) - $\alpha$ , $\alpha$ - 二氟 - 苯<br>乙酸          | 102.11 <sup>b</sup>                                       | 123 - 125  | 94        |
| 17 2 - | ( N - 氯乙酰胺 ) - $\alpha$ , $\alpha$ - 二氟苯乙<br>酸甲酯           | 103.39 <sup>b</sup>                                       | 油状         | 76        |

注：

a ) 加  $\text{DMSO}_{\text{d}6}$

b )  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

**实施例 3:****合成偕二氟苯乙酰胺衍生物**

向 100ml 两口圆底烧瓶中加入 1g (4.7mmol) 乙酰基二氟羧基吡啶, 20ml 二氯甲烷和 47mmoles 合适的取代胺。混合物在室温下搅拌 2 小时, 有机相用 10ml 0.6NHCl 萃取三次, 接着用水洗涤三次。产物用硫酸钠干燥, 蒸发溶剂得相应的 $\alpha, \alpha$ -二氟苯乙酰胺化合物。

表 3: 用本发明方法制备的 2-(N-乙酰胺)  
- $\alpha, \alpha$ -二氟苯乙酰胺

| #  | 化合物                                             | $^{19}\text{F}$ -NMR<br>( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}(\delta)$ | 熔点<br>( $^{\circ}\text{C}$ ) | 产率<br>(%) |
|----|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|
| 18 | N-异丙基 2-(N-乙酰胺)- $\alpha, \alpha$ -二氟<br>苯乙酰胺   | -104, 23 <sup>a</sup>                                           | 115-118                      | 80        |
| 19 | N-4'-氯苯 2-(N-乙酰胺)- $\alpha, \alpha$ -<br>二氟苯乙酰胺 | -102, 08                                                        | 172-173                      | 55        |
| 20 | 苯基 2-(N-乙酰胺)- $\alpha, \alpha$ -二氟苯<br>乙酰胺      | -102, 16                                                        | 168-170                      | 81        |
| 21 | 苄基 2-(N-乙酰胺)- $\alpha, \alpha$ -二氟苯<br>乙酰胺      | -100, 81                                                        | 149-151                      | 64        |
| 22 | 苄基 2-(N-苯甲酰胺)- $\alpha, \alpha$ -二氟<br>苯乙酰胺     | -102, 09                                                        | 151-153                      | 71        |
| 23 | 异丙基 2-(N-乙酰胺)- $\alpha, \alpha$ -二氟<br>苯乙酰胺     |                                                                 |                              |           |

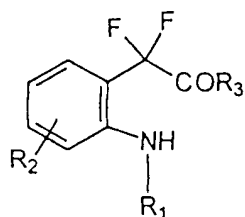
---

注：

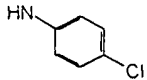
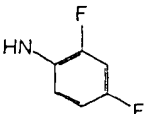
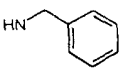
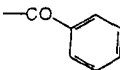
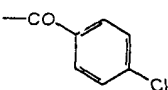
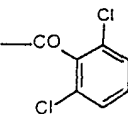
a )  $\text{CDCl}_3$

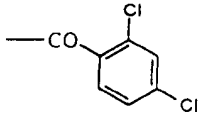
本发明具有止痛退热活性的抗炎和抗风湿剂的实施例包括但不限于表 4 中的化合物。

表 4：特别有价值的化合物的实施例如下：



| $R_3$ | $R_1$                 | $R_2$             | 化合物<br>序号 |
|-------|-----------------------|-------------------|-----------|
|       |                       | H                 | (1)       |
|       |                       | 5-Me              | (2)       |
|       | -COCH <sub>3</sub>    | 3-Me              | (3)       |
|       |                       | 5-NO <sub>2</sub> | (4)       |
|       |                       | 5-Cl              | (5)       |
|       |                       | 6-CF <sub>3</sub> | (6)       |
|       | -COCH <sub>2</sub> Cl | H                 | (7)       |
|       |                       | H                 | (8)       |
|       |                       | H                 | (9)       |
|       |                       | H                 | (10)      |
|       |                       | H                 | (11)      |
|       | -COCH <sub>3</sub>    | H                 | (12)      |

|                                                                                   |                                                                                       |                   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|
|  | -COCH <sub>3</sub>                                                                    | H                 | (13) |
|  | -COCH <sub>3</sub>                                                                    | H                 | (14) |
|  | -CO  | H                 | (15) |
| OH                                                                                | -COCH <sub>3</sub>                                                                    | H                 | (16) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-Cl              | (17) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-NO <sub>2</sub> | (18) |
|                                                                                   |                                                                                       | 6-CF <sub>3</sub> | (19) |
|                                                                                   |                                                                                       | 3-Me              | (20) |
|                                                                                   | -COCH <sub>2</sub> Cl                                                                 | H                 | (21) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-Cl              | (22) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-NO <sub>2</sub> | (23) |
|                                                                                   |                                                                                       | 3-Me              | (24) |
|                                                                                   |                                                                                       | 6-CF <sub>3</sub> | (25) |
|                                                                                   |    | H                 | (26) |
|                                                                                   |                                                                                       | 3-Me              | (27) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-Cl              | (28) |
|                                                                                   |    | H                 | (29) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-NO <sub>2</sub> | (30) |
|                                                                                   |                                                                                       | 6-CF <sub>3</sub> | (31) |
|                                                                                   |                                                                                       | 3-Me              | (32) |
|                                                                                   |    | H                 | (33) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-Cl              | (34) |
|                                                                                   |                                                                                       | 5-NO <sub>2</sub> | (35) |

|                               |                                                                                   |                   |      |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------|
|                               |                                                                                   | 6-CF <sub>3</sub> | (36) |
| OH                            |  | H                 | (37) |
|                               |                                                                                   | H                 | (38) |
|                               |                                                                                   | 5-NO <sub>2</sub> | (39) |
|                               |                                                                                   | 6-CF <sub>3</sub> | (40) |
| O <sup>-</sup> M <sup>+</sup> | H                                                                                 | 5-Cl              | (41) |
|                               |                                                                                   | 5-Me              | (42) |
|                               |                                                                                   | 3-Me              | (43) |
|                               |                                                                                   | 3,5-diBr          | (44) |
|                               |                                                                                   | F                 | (45) |
|                               |                                                                                   | 5-NO <sub>2</sub> | (46) |
|                               |                                                                                   | 6-CF <sub>3</sub> | (47) |
| OR'                           | -COCH <sub>3</sub>                                                                | 5-Cl              | (48) |
|                               |                                                                                   | 5-Me              | (49) |
|                               |                                                                                   | 3-Me              | (50) |
|                               |                                                                                   | 3,5-diBr          | (51) |

注:

$M^+ = Na; K; Ca; Mg; Zn$  和  $Al$ 。

$R'$  = 氢,  $C_1 - C_4$  烷基, 取代的  $C_1 - C_4$  烷基, 苯基或取代的芳基。

一些优选化合物的例子如下面表 5 中所示。

表 5: 包括在本发明通式 IV 中的一些

优选化合物

| 化合物 | 化合物名称                                                |
|-----|------------------------------------------------------|
| 标号  |                                                      |
| (1) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酰胺        |
| (2) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-5-甲基苯乙酰胺    |
| (3) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-3-甲基苯乙酰胺    |
| (4) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-5-硝基苯乙酰胺    |
| (5) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-5-氯代-苯乙酰胺   |
| (6) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-3, 5-二溴苯乙酰胺 |
| (7) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-6-三氟甲基苯乙酰胺  |
| (8) | N-异丙基- $\alpha$ , $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-3-三氟甲基苯乙酰胺  |

- (9) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-4, 5-亚甲二氧基苯乙酰胺
- (10) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-氯乙酰胺)-苯乙酰胺
- (11) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-苯甲酰基)-苯乙酰胺
- (12) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯代苯甲酰基)-苯乙酰胺
- (13) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-2', 4'-二氯苯甲酰基)-苯乙酰胺
- (14) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-2', 6'-二氯苯甲酰基)-苯乙酰胺
- (15) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-苯甲酰基)-5-甲基苯乙酰胺
- (16) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-苯甲酰基)-5-硝基苯乙酰胺
- (17) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯苯甲酰基)-5-甲基苯乙酰胺
- (18) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-2', 4'-二氯苯甲酰基)-5-甲基苯乙酰胺
- (19) N-异丙基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-2', 6'-二氯苯甲酰基)-5-甲基苯乙酰胺
- (20) N-苯基- $\alpha$ ,  $\alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酰胺

- ( 21 ) N - 苯基 -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 5 - 甲基苯乙酰胺
- ( 22 ) N - 苯基 -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 6 - 三氟甲基苯乙酰胺
- ( 23 ) N - 苯基 -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 2', 6' - 二氟苯甲酰基 ) - 苯乙酰胺
- ( 24 ) N - 苯基 -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 4' - 氟苯甲酰基 ) - 苯乙酰胺
- ( 25 ) N - 苯基 -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 3, 5 - 二溴苯乙酰胺
- ( 26 ) N - ( 4' - 氟苯基 ) -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 苯乙酰胺
- ( 27 ) N - ( 4' - 氟苯基 ) -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 5 - 甲基苯乙酰胺
- ( 28 ) N - ( 4' - 氟苯基 ) -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 5 - 硝基苯乙酰胺
- ( 29 ) N - ( 4' - 氟苯基 ) -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 氯乙酰胺 ) - 苯乙酰胺
- ( 30 ) N - ( 2, 4 - 二氟苯基 ) -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 苯乙酰胺
- ( 31 ) N - ( 2, 4 - 二氟苯基 ) -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 - 5 - 甲基苯乙酰胺
- ( 32 ) N - ( 2, 4 - 二氟苯基 ) -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - ( N - 乙酰胺 ) - 3 - 三氟甲基苯乙酰胺

- ( 33 ) N - ( 2 , 4 - 二 氯 苯 基 ) -  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 苯 甲 酰 基 ) - 苯 乙 酰 胺
- ( 34 ) N - 苄 基 -  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 苯 甲 酰 基 ) - 苯 乙 酰 胺
- ( 35 ) N - 苄 基 -  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 乙 酰 胺 ) - 苯 乙 酰 胺
- ( 36 ) N - 苄 基 -  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 乙 酰 胺 ) - 5 - 硝 基 苯 乙 酰 胺
- ( 37 ) N - 苄 基 -  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 ( N - 2' , 6' - 二 氯 苯 甲 酰 基 ) - 苯 乙 酰 胺
- ( 38 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 乙 酰 胺 ) - 苯 乙 酸
- ( 39 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 乙 酰 胺 ) - 3 - 甲 基 苯 乙 酸
- ( 40 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 乙 酰 胺 ) - 5 - 氯 代 苯 乙 酸
- ( 41 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 乙 酰 胺 ) - 5 - 硝 基 苯 乙 酰
- ( 42 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 乙 酰 胺 ) - 6 - 三 氯 甲 基 苯 乙 酸
- ( 43 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 氯 乙 酰 胺 ) - 3 - 甲 基 苯 乙 酸
- ( 44 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 氯 乙 酰 胺 ) - 5 - 氯 苯 乙 酸
- ( 45 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 氯 乙 酰 胺 ) - 5 - 硝 基 苯 乙 酸
- ( 46 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 氯 乙 酰 胺 ) - - 3 , 5 - 二 溴 苯 乙 酸
- ( 47 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 苯 甲 酰 基 ) - 5 - 硝 基 苯 乙 酸
- ( 48 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 苯 甲 酰 基 ) - 5 - 氯 代 苯 乙 酸
- ( 49 )  $\alpha$  ,  $\alpha$  - 二 氯 - 2 - ( N - 苯 甲 酰 基 ) - 3 甲 基 苯 甲 酸

( 50 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-苯甲酰基)-6-三氟甲基苯  
乙酸

( 51 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 4'-二氯苯甲酰基)-苯  
乙酸

( 52 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 6'-二氯苯甲酰基)-苯  
乙酸

( 53 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯苯甲酰基)-苯乙酸

( 54 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯苯甲酰基)-5-硝基  
苯乙酸

( 55 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酸甲酯

( 56 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-5-甲基苯乙酸甲  
酯

( 58 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-5-硝基苯乙酸甲  
酯

( 59 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-苯甲酰-苯乙酸甲酯

( 60 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯苯甲酰基)-苯乙酸甲  
酯

( 61 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2',4'-二氯苯甲酰)-苯乙酸  
甲酯

( 62 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 6'-二氯苯甲酰基)-苯  
乙酸甲酯

( 63 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酸乙酯

( 64 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯苯甲酰)-苯乙酸乙酯

( 65 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 4'-二氯苯甲酰)-苯乙

---

酸乙酯

( 66 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 6'-二氯苯甲酰)-苯乙

酸异丙酯

( 67 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酸异丙酯

( 68 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯苯甲酰)-苯乙酸异丙酯

( 69 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 4'-二氯苯甲酰)-苯乙酸异丙酯

( 70 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 6'-二氯苯甲酰)-苯乙酸异丙酯

( 71 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-乙酰胺)-苯乙酸正丁酯

( 72 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-4'-氯苯甲酰)-苯乙酸正丁酯

( 73 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 4'-二氯苯甲酰)-苯乙酸正丁酯

( 74 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-(N-2', 6'-二氯苯甲酰)-苯乙酸正丁酯

( 75 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-氨基-3-甲基-苯乙酸钠

( 76 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-氨基-苯乙酸钠

( 77 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-氨基-5-甲基-苯乙酰胺钠

( 78 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-氨基-5-硝基-苯乙酸钾

( 79 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-氨基-5-氯代-苯乙酸钾

( 80 )  $\alpha, \alpha$ -二氟-2-氨基-6-三氟甲基-苯乙酸钾

---

实施例 4:

抗炎测试（细胞迁移和蛋白质外渗）：

来自我们自己饲养的 44 只雄性瑞士小鼠（20 – 30g）被关养在控制温度（ $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ）和光照（7:00 至 19:00 照射）的房间中，自由进食实验室杂食和自来水。

诱发胸膜炎

在炎症刺激之前 1 小时，未禁食雄性小鼠（20 – 25g）用口服 50 – 200mg/kg 化合物进行治疗。通过 Henriques 等（1990）指导的，针对小鼠而改变的 Spector（1956）技术诱发胸膜炎。概括讲，在轻微醚麻醉下，将合适的针（13 × 5 规格）小心地通过胸膜壁层插入右侧胸腔 2mm，注射 50 $\mu\text{l}$  角叉菜聚糖（300mg/腔）或在对照组注射无菌盐水。

注射角叉菜聚糖后 4 小时杀死动物。用 1ml 含有肝素（20iu/ml）的 PBS 冲洗其胸腔，收集灌洗液用于白细胞蓄积和伊凡斯蓝外渗作用的评定。

白细胞计数

收集的胸膜灌洗液在 Turk's 溶液中稀释 40 倍，在光显微镜下在 25 格计算池中计数总白细胞数。用 May – Gr ü nwald-Giemsa 染剂染色细胞离心涂片用油浸没物镜（100 ×）测定分化白细胞数。

蛋白质外渗

在这些实验中，在炎症刺激之前 24 小时给小鼠静脉内注射伊文思蓝（25mg/kg），同时收集胸腔灌洗液，如上所述，离心（2500rpm 离心 10 分钟），用分光光度仪（Schimadzu, Japan）在 600nm 读数无细胞上清液的吸收值。

### 统计分析

结果用平均值  $\pm$  s. d. 平均值表示, 并通过方差分析, 接着进行 Newman - Keuls - student t - 试验统计评价。有效位数水平在  $P \leq 0.05$ 。

### 结论:

总的白细胞被抑制, 由  $3.44 \pm 0.14 \times 10^6$  (角叉菜聚糖注射组) 抑制到  $1.68 \pm 0.17 \times 10^6$  (化合物: N - 异丙基 $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - (N - 乙酰胺) - 苯乙酰胺 (MG06)),  $2.3 \pm 0.56$  (化合物: N - 苯基 $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - (N - 乙酰胺) - 苯乙酰胺 (MG07)),  $2.43 \pm 0.35$  (化合物: N - 4' 苯基 $\alpha$ ,  $\alpha$  - 二氟 - 2 - (N - 乙酰胺) - 苯乙酰胺 (MG08))。

中性白细胞被抑制, 由  $1.93 \pm 0.46 \times 10^6$  (角叉菜聚糖组) 抑制到  $0.28 \pm 0.03 \times 10^6$  (MG06),  $0.57 \pm 0.12 \times 10^6$  (MG07),  $0.49 \pm 0.18 \times 10^6$  (MG08)。

用 MG06, MG07 或 MG08 预处理, 分别抑制 63 %, 43 %, 45 % 由胸腔内注射角叉菜聚糖诱发的蛋白质外渗作用。