

• 研究论文 •

## 布洛芬衍生物的合成及抗炎镇痛活性

郭长彬<sup>†</sup> 陈晓红 易 翔 郭宗儒\* 褚凤鸣 程桂芳

(中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所 北京 100050)

**摘要** 基于环氧合酶-2(COX-2)与 COX-1 结构上的差异, 设计了在布洛芬苯环 3 位引入取代苯甲酰胺基的系列化合物, 以期利用 COX-2 的侧面口袋, 增加对 COX-2 的结合作用。以布洛芬为原料经五步反应合成 12 个目标化合物, 其结构经核磁共振氢谱、质谱和元素分析(或高分辨质谱)确证。体外筛选结果表明, 化合物有一定的 COX-2 抑制活性; 对化合物 **7g** 和 **7h** 进行了体内实验, 结果表明抗炎活性弱, 但镇痛活性比较强。

**关键词** 布洛芬; 环氧合酶-2(COX-2); 抑制剂; 抗炎; 镇痛

## Study on the Synthesis and Anti-inflammatory and Analgesic Activities of the Derivatives of Ibuprofen

GUO, Chang-Bin<sup>†</sup> CHEN, Xiao-Hong YI, Xiang GUO, Zong-Ru\*

CHU, Feng-Ming CHENG, Gui-Fang

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050)

**Abstract** Based on the structural differences between cyclooxygenase-2 (COX-2) and COX-1, a series of ibuprofen derivatives was designed, in which, a substituted benzamido group was introduced to the 3 position of the phenyl ring of ibuprofen. The purpose of this modification was to add a structural segment to occupy the side pocket in COX-2 so as to enhance their affinity for COX-2. The twelve target compounds were synthesized in five steps with ibuprofen as the starting material and structurally confirmed by <sup>1</sup>H NMR, MS and elemental analysis (or HRMS). The biological tests showed that some of them have inhibitory activity against COX-2 *in vitro*. Compounds **7g** and **7h** were evaluated *in vivo* and exhibited weak anti-inflammatory but potent analgesic activities.

**Keywords** ibuprofen; cyclooxygenase-2; inhibitor; anti-inflammatory; analgesic

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是炎症治疗的重要靶点, 已发现存在三种同工酶: COX-1, COX-2<sup>[1]</sup>和 COX-3<sup>[2]</sup>。COX-1 有保护胃肠道、维持正常的肾功能和凝血等作用; COX-2 参与炎症、细胞增生和神经退行性疾病过程; COX-3 是 2002 年发现的, 有介导疼痛的作用<sup>[2]</sup>。传统的非甾体抗炎药同时抑制 COX-1 和 COX-2, 有胃肠道和肾脏副作用。COX-2 选择性抑制剂在发挥抗炎镇痛作用的同时, 可避免或减小对胃肠道的毒副作用<sup>[3]</sup>。研究与发现选择性 COX-2 抑制剂, 可有两种途径,

一是新结构类型先导物的发现和优化, 目前已经有 5 个药物上市(塞来昔布, 罗非昔布, Valdecoxib, Parecoxib sodium, Etoricoxib); 另一是对传统非甾体抗炎药进行结构改造, 吲哚美辛<sup>[4]</sup>、氟比洛芬<sup>[5]</sup>、阿司匹林<sup>[6]</sup>和双氯芬酸<sup>[7]</sup>等药物通过结构改造提高了对 COX-2 的选择性。

布洛芬是常用的非甾体抗炎药, 对 COX-1 和 COX-2 抑制的 IC<sub>50</sub> 分别是 7.6 和 20 μmol·L<sup>-1</sup><sup>[8]</sup>, 对 COX-1 的抑制强于 COX-2, 所以长期服用会引起严重的胃肠道副作用。结构生物学研究表明: COX-2 的催化

\* E-mail: zrguo@imm.ac.cn; Tel: 86-10-63165249; Fax: 86-10-83155752.

Received September 20, 2004; revised November 8, 2004; accepted January 17, 2005.

<sup>†</sup>现在军事医学科学院毒物药物研究所从事博士后研究工作。

活性腔体积比 COX-1 的大 25% 左右, 主要由于一个关键氨基酸残基的不同(523 位残基在 COX-1 中为 Ile, 而在 COX-2 中为 Val), 使得 COX-2 催化活性腔有一个 COX-1 所没有的侧面口袋<sup>[9]</sup>. 利用 Autodock 程序模拟了布洛芬与 COX-1 和 COX-2 结合的构象, 并和 COX-2 选择性抑制剂 SC-558 与 COX-2 晶体复合物的结构进行了对比, 发现布洛芬缺乏占据 COX-2 侧面口袋的结构片段, 所以对两个同功酶无选择性, 由此设计了在布洛芬苯环 3 位引入取代苯甲酰胺基的目标化合物, 以占据 COX-2 的侧面口袋, 增加对 COX-2 的结合作用, 期望获得对 COX-2 选择性抑制剂.

## 1 实验结果

### 1.1 化合物的合成方法

以布洛芬(**1**)为原料在冰醋酸中用混酸硝化得 2-(4-异丁基-3-硝基-苯基)-丙酸(**2**), **2** 在甲醇中约 304 kPa H<sub>2</sub> 压力下以 10% Pd/C 催化氢化<sup>[10]</sup>得 2-(4-异丁基-3-氨基-苯基)-丙酸(**3**), 经 HCl 乙醇溶液酯化后氢氧化钠溶液处理得到 2-(4-异丁基-3-氨基-苯基)-丙酸乙酯(**4**), 与取代的苯甲酰氯 **5a~5k** 在 THF 中以三乙胺为缚酸剂反应得 2-(3-取代苯甲酰胺基-4-异丁基-苯基)-丙酸乙酯(**6a~6k**), **6l** 是制备 **6k** 过程中分离到的副产物, **6a~6l** 在乙醇

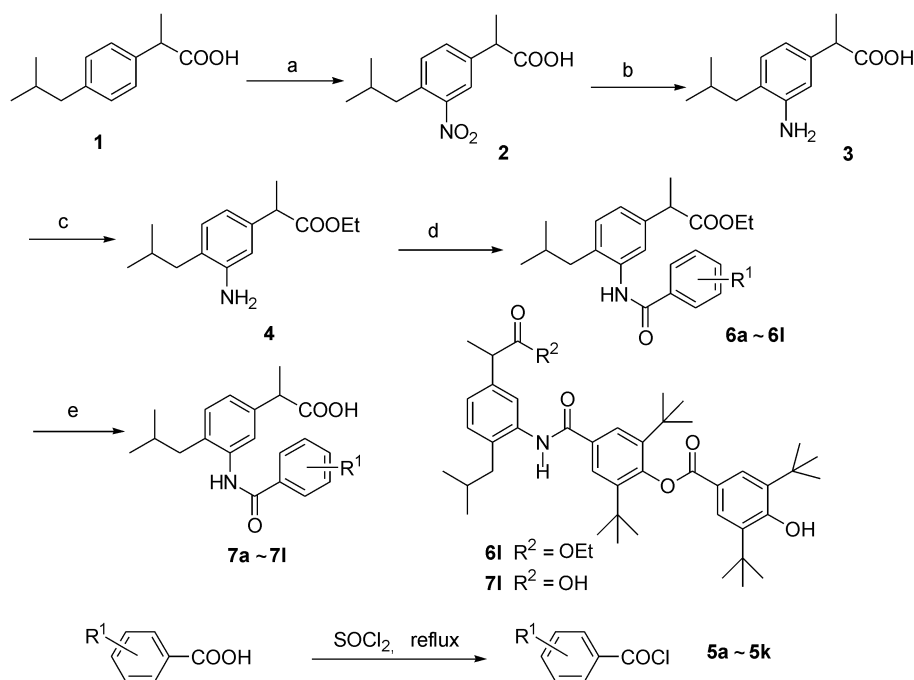
水溶剂中用氢氧化钾催化选择性水解酯而不水解酰胺, 然后酸化得到目标化合物 2-(3-取代苯甲酰胺基-4-异丁基-苯基)-丙酸(**7a~7l**). 曾尝试用 **3** 直接与 **5a~5k** 反应制备目标化合物 **7a~7k**, 因副产物太多分离困难而放弃. **5a~5k** 是由相应取代的苯甲酸与二氯亚砷反应制备. 合成路线见图式 1.

### 1.2 化合物的结构鉴定

合成的 15 个中间体和 12 个目标化合物均未见文献报道, 目标化合物结构均通过 <sup>1</sup>H NMR, MS 和元素分析(或 HRMS)确证, 中间体结构通过 <sup>1</sup>H NMR 和 MS 确证. 目标化合物的物理常数和元素分析(或 HRMS)见表 1, <sup>1</sup>H NMR 数据见表 2.

中间体 **2**-[4-异丁基-3-硝基-苯基]-丙酸(**2**)的硝基取代位置用 <sup>1</sup>H NMR 和 NOE 谱确证. 峰 f 为硝基邻位的氢, 当照射它时 g 和 h 两峰产生增益, 由此可以确定硝基取代在 3 位, 而不在 2 位, 对 c 和 g 两峰照射结果进一步确证了结构. 中间体 **2** 的 <sup>1</sup>H NMR 和 NOE 数据见表 3.

中间体 **4** 和 **6a~6l** 的核磁共振氢谱中, 酯基 CH<sub>2</sub> 的峰不是正常的受 CH<sub>3</sub> 耦合产生的四重峰, 而是形成了多重峰, 原因是分子中含有一个手性碳原子, 酯基 CH<sub>2</sub> 的两个氢互为非对映异位, 两者为化学不等价质子, 化学位移不同, 两者之间相互耦合, 各裂分为二重峰, 又



(a) conc. HNO<sub>3</sub>/conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH; (b) 10% Pd/C, 304 kPa H<sub>2</sub>, MeOH; (c) (i) HCl, EtOH, heating; (ii) NaOH/H<sub>2</sub>O; (d) **5a~5k**, Et<sub>3</sub>N, EtOAc; (e) (i) KOH/H<sub>2</sub>O/EtOH, heating; (ii) HCl/H<sub>2</sub>O

图式 1 化合物 **7a~7l** 的合成路线  
Scheme 1 Synthetic route of compounds **7a~7l**

表 1 化合物 **7a**~**7l** 的物理性质、质谱和元素分析  
Table 1 Physical constants, MS and elemental analysis of compounds **7a**~**7l**

Compound	R	m.p./°C	MS( <i>m/z</i> )	Elemental analysis/%					
				Calcd			Found		
				C	H	N	C	H	N
<b>7a</b>	H	171~173	326 ( $M^+ + 1$ )	73.82	7.12	4.30	73.85	7.12	4.17
<b>7b</b>	4-Cl	168~170	360 ( $M^+ + 1$ ), 314, 139	66.76	6.16	3.89	66.50	5.89	4.11
<b>7c</b>	4-Br	173~175	406 ( $M^+ + 2$ ), 360, 183	59.42	5.48	3.46	59.33	5.36	3.60
<b>7d</b>	4-F	126~128	344 ( $M^+ + 1$ ), 298, 123	69.95	6.46	4.08	69.73	6.69	4.06
<b>7e</b>	4-HO	139~141	342 ( $M^+ + 1$ ), 296, 121	70.36	6.79	4.10	70.17	6.69	4.23
<b>7f</b>	4-CH <sub>3</sub> O	172~174	356 ( $M^+ + 1$ ), 310, 135	70.96	7.09	3.94	70.74	6.97	3.96
<b>7g</b>	4-CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	181~183	404 ( $M^+ + 1$ ), 358, 182	62.51	6.25	3.47	62.59	6.20	3.49
<b>7h</b>	4-NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	209~213	405 ( $M^+ + 1$ ), 359, 185	59.39	5.98	6.93	59.23	5.75	6.80
<b>7i</b>	3-Cl	166~170	360 ( $M^+ + 1$ ), 314, 139	66.76	6.16	3.89	66.75	6.06	3.83
<b>7j</b>	3-HO	130~132	342 ( $M^+ + 1$ ), 296, 121						
<b>7k</b>	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxyl	173~177	454 ( $M^+ + 1$ ), 408, 233	74.14	8.67	3.09	74.15	8.98	3.13
<b>7l</b>	See scheme 1	122~127	686 ( $M^+ + 1$ ), 233						

受到邻位甲基质子的耦合, 每个峰都裂分成 4 重峰, 理论上应该有 16 重峰。

### 1.3 生物活性及初步构效分析

初步药理试验结果(表 4)显示, 目标化合物对脂多糖(LPS)诱导的小鼠巨噬细胞 COX-2 有不同程度的抑制作用, 对 COX-1 的抑制作用较弱, 与布洛芬相比, 说明结构改造后化合物对 COX-2 和 COX-1 的抑制作用都降低了, 推测新引入的基团对化合物与 COX 的结合具有未知的不利因素, 有待进一步证明。 **7k** 和 **7l** 在  $10^{-5}$  mol/L 浓度下对 COX-2 的抑制作用超过 50%, 可能与双叔丁基苯酚的抗氧化作用有关, 有待进一步试验验证。由于对 COX-2 的抑制活性均较低, 难以进行深入细致的构效分析。总体上看, 苯甲酰胺基的苯环上对位较大的取代基活性较好, 如对甲氧基取代的 **7f**、对甲磺酰基取代的 **7g** 和对胺磺酰基取代的 **7h** 对 COX-2 抑制活性比其它小基团取代化合物的高。

体内试验结果表明(表 5): 化合物 **7g** 和 **7h** 对巴豆油诱导的小鼠耳肿胀和角叉菜胶诱导的大鼠足肿胀没有明显的抑制作用, 说明该类化合物抗炎活性较弱; 对醋酸诱导的小鼠扭体有显著的抑制作用, 说明镇痛活性较强, 但是其镇痛活性不是通过抑制 COX-2 发挥的, 推测可能是通过抑制 COX-3 发挥的镇痛作用, 有待进一步试验验证。

## 2 实验部分

熔点用 Yanaco 显微熔点仪测定, 温度未校正。核磁共振仪为 BRUKER AM-300 型, TMS 为内标。质谱仪为

Autospec Ultima-TOF 型和 ABI MDS SCIEX Q Trap 型。元素分析仪为 Elemental Analyzer MOD 1106 型。常压柱层析用 200~300 目硅胶, 减压柱层析用硅胶 H, 薄层层析用 GF254 硅胶, 都为青岛海洋化工厂产品。

### 2.1 2-(3-硝基-4-异丁基-苯基)-丙酸(**2**)的制备

在配有温度计的 100 mL 三颈瓶中加入 5.000 g (24.2 mmol) 布洛芬和 30 mL 冰醋酸溶解, 于 25 °C 以下滴加由 2.8 g 65% (29.0 mmol) 的浓硝酸和 7.5 g 浓硫酸预先形成的混酸, 保温 25~30 °C 磁力搅拌反应 16 h, 搅拌下倾入 300 mL 冰水混合物中, 析出浅黄色固体, 过滤, 水洗, 得到粗品 5.483 g, 用石油醚乙酸乙酯(20:1, V:V)混合溶剂重结晶, 得到产品淡黄色固体 4.38 g, 产率 72.0%, m.p. 82~86 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.91 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.56 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.83~1.96 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2.76 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.80 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 7.26 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.83 (s, 1H, ArH); MS (ESI)  $m/z$  (%): 269 ( $M^+ + 18$ , 100); NOE (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 数据见表 3。

### 2.2 2-(3-胺基-4-异丁基-苯基)-丙酸(**3**)的制备

在 500 mL 的氢化瓶中加入 3.000 g (11.94 mmol) **2**, 75 mL 无水甲醇和 300 mg 10% Pd/C, 在氢化仪上以约 304 kPa H<sub>2</sub> 压力搅动反应 5 h, 过滤, 无水甲醇洗, 减压旋转蒸发掉甲醇, 得到浅紫色固体 2.634 g, 用石油醚乙酸乙酯(3:1, V:V)混合溶剂重结晶, 得到产品白色固体 2.304 g, 产率 88.6%, m.p. 112~114 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH),

表 2 化合物 7a~7l 的  $^1\text{H}$  NMR 数据  
Table 2 Data of  $^1\text{H}$  NMR of compounds 7a~7l

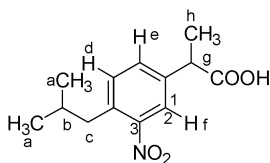
Compd.	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz)/ $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ or $\text{DMSO}-d_6$ )
7a	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.80 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.35 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.45 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.67 (q, $J=7.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.01~7.20 (m, 3H, ArH), 7.49~7.58 (m, 3H, ArH), 7.94 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, ArH), 9.89 (s, 1H, NHCO)
7b	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.66 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.11~7.19 (m, 3H, ArH), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.96 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 9.96 (s, 1H, NHCO), 12.30 (s, 1H, COOH)
7c	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.78 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.66 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.11~7.19 (m, 3H, ArH), 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 9.97 (s, 1H, NHCO), 12.22 (s, 1H, COOH)
7d	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.84 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.47 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.66 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.08~7.17 (m, 2H, ArH), 7.30~7.37 (m, 3H, ArH), 7.53~7.59 (m, 1H, ArH), 7.65~7.70 (m, 1H, ArH), 9.78 (s, 1H, NHCO), 12.24 (s, 1H, COOH)
7e	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.79 (d, $J=6.9$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 6.81~6.85 (m, 2H, ArH), 7.07~7.18 (m, 3H, ArH), 7.79~7.84 (m, 2H, ArH), 9.56 (s, 1H, HO), 10.00 (s, 1H, NHCO), 12.20 (s, 1H, COOH)
7f	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.78 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.05~7.17 (m, 3H, ArH), 7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 9.71 (s, 1H, NHCO), 12.25 (s, 1H, COOH)
7g	( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.55 (d, $J=6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.80~1.94 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.50 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.11 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 3.65 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}$ ), 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.05~7.17 (m, 3H, ArH), 7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 9.71 (s, 1H, NHCO), 12.25 (s, 1H, COOH)
7h	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.79 (d, $J=7.2$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=5.7$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (q, $J=7.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.03~7.12 (m, 3H, ArH), 7.43 (s, 2H, $\text{NH}_2$ ), 7.87 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 10.00 (s, 1H, NHCO), 12.21 (s, 1H, COOH)
7i	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.11~7.19 (m, 3H, ArH), 7.53~7.67 (m, 2H, ArH), 7.88~7.96 (m, 2H, ArH), 10.01 (s, 1H, NHCO), 12.26 (s, 1H, COOH)
7j	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.79 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.34 (d, $J=7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 6.93~6.96 (m, 1H, ArH), 7.09~7.17 (m, 3H, ArH), 7.26~7.37 (m, 3H, ArH), 9.70 (s, 1H, HO), 9.76 (s, 1H, NHCO), 12.23 (s, 1H, COOH)
7k	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.82 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.19~1.60 (m, 21H, $2\times(\text{CH}_3)_3\text{C}+\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.43 (d, $J=6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.07~7.22 (m, 3H, ArH), 7.47 (s, 1H, HO), 7.67 (s, 2H, ArH), 9.65 (s, 1H, NHCO), 12.25 (s, 1H, COOH)
7l	( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 0.83 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.19~1.60 (m, 39H, $4\times(\text{CH}_3)_3\text{C}+\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.73~1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.41~2.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.65 (q, $J=6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 7.10~7.25 (m, 3H, ArH), 7.68 (s, 1H, HO), 7.88 (s, 2H, ArH), 7.98 (s, 2H, ArH), 9.99 (s, 1H, NHCO)

1.47 (d,  $J=7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.83~1.96 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.35 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.63 (q,  $J=6.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 5.50 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.70 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 6.70 (s, 1H, ArH), 6.96 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH); MS (ESI)  $m/z$  (%): 222 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100).

## 2.3 2-(3-胺基-4-异丁基-苯基)-丙酸乙酯(4)的制备

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 2.200 g (9.94 mmol) **3**, 加入 25 mL 含饱和氯化氢的乙醇溶液, 回流 1 h, 减压蒸除溶剂, 残余物中加入 20 mL 乙酸乙酯和 5 mL 10% 碳酸钠水溶液, 搅拌溶解, 分出酯层, 水层用乙酸乙酯提

表 3 化合物 2 的  $^1\text{H}$ NMR 和 NOE 数据  
Table 3 Data of  $^1\text{H}$ NMR and NOE of compound 2



H peak	$\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)	Type	Coupling constant/Hz	H	The enhanced peak while irradiation
a	0.90~0.92	d	6.6	6	
b	1.83~1.96	m		1	
c	2.75~2.77	d	6.9	2	a, b, d
d	7.25~7.27	d	7.8	1	
e	7.45~7.48	d	7.8	1	
f	7.83	s		1	g, h
g	3.76~3.83	q	7.2	1	h, e, f
h	1.54~1.57	d	7.2	3	

表 4 目标化合物在  $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  对 COX-2 和 COX-1 的抑制率

Table 4 Inhibition percentage rate of COX-2 and COX-1 of target compounds at  $10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

Compd.	COX-2 inhibition/%	COX-1 inhibition/%
7a	5.829	NT
7b	3.61	5.09
7c	6.22	NT
7d	0.00	NT
7e	3.00	NT
7f	23.57	5.43
7g	20.73	3.23
7h	15.75	11.9
7i	0.00	6.11
7j	8.33	NT
7k	71.50	NT
7l	50.87	NT

Ibuprofen<sup>[8]</sup>  $\text{IC}_{50}=2.0\times 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$   $\text{IC}_{50}=7.6\times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$   
Celecoxib  $\text{IC}_{50}=3.0\times 10^{-9} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$   $\text{IC}_{50}=1.0\times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$

取二次( $2\times 10 \text{ mL}$ ), 合并有机相, 饱和 NaCl 水溶液洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到产物浅棕色油状物 2.340 g, 产率 96.8%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.94 (d,  $J=6.6 \text{ Hz}$ , 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.22 (t,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.45 (d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.83~1.96 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.34 (d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.63 (q,  $J=6.9 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.75 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.05~4.18 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 6.65 (s, 1H, ArH), 6.66 (d,  $J=6.9 \text{ Hz}$ , 1H, ArH), 7.09 (d,  $J=6.9 \text{ Hz}$ , 1H, ArH); MS (EI)  $m/z$  (%): 249 ( $\text{M}^+$ ), 219, 206 (100), 176, 161, 133,

119, 69, 58, 43.

## 2.4 取代的苯甲酰氯(5a~5k)的制备

在 25 mL 茄形瓶中加入 5 mmol 相应的苯甲酸, 加入 5 mL 二氯亚砷, 回流至全溶后, 再回流 30 min, 减压蒸馏除去过量的二氯亚砷, 加入少量干燥的石油醚并蒸干两次, 以二氯甲烷、四氢呋喃或乙酸乙酯(溶剂与相应的下步反应一致)溶解后直接用于下步反应, 未做进一步纯化处理.

## 2.5 2-(3-苯甲酰胺基-4-异丁基-苯基)-丙酸乙酯(6a)的制备

在具温度计的 50 mL 三颈瓶中加入 1.000 g (4.01 mmol) 4、0.812 g (8.02 mmol) 三乙胺和 20 mL 干燥的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 冰浴至 0  $^\circ\text{C}$ , 滴加溶于 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的苯甲酰氯(5a), 30 min 加完, 转入分液漏斗中, 用 1  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸洗, 水洗, 饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗, 饱和盐水洗至中性, 无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤浓缩, 得到类白色固体 1.405 g, 减压柱层析, 用石油醚乙酸乙酯(5:1, V:V)洗脱, 得到产物 1.298 g, 白色固体, 产率 91.6%; m.p. 96~97  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.6 \text{ Hz}$ , 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.23 (t,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.52 (d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.83~1.96 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.50 (d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.73 (q,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.03~4.20 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.08~7.16 (m, 2H, ArH), 7.48~7.57 (m, 3H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.87 (d,  $J=7.2 \text{ Hz}$ , 2H, ArH), 7.97 (s, 1H,  $\text{NHCO}$ ); MS (EI)  $m/z$  (%): 353 ( $\text{M}^+$ ), 310, 280, 264, 248, 232, 206, 174, 159, 105 (100), 77.

表 5 化合物 **7g** 和 **7h** 对巴豆油诱导的小鼠耳肿胀、角叉菜胶诱导的大鼠足肿胀和醋酸诱导的小鼠扭体的抑制作用Table 5 The inhibitory effect on croton induced mouse ear edema, carrageenan induced rat paw edema and acetic acid induced mouse writhing of compounds **7g** and **7h**

		<b>7g</b>	<b>7h</b>	Celecoxib
The inhibitory effect on croton induced mouse ear edema	Dose/(mg·kg <sup>-1</sup> )	50	50	50
	Inhibition/%	6.7	0	10.8
The inhibitory effect on carrageenan induced rat paw edema	Dose/(mg·kg <sup>-1</sup> )	40	40	40
	1 h	12.5	0	20.8 <sup>a</sup>
	2 h	0	19.7	47 <sup>c</sup>
	3 h	0	0	35.1 <sup>c</sup>
	4~24 h	0	0	0
The inhibitory effect on acetic acid induced mouse writhing	Dose/(mg·kg <sup>-1</sup> )	50	50	50
	Latency period extension/%	81.4 <sup>c</sup>	67.1 <sup>c</sup>	277.5 <sup>c</sup>
	Writhing inhibition/%	71.1 <sup>c</sup>	69.8 <sup>c</sup>	92.5 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>  $P < 0.01$ , <sup>c</sup>  $P < 0.001$ , vs. control.2.6 2-[3-(4-氯-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(**6b**)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用对氯苯甲酰氯(**5b**)为原料, 乙酸乙酯为溶剂, 纯化方法是用石油醚乙酸乙酯(4:1, V:V)混合溶剂重结晶, 得到产物白色粉末状固体, 产率 79.6%, m.p. 129~132 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.52 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.81~1.94 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2.48 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.73 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 4.03~4.20 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 7.09~7.16 (m, 2H, ArH), 7.47~7.53 (m, 2H, ArH), 7.65 (s, 1H, ArH), 7.80 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, ArH), 7.96 (s, 1H, NHCO); MS (EI)  $m/z$  (%): 387 (M<sup>+</sup>), 344, 314, 298, 248, 232, 206, 174, 159, 139 (100), 111.

2.7 2-[3-(4-溴-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(**6c**)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用对溴苯甲酰氯(**5c**)为原料, 乙酸乙酯为溶剂, 纯化方法是用石油醚乙酸乙酯(2:1, V:V)混合溶剂重结晶, 得到产物白色粉末状固体, 产率 70.9%, m.p. 133~135 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.51 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.81~1.94 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2.48 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.73 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 4.03~4.20 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 7.09~7.16 (m, 2H, ArH), 7.63~7.66 (m, 3H, ArH), 7.72 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H, ArH), 7.91 (s, 1H, NHCO); MS (EI)  $m/z$  (%): 431 (M<sup>+</sup>), 433 (M<sup>+</sup>+2), 390, 389, 357, 359, 248, 232, 206, 185 (100), 183 (100), 174, 155, 132, 104, 76.

2.8 2-[3-(4-氟-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(**6d**)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用对氟苯甲酰氯(**5d**)为原料, 乙酸乙酯为溶剂, 纯化用减压柱层析, 石油醚乙酸乙酯(10:1, V:V)洗脱, 得到产物白色粉末状固体, 产率 75.2%, m.p. 49~51 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.23 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.52 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.81~1.94 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2.51 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.73 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 4.03~4.20 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 7.07~7.26 (m, 3H, ArH), 7.34 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.50~7.58 (m, 1H, ArH), 8.12 (s, 1H, NHCO), 8.21~8.27 (m, 1H, ArH), 8.47~8.53 (s, 1H, ArH); MS (EI)  $m/z$  (%): 371 (M<sup>+</sup>, 100), 328, 298, 297, 248, 232, 174, 159, 123, 95.

2.9 2-[3-(4-羟基-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(**6e**)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用对羟基苯甲酰氯(**5e**)为原料, 乙酸乙酯为溶剂, 纯化用减压柱层析, 石油醚乙酸乙酯(10:1~3:1, V:V)梯度洗脱, 得到产物浅黄色液体, 产率 62.8%, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 0.93 (d,  $J=6.9$  Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 1.22 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1.51 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), 1.81~1.94 (m, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH), 2.48 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 3.73 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 4.01~4.18 (m, 2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 6.87 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H, ArH), 7.08~7.26 (m, 2H, ArH), 7.69~7.72 (m, 3H, ArH), 7.84 (s, 1H, NHCO); MS (EI)  $m/z$  (%): 369 (M<sup>+</sup>), 296, 249, 248, 232, 206 (100), 176, 133, 121, 93, 65.

## 2.10 2-[3-(4-甲氧基-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(6f)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用对甲氧基苯甲酰氯(**5f**)为原料, 乙酸乙酯为溶剂, 纯化方法是用石油醚乙酸乙酯(4:1, V:V)混合溶剂重结晶, 得到产物白色粉末状固体, 产率 74.3%, m.p. 99~100 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.22 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.51 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.81~1.94 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.49 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.73 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.01~4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.00 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, ArH), 7.06~7.14 (m, 2H, ArH), 7.67 (s, 1H, ArH), 7.83 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H, ArH), 7.96 (s, 1H, NHCO); MS (EI)  $m/z$  (%): 383 ( $\text{M}^+$ ), 248, 232, 206, 135 (100), 107, 77.

## 2.11 2-[3-(4-甲磺酰基-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(6g)制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用对甲磺酰基苯甲酰氯(**5g**)为原料, THF 为溶剂, 纯化方法是用乙酸乙酯石油醚(1:1, V:V)混合溶剂重结晶, 得到产物白色粉末状固体, 产率 63.1%, m.p. 136~137 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.51 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.81~1.94 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.49 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 3.73 (q,  $J=6.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.01~4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.13~7.20 (m, 2H, ArH), 7.78 (s, 1H, ArH), 7.96 (s, 1H, NHCO), 8.02~8.09 (m, 4H, ArH); MS (EI)  $m/z$  (%): 431 ( $\text{M}^+$ ), 388, 358, 357, 314, 302, 248, 203, 206, 183 (100), 174, 121, 104, 76.

## 2.12 2-[3-(4-胺磺酰基-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(6h)制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用对胺磺酰基苯甲酰氯(**5h**)为原料, THF 为溶剂, 纯化方法是用石油醚乙酸乙酯(4:5, V:V)混合溶剂重结晶, 得到产物白色粉末状固体, 产率 69.4%, m.p. 168~170 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.51 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.81~1.94 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.49 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.73 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.01~4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.96 (s, 2H,  $\text{NH}_2\text{SO}_2$ ), 7.12~7.18 (m, 2H, ArH), 7.72 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, NHCO), 7.99~8.07 (m, 4H, ArH); MS (EI)  $m/z$  (%): 432 ( $\text{M}^+$ ), 389, 358, 248, 335, 206, 184 (100), 174, 121, 104, 76.

## 2.13 2-[3-(3-氯-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(6i)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用间氯苯甲酰氯(**5i**)为原料, 乙酸乙酯为溶剂, 纯化用减压柱层析, 石油醚乙酸乙酯(10:1~5:1, V:V)梯度洗脱, 得到产物浅黄色液体, 产率 88.7%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.95 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.51 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.81~1.94 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.49 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.73 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.01~4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 7.13~7.16 (m, 2H, ArH), 7.42~7.47 (s, 1H, ArH), 7.53~7.55 (s, 1H, ArH), 7.69 (d,  $J=9.9$  Hz, 1H, ArH), 7.73 (s, 1H, NHCO), 7.88 (d,  $J=9.9$  Hz, 2H, ArH); MS (EI)  $m/z$  (%): 387 ( $\text{M}^+$ ), 344, 313, 248, 232, 206, 174, 139 (100), 111, 75.

## 2.14 2-[3-(3-羟基-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(6j)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用间羟基苯甲酰氯(**5j**)为原料, 乙酸乙酯为溶剂, 纯化用减压柱层析, 石油醚乙酸乙酯(20:1~4:1, V:V)梯度洗脱, 得到产物浅黄色液体, 产率 73.6%;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.92 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.23 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.51 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.81~1.94 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.46 (d,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.73 (q,  $J=6.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.01~4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 6.98~7.01 (m, 1H, ArH), 7.09~7.15 (m, 2H, ArH), 7.24~7.32 (m, 2H, ArH), 7.54 (s, 1H, NHCO), 7.82 (s, 2H, ArH); MS (EI)  $m/z$  (%): 369 ( $\text{M}^+$ ), 326, 296, 248, 232, 206, 174, 121 (100), 93, 65.

## 2.15 2-[3-(3,5-二叔丁基-4-羟基-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(6k)的制备

制备方法与 **6a** 类似, 改用 3,5-二叔丁基-4-羟基-苯甲酰氯(**5k**)为原料, THF 为溶剂, 纯化用减压柱层析, 石油醚乙酸乙酯(50:1~10:1, V:V)梯度洗脱, 得到产物白色固体, 产率 69.3%, m.p. 174~176 °C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.97 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.23 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.42~1.55 (m, 21H,  $2\times(\text{CH}_3)_3\text{C}+\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.81~1.94 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.50 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.73 (q,  $J=7.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.01~4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.63 (s, 1H, HO), 7.07~7.13 (m, 2H, ArH), 7.26 (s, 1H, ArH), 7.71 (s, 2H, ArH), 8.05 (s, 1H, NHCO); MS (EI)  $m/z$  (%): 481 ( $\text{M}^+$ ), 249, 233 (100), 217, 206, 58, 43.

## 2.16 2-[3-(3,5-二叔丁基-4-(3,5-二叔丁基-4-羟基-苯甲酰氧基)-苯甲酰胺基)-4-异丁基-苯基]-丙酸乙酯(**6l**)的制备

**6l** 是制备 **6k** 的过程中, 减压柱层析分离得到的副产物, 白色固体, 产率 15.4%, m.p. 189~191 °C,  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$ : 0.99 (d,  $J=6.3$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 1.35~1.60 (m, 39H,  $4 \times (\text{CH}_3)_3\text{C} + \text{CH}_3\text{CH}$ ), 1.81~1.94 (m, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2.53 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 3.73 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 4.01~4.19 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 5.81 (s, 1H, HO), 7.07~7.16 (m, 2H, ArH), 7.74 (s, 1H, ArH), 7.87 (s, 2H, ArH), 8.09 (s, 3H,  $2 \times \text{ArH} + \text{NHCO}$ ); MS (EI)  $m/z$  (%): 714 ( $\text{M}^+$ ), 234, 233 (100), 217.

## 2.17 2-(3-苯甲酰胺基-4-异丁基-苯基)-丙酸(**7a**)的制备

在 50 mL 的茄形瓶中加入 0.900 g (2.55 mmol) **6a**, 10 mL 95% 乙醇及 0.286 g (5.09 mmol) KOH 与 5 mL 水形成的溶液, 回流 3 h, 倾入 20 g 冰加 2 mL 浓盐酸的混合物中, 析出白色固体, 过滤水洗干燥得粗品 0.795 g, 用乙酸乙酯重结晶, 得到产物白色固体 0.654 g, m.p. 171~173 °C, 产率 79.0%.

化合物 **7b**~**7l** 的合成方法同化合物 **7a**.

## References

- 1 Xie, W. L.; Chipman, J. G.; Robertson, D. L.; Erikson, R. L.; Simmons, D. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1991**, *88*, 2692.
- 2 Chandrasekharan, N. V.; Dai, H.; Roos, K. L.; Evanson, N. K.; Tomsik, J.; Elton, T. S.; Simmons, D. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99*, 13926.
- 3 de Leval, X.; Delarge, J.; Somers, F.; de Tullio, P.; Henrotin, Y.; Pirotte, B.; Dogne, J. M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 1041.
- 4 Kalgutkar, A. S.; Marnett, A. B.; Crews, B. C.; Rimmel, R. P.; Marnett, L. J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2860.
- 5 Bayly, C. I.; Black, W. C.; Leger, S.; Ouimet, N.; Ouellet, M.; Percival, M. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 307.
- 6 Kalgutkar, A. S.; Crews, B. C.; Rowlinson, S. W.; Garner, C.; Seibert, K.; Marnett, L. J. *Science* **1998**, *280*, 1268.
- 7 Sorbera, L. A.; Castañer, J. L.; Bayés, M.; Silvestre, J. S. *Drugs Future* **2002**, *27*, 740.
- 8 Warner, T. D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I.; Bukasa, A.; Mitchell, J. A.; Vane, J. R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 7563.
- 9 Flower, R. J. *Nature Review Drug Discovery* **2003**, *2*, 179.
- 10 Banik, B. K.; Suhendra, M.; Banil, I.; Becker, F. F. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3745.

(A0409201 LU, Y. J.; LING, J.)