

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

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



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00804460.0

C07D213/30

C07D401/12

A61K 31/44

A61P 29/00

A61P 7/02

[45] 授权公告日 2005 年 11 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1225459C

[22] 申请日 2000.2.23 [21] 申请号 00804460.0

[30] 优先权

[32] 1999. 3. 2 [33] IT [31] MI99A000413

[86] 国际申请 PCT/EP2000/001454 2000.2.23

[87] 国际公布 WO2000/051988 英 2000.9.8

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.30

[71] 专利权人 尼科克斯公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 F·贝内迪尼 P·德尔索达托

审查员 田 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

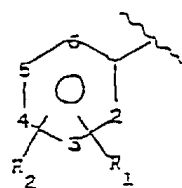
代理人 王景朝 姜建成

权利要求书 4 页 说明书 38 页

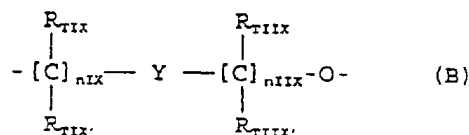
[54] 发明名称 具有抗炎、止痛和抗血栓形成活性的  
硝基氧基衍生物

[57] 摘要

用作具有抗炎、止痛和抗血栓形成活性的药物的通式  $A-X_1-N(O)_z$  的化合物的无机或有机盐, 其中 A 是  $R(COX_u)_t$ , 其中 t 为 0 或 1; u 为 0 或 1 及 X 为 O, NH,  $NR_{1c}$  且其中  $R_{1c}$  为  $C_1-C_{10}$  烷基; R 是, 例如, (Ia), 其中  $R_1$  是乙酰氧基, 优选在 -CO- 邻位, 和  $R_2$  是氢或乙酰基水杨基水杨酸衍生物; 和  $X_1$  是式 (B), Y 是含有至少一个成盐的氮原子的环。



Ia)



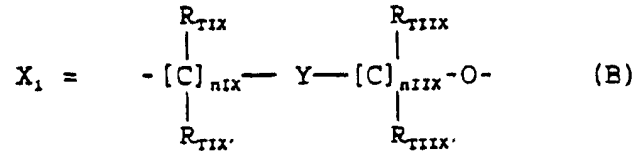
ISSN 1008-4274

1. 通式  $A-X_1-N(O)_2$  的化合物的可药用有机或无机盐, 其中:

$A=R(COX_u)_t$ , 且其中  $t$  是 1;  $u$  是 1;

$X=O, NH,$

5



10

其中:

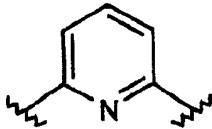
$nIX$  是 0 和 3 之间的整数;

$nIIX$  是 1 和 3 之间的整数;

$R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIIX}, R_{TIIIX'}$ , 相同或各自不同, 为 H 或直链或支链的  $C_1-C_4$

15 烷基;

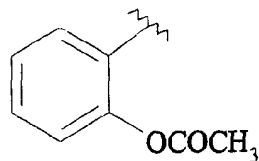
$Y$  是在 2 位和 6 位上取代的下式吡啶基:



$R$  选自下列基团:

组 I)

20 Ia)

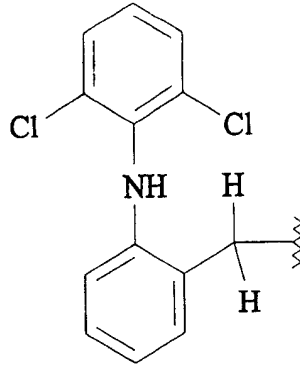


25 其中,  $X=O$ ,  $R(COO)$  是乙酰基水杨酸残基;

## 组 II)

IIa)

5

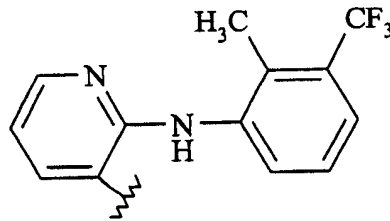


10

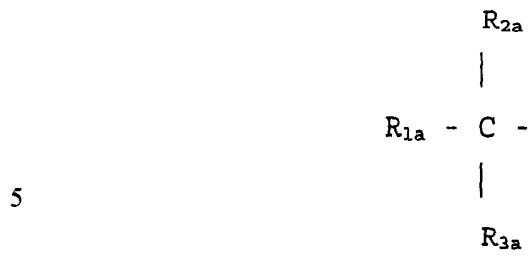
其中,  $x=0$ , R(COO)是双氯芬酸的残基;

IIb)

15

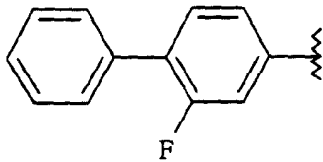


20 其中,  $X=0$ , R(COO)是氟尼辛残基,  
组 III)R 是



其中:

10  $R_{2a}$  和  $R_{3a}$  是 H 或  $C_1-C_4$  烷基  
 $R_{1a}$  选自



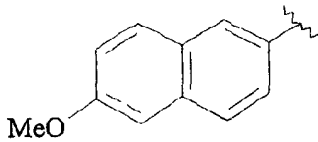
(IX)

15 - 当  $R_{1a}$  如式 (IX) 所定义,  $R_{3a}=H$ ,  $R_{2a}=CH_3$  和  $X=O$  时,  $R(COO)$  是氟比洛芬的残基;  
 在组 IV) 中,  $R$  是



其中:

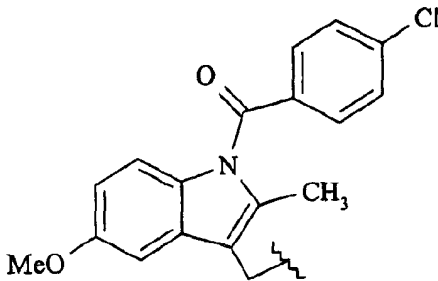
25  $R_{IVd}$  和  $R_{IVd1}$  至少一个是 H, 另一个是  $C_1-C_4$  烷基;  
 $R_{IV}$  具有下列含义:



(IIB)

其中:

- 5 当  $R_{IV}$  如式 (IIB) 所定义,  $R_{IVD}=H$ ,  $R_{IVd1}=CH_3$  和  $X=0$  时,  $R(COO)$  是萘普生残基,  
组 V) R 是



(IVC)

- 10 当 R 是式 (IVC),  $X=0$  时,  $R(COO)$  是吲哚美辛残基。
2. 权利要求 1 的盐, 其中在  $X_1$  的式 (B) 中  $n_{IX}$  和  $n_{IIX}$  是等于 1 的整数且  $R_{TIX}$ ,  $R_{TIX'}$ ,  $R_{TIIX}$ ,  $R_{TIIX'}$  为 H。
3. 权利要求 1 的盐, 其中用于制备有机盐的有机酸选自: 草酸, 酒石酸, 马来酸, 琥珀酸, 柠檬酸, 而用于制备无机盐的无机酸选自: 硝酸, 盐酸, 硫酸, 磷酸。
- 15 4. 权利要求 1-3 之任一盐用于制备具有抗炎活性的药物的应用。
5. 含有权利要求 1-3 之任一盐作为活性成分的用于口服和非肠道给药的药物制剂。

## 具有抗炎、止痛和抗血栓形成活性的硝基氧基衍生物

### 技术领域

本发明涉及具有抗炎、止痛和抗血栓形成活性的新产物。

5 本发明特别涉及环氧酶(COX)抑制剂。

### 背景技术

据知 NSAIDs(非甾类抗炎药), 也称为 FANS(非甾类抗炎药)的抗炎和抗血栓形成效果, 但尤其是其耐受性, 似乎受到其在发炎部位和健康组织中对环氧酶(COX)抑制活性很大的影响。参见, 例如 FASEB  
10 Jouranl 1, 89, 1987; Bioch. Biophys. Acta 1083, 1, 1991。上述产品的弊端是有毒, 如已描述在 USP 5, 861, 426 中。

所述专利描述的硝基衍生物化合物, 也是已知的, 具有高效的环氧酶抑制作用和低的毒性。然而这些化合物也显示出一些与分子本身的化学-物理和结构特征有关联的弊端, 这些化合物具有高亲脂性,  
15 因此在水中的溶解性很差。众所周知, 溶解过程对于吸附和与效应物的相互作用来说是决定性的。通常, 低的溶解性带来可变的和无法预料的效果, 因此很难确定一个准确的剂量。实际上, 为了控制上述变化性必须服用高剂量。其弊端是有副作用发生率较高的危险。与所述专利申请的硝基衍生物的低溶解性有关联的另一个缺点是它们很难  
20 配制。众所周知, 分子在水中的溶解度是影响药物动力学和药效学过程最重要的特性之一。例如对于非肠道给药, 尤其是静脉给药, 药物必须配制成溶液。当对于静脉给药不令人满意时, 为了增加溶解度, 因此选择合适的溶剂和/或赋形剂是很重要的, 例如, 在后者中, 可提到表面活性剂等。从毒理学的观点来看, 这会带来与赋形剂耐受性  
25 相关联的缺陷; 此外还有其它缺陷, 例如静脉给药制剂中, 众所周知, 必须不能引起溶血或与血液成分不相容性。此外众所周知还必须注意表面活性剂和非极性溶剂可能是刺激性的。参见, 例如 J. Pharm. Science 72, 1014, 1983。

### 发明内容

30 申请人进行的实验, 其中应用了 0.1%的 Tween 80 和 1%的二甲基亚砜悬浮专利申请 WO 95/30641 中描述的抗炎化合物的硝基氧基(nitroxy)衍生物, 表明这些物质对胃粘膜有刺激性。

已出人意料地发现，不同于现有技术的上述化合物的本发明衍生物可溶解得到溶液或混悬液而不需使用在药学技术中常用的物质，并且保持或甚至提高了现有技术硝基氧基衍生物的活性。本发明化合物的另一个优点是能够避免向制剂中加入如上述的、引起或可能诱导刺激作用的赋形剂。

本发明所述的抗炎产物具有高的环氧酶抑制活性和低毒性及优良的药物动力学响应，此外还具有较好的全身吸收度。

这非常令人吃惊和出乎意料，因为影响 FANS 抗炎和抗血栓形成效果的因素取决于许多参数，不可能事先预知药物动力学，例如吸收的产物成分，药效学活性，毒性和 COX 抑制特性及尤其是不能进行假想来预测或限制响应的变化性。

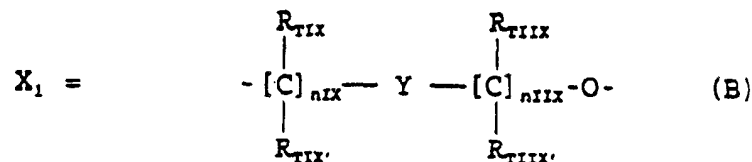
具体实施方式

本发明的目的是用作为药物、尤其是作为抗炎和抗血栓形成剂的通式 A-X<sub>1</sub>-N(O)<sub>z</sub> 的化合物或其无机或有机盐，其中：

z 是整数且是 1 或 2，优选 2；

A=R(COXu)<sub>t</sub> 且其中 t 是整数 0 或 1； u 是 0 或 1；

X=O, NH, NR<sub>1c</sub> 其中 R<sub>1c</sub> 是直链或支链的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基；



其中：

nIX 是 0-3 之间的整数，优选 1；

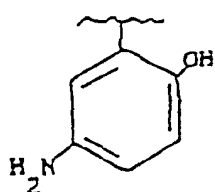
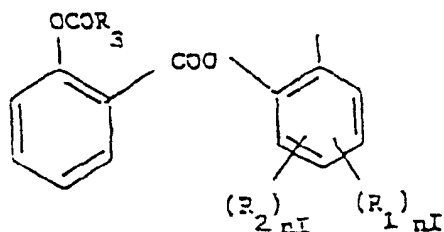
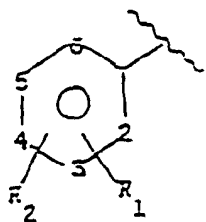
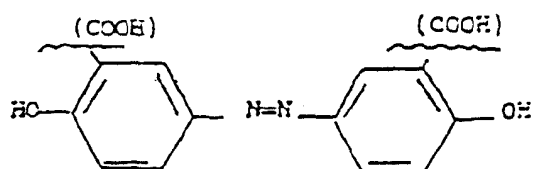
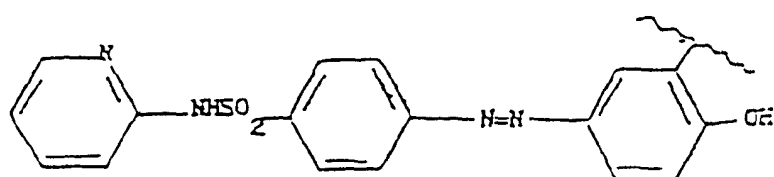
nIIX 是 1-3 之间的整数，优选 1；

R<sub>TIX</sub>, R<sub>TIX'</sub>, R<sub>TIIIX</sub>, R<sub>TIIIX'</sub>, 相同或相互不同，为 H 或直链或支链的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；优选 R<sub>TIX</sub>, R<sub>TIX'</sub>, R<sub>TIIIX</sub>, R<sub>TIIIX'</sub> 为 H；

Y 是含有至少一个成盐的氮原子的环；优选 Y 为杂环，饱和或不饱和的或芳香的，含有优选 5 或 6 个原子且含有至少一个或两个氮原子，优选一或两个氮原子；

R 选自下列基团：

组 I) 其中 t=1 和 u=1

IC<sub>1</sub>)IC<sub>2</sub>)IC<sub>3</sub>)

其中:

$R_1$  是  $OCOR_3$ ; 其中  $R_3$  是甲基, 乙基或直链或支链的  $C_3-C_5$  烷基, 或具有含 5 或 6 个原子的单环的杂环残基, 它们可以是芳族的、部分或

全部氢化的，含有一个或多个独立选自 O, N 和 S 的杂原子；

$R_2$  是氢，羟基，卤素，直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_4$  烷基，直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_4$  烷氧基，直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_4$  全氟烷基，例如三氟甲基；硝基，氨基，单-或二- ( $C_{1-4}$ ) 烷基氨基；

$nI$  是整数 0 或 1；

优选在式 Ia) 化合物中 X 为 O 或 NH,  $R_1$  是乙酰氧基，优选在 -CO- 的邻位,  $R_2$  是氢，在  $X_1$  中  $R_{TIX}=R_{TIX'}=R_{TIIIX}=R_{TIIIX'}=H$ ,  $n_{IX}=n_{IIX}=1$  且 Y 是有 6 个原子的芳香环，包含一个氮原子，该芳香环在 2 和 6 位有两个自由价。

优选在式 Ib) 化合物中  $R_3=CH_3$ ,  $nI=0$ , X 为 O,  $X_1$  如上对 Ia) 所定义；此时 Ib) 是乙酰基水杨基水杨酸的残基。

式 Ic<sub>1</sub>) 的化合物 Ic) 是 5-氨基水杨酸衍生物 (5-氨基-2-羟基苯甲酸)，例如 mesalamine, 此时价被 -COOH 饱和。

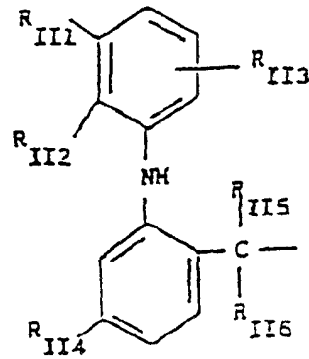
在式 Ic<sub>2</sub>) 的化合物中，为得到本发明化合物至少两个羧基之一发生反应。当两个羧基都反应时，得到双功能化合物。当两个价都被 -COOH 饱和时，得到称为奥沙拉秦的化合物。当两个价之一被 -CONHCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH 而不是 -COOH 饱和时，化合物称为巴柳氮，其中在同一个芳环的邻位上的 -OH 被 H 取代。

当自由价被 -COOH 饱和时，式 IC<sub>3</sub>) 化合物被称为 sulphalazine: 2-羟基-5-[(2-吡啶基氨基)磺酰基]苯基]偶氮]苯甲酸。

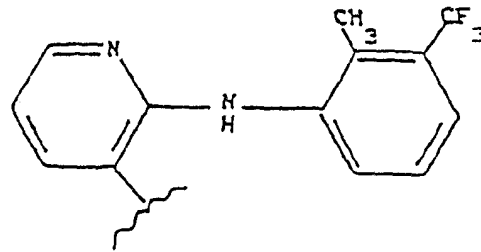
优选的 Ic) 化合物具有  $X=O$  和  $u=1$ ；

组 II) 其中  $t=1$ ,  $u=1$

IIa)



IIb)



其中:

$R_{II5}$  是 H, 直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_3$  烷基;

5  $R_{II6}$  与  $R_{II5}$  有相同的含义, 或当  $R_{II5}$  是 H 时, 它可以是苄基;

$R_{III1}$ ,  $R_{III2}$  和  $R_{III3}$  可独立为氢, 直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_6$  烷基或直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_6$  烷氧基, 或 Cl, F, Br;

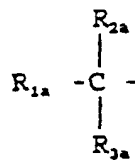
$R_{II4}$  是  $R_{III1}$  或溴;

10 其中  $R_{III1}$ ,  $R_{II4}$  是氢和  $R_{III2}$  和  $R_{III3}$  是氯并在 NH 邻位上的化合物是优选的;

$R_{II5}$  和  $R_{II6}$  是 H, X 是 O, 及  $X_1$  如对式 Ia) 化合物所定义;

IIb) 是 2-[[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]氨基]-3-吡啶羧酸的残基且当有  $-COOH$  时, 化合物被称为氟尼辛;

组 III) 其中  $t=1$ ,  $u=1$  和 R 是



其中：

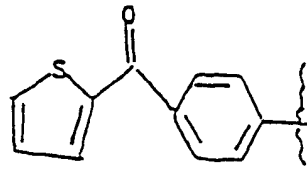
$R_{2a}$  和  $R_{3a}$  是 H，直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_{12}$  烷基或烯丙基，条件是当二者之一为烯丙基时，另一为 H；优选  $R_{2a}$  是 H， $C_1-C_4$  烷基， $R_{3a}$  是 H；

5  $R_{1a}$  选自

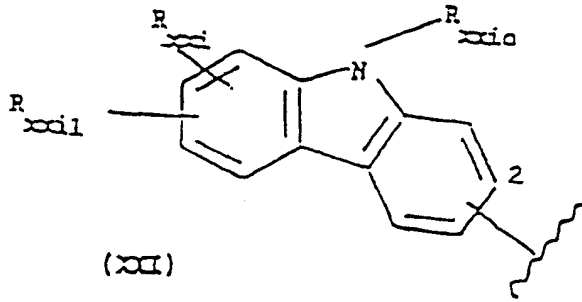
10

（  
接  
下  
页  
）

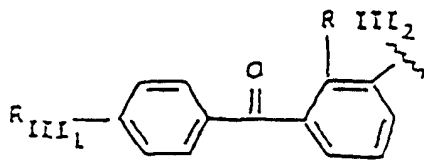
15



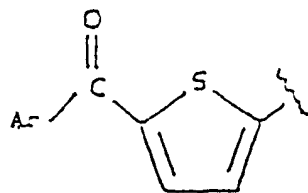
(II)



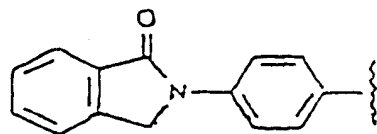
(XII)



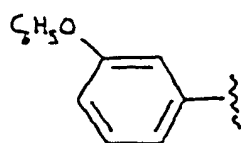
(IV)



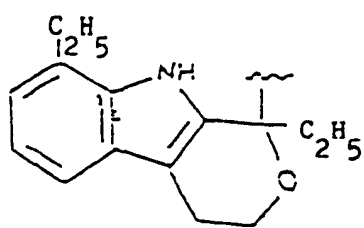
(XXXV)



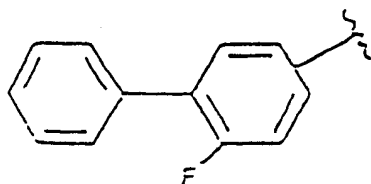
(VI)



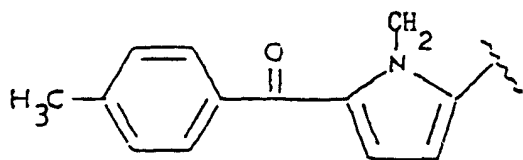
(VII)



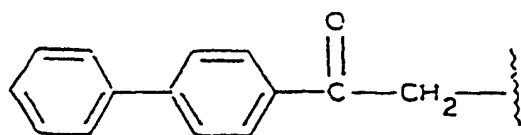
(VIII)



(IX)

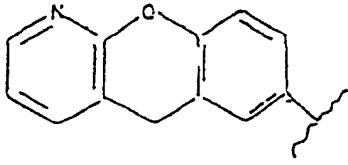


(X)

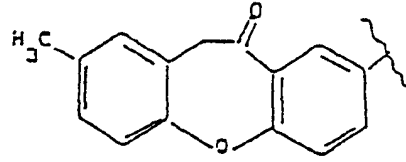


(III)

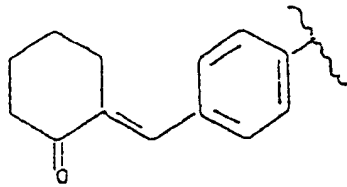
IIID) R<sub>1a</sub> 对应下列式子:



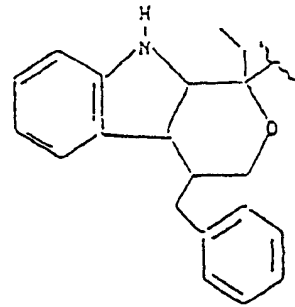
(IIa)



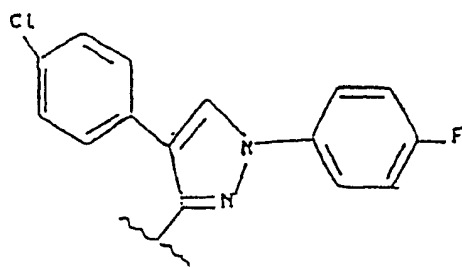
(xxx)



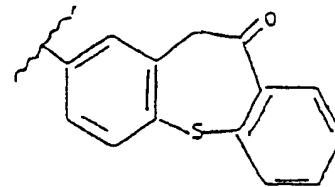
(xxxI)



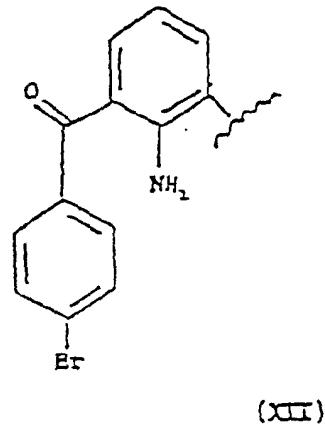
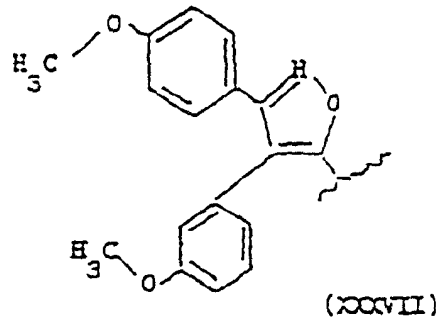
(xxxII)



(xxxIII)



(xxxVI)



其中含义如下:

5 当  $R_{1a}$  为如式 (IV) 中所定义的酮洛芬残基时:

$R_{III1}$  是 H;

$R_{III2}$  是 H, 羟基;

优选的化合物是其中  $R_{III1}$  和  $R_{III2}$  是 H,  $R_{3a}$  是 H, 且  $R_{2a}$  是甲基,  $X=O$  的化合物;

10 当  $R_{1a}$  为如式 (XXI) 中所定义的卡洛芬残基时:

$R_{xx10}$  是 H, 直链或如果可能的话支链的含 1-6 个碳原子的烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基羰基, 其键连有  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  羧基烷基,  $C_1-C_6$  链烷酰基, 其任选取代有卤素, 苄基或卤代苄基, 苯甲酰基或卤代苯甲酰基;

15  $R_{xx1}$  是 H, 卤素, 羟基, CN, 任选地含有 OH 的  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基, 乙酰基, 苄基氧基,  $SR_{xx12}$ , 其中  $R_{xx12}$  是  $C_1-C_6$  烷基;  $C_1-C_3$

全氟烷基；含有 OH 的  $C_1-C_6$  羧基烷基， $NO_2$ ，氨基；氨磺酰，具有  $C_1-C_6$  烷基的二烷基氨磺酰，或具有  $C_1-C_3$  烷基的二氟烷基氨磺酰；

5  $R_{xxi1}$  是卤素，CN，含有一或多个羟基的  $C_1-C_6$  烷基， $C_1-C_6$  烷氧基，乙酰基，乙酰氨基，苄基氧基，如上述定义的  $SR_{III3}$ ， $C_1-C_3$  全氟烷基，羟基， $C_1-C_6$  羧基烷基， $NO_2$ ，氨基，单-或二- $C_1-C_6$  烷基氨基；氨磺酰，二- $C_1-C_6$  烷基氨磺酰，或如上定义的二-氟烷基氨磺酰；或  $R_{xxi}$  与  $R_{xxi1}$  共同是  $C_1-C_6$  亚烷基二氧基；

10 优选这样的化合物，其中  $R_{xxi0}$  是 H，连接桥在 2 位， $R_{xxi}$  是氮， $R_{xxi1}$  是氟并且在氮的对位；

$R_{3a}$  是 H， $R_{2a}$  是甲基和 X 是 O；

当  $R_{1a}$  是如式 (XXXV) 中定义的噻洛芬酸的残基时：

15 Ar 是苯基，任选地被卤素、链烷酰基和  $C_1-C_6$  烷氧基单-或多取代的羟基苯基， $C_1-C_6$  三烷基，优选  $C_1-C_3$  三烷基，环戊基，环己基，环庚基，噻吩基，任选地包含 OH 的咪喃基，吡啶基；

优选的式 (XXXV) 化合物是其中 Ar 为苯基， $R_{3a}$  是 H， $R_{2a}$  是甲基和 X 是 O 的那些化合物；

20 当  $R_{1a}$  为如式 (II) 中定义舒洛芬的残基时，其中已示出优选者，其中  $R_{3a}$  是 H， $R_{2a}$  是甲基和 X=O，如 USP 4035376 中所述和得到的，在此引入作为参考；

当  $R_{1a}$  如式 (VI) 中所定义时，R 是吲哚洛芬的残基，此时  $R_{2a}$ =H 和  $R_{3a}$ =CH<sub>3</sub>；吲哚布芬的残基，此时  $R_{2a}$  是 H 和  $R_{3a}$ =C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>；X=O，如 USP 3997669 中所述和得到的，在此引入作为参考；

25 当  $R_{1a}$  如式 (VIII) 中所定义时，R 是依托度酸的残基，此时  $R_{2a}$ = $R_{3a}$ =H 和 X=O，如 USP 3843681 中所述和得到的，在此引入作为参考；

当  $R_{1a}$  如式 (VII) 所定义时，R 是非诺芬的残基，此时  $R_{3a}$ =H， $R_{2a}$ =CH<sub>3</sub> 和 X=O，如 USP 3600437 中所述和得到的，在此引入作为参考；

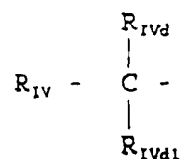
当  $R_{1a}$  如式 (III) 所定义时，R 是芬布芬的残基，此时  $R_{2a}$ = $R_{3a}$ =H 和 X=O，如 USP 3784701 中所述和得到的，在此引入作为参考；

30 当  $R_{1a}$  如式 (IX) 所定义时，R 是氟比洛芬的残基，此时  $R_{3a}$ =H， $R_{2a}$ =CH<sub>3</sub>，X=O；

当  $R_{1a}$  如式 (X) 所定义时, R 是托美丁的残基, 此时  $R_{2a}=R_{3a}=H$ ,  $X=O$ , 如 FR1574570 中所述和得到的, 在此引入作为参考。

在组 IIID) 中  $R_{1a}$  对应于下列式子:

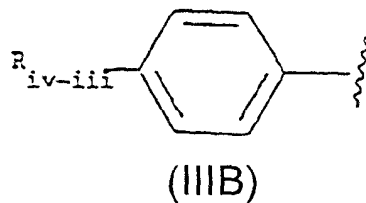
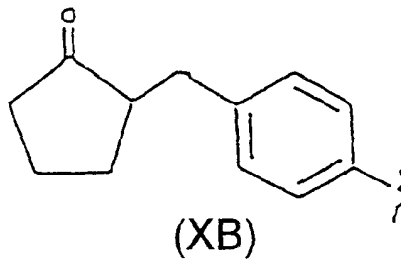
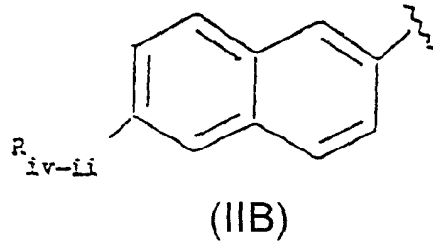
- 5 - IIIa), 当  $R_{2a}=H$  和  $R_{3a}=CH_3$  时得到普拉洛芬的残基:  $\alpha$ -甲基-5H-[1]苯并吡喃并-[2,3-b]吡啶-7-乙酸; 在优选的化合物中  $R_{2a}=H$ ,  $R_{3a}=CH_3$ ,  $u=1$  和  $X=O$ ;
  - (XXX), 当  $R_{2a}=H$  和  $R_{3a}=CH_3$  时得到柏莫洛芬的残基: 二苯并[b, f]奥昔平-2-乙酸; 在优选的化合物中  $R_{2a}=H$ ,  $R_{3a}=CH_3$ ,  $u=1$  和  $X=O$ 。
  - 10 - (XXXI), 当  $R_{2a}=H$  和  $R_{3a}=CH_3$  时, R 是化合物 CS-670 即 2-[4-(2-氧代-1-亚环己基甲基)苯基]丙酸的基团; 优选的化合物中  $R_{2a}=H$ ,  $R_{3a}=CH_3$ ,  $u=1$  和  $X=O$ ;
  - (XXXII), 当  $R_{2a}=R_{3a}=H$  时得到培美酸残基; 优选的化合物中  $R_{2a}=R_{3a}=H$ ,  $u=1$  和  $X=O$ ;
  - 15 - (XXXIII), 当  $R_{2a}=R_{3a}=H$  时得到吡拉唑酸残基: 4-(4-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-3-吡唑酸的衍生物; 优选的化合物中  $R_{2a}=R_{3a}=H$ ,  $u=1$  和  $X=O$ 。
  - (XXXVI), 当  $R_{2a}=H$ ,  $R_{3a}=CH_3$  时得到扎托洛酚残基; 当残基被羟基或氨基饱和, 或被羧基官能团饱和时, 化合物被称为 dibenzothiepin 衍生物; 在优选的化合物中  $R_{2a}=H$ ,  $R_{3a}=CH_3$ ,  $u=1$  和  $X=O$ 。
  - 20 - (XXXVII), 当  $R_{2a}=R_{3a}=H$  时得到莫苯唑酸残基: 3,4-二(对甲氧基苯基)异噁唑-5-乙酸, 此时残基是  $CH_2-COOH$ ; 在优选的化合物中  $R_{2a}=R_{3a}=H$ ,  $t=1$  和  $X=O$ ;
  - 25 - (XII), 当  $R_{2a}=R_{3a}=H$  时得到溴酚酸残基: 2-氨基-3-(4-溴苯甲酰基)苯乙酸; 优选的化合物中  $u=1$ ,  $t=1$ ,  $X=O$ ,  $R_{2a}=R_{3a}=H$ ; 或  $t=0$ ;
- 在组 IV) 中, 其中  $t=1$ ,  $u=1$ , R 是



其中:

$R_{IVd}$  和  $R_{IVd1}$  至少一个是 H, 另一个是直链的或如果可能的话支链的  $C_1$ - $C_6$  烷基, 优选  $C_1$  和  $C_2$ , 或烷基具有 1-6 个 C 原子的二氟烷基,  $C_1$  是优选的, 或  $R_{IVd}$  和  $R_{IVd1}$  共同形成亚甲基;

5  $R_{IV}$  具有下列含义:



其中组 IV) 化合物具有下列含义: 在式 (IIB) 中

$R_{iv-ii}$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_3$ - $C_7$  环烷基,  $C_1$ - $C_7$  烷氧基甲基,  $C_1$ - $C_3$  三氟烷基, 乙烯基, 乙炔基, 卤素,  $C_1$ - $C_6$  烷氧基, 具有  $C_1$ - $C_7$  烷基的二氟烷氧基,  $C_1$ - $C_7$  烷氧基甲基氧基, 含有  $C_1$ - $C_7$  烷基的烷硫基甲基氧基, 具有  $C_1$ - $C_7$  烷基的烷基甲硫基, 氟基, 二氟甲硫基, 苯基-或苯基烷基, 其被  $C_1$ - $C_8$  烷基取代; 优选  $R_{iv-ii}$  是  $CH_3O-$ ,  $R_{IVd}$  是 H 和  $R_{IVd1}$  是  $CH_3$ , 并被称为萘普生残基;

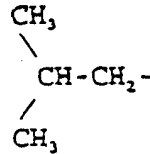
$X=O$  和  $X_1$  是如对式 Ia) 所定义;

15 在式 (XB) 中, 其中示出了洛索洛酚残基, 被描述在 USP 4161538 中, 优选的化合物是其中  $R_{IVd}$  是 H 和  $R_{IVd1}$  是  $CH_3$ ,  $X=O$  和  $X_1$  如对式 Ia) 所定义的化合物;

在式 (IIIB) 中:

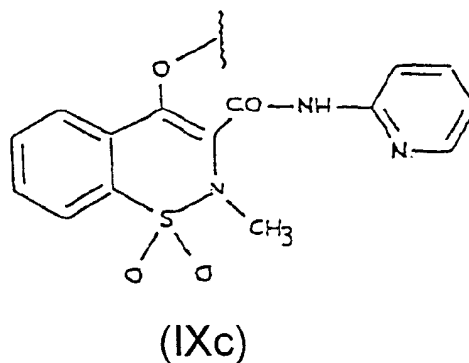
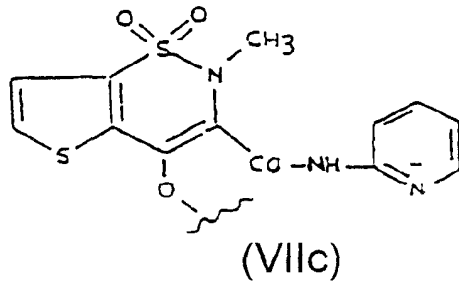
$R_{IV-III}$  是  $C_2-C_5$  烷基, 如果可能的话任选地支链的,  $C_2$  和  $C_3$  烷氧基, 烯丙基氧基, 苯氧基, 苯硫基, 具有 5-7 个 C 原子的环烷基, 其任选地在 1 位被  $C_1-C_2$  烷基取代;

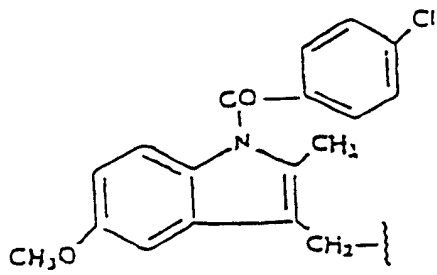
5 其中  $R_{IV-III}$  是



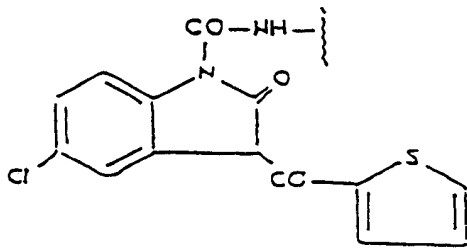
和  $R_{IVd}=H$ ,  $R_{IVd1}$  是  $\text{CH}_3$  的化合物是优选的, 化合物被称为布洛芬残基;  $X=O$  和  $X_1$  如式 Ia) 所定义;

10 组 V)

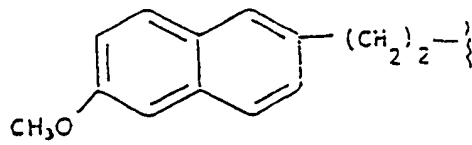




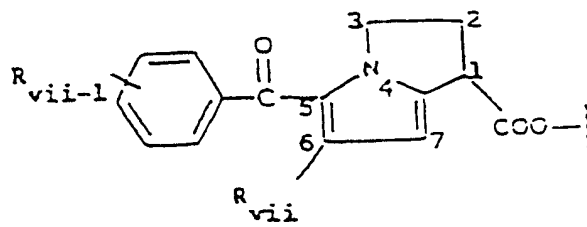
(IVc)



(V)

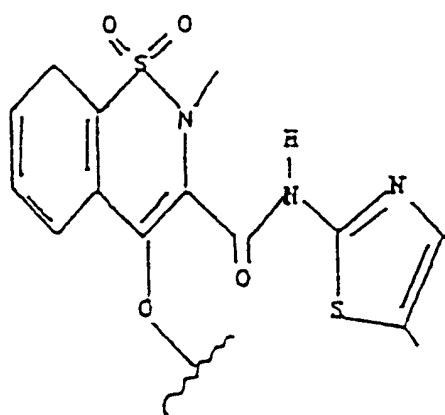


(IIIc)

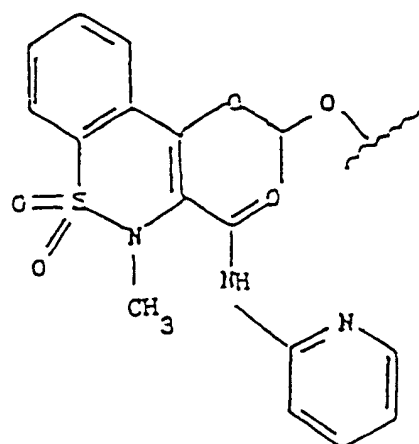


(IIc)

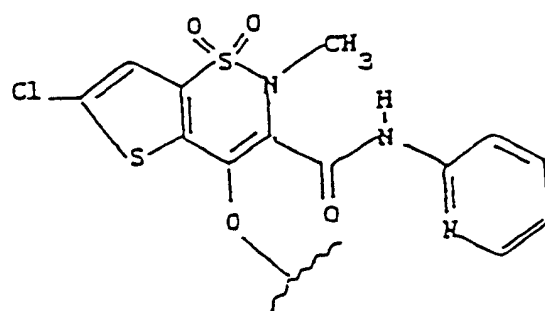
## 组 VE)



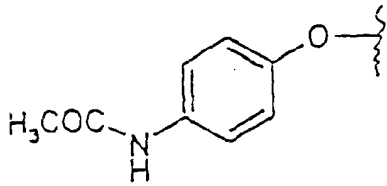
(Xc)



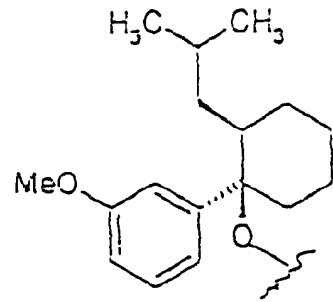
(XI)



(XIII)



(XXX)



(XXXI)

在组 V) 中, 化合物具有下列含义:

当 R 是式 (IIc) 时,

- 5  $R_{vii}$  是 H 或直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_4$  烷基;  
 $R_{vii-1}$  是  $R_{vii}$ , 或直链或如果可能的话支链的  $C_1-C_4$  烷氧基; Cl, F, Br;  $R_{vii-1}$  的位置是邻位, 间位, 或对位;  
 已知的酮洛酸残基是优选的, 其中  $R_{vii}$  和  $R_{vii-1}$  是 H, 和  $A=R$  (A 是式  $A-X_1-NO_2$  的基团) 及  $t=0$ ;

- 10 当 R 是式 (V) 时,

其中已知的替尼达普的残基已被提及, 如 USP 4556672 中所述和得到的, 在此引入作为参考;

在这些式 (V) 化合物中  $A=R$  和  $t=0$ ,

当 R 是式 (VIIc) 时,

- 15 其中已知的替诺昔康的残基已被提及, A 是 RCO,  $t=1$ ,  $u=0$  或 A 是 R 和  $t=0$ , 如 DE 2537070 中所述和得到的, 在此引入作为参考;

当 R 是式 (IXc) 时,

- 20 其中  $A=R$  和  $t=0$ , 或  $A=RCO$  且  $t=1$  和  $u=0$ , 已知的吡罗昔康的残基已被表示出, 如 USP 3591584 中所述和得到的, 在此引入作为参考;

当 R 是式 (IIIc) 时

其中  $A=RCOO$ ,  $t=1$  和  $u=0$  或 1; 或  $t=0$  和  $A=R$ , 其中

已知的萘丁美酮的残基已被表示出，如 USP 4061779 中所述和得到的，在此引入作为参考；

当 R 是式 (IVc) 时

其中  $A=RCOO$ ， $t=1$  和  $u=1$ ，

5 其中吲哚美辛残基已被表示出，如 USP 3161654 中所述和得到的，在此引入作为参考；

当 R 是式 (Xc) 时，残基 X 被称为美洛昔康；

优选的化合物是那些其中  $A=RCO$ ， $t=1$  和  $u=0$  的化合物；

当 R 是式 (XI) 时，残基被称为安吡昔康，此时端基是  $-CH(CH_3)OCOC_2H_5$ ；

10 优选的化合物具有  $A=RCO$ ， $t=1$  和  $u=0$ ；

当 R 是式 (XIII) 和价被 H 饱和时，残基衍生自氯诺昔康；优选的化合物具有  $A=RCO$ ， $t=1$  和  $u=0$ ；

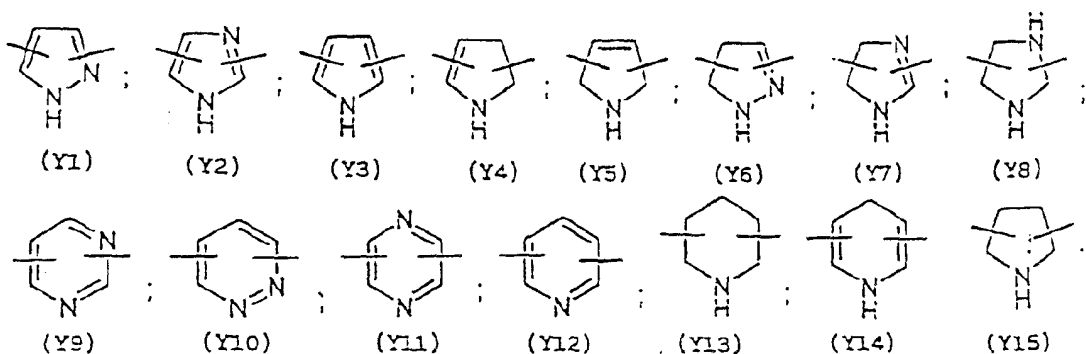
当 R 是式 (XXXX) 和价被 H 饱和时

15 得到被称为对乙酰基酚的化合物，如 USP 2998450 中所述和得到的，在此引入作为参考；

当 R 是式 (XXXXI) 和价被 H 饱和时

得到被称为是曲马朵的化合物，如 USP 3652589 中所述和得到的；用相应于式 (XXXX) 和 (XXXXI) 的基团可得到的本发明优选化合物具有  $A=RCO$ ， $t=1$  和  $u=0$ 。

20 在上述  $X_i$  式中的 Y 在环中含有一个或两个氮原子，且优选选自下列基团：



25 优选的 Y 是在 2 和 6 位被取代的 Y12(吡啶基)。键也可以在非对称位置，例如 Y12(吡啶基)也可在位置 2 和 3 被取代；Y1(吡唑基)可

以是 3,5-二取代的。

X<sub>1</sub> 前体, 其中氧自由价被 H 饱和且末端碳的自由价被羧基或羟基饱和, 是市售可得到的产品或用现有技术已知的方法得到。

5 含有类型 Ia) 的组 I) 的 R 的化合物被描述在专利 W092/01668 中, 其中也描述了制备方法。该专利在此引入作为参考。类型 Ib) 化合物例如利用 Merck Index, 第 XI 版, 1989, 16 页, No.95 所示的用于乙酰基水杨基水杨酸残基的方法制备。式 Ib) 化合物的变体可利用专利 W092/01668 中提到的方法得到。

10 Ic<sub>1</sub>) 类的化合物 Ic), 其中的基团是被称为 mesalamine 的 5-氨基水杨酸衍生物 (5-氨基-2-羟基苯甲酸), 当起始基团含有 -COOH 时, 用 Zn 粉和 HCl 还原间硝基苯甲酸 (参见 H. Weil et al., Ber. 55B, 2664(1922)), 或用电解还原的方法: Le Guyader, Peltier, Compt. Rend. 253, 2544(1961) 制备。这些文献在此引入作为参考。

15 起始基团 Ic<sub>2</sub>), 当它含有 -COOH 时, 被称为奥沙拉秦: 3,3'-氮杂双(6-羟基苯甲酸); 按照 EP 36,636 或 USP 4,528,367 制备, 在此皆引入作为参考。

按照 USP 2,396,145 制备 Ic<sub>3</sub>) 化合物, 在此引入作为参考。

与 Ic<sub>1</sub>), Ic<sub>2</sub>) 和 Ic<sub>3</sub>) 等价的化合物含有上述参考文献中所述的取代基。

20 其中 R 是组 II) 基团的化合物被描述在专利 WO 94/04484 和 USP 3,558,690 中, 其中也描述了制备方法。这些专利在此引入作为参考。

起始化合物 IIb), 当价被 -COOH 饱和时 (氟尼辛), 按照 USP 3337570 和 USP 3689653 制得, 在此皆引入作为参考。含有上述专利中所述的取代基的化合物等价于氟尼辛。

25 其中 R 是组 III) 基团的化合物被描述并用下述专利所述的方法制得: 专利申请 PCT/EP/93 03193; 对于式 (IV) 化合物也参见 USP 3,641,127; 对于式 (XXI) 化合物也参见 USP 3896145; 对于式 (IX) 化合物氟比洛芬的残基也参见 USP 3755427; 对于式 (II) 化合物也参见 USP 4035376; 对于式 (VI) 化合物也参见 USP 3997669; 对于式 (VIII) 30 化合物也参见 USP 3843681; 对于式 (VII) 化合物也参见 USP 3600437; 对于式 (III) 化合物也参见 USP 3784701。所有上述专利在此引入作为参考。

制备 IIID) 类化合物的方法如下:

残基 IIIa) 是按照 USP 3931205, 通过制备酸化合物而制得的, 价被  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  饱和。含有该专利所述的取代基的化合物等价于普拉洛芬。残基 (XXX) 是通过含有  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  基的化合物 (柏莫洛芬) 按照 USP 4238620 而制得的, 该专利在此引入作为参考。其它等效的产物被描述在上述专利中。

残基 (XXXI) 是从相应的  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  酸开始按照 USP 4254274 而制得。等效的化合物被描述在该专利中。

当价被  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  饱和时, 残基 (XXXII) 是按照 EP 238, 226 制得的, 该专利在此引入作为参考。等效的产物作为取代的 1, 3, 4, 9-四氢吡喃并 [3, 4-b] 吡啶-1-乙酸在上述专利中有报导。

残基 (XXXIII) 是用吡拉唑酸制备的并且价被  $-\text{CH}_2-\text{COOH}$  饱和, 如 EP 54, 812 所述, 该专利在此引入作为参考。等效的产物被描述在该专利中。

残基 (XXXVI) 是按照 UK 2, 035, 311 制备的, 该专利在此引入作为参考, 从扎托洛酚开始并具有  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$  端基。等效产物被描述在该专利中。

残基 (XXXVII) 是从莫苯唑酸开始制得的并按照 EP 26, 928 制备。等效的产物被描述在该专利中。

其中 R 是组 IV) 基团的化合物被描述在英国专利申请 2, 283, 238 中, 其中也指出了制备方法; 该专利在此引入作为参考。

在组 IV) 中, 化合物也可制得: 对于式 (II) 化合物按照 USP 3, 904, 682; 对于式 (X) 化合物按照 USP 4, 161, 538, 对于式 (III) 化合物按照 USP 3, 228, 831。这些专利在此引入作为参考。

在组 V) 中, 化合物也可制得: 对于式 (II) 化合物按照 USP 4, 089, 969, 该专利在此引入作为参考; 式 (V) 化合物可按照 USP 4, 556, 672 制得, 该专利在此引入作为参考。

残基 (X) 按照德国专利 2, 756, 113 制得。等效产物被描述在该专利中。

残基 (XI) 按照 EP 147, 177 制得, 从含有  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOC}_2\text{H}_5$  端基的安吡昔康开始。等效产物被描述在该专利中。

残基 (XII) 按照 J. Med. Chem., Vol. 27 n. 11, Nov. 1984, Walsh

et al, "Antiinflammatory Agents. 3. 2-氨基-3-苯甲酰基苯基乙酸及类似物的合成和药理评价"制得, 等效产物被描述在该文献中。

残基(XIII)的制备开始于氯诺昔康, 其中价被H饱和。该残基按照GB 2,003,877制得。等效产物被描述在该专利中。

5 当R是组I, II, III, IV和V中的基团时, 通常A和 $X_1$ 之间的连接是, 如上可见, 酯或酰胺的类型(NH或 $NR_{1c}$ , 如X中所定义)。所有众所周知的形成上述键的合成路线都可用于形成该连接。

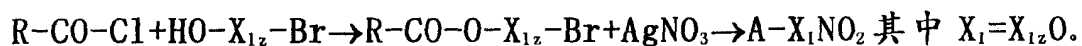
10 在组I, II, III和IV的酯的情况下, 以及对于末端有羧基功能的组V化合物, 得到本发明相应的硝基氧基衍生物的最直接的合成路线包括:

a)在现有技术的实验条件下, 酰氯 $R-CO-Cl$ 与 $HO-X_{1z}-Cl$ ,  $HO-X_{1z}-Br$ ,  $HO-X_{1z}-I$ 型卤代醇反应, 其中

15  $X_{1z}$ 是如上所述没有氧原子的 $X_1$ , 并分离式 $R-CO-O-X_{1z}-Cl$ (Br, I)化合物。上述产物也可通酸 $R-CO-OH$ 的钠或钾盐与通式为 $X_{1z}Cl_2$ ,  $X_{1z}Br_2$ 或 $X_{1z}I_2$ 的二卤代衍生物反应得到。

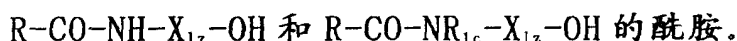
b)按照现有技术已知的方法将上述产物与 $AgNO_3$ 在乙腈中反应而转化为最终产物。

总的合成路线如下:



20  $R-CO-ONa+Br_2X_{1z} \rightarrow R-CO-O-X_{1z}-Br+AgNO_3 \rightarrow A-X_1NO_2 \text{ 其中 } X_1=X_{1z}O.$

在酰胺的情况下, 合成路线包括: 按照已知的方法, 同样的酰氯 $RCOCl$ 与通式为 $NH_2-X_{1z}-OH$ ,  $NHR_{1c}-X_{1z}-OH$ 的氨基醇反应生成通式为:

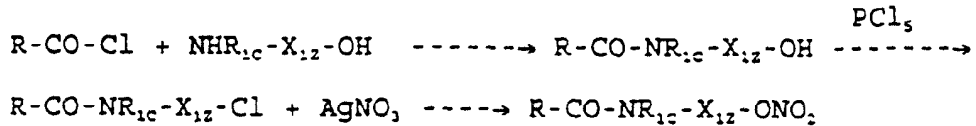


该酰胺与卤化剂如 $PCl_5$ ,  $PBr_3$ ,  $SOCl_2$ 等反应生成通式为:

25  $R-CO-NH-X_{1z}-Br(Cl)$ 和 $R-CO-NR_{1c}-X_{1z}-Br(Cl)$ 的卤代衍生物。

按照现有技术已知的方法, 后者与 $AgNO_3$ 在乙腈中反应, 生成最终产物 $A-X_1-NO_2$ 。

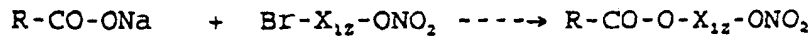
合成路线如下:



其中  $X_{12}$  是  $X_1$ 。

- 5 c) 另一条通过上述步骤 a) 和 b) 的合成路线是所述酸的钠或钾盐与通式为  $\text{NO}_2\text{-O-X}_{12}\text{-Cl}$  (Br, I) 的卤代醇的硝酸酯反应直接得到本发明的硝基氧基衍生物。

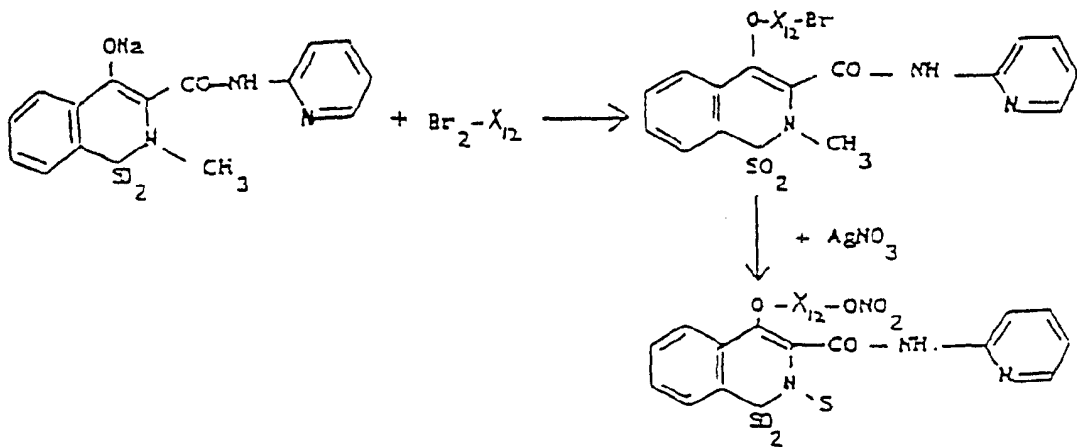
合成路线如下:



- 10 其中  $X_{12}$  是  $X_1$ 。

类似于上述的合成路线也用于制备组 V 产物, 例如替诺昔康和吡罗昔康, 其中式  $\text{Br}_2\text{X}_{12}$  的二卤代衍生物与相应的烯醇化物反应。然后按照上述反应路线将所得产物与  $\text{AgNO}_3$  在乙腈中反应转化为本发明化合物。

- 15 下面报导的路线用于制备组 V 的式 IX 的吡洛昔康。

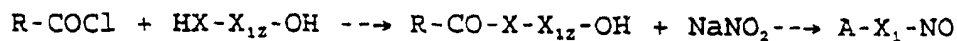


组 V 产物, 如替诺昔康和吡罗昔康, 其中抗炎活性官能团是羟基, 也可与式  $\text{ClCO-X}_{12}\text{-Q}_1$  的酰氯反应, 其中  $\text{Q}_1$  是 Cl, Br, I, OH。当  $\text{Q}_1=\text{OH}$

时，在与  $\text{AgNO}_3$  的最终硝化反应之前羟基如上所述被卤素取代。

硝化反应如上所述进行。

- 为了得到式  $\text{A-X}_1\text{-NO}$  化合物，在现有技术中所述的实验条件下，式  $\text{R-COCl}$  的酰氯与  $\text{HX-X}_{12}\text{-OH}$  反应，其中  $\text{R}$ ， $\text{X}$  和  $\text{X}_{12}$  具有上述含义。
- 5 在盐酸的存在下，在溶剂例如水和四氢呋喃的混合物中，所得的醇与亚硝酸钠反应。该反应被描述在现有技术中。总的合成路线如下：



- 在有机溶剂如乙腈和四氢呋喃中，将本发明化合物与等分子的量的相应的无机或有机酸反应转化为相应的盐。

合适的有机酸的例子是：草酸，酒石酸，马来酸，琥珀酸，柠檬酸。

合适的无机酸的例子是：硝酸，盐酸，硫酸，磷酸。

- 本发明的另一个目的是已令人惊奇地发现含有  $\text{ON(O)}_z$  的本发明化合物也能够产生由脂糖 (LPS) 引起的炎症的抑制作用，因此在治疗败血病的休克中有效。

这是令人吃惊的，因为众所周知通常抗炎不能深刻地改变大鼠由脂多糖引起的硝基合成酶的活性，因此不能用于治疗败血病的休克。

- 本发明化合物可用作抗炎药物或用于治疗 and 预防心血管疾病和其中细胞过多增殖起主要致病作用的那些疾病。

必须理解，当各不同组化合物至少含有一个不对称碳原子时，产物可以外消旋体或单一的异构体使用。众所周知，实际上在本发明的治疗用途中通常异构体比其它结构活性高。当化合物存在顺/反异构体时，可以以分离形式或混合物形式使用。

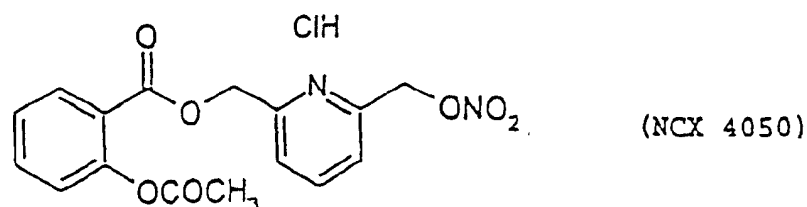
- 25 本发明化合物的药物制剂含有同样剂量的抗炎前体产物，或低一些。

本发明药物制剂可经口或非肠道给药，并可按照众所周知的现有技术方法配制。参见书籍 "Remington's Pharmaceutical Sciences"。

- 30 给出下列实施例用于说明目的但并不限制本发明。

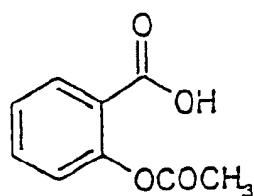
**实施例 1**

下式的 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯盐酸盐 (NCX4050) 的合成:

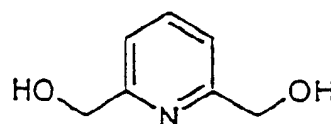


5

从乙酰基水杨酸(式 F1A)和 2,6-二(羟基甲基)吡啶(式 F1B)开始



(F1A)



(F1B)

**A) 2,6-二(氯甲基)吡啶的合成**

10 向在 0°C 冷却的亚硫酸氯(11.6ml, 158mmol)中非常慢地加入 2,6-二(羟基甲基)吡啶(4g, 28mmol)。在室温下将所得溶液搅拌 2 小时, 然后减压蒸发出过量的亚硫酸氯。用氯仿处理所得残余物并再次减压蒸发除去残余的亚硫酸氯。粗产物用氯仿处理并用水洗涤。有机相用硫酸钠干燥得到 4.81g m. p. =76°-78°C 的白色固体产物。

**15 B) 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(氯甲基)-2-甲基吡啶基酯的合成**

在搅拌下向水杨酸(1.6g, 8.88mmol)的 N,N'-二甲基甲酰胺(20ml)的溶液中加入乙醇钠(0.64g, 8.88mmol)。30 分钟后将所得溶液加到 2,6-二(氯甲基)吡啶(4.72g, 26.81mmol)的 N,N'-二甲基甲酰胺(20ml)的溶液中。该溶液在室温下放置 7 天并搅拌, 然后用乙醚稀释并用水洗。分离出的有机相用硫酸钠干燥并减压蒸发溶剂。反应粗产  
20 物经硅胶色谱纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 7/3 洗脱, 得到 1.7g 黄色油

状产物。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.10 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.57 (1H, t);  
7.42 (1H, d); 7.33 (2H, m); 7.11 (1H, d); 5.42 (2H, s); 4.67 (2H, s);  
2.41 (3H, s).

C) 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯的合成

5 搅拌下向 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(氯甲基)-2-甲基吡啶基酯 (1.5g, 4.7mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液中加入硝酸银 (1.3g, 7.65mmol)。将该溶液加热到 80°C, 保持避光搅拌 30 小时。滤出生成的氯化银, 蒸发溶剂。反应粗产物经硅胶色谱纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 7/3 洗脱, 得到 1.2g 黄色油状产物。

10

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): 8.10 (1H, d); 7.74 (1H, t); 7.57 (1H, t);  
7.42 (1H, d); 7.33 (2H, m); 7.11 (1H, d); 5.60 (2H, s); 5.42 (2H, s);  
2.41 (3H, s).

D) 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯盐酸盐的合成

15 在 0°C 冷却并搅拌下, 向 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯 (1g, 2.88mmol) 的乙酸乙酯 (20ml) 溶液中滴加乙酸乙酯/HCl 5M 溶液。在 0°C 下放置 1 小时, 然后使温度升至室温。滤出生成的沉淀并用乙醚洗涤。得到 900mg 固体产物。

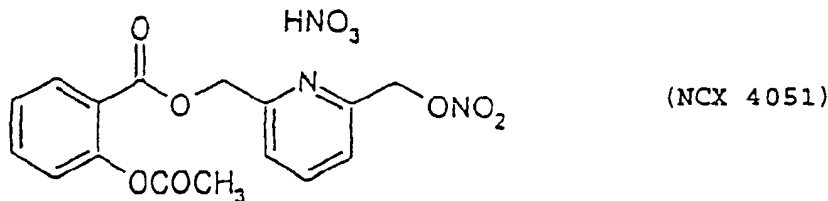
元素分析

计算值	C 50.21%	H 3.95%	N 7.31%	Cl 9.26%
实测值	C 50.23%	H 3.97%	N 7.29%	Cl 9.20%

20

实施例 2

下式 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶甲基酯硝酸盐 (NCX4051) 的合成:



从前述实施例1的步骤C)中分离得到的2-乙酰氧基苯甲酸6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯开始。

5 2-乙酰氧基苯甲酸6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯硝酸盐的合成

在 0°C 冷却并搅拌下，向 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯 (1g, 2.88mmol) 的乙腈 (10ml) 溶液中滴加 65% 硝酸 (0.2ml) 的乙腈 (2ml) 溶液。在 0°C 下放置 2 小时，然后使温度升至室温。滤出生成的沉淀并用乙醚洗涤。得到 1g 固体产物。

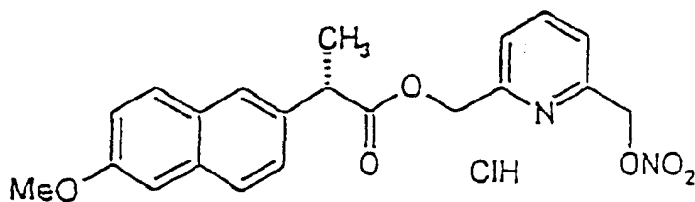
10 元素分析

计算值	C 46.95%	H 3.69%	N 10.26%
实测值	C 46.99%	H 3.72%	N 10.22%

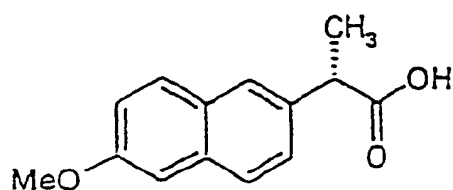
实施例 3

下式(S)-6-甲氧基- $\alpha$ -甲基萘乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基

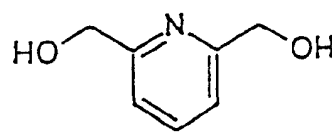
15 酯盐酸盐的合成:



从萘普生(式 F3A)和 2, 6-二(羟基甲基)吡啶(式 F1B)开始



(F3A)



(F1B)

按照实施例 1 所述步骤合成该化合物。收率 38%。

#### 元素分析

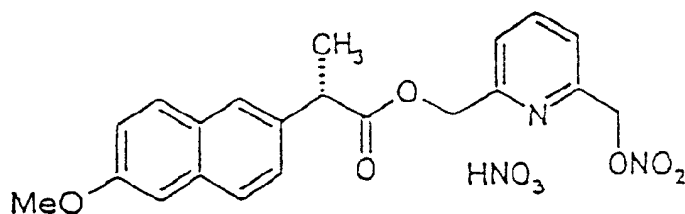
5

计算值	C 58.25%	H 4.88%	N 6.47%	Cl 8.19%
实测值	C 58.29%	H 5.00%	N 6.44%	Cl 8.11%

#### 实施例 4

下式(S)-6-甲氧基- $\alpha$ -甲基萘乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯硝酸盐的合成:

10



按照实施例 2 所述步骤合成该化合物。收率 42%。

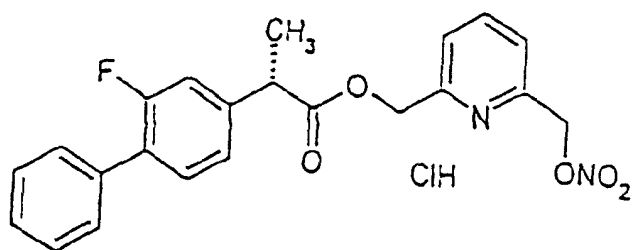
#### 元素分析

计算值	C 54.88%	H 4.60%	N 9.15%
实测值	C 54.91%	H 4.65%	N 9.10%

15

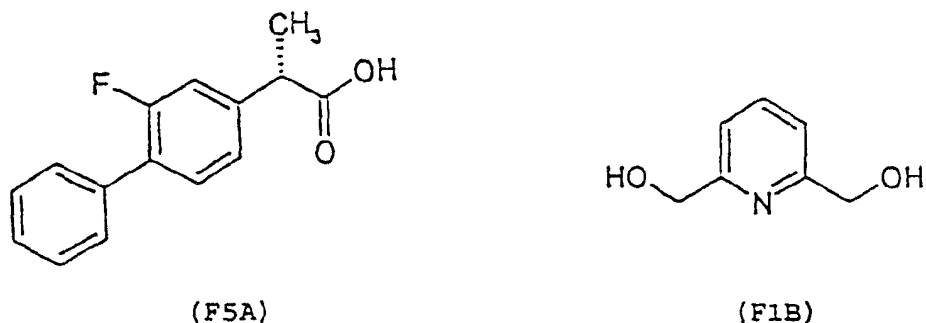
#### 实施例 5

下式 2-氟- $\alpha$ -甲基-(1,1'-联苯)-4-乙酸-6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶

基甲基酯盐酸盐的合成:

从氟比洛芬(式 F5A)和 2,6-二(羟基甲基)吡啶(式 F1B)开始

5



按照实施例 1 所述步骤合成该化合物。收率 35%。

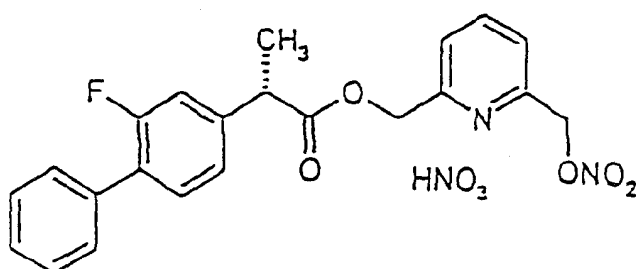
元素分析

计算值	C 59.12%	H 4.51%	N 6.29%	Cl 7.93%	F 4.25%
实测值	C 59.17%	H 4.55%	N 6.21%	Cl 7.91%	F 4.22%

10

实施例 6

下式 2-氯- $\alpha$ -甲基-(1,1'-联苯)-4-乙酸-6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯硝酸盐的合成:



按照实施例 2 所述步骤合成该化合物。收率 39%。

### 元素分析

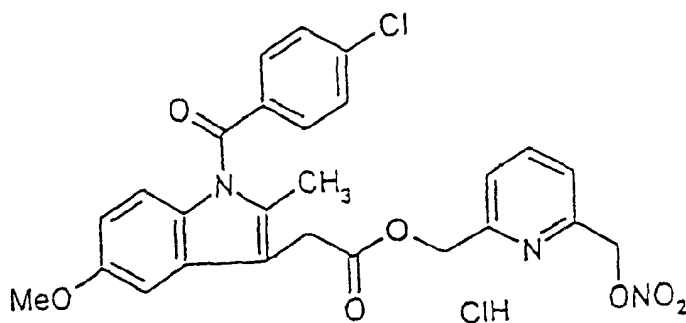
5

计算值	C 55.79%	H 4.26%	N 8.91%	F 4.01%
实测值	C 55.83%	H 4.30%	N 8.88%	F 4.00%

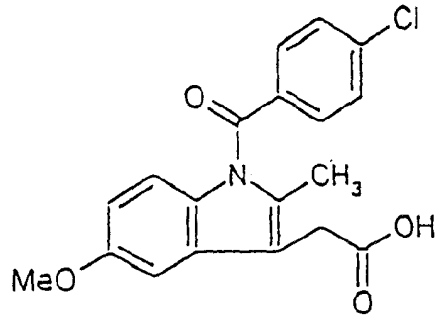
### 实施例 7

下式 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯盐酸盐的合成:

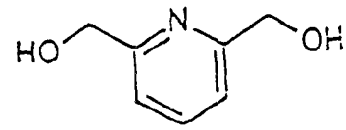
10



从吡啶美辛(式 F7A)和 2, 6-二(羟基甲基)吡啶(式 F1B)开始



(F7A)



(F1B)

按照实施例 1 所述步骤合成该化合物。收率 41%。

### 元素分析

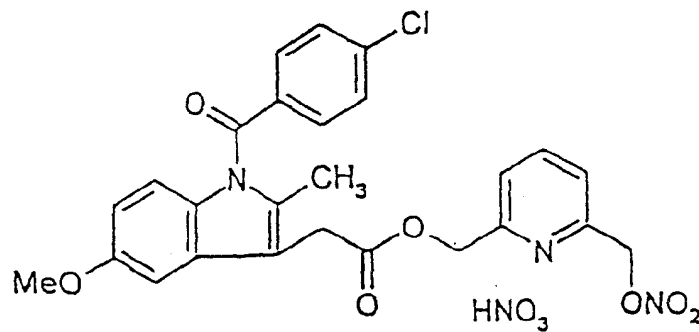
5

计算值	C 55.71%	H 4.13%	N 7.53%	Cl 12.65%
实测值	C 55.73%	H 4.16%	N 7.49%	Cl 12.64%

### 实施例 8

下式 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯硝酸盐的合成:

10



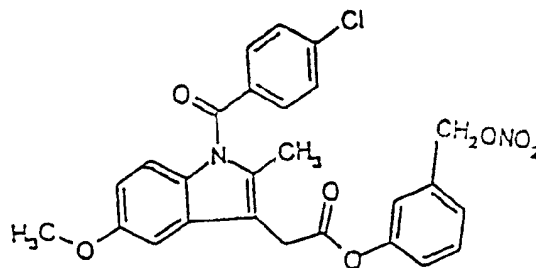
按照实施例 2 所述步骤合成该化合物。收率 35%。

### 元素分析

计算值	C 53.18%	H 3.95%	N 9.58%	Cl 6.04%
实测值	C 53.20%	H 4.41%	N 9.56%	Cl 6.01%

### 实施例 9(对比)

5 下式 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-乙酸 3-(硝基氧基甲基)苯基酯的制备:



其中前体药物是吲哚美辛(式 F7A)。

10 a) 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-乙酸 3-(甲酰基)苯基酯的合成

在温度为 $-5^{\circ}\text{C}$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 范围内冷却、搅拌下,向 3-羟基苯甲醛(8.30g)和三乙胺(0.824g)的二氯甲烷(200ml)溶液中加入吲哚美辛的相应的酰氯(16.50g)。仍然在搅拌下放置 15 分钟,然后加入水(100ml),两相分离。回收水相并用二氯甲烷(300ml)萃取。合并有机相,用 5% $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液洗涤,有机相用硫酸钠干燥得到目的化合物。

15 b) 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-乙酸 3-(羟基甲基)苯基酯的合成

在湿度为 50%的 5%钨炭(0.290g)存在下,将在前一步分离得到的化合物(1.9g)溶于乙酸乙酯(100ml)中。在室温和氢气压力约为 2.5 大气压及搅拌下,将混合物氢化。12 小时后真空过滤除去催化剂,用乙酸乙酯(200ml)洗涤。合并有机相并用 5%碳酸氢钠溶液和水洗涤。用硫酸镁干燥。经真空过滤和减压蒸发得到目的化合物。

20 c) 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-乙酸 3-(氯甲基)苯基酯的合成

在室温下向在前一步分离得到的化合物(1.85g)和亚硫酸氯(5.5ml)形成的混合物中搅拌下加二甲基甲酰胺(0.5ml)并继续搅拌1小时。最后在浴温低于40°C下减压蒸发亚硫酸氯。所得到的粗固体产物用异丙基醚(30ml)通过结晶进行纯化。

5 在室温下真空干燥固体分离得到目的化合物。

d) 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-乙酸 3-(硝基氧基甲基)苯基酯的合成

10 在避光和室温下,边搅拌边用AgNO<sub>3</sub>(0.9g)处理在前一步分离得到的化合物(1.4g)的乙腈(8ml)溶液。回流加热2小时,然后在室温下冷却并加入AgNO<sub>3</sub>(1.2g)。真空过滤,用乙腈洗涤沉淀(银盐)。在浴温低于40°C下真空蒸发有机相。得到的粗产物用异丙基醚进行结晶。

该方法的总收率是34%。经硅胶薄层色谱分析最终产物,用己烷/乙酸乙酯7/3作为洗脱剂,得到单一的斑点。

15

m.p. 115-117°C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.70 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.42 (1H, t), 7.14-7.06 (4H, m), 6.90 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 5.42 (2H, s), 3.93 (2H, s), 3.86 (3H, s) 2.48 (3H, s).

实施例 10(对比)

1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-乙酸 4-硝基氧基丁基酯的合成

20 在室温下,向吡啶美辛(5.04g, 14mmol)的氯仿(50ml)溶液中加入1-氯-4-丁醇(1.4ml, 14mmol), N, N' 二环己基碳化二亚胺(2.87g, 14mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.11g, 0.09mmol)。将该混合物在室温下搅拌6小时。滤出固体,有机相用水洗涤,分离,用硫酸钠干燥,最后真空蒸发。所得残余物用柱色谱(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯9/1)

25 纯化。分离得到吡啶美辛的4-氯丁基酯的黄色油状残余物(5.2g)。

将5g该化合物(11mmol)溶于乙腈(25ml)并用硝酸银(3.8g, 22mmol)处理。混合物在暗处回流48小时。冷却后,滤出固体残余物并真空蒸发溶剂。所得残余物用柱色谱(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯9/1)

纯化。最终分离得到一油状物(4.2g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7.65 (2H, m); 7.45 (2H, m); 6.95 (1H, d);  
6.84 (1H, d); 6.66 (1H, dd); 4.10 (2H, t); 3.82 (3H, s); 3.65  
(2H, s); 3.35 (2H, t); 2.39 (3H, s); 1.80 (4H, m) .

### 实施例 11

#### 5 溶解度测试

把 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯的盐(实施例 7 和 8)与 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-乙酸 3-(硝基氧基甲基)苯基酯的盐(实施例 9)和 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-乙

10 酸 4-硝基氧基丁基酯的盐在水中的溶解度进行了比较试验。

在室温下, 向 50ml 烧瓶中加入 5g 待测物质, 然后用水补充到刻度体积进行溶解度试验。

本发明化合物完全溶解, 因此表明其溶解度至少为 100mg/ml.

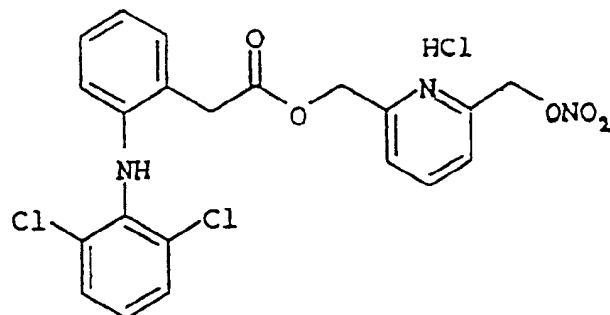
在相同条件下对比化合物是不溶的。

#### 15 实施例 12

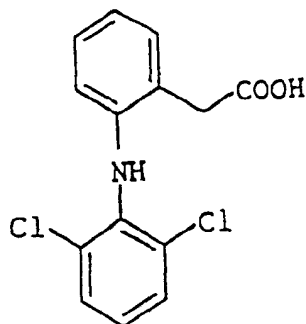
用化合物 1-6 重复了实施例 11. 在与前一实施例的相同条件下所有化合物都溶于水。

#### 实施例 13

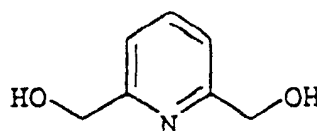
20 下式 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯盐酸盐的合成:



从 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基]苯乙酸钠盐(式)和 2, 6-二(羟基甲基)吡啶开始



(F9A)



(F1B)

5 A) 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 6-(氯甲基)-2-甲基 pyridinil 酯的合成

在搅拌下, 向如实施例 1A 所述制得的 2, 6-二(氯甲基)吡啶 (3.83g, 21.75mmol) 的 N, N'-二甲基甲酰胺 (20ml) 的溶液中滴加 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基]苯乙酸钠盐 (3.04g, 9.54mmol) 的 N, N'-二甲基甲酰胺 (25ml) 溶液。将该溶液在室温下搅拌一天, 然后用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。回收有机相并用硫酸钠干燥。然后减压蒸发溶剂。粗反应产物经硅胶柱色谱纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 8/2 洗脱。得到 2.88g 白色固体产物。收率 69%。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz) (CDCl<sub>3</sub>): 7.66 (1H, t); 7.41 (1H, d); 7.33 (1H, d); 7.27 (1H, d); 7.18 (2H, m); 6.97 (2H, dd); 6.81 (1H, s); 6.57 (1H, d); 5.3 (2H, s); 4.62 (2H, s); 3.93 (2H, s).

15

B) 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯的合成

在搅拌下, 向 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基]苯乙酸 6-(氯甲基)-2-

甲基 pyridinil 酯(2.438g, 5.59mmol)的 90ml 乙腈中加入硝酸银(2.19g, 12.89mmol)。将该溶液在 80°C 下避光再搅拌 30 小时。滤出生成的氯化银并蒸发溶剂。粗反应产物经硅胶柱色谱纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 7/3 洗脱。得到 1.2g 黄色油状产物。收率 46%。

5

$^1\text{H NMR}$  (200MHz) ( $\text{CDCl}_3$ ): 7.69 (1H, dd); 7.33 (1H, d); 7.25 (1H, m); 7.23 (2H, m); 7.16 (1H, dd); 6.98 (2H, m); 6.82 (1H, s); 6.57 (1H, d); 5.49 (2H, s); 5.31 (2H, s); 3.94 (2H, s)。

### C) 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯盐酸盐的合成

在 0°C 冷却及搅拌下, 向 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基 pyridinil 酯(0.400g, 0.86mmol)的乙酸乙酯(6ml)溶液中滴加 HCl/乙酸乙酯 3M(0.6ml)的溶液。在 0°C 下将反应混合物搅拌 1 小时, 然后温至室温。

滤出生成的沉淀并用乙醚洗涤。得到 0.310g 固体产物。收率 73%。

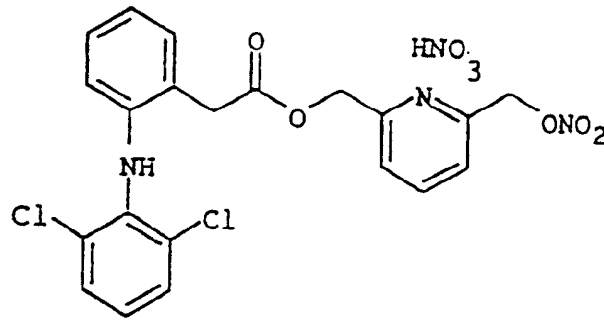
15 元素分析

计算值	C 50.58%	H 3.63%	N 8.42%	Cl 21.32%
实测值	C 50.62%	H 3.66%	N 8.40%	Cl 21.02%

### 实施例 14

下式 2-[(2, 6-二氯苯基)氨基苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯硝酸盐的合成:

20



从前实施例 13 步骤 B) 制得的 2-[(2,6-二氯苯基)氨基苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基 pyridinil 酯开始。

5 2-[(2,6-二氯苯基)氨基苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基吡啶基酯硝酸盐的合成

在 0°C 冷却及搅拌下，向 2-[(2,6-二氯苯基)氨基苯乙酸 6-(硝基氧基甲基)-2-甲基 pyridinil 酯 (0.760g, 1.65mmol) 的乙腈 (6ml) 溶液中滴加硝酸 (65%) (0.150ml) 的乙腈 (2ml) 溶液。将反应混合物在 10 0°C 下搅拌 1 小时，然后温至室温。滤出生成的沉淀并用乙醚洗涤。得到 0.600g 固体产物。收率 70%。

元素分析

计算值	C 48.02%	H 3.45%	N 10.67%	Cl 13.50%
实测值	C 48.06%	H 3.47%	N 10.66%	Cl 13.60%

15 实施例 15

对平滑肌收缩和平滑肌细胞增殖的抑制作用研究

已知，在发炎过程中平滑肌收缩和/或细胞增殖是重要的步骤。

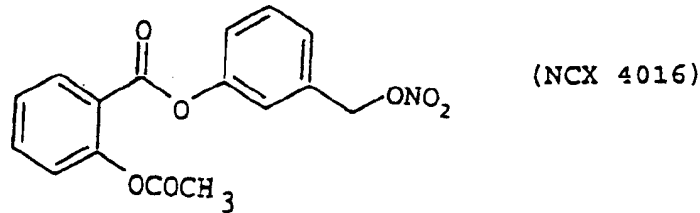
平滑肌收缩

20 颈脱位处死新西兰白兔 (2.0-2.5kg)，切除阴茎海绵体组织 (海绵体) 和主动脉。

把组织放在器官浴中，按照 Khan M A et al (BJU Int. 1999, 84(6):720-4) 描述的方法记录等长收缩张力。用苯福林 (10μM) 使组织预收缩并评定在待测化合物存在下对长巴胆碱的舒张应答。

用于试验的本发明化合物是 2-乙酰氧基苯甲酸 6-(硝基氧基甲基)-2-吡啶基甲基酯盐酸盐 (NCX4050)，在前述实施例 1 中描述了其合成方法。

对照化合物是下式 2-乙酰氧基苯甲酸 (3-硝基氧基甲基) 苯基酯：



以申请人的名字提交的 PCT 专利申请 WO 97/16405 的实施例 3 中描述了其合成方法。

下表 1 给出了结果，结果表明本发明化合物比对照化合物在抑制平滑肌收缩方面更有效。

#### 平滑肌细胞增殖

用标准的外植方法 (J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999, 33(2), 204-11) 培养人类隐静脉的静脉。将组织收集在含有 PBS, 青霉素和链霉素的无菌罐中。在无菌组织培养条件下，将组织切成小碎块 (大约 1mg 重) 并将其在含有 20% 胎牛血清 (FCS) 的标准培养基中放置几天 (培养基每 2-4 天换一次)。在 48 孔板中培养的细胞的 DNA 成分中测定 <sup>3</sup>H-胸腺嘧啶脱氧核苷。在含有 10% FCS 的培养基中把细胞培养到融合状态。在加入 10% FCS 及不同浓度的化合物之前 24h, 使细胞与血清分离。24 小时后，将 <sup>3</sup>H-胸腺嘧啶脱氧核苷加到细胞中保持 4 小时。用磷酸盐缓冲的盐水和乙醇洗涤。用氢氧化钠溶液萃取 DAN 并闪烁计数 <sup>3</sup>H 原料。数据代表孔的三次的观察结果。

表 2 报告的结果是待测化合物对人类血管平滑细胞增殖的抑制作用。

该表表明本发明化合物比对照化合物更有效。

表 1 和 2 证明本发明化合物的抗炎活性高于对照化合物的抗炎活性。

表 1

不同浓度( $10^{-4}$ 和 $10^{-5}$ M)的本发明化合物(NCX 4050)和对照化合物(NCX 4016)抑制主动脉和海绵体平滑肌收缩			
样品	浓度(logM)	%抑制 兔子主动脉	%抑制 兔子海绵体
NCX4050	-4	87	85
	-5	80	63
NCX4016 (对照)	-4	20	47
	-5	18	14

表 2

不同浓度( $10^{-4}$ 和 $10^{-5}$ M)的本发明化合物(NCX 4050)和对照化合物(NCX 4016)抑制平滑肌细胞增殖		
样品	浓度(logM)	%抑制 细胞增殖
NCX4050	-4	95
	-5	82
NCX4016 (对照)	-4	60
	-5	43