

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480009876.7

[51] Int. Cl.

C07D 213/61 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100408561C

[22] 申请日 2004.2.12

[21] 申请号 200480009876.7

[30] 优先权

[32] 2003.2.13 [33] ES [31] 200300354

[86] 国际申请 PCT/EP2004/001297 2004.2.12

[87] 国际公布 WO2004/072037 英 2004.8.26

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.13

[73] 专利权人 阿尔米雷尔普罗迪斯制药有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 J·F·卡图尔拉雅瓦洛耶斯

G·沃尔罗

[56] 参考文献

WO0209759A 2002.2.7

WO01/00229A 2001.1.4

WO98/03484A 1998.1.29

WO0205799 2001.1.24

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

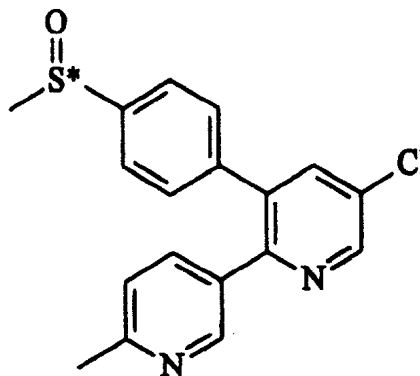
权利要求书 2 页 说明书 14 页

[54] 发明名称

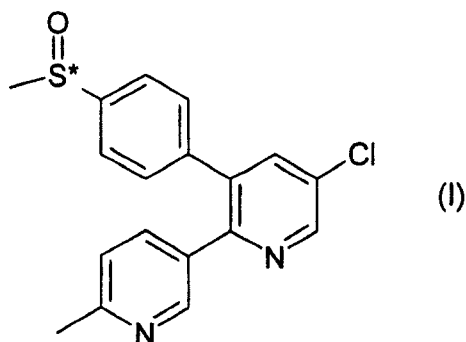
2,3'-联吡啶类衍生物作为环加氧酶-2 的抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的 2,3'-联吡啶化合物,它们的制备方法,含有它们的药物组合物及其医学应用。



1. 一种式 (I) 化合物:



或其可药用的盐或其 N-氧化物, 以其两种不同的对映异构体的任何一种形式或任何混合物形式存在。

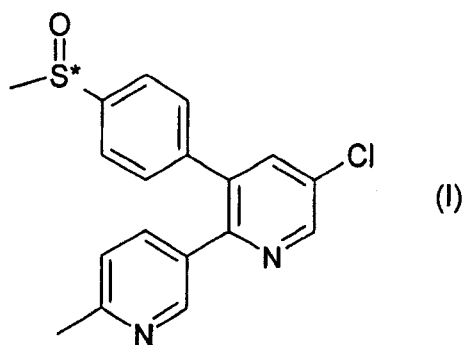
2. 根据权利要求 1 的化合物, 该化合物为游离碱形式。

3. 式 (I) 化合物, 该化合物是以下化合物中的一种:

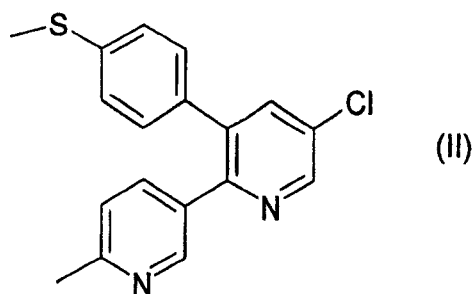
(R) 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶,

(S) 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶。

4. 一种制备权利要求 1 至 3 中任一项定义的式 (I) 化合物或其盐或其 N-氧化物, 以其两种不同对映异构体的任何一种形式或任何混合物的形式存在, 的方法:



在该方法中, 使式 (II) 化合物



与氧化剂反应。

5. 根据权利要求4的方法，其中该氧化剂

(a) 在要得到外消旋的亚砷混合物时，是偏过碘酸钠；或者

(b) 如果希望得到对映体富集的式(I)化合物，则用四异丙醇钛、过氧化氢叔丁基和(R, R)或(S, S)形式的酒石酸二乙酯的混合物。

6. 根据权利要求5的方法，其中反应在氯化溶剂或氯化溶剂与C₁-C₄醇的混合物中进行。

7. 根据权利要求6的方法，其中氯化溶剂是选自1, 2-二氯乙烷、二氯甲烷、氯仿及其混合物。

8. 一种药物组合物，其中含有根据权利要求1至3中任一项的化合物和与其结合的可药用的稀释剂或载体。

9. 根据权利要求1至3中任一项的化合物在制造用于治疗容易通过抑制环加氧酶-2得到改善的症状或疾病的药物中的应用。

10. 根据权利要求9的应用，其中该药物是用于治疗疼痛、发热或炎症，抑制前列腺素类激素诱发的平滑肌收缩，或用于预防或治疗结肠直肠癌或神经变性疾病。

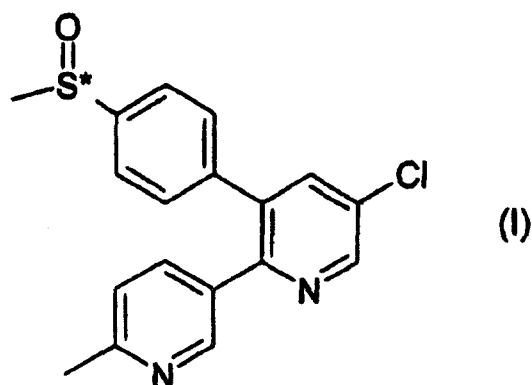
2, 3'-联吡啶类衍生物作为环加氧酶-2 的抑制剂

本发明涉及新的有治疗效用的 2, 3'-联吡啶化合物, 它们作为药物的应用, 其制备方法和含有它们的药物组合物。

已知环加氧酶 (COX) 的非选择性抑制阻止了由环加氧酶-2 (COX-2) 介导的与发炎有关的前列腺素的超量生产, 但同时也使组织丧失了主要由环加氧酶 (COX-1) 介导的对于某些组织的健康所必需的前列腺素基础水平。非甾类消炎药物是 COX 的非选择性抑制剂, 因此, 具有减小肾血流量、降低血小板功能、消化不良和胃溃疡等副作用。

我们现已发现, 某些 2, 3'-联吡啶类化合物选择性地优先抑制 COX-2 而非 COX-1, 可用于治疗 COX-2 介导的疾病, 例如发炎、疼痛、发热和哮喘, 而副作用很小。

因此, 一发明提供了一种式 (I) 化合物



或其盐和 N-氧化物, 以其两种对映体的任何一种或任何混合物的形式作为药物使用。

式 (I) 化合物在亚磺基的硫原子处有一手性中心, 式中用 * 号标出, 因此存在两种不同的对映异构体形式。这两种对映体及其任何混合物均属于本发明的范围。

本发明的其它方面是: a) 一种制备式 (I) 化合物或其可药用盐和 N-氧化物的方法, b) 含有有效数量该化合物的药物组合物, c) 该化合物在制备用来治疗容易通过抑制环加氧酶-2 (COX-2) 得到改善的疾

病的药物方面的应用；和 d) 治疗容易通过抑制环加氧酶-2 (COX-2) 得到改善的疾病的方法，该方法包括向需要治疗的对象施用本发明化合物。

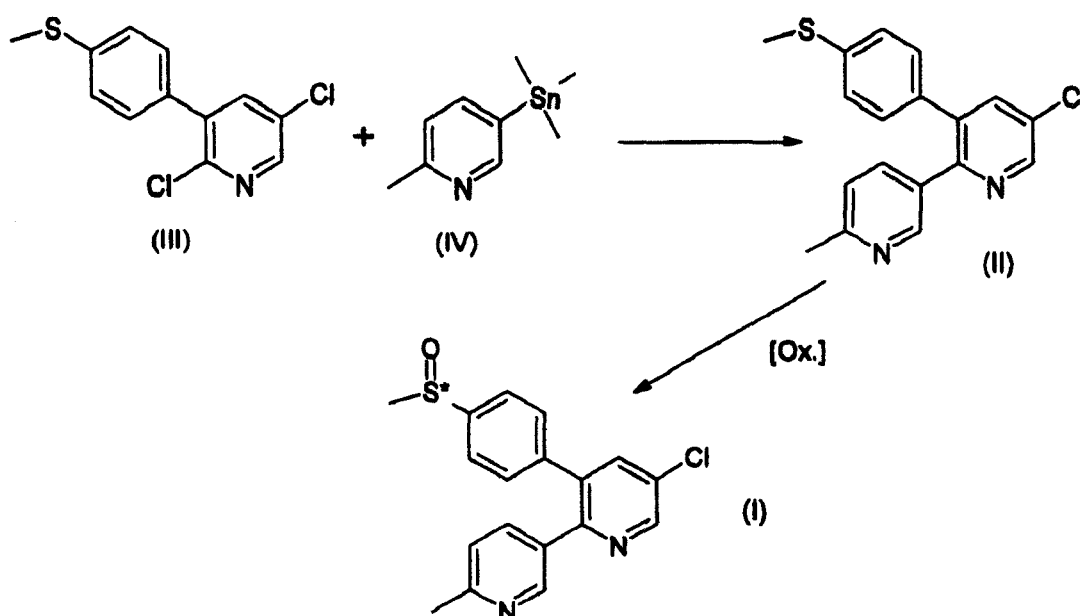
在本发明的优选的实施方案中，式 (I) 化合物为游离碱形式。或者是，吡啶环的两个氮原子中至少一个能够被质子化、季铵化或氧化，以形式相应的盐或 N-氧化物。

具体的本发明个别化合物包括：

(R) 5-氯-6'-甲基-3-[4-甲基亚磺酰]苯基]-2, 3'-联吡啶

(S) 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶。

本发明的另一方面包括制备式 (I) 化合物的一种合成方法，该方法示于方案 1 中。



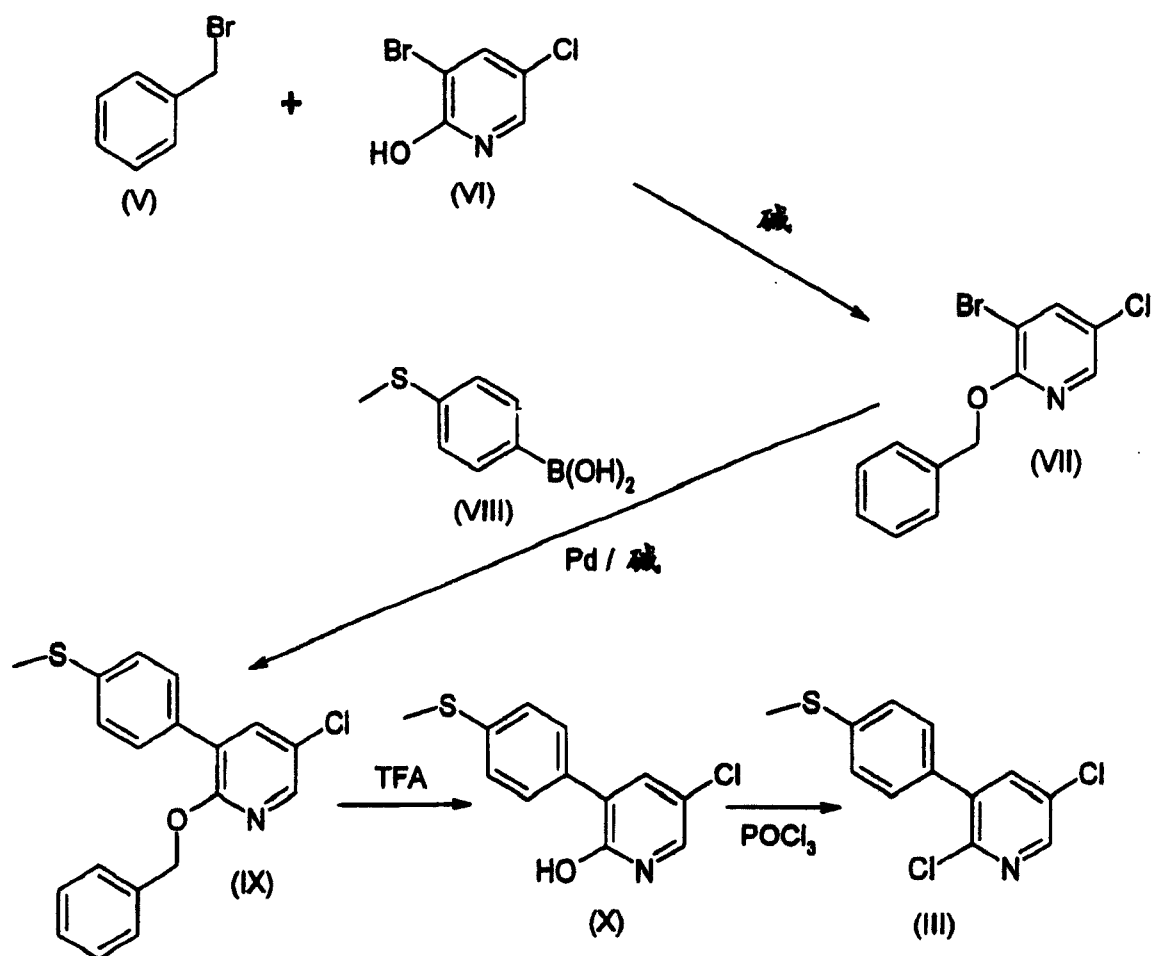
方案 1 中所示的方法包括 2, 5-二氯-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶 (III) 与 (2-甲基吡啶-5-基) 三甲锡 (IV) 在四(三苯磷)合铋存在下于高温，例如 100℃，在溶剂中反应，生成 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲硫基)苯基]-2, 3'-联吡啶，将其分离，然后氧化成 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶 (I)。氧化步骤可以在非立体有择条件下或在立体有择条件下进行。

在第一种情形，将前面步骤中的巯基化合物溶于甲醇中，在 -15℃ 至 10℃ 的某个温度，优选在 0℃，逐滴加入偏过碘酸钠溶液，将混合

物在此温度下搅拌，室温下搅拌 4 小时。然后将反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机溶液用盐水洗，干燥 (Na_2SO_4)，减压除去溶剂。残留物用色谱法纯化，得到 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶，为灰白色固体。

在第二种情形，在搅拌下向四异丙醇酐和旋光性酒石酸二乙酯 ((R, R) 或者 (S, S) 对映体) 在无水 1, 2-二氯乙烷中的冷却到 -30°C 至 30°C ，优选 -20°C 的溶液，依次加入过氧化氢叔丁基的壬烷溶液和前面步骤中的巯基化合物。将混合物在此温度下搅拌 6 小时，然后用亚硫酸钠水溶液和盐水洗。将有机层干燥 (Na_2SO_4)，减压除去溶剂。残留物经快速色谱法纯化，得到旋光纯的 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶，为灰白色固体。

在方案 1 的方法中作为起始物使用的 2, 5-二氯-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶 (III)，可以按照方案 2 中描述的多步法，由 3-溴-5-氯吡啶-2-醇 (IV) 制备。



在第一步中, 3-溴-5-氯吡啶-2-醇 (VI) 在碱例如碳酸银存在下用苄基溴 (V) 处理, 得到苄基醚 (VII), 它可以通过与 4-(甲硫基) 苄基硼酸 (VIII) 在合适的碱如碳酸钠存在下进行钯催化的偶合反应, 转化成 2-(苄氧基)-5-氯-3-[4-(甲硫基) 苄基]吡啶 (IX)。苄基保护基团可以通过用酸 (例如三氟乙酸) 处理去除, 得到 5-氯-3-[4-(甲硫基) 苄基]吡啶-2-醇 (X)。将 5-氯-3-[4-(甲硫基) 苄基]吡啶-2-醇 (X) 与 POCl_3 一起加热, 得到 2, 5-二氯-3-[4-(甲硫基) 苄基]吡啶 (III)。

这里使用的可药用的盐一词包括与可药用的酸或碱形成的盐。可药用的酸包括无机酸, 例如盐酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸, 以及有机酸, 例如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。可药用的碱包括碱金属 (例如钠或钾) 和碱土金属 (例如钙或镁) 氢氧化物和有机碱, 例如烷基胺、芳烷基胺和杂环胺。

本发明的其它盐是季铵盐, 其中至少一个氮原子是用 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基季铵化。这类化合物可以通过本发明的游离碱化合物与季铵化试剂, 优选与 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基卤化物, 在常规的季铵化条件下反应得到。

在本发明的季铵化合物中, 等量的阴离子 (X^-) 与 N 原子的正电荷结合。 X^- 可以是各种无机酸的阴离子, 例如, 氯根、溴根、碘根、硫酸根、硝酸根、磷酸根, 或是一种有机酸的阴离子, 例如乙酸、三氯乙酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸或对甲苯磺酸的酸根阴离子。 X^- 优选是选自氯、溴、碘、硫酸根、硝酸根、乙酸根、三氯乙酸根、甲磺酸根、马来酸根、草酸根或琥珀酸根的一种阴离子。更优选 X^- 是氯、溴、三氯乙酸根或甲磺酸根。

本发是的 N-氧化物可以由游离碱化合物用适当的氧化剂形成。

药理活性

以下的生物试验和数据进一步说明本发明

COX-1 和 COX-2 在人全血中的活性

将取自健康的献血者的新鲜血液收集在肝素化试管中 (每 mL 20

单位肝素)，这些献血者在抽血前至少 7 天内未服用任何非甾类消炎药物。对于 COX-1 活性测定，将每份 500 μL 的血液与 5 μL 载体（二甲基亚砷）或 5 μL 试验化合物一起在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24 小时。在停止培养前 20 分钟加入钙离子载体 A23187 (25 μM)。离心 (13000 rpm 下 10 分钟) 分离血浆，在 -30 $^{\circ}\text{C}$ 下保存，直至用酶免疫测定盒 (EIA) 测定 TXB2 含量。

每种化合物在 5-6 个不同浓度下培养，评价化合物的作用，重复测定三次。使用 InPlot, GraphPad 软件在一台 IBM 计算机上用非线性回归法得到 IC_{50} 值。

对于 COX-2 活性测定，将 500 μL 一份的血液在 LPS (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 存在下于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24 小时，以诱发 COX-2 表达 (Patriagnani 等, J. Pharm. Exper. Ther. 271; 1705-1712 (1994))。离心 (13000 rpm, 10 分钟) 分离血浆，在 -30 $^{\circ}\text{C}$ 下保存，直至用酶免疫测定盒 (EIA) 测定 PEG2 含量。将每种化合物 (5 μL 一份) 在 5-6 个不同的浓度以三份重复试样在 LPS 存在下培养 24 小时，研究抑制剂的效果。使用 InPlot, GraphPad 软件在一台 IBM 计算机上用非线性回归法得到 IC_{50} 值。

由生物试验得到的结果列在表 1 中，该表显示了用 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]2, 3'-联吡啶的外消旋混合物对 COX-1 和 COX-2 的抑制作用。

表 I

实施例	COX-1 IC ₅₀ μM	COX-2 IC ₅₀ μM	比值 COX-1/COX-2
5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲 亚磺酰)苯基]-2,3'-联吡啶 (外消旋物)	45, 5	3, 7	12, 3
5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲 亚磺酰)苯基]-2,3'-联吡啶 (对映体 1a)	20, 2	-	-
5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲 亚磺酰)苯基]-2,3'-联吡啶 (对映体 1b)	77, 8	3, 5	22, 2

如表 1 所示, 式 (I) 的 2, 3'-联吡啶化合物是有效的和选择性的 COX-2 抑制剂。因此, 本发明化合物优选地是哺乳动物 COX-2, 例如人 COX-2 的选择性抑制剂。

本发明化合物还优选地对哺乳动物 COX-1, 例如人 COX-1, 具有低的抑制活性。抑制活性通常可以通过体外试验, 例如上述试验测定。本发明的一些化合物还显示出有意思的药物动力学型式。

优选的本发明化合物对于 COX-2 的 IC₅₀ 值小于 50 μM, 优选小于 10 μM, 更优选小于 5 μM。优选的本发明化合物对于 COX-1 的 IC₅₀ 值大于 10 μM, 优选大于 20 μM。作为对抑制 COX-2 高于 COX-1 的选择性的标志, COX-1/COX-2 IC₅₀ 值之比优选大于 10, 更优选大于 20, 最优选大于 30。

本发明还提供了式 (I) 化合物, 用于治疗人体或动物体的方法, 特别是用于治疗疼痛、发热或发炎, 抑制前列腺素类激素诱发的平滑肌收缩或用于预防或治疗结肠直肠癌或神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病。

本发明还提供了式(I)化合物在制造用于治疼痛、发热或发炎，抑制前列腺素类激素诱发的平滑肌收缩，或用于预防或治疗结肠直肠癌的药物中的应用。

式(I)化合物可用于缓解许多种病症的疼痛、发热和炎症，包括风湿热、与流感或其它病毒感染有关的症状，普通感冒，腰疼和颈疼，痛经，头痛，牙痛，扭伤和拉伤，肌炎，神经痛，滑膜炎，粘液囊炎，腱炎，外科和牙科手术后损伤以及关节炎，包括类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎、脊椎关节病、全身性红斑狼疮和幼年型关节炎。它们也可以用于治疗皮肤炎性疾病，例如牛皮癣、湿疹、烧伤和皮炎。此外，这些化合物还可用来预防或治疗结肠直肠癌或神经变性疾病，例如，阿尔茨海默病。

式(I)化合物还会抑制前列腺素类激素诱发的平滑肌收缩，因此可用于治疗痛经、早产、哮喘和支气管炎。

式(I)化合物可以作为常规的非甾类消炎药物的替代品，特别是在这些非甾类消炎药可能被禁用的场合，例如治疗胃肠障碍的患者，包括消化性溃疡、胃炎、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、憩室炎、节段性回肠炎、肠炎综合症和应激性肠综合症、胃肠出血和凝血障碍、肾病(例如肾功能损伤)、术前患者或服用抗凝血药的患者，以及对非甾类消炎药诱发的哮喘敏感的患者。

本发明化合物还可以用来治疗诸如下列疾病中的炎症：血管病，偏头痛，结节性多动脉炎，甲状腺炎，再生障碍性贫血，霍奇金病，硬皮病，I型糖尿病，重症肌无力，类肉瘤病，肾病综合症，贝切特综合症，多肌炎，超敏反应，结膜炎，齿龈炎和心肌缺血。

本发明化合物是环加氧酶-2的抑制剂，因此可用于治疗以上列举的环加氧酶-2介导的疾病。

因此，本发明化合物及含有这些化合物的药物组合物，可用于治疗人体疾病的方法，该方法包括向需要这种治疗的患者施用有效数量的这类化合物。

本发明还提供了药物组合物，其中含有至少一种式(I)化合物或其可药用盐或N-氧化物作为活性成分，和与其结合的一种可药用的赋形剂，例如载体或稀释剂。活性成分可以构成组合物重量的0.001-99%，优选0.01-90%，这取决于制剂的本质和施用前是否要进一步稀

释。

本发明组合物优选制成适合口服、局部、经鼻、吸入、直肠、透皮或注射给药的形式。

与活性化合物或其盐混合以形成本发明组合物的可药用的赋形剂是已知的，实际使用的赋形剂特别取决于所计划的施用该组合物的方法。

本发明组合物优选采用注射给药和口服给药。在这种情形，用于口服的组合物可采取片剂，缓释片剂，舌下片剂，胶囊或液体制剂，例如合剂、酏剂、糖浆或混悬剂等形式，它们均含有本发明的化合物；这些制剂可以用本领域熟知的方法制备。

可用于制备组合物的稀释剂包括与活性成分相容的液体和固体稀释剂，如果需要，加上着色剂或增味剂。片剂或胶囊剂可方便地含有2-500 mg 活性成分或相当数量的其盐。

适合口服使用的液体组合物可以是溶液或混悬液形式。溶液可以是活性化合物的水溶性盐或其它衍生物的水溶液与例如蔗糖结合形成糖浆。混悬剂可以含有本发明的不溶性活性化合物或其可药用盐，与水及混悬剂或增味剂结合。

用于非肠道注射的组合物可以由可溶性盐制备，它可以是或者不是冷冻干燥的，并可溶于无致热原的水介质或其它合适的非肠道注射液。

有效剂量一般为每天10-600 mg 活性成分。日剂量可以每天一次或多次，优选1-4次给药。

本发明用以下制备例如实施例来说明，它们不以任何方式限制本发明的范围。

¹H核磁共振谱用一台Varian Gemini 300型分光计记录。熔点用Perkin Elmer DSC-7装置测定。旋光性用Perkin Elmer 241 MC旋光仪测定。对映体纯度用毛细管电泳法在一台Agilent 3D (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany)上测定，使用二极管阵列检测器和熔融石英毛细管（长56 cm，内径50 μm）。使用的条件如下：缓冲液用三乙胺调节至pH 3.0的20 mM磷酸，取代度7的磺基丁醚环糊精（SBE-7CD），10%乙腈）；电压（30 kV，负极性）；温度（20℃）；波长（200 nm（15 nm带宽），参比400 nm（80 nm带宽））。

实施例:**制备例 1****5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲硫基)苯基]-2, 3'-联吡啶**

a) 将 5-氯-2-羟基吡啶 (20.1 g, 155.4 mmol) 和溴 (11.9 ml) 在乙酸 (250 ml) 中的混合物于室温下搅拌 2 小时。减压蒸发溶剂, 加入乙酸乙酯 (600 ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (300 ml)。有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (2 × 200ml) 和盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩后得到固体, 将其自己烷/乙醚中结晶。这样得到的固体 3-溴-5-氯-2-羟基吡啶 (21.3 g, 66%) 用于下一反应。

b) 将 3-溴-5-氯-2-羟基吡啶 (21.28 g, 0.10 mmol)、苄基溴 (13.3 ml) 和碳酸银 (25.6 g) 在甲苯 (600 ml) 中的混合物在 70 °C 加热 1 小时。将混合物冷却至室温, 然后经硅藻土滤床过滤。将滤液浓缩, 残留的灰白色固体自戊烷中重结晶, 得到 2-苄氧基-3-溴-5-氯吡啶, 为白色固体 (27.12 g, 89%)。

c) 将 2-苄氧基-3-溴-5-氯吡啶 (27.12 g, 90.9 mmol)、甲硫基苯基硼酸 (Li 等, J. Med. Chem. 1995, 38, 4570) (18.3 g), 2 M 碳酸钠水溶液 (120 ml) 和四(三苯膦)合钯 (1.05 g) 在乙醇/甲苯 (240 ml, 1 : 1) 中的混合物回流加热 15 小时。将混合物冷却至室温, 经硅藻土过滤, 滤液用水 (2 × 200 ml) 和盐水洗。将有机相干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 得到的残余物自己烷/乙醚中结晶, 得到 2-苄氧基-5-氯-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶 (27.2 g, 88%), 为棕灰色固体。

d) 将 2-苄氧基-5-氯-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶 (3.0 g, 8.78 mmol) 在三氯乙酸 (12 ml) 中的溶液于 40 °C 搅拌 15 分钟, 然后倒入冰/水中。该混合物用乙酸乙酯 (100 ml) 萃取, 有机层用碳酸氢钠饱和溶液 (3 × 50 ml) 和盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩, 得到的残余物自己烷/乙醚中结晶。得到 5-氯-2-羟基-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶 (1.24 g, 56%)。

e) 将步骤 d) 的 5-氯-2-羟基-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶 (1.24 g) 在密封罐中与 POCl_3 (10 ml) 一起在 150 °C 加热 15 小时。冷却至室温后, 减压蒸馏除去多余的 POCl_3 。残余物用乙酸乙酯和水稀释, 然

后用饱和碳酸氢钠溶液中和至 $\text{pH} \approx 7$ 。取出有机相，用盐水洗并浓缩。残余的固体自己烷/乙醚中重结晶，得到 2,5-二氯-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶，为白色固体 (1.12 g, 84%)。

f) 向 5-羟基-2-甲基吡啶 (20 g, 183 mmol) 和吡啶 (19 ml) 在二氯甲烷 (1 L) 中的混合物于 0°C 下加入三氯甲磺酸酐 (34 ml)。将该混合物在此温度下搅拌 45 分钟，然后在室温下搅拌 45 分钟。加入乙酸铵 (25%)，取出有机相，用 1 N HCl 和盐水洗干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。得到 6-甲基吡啶-3-基三氯甲磺酸酯，为棕灰色液体 (40.5 g, 92%)，原样使用。

g) 将 6-甲基吡啶-3-基三氯甲磺酸酯 (40.5 g, 168 mmol)、六甲基二锡 (55 g)、氯化锂 (21.4 g) 和四(三苯膦)合钨 (4.4 g) 的混合物加热回流 3 天，然后冷却至室温。加入 $\text{pH} = 7$ 的磷酸盐缓冲溶液，混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗，干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。残余物用快速色谱法纯化，用己烷/乙酸乙酯 (4 : 1) 洗脱，得到 (2-甲基吡啶-5-基)三甲锡，为浅黄色油状物 (9.49 g, 22%)。

h) 将步骤 e 的 2,5-二氯-3-[4-(甲硫基)苯基]吡啶 (0.29 g, 1.1 mmol)、(2-甲基吡啶-5-基)三甲锡 (0.54 g) 和四(三苯膦)合钨 (0.12 g) 在 N-甲基吡咯烷酮 (6 ml) 中的混合物于 100°C 加热 15 小时。将混合物冷却至室温，用乙酸乙酯稀释，经硅藻土滤床过滤。滤液用水 (70 ml) 洗，然后用 1N HCl (70 ml) 萃取。水相用 8N NaOH 中和，然后用乙酸乙酯萃取 ($2 \times 70 \text{ ml}$)。有机相用盐水洗，干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩，残余物经快速色谱法纯化，用己烷/乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱，得到标题化合物 (0.2 g, 59%)，为白色固体。

δ (DMSO): 2.44 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.16-7.25 (m, 5H), 7.58 (dd, $J=7.8, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=2.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.75 (d, $J=2.4 \text{ Hz}$, 1H).

实施例 1

5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶

在 0°C 下向制备例 1 的标题化合物 (1.0 g, 3.06 mmol) 在甲醇 (14 ml) 中的溶液逐滴加入偏过碘酸钠 (0.65 g) 在水 (8 ml) 中的溶液，将该溶液在室温下搅拌 4 小时。然后，将反应混合物倒入水中，

用乙酸乙酯 (3 × 100 ml) 萃取, 有机溶液用盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄), 减压除去溶剂。残留物自己烷/乙酸乙酯/乙醚中结晶, 得到 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶 (0.73 g, 70%), 为灰白色固体。

δ (DMSO): 2.44 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.4 Hz, 1H).

实施例 2

5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶 (对映体 1a)

在搅拌下, 向四异丙醇钛 (1.05 ml, 3.5 mmol) 和 (R, R)-酒石酸二乙酯 (2.45 ml, 14.2 mmol) 在无水 1, 2-二氯乙烷 (25 ml) 中的冷却至 -20℃ 的溶液依次加入 5.5 M 的过氧化氢叔丁基/壬烷溶液 (1.29 ml, 7.1 mmol) 和制备例 1 的标题化合物 (1.14 g, 3.5 mmol)。将混合物在 -20℃ 搅拌 6 小时, 然后用 5% 亚硫酸钠水溶液 (50 ml) 和盐水洗。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 减压除去溶剂。残留物用快速色谱法纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (8 : 2) 作为洗脱剂。得到对映体 1a 形式的 5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶 (0.63 g, 60%, 100% ee), 为灰白色固体。

$[\alpha]_D^{22} = +48.7$ (c 0.25, MeOH)

m.p.: 122-123°C

δ (DMSO): 2.44 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.4 Hz, 1H).

实施例 3

5-氯-6'-甲基-3-[4-(甲基亚磺酰)苯基]-2, 3'-联吡啶 (对映体 1b)

按照实施例 2 中所述步骤, 由制备例 1 的标题化合物和 (S, S)-酒石酸二乙酯得到对映体 1b 形式, 为灰白色固体 (51%, 100 ee)。

$[\alpha]_D^{22} = -50.7$ (c 0.25, MeOH)

m.p.: 122-123°C

δ (DMSO): 2.44 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.80 (d, J=2.4 Hz, 1H).

组合物实施例:

组合物实施例 1

片剂的制备

配方:

本发明化合物	5.0 mg
乳糖	113.6 mg
微晶纤维素	28.4 mg
轻质二氧化硅	1.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg

将 15 g 本发明化合物与 340.8 g 乳糖及 85.2 g 微晶纤维素用混合机混合。用辊式压机将混合物压制成型, 得到薄片状的压制材料。将薄片状的压制材料用锤磨机粉碎, 粉碎过的材料经 20 目筛过筛。向筛过的材料中加入 4.5 g 一份的轻质二氧化硅和 4.5 g 硬脂酸镁并混合之。混合后的产物用装有直径 7.5 mm 的冲模/冲头系统的压片机压片, 从而得到 3000 只药片, 每片重 150 mg。

组合物实施例 2

包衣片剂的制备

配方:

本发明化合物	5.0 mg
乳糖	95.2 mg
玉米淀粉	40.8 mg

聚乙烯吡咯烷酮 K25	7.5 mg
硬脂酸镁	1.5 mg
羟丙基纤维素	2.3 mg
聚乙二醇 6000	0.4 mg
二氧化钛	1.1 mg
纯化的滑石	0.7 mg

使用流化床成粒机,将 15 g 本发明化合物与 285.6 g 乳糖及 122.4 g 玉米淀粉混合。另外,将 22.5 g 聚乙烯吡咯烷酮溶在 127.5 g 水中,制成粘合剂溶液。使用流化床成粒机,将粘合剂溶液喷涂在以上混合物上形成颗粒。向得到的颗粒中加入 4.5 g 一份的硬脂酸镁并混合之。得到的混合物用装有直径 6.5 mm 的冲模/冲头双凹系统的压片机压片,从而得到 3000 只药片,每片重 150 mg。

另外,将 6.9 g 羟丙基甲基纤维素 2910、1.2 g 聚乙二醇 6000、3.3 g 二氧化钛和 2.1 g 纯化的滑石悬浮在 72.6 g 水中,制成包衣溶液。使用一台 High Coated,用该包衣溶液将以上制备的 3000 只药片包衣,得到薄膜包衣的片剂,每片重 154.5 mg。

组合物实施例 3

胶囊剂的制备

配方:

本发明化合物	5.0 mg
乳糖-水合物	200 mg
胶体二氧化硅	2 mg
玉米淀粉	20 mg
硬脂酸镁	4 mg

将 25 g 活性化合物、1 kg 乳糖-水合物、10 g 胶体二氧化硅、100 g 玉米淀粉和 20 g 硬脂酸镁混合。将混合物经 60 目筛过筛,然后装入 5000 只明胶胶囊。

组合物实施例 4

乳膏剂的制备

配方

本发明化合物	1%
十六醇	3%
十八醇	4%
甘油单硬脂酸酯	4%
失水山梨醇单硬脂酸酯	0.8%
失水山梨醇单硬脂酸酯 POE	0.8%
液体凡士林	5%
对羟基苯甲酸甲酯	0.18%
对羟基苯甲酸丙酯	0.02%
甘油	15%
纯化水 CSP.	100%

使用常规方法，用上列成分制备 O/W 型乳状液形式的乳膏剂。