

[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 01820077. X

[51] Int. Cl.

C07D 307/84 (2006.01)

C07D 333/70 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 9 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1273460C

[22] 申请日 2001.11.26 [21] 申请号 01820077. X

[30] 优先权

[32] 2000.12.5 [33] US [31] 60/251,283

[86] 国际申请 PCT/EP2001/013716 2001.11.26

[87] 国际公布 WO2002/046178 英 2002.6.13

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.5

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 凯文·李·麦克拉伦

戴维·伯纳德·史密斯

杰哈里·洛朗·特蕾西

审查员 肖 鹏

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 胡交宇

权利要求书 2 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

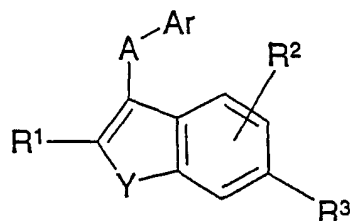
苯并呋喃和苯并噻吩衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的苯并呋喃和苯并噻吩衍生物，其制备方法，及其在抗炎制剂中的应用。

1、一种由化学式 I 表示的化合物，或其药学上可以接受的盐，

5



其中

Y 是 O 或者 S;

10

A 是 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, 或者 $-\text{S}(\text{O})_2-$;

Ar 是任选地被 1 或者 2 个独立选自卤素、烷基和烷氧基的取代基取代的苯基;

R^1 是氢, 烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素, 氰基, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

15

R^4 和 R^5 分别独立地以氢或者烷基出现;

R^2 是氢, 烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素, 卤烷基, 硝基, 氰基, 或者 $-\text{NR}^4\text{R}^5$;

R^3 是 $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, 或者 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中 R^6 是烷基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 羧基烷基, 或者烷氧基羰基烷基。

2、根据权利要求 1 的化合物, 其中的 Ar 是任选被 1 或者 2 个独立选自卤素和烷氧基的取代基取代的苯基, 并且 R^3 是其中的 R^6 是烷基的 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 。

20

3、根据权利要求 2 的化合物, 其中的 Y 是 $-\text{O}-$ 而且 A 是 $-\text{S}-$ 。

4、根据权利要求 3 的化合物, 其中的 R^1 是烷基或者氰基。

5、根据权利要求 2 的化合物, 其中的 Y 是 $-\text{S}-$ 而且 A 是 $-\text{S}-$ 。

25

6、根据权利要求 5 的化合物, 其中的 R^1 是烷基或者氰基。

7、根据权利要求 2 的化合物, 其中的 Y 是 $-\text{S}-$ 而且 A 是 $-\text{O}-$ 。

8、根据权利要求 7 的化合物, 其中的 R^1 是烷基或者氰基。

9、根据权利要求 1 的化合物, 其选自:

3-(2-氯-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈;

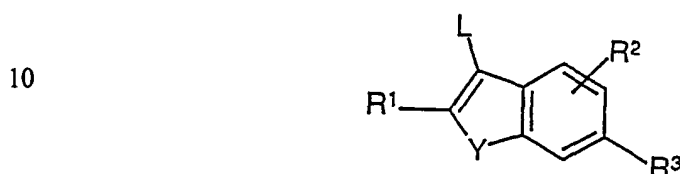
30

3-(2,4-二氯-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈;

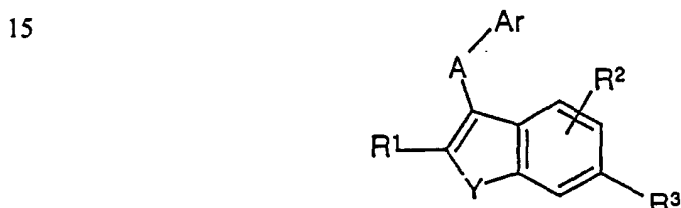
3-(4-乙氧基-苯氧基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈;
 3-(2-氟-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈;
 3-(4-氟-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈; 或者
 3-(4-氯-2-氟-苯氧基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈。

5 10、一种药物组合物, 其包含治疗有效量的权利要求 1—9 中任何一项的化合物, 并且如果需要, 还包含药学上可以接受的赋形剂。

11、一种制备权利要求 1 中化合物的方法, 其包括将其中 L 是离去基团, 并且 R^1 , R^2 , R^3 , 和 Y 如权利要求 1 中所定义的化学通式为



的化合物, 与其中 Ar 和 A 如权利要求 1 中所定义的化学通式 ArAH 的化合物反应, 以提供化学式 I 的化合物:



其中的 R^1 , R^2 , R^3 , Y, A 和 Ar 如权利要求 1 中所定义。

20 12、权利要求 1-9 中任何一项的化合物在药物制备中的应用, 所述的药物用于治疗可以通过给予选择性 COX II 抑制剂治疗的哺乳动物疾病。

13、根据权利要求 12 的应用, 其中所述疾病是选自肌炎、滑膜炎、关节炎、痛风、背痛、牙痛、运动创伤、扭伤、劳损、头痛、腱炎、强直性脊柱炎、和滑囊炎的炎症性疾病。

25 14、根据权利要求 12 的应用, 其中所述疾病是痛经或早产。

15、根据权利要求 12 的应用, 其中所述疾病是阿尔茨海默氏病。

16、根据权利要求 13 的应用, 其中所述关节炎选自风湿性关节炎和骨关节炎。

苯并呋喃和苯并噻吩衍生物

5 本发明涉及某些具有抗炎和/或止痛活性的苯并呋喃和苯并噻吩衍生物，包含其的药物组合物，使用其的方法，以及这些化合物的制备方法。

非甾体抗炎药物(NSAID)，具有引起严重的副作用例如胃肠道不适或者中毒性肾损害的问题。NSAID 抑制环加氧酶 (COX)的活性，环加氧酶是涉及前列腺素 G/H 合成的一种酶，它不但会在发炎位置、而且会在胃和肾脏中引起前列腺素的合成抑制。据发现，COX 以两种形式存在：
10 COX-1 和 COX-2, Cell, 83,345, (1995)。

COX-1 在正常细胞中表达并且控制着胃和肾脏的功能，而 COX-2 由出现炎症和其它免疫反应的发炎部位的丝裂原和细胞因子诱导, J. Biol. Chem., 271, 33157 (1996)。

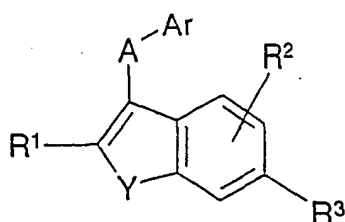
15 为了避免因共存的 COX-1 的抑制引起的 NSAID 的毒性，已经对 COX-2 的选择性抑制剂进行了研究。选择性的 COX-2 抑制剂具有抗炎作用、减痛作用、和/或退热作用；并具有较少的副作用如胃肠道出血。COX-2 抑制剂还显示出抗癌活性，并且降低了对常规 NSAID 敏感的哮喘患者的哮喘诱导作用。这些 COX-2 的选择性抑制剂还可以用于治疗阿尔茨海默氏病和绝经期后妇女的骨质疏松症。
20

美国专利 No. 3,331,854 涉及某些新的呋喃和噻吩化合物。美国专利 No. 5,426,113 涉及预防溃疡形成的某种四唑-苯并噻吩氨甲酰。美国专利 No. 5,731,342 涉及某些苯并噻吩，这些苯并噻吩用于治疗与绝经期后综合征和乳癌防治相关的医学指征。美国专利 Nos 4,663,347; 4,745,127; 25 4,822,803; 4,933,351; 和 4,621,091 涉及某种作为 5-脂肪氧化酶抑制剂的苯并呋喃-2-羧酸衍生物。美国专利 No. 4,621,091 涉及某种作为 5-脂肪氧化酶抑制剂的 3-羟基苯并噻吩-2-硫化物衍生物。德国专利 No. 3,342,624 涉及某种 3-羟基苯甲酰基-苯并呋喃衍生物。WO 95/02406 涉及苯并噻吩和苯并呋喃化合物在监测发炎中的某种用途。

30 在本发明的第一方面中，提供了由化学式 I 表示的化合物，或者其

前体药物、单个异构体、异构体混合物、及其药学上可接受的盐，

5



其中

Y 是 O 或者 S;

10 A 是 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, 或者 $-\text{S}(\text{O})_2-$, 优选为 $-\text{O}-$ 或者 $-\text{S}-$;

Ar 是任选取代的苯基;

R^1 是氢, 烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素, 氰基, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中 R^4 和 R^5 分别独立地以氢或者烷基出现, R^1 优选为氰基;

15 R^2 是氢, 烷基, 烷氧基, 羟基, 卤素, 卤烷基, 硝基, 氰基, 或者 $-\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中的 R^4 和 R^5 如前所定义, R^2 优选为氢;

R^3 是 $-\text{SR}^6$, $-\text{SOR}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, 或者 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, 其中 R^6 是烷基, 羟烷基, 烷氧基烷基, 羧基烷基, 或者烷氧基羰基烷基; R^4 和 R^5 如前所定义, R^3 优选为 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 其中 R^6 是烷基;

20 在本发明的第二方面中, 提供了包含治疗学上有效量的化学式 I 化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

在本发明的第三方面中, 提供了一种疾病的治疗方法, 所述的疾病特别是在哺乳动物中、可以通过给予前列腺素 G/H 合成酶抑制剂来治疗的发炎和自身免疫疾病, 该方法包括给予治疗学上有效量的化学式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

25 在本发明的第四方面中, 提供了化学式 I 化合物的制备方法。

除非另外说明, 在说明书和权利要求书中使用的下列术语具有以下给出的定义:

30 "烷基"指的是具有 1—6 个碳原子的、线性的、饱和的单价烃基, 或者具有 3—6 个碳原子的、支化的、饱和的单价烃基, 例如甲基, 乙基, 正-丙基, 2-丙基, 叔-丁基, 戊基, 等等。

"亚烷基"指的是具有 1—6 个碳原子的、线性的、饱和的二价烃基，或者具有 3—6 个碳原子的、支化的、饱和的二价烃基，例如亚甲基，亚乙基，亚丙基，2-甲基亚乙基，亚戊基等等。

"烷氧基"，"芳氧基"，"芳烷基氧"，或者"杂芳烷基氧"指的是基团-OR，其中 R 分别为如前定义的烷基，芳基，芳烷基，或者杂芳烷基，例如甲氧基，苯氧基，苄氧基，吡啶-2-基甲氧基，等等。

"烷氧基羰基烷基"指的是基团- $R^aC(O)R^b$ ，其中 R^a 是如前定义的亚烷基并且 R^b 是如前定义的烷氧基，例如甲氧基羰基乙基，乙氧基羰基丁基，等等。

10 "芳基"指的是具有 6—10 个环原子的单价单环或双环的芳基，其被 1—5 个取代基、优选 1、2 或 3 个取代基独立地取代，这些取代基选自烷基，环烷基，环烷基烷基，卤素，硝基，氰基，羟基，烷氧基，氨基，酰氨基，烷基氨基，二烷基氨基，卤烷基，卤烷氧基，杂烷基，-COR (其中 R 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或者苯烷基)，-(CR'R'')_n-COOR (其中 n 是 0—5 的整数，R'和 R''独立为氢或者烷基，R 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或者苯烷基)或者-(CR'R'')_nCONR^aR^b(其中 n 是 0—5 的整数，R'和 R''独立为氢或者烷基，R^a和 R^b相互独立地为氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或者苯烷基)。更具体地说，术语芳基包括但不限于苯基，二苯基，1-萘基，和 2-萘基，及其衍生物。

20 "卤素 (Halogen)"或者"卤素 (halo)"指的是基团氟、溴、氯和/或碘。

"卤烷基"指的是被一个或者多个相同或者不同的卤素原子取代的烷基，例如-CH₂Cl，-CF₃，-CH₂CF₃，-CH₂CCl₃，等等，并且还包括例如其中所有氢原子被氟原子替代的全氟烷基那样的烷基。

25 "羟基烷基"指的是这里定义的、由一个或者多个、优选为 1，2 或 3 个羟基所取代的烷基，前提是相同的碳原子不会携带超过一个的羟基基团。代表性的例子包括但不限于 2-羟基乙基，2-羟基丙基，3-羟基丙基，1-羟基甲基-2-甲基丙基，2-羟基丁基，3-羟基丁基，4-羟基丁基，2,3-二羟基丙基，1-羟基甲基-2-羟基乙基，2,3-二羟基丁基，3,4-二羟基丁基和 2-羟基甲基-3-羟基丙基，优选为 2-羟基乙基，2,3-二羟基丙基和 1-羟基甲基-

2-羟基乙基。因而，这里用到的术语"羟烷基"被用来定义杂烷基的亚类。

"任选取代的苯基"指的是这样一种苯基环，其任选地被 1—4 个取代基、优选地被 1 或者两个选自下列基团的取代基所取代：烷基，环烷基，环烷基烷基，卤素，硝基，氰基，羟基，烷氧基，氨基，酰氨基，单烷基氨基，二烷基氨基，卤烷基，卤烷氧基，杂烷基，-COR (其中 R 是氢，烷基，苯基或者苯烷基，-(CR'R'')_n-COOR (其中 n 是整数 0—5，R'和 R''独立地为氢或者烷基，R 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或者苯烷基)，或者-(CR'R'')_n-CONR^aR^b (其中 n 是整数 0—5，R'和 R''独立地为氢或者烷基，R^a和 R^b互相独立为氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或者苯烷基)，优选地，其被选自烷基，烷氧基或者卤素的一种或者两种取代基取代。

"离去基团"具有合成有机化学中与其相关的意思，即：一种能够被亲核体置换的原子或者基团，其包括卤素（例如氯、溴、碘）、链烷磺酰基氧、芳基磺酰基氧，烷基羰基氧（例如乙酰氧基），芳基羰基氧，甲磺酰基氧，甲苯磺酰基氧，三氟甲烷磺酰基氧，芳氧基（例如 2,4-二硝基苯氧），甲氧基，N,O-二甲基羟基氨基等等。

"药学上可接受的赋形剂"指的是这样的赋形剂，其可以用于制备通常来说安全的、无毒的、和无生物学或者其它不适的药物组合物，并且包括在兽用以及人类用用药中可以接受的赋形剂。在本说明书和权利要求书中使用的"药学上可接受的赋形剂"同时包括一种或者超过一种的此赋形剂。

化合物的"药学上可接受的盐"指的这样的一种盐，该盐在药学上可以被接受并且具有母体化合物的所需药学活性。这些盐包括：

- (1) 与无机酸形成的酸加成盐，所述的无机酸例如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等等；或者与有机酸形成的酸加成盐，所述的有机酸例如乙酸，丙酸，己酸，环戊烷丙酸，乙醇酸，丙酮酸，乳酸，丙二酸，琥珀酸，苹果酸，马来酸，延胡索酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸，肉桂酸，扁桃酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，1,2-乙烷-二磺酸，2-羟基乙烷磺酸，苯磺酸，4-氯苯磺酸，2-萘磺酸，4-甲苯磺酸，樟脑磺酸，4-甲基二环

[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸, 葡庚酸 (glucoheptonic acid), 3-苯基丙酸, 三甲基乙酸, 叔-丁基乙酸, 十二烷基硫酸, 葡糖酸, 谷氨酸, 羟基萘酸, 水杨酸, 硬脂酸, 粘康酸等等; 或者

- (2) 当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子如碱金属离子、
5 碱土金属离子、或者铝离子取代时形成的盐; 或者与有机碱例如乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, 氨基丁三醇, N-甲基葡糖胺等等配位的时候所形成的盐。

"前体药物"指的是任何释放活性母体化合物的化合物, 或者是任何当将前体药物给予哺乳动物受试体时, 依照化学式 I 在体内改变其氧化
10 水平的化合物。式 I 的化合物的前体药物是通过修饰存在于化学式 I 化合物中的官能团来制备的, 其修饰方式使这种修饰 可以在体内被切除以释放出母体化合物。还可以通过以下方式对某些官能团如含硫官能团进行不完全氧化来制备前体药物, 在所述的方式中, 对所述官能团的氧化作用可以在体内发生以释放化学式 I 的化合物。前体药物包括化学式 I
15 的化合物, 其中的羟基、氨基、或者巯基基团, 被结合到任何可以在体内被切除的基团上, 以分别产生游离的羟基、氨基、或者巯基基团。前体药物的实例包括但不限于化学式 I 化合物中的羟基官能团和硫醇或者亚砷基团的酯类(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)或氨基甲酸酯类 (例如 N, N-二甲基氨基羰基), 等等。

20 "保护基团"指的是这样一个组原子, 当这些原子被依附于分子面具中的反应性基团上的时候, 降低或者防止了其反应活性。保护基团的实例可以在下面的文献中发现: T. W. Greene and P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2nd ed. 1991) 和 Harrison and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John
25 Wiley and Sons. 1971-1996)。代表性的氨基保护基团包括甲酰基, 乙酰基, 三氟乙酰基, 苯甲基, 苄氧基羰基 (CBZ), 叔-丁氧基羰基 (Boc), 三甲基甲硅烷基 (TMS), 2-三甲基甲硅烷基-乙烷磺酰基(SES), 三苯甲基和取代的三苯甲基基团, 烯丙氧基羰基, 9-苄基甲氧羰基 (FMOC), 硝基-藜芦基氧基羰基(NVOC)等等。代表性的羟基保护基团包括那些其中的羟基基团是酰化的或者烷基化的基团, 例如苯甲基和三苯甲基醚以及烷基
30

醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚、和烯丙基醚。

疾病的"处理"或者"治疗"包括:

- (1) 预防疾病, 即: 在可能暴露于或者倾向于疾病但是还没有患有或者显现此疾病症状的哺乳动物中, 使临床疾病的症状不会形成,
- 5 (2) 抑制疾病, 即: 阻止或者降低疾病或其临床症状的形成, 或者
- (3) 缓解疾病, 即: 引起疾病或其临床症状消退。

"治疗学上的有效量"指的是化合物的数量, 当将此数量的化合物给予哺乳动物用来治疗疾病的时候, 其足以使疾病的治疗达到目的。"治疗学上有效的量"依赖于化合物、疾病及其严重程度、以及所要治疗哺乳动物的年龄、体重等变化。

在上面定义中的"任选的"或者"任选地", 指的是随后描述的事件或者情况可能但是不是必须发生, 这一描述既包括所述事件或者情况发生的实例也包括所述事件或者情况没有发生的实例。例如, "任选地被烷基单-或者双取代的杂环基"指的是烷基可能但是不是必须出现, 这一描述既包括杂环基被烷基单-或者双取代的情况, 也包括杂环基没有被烷基取代的情况。

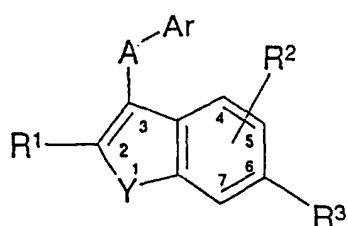
具有相同的分子式但是其原子结合的性质或顺序、或者其原子在空间中的排列不同的化合物被称为"异构体"。其原子在空间中排列不同的异构体被称为"立体异构体"。相互之间不是镜像的立体异构体被称为"非对映体", 而那些相互之间不能叠合的镜像被称为"对映体"。当一种化合物具有不对称中心的时候——例如其与 4 个不同的基团结合, 一对对映体是可能的。对映体可以由其不对称中心的绝对构型来表征, 其被描述在 Cahn, Ingold 和 Prelog 的 R-和 S-顺序法则中(Cahn et al. *Angew. Chem. Inter. Edit.*, 5,385; (1966) errata 511; Cahn et al. *Angew. Chem.*, 78,413; 25 (1966) Cahn and Ingold *J. Chem. Soc. (London)*, 612; (1951) Cahn et al. *Experientia*, 12,81; (1956), Cahn, *J. Chem. Educ.*, 41,116, (1964)), 或者由分子旋转偏振光平面的方式来表征, 其被指定为左旋的或者右旋的(即: 分别为(+))或者(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映体存在或者作为其混合物存在。含有相同比例对映体的混合物被称为"外消旋混合物"。

如果本发明的化合物具有一个或多个不对称中心或者具有带有不对称取代的双键，其就可以以立体异构体的形式存在，而且因此，就可以以单独的立体异构体或者混合物的形式进行生产。除非另外说明，本说明书将包括单独的异构体也包括混合物。立体化学的测定方法和立体异构体的分离在本领域是为人所熟知的(见 J. March, John Wiley 和 Sons 第四版的“高级有机化学”中第四章的讨论，纽约，1992)。

在本申请的全文中，下面的缩写词具有以下的意思：

DBN	1, 5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯
DBU	1, 8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
10 DMF	N, N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙基醚
EtOH	乙醇
15 HMPA	六甲基磷酰三胺
HPLC	高压液相色谱法
KHMDS	六甲基二硅叠氮化钾 (Potassium hexamethyldisilazide)
MCPBA	间-氯过苯甲酸
MHz	兆赫
20 MS	质谱
NMR	核磁共振
OXONE™	过一硫酸钾
p-TsOH	邻-甲苯磺酸
TFAA	三氟醋酐
25 THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法

本发明化合物的命名和编号阐述如下：



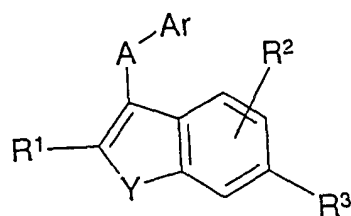
5 化学式 I

通常，在本发明申请中所使用的命名系统基于 AUTONOM™ 4.0 版，这是一种生成 IUPAC 系统命名法的 Beilstein Institute 计算机化系统。

本发明的代表性化合物如下：

化学式 I 的化合物，其中的 R^1 ， R^2 ， R^3 ，Y，A，和 Ar 定义如下：

10



15

化学式 I

化合物编号	R^1	R^2	R^3	A	Y	Ar	MS. [m+H] ⁺
15	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	4-甲氧基苯基	360
16	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	4-甲氧基苯基	376
17	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	2-氯苯基	381
18	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	4-甲基苯基	360
19	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	2,4-二氯苯基	415
20	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	4-氟苯基	348
21	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	苯基	346
22	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	4-甲基苯基	344

23	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	4-氯苯基	381
24	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	苯基	330
25	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	2-氯-4-甲氧基苯基	394
26	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	4-氟苯基	364
27	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	2-氟苯基	348
28	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	2, 6-二氯-苯基	415
29	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	2-甲氧基苯基	360
30	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	2-氟苯基	364
31	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	4-乙氧基苯基	374
32	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-S-	2, 3-二氟-苯基	382
33	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	4-氯-2-氟苯基	383
34	CN	H	甲基磺酰基	-O-	-S-	2, 4-二氟-苯基	366
35	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-O-	4-甲氧基苯基	360
36	CN	H	甲基磺酰基	-S-	-O-	2, 4-二氟-苯基	M ⁺ = 366

虽然在本发明的第一方面中陈述了本发明最宽泛的定义，但是优选化学式 I 的某些化合物。

在某些优选的实施方案中，Ar 是苯基，任选地，此苯基的一个或者
 5 多个位置被独立选自卤素和烷氧基的优选 1-2 个取代基取代，R³ 是 -SO₂R⁶，其中 R⁶ 是烷基。

在另一个实施方案中，优选的另一组化合物是这样的化合物，其中

Ar 是苯基，其任选地在一个或者多个位置被独立选自卤素和烷氧基的优选 1—2 个取代基取代； R^3 是 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，其中 R^6 是烷基；Y 是 $-\text{O}-$ ；且 A 是 $-\text{S}-$ ；更优选的一组化合物是这样的化合物，其中 Ar 是苯基，其任选地在一个或者多个位置被独立选自卤素和烷氧基的优选 1—2 个取代基取代； R^3 是 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，其中 R^6 是烷基；Y 是 O；A 是 S；且 R^1 是烷基或者氰基。

在另一个实施方案中，另一组优选的化合物是这样的化合物，其中 Ar 是苯基，其任选地在一个或者多个位置被独立选自卤素和烷氧基的优选 1—2 个取代基取代； R^3 是 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，其中 R^6 是烷基；Y 是 $-\text{S}-$ ；且 A 是 $-\text{S}-$ ；更为优选的一组化合物是这样的化合物，其中 Ar 是苯基，其任选地在一个或者多个位置被独立选自卤素和烷氧基的优选 1—2 个取代基取代； R^3 是 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，其中 R^6 是烷基；Y 是 S；A 是 S；且 R^1 是烷基或者氰基。

在上述优选的实施方案中，另外一组优选的化合物是这样的化合物，其中 Ar 是苯基，其任选地在一个或者多个位置被独立选自卤素和烷氧基的优选 1—2 个取代基取代； R^3 是 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，其中 R^6 是烷基；Y 是 $-\text{S}-$ ；且 A 是 $-\text{O}-$ ；更为优选的一组化合物是这样的化合物，其中 Ar 是苯基，其任选地在一个或者多个位置被独立选自卤素和烷氧基的优选 1—2 个取代基取代； R^3 是 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ ，其中 R^6 是烷基；Y 是 S；A 是 O；且 R^1 是烷基或者氰基。

此外，化学式 I 的优选化合物是这样的化合物，其中 R^1 是氰基或者烷基， R^2 是氢或者烷基， R^3 是烷基磺酰基，A 是 $-\text{S}-$ 或者 $-\text{O}-$ ，Y 是 $-\text{S}-$ 或者 $-\text{O}-$ ，并且 Ar 是未被取代的，单基取代的，或者双基取代的苯基。化学式 I 的更优选化合物是这样的化合物，其中 A 是 $-\text{S}-$ 或者 $-\text{O}-$ ，Y 是 $-\text{S}-$ ， R^1 是氰基， R^2 是氢， R^3 是烷基磺酰基，并且 Ar 是被卤素或者烷氧基单基或双基取代的苯基。

本发明的化合物可以通过描述在下面反应方案中的方法来制备。

用于制备这些化合物的起始物质和试剂可以从例如 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI, USA), Bachem (Torrance, CA, USA), 或者 Sigma (St. Louis, MO, USA) 的供应商那里通过商购获得，或者使用本领域技

术人员已知的方法，通过在下列参考文献中陈述的步骤来制备，例如 Fieser 和 Fieser 的 *Reagents for Organic Synthesis*, 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991) ; Rodd 的 *Chemistry of Carbon Compounds*, 1-5 卷和增补刊 (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991), March 的 *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 第四版) 以及 Larock 的 *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)。这些方案仅仅是阐述了一些可以合成本发明化合物的方法，可以对这些方案进行各种改变，本领域普通技术人员通过参阅这些文献可很容易得到进行这些改变的提示。

10 如果需要，可以使用常规技术来分离和纯化反应的起始物质和中间产品，这些技术包括但不限于过滤、蒸馏、晶化、色谱分离法等等。可以使用包括物理常数和光谱数据在内的常规方法来表征这些物质。

除非进行了相反的指定，这里描述的反应在常压下和温度为约-78℃—约 150℃、更优选为约 0℃—125℃、最优选为室（或者大气）温如约 15 20℃的温度范围内发生。

确定如何合成本发明的化合物，对那些注意到所述技术和此公开文献的本领域普通技术人员来说不存在困难。

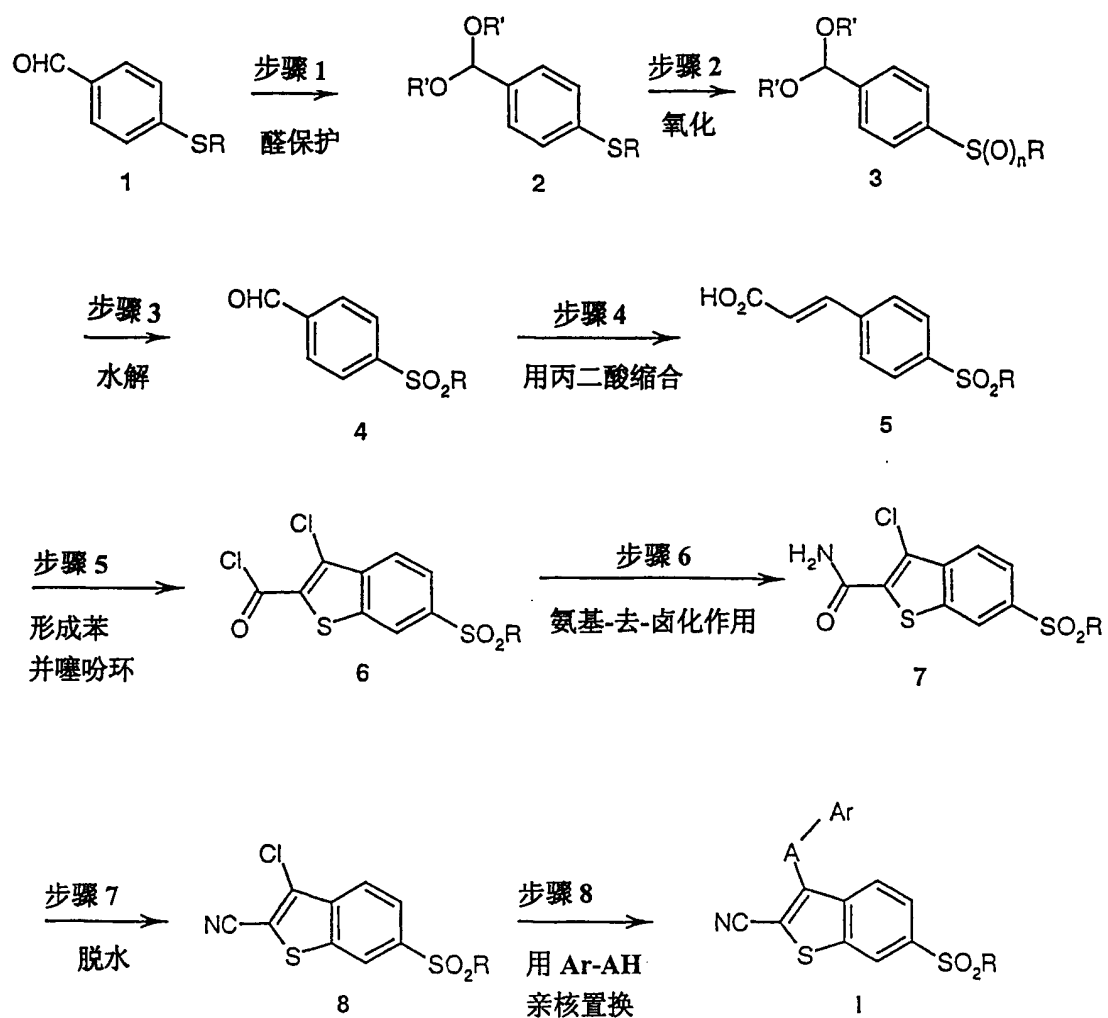
方案 A 和 B 描述了用来制备化学式 I 化合物的方法。

20

25

30

方案 A



方案 A 描述了化学式 I 化合物的合成, 其中 A 是-S-或者-O-; Y 是-S-; R 和 R'是烷基; R¹是氰基; n 是 1 或者 2, R², R³和 Ar 如本发明第一方面中所定义。

在步骤 1 中, 可以在酸性催化剂如 p-TsOH 存在的情况下, 通过使用醇如甲醇进行处理来保护其中 R 是烷基、优选为甲基的化学式 1 的某种醛, 以得到化学式 2 的乙缩醛, 优选为 1-(1, 1-二甲氧基-甲基)-4-甲基硫基-苯。通常, 化学式 1 的化合物可以商购或者由本领域的普通技术人员很容易地合成, 见例如 Watabe, et al, J. Chem. Soc. Chem. Commun.; 10; 1983; 585-586。

在步骤 2 中, 可以用 MCPBA, OXONE™ 等来氧化其中 R 和 R'是烷基、优选为甲基的化学式 2 的某种化合物的-SR 基团, 以提供其中 R 和 R'是烷基、优选为甲基的化学式 3 的亚砷或者砷。适用于此反应的溶剂是醇 (例如甲醇和乙醇) 或者卤化的溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿等等)。化学式 3 的亚砷可以被类似地转换成相应的砷。此第二氧化作用可以根据技术人员的需要, 在方案 A 中不同点处进行。

在步骤 3 中, 可以使用适量的酸 (如用适当的惰性溶剂如 THF 稀释的盐酸或硫酸) 来水解其中 R 和 R'为烷基、优选为甲基的化学式 3 的某种乙缩醛。得到式 4 的醛, 其中, R 是烷基, 优选其中 R 是甲基。

在步骤 4 中, 依照 Wiley, R. H.; Smith, N. R. Org. Syn. Coll. Vol IV, 731-734 中的方法, 可以在作为催化剂的吡啶或者醇盐、优选吡啶存在的情况下, 用丙二酸来缩合其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 4 的某种醛, 以得到其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 5 的 3-(4-烷基磺酰基-苯基)-丙烯酸。合适的溶剂是惰性溶剂例如 THF 等等。

在步骤 5 中, 可以依照 Connor, D. T., et al. J. Med. Chem. 1992,35,958-65 中的方法来制备其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 6 的中间产品酸性氯化物; 随后可以在适当溶剂 (例如极性非质子溶剂如 DMF、DMSO、氯苯等等) 中的吡啶存在的情况下, 通过用 SOCl₂ 处理, 将其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 5 的丙烯酸转换成其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 6 的苯并噻吩。

在步骤 6 中, 可以用 THF 或者卤化溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿等)

中的氨，氨基-去-卤化其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 6 的某种酸性氯化物，以得到其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 7 的某种酰胺。

在步骤 7 中，可以优选地在如二氯甲烷、氯仿等卤化溶剂中的酐如三氟醋酐、三氟甲烷磺酐等存在的情况下，将其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 7 的某种酰胺进行脱水，以得到其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 8 的腈。

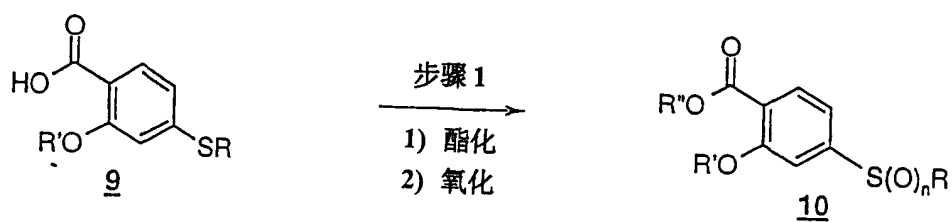
在步骤 8 中，在惰性溶剂如 DMF 中的碱如氢氧化钾、六甲基二硅叠氮化钾等存在的情况下，用化学式 Ar-AH 的某种苯酚或者苯硫酚（其中，A 是-O-或者-S-），亲核置换其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 8 的某种化合物的氯原子，以得到其中 R 是烷基、优选是甲基的化学式 I 的 3-取代的-2-氰基-6-烷基硫氧基-苯并噻吩。

方案 B

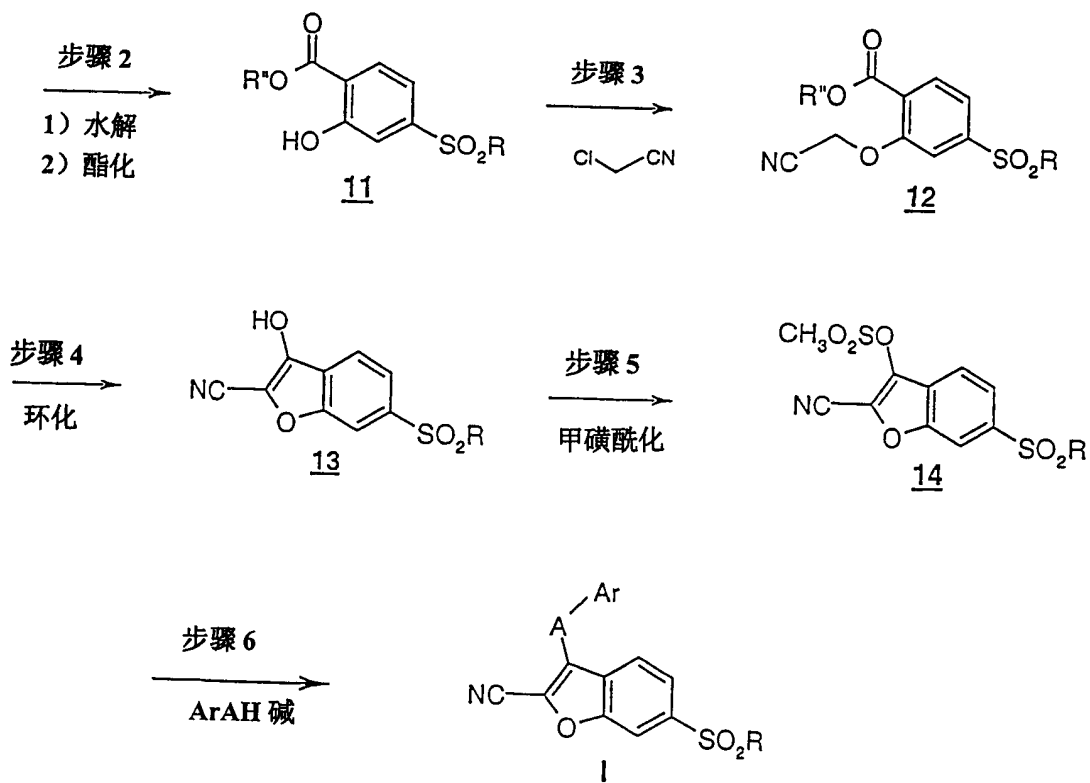
方案 B 描述了化学式 I 化合物的合成，其中 A 是-S-或者-O-，Y 是-O-，R¹ 是氰基，R²，R³ 和 Ar 如本发明第一方面中所定义。在此方案中，基团 R，R¹，R² 相互之间各自独立，优选为烷基。

方案 B

5



10



在步骤 1 中, 可以通过本领域中熟知的条件 (即酸性条件下伴随乙醇存在) 来酯化化学式 9 的某种酸。随后可以用 MCPBA, OXONE™, 等等来氧化-SR 基团, 以提供化学式 10 的亚砷或者砷。化学式 10 的亚砷可以被类似地转换成相应的砷。此第二氧化作用可以根据技术人员的需要, 在方案 B 中不同点处进行。

合适的溶剂是醇例如甲醇或乙醇, 或者卤化的溶剂例如二氯甲烷, 氯仿, 等等。

在步骤 2 中, 可以用酸试剂例如吡啶盐酸盐, 三氯化硼, 氢溴酸等、优选吡啶盐酸盐来水解化学式 10 的某种化合物的醚或酯基团, 可以通过本领域中熟知的条件对酸基进行进一步的酯化以得到化学式 11 的化合物。

在步骤 3 中, 可以在碱性条件下, 在合适的惰性溶剂例如 DMF, DMSO, 苯, 甲苯等中, 用氯乙腈来烷基化化学式 11 的某种化合物的酚基。合适的碱可以是碳酸钠、碳酸钾, 三乙胺等。

在步骤 4 中, 可以通过内部环化作用形成苯并呋喃环来得到化学式 13 的某种化合物。这种环化作用可以在惰性溶剂如甲苯中的叔-丁醇钾存在的情况下实现。

在步骤 5 中, 可以通过在碱性条件下使用甲烷磺酰氯的甲磺酰化作用来保护化学式 13 的某种化合物的羟基基团, 以提供化学式 14 的某种化合物。

在步骤 6 中, 在惰性溶剂或者惰性溶剂混合物如 THF 或 DMF 中的氢化钠存在的情况下, 通过化学式 Ar-AH 的某种任选取代的苯硫醇, 亲核置换化学式 14 的某种化合物的甲磺酸基团, 以得到其中 A 是 S 或 O、Y 是 O 的化学式 I 化合物。

本发明的化合物是前列腺素 G/H 合酶 I 和 II (COXI 和 COXII)、尤其是 COX II 的体外抑制剂, 并因此预计能够在体内同时具有抗炎和止痛的性质。见例如 Goodman 和 Gilman 的 "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Ninth Edition, McGraw Hill, New York, 1996, 27 章。因此, 这些化合物和含有它们的组合物可用于哺乳动物、特别是人类的抗炎和止痛制剂。据发现它们在发烧、发炎、和由下列情况引起的疼痛的

治疗中有效：风湿热、与流感或者其它病毒感染有关的症状、下背部和颈部疼痛、痛经、头痛、牙痛、扭伤、劳损、运动创伤，滑囊炎、腱炎、肌炎、滑膜炎、关节炎(风湿性关节炎和骨关节炎)、痛风、强直性脊柱炎(ankylosing, spindylitis)、烧伤、或者创伤。可以将它们用于抑制前列腺素类化合物诱导的平滑肌收缩(例如，在痛经、早产和哮喘的治疗中)和用于治疗自身免疫病征(例如系统性红斑狼疮和 I 型糖尿病)。

作为前列腺素 G/H 合酶的抑制剂，本发明的化合物还被预计在癌症防治、特别是结肠癌防治中 useful。据显示：在人结肠直肠癌中，COX-2 的基因表达被上调；抑制前列腺素 G/H 合酶的药物在癌症的动物模型中是有效的(Eberhart, C. E., et. al., *Gastroenterology*, 107, 1183-1188, (1994), 和 Ara, G. and Teicher, B. A., *Prostaglandins, Lellkotrienes and Essential Fatty Acids*, 54,3-16, (1996))。另外，存在这样的疫学证据，此证据显示了抑制前列腺素 G/H 合酶的药物应用与形成结肠直肠的危险度降低之间的关联(Heath, C. W. Jr., et. al., *Cancer*, 74, No. 10,2885-8, (1994))。

本发明的化合物同样被预计在阿尔茨海默氏病的防治中 useful。消炎痛——一种前列腺素 G/H 合酶抑制剂，已经显示出了对阿尔茨海默氏病患者的认知力下降的抑制(Rogers, J., et. al., *Neurology*, 43,1609, (1993))。同样，抑制前列腺素 G/H 合酶的药物应用，已经与阿尔茨海默氏病的延迟发病在疫学上相关联 (Breitner, J. C. S., et. al., *Neicrobiology of Aging*, 16, No. 4,523, (1995) 和 *Nezzrology*, 44,2073, (1994))。

如实施例 4 中所详述，使用放射测定分析，通过测定本发明化合物在体外抑制 COX I 和 COX II、特别是 COX II 的能力，可以测定这些化合物的抗炎活性。如实施例 5 和 6 中所详述，也可以通过体内分析例如大鼠角叉菜胶爪分析或者大鼠气袋分析来进行测定。如实施例 7 中所述，可以通过体内分析如 Randall-Selitto 分析和大鼠关节炎疼痛模型来测定本发明化合物的止痛活性。

通常，可以通过任何可接受的制剂给予模型来以药学上有效的量给予本发明的化合物，所述的制剂满足类似的效用。本发明化合物的实际量，即活性组分，将依赖于为数众多的因素，例如所要治疗疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所使用化合物的效力、给药的路径和

形式、和其它因素。

化学式 I 化合物的治疗学有效量的范围，为大约 0.005-10mg/受试者的千克体重/天，优选大约 0.05-1mg/kg/天。这样，对 70kg 重量的人给药，剂量范围优选是 3.5 mg—400 mg /天。

- 5 通常，通过任何一种以下的途径，给予本发明化合物的药物组合物：口服、全身性（例如经皮、鼻内、和通过栓剂）、或者肠胃外（例如肌肉内、静脉内或者皮下）给药。给药的优选方式是使用常规日剂量给药方案的口服给药，可以根据痛苦的程度对其进行调整。可以以下列形式摄取组合物：片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、持续释放的制剂、溶液、
10 悬液、酏剂、气溶胶、或者任何其它合适的组合物。

- 对制剂的选择依赖于各种因素，例如药物给予的模式（例如对于口服给药，优选片剂、丸剂或者胶囊形式的制剂）和药物物质的生物利用度。近来，基于通过增加表面积可以增加生物利用度的原理（即：降低颗粒大小），已经研制出了特别用于显示出差生物利用度的药物的药物制剂。
15 例如，在美国专利 No. 4,107,288 中描述了一种药物制剂，该制剂所具有的颗粒大小范围为 10—1,000 nm，其中的活性物质被支撑在交联的大分子基质上。在美国专利 No. 5,145,684 中描述了一种药物制剂的生产，在表面改性剂存在的情况下，将其中的药物物质研磨成纳米颗粒（平均颗粒大小为 400nm），随后将其分散在液体介质中以得到显示出明显高的
20 生物利用度的药物制剂。

- 所述的组合物通常由与至少一种药学上可接受的赋形剂结合的化学式 I 化合物组成。可以接受的赋形剂是无毒的、辅助给予的、并且不会对化学式 I 化合物的治疗学利益产生不利影响。这种赋形剂可以是固体、液体、半固体、或者气体（在气溶胶组合物的情况下）赋形剂，其对于
25 本领域的技术人员通常是可以得到的。

- 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油、氯化钠、脱脂奶粉等等。液体和半固体的赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇、和各种油，包括石油、动物的、植物的或者合成来源的那些油，例如花生油、豆油、矿物油、芝麻油。优选的液体载体，
30

特别是用于可注射溶液的，包括水、盐水、含水右旋糖、和甘醇。

可以用压缩气体来分散气溶胶形式的本发明化合物。适于此目的的惰性气体是氮气、二氧化碳等等。

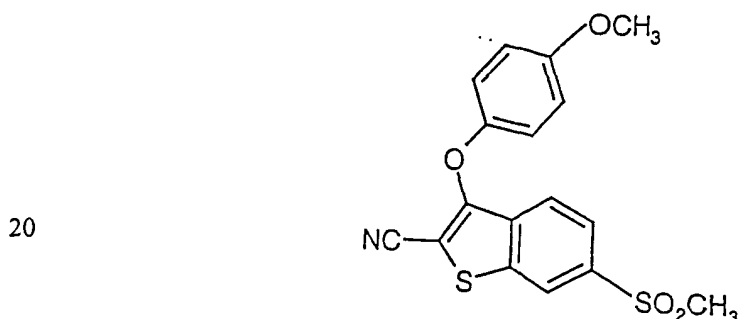
其它合适的药物赋性剂及其制剂被描述在 Remington 的
5 Pharmaceutical Sciences 中, E. W. Martin 编辑 (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)。

所述化合物在制剂中的水平, 可以在本领域技术人员所使用的全部范围内变化。典型地, 以重量百分比 (wt%) 计算, 基于全部制剂的重量, 所述的制剂含有约 0.01-99.99 wt% 的化学式 I 化合物, 剩余部分是一种或者多种合适的药物赋形剂。优选地, 所述化合物的存在水平为大约
10 1-80wt%。在实施例 3 中描述了含有化学式 I 化合物的代表性药物制剂。

实施例

实施例 1

15 6-甲磺酰基-3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯并[b]噻吩-2-腈



步骤 1-3

将 4-甲基磺基苯甲醛 1 (10 g, 66 mmol), (MeO)₃CH (8.6 mL, 79 mmol)
25 和 p-TsOH (0.25 g, 1.3 mmol) 的 MeOH (130 mL) 溶液搅动 18 个小时。通过加入 NaOMe 来分解剩余的 p-TsOH, 5 分钟后, 在真空中蒸发该混合物, 并使其通过 SiO₂ (95: 5 己烷/ Et₂O) 垫以提供 1- (1, 1-二甲氧基-甲基)-4-甲基磺基-苯 2。将蒸发后的剩余物溶解在 CH₂Cl₂ (360 mL) 中并用 MCPBA (41 g, 240 mmol) 处理。18 小时后, 过滤所述混合物并将滤液蒸发。剩
30 余物在 EtOAc 和 1 M NaOH 之间分配。用 1 M 的 NaOH (2×) 清洗有机

层、用盐水冲洗、干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发以提供 1-(1, 1-二甲氧基-甲基)-4-甲烷磺酰基-苯 **3**。将剩余物溶解在 THF (130 mL)中并用 2% 的 H₂SO₄ (3.4 mL)处理。两小时以后,将溶剂蒸发,剩余物在 EtOAc 和 NaHCO₃ 之间分配。干燥有机层(MgSO₄), 过滤并蒸发以提供作为白色固体的 12 g
5 (对于此三个步骤为 98%) 4-甲基磺酰基苯甲醛 **4** ; ¹H NMR δ 3.11 (s, 3H), 8.09 (d, 2H, J = 8.6), 8.14 (d, 2H, J = 8.6), 10.15 (s, 1H)。

步骤 4

将醛 4-甲基磺酰基苯甲醛 **4** (1.0 g, 5.9 mmol) 和丙二酸 (0.63 g, 6.0
10 mmol) 的 10: 1 EtOH/吡啶 (12.1 mL) 溶液在温和的回流状态下加热 24 小时。在冷却到 0°C后, 收集所得到的沉淀并用冷 Et₂O 冲洗。将固体重悬于 EtOH (13 mL)中并再在回流状态下加热 2 小时。在冷却到 0°C以后, 收集所得到的沉淀并在真空中干燥以提供作为白色固体的 0.63g (51%)3-(4-甲烷磺酰基-苯基)-丙烯酸 **5**; ¹H NMR (DMSO) 8.18 (s, 3H), 6.65 (d, 1H, J = 16.1), 7.60 (d, 1H, J = 16.1), 7.89 (m, 4H)。
15

步骤 5-6

用 SOCl₂ (6.1 mL, 9.9 g, 84 mmol)处理 3- (4-甲烷磺酰基-苯基)-丙烯酸 **5** (3.7 g, 16 mmol)、吡啶 (0.13 mL, 0.13 g, 1.6 mmol)、和 DMF (1.2
20 mL, 1.1 g, 15 mmol) 的苯基氯 (23 mL)搅拌混悬液。在回流状态下加热所得到的混合物 24 小时。在真空中去除所有挥发性的物质, 以提供作为橙色固体的中间体酸性氯化物 **6** ; ¹H NMR δ 3.15 (s, 3H), 8.06 (dd, 1H, J = 1.5,8.6), 8.23 (dd, 1H, J = 0.6,8.7), 8.53 (m, 1H)。将固体溶解在 CH₂Cl₂ (50 mL)中, 冷却到 0°C, 并用 0.5M 的 NH₃ 的 1,4 二氧杂环己烷(12mL)溶液处理。30 分钟以后, 收集所得到的固体以提供 3.5g (74%) 3-氯-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-羧酸酰胺 **7**; ¹H NMR (DMSO) δ 3.31 (s, 3H), 8.00 (br s, 1H), 8.06 (dd, 1H, J = 1.6,8.6), 8.13 (dd, 1H, J = 0.7,8.6), 8.24 (br s, 1H), 8.80 (dd, 1H, J = 0.7,1.6)。
25

30 步骤 7

通过连续添加 TFAC(4.0 mL, 5.9 g, 28 mmol)随后添加吡啶 (4.0 mL, 3.9 g, 49 mmol), 来在 0°C 下处理 3-氯-6-甲磺酰基-苯并[b]噻吩-2-羧酸酰胺 **7** (2.8 g, 9.7 mmol) 的 CH₂Cl₂ (50 mL) 搅拌混悬液。两个小时以后, 用 0.1 M 的 HCl 清洗所得到的溶液, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并蒸发。色
5 谱分离得到了 2.1g (81%) 3-氯 6-甲磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈 **8**; ¹H NMR δ3.15 (s, 3H), 8.09 (dd, 1H, J = 1.5,8.6), 8.15 (dd, 1H, J = 0.7,8.6), 8.52 (dd, 1H, J = 0.7,1.5)。

步骤 8

10 通过连续添加 4-甲氧基苯酚 (0.12 g, 0.99 mmol) 随后添加 3-氯-6-甲磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈 **8** (0.20 g, 0.75 mmol), 来处理 KHMDS (0.18 g, 0.90 mmol) 的 DMF (7 mL) 溶液。2 小时以后, 该混合物在 EtOAc 和盐水之间分配。用盐水 (2×) 清洗有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并蒸发。色谱分离, 随后进行重结晶(EtOAc/己烷), 如此得到了作为白色
15 针状物的 0.20 g (74%) 6-甲磺酰基-3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯并[b]噻吩-2-腈 **15**; (m+H)⁺ 360。

类似的, 按照上述的步骤制备其中 Y 是-S-并且 A 是-O-或者-S-的化学式 1 的附加化合物, 但是在步骤 8 中, 用合适的取代苯酚或者苯硫酚替代 4-甲氧基苯酚:

20 4-甲氧基苯硫酚得到了 6-甲磺酰基-3-(4-甲氧基-苯基硫基)-苯并[b]噻吩-2-腈 **16**; (m+H)⁺ 376;

2-氯苯硫酚得到了 3-(2-氯-苯基硫基)-6-甲磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈 **17**; (m+H)⁺ 380;

4-甲基苯硫酚得到了 6-甲磺酰基-3-对-甲基苯基硫基苯并[b]噻吩-2-
25 腈 **18**; (m+H)⁺ 360;

2,4-二氯苯硫酚得到了 3-(2, 4-二氯-苯基硫基)-6-甲磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈 **19**; (m+H)⁺ 415;

4-氟苯酚得到了 3-(4-氟-苯氧基)-6-甲磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈 **20**; (m+H)⁺ 348;

30 苯硫酚得到了 6-甲磺酰基-3-苯基硫基-苯并[b]噻吩-2-腈 **21**; (m+H)

⁺345;

4-甲基苯酚得到了 6-甲烷磺酰基-3-对-甲苯氧基-苯并[b]噻吩-2-腈
22; (m+H)⁺ 344;

4-氯苯硫酚得到了 3-(4-氯-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈
5 23 ; (m+H)⁺ 380;

苯酚得到了 6-甲烷磺酰基-3-苯氧基-苯并[b]噻吩-2-腈 24; (m+H)⁺
330 ;

2-氯-4-甲氧基苯酚得到了 3-(2-氯-4-甲氧基-苯氧基)-6-甲烷磺酰基-苯
并[b]噻吩-2-腈 25 ; (m+H)⁺394;

10 4-氟苯硫酚得到了 3-(4-氟-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈
26 ; (m+H)⁺ 364;

2-氟苯酚得到了 3-(2-氟-苯氧基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈
27 ; (m+H)⁺ 348;

2,6-二氯苯硫酚得到了 3-(2, 6-二氯-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]
15 噻吩-2-腈 28 ; (m+H)⁺ 415;

2-甲氧基苯酚得到了 6-甲烷磺酰基-3- (2-甲氧基-苯氧基)-苯并[b]噻
吩-2-腈 29; (m+H)⁺ 360;

2-氟苯硫酚得到了 3-(2-氟-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-2-腈
30 ; (m+H)⁺ 364;

20 4-乙氧基苯酚得到了 3-(4-乙氧基-苯氧基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩
-2-腈 31 ; (m+H)⁺ 374;

2,4-二氟苯硫酚得到了 3-(2, 4-二氟-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]
噻吩-2-腈 32 ; (m+H)⁺ 382;

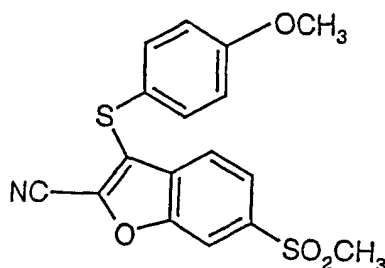
4-氯-2-氟苯酚得到了 3-(4-氯-2-氟-苯氧基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻
25 吩-2-腈 33 ; (m+H)⁺ 382;

2,4-二氟苯酚得到了 3-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲烷磺酰基-苯并[b]噻吩-
2-腈 34 ; (m+H)⁺ 366.

实施例 2

30 6-甲烷磺酰基-3- (4-甲氧基-苯基硫基)-苯并呋喃-2-腈

5



步骤 1

在惰性气氛下，用浓缩的 H_2SO_4 (5 mL) 处理 2-甲氧基-4-硫代苯甲酸 9 (50.0 g) 的甲醇 (400 mL) 搅拌溶液。将其在 50°C 保持一天，而后冷却此混合物并将溶剂蒸发。使所得到的油通过硅胶 (EtOAc) 垫，以在浓缩以后提供 60g 的油。将一部分油 (20 g) 溶于 10:1 的 MeOH/ H_2O (385 mL) 中，并在 0°C 伴随着剧烈的搅动用 OxoneTM (110 g，分三部分加入) 对其进行处理。2 小时以后，所述混合物在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4) 并使其通过硅胶垫。将溶剂蒸发，得到 21g 的 4-甲烷磺酰基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯 10。

步骤 2

在惰性气氛中，在 180°C 下加热 10 (15g) 和吡啶盐酸盐 (45 g) 的混合物 1.5 小时并将其冷却。此混合物在 EtOAc 和含水 HCl (5%) 之间分配。用含水 HCl (5%) 清洗有机层，干燥，过滤并浓缩。用浓 H_2SO_4 (10 mL) 处理所得剩余物的 EtOH (400 mL) 溶液，在 75°C 下加热过夜。在冷却以后，混合物被浓缩并在 EtOAc 和饱和的含水 NaHCO_3 之间分配。用 1 M 的 NaOH 提取有机层 (4 次)。通过添加含水 HCl (5%) 来将此组合的含水层调节为酸性 pH，并用 EtOAc 提取此组合的含水层。对此有机层进行干燥 (MgSO_4)，过滤，和蒸发，得到了 8.5 g 作为固体的 2-羟基-4-甲烷磺酰基-苯甲酸乙酯 11。

步骤 3

用 K_2CO_3 (6 g) 和氯乙腈 (6 mL) 来处理 11 (6.0 g) 的 DMF (200 mL) 搅拌

溶液，并在 75℃下加热过夜。将混合物冷却并在 1: 1 的 EtOAc/己烷和 H₂O 之间分配。用 1M 的 NaOH 清洗此有机层、用盐水清洗、干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发。通过过滤收集所得到的固体，得到了 6.6 g 2-氰基甲氧基-4-甲烷磺酰基-苯甲酸乙酯 12。

5

步骤 4

在惰性气氛下，用叔-丁醇钾 (30 mL, 叔-丁醇中的 1 M) 处理 12 (4.0 g)在甲苯中的悬液。在 110℃下加热 1 小时后，将此混合物冷却并通过过滤来收集所得到的沉淀。用 Et₂O 清洗此沉淀 (3 次)，得到了 5 g 作为黄色固体的 3-羟基-6 甲烷磺酰基-苯并呋喃-2-腈 13。

10

步骤 5

在 N₂ 气氛中，用吡啶 (10 mL)，甲烷磺酰氯 (4 mL)，和催化量的二甲基氨基吡啶在 0℃下处理 13 (3.9 g)在 CH₂Cl₂ (200 mL)中的悬液 2 小时。使反应升温到环境温度下过夜。反应物在 1: 1 的 Et₂O/己烷和盐水之间分配。将有机层干燥(MgSO₄)，过滤，并蒸发。用色谱分离法(硅胶，1: 1 EtOAc/己烷)纯化剩余物，得到了 1.05 g 甲烷磺酸 2-氰基-6-甲烷磺酰基苯并呋喃-3-基酯 14。

15

20 步骤 6

用 NaH (0.080 g)处理 14 (0.25 g) 和 4-甲氧基苯硫醇 (0.4 g) 的 THF (20 mL)和 DMF (5 mL)搅拌溶液。3 小时以后，通过小心地加入 H₂O 来抑制反应，随后用 1: 1 EtOAc/己烷稀释。用饱和的含水 NaHCO₃ 清洗、用水清洗、用盐水清洗、干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发。色谱分离(硅胶，20: 80 — 33: 67 EtOAc/己烷) 得到了 0.11 g 作为固体的 6-甲烷磺酰基-3-(4-甲氧基-苯基硫基)-苯并呋喃-2-腈 35; (m+H)⁺360。

25

类似的，按照上述的步骤制备其中 Y 是-O-并且 A 是-S-的化学式 1 的附加化合物，但是在步骤 6 中，用 2,4-二氟苯硫醇替代 4-甲氧基苯硫醇：

30 3-(2, 4-二氟-苯基硫基)-6-甲烷磺酰基-苯并呋喃-2-腈 36; (M) ⁺

=366。

实施例 3

以下是包含化学式 I 化合物的典型药物制剂。

5 片剂

直接混合下列组分并将其压制成单个修整过的片剂。

组分	量/片, mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
10 交联羟甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

胶囊制剂

15 直接混合下面的组分并将其装载到硬壳的明胶胶囊内。

组分	量/胶囊, mg
本发明的化合物	200
乳糖, 喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2

20

悬液制剂

将下面的组分混合以形成口服给药的悬液。

组分	数量
本发明的化合物	1.0g
25 富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
羟苯甲酸甲酯	0.15g
羟苯甲酸丙酯	0.05g
砂糖	25.5g

	山梨糖醇 (70%溶液)	12.85g
	硅酸镁铝 K (Veegum K) (Vanderbilt 公司)	1.0g
	调味剂	0.035ml
	着色剂	0.5mg
5	蒸馏水	补足到 100ml

可注射制剂

将下面的组分混合以形成可注射制剂

	组分	量
10	本发明的化合物	0.4
	乙酸钠缓冲液, 0.4M	2.0ml
	HCl (1N)或者 NaOH (1N)	适量以达到合适的 pH
	水 (蒸馏、无菌)	补足到 20ml

15 实施例 4

COX I 和 COX II 的体内抑制

依照在 J. Barnett 等的 Biochim. Biophys. Acta, 1209,130-139 (1994) 中所描述的方法来制备部分纯化的 COX I 和 COX II 酶, 使用这些酶来测定本发明化合物的体外 COX I 和 COX II 抑制活性。

- 20 使用含有 2mM EDTA 和 10%甘油的 Tris-HCl 缓冲液(50mM Tris-HCl, pH 7.9)来稀释 COX I 和 COX II 样品, 并通过先后在 2mM 的苯酚中和在 1 微摩尔的血色素中各培养 5 分钟来重组 COX I 和 COX II 样品。在振摇的水浴中, 在室温下预培育下列物质 10 分钟: 125 μ l 的重组的 COX I 或者 COX II 酶, 和溶于 2—15 μ l DMSO 或携带载体 (对照样品) 的本发明化合物。通过加入 25 μ l 的 1-[14C]花生四烯酸(80,000-100,000 cpm/管; 20 微摩尔的终浓度)来发动此酶反应, 并且使该反应另持续 45 秒钟。通过加入 100 μ l 2N 的 HCl 和 750 μ l 的水来终止反应。将反应混合物的等分部分(950 uL)装载到 1 ml 的 C₁₈ Sep-Pak 柱 (J. T. Baker, Phillipsburg, NJ)上, 此柱子已经预先被 2—3ml 的甲醇清洗并用 5—6ml 的蒸馏水平衡。
- 30 用 3ml 的乙腈/水/乙酸 (50: 50: 0.1, v/v)定量地洗脱氧化产物, 并用闪烁

计数仪测定洗脱液中的放射性。

在对 COX II 的测定中, 本发明的化合物是有活性的。

一些本发明典型化合物的 COX 抑制活性(表示为 IC₅₀, 引起所测 COX 酶 50%抑制的浓度)如下:

化合物编号	COX I IC ₅₀ , μ M	COX II IC ₅₀ , μ M
17	>120	<1.0
19	>120	<1.5
26	>120	<1.5
30	>120	<1.2
31	>120	<1.5

5

实施例 5

抗炎活性

使用被描述于 Winter C. A. 等的 "Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Anti-inflammatory Drugs" Proc. Soc. Exp
10 BioZ Med. 111, 544-547, (1962)中方法的变型, 通过测量由角叉菜胶诱导的大鼠脚爪水肿来测定本发明化合物的抗炎活性。该测定方法已经被用于多数 NSAIDs 抗炎活性的主要体内筛选, 并且被认为可以预见在人体中的效用。简而言之, 将测试物质以 1ml 的体积经口服给予雌性大鼠, 此测试材料被制备成含水载体中的溶液或者悬液, 其包含 0.9% 的氯化
15 钠, 0.5% 的羧甲基-纤维素, 0.4% 的聚山梨醇酯 80, 0.9%的苯甲醇和 97.3%的蒸馏水。对照大鼠只接受载体。在 1 小时以后, 将 0.05 ml 的 0.9 %盐水中的 0.5%的角叉菜胶(IV 型 Lambda, Sigma Chemical Co.)溶液, 注射到大鼠右后爪的下跖区。3 小时以后, 在二氧化碳气氛中无痛致死所述的大鼠; 在脚腕关节处割断以去除后爪; 称重左爪和右爪。对每一
20 组动物, 得到了右爪比左爪高出的重量, 计算每一个组的平均增加。测试物质的抗炎活性被表达为: 测试组相对于载体剂量对照组的对后爪重量增加的百分比抑制。在此测试中, 本发明的化合物是有活性的。

实施例 6

类花生酸合成的体内抑制

使用被描述在 Futaki, M., 等的 "Selective Inhibition of NS-398 on prostanoid production in inflamed tissue in rat Carrageenan Air-pouch Inflammation" J. Pharm. Pharmacol. 45,753-755, (1993) 和 Masferrer, J. L., 等的 "Selective Inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is Antiinflammatory and Nonulcerogenic" Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91,3228-3232, (1994) 中的方法的变型, 通过角叉菜胶在大鼠体内诱导的发炎 (气袋模型), 来测定本发明化合物的活性在炎症组织中对体内类花生酸合成的抑制。在此测定中, 通过酶免疫测定来测定气袋在大鼠中的产生和气袋渗出液中的 PGE_2 水平。简而言之, 用 60: 40 的 CO_2 : O_2 混合物麻醉雄性大鼠, 随后在大鼠背部的临近区域, 在无菌条件下皮下注射 20ml 的无菌空气。这种无菌空气的注射产生了皮下 "气袋"。第二天, 使用相同的技术, 再将 10ml 的无菌空气注射到先前形成的气袋中。将测试物质以 1ml/100g 体重经口服给予, 此测试材料被制备成含水载体中的溶液或者悬液, 其包含 0.9% 的氯化钠, 0.5% 的羧甲基-纤维素, 0.4% 的聚山梨醇酯 80, 0.9% 的苯甲醇和 97.3% 的水。对照大鼠只接受载体。30 分钟以后, 将 5 ml 0.5% 的角叉菜胶 (Sigma, Lambda IV 型) 溶液, 注射到气袋中。在给予所述化合物 3 或 6 小时以后, 将大鼠无痛致死。将 10ml 含有 10 μg 消炎痛和 0.9% 无菌盐水中的 5.4mM EDTA 的溶液注射到气袋中; 切开所述气袋; 并收集渗出液。记录全部渗出物的体积, 根据生产商的说明书, 通过 ELISA (Titerzyme®, PerSeptive Diagnostics, Boston, MA, USA) 来分析样品的 PGE_2 和 6-keto PGF_1 , 通过放射性免疫测定 (New England Nuclear Research, Boston MA, USA, Catalog No. NEK-037) 来分析样品的 TxB_2 。

计算每组中的平均 PGE_2 浓度。测试物质的抗炎活性被表达为: 相对于对照组, 在测试组中 PGE_2 形成的百分比抑制。在此测试中, 本发明的化合物是有活性的。

实施例 7

止痛活性

使用被描述在 Randall, L. O., 和 Selitto, J. J 的"A Method for Measurement of Analgesic Activity on Inflamed Tissue", Arch. Int. Pharmacodyn., CXI, 4,409, (1957)和 Gans 等的"Anti-Inflammatory and Safety Profile of DuP 697, a Novel Orally Effective Prostaglandin Synthesis Inhibitor", J. Pharmacol. Exp. Ther., 254, No. 1, 180, (1990)中的方法的变型, 来测定本发明化合物的止痛活性。在此测试中, 将 0.1ml 的 20% 去离子水中的啤酒酵母(Sigma, St.Louis)注射到雄性 Sprague Dawley 大鼠左后脚的下跖区。2 小时以后, 将测试物质以 1ml/100g 体重的体积经口服给予, 此测试材料被制备成含水载体中的溶液或者悬液, 其包含 0.9% 的氯化钠, 0.5% 的羧甲基-纤维素, 0.4% 的聚山梨醇酯 80, 0.9% 的苯甲醇和 97.3%的水。对照大鼠只接受载体。1 小时以后, 将其后爪置于 Basile Analgesy-Meter (Ugo Biological Research Apparatus, Italy, Model # 7200) 的平台上, 将机械力施加于大鼠后爪背。在此测试中, 本发明的化合物是有活性的。

还可以通过使用辅助剂诱导的关节痛大鼠模型来测定本发明化合物的止痛活性, 其中, 通过挤压或者挠曲大鼠发炎的踝关节, 用大鼠的发声应答来评价其疼痛, 如下列文献中所描述: Winter C. A. 和 Nuss, G. W 的"Treatment of Adjuvant Arthritis in rats with Anti-inflammatory Drugs", Arthritis Rheum., 9,394-403, (1966) 和 Winter, C. A., Kling P. J., Tocco, D. J., 和 Tanabe, K 的"Analgesic activity of Diflunisal[MK647; 5- (2, 4-Difluorophenyl) salicylic acid]in Rats with Hyperalgesia Induced by Freund's Adjuvant", J. Pharmacol. Exp. Ther., 211,678-685, (1979)。