



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1441770 B

(45) 授权公告日 2012.03.21

(21) 申请号 01811572.1

A61K 31/255 (2006.01)

(22) 申请日 2001.06.19

A61P 29/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

09/602,688 2000.06.23 US

09/715,767 2000.11.17 US

(56) 对比文件

EP 0757037 A2, 1997.02.05, 说明书第 3 — 7, 78, 79 页, 实施例 78-81.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2002.12.23

审查员 王勤耕

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2001/019750 2001.06.19

(87) PCT 申请的公布数据

W002/00167 EN 2002.01.03

(73) 专利权人 麦地诺克斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 赖青山 T·王

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民

(51) Int. Cl.

C07D 209/20 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 219/18 (2006.01)

权利要求书 11 页 说明书 31 页 附图 2 页

(54) 发明名称

药理学活性剂的修饰型及其应用

(57) 摘要

根据本发明,提供了非甾体抗炎药物(NSAIDs)的修饰型。根据本发明的修饰 NSAIDs 提供了新一类抗炎剂,它提供了 NSAIDs 的治疗效果,同时使这类药物通常所观察到的副作用的发生率更低。

1. 一个具有如下结构的化合物：

X-L-Z

其中：

X 是非甾体抗炎药物，选自双氯芬酸和萘普生；

L 是一个共价键，或者 L 具有结构：

W-R-

其中：

R 是一个共价键，或者是亚烷基、环亚烷基、杂环基、氧化亚烷基、亚链烯基、亚芳基、亚烷基芳基或芳亚烷基，其中不是共价键的每一个 R 是未取代的，或者用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的，

W 是酯或反向酯；以及

Z 是一个含硫功能基团，其选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯，其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的烃基部分。

2. 根据权利要求 1 中的化合物，其中所述的非甾体抗炎药物是双氯芬酸。

3. 根据权利要求 1 中的化合物，其中所述的非甾体抗炎药物是萘普生。

4. 根据权利要求 1 中的化合物，其中所述的含硫功能基团是亚砷。

5. 根据权利要求 1 中的化合物，其中当所述的含硫功能基团是磺酸酯或反向磺酸酯时，所述的含硫功能基团是一个未被取代的芳香磺酸酯，或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的芳香磺酸酯。

6. 根据权利要求 5 中的化合物，其中所述的芳香磺酸酯是甲苯磺酸酯或对溴苯磺酸酯。

7. 根据权利要求 5 中的化合物，其中所述的含硫功能基团是一个未被取代的 C₁ 至 C₁₀ 烷基磺酸酯，或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的 C₁ 至 C₁₀ 烷基磺酸酯。

8. 根据权利要求 7 中的化合物，其中所述的烷基磺酸酯是甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

9. 根据权利要求 1 中的化合物，其中当所述的含硫功能基团是砷时，所述的含硫功能基团是一个未被取代的 C₁ 至 C₁₀ 烷基砷，或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的 C₁ 至 C₁₀ 烷基砷。

10. 根据权利要求 9 中的化合物,其中所述的砜是甲基砜、乙基砜。

11. 根据权利要求 9 中的化合物,其中所述的含硫功能基团是一个未被取代的芳香砜,或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的芳香砜。

12. 根据权利要求 11 中的化合物,其中所述的含硫功能基团是一个对-取代的芳香砜,其中所述的对-取代基选自羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基。

13. 根据权利要求 1 中的化合物,其中当所述的含硫功能基团是磺酰胺或反向磺酰胺时,所述的含硫功能基团是一个未被取代的 C₁ 至 C₁₀ 烷基磺酰胺,或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的 C₁ 至 C₁₀ 烷基磺酰胺。

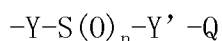
14. 根据权利要求 13 中的化合物,其中所述的含硫功能基团是甲基磺酰胺。

15. 根据权利要求 13 中的化合物,其中所述的含硫功能基团是一个未被取代的芳香磺酰胺,或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的芳香磺酰胺。

16. 根据权利要求 15 中的化合物,其中所述的含硫功能基团是甲苯磺酰胺。

17. 根据权利要求 1 中的化合物,其中所述的含硫功能基团是亚磺酸酯或反向亚磺酸酯。

18. 根据权利要求 1 中的化合物,其中 Z 是:



其中:

每个 Y 和 Y' 是可选的,并且当存在时,独立地是 -O- 或 -NR' -, 其中 R' 是 H 或者可选地取代的烃基部分;

n 是 1 或 2; 以及

Q 是 H 或者可选地取代的烃基部分。

19. 根据权利要求 1 中的化合物,其中的 L 具有如下结构:



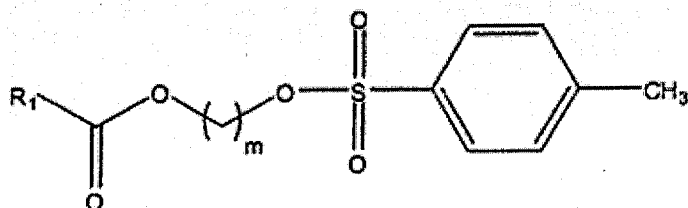
其中:

R 是一个共价键、或者是亚烷基、环亚烷基、杂环基、或氧化亚烷基,其中不是共价键的每一个 R 是未取代的,或者是用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和

磺基中的一个或多个取代的,和

W 是酯或反向酯。

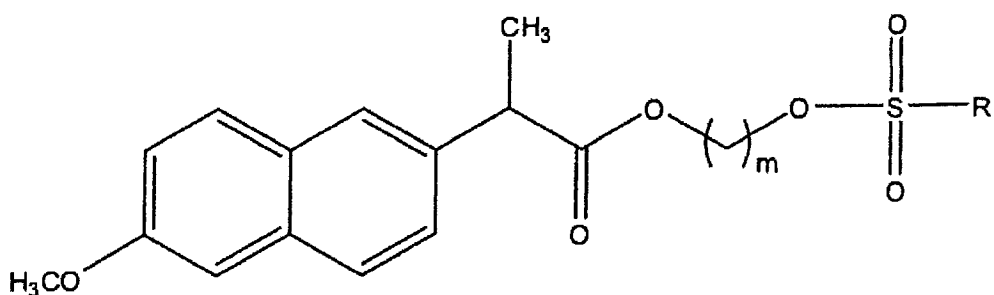
20. 化合物,具有结构:



其中 R_1 选自酮洛芬、氟布洛芬、布洛芬、双氯芬酸、卡洛芬和吲哚美辛,以及 m 是 3。

21. 根据权利要求 20 的化合物,其中 R_1 是双氯芬酸。

22. 化合物,具有结构:

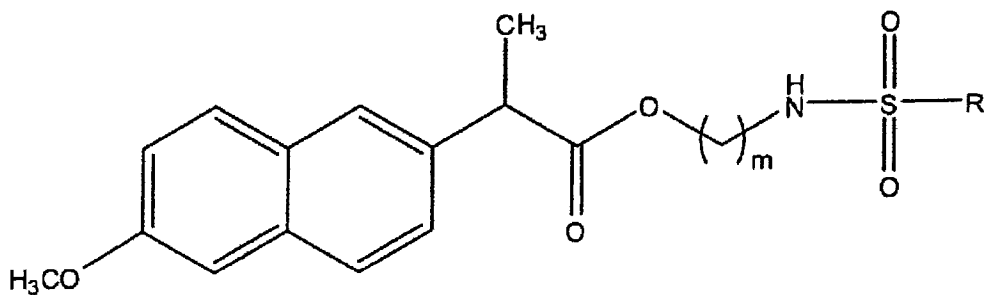


其中:

m 是 3;和

R 是甲基或三氟甲基。

23. 化合物,具有结构:

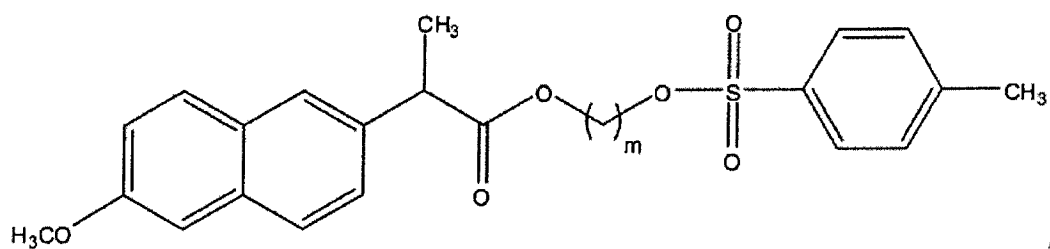


其中:

m 是 3;和

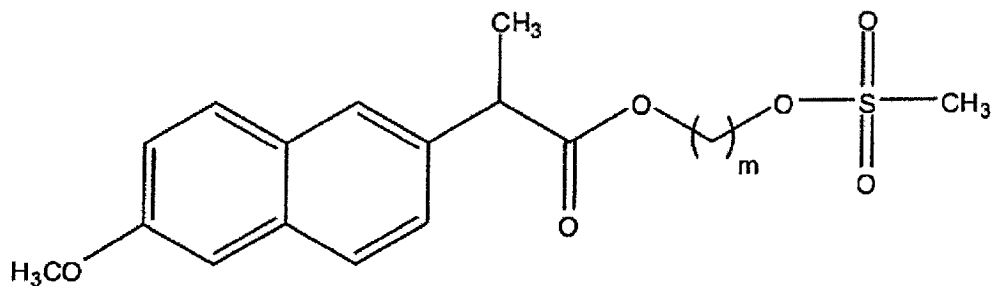
R 选自甲基、对-甲基苯和邻-硝基苯。

24. 化合物,具有结构:



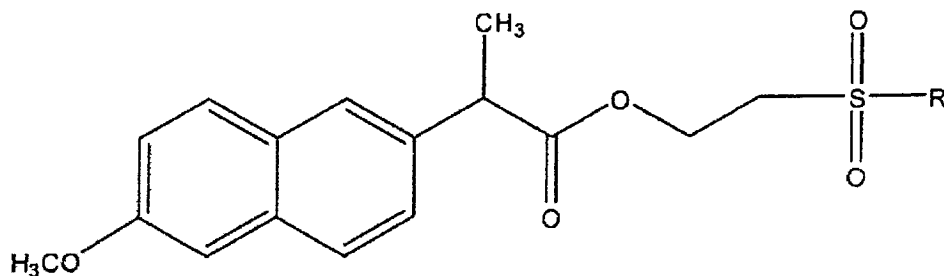
其中 m 是 2 至 6。

25. 化合物,具有结构:



其中 m 是 3。

26. 化合物,具有结构:



其中 R 是甲基或间-硝基苯。

27. 根据权利要求 26 中的化合物,其中 R 是 CH₃。

28. 根据前述任一项权利要求中的化合物,其中所述化合物通过切割而变为具有药学活性。

29. 根据权利要求 28 中的化合物,其中所述切割通过酯酶或者酰胺酶来实施。

30. 一种含有根据前述任何一项权利要求的化合物的制剂,处于其药理学可接受的载体内。

31. 根据权利要求 30 中的制剂,其中所述的药理学可接受的载体是固体、溶液、乳液、分散剂、微胶粒或脂质体。

32. 根据权利要求 30 中的制剂,其中所述的药理学可接受的载体进一步包括一个肠溶衣。

33. 根据权利要求 30-32 中的任一项的制剂,其中组合物被配制用于口服使用。

34. 根据权利要求 33 中的任一项的制剂,其中组合物是硬明胶胶囊。

35. 化学修饰后的非甾体抗炎药物在制造一种减弱因给受者使用非甾体抗炎药物而引起的副作用的药剂中的用途,

其中所述的非甾体抗炎药物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、苯氧苯丙酸钙、氟联苯丙酸、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、噁丙嗪、炎痛喜康、水杨酸钠、苏灵大、托美丁、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、芬诺昔康、尼美舒利、1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮、水杨酰水杨酸、噻洛芬酸和 6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茛满酮;和

其中所述的非甾体抗炎药物在给受者使用之前被化学修饰,所述修饰是通过将其共价连接于选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯的含硫功能基团,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、硫

基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的烃基部分，

其中所述化学修饰

a) 相对于未修饰的非甾体抗炎药物，减少最大浓度 $C_{\max}$ ，和

b) 在给予所述受者时保持所述非甾体抗炎药物在血浆中的治疗有效浓度。

36. 根据权利要求 35 中的用途，其中 $C_{\max}$ 相对于未修饰的非甾体抗炎药物下降 10% 至 90%。

37. 根据权利要求 36 中的用途，其中 $C_{\max}$ 相对于未修饰的非甾体抗炎药物下降 20% 至 80%。

38. 根据权利要求 37 中的用途，其中 $C_{\max}$ 相对于未修饰的非甾体抗炎药物下降 40% 至 70%。

39. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被化学修饰以在用药时获得不大于 COX1 酶 IC_{50} 值的 $C_{\max}$ 。

40. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物是双氯芬酸或萘普生。

41. 根据权利要求 40 中的用途，其中所述的非甾体抗炎药物是萘普生。

42. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是脓毒性休克、出血性休克、过敏性休克或中毒性休克综合症。

43. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是缺血。

44. 根据权利要求 43 中的用途，其中所述的缺血是脑缺血。

45. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是自身免疫性疾病。

46. 根据权利要求 45 中的用途，其中所述的自身免疫异常是糖尿病、关节炎、多发性硬化或系统性红斑狼疮。

47. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是神经变性疾病。

48. 根据权利要求 47 中的用途，其中所述的神经变性疾病是阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、中枢神经系统创伤、亨廷顿氏舞蹈病、癫痫或慢性神经变性疾病。

49. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是肝病。

50. 根据权利要求 49 中的用途，其中所述的肝病是肝硬变或肝炎。

51. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是炎症。

52. 根据权利要求 51 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是脑脊髓炎、脑膜炎、胰腺炎、腹膜炎、脉管炎、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、肾小球肾炎、葡萄膜炎、回肠炎或胃炎。

53. 根据权利要求 35 中的用途，其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况，其中所述的病理状况是感染。

54. 根据权利要求 53 中的用途,其中所述的感染是 AIDS 或疟疾。

55. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是癌症。

56. 根据权利要求 55 中的用途,其中所述的癌症是实体肿瘤或血癌。

57. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是皮炎。

58. 根据权利要求 57 中的用途,其中所述的皮炎是湿疹或牛皮癣。

59. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是荨麻疹。

60. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是焦虑症、精神分裂症、抑郁症、AIDS 痴呆或成瘾。

61. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是疼痛。

62. 根据权利要求 61 中的用途,其中所述的疼痛是头痛或偏头痛。

63. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是成人呼吸窘迫综合征或肺损伤。

64. 根据权利要求 63 中的用途,其中所述的肺损伤是药物诱发的肺损伤。

65. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是心脏疾病。

66. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是动脉粥样硬化、心肺旁路、缺血 / 再灌注损伤、心肌炎、心衰、血管成形术后、再狭窄、心绞痛、中风或冠状动脉疾病。

67. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是使用细胞因子或细胞因子过度表达。

68. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是同种异体移植排斥或移植物抗宿主病。

69. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以治疗病理状况,其中所述的病理状况是慢性疲劳综合征、经前综合征、溃疡、炎性肠病、胃肠动力疾病、肥胖、摄食过多、肾衰、血液透析、恶病质、阴茎异常勃起、囊性纤维化、骨髓纤维化症、肌萎缩侧索硬化症、重症肌无力、哮喘、烧伤、头损伤或眼病。

70. 根据权利要求 35 中的用途,其中非甾体抗炎药物被给予受者以实现 anelgesia。

71. 化学修饰后的非甾体抗炎药物在制造一种用来减弱非甾体抗炎药物的全身毒性的药剂中的用途,

其中所述的非甾体抗炎药物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、苯氧苯丙酸钙、氟联苯丙酸、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、噁丙嗪、炎痛喜康、水杨酸钠、苏灵大、托美丁、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、芬诺昔康、尼美舒利、1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮、水杨酰水杨酸、噻洛芬酸和 6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茛满酮,和

其中所述的非甾体抗炎药物在给受者使用之前被化学修饰,所述修饰是通过将其共价连接于选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯的含硫功能基团,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砷基中的一个或多个取代的烃基部分,

其中所述化学修饰

a) 相对于未修饰的非甾体抗炎药物,减少最大浓度 $C_{\max}$, 和

b) 在给予所述受者时保持所述非甾体抗炎药物在血浆中的治疗有效浓度。

72. 化学修饰后的非甾体抗炎药物在用于制造一种减小在给予非甾体抗炎药物时获得的血浆最大浓度的药剂中的用途,

其中所述的非甾体抗炎药物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、苯氧苯丙酸钙、氟联苯丙酸、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、噁丙嗪、炎痛喜康、水杨酸钠、苏灵大、托美丁、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、芬诺昔康、尼美舒利、1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮、水杨酰水杨酸、噻洛芬酸和 6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茚满酮, 和

其中所述非甾体抗炎药物通过在其上共价附着一个含硫功能基团而被化学修饰,所述含硫功能基团选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砷基中的一个或多个取代的烃基部分。

73. 化学修饰后的非甾体抗炎药物在制造一种用于在体内控制释放非甾体抗炎药物的药剂中的用途,

其中所述的非甾体抗炎药物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、苯氧苯丙酸钙、氟联苯丙酸、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、噁丙嗪、炎痛喜康、水杨酸钠、苏灵大、托美丁、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、芬诺昔康、尼美舒利、1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮、水杨酰水杨酸、噻洛芬酸和 6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茚满酮, 和

其中所述非甾体抗炎药物通过在其上共价附着一个含硫功能基团而被化学修饰,从而减小在给受者用药时获得的血浆最大浓度 $C_{\max}$, 所述含硫功能基团选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砷基中的一个或多个取代的烃基部分。

74. 化学修饰后的非甾体抗炎药物在制造一种用以治疗有病理状况患者的药剂中的用

途，

其中所述的非甾体抗炎药物对于治疗所述的状况是有效的，

其中所述的非甾体抗炎药物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、苯氧苯丙酸钙、氟联苯丙酸、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、噁丙嗪、炎痛喜康、水杨酸钠、苏灵大、托美丁、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、芬诺昔康、尼美舒利、1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮、水杨酰水杨酸、噻洛芬酸和 6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茛满酮，

其中所述非甾体抗炎药物通过在其上共价附着一个含硫功能基团而被化学修饰，所述含硫功能基团选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯，其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砷基中的一个或多个取代的烃基部分，和

其中所述的修饰的非甾体抗炎药物具有减小的 $C_{\max}$ 值。

75. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是脓毒性休克、出血性休克、过敏性休克或中毒性休克综合征。

76. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是缺血。

77. 根据权利要求 76 中的用途，其中所述的缺血是脑缺血。

78. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是自身免疫性疾病。

79. 根据权利要求 78 中的用途，其中所述的自身免疫异常是糖尿病、关节炎、多发性硬化或系统性红斑狼疮。

80. 根据权利要求 79 中的用途，其中所述的关节炎是类风湿性关节炎或骨关节炎。

81. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是神经变性疾病。

82. 根据权利要求 81 中的用途，其中所述的神经变性疾病是阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、中枢神经系统创伤、亨廷顿氏舞蹈病、癫痫或慢性神经变性疾病。

83. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是肝病。

84. 根据权利要求 83 中的用途，其中所述的肝病是肝硬变或肝炎。

85. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是炎症。

86. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是脑脊髓炎、脑膜炎、胰腺炎、腹膜炎、脉管炎、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎、肾小球肾炎、葡萄膜炎、回肠炎或胃炎。

87. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是感染。

88. 根据权利要求 87 中的用途，其中所述的感染是 AIDS 或疟疾。

89. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是癌症。

90. 根据权利要求 89 中的用途，其中所述的癌症是实体肿瘤或血癌。

91. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是皮炎。

92. 根据权利要求 91 中的用途，其中所述的皮炎是湿疹或牛皮癣。

93. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是荨麻疹。

94. 根据权利要求 74 中的用途，其中所述的病理状况是焦虑症、精神分裂症、抑郁症、

AIDS 痴呆或成瘾。

95. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是经前综合征。

96. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是疼痛。

97. 根据权利要求 96 中的用途,其中所述的疼痛是头痛。

98. 根据权利要求 96 中的用途,其中所述的疼痛是偏头痛。

99. 根据权利要求 96 中的用途,其中所述的疼痛是慢性疼痛。

100. 根据权利要求 96 中的用途,其中所述的疼痛是外科手术后疼痛

101. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是成人呼吸窘迫综合征或肺损伤。

102. 根据权利要求 101 中的用途,其中所述的肺损伤是药物诱发的肺损伤。

103. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是心脏疾病。

104. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是动脉粥样硬化、心肺旁路、缺血 / 再灌注损伤、心肌炎、心衰、血管成形术后、再狭窄、心绞痛、中风或冠状动脉疾病。

105. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是使用细胞因子或细胞因子过度表达。

106. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是同种异体移植排斥或移植抗宿主病。

107. 根据权利要求 74 中的用途,其中所述的病理状况是慢性疲劳综合征、经前综合征、溃疡、炎症肠病、胃肠动力疾病、肥胖、摄食过多、肾衰、血液透析、恶病质、阴茎异常勃起、囊性纤维化、骨髓纤维化症、肌萎缩侧索硬化症、重症肌无力、哮喘、烧伤、头损伤或眼病。

108. 一个制备根据权利要求 1 所述的修饰的非甾体抗炎药物的方法,该方法包括通过在非甾体抗炎药物上通过共价键或者通过具有结构 W-R- 的化学部分共价附着一个含硫功能基团来修饰非甾体抗炎药物,

在所述 W-R- 中,

R 是一个共价键,或者是亚烷基、环亚烷基、杂环基、氧化亚烷基、亚链烯基、亚芳基、亚烷基芳基或芳亚烷基,其中不是共价键的每一个 R 是未取代的,或者是用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的,和

W 是酯或反向酯,

其中所述含硫功能基团选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的烃基部分,从而减小给患者用药时获得的 C_{max} 值。

109. 一种制备根据权利要求 1 所述化合物的方法,该方法包括通过共价键或者通过具有结构 W-R- 的化学部分直接或间接地共价附着一个含硫功能基团到一种非甾体抗炎药物

上,

在所述 W-R- 中,

R 是一个共价键,或者是亚烷基、环亚烷基、杂环基、氧化亚烷基、亚链烯基、亚芳基、亚烷基芳基或芳亚烷基,其中不是共价键的每一个 R 是未取代的,或者是用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的,和

W 是酯或反向酯,

其中所述含硫功能基团选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的烃基部分。

110. 根据权利要求 109 中的方法,其中所述的非甾体抗炎药物是萘普生。

111. 化学修饰后的非甾体抗炎药物在制造用于减少给予非甾体抗炎药物对受者导致的副作用的药剂中的用途,

其中所述的非甾体抗炎药物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、苯氧苯丙酸钙、氟联苯丙酸、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸镁、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、噁丙嗪、炎痛喜康、水杨酸钠、苏灵大、托美丁、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、芬诺昔康、尼美舒利、1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮、水杨酰水杨酸、噻洛芬酸和 6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茚满酮,和

其中所述非甾体抗炎药物在给所述受者用药前被化学修饰,这通过共价键或者通过具有结构 W-R- 的化学部分直接或间接地共价附着一个含硫功能基团到其上来完成,

在所述 W-R- 中,

R 是一个共价键,或者是亚烷基、环亚烷基、杂环基、氧化亚烷基、亚链烯基、亚芳基、亚烷基芳基或芳亚烷基,其中不是共价键的每一个 R 是未取代的,或者是用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的,和

W 是酯或反向酯,

其中所述含硫功能基团选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的烃基部分。

112. 一个增加非甾体抗炎药物有效性的方法,所述的非甾体抗炎药物选自对乙酰氨基酚、阿司匹林、布洛芬、水杨酸胆碱镁、水杨酸胆碱、双氯芬酸、二氟苯水杨酸、依托度酸、苯氧苯丙酸钙、氟联苯丙酸、吲哚美辛、酮洛芬、卡洛芬、吲哚洛芬、酮咯酸氨丁三醇、水杨酸

镁、甲氯芬那酸钠、甲灭酸、噁丙嗪、炎痛喜康、水杨酸钠、苏灵大、托美丁、美洛昔康、萘丁美酮、萘普生、芬诺昔康、尼美舒利、1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮、水杨酰水杨酸、噻洛芬酸和6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茛满酮,所述方法包括通过共价键或者通过具有结构W-R-的化学部分直接或间接地共价附着一个含硫功能基团到所述非甾体抗炎药物上,

在所述W-R-中,

R是一个共价键,或者是亚烷基、环亚烷基、杂环基、氧化亚烷基、亚链烯基、亚芳基、亚烷基芳基或芳亚烷基,其中不是共价键的每一个R是未取代的,或者用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的,和

W是酯或反向酯,

其中所述含硫功能基团选自亚砷、磺酸酯、反向磺酸酯、磺酰胺、反向磺酰胺、砷、亚磺酸酯或反向亚磺酸酯,其中所述的含硫功能基团含有未被取代的烃基部分或用羟基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环基、取代的杂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳氧基、取代的芳氧基、卤素、三氟甲基、氰基、硝基、硝酮、氨基、酰氨基、C(O)H、酰基、氧酰基、羧基、氨基甲酸酯、磺酰基、磺酰胺和砜基中的一个或多个取代的烃基部分。

113. 根据权利要求1所述的被化学修饰的非甾体抗炎药物在制造用于在所需受者中预防或治疗炎症或感染性疾病的药剂中的用途。

药 学 活 性 剂 的 修 饰 型 及 其 应 用

发明领域

[0001] 本发明涉及新型药 学活性剂,其制备方法及其应用。在本发明的一个特殊的方面,提供了用一种或多种药 学活性剂的修饰型来治疗病理状况的方法,因此减少由此产生副作用的发生率。

[0002] 发明背景

[0003] 尽管现代药 学技术到来了,但许多药物仍具有不利的毒性,经常限制其治疗的潜力。例如,尽管非甾体抗炎药物 (NSAIDs) 是一类广泛用于治疗炎症、疼痛和发热的化合物,但 NSAIDs (如 萘普生、阿司匹林、布洛芬和酮洛芬) 可导致胃肠溃疡,该副作用一直是 NSAIDs 应用的主要限制因素 (见,例如, J. L. Wallace, 在 Gastroenterol. 112 : 1000-1016 (1997) ; A. H. Soll 等 人, 在 Ann Intern Med. 114 : 307-319 (1991) ; 和 J. Bjarnason 等人,在 Gastroenterol. 104 : 1832-1847 (1993))。

[0004] NSAIDs 有两种主要的致溃疡作用 : (1) 对胃肠道上皮细胞的刺激作用和 (2) 抑制胃肠前列腺素的合成。近年来,已经采用了大量的策略试图设计和开发新的 NSAIDs,以减少对胃肠道的损害。但是这些努力大多是不成功的。例如,设计的肠溶或缓释剂型以减少 NSAIDs 的局部刺激特性,结果显示就降低临床上明显的副作用,包括穿孔和出血,而言是无效的 (见,例如, D. Y. Graham 等人,在 Clin. Pharmacol. Ther. 38 : 65-70 (1985) ; 和 J. L. Carson 等人,在 Arch. Intern. Med. , 147 : 1054-1059 (1987))。

[0005] 大家都了解阿司匹林和其他 NSAIDs 是通过非选择性抑制环加氧酶 (COX) 并由此阻断前列腺素的合成来发挥其药理学作用的 (见,例如, J. R. Van 在 Nature, 231 : 232-235 (1971))。有两种 COX 酶,称为 COX1 和 COX2。COX1 在许多组织,包括胃、肾和血小板中有结构性表达,而 COX2 仅在炎症部位表达 (见,例如, S. Kargan 等人,在 Gastroenterol. , 111 : 445-454 (1996))。来自 COX1 的前列腺素担负许多生理学作用,包括维持胃粘膜的完整性。

[0006] 已经做了许多尝试来开发仅抑制 COX2 而不影响 COX1 活性的 NSAIDs (见,例如, J. A. Mitchell 等 人, 在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 : 11693-11697 (1993) ; 和 E. A. Meade 等人,在 J. Biol. Chem. , 268 : 6610-6614 (1993))。现在市场上有几种 NSAIDs (如 rofecoxib 和 celecoxib) 显示对 COX2 有显著的选择性 (见,例如, E. A. Meade, 见前 ; K. Glaser 等人,在 Eur. J. Pharmacol. 281 : 107-111 (1995) 和 Kaplan-Machlis, B. 和 Klostermeyer, BS 在 Ann Pharmacother. 33 : 979-88, (1999))。这些药物看起来相对于市场上其它的 NSAIDs 可以减少胃肠毒性。

[0007] 以令人鼓舞的临床和试验数据为基础,开发高度选择性的 COX2 抑制剂似乎是开发新一代抗炎药物的合理战略。但是, COX1 和 COX2 的生理功能未必全是确定的。因此,可能 COX1 表达所产生的前列腺素可能也对炎症、疼痛和发热起作用。另一方面, COX2 产生的前列腺素已经显示发挥重要的生理学功能,包括启动和维持分娩及调节骨吸收 (见,例如, D. M. Slater 等人,在 Am. J. Obstet. Gynecol. , 172 : 77-82 (1995) ; 和 Y. Onoe 等人,在 J. Immunol. 156 : 758-764 (1996)), 因此抑制这种通路可能并不总是有益的。考虑到这些,

COX2 高度选择性抑制剂可能产生上述另外的副作用,以及那些标准 NSAIDs 所观察到的副作用以外的副作用,因此这些抑制剂可能不是最合乎需要的。

[0008] 因此,在这个领域仍然需要 NSAIDs 的修饰型,相对于非修饰型药理学活性剂所产生的副作用发生率,它降低了副作用发生率。

[0009] 发明概述

[0010] 根据本发明,提供了新一类修饰的 NSAIDs,它与非修饰型 NSAIDs 通常观察到副作用发生率相比,副作用发生率更低,如这里所述,这是由于 NSAIDs 修饰给予的保护作用。

[0011] 根据本发明修饰的 NSAIDs 产生了许多优势,包括以下的一项或多项:

[0012] (i) 减少 NSAIDs 的刺激作用(如接触性刺激);

[0013] (ii) 通过减少分子上的净电荷从而增加药物的组织传送,特别是对于酸性 NSAIDs 如萘普生、阿司匹林、双氯芬酸和布洛芬,这样减少了为达到有效剂量而必须供给的物质质量,和

[0014] (iii) 相对未修饰的 NSAID,减少在给受者用药时所达到的最大浓度(C_{max}),同时在受者血浆中维持治疗有效的浓度。

[0015] 根据本发明,去除在此所述的修饰 NSAIDs 所附加的修饰基团可获得药理学活性剂。

[0016] 附图简述

[0017] 图 1 显示了在给予赋形剂、萘普生、或等克分子数本发明组合物(化合物 19)的未禁食雄性 Sprague-Dawley 大鼠(150-200 克)中,三天 NSAID 用药后测量的肠溃疡总长度。未配对 t 检验 $*P < 0.05$ 。

[0018] 图 2 显示了在给予赋形剂(条带 7)、三种剂量的萘普生(条带 1:50mg/kg,条带 2:45mg/kg,条带 3:40mg/kg)、或三种等克分子数剂量的本发明组合物(化合物 19)(条带 4-6)的未禁食雄性 Sprague-Dawley 大鼠(150-200 克)中,14 天 NSAID 用药后测量的肠溃疡总长度。与相应剂量萘普生相比,未配对 t 检验 $*P < 0.05$ 。

[0019] 图 3 显示了对 Lewis 雄性大鼠未注射足的爪体积增加的抑制作用,其中关节炎是采用足垫皮内注射佐剂诱发的。大鼠在第 0 天注射,从第 8 至 15 天用相同剂量的赋形剂、萘普生(10mg/kg)、或本发明组合物(化合物 19)每天给药 1 次。爪的体积用器官充满度测量器在第 5 和 15 天进行测量。闭环=萘普生;方块=本发明组合物。

[0020] 图 4 比较了大鼠口服萘普生 2mg/kg(暗色环)和相同剂量 2mg/kg 的修饰萘普生(开放三角形)后萘普生血浆浓度-时间曲线($n = 4$,均数 $\pm$ 标准差)。在预先确定的时间点,收集血样并离心获得血浆样品。血浆萘普生水平通过 HPLC 采用紫外检测系统进行测定。

[0021] 发明详述

[0022] 根据本发明,提供了包括一种修饰 NSAID 的化合物,其中 NSAID 是直接或通过一个连接分子与一个含硫功能基团共价结合,该基团含有一个可选择性取代的烃基部分。典型的发明化合物具有下列结构:

[0023] X-L-Z

[0024] 其中:X = 一个非甾体抗炎药物(NSAID),

[0025] L = 一个可选择的连接子/隔离物,和

[0026] Z = 一个含硫功能基团,该基团含有一个可选择性取代的烃基部分。

[0027] 根据本发明可考虑修饰的 NSAIDs 包括对乙酰氨基酚 (扑热息痛, Datril, 等), 阿司匹林, 布洛芬 (Motrin, Advil, Rufen, 其他), 水杨酸胆碱镁 (Triasate), 水杨酸胆碱 (Anthropan), 双氯芬酸 (voltaren, cataflam), 二氯苯水杨酸 (dolobid), 依托度酸 (Iodine), 苯氧苯丙酸钙 (nalfon), 氟布洛芬 (氟比洛芬), 吲哚美辛 (氯苯酰甲氧基甲基吲哚乙酸, indometh, 其他), 酮洛芬 (orudis, oruvail), 卡洛芬, 吲哚洛芬, 酮咯酸氨丁三醇 (toradol), 水杨酸镁 (Doan's, 阿司匹林镁, 水杨酸镁, 其他), 甲氯灭酸钠 (甲氯芬那酸钠), 甲芬那酸 (萘丁美酮), oxaprozin (daypro), 吡罗昔康 (feldene), 水杨酸钠, 舒林酸 (苏灵大), 托美丁 (甲苯酰吡酸), 美洛昔康, 萘丁美酮, 萘普生, 芬诺昔康, 尼美舒利, 吲哚洛芬, 1,2-二氢-1,5-二甲基-4[(1-甲基乙基)氨基]-2-苯基-3H-吡唑-3-酮 (remifenzone), 双水杨酯, 噻洛芬酸, 6-(2,4-二氟苯氧基)-5-甲基磺酰氨基-1-茛满酮 (flosulide) 以及类似物。目前在发明的实践中应用优选的 NSAIDs 包括萘普生, 阿司匹林, 布洛芬, 氟布洛芬, 吲哚美辛, 酮洛芬, 卡洛芬以及类似物。当 NSAID 是阿司匹林, 并不优选含硫的功能基团 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{SCH}_3$ 。

[0028] 发明化合物可以很容易的采用多种方法来制备, 或是采用含硫功能基团直接与 NSAIDs 反应, 或是通过一个合适的连接分子间接反应。

[0029] 发明组合物的成分是使用多种连接键直接或间接共价结合在一起的 (包括一个任意的连接子), 如酯键, 二硫键, 酰胺键, imine 键, 烯胺键, 醚键, 硫醚键, 亚酰胺键, 硫酸酯键, 磺酸酯键, 砜键, 磺酰胺键, 磷酸酯键, 碳酸酯键, O-糖苷键, S-糖苷键以及类似物。这些连接键可采用本领域技术人员所熟知的常规合成技术来完成, 或是通过与起始物质直接反应, 或是通过在起始物质中加入一个合适的功能基团, 然后将反应物进行偶合。

[0030] 当考虑在此使用的药理学活性剂含有合适的功能性, 如羟基, 氨基, 羧基以及类似物时, 发明的修饰 NSAIDs 可通过在两种试剂之间进行直接连接进行制备。可以选择的是, NSAIDs 可被官能化从而加速两种试剂之间的连接。如果存在连接子 / 隔离物, 则连接子 / 隔离物 L 具有以下的结构:

[0031] $-\text{W}-\text{R}$

[0032] 其中:

[0033] R 是可以任选的, 如果存在, 那么其为亚烷基, 取代的亚烷基, 环亚烷基, 取代的环亚烷基, 杂环基, 取代的杂环基, 氧化亚烷基, 取代的氧化亚烷基, 亚链烯基, 取代的亚链烯基, 亚芳基, 取代的亚芳基, 亚烷芳基, 取代的亚烷芳基, 芳亚烷基或取代的芳亚烷基, 和

[0034] W 是酯, 反向 (reverse) 酯, 硫酯, 反向硫酯, 酰胺, 反向酰胺, 磷酸酯, 膦酸酯, 亚胺, 烯胺或类似物。

[0035] 在本发明中考虑的功能基团是以硫为基础的。适宜的含硫功能基团的实施例包括磺酸酯, 反向磺酸酯, 磺酰胺, 反向磺酰胺, 砜, 亚磺酸酯, 反向亚磺酸酯以及类似物。在本发明的一个特殊的方面, 以硫为基础的部分是磺酸酯或反向磺酸酯。在本发明的一个特别优选的方面, 磺酸酯是一个可任选的取代的芳香族磺酸酯, 如甲苯磺酸酯或对溴苯磺酸酯。

[0036] 在本发明中考虑的其他优选以硫为基础的功能基团包括砜。优选地, 砜是一个任选的取代的烷基或芳香砜。

[0037] 在本发明的一个方面, Z 可能具有以下的结构:

[0038] $-\text{Y}-\text{S}(\text{O})_n-\text{Y}^1-\text{Q}$

[0039] 其中：

[0040] 每个 Y 和 Y¹ 是任选的，当其存在是独立地为 -O- 或 -NR¹-, 其中 R¹ 是 H 或是一个任选的取代的烃基部分；

[0041] n 是 1 或 2, 和

[0042] Q 是 H 或是一个任选的取代的烃基部分。

[0043] 如在此所使用的，“烃基”包含烷基，取代的烷基，烷氧基，取代的烷氧基，环烷基，取代的环烷基，链烯基，取代的链烯基，炔基，取代的炔基，单环杂环基，取代的单环杂环基，单环芳香基，单取代的单环芳香基或类似物。

[0044] 如在此所使用的，“烷基”是指含有 1 至 20 个碳原子的烃基，优选 2-10 个碳原子；和“取代的烷基”由进一步含有一个或多个取代基的烷基组成，这些取代基选自羟基，烷氧基（一个低级烷基中的），巯基（一个低级烷基中的），环烷基，取代的环烷基，杂环基，取代的杂环基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，芳氧基，取代的芳氧基，卤素，三氟甲基，氰基，硝基，硝酮，氨基，酰氨基，C(O)H，酰基，氧酰基，羧基，氨基甲酸酯，磺酰基，磺酰胺，砜基和类似物。

[0045] 如在此所使用的，“烷氧基”是指 -O- 烷基 - 部分，其中烷基是上面所述的基团，“取代的烷氧基”是指进一步含有一个或多个如上所述的取代基的烷氧基团。

[0046] 如在此所使用的，“环烷基”是指含环的环状基团，含有大约 3 至 8 个范围内的碳原子，“取代的环烷基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的环烷基团。

[0047] 如在此所使用的，“杂环基”是指作为环结构一部分的含有一个或多个杂原子（如 N, O, S, 或类似物）的环状基团（即，含环的），具有 3 至 14 个碳原子，“取代的杂环基”是指进一步含有上述的一个或多个取代基的杂环基团。

[0048] 如在此所使用的，“链烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基基团，具有大约 2 至 12 个碳原子，“取代的链烯基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的链烯基基团。

[0049] 如在此所使用的，“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基基团，具有大约 2 至 12 个碳原子，“取代的炔基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的炔基基团。

[0050] 如在此所使用的，“单环芳香基”是指具有大约 5 至 7 个碳原子的芳香基团，“单取代的单环芳香基”是指进一步含有上述一个取代基的芳香基团。

[0051] 如在此所使用的，“亚烷基”是指具有 1 至 20 个碳原子的二价烃基基团，优选 2-10 个碳原子；“取代的亚烷基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的亚烷基基团。

[0052] 如在此所使用的，“环亚烷基”是指含环的环状基团，含有大约 3 至 8 个碳原子，“取代的环亚烷基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的环亚烷基基团。

[0053] 如在此所使用的，“氧化亚烷基”是指 -O- 亚烷基 -，其中亚烷基如上所述，“取代的氧化亚烷基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的氧化烯基团。

[0054] 如在此所使用的，“亚链烯基”是指二价的，直链或支链烃基基团，含有至少一个碳-碳双键，并含有大约 2 至 12 个碳原子，“取代的亚链烯基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的链烯基基团。

[0055] 如在此所使用的，“亚炔基”是指二价的，直链或支链烃基基团，含有至少一个

碳-碳三键,并具有至少 2 至 12 个碳原子,“取代的亚炔基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的亚炔基基团。

[0056] 如在此所使用的,“亚芳基”是指具有 6 至 14 个碳原子的二价芳香基团,“取代的亚芳基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的亚芳基基团。

[0057] 如在此所使用的,“亚烷基”是指烷基取代的亚芳基基团,“取代的亚烷基”指进一步含有上述一个或多个取代基的亚烷基基团。

[0058] 如在此所使用的,“芳亚烷基”是指芳香基取代的亚烷基基团,“取代的芳亚烷基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的芳亚烷基基团。

[0059] 如在此所使用的,“芳亚链烯基”是指芳香基取代的亚链烯基基团,“取代的芳亚链烯基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的芳亚链烯基基团。

[0060] 如在此所使用的,“芳亚炔基”是指芳基取代的亚炔基基团,“取代的芳亚炔基”是指进一步含有上述一个或多个取代基的芳亚炔基基团。

[0061] 根据本发明考虑治疗的疾病和情况包括炎症和感染性疾病,如,例如,脓毒性休克,出血性休克,过敏性休克,中毒性休克综合征,缺血,脑缺血,应用细胞因子,细胞因子过度表达,溃疡,炎性肠病(如溃疡性结肠炎或克隆氏病),糖尿病,关节炎(如类风湿性关节炎和骨关节炎),哮喘,阿耳茨海默氏病,帕金森病,多发性硬化症,肝硬变,同种异体移植排斥反应,脑脊髓炎,脑膜炎,胰腺炎,腹膜炎,脉管炎,淋巴细胞脉络丛脑膜炎,肾小球肾炎,葡萄膜炎,回肠炎,炎症(如肝炎,肾炎和类似疾病),烧伤,感染(包括细菌,病毒,真菌和寄生虫感染),血液透析,慢性疲劳综合症,中风,癌症(如乳腺癌,黑色素瘤,癌和类似疾病),心肺分流,缺血/灌注损伤,胃炎,成人呼吸窘迫综合征,恶病质,心肌炎,自身免疫性疾病,湿疹,牛皮癣,心衰,心脏疾病,动脉粥样硬化,皮炎,荨麻疹,系统性红斑狼疮,AIDS,AIDS 痴呆,慢性神经变性性疾病,疼痛(如慢性疼痛和手术后疼痛),阴茎异常勃起,囊性纤维化,肌萎缩性侧索硬化症,精神分裂症,抑郁症,经前综合征,焦虑症,成瘾,头痛,偏头痛,亨廷顿氏舞蹈病,癫痫,神经变性性疾病,胃肠动力疾病,肥胖,饮食过多,实体肿瘤(如神经母细胞瘤),疟疾,血癌,骨髓纤维化,肺损伤,移植抗宿主疾病,头部损伤,中枢神经系统外伤,肝炎,肾衰,肝脏疾病(如,慢性丙型肝炎),药物诱发的肺损伤(如百草枯),重症肌无力(MG),眼疾,血管成形术后,再狭窄,心绞痛,冠状动脉疾病和类似疾病。

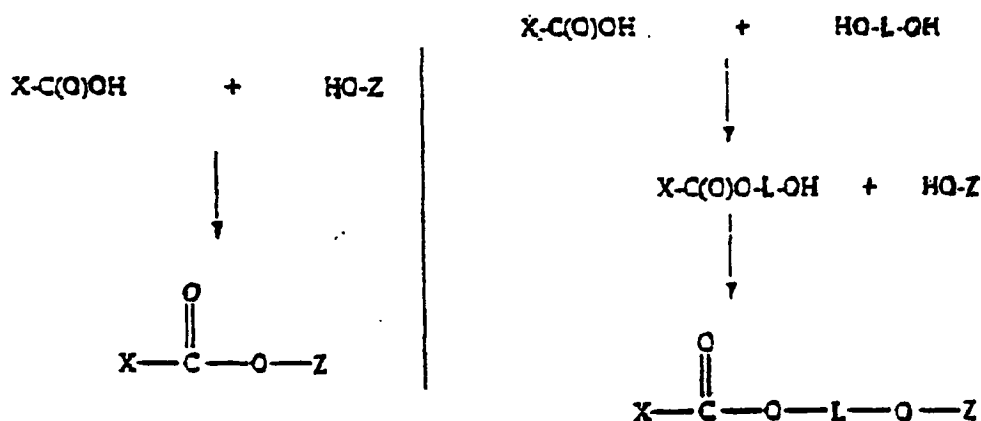
[0062] 根据本发明的另一个实施例,提供了制备修饰 NSAIDs 的方法,所述的方法包括将一个 NSAID 与一个含硫功能基团共价结合,该功能基团含有一个任选的取代烃基部分。得到的化合物提供了药学活性剂的一个潜在形式,仅在化合物被分割(如通过酯酶,酰胺酶或其他合适的酶)后才能发挥其生物学活性。

[0063] 如本领域那些技术人员已经认识到的,本发明的化合物可用多种方法制备。参见,例如,图解 1A 和 1B,其中 NSAID, X, 具有一个羧基部分,可与含硫的功能基团直接反应(图解 1A),或通过一个连接分子间接反应(图解 1B)。

[0064] 图解 1A

图解 1B

[0065]



[0066] 使用这些普通的反应图表,本发明中的修饰 NSAIDs 可通过多种药学活性剂来制备。参见,例如,在此所提供的实施例 1-59。

[0067] 根据本发明的另一个实施例,提供了降低受者使用 NSAIDs 所发生的副作用,所述的方法包括当在对需要的受者给药过程中维持血浆中治疗有效浓度时,相对于未修饰的 NSAIDs 降低 $C_{\max}$ 。要降低 $C_{\max}$ 例如,可通过在给所述受者给药前,将一个含硫的功能基团与所述的 NSAID 共价结合,其中该功能基团含有一个任选的取代烃基部分,如在图解 1A 和图解 1B 所描述的。

[0068] 在发明的一个特殊的实施例中,相对于未修饰 NSAID, $C_{\max}$ 降低了大约 10% 至 90%。在一个现在优选的实施例中,相对于未修饰 NSAID, $C_{\max}$ 降低了大约 20% 至 80%。在一个最优选的实施例中,相对于未修饰 NSAID, $C_{\max}$ 降低了大约 40% 至 70%。

[0069] 仍然根据本发明的另一个实施例,提供了提高 NSAIDs 有效性的方法,所述的方法包括在对需要的受者给药过程中维持血浆中治疗有效浓度时,相对于未修饰的 NSAIDs 降低 $C_{\max}$ 。要增加所述的 NSAIDs 的有效性,例如,可通过将一个含硫的功能基团与所述的 NSAID 共价结合,该功能基团含有一个任选的取代烃基部分。

[0070] 仍然根据本发明的另一个实施例,提供了对一个受者给予 NSAIDs 以治疗病理状况的改良方法,这种改良包括在对需要的受者给药过程中维持血浆中治疗有效浓度时,相对于未修饰的 NSAIDs 降低 $C_{\max}$ 。要达到这种改良,例如,可在给所述受者给药前,通过将所述的 NSAID 与一个含硫功能基团共价结合,该功能基团含有一个任选的取代烃基部分。

[0071] 本领域的专业技术人员可以了解在此所述的修饰 NSAIDs 可用多种方法给药,如经口,静脉,皮下,胃肠外,直肠,通过吸入和类似方法。

[0072] 根据所应用的给药方式,考虑在此使用的修饰 NSAIDs 可用多种药学可接受的形式来给药。例如,本发明的修饰 NSAIDs 可以固体,溶液,乳剂,分散体,微胶粒,脂质体和类似物质来递送。

[0073] 因此,仍然根据本发明的另一个实施例,提供了包含发明的修饰 NSAIDs 的生理活性组合物,存在于合适赋形剂中使化合物适合口服,经皮给药,静脉给药,肌肉给药,局部给药,鼻部给药和类似途径。

[0074] 本发明的药学处方可以用作固体,溶液,乳剂,分散剂,微胶粒,脂质体和类似形式,其中得到的组合物含有一个或多个本发明的修饰的 NSAIDs 作为活性成分,与适合小肠或胃肠外应用的有机或无机载体或赋形剂混合。本发明修饰的 NSAIDs 可以是复合的,例如,与通常无毒的、药学可接受的载体制成片剂,丸剂,胶囊,栓剂,溶液,乳剂,悬浮剂和其

他任何适合使用的形式。可使用的载体包括葡萄糖,乳糖,阿拉伯树胶,明胶,D-甘露醇,淀粉糊,三硅酸镁,滑石,玉米淀粉,角蛋白,胶体硅,马铃薯淀粉,尿素,中链甘油三酯,葡聚糖,和其他适合用于制备固体、半固体或液体制剂的载体。另外可使用辅助、稳定、增稠和着色剂和香水。本发明修饰的 NSAIDs 以足够在疾病过程和条件下产生所需效应的剂量包括在药学组合物中。

[0075] 含有本发明的修饰 NSAIDs 的药学组合物可以是适合口服使用的一种形式,例如药片,锭剂,菱形药片,水或油性悬浮剂,可分散的粉末或颗粒,乳剂,硬或软胶囊,或糖浆或甘香酒剂。要用来口服的组合物可根据本领域已知的任何方法来制备成药学组合物的产品,这样的组合物可能含有一个或多个选自以下的基团,包括一种增甜剂如蔗糖,乳糖或糖精,调味剂如薄荷油,鹿蹄草油或樱桃油,增色剂和防腐剂以便药学良好外观和口感的制剂。与无毒的药学可接受的赋形剂混合的含有本发明修饰的 NSAIDs 片剂也可用已知的方法生产。可使用的赋形剂可以是,例如,(1) 惰性稀释液如碳酸钙,乳糖,磷酸钙或磷酸钠;(2) 成粒剂和分解剂如玉米淀粉,马铃薯淀粉或藻酸;(3) 粘合剂如黄蓍树胶,玉米淀粉,明胶或阿拉伯胶,和(4) 润滑剂如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石。片剂可以是无覆盖层的,或可用已知的技术包被以延缓崩解和在胃肠道的吸收,因此可以在更长的时间内提供持久的作用。例如,可使用如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯的缓释物质。它们也可通过在美国专利第 4,256,106;4,160,452;和 4,265,874 中所描述的技术进行包被,形成可控释放的渗透性治疗片剂。

[0076] 在一些实施例中,口服的剂型可以硬明胶胶囊的形式,其中发明的修饰 NSAIDs 与一个惰性固体稀释液混合,例如,碳酸钙,磷酸钙或高岭土。它们也可以软胶囊的形式,其中发明的修饰 NSAIDs 与水或油基质混合,例如花生油,液体石蜡,或橄榄油。

[0077] 药学组合物可以是无菌的注射悬液形式。这种悬液可根据已知的方法采用合适的分散或湿润剂和悬浮剂来制成。无菌的注射剂也可是一个无菌注射溶液或悬液,存在于无毒性的胃肠外可接受的稀释液或溶剂中,例如,1,3-丁二醇溶液。无菌的不易挥发的油可常规用作溶剂或悬浮剂。为此可使用任何温和的不挥发的油包括合成的单或二甘油酯,脂肪酸(包括油酸),天然植物油如芝麻油,椰子油,棉籽油等等,或合成的脂肪载体象油酸乙酯或类似物。缓冲液,防腐剂,抗氧化剂和类似物根据需要也可加入。

[0078] 考虑在本发明应用中使用的发明的修饰 NSAIDs 也可以栓剂的形式用于直肠给药。这些组合物可通过将发明的修饰 NSAIDs 与合适的非刺激性赋形剂混合而制备,这些赋形剂如可可脂,合成聚乙二醇的甘油酯,在常温下为固体,但在直肠腔内为液态和/或溶解以释放药物。

[0079] 由于受者个体在症状的严重性可能变化较大,每个药物也有其独特的治疗特性,因此对于每个受者所使用的具体给药方法和剂量要由医生来判断。

[0080] 一般来说,如在此所述的使用本发明修饰的 NSAIDs 的剂量范围大约为 0.01mmoles/kg 受者体重/小时至大约 0.5mmoles/kg/hr。一般来说,典型的每日用量,范围是大约 10 μ g 至 100mg 每公斤体重,优选在 50 μ g 至大约 10mg 每公斤体重,可最高用至每日 4 次。每天静脉注射的剂量范围是大约 1 μ g 至大约 100mg 每公斤体重,优选 10 μ g 至 10mg 每公斤体重。

[0081] 仍然根据本发明的另一个实施例,提供了给予 NSAID 治疗处于病理状况的患者的

改良方法,这种改良包括在对需要的受者给药过程中维持血浆中治疗有效浓度的同时,相对于未修饰的 NSAIDs 降低 $C_{\max}$ 。这种改良是通过,例如在给所述受者用药之前将所述的 NSAID 与一个含硫功能基团共价结合而获得的,该功能基团含有一个任选的取代烃基部分。

[0082] 因此,治疗处于病理状况的患者的发明方法包括给予受者有效剂量的修饰的药学活性剂,

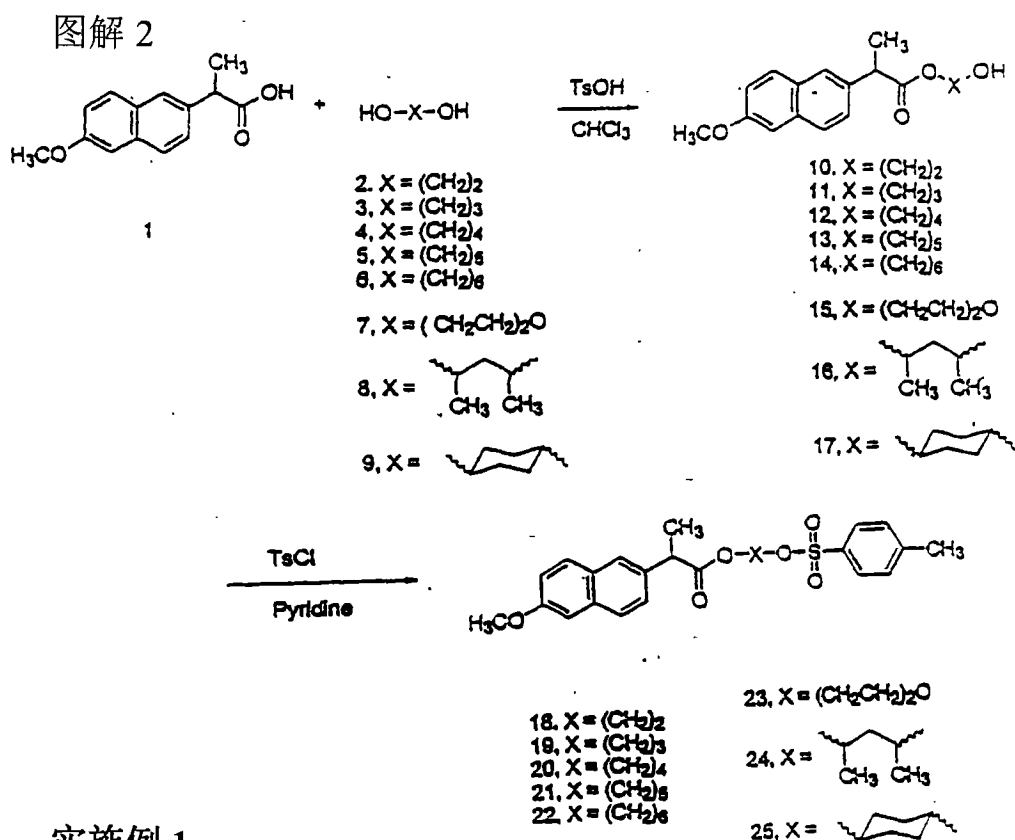
[0083] 其中所述的药学活性剂是 NSAID,对所述状况的治疗是有效的,和

[0084] 其中所述的药学活性剂已经被修饰以便在对需要的受者给药过程中维持血浆中治疗有效浓度的同时,相对于未修饰的 NSAIDs 降低 $C_{\max}$ 。这种修饰可通过例如将 NSAID 与一个含硫功能基团共价结合而完成,该功能基团含有一个任选的取代烃基部分。

[0085] 现在本发明将参考下面的非限制性实施例而被详述。

[0086] 在实施例 1-8 中所描述的合成过程概括在图解 2。

[0087]



实施例 1

[0088] 化合物 10 (图解 2)。萘普生 (1) (23g, 0.1mol), 乙二醇 (2) (27.9ml, 0.5mol) 和 甲苯磺酸 (TsOH) (1.27g, 6.7mmol) 在 $CHCl_3$ 中混合加热回流 4 小时。反应溶液用水, 10% Na_2CO_3 溶液和水冲洗。有机层干燥 (Na_2SO_4), 蒸发溶剂。通过结晶作用从 CH_2Cl_2 和己烷中纯化残余物, 得到 25.7g (94%) 白色晶体的化合物 10; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.59 (d, 3H), 1.62 (br, 1H, exD_2O), 3.74 (t, 2H), 3.90 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.69 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 18.7, 45.6, 55.5, 61.4, 66.6, 105.8, 119.3, 126.1, 126.2, 127.5, 129.1, 129.5, 133.9, 135.7, 157.9, 175.2; MS (ESI) m/z 273 (M-1)。

[0089] 化合物 18 (图解 2)。向 100 毫升化合物 10 (24.5g, 89mmol) 的吡啶溶液中加入 甲苯磺酰氯 (TsCl) (34.1g, 179mmol)。得到的溶液在 0°C 搅拌 2.5 小时。然后将反应溶液

倒入 300 毫升水中, 然后加入 200 毫升乙 醚。层面分离, 用水 (300x 5) 冲洗有机相并干燥 (Na_2SO_4)。蒸发溶剂后, 通过柱层析在硅胶柱上采用二氯甲烷作为洗脱剂纯化残余物, 得到 35.1g (92%) 浅黄色的油状物; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.55(d, 3H), 2.40(s, 3H), 3.91(q, 1H), 4.18(m, 4H), 7.12(m, 2H), 7.24(m, 2H), 7.37(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.70(m, 4H); MS(ESI) m/z 429 (M+1)。

[0090] 实施例 2

[0091] 化合物 11 (图解 2)。化合物 11 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用萘普生 (1) 和 1,3- 丙二醇 (3)。得到的化合物 11 通过结晶作用从二氯甲烷和己烷中进行纯化, 产率为 92%。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.59(d, 3H), 1.78(m, 2H), 1.87(br, 1H, D_2O ex), 3.53(t, 2H), 3.87(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.23(t, 2H), 7.11(d, 1H), 7.15(m, 1H), 7.41(q, 1H), 7.66(d, 1H), 7.69(s, 1H), 7.71(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.6, 31.8, 45.7, 55.5, 59.2, 61.9, 77.0, 77.2, 77.5, 105.8, 119.2, 126.1, 126.3, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 135.7, 157.8, 175.3; 和 MS(ESI) m/z 289.4 (M+1)。

[0092] 化合物 19 (图解 2)。化合物 19 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 11 和 TsCl 。通过结晶作用从乙醚和己烷中纯化化合物 19, 产率为 95%; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.54(d, 3H), 1.91(m, 2H), 2.42(s, 3H), 3.79(q, 1H), 3.92(s, 3H), 3.99(t, 2H), 4.10(t, 2H), 7.11(d, 1H), 7.15(q, 1H), 7.26(d, 2H), 7.34(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.70(m, 4H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.5, 21.8, 28.4, 45.5, 55.5, 60.6, 66.9, 105.8, 119.2, 126.0, 126.3, 127.4, 128.0, 129.1, 129.5, 130.1, 133.1, 133.9, 135.6, 145.0, 157.9, 174.5; MS(ESI) m/z 421.1 (M-1)。

[0093] 实施例 3

[0094] 化合物 12 (图解 2)。化合物 12 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用萘普生 (1) 和 1,4- 丁二醇 (4)。通过结晶作用从二氯甲烷和己烷中纯化化合物 12, 产率为 90%; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.48(m, 2H), 1.59(d, 3H), 1.64(m, 2H), 1.85(s, 1H, D_2O ex), 3.52(t, 2H), 3.85(q, 1H), 3.89(s, 3H), 4.10(t, 2H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.42(d, 1H), 7.66-7.7-(m, 3H); MS(ESI) m/z 325.4 (M+Na)。

[0095] 化合物 20 (图解 2)。化合物 20 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 12 和 TsCl 。通过结晶作用从乙醚和己烷中纯化化合物 20, 产率为 93%; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.55(d, 3H), 1.53-1.62(m, 4H), 2.43(s, 3H), 3.82(q, 1H), 3.92(s, 3H), 3.94(m, 2H), 4.02(m, 2H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.30(d, 2H), 7.38(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.70(d, 2H), 7.75(d, 2H); MS(ESI) m/z 457.5 (M+1)。

[0096] 实施例 4

[0097] 化合物 13 (图解 2)。化合物 13 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用萘普生 (1) 和 1,5- 戊二醇 (5)。反应后, 用水冲洗反应溶液, 然后在高真空的条件下蒸发反应溶剂, 得到一定产率的化合物 13。用该化合物来制备化合物 21 而不须进一步纯化; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.28(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.55(d, 3H), 1.59(m, 2H), 3.51(t, 2H), 3.85(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.09(t, 2H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.40(q, 1H), 7.66-7.70(m, 3H); MS(ESI) m/z 317.5 (M+1)。

[0098] 化合物 21 (图解 2)。化合物 21 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合

物 13 和 TsCl。通过结晶作用从乙醚和己烷中纯化化合物 21, 产率为 95% ;¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(m, 2H), 1.48-1.58(m, 4H), 1.59(d, 3H), 2.43(s, 3H), 3.84(q, 1H), 3.89(t, 2H), 3.91(s, 3H), 4.01(t, 2H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.32(q, 2H), 7.39(q, 1H), 7.65(d, 1H), 7.70(m, 2H), 7.75(d, 2H) ;MS(ESI)m/z 471.7(M+1)。

[0099] 实施例 5

[0100] 化合物 14(图解 2)。化合物 14 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用萘普生(1)和 1,6-己二醇(6)。反应后, 用水冲洗反应溶液, 然后蒸发溶剂, 得到固体的化合物 14。用该化合物来制备化合物 22 而不需进一步纯化; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.24(m, 4H), 1.43(m, 2H), 1.56(d, 3H), 1.54(m, 2H), 3.51(t, 2H), 3.85(q, 1H), 4.01(m, 2H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.40(q, 1H), 7.66-7.70(m, 3H) ;MS(ESI)m/z 331.7(M+1)。

[0101] 化合物 22(图解 2)。化合物 22 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 14 和 TsCl。通过柱层析在硅胶柱上用二氯甲烷作为洗脱剂纯化化合物 22, 得到浅黄色油状的化合物 22; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.12-1.22(m, 4H), 1.46-1.52(m, 4H), 1.57(d, 3H), 2.43(s, 3H), 3.84(q, 1H), 3.92(s, 3H), 3.93(m, 2H), 4.03(m, 2H), 7.11-7.77(m, 10H) ;MS(ESI)m/z 485.6(M+1)。

[0102] 实施例 6

[0103] 化合物 15(图解 2)。化合物 15 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用萘普生(1)和二(乙二醇)(7)。反应后, 用水冲洗反应溶液, 然后蒸发溶剂得到化合物 15。该化合物用来制备化合物 23 而不需进一步纯化; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.58(d, 3H), 1.93(br, 1H, D₂O ex), 3.43(t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.62(t, 2H), 3.89(q, 1H), 3.90(s, 3H), 4.25(m, 2H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.40-7.42(m, 1H), 7.70(t, 3H) ;¹³C NMR(CDCl₃) δ 18.7, 45.6, 55.5, 61.8, 64.0, 69.2, 72.4, 76.9, 77.2, 77.5, 105.7, 119.2, 126.2, 126.4, 127.3, 129.0, 133.9, 135.7, 157.9, 174.8 ;MS(ESI)m/z 319.3(M+1)。

[0104] 化合物 23(图解 2)。化合物 23 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 15 和 TsCl。通过柱层析在硅胶柱上用二氯甲烷作为洗脱剂纯化化合物 23, 得到浅黄色油状的化合物, 产率为 93%。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.58(d, 3H), 2.41(s, 3H), 3.43(m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.84(q, 1H), 3.86(s, 3H), 3.94(t, 2H), 4.10(m, 2H), 7.10-7.13(m, 2H), 7.29(d, 2H), 7.39(d, 1H), 7.65-7.75(m, 5H) ;¹³C NMR(CDCl₃) δ 18.6, 21.8, 45.5, 55.5, 63.9, 68.7, 69.27, 69.27, 105.8, 119.2, 126.2, 126.4, 127.4, 128.1, 129.0, 129.4, 129.9, 133.9, 145.0, 157.9, 174.7 ;MS(ESI)m/z 473.4(M+1)。

[0105] 实施例 7

[0106] 化合物 16(图解 2)。化合物 16 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用萘普生(1)和 1,3-戊二醇(8)。反应后, 用水冲洗反应溶液, 然后蒸发溶剂获得化合物 15, 产率 32%。该化合物用来制备化合物 24 而不需进一步纯化; ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS 与化合物 16 的结构是一致的。

[0107] 化合物 24(图解 2)。化合物 24 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 16 和 TsCl。通过柱层析在硅胶柱上采用二氯甲烷作为洗脱剂纯化化合物 24, 得到浅黄色的油状化合物, 产率为 82%。¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS 与化合物 24 的结构是一致的。

[0108] 实施例 8

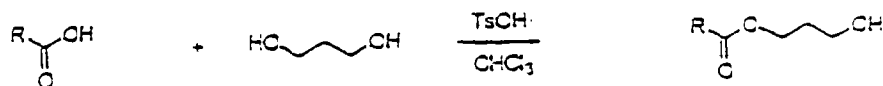
[0109] 化合物 17(图解 2)。化合物 17 如上述制备化合物 10 的方法制备,这次使用萘普生(1)和 1,4-环己二醇(8)。反应后,用水冲洗反应溶液,然后蒸发反应溶剂得到化合物 17。化合物 17 用来制备化合物 25 而不需进一步纯化; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.30-1.45(m, 6H), 1.56(d, 3H), 1.80-1.98(m, 4H), 3.66(m, 1H), 3.82(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.75(m, 1H), 7.11(m, 2H), 7.39(d, 1H), 7.65-7.70(m, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.7, 28.2, 28.5, 32.1, 32.2, 45.9, 55.5, 68.9, 72.0, 76.9, 77.2, 77.5, 105.8, 119.1, 126.0, 126.4, 127.2, 129.1, 129.5, 133.8, 136.1, 157.8, 174.4; MS(ESI)m/z 351.4(M+Na)。

[0110] 化合物 25(图解 2)。化合物 25 如上述制备化合物 18 的方法制备,这次使用化合物 17 和 TsCl。通过柱层析在硅胶柱上采用二氯甲烷作为洗脱剂纯化化合物 25,得到浅黄色油状化合物,产率为 93%。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.50-1.84(m, 11H), 2.43(s, 3H), 3.80(q, 1H), 3.92(s, 3H), 4.51(m, 1H), 4.78(m, 1H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.26-7.39(m, 3H), 7.61-7.75(m, 5H); MS(ESI)m/z 483.5(M+H)。

[0111] 在实施例 9-14 中所描述的合成过程概括在图解 3 中。

[0112] 图解 3

[0113]



[0114] 26. R = 酮洛芬

32. R = 酮洛芬

[0115] 27. R = 氟布洛芬

33. R = 氟布洛芬

[0116] 3

[0117] 28. R = 布洛芬

34. R = 布洛芬

[0118] 29. R = 双氯芬酸

35. R = 双氯芬酸

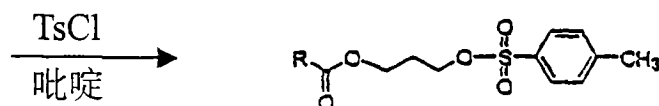
[0119] 30. R = 卡洛芬

36. R = 卡洛芬

[0120] 31. R = 吲哚美辛

37. R = 吲哚美辛

[0121]



[0122] 38. R = 酮洛芬

[0123] 39. R = 氟布洛芬

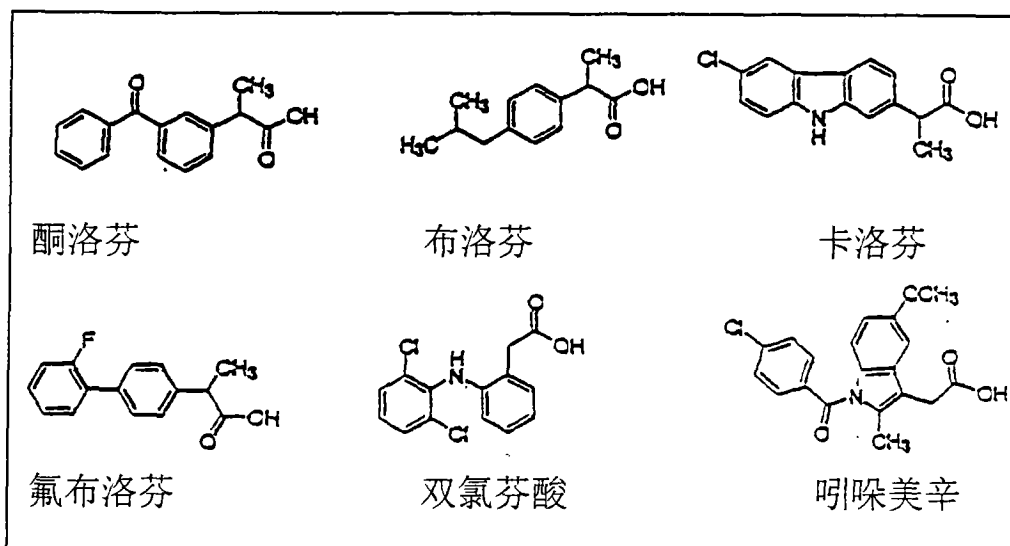
[0124] 40. R = 布洛芬

[0125] 41. R = 双氯芬酸

[0126] 42. R = 卡洛芬

[0127] 43. R = 吲哚美辛

[0128]



[0129] 实施例 9

[0130] 化合物 32 (图解 3)。化合物 32 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用酮洛芬 (26) 和 1,3- 丙二醇 (3)。通过柱层析在硅胶柱上采用 200 : 1CH₂Cl₂/MeOH 作为洗脱剂纯化化合物 32, 得到化合物 32, 产率为 50%。¹H NMR(CDCl₃) δ 1.55 (d, 3H), 1.82 (m, 3H, 1H, D₂O ex), 3.58 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 7.44–7.82 (m, 9H); MS (ESI) m/z 313.5 (M+H)。

[0131] 化合物 38 (图解 3)。化合物 38 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 32 和 TsCl。同样柱层析在硅胶柱上采用 CH₂Cl₂ 作为洗脱剂纯化化合物 38, 得到无色油状的化合物 38, 产率为 81%; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.49 (d, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.72 (q, 1H), 4.01 (t, 2H), 4.12 (m, 2H), 7.31–7.78 (m, 13H); MS (ESI) m/z 467.3 (M+H)。

[0132] 实施例 10

[0133] 化合物 33 (图解 3)。化合物 33 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用氟布洛芬 (27) 和 1,3- 丙二醇 (3)。反应后, 用水冲洗反应溶液, 然后蒸发反应溶剂得到一定产率的化合物 33。化合物 33 用来制备化合物 39 而不须进一步纯化; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.54 (d, 3H), 1.79 (t, 1H, D₂O ex), 1.85 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.76 (q, 1H), 4.27 (t, 2H), 7.11–7.16 (m, 2H), 7.35–7.46 (m, 4H), 7.54 (d, 2H); MS (ESI) m/z 325.4 (M+Na)。

[0134] 化合物 39 (图解 3)。化合物 39 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 33 和 TsCl。通过结晶作用从乙醚 / 己烷系统中纯化化合物 39, 产率为 79%; ¹H NMR(CDCl₃) δ 1.50 (d, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.68 (q, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.05–7.11 (m, 2H), 7.25–7.54 (m, 8H), 7.76 (d, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 18.4, 21.8, 28.4, 45.0, 50.8, 66.9, 115.2, 115.5, 123.68, 123.7, 127.9, 128.0, 129.2, 130.1, 131.0, 133.1, 135.6, 141.75, 141.8, 145.1, 158.9, 160.9, 173.9; MS (ESI) m/z 479.4 (M+Na)。

[0135] 实施例 11

[0136] 化合物 34 (图解 3)。化合物 34 如上述制备化合物 10 的方法制备, 这次使用布洛芬 (28) 和 1,3- 丙二醇 (3)。反应后, 在水中冲洗反应溶液, 然后反应溶剂被蒸发得到一定产率的化合物 34。化合物 34 用来制备化合物 40 而不需进一步纯化; ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.89 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 1.79 (t, 2H), 1.78–1.85 (m, 1H), 1.95 (t, 1H, D₂O ex), 2.45 (d, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.71 (q, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.26 (d, 2H)。

[0137] 化合物 40 (图解 3)。化合物 40 如上述制备化合物 18 的方法制备,这次使用化合物 34 和 TsCl。采用结晶作用从乙醚/己烷系统中纯化出化合物 40,得到 96% 产率的一种白色固体; ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.89(d, 6H), 1.44(d, 3H), 1.81-1.92(m, 3H), 2.44(s, 3H), 3.61(q, 1H), 3.99(t, 2H), 4.09(t, 2H), 7.08(d, 2H), 7.14(d, 2H), 7.34(d, 2H), 7.78(d, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.46, 21.80, 22.54, 28.39, 30.32, 45.16, 60.39, 66.92, 127.23, 128.04, 129.50, 130.03, 133.12, 137.68, 140.76, 145.00, 174.54; MS(ESI) m/z 441.5(M+Na)。

[0138] 实施例 12

[0139] 化合物 35 (图解 3)。化合物 35 如上述制备化合物 10 的方法制备,这次使用双氯芬酸 (29) 和 1,3-丙二醇 (3)。反应后,通过柱层析在硅胶柱上用 200 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作为洗脱剂纯化化合物 35,得到白色固体状的化合物 35,产率 56%。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.89(m, 3H, 1H D_2O ex), 3.66(t, 2H), 3.83(s, 3H), 4.31(t, 2H), 6.55(d, 1H), 6.87(br, 1H), 6.94-7.00(m, 2H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.34(d, 2H); MS(ESI) m/z 376.3(M+Na)。

[0140] 化合物 41 (图解 3)。化合物 41 如上述制备化合物 18 的方法制备,这次使用化合物 35 和 TsCl。通过柱层析在硅胶柱上采用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化化合物 41,得到浅黄色油状的化合物 41,产率为 89%; ^1H NMR(CDCl_3) δ 2.02(m, 2H), 2.43(s, 3H), 3.73(s, 2H), 4.09(t, 2H), 4.17(t, 2H), 6.53(d, 1H), 6.99(s, 1H), 6.93-7.00(m, 2H), 7.12(t, 1H), 7.18(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.31-7.35(m, 3H), 7.78(d, 2H); MS(ESI) m/z 508.3(M)。

[0141] 实施例 13

[0142] 化合物 36 (图解 3)。化合物 36 如上述制备化合物 10 的方法制备,这次使用卡洛芬 (30) 和 1,3-丙二醇 (3)。反应后,通过柱层析在硅胶柱上采用 200 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作为洗脱剂纯化化合物 36,得到无色油状的化合物 36,产率为 54%。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.59(d, 3H), 1.74(br, 1H, D_2O ex), 1.80(m, 2H), 3.53-3.56(m, 2H), 3.88(q, 1H), 4.22-4.28(m, 2H), 7.17(d, 1H), 7.29-7.35(m, 3H), 7.94-7.98(m, 2H), 8.14(br, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.99, 31.84, 46.17, 59.42, 62.10, 109.70, 111.79, 119.79, 120.21, 120.87, 121.92, 124.49, 125.22, 126.09, 138.24, 139.37, 140.55, 175.39; MS(ESI) m/z 332.2(M+H)。

[0143] 化合物 42 (图解 3)。化合物 42 如上述制备化合物 18 的方法制备,这次使用化合物 36 和 TsCl。通过柱层析在硅胶柱上采用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化化合物 42,得到粘性油状的化合物 42,产率 90%; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.55(d, 3H), 1.91(m, 2H), 2.39(s, 3H), 3.83(q, 1H), 3.97(t, 2H), 4.09-4.18(m, 2H), 7.10(d, 1H), 7.21(d, 2H), 7.32(s, 2H), 7.38(s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.91(d, 1H), 7.98(s, 1H), 8.54(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.83, 21.77, 28.32, 46.08, 60.59, 57.04, 109.97, 111.97, 119.58, 120.06, 120.69, 121.77, 124.38, 125.00, 125.99, 127.95, 129.22, 130.06, 132.90, 138.38, 139.19, 140.69, 145.15, 174.59; MS(ESI) m/z 486.3(M+H)。

[0144] 实施例 14

[0145] 化合物 37 (图解 3)。化合物 37 如上述制备化合物 10 的方法制备,这次使用吲哚美辛 (31) 和 1,3-丙二醇 (3)。反应后,通过柱层析在硅胶柱上采用 200 : 1 ; 100 : 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 作为洗脱剂纯化化合物 37,得到浅黄色油状的化合物 37,产率为 49%。 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 MS 与化合物 37 的结构是一致的。

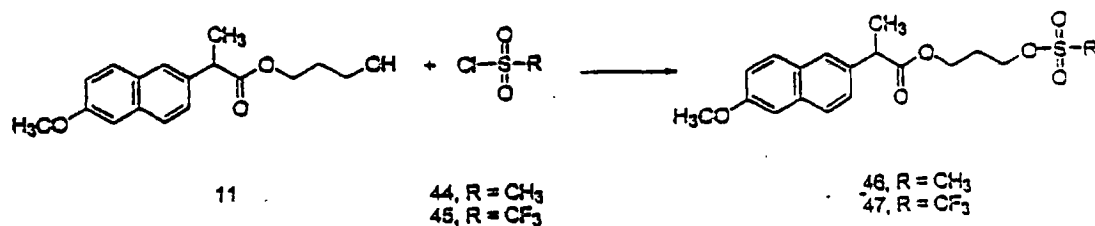
[0146] 化合物 43 (图解 3)。化合物 43 如上述制备化合物 18 的方法制备,这次使用化合

物 37 和 TsCl。通过柱层析在硅胶柱上采用己烷 / 乙酸乙酯 (3 : 1) 作为洗脱剂纯化化合物 43, 得到浅黄色油状的化合物 43, 产率为 71 % ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.97 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.66–6.68 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.75 (d, 2H) ; MS (ESI) m/z 592.0 (M+Na)。

[0147] 实施例 15 和 16 中所描述的合成过程概括在图解 4 中。

[0148] 图解 4

[0149]



[0150] 实施例 15

[0151] 化合物 46 (图解 4)。化合物 46 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 11 和 44。通过结晶作用从乙醚 / 己烷系统中纯化化合物 46, 得到白色固体状的化合物 46。产率为 95 % ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.58 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.87 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 7.10–7.15 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.66–7.71 (m, 3H) ; ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.46, 28.55, 37.03, 45.56, 55.47, 55.50, 60.38, 66.36, 105.75, 119.32, 126.09, 126.27, 127.44, 129.06, 129.41, 133.89, 135.68, 157.91, 174.59 ; MS (ESI) m/z 388.5 (M+Na)。

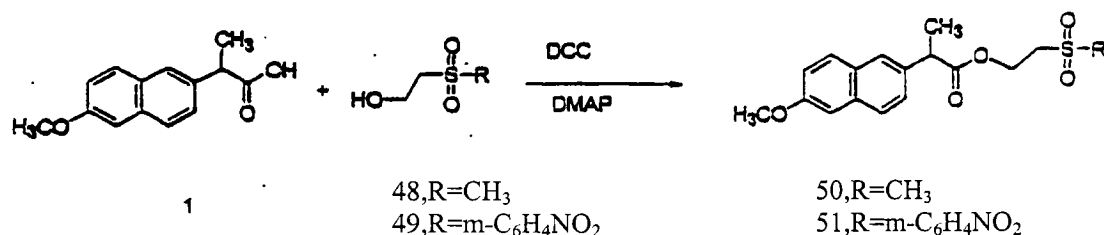
[0152] 实施例 16

[0153] 化合物 47 (图解 4)。化合物 47 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 11 和化合物 45。通过结晶作用纯化化合物, 产率为 70–90 %。 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 MS 与化合物 47 的结构一致。

[0154] 实施例 17 和 18 中所描述的合成过程概括在图解 5 中。

[0155] 图解 5

[0156]



[0157] 实施例 17

[0158] 化合物 50 (图解 5)。在 0℃ 向萘普生溶液 (1) (1.15g, 5mmol), 化合物 48 (0.62g, 5mmol) 和二甲氨基吡啶 (DMAP) (0.12g, 1mmol) 中加入二环己基二碳二亚胺 (DCC) (1.03g, 5mmol)。得到的溶液在 0℃ 搅拌 1.5 小时。反应后, 过滤掉固体, 蒸发溶剂。用乙醚冲洗残余物, 得到 1.4g (83 %) 的白色固体状的化合物 50 ; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.59 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.87 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (m,

1H), 7.33 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.70 (m, 2H); MS (ES) m/z 358.2 (M+Na)。

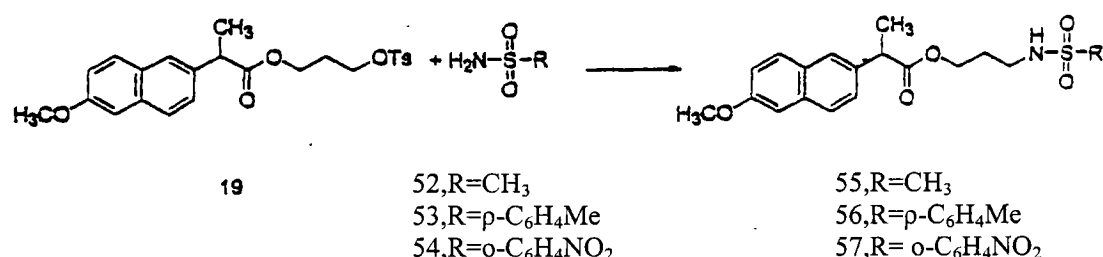
[0159] 实施例 18

[0160] 化合物 51 (图解 5)。化合物 51 如上述制备化合物 50 的方法制备, 这次使用化合物 1 (1.15g, 5mmol) 和 49 (1.16g, 5mmol)。通过柱层析在硅胶柱上采用 1:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂得到 0.91g 浅黄色油状化合物 51; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (d, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.59 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.47 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.65 (t, 2H), 8.06 (q, 1H), 8.28 (q, 1H), 8.68 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 18.8, 45.2, 55.4, 55.5, 57.9, 105.8, 123.6, 125.9, 127.5, 128.4, 129.0, 129.3, 130.8, 133.7, 133.9, 134.9, 141.5, 148.4, 158.0, 174.0。

[0161] 在实施例 19-21 中所描述的合成过程概括在图解 6 中。

[0162] 图解 6

[0163]



[0164] 实施例 19

[0165] 化合物 55 (图解 6)。在 50 毫升二甲甲酰胺 (DMF) 中混合化合物 19 (2.2g, 5mmol), 化合物 52 (0.57g, 6mmol) 和 K_2CO_3 (3.45g, 25mmol) 搅拌一周。反应溶液倒进 100 毫升水中, 并用 CH_2Cl_2 提取。用水 (50x 5) 冲洗有机相, 并干燥 (Na_2SO_4)。蒸发溶剂, 残余物用柱层析在硅胶柱上用 3:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂纯化, 得到 0.3g (16%) 的浅黄色油状化合物 55; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.60 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.87 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.14-7.16 (q, 1H), 7.32-7.35 (q, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 358.2 (M+Na)。

[0166] 实施例 20

[0167] 化合物 56 (图解 6)。化合物 56 如上述制备化合物 55 的方法制备, 这次使用化合物 19 和 53。通过柱层析在硅胶柱上采用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化化合物, 得到浅黄色油状的化合物 56 (33%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.54 (d, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.07-8.10 (m, 10H); MS (ESI) m/z 442.3 (M+H)。

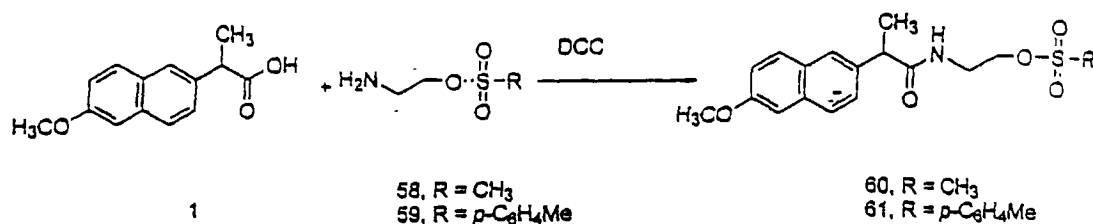
[0168] 实施例 21

[0169] 化合物 57 (图解 6)。化合物 57 如上述制备化合物 55 的方法制备, 这次使用化合物 19 和 54。通过柱层析在硅胶柱上采用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化化合物, 得到浅黄色油状的化合物 57 (11%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55 (d, 3H), 1.80 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 7.07-7.93 (m, 10H); MS (ESI) m/z 473.4 (M+H)。

[0170] 实施例 22 和 23 中所描述的合成过程概括在图解 7 中。

[0171] 图解 7

[0172]



[0173] 实施例 22

[0174] 化合物 60 (图解 7)。化合物 60 如上述制备化合物 50 的方法制备, 这次使用萘普生 1 和化合物 58。反应后, 通过柱层析在硅胶柱上纯化化合物, 得到化合物 60, 产率为 75-95%。

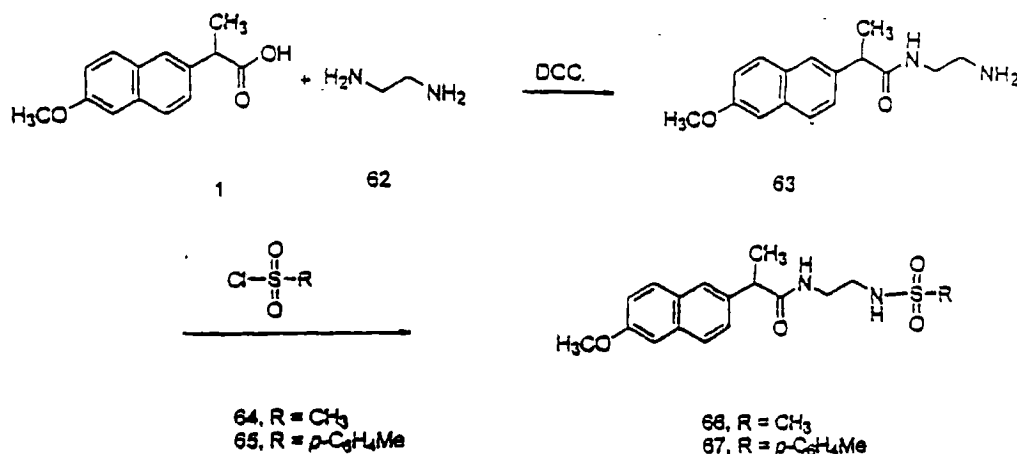
[0175] 实施例 23

[0176] 化合物 61 (图解 7)。化合物 61 如上述制备化合物 50 的方法制备, 这次使用萘普生 (1) 和化合物 59。在反应后, 通过柱层析在硅胶柱上纯化化合物, 得到化合物 61, 产率为 75-95%。

[0177] 实施例 24 和 25 中所描述的合成过程概括在图解 8 中。

[0178] 图解 8

[0179]



[0180] 实施例 24

[0181] 化合物 63 (图解 8)。化合物 63 如上述制备化合物 50 的方法制备, 这次使用萘普生 (1) 和化合物 62。反应后, 通过柱层析在硅胶柱上纯化化合物, 得到化合物 63, 产率为 75-95%。

[0182] 化合物 66 (图解 8)。化合物 66 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 63 和化合物 64。

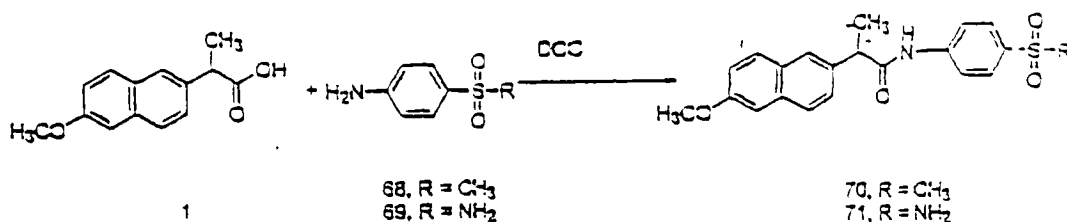
[0183] 实施例 25

[0184] 化合物 67 (图解 8)。化合物 67 如上述制备化合物 18 的方法制备, 这次使用化合物 63 和化合物 65。

[0185] 在实施例 26 和 27 中所描述的合成过程概括在图解 9 中。

[0186] 图解 9

[0187]



[0188] 实施例 26

[0189] 化合物 70 (图解 9)。化合物 70 如上述制备化合物 60 的方法制备,这次使用化合物 1 和化合物 68。

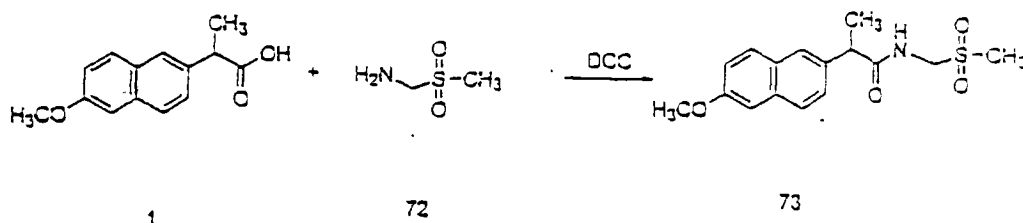
[0190] 实施例 27

[0191] 化合物 71 (图解 9)。化合物 71 如上述制备化合物 60 的方法制备,这次使用化合物 1 和化合物 69。

[0192] 在实施例 28 中所描述的合成过程概括在图解 10 中。

[0193] 图解 10

[0194]



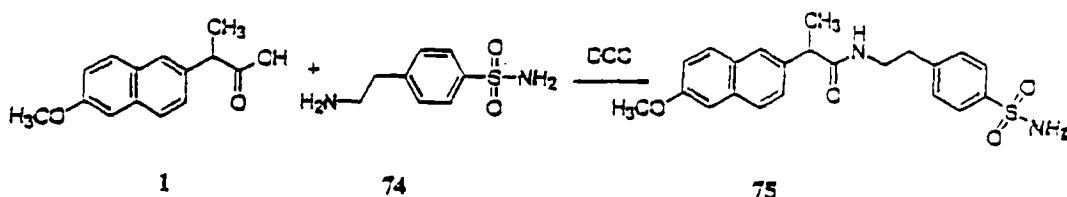
[0195] 实施例 28

[0196] 化合物 73 (图解 10)。化合物 73 如上述制备化合物 60 的方法制备,这次使用化合物 1 和化合物 72。

[0197] 在实施例 29 中所描述的合成过程概括在图解 11 中。

[0198] 图解 11

[0199]



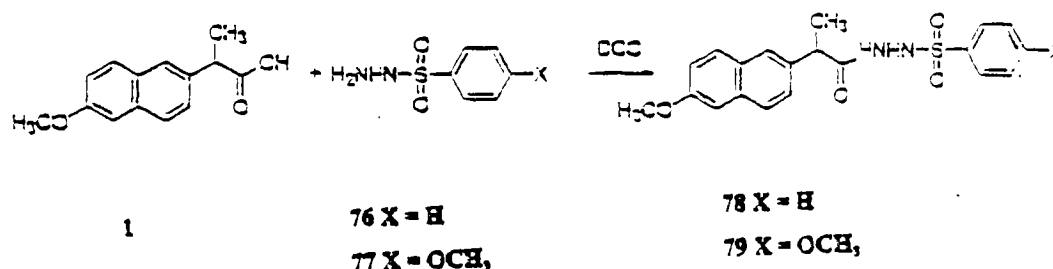
[0200] 实施例 29

[0201] 化合物 75 (图解 11)。在常温下向 180 毫升蔡普生 (1) (1.15g, 5mmol) 和 1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC) (1.03g, 5mmol) 的无水四氢呋喃 (THF) 溶液中加入 4-(2-氨基乙基) 苯磺胺 74 (1.1g, 5.5mmol)。得到的溶液搅拌过夜。过滤出得到的固体,蒸发溶剂。残余物部分溶解在乙酸乙酯中,过滤后移除更多的固体。蒸发滤出液,用快速层析在硅胶柱上用 CH₂Cl₂ 和 100 : 1CH₂Cl₂-MeOH 作为洗脱剂纯化残余物,得到 0.1g (5%) 的白色固体状的化合物 75; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.38 (d, 3H), 2.73 (m, 3H, 1H, exD₂O), 3.68 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.13-8.08 (m, 12H, 2H, ex D₂O); MS (ESI) m/z 413.1 (M+H)⁺ (C₂₂H₂₅N₂O₄S 要求 413.5)。

[0202] 在实施例 30 和 31 中所描述的合成过程概括在图解 12 中。

[0203] 图解 12

[0204]



[0205] 实施例 30

[0206] 化合物 78 (图解 12)。在常温下向 50 毫升萘普生 (1) (1.15g, 5mmol) 和苯磺酰肼 76 (0.86g, 5mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 DCC (1.03g, 5 mmol)。得到的溶液在常温下搅拌 26 小时。过滤出得到的固体, 滤液用 5% Na_2CO_3 溶液, 0.5N HCl 溶液和水冲洗。有机相用无水硫酸钠 (Na_2SO_4) 干燥和浓缩, 残余物通过快速层析在硅胶柱上用 5 : 1 和 2 : 1 己烷-EtOAc 作为洗脱剂进行纯化, 得到 1.44g (75%) 白色固体状的化合物 78; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.37 (d, 3H), 3.54 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.12-7.77 (m, 13H, 2H, ex D_2O); MS (ESI) m/z 385.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 要求 385.1)。

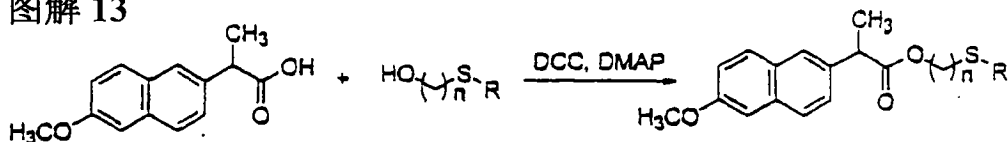
[0207] 实施例 31

[0208] 化合物 79 (图解 12)。化合物 79 通过上述制备化合物 78 相似的步骤由 4-甲氧基苯磺酰肼 77 (1.01g, 5mmol), 萘普生 1 (1.15g, 5mmol) 和 DCC (1.03g, 5mmol) 制备。化合物通过快速层析在硅胶柱上用 200 : 1 CH_2Cl_2 -MeOH 作为洗脱剂进行纯化, 得到 0.69g (33%) 白色固体状的化合物 79; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (d, 3H), 3.57 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.60-8.13 (12H, 2H ex D_2O); MS (ESI) m/z 415.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 要求 415.2)。

[0209] 在实施例 32-35 中所描述的合成过程概括在图解 13 中。

[0210]

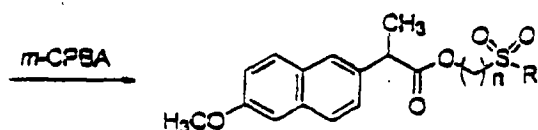
图解 13



1

80 $n = 2, \text{R} = \text{CH}_3$
 81 $n = 3, \text{R} = \text{CH}_3$
 82 $n = 4, \text{R} = \text{CH}_3$
 83 $n = 2, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

84 $n = 2, \text{R} = \text{CH}_3$
 85 $n = 3, \text{R} = \text{CH}_3$
 86 $n = 4, \text{R} = \text{CH}_3$
 87 $n = 2, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$



50 $n = 2, \text{R} = \text{CH}_3$
 88 $n = 3, \text{R} = \text{CH}_3$
 89 $n = 4, \text{R} = \text{CH}_3$
 90 $n = 2, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

[0211] 实施例 32

[0212] 化合物 84 (图解 13)。在 0°C 下向 50 毫升的萘普生 1 (1.15g, 5mmol) 和 2-(甲硫)乙醇 80 (0.46g, 5mmol) 和 4-(二甲氨基)吡啶 (DMAP) (0.12g, 1mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 DCC (1.03g, 5mmol)。得到的溶液在 0°C 搅拌 2 小时。过滤出固体, 蒸发溶剂。用水 (50x2) 冲洗滤出液, 干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。粗产品从己烷中重结晶得到 0.96g 白色晶体状的化合物 84; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.59 (d, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.86 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.11–7.25 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.67–7.71 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 15.9, 16.8, 32.6, 45.6, 55.5, 63.7, 105.8, 119.2, 126.2, 126.4, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 135.7, 157.9, 174.7; MS (ESI) m/z 327.4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{SNa}$ 要求 327.1)。

[0213] 化合物 50 (图解 13)。向 3 毫升的化合物 84 (0.09g, 0.3mmol) 丙酮溶液中加入 m -氯过氧苯甲酸 ($m\text{-CPBA}$) (0.25g, 1.5mmol)。得到的溶液在 0°C 搅拌 3 小时。加入 Na_2SO_3 溶液以中止反应, 然后加入更多的水。得到的混合物被过滤, 用甲醇冲洗, 得到的化合物与上面实施例 17 步骤产生的化合物 50 的 ^1H NMR 和 MS 特性是相同的。

[0214] 实施例 33

[0215] 化合物 85 (图解 13)。化合物 85 通过上述制备化合物 84 相似的步骤由萘普生 1 (6.9g, 30mmol)、甲硫丙醇 81 (3.06ml, 3.18g, 30mmol)、DMAP (0.72g, 6mmol) 和 DCC (6.18g, 30mmol) 制备。化合物通过重结晶从己烷中纯化, 得到 6.7g (70%) 白色晶体状的化合物 85; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.58 (d, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.39–7.41 (m, 1H), 7.66–7.71 (m, 3H); MS (ESI) m/z 441.5 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ 要求 441.2)。

[0216] 化合物 88(图解 13)。化合物 88 通过上述制备化合物 50 相似的步骤由化合物 85(1.27g, 4mmol) 和 m-CPBA(3.4g, 20mmol) 制备。通过重结晶从 EtOAc-己烷中纯化产物, 得到 1.1g(80%) 的白色粉末状的化合物 88; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.58(d, 3H), 2.08(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.75(m, 2H), 3.86(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.16(m, 1H), 4.26(m, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.37-7.39(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.70-7.73(m, 2H); MS(ESI) m/z 373.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ 要求 373.1)。

[0217] 实施例 34

[0218] 化合物 86(图解 13)。化合物 86 通过上述制备化合物 84 相似的步骤由萘普生 1(6.9g, 30mmol)、甲硫丁醇 82(3.6g, 30mmol)、DCC(6.18g, 30mmol) 和 DMAP(0.72g, 6mmol) 制备。通过重结晶作用从己烷中纯化产物, 得到 7.3g(73%) 白色固体状的化合物 86; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.54(m, 2H), 1.58(d, 3H), 1.67(m, 2H), 1.96(s, 3H), 2.40(t, 2H), 3.85(q, 1H), 3.89(s, 3H), 4.09(t, 2H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.39-7.41(q, 1H), 7.66-7.70(t, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 15.35, 18.59, 25.48, 27.74, 33.72, 45.61, 55.3, 64.37, 105.70, 119.08, 126.02, 126.32, 127.24, 129.04, 129.37, 133.80, 135.85, 157.74, 174.76; MS(ESI) m/z 355.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{SNa}$ 要求 355.1)。

[0219] 化合物 89(图解 13)。化合物 89 通过上述制备化合物 50 相似的步骤由 35 毫升化合物 86(1.33g, 4mmol), m-CPBA(3.5g, 20mmol) 的丙酮溶液制备。通过重结晶作用从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化产物, 得到 1.13g(78%) 的浅黄色固体状的化合物 89; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.57(d, 3H), 1.73(m, 4H), 2.56(s, 3H), 2.82(m, 2H), 3.65(q, 1H), 3.90(s, 3H), 4.08(m, 1H), 4.15(m, 1H), 7.10-7.15(m, 2H), 7.38-7.40(q, 1H), 7.65(s, 1H), 7.70(d, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.5, 19.4, 27.5, 40.2, 45.6, 54.2, 55.5, 63.7, 105.8, 119.4, 126.1, 126.3, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 135.8, 157.9, 174.7; MS(ESI) m/z 387.5 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{SNa}$ 要求 387.5)。

[0220] 实施例 35

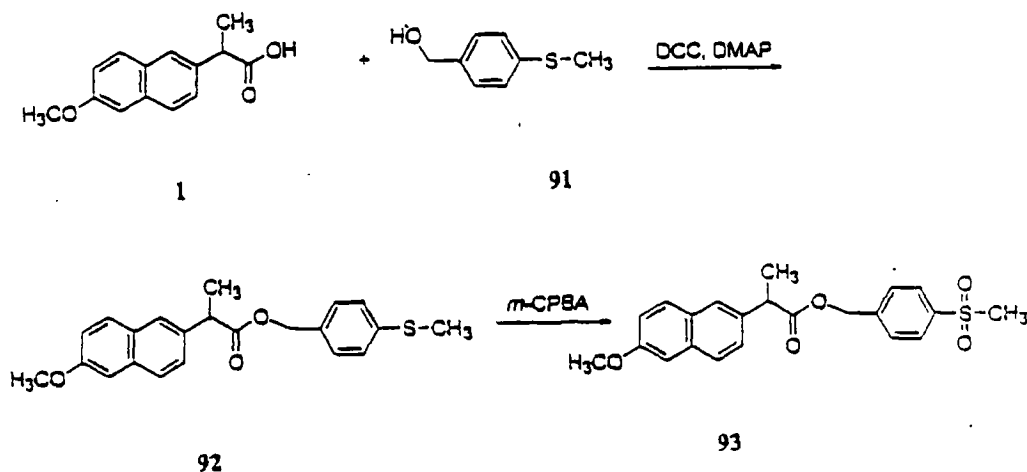
[0221] 化合物 87(图解 13)。化合物 87 通过上述制备化合物 84 相似的步骤由 50 毫升萘普生 1(1.15g, 5mmol)、2-(苯硫)乙醇 83(0.77g, 5mmol)、DCC(1.03g, 5mmol) 和 DMAP(0.12g, 1mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液制备。通过重结晶作用从己烷中纯化产物, 得到 1.0g(56%) 白色粉末状的化合物 87; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.56(d, 3H), 3.10(m, 2H), 3.83(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.25(m, 2H), 7.11-7.40(m, 8H), 7.65-7.70(m, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.7, 32.5, 45.6, 55.5, 63.4, 105.8, 119.2, 126.2, 126.4, 126.8, 127.4, 129.1, 129.2, 129.5, 130.1, 133.9, 135.3, 135.7, 157.9, 174.7; MS(ESI) m/z 389.5 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SNa}$ 要求 389.2)。

[0222] 化合物 90(图解 13)。化合物 90 通过上述制备化合物 50 相似的步骤由 35 毫升化合物 87(1.46g, 4mmol), m-CPBA(3.5g, 20mmol) 的丙酮溶液制备。通过重结晶作用从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化产物, 得到 1.2g(75%) 白色固体状的化合物 90; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.46(d, 3H), 3.40(m, 2H), 3.59(q, 1H), 3.92(s, 3H), 4.33(m, 1H), 4.45(m, 1H), 7.11-7.85(m, 11H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.6, 45.2, 55.2, 55.5, 58.1, 105.8, 119.3, 126.2, 127.4, 128.3, 129.1, 129.4, 129.5, 133.9, 134.1, 135.1, 139.5, 158.0, 174.2; MS(ESI) m/z 399.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{S}$ 要求 399.5)。

[0223] 实施例 36 中描述的合成过程概括于图解 14 中。

[0224] 图解 14

[0225]



[0226] 实施例 36

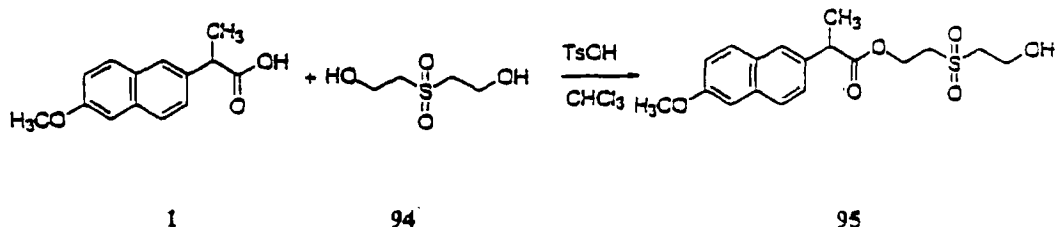
[0227] 化合物 92 (图解 14)。化合物 92 用上面化合物 84 所描述的相似步骤, 由甲基硫代苯乙醇 91 (4.6g, 30mmol)、萘普生 1 (6.9g, 30mmol)、DCC (6.18g, 30mmol) 和 DMAP (0.72g, 6mmol) 制备。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化产物, 得到 8.6g (78%) 的白色结晶化合物 92; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.58 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.89 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 7.11-7.16 (m, 6H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 15.9, 18.7, 45.7, 55.5, 66.3, 105.8, 119.2, 126.2, 126.5, 126.7, 127.3, 128.9, 129.1, 129.5, 132.9, 133.9, 135.7, 138.8, 157.9, 174.6; MS (ESI) m/z 389.4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SNa}$ 要求 389.5)。

[0228] 化合物 93 (图解 14)。化合物 93 用上面化合物 50 所描述的相似步骤, 由化合物 92 (1.1g, 3mmol)、m-CPBA (1.34g, 7.5mmol) 在 30ml 丙酮中制备。通过闪烁层析在硅胶柱上以 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化产物, 得到 1.0g (85%) 的白色固体化合物 93; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.61 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (q, 1H), 5.18 (q, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.81 (d, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.5, 44.7, 45.6, 55.5, 65.3, 105.8, 119.4, 126.2, 126.3, 127.5, 127.8, 128.3, 129.1, 129.4, 133.9, 135.3, 140.2, 142.5, 158.0, 174.4; MS (ESI) m/z 398.9 M^+ ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ 要求 398.5)。

[0229] 实施例 37 中描述的合成过程概括于图解 15 中。

[0230] 图解 15

[0231]



[0232] 实施例 37

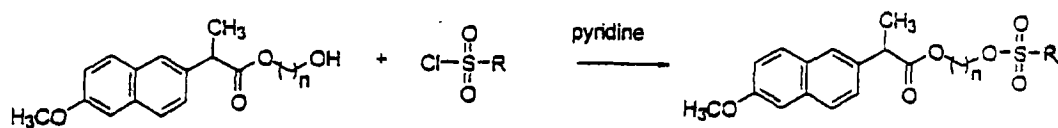
[0233] 化合物 95 (图解 15)。2,2'-磺酰二乙醇 94 (12.5ml, 60% 水溶液, 9.25g, 60mmol) 和 CHCl_3 的混合物加热回流以去除水份, 然后将萘普生 1 (4.6g, 20mmol) 和 4-甲苯磺酸 (TsOH) (0.25g, 1.3mmol) 加入上述混合物中。得到的混合物继续回流 6h。反应混合物用水洗 2 次, 10% Na_2CO_3 溶液洗 2 次, 然后再用水洗一次。有机相被干燥 (Na_2SO_4), 溶剂被蒸

发。粗产物从 CH_2Cl_2 -己烷中被重结晶化,得到 0.41g 白色粉末的化合物 95; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.60(d, 3H), 1.85(bs, 1H, ex D_2O), 2.51-2.56(m, 1H), 2.62-2.67(m, 1H), 3.25-3.28(m, 2H), 3.48-3.51(m, 2H), 3.88(q, 1H), 3.92(s, 3H), 4.41-4.46(m, 1H), 4.56-4.61(m, 1H), 7.11(d, 1H), 7.15-7.18(q, 1H), 7.35-7.36(q, 1H), 7.65(s, 1H), 7.69-7.74(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.3, 45.6, 54.0, 55.5, 55.6, 56.2, 56.3, 58.6, 105.8, 119.8, 126.1, 126.4, 127.7, 129.0, 133.9, 135.2, 158.2, 173.9; MS(ESI) m/z 389.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Sna}$ 要求 389.1)。

[0234] 实施例 38-45 中描述的合成过程概括于图解 16 中。

[0235] 图解 16

[0236]



12 $n = 4$

13 $n = 5$

14 $n = 6$

96 $\text{R} = \text{CH}_3$

97 $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

98 $\text{R} = m\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

99 $\text{R} = p\text{-CH}_3\text{O-C}_5\text{H}_5$

100 $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$

101 $\text{R} = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

102 $n = 4, \text{R} = \text{CH}_3$

103 $n = 5, \text{R} = \text{CH}_3$

104 $n = 6, \text{R} = \text{CH}_3$

105 $n = 4, \text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_3$

106 $n = 4, \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$

107 $n = 4, \text{R} = m\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_5$

108 $n = 4, \text{R} = p\text{-CH}_3\text{O-C}_5\text{H}_5$

109 $n = 5, \text{R} = p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

[0237] 实施例 38

[0238] 化合物 102(图解 16)。化合物 12(3.02g, 10mmol) 溶液和甲烷磺酰氯 96(1.55ml, 2.29g, 20mmol) 在 10ml 吡啶中, 0°C 搅拌 2h。加 100ml 水, 过滤得到的混合物, 用水冲洗固相 5 次。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化化合物, 得到 3.0g(79%) 白色固体的化合物 102; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.58(d, 3H), 1.67(m, 4H), 2.88(s, 3H), 3.85(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.10(m, 4H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.38-7.40(q, 1H), 7.65-7.71(s, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.6, 24.9, 25.9, 37.5, 45.6, 55.5, 63.9, 69.4, 105.8, 119.2, 126.1, 126.4, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 136.8, 157.9, 174.8; MS(ESI) m/z 403.6 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Sna}$ 要求 403.5)。

[0239] 实施例 39

[0240] 化合物 103(图解 16)。化合物 103 用上面化合物 102 所描述的相似步骤, 由化合物 13(4.74g, 15mmol) 和化合物 96(2.31ml, 3.43g, 30mmol) 制备。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化产物, 得到 5.1g(86%) 白色固体的化合物 103; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.30(m, 2H), 1.58(d, 3H), 1.62(m, 4H), 2.9(s, 3H), 3.89(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.02-4.11(m, 4H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.39(d, 1H), 7.66-7.71(m, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.5, 22.1, 28.1, 28.8, 37.4, 45.7, 55.5, 64.5, 69.8, 105.8, 119.2, 126.1, 126.4, 127.3, 129.4, 133.9, 135.9, 157.9, 174.9; MS(ESI) m/z 395.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{S}$ 要求 395.1)。

[0241] 实施例 40

[0242] 化合物 104(图解 16)。化合物 104 用上面化合物 102 所描述的相似步骤, 由化合物 14(3.3g, 10mmol) 和化合物 96(1.55ml, 2.31g, 20mmol) 制备。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷

中纯化产物,得到 1.72g(42%) 白色固体的化合物 104; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.21-1.31(m, 4H), 1.53-1.61(m, 7H), 2.95(s, 3H), 3.89(q, 1H), 3.91(s, 3H), 4.04-4.12(m, 4H), 7.12-7.15(m, 2H), 7.40(q, 1H), 7.69(t, 3H); MS(ESI)m/z 431.4(M+Na) $^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Sna}$ 要求 431.5)。

[0243] 实施例 41

[0244] 化合物 105(图解 16)。化合物 105 用上面化合物 103 所描述的相似步骤,由化合物 12(1.51g, 5mmol) 和化合物 100(0.94ml, 1.28g, 10mmol) 制备。通过快速层析在硅胶柱上以 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化产物,得到 1.45g(74%) 浅黄色油状化合物 105; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.35(t, 3H), 1.57(d, 3H), 1.68(m, 4H), 3.01(q, 2H), 3.84(q, 1H), 3.90(s, 3H), 4.11(m, 4H); MS(ESI)m/z 417.4(M+Na) $^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Sna}$ 要求 417.5)。

[0245] 实施例 42

[0246] 化合物 106(图解 16)。化合物 106 用上面化合物 102 所描述的相似步骤,由化合物 12(1.51g, 5mmol) 和化合物 97(1.27ml, 1.76g, 10mmol) 制备。用水冲洗产物并干燥,得到 1.9g(86%) 的浅黄色油状化合物 106; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.53(d, 3H), 1.55-1.63(m, 4H), 3.81(q, 1H), 3.91(s, 3H), 3.94-4.03(m, 4H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.36(d, 1H), 7.51(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.69(d, 2H), 7.85(d, 2H); MS(ESI)m/z 443.6(M+H) $^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{S}$ 要求 443.5)。

[0247] 实施例 43

[0248] 化合物 107(图解 16)。化合物 107 用上面化合物 102 所描述的相似步骤,由化合物 12(1.51g, 5mmol) 和化合物 98(1.55ml, 2.45g, 10mmol) 制备。通过快速层析在硅胶柱上以 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化产物,得到 1.12g(44%) 的白色固体化合物 107; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.56(d, 3H), 1.60-1.63(m, 4H), 3.82(q, 1H), 3.90(s, 3H), 4.00-4.06(m, 4H), 7.11-7.15(m, 2H), 7.36-7.38(q, 1H), 7.64-7.71(m, 4H), 7.89(d, 1H), 8.04(d, 1H), 8.15(s, 1H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 18.5, 24.8, 25.7, 45.6, 55.5, 63.7, 70.8, 105.8, 119.2, 125.06, 125.09, 126.3, 127.4, 129.1, 129.4, 130.3, 130.6, 131.2, 132.1, 133.9, 135.8, 137.6, 157.9, 174.8; MS(ESI)m/z 533.3(M+Na) $^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_6\text{Sna}$ 要求 533.5)。

[0249] 实施例 44

[0250] 化合物 108(图解 16)。化合物 108 用上面化合物 102 所描述的相似步骤,由化合物 12(1.51g, 5mmol) 和化合物 99(2.06g, 10mmol) 制备。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化产物,得到 1.44g(61%) 白色晶体的化合物 108; ^1H NMR 和 MS 谱与化合物 108 一致。

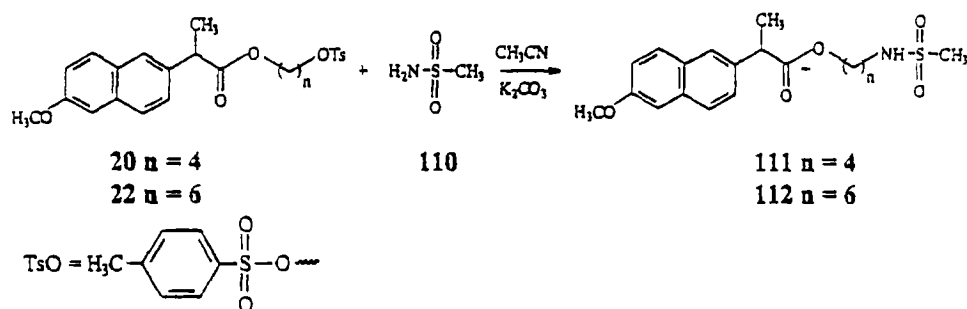
[0251] 实施例 45

[0252] 化合物 109(图解 16)。化合物 109 用上面化合物 102 所描述的相似步骤,由化合物 13(1.58g, 5mmol) 和化合物 101(2.21g, 10mmol) 制备。通过快速层析在硅胶柱上以 CH_2Cl_2 作为洗脱剂纯化产物,得到 1.5g(67%) 浅黄色油状化合物 109; ^1H NMR(CDCl_3) δ 1.21-1.26(m, 2H), 1.50-1.59(m, 7H), 3.83(q, 1H), 3.91(s, 3H), 3.89-4.08(m, 4H), 7.11-7.26(m, 2H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.63-7.70(m, 3H), 8.02(d, 2H), 8.35(d, 2H); MS(ESI)m/z 524.6(M+Na) $^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{Sna}$ 要求 524.6)。

[0253] 实施例 46 和 47 中描述的合成过程概括于图解 17 中。

[0254] 图解 17

[0255]



[0256] 实施例 46

[0257] 化合物 111 (图解 17)。化合物 20 (4.56g, 10mmol)、甲基磺酰胺 110 (1.9g, 20mmol, 2 当量) 和 K_2CO_3 (6.9g, 50mmol, 5 当量) 的混合物在 100ml 乙腈 (CH_3CN) 中加热回流 26h。溶剂被蒸发, 残余物在水和 EtOAc 中被溶解并充分振摇。分离两相, 用水洗有机相 3 次, 干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化粗产物, 得到 2.53g (67%) 黄色固体的化合物 111; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38-1.42 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.58 (d, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.92-2.96 (m, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.99 (bs, 1H, exD_2O), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.38-7.40 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (d, 2H); MS (ESI) m/z 402.5 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{SNa}$ 要求 402.5)。

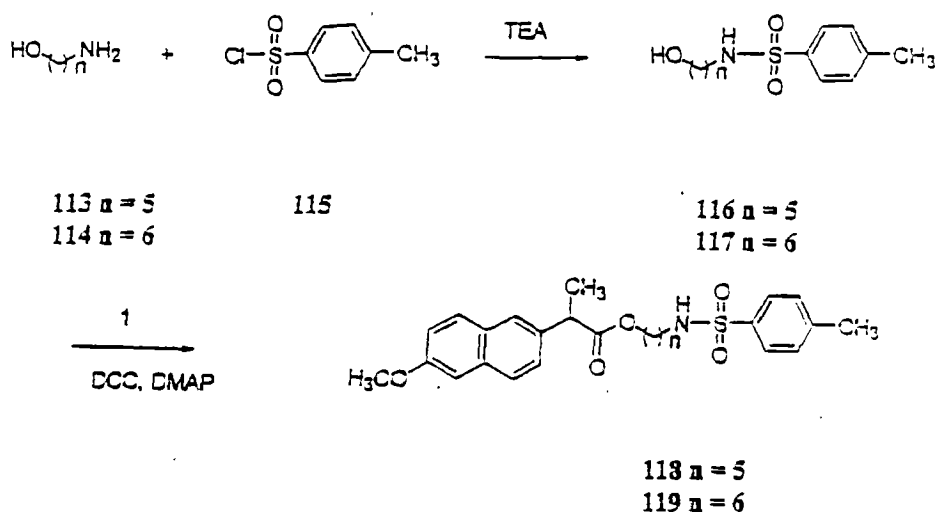
[0258] 实施例 47

[0259] 化合物 112 (图解 17)。化合物 112 用上面化合物 111 所描述的相似步骤, 由化合物 22 (2.42g, 5mmol) 和化合物 110 (0.57g, 6mmol, 1.2 当量) 制备。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化产物, 得到 0.9g (45%) 粉末状的化合物 112; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.17-1.22 (m, 4H), 1.33-1.37 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 1.52-1.60 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.01-4.15 (m, 3H, 1H $\text{ex D}_2\text{O}$), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 18.5, 25.5, 26.1, 28.5, 30.1, 40.5, 43.2, 45.7, 55.5, 64.6, 105.8, 119.2, 126.1, 126.5, 127.3, 129.1, 129.4, 133.9, 136.1, 157.8, 174.9; MS (ESI) m/z 430.6 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{SNa}$ 要求 430.6)。

[0260] 实施例 48 和 49 中描述的合成过程概括于图解 18 中。

[0261] 图解 18

[0262]



[0263] 实施例 48

[0264] 化合物 116(图解 18)。0℃下,在氨基戊醇 113(3.1g,30mmol)和三乙胺(TEA)(4.2ml,3.03g,30mmol)的 50ml 无水 THF 中逐滴加入 50ml ρ -甲苯磺酰氯 115(5.7g,30mmol)。得到的溶液在 0℃继续搅拌,然后置室温 2h。在反应溶液中加入 500ml 水,得到的混合物用 EtOAc 抽提。结合的有机相用水洗 2 次、0.5N HCl 溶液洗 1 次、5% NaHCO₃ 溶液洗 1 次及水洗 1 次。有机相在高真空条件下干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到 4.87g(63%)白色油状的化合物 116。此化合物被用于制备化合物 118 而不需进一步纯化;¹H NMR(CDCl₃) δ 1.33-1.37(m, 2H), 1.45-1.51(m, 4H), 2.41(s, 3H), 2.91(t, 2H), 3.57(t, 2H), 7.30(d, 2H), 7.72(d, 2H); MS(ESI)m/z 280.5 (M+Na)⁺(C₁₂H₁₅NO₃Na 要求 280.4)。

[0265] 化合物 118(图解 18)。0℃下,在化合物 116(1.29g,5mmol)、蔡普生 1(1.15g,5mmol)和 DMAP(0.12g,1mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 DCC(1.03g,5mmol)。得到的溶液在 0℃搅拌 2h,然后在室温下再搅拌 2h。滤出固体并蒸发掉溶剂。残余物在 EtOAc 中溶解并过滤以移出更多的固体。过滤物用水洗 3 遍,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过快速层析在硅胶柱上以乙醚作为洗脱剂纯化产物,得到 2.06g(88%)固体的化合物 118;¹H NMR(CDCl₃) δ 1.13-1.18(m, 2H), 1.25-1.34(m, 2H), 1.45-1.51(m, 2H), 1.55(d, 3H), 2.40(s, 3H), 2.77(q, 2H), 3.81(q, 1H), 3.90(s, 3H), 3.96-4.02(m, 2H), 4.47(t, 1H, ex D₂O), 7.12-7.14(m, 2H), 7.26(d, 2H), 7.38(d, 1H), 7.65-7.70(m, 5H); MS(ESI)m/z 492.5 (M+Na)⁺(C₂₆H₃₁NO₅Na 要求 492.6)。

[0266] 实施例 49

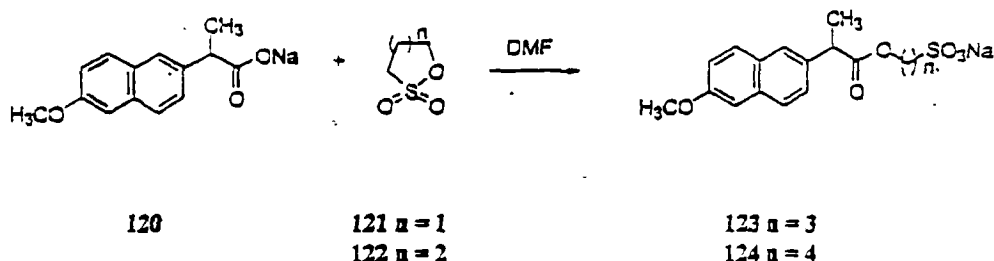
[0267] 化合物 117(图解 18)。化合物 117 用上面化合物 116 所描述的相似步骤,由 6-氨基-1-己醇 114(3.5g,30mmol)和化合物 115(5.7g,30mmol)制备。通过快速层析在硅胶柱上以乙醚作为洗脱剂纯化产物,得到 6.5g(80%)的白色固体化合物 117;¹H NMR(CDCl₃) δ 1.26-1.29(m, 4H), 1.43-1.49(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.89(t, 2H), 3.57(t, 2H), 7.27(d, 2H), 7.73(d, 2H); MS(ESI)m/z 272.4 (M+H)⁺(C₁₃H₂₂NO₃S 要求 272.4)。

[0268] 化合物 119(图解 18)。化合物 119 用上面化合物 118 所描述的相似步骤,由化合物 117(1.36g,5mmol)、蔡普生 1(1.15g,5mmol)、DCC(1.03g,5mmol)和 DMAP(0.12g,1mmol)制备。通过快速层析在硅胶柱上以乙醚作为洗脱剂纯化产物,得到 2.04g(84%)的白色固体化合物 119;¹H NMR(CDCl₃) δ 1.11(m, 4H), 1.23-1.29(m, 2H), 1.46-1.56(m, 2H), 1.56(d, 3H), 2.40(s, 3H), 2.79(q, 2H), 3.82(q, 1H), 3.91(s, 3H), 3.96-4.05(m, 2H), 4.43(t, 1H, ex D₂O), 7.11-7.14(m, 2H), 7.26-7.29(m, 2H), 7.37-7.39(q, 1H), 7.64-7.72(m, 5H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 18.5, 21.7, 25.4, 26.1, 28.4, 29.5, 43.1, 45.7, 55.5, 64.6, 105.8, 119.1, 126.1, 126.4, 127.3, 129.1, 129.4, 129.8, 133.8, 136.1, 137.2, 143.5, 157.8, 174.1; MS(ESI)m/z 484.7 (M+H)⁺(C₂₇H₃₄NO₅S 要求 484.6)。

[0269] 实施例 50 和 51 中描述的合成过程概括于图解 19 中。

[0270] 图解 19

[0271]



[0272] 实施例 50

[0273] 化合物 123 (图解 19)。萘普生钠 120 (2.52g, 10mmol) 和丙磺酸内酯 121 (1.22g, 10mmol) 的混合物在 50ml N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中在 50-60℃ 下搅拌 30min。在反应溶液中加入 150ml 丙酮, 然后直立静置 1h。用丙酮过滤和冲洗生成了 3.2g (86%) 的白色粉末化合物 123; ^1H NMR (D_2O) δ 1.37 (d, 3H), 1.93-1.97 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 3.72 (q, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.20-7.22 (q, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (t, 2H); ^{13}C NMR (D_2O) δ 16.7, 23.1, 44.4, 46.9, 54.6, 63.2, 105.4, 117.9, 125.1, 125.5, 126.7, 128.1, 128.7, 132.7, 134.9, 156.3, 176.4; MS (ESI) m/z 397.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}$ 要求 397.4)。

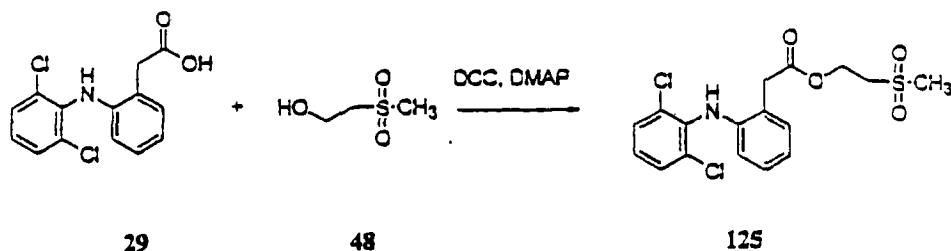
[0274] 实施例 51

[0275] 化合物 124 (图解 19)。化合物 124 用上面化合物 123 所描述的相似步骤, 由丁基磺酸内酯 122 (1.02ml, 1.36g, 10mmol) 和萘普生 120 (2.52g, 10mmol) 制备。反应后, 加丙酮, 过滤固体并用丙酮洗涤, 生成 1.3g (34%) 白色粉末状的化合物 124; ^1H NMR (D_2O) δ 1.22 (d, 3H), 1.34-1.38 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.78-6.81 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H); MS (ESI) m/z 411.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Na}_2\text{O}_6\text{S}$ 要求 411.2)。

[0276] 实施例 52 中描述的合成过程概括于图解 20 中。

[0277] 图解 20

[0278]



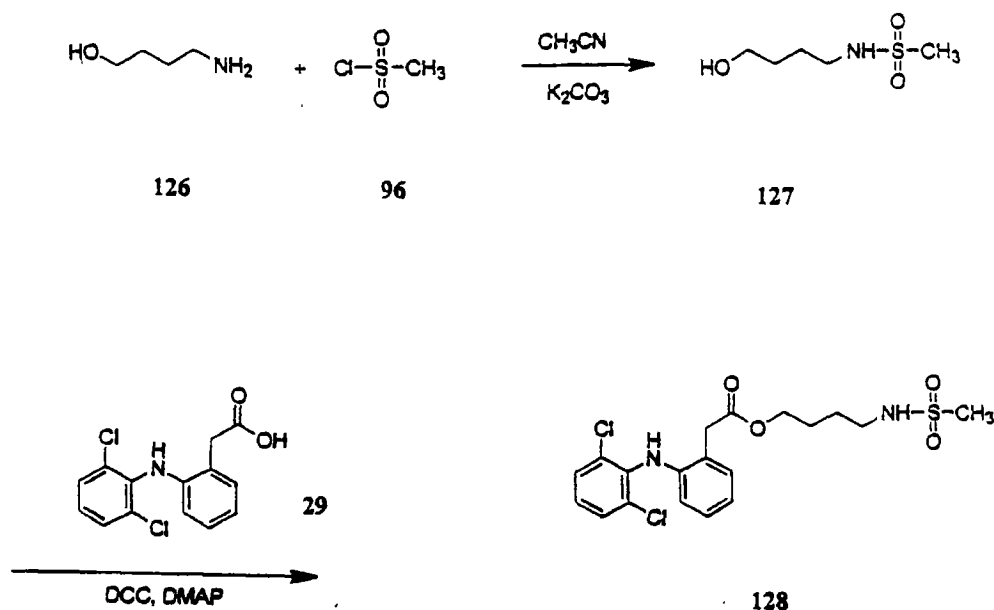
[0279] 实施例 52

[0280] 化合物 125 (图解 20)。0℃ 下, 在双氯芬酸 29 (2.96g, 10mmol)、甲磺酰乙醇 48 (1.24g, 10mmol) 和 DMAP (0.24g, 2mmol) 的 50ml CH_2Cl_2 混合物中加入 DCC (2.06g, 10mmol)。得到的混合物在 0℃ 搅拌 2h。过滤混合物并蒸发过滤物。残余物用甲醇洗涤, 得到 1.83g (92%) 的白色粉末状化合物 125; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.75 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.34 (d, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 38.5, 42.1, 54.0, 58.8, 118.3, 122.2, 123.4, 124.7, 128.6, 129.1, 129.9, 131.1, 137.6, 142.8, 171.5; MS (ESI) m/z 402.4 (M^+) ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ 要求 402.4)。

[0281] 实施例 53 中描述的合成过程概括于图解 21 中。

[0282] 图解 21

[0283]



[0284] 实施例 53

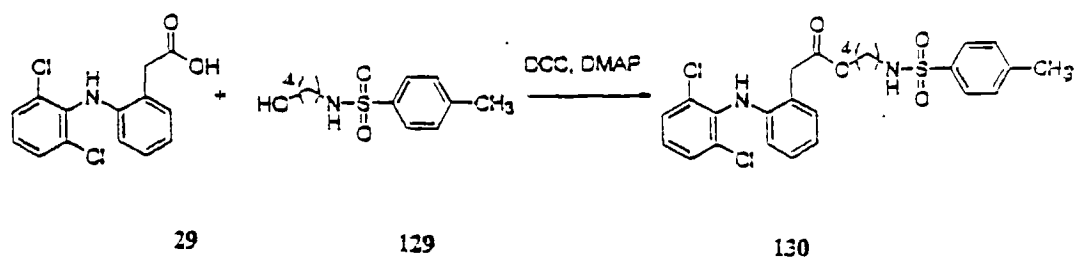
[0285] 化合物 127 (图解 21)。0 °C 下, 在 4-氨基-1-丁醇 126 (9g, 100mmol) 和 K₂CO₃ (34.5g, 250mmol, 2.5 当量) 的 200ml 乙腈混合物中逐滴加入甲磺酰氯 96 (6.95ml, 10.3g, 90mmol, 3 当量) 的 100ml CH₃CN 溶液。得到的溶液在 0°C 下搅拌 1h。过滤反应混合物并蒸发溶剂。通过快速层析在硅胶柱上以 50 : 1 的 CH₂Cl₂-MeOH 作为洗脱剂纯化残余物, 产生 3.45g (21%) 的白色粉末化合物 127; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42-1.49 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.39 (q, 2H), 4.39 (t, 2H), 6.91 (t, 1H, exD₂O); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 26.1, 29.6, 42.4, 60.2, 一个峰被 DMSO-d₆ 峰掩盖; MS (ESI) m/z 190.1 (M+Na)⁺ (C₅H₁₃NO₃Na 要求 190.2)。

[0286] 化合物 128 (图解 21)。化合物 128 用上面化合物 125 所描述的相似步骤, 由双氯苯酸 29 (1.48g, 5mmol)、化合物 127 (0.83g, 5mmol)、DCC (1.03g, 5mmol) 和 DMAP (0.12g, 1mmol) 制备。通过重结晶从 CH₂Cl₂-己烷中纯化产物, 得到 1.5g (67%) 的白色粉末化合物 128; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57-1.62 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.11 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.44 (t, 1H, ex D₂O), 6.54 (d, 1H), 6.87 (bs, 1H, ex D₂O), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.34 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.8, 26.8, 38.8, 40.5, 42.9, 64.7, 118.4, 122.2, 124.3, 124.4, 128.2, 129.1, 129.7, 131.1, 137.9, 142.9, 172.5; MS (ESI) m/z 445.3M⁺ (C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₄S 要求 445.3)。

[0287] 实施例 54 中描述的合成过程概括于图解 22 中。

[0288] 图解 22

[0289]



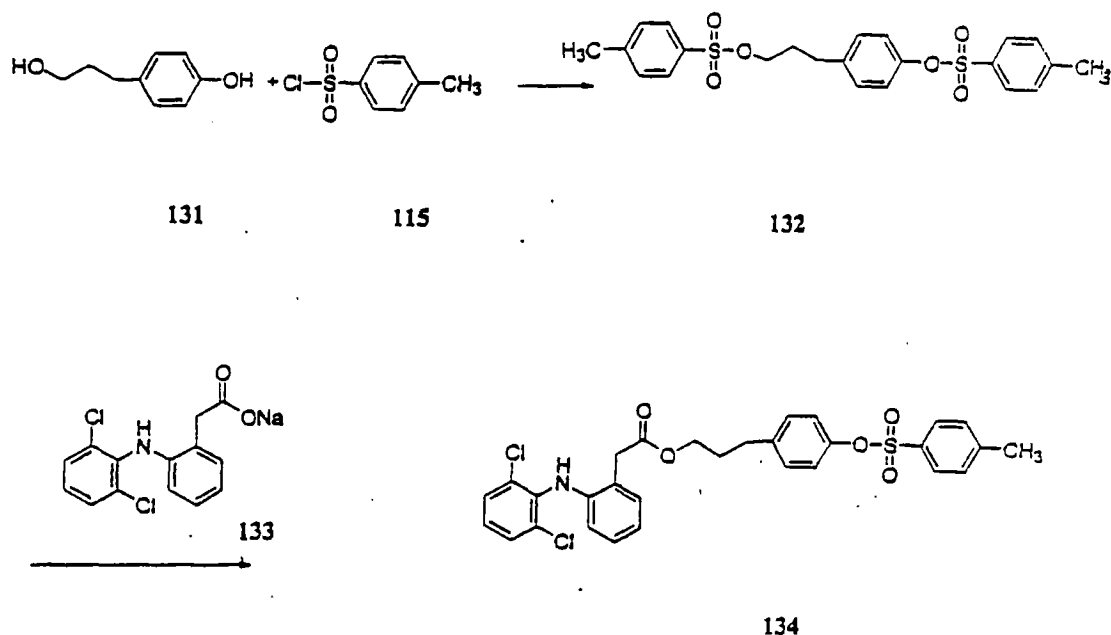
[0290] 实施例 54

[0291] 化合物 130 (图解 22)。化合物 130 用上面化合物 125 所描述的相似步骤, 由双氯芬酸 29 (1.48g, 5mmol)、化合物 129 (1.22g, 5mmol)、DCC (1.03g, 5mmol) 和 DMAP (0.12g, 1mmol) 制备。通过重结晶从 CH_2Cl_2 -己烷中纯化产物, 得到 1.3g (50%) 的白色粉末化合物 130; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.47-1.51 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.90-2.94 (q, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.34 (t, 1H, ex D_2O), 6.53 (d, 1H), 6.86 (bs, 1H, ex D_2O), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.72 (d, 2H); MS (ESI) m/z 544.2 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ 要求 544.4)。

[0292] 实施例 55 中描述的合成过程概括于图解 23 中。

[0293] 图解 23

[0294]



[0295] 实施例 55

[0296] 化合物 132 (图解 23)。0℃下, 在 4-(羟苯基)-1-丙醇 131 (3.04g, 20mmol) 的 20ml 吡啶溶液中加入化合物 115 (15.2g, 80mmol, 4 当量)。得到的溶液在 0℃搅拌 2h, 然后在室温中再搅拌 2h。在反应溶液中加入 200ml 水。得到的混合物用 EtOAc 抽提 2 次。结合的有机相用水洗涤 5 次、0.5N HCl 溶液洗 1 次、5% Na_2CO_3 溶液洗 1 次, 再用水洗涤。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发溶剂, 产生 7.9g (86%) 浅黄色油状的化合物 132; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.90 (m, 2H), 2.4 (s, 6H), 2.6 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.82-6.84 (q, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.29-7.34 (q, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.76 (d, 2H); MS (ESI) m/z 483.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ 要求 483.5)。

[0297] 化合物 134 (图解 23)。双氯芬酸钠 133 (1.59g, 5mmol)、化合物 132 (2.3g, 5mmol) 和 K_2CO_3 (1.38g, 10mmol) 的混合物在室温下搅拌 22h。反应后加水和 EtOAc, 分为两层。有机相用水洗涤 4 次, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。通过快速层析在硅胶柱上以 5 : 1 的 CH_2Cl_2 -己烷作为洗脱剂纯化残余物, 产生 1.7g (59%) 的浅黄色油状化合物 134; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.90-1.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.87 (t, 3H), 6.94-7.01 (m, 4H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.69 (d, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 22.1, 30.4, 31.8, 32.5, 64.8, 118.7, 122.5, 122.7, 124.5, 124.8, 128.5,

128.9, 129.3, 129.9, 129.95, 130.1, 131.2, 132.9, 138.2, 140.5, 143.1, 145.7, 148.4, 172.7; MS (ESI) m/z 584.3 M^+ ($C_{30}H_{27}Cl_2NO_5S$ 要求 584.5 1)。

[0298] 实施例 56

[0299] 用本发明修饰的 NSAID (化合物 19), 一种萘普生前体药,

[0300] 在大鼠急性和亚急性肠病模型中减少的肠道溃疡数目

[0301] NSAIDs 是用于治疗急性和慢性炎症以及疼痛和发热的重要药物。使用 NSAID 的主要限制是发生胃肠道溃疡和糜烂。这些副作用是局部和全身作用结合而产生的。曾经试图通过将 NSAIDs 制成前体药使之绕过胃而避免其局部副作用, 但目前尚未有明显的成功。这里显示, 本发明修饰的 NSAIDs 相当大地减少了胃肠毒性, 而在急性和慢性炎症动物模型中均存在抗炎活性的剂量等效性。

[0302] Sprague-Dawley 大鼠 (雄性, 150-200g), 每日一次口服用药 3 天 (急性模型) 或 14 天 (亚急性模型)。最后一次用药 24 小时后, 给大鼠静脉注射伊文思蓝 (5ml/kg, 10mg/ml) 以使溃疡着色。10 至 20 分钟后, 通过 CO₂ 吸入处死动物, 取出肠道, 沿长轴打开并去除内容物。用一个尺子测量所有溃疡的长径并相加, 得出总溃疡分值。

[0303] 在急性模型中 (图 1), 使用本发明修饰的 NSAID (化合物 19) 后, 溃疡是等克分子剂量萘普生的 15%。PEG 没有致溃疡作用。亚急性模型中 (图 2), 在所用的所有 3 个剂量中, 溃疡小于相应剂量萘普生者的 5%。再次表现, PEG 没有作用。这些结果提示, 本发明修饰的 NSAIDs 比萘普生有极其更小的致溃疡性。

[0304] 实施例 57

[0305] 用本发明修饰的 NSAID (化合物 19), 一种萘普生前体药,

[0306] 在大鼠佐剂关节炎模型中减轻慢性下肢炎症

[0307] NSAIDs 在治疗慢性和急性炎症状态中是有用的。对慢性炎症的有效性可以采用大鼠佐剂关节炎模型来评价。在此模型中, 用悬浮在矿物油中的分枝结核粉, 以 5mg/ml 皮内注射于 Lewis 雄性大鼠 (175-250g) 的足垫内。通过器官充满度测量法测量 5 至 15 天之间未被注射的爪子和踝关节的进行性肿胀。

[0308] 大鼠通过口腔管饲法每日给予萘普生磷酸缓冲盐水 (PBS) 5ml/kg, 剂量为 3 至 30mg/kg, 以及给予等克分子剂量的本发明修饰的 NSAID PEG300 溶液 1ml/kg。结果 (图 3) 显示, 在此模型中, 本发明修饰的 NSAID 引起的抗炎效果与萘普生相当。

[0309] 实施例 58

[0310] 用本发明修饰的 NSAID (化合物 19), 一种萘普生前体药,

[0311] 在大鼠角叉菜多糖导致的下肢水肿模型中减轻急性下肢炎症

[0312] NSAIDs 对急性炎症的有效性可以通过在大鼠足底内注射角叉菜多糖来评价。在 Sprague-Dawley 大鼠 (200-250g, 雄性) 足垫内, 皮内注射 50 μ l 1% 角叉菜多糖 PBS 溶液。3 和 4 小时后, 用器官充满度测量法测量注射爪子的肿胀。

[0313] 在角叉菜多糖注射前 1 小时, 用萘普生 10mg/kg 口服预处理引起两个时间点上肿胀减轻大约 50% (表 1)。等克分子剂量本发明修饰的 NSAID 在两个时间点上同等程度地减轻炎症。这些结果提示, 本发明修饰的 NSAIDs 在作用上与 10mg/kg 萘普生相当。

[0314] 表 1. 在大鼠角叉菜多糖引起的炎症中, 萘普生和本发明修饰的 NSAID (化合物 19) 对爪子体积增加的作用。

[0315]

处理	4 小时	5 小时
赋形剂	0.73 ± 0.10	0.85 ± 0.10
萘普生 (1mg/kg)	0.63 ± 0.07	0.75 ± 0.08
萘普生 (10mg/kg)	$0.32 \pm 0.05^*$	$0.39 \pm 0.07^*$
化合物 19 (1.75mg/kg)	0.78 ± 0.04	0.93 ± 0.04
化合物 19 (17.5mg/kg)	$0.34 \pm 0.06^*$	$0.40 \pm 0.06^*$

[0316] $P < 0.05$ 比赋形剂, 非配对 t- 检验。

[0317] 在慢性佐剂关节炎和急性角叉菜多糖下肢水肿大鼠模型中, 本发明 NSAIDs 看起来与萘普生具有相似的抗炎活性。本发明修饰的 NSAID 引起肠道溃疡的倾向相当大地减小。因此, 本发明修饰的 NSAIDs 提供了一个有效的萘普生前体药形式, 其肠道副作用减少。

[0318] 实施例 59

[0319] 大鼠口服用药后, 萘普生和本发明修饰的 NSAID 的血浆药代动力学

[0320] 本发明化合物 (化合物 19) 是一个萘普生前体药, 它是萘普生和甲苯磺酸盐的结晶体。口服给予本发明化合物引起游离萘普生的释放。从本发明修饰的 NSAID 中释放的萘普生和其母药萘普生的药代动力学, 在大鼠口服用药后被评价。

[0321] 在用药前至少一天, 对 Sprague-Dawley 大鼠 (250-250g, 雄性) 进行颈动脉插管, 用 30% 聚烯吡酮 (PVP) (400U/mL 肝素) 冲洗以保持通畅。在预先确定的时间点 (见表 2), 通过松开冲洗注射器让血液流出导管进入离心管收集血液标本 (250 μ L)。离心后 (13,000rpm, 10min, 4°C), 采集血浆标本并当日分析。

[0322] 表 2. 大鼠分组和剂量

[0323]

测试项目	组 #	大鼠 #	剂量* (mg/kg)	采样时间
萘普生	1	1,2,3,&4	口服 (2mg/kg)	5min,0.5,1,4,7,10,13,16,19,22,&24hrs
发明化合物 19	2	5,6,7,&8	口服 (2mg/kg)	15min,0.5,1,3,5,6,7,8,22,23,&24 hrs

[0324] * 表示萘普生用量。

[0325] 等分血浆标本 (100 μ L) 与 200 μ L 乙腈混合。旋涡和离心 (13,000rpm, 10min, 4°C) 后, 移出 200 μ L 上清并加到 50mM 磷酸盐缓冲液 (pH5.0) 和乙腈 58 : 42 的 300 μ L 混合物中。旋涡和离心后, 取出 25 μ L 上清, 用一个紫外检测系统通过 HPLC 分析。

[0326] 计算每个时间点的平均血浆浓度并用于药代动力学分析。用 WinNolin (Pharsight, Mountainview, California) 进行无室药代动力学分析以计算最大浓

度 ($C_{\max}$)、达到最大浓度时间 ($T_{\max}$)、从零点到最终时间点的曲线下面积 (AUC_{last})、从零点到无穷时间的曲线下面积 (AUC_{inf}) 和终末相半衰期 ($\text{Beta-}t_{1/2}$)。

[0327] 发现来自萘普生和根据本发明修饰形式萘普生的萘普生 AUC_{all} 、 AUC_{INF} 和 $t_{1/2}$ 是相似的 (表 3)。另一方面,对于本发明修饰形式的萘普生,同萘普生相比, $C_{\max}$ 较低且 $T_{\max}$ 较长 (见表 3)。

[0328] 表 3- 大鼠口服用药后,萘普生和根据 (化合物 19) 本发明修饰形式的萘普生的无室药代动力学分析

[0329]

药物	剂 量 *(mg/kg)	$C_{\max}$ (μ g/mL)	$T_{\max}$ (hrs)	AUC_{all} (μ g*hr/mL)	AUC_{INF} (μ g*hr/mL)	$t_{1/2}$ (hrs)	N
萘普生	2	7.77 $\pm$ 4.13	0.5 $\pm$ 0.5	50 $\pm$ 6	55 $\pm$ 7	6.2 $\pm$ 0.4	4
发明修 饰的萘 普生	2	3.87 $\pm$ 1.05	6.8 $\pm$ 1.5	49 $\pm$ 10	56 $\pm$ 14	6.8 $\pm$ 2.7	4

[0330] * 表示萘普生用量。

[0331] 口服萘普生后,萘普生血浆水平在第一时间点 (5 分钟) 达到最高,然后以双指数方式下降。相反,口服根据本发明的修饰形式的萘普生后,在较后的时间 ($T_{\max}$ 为 6.8 $\pm$ 1.5 小时) 观察到萘普生最大水平。相似的 AUC_{all} 、 AUC_{INF} 和 $T_{1/2}$ 但较低的 $C_{\max}$ 和较长的 $T_{\max}$ 支持从药代动力学研究观察到的结果得出的结论,即与萘普生相比,根据本发明结合体的修饰形式萘普生具有相等的药理学效用,并大大改善了胃肠道安全性概貌。

[0332] 虽然本发明已经就其某些优选的实施例进行了详细的描述,可以理解修饰和改变都在所描述的和权利要求的精神和范畴内。

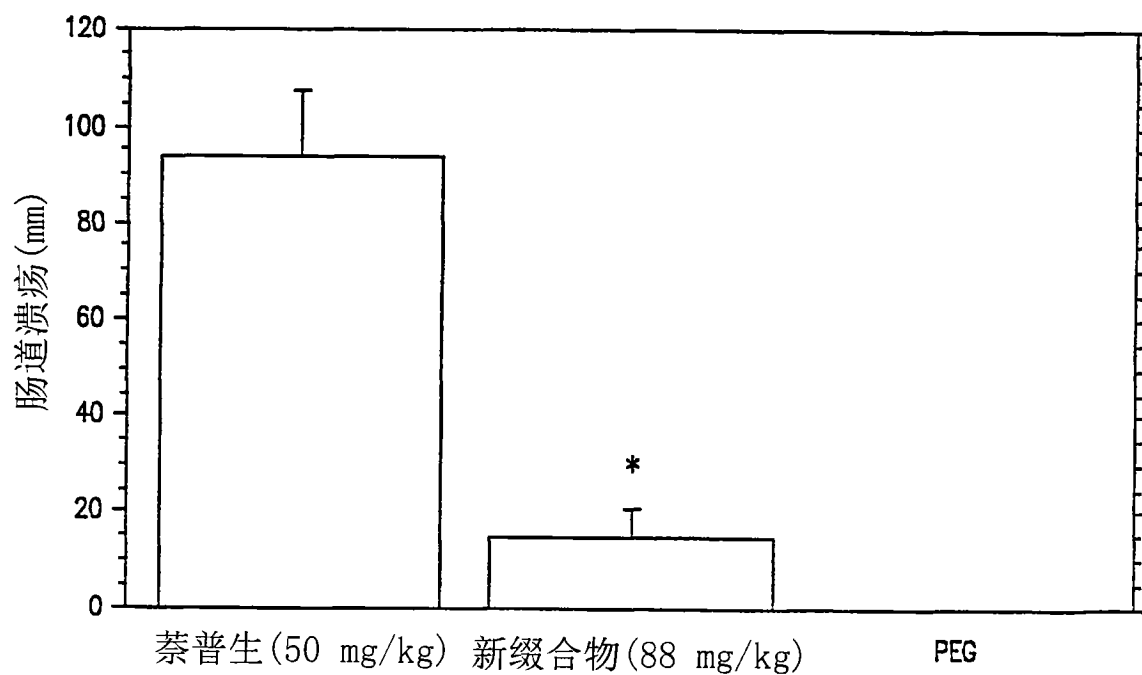


图 1

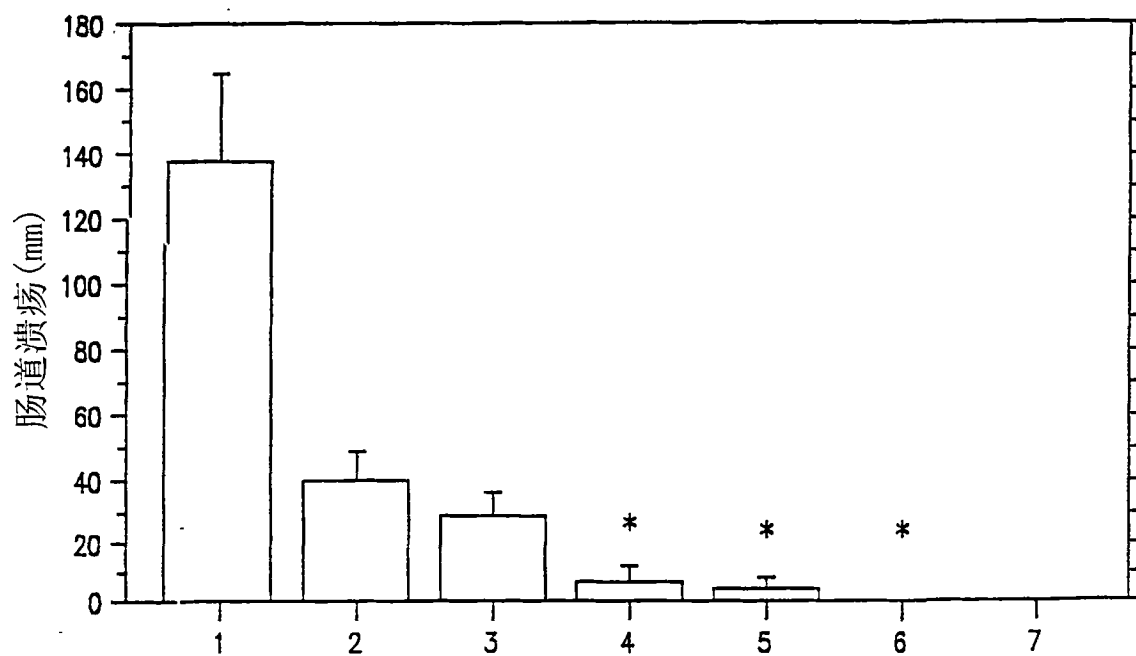


图 2

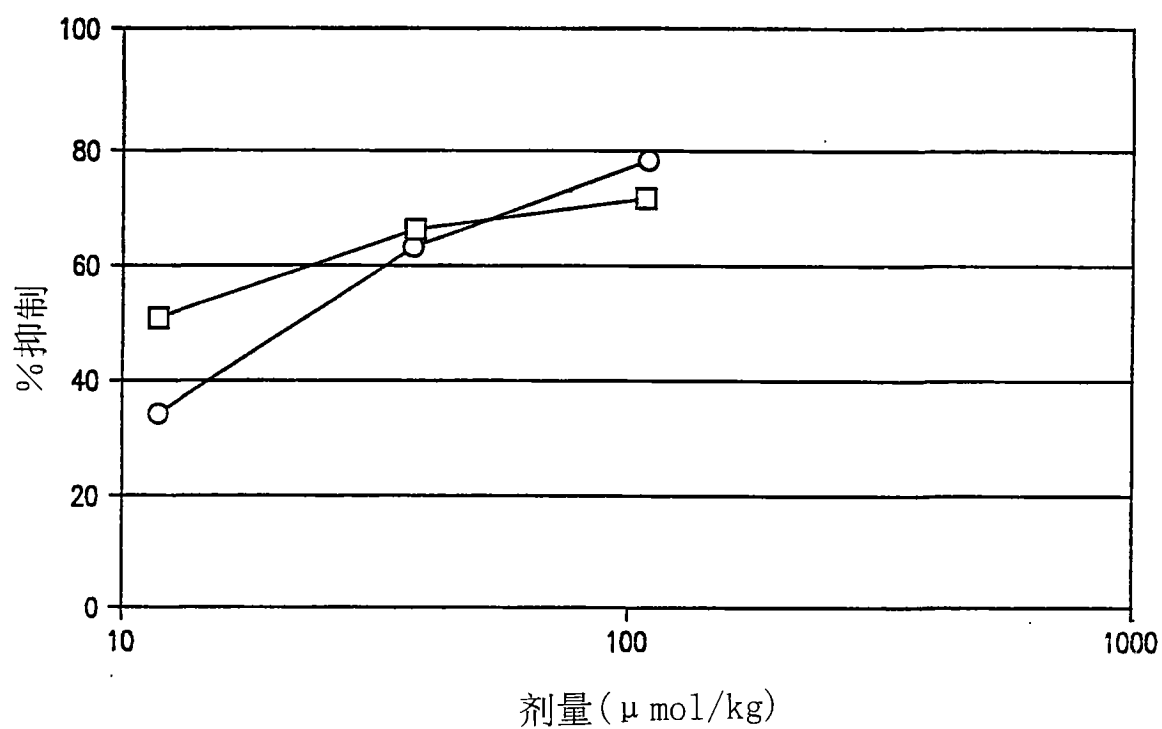


图 3

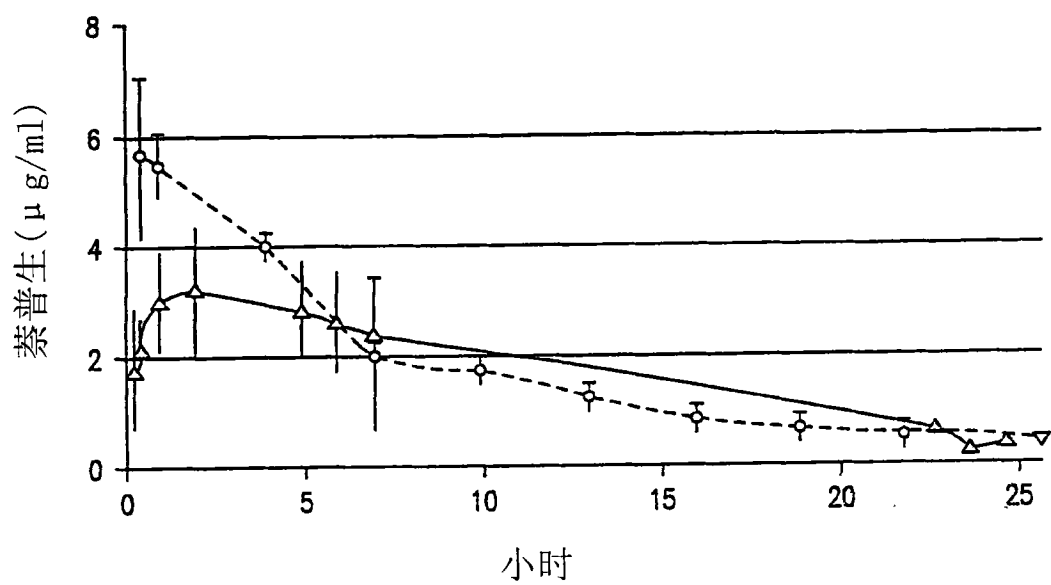


图 4