



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 85 1 09684 A

CN 85 1 09684 A

[43] 公开日 1987年4月15日

[21] 申请号 85 1 09684

[22] 申请日 85.11.20

[30] 优先权

[32] 84.11.23 [33] 瑞典 [31] 8405924-5

[71] 申请人 法马西雅公司

地址 瑞典马普萨拉75182

[72] 发明人 卡尔·胡伯特·阿格巴克

阿尔夫·希古德·尼格恩

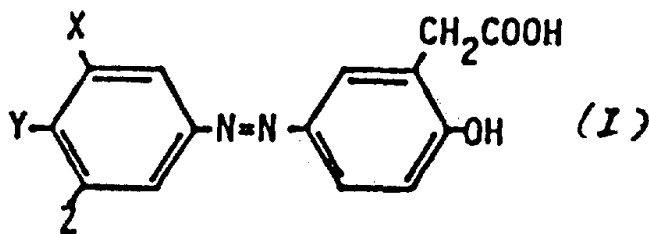
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 戴真秀 俞辉君

[54] 发明名称 新的偶氮化合物的制备方法

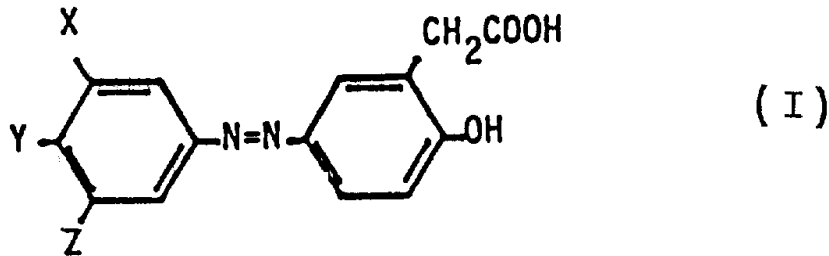
[57] 摘要

一种具有对 15-羟基前列腺素脱氢酶 (PGDH) 有抑制作用的化合物(I)。该化合物结构如式(I)所示, 其中 X, Y 和 Z 是氢, 羧基或低级烷氧羰基, X, Y 和 Z 其中之一总为氢, 其余的可以是相同的或不同的基团。本发明亦包括(I)的内酯及盐。



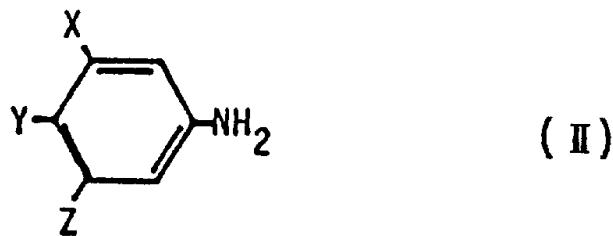
权 利 要 求 书

1、一种制备偶氮化合物及其盐和内酯的方法，其特征在于该化合物由下式(I)所示：



其中X，Y和Z是氢，羧基或低纸烷氧羰基；X，Y和Z中总有一个是氢，其余是除^氢以外的相同或不同基团；该方法包括已知的化学反应步骤。

2、根据权利要求1所述的方法，其特征在于用通式(II)的化合物(其中X，Y和Z与权利要求1中的含意相同)为原料。



3、根据权利要求2所述的方法，其特征在于将通式(II)化合物重氮化，然后在碱性介质中与2-羟基苯乙酸偶合，接着迅速中和并分离出式(I)化合物。

4、根据权利要求1所述的方法，其特征在于Y是氢。

5、根据权利要求1所述的方法，其特征在于X是氢。

6、根据权利要求4的方法，其特征在于X和Z相同。

- 7、根据权利要求 5 的方法，其特征在于 Y 和 Z 相同。
- 8、根据权利要求 4 的方法，其特征在于 X 和 Z 是低级烷氧羰基。
- 9 根据权利要求 8 的方法，其特征在于 X 和 Z 是甲氧羰基或乙氧羰基。

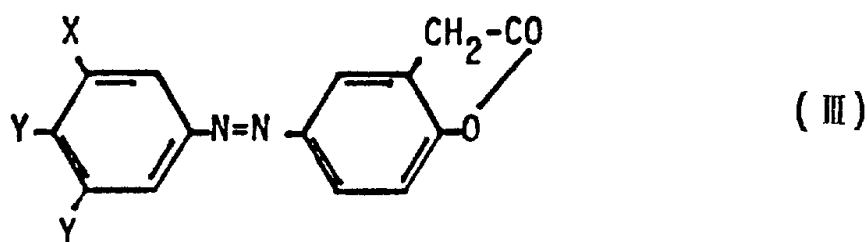
10、根据权利要求 5 的方法，其特征在于 Y 和 Z 是低级烷氧羰基。

11、根据权利要求 10 的方法，其特征在于 Y 和 Z 是甲氧羰基或乙氧羰基。

12、一种制备药用盐的方法，其特征在于该盐为权利要求 I 中所定义的通式 (I) 化合物的盐，该方法是将式 (I) 化合物与氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化钙或有机胺反应。

13、根据权利要求 12 的方法，其特征在于有机胺是二乙醇胺、三乙醇胺，N-甲基-葡萄糖胺或三羟甲基甲胺。

14、一种制备内酯的方法，其特征在于该内酯具有下式 (III)：



其中 X，Y 和 Z 与权利要求 1 中的含义相同，该方法包括已知的化学反应步骤。

新的偶氮化合物的制备方法

本发明涉及对 15-羟基-前列腺素脱氢酶 (PGDH) 具有可能抑制效用的新化合物。本发明亦与这些新化合物的生产及含有这些化合物的药物组合物有关。

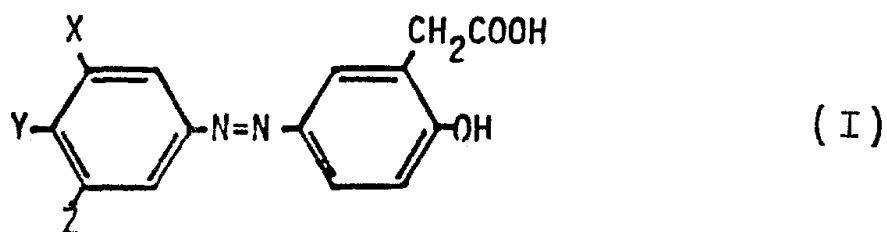
PGDH 抑制剂的未来潜在力，关于它们在医学上的用途，尚未充份探查。但前列腺素对体内调节系统起很重要的作用则是已知的事实，为此任何一药物能干扰前列腺素的合成或降解，便会是有潜在价值的医疗手段。前列腺素的所谓细胞保护效用在关于溃疡治疗中已较为人所知；但为治疗目的使用前列腺素仍未能在大范围内得到利用，这是因为使用的前列腺素在体内仅生存极为短暂的时间。可以相信，一种抑制内源性前列腺素降解的药物，将比使用前列腺素更为有效。

内源性前列腺素在炎症过程中也有重要作用，目前应用前列腺素合成抑制剂治疗风湿性关节炎是一个普通的惯例，但当今仅是作为对症治疗。事实上现在相信某些前列腺素可能有很良好的效能。因此，抑制 PGDH 依赖的降解也可能会有价值。这类新化合物应用的具有更大潜在价值的医学领域应是那些前列腺素起必要控制作用的地方，如在循环紊乱、肿瘤、生育力、细胞调节等。

过去已知的具有 PGDH 抑制作用的化合物的例子如偶氮化合物已于 EP-A-21229 中提出，还有新的芳乙酸衍生物于瑞典专利申请 8400239-3 中提出。

本发明的一个目的是提供改进的 PGDH 抑制剂及它们的生产方法。另一个目的是提供改进的含有这类抑制剂的药物组合物及处理方法。

本发明的新化合物具有下列结构：



其中X，Y和Z是氢，羧基或低级烷氧羰基，X，Y和Z其中之一常常是氢，其余的可以是相同的或不同的基团。

本发明亦包括化合物(I)的内酯及其盐。优选的盐是药学上许可的并有治疗活性的。低级烷氧基是指那些少于七个碳原子的基团。

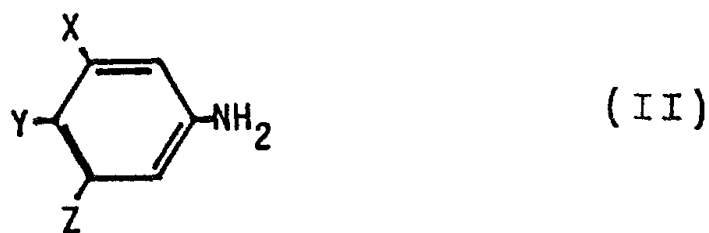
适宜的盐是金属盐诸如：钠、钾和钙盐，或与有机胺成的盐如：二乙醇胺，三乙醇胺，N-甲基-葡糖胺，三羟甲基甲胺等。

本发明的这些化合物的重要有利处在于，他们被肠胃吸收的情况呈很大不同。就是说，该发明包括的化合物能很迅速而完全地被吸收入血流—这对得到全身作用是非常有价值的特征。另一方面，其它一些化合物有很低的被吸收能力，因而集中于肠胃道，因此这是指某些式(I)的化合物对诸如胃溃疡，克罗恩氏病和溃疡性结肠炎等胃肠紊乱有潜在的局部效能。

使人意外地发现，这些新化合物对PGDH酶是非常强力的抑制剂。此外，这些化合物的一个重要特征是它们的作用是高度选择性的：它们对环氧酶的抑制实际是零。本发明允许用极低剂量的活性物质进行治疗，这就是说，可以用在其它场合不可能的特殊用药方式—例如以气溶胶的方式吸入物质。新化合物的极高效能另外能使由代谢物引起的毒性付作用的危险减至极小，特别是因偶氮桥裂开生成的芳香胺

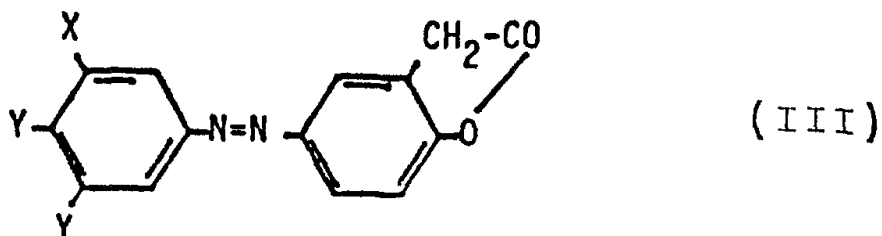
型的代谢物。

式(I)化合物按已知的方式制备, 即将通式(II)的胺重氮化



其中X, Y和Z具有上述含义, 并与2-羟苯乙酸在碱性介质中偶合, 随以快速中和并分离产物。

式(I)的一化合物可以转变成相应的内酯, 其通式如下:



或式(III)的一内酯可以转变成式(I)的化合物。

转变成内酯可以简单的方式与酸反应来完成, 必要时可加除水剂, 如乙酸酐或二氯亚砷, 或者在能除去水的条件下进行, 例如将水共沸蒸出。

按本发明得到的内酯, 温和地用碱水解, 随之酸化能很快地转成相应的酸。

本发明的化合物含有至少一个游离羧基B, 与等当量的适合于成盐的试剂(如氢氧化钠, 氢氧化钾或适宜的有机胺)在所需化合物适当PH及溶剂存在下反应, 能迅速转成相应的盐。这些盐可按已知的方式除去溶剂, 制成固态, 或者如其溶解度许可, 直接制成溶液, 最好是水溶液, 直接作药用。

本发明的新的药用组合物含治疗作用量的式(I)的一个化合物或其内酯或含有至少一个羧基的这些化合物的一种盐。需要时，可与一种适用于口服，直肠的，颊的或肠胃外应用或用于吸入的惰性有机或无机载体物质组合。药用组合物可以制备成固体或半固体或液体；可随意选择减菌和/或含附加的辅药。它们可以用对熟练技术的人是已知的方法来制备，活性物质与载体物质混合，再与别的辅药（如果有）混合，制得的混合物转制成适宜的盖仑制剂形式。作为通常的指标可以提及的适宜剂量对体重为75公斤的人是0.01-100毫克/天。

按本发明对PGDH抑制的新的治疗方法，一种药用组合物含治疗作用量的一种式(I)化合物或其内酯或至少含一个羧基的化合物的一种盐可用于哺乳动物，包括人类。

本发明化合物的例子有：

- 5-(3,5-二羧基-苯偶氮基)-2-羟-苯乙酸，其内酯及其盐
- 相应的3-单甲酯，其内酯及其盐。
- 相应的3,5-二甲酯，其内酯及其盐
- 相应的3-单乙酯，其内酯及其盐。
- 相应的3,5-二乙酯，其内酯及其盐
- 相应的3-乙基-5-甲基酯，其内酯及其盐
- 相应的3-丙酯，其内酯及其盐
- 相应的3-异丙酯，其内酯及其盐
- 相应的3,5-二丙酯，其内酯及其盐
- 相应的3-丁酯，其内酯及其盐
- 相应的3-异丁酯，其内酯及其盐

- 相应的 3 - 戊酯，其内酯及其盐
- 相应的 3 - 己酯，其内酯及其盐
- 5 - (3,4 - 二羧基 - 苯偶氮基) - 2 - 羟 - 苯乙酸，其内酯及其盐
- 相应的 3 - 单甲酯，其内酯及其盐
- 相应的 4 - 单甲酯，其内酯及其盐
- 相应的 3,4 - 二甲酯，其内酯及其盐
- 相应的 3 - 单乙酯，其内酯及其盐
- 相应的 4 - 单乙酯，其内酯及其盐
- 相应的 3,4 - 二乙酯，及内酯及其盐
- 相应的 3 - 乙基 - 4 - 甲基酯，及内酯及其盐
- 相应的 3 - 甲基 - 4 - 乙基酯，其内酯及其盐
- 相应的 3 - 丙酯，其内酯及其盐
- 相应的 4 - 丙酯，其内酯及其盐
- 相应的 3 - 异丙酯，其内酯及其盐
- 相应的 4 - 异丙酯，其内酯及其盐

下述工作实例阐明本发明的各种具体实施方案，但并不限制它的范围。

实例 1

5 - (3,4 - 双(甲氧羰基) - 苯偶氮基) - 2 - 羟基苯乙酸

2.4 克 4 - 硝基苯 - 1,2 - 二羧酸二甲酯溶于 500 毫升乙酸，其中加入悬浮于 10 毫升盐酸中的 2 克 10% 的钨炭。

悬浮液氢化，过滤并蒸发。残余物中加入 2 毫升盐酸和乙酸乙酯使结晶沉出，然后过滤并用乙酸乙酯和石油醚洗涤。

重氮盐溶于 100 毫升水和 10 毫升盐酸中。溶液用 50 克冰冷却并用溶于 30 毫升水中的 7 克亚硝酸钠重氮化。重氮盐溶液加入至 30 克 2-羟基苯乙酸（溶于 24 克氢氧化钠和 200 毫升水）并经冰冷却的溶液中。十五秒以后，溶液用盐酸酸化并用乙酸乙酯提取。乙酸乙酯溶液加水震荡，干燥，用活性炭处理并且蒸发。残余物用氯仿浸提。所得残余物溶于甲醇水中（约 20%），然而趁热（约 80 °C）用活性炭处理。加入更多的热水直至溶液呈乳浊色。溶液再用活性炭处理。然后冷却，滤出结晶，并从乙腈-二氯乙烷中重结晶。结晶在 100 °C 干燥 4 小时。

得 12 克，熔点 196 °C（非台式）

核磁共振氢谱分析证明该物质的结构（NMR）

元素分析：	计算值	实验值
C	58.06	58.1
H	4.33	4.3
N	7.53	7.5

实例 2

5-(3,5-双(甲氧羰基)-苯偶氮基)-2-羟基苯乙酸

20.9 克 5-氨基-苯-1,3-二羧酸二甲酯溶解于 20 毫升浓盐酸（在 200 毫升冰水）中。溶液用溶于 30 毫升水中的 7 克亚硝酸钠重氮化。30.4 克 2-羟基苯乙酸溶于 200 毫升水和 24 克氢氧化钠中。该溶液用 100 克冰冷却。向该溶液中一次加入重氮盐溶液同时猛烈搅拌。30 秒后溶液用乙酸酸化，沉淀滤出。沉淀用约 25% 乙醇溶液浸提，然后用水稀释直至达到浅乳白色状态。溶液用

活性炭处理并蒸去其一半体积，加入碳酸氢钠直至溶液澄清，溶液加热（80℃）并用盐酸酸化。溶液冷却，滤出结晶并使干燥。

得量 2.4 克。

熔点 232℃

NMR 分析确证该物质的结构。

元素分析：	计算值	实验值
C	58.06	57.6
H	4.33	4.2
N	7.53	7.3

实例 3

5-(3,5-二羧基-苯偶氮基)-2-羟基-苯乙酸

12 克 5-(3,5-双-(甲氧羰基)-苯偶氮基)-2-羟基苯乙酸，350 毫升水和 7 克氢氧化钠沸腾一小时。加入 50 毫升乙醇，溶液用水稀释至 500 毫升。热溶液用盐酸酸化至 pH=2 并使冷却。滤出结晶，用水洗并干燥。

得量 12 克

熔点 > 260℃

NMR 分析确证物质相同。

元素分析	计算值	实验值
C	55.82	55.6
H	3.51	3.4
N	8.14	7.9

实例 4

5-(3,4-二羧基-苯偶氮基)-2-羟基-苯乙酸

6 克 5-(3,4-双(甲氧羰基)-苯偶氮基)-2-羟基-苯乙酸和 3.9 克氢氧化钠溶于 100 毫升水并煮沸 4 5 分钟。溶液用盐酸酸化并冷却, 结晶滤出并用水洗。再在 100 °C 干燥 4 小时。

得量 5.3 克

熔点 208 °C

元素分析	计算值	实验值
C	55.82	55.9
H	3.51	3.7
N	8.14	7.8

实例 5

5-(3,4-双-(乙氧羰基)-苯偶氮基)-2-羟基-苯乙酸

2.7 克 5-硝基苯-1,3-二羧酸二乙酯, 溶于 400 毫升乙酸, 加入悬浮于 10 毫升盐酸中的 1 克 10% 钯炭。悬浮液氢化, 过滤并蒸发。残余物用乙酸乙酯浸提并干燥。盐酸盐悬浮于 150 毫升水, 50 毫升四氢呋喃, 10 毫升盐酸中并用 50 克冰冷却。溶液用溶于 30 毫升水的 7 克亚硝酸钠重氮化。重氮盐溶液倾入到 30 克 2-羟基苯乙酸和 2.4 克氢氧化钠(在 200 毫升水中)的冰冷却溶液中。15 秒后溶液用乙酸酸化并用氯仿提取。干燥氯仿层, 用活性炭处理并蒸发。蒸发的残余物细心地用氯仿浸提, 残余物然后溶于 300 毫升乙醇。加入 250 毫升热水, 溶液用活性炭处理。溶液冷至 30°, 产物滤出并在 100 °C 真空干燥 4 小时。

得量 19 克。

熔点 198 °C (熔点测定台)

NMR 分析证实该物质的结构。

元素分析		计算值	实测值
	C	59.99	60.01
	H	5.03	5.1
	N	7.00	6.6

实例 6

本发明中化合物的生物效能由下列试验阐明：

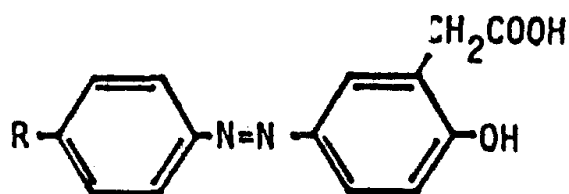
研究了实例 2 化合物对由胎盘分离的人 PGDH 的抑制作用。

放射性标记的前列腺素 PGF₂，按 Berry，C.N 等人，生化药理学，1983，32 卷，2863 页的方法与酶温孵。

加入各种浓度的实例 2 化合物，抑制按上面叙述的测定。

化合物在浓度为 28nM (毫微克分子) 时显示有 50% PGDH 抑制。

对从大鼠结肠的 PGDH 进行类似的试验，该化合物在 56nM 时给 50% PGDH 抑制。为了比较，应提及已知物质 IV 和 V



IV: R = H

V: R = C₂H₅-O-CO-

在浓度分别为 12000nM (化合物 IV) 和 290nM (化合物 V) 时产生对人 PGDH 50% 抑制。应该注意化合物 (V) 是在文献中已知这一类型的最强抑制剂。

在浓度为从 10 至 1000nM 时, 无论如何不能测得对环氧酶的抑制。