

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D213/34

A61K 31/44

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97196377.0

[43]公开日 1999年8月4日

[11]公开号 CN 1225085A

[22]申请日 97.7.8 [21]申请号 97196377.0

[30]优先权

[32]96.7.18 [33]US[31]60/022,128

[32]96.8.1 [33]GB[31]9616126.0

[32]96.10.1 [33]US[31]60/027,139

[32]96.10.15 [33]GB[31]9621420.0

[32]97.4.8 [33]US[31]60/041,814

[32]97.5.7 [33]GB[31]9709291.0

[86]国际申请 PCT/CA97/00486 97.7.8

[87]国际公布 WO98/03484 英 98.1.29

[85]进入国家阶段日期 99.1.13

[71]申请人 麦克弗罗斯特(加拿大)有限公司

地址 加拿大魁北克省

[72]发明人 D·杜贝 R·福廷 R·弗里森

王召印

J·Y·戈捷

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

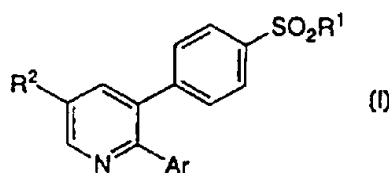
代理人 吴大建

权利要求书 14 页 说明书 54 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 为环氧合酶-2 选择性抑制剂的取代的吡啶类化合物

[57]摘要

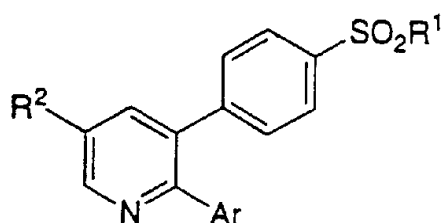
本发明包括式(I)的新化合物以及治疗 COX-2 介导的疾病的方法,该方法包括给予需要此治疗的病人以非一毒性治疗有效量的式(I)化合物。本发明也包括部分含有式(I)化合物的治疗 COX-2 介导的疾病的药用组合物。



ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

R¹ 选自

(a) CH₃,

(b) NH₂,

(c) NHC(O)CF₃,

(d) NHCH₃;

Ar 为一、二或三取代苯基或吡啶基(或其 N-氧化物), 其中所述取代基选自

(a) 氢,

(b) 卤素,

(c) C₁₋₆ 烷氧基,

(d) C₁₋₆ 烷硫基,

(e) CN,

(f) C₁₋₆ 烷基,

(g) C₁₋₆ 氟代烷基,

(h) N₃,

(i) -CO₂R³,



- (j) 羟基,
- (k) $-C(R^4)(R^5)-OH$,
- (l) $-C_{1-6}$ 烷基 CO_2-R^6 ,
- (m) C_{1-6} 氟代烷氧基;

5 R^2 选自

- (a) 卤素,
- (b) C_{1-6} 烷氧基,
- (c) C_{1-6} 烷硫基,
- (d) CN,

10 (e) C_{1-6} 烷基,

(f) C_{1-6} 氟代烷基,

(g) N_3 ,

(h) $-CO_2R^7$,

(i) 羟基,

15 (j) $-C(R^8)(R^9)-OH$,

(k) $-C_{1-6}$ 烷基 CO_2-R^{10} ,

(l) C_{1-6} 氟代烷氧基;

(m) NO_2 ,

(n) $NR^{11}R^{12}$,

20 (o) $NHCOR^{13}$

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 各自
独立选自

(a) 氢, 和

(b) C_{1-6} 烷基,

25 或 R^4 和 R^5 、 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成
3、4、5、6 或 7 元饱和的单环。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 为一、二或三取代的 2-吡啶基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 为一、二或三取代的 3-吡啶基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为 CH_3 或 NH_2 。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 为一、二或三取代的 2-吡啶基或 3-吡啶基, 且所述取代基选自

(a) 氢,

5 (b) 卤素,

(c) C_{1-3} 烷氧基,

(d) C_{1-3} 烷硫基,

(e) C_{1-3} 烷基,

(f) CF_3 , 和

10 (g) CN。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 为 CH_3 或 NH_2 ; 且

Ar 为一、二或三取代的 2-吡啶基或 3-吡啶基, 且所述取代基选自

(a) 氢,

(b) 卤素,

15 (c) C_{1-3} 烷氧基,

(d) C_{1-3} 烷硫基,

(e) C_{1-3} 烷基,

(f) CF_3 , 和

(g) CN。

20 7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为

(a) 卤素,

(b) C_{1-4} 烷氧基,

(c) CN,

(d) C_{1-3} 烷基,

25 (e) C_{1-3} 氟代烷基,

(f) $-CO_2H$,

(g) $-C_{1-3}$ 烷基- $-CO_2H$,

(h) C_{1-3} 氟代烷氧基; 或

(i) NO₂。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R² 为卤素、CH₃ 或 CF₃。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中

R¹ 为 CH₃ 或 NH₂;

5 R² 为卤素、CH₃ 或 CF₃; 和

Ar 为一、二或三取代的 2-吡啶基或 3-吡啶基, 且所述取代基选自

(a) 氢,

(b) 卤素,

(c) C₁₋₃ 烷氧基,

10 (d) C₁₋₃ 烷硫基,

(e) C₁₋₃ 烷基,

(f) CF₃, 和

(g) CN。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中

15 R¹ 为 CH₃ 或 NH₂;

R² 为卤素、CH₃ 或 CF₃; 和

Ar 为一或二取代的 3-吡啶基, 且所述取代基选自

(a) 氢,

(b) 卤素,

20 (c) C₁₋₃ 烷氧基,

(d) C₁₋₃ 烷硫基,

(e) C₁₋₃ 烷基,

(f) CF₃, 和

(g) CN。

25 11. 权利要求 1 的化合物, 其中

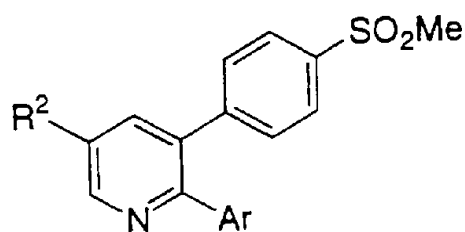
R¹ 为 CH₃ 或 NH₂;

R² 为卤素、CH₃ 或 CF₃; 和

Ar 为一或二取代的苯基, 且所述取代基选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) C₁₋₃ 烷氧基,
- (d) C₁₋₃ 烷基,
- (e) C₁₋₃ 烷基,
- (f) CF₃, 和
- (g) CN.

12. 式 Ia 的化合物或其药学上可接受的盐



Ia

其中

	R²	Ar
(1)	CF ₃	Ph
(2)	CF ₃	3-ClC ₆ H ₄
(3)	CF ₃	4-ClC ₆ H ₄
(4)	CF ₃	4-FC ₆ H ₄
(5)	CF ₃	2-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
(6)	CF ₃	3-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
(7)	CF ₃	3-pyr
(8)	CF ₃	5-(2-Me)pyr
(9)	CF ₃	5-(3-Br)pyr
(10)	CF ₃	5-(3-Cl)pyr
(11)	CF ₃	5-(2-OMe)pyr
(12)	CF ₃	2-(5-Br)pyr
(13)	Me	Ph
(14)	Me	4-ClC ₆ H ₄
(15)	Me	3-pyr

	(16)	Cl	Ph
	(17)	Cl	4-ClC ₆ H ₄
	(18)	Cl	2-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
	(19)	Cl	3-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
5	(20)	Cl	2-pyr
	(21)	Cl	3-pyr
	(22)	Cl	4-pyr
	(23)	Cl	5-(2-Me)pyr
	(24)	Cl	5-(3-Br)pyr
	(25)	Cl	5-(3-Cl)pyr
	(26)	Cl	5-(2-OMe)pyr
10	(27)	Cl	2-(5-Br)pyr
	(28)	F	Ph
	(29)	F	3-pyr
	(30)	F	5-(2-Me)pyr
	(31)	Br	Ph
	(32)	Br	3-pyr
	(33)	Br	5-(2-Me)pyr
15	(34)	NO ₂	Ph
	(35)	NO ₂	3-pyr
	(36)	NO ₂	5-(2-Me)pyr
	(37)	OMe	Ph
	(38)	OMe	3-pyr
	(39)	OMe	5-(2-Me)pyr
20	(40)	NHCOMe	Ph
	(41)	NHCOMe	3-pyr
	(42)	NHCOMe	5-(2-Me)pyr
	(43)	CO ₂ Me	4-ClC ₆ H ₄
	(44)	CO ₂ H	4-ClC ₆ H ₄
	(45)	CN	4-ClC ₆ H ₄

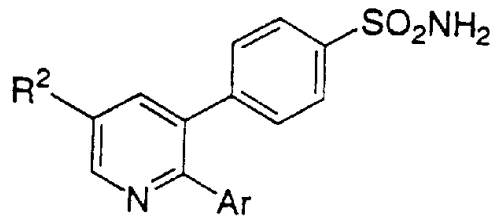
25 13. 权利要求 12 的化合物, 其中所述药学上可接受的盐为柠檬酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中所述药学上可接受的盐为盐酸盐

或甲磺酸盐。

15. 式 Ib 的化合物

5



Ib

10

	R ²	Ar
(48)	CF ₃	Ph
(49)	CF ₃	4-ClC ₆ H ₄
(50)	CF ₃	4-FC ₆ H ₄
(51)	CF ₃	3-pyr
(52)	Me	Ph
(53)	Me	4-ClC ₆ H ₄
(54)	Cl	3-pyr
(55)	Cl	5-(2-Me)pyr
(56)	CN	4-ClC ₆ H ₄
(71)	Cl	5-(2-ethyl)Pyr
(72)	Cl	5-(2-Et)pyr-MeSO ₃ H
(73)	Cl	5-(2-c-Pr)pyr
(74)	Cl	3-(2,6-Me ₂)pyr

15

20

16. 权利要求 15 的化合物, 其中所述药学上可接受的盐为柠檬酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中所述药学上可接受的盐为盐酸盐或甲磺酸盐。

25

18. 治疗对非甾体抗炎药治疗敏感的炎症性疾病的药用组合物, 它包括非-毒性治疗有效量的权利要求 1 的化合物以及药学上可接受的载体。

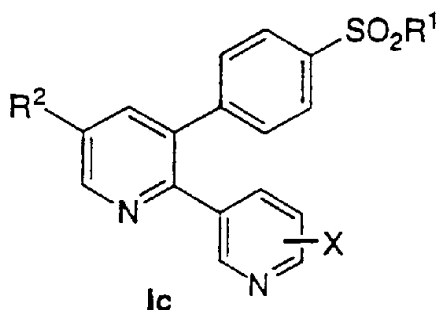


- (b) 卤素,
(c) C₁₋₆ 烷氧基,
(d) C₁₋₆ 烷硫基,
(e) CN,
5 (f) C₁₋₆ 烷基,
(g) C₁₋₆ 氟代烷基,
(h) N₃,
(i) -CO₂R³,
(j) 羟基,
10 (k) -C(R⁴)(R⁵)-OH,
(l) -C₁₋₆ 烷基-CO₂-R⁶,
(m) C₁₋₆ 氟代烷氧基;
R² 选自
(a) 卤素,
15 (b) C₁₋₆ 烷氧基,
(c) C₁₋₆ 烷硫基,
(d) C₁₋₆ 烷基,
(e) N₃,
(f) -CO₂H,
20 (g) 羟基,
(h) C₁₋₆ 氟代烷氧基;
(i) NO₂,
(j) NR¹¹R¹², 和
(k) NHCOR¹³,
25 R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³ 各自独立选自
(a) 氢, 和
(b) C₁₋₆ 烷基,
或 R⁴和R⁵或R¹¹和R¹²与它们所连接的原子一起形成3、4、5、

6 或 7 元饱和的单环。

23 式 Ic 的权利要求 22 的化合物:

5



10 其中:

R¹ 选自

(a) CH₃,

(b) NH₂,

R² 选自

15

(a) 氯,

(b) 甲基,

其中可以有一、二或三个基团 X 独立选自

(a) 氢,

(b) 卤素,

20

(c) C₁₋₄ 烷氧基,

(d) C₁₋₄ 烷硫基,

(e) CN,

(f) C₁₋₄ 烷基,

(g) CF₃.

25

24. 权利要求 23 的化合物, 其中:

R¹ 选自

(a) CH₃,

(b) NH₂,

R^2 为氯,

其中可以有一个基团 X 独立选自

(a) 氢,

(b) F 或 Cl,

5 (c) 甲基,

(d) 乙基.

25. 权利要求 24 的化合物, 其中:

R^1 选自

(a) CH_3 ,

10 (b) NH_2 ,

R^2 为氯,

其中可以有一个基团 X 独立选自

(a) 氢,

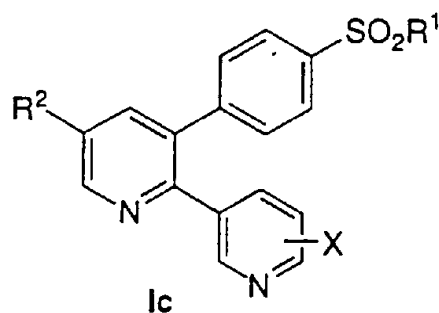
(b) F 或 Cl,

15 (c) 甲基.

26. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^1 为甲基.

27. 式 Ic 的化合物:

20



25

其中:

R^1 为 CH_3 或 NH_2 ;

R^2 为

- (a) 卤素,
- (b) C₁₋₆ 烷氧基,
- (c) C₁₋₆ 烷硫基,
- (d) C₁₋₆ 烷基,
- 5 (e) N₃,
- (f) -CO₂H,
- (g) 羟基,
- (h) C₁₋₆ 氟代烷氧基;
- (i) NO₂,
- 10 (j) NR¹¹R¹²,
- (k) NHCOR¹³, 和
- X 为氢。

28. 权利要求 1 的化合物为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶或其药学上可接受的盐。

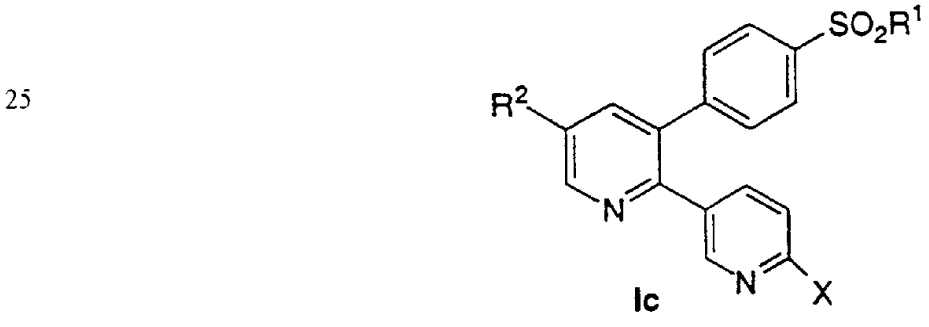
15 29. 权利要求 1 的化合物为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶氢甲磺酸盐。

30. 权利要求 1 的化合物为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶盐酸盐。

20 31. 权利要求 1 的化合物为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶或其药学上可接受的盐。

32. 权利要求 1 的化合物为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶氢甲磺酸盐。

33. 式 Ic 的化合物:



其中:

R^1 为 CH_3 或 NH_2 ;

R^2 为

(a) 卤素,

5 (b) C_{1-3} 烷氧基,

(c) C_{1-3} 烷硫基,

(d) C_{1-3} 烷基,

(e) N_3 ,

(f) $-CO_2H$,

10 (g) 羟基,

(h) C_{1-3} 氟代烷氧基;

(i) NO_2 ,

(j) $NR^{11}R^{12}$,

(k) $NHCOR^{13}$, 和

15 X 为甲基、乙基、正丙基、异丙基或环丙基。

34. 权利要求 33 的化合物, 其中 X 为甲基。

35. 权利要求 33 的化合物为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶或其药学上可接受的盐。

20 36. 权利要求 33 的化合物为 5-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶盐酸盐。

37. 选自下列的化合物:

3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基-5-三氟甲基吡啶;

2-(3-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶;

2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶;

2-(4-氟代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶;

3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)-5-三氟甲基吡啶;

5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基吡啶;

2-(4-氯代苯基)-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶;

5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶;
5-氯代-2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-吡啶基)吡啶;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(4-吡啶基)吡啶;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶;
2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸甲酯;
2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸;
5-氟基-2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶氢甲磺酸盐;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶盐酸盐;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶盐酸盐;
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶; 和
5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶氢甲磺酸
盐。

38. 权利要求 1、28、29、30、31、32、35、36 或 37 的化合物在生产治疗炎症性疾病的药物中的用途。

39. 治疗环加氧酶-2 介导的疾病的药用组合物, 所述组合物包括
5 权利要求 1、28、29、30、31、32、35、36 或 37 的化合物和
药学上可接受的载体。

40. 药用组合物, 它包括权利要求 1-16 和 22-37 中任何一项的化
合物以及药学上可接受的载体。

41. 抗炎药用组合物, 它包括可接受的、抗炎量的如权利要求 1-
11、22-26 或 29-32 中任何一项所定义的式(I)化合物或其药学上可接
10 受的盐以及药学上可接受的载体。

42. 用作 COX-2 选择性抑制剂的权利要求 1-17 或 22-37 中任何一
项的化合物或其药学上可接受的盐。

说明书

为环氧合酶-2 选择性抑制剂的取代的吡啶类化合物

5 本发明的背景

本发明涉及治疗环氧合酶介导的疾病的方法以及用于治疗的部分组合物。

非甾体抗炎药物在其抗炎、镇痛和解热活性方面发挥了最大作用并抑制激素诱导的子宫收缩以及通过抑制也称为环氧合酶的前列腺素 G/H 合成酶而抑制某些癌症的生长。到最近为止，只鉴定一种形式的环氧合酶，即相当于环氧合酶-1 (COX-1)或组成酶，该酶最初由牛精囊中鉴定出来。最近，对鼠和人的二次诱导形式的环氧合酶，即环氧合酶-2(COX-2)的基因进行了克隆、序列分析和鉴定。环氧合酶-2 与环氧合酶-1 不同，对羊、鼠和人来源的环氧合酶-1 也进行了克隆、序列分析和鉴定。第二种形式的环氧合酶，COX-2 可以快速且容易地被多种介质包括促细胞分裂剂、内毒素、激素、细胞因子和生长因子诱导。由于前列腺素具有生理和病理作用，因此我们认为组成酶，即 COX-1 大部分负责内源性前列腺素的基础释放，并因此在它们的生理功能如维持胃肠的完整性和肾血流中起重要的作用。相反，我们认为诱导形式，即 COX-2 主要负责前列腺素的病理作用，该酶因受此类介质如炎症因子、激素、生长因子和细胞因子的作用而发生快速诱导。因此，COX-2 的选择性抑制剂与传统的非甾体抗炎药物具有相似的抗炎、解热和镇痛性能，此外可以抑制激素诱导的子宫收缩并具有潜在的抗癌作用，而且还具有降低诱导以某些机制为基础的副作用的能力。具体地讲，此类化合物具有降低胃肠毒性、降低肾副作用、减少出血时间的作用可能降低对阿斯匹林-过敏的患者诱导哮喘发作的能力。

而且，此类化合物也可以通过阻止收缩性的前列腺素类的合成而

抑制前列腺素诱导的平滑肌收缩，并因此可以用于治疗痛经、早产、哮喘和以及嗜酸性细胞相关的疾病。它也可以用于治疗 Alzheimer 氏病、减少特别是绝经后妇女的骨丢失(即治疗骨质疏松)和治疗青光眼。

5 环氧合酶-2 的选择性抑制剂的潜在的用途在下列文章中讨论：

1. John Vane, “Towards a better aspirin” in Nature, 第 367 卷, 第 215-216 页, 1994。

2. Bruno Battistini, Regina Botting 和 Y. S. Bakhle, “COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs” in Drug News and Perspectives, 第 7 卷, 第 501-512 页, 1994。

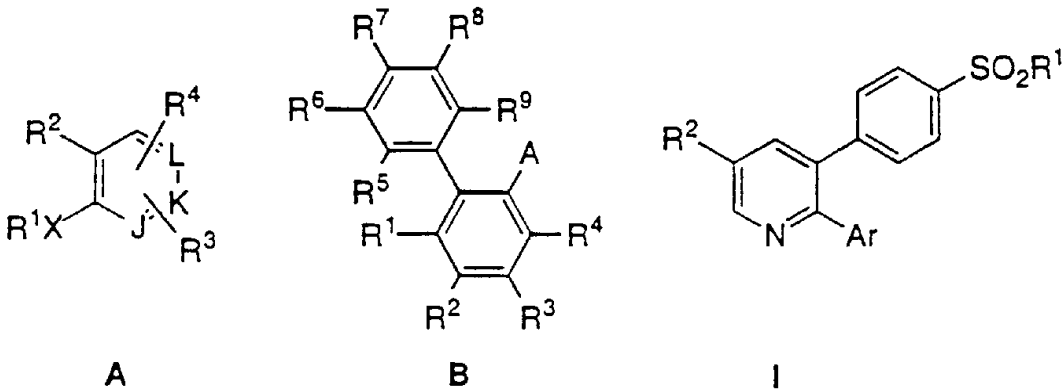
3. David B. Reitz and Karen Seibert, “Selective Cyclooxygenase Inhibitors” in Annual Reports in Medicinal Chemistry, James A. Bristol, Editor, 第 30 卷, 第 179-188 页, 1995。

4. Don E. Griswold and Jerry L. Adams, “Constitutive Cyclooxygenase (COX-1) and Inducible Cyclooxygenase (COX-2): Rationale for Selective Inhibition and Progress to Date” in Medicinal Research Reviews, 第 16 卷, 第 181-206 页, 1996。

WO 96/10012 (DuPont Merck, 1996 年 4 月)公开由式 A 代表的化合物，该化合物通过对 COX-2 而不是对 COX-1 的选择性抑制用于治疗 COX-2 介导的疾病。我们现已发现由 A 代表的化合物亚群(其中-J-K-L-为-NCHCH-, X 为一个键, R^1 为芳香的, R^3 和 R^4 不都为氢)对于 COX-2 抑制的选择性出乎意料地超过对于 COX-1 的抑制和/或与 96/10012 公开的最近的一类相比具有优越的效力。该亚群化合物是本发明的主题并由式 I 代表。

25

5



10

在 WO 96/10012 公开的 175 种特定的化合物中，仅仅有 4 种为吡啶类化合物，而在这 4 种无一种在吡啶环上含有取代基(在 A 上的 R³ 或 R⁴)。

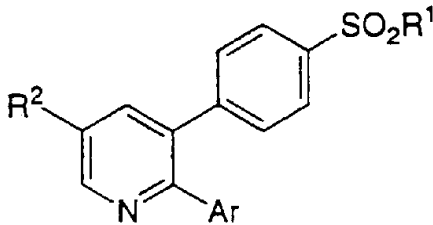
15

WO 96/16934 (Searle, 1996 年 6 月 6 日)公开用于治疗炎症和相关疾病的结构 B 代表的化合物。从化学上讲，这些化合物不同于本发明的化合物，因为它们的三个芳香环的中心是苯而不是吡啶。

本发明的概述

本发明包括式 I 的新化合物以及治疗 COX-2 介导的疾病的方法，该方法包括给予需要此治疗的病人以非-毒性治疗有效量的式(I)化合物。

20



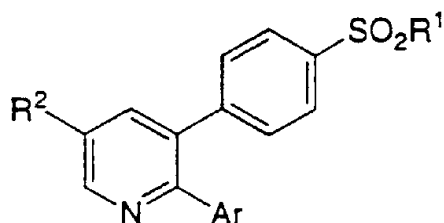
25

本发明也包括某些含有式(I)化合物的治疗 COX-2 介导的疾病的药用组合物。

本发明的详述

本发明包括式 I 的新化合物以及治疗 COX-2 介导的疾病的方法, 该方法包括给予需要此治疗的病人以非-毒性治疗有效量的式(I)化合物

5



10

I

其中:

R¹ 选自

(a) CH₃,

15

(b) NH₂,

(c) NHC(O)CF₃,

(d) NHCH₃;

Ar 为一、二或三取代苯基或吡啶基(或其 N-氧化物), 其中所述取

代基选自

20

(a) 氢,

(b) 卤素,

(c) C₁₋₆ 烷氧基,

(d) C₁₋₆ 烷硫基,

(e) CN,

25

(f) C₁₋₆ 烷基,

(g) C₁₋₆ 氟代烷基,

(h) N₃,

(i) -CO₂R³,

- (j) 羟基,
- (k) $-C(R^4)(R^5)-OH$,
- (l) $-C_{1-6}$ 烷基 CO_2-R^6 ,
- (m) C_{1-6} 氟代烷氧基;

5

R^2 选自

- (a) 卤素,
- (b) C_{1-6} 烷氧基,
- (c) C_{1-6} 烷硫基,
- (d) CN,

10

- (e) C_{1-6} 烷基,
- (f) C_{1-6} 氟代烷基,
- (g) N_3 ,
- (h) $-CO_2R^7$,

(i) 羟基,

15

- (j) $-C(R^8)(R^9)-OH$,
- (k) $-C_{1-6}$ 烷基 CO_2-R^{10} ,
- (l) C_{1-6} 氟代烷氧基;
- (m) NO_2 ,

(n) $NR^{11}R^{12}$,

20

(o) $NHCOR^{13}$

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 各自

独立选自

(a) 氢, 和

(b) C_{1-6} 烷基,

25

或 R^4 和 R^5 、 R^8 和 R^9 或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的原子一起形成

3、4、5、6 或 7 元饱和的单环。

恰当的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和丁基、戊基以及己基。优选的烷基为甲基。一般而言, R^4 和 R^5 、 R^8 和 R^9 以及 R^{11} 和

R¹²不是上述单环的残基。当‘烷基’为复合术语如烷氧基、烷硫基、氟代烷基、氟代烷氧基的一部分时，那么上述的烷基也指复合术语。

式 I 优选的亚类为其中 Ar 为一或二取代的吡啶基的化合物。在该亚类中，特别优选所述 3-吡啶基异构体，例如式 Ic 的那些化合物。

5 当 Ar 为二取代的苯基时，其中一个或两个所述取代基为氢特别恰当。

优选的另一亚类式 I 化合物为其中 Ar 为一或二取代的苯基的化合物。

10 当 Ar 为二取代的苯基时，其中一个所述取代基为氢或氟，第二个取代基为氢、氟、氯、甲基、甲氧基或三氟甲基特别恰当。

优选的另一亚类式 I 化合物为其中 R¹为 CH₃或 NH₂的化合物。一般而言，对于 COX-2 的特异性而言优选 CH₃，对于效力而言，优选 NH₂。

15 优选的另一亚类式 I 化合物为其中 R²为卤素、CH₃或 CF₃的化合物。

优选的另一亚类式 I 化合物为其中 Ar 上的取代基选自下列取代基的化合物

(a) 氢，

(b) 卤素，

20 (c) C₁₋₄烷氧基，

(d) C₁₋₄烷硫基，

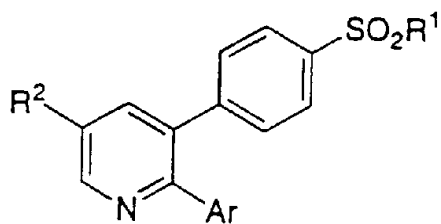
(e) C₁₋₄烷基，

(f) CF₃，

(g) CN。

25 本发明的另一个方面涉及式 I 化合物

5



I

10 其中:

R¹选自

- (a) CH₃,
- (b) NH₂,
- (c) NHC(O)CF₃,
- (d) NHCH₃;

15

Ar 为一、二或三取代的吡啶基(或其 N-氧化物), 其中所述取代基

选自

- (a) 氢,
- (b) 卤素,
- (c) C₁₋₆ 烷氧基,
- (d) C₁₋₆ 烷硫基,
- (e) CN,
- (f) C₁₋₆ 烷基,
- (g) C₁₋₆ 氟代烷基,
- (h) N₃,
- (i) -CO₂R³,
- (j) 羟基,
- (k) -C(R⁴)(R⁵)-OH,

25

(l)-C₁₋₆ 烷基 CO₂-R⁶,

(m) C₁₋₆ 氟代烷氧基;

R² 选自

(a) 卤素,

5

(b) C₁₋₆ 烷氧基,

(c) C₁₋₆ 烷硫基,

(d) C₁₋₆ 烷基,

(e) N₃,

(f) -CO₂H,

10

(g) 羟基,

(h) C₁₋₆ 氟代烷氧基;

(i) NO₂,

(j) NR¹¹R¹²,

(k) NHCOR¹³

15

R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、R¹³各自独立选自

(a) 氢, 和

(b) C₁₋₆ 烷基,

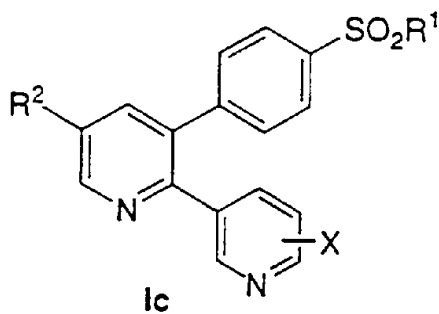
或 R⁴和 R⁵或 R¹¹和 R¹²与它们所连接的原子一起形成3、4、5、

6 或 7 元饱和的单环。

20

在该方面有一类式 Ic 化合物

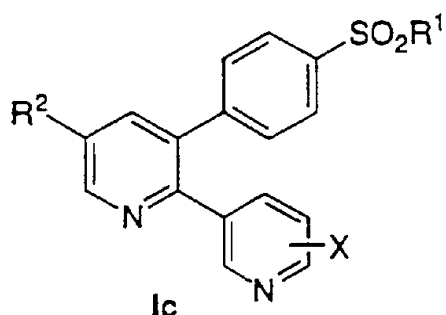
25



其中

- (a) 氢,
- (b) F 或 Cl,
- (c) 甲基,
- (d) 乙基.

5 在式 Ic 的这类化合物中有一亚类化合物



其中

R¹ 选自

- 15 (a) CH₃,
 - (b) NH₂,
- R² 为氯

且其中有一个基团 X 独立选自

- (a) 氢,
- 20 (b) F 或 Cl,
- (c) 甲基.

优选的式 I 和 Ic 化合物包括其中 R² 为卤素, 特别是氯的化合物。

优选的式 I 和 Ic 化合物包括其中 Ar 为 3-吡啶基, X 为氢或 C₁₋₃ 烷基, 特别是氢、对位-甲基和对位-乙基的那些化合物。

25 本发明的示例性化合物为下列化合物:

- 3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基-5-三氟甲基吡啶;
- 2-(3-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶;
- 2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶;

2-(4-氟代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶;
 3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)-5-三氟甲基吡啶;
 5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基吡啶;
 2-(4-氯代苯基)-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶;
 5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶;
 5-氯代-2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-吡啶基)吡啶;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(4-吡啶基)吡啶;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶;
 2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸甲酯;
 2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸;
 5-氟基-2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶氢甲磺酸盐;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶盐酸盐;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶盐酸盐;
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶; 和
 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶氢甲磺酸
 盐。

优选的式 I 和 Ic 化合物包括其中 R¹ 为甲基或 NH₂, 特别是甲基的化合物。

另一方面, 本发明也包括治疗对于非甾体抗炎药治疗敏感的炎症性疾病的药用组合物, 该组合物包括非-毒性治疗有效量的式 I 化合物和药学上可接受的载体。

另一方面, 本发明也包括治疗环氧合酶介导的疾病的药用组合物, 所述疾病用优于抑制 COX-1 而选择性抑制 COX-2 的活性物质治疗有利, 所述组合物包括非-毒性治疗有效量的式 I 化合物以及药学上可接受的载体。

另一方面，本发明也包括治疗对非甾体抗炎药治疗敏感的炎症性疾病的方法，该方法包括给予需要此治疗的病人非-毒性治疗有效量的式 I 化合物以及药学上可接受的载体。

5 另一方面，本发明也包括治疗环氧合酶介导的疾病的方法，所述疾病用优于抑制 COX-1 而选择性抑制 COX-2 的活性物质治疗有利，所述方法包括给予需要此治疗的病人以非-毒性治疗有效量的式 I 化合物。

另一方面，本发明也包括式 I 化合物或药用组合物在生产治疗对于非甾体抗炎药治疗敏感的炎症性疾病的药物中的用途。

10 用实施例 1-56 说明本发明。

下列缩写具有指定的意义：

AA = 花生四烯酸

Ac = 乙酰基

AIBN = 2,2-偶氮双异丁腈

15 BHT = 丁基化羟基甲苯

Bn = 苄基

CSA = 樟脑磺酸(外消旋物)

dba = 二亚苄基丙酮

DMAP = 4-(二甲氨基)吡啶

20 DMF = N,N-二甲基甲酰胺

DMSO = 二甲基亚砷

EDTA = 乙二胺四乙酸

ESA = 乙磺酸

Et₃N = 三乙胺

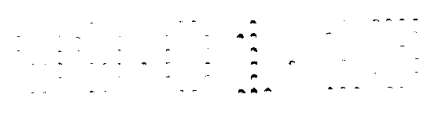
25 HBSS = 汉克氏平衡盐液

HEPES = N-[2-羟乙基]哌嗪-N¹-[2-乙磺酸]

HWB = 人白细胞

KHMDS = 六甲基二硅氮烷钾

- LDA = 二异丙基氯化锂
LPS = 脂多糖
mCPBA = 间-氯代过苯甲酸
MMPP = 一过氧邻苯二甲酸镁
5 Ms = 甲磺酰基
MsO = 甲磺酸酯
NBS = N-溴代琥珀酰亚胺
NCS = N-氯代琥珀酰亚胺
NIS = N-碘代琥珀酰亚胺
10 NMO = N-甲基吗啉-N-氧化物
NMP = N-甲基吡咯烷酮
NSAID = 非甾体抗炎药
oxone[®] = 2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄
PCC = 氯代铬酸吡啶鎓
15 PDC = 二铬酸吡啶鎓
PEG = 聚乙二醇
Ph = 苯基
pyr = 吡啶基
r.t. = 室温
20 rac. = 外消旋物
Tf = 三氟甲磺酰基
TfO = 三氟甲磺酸酯
THF = 四氢呋喃
TLC = 薄层层析
25 Ts = 对-甲苯磺酰基
TsO = 对-甲苯磺酸酯
Tz = 1H(或 2H)-四唑-5-基
SO₂Me = 甲基砜



SO₂NH₂ = 磺酰胺

烷基缩写

Me = 甲基

Et = 乙基

5 n-Pr = 正丙基

i-Pr = 异丙基

n-Bu = 正丁基

i-Bu = 异丁基

s-Bu = 仲丁基

10 t-Bu = 叔丁基

c-Pr = 环丙基

c-Bu = 环丁基

c-Pen = 环戊基

c-Hex = 环己基

15 剂量缩写

bid = 每日两次

qid = 每日四次

tid = 每日三次

20 在本说明书中，烷基定义为包括具有指定碳原子数目的线性、支链和环状结构。烷基的实例为甲基、乙基、丙基、s-和t-丁基、丁基、戊基、己基、1,1-二甲基乙基、环丙基、环丁基、环己基甲基等。同样，烷氧基和烷硫基指具有指定碳原子数目的线性、支链和环状结构。

25 在本说明书中，氟代烷基指具有指定碳原子数目、其中一个或多个氢被氟取代的烷基。其实例为-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CF₃、c-Pr-F₅、c-Hex-F₁₁等。同样，氟代烷氧基指具有指定数目碳原子的线性、支链和环状结构。

在本说明书中，在一个术语出现两次或多次的情况下，该术语在每种情况下的定义不依赖于在另一种情况下的定义。

在本说明书中，卤原子指 F、Cl、Br 或 I。

在另一个实施方案中，本发明包括用于抑制 COX-2 和治疗 COX-2 介导的在此公开的疾病的药用组合物，该组合物包括药学上可接受的载体和非毒性治疗有效量的上述式 I 化合物。

5 在再一个实施方案中，本发明包括抑制环氧合酶和治疗环氧合酶介导的疾病的方法，所述疾病用优于抑制 COX-1 而选择性抑制 COX-2 的在此公开的活性物质治疗较有利，所述方法包括给予需要此治疗的病人非毒性治疗有效量的在此公开的式 I 化合物。

旋光异构体-非对映体-几何异构体

10 在此所述的部分化合物含有一个或多个不对称中心，因此产生了非对映体和旋光异构体。本发明意在包括此类可能的非对映体以及它们的外消旋物和拆分物、对映体纯形式和它们的药学上可接受的盐。

在此所述的部分化合物含有烯烃双键，除特别指明外，意在包括 E 和 Z 型几何异构体。

15 盐

本发明的药用组合物含有为活性成分的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，并且也可以包括药学上可接受的载体以及任选的其它治疗成分。术语“药学上可接受的盐”指由包括无机碱和有机碱的药学上可接受的非毒性碱制备的盐。由无机碱衍生的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、20 锌盐等。特别优选的盐为铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。由药学上可接受的有机非毒性碱衍生的盐包括伯胺盐，仲胺盐和叔胺盐，取代的胺盐包括天然存在的取代的胺、环胺以及碱性离子交换树脂的盐，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、25 2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、N-甲基还原葡萄糖胺、还原葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺青霉素 G、N-(2-羟乙基)哌啶、N-(2-羟乙基)吡咯烷、异丙胺、赖氨酸、甲基还原葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁

卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、三甲醇氨基甲烷等的盐。

当本发明的化合物为碱时，可以由包括无机酸和有机酸的药学上可接受的非毒性酸制备盐。此类酸包括乙酸、脂肪酸、天冬氨酸、1,5-
5 萘二磺酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、1,2-乙二磺酸、乙磺酸、乙二胺四乙酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、甘氨酸、氢碘酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、2-萘磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、新戊酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对-甲苯磺酸、
10 十一-酸、十一碳烯酸等。特别优选的酸为柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、甲磺酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

可以理解在下面的治疗方法的讨论中，参考式 I 化合物也包括其药学上可接受的盐。

实用性

15 式 I 化合物可以用于缓解疼痛、发热和各种炎症性疾病，包括风湿热、与流感或其它的病毒性感染相关的症状、感冒、背下部和颈部疼痛、腹泻、头痛、牙痛、扭伤和劳损、肌炎、神经痛、滑膜炎、关节炎包括类风湿性关节炎、退化性关节炎(骨关节炎)、痛风和僵直性
20 脊椎炎、滑液囊炎、烧伤、损伤、外科和牙科术后。此外，此类化合物可以抑制细胞瘤的转化和迁移瘤的生长，因此可以用于治疗癌症。化合物 1 也可以用于治疗 and/或预防环氧合酶介导的增生性疾病，例如发生在糖尿病引起的视网膜病和肿瘤血管生成。

化合物 I 也可以通过阻止收缩性前列腺素类的合成而抑制前列腺素类诱导的平滑肌收缩，因此可以用于治疗痛经、早产、哮喘和嗜酸性细胞相关的疾病。它也可以用于治疗 Alzheimer 氏病、用于降低特别是绝经后妇女的骨丢失(即治疗骨质疏松)和治疗青光眼。

由于化合物 I 对 COX-2 的高的抑制活性和/或其优于 COX-1 而抑制 COX-2 的特异性，证明其作为传统的 NSAID'S 的替代药特别有效，

特别是当此类非甾体抗炎药为禁忌时，例如具有下列疾病的病人：消化性溃疡、胃炎、局限性肠炎、溃疡性结肠炎、憩室炎或具有胃肠损害复发史；GI出血、凝血疾病包括贫血例如血凝血酶原过少、血友病或其它的出血障碍；肾脏疾病；外科手术前的病人或服用抗凝药物的病人。

药用组合物

在治疗这些环氧合酶介导的疾病时，可以将化合物I以含有常规非毒性药学上可接受的载体、辅助剂和溶媒的单位制剂的形式经口、局部、胃肠外、吸入喷雾或直肠给药。在此所用术语胃肠外包括皮下注射、静脉、肌内、胸骨内注射或输注技术。除治疗温血动物例如小鼠、大鼠、马、牛、绵羊、狗、猫等外，本发明的化合物在治疗人时也是有效的。本发明的化合物特别适合马的治疗。

如上所述，治疗上述定义的COX-2介导的疾病的药用组合物可任选包括一种或多种上述列举的成分。

含有所述活性成分的药用组合物可以为任何适合口服使用的形式，例如片剂、锭剂、糖锭、水溶液或油悬浮液、分散粉剂或颗粒剂、乳液、硬或软胶囊剂、糖浆或酏剂。根据药用组合物生产领域所知的任何方法可以制备用于口服的组合物，此类组合物可以含有一种或多种选自下列的试剂：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂以提供药学上优雅适口的制剂。片剂含有所述活性成分以及适合片剂生产的非毒性药学上可接受的赋形剂。这些赋形剂可以为例如惰性稀释剂像碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；颗粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸；粘合剂例如淀粉、明胶或阿拉伯胶和润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。该类片剂可以是未包衣的或用已知的技术将其包衣以延缓在胃肠道的崩解和吸收，因此在较长时间内提供延长的作用。例如，可以使用延时物质例如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。也可以用U.S.专利4256108、4166452和4265874所述的技术对它们进行包衣以形成控释的渗透性的疗效性片剂。

5

用于口服的制剂也可以以硬明胶胶囊剂的形式提供，其中将所述活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或以软明胶胶囊剂的形式提供，其中将所述活性成分与水或可混溶的溶剂例如丙二醇、PEGs和醇或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

10

水溶性悬浮液含有与适合生产水溶性悬浮液的赋形剂混合的所述活性成分。此类赋形剂为悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂可以为天然存在的磷脂例如卵磷脂或环氧烷烃和脂肪酸的缩合产物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或环氧乙烷和长链脂肪醇如十七碳亚乙氧基鲸酯醇，或环氧乙烷和脂肪酸衍生的部分酯和己糖醇的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇一油酸酯，或环氧乙烷和脂肪酸衍生的部分酯和己糖醇酸酐的缩合产物例如聚乙烯山梨醇一油酸酯。该水溶性悬浮液也可以含有一种或多种防腐剂，例如对-羟基苯甲酸乙酯或正丙酯、苜醇，一种或多种着色剂，一种或多种矫味剂，一种或多种甜味剂例如蔗糖、糖精或天冬甜素。

15

20

油悬浮液可以通过将所述活性成分悬浮于植物油，例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油或矿物油如液体石蜡中制备。所述油悬浮液可以含有增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。甜味剂如上面所述的那些，可以加入矫味剂以提供适口的口服制剂。可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

25

通过加入水适合制备水溶性悬浮液的分散粉剂和颗粒剂可以提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的所述活性成分。适当的分散剂或润湿剂以及悬浮剂的实例如上述的那些。也可以存在另外的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明的药用组合物也可以为油/水乳液的形式。该油相可以为植物油，例如橄榄油或花生油或矿物油，例如液体石蜡或它们的混合物。适当的乳化剂为天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂和由脂肪酸和己

糖醇酸酐衍生的酯或部分酯，例如山梨醇一油酸酯以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯山梨醇一油酸酯。该乳液也可以含有甜味剂和矫味剂。

5 糖浆剂和酞剂可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖制备。此类制剂也可以含有缓和药、防腐剂和矫味剂以及着色剂。该药用组合物可以为无菌注射液或油悬浮液的形式。可以根据已知的技术用上述所提到的那些适当的分散剂或润湿剂以及悬浮剂制备该悬浮液。该无菌注射制剂也可以为在非毒性胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。在使用的可接受的溶媒和溶剂中有水、Ringer氏液和等渗氯化钠溶液。也可以10 使用助溶剂例如乙醇、丙二醇或聚乙二醇。此外，无菌的脂肪油常规也用作溶剂或悬浮介质。为此可以使用任何混合的不挥发油，包括合成的一或二甘油酯。此外，在注射剂制备中也可以使用脂肪酸例如油酸。

15 式I化合物也可以以直肠给予所述药物的栓剂形式给药。通过将所述药物与适当非刺激性赋形剂混合制备，所述赋形剂在室温为固体但是在直肠温度为液体并因此在直肠融化从而释放该药物。此类物质为可可油和聚乙二醇。

局部使用时，可以使用含有式I化合物的霜剂、膏剂、凝胶、溶液或悬浮液等(在该申请中，局部使用包括漱口液和含漱液)。局部制剂20 一般含有药用载体、助溶剂、乳化剂、渗透增强剂、防腐体系和软化剂。

剂量范围

在治疗上述疾病时约0.01mg-约140mg/kg体重/天的剂量水平或每个病人25 每日约0.5mg-约7g是有用的。例如，每日每公斤体重给予约0.01-50mg所述化合物或每个病人每日给予约0.5mg-约3.5g所述化合物可有效治疗炎症。

可以与所述载体物质结合以产生单一剂型的活性成分的量取决

于治疗的宿主和特定的给药方式。例如，用于人口服给药的制剂可以含有约 0.5mg-5g 与适当的和适宜量的载体物质结合活性成分，所述载体物质的量为总组合物的约 5-约 95%。单位剂型通常含有约 1mg-约 500mg 活性成分，一般为 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

然而，可以理解对于特定病人的特殊剂量水平取决于多种因素，包括年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、联合药物和正在治疗的特定疾病的严重程度。

与其它药物的联合用药

同样，式 I 化合物可以在制剂中部分或完全替代常规 NSAID'S，其中可以将它们与其它的药物或成分共同给药。因此，另一方面本发明包括治疗上述定义的 COX-2 介导的疾病的药用组合物，该组合物包括上述定义的非毒性治疗有效量的式 I 化合物和一种或多种成分，例如另一种疼痛缓解药物包括乙酰氨基酚或非那西汀；增强剂包括咖啡因；H₂-拮抗剂，氢氧化铝或氢氧化镁、二甲基硅酮，减充血剂包括脱羟肾上腺素、苯异丙胺、pseudophedrine、羟甲唑啉、ephinephrine、萘唑啉、赛洛唑啉、六氢脱氧麻黄碱或 Levo-desoxyephedrine；镇咳剂包括可待因、氢可酮、卡腊米芬、咳必清或 dextramethorphan；前列腺素类包括米索前列醇、恩前列素、rioprostil、奥诺前列素(ornoprostol)或罗沙前列醇；利尿剂；镇静剂或非镇静抗组胺剂。此外，本发明包括治疗环氧合酶介导的疾病的方法，该方法包括给予需要此治疗的病人非毒性治疗有效量的式 I 化合物，任选与一种或多种上述的此类成分共同给药。

合成方法

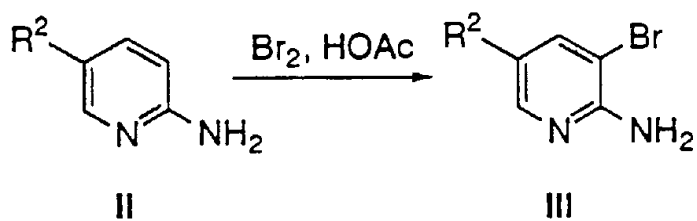
根据流程 1-2 所示的合成途径或根据下述的方法可以制备本发明的式 I 化合物。

流程 1

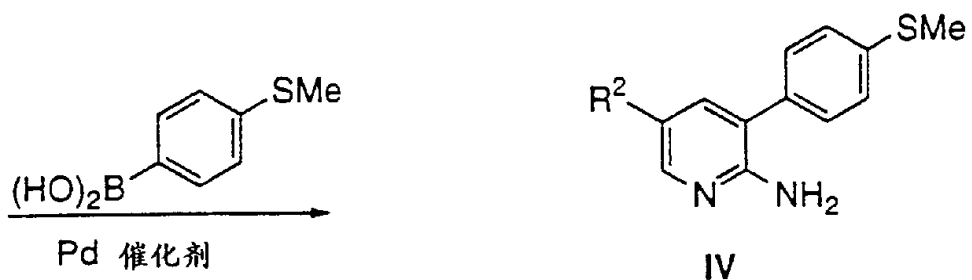
用多个-步骤顺序由必需的 2-氨基吡啶 II 可以制备式 Ia 和 Ib 吡

吡啶。在乙酸中，用溴使 II 溴化得到溴化物 III。在适当的碱例如碳酸钠存在下，使 III 与 4-(甲硫基)苯基-硼酸经钯催化偶合得到硫化物 IV，用数种氧化剂例如 MMPP、oxone[®]或 OsO₄/NMO 之一氧化 IV 得到相应的砜 V。用数种方法中的一种可以将氨基吡啶 V 转化为卤化物 VI。例如，在 HCl 和溴存在下，用硝酸钠处理 V 得到溴化物 VI (X = Br)。或者，用硝酸钠和 HCl 处理 V，接着与 POCl₃ 反应得到相应的氯化物 VI (X = Cl)。第二次钯催化的 VI 与适当取代的金属化的芳烃例如芳基硼酸或芳基锡烷偶合得到式 Ia 的吡啶。对 Ia 的 R² 取代基进行适当的修饰得到另外的 Ia。例如当 R² = Me 时，用氧化剂例如高锰酸钾氧化得到相应的酸(Ia R² = CO₂H)，然后用试剂例如重氮甲烷可以将其转化为甲酯。或者，用氯代磺酰基异氰酸酯和 DMF 处理该酸得到腈(Ia R² = CN)。用文献(Huang 等, Tetrahedron Lett. 1994, 39, 7201)所述方法可以将吡啶甲基砜 Ia 转化为相应的吡啶磺酰胺 Ib。

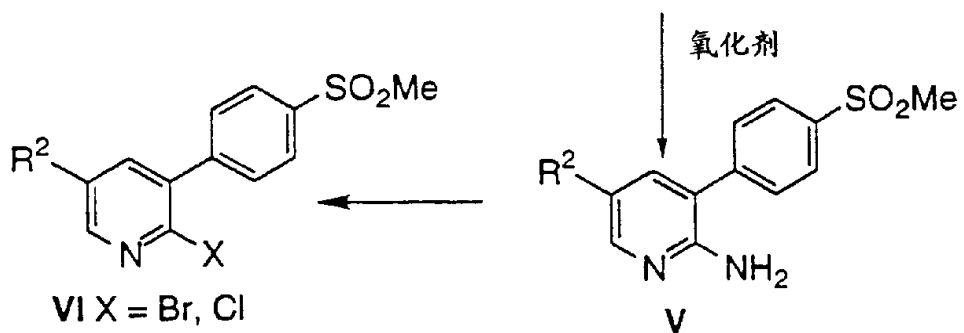
5



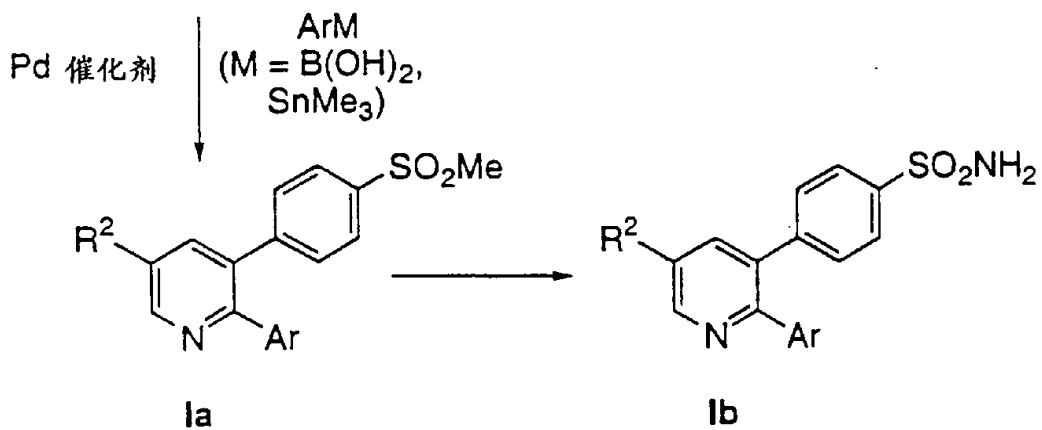
10



15



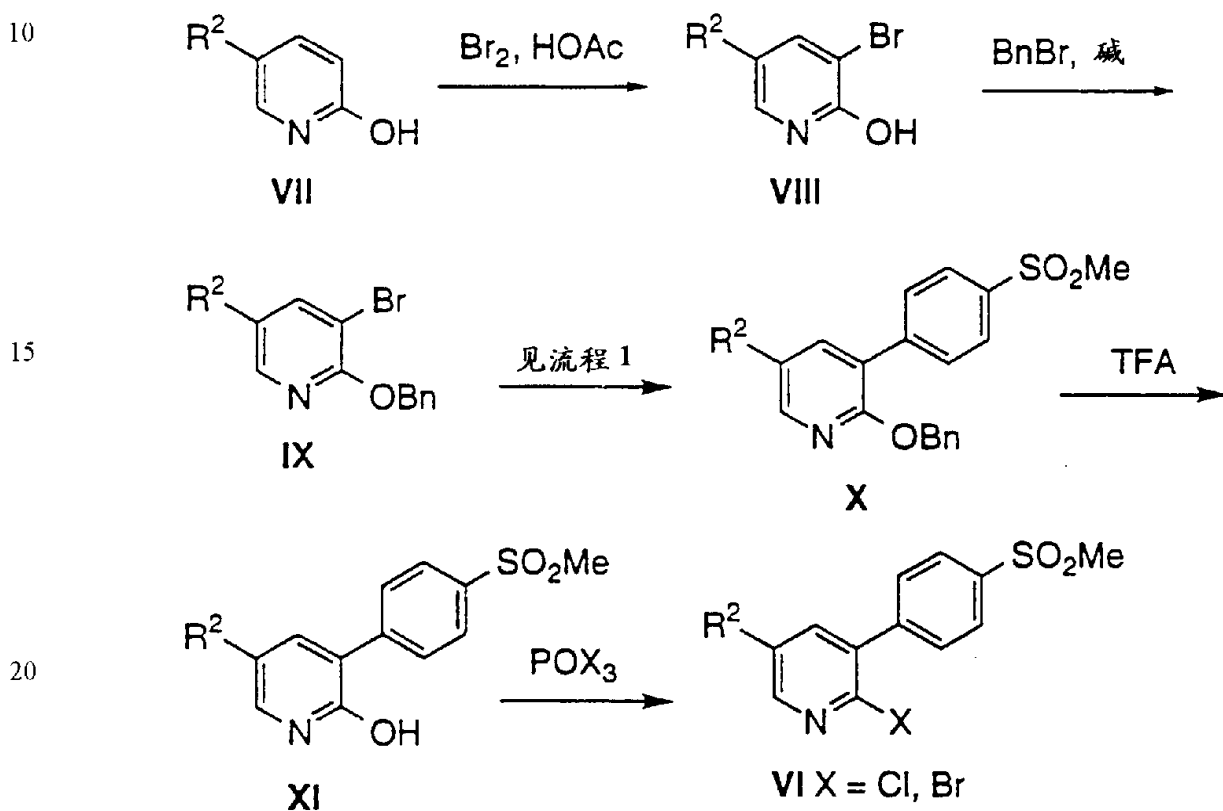
20



25

流程 2

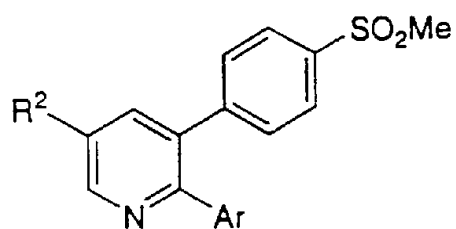
也可以用多步骤方法由适当的 2-羟基吡啶 VII 制备流程 1 的 2-卤代吡啶 VI。首先，在乙酸中用溴处理 VII 得到溴化物 VIII。接着在碱例如碳酸银存在下，使 VIII 与苄基溴反应得到二苄醚 IX，然后进行与流程 1 所述的将溴化物 III 转化为 V 的相似的反应将二苄醚 IX 转化为砜 X。通过用酸例如三氟乙酸处理去除苄基保护基团得到羟基吡啶 XI。将 XI 与 POBr_3 或 POCl_3 一起加热得到相应的流程 1 的 2-卤代吡啶 VI ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$)。



代表性的化合物

25 表 1 和 2 说明式 Ia 和 Ib 化合物，它们为本发明的代表。

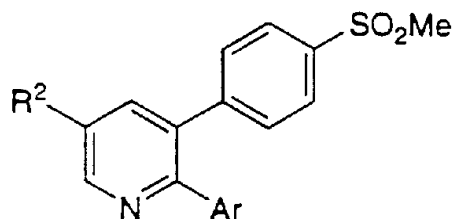
表 1



1a

Ex.	R ²	Ar
1	CF ₃	Ph
2	CF ₃	3-ClC ₆ H ₄
3	CF ₃	4-ClC ₆ H ₄
4	CF ₃	4-FC ₆ H ₄
5	CF ₃	2-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
6	CF ₃	3-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
7	CF ₃	3-pyr
8	CF ₃	5-(2-Me)pyr
9	CF ₃	5-(3-Br)pyr
10	CF ₃	5-(3-Cl)pyr
11	CF ₃	5-(2-OMe)pyr
12	CF ₃	2-(5-Br)pyr
13	Me	Ph
14	Me	4-ClC ₆ H ₄
15	Me	3-pyr
16	Cl	Ph
17	Cl	4-ClC ₆ H ₄
18	Cl	2-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
19	Cl	3-(CMe ₂ OH)C ₆ H ₄
20	Cl	2-pyr
21	Cl	3-pyr
22	Cl	4-pyr
23	Cl	5-(2-Me)pyr
24	Cl	5-(3-Br)pyr
25	Cl	5-(3-Cl)pyr

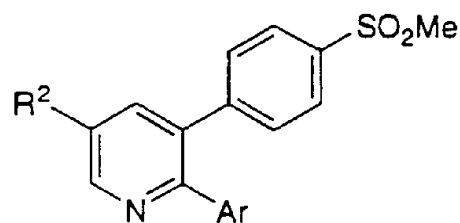
表 1(续)



1a

Ex.	R ²	Ar
26	Cl	5-(2-OMe)pyr
27	Cl	2-(5-Br)pyr
28	F	Ph
29	F	3-pyr
30	F	5-(2-Me)pyr
31	Br	Ph
32	Br	3-pyr
33	Br	5-(2-Me)pyr
34	NO ₂	Ph
35	NO ₂	3-pyr
36	NO ₂	5-(2-Me)pyr
37	OMe	Ph
38	OMe	3-pyr
39	OMe	5-(2-Me)pyr
40	NHCOMe	Ph
41	NHCOMe	3-pyr
42	NHCOMe	5-(2-Me)pyr
43	CO ₂ Me	4-ClC ₆ H ₄
44	CO ₂ H	4-ClC ₆ H ₄
45	CN	4-ClC ₆ H ₄
46	Cl	3-pyr•MeSO ₃ H
47	Cl	3-pyr•HCl
57	Cl	3-pyr•CSA
58	Cl	3-pyr•ESA
59	Cl	5-(2-Me)pyr•HCl
60	Cl	5-(2-CH ₂ OH)pyr

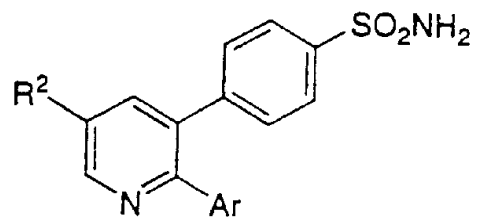
表 1(续)



1a

Ex.	R ²	Ar
61	Cl	5-(2-CO ₂ H)pyr
62	Cl	5-(2-Me)pyr-N-oxide
63	Cl	5-(3-Me)pyr
64	Cl	3-(4-Me)pyr
65	Cl	3-(2-Me)pyr
66	Cl	3-(2-Et)pyr
67	Cl	3-(2-c-Pr)pyr
68	Me	3-pyr·HCl
69	CN	3-pyr
70	CN	5-(2-Me)pyr
71	Cl	5-(2-Et)pyr
72	Cl	5-(2-Et)pyr-MeSO ₃ H
73	Cl	5-(2-c-Pr)pyr
74	Cl	3-(2,6-Me ₂)pyr

表 2



1b

Ex.	R ²	Ar
48	CF ₃	Ph
49	CF ₃	4-ClC ₆ H ₄
50	CF ₃	4-FC ₆ H ₄
51	CF ₃	3-pyr
52	Me	Ph
53	Me	4-ClC ₆ H ₄
54	Cl	3-pyr
55	Cl	5-(2-Me)pyr
56	CN	4-ClC ₆ H ₄

生物活性测定

可以用下列测定方法测试式 I 化合物以测定它们对 COX-2 的抑制活性。

环氧合酶活性的抑制

5 在全细胞环氧合酶测定中测试作为环氧合酶活性抑制剂的化合物。在这两个测定中，均用放射免疫检测前列腺素 E₂ 合成对 AA 的应答。用于这些测定的细胞为人骨肉瘤 143 细胞(特异性表达 COX-2)和人 U-937 细胞(特异性表达 COX-1)。在这些测定中，100%活性定义为在花生四烯酸盐存在下和无花生四烯酸存在下前列腺素 E₂ 合成的差异。

全细胞测定

10 在环氧合酶测定中，将骨肉瘤细胞在 24-孔培养板(multidishes) (Nunclon)上于 1ml 介质中培养至融合($1-2 \times 10^5$ 细胞/孔)。使 U-937 细胞于旋转烧瓶中生长并以 1.5×10^5 细胞/ml 的终浓度再悬浮于 24-孔培养板(Nunclon)上。洗涤并再悬浮骨肉瘤细胞后，加入在 1ml HBSS 中的 U-937 细胞、1 μ l 受试化合物的 DMSO 溶液或 DMSO 溶媒，轻轻混合样品。所有测定以三份进行。然后在加入 AA 前，于 37 °C 将样品孵育 5 或 15 分钟。将 AA (不含过氧化物, Cayman Chemical)在乙醇中制备为 10mM 储备液并用 HBSS 稀释 10 倍。将每份 10 μ l 的该稀释液加至所述细胞中，得到 AA 终浓度为 10 μ M。用乙醇溶媒代替 AA 孵育对照样品。将样品轻轻混合并于 37 °C 再孵育 10 分钟。若为骨肉瘤细胞，则通过在混合下加入 100 μ l 1N HCl 并快速从细胞单层中去除该溶液终止反应。对于 U-937 细胞，则通过在混合下加入 100 μ l 1N HCl 终止反应。然后加入 100 μ l 1N NaOH 中和样品，经放射免疫测定 PGE₂ 水平。

用 CHO 转染细胞系进行 COX-2 和 COX-1 全细胞测定

25 将用含有人 COX-1 或 COX-2 cDNA 的真核生物表达载体 pCDNAIII 稳定转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系用于该测定中。这些

细胞系分别指为 CHO [hCOX-1]或 CHO [hCOX-2]。在环氧合酶测定中，用下列方法制备悬浮培养液中的 CHO [hCOX-1]细胞和 CHO [hCOX-2]细胞：离心(300g x g, 10min)收获胰蛋白酶消化的贴壁培养物(adherent cultures)，用含有 15mM HEPES, pH 7.4 的 HBSS 洗涤一次，
5 以细胞浓度 1.5×10^6 细胞/ml 悬浮于 HBSS (15mM HEPES, pH 7.4)中。将受试药物以最高受试药物浓度的 66.7 倍溶于 DMSO 中。一般用最高药物浓度的 DMSO 的 3 倍系列稀释液、双份、8 个浓度对化合物进行测定。将细胞(200 μ l 中含有 0.3×10^6 个细胞)与 3 μ l 受试药物或 DMSO 溶媒一起预孵育 15 分钟。用含有 15mM HEPES, pH 7.4 的 HBSS 将浓
10 AA 的乙醇溶液稀释 10 倍制备不含 AA 的使用液(CHO [hCOX-1]和 CHO [hCOX-2]分别为 5.5 μ M AA 和 110 μ M AA)。然后在药物存在下和无药物存在下，用 AA/HBSS 溶液攻击细胞在为 CHO [hCOX-1]测定时产生 AA 终浓度为 0.5 μ M，在为 CHO [hCOX-2]测定时产生 AA 终浓度为 10 μ M。通过加入 10 μ l 1N HCl 然后用 20 μ l 0.5N NaOH 中和终止
15 反应。将所述样品于 4 $^{\circ}$ C 下离心 300 x g 10 分钟，并将一份澄清的上清液适当稀释以用 PGE₂ 酶联免疫测定(相关 PGE₂ 酶免疫测定试剂盒, Assay Designs Inc.)测定 PGE₂ 水平。在无受试化合物存在下的环氧合酶活性由 AA 攻击的细胞的 PGE₂ 水平和用乙醇溶媒模拟攻击的细胞中 PGE₂ 水平的差异测定。受试化合物对 PGE₂ 合成的抑制根据在药物存
20 在下的活性与阳性对照样品活性的百分比计算。

U937 细胞微粒体的 COX-1 活性测定

将 U937 细胞于 500 x g 离心 5 分钟沉淀，用磷酸盐缓冲盐水洗涤一次并再沉淀。将细胞悬浮于含有 0.1M Tris-HCl、 pH 7.4, 10mM EDTA、 2 μ g/ml 亮肽素、 2 μ g/ml 大豆胰蛋白酶抑制剂、 2 μ g/ml 抑酶
25 肽和 1mM 苯基甲基磺酰氟的匀浆缓冲液中。将该细胞悬浮液于 4 $^{\circ}$ C 超声处理 10 秒钟，于 4 $^{\circ}$ C、 10000 x g 离心 10min。将上清液于 4 $^{\circ}$ C、 100000 x g 离心 1 小时。将 100000 x g 微粒体沉积物于 0.1M Tris-HCl, pH 7.4、 10mM EDTA 中再悬浮至约 7mg 蛋白/ml 并于 -80 $^{\circ}$ C 储存。

在用前立即将微粒体制备物融化，经短暂超声，然后在 0.1ml 含有 10mM EDTA、0.5mM 苯酚、1mM 还原型谷胱甘肽和 1 μ M 高铁血红素的 Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4)中稀释至蛋白浓度为 125 μ g/ml。以终体积 250 μ l、双份进行测定。最初将 5 μ l DMSO 溶媒或在 DMSO 中的药物加至在 96-深孔聚丙烯滴定板中的 20 μ l 含有 10mM EDTA 的 0.1M Tris-HCl 缓冲液(pH 7.4)中。然后加入 200 μ l 微粒体制备物，并于室温下预孵育 15 分钟，然后加入在 0.1M Tris-HCl 和 10mM EDTA (pH 7.4) 中的 25 μ l 1M 花生四烯酸中。于室温下，将样品孵育 40 分钟，加入 25 μ l 1N HCl 终止反应。用 25 μ l 1N NaOH 中和，然后用放射免疫测定 (Dupont-NEN 或 Amersham 测定试剂盒)对 PGE₂ 的含量进行定量。将环氧合酶活性定义为在花生四烯酸存在下和乙醇溶媒存在下孵育的样品中 PGE₂ 水平的差异。

纯化的人 COX-2 活性测定

根据 PGG₂ 在被 COX-2 还原为 PGH₂ 过程中 N,N,N',N'-四甲基-对-苯基二胺(TMPD)的氧化，用产色测定法测定该酶的活性(Copeland 等, (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. 91, 11202-11206)。

根据前述方法(Percival 等(1994) Arch. Biochem. Biophys. 15, 111-118)由 Sf9 纯化重组人 COX-2。测定混合液(180 μ l)含有 100 mM 磷酸钠, pH 6.5、2mM genapol X-100、1 μ M 高铁血红素、1mg/ml 明胶、80-100 单位的纯化酶(一个酶单位定义为在 610nm 处产生 0.001/min O.D.变化所需的酶的量)和 4 μ l 在 DMSO 中的受试化合物。将该混合液于室温(22 $^{\circ}$ C)下预孵育 15 分钟，然后通过加入 20 μ l 1mM AA 和 1mM TMPD 在测定缓冲液(不含酶或高铁血红素)中的超声溶液开始酶反应。该酶的活性通过最初 36 秒反应阶段 TMPD 氧化的速率估计测定。在酶不存在下观察氧化的非特异性速率(0.007-0.01 O.D./min)，并在计算抑制%前从其中减去。由对数剂量对%抑制图的 4-参数最小平方非-线性回归分析得出 IC₅₀ 值。

人全血测定

原理

人全血可以为抗炎化合物例如选择性的 COX-2 抑制剂的生化效能研究提供适当的蛋白和富含细胞的环境。研究表明正常人血液不含 COX-2 酶。这与 COX-2 抑制剂对正常血液中 PGE₂ 不产生作用的观察相符。这些抑制剂只有在将人全血与 LPS(可以诱导 COX-2)孵育后才
5 有活性。该测定可以用于评价选择性 COX-2 抑制剂对 PGE₂ 产生的抑制作用。同样, 全血中的血小板含有大量的 COX-1 酶。血液凝结后, 立即通过凝血酶介导的机制激活血小板。该反应通过 COX-1 的活化导致产生血栓烷 B₂ (TxB₂)。因此, 在血液凝结后, 可以测定受试化合物
10 对 TxB₂ 水平的作用并用作 COX-1 活性指标。所以, 可以在相同测定中, 通过对 LPS 诱导(COX-2)和血液凝结后的 TxB₂ (COX-1)下的 PGE₂ 水平测定来确定所述受试化合物的选择性程度。

方法

步骤 A: COX-2 (LPS-诱导的 PGE₂ 产生)

15 通过静脉穿刺由男性和女性志愿者中收集新鲜血液于肝素化的试管中。所述受试者无明显的炎症性疾病, 且在血液收集前至少 7 天未服用任何 NSAIDs。立即由 2ml 血样中获得血浆用作对照(PGE₂ 基础水平)。于室温下, 将其余的血液与 LPS (100µg/ml 终浓度, Sigma Chem, #L-2630, 得自大肠杆菌; 用 0.1% BSA (磷酸盐缓冲盐水)稀释)一起孵育 5 分钟。于 37 °C, 将每份 500µl 的血液与 2µl 溶媒(DMSO)或 2µl 受
20 试化合物(终浓度为 10nM-30µM)一起孵育 24 小时。孵育结束后, 于 12000 x g 离心所述血液 5 分钟获得血浆。将每份 100µl 血浆与 400µl 甲醇混合以沉淀蛋白。得到上清液, 根据生产厂商的方法将 PGE₂ 转化为其甲基脞衍生物后, 用放射免疫试剂盒(Amersham, RPA#530)测定
25 PGE₂。

步骤 B: COX-1 (凝结诱导的 TxB₂ 产生)

将新鲜血液收集于不含抗凝剂的 vacutainers 中。将每份 500µl 立即转移至预先加入 2µl DMSO 或 10nM-30µM 终浓度的受试化合物的硅

烷化的微量离心管中。将这些试管旋转混匀，并于 37 °C 孵育 1 小时以使血液凝结。孵育结束后，离心(12000 x g, 5min)获得血清。将每份 100µl 血清与 400µl 甲醇混合沉淀蛋白。得到上清液，根据产生商的说明用酶免疫试剂盒(Cayman, #519031)测定 TxB₂。

5

鼠爪水肿测定

原理

将雄性 Sprague-Dawley 大鼠(150-200g)禁食过夜，经口给予溶媒(1% methocel 或 5% Tween 80)或受试化合物。1 小时后，用永久性记号在一只后爪的踝关节上方画线以限定待监测的鼠爪面积。用器官充
10 满度测量器(Ugo-Basile, Italy)，根据水排开原理测定该爪体积(V₀)。然后用胰岛素注射器、25 号针头，经足底下注射 50µl 1%角叉菜胶的盐水溶液(FMC Corp, Maine)于爪内(即每爪 500µg 角叉菜胶)。3 小时后，测定该爪体积(V₃)，计算爪体积的增加(V₃-V₀)。通过 CO₂ 窒息处死所述动物，给存在或不存在胃损害打分。比较溶媒对照值和计算的
15 抑制百分比数据。对所有处理组标号去除观察者的偏差。

NSAID-诱导的大鼠胃病

原理

常规的 NSAIDs 的主要副作用为它们使人产生胃损害的能力。据认为该作用是由胃肠道 COX-1 的抑制引起的。大鼠对于 NSAIDs 的作用特别敏感。事实上，在过去常常使用大鼠模型评价现有的常规
20 NSAIDs 的胃肠副作用。在本研究中，通过测定系统性注射 ⁵¹Cr-标记的血红细胞后粪便中 ⁵¹Cr 的排泄观察 NSAID 诱导的胃肠损害。粪便 ⁵¹Cr 排泄是明确并敏感的检测动物和人胃肠完整性的技术。

方法

25 将雄性 Sprague Dawley 大鼠(150-200g)口服给予受试化合物，每日一次(急性剂量)或每日二次连续 5 天(慢性剂量)。在最后剂量给予后，立即经尾静脉给大鼠注射 0.5ml 供者大鼠的 ⁵¹Cr-标记的血红细胞。将所述动物单独置于代谢笼中，随意给予食物和水。收集 48 小时内的

粪便,以总注射剂量的百分比计算⁵¹Cr 粪便排泄。用下列步骤制备⁵¹Cr-
标记的血红细胞。通过大静脉从供者大鼠收集 10ml 血液于肝素化的试
管中。离心去除血浆,用等体积的 HBSS 补充。于 37 ℃,将所述血红
细胞与 400μ Ci 的⁵¹ 铬酸钠一起孵育 30 分钟。孵育结束后,用 20ml
5 HBSS 洗涤血红细胞去除游离的⁵¹ 铬酸钠。最后将血红细胞溶于 10ml
HBSS 中,并给每只大鼠注射 0.5ml 该溶液(约 20μ Ci)。

松鼠猴(squirrel monkeys)蛋白丢失胃病

原理

蛋白丢失胃病(表现为在胃肠道出现循环细胞和血浆蛋白)是对标
10 准非甾体抗炎药(NSAID)的显著的和剂量-限制副反应。这可以通过静
脉给予⁵¹CrCl₃ 溶液定量评价。该同位素离子可以急切地与细胞和血清
珠蛋白和细胞内质网结合。因此在给予该同位素后 24 小时收集的粪便
中出现的放射活性测定可以提供蛋白丢失胃病的敏感的和定量的指
标。

15 方法

通过管饲法给予各组雄性松鼠猴(0.8-1.4kg)1% methocell 或 5%
Tween 80 的水溶媒(3mg/kg, b.i.d.)或受试化合物(1-100mg/kg, b.i.d.)连
续处理 5 天。在最后一个药物/溶媒剂量后 1 小时静脉给予⁵¹Cr (5μ Ci/kg
的 1ml/kg 磷酸盐缓冲盐水液(PBS)),在代谢笼中收集 24 小时粪便并用
20 γ-计数评价分泌的⁵¹Cr。在最后一个药物剂量后 1 小时和 8 小时,取
静脉血样,经 RP-HPLC 测定药物血浆浓度。

LPS-诱导的清醒大鼠的发热反应

在使用前将雄性 Sprague-Dawley 大鼠(150-200g)禁食 16-18 小时。
在约清晨 9:30 时,将所述动物暂时置于有机玻璃限制器中,并用连于
25 数字温度计(Model 08502, Cole Parmer)的伸缩性温度探针(YSI 400 系
列)记录它们的基线直肠温度。所有的动物均用相同的探针和温度计以
减少试验误差。温度测定后,将所述动物放回它们的笼中。在时间为 0
时,给所述大鼠腹腔内注射盐水或 LPS (2mg/kg, Sigma Chem),并在

LPS 注射后 5、6 和 7 小时再测定直肠温度。在 5 小时测定后，当温度增加达到平台时，口服给予注射 LPS 的大鼠溶媒(1% methocel)或受试化合物以测定该化合物是否逆转发热反应。用在 7 小时时对照(溶媒-处理)组获得的直肠温度作为参考(0 逆转)点，计算所述发热反应的逆转百分比。发热完全反转至 LPS 前基线值作为 100%。

LPS-诱导的清醒松鼠猴的发热反应

将温度探针经外科手术植入一组松鼠猴(*Saimiri sciureus*) (1.0-1.7kg)腹部皮肤内。这样可以用遥感勘测感应系统(Data Sciences International, Minnesota)监测清醒、无限制猴的体温。在使用前，将所述动物禁食并置于单独的笼中使其适应环境 13-14 小时。将电接受器安装于所述笼的侧面，它们可以接收植入的温度探针发出的信号。在试验当日约清晨 9:00 时，将所述猴暂时限制于训练椅子上，并快速静脉注射 LPS (6mg/kg, 溶于无菌盐水)。将所述动物放回它们的笼中，连续每 5 分钟记录体温。注射 LPS 后 2 小时，当体温增加 1.5-2 °C 时，口服给予所述猴溶媒(1% methocel)或受试化合物(3mg/kg)。100 分钟后，测定体温和基线值之间的差异。对照组计算的抑制百分比作为抑制%。

角叉菜胶诱导的大鼠急性炎症痛觉过敏

用雄性 Sprague Dawley 大鼠(90-110g)进行试验。预先 3 小时通过足底下注射角叉菜胶(4.5mg, 注入一只后爪内)诱导该后爪对机械压迫的痛觉过敏。对照组动物给予相同体积的盐水(0.15ml, 足底下)。在给予角叉菜胶 2 小时后，口服给予受试化合物(0.3-30mg/kg, 悬浮于 0.5% methocel 蒸馏水中)。1 小时后，用 Ugo Basile 痛觉计测定对所述后爪压迫的发声反应。

用一因素 ANOVA (BMDP Statistical Software Inc.)进行角叉菜胶诱导的痛觉过敏的统计学分析。通过从注射角叉菜胶的动物中获得的发声阈值减去注射盐水的大鼠中获得的阈值测定痛觉过敏。药物治疗大鼠的痛觉过敏等级用该反应的百分比表示。然后用 GraFit (Erithacus

Software)进行平均数据的非线性最小平方回归分析计算 ID₅₀ 值(产生 50%最大观察反应的剂量)。

辅助剂诱导的大鼠关节炎

对 70 只 6.5-7.5 周龄的雌性 Lewis 大鼠(体重约 146-170g)进行称
5 重、标记耳部并分组(阴性对照组: 不诱导关节炎; 溶媒对照组; 阳性
对照组: 以 1mg/kg 每日的总剂量给予消炎痛, 4 个组: 以 0.10-3.0mg/kg
每日的总剂量给予受试化合物), 每组的体重相当。将每组 10 只大鼠
的 6 个组经后爪注射 0.5mg Mycobacterium Butyricum 的 0.1ml 轻矿物油
(辅助剂), 阴性对照组的 10 只大鼠不注射辅助剂。在使用前(1 天)和辅
10 助剂注射后 21 天, 测定体重、对侧爪体积(用汞置换体积描记法测定)
和侧面放射照片(在氯胺酮和赛拉嗪痛觉丧失下获得), 在使用前(1 天)
和辅助剂注射后 21 天, 测定初始爪体积。通过肌肉注射 0.03-0.1ml 氯
胺酮(87mg/kg)和赛拉嗪(13mg/kg)的组合麻醉所述大鼠以获得放射照
片并注射辅助剂。用 Faxitron (45kVp, 30 秒)和 Kodak X-OMAT TL 胶
15 卷在第 0 天和第 21 天取得两个后爪的放射照片, 并在自动处理器上显
影。经对试验处理未知的研究者评价放射照片的软组织和硬组织的变
化。根据严重程度, 用数字记录下列放射照片变化的等级: 增加软组
织体积(0-4), 关节腔变窄或变宽(0-5), 软骨下侵蚀(0-3), 骨膜反应(0-
4), 骨质溶解(0-4), 不全脱位(0-3)和退性性关节变化(0-3)。用特定的
20 标准确立每个放射照片变化的严重程度的数字等级。每足的最大可能
的等级为 26。在辅助剂注射后, 以每日总剂量 0.1、0.3、1 和 3mg/kg/
天给予受试化合物, 以每日总剂量 1mg/kg/天给予(os b.i.d.)消炎痛或溶
媒(0.5% methocel 的无菌水溶液), 连续 21 天。每周制备所述化合物,
置于冰箱暗处待用, 并在给予前即刻旋转混合。

25 对于体重变化%和足体积以及放射照片总分数等级转换使用重复
测定-时间的两因素(“处理”和“时间”)方差分析。进行 post hoc Dunnett
氏检验比较处理对溶媒的作用。对胸腺和脾脏重量使用一因素方差分
析, 然后用 Dunnett 氏检验比较处理对溶媒的作用。用非线性最小平

方回归的 4 参数对数对第 4、14 和 21 天的足体积的剂量-反应曲线抑制%进行拟合。ID₅₀ 定义为相应于由溶媒对照降低 50%的剂量，并由拟合的 4-参数方程得出。

大鼠药代动力学

5 大鼠每 Os 药代动力学

根据 the Guidelines of the Canadian Council on Animal Care 收藏、饲养和照顾所述动物。

在每次 PO 血液水平研究前，将雄性 Sprague Dawley 大鼠(325-375g) 禁食过夜。

10 将所述大鼠置于限制器中，每次一只，将该限制器坚固固定。通过在尾端切一小口(1mm 或更小)取零血样。然后用坚固但轻轻的从尾顶端到尾基端抚摸挤出血液。将约 1ml 血液收集于肝素化的 vacutainer 试管中。

15 根据需要以标准剂量体积为 10mg/kg 制备化合物，通过 16 计量器 3”号针头经口注入胃内。

随后以与零血样相同的方法取血样，但是不需要再对尾进行切口。用一块纱布清洗尾部，并如上述挤出/抚摸于适当标记的试管中。

取样后，将血液离心、分离、置于清楚标记的管制瓶中，置于冰箱待分析。

20 在 PO 给药后测定大鼠血液水平的一般的时间点为 0、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时和 6 小时。

在 4 小时时间点取血样后，随意给大鼠提供食物。在研究中一直供水。

溶媒

25 在 PO 大鼠血液水平测定时使用下列溶媒:

FEG 200/300/400: 限制在 2ml/kg

Methocel 0.5%-1.0%: 10ml/kg

Tween 80: 10ml/kg

PO 血液化合物可以为悬浮液形式。为更好溶出，可以将溶液置于超声仪中约 5 分钟。

分析时，用等体积的乙腈稀释，离心去除蛋白沉淀。将上清液直接上样于 UV 检测的 C-18 HPLC 柱上。相对于用已知量的药物示踪的纯的血样进行定量。通过比较静脉与口服曲线下的面积(AUC)评价生物利用度(F)

$$F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}} \times \frac{DOSE_{iv}}{DOSE_{po}} \times 100\%$$

用下列关系式计算清除率:

$$CL = \frac{DOSE_{iv} (mg/kg)}{AUC_{iv}}$$

CL 的单位为 ml/h•kg (每小时千克毫升)

大鼠静脉药代动力学

根据 the Guidelines of the Canadian Council on Animal Care 收藏、饲养和照顾所述动物。

将雄性 Sprague Dawley (325-375g)大鼠置于塑料导向(Shoe)盒笼中，并具有悬浮的地板、笼顶、水瓶和食物。

根据需要制备 1ml/kg 标准剂量体积的化合物。

使大鼠出血取零血样，于 CO₂ 镇静下给药。将大鼠(每次一只)置于充入 CO₂ 的室中并在它们失去正常的放松状态后立即取出。然后将所述大鼠置于限制板上，在其鼻上放置具有 CO₂ 传递系统的鼻锥(nose cone)，用橡皮筋将该大鼠固定于所述板上。用镊子和剪子暴露颈静脉，取零血样，接着取注射入颈静脉的化合物的测定剂量。向注射部位施加轻微的指压力，去除鼻锥。记录时间。它为零时间点。

表 3

实施例	Cox-2 全血 (IC ₅₀ , μM)	Cox-1 U937 (IC ₅₀ , μM)	选择性 比例	大鼠爪红肿 (ED ₅₀ , mg/kg)	
5	Aa	7.9	>10	>1.3	>10
	Ab	4.9	2.2	0.45	-
	1	0.3	1.5	4.4	5.4
	3	0.9	1.8	2	-
	4	0.3	1	3.3	-
	7	1.8	5	2.8	1.7
	13	0.5	3	6	-
10	14	0.7	1.4	2	-
	21	1.0	16	16	2.3
	23	1.1	>10	>9.1	0.6
	32	1.2	>10	>8.3	0.9
	45	2.2	>10	>4.5	3.0
	46				3.3
	47				2.4
	59				0.8
15	71	1.7	>10	>5.8	1.6
	73	1.8	7	3.8	2.0

从这些数据中可以看出，本发明的化合物比 Aa 和 Ab 对 COX-2 显示更强的选择性和更大的效力。而且，这些实例中的吡啶环的碱性使它们可以形成酸加成盐，从而提高水溶性，并提供在水溶性溶媒中胃肠外给药的可能性。

通过下列非限定实施例说明本发明，除特别指明外：

(i) 所有的操作均在室温或环境温度下进行，即在 18-25 °C 温度范围内，并用硫酸镁进行有机物的干燥，

(ii) 溶剂的蒸发在减压(600-4000 帕斯卡: 4.5-30 mm. Hg)下，在旋转蒸发器上、于浴温 60 °C 下进行，

(iii) 反应后进行薄层层析(TLC)，给出反应时间仅仅为了说明；

(iv) 熔点未校正，‘d’代表分解；给出的熔点为由根据所述制备的物质获得；多晶现象导致在某些制备中分离到具有不同熔点的物

质;

(v) 用至少一种下列技术确证所有的终产物的结构和纯度:

TLC、质谱、核磁共振(NMR)光谱或微量分析数据;

(vi) 给出产率仅仅为了说明;

5 (vii) 当以 δ 形式给出主要诊断质子的 NMR 数据时, 以相对于四甲基硅烷(TMS)内标的百万分之一(ppm)份数给出, 于 300 MHz 或 400 MHz 下, 用指定的溶剂测定; 信号的形状使用常规的缩写: s. 单峰; d: 双峰; t. 三峰; m. 多峰; br. 宽峰等; 此外“Ar”代表芳基信号;

(viii) 化学符号具有它们通常的意义; 也使用下列缩写: v(体积)、w(重量)、b.p.(沸点)、m.p.(熔点)、L(升)、ml(毫升)、g(克)、mg(毫克)、mol(摩尔)、mmol(毫摩尔)、eq(当量)、rt(室温)。

10

实施例 1

3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基-5-三氟甲基吡啶

15 步骤 1: 2-氨基-3-溴代-5-三氟甲基吡啶

于室温下, 缓慢向 2-氨基-5-三氟甲基吡啶(9g)的乙酸(75ml)溶液中加入溴(5.8ml)。1 小时后, 于 0 °C 小心加入氢氧化钠(10N)中和该酸。将产生的橙色沉淀溶于乙醚中, 顺序用饱和的碳酸钾、饱和的亚硫酸钠和盐水洗涤, 干燥并浓缩。将残留的固体在己烷中剧烈搅拌 1 小时, 过滤后, 得到为白色固体的目标化合物(10.2g)。

20

步骤 2: 2-氨基-3-(4-甲磺基)苯基-5-三氟甲基吡啶

于回流下, 将步骤 1 的溴化物、4-甲磺基苯硼酸(Li 等, J. Med. Chem. 1995, 38, 4570) (8.5g)、2M 碳酸钠水溶液(60ml)和四(三苯膦)钨(490mg)的乙醇/苯(100ml, 1:1)的混合物加热 15 小时。将该混合物冷却至室温, 用水稀释, 用乙醚萃取。浓缩有机物, 将残留物在乙醚/己烷中剧烈搅拌 1 小时, 过滤后得到为米色固体的目标化合物(11.2g)。

25

步骤 3: 2-氨基-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶

于室温下, 将 2-氨基-3-(4-甲磺基)苯基-5-三氟甲基吡啶(9.7g)、

OsO₄ (2ml 4%的水溶液)和 NMO (13g)的丙酮/水(60ml:5ml)混合物搅拌过夜。然后加入饱和的亚硫酸钠水溶液, 将产生的混合物搅拌 30 分钟。蒸发丙酮, 用乙醚和乙酸乙酯萃取产生的混合物。用亚硫酸钠、水和盐水洗涤合并的有机物, 然后浓缩。将固体残留物在己烷和乙醚中剧烈搅拌 1 小时, 然后过滤得到为淡黄色固体的目标化合物(9.9g)。

步骤 4: 2-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶

于 0 °C, 向 2-氨基-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶(1.2g)的水/浓 HCl (9.5ml:1ml)溶液中加入硝酸钠(262mg)的 5ml 水溶液。将该混合物加热至室温并搅拌过夜。再加入 30mg 硝酸钠, 3 小时后过滤该均匀的混合物。于 70 °C, 将部分固体(250mg)和 POCl₃ (110μl)的 DMF (2ml)混合物加热 60 小时。将该混合物冷却至室温, 用水洗涤, 用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机物, 浓缩得到为淡黄色固体的目标化合物(270mg), 将其用于下一步反应。

步骤 5: 3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基-5-三氟甲基吡啶

于回流下, 将 2-氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶(260mg)、苯硼酸(113mg)、 2M 碳酸钠水溶液(2.1ml)和四(三苯膦)钯(30mg)的乙醇/苯(8ml, 1:1)混合物加热 24 小时。将该混合物冷却至室温, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。浓缩有机物, 固体残留物经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 4:1 v/v 洗脱), 得到为白色固体的目标化合物, m.p. 191-192 °C(215mg)。

实施例 2

2-(3-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶

步骤 1: 2-溴代-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶

于 0 °C, 向实施例 1 步骤 3 得到的 2-氨基-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶(2g)的 48% HBr (25ml)溶液中加入溴(3ml), 然后滴加亚硝酸钠(1.1g)。2 小时后, 加入氢氧化钠(10N)中和该溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。用饱和的亚硫酸钠和盐水洗涤有机物, 干燥并浓缩。残留物质经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 7:3-3:7 v/v 洗脱)得到为白色固体

的目标化合物(435mg).

步骤 2: 2-(3-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶
于回流下, 将 2-溴代-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶
(178mg)、3-氯代苯基硼酸(110mg)、磷酸钾(225mg)和四(三苯膦)钯
5 (20mg)的二氧六环(10ml)混合物加热 24 小时。冷却至室温后, 用水稀
释该混合物, 用乙醚萃取。干燥并浓缩有机物, 残留物质经快速层析(用
己烷/乙酸乙酯, 7:3 v/v 洗脱)。将获得的固体在己烷/乙醚中剧烈搅拌 1
小时, 得到为淡黄色固体的目标化合物, m.p. 136-237 °C (115mg).

实施例 3

10 2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶
根据实施例 1 步骤 5 的方法, 但是用 4-氯代苯基硼酸代替苯硼酸,
得到为白色固体的目标化合物, m.p. 192-193 °C (155mg).

实施例 4

15 2-(4-氟代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶
根据实施例 1 步骤 5 的方法, 但是用 4-氟代苯基硼酸代替苯硼酸,
得到为白色固体的目标化合物, m.p. 163-164 °C (152mg).

实施例 7

3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)-5-三氟甲基吡啶
于回流下, 将 2-溴代-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶(600mg)
20 (实施例 2 步骤 2)、二乙基-3-吡啶基硼烷(255mg)、碳酸钠(2M, 2.2ml)
和双(三苯膦)钯二溴化物(25mg)的苯/乙醇(1:1, 32ml)混合物加热 24 小
时。冷却至室温后, 浓缩该混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。浓
缩有机物, 残留物质溶于 10%HCl/乙醚中。去除有机层, 加入饱和的
碳酸氢钠将水相 pH 调至约 10。用乙酸乙酯萃取该混合物, 浓缩合并
25 的有机物, 经快速层析(用乙酸乙酯洗脱), 得到为白色固体的目标化
合物, m.p. 171-172 °C (180mg).

实施例 13

5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基吡啶

步骤 1: 2-氨基-3-溴代-5-甲基吡啶

于室温下, 向 2-氨基-5-甲基吡啶(5g)的乙酸(40ml)溶液中缓慢加入溴(2.6ml)。1 小时后, 于 0 °C 小心加入 2 氢氧化钠(10N)中和该酸。将产生的橙色沉淀溶于乙醚中, 顺序用饱和的碳酸钾、饱和的硫代硫酸钠和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残留固体经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 3:2 v/v)得到为淡黄色固体的目标化合物(7.1g)。

步骤 2: 2-氨基-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

根据实施例 1 步骤 2 和 3 的方法, 但是用步骤 1 得到的 2-氨基-3-溴代-5-甲基吡啶(7.1g)代替 2-氨基-3-溴代-5-三氟甲基吡啶, 得到为淡黄色固体的目标化合物(3.7g)。

步骤 3: 2-溴代-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

根据实施例 2 步骤 1 的方法, 但是用步骤 2 得到的 2-氨基-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶(3g)代替 2-氨基-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶, 得到为白色固体的目标化合物(2.7g)。

步骤 4: 5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-苯基吡啶

根据实施例 1 步骤 5 的方法, 但是用步骤 3 得到的 2-溴代-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶(300mg)代替 2-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶, 得到为淡黄色固体的目标化合物(270mg)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.35 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.56 (d, 1H)。

实施例 14

2-(4-氯代苯基)-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

根据实施例 3 的方法, 但是用实施例 13 步骤 3 得到的 2-溴代-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶(300mg)代替 2-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-5-三氟甲基吡啶, 得到为白色固体的目标化合物, m.p. 155-156 °C (125mg)。

实施例 15

5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶

步骤 1: 三-正-丙氧基-3-吡啶基硼酸锂

于 - 90 °C, 以使内部温度不超过 - 78 °C 的速率, 向 3-溴代吡啶 (39.5g) 乙醚 (800ml) 溶液中加入正丁基锂 (100ml, 2.5M)。于 - 78 °C 将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后加入三异丙氧基硼酸盐 (59ml), 将产生的化合物加热至 0 °C。加入甲醇, 将该混合物从甲醇中蒸发三次, 然后从正丙醇中蒸发两次。将残留物在高真空下抽气 3 天, 将产生的泡沫状物 (76g 的 1:1 的目标化合物: 正丙醇的混合物) 用于下一步反应。

步骤 2: 5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶

根据实施例 14 所述的方法, 但是用步骤 1 的三-正-丙氧基-3-吡啶基硼酸锂代替 4-氯代苯基硼酸, 得到为白色固体的目标化合物, m.p. 166-167 °C (2.1g)。

实施例 17

5-氯代-2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

步骤 1: 2-氨基-3-溴代-5-氯代吡啶

于室温下, 缓慢向 2-氨基-5-氯代吡啶 (10g) 的乙酸 (75ml) 溶液中加入溴 (2.6ml)。30 分钟后, 于 0 °C 小心加入氢氧化钠 (10N) 中和该酸。将产生的橙色沉淀溶于乙酸乙酯中, 顺序用饱和的碳酸钾、饱和的硫代硫酸钠和盐水洗涤, 干燥并浓缩。残留的固体经快速层析 (用己烷/乙酸乙酯, 3:1 v/v 洗脱), 得到为淡黄色固体的目标化合物 (14.8g)。

步骤 2: 2-氨基-5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

根据实施例 1 步骤 2 和 3 所述方法, 但是用步骤 1 的 2-氨基-3-溴代-5-氯代吡啶 (5g) 代替 2-氨基-3-溴代-5-三氟甲基吡啶, 得到为白色固体的目标化合物 (5g)。

步骤 3: 2-溴代-5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

向步骤 2 的 2-氨基-5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶 (5g) 的水/浓 HCl (50ml/10ml) 冷 (冰浴) 溶液中加入硝酸钠 (1.5g) 水 (10ml) 溶液。于室温下, 将产生的混合物搅拌 15 小时, 过滤除去产生的沉淀, 顺序用水和四氯化碳洗涤。空气干燥后, 于 100 °C 将白色固体 (4.8g) 和 POBr₃ (10.5g)

的 DMF(40ml)混合物搅拌 2 天。将产生的混合物倾至冰/水中，用乙酸乙酯萃取。用 1N NaOH 将水相调至碱性，用乙酸乙酯萃取。干燥并浓缩合并的有机物。残留物经快速层析(用己烷/乙酸乙酯 1:1 v/v 洗脱)，得到为白色固体的目标化合物(2.7g)。

5 步骤 4： 5-氯代-2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

根据实施例 3 所述方法，但是用步骤 3 的 2-溴代-5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶代替 2-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶-5-三氟甲基吡啶，得到为白色固体的目标化合物， m.p. 187-188 °C (200mg)。

实施例 20

10 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-吡啶基)吡啶

步骤 1： 3-溴代-5-氯代-2-羟基吡啶

于室温下，将 5-氯代-2-羟基吡啶(100g)和溴(40.1ml)的乙酸(400ml)混合物搅拌 1 小时。将该混合物倾至 3L 水中，搅拌 30 分钟，然后过滤。用 2L 冷水洗涤残留固体，空气干燥，然后与甲苯共蒸发三次，用
15 苯共蒸发两次。将如此获得的白色固体(81g)用于下一步反应。

步骤 2： 2-苄氧基-3-溴代-5-氯代吡啶

于 70 °C，将 3-溴代-5-氯代-2-羟基吡啶(81g)、苄基溴(52ml)和碳酸银(97g)的苯(1L)混合液加热 1 小时。将该混合物冷却至室温，然后通过硅藻土过滤。浓缩滤液，使残留的灰白色固体从己烷中重结晶，
20 得到为白色固体的目标化合物(102g)。

步骤 3： 2-苄氧基-5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

根据实施例 1 步骤 2 和 3 所述方法，用步骤 2 的 2-苄氧基-3-溴代-5-氯代吡啶(81g)代替 2-氨基-3-溴代-5-三氟甲基吡啶，得到为白色固体的目标化合物(72g)。

25 步骤 4： 5-氯代-2-羟基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

于 40 °C，将 2-苄氧基-5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶(72g)的三氟乙酸(250ml)溶液搅拌 15 分钟，然后倾至冰/水(约 1L)中。搅拌 10 分钟后，过滤白色固体，用 1L 水洗涤两次，然后空气干燥得到目标化合物。

步骤 5: 2,5-二氯-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

于 150 °C, 将步骤 4 的粗品 5-氯代-2-羟基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶于密封瓶中与 POCl₃ (400ml)一起加热 15 小时。冷却至室温后, 于真空蒸馏去除过量的 POCl₃。用乙酸乙酯和水稀释残留物, 然后用氢氧化钠(10N)中和至 pH 约为 7。去除有机物, 用盐水洗涤并浓缩。使残留的固体从乙醚中重结晶, 得到为白色固体的目标化合物(61g)。

步骤 6: 三-正-丙氧基-2-吡啶基硼酸锂

根据实施例 15 步骤 1 所述方法, 但是用 2-溴代吡啶(1.9ml)代替 3-溴代吡啶, 制备为灰白色固体的目标化合物(4.1g)。

10 步骤 7: 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-吡啶基)-吡啶

于回流下, 将 2,5-二氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-吡啶(1g)、三-正-丙氧基-2-吡啶基硼酸锂(1.22g)、碳酸钠(5ml, 2M)和双(三苯膦)钯二溴化物(520mg)的甲苯(100ml)、异丙醇(10ml)和水(25ml)混合液加热 7 小时。将该混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土过滤。用 6N HCl 萃取该滤液, 用乙酸乙酯洗涤水溶液。用 10N 氢氧化钠将水相碱化至 pH 约为 10, 然后用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机物, 干燥并浓缩。残留物经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 1:1 v/v 洗脱), 得到为白色固体的目标化合物, m.p. 134-135 °C (350mg)。

实施例 21

20 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶

根据实施例 20 步骤 7 所述方法, 用实施例 15 步骤 1 的三-正-丙氧基-3-吡啶基硼酸锂代替三-正-丙氧基-2-吡啶基硼酸锂, 得到为白色固体目标化合物, m.p. 168-169 °C。

实施例 22

25 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(4-吡啶基)吡啶

步骤 1: 三甲氧基-4-吡啶基硼酸锂

根据实施例 15 步骤 1 所述方法, 用 4-溴代吡啶代替 3-溴代吡啶。在从正丙醇中蒸发前使用该粗品物质。

步骤 2: 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(4-吡啶基)吡啶

根据实施例 20 步骤 7 所述方法, 但是用步骤 1 的三甲氧基-4-吡啶基硼酸锂代替三-正-丙氧基-2-吡啶基硼酸锂, 得到为白色固体的目标化合物, m.p. 187-188 °C。

5

实施例 23

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶

步骤 1: 三氟甲磺酸 2-甲基吡啶-5-基酯

于 0 °C, 向 5-羟基-2-甲基吡啶(2g)和吡啶(1.9ml)的二氯甲烷(100ml)混合物中加入三氟甲磺酸酐(3.4ml)。在该温度下将该混合物搅拌 15 分钟, 然后于室温下搅拌 45 分钟。加入乙酸铵(25%), 取出有机物, 用 1N HCl 洗涤, 干燥并浓缩。得到为米色液体的目标化合物(4g), 将其直接使用。

10

步骤 2: 2-甲基-5-三甲基锡烷基吡啶

于回流下, 将三氟甲磺酸 2-甲基-吡啶-5-基酯(2.1g)、六甲基二锡(2.85g)、氯化锂(1.1g)和四(三苯膦)钯(190mg)的混合物加热 180 分钟, 然后冷却至室温。通过硅藻土过滤该混合物, 用乙酸乙酯洗涤。用 5% 氟化钾洗涤两次, 干燥并浓缩。残留物经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 6:1 v/v 洗脱), 得到为淡黄色油状物的目标化合物(1.3g)。

15

步骤 3: 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶

于 100 °C 下, 将实施例 20 步骤 5 的 2,5-二氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-吡啶(750mg)、2-甲基-5-三甲基-锡烷基吡啶(1.3g)和四(三苯膦)钯(290mg)的 NMP (10ml)混合物加热 15 小时。将该混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土过滤。用水将该滤液洗涤两次, 用 5% 氟化钾洗涤两次, 然后用 1N HCl 萃取。用 10N 氢氧化钠中和水相, 然后用乙酸乙酯萃取。浓缩有机物, 残留物经快速层析(用乙酸乙酯洗脱), 得到为白色固体的目标化合物, m.p. 127-128 °C。

20

25

实施例 43

2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸甲酯

于 90 °C，用 2 小时分批向 2-(4-氯代苯基)-5-甲基-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶(实施例 14, 1.9g)的叔丁醇/水(1:2, 60ml)溶液中加入固体高锰酸钾(2.5g)。于 90 °C，将产生的混合物搅拌 15 小时，然后冷却至室温。通过硅藻土过滤该混合物，用 6N HCl 酸化滤液至 pH 约为 2。过滤白色沉淀，然后将部分该物质溶于 THF/二氯甲烷中。向该溶液中加入重氮甲烷至加入后不再有气泡。浓缩产生的混合物，并经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 1:1 v/v 洗脱)。得到为白色固体的目标化合物，m.p. 216-218 °C。

实施例 44

2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸

向 2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸甲酯(140mg)的甲醇/水(1:1, 10ml)溶液中加入氢氧化锂(0.35ml, 3N)，于室温下将产生的混合物搅拌 45 分钟。加入饱和的碳酸氢钠，用乙酸乙酯萃取水溶液。用 3N HCl 处理水层至 pH 约为 2，然后用氯仿萃取。浓缩有机物得到为白色固体的目标化合物，m.p. >300 °C (60mg)。

实施例 45

5-氟基-2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶

于回流下，向 2-(4-氯代苯基)-3-(4-甲磺酰基)苯基吡啶基-5-羧酸(300mg)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入氯代磺酰基异氰酸酯(0.4ml)。于回流下 90 分钟后，将该混合物冷却至室温，然后缓慢加入 DMF (1.5ml)。15 分钟，加入水，用乙酸乙酯萃取该混合物。用水和盐水洗涤该有机物，干燥并浓缩。快速层析(用乙酸乙酯/己烷, 2:1 v/v 洗脱)。得到为白色固体的目标化合物(100mg)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.06 (s, 3H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.37 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.94 (d, 1H).

实施例 46

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶氢甲磺酸盐

通过滴加甲磺酸(1ml)的乙酸乙酯(20ml)溶液处理 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶(5.31g, 实施例 21)的乙酸乙酯(100ml)溶液。过滤产生的沉淀, 于真空干燥得到为白色固体的目标化合物

(6.4g).

¹H NMR

(300 MHz, CD₃OD) δ 2.68 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.96-8.00 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.47 (dt, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.86 (m, 2H).

10

实施例 47

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶盐酸盐

通过滴加盐酸(1.5ml, 4M 二氧六环)处理 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶(2.05g, 实施例 21)的热乙酸乙酯(75ml)溶液。过滤产生的沉淀, 真空干燥得到为白色固体的目标化合物(2.2g).

15

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆)

δ 3.24 (s, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.91 (d, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.90 (d, 1H).

实施例 59

20

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶盐酸盐

根据实施例 47 所述方法, 但是用 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-甲基-5-吡啶基)吡啶(得自实施例 23)代替 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(3-吡啶基)吡啶, 得到为白色固体的目标化合物。

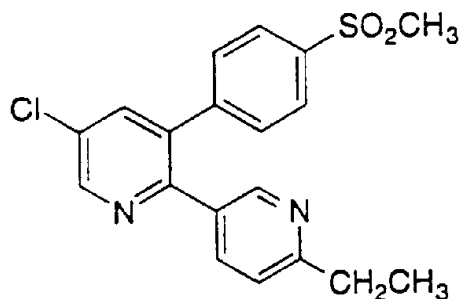
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.68 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 7.61 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.07 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.88 (d, 1H).

25

实施例 71

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶

5



10

步骤 1: 三-正-丙氧基-2-乙基-5-吡啶基硼酸锂

根据实施例 15 步骤 1 所述方法, 但是用 2-乙基-5-溴代吡啶(Tilley 和 Zawoiski, J. Org. Chem. 1988, 53, 386) (4.6g) 代替 3-溴代吡啶, 得到为黄色固体的目标化合物。

步骤 2: 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶

15

于回流下, 将 2,5-二氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-吡啶(实施例 20 步骤 5) (5.6g)、三-正-丙氧基-2-乙基-5-吡啶基硼酸锂(步骤 1) (4.0g)、碳酸钠 (17ml, 2M) 和双(三苯膦)钯二溴化物(420mg)的甲苯(75ml)、乙醇(75ml) 和水(15ml)混合物加热 7 小时。将该混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土过滤。用 6N HCl 萃取滤液, 用乙酸乙酯洗涤水溶液。用 10N 氢氧化钠碱化水相至 pH 约为 10。用盐水洗涤, 干燥并浓缩。残留物经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 1:1 v/v 洗脱), 得到为白色固体的目标化合物(4.0g)。

20

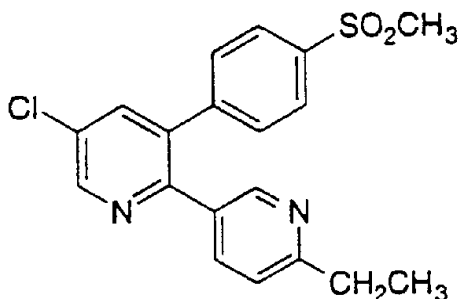
¹H NMR (500 MHz, acetone-*d*₆) δ 1.21 (t, 3H), 2.74 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 7.14, (d, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.93 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.75 (d, 1H).

25

实施例 71 - 另外的方法

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶

5



10

步骤 1: 5-溴代-2-乙基吡啶

将 280ml 5N 的氢氧化钠(1.4mol, 2.09eq)加至 158g 2,5-二溴代吡啶(0.67mol, 1eq)的 1.4L THF 溶液中。向产生的溶液中加入 700ml 1N 三乙基硼的 THF (0.70mol, 1.04eq)、195mg 双(乙腈)氯化钨(II) (0.75mmol, 0.0011eq)和 414mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(0.75mmol, 0.0011eq)。

15

将该反应物缓慢加热至刚刚回流 3 小时。然后冷却至 0 °C, 顺序用 140ml 5N 氢氧化钠(0.70mol, 1.04eq)和 53ml 30%过氧化氢(0.70mol, 1.05eq)处理, 并使温度不超过 10 °C。用乙醚萃取该混合物, 用氢氧化钠、水、盐水洗涤醚萃取物, 经硫酸镁干燥。然后浓缩醚溶液, 真空蒸馏(40 °C, 1 Torr)棕色残留物, 得到 112g 为澄清油状物的目标化合物, 染有少量的原料和 2,5-二乙基吡啶。产率: 约 90%。¹H NMR 与 J. W. Tilley 和 S. Zawoiski (J. Org. Chem., 1988, 53, 386-390)报道的相符。该物质适合不经进一步纯化用于下一步骤。

20

步骤 2: 三-正-丙氧基-2-乙基-5-吡啶基硼酸锂

根据实施例 15 步骤 1 所述方法, 但是用步骤 1 的 5-溴代-2-乙基吡啶代替 3-溴代吡啶, 制备为黄色固体的目标化合物。

25

步骤 3: 5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶

于回流下, 将 2,5-二氯-3-(4-甲磺酰基)苯基-吡啶(实施例 20 步骤 5)(5.6g)、三-正-丙氧基-2-乙基-5-吡啶基硼酸锂(步骤 2)(4.0g)、碳酸钠

(17ml, 2M)和双(三苯膦)钨二溴化物(420mg)的甲苯(75ml)、乙醇(75ml)和水(15ml)混合物加热 7 小时。将该混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土过滤。用 6N HCl 萃取滤液, 用乙酸乙酯洗涤水溶液。用 10N 氢氧化钠碱化水相至 pH 约为 10, 然后用乙酸乙酯萃取。用盐
5 水洗涤, 干燥并浓缩。残留物经快速层析(用己烷/乙酸乙酯, 1:1 v/v 洗脱), 得到为白色固体的目标化合物(4.0g)。

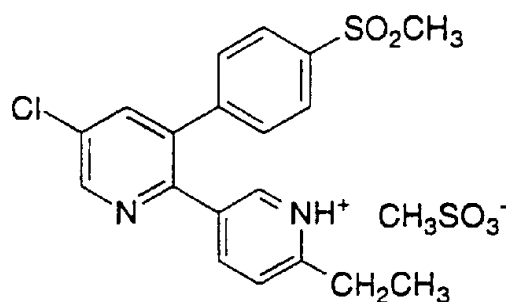
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, acetone- d_6) δ 1.21 (t, 3H), 2.74 (q, 2H), 3.14 (s, 3H), 7.14, (d, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.93 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.75 (d, 1H).

10

实施例 72

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶氢甲磺酸盐

15



通过滴加甲磺酸(873mg)的乙醚(20ml)溶液处理 5-氯代-3-(4-甲磺
20 酰基)苯基-2-(2-乙基-5-吡啶基)吡啶(3.4g, 实施例 71)的乙酸乙酯(40ml)和乙醚(100ml)溶液。将产生的沉淀冷却至 $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 过滤并真空干燥得到为白色固体的目标化合物(4.3g)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.40 (t, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.07 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.83 (d, 1H).

25

实施例 73

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2-环丙基-5-吡啶基)吡啶

^1H NMR (acetone- d_6) δ 0.9 (m, 4H), 2.0(m, 1H), 3.14(s, 3H), 7.15(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.59(m, 2H), 7.95(m, 3H), 8.36(d, 1H), 8.72(d, 1H).

实施例 74

5-氯代-3-(4-甲磺酰基)苯基-2-(2,6-二甲基-3-吡啶基)吡啶

分析:	C	H	N
计算值	61.20	4.60	7.51
实测值	61.52	4.52	7.87