



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 116478050 B

(45) 授权公告日 2023. 11. 28

(21) 申请号 202310412212.X

A61K 31/223 (2006.01)

(22) 申请日 2023.04.18

A61K 31/265 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/22 (2006.01)

申请公布号 CN 116478050 A

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.07.25

A61P 29/00 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

(56) 对比文件

202210408886.8 2022.04.19 CN

CN 106661061 A, 2017.05.10

(73) 专利权人 石家庄迪斯凯威医药科技有限公司

WO 2014065577 A1, 2014.05.01

CN 1089935 A, 1994.07.27

地址 050000 河北省石家庄市黄河大道136号
号科技中心2号楼8层7-1号

CN 111635309 A, 2020.09.08

US 5434292 A, 1995.07.18

SHUNJI NARUTO等.Structural

(72) 发明人 孟月垒 王路 高亮

Determination of Rat Urinary Metabolites of Sodium 2-[4-(2-Oxocyclopentylmethyl)phenyl]propionate Dihydrate (Loxoprofen Sodium), a New Anti-inflammatory Agent.CHEM. PHARM. BULL..1984,第32卷(第1期),258-267.

(51) Int. Cl.

C07C 219/10 (2006.01)

C07C 217/08 (2006.01)

C07C 323/58 (2006.01)

C07C 219/16 (2006.01)

C07C 229/12 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

审查员 高原

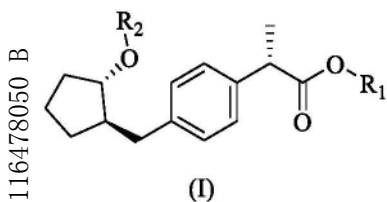
权利要求书2页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称

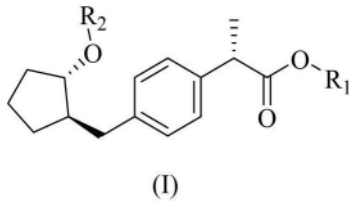
一种手性芳基丙酸衍生物及其药物组合物和用途

(57) 摘要

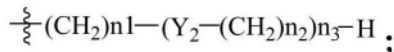
本发明公开了一种手性芳基丙酸衍生物及其药物组合物和用途,所述手性芳基丙酸衍生物如式(I)所示,其中各基团的定义详见说明书;所述的手性芳基丙酸衍生物具有解热镇痛抗炎作用;本发明化合物具有高活性且可局部给药,预期降低给药剂量、降低不良反应。



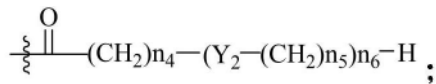
1. 一种如 (I) 所示的手性芳基丙酸衍生物、或其药学上可接受盐:



式 (I) 中, R_1 为选自被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 & A^- \\ + & \diagup \\ \text{N} & -R_4 \\ & \diagdown \\ & R_5 \end{matrix}$ 取代的



R_2 为 H、或选自被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 & A^- \\ + & \diagup \\ \text{N} & -R_4 \\ & \diagdown \\ & R_5 \end{matrix}$ 取代或未取代的



Y_2 为 O、或 N (R_6)、或 S;

n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 和 n_6 各自独立地为 0、1、2、3、4; R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为 H、C1-C20 烷基、或 C1-C20 烷基羰基, 或 R_3 和 R_4 共同与相连的氮原子成环;

R_6 为 H、或 C1-C20 烷基;

A 代表可被接受的无机或有机负离子。

2. 如权利要求 1 所述的手性芳基丙酸衍生物、或其药学上可接受盐, 其中, R_2 为氢, R_1 为

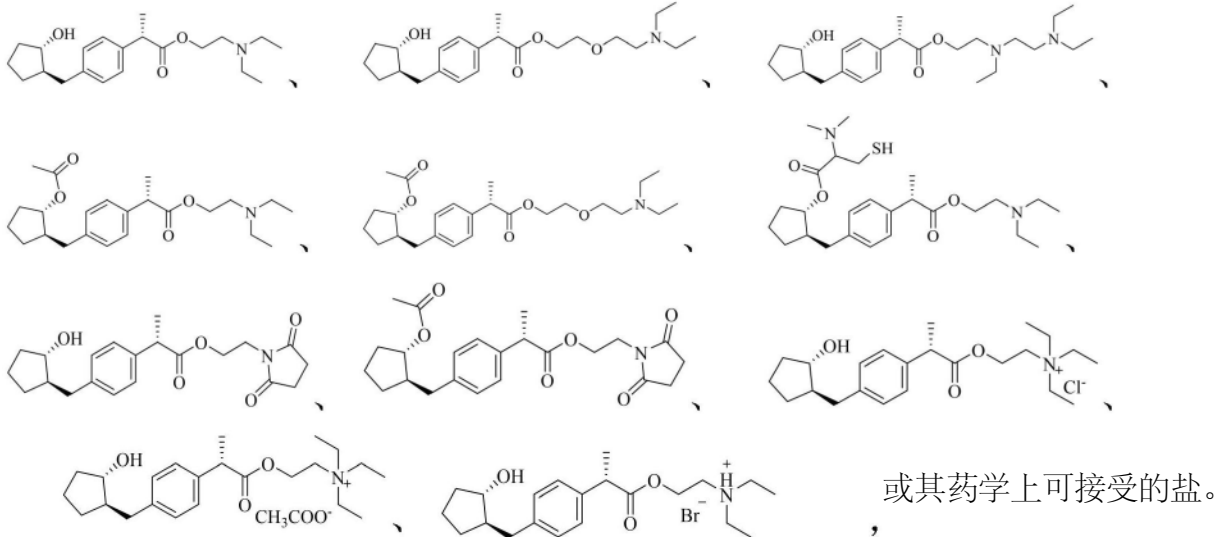
被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 & A^- \\ + & \diagup \\ \text{N} & -R_4 \\ & \diagdown \\ & R_5 \end{matrix}$ 取代 $\begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \end{matrix} (\text{CH}_2)_{n_1} - (\text{Y}_2 - (\text{CH}_2)_{n_2})_{n_3} - \text{H}$ 。

3. 如权利要求 2 所述的手性芳基丙酸衍生物、或其药学上可接受盐, 其中, R_2 为氢, R_1 为

被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 & A^- \\ + & \diagup \\ \text{N} & -R_4 \\ & \diagdown \\ & R_5 \end{matrix}$ 取代 $\begin{matrix} \text{---} \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \end{matrix} (\text{CH}_2)_{n_1} - (\text{Y}_2 - (\text{CH}_2)_{n_2})_{n_3} - \text{H}$, 其中, n_1 、 n_2 和 n_3 各自独立地为 0、1、2、3、4。

4. 如权利要求 1 中任一项所述的手性芳基丙酸衍生物、或其药学上可接受盐, 其中, R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、或 C1-C4 的烷基。

5. 如权利要求 1 所述的手性芳基丙酸衍生物, 选自下列化合物:



6. 如权利要求1至5所述的手性芳基丙酸衍生物,其中所述的药学上可接受盐为其与阴离子成盐,所述的阴离子为氟离子、氯离子、溴离子、碘离子、醋酸根离子、苯甲酸根离子、柠檬酸根离子、酒石酸根离子、草酸根离子、苹果酸根离子、抗坏血酸根离子、富马酸根离子。

7. 包含如权利要求1~6中任一项所述的手性芳基丙酸衍生物、或其药学上可接受盐的药物组合物。

8. 权利要求1~6中任一项所述的手性芳基丙酸衍生物、或其药学上可接受盐,或者权利要求7所述的药物组合物在制备解热、镇痛、抗炎药物中的应用。

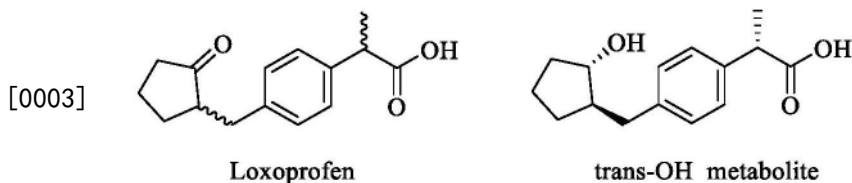
一种手性芳基丙酸衍生物及其药物组合物和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及但不限于药物化学技术领域,尤指一种手性芳基丙酸衍生物及其药物组合物和用途。

背景技术

[0002] 洛索洛芬钠(Loxoprofen Sodium),化学名:2-[4-(2-氧代环戊烷-1-基甲基)苯基]丙酸钠,是第一个丙酸类前体型非甾体抗炎药(NSAIDs),由日本三共株式会社研发,1986年7月洛索洛芬钠片在日本上市,商品名:Loxonin,于1999年在我国上市,原研中文的商标名为“乐松”。上市药物的剂型分别为片剂、胶囊、细粒、贴剂、凝胶剂,在上市的各种剂型的药物中,选择的API的形式选择的是洛索洛芬钠二水合物。



[0004] 洛索洛芬是一个前体药物,其活性较弱,口服后需经肝脏代谢,将其转化成活性成分后发挥其治疗作用,洛索洛芬被认为在局部给药后,通过皮肤和皮下肌肉组织中的羰基还原酶代谢。洛索洛芬有2个手性中心,4个手性异构体,目前洛索洛芬钠是以外消旋体的形式上市。而对于洛索洛芬四种异构体的药效区别,没有文献报道。洛索洛芬口服给药后,迅速被吸收,洛索洛芬及其代谢产物的血浆浓度在30~50分钟后达到峰值,血浆蛋白结合率分别为97%和93%;单次局部给药1%的洛索洛芬(100mg),剂量的10%在12小时内转移到体内。

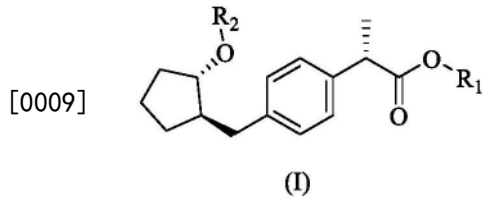
[0005] 洛索洛芬经代谢后羰基还原为羟基,此时结构中 will 包含3个手性中心,将具有8个异构体,反式-OH活性代谢物(trans-OH metabolite)是其中一个代谢产物。对于其含有3个手性中心的体内活性代谢物,所对应的非对应异构体的具体的药效区别,也没有文献报道。

[0006] 我们对其几个异构体进行了详细的研究,并在此基础上通过结构修饰开发出一种高效、速效的非甾体抗炎药衍生物。

发明内容

[0007] 本发明人开发了一种手性芳基丙酸衍生物,该化合物具有解热、镇痛、抗炎作用;本发明化合物具有更好的抗类风湿性关节炎的作用,预期可以降低给药剂量、降低不良反应,此外,意外地发现其在关节部位分布较高,进一步的研究表明在皮肤外用时具有更好的关节液分布和更好的治疗效果,可作为一种局部给药的甾体抗炎药使用。

[0008] 本发明一方面提供一种如(I)所示的手性芳基丙酸衍生物、互变异构体、溶剂化物、或其药学上可接受盐:



[0010] 式(I)中, R_1 为H、或选自被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N^{\oplus}-R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix}$ 取代或未取代的 $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_{n_2}-\text{H}$;

[0011] R_2 为H、或选自被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N^{\oplus}-R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix}$ 取代或未取代的 $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix}\overset{\text{O}}{\parallel}(\text{CH}_2)_{n_4}-\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_{n_5}-\text{H}$;

[0012] 且 R_1 为氢时, R_2 不为氢;

[0013] Y_2 为O、或N(R_6)、或S;

[0014] n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 和 n_6 各自独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10;

[0015] R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为H、C1-C20烃基、或C1-C20烷基羰基,或 R_3 和 R_4 共同与相连的氮原子成环;

[0016] R_6 为H、或C1-C20烃基;

[0017] A⁻代表可被接受的无机或有机负离子。

[0018] 在本申请的实施方案中,所述烃基包含烷烃基、烯烃基或炔烃基,也包含杂环基、芳基或杂芳基。

[0019] 在本申请的实施方案中,所述烃基包括直链、支链或环状烃基。

[0020] 在本申请的实施方案中,所述C1-C20烃基是指含有1至20个碳原子的饱和或不饱和的脂烃基,包含C1-C20烷烃基、C2-C20烯烃基、C2-C20炔烃基。例如包括但不限于:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙烯基、乙炔基、丙烯基、丙炔基、烯丙基、2-甲基-2-丁烯基、2-丁烯基(-CH₂-CH=CH-CH₃)、3-丁烯基(-CH₂-CH₂-CH=CH₂)、4-戊烯基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH₂)、2-甲基-2-戊烯基(-CH₂-C(CH₃)=CH-CH₂-CH₃)、5-己烯基(-CH₂CH₂CH₂CH=CH₂)。

[0021] 在本申请的实施方案中,所述的烃基包含C2-C20的杂环基,杂环基是指该杂环至少包括一个或多个选自下列原子:氧、氮和硫;包括但不限于:环氧乙烷基、吡丙啶基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁基、1,3-二硫杂环丁基、吡咯烷基、二氢-1H-吡咯基、二氢咪唑基、四氢咪唑基、二氢噻吩基、四氢噻吩基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、异喹啉基、四氢异喹啉基、吗啉基、硫吗啉基、1,1-二氧化-硫吗啉基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、六氢噻喃基、六氢嘧啶基、氧杂氮杂环己烷基、噻吩烷基、噻唑烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、四氢噻喃基、噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,1-二氧化异噻唑烷酮基、噁唑烷酮基等。

[0022] 在本申请的实施方案中,所述烃基包含芳基,所述芳基包括但不限于:苯、萘、蒽、或联苯等。

[0023] 在本申请的实施方案中,所述烃基包含杂芳基,包括但不限于:嘧啶、呋喃、噻唑、噻吩、吡啶、吡咯、咪唑。

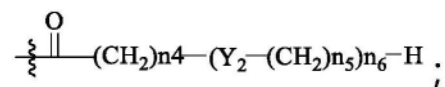
[0024] 在本申请的实施方案中,所述的药学上可接受盐是指根据本发明使用的手性芳基丙酸衍生物的任何形式,其中它呈现离子形式或是带电荷的,并且与反离子(阴离子或阳离子)偶联或者处于溶液中;

[0025] 在本申请的实施方案中,所述的药学上可接受盐包括本发明中手性芳基丙酸衍生物与阴离子成盐,所述的阴离子包括但不限于:氟离子、氯离子、溴离子、碘离子、醋酸根离子、苯甲酸根离子、柠檬酸根离子、酒石酸根离子、草酸根离子、苹果酸根离子、抗坏血酸根离子、富马酸根离子等;

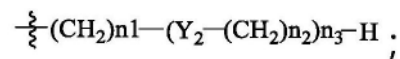
[0026] 在本申请的实施方案中,所述的药学上可接受盐包括本发明中手性芳基丙酸衍生物成内盐,所述的内盐是指当分子中既含有羧基又含有胺基时,分子内成盐,同一分子既带正电荷又带负电荷;

[0027] 在本申请的实施方案中,所述的药学上可接受盐包括本发明中手性芳基丙酸衍生物分子间成盐,所述的分子间成盐是指当手性芳基丙酸衍生物分子中既含有羧基又含有胺基时,不同分子之间成盐。

[0028] 在一些实施方案中, R_1 为氢, R_2 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N^+ - R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的

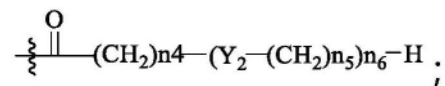


[0029] 在一些实施方案中, R_2 为氢, R_1 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N^+ - R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的

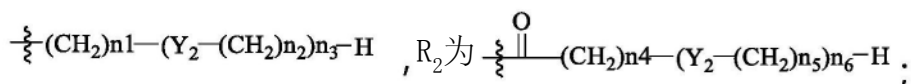


[0030] 在一些实施方案中, R_1 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N^+ - R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的

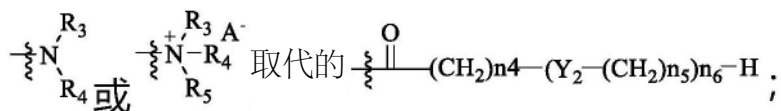
$-\frac{1}{2} (CH_2)_{n1} - (Y_2 - (CH_2)_{n2})_{n3} - H$, R_2 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N^+ - R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的



[0031] 在一些实施方案中, R_1 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ -\frac{1}{2}N^+ - R_4 \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的



[0032] 在一些实施方案中, R_1 为 $-\xi(\text{CH}_2)_{n1}-(\text{Y}_2-(\text{CH}_2)_{n2})_{n3}-\text{H}$, R_2 为被一个或者多个



[0033] 在一些实施方案中, R_1 或 R_2 不为氢时, 其取代基 $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \xi \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{R}_3 \text{ A}^- \\ \diagup \\ \xi \text{N}^+ \\ \diagdown \\ \text{R}_5 \end{array}$ 可以取代末端碳

上的氢, 也可以取代非末端碳上的氢。

[0034] 在一些实施方案中, R_3 和 R_4 均为 H;

[0035] 在一些实施方案中, R_3 和 R_4 均为 C1-C20 烃基或 C1-C20 烷基羰基; 优选地, R_3 和 R_4 均为 C1-C6 烃基或 C1-C6 烷基羰基; 更优地, R_3 和 R_4 均为 C1-C6 烷基;

[0036] 在一些实施方案中, R_3 为 H, R_4 为 C1-C20 烃基或 C1-C20 烷基羰基; 优选地, R_4 均 C1-C6 烃基; 更优地, R_4 为 C1-C6 烷基;

[0037] 在一些实施方案中, R_4 为 H, R_3 为 C1-C20 烃基或 C1-C20 烷基羰基; 优选地, R_3 均 C1-C6 烃基; 更优地, R_3 为 C1-C6 烷基;

[0038] 在一些实施方案中, R_3 和 R_4 共同与相连的氮原子成环, 其中, 氮原子与 R_3 和/或 R_4 可以以普通的碳氮键连接, 也可以以酰胺键连接; R_3 和 R_4 共同与相连的氮原子组成的环可以是四元环、五元环、六元环、七元环。

[0039] 在一些实施方案中, R_3 、 R_4 和 R_5 均为 H;

[0040] 在一些实施方案中, R_3 和 R_4 均为 C1-C20 烃基或 C1-C20 烷基羰基, R_5 为 H; 优选地, R_3 和 R_4 均为 C1-C6 烃基或 C1-C6 烷基羰基, R_5 为 H; 更优地, R_3 和 R_4 均为 C1-C6 烷基, R_5 为 H;

[0041] 在一些实施方案中, R_3 、 R_4 和 R_5 均为 C1-C20 烃基或 C1-C20 烷基羰基; 优选地, R_3 、 R_4 和 R_5 均为 C1-C6 烃基; 更优地, R_3 、 R_4 和 R_5 均为 C1-C6 烷基;

[0042] 在一些实施方案中, R_3 和 R_4 共同与相连的氮原子成环, R_5 均为 H 或 C1-C20 烃基, 其中, 氮原子与 R_3 和/或 R_4 可以以普通的碳氮键连接, 也可以以酰胺键连接; R_3 和 R_4 共同与相连的氮原子组成的环可以是四元环、五元环、六元环、七元环。

[0043] 在一些实施方案中, Y_2 均为 O、或 $\text{N}(\text{R}_6)$ 、或 S;

[0044] 在一些实施方案中, Y_2 为或 $\text{N}(\text{R}_6)$ 、或 S。

[0045] 在一些实施方案中, Y_2 为或 $\text{N}(\text{R}_6)$ 、或 O。

[0046] 在一些实施方案中, Y_2 为 O、或 $\text{N}(\text{R}_6)$ 、或 S。

[0047] 在一些实施方案中, R_6 为 H;

[0048] 在一些实施方案中, R_6 为 C1-C20 烃基; 优选地, R_6 为 C1-C6 烃基; 更优地, R_6 为 C1-C6 烷基。

[0049] 在一些实施方案中, n_1 、 n_2 和 n_3 各自独立地为 0、或 1、或 2、或 3、或 4、或 5、或 6、或 7、或 8、或 9、或 10, 优选地, n_1 、 n_2 和 n_3 各自独立地为 0、或 1、或 2、或 3、或 4;

[0050] 在一些实施方案中, n_1 、 n_2 和 n_3 均为 0。

[0051] 在一些实施方案中, n_4 、 n_5 和 n_6 各自独立地为0、或1、或2、或3、或4、或5、或6、或7、或8、或9、或10, 优选地, n_1 、 n_2 和 n_3 各自独立地为0、或1、或2、或3、或4;

[0052] 在一些实施方案中, n_4 、 n_5 和 n_6 均为0。

[0053] 在一些实施方案中, A^- 选自卤离子、高卤酸根、硝酸根、硫酸根、硫氢酸根、亚硫酸根、磷酸根、磷酸氢根、C1-C8烷基酸根、C1-C8烷基磺酸根、C1-C8烷基硫酸根、C1-C8芳基磺酸根;

[0054] 在一些更具体的实施方案中, A^- 优选自硫酸根、磷酸根、乙酸根、丙酸根、氯离子、溴离子。

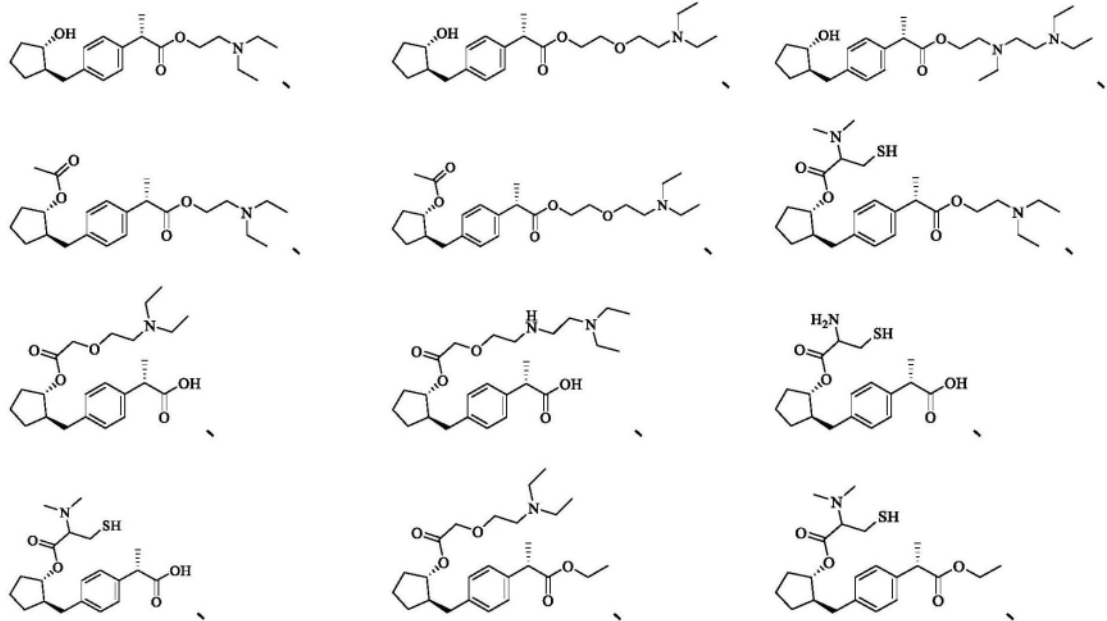
[0055] 在一些实施方案中, 当 R_1 为氢, R_2 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N^+ \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \\ (CH_2)_{n_4}-(Y_2-(CH_2)_{n_5})_{n_6}-H \end{matrix}$ 时, 在合适的条件下, 本发明中手性芳基丙酸衍生物可以成内盐或分子间成盐;

[0056] 在一些实施方案中, 当 R_1 为氢, R_2 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N^+ \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \\ (CH_2)_{n_4}-(Y_2-(CH_2)_{n_5})_{n_6}-H \end{matrix}$ 时, 在合适的条件下, 本发明中手性芳基丙酸衍生物可以与其它阴离子成盐, 所述的阴离子如前所述。

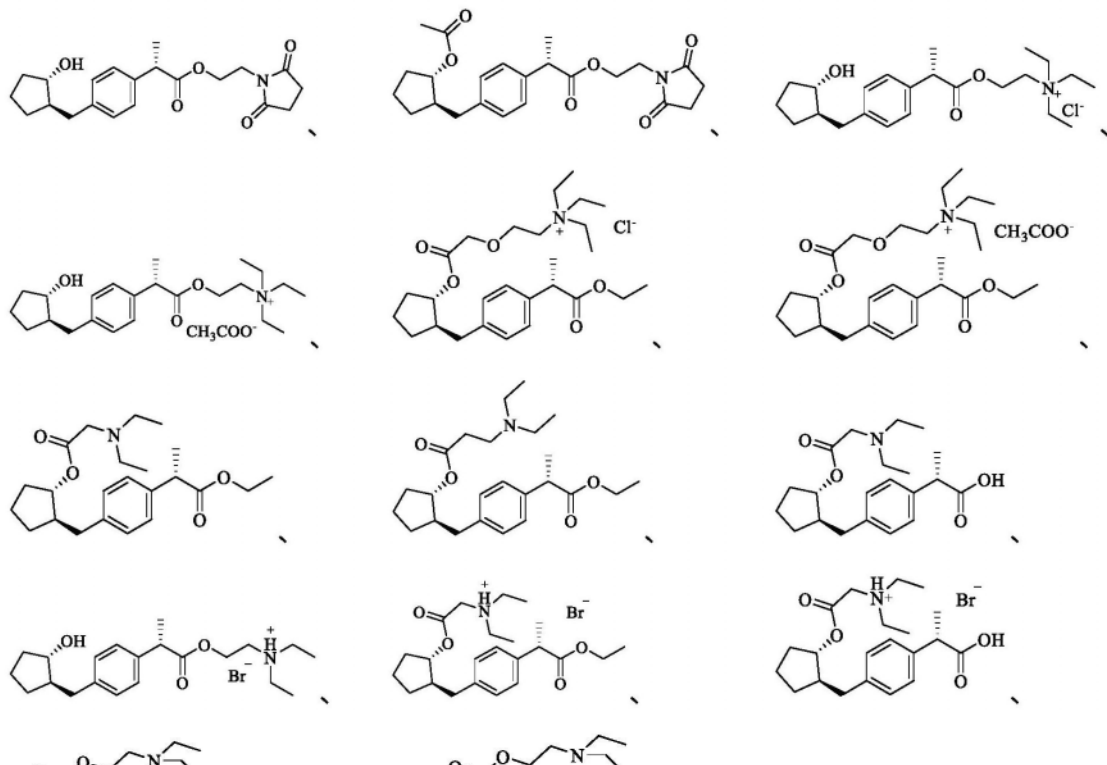
[0057] 在一些实施方案中, R_2 为氢, R_1 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N^+ \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的 $\begin{matrix} \text{---} \\ (CH_2)_{n_1}-(Y_2-(CH_2)_{n_2})_{n_3}-H \end{matrix}$ 时, 在合适的条件下, 本发明中手性芳基丙酸衍生物可以与其它阴离子成盐, 所述的阴离子如前所述;

[0058] 在一些实施方案中, R_1 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N^+ \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的 $\begin{matrix} \text{---} \\ (CH_2)_{n_1}-(Y_2-(CH_2)_{n_2})_{n_3}-H \end{matrix}$, R_2 为被一个或者多个 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 或 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ \text{---}N^+ \\ | \\ R_5 \end{matrix} A^-$ 取代的 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \\ (CH_2)_{n_4}-(Y_2-(CH_2)_{n_5})_{n_6}-H \end{matrix}$ 时, 在合适的条件下, 本发明中手性芳基丙酸衍生物可以与其它阴离子成盐, 所述的阴离子如前所述。

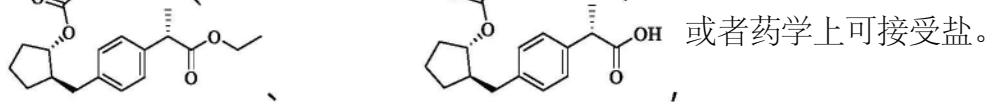
[0059] 在一些实施方案中, 本发明提供的上述手性芳基丙酸衍生物, 选自下列化合物:



[0060]



[0061]



[0062] 另一方面,本发明提供了包含上述手性芳基丙酸衍生物、互变异构体、溶剂化物或其药学上可接受盐的药物组合物。

[0063] 本发明公开了一种药物组合物,其以本发明所述的化合物、互变异构体、溶剂化物或其药学上可接受盐为活性成分或主要活性成分,辅以药学上可接受的载体组成。

[0064] 本发明所述手性芳基丙酸衍生物可以被配制为药用组合物,按照多种合适选择的给予方式给患者用药,这些途径包括胃肠外局部给药方式,如制成皮肤外用制剂、眼用制

剂、吸入制剂等。

[0065] 在本发明的一些实例中,将本发明手性芳基丙酸衍生物及乳糖进行混合并进行粉碎,由此制成吸入剂。

[0066] 在本发明的一些实例中,将本发明手性芳基丙酸衍生物及适量表面活性剂和渗透压调节剂共同溶解后,制成吸入用溶液剂。

[0067] 在本发明的一些实例中,将本发明手性芳基丙酸衍生物及适量表面活性剂等共同制成皮肤外用制剂。

[0068] 在本发明的一些实例中,将本发明手性芳基丙酸衍生物及适宜辅料等共同制成眼用制剂。

[0069] 第三方面,本发明的化合物胃肠内/外给药时生物利用度较高,且快速转化为活性成分,由其在在皮肤给药或口服给时效果较优。

[0070] 本发明化合物具有更好的抗类风湿性关节炎的作用。本发明化合物对INF- α 诱导的人类类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞(HFSL-RA)的增殖具有显著有抑制作用,且显著抑制炎症细胞因子的表达,表现出更高的活性,预期在可以降低给药剂量、降低不良反应。

[0071] 此外,意外地发现本发明化合物在口服给药后在关节部位分布较高,进一步的研究表明在皮肤外用时具有更好的关节液分布和更好的治疗效果,可作为一种局部给药的甾体抗炎药使用。

[0072] 第四方面,本发明提供了上述手性芳基丙酸衍生物、互变异构体、及其药学上可接受的盐作为非甾体抗炎药物的应用,主要适用于关节炎、类风湿性关节炎、腰痛、肩周炎、颈肩腕综合征等病状的抗炎镇痛,以及术后的消炎镇痛和急性呼吸道炎症的解热镇痛等。

附图说明

[0073] 图1表示的是对照1、对照2以及本发明化合物DSC4813和DSC4821在关节部位的分布对比情况。

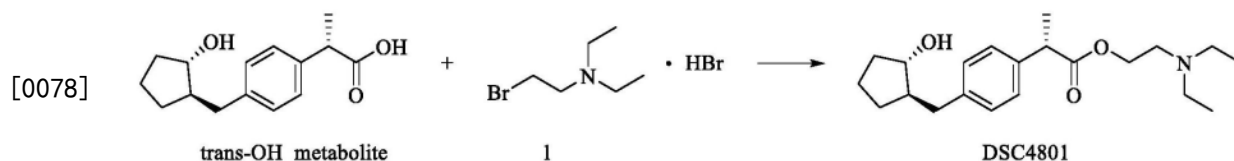
具体实施方式

[0074] 以下实施例可以使本领域技术人员更全面地理解本发明,但不以任何方式限制本发明,所有化合物的结构均经MS或 ^1H NMR确定。

[0075] 实施例1:trans-OH metabolite的合成

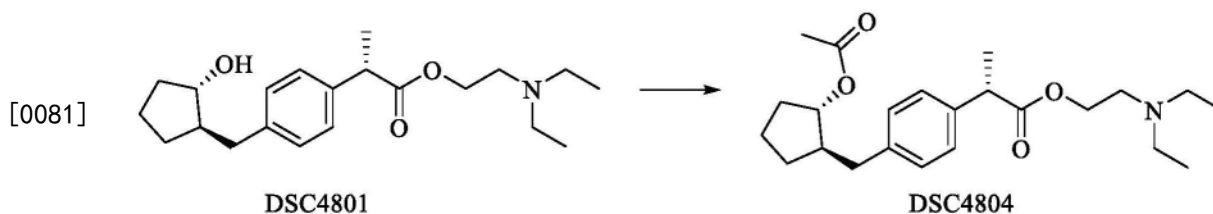
[0076] 参照文献(Mandai,T.and T.Yamakawa(2000). "An Efficient Synthesis of (2S)-2-[4-((1R,2S)-2-Hydroxycyclopentylmethyl)phenyl]propionic Acid." Synlett 2000(06):0862-0864.)合成化合物trans-OH metabolite, mp 87-88°C, $[\text{M}-\text{H}]^- = 247.16$ 。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 1.20-1.32 (m, 1H), 1.41-1.82 (m, 7H), 1.88-2.06 (m, 2H), 2.46 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 3.69 (q, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 4H)。

[0077] 实施例2:DSC4801的合成



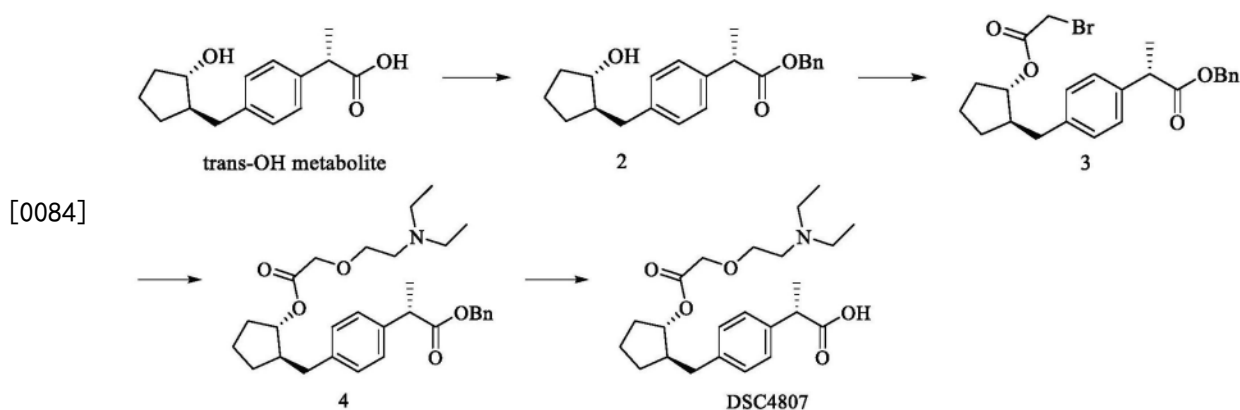
[0079] 将0.8g化合物trans-OH metabolite加入至10mL的N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中,体系降温至0℃,加入1.01g化合物1(2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴酸盐)和0.85g碳酸钠,体系搅拌18小时。加水析出固体,过滤,固体加入20mL二氯甲烷,加水分液,有机相浓缩至干,过硅胶柱纯化得到0.72g化合物DSC4801,收率64%, $[M+H]^+ = 348.33$, 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.95 (t, 6H), 1.19-1.30 (m, 1H), 1.41-1.71 (m, 6H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.94-2.14 (m, 2H), 2.44 (dd, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.78 (m, 3H), 3.74 (q, 1H), 3.86-4.05 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 7.11-7.21 (m, 4H)。

[0080] 实施例3:DSC4804的合成



[0082] 反应瓶中加入0.45g化合物DSC4801,0.15g吡啶和10mL乙腈,将反应混合物加热至35℃,于35~40℃加乙酸酐0.2g,后于50℃反应4小时,体系浓缩至干,降至室温,加入15mL二氯甲烷和15mL水,分液,有机相浓缩至干过硅胶柱纯化得到0.39g化合物DSC4804,收率77%; $[M+H]^+ = 390.19$, 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.08 (t, 6H), 1.17-1.30 (m, 1H), 1.45-1.86 (m, 7H), 1.94-2.11 (m, 5H), 2.49 (dd, 1H), 2.53 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 3.76 (q, 1H), 3.81-3.98 (m, 1H), 4.3 (t, 2H), 7.07-7.20 (m, 4H)。

[0083] 实施例4:DSC4807的合成



[0085] 化合物2的合成

[0086] 将1.0g化合物trans-OH metabolite加入至10mL的N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中,体系降温至0℃,加入0.83g苄溴和0.55g碳酸钠,体系搅拌3小时。加水析出固体,过滤,固体加入20mL二氯甲烷,加水分液,有机相浓缩至干,过硅胶柱纯化得到1.12g化合物2,收率82%; $[M+H]^+ = 339.10$;

[0087] 化合物3的合成

[0088] 反应瓶中加入1.0g化合物2,0.3g吡啶和20mL无水二氯甲烷,将反应混合物降温至0℃,加入0.66g溴乙酰溴,体系室温下反应12小时,加水分液,有机相浓缩至干过硅胶柱纯化得到1.06g化合物3,收率78%; $[M+H]^+ = 459.21$;

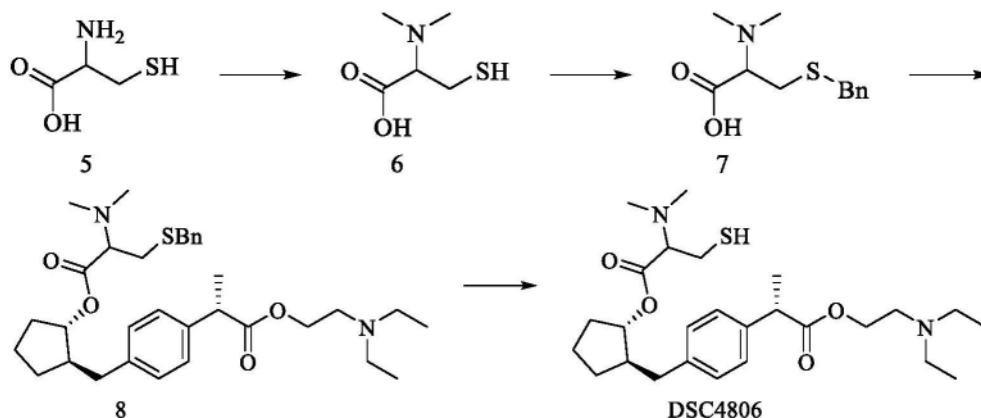
[0089] 化合物4的合成

[0090] 反应瓶中加入0.2g化合物二乙胺基乙醇和15mL无水四氢呋喃,体系降温至0℃,加入0.05g的氢化钠(60%),体系搅拌30分钟。加入0.71g化合物3,将反应混合物加热至35℃反应4小时,体系浓缩至干,降至室温,加入15mL二氯甲烷和15mL水,分液,有机相浓缩至干过硅胶柱纯化得到0.63g化合物4,收率75%; $[M+H]^+ = 496.34$;

[0091] 化合物DSC4807的合成

[0092] 于0.5g化合物4中加入1.19克10%的钯炭,体系加入10mL甲醇,接入氢气球,体系加热至30℃反应8小时。体系过滤,滤液浓缩至干,过硅胶柱纯化得到0.36g化合物DSC4807,收率88%; $[M-H]^- = 404.29$ 。

[0093] 实施例5:DSC4806的合成



[0094]

[0095] 化合物6的合成

[0096] 参照文献("Characterization of N,N-dimethyl amino acids by electrospray ionization-tandem mass spectrometry." J. Mass Spectrom. 2015, 50, 771-781)中的方法合成化合物6。

[0097] 化合物7的合成

[0098] 反应瓶中加入1.2g化合物6和30mL的乙醇,体系中加入2N的氢氧化钠溶液10mL,剧烈搅拌下加入1.51g苄基溴。体系室温下反应2小时后,加入浓盐酸调节PH到中性,固体析出,过滤,滤饼依次用水和乙醇洗涤,体系干燥后得到1.48g化合物7,收率77%, $[M-H]^- = 238.25$ 。

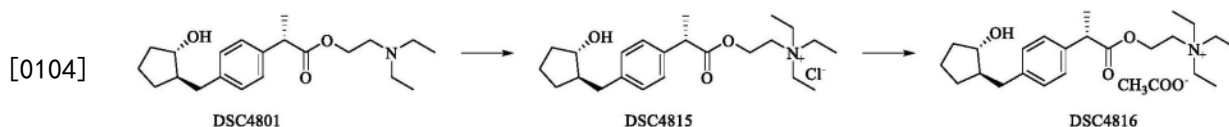
[0099] 化合物8的合成

[0100] 反应瓶中加入1.2g化合物7和15mL的二氯甲烷,体系中加入1g二氯亚砷,室温下反应3小时,体系浓缩至干,再次加入30mL二氯甲烷,浓缩至干。体系加入15mL二氯甲烷和1mL三乙胺,加入1.74克化合物DSC4801,体系加热至40度反应5小时,浓缩至干,过硅胶柱纯化得到1.83g化合物8,收率64%, $[M+H]^+ = 569.33$;

[0101] 化合物DSC4806的合成

[0102] 于0.6g化合物8中加入0.25克5%的钯炭,体系加入10mL甲醇,接入氢气球,体系加热至30℃反应8小时。体系过滤,滤液浓缩至干,过硅胶柱纯化得到0.43g化合物DSC4806,收率85%; $[M+H]^+ = 479.29$ 。

[0103] 实施例6:DSC4815和DSC4816的合成



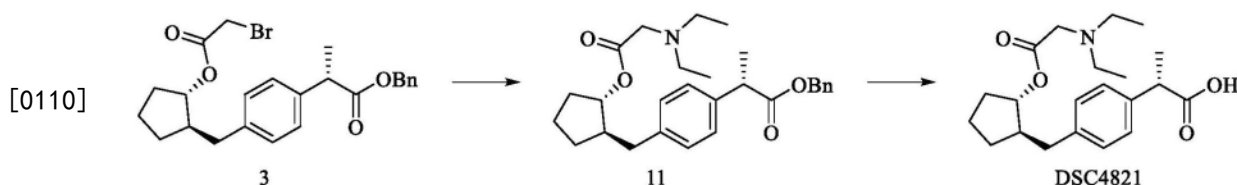
[0105] 化合物DSC4815的合成

[0106] 氮气保护下,室温下,向反应瓶中依次加入20mL四氢呋喃、2.6g化合物DSC4801,缓慢加入0.54g氯乙烷的四氢呋喃溶液8mL,加入完毕,加热至回流,反应30分钟。反应完毕,降温至0~10℃,过滤,干燥,得粗品,经甲醇/丙酮混合溶剂重结晶,得1.33g化合物DSC4815,收率43%, $[M+H]^+ = 376.03$;

[0107] 化合物DSC4816的合成

[0108] 向反应瓶中加入1g化合物DSC4815和5mL无水乙醇,在50℃下加热,加入0.45g醋酸银,反应混合物搅拌反应3h,热过滤,滤液冷却至10℃左右,加入13mL甲基叔丁基醚,析晶,得到0.39g化合物DSC4816,收率37%, $[M+H]^+ = 376.03$, $[M-H]^- = 59.01$ 。

[0109] 实施例7:DSC4821的合成



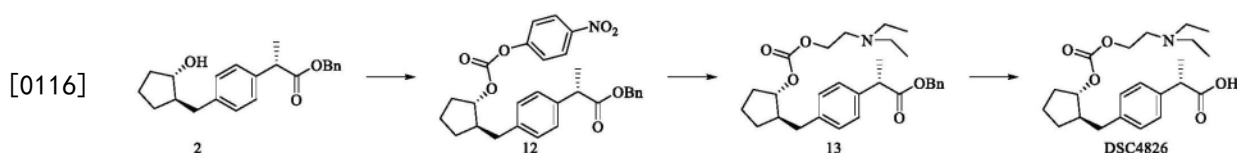
[0111] 化合物11的合成

[0112] 反应瓶中加入0.18g化合物二乙胺盐酸盐、加入0.5g化合物3和15mL无水四氢呋喃,体系降温至0℃,加入0.7mL三乙胺,将反应混合物加热至35℃反应4小时,体系浓缩至干,降至室温,加入15mL二氯甲烷和15mL水,分液,有机相浓缩至干,过硅胶柱纯化得到0.34g化合物11,收率69%; $[M+H]^+ = 452.34$;

[0113] 化合物DSC4821的合成

[0114] 于0.3g化合物11中加入50mg的钯炭(10%),体系加入10mL甲醇,接入氢气球,体系加热至30℃反应8小时。体系过滤,滤液浓缩至干,过硅胶柱纯化得到0.2g化合物DSC4821,收率84%; $[M-H]^- = 360.29$, 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ :0.99(t,6H),1.22-1.30(m,1H),1.37-1.66(m,3H),1.45(d,3H),1.70-1.79(m,1H),1.83-2.02(m,2H),2.43-2.66(m,6H),2.75(dd,1H),3.15(s,2H),3.65(q,1H),3.76-3.88(m,1H),7.08-7.27(m,4H)。

[0115] 实施例8:DSC4826的合成



[0117] 化合物12的合成

[0118] 反应瓶中加入0.7g化合物2、1.25g对硝基苯基氯甲酸酯、1mL的三乙胺和10mL四氢呋喃。体系在室温下反应1小时。体系浓缩至干,加入乙酸乙酯和水萃取,有机相浓缩至干过硅胶柱纯化得到0.8g化合物12,收率77%, $[M+H]^+ = 504.21$;

[0119] 化合物13的合成

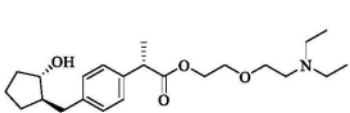
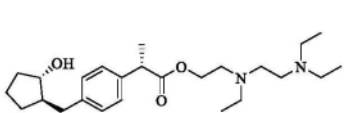
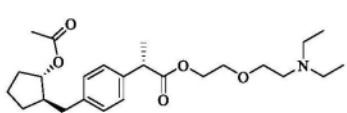
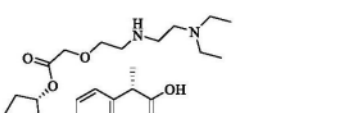
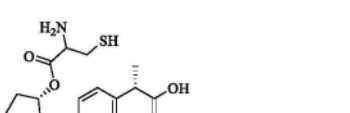
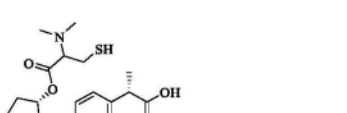
[0120] 反应瓶中加入0.13g化合物二乙胺基乙醇和15mL无水四氢呋喃,体系降温至0℃,

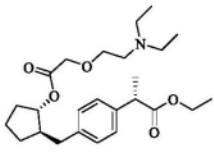
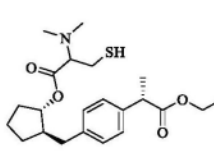
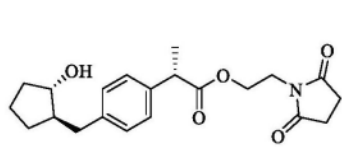
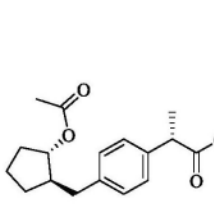
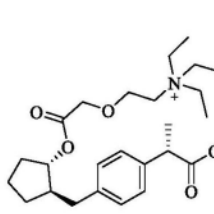
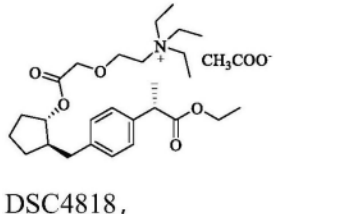
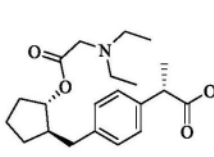
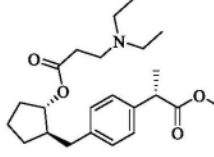
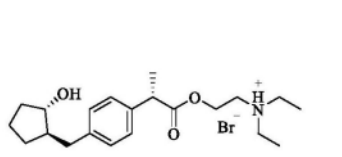
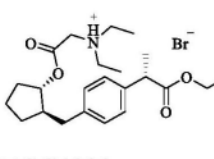
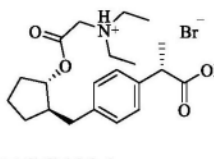
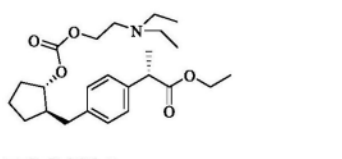
加入65mg的氢化钠(60%),体系搅拌30分钟。加入0.55g化合物12,将反应混合物加热至35℃反应4小时,体系浓缩至干,降至室温,加入15mL二氯甲烷和15mL水,分液,有机相浓缩至干过硅胶柱纯化得到0.37g化合物13,收率71%; $[M+H]^+=482.39$;

[0121] 化合物DSC4826的合成

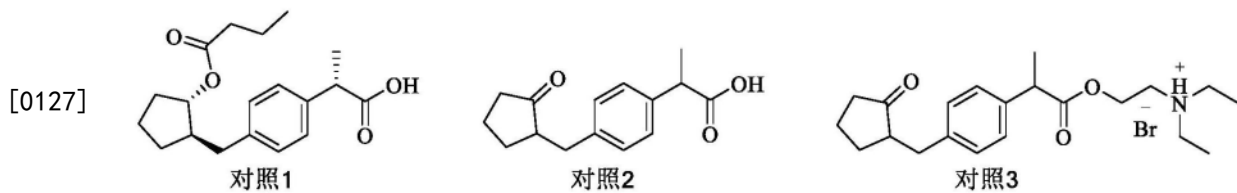
[0122] 参考化合物DSC4821的合成方法,以化合物13为物料合成得到0.18g化合物DSC4826,收率84%, $[M-H]^-=390.33$, 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 1.01 (t, 6H), 1.22-1.30 (m, 1H), 1.38-1.82 (m, 7H), 1.91-2.06 (m, 2H), 2.46 (dd, 1H), 2.51-2.55 (m, 4H), 2.75-2.88 (m, 3H), 3.71 (q, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 4.23-4.25 (t, 2H), 7.05-7.20 (m, 4H)。

[0123] 按照与上述实施例同样的方法,使用市售化合物或由市售化合物适当合成的中间体化合物,合成了下列实施例化合物。

	 <p>DSC4802 $[M+H]^+=392.02$</p>	 <p>DSC4803 $[M+H]^+=419.51$</p>	 <p>DSC4805 $[M+H]^+=434.38$</p>
[0124]	 <p>DSC4808 $[M-H]^-=447.17$、</p>	 <p>DSC4809 $[M-H]^-=350.48$、</p>	 <p>DSC4810 $[M-H]^-=378.33$、</p>

	 DSC4811 $[M+H]^+ = 434.32$	 DSC4812 $[M+H]^+ = 408.22$	 DSC4813 , $[M+H]^+ = 374.33$
[0125]	 DSC4814 , $[M+H]^+ = 416.54$	 DSC4817 , $[M+H]^+ = 462.12$	 DSC4818 , $[M+H]^+ = 462.12$, $[M-H]^- = 59.01$
	 DSC4819 , $[M+H]^+ = 390.36$	 DSC4820 , $[M+H]^+ = 404.38$	 DSC4822 , $[M+H]^+ = 348.35$
	 DSC4823 , $[M+H]^+ = 390.36$	 DSC4824 , $[M+H]^+ = 362.33$	 DSC4825 , $[M+H]^+ = 420.39$

[0126] 对比例的合成



[0128] 对照1的合成参考实施例化合物的合成方法得到, $[M+H]^+ = 317.37$, 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 0.78 (t, 3H), 1.06-1.29 (m, 3H), 1.38-1.76 (m, 7H), 1.81-2.02 (m, 2H), 2.11 (t, 2H), 2.47 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.63 (q, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 4H)。

[0129] 对照2为市场采购得到。

[0130] 对照3的合成参考本专利实施例及专利CN 103705496B中合成方法的合成。

[0131] 实施例9: 对HFLS-RA细胞增殖活性的影响

[0132] 分组与样品浓度:实验分为空白对照组(共2组,分组1和组2,组1用于0h时CCK-8检测,组2用于72h时CCK-8检测;2组均不含供试品和TNF- α)、TNF- α 组(只加入TNF- α 不加入供试品,TNF- α 终浓度为10ng/mL)、供试品组(供试品为DSC4801~DSC4826及对照1~对照3,对照1~对照3的结构见对比例合成部分,细胞孵育的各供试品和TNF- α 终浓度均分别为100 μ g/mL和10ng/mL)及阳性对照组(细胞孵育的甲氨蝶呤和TNF- α 终浓度分别为1 μ g/mL和10ng/mL)。

[0133] 共孵育:取对数生长期的HFLS-RA细胞,按 3×10^4 细胞/ml的密度接种于96孔培养板中,每孔接种体积为100 μ L,接种后于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱中培养24小时(细胞贴壁汇合度达25%左右),根据分组与样品终浓度分别加入适量的各样品溶液,每组设3个复孔。加样前(0h)空白对照组的组1进行CCK-8检测,其余各组于培养箱中培养72小时后进行CCK-8检测。

[0134] 检测与计算:弃去培养液,每孔加入100 μ L含10% CCK-8溶液的培养基,37 $^{\circ}$ C孵育2h,用酶标仪在450nm下测定吸光值(OD值),并按如下公式计算细胞增殖率,结果如表1所示。

[0135] 计算公式:细胞增殖率 = $[OD_{(72h)} - OD_{(0h)}] / OD_{(0h)} \times 100\%$,其中,OD_(0h)表示0h时的OD值,OD_(72h)表示72h时的OD值。

[0136] 表1:处理72小时后HFLS-RA细胞增殖率($\bar{x} \pm s$)

[0137]

组别	细胞增殖率	组别	细胞增殖率	组别	细胞增殖率
空白对照组	61.32 \pm 2.01	TNF- α 组	88.57 \pm 3.66	阳性对照组	18.37 \pm 1.32
DSC4801	31.18 \pm 1.82	DSC4802	27.26 \pm 2.41	DSC4803	30.17 \pm 1.85
DSC4804	29.36 \pm 2.33	DSC4805	29.28 \pm 1.92	DSC4806	24.19 \pm 2.24
DSC4807	22.23 \pm 3.04	DSC4808	23.11 \pm 2.25	DSC4809	22.47 \pm 1.99
DSC4810	24.95 \pm 2.65	DSC4811	22.37 \pm 1.78	DSC4812	23.81 \pm 2.21
DSC4813	22.34 \pm 2.72	DSC4814	24.36 \pm 1.99	DSC4815	28.31 \pm 2.26
DSC4816	29.71 \pm 2.83	DSC4817	23.32 \pm 2.46	DSC4818	22.54 \pm 2.14
DSC4819	20.36 \pm 2.10	DSC4820	21.11 \pm 3.56	DSC4821	20.96 \pm 1.85
DSC4822	31.54 \pm 2.23	DSC4823	22.78 \pm 1.87	DSC4824	22.17 \pm 2.29
DSC4825	22.53 \pm 2.66	DSC4826	21.43 \pm 1.94	对照1	39.33 \pm 3.46
对照2	48.25 \pm 3.21	对照3	44.31 \pm 4.15		

[0138] 从表1可以看出,与空白对照组相比,TNF- α 组显著促进HFLS-RA细胞的增殖($P < 0.001$);与TNF- α 组相比,阳性对照组和供试品(本发明化合物DSC4801~DSC4826和对照1~对照3)组均可显著抑制TNF- α 诱导的HFLS-RA细胞增殖($P < 0.001$);与对照1组、对照2组和对照3组相比,本发明化合物抑制TNF- α 诱导的HFLS-RA细胞增殖的水平明显更高($P < 0.001$)。结果表明本发明的化合物可通过抑制HFLS-RA细胞增殖发挥抗炎作用,且明显优于对照化合物1、2和3。

[0139] 实施例10:对HFLS-RA细胞因子分泌的影响

[0140] 实验分为空白对照组(不含供试品或TNF- α)、TNF- α 组(细胞孵育的TNF- α 终浓度为10ng/mL)、供试品组(共8组,为DSC4801组、DSC4807组、DSC4810组、DSC4813组、DSC4821组、DSC4826组及对照1组、对照3组,细胞孵育的各供试品和TNF- α 终浓度均分别为100 μ g/mL和

10ng/mL)。

[0141] 取对数生长期的HFLS-RA细胞,以 5×10^4 个细胞/ml的密度接种于6孔培养板中,每孔接种体积为200 μ L,接种后于37 $^{\circ}$ C,5%CO₂的培养箱中培养2h,根据分组和样品终浓度分别加入适量的各样品溶液,每组设3个复孔。继续培养48h后收集细胞上清液,采用ELISA试剂盒检测上清液中的IL-6和IL-8的含量,结果如表2所示。

[0142] 表2:样品对HFLS-RA细胞因子IL-6和IL-8表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6	IL-8	组别	IL-6	IL-8
空白对照组	44.51 \pm 0.58	107.35 \pm 3.01	TNF- α 组	93.85 \pm 1.74	162.08 \pm 7.35
DSC4801	46.26 \pm 0.35	119.08 \pm 4.55	DSC4807	48.01 \pm 0.77	121.66 \pm 4.78
DSC4810	47.88 \pm 0.72	118.57 \pm 3.92	DSC4813	46.82 \pm 0.63	119.48 \pm 4.07
DSC4821	46.58 \pm 0.61	117.72 \pm 3.43	DSC4826	47.59 \pm 0.45	117.77 \pm 4.23
对照1	67.45 \pm 2.68	131.21 \pm 6.88	对照3	74.02 \pm 3.53	135.76 \pm 7.61

[0144] 从表2可以看出,与空白对照组相比,TNF- α 可显著诱导HFLS-RA细胞IL-6和IL-8炎症因子的表达($P < 0.001$);与TNF- α 组、对照1组和对照3组相比,本发明化合物可显著抑制TNF- α 诱导HFLS-RA细胞IL-6和IL-8炎症因子的表达($P < 0.001$)。结果表明本发明的化合物可通过抑制IL-6和IL-8炎症因子的表达发挥抗炎作用,且明显优于对照化合物1和3。

[0145] 实施例11:关节组织分布

[0146] 36只健康雄性SD大鼠,体重200 \pm 20g。在室温20~26 $^{\circ}$ C、湿度40%-70%、明暗周期12h/12h条件下饲养,饲养过程中自由饮食。适应性饲养3天后将SD大鼠随机分为4组(A/B/C/D组),每组9只大鼠,每组的组内又随机分成3个时间组,每个时间组3只,各组分别口服灌胃供试品的混悬液(供试品分别用1%MS混悬),其中组A给予3mg/kg的DSC4813,组B给予2.94mg/kg的DSC4821,组C给予2.47mg/kg的对照1,组D给予2mg/kg的对照2(洛索洛芬)。各组分别在给药后0.5h、1h、2h麻醉处死3只大鼠,解剖其后腿左、右踝关节,剥离关节处皮肤,取踝关节周围组织(包括内外侧副韧带、内外侧三角韧带、筋膜、肌腱、关节滑膜等组织)称重。关节组织样品剪碎后用10mL甲醇进行超声提取,提取时间为20min,提取完成后装于EP管中,密封,于-20 $^{\circ}$ C保存备测。LC-MS/MS法检测待测物(组A/B/C均检测化合物trans-OH metabolite,组D检测洛索洛芬及羰基还原为OH的所有异构体,组D结果为洛索洛芬及羰基还原为OH的所有异构体的浓度之和),结果如图1所示。

[0147] 由图1可知,与对照1和对照2相比,在口服灌胃给药后,本发明化合物DSC4813和DSC4821在关节部位的分布显著提高($P < 0.001$)。因此,推断本发明的化合物DSC4813和DSC4821具有较强的抗关节炎作用,且优于对照化合物1和2。

[0148] 虽然本发明已以较佳实施例揭示如上,然其并非用以限定本发明,任何本领域技术人员,在不脱离本发明的精神和范围内,当可作些许的修改和完善,因此本发明的保护范围当以权利要求书所界定的为准。

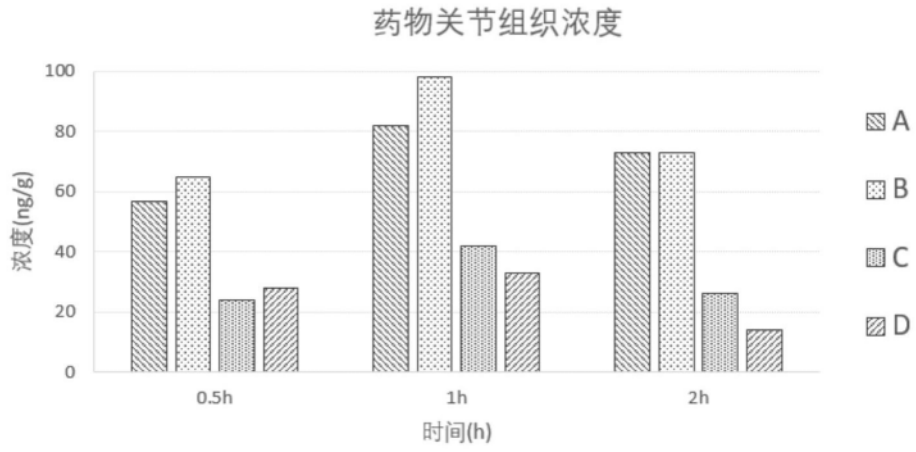


图1