罗非昔布及其衍生物合成研究进展

刘改枝^{*,a} 韩德恩^a 王 鹏^b 刘宏民^{*,b}^(a) 河南中医学院药学院 郑州 450046)^(b) 郑州大学药学院 郑州 450001)

摘要 罗非昔布是一种新型非甾体抗炎药,是环氧化酶抑制剂的代表性药物,服用罗非昔布会增加患心脏病或中风的危险。虽然罗非昔布曾由于心血管安全风险而撤市,但其优异的镇痛抗炎活性仍然具有很大的研究价值和广阔的应用前景,因此以罗非昔布为先导寻找具有更高药理活性或更低毒副作用的罗非昔布衍生物一度成为研究热点。综述了罗非昔布及其衍生物的研究进展,包括罗非昔布合成工艺的研究,罗非昔布衍生物的合成。

关键词 罗非昔布; 衍生物; 合成; 研究进展

Synthesis Research Progress of Rofecoxib and Its Derivatives

Liu, Gaizhi^{*,a} Han, Deen^a Wang, Peng^b Liu, Hongmin^{*,b}^(a) Henan University of TCM, Zhengzhou 450046)^(b) School of Pharmaceutical Science, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001)

Abstract Rofecoxib is a novel non-steroidal anti-inflammatory drug, which is the representative of cyclooxygenase inhibitor. Taking rofecoxib would increase the risk of heart attack or stroke risk. Although rofecoxib withdrawal from the market due to cardiovascular risk, but its excellent analgesic and anti-inflammatory activity still has great research value and broad application prospect. Therefore, rofecoxib as a lead compound, has become a focus of research, from which researchers try to find good activity and little side effects rofecoxib derivatives. The research progress of rofecoxib and its derivatives is reviewed, including synthesis of rofecoxib and its derivatives.

Keywords rofecoxib; derivative; synthesis; research progress

罗非昔布(rofecoxib), 化学名为 4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-苯基-2-(5*H*)-呋喃酮, 代号 MK-0966, 商品名为 Vioxx, 由美国 Merck 公司开发, 于 1999 年在墨西哥首先上市。本品选择性抑制 COX-2, 用于治疗骨关节炎^[1], 控制成人锐痛和痛经^[2,3], 但胃肠道不良反应如溃疡、出血和穿孔等可显著减少^[4-7]。2003 年全球销售额达 25 亿美元。但由于服用罗非昔布会增加患心脏病或中风的危险, 2004 年 9 月 30 日默沙东公司美国总部(默克公司)宣布在全球范围内主动撤回 Vioxx^[8]。2005 年 2 月 18 日, 美国食品药品监督管理局(FDA)专家顾问委员会经过会议研讨, 通过投票方式同意已撤出市场的 rofecoxib 再度上市^[9]。由于其良好的抗炎活性及安全性, 对其进行结构改造试图寻找具有相似生物活性且副作用小的衍生物一度成为人们研究的热点, 国内外研究人员通过对

其构效关系研究, 设计合成了多种类型的类似物及衍生物, 本文对罗非昔布及其衍生物的合成进行概述, 并且对其主要衍生物的合成及生物活性作简要评述。

1 罗非昔布合成工艺研究进展

Desmond 等^[10]于 1996 年报道了以苯乙酸(2)为起始原料经过五步反应得到目标化合物罗非昔布(Scheme 1 所示)。首先苯乙酸(2)与溴代乙酸乙酯经缩合、环合得到 3-苯基-4-羟基呋喃酮(4), 化合物 4 的羟基用三氟甲磺酸酐保护得化合物 5, 化合物 5 再与 4-甲磺基苯基硼酸缩合得 4-(4-甲磺基)苯基-3-苯基-2-(5*H*)-呋喃酮(6), 化合物 6 经臭氧氧化得目标化合物罗非昔布 1。本路线的总收率为 45%。

Atkinson 等^[11]于 1996 年报道了以呋喃酮 7 与对甲

* E-mail: liugaizhi@126.com; liuhm@zzu.edu.cn

Received December 30, 2012; revised February 5, 2013; published online February 22, 2013.

Project supported by the Doctoral Research Foundation of Henan University of Traditional Chinese Medicine (No. BSJJ2010-03).

河南中医学院博士基金(No. BSJJ2010-03)资助项目。

Scheme 1

硫基苯的格氏试剂 **8** 为起始原料经五步反应得到目标化合物罗非昔布(Scheme 2 所示). 首先用呋喃酮 **7** 与对甲基硫基苯的格氏试剂 **8** 在卤化铜与三甲基氯硅烷条件下反应得到化合物 **9**, 化合物 **9** 氧化得到化合物 **10**, 化合物 **10** 碘代得到化合物 **11**, 化合物 **11** 与苯基硼酸反应得到 4-(4-甲硫基)苯基-3-苯基-2-(5*H*)-呋喃酮(**6**), **6** 在臭氧条件下氧化得到目标化合物罗非昔布 **1**. 本路线的总收率为 45%.

Desmond 等^[12]于 1998 年报道了以苯甲硫醚为起始原料经过五步反应得到目标化合物罗非昔布(Scheme 3 所示). 首先苯甲硫醚(**12**)在无三氯化铝及邻二氯苯存在条件下与乙酰氯发生傅-克酰基化反应生成对甲硫基苯乙酮(**13**), 对甲硫基苯乙酮(**13**)在钨酸钠及过氧化氢存在下发生氧化反应生成对甲磺酰基苯乙酮(**14**), 然后在 48% 氢溴酸引发下用液溴溴代对甲磺酰基苯乙酮(**14**)得到 α -溴代-对甲磺酰基苯乙酮(**15**), 最后在碱性条件下与苯乙酸缩合一锅法得到目标化合物罗非昔布(**1**). 本路线的总收率为 58%.

Thérien 等^[13]于 2001 年报道了同样以苯甲硫醚为起始原料经过五步反应得到目标化合物罗非昔布(Scheme 4 所示). 第一步与路线三相同, 苯甲硫醚(**12**)与乙酰氯在无三氯化铝及邻二氯苯存在条件下发生傅-克酰基化反应生成对甲硫基苯乙酮(**13**), 对甲硫基苯乙酮(**13**)用过氧化钛酸镁(MMPP)氧化得对甲磺酰基苯乙酮(**14**), 然后在三氯化铝催化下用液溴溴代对甲磺酰基苯乙酮(**14**)得到 α -溴代-对甲磺酰基苯乙酮(**15**), 化合物 **15** 在

Scheme 2

Scheme 3

弱碱性条件下与苯乙酸缩合得到化合物 **16**, 最后在 DBU 存在下环合得到目标化合物罗非昔布(**1**). 本路线总收率为 59%.

敖桂珍等^[14]对罗非昔布合成工艺进一步改进, 于 2002 年报道了与路线三相类似的合成路线. 同样以苯甲硫醚(**12**)为起始原料经过五步反应得到目标化合物罗非昔布(Scheme 5). 在第一步中选用了氯仿代替邻二氯苯做溶剂进行傅-克酰基化反应, 同时第二步选用浓硫酸

Scheme 4

作为氧化反应的催化剂, 后三步反应均与路线三相同, 五步总收率为 58%.

Scheme 5

在上述合成路线中, 路线一在环合一步用到叔丁醇钾, 易受潮变质, 反应条件要求苛刻, 同时使用价格昂贵的 4-甲基硫基苯基硼酸成本较高. 路线二需要使用多种昂贵的试剂, 如卤代铜、醋酸铅、单质碘、苯基硼酸等, 成本较高, 同时起始原料呋喃酮及对甲硫基苯的格氏试剂均较难得到. 路线三需要使用价格昂贵的钨酸钠, 同时邻二氯苯对环境污染较大. 路线四用到 MMPP(过氧化钛酸镁)进行氧化, 同时使用价格昂贵的 DBU 作为缩合剂, 成本较高. 路线五原料价廉易得, 各步所用试剂均较便宜, 反应条件相对温和, 操作简单, 适合工业化生产.

2 罗非昔布衍生物的合成研究进展

2.1 丁烯内酯环修饰的衍生物

二芳基杂环类是 COX-2 选择性抑制剂中研究最多的一类(图 1), Gans 等^[15]研制的 DUP-697 是其原型药物. COX 选择性测试证实本品对 COX-2 具有较高选择性 (COX-2: $K_i=0.3 \mu\text{mol/L}$, COX-1: $K_i=5.3 \mu\text{mol/L}$)^[16]. 动物试验结果显示, 化合物 DuP-697 为强效抗炎剂, 其抑制大鼠佐剂关节炎和足趾肿胀的 ED_{50} 分别为 0.18 和 $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 本品具有较好胃肠道耐受性^[15].

图 1 代表性二芳基杂环类 COX-2 选择性抑制剂

Figure 1 Representative double aromatic heterocyclic COX-2 selective inhibitors

SC-58635 (YM-177, Celecoxib) 是第一个上市的 COX-2 选择性抑制剂. SC-236 是 Searle 公司早期合成的一个 1,5-二芳基吡唑类 COX-2 抑制剂, 但由于其半衰期过长, 毒性太大而被淘汰. 为了改善 SC-236 药动学方面的不足, Searle 公司对 1,5-二芳基吡唑类化合物进行了广泛的构效关系考察, SC-58635 就是在这种情况下开发出来的一个高效 COX-2 选择性抑制剂, 其对 COX-2 的 IC_{50} 仅为对 COX-1 的 $1/400$ ^[17]. 主要用于关节炎(OA)和类风湿性关节炎(RA). 药动学研究发现本品起效时间短, 与传统 NSAIDs 比较, 其溃疡发生率与肾脏毒性都显著降低.

作为 Searle 公司开发 COX-2 选择性抑制剂的一个“模板”化合物, SC-58125 对多种慢性炎症均呈现出强的口服活性, 如抑制大鼠佐剂关节炎的 ED_{50} 为 $0.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 而且胃肠道毒副作用小于传统 NSAIDs^[18]. 体外选择性测试结果显示, SC-58125 抑制白介素-1 (IL-1) 诱导的成纤维细胞中 COX-2 和血小板中 COX-1 的 IC_{50} 分别为 0.07 和 $100 \mu\text{mol/L}$, COX-2/COX-1 选择系数大于 1400 倍^[19], 为一个 COX-2 高选择性抑制剂.

以不同杂环取代的衍生物, 如 Rofecoxib^[20], Etori-

coxib, Valdecoxib^[21]和 parecoxibs odium(图 2)均已上市. 其中 Etoricoxib 和 Valdecoxib 为第二代 COX-2 抑制剂, 特异性更高, 副作用更小. Parecoxibs odium 是 valdecoxib 的酰胺化前体, 为注射用选择性 COX-2 抑制剂, 用于手术或创伤的疼痛, 为非胃肠道使用的中至重度镇痛剂^[22~24].

文献[25]报道合成了系列具有潜在 COX-2 抑制活性的新型 4-(4-甲磺酰基苯基)-3-苯基-2(3*H*)-噻唑硫酮衍生物, 合成路线如 Scheme 6 所示, 通式 I 即为新型二芳基杂环衍生物.

Engelhardt 等^[26]2006 年合成了一种开环的罗非昔布

衍生物 **1**, 这种开环的衍生物作为罗非昔布的前药可以在体内释放原药和 NO, 后者对胃肠道具有保护作用, 可以减少或消除罗非昔布引起的胃肠道副作用(Scheme 7).

这种前药以 3-苯基-2-丙炔基-1-醇为原料, 经过 5 步反应合成目标化合物, 总收率为 64%, 合成路线如 Scheme 8 所示.

另外罗非昔布的开环衍生物有如下图通式及图 3 所示的研究报道. 化合物 **II**₁~**II**₁₇ 抗炎活性结果表明, 罗非昔布开环衍生物大部分具有较强的抗炎活性, 而且胃肠道副作用显著小于双氯芬酸, 但略大于罗非昔布.

图 2 代表性 COX-2 选择性抑制剂

Figure 2 The representative COX-2 selective inhibitors

Scheme 6

Scheme 7

Scheme 8

II₁ ~ II₁₇

R = 4-NO₂C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-CH₃SO₂C₆H₄, C₆H₅, 1-Naphthyl, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃SC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-Ph-CH₂OC₆H₄, 4-H₂NC₆H₄, 2,5-(CH₃O)₂C₆H₄, C₆H₅S, C₆H₅O, CH₃, H

图3 化合物 II 通式

Figure 3 Formula of compound II

分析其原因可能是罗非昔布开环后对 COX-2 的选择性有所降低。结果显示, II₁, II₃, II₇, II₉, II₁₀, II₁₃, II₁₅, II₁₆ 对小鼠耳肿胀模型表现显著的抗炎活性, II₁, II₁₃, II₁₅ 对大鼠角叉菜胶致足跖肿胀模型显示较强的抗炎活性^[27]。通过 Scheme 9 所示的化学转换, 可以合成系列罗非昔布的代谢产物, 即罗非昔布的开环衍生物, 研究结果显示对提高 COX-2 抑制活性效果不显著^[28], 但可以指导罗非昔布衍生物的合成。

2.2 苯环修饰的衍生物

通过比较可以发现化合物 4-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-环己基-2(5H)呋喃酮(Scheme 10)是由罗非昔布 3 位上的苯基换成环己基演变而来的。苯环和环己基在电位上同等的, 可以预测与罗非昔布具有相似的药理活性^[29]。

由于 4 位苯环对位的取代基是必须的药效基团, 对其改造的报道不多, 主要是利用生物电子等排原理来替换甲磺酰基。刘琨等^[30]于 2003 年报道了运用生物电子等排原理用磺酰胺基来替换甲磺酰基合成了罗非昔布衍生物 37 (Scheme 11), 经药理实验表明这种衍生物具有与罗非昔布相似的止痛作用, 且止痛作用无明显差异, 同时还具有一定的抗炎作用。

Habeeb 等^[31]于 2001 年报道了用叠氮来替换甲磺酰基, 合成衍生物 41, 经活性测试表明其 COX-1 IC₅₀ = 159.7 μmol/L; COX-2 IC₅₀ = 0.196 μmol/L; COX-2 的选择性比罗非昔布大 11 倍。本路线以对叠氮基苯乙酮为原料, 经三步反应制得, 反应路线如 Scheme 12。

Navidpour 等^[32]于 2006 年设计合成了用三氮唑替

Scheme 9

Scheme 10

Scheme 11

Scheme 12

Scheme 13

换甲磺酰基的罗非昔布衍生物 **45**, 经分子模型表明与罗非昔布相比此化合物可以更深的进入 COX-2 中与 Arg513 发生静电作用, 展现出更好的 COX-2 抑制活性. 本路线以 α -溴代-4-硝基-苯乙酮为原料, 经三步反应制得, 反应路线 Scheme 13.

Zarghi 等^[33]2007 年报道了用甲磺酰胺基来替换甲磺酰基, 同时在 C-3 位苯环的对位连上各种取代基(H, F,

Cl, Br, Me, OMe), 合成一系列的罗非昔布衍生物 **51**. 作者通过活性测定发现甲磺酰胺基可以替换甲磺酰基, 是个合适的取代基, 同时 3 位苯环的对位连有 H, F, Cl, Br 基团时兼有 COX-1, COX-2 的抑制作用, 当 3 位苯环对位连有 Me, OMe 基团时化合物表现出 COX-2 的选择性抑制作用. 路线以对氨基苯乙酮为原料经四步反应制

Scheme 16

Scheme 17

Scheme 18

Scheme 19

2005年Weber等^[39]保留五元内酯环,改变两个苯环的位置,同时引入羟基来设计合成了一系列衍生物 **89**, **95**,以期筛选出具有更好药理活性的化合物.作者通过两种抗炎模型活性测试对比,发现 **89g**, **95f** 具有很好的抗炎活性,下一步对这两种化合物进行深入的药理学和毒理学研究.反应路线如 Scheme 20.

罗非昔布的5位极易被氧化,在空气中即能被氧化.氧化的结果是5位接上一个羟基,此步氧化对罗非昔布的体内代谢非常重要,因为羟基和体内的葡萄糖醛酸结合,使药物能够很快的排出体外.体内代谢反应式如 Scheme 21所示, Scheme 22所示是化学法氧化得到5位被羟基化的产物^[40],通过改变羟基的位置丰富了罗非昔布衍生物的数量.

专利^[41]报道3位苯环具有双取代基的系列罗非昔布衍生物的合成,以及该系列化合物在抗炎及 COX-2 介导的疾病中的作用.图4通式所示系列化合物的 COX-2 抑制活性是 COX-1 抑制活性的100倍.所有化合物的 COX-2 抑制活性 IC₅₀ 值为1 nmol/L到1 μmol/L.而布洛芬对 COX-2 的抑制活性为 IC₅₀ 为1 μmol/L, 吲哚美辛对 COX-2 的抑制活性为 IC₅₀ 为100 nmol/L.对合成的化合物进行了典型的角叉菜胶致大鼠足跖肿胀模型评价其抗炎活性,结果显示该系列衍生物 **IV** 具有良好的抗炎活性.文献^[42]评估了 MF-tricyclic (R¹=F, R²=F)对常用的四个种属,即小鼠,大鼠,豚鼠和兔的选择性 COX-2 抑制活性.在豚鼠和兔全血分析中,该化合物抑制脂多糖诱导的 PGE₂ 生成的 IC₅₀ 分别为0.6和2.8 (COX-2) μmol/L.相比之下,该化合物对凝块诱导的血栓的形成显示一个非常弱的活性, IC₅₀ 值分别为对

(COX-1) 10 (豚鼠)和23 (兔) μmol/L.对大鼠和小鼠试验也显示了良好的生物活性.

文献^[43]报道了系列化合物 **V** (图5)的合成及其选择性 COX-2 抑制活性,其中化合物 **101** (IC₅₀COX-1 ≥ 100 μmol/L, IC₅₀COX-2 = 2 μmol/L; SI > 50).分子对接研究显示化合物 **101** 可以到达 COX-2 的结合位点,从而为其选择性 COX-2 抑制活性提供分子基础.

文献^[44]报道了系列 **VI**, **VII**, **VIII** (图6)含有二芳杂环的新型罗非昔布衍生物的合成,并报道了他们的 COX-1, COX-2 抑制活性.系列 **VI** 中化合物 **102** (COX-1 IC₅₀ = 0.061 μmol/L; COX-2 IC₅₀ = 0.325 μmol/L; SI = 0.19)为最好的 COX 抑制剂.系列 **VII** 中化合物 **103** 为最好的 COX-2 抑制剂, COX-2 抑制活性为罗非昔布的38倍 (**103**: COX-2 IC₅₀ = 0.011 μmol/L; 罗非昔布: 0.398 μmol/L),但是对 COX-2 没有选择抑制活性.化合物 **104** 表现出强的选择性 COX-2 抑制活性 (COX-1 IC₅₀ = 1 μmol/L, COX-2 IC₅₀ = 0.011 μmol/L; SI ≈ 92),分子对接研究发现化合物 **102** 和 **103** 可以伸入 COX-1 和 COX-2 的结合位点因而具有 COX 抑制活性.

文献^[45]报道了一种新型的混合释放 NO 的抗炎内酯前药 (NONO-coxib **106**)及母体药物 **105** 的合成 (图7).前药内酯 **106** 是一个选择性 COX-2 抑制剂表现出良好的抗炎活性 (ED₅₀ = 72.2 mmol/kg po),其抗炎活性介于塞来昔布 (ED₅₀ = 30.9 μmol/kg po) 和布洛芬 (ED₅₀ = 327 μmol/kg po) 之间.

文献^[46]研究了 COX-2 抑制剂的混合荧光结合物的合成,试图寻找对 COX-2 酶的肿瘤标志物.其中合成了一个罗非昔布衍生物 **107**,该化合物表现出了一定的选

Scheme 20

Scheme 21

Scheme 22

图4 化合物IV通式

Figure 4 Formula of compound IV

图5 化合物V通式

Figure 5 Formula of compound V

图6 化合物VI, VII, VIII通式

Figure 6 Formula of compounds VI, VII and VIII

图7 化合物105和106的结构

Figure 7 The structures of compounds 105 and 106

图8 化合物107的结构

Figure 8 The structure of compound 107

择性 COX-2 抑制活性(COX-1 $IC_{50} > 100 \mu mol/L$; COX-2 $IC_{50} = 7.2 \mu mol/L$; $SI > 14.0$).

3 总结及展望

本文介绍了近年来罗非昔布合成工艺的研究以及罗非昔布衍生物的研究取得的一些成就. 罗非昔布合成工艺已经成熟, 基本可以达到原料廉价易得, 操作方便, 条件温和, 污染相对较少的要求. 系列衍生物的合成在选择性 COX-2 抑制活性及抗炎活性方面取得了良好的效果, 为开发新的非甾体抗炎药奠定了基础, 同时也为以 COX-2 为靶标的活性化合物的设计合成开辟了思路. 期待抗炎活性好且毒副作用小的罗非昔布衍生物真正成为药物分子被开发上市, 为人类造福.

References

- [1] Wang, R. -Y. *Chin. J. New Drugs* **2000**, 9, 661 (in Chinese). (王仁云, 中国新药杂志, **2000**, 9, 661.)
- [2] Scott, L. J.; Lamb, H. M. *Drugs* **1999**, 58, 499.
- [3] Ehrich, E. W.; Dallob, A.; Lepeleire, I. D.; Hecken, A. V.; Riendeau, D.; Yuan, W.; Porras, A.; Wittreich, J.; Seibold, J. R.; Schepper, P. D.; Mehlich, D. R.; Gertz, B. J. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1999**, 65, 336.
- [4] Hawkey, C. J. *Lancet* **1999**, 353, 307.
- [5] Hecken, A. V.; Depré, M.; Ehrich, E.; Lepeleire, I. D.; Hilliard, D.; Porras, A.; Wong, P.; Buntinx, A.; Gertz, B. J.; Schepper, P. J. D. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1999**, 65, 164.
- [6] Morrison, B. W.; Daniels, S. E.; Kotey, P. *Obstet. Gynecol.* **1999**, 94, 504.
- [7] Zhang, W. *China Pharmacist* **2005**, 8, 474 (in Chinese). (张伟, 中国药师, **2005**, 8, 474.)
- [8] Shrn, J.; Li, B.-B. *Evaluation Anal. Drug* **2006**, 6, 69 (in Chinese). (沈娟, 李彬彬, 中国医院用药评价与分析, **2006**, 6, 69.)
- [9] Ma, Y.-Z.; Liu, Y.-X.; Zhou, Y.-P.; Mei, W.-J.; She, Z.-G. *J. Guangdong College Pharm.* **2005**, 21, 649 (in Chinese). (马玉卓, 刘鹰翔, 周玉平, 梅文杰, 余志刚, 广东药学院学报, **2005**, 21, 649.)
- [10] Desmond, R.; Dolling, U.; Marcune, B.; Tillyer, R.; Tschaen, D. *WO 9608482*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 86474].
- [11] Atkinson, J. G.; Wang, Z.-Y. *WO 9613483*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 114294].
- [12] Desmond, R.; Dolling, U. H.; Frey, L. F.; Tillyer, R.; Tschaen, D. M. *WO 9800416*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 128, 114869].
- [13] Michel, T.; Jacques, Y. G.; Yves, L.; Serge, L.; Hélène, P.; Petpi-boon, P.; Wang, Z.-Y. *Synthesis* **2001**, 1778.
- [14] Ao, G. Z.; Wang, W. D.; Zhang, Y. H. *Chin. J. Pharm.* **2002**, 6, 267 (in Chinese). (敖桂珍, 王末东, 张奕华, 中国医药工业杂志, **2002**, 6, 267.)
- [15] Gans, K. R.; Galbraith, W.; Roman, R. J.; Haber, S. B.; Kerr, J. S.; Schmidt, W. K.; Smith, C.; Hewes, W. E.; Ackerman, N. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, 254, 180.
- [16] Magolda, R. L.; Batt, D.; Covington, M. B. *Inflamm. Res.* **1995**, 44 (suppl. 3), A274.
- [17] Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.;

- Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.
- [18] Reitz, D. B.; Li, J. J.; Norton, M. B.; Reinhard, E. J.; Collins, J. T.; Anderson, G. D.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3878.
- [19] Vane, J. R.; Botting, R. M. *Inflamm. Res.* **1995**, *44*, 1.
- [20] Chan, C. C.; Boyce, S.; Brideau, C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Ethier, D.; Evans, J.; Ford-Hutchinson, A. W.; Forrest, M. J.; Gauthier, J. Y.; Gordon, R.; Gresser, M.; Guay, J.; Kargman, S.; Kennedy, B.; Leblanc, Y.; Leger, S.; Mancini, J.; O'Neill, G. P.; Ouellet, M.; Patrick, D.; Percival, M. D.; Perrier, H.; Prasit, P.; Rodger, I. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *290*, 551.
- [21] Tacconelli, S.; Capone, M. L.; Sciulli, M. G.; Ricciotti, E.; Patrignani, P. *Curr. Med. Res. Opin.* **2002**, *18*, 503.
- [22] Katz, J.; Fry, D.; Kehlet, H. *22nd Annual Scientific Meeting of the American Pain Society*, Chicag, **2003**, pp. 88~89.
- [23] Su, X.-Y.; Wang, E.-H. *Prog. Pharmacol. Sci.* **2004**, *28*, 309 (in Chinese).
(苏晓岳, 王尔华, 药学进展, **2004**, *28*, 309.)
- [24] Zhao, L.-Q.; Zhang, S.-F. *Chin. J. Med. Chem.* **1999**, *9*, 138 (in Chinese).
(赵丽琴, 张守芳, 中国药物化学杂志, **1999**, *9*, 138.)
- [25] Saeed, E.; Alireza, F. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 791.
- [26] Engelhardt, F. C.; Shi, Y.-J.; Cowden, C. J.; Conlon, D. A.; Pipik, B.; Zhou, G.; McNamara, J. M.; Dolling, U. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 480.
- [27] Ao, G.-Z.; Zhang, Y.-H.; Ji, H.; Deng, G.; Wu, Y.-J.; Peng, S.-X. *J. China Pharm. Univ.* **2002**, *33*, 460 (in Chinese).
(敖桂珍, 张奕华, 季晖, 邓钢, 吴艳俊, 彭司勋, 中国药科大学学报, **2002**, *33*, 460.)
- [28] Wang, F.-Y.; Li, S.-L.; Feng, W.-L. *J. Beijing Univ. Chem. Technol.* **2004**, *31*, 84 (in Chinese).
(汪凤颖, 李顺来, 冯文林, 北京化工大学学报, **2004**, *31*, 84.)
- [29] Pan, H.-G.; Yu, X.-H.; Wu, D.-J. *Synth. Chem.* **2001**, *9*, 265 (in Chinese).
(潘海港, 虞鑫红, 吴达俊, 合成化学, **2001**, *9*, 265.)
- [30] Liu, K. *M.S. Thesis*, Hebei Medical University, Shijiazhuang, **2003** (in Chinese).
(刘琨, 硕士论文, 河北医科大学, 石家庄, **2003**.)
- [31] Habeeb, A. G.; Praveen Rao, P. N.; Knaus, E. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3039.
- [32] Navidpour, L.; Amini, M.; Shafaroodi, H.; Abdi, k.; Ghahremani, M. H.; Dehpour, A. R.; Shafiee, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4483.
- [33] Zarghi, A.; Praveen Rao, P. N.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1056.
- [34] Chen, Q.-H.; Praveen, Rao P. N. Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7898.
- [35] Caturla, F.; Amat, M.; Reinoso, R. F.; Cordoba, M.; Warrellow, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3209.
- [36] Smith, N. D.; Reger, T. S.; Payne, J.; Zunic, J.; Lorrain, D.; Correa, L.; Stock, N.; Cramer, M.; Chen, W.-C.; Yang, J.; Prasit, P.; Munoz, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3197.
- [37] Black, W. C.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Charleson, S.; Cromlish, W.; Gordon, R.; Grimm, E. L.; Hughes, G.; Leger, S.; Li, C.-S.; Riendeau, D.; Therien, M.; Wang, Z.-Y.; Xu, L.-J.; Prasit, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1195.
- [38] Zarghi, A.; Praveen Rao, P. N.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1957.
- [39] Weber, V.; Rubat, C.; Duroux, E.; Lartigue, C.; Michel, M.; Pascal, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4552.
- [40] Nicoll-Grith, D. A.; Yergey, J. A.; Trimble, L. A.; Silva, J. M.; Li, C.; Chauret, N.; Gauthier, J. Y.; Grimm, E.; Leger, S.; Roy, P.; Therien, M.; Wang, Z. Y.; Prasit, P.; Zamboni, R.; Young, R. N.; Brideau, C.; Chan, C.-C.; Mancini, J.; Riendeau, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2683.
- [41] Desmond, R.; Dolling, U.; Marcune, B.; Tillyer, R.; Tschäen, D. *WO 9608482*, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 86474].
- [42] Rowland, S. E.; Clark, P.; Gordon, R.; Mullen, A. K.; Guay, J.; Dufresne, L.; Brideau, C.; Cote, B.; Ducharme, Y.; Mancini, J.; Chan, C.-C.; Audoly, L.; Xu, D. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *560*, 216.
- [43] Dundar, Y.; Ünlü, S.; Banoglu, E.; Entrena, A.; Costantino, G.; Nuñez, M. T.; Ledo, F.; Sahin, M. F.; Noyanalpan, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1830.
- [44] Eren, G.; Ünlü, S.; Nuñez, M. T.; Labeaga, L.; Ledo, F.; Entrena, A.; Banoglu, E.; Costantino, G.; Sahin, M. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6367.
- [45] Abdellatif, K. R. A.; Huang, Z. J.; Chowdhury, M. A.; Kaufman, S.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3951.
- [46] Bhardwaj, A.; Kaur, J.; Sharma, S. K.; Huang, Z. J.; Wuest, F.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 163.

(Lu, Y.)