

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>6</sup>

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94194304.6

C07D215/42

C07D311/68

C07D335/18 A61K 31/47

A61K 31/35 A61K 31/38

[45]授权公告日 1999年7月14日

[11]授权公告号 CN 1044116C

[22]申请日 94.11.3 [24]颁证日 99.5.26

[21]申请号 94194304.6

[30]优先权

[32]93.11.29 [33]US [31]159014

[86]国际申请 PCT/US94/12658 94.11.3

[87]国际公布 WO95/14669 英 95.6.1

[85]进入国家阶段日期 96.5.28

[73]专利权人 默里尔药物公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 R·L·哈里森 G·库

S·B·梅克兰茨 C·R·多尔顿

D·M·斯坦莫里克

[56]参考文献

WO9215565 1992. 9.17 C07D215/48

审查员 李 越

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 陈季壮

权利要求书 2 页 说明书 36 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作 IL-1 作用抑制剂的苯磺酰亚胺衍生物及其用途

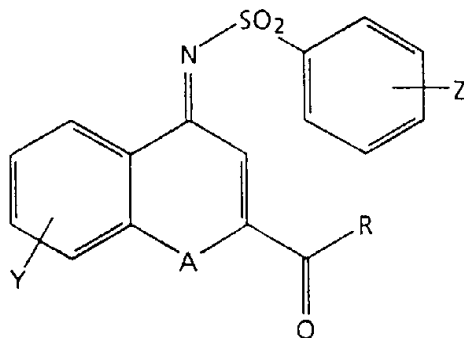
[57]摘要

本发明涉及苯磺酰亚胺衍生物及其用作白细胞介素-1-(IL-1)作用抑制剂的用途。这种抑制剂适用于治疗本文所述的各种疾病,这些疾病包括:类风湿性关节炎、多发性硬化、糖尿病、动脉粥样硬化、败血症休克和肺纤维变性。

ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 下式化合物:



其中:

A 是 NH、O 或 S;

R 是支链或直链 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 烷基、苯基或者带有 1 - 3 个取代基的取代苯基, 所述取代基独立地选自: 氢、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷氧基、卤素、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、氨基或羧基;

Z 是 1 - 3 个独立地选自氢、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷氧基或卤素的取代基;

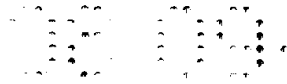
Y 是 1 - 3 个独立地选自氢、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷氧基、卤素的取代基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是苯基。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R 是甲基。

4. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物是 5, 7 - 二氯 - 2 - 乙酰基 - 4 - [ 苯磺酰亚氨基 ] - 1, 4 - 二氢喹啉。

5. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物是 5, 7 - 二氯 - 2 - 苯甲酰基 - 4 - [ 苯磺酰亚氨基 ] - 1, 4 - 二氢喹啉。



6.权利要求1的化合物,所述化合物是2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-色烯。

7.权利要求1的化合物用于制备抑制IL-1作用的药物组合物的用途。

8.权利要求1的化合物用于制备治疗类风湿性关节炎的药物组合物的用途。

9.权利要求1的化合物用于制备治疗炎性疾病的药物组合物的用途。

10.权利要求1的化合物用于制备治疗多发性硬化的药物组合物的用途。

11.权利要求1的化合物用于制备治疗胰岛素依赖糖尿病的药物组合物的用途。

12.权利要求1的化合物用于制备治疗或预防动脉粥样硬化的药物组合物的用途。

13.权利要求1的化合物用于制备治疗或预防败血症休克的药物组合物的用途。

14.权利要求1的化合物用于制备治疗肺纤维变性的药物组合物的用途。

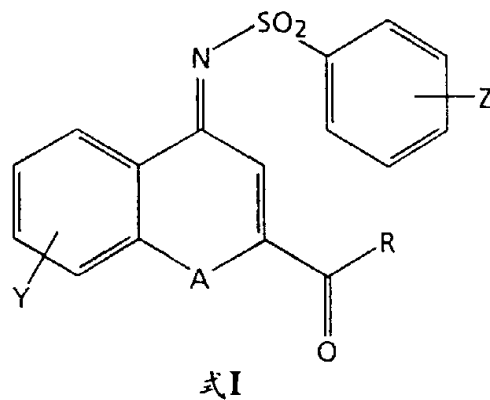
# 说明书

## 用作 IL - 1 - 作用抑制剂的苯磺酰亚胺衍生物及其用途

本发明涉及新的苯磺酰亚胺衍生物及其用作白细胞介素-1 (IL-1) 作用抑制剂的用途。这种抑制剂适用于治疗本文所述的各种疾病，这些疾病包括：类风湿性关节炎、多发性硬化、糖尿病、动脉粥样硬化、败血症休克和肺纤维变性。

### 发明概述

本发明提供了新的下式的苯磺酰亚胺衍生物：



式 I

其中：

A是NH、O或S；

R是支链或直链或环状构型的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、苯基或者带有1-3个取代基的取代苯基，所述取代基独立地选自：氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、卤素、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、氨基或羟基；

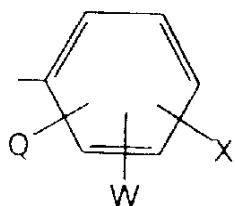
Z是1-3个独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或卤素的取代基；

Y是1-3个独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、卤素的取代基。

### 发明详述

本文所用：

- a) 术语“卤素”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子；
- b) 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”是指含有1-4个碳原子的支链或直链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等；
- c) 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”是指含有1-6个碳原子的环状、支链或直链的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基、环戊基、正己基、环己基等；
- d) 术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基”是指含有1-4个碳原子的支链或直链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等；
- e) 术语“取代的苯基”是指



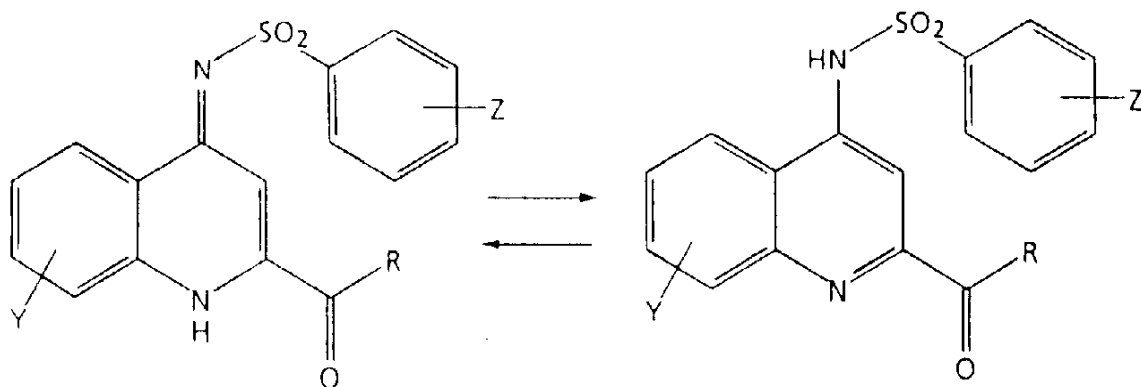
其中Q、W和X独立地选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、卤素、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、氨基或羟基；

f) 术语“其可药用的盐”是指酸加成盐或碱加成盐。

所谓的“可药用酸加成盐”用于式 I 所示碱性化合物或其任何中间体的任何无毒有机或无机酸加成盐。形成合适的盐的典型的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸和酸式金属盐例如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成合适的盐的典型的有机酸包括一元羧酸、二元羧酸和三元羧酸。这些酸的典型的实例是乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸和磺酸例如甲磺酸和2-羟基乙磺酸。该盐可以以水合物或基本无水的形式存在。一般来说，这些化合物的酸加成盐可溶于水和各种亲水有机溶剂中，与其游离碱相比，这些盐一般表现出更高的熔点。

术语“可药用碱加成盐”用于式 I 所示化合物或其任何中间体的任何无毒有机或无机碱加成盐。形成合适的盐的典型的碱包括碱金属或碱土金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡；氨以及脂族、脂环族或芳族有机胺例如甲胺、二甲胺、三甲胺和甲基吡啶。可以与这些化合物形成一元或二元碱盐。

对本领域专业人员显而易见的是，其中A是NH的式I化合物将以互变异构体形式存在。任何有关式I化合物或其中间体的内容都应解释为是指互变异构体。这些互变异构体可以描述为：



本发明所包括的化合物的实例包括如下。这里的列表仅仅是用于说明，而非详尽地指出本发明范围内所包括的化合物：

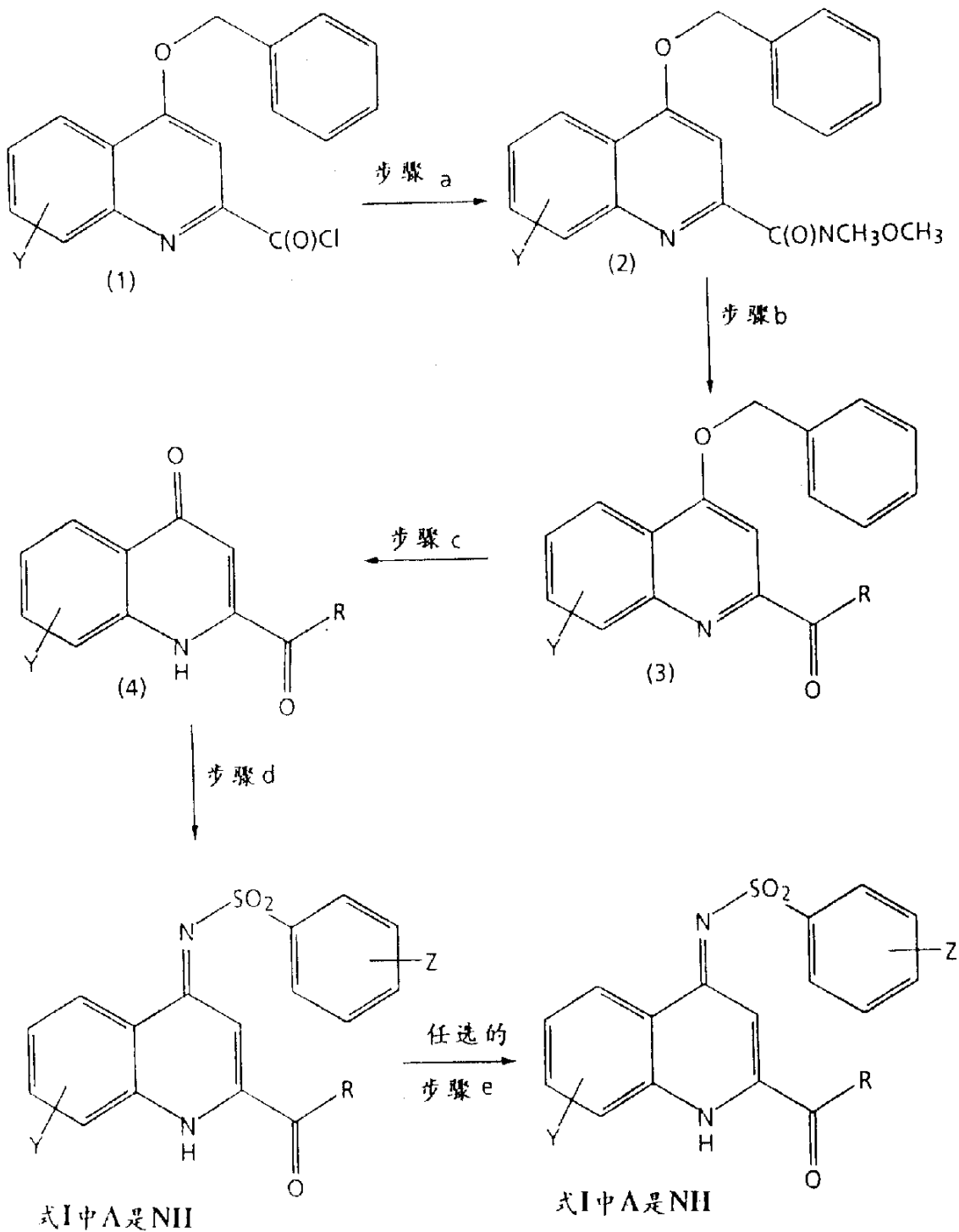
- 5,7-二氯-2-乙酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 5,7-二氯-2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 5,7-二氯-2-(4-氧基苯甲酰基)-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 5,7-二氯-2-(2-氧基苯甲酰基)-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 7-氯-2-乙酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 7-氯-2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 2-乙酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉；
- 2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-色烯；
- 2-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-色烯；
- 2-(4-羟基苯甲酰基)-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-色烯；

5,7-二氯-2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-色烯;  
2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-硫代色烯;  
5,7-二氯-2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-硫代色烯;  
5,7-二氯-2-乙酰基-4-[(4-氯苯)磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉;  
5,7-二氯-2-苯甲酰基-4-[(4-甲氧基苯)磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉;  
7-氯-2-乙酰基-4-[(4-溴苯)磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉;  
7-氯-2-苯甲酰基-4-[(2-氯苯)磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉;  
2-乙酰基-4-[(4-甲基苯)磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉;  
2-苯甲酰基-4-[(4-氯苯)磺酰亚氨基]-4H-色烯;  
5,7-二氯-2-苯甲酰基-4-[(4-甲基苯)磺酰亚氨基]-4H-色烯。

制备这些式 I 化合物 (其中A是NH) 的一般合成方法列于反应方案A中。试剂和原料是本领域普通专业人员易于得到的。除非另外指明, 在反应方案A中, 所有的取代基均如前所定义。



### 反应方案A



在反应方案A步骤a中，按照本领域已知的类似方法[P. Leeson, 欧洲专利申请0 303 387, 1989年2月15日公开]将合适的结构(1)的酰氯转化为结构(2)的N-甲基-O-异羟肟酸。

合适的结构(1)的酰氯是其中Y是式I的最终产物中所需基团的化合物。

例如，将结构(1)的合适的酰氯与N-甲基-O-甲基羟胺或N-甲基-O-甲基羟胺的盐反应。该反应在碱例如三乙胺存在下进行。所用的碱量为用于中和在该反应中所释放的酸的一摩尔当量，并且在使用N-甲基-O-甲基羟胺盐的那些反应中，再加一摩尔当量以中和N-甲基-O-甲基羟胺盐。该反应在合适的溶剂例如四氢呋喃(THF)中进行。产物通过本领域众所周知的技术进行分离，例如真空蒸发和萃取，并且可以经色谱和重结晶纯化，得到结构(2)的化合物。

在反应方案A步骤b中，将结构(2)的N-甲基-O-甲基异羟肟酸与合适的有机金属试剂反应，经处理后得到结构(3)的酮。

合适的有机金属试剂结构为R-金属，其中R是式I的最终产物中所需的基团。

例如，将结构(2)的化合物与合适的有机金属试剂反应。正如本领域普通专业人员所知，合适的有机金属试剂可以选自下列物质：有机锂试剂、有机钠试剂、有机钾试剂、有机镁试剂、有机镉试剂、有机锌试剂、有机锰试剂等，优选的是有机锂试剂、有机钠试剂、有机钾试剂和有机镁试剂，最优选的是有机锂试剂和有机镁试剂。该反应在合适的溶剂例如四氢呋喃或乙醚中、在-78℃至溶剂的回流温度下进行。产物可通过本领域众所周知的技术

进行分离，例如萃取和真空蒸发。然后，该产物可以通过本领域众所周知的技术例如色谱和重结晶进行纯化，得到结构(3)的化合物。

在反应方案A步骤c中，将结构(3)化合物脱苄基，得到结构(4)化合物。

例如，在足以除去保护基而又不会使原料或产物降解的温度下，将结构(3)化合物与合适的脱苄基试剂例如三氯乙酸反应。对于其中合适的脱苄基试剂是三氯乙酸的脱苄基化作用而言，优选的温度是70℃-80℃。产物可以通过本领域众所周知的技术例如真空蒸发、色谱重结晶进行回收和纯化，得到结构(4)的化合物。

在反应方案A步骤d中，将结构(4)的化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应，形成其中A是NH的式I的苯磺酰亚胺。

合适的苯磺酰异氰酸酯是其中Z是式I的最终产物中所需基团的化合物。

例如，将结构(4)的化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应。该反应使用1-2摩尔当量的合适的苯磺酰异氰酸酯进行。该反应在合适的溶剂例如乙腈或丙腈中、在20℃至溶剂的回流温度下进行。产物通过本领域众所周知的技术回收，例如用质子传递溶剂如甲醇终止反应并真空蒸发。该产物可以经色谱和重结晶进行纯化，得到其中A是NH的式I化合物。

在反应方案A任选的步骤e中，可以将被保护的氨基或被保护的羟基脱保护，得到其中R是取代苯基的式I化合物，其中Q、W或X是氨基或羟基。选自合适的保护基是本领域众所周知的，而保

护基的去除描述在*T. Greene*的*Protecting Groups in Organic Synthesis*中。

下列实施例代表了反应方案A中所述的典型的合成。应该理解，这些实施例仅仅是说明性的，而非以任何方式限制本发明的范围。在下列实施例中所用下列术语具有下述含义：“g”指克，“mg”指毫克，“mmol”指毫摩尔，“mL”指毫升，“℃”指摄氏度，“R<sub>f</sub>”指保留值，“mp”指熔点，“dec”指分解，“TLC”指薄层色谱。

### 实施例1

反应方案A步骤a:

#### 5,7-二氯-4-苄氧基喹啉-2-(N-甲基-O-甲基)异羟肟酸

将5,7-二氯-4-苄氧基喹啉-2-甲酰氯（5.49克，15毫摩尔）、三乙胺（4.17毫升，30毫摩尔）和N--O-甲基羟胺盐酸盐（1.46克，15毫摩尔）在THF（150毫升）中混合。真空蒸发2小时后，残余物在硅胶柱上进行色谱，用在二氯甲烷中的5%丙酮洗脱。从乙酸乙酯/己烷中重结晶，得到标题化合物；熔点109–110℃，R<sub>f</sub>=0.31 TLC/硅胶/在二氯甲烷中的5%丙酮。元素分析：C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>的计算值：C, 58.32；H, 4.12；N, 7.16。实测值：C, 58.40；H, 4.19；N, 7.08。

### 实施例2

反应方案A步骤b:

#### 5,7-二氯-4-苄氧基-2-苯甲酰喹啉

将5,7-二氯-4-苄氧基喹啉-2-(N-甲基-O-甲基)异羟肟酸（1.19克，3.1毫摩尔）和THF（30毫升）混合并冷却至0℃。滴加苯基

溴化镁 (1.2毫升, 3M, 3.3毫摩尔)。搅拌15分钟, 然后将反应混合物在二氯甲烷 (200毫升) 和水之间分配。分离有机层并用1M盐酸萃取。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发。从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到标题化合物; 熔点153-154℃。元素分析:  $C_{23}H_{15}Cl_2NO_2$  的计算值: C, 67.66; H, 3.70; N, 3.43。实测值: C, 67.60; H, 3.76; N, 3.38。

### 实施例3

反应方案A步骤b:

#### 5,7-二氯-4-苄氧基-2-乙酰基喹啉

将5,7-二氯-4-苄氧基喹啉-2-(N-甲基-O-甲基)异羟肟酸 (1.95克, 5.0毫摩尔) 和THF (25毫升) 混合并冷却至0℃。滴加甲基溴化镁 (5.0毫升, 1M, 5.0毫摩尔)。搅拌15分钟, 然后将反应混合物倒入二氯甲烷 (200毫升) 中, 并用1M盐酸萃取。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发。残余物在硅胶柱上进行色谱, 用二氯甲烷洗脱, 得到固体。该固体从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到标题化合物; 熔点156-157℃。元素分析:  $C_{18}H_{13}Cl_2NO_2$  的计算值: C, 62.44; H, 3.78; N, 4.05。实测值: C, 62.48; H, 3.84; N, 4.02。

### 实施例4

反应方案A步骤c:

#### 5,7-二氯-2-苯甲酰基-1,4-二氢喹诺-4-酮

将5,7-二氯-4-苄氧基-2-苯甲酰喹啉 (1.07克, 2.6毫摩尔) 和三氯乙酸 (65毫升) 混合并加热至70℃。4小时后, 将反应混合物真空蒸发, 得到残余物。该残余物从乙腈中重结晶, 得到标题化合

物；熔点242-243℃。R<sub>f</sub>=0.33 TLC/硅胶/在二氯甲烷中的2%丙酮。元素分析：C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>的计算值：C, 60.40；H, 2.85；N, 4.40。实测值：C, 60.35；H, 2.89；N, 4.50。

#### 实施例5

反应方案A步骤c:

#### 5,7-二氯-2-乙酰基-1,4-二氢喹诺-4-酮

将5,7-二氯-4-苄氧基-2-乙酰喹啉(0.75克, 2.2毫摩尔)和三氟乙酸(55毫升)混合并加热至80℃。4小时后, 将反应混合物真空蒸发, 得到残余物。该残余物从乙腈中重结晶, 得到标题化合物; 熔点277-278℃(分解)。R<sub>f</sub>=0.29 TLC/硅胶/在二氯甲烷中的5%丙酮。元素分析: C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>的计算值: C, 51.59; H, 2.76; N, 5.47。实测值: C, 50.65; H, 2.83; N, 5.26。

#### 实施例6

反应方案A步骤d:

#### 5,7-二氯-2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉

将5,7-二氯-2-苯甲酰基-1,4-二氢喹诺-4-酮(0.57克, 1.8毫摩尔)和苯磺酰异氰酸酯(0.26毫升, 2.0毫摩尔)在乙腈(9毫升)中混合并加热回流18小时。加入甲醇(5毫升)终止反应。真空蒸发, 得到残余物。残余物在硅胶柱上进行色谱, 用二氯甲烷洗脱, 得到固体。该固体从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到标题化合物; 熔点186-187℃。R<sub>f</sub>=0.37 TLC/硅胶/二氯甲烷。元素分析: C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的计算值: C, 57.77; H, 3.09; N, 6.13。实测值: C, 57.76; H, 3.22; N, 5.91。

#### 实施例7

反应方案A步骤d:

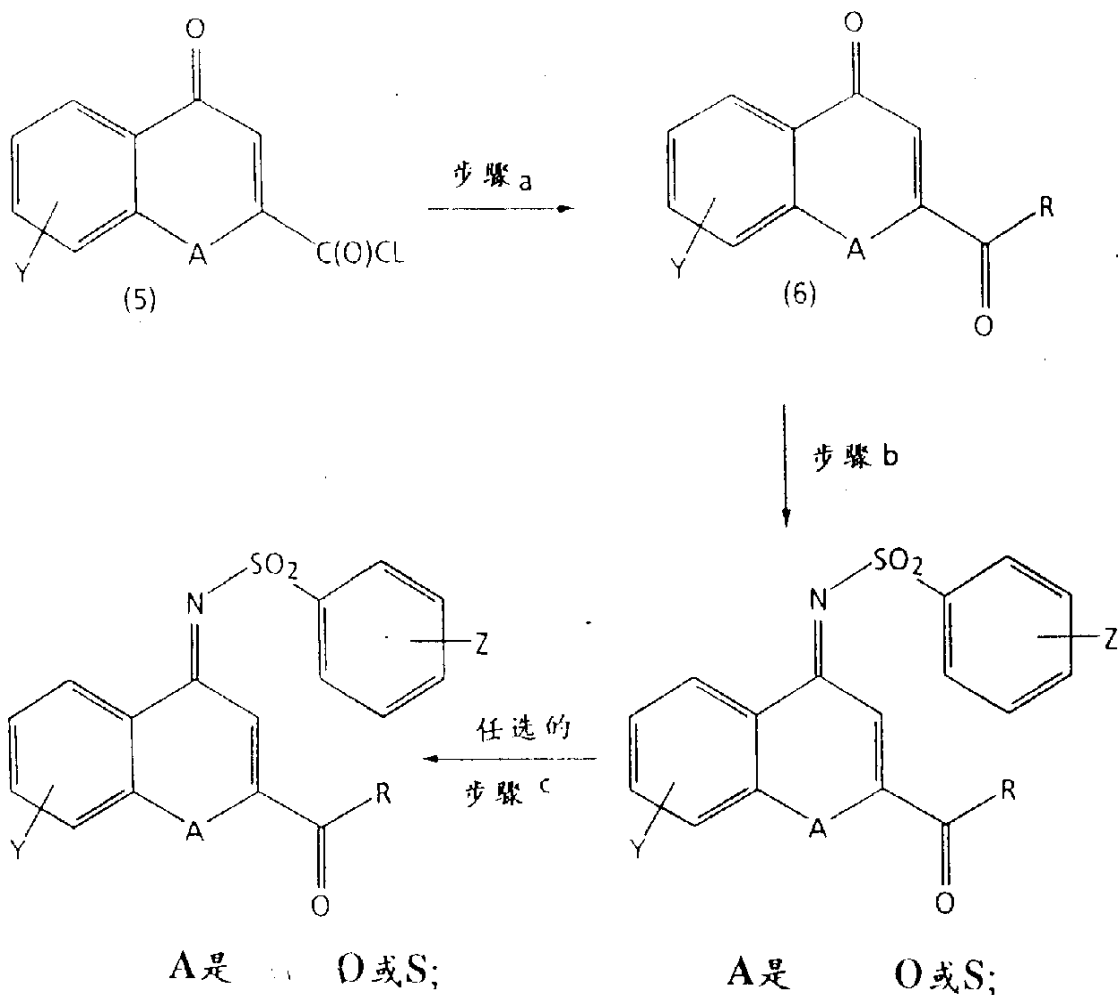
5,7-二氯-2-乙酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉

将5,7-二氯-2-乙酰基-1,4-二氢喹诺-4-酮 (0.28克, 1.1毫摩尔) 和苯磺酰异氰酸酯 (0.16毫升, 1.2毫摩尔) 在乙腈 (5毫升) 中混合。加热回流3小时。加入甲醇 (5毫升) 终止反应。真空蒸发, 得到残余物。残余物在硅胶柱上进行色谱, 用二氯甲烷洗脱, 得到固体。该固体从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到标题化合物; 熔点163-164℃。R<sub>f</sub>=0.32 TLC/硅胶/二氯甲烷。元素分析:

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的计算值: C, 51.65; H, 3.04; N, 7.09。实测值: C, 51.92; H, 3.11; N, 6.85。

制备其中A是O或S的某些式I化合物的一般合成方法列于反应方案B中。除非另外指明, 在反应方案A中, 所有的取代基均如前所定义。

### 反应方案B





在反应方案B步骤a中，将结构(5)的酰氯[Chromenes, Chromanones, and Chromones, 由G.P.Ellis出版(John Wiley & Sons 1977)]与苯或合适的取代苯进行Friedel-Crafts反应，得到结构(6)的化合物。

在本发明中使用苯得到其中R是苯基的结构(6)化合物，并且产生其中R是苯基的式I化合物。

在该反应中使用合适的取代苯得到其中R是取代苯基的结构(6)化合物，并且产生其中R是取代苯基的式I化合物。合适的取代苯含有如式I的最终产物中所需的Q、W和X，或者所含的Q、W和X是被保护的氨基例如乙酰苯胺的乙酰基或被保护的羟基例如苯甲醛的甲基。可以将这些保护基除去以产生取代基Q、W和X，它们是式I的最终产物中所需的氨基和羟基。

例如，将结构(5)的酰氯与苯或合适的取代苯反应。结构(5)的酰氯与苯的反应用苯作溶剂进行。结构(5)的酰氯与合适的取代苯的反应时，合适的取代苯可以用作溶剂。或者，该反应在溶剂例如硝基苯、硝基甲烷、二氯甲烷或四氯化碳中进行。该反应在摩尔过量的合适催化剂存在下进行，所述催化剂是例如三氯化铝、三溴化铝、氯化锌、溴化锌、氯化锡和三氯化硼等。在Friedel-Crafts反应中选择和使用催化剂是众所周知的和显而易见的。该反应可以在0℃至溶剂的回流温度之间的温度下进行。可以按照本领域众所周知的方法从反应区中得到产物，例如将反应混合物倒入冰中或者倒入冰-水中，并且通过过滤或萃取到合适的有机溶剂例如乙酸乙酯、乙醚或二氯甲烷中分离产物。产物可以经色谱和重结晶进行纯化，得到结构(6)的化合物。

在反应方案B步骤b中，将结构(6)的化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应，得到其中A是O或S的式I的苯磺酰亚胺。

合适的苯磺酰异氰酸酯是其中Z是式I的最终产物中所需基团的化合物。

例如，将结构(6)的化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应。该反应在合适的溶剂例如乙腈或丙腈中、在20℃至溶剂的回流温度下进行。可以按照本领域众所周知的方法例如真空蒸发、色谱和重结晶回收产物，得到其中A是O或S的式I化合物。

在反应方案B步骤c中，将被保护的氨基或被保护的羟基脱保护，得到其中R是取代苯基并且Q、W或X是氨基或羟基的式I化合物。选自合适的保护基是本领域众所周知的，而保护基的去除描述在*T. Greene*的*Protecting Groups in Organic Synthesis*中。

下列实施例代表了反应方案B中所述的典型的合成。应该理解，这些实施例仅仅是说明性的，而非以任何方式限制本发明的范围。在下列实施例中所用下列术语具有下述含义：“g”指克，“mmol”指毫摩尔，“mL”指毫升，“℃”指摄氏度，“R<sub>f</sub>”指保留值，“mp”指熔点。

### 实施例8

#### 反应方案B步骤a:

#### 2-苯甲酰基-色酮

将色酮-2-甲酰氯（2.0克，9.6毫摩尔）和氯化铝（3.84克，28.7毫摩尔）在苯（70毫升）中混合。加热回流4小时。将反应混合物倒入冰-水（150毫升）中。用二氯甲烷萃取两次。用硫酸镁干燥分离的有机层，过滤并真空蒸发。在硅胶柱进行色谱，用15%乙

酸乙酯/己烷洗脱。蒸发含有产物的馏分得到固体状的标题化合物。

### 实施例9

反应方案B步骤a:

#### 2-(4-甲氧基苯甲酰基)-色酮

将色酮-2-甲酰氯 (10毫摩尔) 和氯化铝 (30毫摩尔) 在苯甲醚 (70毫升) 中混合。加热回流24小时。将反应混合物倒入冰-水 (150毫升) 中。用二氯甲烷萃取两次。用硫酸镁干燥分离的有机层, 过滤并真空蒸发。在硅胶柱进行色谱, 得到标题化合物。

### 实施例10

反应方案B步骤b:

#### 2-苯甲酰基-4-苯磺酰亚氨基-4H-色烯

将2-苯甲酰基-色酮 (0.17克, 0.68毫摩尔) 和苯磺酰异氰酸酯 (1.02毫升, 2.03毫摩尔) 在乙腈 (7.0毫升) 中混合。加热回流48小时。加入甲醇 (5毫升) 以终止反应。真空蒸发, 得到固体。从甲醇中重结晶, 得到固体状的标题化合物。元素分析:  $C_{22}H_{15}NO_4S$  的计算值: C, 67.85; H, 3.88; N, 3.60。实测值: C, 67.47; H, 3.70; N, 3.56。

### 实施例11

反应方案B步骤b:

#### 2-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-苯磺酰亚氨基-4H-色烯

将2-(4-甲氧基苯甲酰基)-色酮 (1毫摩尔) 和苯磺酰异氰酸酯 (1.2毫摩尔) 在乙腈 (7.0毫升) 中混合。加热回流48小时。加入甲醇 (5毫升) 以终止反应。真空蒸发。重结晶得到标题化合物。

## 实施例12

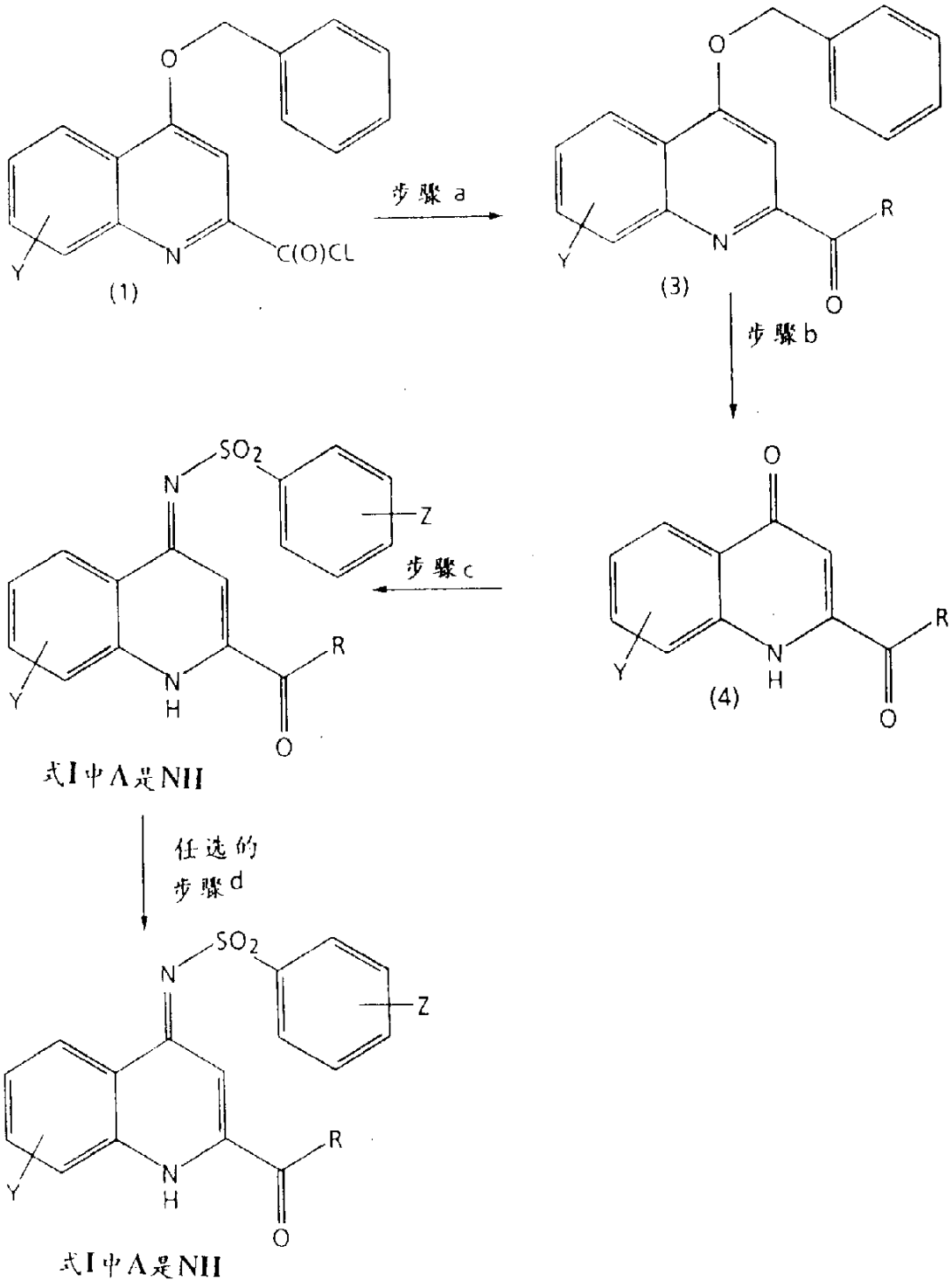
反应方案B任选的步骤c:

### 2-(4-羟基苯甲酰基)-4-苯磺酰亚氨基-4II-色烯

将2-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-苯磺酰亚氨基-4II-色烯 (1毫摩尔) 和硫代乙醇钠 (2毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (5毫升) 中混合。搅拌48小时。用水和二氯甲烷稀释反应混合物。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发。在硅胶上进行色谱, 得到标题化合物。

制备其中A是NII的某些式I化合物的一般合成方法列于反应方案C中。除非另外指明, 在反应方案C中, 所有的取代基均如前所定义。

### 反应方案C



在反应方案C步骤a中，按照本领域已知的类似方法[P. Leeson, 欧洲专利申请0 303 387, 1989年2月15日公开]将合适的结构(1)的酰氯与合适的有机锡在催化剂存在下反应，得到结构(3)的化合物。

合适的结构(1)的酰氯是其中Y是式I的最终产物中所需基团的化合物。

合适的有机锡是能提供式I的最终产物中所需基团R的化合物。其中R是取代苯基，取代基Q、W或X是式I的最终产物中所需的基团。或者，合适的有机锡是能提供含有被保护的氨基或被保护的羟基的基团R的化合物，该基团R能够产生作为式I的最终产物中所需氨基或羟基的Q、W或X。

例如，将结构(1)的合适的酰氯与合适的有机锡在催化剂存在下进行反应，所述催化剂是例如四-二(三苯膦)钯(0)、氯化二(乙腈)钯(II)、氯化钯(II)、乙酸钯(II)、溴化钯(II)、氯化二(苄腈)钯(II)、乙酰乙酸钯(II)。该反应在合适的溶剂例如四氢呋喃、1-甲基-2-吡咯烷酮或二甲基甲酰胺中进行。该反应在0℃至溶剂的回流温度之间的温度下进行。反应需要1-72小时，并且应该在所需产物(3)最多、而不希望的产物最少的时候终止反应。该产物通过本领域众所周知的技术例如蒸发、萃取、色谱和重结晶法从反应区中分离和纯化。

在反应方案C步骤b中，将结构(3)的化合物脱苄基化，得到结构(4)的化合物。

例如，在足以除去保护基而又不会降解原料或产物的温度下，将结构(3)的化合物与合适的脱苄基化试剂例如三氟乙酸反应。在

脱苄基化作用中，合适的脱苄基试剂是三氯乙酸，优选的温度为70℃至80℃。当基团R含有被保护的氨基或羟基时，该反应可以除去酸不稳定的保护基。在那些通过脱苄基化作用除去保护基的反应中，将反应混合物真空蒸发，并通过本领域众所周知的方法将保护基再引入粗品反应混合物上，所述保护基描述于*T. Greene*的*Protecting Groups in Organic Synthesis*中。产物通过本领域众所周知的技术例如真空蒸发、色谱和重结晶进行回收，得到结果(4)的化合物。

在反应方案C步骤c中，将结构(4)化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应，得到式I的苯磺酰亚胺。

合适的苯磺酰异氰酸酯是其中Z是式I的最终产物中所需基团的化合物。

例如，将结构(4)的化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应。该反应在合适的溶剂例如乙腈或丙腈中、在20℃至溶剂的回流温度下进行。产物通过本领域众所周知的技术例如真空蒸发、色谱和重结晶进行回收，得到其中A是NH的式I化合物。

在反应方案A步骤d中，可以将被保护的氨基或被保护的羟基脱保护，得到其中R是取代苯基的式I化合物，其中Q、W或X是氨基或羟基。选自合适的保护基是本领域众所周知的，而保护基的去除描述在*T. Greene*的*Protecting Groups in Organic Synthesis*中。

下列实施例代表了反应方案C中所述的典型的合成。应该理解，这些实施例仅仅是说明性的，而非以任何方式限制本发明的范围。在下列实施例中所用下列术语具有下述含义：“g”指克，

“mg”指毫克，“mmol”指毫摩尔，“mL”指毫升，“℃”指摄氏度，“R<sub>f</sub>”指保留值，“mp”指熔点，“dec”指分解，“TLC”指薄层色谱。

### 实施例13

制备4-三丁基甲锡烷基-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)苯胺  
4-三丁基甲锡烷基-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)苯胺

将4-溴-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)苯胺 (10毫摩尔) [T. L. Guggenheim, Tet. Lets. 25, 1253-1254 (1984)]和六丁基二锡 (20毫摩尔) 在甲苯 (50毫升) 中混合。加入三(二亚苺基丙酮)二钨 (0) (400毫克)，并在惰性气氛下加热至80℃。48小时后，真空蒸发，在硅胶上经色谱纯化，得到标题化合物。

### 实施例14

反应方案C步骤a:

5,7-二氯-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-4-苺氧基喹啉

将5,7-二氯-4-苺氧基喹啉-2-酰氯 (1.83克, 5毫摩尔) 和4-三丁基甲锡烷基-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)苯胺 (5毫摩尔) 在1-甲基-2-吡咯烷酮 (5毫升) 中混合，并加入二氯化二-乙腈钨 (II) (5毫克)。用氮气吹扫该瓶，密封，并加热至60℃。搅拌8小时后，再加入二氯化二-乙腈钨 (II) (2.07毫克, 0.08毫摩尔)，继续搅拌16小时。将反应混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取，用硫酸镁干燥并真空蒸发。在硅胶上进行色谱，得到标题化合物。

### 实施例15



反应方案C步骤a:

5,7-二氯-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酰基]-4-苄氧基喹啉

将5,7-二氯-4-苄氧基喹啉-2-酰氯 (1.83克, 5毫摩尔) 和2-(叔丁氧羰基氨基)苯基三甲基锡 (5毫摩尔) [F. G. Salituro and I. A. McDonald, J. Org. Chem. 53, 6138-6139 (1988)]在甲苯 (5毫升) 中混合, 并加入四-二(三苯膦)钨(0) (5毫克)。用氩气吹扫该瓶, 密封, 并加热至60℃。搅拌8小时后, 再加入二氯化二-乙腈钨(II) (2.07毫克, 0.08毫摩尔), 继续搅拌16小时。将反应混合物倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。在硅胶上进行色谱, 得到标题化合物。

实施例16

反应方案C步骤b:

5,7-二氯-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-1,4-二氢喹诺-4-酮

将5,7-二氯-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-4-苄氧基喹啉 (4毫摩尔) 和三氟乙酸 (55毫升) 混合并加热至80℃。4小时后, 将反应混合物真空蒸发, 得到残余物。该残余物从乙腈中重结晶, 得到标题化合物。

实施例17

反应方案C步骤b:

5,7-二氯-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酰基]-1,4-二氢喹诺-4-酮

将5,7-二氯-2-[2-(叔丁氧羰基氨基)苯甲酰基]-4-苄氧基喹啉 (4毫摩尔) 和三氟乙酸 (55毫升) 混合并加热至80℃。4小时后, 将反应混合物真空蒸发, 得到残余物。加入二氯甲烷并蒸发几次以

完全除去残余的三氯乙酸。将粗品反应混合物溶于二氯甲烷（20毫升）和二碳酸二叔丁酯（4毫摩尔）中。搅拌24小时。真空蒸发。在硅胶上进行色谱，得到标题化合物。

### 实施例18

反应方案C步骤c:

5,7-二氯-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉

将5,7-二氯-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-1,4-二氢喹啉-4-酮（2毫摩尔）和苯磺酰异氰酸酯（2.2毫摩尔）在乙腈（9毫升）中混合并加热回流48小时。加入甲醇（5毫升）终止反应。真空蒸发得到残余物。该残余物在硅胶柱上进行色谱，得到标题化合物。

### 实施例19

反应方案C步骤b:

5,7-二氯-2-[(2-叔丁氧羰基氨基)苯甲酰基]-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉

将5,7-二氯-2-[(2-叔丁氧羰基氨基)苯甲酰基]-1,4-二氢喹啉-4-酮（2毫摩尔）和苯磺酰异氰酸酯（2.2毫摩尔）在乙腈（9毫升）中混合并加热回流48小时。加入甲醇（5毫升）终止反应。真空蒸发得到残余物。该残余物在硅胶柱上进行色谱，得到标题化合物。

### 实施例20

反应方案C任选的步骤d:

5,7-二氯-2-(4-氨基苯甲酰基)-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉

将5,7-二氯-2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉 (1毫摩尔) 和氟化四丁铵 (1.2毫升, 在四氢呋喃中的1M溶液, 1.2毫摩尔) 在四氢呋喃 (5毫升) 中混合。搅拌24小时。真空蒸发得到残余物。该残余物在硅胶柱上进行色谱, 得到标题化合物。

### 实施例21

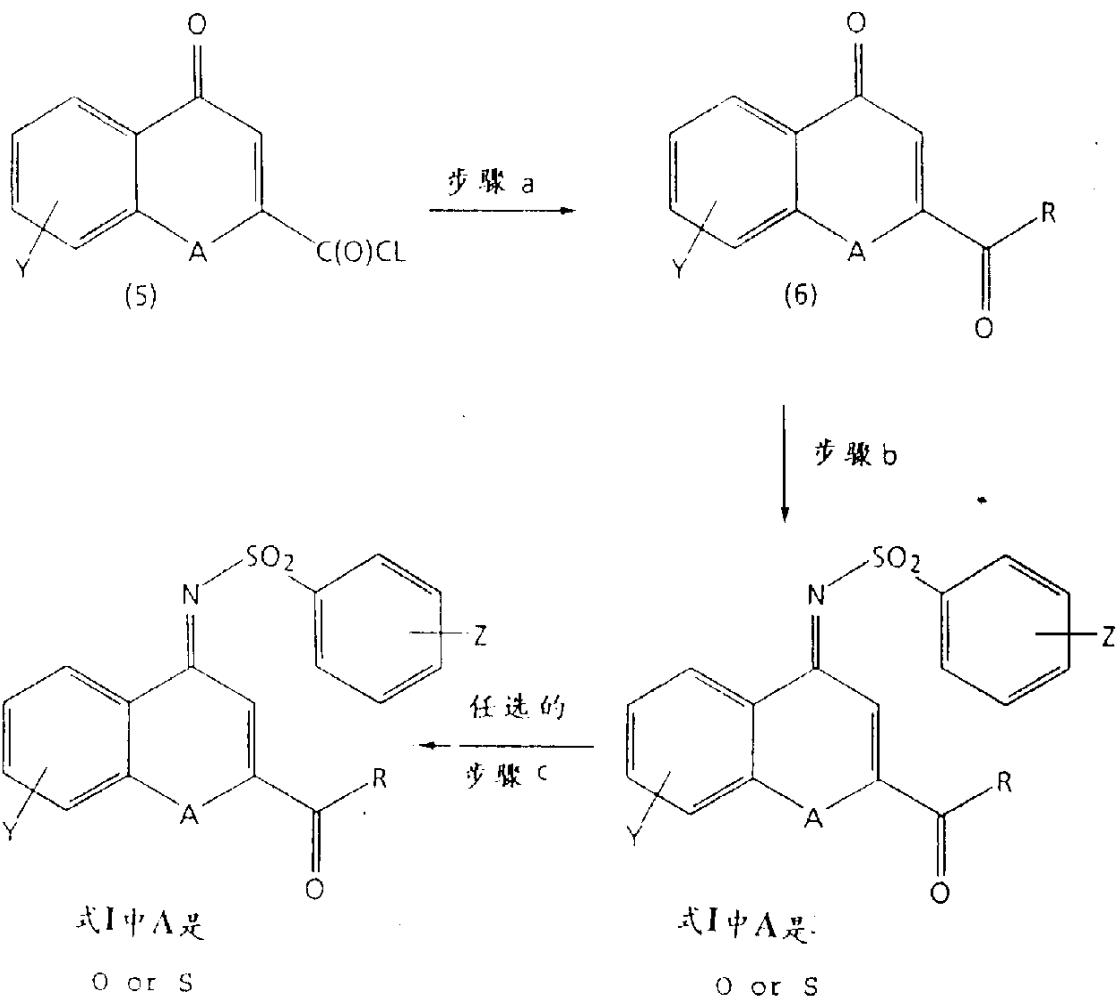
反应方案C任意的步骤d:

#### 5,7-二氯-2-(2-氨基苯甲酰基)-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉

将5,7-二氯-2-[(2-叔丁氧羰基氨基)苯甲酰基]-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉 (1毫摩尔) 和乙酸乙酯 (50毫升) 混合。加入三氟乙酸 (1毫升) 并搅拌。24小时后, 真空蒸发, 残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并真空蒸发。该残余物在硅胶柱上进行色谱, 得到标题化合物。

制备其中A是O或S的某些式I化合物的一般合成方法列于反应方案D中。除非另外指明, 在反应方案A中, 所有的取代基均如前所定义。

### 反应方案D



在反应方案D步骤a中，将本领域众所周知的结构(5)的酰氯与合适的有机锡在催化剂存在下进行，得到结构(6)的化合物。

合适的结构(5)的酰氯是其中Y是式I的最终产物中所需基团的化合物。

合适的有机锡是能提供式I的最终产物中所需基团R的化合物。其中R是取代苯基，取代基Q、W或X是式I的最终产物中所需的基团。或者，合适的有机锡是能提供含有被保护的氨基或被保护的羟基的基团R的化合物，该基团R能够产生作为式I的最终产物中所需氨基或羟基的Q、W或X。

例如，将结构(5)的合适的酰氯与合适的有机锡在催化剂存在下进行反应，所述催化剂是例如四-二(三苯膦)钨(0)、氯化二(乙腈)钨(II)、氯化钨(II)、乙酸钨(II)、溴化钨(II)、氯化二(苄腈)钨(II)、乙酰乙酸钨(II)。该反应在合适的溶剂例如四氢呋喃、1-甲基-2-吡咯烷酮或二甲基甲酰胺中进行。该反应在0℃至溶剂的回流温度之间的温度下进行。反应需要1-72小时，并且应该在所需产物(3)最多、而不希望的产物最少的时候终止反应。该产物通过本领域众所周知的技术例如萃取和蒸发从反应区中分离。该产物可以通过色谱或重结晶法进行纯化，得到结构(6)的化合物。

在反应方案D步骤b中，将结构(6)化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应，得到其中A是O或S的式I的苯磺酰亚胺。

合适的苯磺酰异氰酸酯是其中Z是式I的最终产物中所需基团的化合物。

例如，将结构(6)的化合物与合适的苯磺酰异氰酸酯反应。该反应在合适的溶剂例如乙腈或丙腈中、在20℃至溶剂的回流温度下进行。产物通过本领域众所周知的技术例如真空蒸发、色谱和重结晶进行回收，得到其中A是O或S的式I化合物。

在反应方案D步骤c中，可以将被保护的氨基或被保护的羟基脱保护，得到其中R是取代苯基的式I化合物，其中Q、W或X是氨基或羟基。选自合适的保护基是本领域众所周知的，而保护基的去除描述在T. Greene的Protecting Groups in Organic Synthesis中。

下列实施例代表了反应方案D中所述的典型的合成。应该理解，这些实施例仅仅是说明性的，而非以任何方式限制本发明的范围。在下列实施例中所用下列术语具有下述含义：“g”指克，“mg”指毫克，“mmol”指毫摩尔，“mL”指毫升，“℃”指摄氏度，“R<sub>f</sub>”指保留值，“mp”指熔点，“dec”指分解，“TLC”指薄层色谱。

### 实施例22

#### 反应方案D步骤a:

#### 2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-色酮

将色酮-2-甲酰氯（10毫摩尔）和4-三丁基甲锡烷基-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)苯胺（5毫摩尔）在1-甲基-2-吡咯烷酮（5毫升）中混合并加入二氯化二-乙腈钨（II）（5毫克）。用氮气吹扫该瓶，密封，并加热至60℃。搅拌8小时后，再加入二氯化二（乙腈）钨（II）（2.07毫克，0.08毫摩尔），继续搅拌16

小时。将反应混合物倒入水中，用二氯甲烷萃取，用硫酸镁干燥并真空蒸发。在硅胶上进行色谱，得到标题化合物。

### 实施例23

反应方案D步骤b:

#### 2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-4-苯磺酰亚氨基-4H-色烯

将2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-色酮 (1毫摩尔) 苯磺酰以氨酸酯 (1.2毫摩尔) 在乙腈 (7.0毫升) 中混合。回流48小时。加入甲醇 (5毫升) 终止反应。真空蒸发。在硅胶上进行色谱得到标题化合物。

### 实施例24

反应方案C任选的步骤c:

#### 2-(4-氨基苯甲酰基)-4-苯磺酰亚氨基-4H-色烯

将2-[[4-N,N'-(1,1,4,4-四甲基-1,4-二硅亚乙基)氨基]苯甲酰基]-4-苯磺酰亚氨基-4H-色烯 (1毫摩尔) 和氟化四丁铵 (1.2毫升, 在四氢呋喃中的1M溶液, 1.2毫摩尔) 在四氢呋喃 (5毫升) 中混合。搅拌24小时。真空蒸发得到残余物。该残余物在硅胶柱上进行色谱, 得到标题化合物。

白细胞介素-1(IL-1)由名为IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的两种多肽组成, 它们属于胞质, 胞质中还包括肿瘤坏死因子(TNF $\alpha$ )和IL-6。这些胞质具有重叠的生物学性质, 包括刺激T和B淋巴细胞的能力以及影响许多免疫学和炎性应答中蛋白质的表达。

抑制IL-1作用的药物可以依据几种机理, 这些机理包括: 通过抑制IL-1的表达、合成或释放而抑制IL-1的产生; 对IL-1受体的拮

抗作用；抑制IL-1引起的IL-1产生的放大；或者抑制IL-1引起的其它胞质的产生等等。

已知，例如IL-1由上皮细胞产生，并且刺激成纤维细胞增殖以及在炎性过程即类风湿性关节炎中释放蛋白分解酶（例如胶原酶）和前列腺素。参见Durom, S. K.; Schmidt, J.A.; Oppenheim, J. J.; *Interlukin 1: an Immunological Perspective*, Ann. Rev. Immunol. **3**, 263-287 (1985), Otterness, I. G.; Bliven, M.L.; Downs, J.T.; Natoli, E.J.; Hanson, D.C.; *Inhibition of Interlukin-1 Synthesis by Tenidap: a New Drug for Arthritis*, Cytokine, **3**, 277-283 (1991), and Miyasaka, N.; Sato, K.; Goto, M.; Sasano, M.; Natsuyma, M.; Inoue, K.; and Nishioks, K., *Augmented Interlukin-1 Production anf HLA-DR Expression in the Synovium of Rheumatoid Arthritis Patients*, Arthritis and Rheumatism, **31**, 480-486 (1988)因此，抑制IL-1作用的药物适用于治疗类风湿性关节炎。

还表明，通过刺激平滑肌细胞增殖或者间接地通过血小板产生的生长因子(PDGF)的作用，IL-1可以直接影响动脉粥样硬化的发病机理。参见Jackson, R.L. and Ku, G., *Interlukin-1  $\beta$ , its Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Agents that Inhibit its Action*, Current Drug: Anti-atherosclerotic Agents, pp. B31-B42 (1991年10月)。

此外，一种已知的IL-1产生阻断剂Tenidap可以降低服用Tenidap的患有关节炎疾病的哺乳动物中血清胆固醇、血清LDL胆固醇和



血清甘油三酯的总体水平。参见US 5,122,534 (1991年2月8日)。抑制IL-1作用的该药物也适用于预防性治疗动脉粥样硬化。

另外，还假设巨噬细胞渗入胰岛可以破坏 $\beta$ -细胞，并且从巨噬细胞中局部释放出的胞治、特别是IL-1是引起胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)中 $\beta$ -细胞破坏的毒性分子。参见Sandler, S., Eizirik, D., Svensson, C., Strandell, E., Welsh, M, and Welsh, N., *Biochemical and Molecular Action of Interlukin 1 on Pancreatic  $\beta$ -Cell*, *Autoimmunity*, 10, 245-253 (1991)。因此，抑制IL-1作用的这些药物还适用于治疗糖尿病。

IL-1产生的增加与多发性硬化(MS)临床进程之间的关系也是明确的。已经证明通过培养患有MS患者的单核血细胞，IL-1的产生明显增加，同时MS复发期的患者IL-1 $\alpha$ 的产生增加最多。参见Matsuda, M., Tsukada, N., Miyagi, K., and Yanagisawa, N., *Increased Interlukin-1 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with multiple sclerosis*, *Journal of the Neurological Sciences*, 102, 100-104 (1991)。因此，抑制IL-1作用的药物也可以用于治疗多发性硬化。

经研究还表明，IL-1受体拮抗剂可用于治疗初发性或确定的肺纤维变性。参见Piguet, P., Vesin, C., Grau, G., Thompson, R., *Interlukin-1 Receptor Antagonist (IL-1ra) Prevents or Cures Pulmonary Fibrosis Elicited in Mice By Bleomycin or Silica*, *Cytokine*, 5, 57-61 (1993)。因此，抑制IL-1作用的药物也可以用于治疗肺纤维变性。

白细胞介素-1受体拮抗剂还表明可以降低败血病休克的死亡率。参见Ohlsson, K., Bjork, P., Bergenfeldt, M., Hageman, R., and Thompson, R., *Interlukin-1- Receptor Antagonist Reduces Mortality from Endotoxib Shock*, Nature, 348, 550-552 (1990)。因此, 抑制IL-1作用的药物也可以用于治疗败血病休克。

式 I 化合物抑制IL-1作用。抑制IL-1作用的一个机理是抑制IL-1产生。采用脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞进行IL-1产生的抑制试验。通过测量由IL-1刺激的巨噬细胞合成TNF $\alpha$  (肿瘤坏死因子 $\alpha$ ) 的抑制作用, 测定IL-1引起胞质产生的抑制作用。这些试验方法的试验方案如下所述。

#### 内毒素引起的由人巨噬细胞释放白细胞介素-1 $\beta$

目的 该试验的目的是测定试验化合物对内毒素引起的由人外周血液单细胞产生的巨噬细胞释放 (产生) 白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的抑制浓度。

来源 人外周血液单细胞产生的巨噬细胞来源如下:

采集健康志愿者的筋脉血液, 置于10mM柠檬酸钠中 (每40毫升血液置于2毫升无菌柠檬酸钠中)。用Leucoprep管 (Becton Dickenson, 产品编号为2752或2751) 以1500g旋转15分钟分离单核细胞。将等份量的 $3 \times 10^6$ 单核细胞加入24孔组织培养板(Corning) 的RPMI-1640中。在37 $^{\circ}$ C培养1小时后, 适度淋洗未粘附的细胞。将粘附的细胞 (巨噬细胞) 加回到新鲜的培养基RPMI-1640中, 1ml/孔。

方法 在用内毒素 (20ng/mL, Salmonella typhimurium, Re-mutant, from Ribi Immuchem.) 刺激之前, 将巨噬细胞单层培养

物用各种化合物预处理1小时。将溶于95%乙醇或DMSO中的化合物加入分别用10或2.5  $\mu$ l 95%乙醇或DMSO处理的单层培养物中。24小时后，收集培养物上清液，用市售ELISA试剂盒(Cistron)对IL-1  $\beta$  进行测定。

分析结果 通过标准曲线计算培养物上清液中IL-1  $\beta$  的浓度，该标准曲线由一系列已知的浓度产生。化合物的效力以IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)值报告。

结果:

化合物	IC <sub>50</sub>
5,7-二氯-2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉	2 $\mu$ M
5,7-二氯-2-乙酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉	4 $\mu$ M

#### 白细胞介素-1- $\beta$ -引起的由人巨噬细胞释放肿瘤坏死因子 $\alpha$

目的 该试验的目的是测定试验化合物对白细胞介素-1- $\beta$ -引起的由人外周血液单细胞产生的巨噬细胞释放肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ )的抑制浓度。应该理解，该试验是通过测量IL-1  $\beta$  引起的TNF $\alpha$  释放的抑制作用，来测定试验化合物调节、即抑制IL-1  $\beta$  活性的能力。

来源 人外周血液单细胞产生的巨噬细胞来源如下：

采集健康志愿者的筋脉血液，置于10mM柠檬酸钠中（每40毫升血液置于2毫升无菌柠檬酸钠中）。用Leucoprep管（Becton Dickenson，产品编号为2752或2751）以1500g旋转15分钟分离单核

细胞。将等份量的 $3 \times 10^6$ 单核细胞加入24孔组织培养板(Corning)的RPMI-1640中。在37℃培养1小时后, 适度淋洗未粘附的细胞。将粘附的细胞(巨噬细胞)加回到新鲜的培养基RPMI-1640中, 1ml/孔。

方法 在用内毒素(20ng/mL, 重组人IL-1 $\beta$ )刺激之前, 将巨噬细胞单层培养物用各种化合物预处理1小时。将溶于95%乙醇或DMSO中的化合物加入分别用10或2.5  $\mu$ l 95%乙醇或DMSO处理的单层培养物中。24小时后, 收集培养物上清液, 用市售ELISA试剂盒(Cistron)对TNF- $\alpha$ 进行测定。

分析结果 通过标准曲线计算培养物上清液中TNF- $\alpha$ 的浓度, 该标准曲线由一系列已知的浓度产生。化合物的效力以IC<sub>50</sub>( $\mu$ M)值报告。

结果:

化合物	IC <sub>50</sub>
2-苯甲酰基-5,7-二氯-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉	3 $\mu$ M
2-乙酰基-5,7-二氯-4-[苯磺酰亚氨基]-1,4-二氢喹啉	8 $\mu$ M
2-苯甲酰基-4-[苯磺酰亚氨基]-4H-色烯	1.3 $\mu$ M

本发明的化合物可以通过各种途径施用。这些化合物经口施用是有效的。这些化合物还可以经非肠道(即皮下、静脉内、肌内、腹膜内或鞘内)施用。

为了显示出这些治疗性质，这些化合物必须以足以抑制IL-1作用的量施用。这些化合物显示其抑制作用的剂量范围可以在很宽的范围内变化，这取决于所治疗的具体疾病、患者疾病的严重程度、患者、所施用的具体化合物、给药途径和患者所患有的其他疾病等。对于上述所列的任何疾病，通常在约0.1mg/kg/天至约50mg/kg/天的剂量范围内，这些化合物可以显示出其治疗作用。

可以利用本领域已知的技术制备药物组合物。通常，将有效量的式I化合物与可药用载体混合。

对于口服施用，式I化合物可以配制成固体或液体制剂，例如胶囊、丸、片剂、锭剂、熔融物(melts)、粉末、悬浮液或乳液。固体单位剂型可以是普通明胶型的胶囊，其中含有例如表面活性剂、润滑剂和惰性填充剂如乳糖、蔗糖和玉米淀粉，或者可以是缓释制剂。

在另一个实施方案中，式I化合物可以与常规的制片基质例如乳糖、蔗糖和玉米淀粉一起，与粘剂（例如阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶）、崩解剂（例如土豆淀粉或藻酸）和润滑剂（例如硬脂酸或硬脂酸镁）结合压片。通过将活性成分溶解于含水或非水可药用溶剂中，可以制备液体制剂，其中还可以含有本领域已知的悬浮剂、甜味剂、调味剂和防腐剂等。

对于非肠道施用而言，可以将式I化合物溶于生理上可接受的药物载体中，并且以溶液或悬浮液的形式施用。典型的合适的药物载体是水、盐水、葡萄糖溶液、果糖溶液、乙醇或动物、植物或合成油。药物载体还可以包括本领域已知的防腐剂、缓冲剂等。

本申请中所用的:

a) “患者”是指温血动物, 例如豚鼠、小鼠、大鼠、兔、狗、猴、黑猩猩和人;

b) 术语“治疗”是指该化合物能够减轻、缓解或减缓患者疾病的进程;

c) 术语“有效量”是指给患者单次或多次施用对抑制IL-1作用有效的量。

本发明的化合物还可以局部施用。这可以通过简单地将所施用的化合物制备成溶液而实现, 优选使用促进透皮吸收的已知溶剂例如乙醇或二甲基亚砷(DMSO), 其中含有或不含有其他赋形剂。优选的局部使用将通过使用药物储库和多孔膜型或固体基质的贴剂来完成。

一些合适的透皮系统描述于US 3,742,951; 3,797,494; 和4,031,894中。这些系统一般包括一个支持层(该层确定了其一个朝向表面), 确定另一朝向的表面的活性药物可渗透的粘附层, 以及在两个表面之间的至少一个含有活性药物的药物储库。或者, 活性药物可以包含在多个分布于可渗透粘附层中分微囊中。在任何一种情况下, 活性药物连续地从药物储库或微囊中经膜释放至活性药物可渗透的粘附层中, 该粘附层与受体的皮肤或粘膜接触。如果活性药物经皮肤吸收, 则以控制的和预定的流速给受体施用活性药物。如果是微囊, 则包封剂还可以用作膜。

在另一个透皮施用本发明化合物的系统中, 将药物活性化合物包在基质中, 该化合物可以以所需的逐渐、恒定和控制的速度从基质中释放出来。该基质是可渗透的, 以使化合物经扩散或微孔

流动释放出来。释放是速度控制的。这些不需要膜的系统描述于 US 3,921,636 中。在这些系统中至少可能有两种类型的释放。当基质无孔时，通过扩散发生释放。药物有效化合物溶解并通过基质扩散。当药物有效化合物通过基质孔中的液相转运时，通过微孔流动发生释放。

尽管结合具体的实施方案描述了本发明，但是应该理解可以有进一步的改变，并且本申请将包括一般意义上说符合本发明原理的本发明的任何变化、用途或应用，并且包括那些与本发明公开不同的、但是是本领域已知或公知的技术方案。