

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D215/36

A61K 31/47

A61P 29/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01816351.3

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1199950C

[22] 申请日 2001.8.1 [21] 申请号 01816351.3

[30] 优先权

[32] 2000. 8. 9 [33] US [31] 60/224,196

[86] 国际申请 PCT/EP2001/008880 2001.8.1

[87] 国际公布 WO2002/012192 英 2002.2.14

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.26

[71] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 克里斯·艾伦·布罗卡 伍恩基·金

凯文·李·麦克拉伦

戴维·伯纳德·史密斯

审查员 胡 振

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

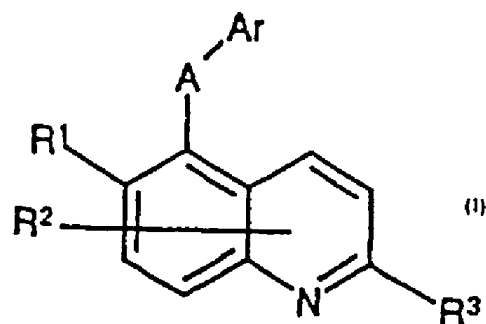
代理人 程金山

权利要求书 4 页 说明书 44 页

[54] 发明名称 作为抗炎剂的喹啉衍生物

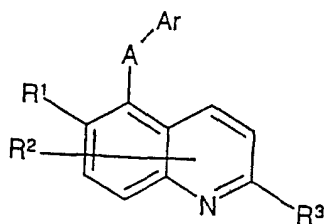
[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 的喹啉衍生物, 其中 A、 R^1 、 R^2 和 R^3 具有说明中所给出的含义。该化合物可用作 COX - II 抑制剂, 因此, 可以用于治疗可通过服用选择性 COX - II 抑制剂治疗的疾病, 例如炎症疾病、自身免疫性疾病。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、 选自式I所示化合物的种化合物：



其中：

A 是 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}=\text{NOR}^4$, $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})$, 或者 $-\text{S}(\text{O})_2-$, 其中

R^4 是氢或烷基, R^5 是氢、烷基或酰基;

Ar 是任选独立地被 1-5 个选自卤原子、烷氧基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ 的取代基取代的苯基, 其中 n 是 0-2 的整数, R 是烷基;

R^1 是氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基、链烯氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、卤代烷氧基、羟烷氧基、烷氧烷氧基、烷基硫烷基、环烷基硫烷基、环烷基烷基硫烷基、羟基、卤原子、氰基、或 $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, 其中 R^{11} 是烷基、环烷基或卤代烷基;

R^2 是氢、烷基、链烯基、烷氧基、羟基、卤原子、卤代烷基、硝基、氰基;

R^3 是 $-\text{SR}^{12}$, $-\text{SOR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中

R^{12} 是烷基、羟基烷基、烷氧烷基、氨基烷基;

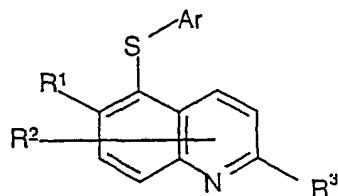
R^{13} 是氢或烷基, 和

R^{14} 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基、烷氧烷基、烷氧羰基烷基、氨基烷基;

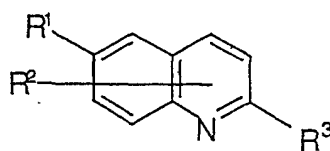
其中的烷基是 C_1 - C_6 烷基, 链烯基是 C_2 - C_6 链烯基, 炔基是 C_2 - C_6 炔基, 环烷基是 C_3 - C_7 环烷基, 烷氧基是 C_1 - C_6 烷氧基, 以及

药物前体, 各个异构体, 异构体混合物及其药用盐。

- 2、 权利要求1的化合物, 其中A是-S-, -C(O)-, -CH₂-或-O-。
- 3、 权利要求1或2的化合物, 其中
 R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤素或氰基;
 R^2 是氢或甲基; 以及
 R^3 是-SR¹², -SOR¹²或-SO₂R¹², 其中 R¹²是烷基。
- 4、 权利要求1的化合物, 其中Ar是未取代的苯基。
- 5、 权利要求1的化合物, 其中Ar是4-取代的苯基或2-取代的苯基。
- 6、 权利要求1的化合物, 其中Ar是双取代的苯基。
- 7、 权利要求1的化合物, 其中Ar是苯环上1-5位被任选取代的苯基。
- 8、 权利要求5-7任一项中的化合物, 其中苯基的一个或多个取代基独立地选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基。
- 9、 权利要求1的化合物的制备方法, 其中A是-S-, R^3 是-SR¹², -SOR¹²或-SO₂R¹², 而R¹²是烷基,

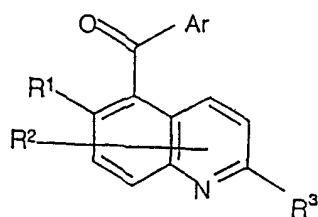


该方法包括通式如下的化合物, 其中R¹和R²如权利要求1中所定义,
 R^3 是-SR¹², -SOR¹²或-SO₂R¹², 并且R¹²是烷基,



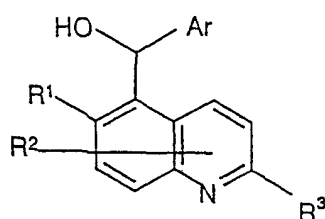
和通式ArSH化合物的反应。

- 10、 权利要求1的化合物的制备方法, 其中A是-C(O)-, R^3 是-SR¹², -SOR¹²或-SO₂R¹², 而R¹²是烷基,



5

该方法包括通式如下的化合物，其中Ar、 R^1 和 R^2 如权利要求1中所定义， R^3 是 $-SR^{12}$ 、 $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$ ， R^{12} 是烷基，

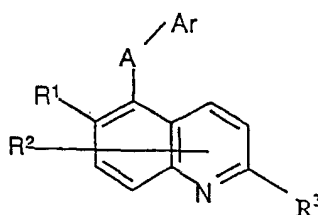


10

和氧化剂的反应。

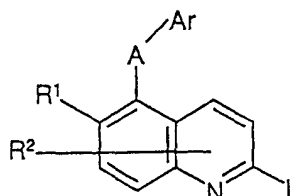
11、权利要求1的化合物的制备方法，其中 R^3 是 $-SR^{12}$ 、 $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$ ， R^{12} 是烷基，

15



20

该方法包括通式如下的化合物，其中Ar、 R^1 和 R^2 如权利要求1中所定义，A是 $-NR^5$ 或 $-O-$ ， R^5 如权利要求1中所定义，L是离去基，

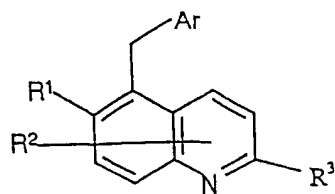


25

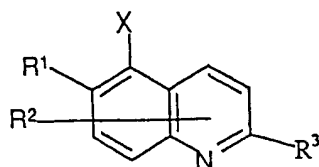
和通式 $NaSR^{12}$ 的化合物反应，其中 R^{12} 是烷基，接着任选氧化。

12、权利要求1的化合物的制备方法，其中A是 $-CH_2-$ ， R^3 是 $-SO_2R^{12}$ ，而 R^{12} 是烷基，

30



该方法包括通式如下的化合物，其中 R^1 和 R^2 如权利要求1中所定义， R^{12} 是烷基，X是卤素，



和金属苄基化合物的反应。

13、含有效治疗剂量的权利要求1-8任一项中的化合物和药用赋形剂的药物。

14、权利要求1-8任一项中的化合物在制造含一种或多种式I化合物的药物中的用途，所述药物用于治疗可通过服用选择性COX-II抑制剂来治疗的哺乳动物疾病。

15、权利要求14的用途，其中疾病是选自肌炎、关节膜炎、关节炎（风湿性关节炎和骨关节炎）、痛风、背痛、牙痛、运动创伤、扭伤、拉伤、头痛、腱炎、强直性脊椎炎、脊椎炎和粘液囊炎的炎性疾病。

16、权利要求14的用途，其中的疾病是痛经或早产。

17、权利要求14的用途，其中的疾病是阿尔茨海默氏病。

作为抗炎剂的喹啉衍生物

5

本发明涉及抑制环加氧酶-II (COX-II) 并具有抗炎和止痛活性的喹啉衍生物、一种含这些衍生物的药物、它们在诸如炎症性疾病、自身免疫性疾病的 COX-II 调节的疾病治疗上的应用, 以及制备这些化合物的方法。

10 非甾族抗炎药 (NSAIDs) 有引起严重副作用的问题, 例如胃肠道或肾毒性。NSAIDs 抑制环加氧酶 (COX) 一前列腺素 G/H 合成中所涉及的一种酶的活性, 导致不仅在发炎位点, 而且在胃和肾都抑制前列腺素的生物合成。已经发现 COX 以两种形式存在: COX-I 和 COX-II (Cell, 83, 345(1995))。

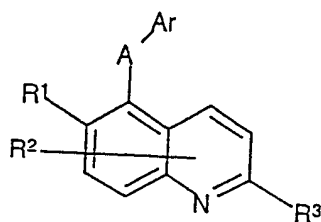
15 COX-I 在正常细胞中表达, 控制胃和肾的功能, 而 COX-II 在发炎和其它免疫反应发生的炎症位点被促细胞分裂剂或细胞因子所诱导 (*J. Biol. Chem.*, 271, 33157(1996))。

为了避免 NSAIDs 由于抑制共存的 COX-I 而造成的毒性, 已经对 COX-II 的选择性抑制剂进行了研究。选择性 COX-II 抑制剂具有抗炎、
20 镇痛和/或解热作用; 其诸如胃肠道出血的副作用较小。COX-II 抑制剂可以表现出抗癌活性, 并降低对常规 NSAIDs 过敏的哮喘病人气喘的诱发作用。这些选择性 COX-II 抑制剂还可以用于治疗阿尔茨海默氏病和妇女更年期后的骨质疏松症。

U.S.P. No.6,077,850(G. D. Searle) 公开了用于治疗 COX-II 调节疾病的
25 的 1,2-二氢喹啉衍生物。U.S. P. No. 5,962,531 (Syntex USA, Inc) 公开了 5-芳酰基萘衍生物作为抗炎剂。U.S. P. No. 5,221,677 (Imperial Chemical Industries PLC) 公开了喹啉或异喹啉衍生物作为 5-脂肪氧合酶抑制剂。

本发明的第一方面, 提供通式 I 所表示的化合物:

30



其中:

A 是 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}=\text{NOR}^4$, $-\text{NR}^5-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})$, 或者 $-\text{S}(\text{O})_2-$,

其中 R^4 是氢或烷基, R^5 是氢、烷基或酰基;

Ar 是任选取代的苯基;

R^1 是氢、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基、链烯氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、卤代烷氧基、羟烷氧基、烷氧烷氧基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、环烷基硫烷基、环烷基烷基硫烷基、羟基、卤原子、氰基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, 或 $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, 其中 R^9 和 R^{10} 独立的为氢、烷基或酰基; 而 R^{11} 是烷基、环烷基或卤代烷基;

R^2 是氢、烷基、链烯基、烷氧基、羟基、卤原子、卤代烷基、杂烷基、烷基硫烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、硝基、氰基或 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 定义如上;

R^3 是 $-\text{SR}^{12}$, $-\text{SOR}^{12}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, 其中

R^{12} 是烷基、羟基烷基、烷氧烷基、氨基烷基、一或二烷氨基烷基、羧烷基、烷氧羰基烷基;

R^{13} 是氢或烷基, 和

R^{14} 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基、烷氧烷基、烷氧羰基烷基、氨基烷基、芳基或芳烷基; 或者 R^{13} 和 R^{14} 连接到氮原子上和氮原子一起形成杂环氨基; 以及

药物前体, 各个异构体, 异构体混合物及其可药用的盐。

在上面定义的化合物中[它们将在 (i) 下面的如下类别中提到], 优选如下化合物:

(ii) (i) 的化合物, 其中 A 是 $-\text{S}-$ 。

- (iii) (ii)的化合物, 其中 R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤原子或氰基, R^2 是氢或甲基; R^3 是 $-SR^{12}$, $-SOR^{12}$ or $-SO_2R^{12}$, 其中 R^{12} 是烷基。
- (iv) (iii)的化合物, 其中 Ar 是未取代的苯基。
- (v) (iii)的化合物, 其中 Ar 是 4-取代的苯基或 2-取代的苯基。
- 5 (vi) (iii)的化合物, 其中 Ar 是二取代的苯基。
- (vii) (iii)的化合物, 其中 Ar 在一个或多个位点上独立地被选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代。
- (viii) (i)的化合物, 其中 A 是 $-C(O)-$ 。
- (ix) (viii)的化合物, 其中 R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤素或氰基; R^2 是氢或甲基; R^3 是 $-SR^{12}$, $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$, 其中 R^{12} 是烷基。
- 10 (x) (ix)的化合物, 其中 Ar 是未取代的苯基。
- (xi) (ix)的化合物, 其中 Ar 是 4-取代的苯基或 2-取代的苯基。
- (xii) (ix)的化合物, 其中 Ar 是二取代的苯基。
- (xiii) (ix)的化合物, 其中 Ar 在一个或多个位点上独立地被选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代。
- 15 (xiv) (i)的化合物, 其中 A 是 $-CH_2-$ 。
- (xv) (xiv)的化合物, 其中 R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤素或氰基; R^2 是氢或甲基; R^3 是 $-SR^{12}$, $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$, 其中 R^{12} 是烷基。
- (xvi) (xv)的化合物, 其中 Ar 是未取代的苯基。
- 20 (xvii) (xv)的化合物, 其中 Ar 是 4-取代的苯基或 2-取代的苯基。
- (xviii) (xv)的化合物, 其中 Ar 是二取代的苯基。
- (xix) (xv)的化合物, 其中 Ar 在一个或多个位点上独立地被选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代。
- (xx) (i)的化合物, 其中 A 是 $-O-$ 。
- 25 (xxi) (xx)的化合物, 其中 R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤素或氰基; R^2 是氢或甲基; R^3 是 $-SR^{12}$, $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$, 其中 R^{12} 是烷基。
- (xxii) (xxi)的化合物, 其中 Ar 是未取代的苯基。
- (xxiii) (xxi)的化合物, 其中 Ar 是 4-取代的苯基或 2-取代的苯基。
- (xxiv) (xxi)的化合物, 其中 Ar 是二取代的苯基。

(xxv) (xxi)的化合物, 其中 Ar 在一个或多个位点上独立地被选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基的一个或多个取代基任选取代。

(xxvi) (i)的化合物, 其中 A 是-S-, -C(O)-, -CH₂-或-O-。

(xxvii) (i)或(xxvi)的化合物, 其中 R¹ 是烷基、烷氧基、羟基、卤素或氰基; R² 是氢或甲基; R³ 是-SR¹², -SOR¹² 或 -SO₂R¹², 其中 R¹² 是烷基。

(xxviii) (i), (xxvi)和(xxvii)任何一类中的化合物, 其中 Ar 是未取代的苯基。

(xxix) (i), (xxvi)和(xxvii)任何一类中的化合物, 其中 Ar 是 4-取代的苯基或 2-取代的苯基。

(xxx) (i), (xxvi)和(xxvii)任何一类中的化合物, 其中 Ar 是二取代的苯基。

(xxxi) (i), (xxvi)和(xxvii)任何一类中的化合物, 其中 Ar 是苯环上 1-5 位被任选取代的苯基。

(xxxii) (xxix)-(xxxi)任一类中的化合物, 其中苯基的一个或多个取代基独立地选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基。

第二方面, 本发明提供了含治疗有效量的式 I 化合物或其药用盐及药用赋形剂的药物。具体而言, 本发明的化合物可用于治疗通过服用选择性 COX-II 抑制剂来治疗的哺乳动物疾病, 例如选自肌炎、关节膜炎、关节炎(风湿性关节炎和骨关节炎)、痛风、背痛、牙痛、运动损伤、扭伤、拉伤、头痛、腱炎、强直性脊椎炎、脊椎炎(spondylitis)和粘液囊炎的炎性疾病; 自身免疫性疾病; 痛经、早产以及阿尔茨海默氏病。

第三方面, 本发明提供制备式 I 化合物的方法。

除非另外声明, 本说明书和权利要求中所用的如下术语含义如下:

“酰基”是指-C(O)R'基, 其中 R'是氢、烷基、环烷基、环烷基一烷基、苯基或苯基烷基, 其中苯基可以被任选取代。

“烷基”是指含 1-6 个碳原子的线性饱和单价烃基或含 3-6 个碳原子的支化饱和单价烃基, 例如甲基、乙基、正丙基、2-丙基、叔丁基、戊基等。

“亚烷基”指的是含 1-6 个碳原子的线性饱和二价烃基或含 3-6 个碳原子的支化饱和二价烃基，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

“链烯基”是指至少含一个双键的含 2-6 个碳原子的线性单价烃基或含 3-6 个碳原子的支化单价烃基，例如乙烯基、丙烯基等。

“炔基”是指至少含一个三键的含 2-6 个碳原子的线性单价烃基或含 3-6 个碳原子的支化单价烃基，例如乙炔基、丙炔基等。

这里所定义的“烷氧基”、“芳氧基”、“芳烷氧基”、“链烯氧基”、“环烷氧基”、“环烷基烷氧基”、“卤代烷氧基”、“羟基烷氧基”、“烷氧烷氧基”或“杂环芳烷氧基”分别是指-OR 基，其中 R 是烷基、芳基、芳烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧烷基或杂环芳烷基，例如甲氧基、苯氧基、苄氧基、乙烯氧基、环己氧基、环己基甲氧基、氯甲氧基、羟基甲氧基、甲氧乙氧基、吡啶-2-基甲氧基等。

这里定义的“烷基硫烷基”是指-SR 基，其中 R 是氢或烷基，例如甲硫烷基、乙硫烷基等。

这里定义的“环烷基硫烷基”或“环烷基烷硫烷基”是指-SR 基，其中 R 分别是环烷基或环烷基烷基，例如环己基硫烷基、环己基甲硫烷基等。

此处定义的“烷基亚磺酰基”是指-SOR 基，其中 R 是烷基，例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基等。

此处定义的“烷基磺酰基”是指-SO₂R 基，其中 R 是烷基，例如甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

“烷氧羰基烷基”是指-R^aC(O)R^b 基，其中 R^a 是如上定义的亚烷基，R^b 是定义如上的烷氧基，例如甲氧羰基乙基、乙氧羰基丁基等。

“芳基”是指含 6-10 个环原子的单价单环或双环芳香基，该芳香基独立地被 1-5 个取代基，优选 1、2 或 3 个取代基取代，所述取代基选自烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、酰氨基、烷氨基、二烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、-COR（其中 R 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、苯基或苯基烷基）、-(CR'R'')_n-COOR（其中 n 是 0-5 的整数，R'和 R''独立地为氢或烷基，R 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基）或者-(CR'R'')_n-

CONR^aR^b (其中 n 是 0-5 的整数, R' 和 R'' 独立地为氢或烷基, R^a 和 R^b 彼此相互独立地为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)。更具体而言, 术语芳基包括, 但不局限于: 苯基、联苯基、1-萘基和 2-萘基及其衍生物。

5 此处“芳烷基”是指 $\text{-R}^a\text{R}^b$ 基, 其中 R^a 是亚烷基, R^b 是芳基, 例如苄基、苯乙基、3-(3-氯苯基)-2-甲基戊基等。

“苯基烷基”是指 $\text{-R}^a\text{R}^b$ 基, 其中 R^a 是此处定义的亚烷基, R^b 是苯基, 例如苄基、苯乙基等。

10 此处定义的“芳烯基”是指 $\text{-R}^a\text{R}^b$ 基, 其中 R^a 是亚烯基, R^b 是芳基, 例如 3-苯基-2-丙烯基等。

“环烷基”是指含 3-7 个环碳原子的饱和单价环烷基。环烷基可以独立地被 1、2 或 3 个取代基任选取代, 所述取代基选自烷基、任选取代的苯基、或 -C(O)R (其中 R 是氢、烷基、卤代烷基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羟基、烷氧基或任选取代的苯基)。更具体而言, 术语环烷基包括, 例如, 环丙基、环己基、苯基环己基、4-羧基环己基, 15 2-酰胺基环己基、2-二甲基氨基羰基环己基等。

此处定义的“环烷基烷基”是指 $\text{-R}^a\text{R}^b$ 基, 其中 R^a 是亚烷基, R^b 是环烷基, 例如环丙基甲基、环己基丙基、3-环己基-2-甲基丙基等。

“卤代烷基”是指此处定义的被一个或多个, 优选 1-3 个相同或不同卤素原子取代的烷基, 还包括诸如全氟烷基, 其中所有卤原子都被氟原子取代的烷基, 例如 $\text{-CH}_2\text{Cl}$, -CF_3 , $\text{-CH}_2\text{CF}_3$, $\text{-CH}_2\text{CCl}_3$ 等。 20

“卤原子”是指氟、氯、溴或碘, 优选氟或氯。

“杂烷基”是指此处定义的烷基, 该烷基含 1、2 或 3 个独立地选自 OR^a 、 $\text{-NR}^b\text{R}^c$ 和 $\text{-S(O)}_n\text{R}^d$ (其中 n 是 0-2 的整数) 的取代基, 应当理解该杂烷基是通过杂烷基的碳原子来联接的。 R^a 是氢、烷基、环烷基、环烷基-烷基、芳基、芳烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、酰胺基、或者一或二-烷基氨基甲酰基。 R^b 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基或芳烷基。 R^c 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、烷氧羰基、芳氧羰基、酰胺基、一或二-烷基氨基甲酰基、或者烷基磺酰基。 R^d 是氢 25 (前提是 n 为 0)、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、氨 30

基、一烷基氨基、二烷基氨基或羟基烷基。例如其代表性实例包括，2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基、2-甲氧乙基、苄氧甲基、2-甲基磺酰基-乙基。

“羟基烷基”是指这里定义的烷基，该烷基被 1 个或多个，优选 1、2、或 3 个羟基取代，前提是同一个碳原子上不承载一个以上的羟基。代表性实例包括，但不局限于：2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-羟基甲基-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-羟基甲基-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丙基、1-羟基甲基-2-羟基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-羟基甲基-3-羟基丙基，优选 2-羟基乙基、2,3-二羟基丙基和 1-羟基甲基-2-羟基乙基。因此，此处所用的术语“羟基烷基”被用作定义杂烷基的子集。

“烷氧烷基”是指此处定义的烷基，该烷基被一个或多个烷氧基，优选 1、2 或 3 个此处定义的烷氧基取代，例如甲氧乙基、甲氧丙基等。

“任选取代的苯基”是指独立地被 1-5 个取代基，优选 1-4 个取代基，更优选 1 或 2 个取代基任选取代的苯环，这些取代基选自烷基、环烷基、环烷基烷基、卤原子、硝基、氰基、羟基、烷氧基、氨基、酰氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、-COR（其中 R 是氢、烷基、苯基、苯基烷基、 $-(CR'R'')_n-COOR$ （其中 n 是 0-5 的整数，R'和 R''独立地为氢或烷基，R 是氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基）、 $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ （其中 n 是 0-5 的整数，R'和 R''独立地为氢或烷基，R^a和 R^b彼此相互独立地为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基））或者-S(O)_nR（其中 n 是 0-2 的整数，R 是烷基）。优选的取代基是卤原子、烷氧基或-S(O)_nR（其中 n 是 0-2 的整数，R 是烷基），更优选的取代基是卤原子或烷氧基。“任选取代的苯基”的代表性实例包括，但不局限于：未取代的苯基、苯环 2 或 4 位上被氟、氯或甲氧基单取代的苯基、或者在苯环的 2 和 4 位或 2 和 6 位上被氟、氯或甲氧基或其组合双取代的苯基。

“氨基烷基”是指此处定义的烷基，该烷基被一个或多个氨基，优选 1、2 或 3 个氨基，更优选一个氨基取代，例如氨基甲基、氨基乙基、2-氨基丙基等。

“一或二烷基氨基烷基”分别指的是-NHR 或-NRR', 其中 R 和 R'独立地为本发明定义的烷基, 例如甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、二甲基氨基甲基、乙基甲基氨基乙基等。

“羧基烷基”是指被一个或多个羧基, 优选 1、2 或 3 个羧基, 更优选 1 个羧基取代的烷基, 其前提是同一碳原子上的羧基个数不超过 1。其代表性实例包括, 但不局限于: 羧基甲基、羧基乙基、2-羧基丙基。

“杂环氨基”是指含 4-8 个环原子的饱和单价环状基团, 其中至少一个环原子是 N, 并任选包含选自 N、O 或 S(O)_n(其中 n 是 0-2 的整数)的一个或多个其它环杂原子, 剩下的环原子是 C。其代表性实例包括, 但不局限于: 吡咯烷基、哌啶子基、吗啉代、哌嗪基 (piperazino)。

“离去基团”的含义一般和合成有机化学相关, 即, 能够被亲核试剂和包括卤素 (例如氯、溴、碘)、链烷磺酰氧基、芳烃磺酰氧基、烷基羰氧基 (例如乙酰基)、芳基羰氧基、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、三氟甲基磺酰氧基、芳基氧基 (例如 2,4-二硝基苯氧基)、甲氧基、N,O-二甲基羟氨基等在内的基团取代的原子或基团。

“药用赋形剂”是指可用于制备药物组合物的赋形剂, 一般是安全、无毒, 在生物学或其它 (方面) 都是符合要求的, 包括可用于兽医以及人用药的赋形剂。本说明书和权利要求中所用的“药用赋形剂”包括一种和多种这样的赋形剂。

化合物“药用盐”是指制药学上的可接受的并具有所需的母体化合物药物活性的盐。这种盐包括:

(1) 和诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸形成的酸加成盐; 或者和有机酸, 例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸 (苯乙醇酸)、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基-二环 [2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘酸 (hydroxynaphthoic acid)、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等, 形成的酸加成盐; 或者

(2) 当母体化合物上存在的酸性质子或者被金属离子, 例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子取代, 或者和诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等的有机碱配位时形成的盐。

“前体药物”是指当这种前体药物被哺乳动物对象摄入时, 在体内释放出式 I 的活性母体药物的任何化合物。式 I 化合物的前体药物是通过修饰式 I 化合物中存在的官能基来制备的, 修饰是以这样一种方式进行的: 其修饰必须在体内被断开以释放出母体化合物。前体药物包括式 I 的化合物, 其中式 I 化合物中的羟基、氨基或巯基分别和任何基团结合, 这些基团可以在体内被断开, 再生成游离的羟基、氨基或巯基。前体药物的实例包括, 但不局限于: 式 I 化合物中羟基官能团的酯 (例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物), 氨基甲酸酯 (例如 N,N-二甲氨基羰基) 等。

“保护基”指的是这样一组原子, 当它们联接在分子中的反应性基团上时, 掩盖、降低或预防其反应性。保护基的实例可以在 T.W. Greene 和 P.G. Futs, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 1991, 第二版) 以及 Harrison 和 Harrison 等, Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley 和 Sons. 1971-1996) 中找到。代表性的氨基保护基包括甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧羰基 (CBZ)、叔丁氧羰基 (Boc)、三甲代甲硅烷基 (TMS)、2-三甲代甲硅烷基-乙烷磺酰基 (SES)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧羰基、9-苄基甲氧羰基 (Fmoc)、硝基苄氧羰基 (NVOC) 等。代表性的羟基保护基包括那些其中的羟基能够被酰化或者烷基化的基团, 例如苄基和三苯甲基醚, 以及烷基醚、四氢吡喃醚、三烷基甲硅烷醚和烯丙醚等。

疾病的“治疗”或“疗法”包括:

- (1) 预防疾病, 即, 使可能暴露于 (接触) 疾病或有疾病倾向、但还没有经历或表现出疾病症状的哺乳动物不产生疾病临床症状,
- (2) 抑制疾病, 即, 阻止或减缓疾病或其临床症状的发展, 或者
- (3) 减轻疾病, 即, 使疾病或其临床症状衰退。

“治疗有效量”是指这样一种化合物的数量, 当以这种数量的化合物对哺乳动物给药治疗疾病时, 其数量足以起到对疾病的治疗作用。“治疗

有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及接受治疗的哺乳动物的年龄、体重等进行变化。

上述定义中的“任选的”或“任选地”是指其后描述的事件或情况是可以但不是必须发生的，这种叙述包括事件或情况发生的例子，也包括不
5 发生的情况。例如，“被烷基任选一或二取代的杂环基”指的是烷基可以存在，但不必须存在，该叙述包括杂环基被烷基一或二取代的情况和杂环基没有被烷基取代的情况。

分子式相同但性能或原子结合顺序或原子空间排列方式不同的化合物在术语上称作“异构体”。原子空间排列不同的异构体称作“立体异构
10 体”。非镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，而彼此之间是非超强加的（non-superimposable）镜像的被称为“对映体”。例如，当化合物有非对称中心，结合到四个不同的基团上时，有可能有一对对映体。对映体可以用非对称中心的绝对构型来表征，用 Cahn, Ingold 和 Prelog 的 *R*-和 *S*-排序规则（Cahn 等, *Angew. Chem. Inter. Edit.*, 5, 385; (1966) 勘误表 511; Cahn 等, *Angew. Chem.*, 78, 413; (1966) Cahn 和 Ingold *J. Chem. Soc. (London)*, 612; (1951) Cahn 等, *Experientia*, 12, 81; (1956), Cahn, *J. Chem. Educ.*, 41, 116, (1964)) 来描述，或者根据分子旋转偏振光平面（的方向），将其指定为右旋或左旋（即分别为(+)或(-)-异构体）。手性化合物可以以单独的对映体或者对映体混合物的形式存在。含等量对映
15 体的混合物被称作“外消旋混合物”。

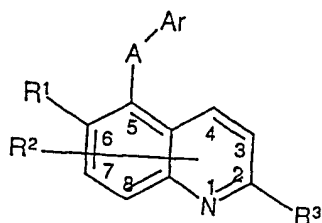
本发明的化合物如果拥有一个或多个非对称中心，或者带非对称取代基的双键，可以以立体异构体形式存在，因此可以制备成单独的立体异构体或其混合物。除非另外声明，叙述的化合物包括单独的立体异构体和混合物在内。测定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域中所
25 熟知的（参见“Advanced Organic Chemistry”，第四版，J. March, John Wiley 和 Sons, New York, 1992, 第 4 章中的讨论部分）。

整个申请中使用的缩略语含义如下：

DIBAL	二异丁基氢化铝
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
30 DMSO	二甲亚砜

	EtOAc	乙酸乙酯
	HMPA	六甲替磷酰三胺
	HPLC	高压液相色谱
	MCPBA	间-氯过苯甲酸
5	MHz	兆赫兹
	MS	质谱
	NMR	核磁共振
	OXONE TM	过一硫酸钾
	PCC	氯铬酸吡啶
10	PIFA	二(三氟乙酸基)碘代苯
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	TLC	薄层色谱

15 本发明化合物的命名和编号图解如下。

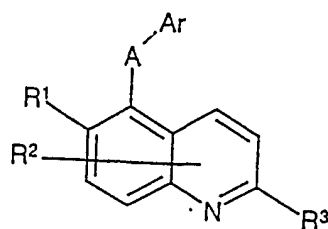


20 式 I

一般而言，本申请所用的命名法则是基于 AUTONOMTM v.4.0 的，AUTONOMTM v.4.0 是产生 IUPAC 系统命名的一个 Beilstein Institute 计算机处理系统。

式 I 化合物中的 R¹、R²、R³、A 和 Ar 定义如下：

25



30 式 I

化 合 物 #	R ¹	R ²	R ³	A	Ar	MS. [m+H] ⁺
102	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	4-氟苯基	364
103	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	4-氯苯基	380
104	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2-氯苯基	380
101	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2,4-二氟苯基	382
105	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2-氯-4-氟苯基	398
106	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	4-溴苯基	425
107	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2,4-二氯苯基	415
202	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	2-氯苯基	376
201	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	4-甲氧苯基	372
301	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S(O)-	2,4-二氟苯基	398
110	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	4-甲氧苯基	376
108	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2,3,4,5,6-五氟 苯基	436
109	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	苯基	346
401	羟基	H	甲基磺酰基	-S-	4-氟苯基	350
501	CF ₃ SO ₂ O-	H	甲基磺酰基	-S-	4-氟苯基	482
111	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2-氟-4-甲氧苯 基	394
112	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2-氯-4-甲氧苯 基	410

702	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	2-氟-4-甲磺酰基-苯基	426
711	甲氧基	H	甲基亚磺酰基	-O-	4-氟苯基	332
703	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	4-氟苯基	348
602	甲氧基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	4-氟苯基	346
704	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	2-氯-4-甲氧苯基	394
601	甲氧基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	2,4-二氟苯基	364
609	甲氧基	H	甲基亚磺酰基	-CH ₂ -	2,4-二氟苯基	348
701	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	2,4-二氟苯基	366
603	甲氧基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	4-乙氧苯基	346
604	甲氧基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	2-氟苯基	372
203	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	4-氟苯基	360
602	羟基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	4-氟苯基	332
606	甲氧基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	4-甲氧苯基	358
605	甲氧基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	4-甲基苯基	342
607	甲氧基	H	甲基磺酰基	-CH ₂ -	4-氯苯基	362
113	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2-甲氧基-4-氟苯基	394
204	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	2-氟苯基	360
205	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	2,4-二氟苯基	378
710	甲氧基	H	甲基亚磺酰基	-O-	2,4-二氟苯基	350
705	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	4-乙氧苯基	374
706	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	苯基	330

206	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	4-乙氧苯基	386
207	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	4-氯苯基	376
707	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	2-氟苯基	348
608	甲氧基	H	甲基硫烷基	-CH ₂ -	2,4-二氟苯基	332
712	甲氧基	H	甲基硫烷基	-O-	2,4-二氟苯基	334
114	甲氧基	H	甲基磺酰基	-S-	2,6-二氟苯基	382
211	甲氧基	H	甲基亚磺酰基	-C(O)-	4-氟苯基	344
208	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	3-氯-2-氟-6-甲氧苯基	424
214	甲氧基	H	甲基亚磺酰基	-C(O)-	3-氯-2-氟-6-甲氧苯基	408
708	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	2,6-二氟苯基	366
209	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	3-溴 2,6-二氟苯基	457
210	甲氧基	H	甲基磺酰基	-C(O)-	2,6-二氟苯基	378
212	甲氧基	H	甲基亚磺酰基	-C(O)-	4-氯苯基	360
213	甲氧基	H	甲基亚磺酰基	-C(O)-	4-乙氧苯基	370
709	甲氧基	H	甲基磺酰基	-O-	2-氟-6-甲磺酰基-苯基	4254 26

尽管本发明最主要的定义已经在发明概述中阐明了，某些式 I 化合物还是优选的。

A、在某些优选的实施方案中 A 是-S-。上述优选实施方案中，化合物其它优选的基团为这样的基团，其中：

R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤原子或氰基；

R^2 是氢或甲基；和

R^3 是 $-SR^{12}$, $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$, 其中 R^{12} 是烷基。

上述优选实施方案中，化合物其它优选的基团为这样的基团，其中
5 Ar 是未取代的苯基、4-取代的苯基或 2-取代的苯基。其它优选的化合物基团是这样的基团，其中 Ar 是双取代的苯基。

另一优选的实施方案是这样的，其中 Ar 是一个或多个位点被任选取代的苯基，优选一个或两个独立地选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基的取代基。

10 B、在其它的优选实施方案中 A 是 $-C(O)-$ 。上述优选实施方案中，化合物中其它优选的基团是这样的基团，其中：

R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤原子或氰基；

R^2 是氢或甲基；和

R^3 是 $-SR^{12}$, $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$, 其中 R^{12} 是烷基。

15 上述优选实施方案中，化合物其它优选的基团为这样的基团，其中 Ar 选自未取代的苯基、4-取代的苯基或 2-取代的苯基。化合物其它优选的基团是这样的基团，其中 Ar 是双取代的苯基。

另一优选的实施方案是这样的，其中 Ar 是一个或多个位点被一个或多个取代基任选取代的苯基，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基。
20

C、在另外的优选实施方案中 A 是 $-O-$ 。上述优选实施方案中，化合物中其它优选的基团是这样的基团，其中：

R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤原子或氰基；

R^2 是氢或甲基；和

25 R^3 是 $-SR^{12}$, $-SOR^{12}$ 或 $-SO_2R^{12}$, 其中 R^{12} 是烷基。

上述优选实施方案中，化合物其它优选的基团为这样的基团，其中 Ar 选自未取代的苯基、4-取代的苯基或 2-取代的苯基。化合物其它优选的基团是这样的基团，其中 Ar 是双取代的苯基。

另一优选的实施方案是这样的，其中 Ar 是一个或多个位点被一个或多个取代基任选取代的苯基，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基。
30

D、在其它的优选实施方案中 A 是 $-\text{CH}_2-$ 。上述优选实施方案中，化合物中其它优选的基团是这样的基团，其中：

R^1 是烷基、烷氧基、羟基、卤原子或氰基；

R^2 是氢或甲基；和

5 R^3 是 SR^{12} , SOR^{12} 或 SO_2R^{12} ，其中 R^{12} 是烷基。

上述优选实施方案中，化合物其它优选的基团为这样的基团，其中 Ar 选自未取代的苯基、4-取代的苯基或 2-取代的苯基。化合物其它优选的基团是这样的基团，其中 Ar 是双取代的苯基。

10 另一优选的实施方案是这样的，其中 Ar 是一个或多个位点被一个或多个取代基任选取代的苯基，所述取代基独立地选自氟、氯、溴、乙氧基和甲氧基。

尽管本发明最主要的定义已经在发明概述中阐明了，某些式 I 化合物还是优选的。例如，优选的式 I 化合物是这样的化合物，其中 R^1 是羟基、烷氧基或烷基， R^2 是氢或烷基， R^3 是烷基硫烷基、烷基亚磺酰基或
15 烷基磺酰基，Ar 是未取代的、一取代或二取代的苯基。更优选的式 I 化合物是这样的化合物，其中 R^1 是甲氧基， R^2 是氢， R^3 是烷基磺酰基，Ar 是一或二取代的苯基。

本发明的化合物可以用如下所示的反应方案中的方法来制备。

20 制备这些化合物所用的原材料和试剂或者向供应商，例如 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), 或 Sigma (St. Louis, MO) 购买，或者用本领域技术人员已知的方法按照参考文献中陈列的程序制备，参考文献诸如 *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, 1-17 卷 (John Wiley 和 Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, 1-5 卷和 *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989);
25 *Organic Reactions*, 1-40 卷 (John Wiley 和 Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley 和 Sons, 第四版) 以及 *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH 30 Publishers Inc., 1989)。这些方案只不过是举例说明了合成本发明化合物的一些方法，可以对这些方案进行各种修改，并向查阅本公开内容的本领域技术人员建议。

30 如果需要的话，反应的原材料和中间体可以用常规技术进行分离和纯化，包括但不限于：过滤、蒸馏、结晶、层析等。这样的材料可以用常规方式表征，包括物理常数和光谱数据。

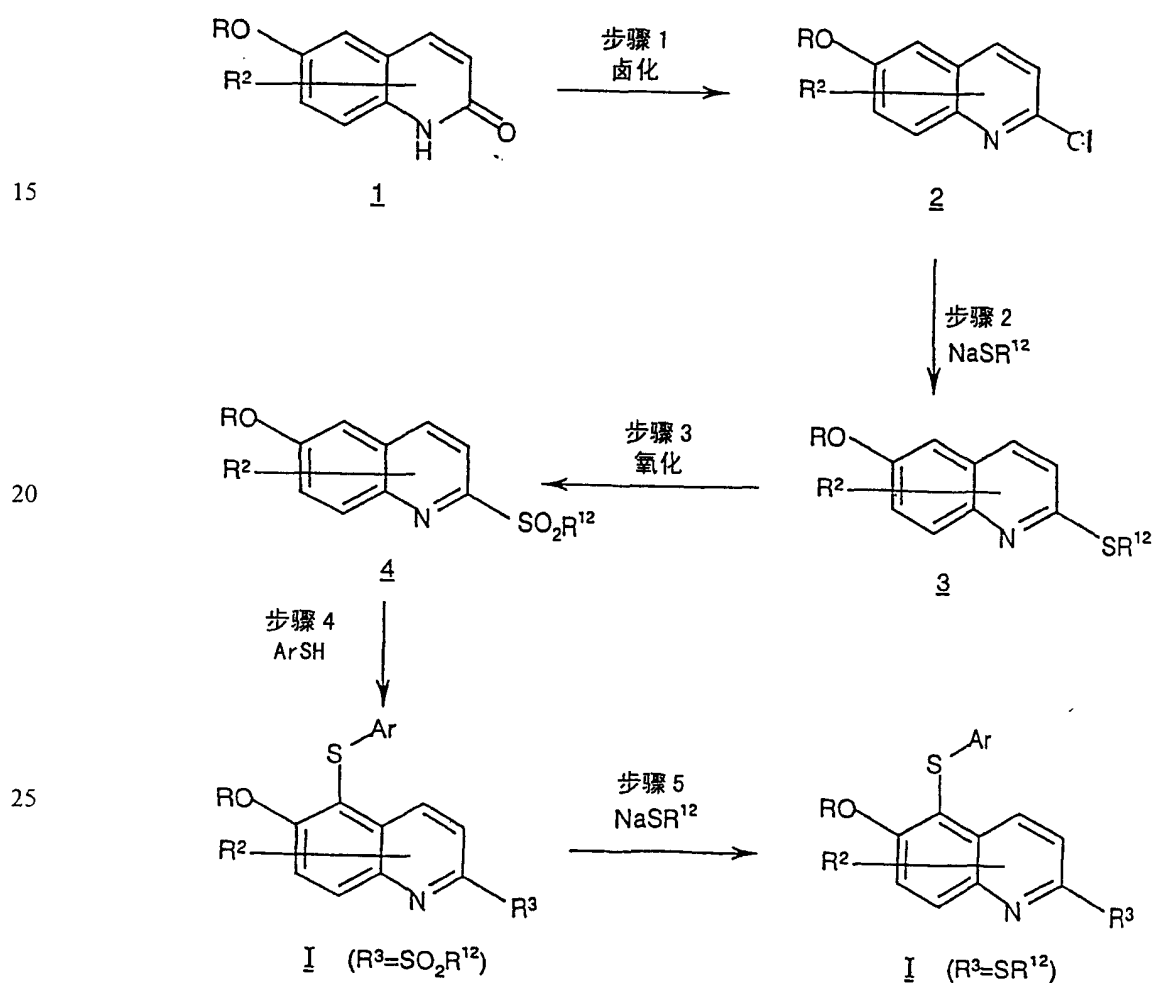
除非有相反规定，此处描述的反应发生的条件是：大气压，温度范围为约-78°C~约 150°C，更优选为约 0°C~约 125°C，最优选在大约室温（或环境温度）下，例如约 20°C。

关心这项技术和本公开内容的本领域普通技术人员都将毫无困难地决定如何去合成本发明的化合物。

制备式 I 化合物

方案 A、B、C 和 D 描述了式 I 化合物的制备方法。

10 方案 A



方案 A 描述了式 I 化合物的合成, 其中 A 是-S-、-S(O)-或-SO₂-; R³ 是-SR¹²、-SOR¹² 或-SO₂R¹² (其中 R¹² 是烷基); R¹、R² 和 Ar 定义如前。

步骤 1 中, 用诸如 POCl₃ 的无机酸卤化物卤化式 1 的喹诺酮 (其中 R 是烷基) 得到式 2 的氯代喹啉。一般而言, 式 1 化合物是可商购或者是本领域的普通技术人员很容易就可合成的, 例如参见 DeRuiter 等, *J. Med Chem*, 29, 10; 2021-2028 (1986)。

步骤 2 中, 用通式 NaSR¹² (其中 R¹² 是烷基) 的硫醇盐离子取代来修饰氯代喹啉, 得到式 3 的喹啉硫化物 (硫醚)。反应中所用的合适溶剂是极性质子惰性溶剂, 例如 DMF、DMSO、HMPA 等。

步骤 3 中, 用适量氧化剂, 例如 OXONETM、MCPBA 等氧化式 3 的喹啉硫化物得到式 4 的喹啉砜。反应的合适的溶剂是醇类 (例如甲醇和乙醇) 或者卤化溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿等)。

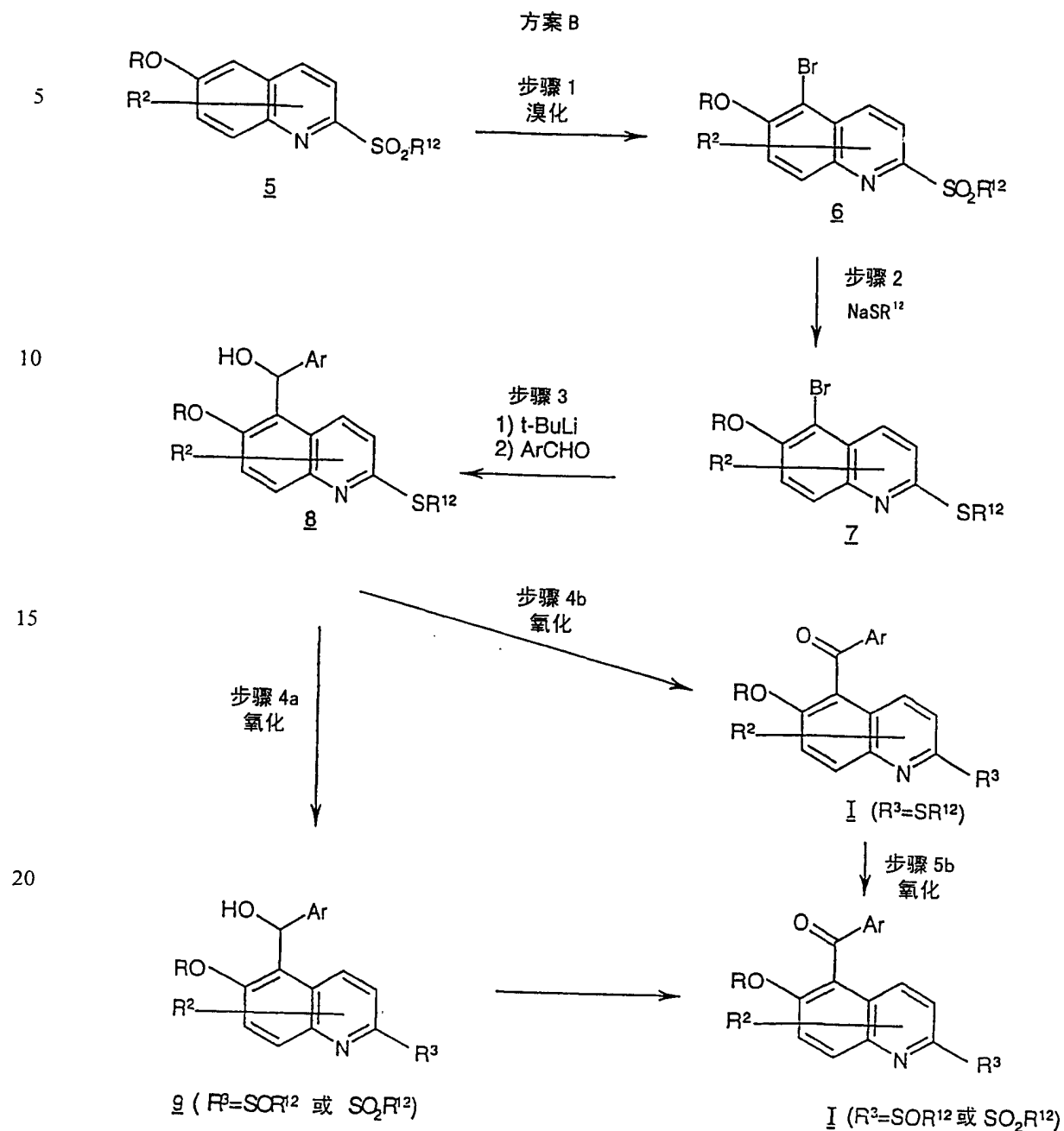
步骤 4 中, 喹啉亚砜或喹啉砜和通式 ArSH 的芳基硫醇偶合得到式 I 的化合物, 其中 A 是-S-, R³ 是-SO₂R¹², 其中 R¹² 是烷基。

步骤 5 中, 用通式 NaSR¹² 的硫醇钠在诸如极性质子惰性溶剂的合适溶剂中, 例如 DMF、DMSO 等中, 处理式 I 化合物, 将 R³ 是-SO₂R¹² 的式 I 化合物转化成 R³ 是-SR¹² 的式 I 喹啉硫化物。

作为补充步骤, 可以用适量的 OXONETM、MCPBA 等将式 I 化合物进一步氧化成 A 是-S(O)-或-SO₂-的式 I 化合物。

可以使用本领域熟知的合成技术, 将喹啉 6-位上的取代基-OR (其中 R 是烷基) 转化成任何一种其它要求保护的 R¹ 取代基。

方案 B



方案 B 描述了式 I 化合物，其中 A 是-CH₂-, -C(O)-, CH(OH)或者 C=NOR⁴；R³ 是-SR¹², -SOR¹² 或者-SO₂R¹²（其中 R¹² 是烷基）；R¹、R² 和 AR 定义如前。方案 D 描述了 A 是-CH₂-的式 I 化合物的替代合成方法。

步骤 1 中, 将式 5 的喹啉砜 (其中 R 是烷基, 参见例如 Hayashi 等, Chem. Abstr.; 87 167846; (1977)) 用溴溴化。搅拌后将上述反应混合物倒入碱 (例如碳酸氢钠等) 和硫代硫酸钠溶液中, 得到式 6 的溴代喹啉砜。该反应合适的溶剂是卤代烃类, 例如二氯甲烷、二氯乙烷等。

5 步骤 2 中, 将溴代喹啉砜 6 用通式 NaSR^{12} (其中 R^{12} 是烷基) 的硫醇盐离子处理得到式 7 的溴代喹啉硫化物。反应中所用的合适溶剂是极性质子惰性溶剂, 例如 DMF、DMSO、HMPA、四甘醇二甲醚等。

步骤 3 中, 溴代喹啉硫化物 7 开始时用叔-丁基锂处理。向该反应混合物中加入通式 ArCHO 的芳基醛, 得到式 8 的二级醇喹啉硫化物。该反应合适的溶剂是路易斯碱, 例如 THF、二乙醚、二噁烷等。该反应在约 -78°C ~室温下进行。

此时, 可以根据所需的 R^3 取代基, 采取两条合成路径中的一条。

步骤 4a 中, 用适量的氧化剂, 例如过一硫酸钾 (OXONE^{TM})、MCPBA 等氧化式 8 的二级醇喹啉硫化物, 得到式 9 的二级醇喹啉亚砜或二级醇喹啉砜。该反应合适的溶剂是醇类, 例如甲醇、乙醇等。

步骤 5a 中, 用温和的氧化剂, 例如 PCC、 MnO_2 等氧化二级醇喹啉亚砜或二级醇喹啉砜, 得到式 I 化合物, 其中 A 是 $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 是 $-\text{SOR}^{12}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 。该反应合适的溶剂是卤代烃类, 例如二氯甲烷、二氯乙烷等。

20 可以使用本领域熟知的合成技术, 将喹啉 6-位上的取代基-OR (其中 R 是烷基) 转化成任何一种其它要求保护的 R^1 取代基。

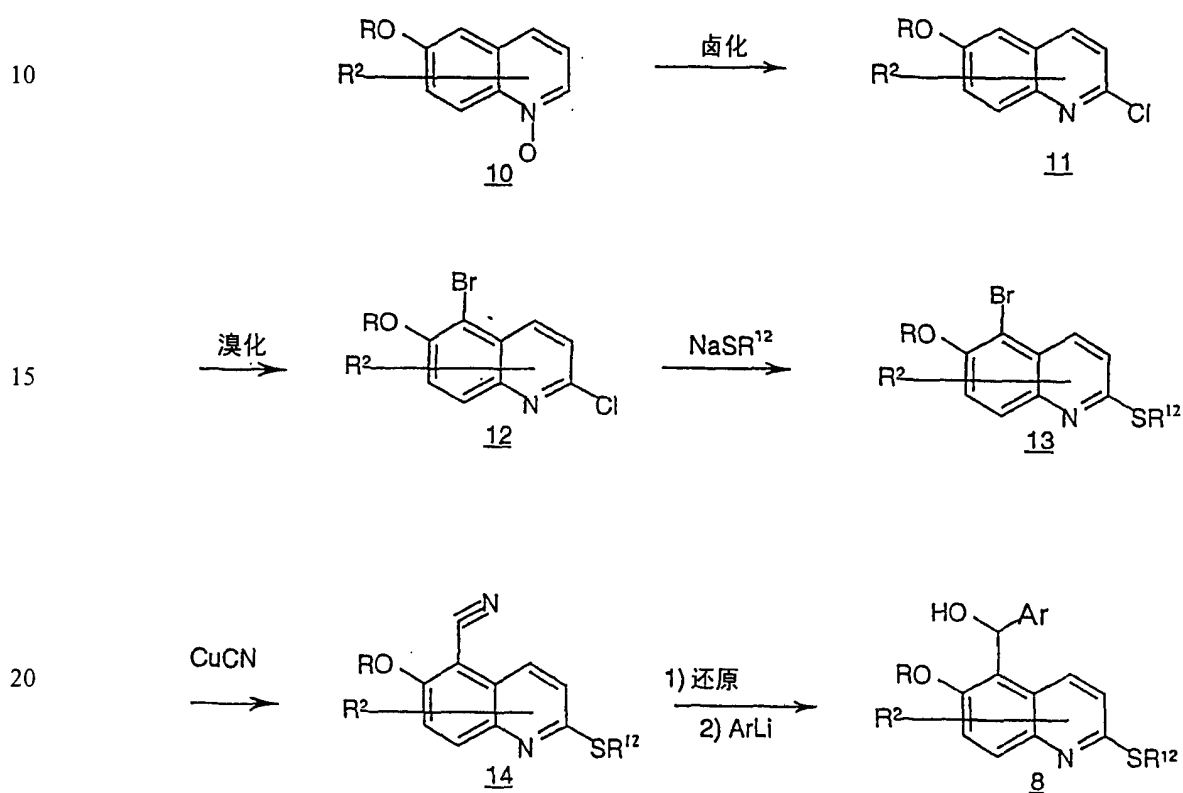
作为另一种方案, 在步骤 4b 中使用 Swern 氧化来氧化式 8 的二级醇喹啉硫化物。该方法中, 醇的氧化是用二甲亚砜和草酰氯来进行的, 得到式 I 化合物, 其中 A 是 $-\text{C}(\text{O})-$, R^3 是 $-\text{SR}^{12}$ 。该反应合适的溶剂是卤代烃类, 例如二氯甲烷、二氯乙烷等。步骤 5b 中, 可以通过用适量的氧化剂, 例如 OXONE^{TM} 、MCPBA 等氧化式 I 的喹啉硫化物 (其中 R^3 是 $-\text{SR}^{12}$) 而得到式 I 的化合物 (其中 R^3 是 $-\text{SOR}^{12}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$)。

作为补充步骤, 还可以使用本领域熟知的合成技术, 将喹啉 6-位上的取代基-OR (其中 R 是烷基) 转化成任何一种其它要求保护的 R^1 取代基。

作为替代性的补充，式 I 化合物和羟胺(R^4ONH_2)缩聚得到 A 是 $>C=NOR^4$ 的式 I 化合物。

在另一替代方案中，可以还原式 8 或 9 的醇得到 A 是 $-CH_2-$ 的式 I 化合物。例如，还原反应可以在 TFA/三乙基硅烷或者自由基方法的反应条件下，通过催化氢化而进行。

通式 8 的醇的替代制备方法：



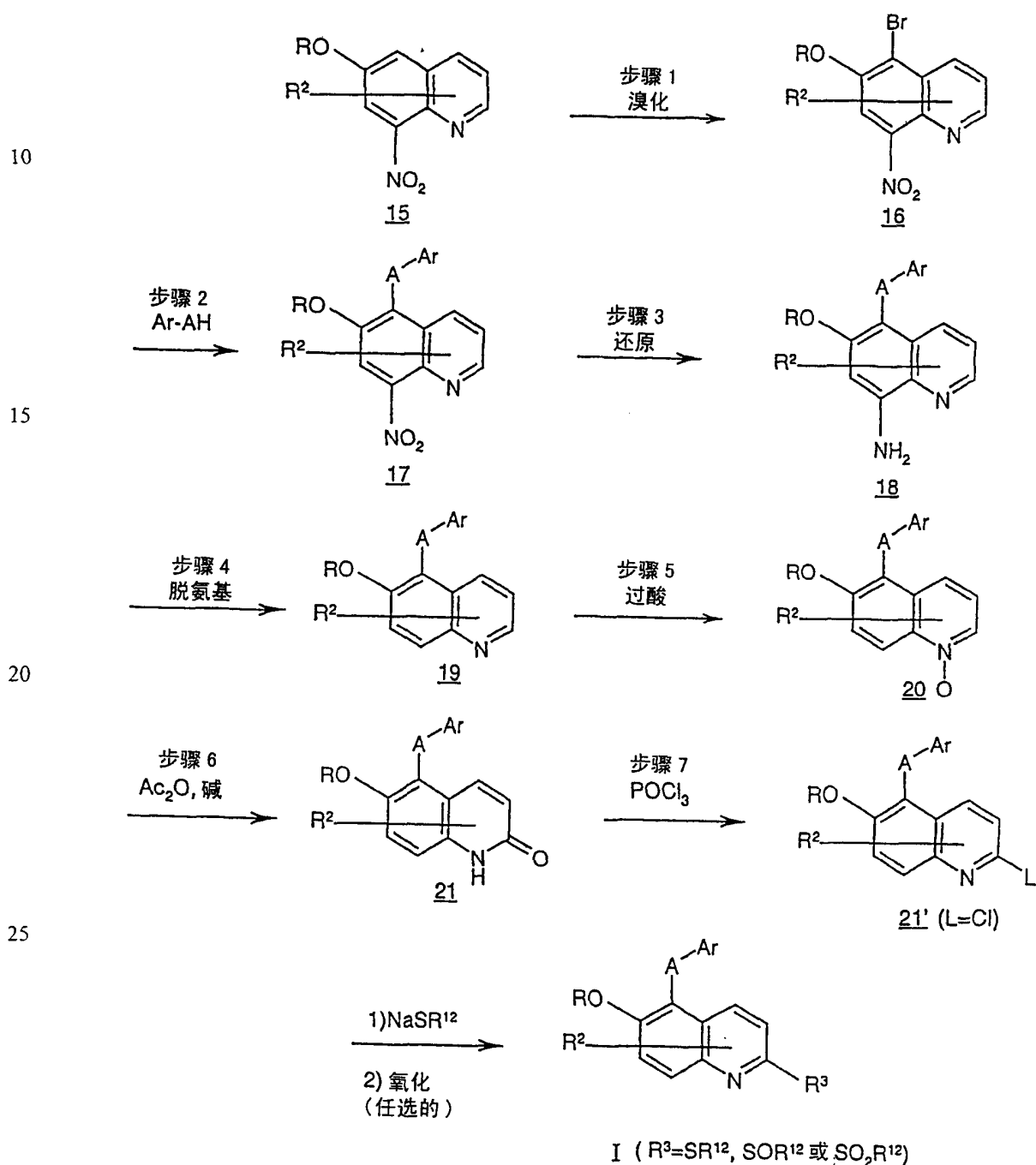
作为替代性的合成方法，可以这样获得通式 8 的醇：用诸如 $POCl_3$ 的卤代无机酸卤化式 10 的喹啉 N-氧化物，得到通式 11 的氯喹啉。随后将氯喹啉进一步溴化生成式 12 的 5-溴-2-氯喹啉，该化合物可以通过用通式 $NaSR^{12}$ 的硫醇盐离子取代反应来修饰，得到通式 13 的喹啉溴化物。可以用氰化亚铜通过 Rosenmund-von Braun 氰基-脱-卤化反应，或者通过

和碱性氰化物在 $Pd(II)$ 盐存在下，或者在存在镍复合物的相转移条件下

反应, 最优选和氰化亚铜反应将喹啉溴化物转化成通式 14 的喹啉腈。可以用金属氢化物还原剂, 优选二异丁基氢化铝(DIBAL)还原通式 14 的喹啉腈, 随后用合适的有机金属芳基化物, 例如芳基锂来处理得到通式 8 的喹啉醇。

5

方案 C



方案 C 描述了式 I 化合物的合成方法, 其中 A 是-NR⁵-或-O-; R³ 是-SR¹²、-SOR¹²或-SO₂R¹² (其中 R¹² 是烷基); R¹、R² 和 Ar 定义如前。

步骤 1 中, 用溴溴化式 15 的 8-硝基喹啉 (其中 R 是烷基, 例如参见 Haskelberg 等, *J. Org. Chem.*, 12, 434 (1947)) 得到式 16 的 5-溴-8-硝基喹啉。该反应合适的溶剂是卤代烃, 例如二氯甲烷、二氯乙烷等。

步骤 2 中, 用通式 Ar-AH (其中 A 是-NR⁵-或-O-) 的化合物处理 5-溴-8-硝基喹啉得到式 17 的 8-硝基喹啉 (其中 A 是-NR⁵-或-O-)。

步骤 3 中, 用合适的还原剂 (例如 SnCl₂ 和 EtOH, 钯催化氢化等) 还原 8-硝基喹啉 17 的硝基, 得到式 18 的 8-氨基喹啉。

步骤 4 中, 用本领域熟知的去氨基方法脱去 8-氨基喹啉 18 的氨基。优选的方法可以是在合适的溶剂, 例如 DMF 或沸腾 THF 中用烷基亚硝酸盐处理而一步完成。该反应得到式 19 的喹啉。

步骤 5 中, 用过酸或过氧化氢处理式 19 的喹啉, 形成式 20 的喹啉 N-氧化物。合适的溶剂包括乙酸等。

步骤 6 中, 用乙酸酐和碱 (例如 NaOH、KOH 等) 处理喹啉 N-氧化物 20, 得到式 21 的 2-喹诺酮。

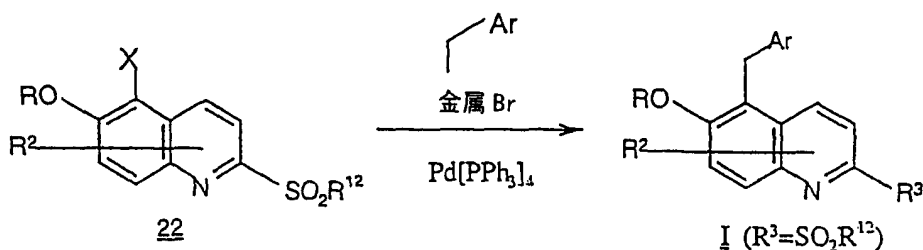
步骤 7 中, 用诸如 POCl₃ 的卤代无机酸通过卤化反应在 2-喹诺酮 21 中引入氯作为离去基, 得到氯喹啉 21'。喹啉 2-位上的离去基 L 还可以是, 例如烷烃磺酰氧基、芳烃磺酰氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、芳氧基、甲氧基或 N,O-二甲基羟氨基。

步骤 8 中, 用通式 NaSR¹² 的硫醇盐离子处理氯喹啉 21'。该反应得到式 I 的化合物, 其中 R³ 是-SR¹² (其中 R¹² 是烷基)。氯喹啉 21' 中卤素离去基可以是其它的离去基团 L, 例如烷烃磺酰氧基、芳烃磺酰氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基、芳氧基、甲氧基或 N,O-二甲基羟氨基。任选地, 可以用适量的氧化剂, 例如过一硫酸钾 (OXONE™)、MCPBA 等氧化该化合物, 得到式 I 的化合物, 其中 R³ 是-SOR¹² 或-SO₂R¹² (其中 R¹² 是烷基)。氧化所用的合适的溶剂是醇类, 例如甲醇、乙醇等。

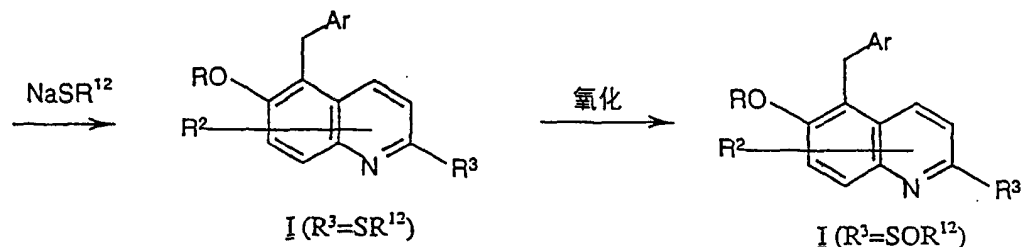
可以使用本领域熟知的合成技术，将喹啉 6-位上的取代基-OR（其中 R 是烷基）转化成任何一种其它要求保护的 R¹取代基。

方案 D

5



10



15

方案 D 描述了式 I 化合物，其中 A 是 CH₂-； R¹、R² 和 AR 定义如前的替代合成方法。本发明在方案 B 中描述了替代性合成方法。

可以用任选取代的苄基金属溴化物，其中优选金属是锌或镁，更优选锌，在四（三苯膦）钯存在下，在诸如 THF 的惰性溶剂中，处理喹啉砜化合物 22，其中 X 是卤素，更优选是溴，得到式 I 化合物（R³=SO₂R¹²）。

然后可以任选用硫代甲醇钠在合适的溶剂中，例如极性质子惰性溶剂，如 DMF、DMSO、HMPA、四甘醇二甲醚等，处理式 I 喹啉砜（R³=SO₂R¹²），将其转化为喹啉硫化物 I（R³=SR¹²）。还可以任选用合适的二价氧化剂，例如 OXONE™ 将该硫化物进一步氧化成式 I 的喹啉亚砜（R³=SOR¹²）。

可以使用本领域熟知的合成技术，将喹啉 6-位上的取代基-OR（其中 R 是烷基）转化成任何其它要求保护的 R¹取代基。

本发明的化合物在体外是前列腺素 G/H 合成酶 I 和 II（COX-I 和 COX-II），特别是 COX-II 的抑制剂，并同样预期在体内同时具有抗炎和镇痛作用。例如，参见 Goodman 和 Gilman 的 “The Pharmacological Basis of

Therapeutics”，第9版， McGraw Hill, New York, 1996, 27章。因而这些化合物以及含它们的组合物可以用作哺乳动物，特别是人类的抗炎和镇痛剂。它们在发烧、发炎、由诸如风湿热的情况引起的疼痛、和流感或其它病毒感染相关的症状、背和颈轻痛、痛经、头痛、牙痛、扭伤、拉伤、运动创伤、粘液囊炎、腱炎、肌炎、关节膜炎、关节炎（风湿性关节炎和骨关节炎）、痛风、关节强硬性脊椎柱炎、烧伤或创伤的治疗上有效。它们可用于抑制前列腺素类诱导的平滑肌收缩（例如，用于治疗痛经、早产和哮喘）和治疗自身免疫性疾病（例如全身性红斑狼疮和I型糖尿病）。

10 作为前列腺素G/H合成酶抑制剂，本发明的化合物还预期可用于预防和治疗癌症，特别是结肠癌。已经发现COX-II基因表达在人结肠直肠癌中增加了，且抑制前列腺素G/H合成酶的药物在癌症动物模型中也有效（Eberhart, C.E.等, *Gastroenterology*, 107, 1183-1188, (1994), 以及Ara, G.和Teicher, B.A., *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 15 54, 3-16, (1996)）。此外，流行病学证据表明使用抑制前列腺素G/H合成酶的药物和减少结肠直肠癌的发病危险有关（Heath, C.W. Jr.等, *Cancer*, 74, No. 10, 2885-8, (1994)）

本发明的化合物还预期可用于预防和治疗阿尔茨海默氏病。已经表明消炎痛，一种前列腺素G/H合成酶抑制剂，能够抑制阿尔茨海默氏病患者的认识力的衰退（Rogers, J.等, *Neurology*, 43, 1609, (1993)）。同样，在流行病学上已经将抑制前列腺素G/H合成酶的药物的使用和阿尔茨海默氏病的延迟发病相联系起来（Breitner, J.C.S.等, *Neurobiology of Aging*, 16, No. 4, 523, (1995) 和 *Neurology*, 44, 2073, (1994)）。

25 本发明化合物的抗炎活性可以通过使用放射性分析方法，测量化合物在体外抑制COX-I和COX-II，特别是抑制COX-II的能力来检验，其更详细的描述见实施例9。还可以进行体内分析，例如大鼠角叉菜多糖爪和大鼠气囊分析（Rat Carrageenan Paw and Rat Air-Pouch assays），更详细的描述见实施例10和11。本发明化合物的镇痛活性可以通过诸如Randall-Selitto分析和大鼠关节炎痛模型的体内分析来检验，如实施例12中所述的。

30

一般而言，本发明的化合物将以起到相同功效的试剂任何可接受的服用方式，按有效治疗剂量服用。本发明化合物的实际用量，即活性成分，将根据多种因素来决定，例如要治疗的疾病的严重程度、治疗对象的年龄和相对健康状态、所用化合物的效能、给药途径和形式及其它因素等。

式I化合物的治疗有效量为约0.005~10 mg/接受者体重kg/天；优选约0.05~1 mg/kg/天。因此，对于一个70 kg的病人，其给药剂量优选为约3.5 mg ~400 mg/天。

一般而言，本发明的化合物作为药物组合物将通过如下任何一条途径给药：口服、系统的（例如经皮、鼻内用药或通过栓剂）或者非肠道使用（例如肌肉注射、静脉注射或皮下注射）。优选的使用方式是口服，可以根据病痛的程度调整方便的每日给药方案。可以采取的组合物形式有：片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、持续释放剂型、溶液、悬浮液、酏剂、气溶胶或者其它合适的组合物形式。

配方的选择是根据多种因素决定的，例如给药方式（例如，对于口服给药，优选片剂、丸剂或胶囊形式的剂型）和药物的生物利用度。最近，药物剂型已经得到了发展，特别是对那些生物利用度差的药物，根据生物利用度的原理，通过增加表面积，即减小颗粒大小，可以提高其生物利用度。例如，U.S. P. No. 4,107,288公开了一种颗粒大小为10~1,000 nm的药物制剂，其中活性材料负载在交联的大分子基体上。U.S. P. No. 5,145,684公开了一种药物制剂的制造方法，其中药物在表面改良剂的存在下被粉碎成纳米颗粒（平均颗粒大小为400 nm），然后分散到液体介质中，制成具有生物利用度非常高的药物制剂。

一般而言，组合物包括结合了至少一种药用赋形剂的式I化合物。可药用的赋形剂是无毒的、助服用、且对式I化合物的治疗效果没有副作用的物质。这样的赋形剂可以是本领域技术人员一般可获得的任何固体、液体、半固体，或在气雾剂组合物情况下的气体赋形剂。

固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、一硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂奶粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、

丙二醇、水、乙醇和各种油，包括石油、动物、植物或合成油，例如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体，特别是可注射溶液，包括水、盐水、葡萄糖水和乙二醇。

在气溶胶形式中，可以使用压缩气体来分散本发明的化合物。适用于此目的的惰性气体有氮气、二氧化碳等。

E. W. Martin 编辑的 *Remington's Pharmaceutical Science*, (Mack Publishing Company, 18版, 1990)中描述了其它合适的药物赋形剂和它们的配方。

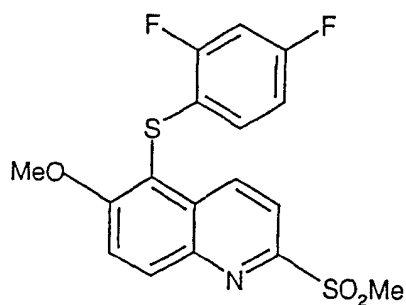
制剂中化合物的含量可以在本领域技术人员采用的整个剂量范围内变化。一般，制剂中将含，以重量百分比 (wt%) 计，约占总制剂 0.01~99.99% wt% 的式I化合物，与之平衡的是一种或多种合适的药物赋形剂。优选化合物的含量约1~80 wt%。实施例7中列出了含式I化合物的代表性药物制剂。

15 实施例

实施例 1

5-(2,4-二氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 101

20



25 步骤 1

将 1.7 g 6-甲氧基-2(1H)-喹诺酮(10 毫摩尔)的 25ml POCl₃ 溶液回流 2 小时。减压除去试剂，将所得的胶溶于 CH₂Cl₂。用 NaHCO₃ 水溶液洗涤溶液，除去残留的酸，MgSO₄ 干燥，然后蒸发得到 2-氯-6-甲氧基-喹啉固体。

30

步骤 2

将 2-氯-6-甲氧基-喹啉溶于 30ml DMF 中，用 3g NaSMe 处理。搅拌 2 小时后，将混合物倒入水中，用醚提取。用 MgSO_4 干燥醚，蒸发得到 2-甲硫烷基-6-甲氧基-喹啉固体（前两步产率 80-90%）。

5

步骤 3

用 5g OXONE™ 的 50ml 水溶液处理 6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉 (1.0g, 5 毫摩尔) 的 100ml 1:1 MeOH/THF 溶液，搅拌 2-3 小时直至氧化完全。将混合物倒入水中，并用 EtOAc 萃取。干燥有机相，蒸发得到 2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉白色晶体产物。

10

步骤 4

将 2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉(237mg, 1 毫摩尔)和 2,4-二氟苯硫醇 (296 mg, 2 毫摩尔)溶液用 PIFA(645 mg, 1.5 毫摩尔)处理，搅拌 30 分钟。将溶液倒入稀释的 NaCl 溶液中，并用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。(MgSO₄)干燥有机层，并蒸发。将所得油结晶得到 5-(2,4-二氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基 6-甲氧基-喹啉 101: ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=382。产率一般为 80-90%。

15

上述步骤 4 中，用如下苯硫醇取代 2,4-二氟苯硫醇得到如下的式 I 化合物：

20

4-氟苯硫醇，得到 5-(4-氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 102: ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=364;

4-氯苯硫醇，得到 5-(4-氯-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 103: ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=380;

25

2-氯苯硫醇，得到 5-(2-氯-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 104: ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=380;

2-氯-4-氟苯硫醇，得到 5-(2-氯-4-氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 105: ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=398;

4-溴苯硫醇，得到 5-(4-溴-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 106: ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=425;

2,4-二氯苯硫醇, 得到 5-(2,4-二氯-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 107; $([M+H]^+) = 415$;

2,3,4,5,6-五氟苯硫醇, 得到 2-甲磺酰基-6-甲氧基-5-(2,3,4,5,6)-五氟苯硫烷基-喹啉 108; $([M+H]^+) = 436$;

5 苯硫醇, 得到 2-甲磺酰基-6-甲氧基-5-(苯基)硫烷基-喹啉 109; $([M+H]^+) = 346$;

4-甲氧苯硫醇, 得到 2-甲磺酰基-6-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯硫烷基)-喹啉 110; $([M+H]^+) = 376$;

10 2-氟-4-甲氧苯硫醇, 得到 5-(2-氟-4-甲氧基-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 111; $([M+H]^+) = 394$;

2-氯-4-甲氧苯硫醇, 得到 5-(2-氯-4-甲氧基-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 112; $([M+H]^+) = 410$;

2-甲氧基-4-氟苯硫醇, 得到 5-(2-甲氧基-4-氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 113; $([M+H]^+) = 394$; 以及

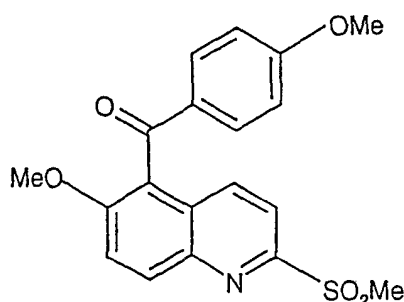
15 2,6-二氟苯硫醇, 得到 5-(2,6-二氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 114; $([M+H]^+) = 382$ 。

实施例 2

1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-1-(4-甲氧基-苯基)-甲酮 201

20

201



25

步骤 1

用 2 毫摩尔 Br_2 处理 2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉(237 mg, 1 毫摩尔)的 CH_2Cl_2 溶液, 搅拌 1 天。将混合物倒入 NaHCO_3 和硫代硫酸钠溶液中。

用 CH_2Cl_2 萃取产物。干燥有机层，蒸发得到 5-溴-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉白色结晶，287 mg (91%)。

步骤 2

将 5-溴-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉溶于 20ml DMF 中，用 3 当量 NaSCH_3 处理。室温下搅拌 1 小时后，将混合物倒入水中，并用乙醚萃取。结晶产物，定量分离出 5-溴-6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉。

步骤 3

将 280 mg (1 毫摩尔) 5-溴-6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉的 4 ml THF 溶液冷却至 -78°C ，用 1.5ml 的 1.5M 叔-丁基锂戊烷溶液处理。搅拌 1.5 小时后，加入 1.5 当量对-甲氧苯甲醛，使反应物升温至室温。在产物在 EtOAc 和水之间分配完后，用硅胶色谱(1:3 EtOAc/己烷)纯化产物，得到 (6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉-5-基)-(4-甲氧基-苯基)甲醇(120 mg, 35%)。

步骤 4

用 5ml MeOH 溶解(6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉-5-基)-(4-甲氧基-苯基)甲醇，并用 1g OXONE™ 的 5ml 水溶液处理。搅拌 45 分钟后，倒入水中，用 CH_2Cl_2 萃取产物。将产物(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-(4-甲氧基-苯基)甲醇直接用于下面的反应中。

步骤 5

用 20ml CH_2Cl_2 溶解(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-(4-甲氧基-苯基)甲醇，并用各 1.5g Celite®和 PCC 处理。搅拌 2 小时后，加入附加克的 PCC。再经一小时后，过滤混合物除去固体，用水洗涤有机相。干燥蒸发后，用色谱 (1:2 EtOAc/己烷)纯化产物 1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-1-(4-甲氧基-苯基)-甲酮 201。产物以泡沫形式分离出来(80 mg, 两步总产率为 61%)。($[\text{M}+\text{H}]^+$)=372;

上述步骤 3 中，用如下苯甲醛代替对-甲氧苯甲醛得到下列的式 I 化合物：

2-氯-4-甲氧苯甲醛，得到 1-(2-氯-6-甲氧苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 202 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=376;

3-氯-2-氟-6-甲氧基-苯甲醛，得到 1-(3-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 208 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)=424;

3-溴-2,6-二氟-苯甲醛, 得到 1-(3-溴-2,6-二氟-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 209 ($[M+H]^+$)=457; 以及

2,6-二氟-苯甲醛, 得到 1-(2,6-二氟-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 210 ($[M+H]^+$)=378。

5 作为替代, 步骤 3 中的喹啉醇可以用如下步骤合成:

步骤 1a:

在 0°C 下通过缓慢加入 POCl_3 (5.3ml, 57 毫摩尔)处理 6-甲氧喹啉 N-氧化物(5.0g, 29 毫摩尔)的 CHCl_3 溶液 (30ml)。将混合物在 80°C 加热 14 小时。冷却混合物, 倒入冰中。搅拌 30 分钟后, 加入 Na_2CO_3 将水层 pH 调节到 9。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。取有机层。经 HPLC(1:10 EtOAc/己烷)得到 2.5g (46%)的 2-氯-6-甲氧喹啉白色固体, (M^+) 193(100)。

步骤 2a:

通过缓慢加入 Br_2 (3.5ml, 11g, 68 毫摩尔)处理 2-氯-6-甲氧喹啉(4.4g, 22 毫摩尔)的 CH_2Cl_2 溶液 (60ml)。14 小时后, 将混合物在 NaCl 和 15 CH_2Cl_2 之间分配。水层用 CH_2Cl_2 萃取。取有机层。经 HPLC(1:10 EtOAc/己烷)得到 6.1g (99%)的 5-溴-2-氯-6-甲氧喹啉淡黄色固体, (M^+)273(100)。

步骤 3a:

用 NaSMe (1.9g, 27 毫摩尔)处理 5-溴-2-氯-6-甲氧喹啉(6.2g, 22 毫摩尔)的 DMF 溶液 (70ml)。6 小时后, 将混合物在 NaCl 和 EtOAc 之间分配。水层用 EtOAc 萃取。取有机层。经 HPLC(1:10 EtOAc/己烷)得到 6.1g (98%)的 5-溴-6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉白色固体, (M^+)283(100)。

步骤 4a:

将 5-溴-6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉(6.1g, 21 毫摩尔)和 CuCN(3.7g, 41 毫摩尔)混合物的 DMF 溶液 (80ml) 在 150°C 下加热 14 小时。冷却混合物, 随后用 2:1 H_2O /乙二胺 (15ml) 处理。用 1:1 EtOAc/己烷萃取混合物。取有机层。经 HPLC(1:8 EtOAc/己烷)得到 4.2g (87%)的 5-氰基-6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉淡黄色固体, (M^+)230(100)。

步骤 5a:

用 1.5M DIBAL 的甲苯溶液 (14ml, 21mmol) 处理 5-氰基-6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉(3.2g, 14mmol)的甲苯溶液 (30ml)。将混合物在 30°C 加热 14 小时。将混合物冷却到 0°C, 用饱和 NaCl 水溶液终止反应, 用 EtOAc (2X) 萃取。取合并的有机层。经 HPLC(1:8 EtOAc/己烷)得到 1.4g (43%) 的 6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉-5-甲醛淡黄色固体, (M⁺)233(100)。

用 2.5M 正-丁基锂的己烷溶液(0.36ml, 0.90mmol)在-78°C 下处理 4-氟溴苯(0.15 g, 0.86 mmol)的 THF 溶液 (5ml)。20 分钟后, 加入 6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉-5-甲醛(0.20 g, 0.86 mmol)的 THF (5ml) 溶液。加入 30 分钟后, 将混合物升温至环境温度, 保持 5 小时。用水终止反应, 并用 EtOAc 萃取。取有机层。经 HPLC(1:8 EtOAc/己烷)得到 0.19g (67%)的 5-(4-氟苯羟基-亚甲基)-6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉油状物, (M⁺)329(100)。

在实施例 2 的步骤 4 和 5 之后, 用 1 当量 OXONE™ 氧化 5-(4-氟苯羟基亚甲基)-6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉得到:

15 1-(4-氟-苯基)-1-(2-甲基亚磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 211([M+H]⁺) 344。

在步骤 5a 中用如下溴苯取代氟溴苯, 并用 1 当量 OXONE™ 氧化得到下列式 I 化合物:

4-氯溴苯, 得到 1-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基亚磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 212([M+H]⁺) 360;

4-乙氧溴苯, 得到 1-(4-乙氧-苯基)-1-(2-甲基亚磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 213([M+H]⁺) 370; 以及

3-氯-2-氟-6-甲氧苯, 得到 1-(3-氯-2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-(2-甲基亚磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 214([M+H]⁺) =408。

25 在实施例 2 的步骤 4 和 5 之后, 用 2 当量 OXONE™ 氧化 5-(4-氟苯羟基亚甲基)-6-甲氧基-2-甲硫烷基喹啉得到:

1-(4-氟-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮 203([M+H]⁺) 360。

类似地, 在步骤 5a 中用如下溴苯取代氟溴苯, 并用 2 当量 OXONE™ 氧化得到下列式 I 化合物:

2-氟溴苯, 得到 1-(2-氟-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮, 204([M+H]⁺) = 360;

2,4-二氟溴苯, 得到 1-(2,4-二氟-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮, 205([M+H]⁺) = 378;

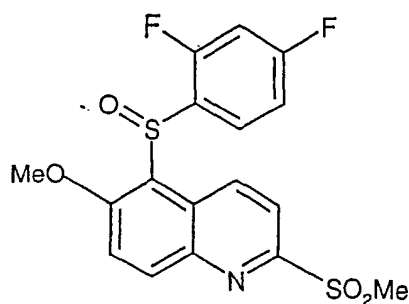
5 4-乙氧溴苯, 得到 1-(4-乙氧-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮, 206([M+H]⁺) = 386; 以及

4-氯溴苯, 得到 1-(4-氯-苯基)-1-(2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉-5-基)-甲酮, 207([M+H]⁺) = 376。

10 实施例 3

5-(2,4-二氟-苯亚磺酰基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 301

15



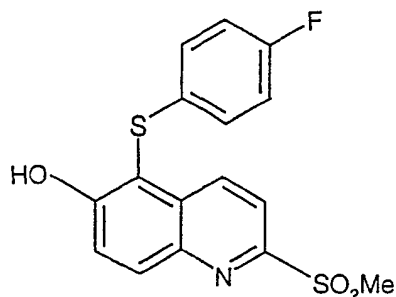
20 将 5-(2,4-二氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 101 (230mg) 溶解在 9ml (1:1:1 MeOH/THF/H₂O)中, 用 1 克 OXONE™ 处理。3 小时后, 将混合物在 CH₂Cl₂ 和水之间分配。用色谱(10% MeOH/CH₂Cl₂)纯化产物, 得到 110mg 的 5-(2,4-二氟-苯亚磺酰基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 301; ([M+H]⁺)=398。

25 实施例 4

5-(4-氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-喹啉-6-醇 401

30

5



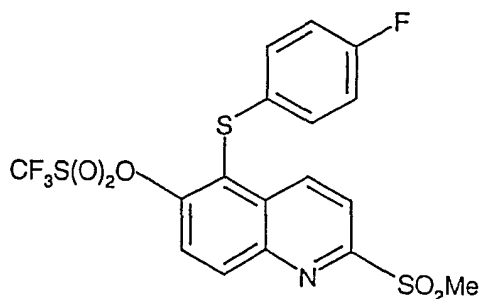
、将 5-(4-氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 102(1g)溶解在 5ml DMF 中，用 500mg LiCl 处理并回流过夜。将混合物在稀 HCl 和 EtOAc 之间分配。用色谱(1:1 EtOAc/己烷)纯化产物，得到 5-(4-氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-喹啉-6-醇；401 (800mg)； $[M+H]^+ = 350$ 。

10

实施例 5

2-甲磺酰基-6-三氟甲磺酰氧基-5-(4-氟苯基)硫烷基-喹啉 501

15



20

将 5-(4-氟-苯硫烷基)-2-甲磺酰基-喹啉-6-醇 401 (800mg) 溶解在含 1ml 三乙胺(NEt₃)的 20ml CH₂Cl₂ 中，并冷却到冰浴温度。加入三氟甲磺酸酐(0.5 ml)。1 小时后，将混合物在 CH₂Cl₂ 和 NaHCO₃ 水溶液中分配。产物用色谱(3:1 己烷/ EtOAc)纯化，得到 2-甲磺酰基-6-三氟甲磺酰氧基-5-(4-氟苯基)硫烷基-喹啉 501 (1g)； $[M+H]^+ = 482$ 。

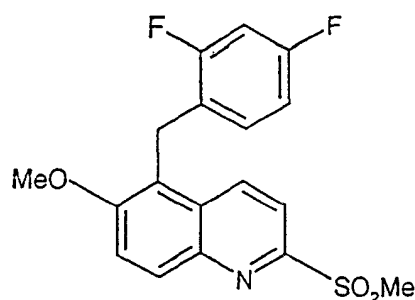
25

实施例 6

5-(2,4-二氟-苄基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 601

30

5



在充氮气压力管中向 3g (9.5mmol) 2-甲磺-5-溴-6-甲氧喹啉和 1g 四
 10 (三苯膦)钯(o)混合物中加入 95ml 0.5M 的 2,4-二氟苄基锌溴化物的 THF
 溶液。将压力管中的反应混合物在 65°C 下搅拌 12 小时。

将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配，有机相用水洗三次，
 MgSO₄ 干燥，并真空除去溶剂。

所得黄色结晶材料用乙醚研磨，得到 2.8g 5-(2,4-二氟-苄基)-2-甲磺
 15 酰基-6-甲氧基-喹啉 601 ([M+H]⁺)=364。

类似地，按照上述程序，但是用其它合适的取代的苄基锌溴化物取
 代 2,4-二氟苄基锌溴化物，制备出补充的式(I)化合物，其中 A 是 CH₂：

4-氟苄基锌，得到 5-(4-氟-苄基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉； 602，
 ([M+H]⁺)=346；

20 2-氟苄基锌，得到 5-(2-氟-苄基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉； 603，
 ([M+H]⁺)=346；

4-乙氧苄基锌，得到 5-(4-乙氧基-苄基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉；
604， ([M+H]⁺)=372；

4-甲基苄基锌，得到 2-甲磺酰基-6-甲氧基-5-(4-甲基-苄基)-喹啉； 605，
 25 ([M+H]⁺)=342；

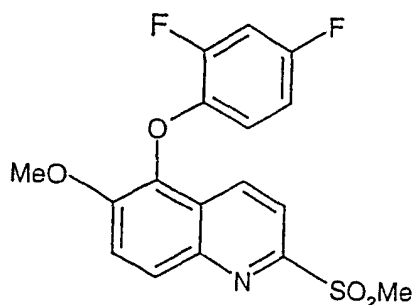
4-甲氧苄基锌，得到 2-甲磺酰基-6-甲氧基-5-(4-甲氧基-苄基)-喹啉；
606， ([M+H]⁺)=358；以及

4-氯苄基锌，得到 5-(4-氯-苄基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉； 607，
 ([M+H]⁺)=362。

可选择地，用10毫摩尔NaSMe处理 (2,4-二氟-苄基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 **601** (363mg) 在8ml DMF中的溶液，并搅拌30分钟。在水和醚之间分配。蒸发有机相得到5-(2,4-二氟-苄基) -6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉 **608** ($[M+H]^+$)=332。将所得硫化物溶于10ml 1:1 MeOH/THF中，并加入0.5mmol OXONE™的2ml水溶液。3小时后，将溶液倒入水中，并用CH₂Cl₂萃取。产物5-(2,4-二氟-苄基)-2-甲基亚磺酰基-6-甲氧基-喹啉 **609** 用硅胶PTLC纯化(1:1 己烷/EtOAc)，得到255mg产物($[M+H]^+$)=348。

实施例7

5-(2,4-二氟-苄氧基)-2-甲基磺酰基-6-甲氧基-喹啉 **701**



步骤1:

将2,4-二氟苯酚 (3.7 g, 28.6 mmol) 加到KOH (1.6g, 28.6mmol) 的40ml 2-乙氧乙醇溶液中，N₂下室温搅拌10分钟，接着加入5-溴-6-甲氧基-8-硝基喹啉。回流混合物12小时，室温下搅拌6小时，并放置在冰箱中过夜。真空除去溶剂；残余物用Biotage系统纯化，用20% EtOAc/己烷洗脱。产物用乙醇结晶，得到1.6g (22.2%) 的5-(2,4-二氟-苄氧基)-6-甲氧基-8-硝基-喹啉黄色结晶。

步骤2:

向5-(2,4-二氟-苄氧基)-6-甲氧基-8-硝基-喹啉(1.36g, 4.1mmol) 的30ml THF溶液中加入次磷酸钠水溶液(2.7g, 31mmol, 在10ml H₂O中)。将反应混合物在N₂下脱气，用Pd/C (~1g) 处理，并在N₂下室温搅拌1小时。通过Celite®过滤反应混合物，用1N NaOH溶液，再用水洗涤。有机层用

MgSO₄干燥，除去溶剂，得到0.9g (75%)的5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉-8-基-胺。

步骤3:

将2.4ml HCl的24ml水溶液加热到沸点，倒入2.4g (0.008mol) 5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉-8-基胺中，然后在热的同时搅拌，以尽可能地溶解固体。在冰-盐混合物中冷却溶液。当温度达到15°C时，向反应混合物中加入2.5ml浓HCl。10°C时，在10分钟之内滴加NaNO₂溶液(1.1g, 0.016mol, 在2 ml水中)。在5-10°C下搅拌反应混合物30分钟，用冰冷的30% H₃PO₄处理，并冷却至0°C过夜。再在室温下搅拌8小时后，用1N NaOH中和反应混合物，用CH₂Cl₂萃取，并干燥有机层(MgSO₄)。除去溶剂，接着用HPLC，用10-20% EtOAc/己烷洗脱，得到1.5g (66%) 的5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉，该化合物室温下结晶。

步骤4:

在80-85°C下搅拌含4ml过氧化氢的5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉的冰醋酸溶液18小时。待冷却后，用氨水中和反应混合物，过滤所得沉淀，并用水洗涤。水层用二氯甲烷萃取，干燥有机层(MgSO₄)。蒸发得到1.3g (68%)的5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉N-氧化物——浅褐色结晶材料。

步骤5:

将5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉N-氧化物(1.35g, 4.5mmol)和5ml 乙酸酐混合，在75°C下搅拌22小时。将反应混合物倒到冰上，用氨水中和，过滤所得沉淀，并用水洗涤。水层用二氯甲烷萃取，用MgSO₄干燥有机提取物。真空除去溶剂。将干燥的残余物和过滤沉淀物合并，用少量CH₂Cl₂溶解，并用Biotage系统纯化，用10-30% EtOAc/己烷洗脱，得到0.3g (22.2%)的5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-1H-喹啉-2-酮。

步骤6:

将5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-1H-喹啉-2-酮衍生物(0.3g)的10ml POCl₃溶液回流1.5小时。真空除去POCl₃，残余物和饱和碳酸氢钠水溶液一起搅拌，产物用二氯甲烷萃取，干燥有机层(MgSO₄)。除去溶剂，得到0.28g (87.5%)的2-氯-5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉纯白色结晶。

步骤7:

用1当量NaSCH₃处理2-氯-5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-喹啉(0.28 g)的10 ml DMF溶液,并在室温下搅拌30分钟。将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配,有机层用MgSO₄干燥,真空蒸发除去溶剂,在真空下除去残余的DMF,得到0.25g 5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉 712白色结晶([M+H]⁺)=334。

步骤8:

用OXONE™水溶液(1.3g,在5ml水中)处理0.25g 5-(2,4-二氟-苯氧基)-6-甲氧基-2-甲硫烷基-喹啉的10ml甲醇溶液,室温下搅拌2小时。将反应混合物在水和二氯甲烷之间分配,干燥有机层(MgSO₄),真空下除去溶剂。固体残余物用少量二氯甲烷溶解,用硅胶柱洗脱以除去基线杂质。用30% EtOAc/己烷洗脱,得到0.11g (38%)的5-(2,4-二氟-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉 701 ([M+H]⁺)=366,白色结晶。

类似地,按照上述方法,但是用其它合适的取代苯酚代替2,4-二氟苯酚,制备出补充的式I化合物,其中A是CH₂:

2-氟-4-甲磺酰基-苯酚,得到5-(2-氟-4-甲磺酰基-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉, 702 ([M+H]⁺)=426;

4-氟苯酚,得到5-(4-氟-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉, 703 ([M+H]⁺)=348;

2-氯-4-甲氧基-苯酚,得到5-(2-氯-4-甲氧基-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉, 704 ([M+H]⁺)=394;

4-乙氧-苯酚,得到5-(4-乙氧-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉, 705 ([M+H]⁺)=374;

苯酚,得到2-甲磺酰基-6-甲氧基-5-苯氧基-喹啉, 706 ([M+H]⁺)=330;

2-氟-苯酚,得到5-(2-氟-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉, 707 ([M+H]⁺)=348;

2,6-二氟苯酚,得到5-(2,6-二氟-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉, 708 ([M+H]⁺)=366; 以及

2-氟-6-甲磺酰基-苯酚，得到5-(2-氟-6-甲磺酰基-苯氧基)-2-甲磺酰基-6-甲氧基-喹啉，709 ($[M+H]^+$)=426。

备选地，按照上述方法，但是在步骤8中使用1当量OXONE™，制备出补充的式I化合物，其中A是-O-，R³是-SOR¹²：

5 5-(2,4- 二 氟 - 苯 氧 基)-2- 甲 基 亚 磺 酰 基 -6- 甲 氧 基 - 喹 啉 ， 710
($[M+H]^+$)=349；以及

5-(4- 氟 - 苯 氧 基)-2- 甲 基 亚 磺 酰 基 -6- 甲 氧 基 - 喹 啉 ， 711
($[M+H]^+$)=332。

10 实施例8

如下是含式I化合物的代表性药物制剂。

片剂

将下列成分紧密混合，并压成均一有划痕的片剂。

成分	每片含量，mg
本发明化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

15 胶囊剂

将下列成分紧密混合，并装入硬壳明胶胶囊中。

成分	每个胶囊含量，mg
本发明化合物	200
乳糖，喷雾干燥的	148
硬脂酸镁	2

悬浮液制剂

将下列成分混合，形成口服的悬浮液。

成分	数量
本发明化合物	1.0g
富马酸	0.5 g
氯化钠	2.0g
羟苯甲酸甲酯	0.15 g
羟苯甲酸丙酯	0.05 g
砂糖	25.5 g
山梨糖醇（70%溶液）	12.85 g
Veegum K （Vanderbilt Co.）	1.0g
调味品	0.035 ml
着色剂	0.5 mg
蒸馏水	补足至100ml

注射剂

将下列成分混合，制成注射剂。

成分	数量
本发明化合物	0.4 mg
乙酸钠缓冲液，0.4M	2.0ml
HCl (1N)或NaOH (1N)	调至合适的pH
水（蒸馏，灭菌）	补足至20ml

5 实施例9

体外对COX-I和COX-II的抑制作用

使用部分纯化的COX-I和COX-II酶，按照J. Barnett 等, *Biochim. Biophys. Acta*, 1209, 130-139 (1994)中所述的方法制备，测定本发明化合物对COX-I和COX-II的抑制作用。

- 10 用含2mM EDTA和10%甘油的Tris-HCl缓冲液(50mM Tris-HCl, pH7.9)稀释COX-I和COX-II样品，通过先用2mM苯酚孵育5分钟，再用1微摩尔正铁血黄素孵育5分钟对样品进行重组。将125 μ l重组的COX-I或COX-II酶和溶解在2-15 μ l DMSO中的本发明化合物或载体赋形剂（对照

样品) 在室温下水浴摇床中一起预孵育10分钟。加入25 μ l的1-[14 C]花生四烯酸(80,000-100,000 cpm/管; 最终浓度为20微摩尔)开始酶反应, 反应再持续45秒。加入100 μ l的2N HCl和750 μ l水终止反应。取等量的(950 μ l) 反应混合物加到1ml C₁₈ Sep-Pak柱(J.T. Baker, Phillipsburg, NJ), 该柱已经事先用2-3 ml甲醇清洗, 并用5-6 ml蒸馏水平衡。用3 ml乙腈/水/乙酸(50:50:0.1, v/v)定量洗脱氧合产物, 用闪烁计数器测定洗脱液中的放射活性。

本发明的化合物在这种COX-II分析中是有活性的。

本发明的一些示范性化合物的COX抑制活性(用IC₅₀表示: 对所分析的COX酶有50%抑制作用的浓度)如下:

CPD #	COX-I IC ₅₀ , μ M	COX-II IC ₅₀ , μ M
101	>40	<0.20
104	>40	<0.20
105	>40	<0.20
106	>40	<0.30
107	>40	<0.30

实施例10

抗炎活性

本发明化合物的抗炎活性是通过测量对大鼠角叉菜多糖-诱导的脚爪水肿的抑制作用来确定的, 使用的是Winter C. A.等., “Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Anti-inflammatory Drugs” *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111, 544-547, (1962)中所述方法的修改方法。该分析方法已经被用作对大多数NSAIDs进行体内抗炎活性筛选的主要方法, 认为预计对人类也有效。简言之, 将测试材料给雌性大鼠口服, 样品体积为1ml, 在含0.9%氯化钠、0.5%羧甲基纤维素钠、0.4%多乙氧基醚80、0.9%苯甲醇和97.3%蒸馏水的水性赋形剂中制备成溶液或悬浮液。对照大鼠只接受赋形药。1小时后, 将0.05ml的0.5%角叉菜多糖溶液(Type IV Lambda, Sigma Chemical Co.)在0.9%盐水中的溶液注射到右

后爪的下脚底。3小时后用二氧化碳使大鼠安乐死；在tatsso-腿关节处截开卸下后爪；左右爪分别称重。获得每个动物右爪超过左爪的增加的重量，计算每一组的平均增量。测试材料的抗炎活性用测试组相对于赋形药对照组对后爪重量增加抑制的百分比来表示。

5 本发明的化合物在该分析中有活性。

实施例11

在体内对类花生酸合成的抑制作用

用大鼠角叉菜多糖-诱导的炎症（气囊模型），使用Futaki, M.等，
10 “Selective Inhibition of NS-398 on prostanoid production in inflamed tissue in rat Carrageenan Air-pouch Inflammation” *J. Pharm. Pharmacol.* 45, 753-755, (1993) 和 Masferrer, J. L., 等; “Selective Inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is Antiinflammatory and Nonulcerogenic” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 91, 3228-3232, (1994)中所述方法的修改方法，来测定
15 本发明化合物在体内对发炎组织中类花生酸（前列腺素E₂）合成的抑制作用。该分析方法中，在大鼠身上形成气囊，用酶免疫分析方法测量气囊渗出物中的PGE₂量。简言之，用60:40 CO₂:O₂混合物麻醉雄性大鼠，随后在无菌条件下，在邻近背部的区域皮下注射20ml灭菌空气。灭菌空气的注射形成一个皮下“气囊”。第二天，用相同的技术再注射
20 10ml灭菌空气到先前形成的气囊中。口服测试物，体积为1ml/100kg体重，其为在含0.9%氯化钠、0.5%羧甲基纤维素钠、0.4%多乙氧基醚80、0.9%苯甲醇和97.3%蒸馏水的水性赋形剂中的溶液或悬浮液形式。对照大鼠只接受赋形药。30分钟后，将5ml 0.5%角叉菜多糖溶液(Sigma, Lambda Type IV)注射到气囊中。服用化合物3或6小时后使大鼠安乐死。
25 将10ml含10μl/l消炎痛和5.4mM EDTA的0.9%无菌盐水的溶液注射到气囊中；切开气囊；收集渗出物。记录总的渗出物体积，根据厂商的指导，用ELISA (Titerzyme[®], PerSeptive Diagnostics, Boston, MA)分析样品中的PGE₂和6-酮基PGF₁，并用放射免疫分析法(New England Nuclear Research, Boston MA, Catalog No. NEK-037)分析TxB₂。

计算每组的PGE₂平均浓度。测试物的抗炎活性用测试组相对于对照组对PGE₂形成抑制作用的百分比来表示。

本发明的化合物在该分析中有活性。

5 实施例12

止痛活性

可以用Randall, L.O.和Selitto, J. J., “A Method for Measurement of Analgesic Activity on Inflamed Tissue”, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, CXI, 4, 409, (1957) 和 Gans等, “Anti-Inflammatory and Safety Profile of DuP 697, a Novel Orally Effective Prostaglandin Synthesis Inhibitor”, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 254, No.1, 180, (1990)中所述方法的修改方案, 来测定本发明化合物的止痛活性。该分析方法中, 向雄性Sprague Dawley大鼠的左后脚的下脚底部位注射0.1ml的20% brewer's酵母去离子水溶液(Sigma, St. Louis)。2小时后, 口服测试物, 体积为1ml/100kg体重, 其为在含0.9%氯化钠、0.5%羧甲基纤维素钠、0.4%多乙氧基醚80、0.9%苯甲醇和97.3%水的水性赋形剂中的溶液或悬浮液形式。对照大鼠只接受赋形药。1小时后, 将后爪放在Basile Analgesy-Meter (Ugo Biological Research Apparatus, Italy, Model # 7200)的平台上, 向大鼠后爪背施加机械力。本发明化合物在该分析方法中是有活性的。

还可以使用这样的方法来测定本发明化合物的止痛活性: 采用大鼠辅药-诱导的关节炎痛模型, 其中疼痛是根据动物对挤压或弯曲发炎踝关节发出的声音来判断的, 如Winter C.A. 和 Nuss, G.W., “Treatment of Adjuvant Arthritis in rats with Antiinflammatory Drugs”, *Arthritis Rheum.*, 9, 394-403, (1966) 以及 Winter, C.A., Kling P.J., Tocco, D.J. 和 Tanabe, K., “Analgesic activity of Diflunisal [MK647; 5-(2,4-Difluorophenyl)salicylic acid] in Rats with Hyperalgesia Induced by Freund's Adjuvant”, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 211, 678-685, (1979)中所述的方法。

上述发明已经用图示和举例的方法进行了一些详细的描述, 其目的是澄清和便于理解。很显然, 对于本领域的技术人员而言, 可在附属权利要求要求的范围内进行改变或改进是很明显的。因此, 应当理解上述描述

旨在说明，而没有限制的意思。因而，本发明的范围不仅要参照上述的描述，还要参照如下的附属权利要求，以及这种权利要求所授权的等价物的全部范围来确定。

5 所有专利、专利申请和本申请中引用的出版物都以全文形式结合在此作为参考，其所有目的和每个单独的专利、专利申请或出版物单独表示的程度相同。