



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 94194936.2

[43]公开日 1997年2月12日

[11] 公开号 CN 1142765A

[22]申请日 94.11.22

[30]优先权

[32]93.12.1 [33]JP[31]300751/93

[86]国际申请 PCT/JP94/01971 94.11.22

[87]国际公布 WO95/15159 日 95.6.8

[85]进入国家阶段日期 96.7.31

[71]申请人 三共株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 八木田旭邦

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

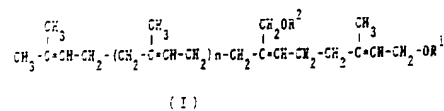
代理人 邵红 谭明胜

权利要求书 5 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 以聚戊二烯基衍生物作为有效成分的炎症性细胞素产生抑制剂

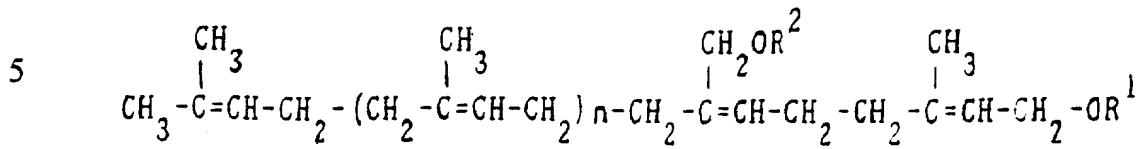
[57]摘要

炎症性细胞素产生抑制剂，其有效成分为具有下列通式的聚戊二烯基衍生物：式中，R1 和 R2 相同或不同，表示氢原子、C₁-C₄ 烷基、C₂-C₁₂ 脂肪族酰基、C₇-C₁₁ 芳香族酰基或 C₈-C₁₂ 芳族脂肪族酰基，n 表示 0 至 2。本发明的聚戊二烯基衍生物，具有良好的抑制炎症性细胞素产生的作用，对于溃疡性大肠炎、克隆氏病等炎症性肠道疾病和贝切特氏病具有良好的治疗效果，可以用来作为炎症性细胞素的产生抑制剂、炎症性肠道疾病和贝切特氏病等的治疗、预防剂。



权 利 要 求 书

1、炎症性细胞素产生抑制剂，其特征是，以具有下列通式的聚戊二烯基衍生物作为有效成分：



(I)

10 式中， R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族酰基或 $C_8 - C_{12}$ 芳族脂肪族酰基， n 表示0至2。

2、权利要求1所述的炎症性细胞素产生抑制剂，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子、甲基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、苯甲酰基或肉桂酰基的聚戊二烯基衍生物。

15 3、权利要求1所述的炎症性细胞素产生抑制剂，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或 $C_2 - C_6$ 脂肪族酰基的聚戊二烯基衍生物。

4、权利要求1所述的炎症性细胞素产生抑制剂，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基的聚戊二烯基衍生物。

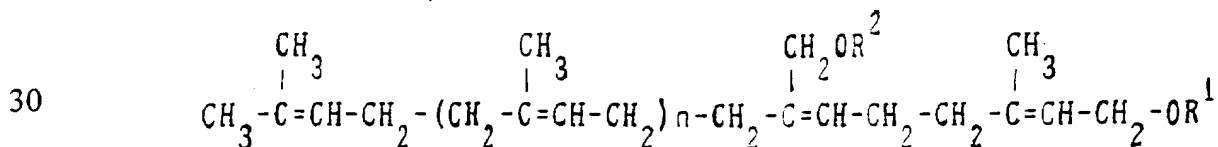
20 5、权利要求1所述的炎症性细胞素产生抑制剂，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 是氢原子的聚戊二烯基衍生物。

6、权利要求1所述的炎症性细胞素产生抑制剂，其中，有效成分是 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

7、权利要求1所述的炎症性细胞素产生抑制剂，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

25 8、权利要求1所述的炎症性细胞素产生抑制剂，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 是氢原子、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

9、炎症性肠道疾病治疗、预防剂，其特征是，以具有下列通式的聚戊二烯基衍生物作为有效成分：



(I)

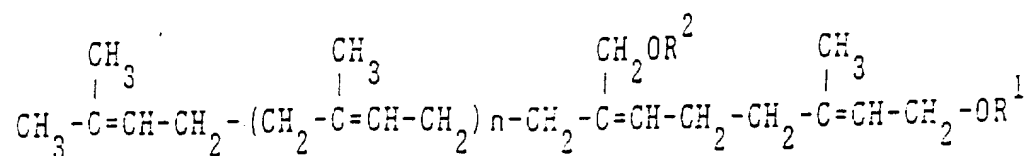
式中， R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族酰基或 $C_8 - C_{12}$ 芳族脂肪族酰基， n 表示0至2。

10、权利要求9所述的炎症性肠道疾病治疗、预防剂，其中，有效成分5是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

11、权利要求9所述的炎症性肠道疾病治疗、预防剂，其中，有效成分6是 R^1 和 R^2 是氢原子、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

12、溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其特征是，以具有下列通式的聚戊二烯基衍生物作为有效成分：

10



(I)

15 式中， R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族酰基或 $C_8 - C_{12}$ 芳族脂肪族酰基， n 表示0至2。

13、权利要求12所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分16是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子、甲基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、苯甲酰基或肉桂酰基的聚戊二烯基衍生物。

14、权利要求12所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分17是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或 $C_2 - C_6$ 脂肪族酰基的聚戊二烯基衍生物。

15、权利要求12所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分18是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基的聚戊二烯基衍生物。

16、权利要求12所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分19是 R^1 和 R^2 是氢原子的聚戊二烯基衍生物。

17、权利要求12所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分20是 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

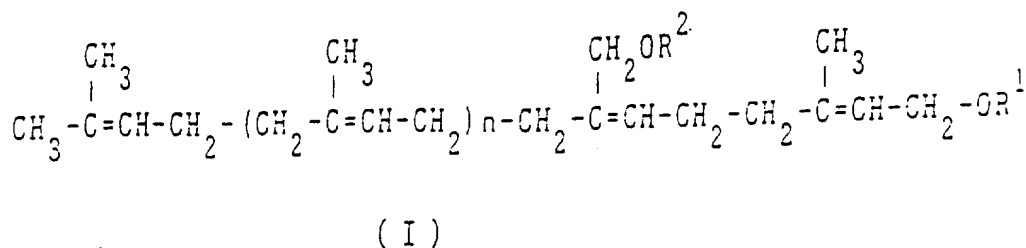
18、权利要求12所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分21是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

19、权利要求12所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分22

分是 R¹ 和 R² 是氢原子、n 等于 1 的聚戊二烯基衍生物。

2 0、权利要求 1 2 所述的溃疡性大肠炎治疗、预防剂，其中，有效成分分是 R¹ 和 R² 是氢原子、n 等于 1 的聚戊二烯基衍生物。

2 1、克隆氏病治疗、预防剂，其特征是，以具有下列通式的聚戊二烯基衍生物作为有效成分：



10

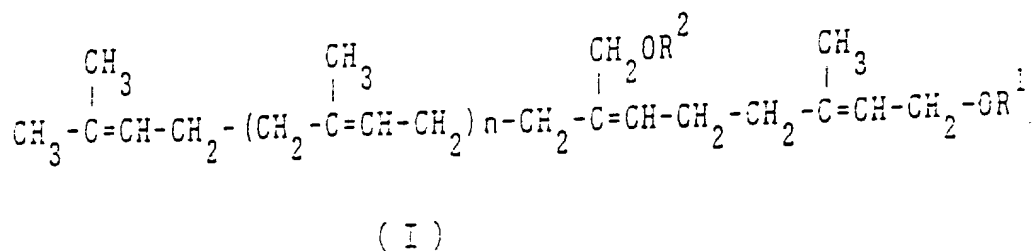
式中，R¹ 和 R² 相同或不同，表示氢原子、C₁ - C₄ 烷基、C₂ - C₁₂ 脂肪族酰基、C₇ - C₁₁ 芳香族酰基或 C₈ - C₁₂ 芳香族脂肪族酰基，n 表示 0 至 2。

2 2、权利要求 2 1 所述的克隆氏病治疗、预防剂，其中，有效成分分是 R¹ 和 R² 相同并且是氢原子或乙酰基、n 等于 1 的聚戊二烯基衍生物。

2 3、权利要求 2 1 所述的克隆氏病治疗、预防剂，其中，有效成分分是 R¹ 和 R² 是氢原子、n 等于 1 的聚戊二烯基衍生物。

2 4、贝切特氏病治疗、预防剂，其特征是，以具有下列通式的聚戊二烯基衍生物作为有效成分：

20



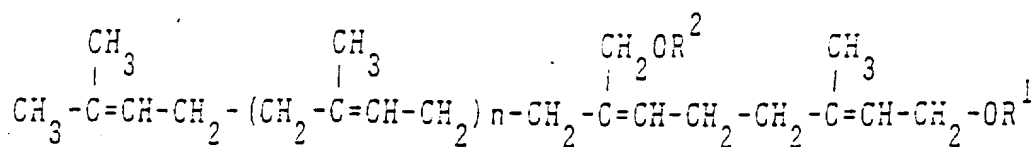
25 式中，R¹ 和 R² 相同或不同，表示氢原子、C₁ - C₄ 烷基、C₂ - C₁₂ 脂肪族酰基、C₇ - C₁₁ 芳香族酰基或 C₈ - C₁₂ 芳香族脂肪族酰基，n 表示 0 至 2。

2 5、权利要求 2 4 所述的贝切特氏病治疗、预防剂，其中，有效成分分是 R¹ 和 R² 相同并且是氢原子或乙酰基、n 等于 1 的聚戊二烯基衍生物。

2 6、权利要求 2 4 所述的贝切特氏病治疗、预防剂，其中，有效成分分是 R¹ 和 R² 是氢原子、n 等于 1 的聚戊二烯基衍生物。

2 7、基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其特

征是，使用具有下列通式的聚戊二烯基衍生物作为有效成分：



5

(I)

式中， R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族酰基或 $C_8 - C_{12}$ 芳香族脂肪族酰基， n 表示0至2。

10 28、权利要求27所述的基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子、甲基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、苯甲酰基或肉桂酰基的聚戊二烯基衍生物。

15 29、权利要求27所述的基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或 $C_2 - C_6$ 脂肪族酰基的聚戊二烯基衍生物。

30、权利要求27所述的基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基的聚戊二烯基衍生物。

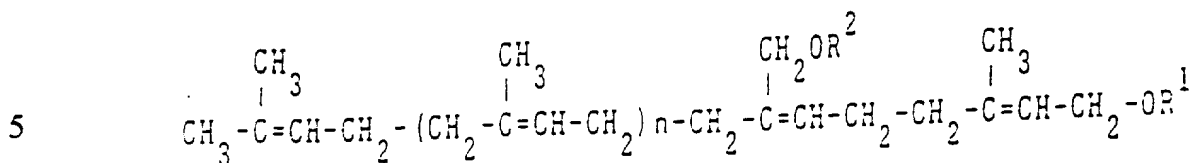
20 31、权利要求27所述的基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 是氢原子的聚戊二烯基衍生物。

32、权利要求27所述的基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其中，有效成分是 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

25 33、权利要求27所述的基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

34、权利要求27所述的基于炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 是氢原子、且 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

30 35、溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其特征是，使用具有下列通式的聚戊二烯基衍生物作为有效成分：



(I)

10 式中， R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族酰基或 $C_8 - C_{12}$ 芳香族脂肪族酰基， n 表示0至2。

36、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子、甲基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、苯甲酰基或肉桂酰基的聚戊二烯基衍生物。

15 37、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或 $C_2 - C_6$ 脂肪族酰基的聚戊二烯基衍生物。

38、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基的聚戊二烯基衍生物。

20 39、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 是氢原子的聚戊二烯基衍生物。

40、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

25 41、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

42、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 是氢原子、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

43、权利要求35所述的溃疡性大肠炎的治疗、预防方法，其中，有效成分是 R^1 和 R^2 是氢原子、 n 等于1的聚戊二烯基衍生物。

说明书

以聚戊二烯基衍生物作为有效成分的炎症性细胞素产生抑制剂

5 技术领域

本发明是关于以聚戊二烯基衍生物作为有效成分的炎症性细胞素产生抑制剂以及基于用聚戊二烯基衍生物作为有效成分的炎症性细胞素产生抑制作用的疾病治疗和预防方法。

背景技术

10 在炎症性肠道疾病中，有溃疡性大肠炎和克隆氏病，这些疾病都是在成年人的肠道中出现难以治愈的溃疡或炎症，在日本被列为难治的病症之一。

这类炎症性肠道疾病，在欧美等先进国家中是多发性疾病，在日本本土的发病率也在急剧地增加，目前尚未找到有效的治疗方法，柳氮磺胺吡啶（Sulfasalazine）和泼尼松龙（Prednisolone）等类甾醇对这类疾病只有有限的作用。

另外，贝切特氏病是一种主要症状为口腔炎、皮肤病、阴部溃疡和眼症状的疾病，其中具有肠症状者被称为肠型贝切特氏病。这四种主要症状对于疾病的诊断是有用的，但不构成直接的死亡原因，其大部分是由于肠穿孔而引起腹膜炎。

20 最近，随着免疫学和基因工程的研究进展，人们逐渐发现，这类炎症性肠道疾病和贝切特氏病的致病原因和病情的恶化与肿瘤坏死因子- α （以下简称TNF α ），白细胞介素-6（以下简称IL-6）和白细胞介素-8（以下简称IL-8）等炎症性细胞素有关，即在病变部位处这些炎症性细胞素的产生能增强。因此，抑制这些炎症性细胞素的产生被认为有助于治疗和预防炎症性肠道疾病和贝切特氏病。

如上所述，人们希望研制、开发具有良好的抑制炎症性细胞素产生的作用、可用于治疗和预防炎症性肠道疾病和贝切特氏病的药剂。

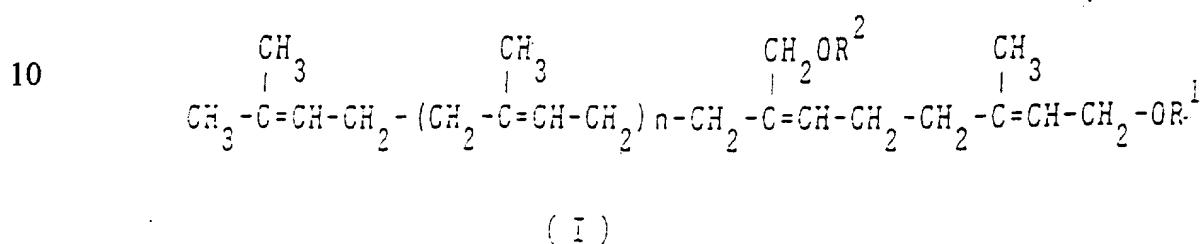
发明的说明

30 本发明人，多年来致力于研究一系列聚戊二烯基衍生物的药理作用，结果发现，特定的聚戊二烯基衍生物具有良好的抑制炎症性细胞素产生：

的作用，对于溃疡性大肠炎、克隆氏病等炎症性肠道疾病及贝切特氏病具有良好的治疗效果，另外，其毒性很低，因此可以用来作为炎症性细胞素的产生抑制剂、炎症性肠道疾病和贝切特氏病的治疗、预防药剂，基于这一发现而完成了本发明。另外，本发明的聚戊二烯基衍生物具有抗溃疡作用是已经公知的（例如特开昭 5 2 - 6 2 2 1 3），但抑制炎症性细胞素产生的作用以及治疗炎症性肠道疾病的作用却是人们所不知道的。

发明的构成

本发明中作为有效成分的聚戊二烯基衍生物，其通式为：



式中， R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢原子、 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、 $C_7 - C_{11}$ 芳香族酰基或 $C_8 - C_{12}$ 芳族脂肪族酰基， n 表示 0 至 2。

$C_1 - C_4$ 烷基例如可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基，优先选择 $C_1 - C_2$ 烷基，特别是甲基。

$C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基可以具有双键，例如可以是乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、异戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、十二烷酰基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基、3-丁酰基，优先选择 $C_2 - C_6$ 脂肪族酰基，特别是乙酰基。

$C_7 - C_{11}$ 芳香族酰基例如可以是苯甲酰基、萘甲酰基，优先选择苯甲酰基。另外，芳香环上还可以有取代基，这些取代基例如可以是上述 $C_1 - C_4$ 烷基，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基等 $C_1 - C_4$ 烷氧基，或者氟、氯、溴、碘等卤原子，优选的是甲基、甲氧基、氟原子或氯原子。

$C_8 - C_{12}$ 芳香脂肪族酰基也可以具有双键，例如可以是苯乙酰基、苯丙酰基、苯丁酰基、苯戊酰基、萘乙酰基、肉桂酰基，优选的是苯乙酰基或肉桂酰基，特别是肉桂酰基。另外，芳香环上还可以有取代基，这些取代基与上述芳香族酰基的取代基相同。

另外，在化合物 (I) 中，存在基于双键的几何异构体，本发明的有

效成分包含这些异构体, 优选地, 对于所有的双键, 是具有反式配位的化合物。

在具有上述通式 (I) 的化合物中, 优选地可以举出下列化合物:

5 (1) R^1 和 R^2 相同并且是氢原子、甲基、 $C_2 - C_{12}$ 脂肪族酰基、苯甲酰基或肉桂酰基的化合物;

(2) R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或 $C_2 - C_6$ 脂肪族酰基的化合物;

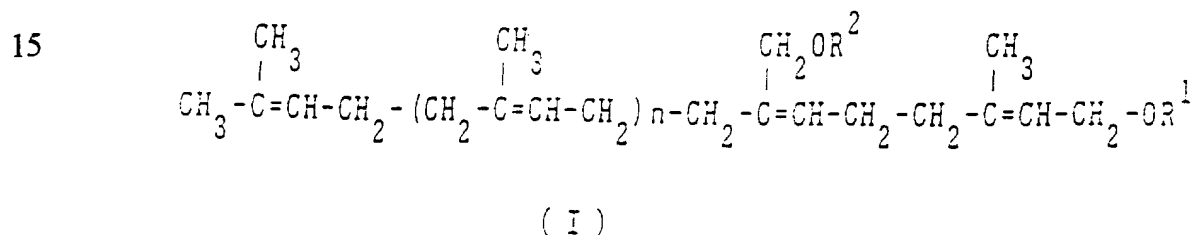
(3) R^1 和 R^2 相同并且是氢原子或乙酰基的化合物;

(4) R^1 和 R^2 相同, 并且是氢原子的化合物;

10 (5) n 是 1 的化合物。

另外, 将从 (1) - (4) 和 (5) 中任意选择的化合物组合起来也是可以的。

通式 (I) 中的优选化合物, 可以具体地例示于下面的表 1 中。



20

[表 1]

化合物编号	R^1	R^2	n
1	H	H	0
2	Me	Me	0

3	MeCO	MeCO	0
4	EtCO	EtCO	0
5	PrCO	PrCO	0
6	C ₅ H ₁₁ CO	C ₅ H ₁₁ CO	0
7	C ₁₁ H ₂₃ CO	C ₁₁ H ₂₃ CO	0
8	CH ₂ =CHCO	CH ₂ =CHCO	0
9	CH(Me)=CHCO	CH(Me)=CHCO	0
10	PhCO	PhCO	0
11	PhCH=CHCO	PhCH=CHCO	0
12	H	H	1
13	Me	Me	1
14	Et	Et	1
15	MeCO	MeCO	1
16	H	MeCO	1
17	EtCO	EtCO	1
18	PrCO	PrCO	1
19	i-PrCO	i-PrCO	1
20	BuCO	BuCO	1
21	C ₅ H ₁₁ CO	C ₅ H ₁₁ CO	1
22	C ₁₁ H ₂₃ CO	C ₁₁ H ₂₃ CO	1
23	CH ₂ =CHCO	CH ₂ =CHCO	1
24	CH ₂ =C(Me)CO	CH ₂ =C(Me)CO	1
25	CH(Me)=CHCO	CH(Me)=CHCO	1
26	PhCO	PhCO	1
27	4-Me-PhCO	4-Me-PhCO	1
28	PhCH=CHCO	PhCH=CHCO	1

5	29	H	H	2
	30	Me	Me	2
	31	MeCO	MeCO	2
	32	EtCO	EtCO	2
10	33	PrCO	PrCO	2
	34	C ₅ H ₁₁ CO	C ₅ H ₁₁ CO	2
	35	C ₁₁ H ₂₃ CO	C ₁₁ H ₂₃ CO	2
	36	CH ₂ =CHCO	CH ₂ =CHCO	2
	37	CH(Me)=CHCO	CH(Me)=CHCO	2
15	38	PhCO	PhCO	2
	39	PhCH=CHCO	PhCH=CHCO	2

20 在上面的表中，简写符号表示下列基团：

B u 丁基

E t 乙基

M e 甲基

P h 苯基

25 P r 丙基

i - P r 异丙基。

在上面的表中，优选的化合物可以举出：

化合物编号 1、3、6、7、9、10、11、12、13、15、
17、21、22、23、25、26、28、29、31、34、35、
30 37、38 和 39 的化合物；

进一步优选的化合物可以举出：

化合物编号 1、3、12、13、15、21、22、25、26、

2 8、2 9 和 3 1 的化合物；

更优选的化合物可以举出：

化合物编号 1 2、1 3、1 5、2 1、2 2、2 5、2 6 和 2 8 的化合物；

5 特别优选的化合物可以举出：

化合物编号 1 2 和 1 5 的化合物；

最优选的化合物可以举出；

化合物编号 1 2 的化合物。

10 本发明中作为活性成分的、具有通式 (I) 的聚戊二烯基衍生物，或者是公知的化合物，或者可以用公知的方法很容易制造出来 (例如、参见特开昭 5 2 - 6 2 2 1 3) 。

发明的效果

15 本发明的聚戊二烯基衍生物，具有良好的抑制炎症性细胞素产生的作用以及良好的治疗炎症性肠道疾病和贝切特氏病的效果，而且毒性很低，因此可以用来作为基于炎症性细胞素产生的抑制作用的下列各种疾病的治疗和预防药剂。

(1) 溃疡性大肠炎、克隆氏病等炎症性肠道疾病；

(2) 贝切特氏病；

20 (3) 风湿性关节炎、全身性红斑狼疮 (S L E)、糖尿病等自身免疫疾病；

(4) 口腔炎；

(5) 形成多瘻、内瘻等的疾病；

(6) 脑梗塞、肺梗塞、心肌梗塞等疾病，有关的脏器障碍，及由此产生的局部缺血；

25 (7) 伴随再灌注产生的脏器、组织障碍；

(8) 脏器移植的排异反应。

30 本发明中作为有效成分的、具有通式 (I) 的聚戊二烯基衍生物，在上述疾病中，尤其适合于用来作为炎症性肠道疾病和贝切特氏病的治疗、预防药剂，特别是适合于用来作为炎症性肠道疾病的治疗、预防药剂，最适合于用来作为溃疡性大肠炎和克隆氏病的治疗药剂。

在产业上的应用

如上所述，本发明的作为有效成分的、具有通式 (I) 的聚戊二烯基

衍生物,具有良好的抑制炎症性细胞素产生的作用以及良好的治疗炎症性肠道疾病和贝切特氏病的效果,可以用来作为炎症性肠道疾病的治疗和预防药剂。

5 将本发明的作为有效成分的、具有通式(I)的聚戊二烯基衍生物用作炎症性细胞素的产生抑制剂时,可以将该化合物本身或者该化合物与药理学上允许的适宜的载体、赋形剂、稀释剂等混合制成散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、注射剂、栓剂等药物组合物后,经口或不经口(包括经直肠)给药,优先选择经口给药。给药量根据疾病的情况、患者的状态、年龄、给药方法而有所不同,例如,经口给药时,每次1-1000mg为适宜(优选的是10-500mg),静脉内给药时,每次0.1-500mg为适宜(优选的是1-300mg),根据症状情况每次给药情况1-3次。

实施发明的优选方案

下面叙述试验例和制剂例,进一步详细地说明本发明,但本发明的范围不受这些试验例和制剂例的限制。

15 试验例 1

抑制细胞素产生的作用

由3例活动期的溃疡性大肠炎患者和3例活动期的克隆氏病患者身上分别采集约30ml末梢血(添加了肝素),使用Ficoll-Lonray Percoll进行比重分离,采集单核细胞(Monocyte: Mo)和巨噬细胞(MΦ)。
20 使用添加了10%牛胎儿血清(FCS)的、Rosewell Park Memorial Institute研究所的培养基(RPMI-1640),调制成 1×10^4 个/ml。

向该培养物中添加一定浓度的试验化合物[化合物编号12的化合物(Plaunotol): 10^{-5} M, 10^{-6} M和 10^{-7} M,柳氮磺胺吡啶: 10^{-3} M, 10^{-4} M和 10^{-5} M,强的松龙: 2×10^{-5} M] 100 μl/ml,同时添加刺激剂脂多糖(Lipopolysaccharide) 0.01 mg/ml,然后在二氧化碳气体中和37℃下培养3小时,用固相酶免疫测定法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)测定上清液中的各种细胞素,结果示于表2和表3中。

30 [表2]

溃疡性大肠炎患者末梢血Mo-MΦ系细胞的各种细胞素抑制效果

试验化合物 (浓度)	各种细胞素的生成率 (%)		
	TNF α	IL-6	IL-8
化合物编号 12 的化合物 (10 ⁻⁶ M)	54.1 \pm 21.2*	32.9 \pm 3.5**	62.8 \pm 22.7
柳氮磺胺吡啶(10 ⁻⁴ M)	55.8 \pm 47.0*	38.8 \pm 8.3**	58.5 \pm 34.3
强的松龙(2 \times 10 ⁻⁵ M)	32.1 \pm 22.3*	24.2 \pm 6.8**	57.0 \pm 31.6
对照物	100	100	100

* P < 0.05

** P < 0.01

[表 3]

5 克隆氏病患者末梢血Mo - M Φ 系细胞的
各种细胞素抑制效果

试验化合物 (浓度)	各种细胞素的生成率 (%)		
	TNF α	IL-6	IL-8
化合物编号 12 的化合物 (10 ⁻⁶ M)	19.9 \pm 12.4*	29.9 \pm 3.9*	46.9 \pm 5.1*
柳氮磺胺吡啶(10 ⁻⁴ M)	10.9 \pm 18.6*	21.6 \pm 6.7*	44.2 \pm 6.6*
强的松龙(2 \times 10 ⁻⁵ M)	9.4 \pm 16.2*	13.8 \pm 7.2*	33.0 \pm 2.7*
对照物	100	100	100

* P < 0.01

10 这个结果表明, 化合物编号 1 2 的化合物, 在溃疡性大肠炎患者末梢血 Mo - M Φ 系细胞和克隆氏病患者末梢血 Mo - M Φ 系细胞中, 在 10⁻⁶M 的浓度下对于 TNF α 、IL-6 和 IL-8 各种细胞具有有效的抑制作用(对于溃疡性大肠炎患者末梢血 Mo - M Φ 系细胞中的 IL-8, 发现低下倾向), 证实该化合物的作用与柳氮磺胺吡啶和强的松龙相当或者更高。

15 试验例 2

对溃疡性大肠炎患者的临床效果

将化合物编号 1 2 的化合物给 5 例溃疡性大肠炎患者(活动期)用药, 每日 3 片(240 mg)至 6 片(480 mg), 分三次给药。患者年龄

2 1 至 4 6 岁， 3 例女性， 2 例男性。 其中， 柳氮磺胺吡啶每日 6 片（ 3.0g ）、 给药 3 个月后病情仍未有改善的有 4 例， 有 1 例是初发例。 临床试验结果示于表 4 中。

5 [表 4]

化合物编号 1 2 的化合物对于溃疡性大肠炎患者的临床效果

病例 (年龄)	给药量与 给药时间	给药前后的临床症状		效果 评定	给药前三个月 的并用药效果
		给药前	给药后		
1 女性 (29 岁)	3 片/日 3 个月	腹泻 5-6 次 便血(+++) 腹痛(+)	腹泻 2-3 次 便血(-) 腹痛(-)	显效	无效*
2 男性 (28 岁)	3 片/日 3 个月	腹泻 2 次 便血(+)	软便-普通便 1-2 次 便血(-)	有效	无效*
3 女性 (46 岁)	3 片/日 3 个月	便血(+) 粘液便(+)	便血(-) 粘液便(-)	有效	无效*
4 男性 (21 岁)	6 片/日 2 个月	软便 4-5 次 便血(++) 粘液便(+)	普通便 1 次 便血(-) 粘液便(-)	显效	无并用药 (初次给药)
5 女性 (24 岁)	6 片/日 1.5 个月	腹泻 4-5 次 便血(++)	软便 1-2 次 便血(±)	显效	无效*

* 柳氮磺胺吡啶 6 片(3.0g)/日、 给药 3 个月。

10 结果表明， 化合物编号 1 2 的化合物的效果， 显效者为 3 例， 有效者为 2 例， 病情没有改变或恶化的 1 例出没有发现， 另外， 没有 1 例发现有副作用。

15 对于柳氮磺胺吡啶 6 片（ 3.0 g ） / 日、 给药 3 个月后仍无改善的 4 例患者， 使用化合物编号 1 2 的化合物， 按 3 - 6 片 / 日给药 1.5 - 3 个月， 显效和有效各 2 例， 这表明， 化合物编号 1 2 的化合物的治疗效果优于柳氮磺胺吡啶。

试验例 3

对克隆氏病患者的临床效果

将化合物编号 1 2 的化合物给 3 例克隆氏病患者（ 活动期 ） 用药， 每

日 6 片 (4 8 0 m g) , 分三次给药。患者年龄 2 8 至 4 4 岁, 1 例女性, 2 例男性。其中, 柳氮磺胺吡啶每日 6 片(3.0g)、给药 3 个月后仍无效果 2 例, 柳氮磺胺吡啶 6 片(3.0g) / 日、卡莫司他甲磺酸盐 6 片(3.0g) / 日和西法安生 6 片(3.0g) / 日三种药并用 3 个月后仍无效果的病例是 1 例。临床试验结果示于表 5 中。

[表 5]

化合物编号 1 2 的化合物对于克隆氏病患者的临床效果

病例 (年龄)	给药量与 给药时间	给药前后的临床症状		效果 评定	给药前三个月 的并用药效果
		给药前	给药后		
1 男性 (44 岁)	6 片/日 1.5 个月	腹泻 2 次 便血(-) 腹痛(++)	软便 2 次 便血(-) 腹痛(-)	有效	无效*
2 男性 (28 岁)	6 片/日 6 个月	腹泻 2-3 次 腹痛 2-3 次/日	普通便 1-2 次 腹痛 0-1 次/日	显效	无效**
3 女性 (44 岁)	6 片/日 3 个月	直肠腔瘻 CRP(++)** 血沉 35/h	完全治愈 CRP(-)** 血沉 12/h	显效	无效*

* 柳氮磺胺吡啶 6 片 (3 . 0 g) / 日、给药 3 个月。

10 ** 柳氮磺胺吡啶 6 片 (3 . 0 g) / 日、给药 3 个月、卡莫司他甲磺酸盐 6 片 (3 . 0 g) / 日和西法安生 6 m g / 日并用 3 个月。

*** C 反应蛋白 (C Reactive Protein) 。

15 结果发现, 化合物编号 1 2 的化合物的治疗效果, 显效者为 2 例, 有效者为 1 例。

20 对于柳氮磺胺吡啶 6 片(3.0g)/日、给药 3 个月后病情仍无改善的 2 例患者, 使用化合物编号 1 2 的化合物, 6 片 / 日、给药 1.5 - 3 个月, 显效和有效各有 1 例, 另外, 对于柳氮磺胺吡啶 6 片(3.0g)/日、卡莫司他甲磺酸盐 6 片(3.0g)/日和西法安生 6 m g / 日三种药并用 3 个月后病情仍无改善的患者, 使用化合物编号 1 2 的化合物, 按 6 片 / 日给药 6 个月后, 效果显著, 这表明, 化合物编号 1 2 的化合物的治疗效果优于柳氮磺胺吡啶。

另外，通过化合物编号 1 2 的化合物给药，直肠腔瘘闭合，由此可见，化合物编号 1 2 的化合物对于治疗内瘘、外瘘等瘘管也是有效的。

试验例 4

对贝切特氏病患者的临床效果

- 5 将化合物编号 1 2 的化合物给 1 例贝切特氏病患者（活动期）用药，每日 6 片（480 mg），分三次给药。患者是 1 例 51 岁的女性，其症状为阴部溃疡、复发性口腔炎、下肢的结节红斑等贝切特氏病的 3 种主要症状以及大肠全域多发性后作用溃疡，经柳氮磺胺吡啶每日 6 片（3.0g）和西法安生 6 mg / 日并用 3 个月后仍有腹泻、腹痛和口腔炎。临床试验结果示于表 6 中。

[表 6]

化合物编号 1 2 的化合物对于贝切特氏病患者的临床效果

病例 (年龄)	给药量与 给药时间	给药前后的临床症状		效果 评定	给药前三个月 的并用药效果
		给药前	给药后		
1 女性 (51 岁)	6 片/日 3 个月	口腔炎(+) 腹泻(±) 腹痛(+) 便血(-)	口腔炎(-) 腹泻(-) 腹痛(-) 便血(-)	显效	无效*

- 15 * 柳氮磺胺吡啶 6 片（3.0g）/ 日和西法安生 6mg/日并用给药 3 个月。

表 6 表明，化合物编号 1 2 的化合物的治疗效果显著，另外，化合物编号 1 2 的化合物对于口腔炎也有疗效。

制剂例 1

20

胶囊剂

化合物编号 1 2 的化合物

200.0 mg

乳糖

108.0 mg

玉米淀粉

70.0 mg

硅铝酸镁

50.0 mg

25

硬脂酸镁

2.0 mg

250 mg

将上述配方的粉末混合,过60目的筛,然后将该粉末混合物装入250mg的2号胶囊中,制成胶囊剂。

制剂例2

片剂

5	化合物编号12的化合物	20.0 mg
	乳糖	103.0 mg
	低取代度羟丙基纤维素	50.0 mg
	玉米淀粉	25.0 mg
	硅铝酸镁	50.0 mg
10	硬脂酸镁	2.0 mg
		<hr/>
		250 mg

将上述配方的粉末混合,用压片机压片,制成每片250mg的片剂。该片剂可根据需要包覆糖衣。

15

20

25