



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108299256 B

(45)授权公告日 2019.09.10

(21)申请号 201810019516.9

C07D 209/16(2006.01)

(22)申请日 2018.01.09

A61K 31/18(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/4045(2006.01)

申请公布号 CN 108299256 A

A61P 37/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(43)申请公布日 2018.07.20

(73)专利权人 武汉大学

地址 430072 湖北省武汉市武昌区珞珈山
武汉大学

(72)发明人 王巍

(74)专利代理机构 武汉科皓知识产权代理事务
所(特殊普通合伙) 42222

代理人 彭劲松

(51)Int.Cl.

C07C 311/29(2006.01)

C07C 303/40(2006.01)

(56)对比文件

CN 102199148 A,2011.09.28,

US 3522264 A,1970.07.28,

WO 2015187827 A1,2015.12.10,

CN 106632409 A,2017.05.10,

CN 1245490 A,2000.02.23,

Ruomeng Qiu et al.Design, synthesis
and phenotypic evaluation of N-biaryl
amides for IL-17A suppression.《Med. Chem.
Commun》.2016,第7卷

审查员 陆悠玲

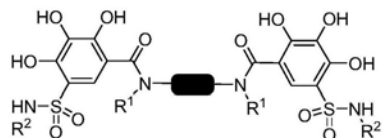
权利要求书2页 说明书13页

(54)发明名称

一类2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物及其制
备方法和应用

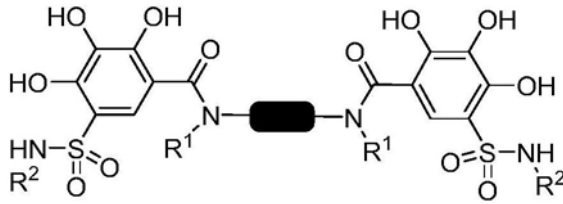
(57)摘要

本发明公开了一类2,3,4-三羟基苯磺酰胺
衍生物及其制备方法和应用,其具体结构通式如
式(I)所示。式(I)中大部分2,3,4-三羟基苯磺酰
胺衍生物展现出良好的抗白介素IL-17A活性。
IL-17A不仅与自身免疫疾病相关,而且与癌症的
发生发展相关,基于此,上述2,3,4-三羟基苯磺
酰胺衍生物可用于制备免疫调节的药物。



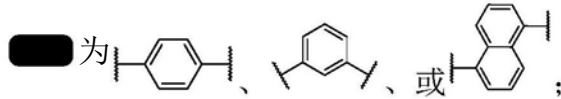
式(I)

1. 一类2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物或其药学上可接受的盐,其特征在于,是式(I)所示的结构中的任意一种:

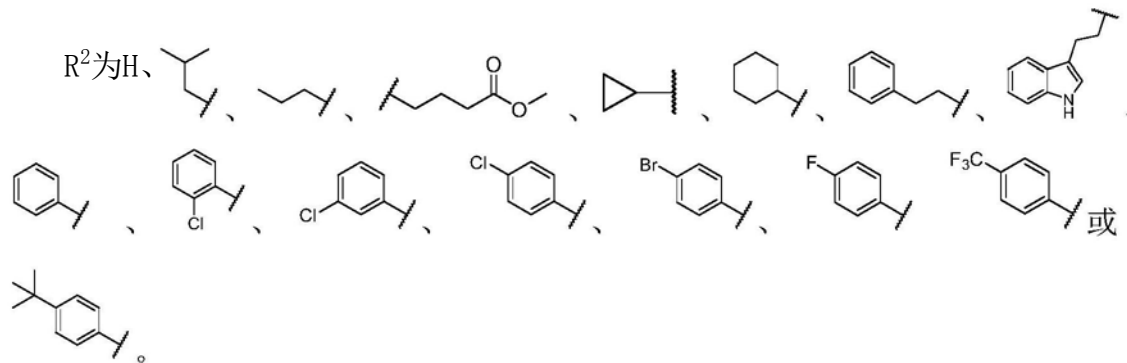


式 (I)

其中,



R¹为H、Me;



2. 权利要求1所示的式(I)中2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物或其药学上可接受的盐在制备抗白介素IL-17A活性药物中的应用。

3. 根据权利要求2所述的应用,其特征在于,式(I)中2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物为N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(4-溴苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-179), N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(3-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-192), N,N'-(1,3-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(3-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-219)。

4. 权利要求1所示的式(I)中2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物制备方法,通过如下反应式i,ii,iii,iv来实现:

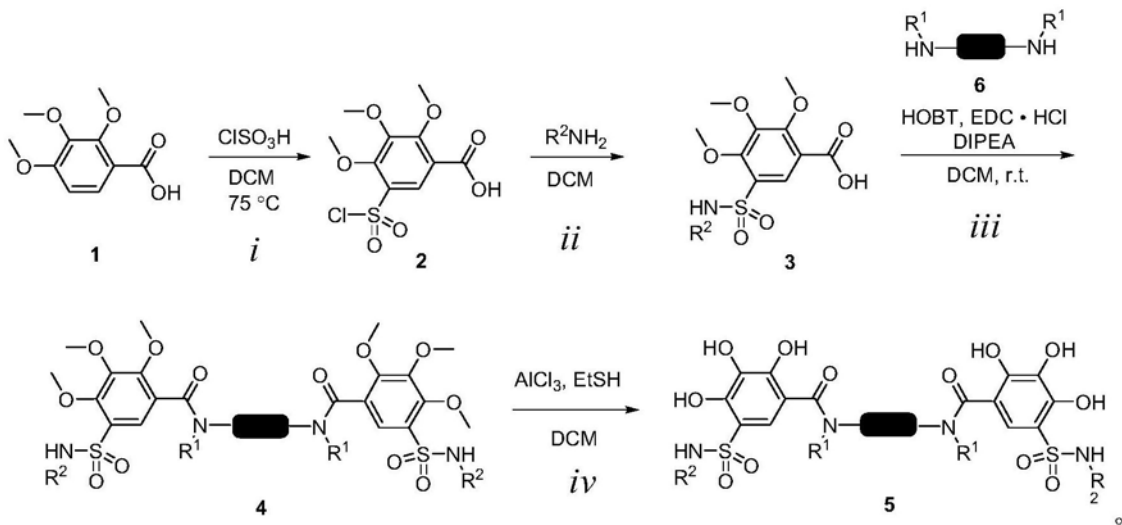
a、反应i:冰水浴冷却下,将15.0eq氯磺酸的二氯甲烷溶液逐滴加入到1.0eq化合物1的二氯甲烷溶液中,加毕,于室温下搅拌4h,然后加热至75℃,回流4h;冷却至室温,冰水淬灭后,用二氯甲烷萃取,旋干得到的化合物2作为反应ii的原料;

b、反应ii:将2.5eq伯胺的二氯甲烷溶液逐滴加入到1.0eq化合物2的二氯甲烷溶液中,加毕,于室温下搅拌,TLC检测反应,柱层析分离得到化合物3作为反应iii的原料;

c、反应iii:将2.4eq化合物3和2.4eq1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐的无水二氯甲烷溶液于室温下搅拌0.5h,加入3.84eq1-羟基苯并三唑,继续搅拌0.5h,加入7.68eq N,N-二异丙基乙胺,随后滴加1.0eq化合物6的无水二氯甲烷溶液,加毕于室温下搅拌,TLC检测反应,柱层析分离得到化合物4作为反应iv的原料;

d、反应iv:无水无氧条件下,将27.8eq乙硫醇加入到25.0eq无水氯化铝中,冷却至0℃,

将1.0eq化合物4溶于5mL无水二氯甲烷滴入到上述溶液中,反应结束后,加水淬灭反应,调pH至3~5,静置,抽滤,滤渣用二氯甲烷洗,真空干燥,所得固体即为目标化合物5;



5. 一种抗白介素IL-17A活性的药物,其特征在于,包含权利要求1式(I)所示结构的2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求5所述的抗白介素IL-17A活性的药物,其特征在于,包含一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

一类2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明属于有机合成和药物领域,涉及一类2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物及其制备方法和在免疫调节中的应用。

背景技术

[0002] 白介素-17(interleukin-17, IL-17)家族细胞因子包括六个成员:IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E和IL-17F。IL-17家族细胞因子在机体的天然免疫和获得性免疫系统中均发挥着重要作用,该家族细胞因子可以促进机体抵抗多种病原体的感染,且与自身免疫病和肿瘤等疾病的发生发展密切相关。目前IL-17A是该家族中研究最为清楚的成员,主要由CD4⁺T细胞亚群Th17(T helper 17)细胞分泌。IL-17A及其受体的阻断性抗体在牛皮癣和类风湿性关节炎等自身免疫病的临床治疗试验中取得很好的疗效。除了IL-17A外,其他IL-17细胞因子家族成员也参与肿瘤的发生和发展。尽管人们对IL-17A的信号转导机制有了一定的了解,但该家族中其他成员的功能机制还不清楚。因此,深入研究IL-17家族细胞因子的功能与分子机制将为相关疾病,如自身免疫病、感染性疾病、过敏性疾病和肿瘤等的治疗提供重要的理论基础和分子靶标。

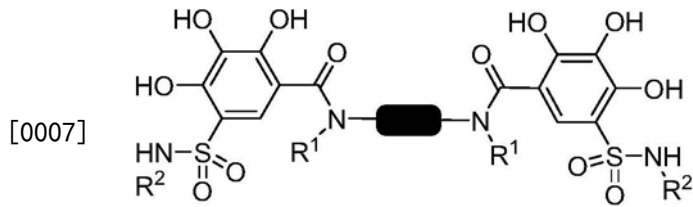
[0003] IL-17A通过与细胞表面受体IL-17RA结合激活下游信号,进而发挥其生理或病理功能。IL-17A表达失调会引发多种自身免疫疾病,如多发性硬化,类风湿性关节炎,炎症性肠炎,强直性脊柱炎等。对研究IL-17A信号通路的表明,阻断IL-17A-IL-17RA的蛋白-蛋白相互作用能够有效抑制IL-17A介导的多种疾病,并且IL-17A-IL-17RA蛋白晶体结构已经于2013年被解析出来(参考文献:Nature Commun.2013,4,1888)。但是目前IL-17A的有效抑制剂基本上都是单克隆抗体,如诺华公司研发的Secukinumab(AIN457),阿斯利康公司研发的单抗药物Brodalumab(LY2439821)等。迄今为止并没有有效的小分子抑制剂作用于IL-17A-IL-17RA信号通路,与此相关的研究也非常少,到2017年为止仅有两篇文献(参考文献:Med.Chem.Commun.,2016,7,2344-2348;Scientific Reports,2016,6,30859)报道的化合物可以有IL-17A的抑制作用,因此亟需开发出IL-17A小分子抑制剂,拓宽临床的用药选择。

发明内容

[0004] 本发明的首要目的在于克服现有技术存在的缺点与不足,提供一类具有免疫调节作用的2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物。

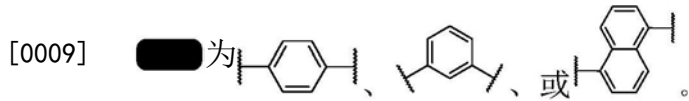
[0005] 本发明的目的是这样实现的:

[0006] 第一方面,本发明提供一类2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物或其药学上可接受的盐,具有式(I)所示的结构中的任意一种:

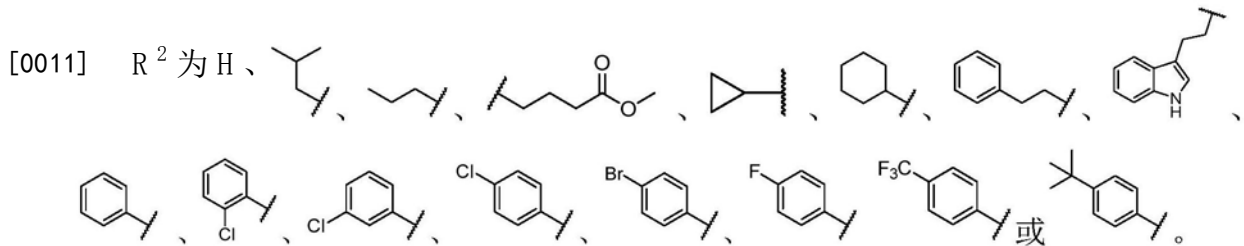


式 (I)

[0008] 其中,



[0010] R¹为H、Me。



[0012] 第二方面,所述的式(I)中2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物或其药学上可接受的盐在制备免疫调节作用药物中的应用,优选为N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(4-溴苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-179),N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(3-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-192),N,N'-(1,3-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(3-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-219)。

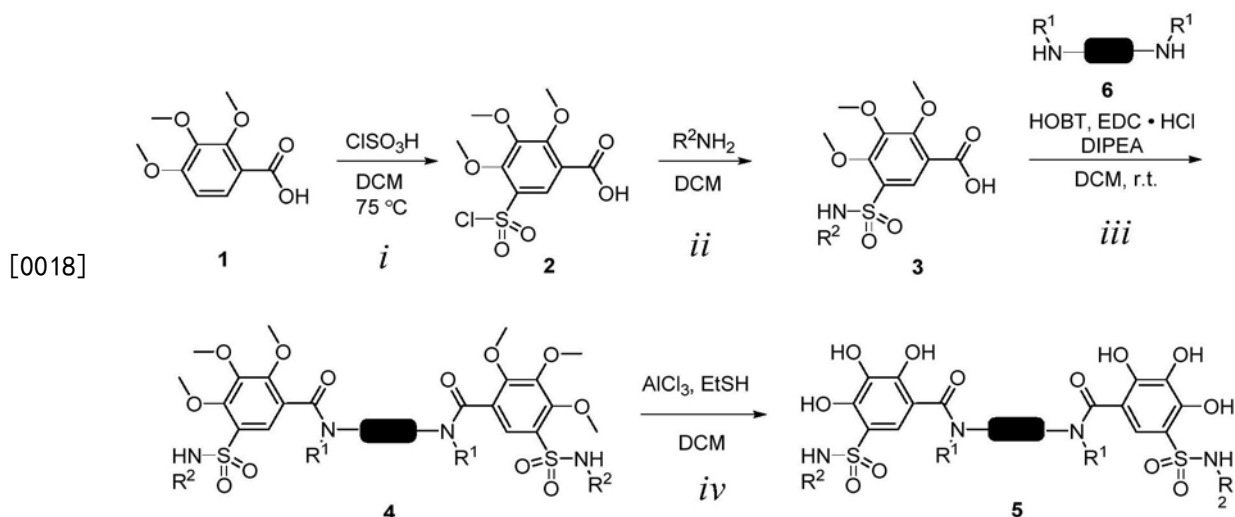
[0013] 第三方面,本发明提供了一种上述2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物的制备方法,通过如下反应式i,ii,iii,iv来实现:

[0014] a、反应i:冰水浴冷却下,将15.0eq氯磺酸的DCM溶液逐滴加入到1.0eq化合物1的DCM溶液中,加毕,于室温下搅拌4h,然后加热至75℃,回流4h;冷却至室温,冰水淬灭后,用DCM萃取,旋干得到的反应产物2作为反应ii的原料;

[0015] b、反应ii:将2.5eq伯胺的DCM溶液逐滴加入到1.0eq化合物2的DCM溶液中,加毕,于室温下搅拌,TLC检测反应,柱层析分离得到产物3作为反应iii的原料;

[0016] c、反应iii:将2.4eq化合物3和2.4eq EDC的无水DCM溶液于室温下搅拌0.5h,加入3.84eq HOBT,继续搅拌0.5h,加入7.68eq DIPEA,随后滴加1.0eq化合物6的无水DCM溶液,加毕于室温下搅拌,TLC检测反应,柱层析分离得到产物4作为反应iv的原料;

[0017] d、反应iv:无水无氧条件下,将27.8eq乙硫醇加入到25.0eq无水氯化铝中,冷却至0℃,将1.0eq反应产物4溶于5mL无水二氯甲烷滴入到上述溶液中,反应结束后,加水淬灭反应,调pH至3~5,静置,抽滤,滤渣用二氯甲烷洗,真空干燥,所得固体即为目标产物5;



[0019] 其中，起始原料 6 中 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 由已报道的合成方法（参考文献：Eur. J. Org. Chem. 2009, 4441-4450）制得。

[0020] 体外抗白介素 IL-17A 活性实验表明，上述式 (I) 中大部分 2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物展现出良好的抗白介素 IL-17A 活性。IL-17A 不仅与自身免疫疾病相关，而且与癌症的发生发展相关，基于此，上述 2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物可用于制备免疫调节的药物。

[0021] 第四方面，本发明提供一种免疫调节药物，包含上述式 (I) 所示结构的 2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物或其药学上可接受的盐。

[0022] 优选的，所述的免疫调节药物还包含一种或多种所述 2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物药学上可接受的载体或赋形剂。

[0023] 本发明相对于现有技术具有如下的优点及效果：

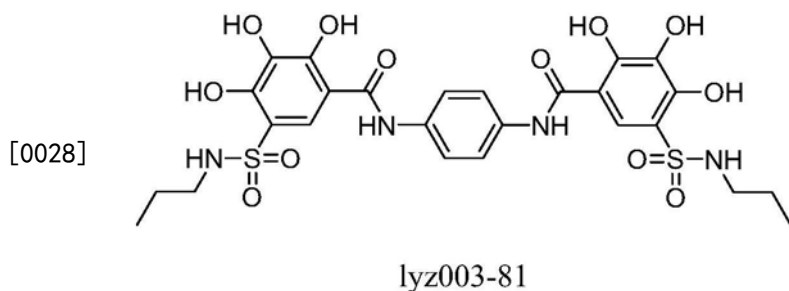
[0024] 本发明合成了 2,3,4-三羟基苯磺酰胺的系列衍生物，并且系统性研究了所述 2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物体外抗白介素 IL-17A 的活性，测试结果表明最优化合物体外抗白介素 IL-17A 活性 $1\mu\text{M}$ 。目前并没有有效的化学药物作用于 IL-17A，因此本发明 2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物极具应用前景。

具体实施方式

[0025] 通过以下详细说明可以进一步理解本发明的特点和优点。所提供的实施例仅是对本发明方法的说明，而不以任何方式限制本发明揭示的其余内容。

[0026] 【实施例 1】

[0027] $\text{N,N}'-(1,4\text{-亚苯基})$ 双 (2,3,4-三羟基-5-(N -丙基磺酰胺) 苯甲酰胺) (lyz003-81) 的制备

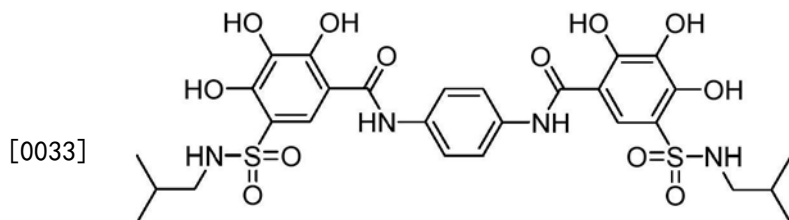


[0029] 冰水浴冷却下,将20mL氯磺酸(3.496g,30mmol,15.0eq)的DCM溶液逐滴加入到5mL化合物1(424mg,2mmol,1.0eq)的DCM溶液中,加毕,于室温下搅拌4h,然后加热至75℃,回流4h。冷却至室温,冰水淬灭后,用DCM萃取,旋干得到的反应产物2。将2mL正丙胺(221.7mg,3.75mmol,2.5eq)的DCM溶液逐滴加入到6mL化合物2(466mg,1.5mmol,1.0eq)的DCM溶液中,加毕,于室温下搅拌,TLC检测反应,柱层析分离得到产物作为下一步反应的原料。将上步化合物(406.7mg,1.22mmol,2.4eq)和EDC(233.9mg,1.22mmol,2.4eq)的无水DCM(8mL)溶液于室温下搅拌0.5h,加入HOBT(266.8mg,1.96mmol,3.84eq),继续搅拌0.5h,加入DIPEA(506.7mg,3.92mmol,7.68eq),随后滴加对苯二胺(55mg,0.51mmol,1.0eq)的无水DCM溶液5mL,加毕于室温下搅拌,TLC检测反应,柱层析分离得到产物作为下一步反应的原料。无水无氧条件下,将乙硫醇2mL加入到无水氯化铝(970mg,7.27mmol,25.0eq)中,冷却至0℃,将上述反应产物(215mg,0.29mmol,1.0eq)溶于5mL无水二氯甲烷滴入到上述溶液中,反应结束后,加水淬灭反应,调pH至3~5,静置,抽滤,滤渣用二氯甲烷洗,真空干燥,即为目标产物lyz003-81,黄白色固体。产率为92%。

[0030] ^1H NMR(400MHz,MeOH- d_4) δ 8.01(s,1H),7.65(s,2H),2.85(t,J=7.1,2H),1.53-1.47(m,3H),0.89(t,J=7.4,3H). ^{13}C NMR(100MHz,MeOD- d_4) δ 169.39,154.93,148.71,135.72,134.97,123.36,121.04,118.65,109.06,46.05,23.90,11.62.

[0031] 【实施例2】

[0032] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-异丁基磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-175)的制备



lyz003-175

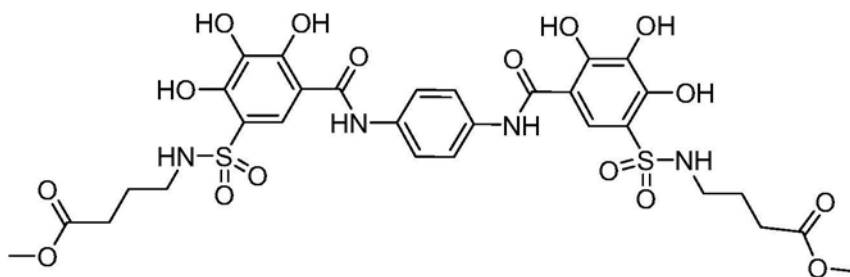
[0034] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),异丁基胺(564.6mg,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。黄白色固体,产率为91%。

[0035] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.94(brs,1H),10.60(s,1H),8.04(s,1H),7.66(s,2H),6.93(s,1H),2.57-2.54(m,2H),1.69-1.60(m,1H),0.79(d,J=6.6,6H). ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 167.69,153.46,147.73,134.06,133.36,122.10,120.01,118.31,107.01,50.09,27.85,20.00,19.89.

[0036] 【实施例3】

[0037] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-4-丁酸甲酯磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-194)的制备

[0038]



lyz003-194

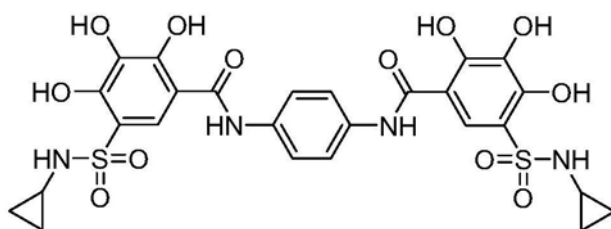
[0039] 制备方法如实施例1,由化合物2 (800mg, 2.57mmol), 3-氨基丁酸甲酯盐酸盐 (1.18g, 7.72mmol), 对苯二胺 (48.7mg, 0.45mmol) 制得。黄白色固体, 产率为67%。

[0040] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (brs, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (d, $J=3.2$, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.83-2.76 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6) δ 174.62, 174.59, 173.51, 173.48, 168.32, 167.51, 154.88, 154.11, 148.68, 148.37, 139.73, 134.59, 133.88, 124.66, 122.60, 122.47, 120.59, 119.75, 118.74, 111.60, 110.00, 107.38, 51.71, 51.69, 42.39, 42.22, 31.20, 30.76, 25.12, 25.00.

[0041] 【实施例4】

[0042] N,N' -(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N -环丙基磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-165) 的制备

[0043]



lyz003-165

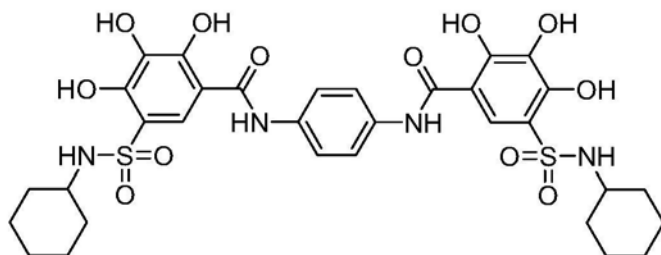
[0044] 制备方法如实施例1,由化合物2 (800mg, 2.57mmol), 环丙基胺 (440.7mg, 7.72mmol), 对苯二胺 (48.7mg, 0.45mmol) 制得。黄白色固体, 产率为88%。

[0045] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 13.01 (brs, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6) δ 167.71, 153.70, 147.92, 134.08, 133.35, 122.10, 120.60, 117.78, 107.15, 23.97, 5.07.

[0046] 【实施例5】

[0047] N,N' -(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N -环己基磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-177) 的制备

[0048]



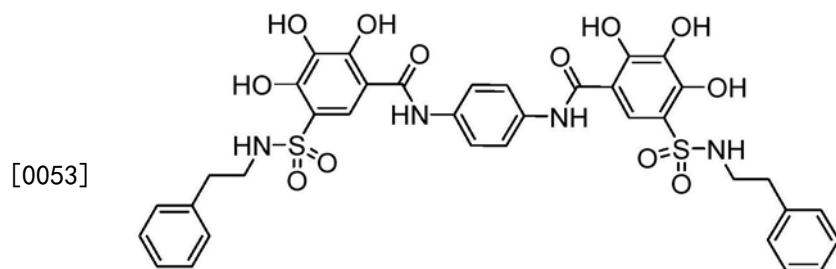
lyz003-177

[0049] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),环己基胺(765.7mg,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。黄白色固体,产率为86%。

[0050] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.99 (brs, 1H), 10.61 (s, 1H), 10.46 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.86 (d, $J=7.0$, 1H), 3.03-2.88 (m, 1H), 1.66-1.54 (s, 4H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.24-1.00 (m, 5H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.81, 153.51, 147.84, 134.08, 133.36, 122.06, 119.63, 106.79, 52.05, 33.13, 24.87, 24.48.

[0051] 【实施例6】

[0052] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-苄乙基磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-178) 的制备



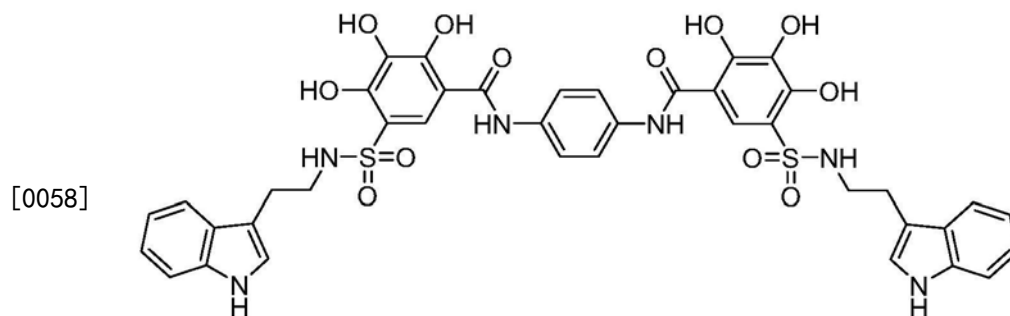
lyz003-178

[0054] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),苄乙胺(935.5mg,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。黄色固体,产率为92%。

[0055] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.02 (brs, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.52 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 7.7, 3H), 7.07-7.04 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.71 (t, $J=7.6$, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.68, 153.57, 147.82, 138.83, 134.09, 133.43, 128.57, 128.37, 128.29, 126.16, 122.08, 120.07, 118.25, 107.11, 44.21, 35.33.

[0056] 【实施例7】

[0057] 5,5'-二{3-(环己胺)-8-羟基咪唑并[1,2-a]吡啶基}-3,3'-二甲基-[2,2'-联二萘]-1,1',6,6',7,7'-六羟基 (lyz003-193) 的制备



lyz003-193

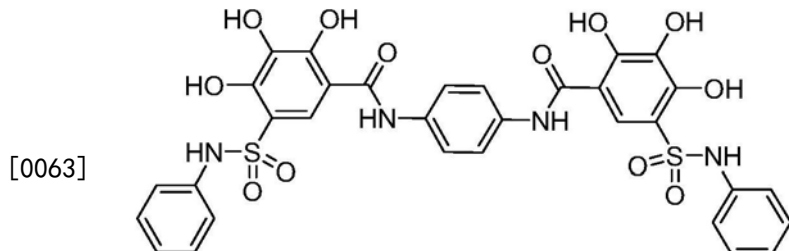
[0059] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),色胺(1.24g,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。紫色固体,产率为97%。

[0060] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.03 (t, $J=7.5$, 1H), 6.91 (t, $J=7.4$, 1H), 3.08-3.01

(m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.85, 153.79, 147.91, 136.12, 134.09, 133.48, 126.89, 122.82, 122.19, 120.95, 120.12, 118.28, 118.23, 118.01, 111.40, 111.02, 106.94, 43.57, 25.32.

[0061] 【实施例8】

[0062] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-苯基磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-154) 的制备



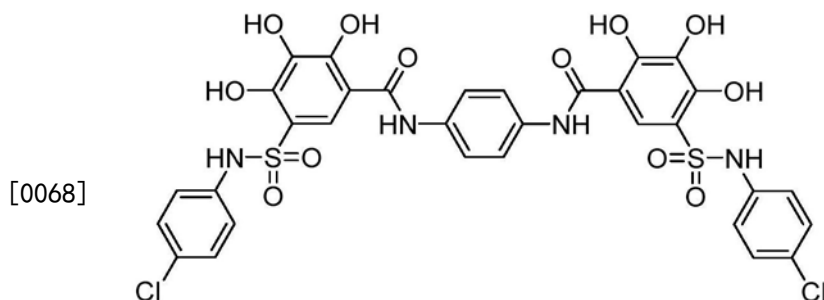
lyz003-154

[0064] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg, 2.57mmol), 苯胺(718.9mg, 7.72mmol), 对苯二胺(48.7mg, 0.45mmol) 制得。黄色固体,产率为80%。

[0065] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (brs, 1H), 10.71 (brs, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.8, 2H), 6.95-6.91 (m, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 172.86, 159.26, 153.50, 143.31, 138.54, 134.09, 128.24, 127.35, 126.45, 124.03, 122.36, 112.15.

[0066] 【实施例9】

[0067] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(4-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-185) 的制备



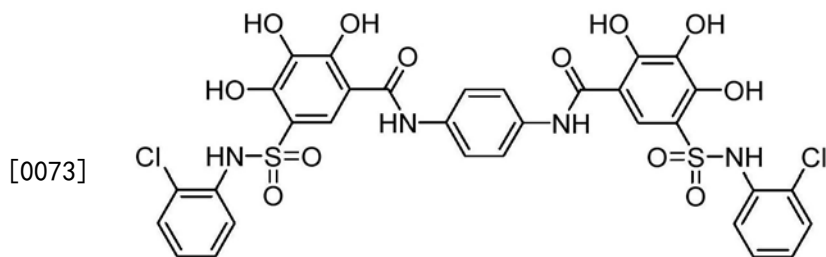
lyz003-185

[0069] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg, 2.57mmol), 4-氯苯胺(984.8mg, 7.72mmol), 对苯二胺(48.7mg, 0.45mmol) 制得。黄白色固体,产率为73%。

[0070] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (brs, 1H), 10.74 (brs, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.9, 2H), 7.14 (d, J=8.9, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.46, 154.04, 148.16, 137.03, 134.05, 133.36, 128.79, 127.08, 122.12, 121.33, 120.34, 116.74, 107.17.

[0071] 【实施例10】

[0072] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(2-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-186) 的制备



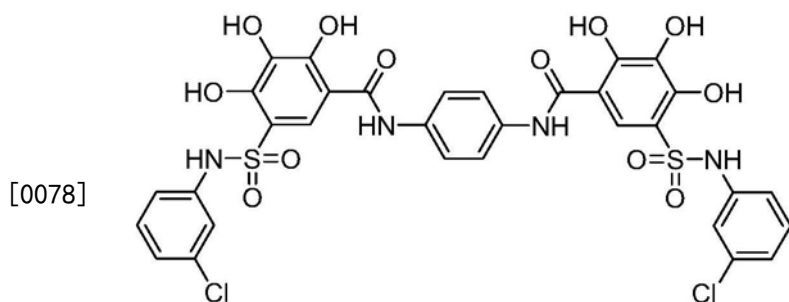
lyz003-186

[0074] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),2-氯苯胺(984.8mg,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。黄白色固体,产率为77%。

[0075] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (brs, 1H), 10.90 (brs, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.42 (d, $J=7.7$, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$, 1H), 7.24 (t, $J=7.5$, 1H), 7.12 (t, $J=7.5$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.53, 154.24, 148.18, 133.98, 133.54, 129.73, 127.74, 127.02, 126.45, 124.47, 122.07, 120.32, 117.51, 106.91.

[0076] 【实施例11】

[0077] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(3-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-192)的制备



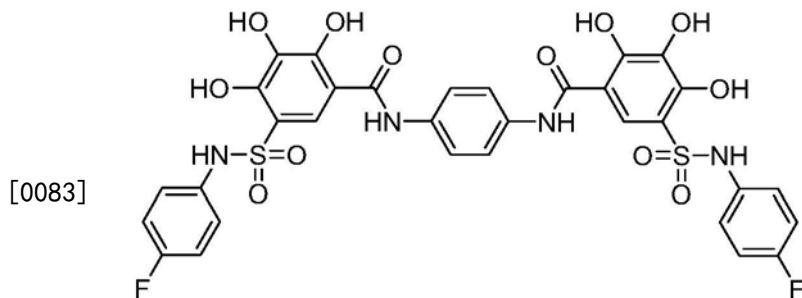
lyz003-192

[0079] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),3-氯苯胺(984.8mg,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。黄白色固体,产率为69%。

[0080] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.12 (brs, 1H), 10.81 (brs, 1H), 10.68 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.59, 154.29, 148.28, 139.68, 134.05, 133.38, 133.15, 130.57, 122.61, 122.16, 121.26, 118.00, 116.67, 106.94.

[0081] 【实施例12】

[0082] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(4-氟苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-155)的制备



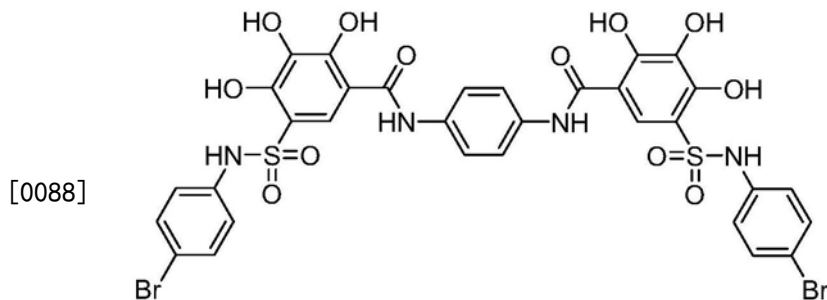
lyz003-155

[0084] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),4-氟苯胺(857.7mg,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。黄白色固体,产率为74%。

[0085] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (brs, 1H), 10.77 (brs, 1H), 10.63 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.63, 157.25, 154.07, 148.19, 134.27, 134.03, 133.31, 122.12, 121.35, 121.28, 121.10, 116.85, 115.66, 115.43, 106.91.

[0086] 【实施例13】

[0087] N,N' -(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N -(4-溴苯基)磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-179)的制备



lyz003-179

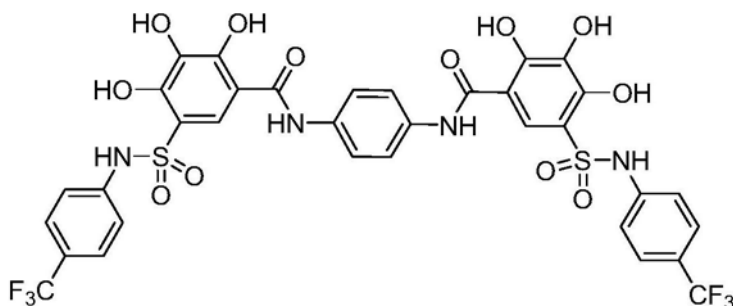
[0089] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),4-溴苯胺(1.33g,7.72mmol),对苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。黄白色固体,产率为74%。

[0090] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.97 (brs, 1H), 10.78 (brs, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$, 2H), 7.08 (d, $J=7.9$, 2H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.49, 154.08, 148.19, 137.54, 134.07, 133.36, 131.85, 131.67, 122.09, 121.34, 120.55, 116.73, 114.94, 107.13.

[0091] 【实施例14】

[0092] N,N' -(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N -(4-三氟甲基苯基)磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-184)的制备

[0093]



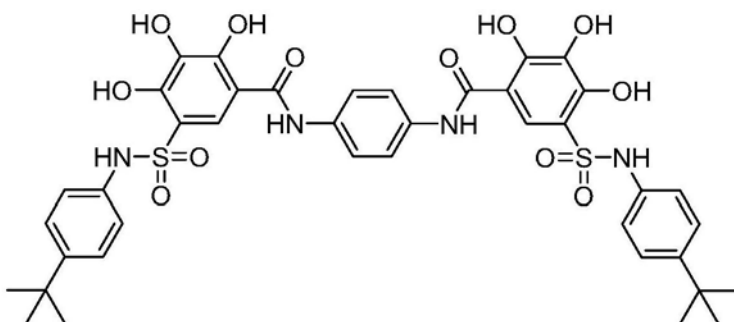
lyz003-184

[0094] 制备方法如实施例1,由化合物2 (800mg, 2.57mmol), 4-三氟甲基苯胺 (1.24g, 7.72mmol), 对苯二胺 (48.7mg, 0.45mmol) 制得。黄色固体,产率为83%。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.75 (brs, 1H), 10.70 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.73-7.65 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.0, 2H), 6.76 (d, J=8.4, 1H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 190.10, 188.68, 168.21, 154.92, 153.61, 152.20, 151.12, 148.87, 143.81, 134.56, 133.87, 133.69, 130.85, 129.58, 128.65, 124.89, 122.72, 122.40, 121.93, 117.49, 117.04, 113.83, 107.42.

[0095] 【实施例15】

[0096] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(4-叔丁基苯基)磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-174) 的制备

[0097]



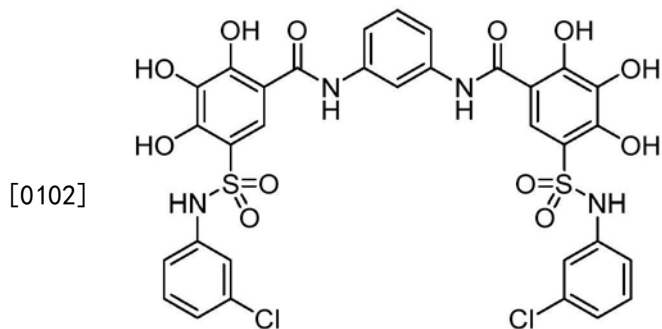
lyz003-174

[0098] 制备方法如实施例1,由化合物2 (800mg, 2.57mmol), 4-叔丁基苯胺 (1.15g, 0.48mmol, 2.4eq), 对苯二胺 (48.7mg, 0.45mmol) 制得。黄白色固体,产率为89%。

[0099] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.66 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.19 (d, J=8.6, 2H), 7.05 (d, J=8.6, 2H), 1.16 (s, 9H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ167.66, 154.00, 148.21, 145.45, 135.30, 134.04, 133.32, 125.57, 122.13, 120.97, 118.80, 117.46, 106.90, 33.81, 31.06.

[0100] 【实施例16】

[0101] N,N'-(1,3-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(3-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺) (lyz003-219) 的制备



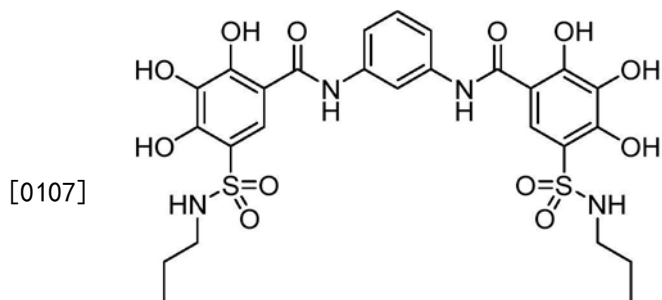
lyz003-219

[0103] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),3-氯苯胺(984.8mg,7.72mmol),间苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。白色固体,产率为72%。

[0104] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.98 (brs, 1H), 10.82 (brs, 1H), 10.69 (s, 2H), 10.32 (s, 2H), 8.21 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, $J=0.9$, 1H), 6.97 (d, $J=0.9$, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 167.59, 154.14, 148.34, 139.62, 137.78, 133.37, 133.15, 130.60, 122.66, 121.45, 117.96, 116.68, 116.64, 107.07.

[0105] 【实施例17】

[0106] N,N'-(1,3-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-丙基磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-213)的制备



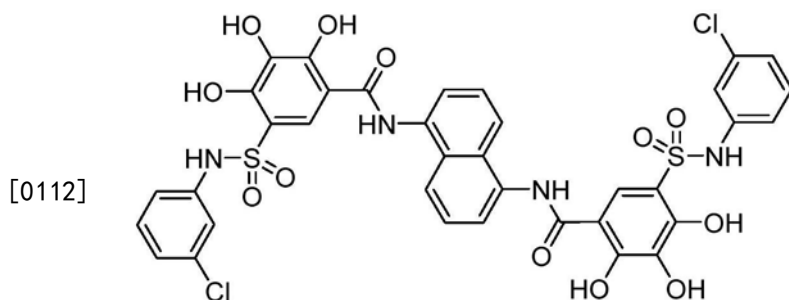
lyz003-213

[0108] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),正丙胺(456.3mg,7.72mmol),间苯二胺(48.7mg,0.45mmol)制得。白色固体,产率为76%。

[0109] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.83 (brs, 2H), 10.62 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.77-2.68 (s, 4H), 1.45-1.32 (m, 4H), 0.78 (t, $J=7.3$, 6H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 168.06, 153.70, 148.28, 138.34, 133.86, 120.74, 118.83, 107.83, 44.88, 22.81, 11.58.

[0110] 【实施例18】

[0111] N,N'-(萘-1,5-二基)双(2,3,4-三羟基-5-(N-(3-氯苯基)磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-214)的制备



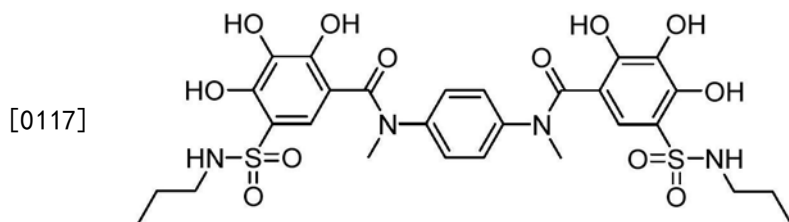
lyz003-214

[0113] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),3-氯苯胺(984.8mg,7.72mmol),1,5-萘二胺(71mg,0.45mmol)制得。灰白色固体,产率为83%。

[0114] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.12(s,1H),10.84(brs,1H),10.37(s,1H),8.38(s,1H),7.93-7.88(m,1H),7.74-7.70(m,1H),7.66-7.59(m,1H),7.25-7.20(m,2H),7.15-7.11(m,1H),7.03-7.00(m,1H). ^{13}C NMR(100MHz,DMSO- d_6) δ 171.43,168.51,154.37,149.52,148.48,139.70,139.52,133.47,133.21,133.13,133.09,133.06,130.62,129.77,125.95,124.27,123.09,122.82,122.66,121.76,121.59,118.12,117.86,116.87,116.81,116.75,106.66,104.22.

[0115] 【实施例19】

[0116] N,N'-(1,4-亚苯基)双(2,3,4-三羟基-N-甲基-5-(N-丙基磺酰胺)苯甲酰胺)(lyz003-218)的制备



lyz003-218

[0119] 制备方法如实施例1,由化合物2(800mg,2.57mmol),正丙胺(5456.3mg,7.72mmol),N¹,N⁴-二甲基-1,4-苯二胺(61.3mg,0.45mmol)制得。黄白色固体,产率为61%。

[0120] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.58(s,1H),9.86(s,1H),7.17(s,1H),6.83(s,1H),6.77(s,1H),3.28(s,3H),2.48-2.44(m,2H),1.34-1.25(m,J=14.4,7.2,2H),0.74(t,J=7.4,3H). ^{13}C NMR(10MHz,DMSO- d_6) δ 168.06,149.35,145.70,142.07,133.40,126.69,120.47,117.17,44.18,37.74,22.14,11.10.

[0121] 【实施例20】2,3,4-三羟基苯磺酰胺衍生物体外抗白介素IL-17A活性

[0122] 通过用1mL完全培养基(含有30mM HEPES(羟乙基哌嗪乙磺酸),100单位/mL青霉素,100ug/mL链霉素,3.25mM L-谷氨酰胺,0.2uM β -巯基乙醇和10%胎牛血的RPMI-1640培养基)重分散解冻PBMC(peripheral bloodmononuclear cells),然后逐滴加入2mL,4mL,8mL,最后16mL完全培养基,并轻轻吹打。将细胞离心5分钟,将细胞沉淀重悬于完全培养基中。通过使细胞溶液通过23号注射器针头和40微米的细胞滤网破碎细胞团块。将总共30uL每孔10万个细胞加入的TC处理的384孔聚苯乙烯板。将含有抗人CD3抗体,抗人CD28抗体和IL-23和制备的化合物的混合物同时加入总体积为30uL的细胞中。添加的刺激剂的最终浓

度抗CD3抗体,抗CD28抗体和IL-23分别为160ng/mL,500ng/mL和5ng/mL,DMSO含量为0.3%。多孔板用AeraSeal密封膜密封并在37°C,95%湿度和5%CO₂下孵育48小时。

[0123] 在孵育期后,将板以200g旋转5分钟。将上清液在1%BSA/PBS中稀释一倍,测试IL-17用来自R&D systems(目录#D317E)的人IL-17ELISA试剂盒。采用酶标仪测量492nm处的吸光度。492nm处的吸光值基于IL-17标准曲线转化为IL17的浓度,如下所示:

[0124] $\text{pg/mL IL-17} = \text{EC50} * [(\text{Top-Bottom}) / (\text{A492-Bottom})] - 1] (1 / -\text{Hill})$

[0125] 计算抑制IL-17分泌的IC₅₀,根据没有添加刺激物和化合物的孔的平均值确定的最大抑制以及来自单独使用刺激物和无添加化合物的孔的平均值的最小抑制,使用标准的4-参数拟合后转换得出。

[0126] 表3本发明部分化合物体外抗白介素IL-17A半数抑制浓度IC₅₀结果

[0127]

化合物	IC ₅₀ (μM)	化合物	IC ₅₀ (μM)
lyz003-81	2.579	lyz003-192	1.324
lyz003-175	2.699	lyz003-155	2.551
lyz003-194	24.09	lyz003-179	1.383
lyz003-165	>100	lyz003-184	7.892
lyz003-177	3.317	lyz003-174	3.058
lyz003-178	2.846	lyz003-219	1.95
lyz003-193	2.725	lyz003-213	>100
lyz003-154	1.659	lyz003-214	>100
lyz003-185	2.258	lyz003-218	>100
lyz003-186	2.814		

[0128] 体外抗白介素IL-17A活性测试结果表明:本发明代表性的20个化合物对白介素IL-17A均有着很好的抑制效果,都达到了μM水平,其中lyz-219的抑制效果尤为明显。目前IL-17A的有效抑制剂基本上都是单克隆抗体,目前并没有有效的小分子抑制剂作用于IL-17A-IL-17RA信号通路,与此相关的研究也非常少,IL-17A不仅与自身免疫疾病相关,而且与癌症的发生发展相关,因此将本发明化合物应用于靶向白介素IL-17A的研究极具价值。

[0129] 以上数据表明,本发明化合物可用于制备免疫调节药物。

[0130] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。