

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C203/04
C07C327/34
C07D209/28
C07D233/64
C07D495/04
C07C211/49
C07F 9/38



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00808705.9

[45] 授权公告日 2005 年 12 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1230416C

[22] 申请日 2000.4.11 [21] 申请号 00808705.9
[30] 优先权
[32] 1999. 4. 13 [33] IT [31] MI99A000753
[86] 国际申请 PCT/EP2000/003234 2000.4.11
[87] 国际公布 WO2000/061537 英 2000.10.19
[85] 进入国家阶段日期 2001.12.10
[71] 专利权人 尼科克斯公司
地址 法国巴黎
[72] 发明人 P·德索尔达托
审查员 刘文霞

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 谭明胜
C07D295/088 C07D207/16 C07D499/32
C07D473/08 C07C211/42 C07D219/10
A61K 31/265

权利要求书 5 页 说明书 89 页

[54] 发明名称 药用化合物
[57] 摘要

具有通式(I)和(II)的化合物或其盐, 其中 s 是等于 1 或 2 的整数, 优选 s = 2; A 是一个药物基团并使化合物符合说明书中所述的药理学试验, C 和 C₁ 是两个二价基团。基团 B 和 B₁ 的前体符合说明书中所述的药理学试验。



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

1. 以下通式 (I) 的化合物或其盐:



5

其中:

s 是等于 2 的整数;

A 为 $R - T_1 -$, 其中

R 是药物基团, 具有式 $R - T_1 - Z$ 或 $R - T_1 - OZ$, 其中 Z 是 H 或
10 $C_1 - C_5$ 烷基;

T_1 为 $(CO)_t$ 或 $(X)_{t'}$, 其中 X 是 O、S、 NR_{1c} , R_{1c} 是 H 或是一个有 1 - 5 个碳原子的直链或支链的烷基, 或是一个自由价, t 和 t' 是等于 0 或 1 的整数, 条件是, 当 $t' = 0$ 时, $t = 1$; 当 $t' = 1$ 时, $t = 0$;

式 $R - T_1 - Z$ 或 $R - T_1 - OZ$ 的药物选自下列种类:

15 - 抗炎药: 阿司匹林、5-氨基乙酰水杨酸、卡布洛芬、双氯酚酸钠、双氯尼酸、依托度酸、氟芬那酸、氟胺烟酸, 氟比洛芬、布洛芬、消炎痛、吲哚布洛芬、酮基布洛芬、酮咯酸、普劳昔康、洛索丙普、甲氯灭酸、甲灭酸、美洛昔康、5-氨基水杨酸、萘普生、尼氟灭酸、奥沙拉嗪、炎痛喜康、双水杨酸酯、舒林酸、噻吩甲酰布洛芬、替诺西
20 康、苯塞丙酸、邻甲氯灭酸、托耳米丁、苯酰吡酸钠;

- 止痛药: 对乙酰氨基酚、丁丙诺啡、环丁羟吗喃、辣椒辣素、二氢可待因、乙基吗啡、丁香酚、消痛定、吗啡、环丁羟氢吗啡、镇痛新、曲马多;

- 支气管扩张药和对胆碱能系统有活性的药物: 舒喘灵、豚喘宁、克
25 喘素、白屈菜碱、羟乙茶碱、酚丙喘宁、异丙喘宁、吡布特罗、沙美特罗;

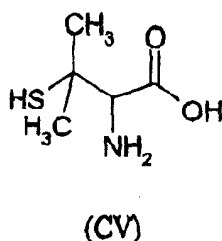
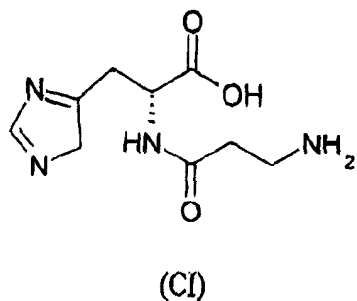
- 祛痰剂/粘液溶解剂: 氨溴醇、溴己新、愈创木酚;

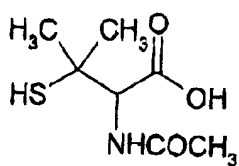
- 抗哮喘/抗过敏及抗组胺药: 西替立嗪、左卡巴司汀、丁苯哌丁醇;

- ACE-抑制剂: 卡托普利、依那普利、赖诺普利、氯沙坦、雷米普
30 利;

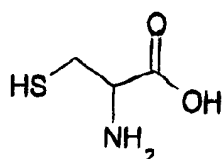
- β -阻断剂: 心得舒、阿替洛尔、氯甲苯心安、柳胺苄心定、三甲苯心安、美多洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、塞吗洛尔;

- 抗血栓形成和血管活性药物: 醋托啡烷、阿伐托班、氯匹格雷、双嘧达莫、依前列素、奥扎阿尔、三氟醋柳酸;
 - 抗糖尿病药物: 烟酰胺;
 - 抗肿瘤药: 苄霉素、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素;
 - 5 - 抗溃疡药物: 西咪替丁、奥美拉唑、泮托拉唑;
 - 抗高脂药物: 洛伐他丁、帕伐他丁、西伐他丁;
 - 抗生素药: 阿莫西林、氨苄青霉素、羟哌酸四环素、氯曲南、心安配能、羧苄青霉素、双氯甲氧青霉素、亚胺培南、氯甲烯土霉素、甲烯土霉素、羟酸氧酰胺菌素、帕尼配能、舒巴克坦、利福布丁、利福
 - 10 酰胺、土霉素;
 - 抗病毒药物: 阿昔洛韦、泛西洛维、丙氧鸟苷、喷西洛维、利巴韦林、阿糖腺苷、叠氮胸苷;
 - 骨吸收抑制剂: 阿仑特罗酸、羟乙二磷酸、氯羟二磷酸;
- $B = -T_B - X_2 - T_{BI} -$, 其中
- 15 T_B 和 T_{BI} 相同或不相同;
- 当 $t = 0$ 时, $T_B = (CO)$; 当 $t' = 0$ 时, $T_B = X$; X 的定义如上;
- $T_{BI} = (CO)_{tx}$ 或 $(X)_{txx}$, 其中 tx 和 txx 的值为 0 或 1; 条件是, 当 $txx = 0$ 时, $tx = 1$, 当 $txx = 1$ 时, $tx = 0$; X 的定义如上;
- 前体 B 具有式 $-T_B - X_2 - T_{BI} -$, 其中 X_2 是一个二价桥接基团, T_B
- 20 和 T_{BI} 各自被 $-OZ$ 或 $-Z$ 饱和, 其中 Z 如上定义, 前体 B 选自以下各类化合物:
- 氨基酸, 选自: L-肌肽(式 CI)、青霉胺(CV)、N-乙酰青霉胺(CVI)、半胱氨酸(CVII)、N-乙酰半胱氨酸(CVIII):

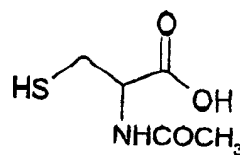




(CVI)

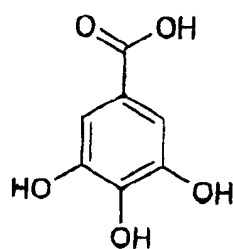


(CVII)

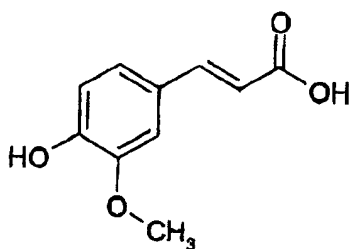


(CVIII)

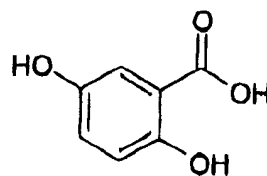
羟基酸, 选自: 没食子酸(DI)、阿魏酸(DII)、2, 5-二羟基苯甲酸(DIII)、咖啡酸(DV)、氢化咖啡酸(DVI)、香豆酸(DVII)、香草酸(DVIII)、丁香酸(DXI):



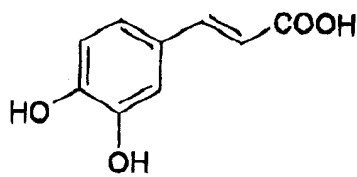
(DI)



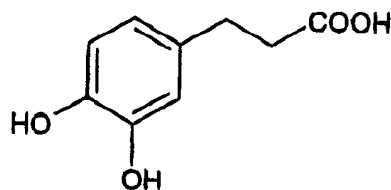
(DII)



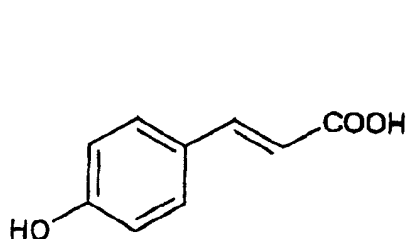
(DIII)



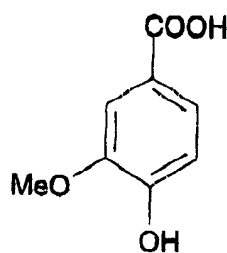
(DV)



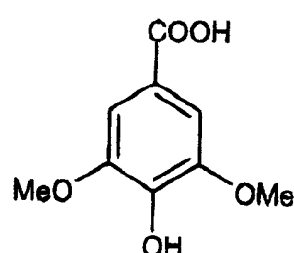
(DVI)



(DVII)



(DVIII)



(DXI)

5

C 是二价 $-T_c-Y-$ 基, 其中当 $tx=0$ 时, $T_c=(CO)$, 当 $txx=0$ 时, $T_c=O$;

Y 是直链或支链 C_1-C_{20} 亚烷基氧基;

条件是, 式 $R-T_1-Z$ 或 $R-T_1-OZ$ 的药物满足试验 1-3 中的至

10 少一项;

其中试验 1 (NEM) 是对四组大鼠 (每组 10 只) 进行的体内试验, 包括对照组 (2 组) 和处理组 (2 组), 对照组的一组和处理组的一组分别服用一剂量 (25mg/kg, s. c) 的 N-乙基马来酰亚胺 (NEM), 对照组用载体处理, 处理组用载体加式 $A = R - T_1 -$ 的药物处理, 其中
5 自由价如上所述地被饱和, 药物的施用量是大鼠在不接受 NEM 时的最高耐受量, 即, 可对动物施用的无明显毒性 (即达到症状可观察的程度) 的最高剂量; 当用 NEM + 载体 + 药物处理的一组鼠显示出胃肠损伤时, 或在用 NEM + 载体 + 药物处理的组中观察到的胃肠道损伤大于用载体处理的组、用载体 + 药物处理的组或用载体 + NME 处理的组
10 时, 该药物符合试验 1, 即, 该药物可以用来制备通式 (I) 化合物;

其中试验 2 (CIP) 是一项体外试验, 其中在标准条件下采集来自脐静脉的人内皮细胞, 然后分成两组 (每组 5 次重复), 其中一组在培养基内用 $10^{-4}M$ 浓度的药物混合物处理, 另一组用载体处理; 然后
15 向两组各加入培养基内浓度为 5mM 的氢过氧化枯烯 (CIP); 如果与用载体和 CIP 处理的相比, 由 CIP 诱发的细胞凋亡 (细胞损伤) 没有达到 $p < 0.01$ 的有统计学意义的抑制, 则该药物符合试验 2, 即, 该药物可以用来制备通式 (I) 化合物;

其中试验 3 (L-NAME) 是一项对四组大鼠 (每组 10 只) 进行的为期四周的接受饮用水的体内试验, 对照组 (2 组) 和处理组 (2 组)
20 中各一组在以上四周内分别接受加有浓度为 400mg/L 的 N- ω -硝基-L-精氨酸甲酯 (L-NAME) 的饮用水, 对照组在 4 周内服用载体, 处理组在 4 周内服用载体 + 药物, 每天用载体或者载体 + 药物一次, 药物的服用量是未预先用 L-NAME 处理过的一组鼠能耐受的剂量, 即, 不出现症状可观察程度的明显毒性时动物的最大可服用量;
25 在上述 4 周后, 停止供水 24 小时, 然后宰杀, 在杀前 1 小时测量血压, 宰杀后测定血清谷丙转氨酶 (GPT) 并检查胃组织; 当用 L-NAME + 载体 + 药物处理的大鼠组的肝损伤 (由 GPT 的值升高确定) 和/或胃和/或心血管损伤 (由血压升高确定) 大于用载体单独处理组、用载体 + 药物处理组或用载体 + L-NAME 处理组时, 该药物符合试验 3, 即,
30 该药物可以用来制备通式 (I) 化合物;

式 $-T_B - X_2 - T_{BI}$ 的前体 B 必须符合试验 4, 其中 T_B 和 T_{BI} 各自被 $-OZ$ 、 $-Z$ 饱和, 其中 Z 如上定义, 实验 4 是一项如下进行的分析测

定：向 DPPH (2, 2 - 二苯基 - 1 - 苦基肼自由基) 的甲醇溶液中分批加入浓度为 10^{-4}M 的 B 或 B_1 的前体的甲醇溶液，在室温下避光保持 30 分后，在 517nm 的波长下读取试验溶液的吸光度和只含与试验溶液中等量的 DPPH 的溶液的吸光度；然后利用以下公式计算用百分数表示的该前体产生的对 DPPH 自由基生成的抑制作用：

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

其中 A_s 和 A_c 分别是含试验化合物 + DPPH 和只含 DPPH 的溶液的吸光度；当如上定义的抑制百分数等于或大于 50% 时，该前体符合试验 4。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 Y 是 $C_1 - C_6$ 直链或支链亚烷基氧基。

3. 权利要求 1 的化合物或其盐在制备用于治疗性氧化应激应用的药物中的用途。

4. 含有权利要求 1 的化合物或其盐作为活性组分的药物制剂。

药用化合物

本发明涉及在氧化性应激和/或内皮细胞功能异常情况下使用的、
5 全身性给药和非全身给药的新药物及其组合物。

氧化性应激是指引起细胞及周围组织损伤的自由基或自由基化合物的生成（病理生理学：成人及儿童中疾病的生物学基础，McCance & Huether, 1998, p. 48 - 54）。

10 内皮细胞功能异常是指涉及血管内皮细胞的功能异常。如后文所述，血管内皮细胞的损伤被认为是能够造成一系列影响各种器官和人体组织的病理过程的重要原因之一（病理生理学：成人及儿童中疾病的生物学基础，McCance & Huether, 1998, p. 1025）。

已知氧化性应激和/或内皮细胞功能异常与后文所述的各种病态有关。氧化性应激也可以由多种药物的毒性引起，这在很大程度上影响了药物的效能。
15

所述的病态具有慢性和变虚弱的特点，并且常常是老年人的典型表现。如前所述，在所述的病变状态下，使用的药物的效能显著变差。

由氧化性应激和/或内皮细胞功能异常引起的、或老年人中存在的病变状态的实例如下：

20 对于心血管系统：一般是心肌和血管局部缺血，高血压，中风，动脉硬化等。

对于结缔组织：类风湿性关节炎和有关的炎症等。

对于肺系统：哮喘和有关的炎症等。

对于胃肠系统：溃疡性和非溃疡性消化不良、肠炎等。

25 对于中枢神经系统：早老性痴呆等。

对于泌尿生殖系统：阳萎、失禁。

对于皮肤系统：湿疹，神经性皮炎，痤疮。

一般的传染性疾病（参考文献：Schwarz - KB, Brady “病毒感染期间的氧化性应激：评述”，自由基生物医学（Free radical Biol. Med.）
30 21/5, 641 - 649, 1966）。

另外，老化过程可认为是真正的病变状态（参看病理生理学：成人及儿童中疾病的生物学基础，71 - 77 页）。

已知的药物在施用于具有和氧化性应激和/或内皮细胞功能异常有关的病变的患者时，显示出活性较低和/或毒性较高。

这发生于例如抗炎药、心血管药、呼吸器官药物、中枢神经系统药物、骨系统药物、抗生素、泌尿生殖系统药物和内分泌药物等。

- 5 药物研究致力于发现具有改进的治疗指数（效力/毒性比）或较低的风险/效益比的分子，它们可用于上述的病变状态，而很多药物在这些病变状态中的治疗指数下降。事实上，在上述的氧化性应激和/或内皮细胞功能异常的情况下，很多药物显示出活性低和/或毒性高。

- 例如，抗炎药如 NSAID 和抗结肠炎药，例如 5-氨基水杨酸及其衍生物，显示出以下缺点。NSAID 产生毒性，特别是当生物体由于和氧化性应激有关的病态而变虚弱或受影响时。该状态是例如以下状态：衰老，已有的溃疡，已有的胃出血，变虚弱的慢性病，特别是影响心血管、肾器官的慢性病，出血性体质（haematic crisis）等。（“米索前列醇减少服用 NSAID 的类风湿性关节炎患者的严重的胃肠并发症。一次随机的双盲、安慰剂对照试验”，F. E. Silverstein 等，国际医学年评（Ann. Intern. Med. 123/4, 241-9, 1995；Martindale 31a 版，15 1996，73 页；当代医学诊断和治疗（Current Medical Diagnosis and Treatment）1998，431 和 794 页）。

- 对上述病变状况下的患者施用抗炎药只能使用低于治疗用量的剂量，以避免明显的毒性现象。因此，抗炎活性变差。

- 用于治疗心绞痛、高血压和心律不齐的 β -阻断剂对于呼吸器官有副作用（呼吸困难、支气管收缩），因此会在被上述病变影响该器官的患者（哮喘、支气管炎）中造成问题。于是， β -阻断剂使诸如哮喘等呼吸道疾病进一步恶化。因此，对于哮喘患者必须使用剂量减小的所述药物，以便不致于进一步危害呼吸功能。这样， β -阻断剂的效力会显著降低。

- 用于预防血栓形成的抗血栓形成药，例如潘生丁、阿斯匹林等，具有同样的缺点。在受与氧化性应激和/或内皮细胞机能异常有关的病变侵袭的患者中，这些药物的治疗作用或耐受性，例如在阿斯匹林的情况下，会大大降低。

支气管扩张剂如舒喘灵等可用于治疗哮喘和支气管炎，而对于胆碱能系统有活性的药物则用于例如尿失禁等病症。它们的服用会产生

类似的影响心血管器官的副作用，对于心脏病患者和高血压患者都会造成问题。如上所述，心脏病和高血压是与氧化性应激和/或内皮细胞功能异常有关的病态。这些药物与上面提到的一样，显示出相同的缺点。

- 5 用于治疗呼吸器官炎症的祛痰剂和粘液溶解剂在患有上述病症的患者中显示出缺点。它们的施用会产生胃灼热和胃过敏，特别是对于老年人。

骨吸收抑制剂，如二磷酸酯类（例如阿仑特罗等），是具有高胃肠毒性的药物。因此这些药物也有上述的缺点。

- 10 用于心血管和呼吸系统疾病的磷酸二酯酶抑制剂，例如西地那非、苯氮嘌呤酮，在上述的氧化性应激和/或内皮细胞功能异常的病态中，就耐受性和/或效力而言存在类似的问题。

抗过敏药物，例如西替立嗪、montelukast 等，在上述的病症中存在类似的问题，特别是它们的效力。

- 15 抗血管紧张肽药物，例如，ACE 抑制剂（如依那普利、卡托普利等）和受体抑制剂（如氯沙坦等），用于心血管病的治疗。它们的缺点是对上述病症中的呼吸器官产生副作用（即，咳嗽等）。

- 20 抗糖尿病药物，包括胰岛素敏感型和降血糖型，例如磺酰脲、甲基苯丁脲、glypiride、格列齐特、格列苯脲、烟酰胺等，在预防糖尿病并发症方面无效。它们的服用会产生副作用，例如胃损伤。在上述的病态状况下这些现象变得更严重。

抗生素，如氨苄西林、甲红霉素等，以及抗病毒药物阿昔洛韦等，在耐受性方面有问题，例如它们会造成肠胃刺激。

- 25 抗肿瘤药物，例如阿霉素、柔红霉素、顺铂等，对于各种不同器官（包括胃和肠）有高的毒性。在上述的氧化应激和/或内皮细胞功能异常的病态中这些毒性进一步加大。

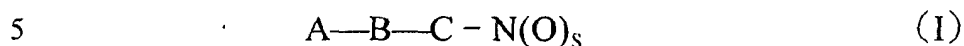
抗痴呆药，如烟碱和 colinomimetics，其特征是耐受性差，尤其是在上述的病态中。

- 30 需要有治疗性能改进的药物，即，毒性更低和/或效力更高，从而能施用于处在氧化应激和/或内皮细胞功能异常的病态中的患者，而不显示现有技术的药物的缺点。

现已令人惊奇和出乎意料地发现，对于受氧化应激和/或内皮细胞

功能异常侵袭的患者，或广义地说对老年人，施用药物所显示的上述问题通过用后文所述的一类新药物得到了解决。

本发明的一个目的是具有以下通式 (I) 和 (II) 的化合物或其盐：



其中：

s 是等于 1 或 2 的整数，优选 $s = 2$ ；

A 为 $R-T_1-$ ，其中

10 R 是药物基团，

T_1 为 $(CO)_t$ 或 $(X)_{t'}$ ，其中 X 是 O, S, NR_{1C} , R_{1C} 是 H 或是一个有 1-5 个碳原子的直链或支链的烷基，或是一个自由价，t 和 t' 是等于 0 或 1 的整数，条件是，当 $t' = 0$ 时， $t = 1$ ；当 $t' = 1$ 时， $t = 0$ ；

$B = -T_B-X_2-T_{BI}-$ ，其中

15 T_B 和 T_{BI} 相同或不相同；

当 $t = 0$ 时， $T_B = (CO)$ ；当 $t' = 0$ 时， $T_B = X$ ；X 的定义如上；

$T_{BI} = (CO)_{tx}$ 或 $(X)_{txx}$ ，其中 tx 和 txx 的值为 0 或 1；条件是，当 $txx = 0$ 时， $tx = 1$ ，当 $txx = 1$ 时， $tx = 0$ ；X 的定义如上；

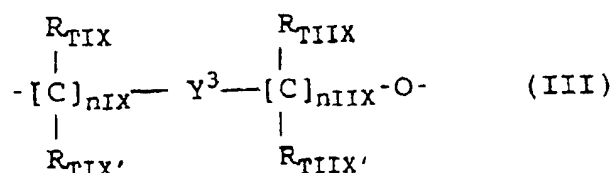
X_2 是如下定义的一个二价桥键；

20 C 是二价的 $-T_C-Y-$ 基团，其中

当 $tx = 0$ 时， $T_C = (CO)$ ，当 $txx = 0$ 时， $T_C = X$ ，X 的定义如上；

Y 是亚烷基氧基 $R'O$ ，其中 R' 是直链的或在可能时为支链的 C_1-C_{20} ，优选有 1-6 个碳原子，最好是 2-4，或者是有 5-7 个碳原子的亚环烷基，在亚环烷基的环中一个或多个碳原子可以被杂原子取代，

25 该环可以有 R' 型的侧链， R' 的定义如上；或者 Y 是



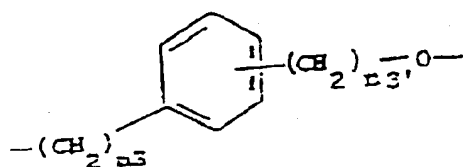
其中：

n_{IX} 是 0 和 3 之间的整数, 优选为 1;

n_{IIX} 是 1 和 3 之间的整数, 优选为 1;

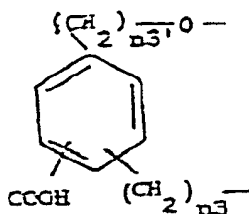
R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 、 T_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 彼此相同或不同, 它们是 H 或是直链或支链的 C_1-C_4 烷基; 优选 R_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 、 T_{TIX} 、 $R_{TIX'}$ 是 H;

- 5 Y^3 是一个饱和的、不饱和的或芳族的杂环, 环中含有至少一个氮原子, 优选含 1 或 2 个氮原子, 该环有 5 或 6 个原子;

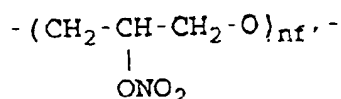
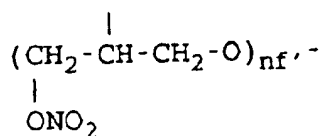


其中 n_3 是 0-3 的整数, $n_{3'}$ 是 1-3 的整数;

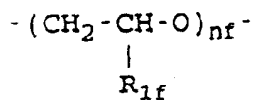
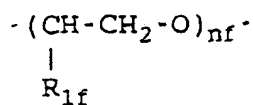
10



其中 n_3 和 $n_{3'}$ 具有上述含义;



- 15 其中 nf 是 1-6 的整数, 优选 1-4;



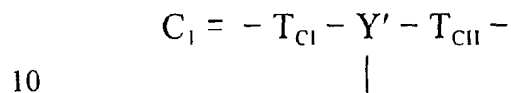
其中 $\text{R}_{1\text{f}} = \text{H}, \text{CH}_3$, nf 是由 1 到 6 的整数, 优选为 1-4;

优选 $\text{Y} = -\text{R}'\text{O}-$, 其中 R' 的定义同上; 优选 R' 是一个 C_1-C_6 亚

5 烷基;



其中:



10 其中的 T_{Cl} 和 T_{CII} 相同或不同,

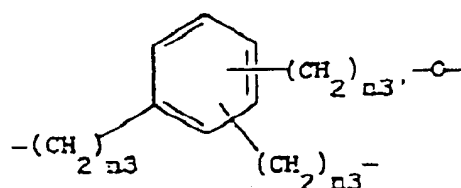
当 $t=0$ 时, $\text{T}_{\text{Cl}} = (\text{CO})$, 当 $t'=0$ 时, $\text{T}_{\text{Cl}} = \text{X}$, X 的定义同上;

$\text{T}_{\text{CII}} = (\text{CO})_{\text{II}}$ 或 $(\text{X})_{\text{III}}$, 其中 tI 和 tII 的值为 0 或 1; 条件是, 当 $\text{tII} = 0$ 时, $\text{tI} = 1$, 当 $\text{tII} = 1$ 时, $\text{tI} = 0$; X 的定义同上;

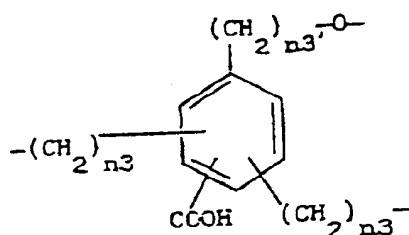
15 Y' 的定义同以上定义的 Y , 但是有三个自由价而不是二个, 优选:

$-\text{R}'\text{O}-$ 基团, 其中 R' 的定义同上, 优选有 1-6 个碳原子, 最优

选有 2-4 个碳原子; 或者是

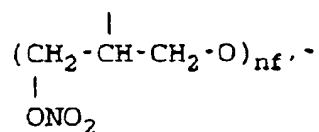


其中 $n3$ 是由 0 到 3 的整数, $n3'$ 是由 1 到 3 的整数,



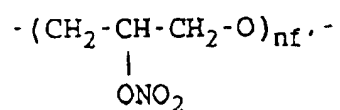
5

其中 $n3$ 和 $n3'$ 具有上述含义;

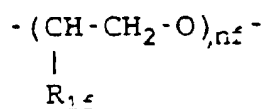


其中的碳原子之一上的一个氢原子被一个自由价取代;

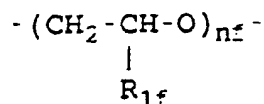
10



其中 nf 是由 1 至 6 的整数, 优选 1-4; 其中碳原子之一上的一个氢原子被一个自由价取代;



其中的碳原子之一上的一个氢原子被一个自由价取代；

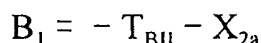


5

其中 $R_{1f} = \text{H, CH}_3$, nf 是由 1 到 6 的整数, 优选 1-4; 其中碳原子之一上的一个氢原子被一个自由价取代;

优选 $Y' = -\text{R}'\text{O}-$, 其中 R' 是直链的或支链的 C_2-C_4 , Y' 中的与

10 $-\text{N}(\text{O})_s$ 基团共价连接的氧是在 C_1 式所示的自由键的末端;



其中 X_{2a} 是下面定义的一个一价基团, T_{BII} 在 $t\text{I} = 0$ 时为 (CO) , 在 $t\text{II} = 0$ 时为 X , X 的定义同上;

15 X_2 为二价基团, 它使 B 的相应前体 $-\text{T}_{\text{B}} - \text{X}_2 - \text{T}_{\text{BI}} -$ 满足试验 4, 前体中的 T_{B} 和 T_{BI} 自由价各被 $-\text{OZ}$ 、 $-\text{Z}$ 或 $-\text{Z}' - \text{N} - \text{Z}''$ 饱和, Z' 和

Z'' 相同或不同, 并具有以下定义的 Z 值, 这取决于 T_{B} 和/或 T_{BI} 为 CO 或 X , 以及 t 、 t' 、 $t\text{X}$ 和 $t\text{XX}$ 的数值;

20 X_{2a} 为一价基团, 它使得相应的 B_1 的前体 $-\text{T}_{\text{BII}} - \text{X}_{2a}$ 满足试验 4, 前体中 T_{BII} 的自由价被 $-\text{OZ}$ 、 $-\text{Z}$ 或 $-\text{Z}' - \text{N} - \text{Z}''$ 饱和, Z' 和 Z'' 相同

或不同, 并具有以下定义的 Z 值, 这取决于 T_{BII} 为 CO 或 X , 以及 $t\text{I}$ 和 $t\text{II}$ 的数值;

药物 $\text{A} = \text{R} - \text{T}_1 -$, 其中自由价如后文所示的被以下基团饱和:

25 当 $t' = 0$ 时, 被 $\text{O} - \text{Z}$ 饱和, 其中 $\text{Z} = \text{H}$ 或 R_{1a} , R_{1a} 是直链的或在可能时是支链的 $\text{C}_1 - \text{C}_{10}$ 烷基, 优选为 $\text{C}_1 - \text{C}_5$; 或被 $\text{Z}' - \text{N} - \text{Z}''$ 饱和,

Z^I 和 Z^{II} 的定义同上；

当 $t=0$ 时，被 $-Z$ 饱和，其中 Z 的定义同上；

条件是，该药物不是甾族化合物，并满足试验 1-3 中的至少一项；

试验 1 (NEM) 是对四组大鼠（每组 10 只）进行的体内试验，包
5 括对照组（2 组）和处理组（2 组），对照组的一组和处理组的一组分
别服用一剂量（25mg/kg, s. c）的 N-乙基马来酰亚胺（NEM），对
照组用载体处理，处理组用载体加式 $A=R-T_1-$ 的药物处理，其中自
由价如上所述地被饱和，药物的施用量是大鼠在不接受 NEM 时的最高
耐受量，即，可对动物施用的无明显毒性（即达到症状可观察的程度）
10 的最高剂量；当用 NEM + 载体 + 药物处理的一组鼠显示出胃肠损伤
时，或在用 NEM + 载体 + 药物处理的组中观察到的胃肠道损伤大于用
载体处理的组、用载体 + 药物处理的组或用载体 + NME 处理的组时，
该药物符合试验 1，即，该药物可以用来制备通式 (I) 和 (II) 化合物；

试验 2 (CIP) 是一项体外试验，其中在标准条件下采集来自脐静
15 脉的人内皮细胞，然后分成两组（每组 5 次重复），其中一组在培养
基内用 $10^{-4}M$ 浓度的药物混合物处理，另一组用载体处理；然后向两
组各加入培养基内浓度为 5mM 的氢过氧化枯烯（CIP）；如果与用载
体和 CIP 处理的相比，由 CIP 诱发的细胞凋亡（细胞损伤）没有达到
 $p < 0.01$ 的有统计学意义的抑制，则该药物符合试验 2，即，该药物可
20 以用来制备通式 (I) 和 (II) 化合物；

试验 3 (L-NAME) 是一项对四组大鼠（每组 10 只）进行的为
期四周的接受饮用水的体内试验，对照组（2 组）和处理组（2 组）中
各一组在以上四周内分别接受加有浓度为 400mg/L 的 N- ω -硝基-L
-精氨酸甲酯（L-NAME）的饮用水，对照组在 4 周内服用载体，处
25 理组在 4 周内服用载体 + 药物，每天用载体或者载体 + 药物一次，药
物的服用量是未预先用 L-NAME 处理过的一组鼠能耐受的剂量，
即，不出现症状可观察程度的明显毒性时动物的最大可服用量；在上
述 4 周后，停止供水 24 小时，然后宰杀，在杀前 1 小时测量血压，宰
杀后测定血清谷丙转氨酶（GPT）并检查胃组织；当用 L-NAME + 载
30 体 + 药物处理的大鼠组的肝损伤（由 GPT 的值升高确定）和/或胃和/
或心血管损伤（由血压升高确定）大于用载体单独处理组、用载体 +
药物处理组或用载体 + L-NAME 处理组时，该药物符合试验 3，即，

该药物可以用来制备通式 (I) 和 (II) 化合物；

具有如上定义的被饱和的自由价的 B 或 B₁ 的前体必须符合试验 4。它是一项如下进行的分析测定：向 DPPH (2, 2-二苯基-1-苦基肼自由基) 的甲醇溶液中分批加入浓度为 10⁻⁴M 的 B 或 B₁ 的前体的甲
5 醇溶液，在室温下避光保持 30 分后，在 517nm 的波长下读取试验溶液的吸光度和只含与试验溶液中等量的 DPPH 的溶液的吸光度；然后利用以下公式计算用百分数表示的该前体产生的对 DPPH 自由基生成的抑制作用：

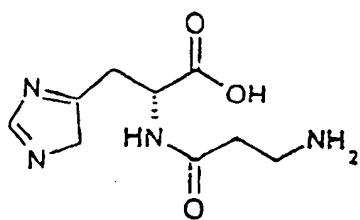
$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

10

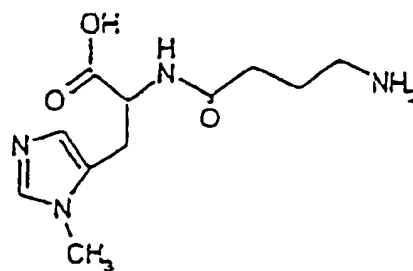
其中 A_s 和 A_c 分别是含试验化合物 + DPPH 和只含 DPPH 的溶液的吸光度；当如上定义的抑制百分数等于或大于 50 % 时，该前体符合试验 4。

优选 B 或 B₁ 的前体化合物（分别为式 (I) 和 (II) 中 X₂ 或 X_{2a} 基团的前体）是选自以下各类化合物：

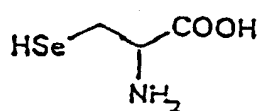
15 氨基酸，选自：L-肌肽（式 CI）、鹅肌肽（CII）、硒代半胱氨酸（CIII）、硒代甲硫氨酸（CIV）、青霉胺（CV）、N-乙酰青霉胺（CVI）、半胱氨酸（CVII）、N-乙酰半胱氨酸（CVIII）；谷胱甘肽（CIX）或其酯，优选乙酯或异丙酯；



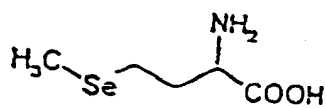
(CI)



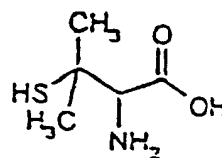
(CII)



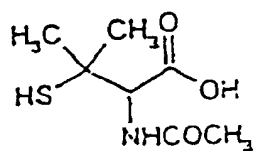
(CIII)



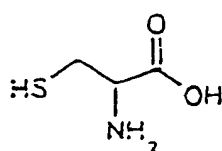
(CIV)



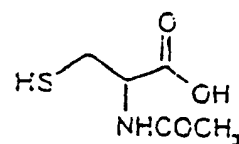
(CV)



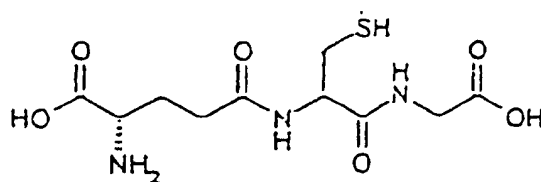
(CVI)



(CVII)



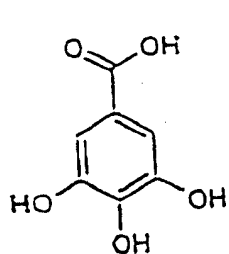
(CVIII)



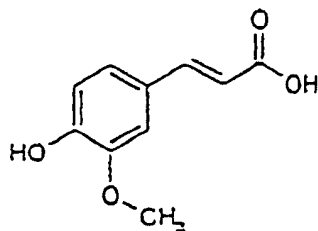
(CIX)

羟基酸，选自：脞酸（式 DI）、阿魏酸（DII）、2,5-二羟基苯甲酸（DIII）、柠檬酸（DIV）、咖啡酸（DV）、氢化咖啡酸（DVI）、

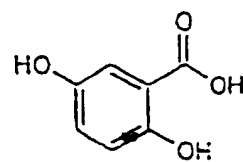
香豆酸 (DVII)、香草酸 (DVIII)、绿原酸 (DIX)、4-羟基-2-喹啉酸 (DX)、丁香酸 (DXI) :



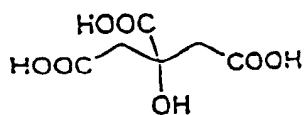
(DI)



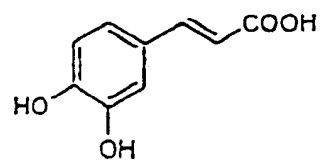
(DII)



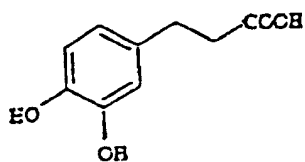
(DIII)



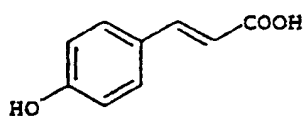
(DIV)



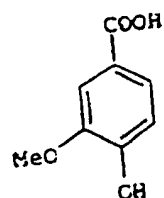
(DV)



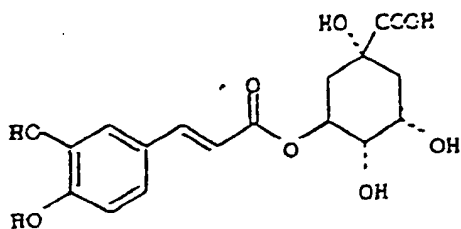
(DVI)



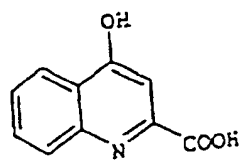
(DVII)



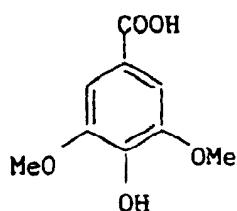
(DVIII)



(DIX)

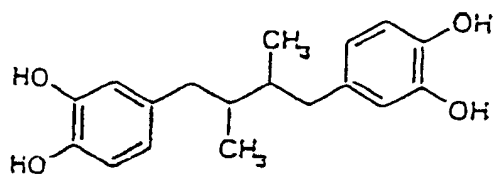


(DX)

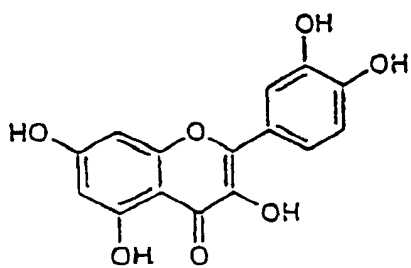


(DXI)

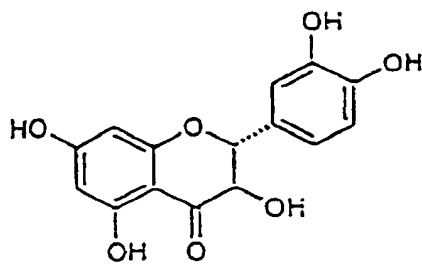
芳族和杂环一元和多元醇，选自：去甲二氢愈创木酸 (EI)、五
 羟黄酮 (EII)、儿茶酸 (EIII)、茨非醇 (EIV)、Sulphurethyne (EV)、
 5 抗坏血酸 (EVI)、异抗坏血酸 (EVII)、氢醌 (EVIII)、棉子酚 (EIX)、
 还原酸 (EX)、甲氧基氢醌 (EXI)、羟基氢醌 (EXII)、哧酸丙酯
 (EXIII)、蔗糖 (EXIV)、维生素 E (EXV)、维生素 A (EXVI)、
 8-羟基喹啉 (EXVII)、3-叔丁基-4-羟基苯甲醚 (EXVIII)、3-
 羟基黄酮 (EXIX)、3,5-叔丁基对羟基甲苯 (EXX)、对叔丁基苯
 10 酚 (EXXI)、噻吗洛尔 (EXXII)、异冰片二甲酚 (EXXIII)、3,5-
 二叔丁基-4-羟基苄基烷基硫基乙醇酸酯 (EXXIV)、4'-羟基丁酰苯胺
 (EXXV)、愈创木酚 (EXXVI)、母育酚 (EXXVII)、异丁香子酚
 (EXVIII)、丁香子酚 (EXXIX)、胡椒基醇 (EXXX)、别嘌呤醇
 (EXXXI)、Conyferyl 醇 (EXXXII)、4-羟基苯乙醇 (EXXXIII)、
 15 香豆醇 (EXXXIV)、姜黄素 (EXXXV)；



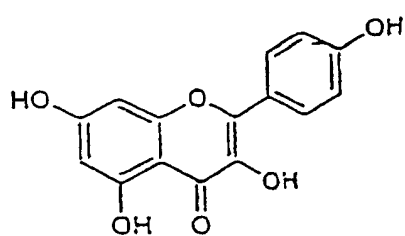
(EI)



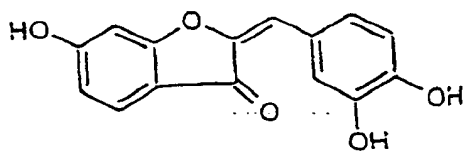
(EII)



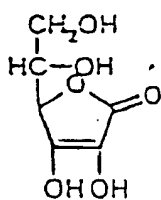
(EIII)



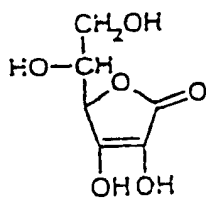
(EIV)



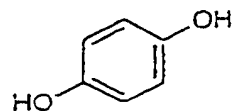
(EV)



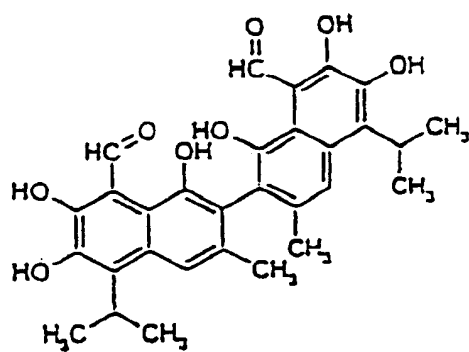
(EVI)



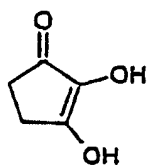
(EVII)



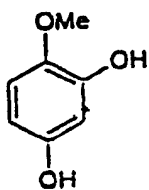
(EVIII)



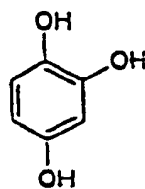
(EIX)



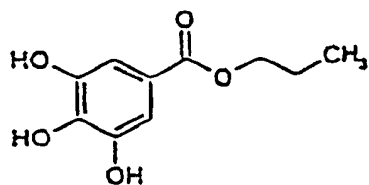
(EX)



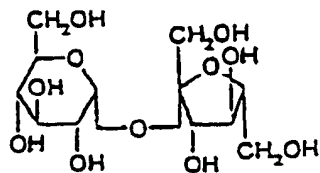
(EXI)



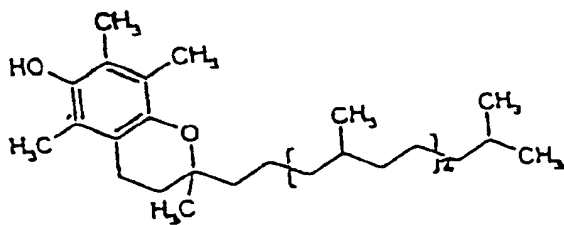
(EXII)



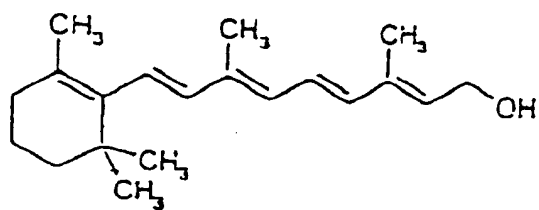
(EXIII)



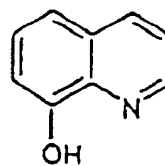
(EXIV)



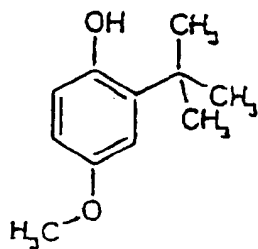
(EXV)



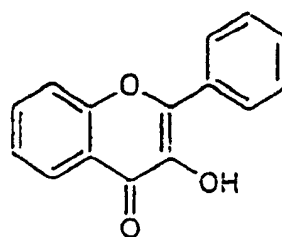
(EXVI)



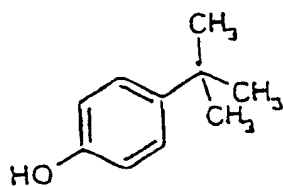
(EXVII)



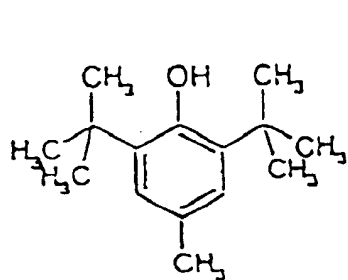
(EXVIII)



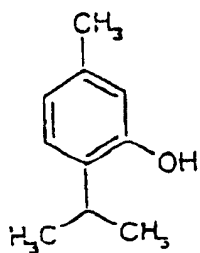
(EXIX)



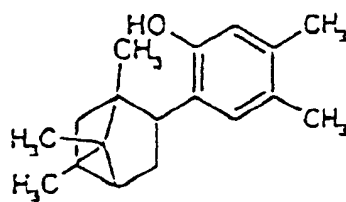
(EXXI)



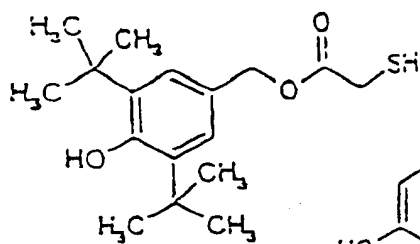
(EXX)



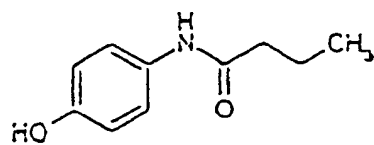
(EXXII)



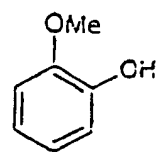
(EXXIII)



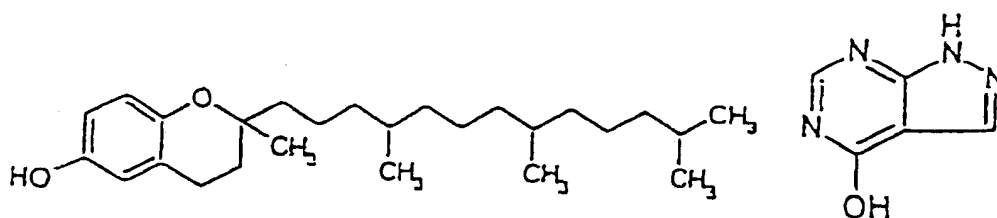
(EXXIV)



(EXXV)

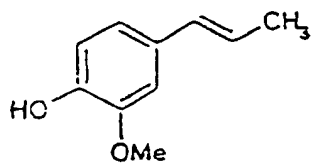


(EXXVI)

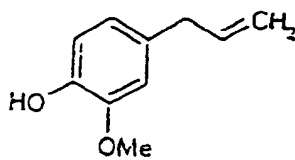


(EXXVII)

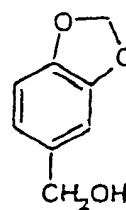
(EXXXI)



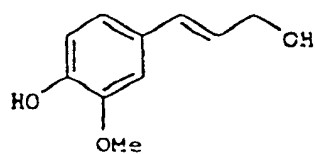
(EXXVIII)



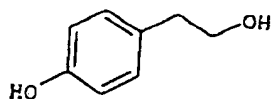
(EXXIX)



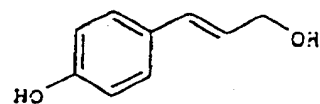
(EXXX)



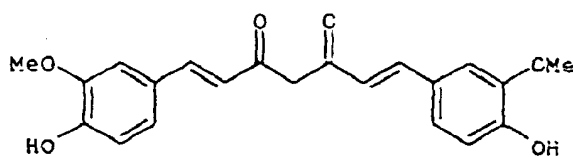
(EXXXII)



(EXXXIII)



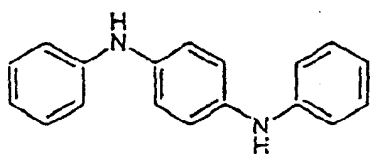
(EXXXIV)



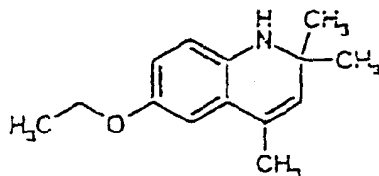
(EXXXV)

芳族和杂环胺，选自：N, N'-二苯基-对苯二胺 (MI)，乙氧喹 (MII)，硫堇 (MIII)，羟基脲 (MIV)：

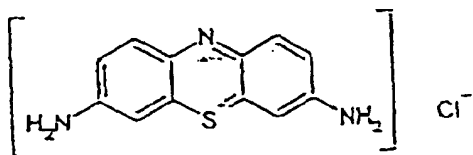
5



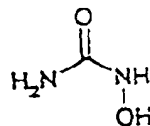
(MI)



(MII)

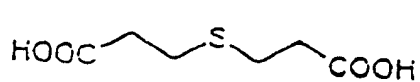


(MIII)

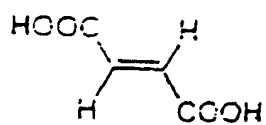


(MIV)

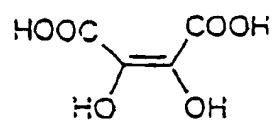
含至少一个游离酸官能基的化合物，选自：3, 3'-硫代二丙酸 (NI)，富马酸 (NII)，二羟基马来酸 (NIII)，硫辛酸 (NIV)，乙二胺四乙酸 (NV)，胆红素 (NVI)，3, 4-亚甲二氧基肉桂酸 (NVII)，
10 胡椒基酸 (NVIII)：



(NI)



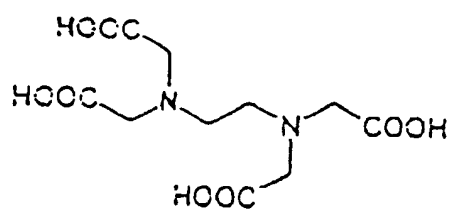
(NII)



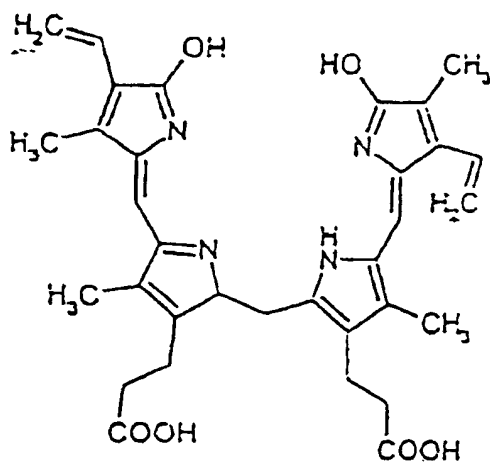
(NIII)



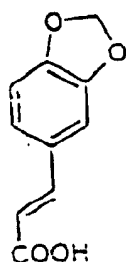
(NIV)



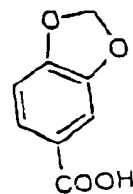
(NV)



(NVI)



(NVII)



(NVIII)

上述的前体是按照现有技术中的已知方法，例如“*The Merck Index*”第 12a 版（1996）中所述方法制备，这里引用作为参考。在可
5 以获得时，可以使用相应的异构体和旋光异构体。

为了选择用来合成本发明产物的前体药物（后文在试验中也称作“药物”）而进行的试验 1-3 详情如下：

试验 1（NEM）：评价由于服用 N-乙基马来酰亚胺（NEM）后形成的自由基诱发的氧化应激造成的胃肠损伤（H. G. Utley, F. Bernheim,
10 P. Hochstein “巯基试剂对微粒体中过氧化作用的影响”，生物化学与生物物理文献（*Archiv. Biochem. Biophys.*）118，29-32，1967）。

动物（大鼠）分成以下几组（每组 10 只）：

A) 对照组：

1° 组：处理：只用载体（1% w/v 羧甲基纤维素水悬浮液，剂量：
15 口服时 5ml/kg；或者在非肠道给药，即皮下、腹膜内、静脉内或肌肉内给药时，用生理溶液），

2° 组：处理：同上面的载体 + NEM，

B) 药物试验组：

I 组：处理：载体 + 药物

20 II 组：处理：载体 + 药物 + NEM。

用药途径是对该药物已知的途径，可以是口服或皮下、腹膜内、静脉内或肌肉内途径。

NEM 剂量是 25mg/kg，在生理溶液中（皮下途径），一小时后以

载体中的悬浮液的形式施用单剂量的药物，该剂量相当于最大剂量，或未经 NEM 预处理过的一组鼠的动物能耐受的最高剂量，即，可对该组动物施用的最高剂量，在此剂量下动物不显示可以由其症状清楚判明的明显毒性。24 小时后将动物宰杀，然后评价对胃肠粘膜的损伤。

5 当用 NEM+载体+药物处理的一组大鼠显示出胃肠损伤，或者该组内观察到的胃肠损伤大于只用载体处理的一组、用载体+药物处理的一组或用载体+NEM 处理的一组时，即使用特定试验测定的药物治疗效力并无明显降低，该药物符合试验 1，即，它可以用来制备通式 (I) 和 (II) 化合物。

10 试验 2 (CIP)：内皮细胞对抗由氢过氧化枯烯 (CIP) 诱发的氧化应激的保护参数。

人的脐静脉的内皮细胞按照常用的标准方法制备。在新鲜的脐静脉中注入 0.1% 重量的胶原酶溶液并在 37℃ 下培养 5 分钟。

15 随后向静脉灌注另加有其它物质的 pH 7.4 的培养基 M 199 (GIBCO, Grand Island, NY)，如实施例所述。通过离心，收集灌注液中的细胞，并收集在用人纤连蛋白预处理过的培养瓶 T-75 中。然后在另加有 10ng/ml 牛下丘脑生长因子的同一培养基中采集细胞。当原代细胞培养物（即，由来自体内的细胞直接得到的培养物）形成单独一层融合细胞时（约 8,000,000 细胞/瓶），停止培养，洗各层并
20 进行胰蛋白酶消化。将细胞悬浮液转移到 24 孔细胞培养板的孔中，其中的一半加入含浓度为 10^{-4} M 的药物的相同培养基，在恒湿度下于 37℃ 的恒温箱中采集。只有得自第一代传代培养物的细胞才用于氢过氧化枯烯 (CIP) 实验。这些细胞通过形态检验及其对因子 VIII 的特异免疫反应被确认为内皮细胞；该培养物未显示任何来自肌细胞或成纤维
25 细胞的污染。

在开始试验之前，除去细胞培养基，细胞层用生理溶液在 37℃ 下仔细洗涤。然后将培养板的各孔用含 5mM 浓度 CIP 的培养基温育 1 小时。与对照组（只用 CIP 处理）比较，测定在波长 405-450nm 处的荧光变化，确定 DNA 断裂的变化百分数，以此评价细胞损伤（编程性
30 细胞死亡）。每个样品进行 5 次重复测定。

如果与只用 CIP 处理的一组相比时，对于由 CIP 诱发的细胞凋亡（细胞损伤）的抑制作用未达到在 $p < 0.01$ 下统计上显著的水平，则

该药物符合此试验，即，可以用来制备通式 (I) 和 (II) 化合物。

试验 3 (L-NAME)：由施用 L-NAME (N^w-硝基-L-精氨酸甲酯) 引发的内皮细胞功能异常的评价。临床研究杂志 (J. Clin. Investigation), 90, 278-281, 1992。

- 5 内皮细胞功能异常通过测定由于施用 L-NAME 引发的胃肠粘膜损伤、肝损伤和高血压来评价。

将动物 (大鼠) 分成如下所示的几组。接受 L-NAME 的一组用该化合物在饮用水中的浓度为 400mg/l 的溶液处理 4 周。构成以下各组 (每组 10 只)：

- 10 A) 对照组：

1° 组：只用载体 (1% w/v 的羧甲基纤维素水悬浮液，剂量：口服时为 5ml/kg；非肠道给药时为生理溶液)，

2° 组：载体 + L-NAME，

B) 施药组

- 15 3° 组：载体 + 药物，

4° 组：载体 + 药物 + L-NAME。

- 20 用药途径是对于该药物已知的那些途径，可以是口服或皮下、腹膜内、静脉内或肌肉内途径。药物的剂量是未经 L-NAME 预处理的一组大鼠可耐受的最高量，即，在动物中无明显毒性 (即，可由其症状判断的毒性) 的最高可施用量。每天一次，服药 4 周。

在 4 周处理结束时，阻止接近水，24 小时后将动物宰杀。

宰杀前一小时测量血压，血压增高被作为血管内皮细胞损伤的评价。对胃粘膜的损伤象试验 1 中说明的一样评价 (见实施例 F1)。肝损伤通过评价宰杀后的谷丙转氨酶 (GPT 增高) 来确定。

- 25 当在用 L-NAME + 药物 + 载体处理的一组鼠内发现肝损伤 (GPT) 和/或胃损伤和/或心血管 (血压) 损伤高于只用载体处理的组、用载体 + 药物处理的组或用载体 + L-NAME 处理的组时，即使由特定试验测得的药物的药物治疗效力无显著降低，该药物也符合试验 3，即，它可以用来制备通式 (I) 和 (II) 化合物。

- 30 在以上体内试验 1 和 3 中描述的条件下，药物的治疗指数下降，因为药物会有效力的常用剂量不再能被耐受。

试验 4 是一项比色试验，它用来确定 B 和 B₁ 的前体 (分别为式 (I)

和 (II) 的 X_2 或 X_{2a} 的前体) 是否抑制了 DPPH (2, 2-二苯基-1-苦基肼自由基) 的自由基生成 (M. S. Nenseter 等, 动脉粥样硬化与血栓形成 (Atheroscler. Thromb.) 15, 1338-1344, 1995)。配制试验物质在甲醇中的 $100\mu\text{M}$ 溶液, 取各溶液的一份加到 0.1 M 的 DPPH/甲醇溶液中。室温下避光保存该溶液 30 分钟, 然后与同浓度的相应的 DPPH 溶液一起, 在 517nm 的波长下读取吸光度。确定试验溶液与同浓度的 DPPH 相比的吸光度减小。试验化合物在抑制由 DPPH 形成自由基方面的效力用下式表示:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

10

其中 A_s 和 A_c 分别是含试验化合物和 DPPH 的溶液与只含 DPPH 的溶液的吸光度值。

B 或 B_1 前体在所示浓度 (10^{-4}M) 下的上述抑制自由基形成的效力如果等于或高于 50%, 则它们符合试验 4。

出乎意料的是, 与前体药物相比, 本发明的式 (I) 和式 (II) 产物在氧化应激状态下的治疗指数提高。

为示例说明起见, 上述试验涉及到以下化合物 (见实施例):

试验 1: 前体药物: 消炎痛

——大鼠的最大可施用剂量: 7.5mg/kg , 口服。服用更大的剂量则显示毒性, 特征是肠病、震颤、镇静, 直至死亡 (24 小时内)。

——用上述剂量的 NEM+消炎痛处理过的大鼠显示出胃肠损伤。

因为消炎痛在用 NEM 处理的组内引起肠胃损伤, 它符合试验 1。所以消炎痛可用来作为制备本发明化合物 (I) 和 (II) 的药物。

试验 2: 前体动物: 消炎痛, 扑热息痛和 5-氨基水杨酸

消炎痛和扑热息痛符合试验 2, 因为对于由 CIP 诱发的细胞损伤 (细胞凋亡) 的抑制与对照样没有明显差别。

因此以上药物可以作为制备本发明化合物 (I) 和 (II) 的药物。

与此相反, 5-氨基水杨酸不符合试验 2, 因为它抑制 CIP 诱发的细胞凋亡。因此, 根据试验 2, 5-氨基水杨酸不能用来作为制备本发明化合物 (I) 和 (II) 的前体。但已发现, 5-氨基水杨酸在试验 1 中引起胃肠损伤。

因此, 5-氨基水杨酸也可用来作为制备本发明化合物 (I) 和 (II)

的前体。

试验 3 (L-NAME) 前体药物：扑热息痛，西代他丁，奥美拉唑

扑热息痛和西代他丁符合试验 3，因为它们造成的胃和肝损伤比由 L-NAME + 载体及由药物 + 载体造成的损伤都大。

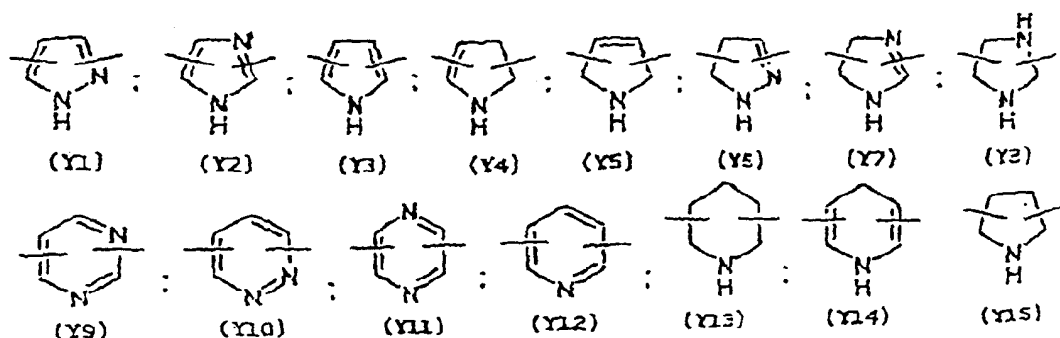
5 因此，它们可以用来作为制备本发明化合物 (I) 和 (II) 的前体。

与此相反，已经发现奥美拉唑既不造成胃损伤也不损伤肝，而且不影响血压。根据试验 3，奥美拉唑不能作为前体制备本发明化合物 (I) 和 (II)。

10 试验 4 (试验作为二价桥键使用的 B 和 B₁ 的前体)：前体 N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸 100% 地抑制 DPPH 诱发的自由基生成，因此符合试验 4。因此它可以用来作为 B 和 B₁ 的前体。

在式 (III) 中，Y³ 优选选自以下基团：



15

最优选的 Y³ 是在 2 位和 6 位取代的 Y12 (吡啶基)。键也可以是在不对称位置，例如 Y12 (吡啶基) 也可以在 2 位和 3 位取代；Y1 (吡唑) 也可以是 3, 5-二取代的。

20 本发明的式 (I) 和式 (II) 化合物可以转化成相应的盐。例如，形成盐的一个途径如下：如果分子中存在一个在有机溶剂 (如乙腈、四氢呋喃) 中有足以成盐的碱性的氮原子，使其与等摩尔量的相应的有机或无机酸反应。为了形成盐，最好是在本发明化合物的化学式中存在式 (III) 的 Y 或 Y'。

有机酸的实例是：草酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸。

25 无机酸的实例是：硝酸、盐酸、硫酸、磷酸。

本发明的衍生物可以用于前药的治疗适应症中，能够获得后文对这些药物中的某些类所列举的好处：

5 抗炎药物 NSAID：本发明化合物能很好地被耐受并且有效，即使机体已变虚弱并处在氧化应激的状态下。该药物也可用在发炎起着重要致病作用的那些病态中，例如但不限于：癌症、哮喘、心肌梗塞。

α -或 β -型肾上腺素阻断剂：式(I)和(II)化合物的作用谱比原始药物更宽；对于控制血管收缩的神经系统 β -肾上腺素信号的抑制与对平滑肌系统的直接作用有关。影响呼吸器官的副作用（呼吸困难，支气管收缩）降低。

10 抗血栓形成药：抗血小板作用增强，在阿司匹林衍生物的情况下，胃耐受性改善。

支气管扩张药和对胆碱能系统有活性的药物：影响心血管器官的副作用（心动过速，高血压）减小。

祛痰剂和粘液溶解剂：胃肠耐受性改善。

15 二磷酸酯类：对胃肠道的毒性大大降低。

磷酸二酯酶（PDE）抑制剂（支气管扩张剂）：治疗效能提高，剂量相同；因此使用本发明化合物时可用较低的剂量并减小副作用。

抗白三烯药物：效能更好。

20 ACE抑制剂：疗效更好，并且影响呼吸器官的副作用（呼吸困难，咳嗽）较低。

抗糖尿病药（胰岛素敏感型和降血糖型），抗生素、抗病毒药、抗肿瘤药、抗结肠炎药、治疗痴呆的药物：效能和/或耐受性更好。

25 可以用来作为本发明式(I)和(II)化合物的前体的药物是符合上述试验1、2、3中至少一个的所有药物。可以使用的前体药物的实例如下：

对于抗炎/止痛药，可提到例如以下药物：

30 抗炎药：醋氯酚酸、醋炎痛、阿司匹林、5-氨基乙酰水杨酸、阿氯酚酸、阿米洛芬、安芬酸钠、苄吲酸、贝尔洛芬、 α -没药烯、溴芬酸、溴水杨醇、氯环己苯酰丙酸、布替布芬、卡布洛芬、吲哚拉辛、双氯萆酸、氯苯吡咯酸、双氯酚酸钠、双氟尼酸、双苯唑醇、苯乙氨茴酸、依托度酸、依托芬那酯、联苯乙酸、芬布芬、氯苯噻唑乙酸、苯吲柳酸、苯氧苯丙酸、双苯噻酸、菲普地醇、氟芬那酸、氟胺烟酸，

氟诺洛芬、氟比洛芬、葡卡美辛、水杨酸羟乙酯、布洛芬、布洛新、消炎痛、吲哚布洛芬、三苯唑酸、氧革乙酸、异噁噻酰胺、酮基布洛芬、酮咯酸、普劳昔康、洛索丙普、甲氯灭酸、甲灭酸、美洛昔康、5-氨基水杨酸、甲噻吩嗪乙酸、莫苯唑酸、萘普生、尼氟灭酸、奥沙拉嗪、噁丙嗪、羟基保泰松、丙炔柳胺、哌异噁唑、乙酰水杨酸苯酯、偶氮水杨酸、氯氟吡唑酸、炎痛喜康、吡洛布洛芬、普拉洛芬、吩噻嗪丙酸、乙酰水杨酰胺、柳胺乙酸、水杨酰硫酸酯、双水杨酸酯、舒林酸、噻吩甲酰布洛芬、琥丁唑酮、替诺西康、苯噻丙酸、噻拉米特、氮苄噻吡酯、邻甲氯灭酸、托耳米丁、tropesin、联苯丁酸、肟环苯丙酸、扎托洛芬、苯酰吡酸钠、托莫普罗；

止痛药：对乙酰氨基酚、水杨酸对乙酰氨基苯酯、氨基泰尔登、乙酰水杨酸 2-氨基-4-吡啶甲酸、乙酰水杨酰水杨酸、阿尼利定、苯噁洛芬、苄基吗啡、5-溴水杨酸乙酸酯、丁西丁、丁丙诺啡、环丁羟吗喃、辣椒辣素、辛可芬、胺酚环醇、氯苯酰吡酸、氯胺烟酸、可待因、二氢去氧吗啡、地佐辛、二氢可待因、二氢吗啡、美沙醇、双醋氧苯酸、依他佐辛、乙氧二氮偶氮苯、乙基吗啡、丁香酚、氟奎氨苯酯、醋酸柳酯、格拉非宁、氢化可的松、二氢吗啡酮、羟基哌替啶、异丁苯乙酸、N-乙酰乙氧基苯胺、羟甲左吗喃、消痛定、间唑辛、甲氢吗啡酮、吗啡、环丁羟氢吗啡、二烟酰吗啡、左旋 3-羟吗啡烷、去甲吗啡、羟氢可待酮、羟氢吗啡酮、镇痛新、去那唑辛、氨基非那西丁、苯哌利定、保泰松、水杨酸苯酯、非尼拉朵、水杨苷、水杨酰胺、醋托啡烷、曲马多、双醋瑞因、4-乙酰胺基苯乙酸；

对于呼吸和泌尿生殖器官药物（支气管扩张剂和对胆碱能系统有活性的药物，祛痰剂/粘液溶解剂，抗哮喘/抗过敏抗组胺药物），可提到以下药物：

支气管扩张药和对胆碱能系统有活性的药物：茶碱乙酸、舒喘灵、间羟舒喘灵酯、苄胺茶碱、甲硫酸苯醇哌酯、双甲苯喘定、豚喘宁、克喘素、氯喘通、双羟乙麻黄碱、白屈菜碱、麻黄碱、肾上腺素、甲哌双喘通、乙基麻黄碱、乙基去甲肾上腺素、羟乙茶碱、酚丙喘宁、氟托溴胺、己双肾上腺素、异丙阿托品、乙基异丙肾上腺素、异丙肾上腺素、马布特罗、异丙喘宁、羟丁宁、溴乙东莨菪碱、吡布特罗、美喘清、胡椒喘定、羟丙茶碱、利浦特罗、哌喘啉、沙美特罗、甲磺

喘宁、特布他林、1-teobromineacetic acid、tiotropium bromide、喘速宁、氯丁喘胺、敏喘宁、环戊醇乙胺酯、NS-21、2-羟基-2,2-二苯基-N-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基甲基)乙酰胺;

祛痰剂/粘液溶解剂: 氨溴醇、溴己新、碘甲噻醇、厄多半胱、愈创木酚、愈创木酚甘油醚、碘丙叉甘油、噻硫乙酯、巯乙磺酸钠、索布瑞醇、司替罗宁、萘品、疏丙酰甘氨酸;

抗哮喘/抗过敏及抗组胺药: 阿伐斯丁、西烯氯苯胺、氨来占司、西替立嗪、氯二苯氮草、chromoglycate、chromolyn、依匹那丁、fexofenadine、福莫特罗、组胺、羟嗪、左卡巴司汀、洛多酰胺、马布特罗、异丙辛胺、montelukast、萘多罗米、雷匹利纳、塞曲司特、甲磺司特、丁苯哌丁醇、噻拉米特、漆酚、溴己新;

关于心血管药物 (ACE 抑制剂, β -阻断剂, 抗血栓形成药和血管扩张药, 抗糖尿病药和降血糖药), 可提到以下几种:

ACE-抑制剂: 阿拉普利、苯骈普利、卡托普利、西洛普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利特、福森普利、咪哒普利、赖诺普利、氯沙坦、莫替普利、naphthopidil、哌道普利、喹那普利、雷米普利、斯哌普利、替莫普利、群多普利、哌胺甲尿啶;

β -阻断剂: 醋丁酰心安、心得舒、氨磺洛尔、阿罗维尔、阿替洛尔、倍他索洛尔、贝凡洛尔、布库洛尔、丁呋心安、丁呋心定、丁苄腈心安、氯甲苯心安、丁非洛尔、卡唑心安、喹酮心安、卡维地洛、西利洛尔、西他洛尔、地来洛尔、羟基多烯康、艾司洛尔、茛心安、柳胺苄心定、甲吲洛尔、三甲苄心安、美多洛尔、甲氧苄心安、纳多洛尔、萘呋心安、萘必洛尔、硝苯安定、尼普地洛、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普拉洛尔、萘心定、普萘洛尔、索他洛尔、磺苄心定、环脲心定、特他洛尔、替索洛尔、噻吗洛尔、甲苯心安、希苯洛尔;

抗血栓形成和血管活性药物: 醋托啡烷、阿司匹林、阿伐托班、巴美生、琥珀呋酮、碘苯呋酮、培他司汀、溴长春胺、丁苯碘胺、胞磷胆碱、氯苯呋醇、氯匹格雷、环扁桃酯、亭泽帕林、双嘧达莫、氢普拉明、依诺肝素、芬地林、苄哌酚醇、依落前列素、吲哚布芬、伊波格雷、苯氧丙酚胺、肝素、lamifiban、甲氧胺福林、纳多帕林、吡啶甲醇、布酚宁、奥扎阿尔、环己哌啶、苯基丙醇胺、心可定、去四

甲罂粟碱、瑞维肝素钠盐、利多瑞尔、硫辛苄醇、噻恩苄醇、亭扎肝素、三氟醋柳酸、脑脉康；

抗糖尿病药物：阿卡波糖、氯磺丁脲、克糖利、氯磺丁唑、米格列醇、瑞格列奈、曲格列酮、间氨基苯磺酰丁脲、特力他，烟酰胺；

- 5 对于抗肿瘤药，可提到以下几种：环胞苷、苄霉素、氮杂胞苷、氮丝氨酸、6-氮杂尿苷、比卡鲁胺、洋红霉素、嗜癌霉素、苯丁酸氮芥、氯脲菌素、阿糖胞苷、柔红霉素、磷氮氮芥、秋水仙胺、二甲叶酸、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、docetaxel、去氧氟尿苷、阿霉
10 素、屈洛昔芬、依达曲沙、依洛尼塞、依诺他宾、表阿霉素、环硫雄醇、依他硝唑、依托泊苷、芬维 A 胺、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、己烷雌酚、去甲氧柔红霉素、氟尼达明、甘露醇氮芥、抗瘤氨酸、美诺立尔、6-巯基嘌呤、甲氧喋呤、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、丝裂
15 霉素、半托蒎醌、单哌潘生丁、霉酚酸、9-甲叶酸、诺加霉素、紫杉醇、喷司他丁、吡喃阿霉素、吡曲克辛、褶皱霉素、鬼臼酸、叶吩姆钠、波福霉素、丙帕锗、嘌呤霉素、雷诺氮芥、维生素 A 酸、roquinimex、
链黑霉素、链脲霉素、替尼泊苷、细格孢氮杂酸、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、tomudex、托泊替堪、曲美沙特、杀结核菌素、羟氨苯丁酰亮氨酸、
20 长春碱、长春新碱、长春地辛、维诺利宾、佐柔比星；

- 对于抗溃疡药物，可提到以下几种： ϵ -乙酰氨基己酸、阿巴前列素、西曲酸酯、西咪替丁、依卡倍特、恩前列素、艾沙拉唑、伊索格拉定、米索前列醇、奥美拉唑、奥诺前列素、泮托拉唑、普劳诺托、
20 利奥前列素、罗沙前列醇、罗曲酸、索法酮、曲莫前列素、；

- 抗高血脂药物（statines）中可提到以下这些：阿伐他丁、西司他丁、制皮菌素、氟伐他丁、洛伐他丁、米法斯丁、制霉素、喷司他丁、
25 胃酶抑素、帕伐他丁、西伐他丁；

抗生素/抗病毒药可提到以下几种：

- 抗生素药：氮草脒青霉素、阿莫西林、氮苄青霉素、萘啶青霉素、羟哌酸四环素、阿朴西林、叠氮氯霉素、叠氮青霉素、阿诺西林、氮曲南、苯酰胺水杨酸、苄基青霉素酸、心安配能、比环霉素、卷曲霉
30 素、羧苄青霉素、羧苄青霉素、卡芦莫南、头孢氯、头孢羟氨苄、头孢羟唑、头孢三嗪、头孢吡酮、头孢唑啉、头孢布宗、头孢立定、头孢地尼、头孢托仑、头孢平、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟、头孢

氟唑、头孢米诺、氨噻唑头孢菌素、头孢羟苯磺唑、头孢哌酮、头孢
 苄胺四唑、头孢氨噻、头孢双硫唑甲氧、头孢噻乙胺唑、头孢西丁、
 头孢唑兰、头孢咪唑、头孢匹胺、头孢比隆、头孢罗齐、头孢沙定、
 头孢磺啉、头孢他定、头孢特仑新戊酰氧甲酯、头孢去甲唑啉、头孢
 5 布坦、头孢噻呋、头孢去甲噻肟、头孢曲松、头孢氨苄肟、头孢唑南、
 头孢乙氧钠、头孢氨苄、头孢菌素 III、头孢噻啉、头孢菌素 C、头孢
 噻吩、头孢噻吩钠、头孢拉定、氯霉素、金霉素、西诺沙星、克拉维
 酸、双氯甲氧青霉素、氯唑西林、环青霉素、环丝氨酸、去甲金霉素、
 双氯青霉素、环烯氨甲青霉素、苯氧苄青霉素、头孢佛英、氟氯青霉
 10 素、缩酮氯苄青霉素、亚胺培南、科南西林、氯拉卡比、赖甲四环素、
 甲磺灭脓、氯甲烯土霉素、美罗匹宁、甲烯氨苄青霉素、甲烯土霉素、
 甲氧苄青霉素钠、磺唑氨苄青霉素、二甲胺四环素、羧酸氧酰胺菌素、
 莫匹罗星、堆囊粘菌素、负霉素、新生霉素、苯唑西林、帕尼配能、
 青霉素 G 钾、青霉素 N、青霉素 O、青霉素 V、苯氧乙基青霉素钾、
 15 羟哌四环素、哌拉西林、皮里霉素、波福霉素、propicillin、喹噁啉青
 霉素钠、利替培南、吡甲四环素、去甲去氧四环素、西地霉素、大观
 霉素、舒巴克坦、磺苄西林、替莫西林、四环素、羧噻吩青霉素、替
 莫南、杀结核菌素、阿齐红霉素、甲红霉素、地红霉素、结核放线菌
 素 N、红霉素、交沙霉素、麦白霉素、麦迪霉素、竹桃霉素、利福布
 20 丁、利福酰胺、利福霉素、利福昔明、丙酰白霉素、螺旋霉素、三乙
 酰竹桃霉素、紫霉素、威里霉素；

阿米卡星、阿泊拉霉素、阿拜卡霉素、地贝卡里、二氢链霉素、
 阿司米星、庆大霉素、米科诺霉素、十一烯酸新霉素、萘替米星、巴
 龙霉素、核糖霉素、紫苏霉素、大观霉素、链霉素、妥布霉素、托哌
 25 霉素；

氨苄青霉素碳酯、cefcapene pivoxil、头孢泊肟内酯、帕尼配能、
 匹氨青霉素、pivcefalexin、青霉烷砒、酞氨苄青霉素；

碳霉素、氯洁霉素、去甲氯洁霉素、蜜柑霉素、蔷薇霉素、环丙
 沙星、克林沙星、双氟哌酸、依诺沙星、恩氟沙星、氟罗哌酸、氟
 30 甲喹、格雷沙星、盐酸洛美沙星、纳地沙星、萘啶酸、诺氟沙星、氧
 氟沙星、pazafloxacin、甲氟哌酸、吡哌酸、吡咯酸、芦洛沙星、西洛
 沙星、托舒沙星、曲伐沙星、羟甲金霉素、胍哌四环素、土霉素、硝

- 呋吡醇、硝呋呋嗪、对氨基水杨酸、对氨基水杨酰肼、氯苯芬嗪、脱氧双氢链霉素、乙胺丁醇、异烟肼葡萄糖醛酸内酯、异烟肼、沙罗异烟肼、氨基水杨酸苯酯、利福霉素、利福喷丁、羟苯烟肼、4,4'-亚磺酰苯胺、氨基磺乙酸、氨基磺、琥氨苯磺、对磺胺酰苄胺、噻唑磺、
- 5 乙酰磺胺甲氧基吡嗪、甲磺灭脓、4'-(甲基氨基磺酰)对氨基苯磺酰苄胺、柳氮磺胺二甲嘧啶、磺胺苄胺、磺胺醋酰、磺胺氮呋嗪、偶氮磺胺、磺胺乙胞嘧啶、磺胺嘧啶、磺胺千里酰、磺胺间二甲氧嘧啶、磺胺邻二甲氧嘧啶、磺胺乙噻二唑、磺胺咪、sulfaguanole、磺胺甲氧吡嗪、磺胺甲基嘧啶、磺胺对甲氧嘧啶、磺胺二甲嘧啶、磺胺甲噻唑、
- 10 磺胺甲嘧啶、磺胺甲噁唑、磺胺甲氧呋嗪、磺胺甲噻唑、磺胺甲氧噻二唑、偶氮磺胺、磺胺二甲噁唑、氨基磺胺、2-对氨基苯磺酰苄胺乙醇、N⁴-对氨基苯磺酰磺胺、对氨基苯磺酰脲、N-对氨基苯磺酰-3,4-二甲苯酰胺、磺胺-5-甲嘧啶、磺胺苯吡唑、磺胺丙氧苯酰、磺胺吡嗪、磺胺吡啶、磺胺甲异噻唑、磺胺二乙三嗪、磺胺噻唑、磺胺硫脲、磺胺二甲异嘧啶、磺胺异噁唑、4-磺酰氨基水杨酸；负霉素、卡芦莫南、氯羟喹啉、硝羟喹啉、精氨酸、甲硝唑；
- 15

- 抗病毒药物：阿昔洛韦、金刚烷胺、cidofovir、阿糖胞苷、地达诺斯、双脱氧阿糖腺苷、依度尿苷、泛西洛维、氟尿苷、丙氧鸟苷、碘苷、indanavir、乙氧丁酮醛、拉米夫定、甲氧去氧尿苷、喷西洛维、
- 20 鬼臼毒素、利巴韦林、金刚乙胺、噻嗪努佛、索利夫定、斯塔夫定、三氟尿苷、伐昔洛韦、阿糖腺苷、联苯酰胺苯酸、扎西他宾、叠氮胸苷；

骨吸收抑制剂（二磷酸酯类）中可提到以下药物：阿仑特罗酸、布替膦酸、羟乙二磷酸、羟甲二磷酸、氢羟二磷酸、利司膦酸；

- 25 抗痴呆药物中可提到以下药物：amiridine、拉扎贝胺、莫非吉兰、salbeluzol、羟氧吡醋胺、ipidacrine、奈拉西坦、他克林、维纳克林。

优选的物质是以下药物：

- 抗炎药：阿斯匹林、5-氨基水杨酸、卡布洛芬、双氯酚酸钠、双氯尼酸、依托度酸、氟芬那酸、氟胺烟酸、氟比洛芬、布洛芬、消炎痛、吲哚布洛芬、酮基布洛芬、酮咯酸、普芬昔康、洛索丙普、甲氯灭酸、甲灭酸、莫洛昔康、5-氨基水杨酸、萘普生、尼氟灭酸、偶氮水杨酸、炎痛喜康、双水杨酸酯、舒林酸、噻吩甲酰布洛芬、替诺西
- 30

康、苯噻丙酸、邻甲氯灭酸、托耳米丁、苯酰吡酸钠、托莫普罗、

止痛药：对乙酰氨基酚、乙酰水杨酰水杨酸、苯痞洛芬、丁丙诺啡、环丁羟吗喃、辣椒辣素、双醋瑞因、二氢可待因、乙基吗啡、丁香酚、保泰松、消痛定、吗啡、环丁甲羟氢吗啡、镇痛新、醋托啡烷、
5 曲马多、4-乙酰胺基苯乙酸；

呼吸和泌尿生殖器官药：（支气管扩张剂，对胆碱能系统有活性的药物，祛痰剂/粘液溶解剂，抗哮喘药/抗过敏抗组胺药）：

支气管扩张剂和对胆碱能系统有活性的药物：舒喘灵、豚喘宁、克喘素、白屈菜碱、羟乙茶碱、酚丙喘宁、异丙阿品托、异丙喘宁、
10 羟丁宁、吡布特罗、沙美特罗、特布他林、噻托溴铵、敏喘宁、环戊醇乙胺酯、NS-21、2-羟基-2,2-二苯基-N-（1,2,3,6-四氢吡啶-4-基甲基）乙酰胺；

祛痰剂/粘液溶解剂：氨溴醇、溴己新、愈创木酚、索布瑞醇；

抗哮喘/抗过敏抗组胺药：西替立嗪、chromoglycate、组胺、左卡
15 巴司汀、洛多酰胺、montelukast、丁苯哌丁醇、溴己新；

心血管药物：

ACE 抑制剂：卡普托利、依那普利、赖诺普利、氯沙坦、雷米普利；

β -阻断剂：心得舒、阿替洛尔、氯甲苯心安、柳胺苄心定、三甲
20 苯心安、美多洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔；

抗血栓形成和血管活性药：阿司匹林、醋托啡烷、阿戈托班、氯匹格雷、亭泽帕林、双嘧达莫、依诺肝素、肝素、依落前列素、甲氧
25 胺福林、奥扎阿尔、苯基丙醇胺、三氟醋柳酸；

抗糖尿病药：特力他，烟酰胺；

抗肿瘤药：苄霉索、柔红霉素、阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、
30 甲氧喋呤、长春碱；

抗溃疡药：西咪替丁、奥美拉唑、泮托拉唑；

抗高血脂药：洛伐他丁、帕伐他丁、西伐他丁；

抗生素/抗病毒药：阿莫西林、氨苄青霉素、氨曲南、心支配能、羧苄青霉素、头孢氯、头孢羟氨苄、头孢羟唑、头孢三嗪、头孢西丁、
35 克拉维酸、双氯青霉素、亚胺培南、氯甲烯土霉素、甲烯土霉素、羟酸氧酰胺菌素、帕尼配能、舒巴克坦、阿齐红霉素、红霉素、交沙霉素、麦迪霉素、利福布丁、利福酰胺、利福霉素、庆大霉素、巴龙霉

素、紫苏霉素、氮苄青霉素苄酯、碳霉素、氯洁霉素、环丙沙星、克林沙星、双氟哌酸、恩氟沙星、盐酸洛美沙星、纳地沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、吡哌酸、羟哌酸四环素、羟甲金霉素、土霉素、硝呋吡唑、硝呋唑啉、异烟肼、利福霉素、利福喷丁、氮苯砒、噻唑砒、磺胺甲

5 噁唑、磺胺二甲噁唑、甲硝唑、精氨酸；

抗病毒药：阿昔洛韦、泛西洛维、丙氧鸟苷、喷西洛维、利巴韦林、叠氮胸苷；

骨吸收抑制剂：阿仑特罗酸、羟乙二磷酸、氮羟二磷酸；

抗痴呆药：羟氧吡醋胺、他克林、维纳克林。

10 上述物质（前药）是按照现有技术中已知的方法制备的。参见例如“*The Merck Index*” 12a 版（1996），该书在本文中引用作为参考。在可采用时，可以使用相应的异构体，包括旋光异构体。

托莫普罗按照 EP 12, 866 中所述方法制备。

式（I）或（II）化合物利用下述的合成方法制备。

15 各方法的反应的选择取决于前体药物分子中、B 和 B₁（如上所述，它们可以是二价或一价的）的前体化合物中、以及 C 的前体化合物中存在的反应活性基团。

反应用现有技术中熟知的能在以上定义的前体药物、B 和 B₁ 的前体药物及 C 的前体化合物之间实现键合的方法来进行。

20 当前体药物的反应活性官能基（例如 -COOH、-OH）被包含在共价键（如酯、酰胺、醚型共价键）中时，可以用现有技术中熟知的方法将该官能基复原。

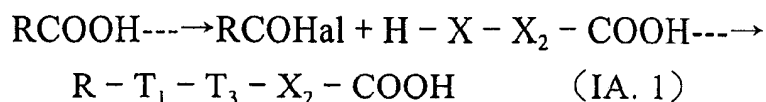
下面叙述得到本发明化合物的一些合成方案：

A) 式（I）化合物的合成

25 1. 通过前体药物和 B 的前体化合物之间反应得到的化合物的合成

1a. 当药物的通式为 R-COOH，且 B 的前体化合物中与药物羧酸官能基结合的官能基的化学式为 XZ 时（X 的定义如上，Z=H），则反应的发生取决于 B 的前体化合物中存在的第二个反应活性基团的性质。

30 1a. 1. 当 B 的前体化合物中存在的第二个反应活性基团是羧基时，一般合成方案预期先形成式 R-COHal（Hal=Cl, Br）的酰基卤化物，随后与 B 的前体化合物的 HX 基团反应：



5 X_2 、 T_1 、 T_3 的定义如上。

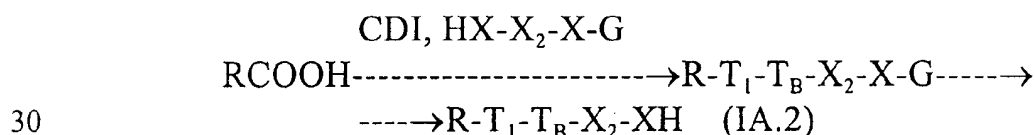
当在两个反应物中存在其它的官能基 COOH 和/或 HX 时，必须在反应前按照本领域已知的方法将其保护；例如利用 Th. W. Greene 在“有机合成中的保护基团”（Protective groups in organic synthesis Harward University Press, 1980）中所述的方法。

10 酰基卤 RCOHal 根据现有技术中已知的方法制备，例如由亚硫酸氯或草酰氯、 P^{III} 或 P^{V} 卤化物在反应条件下为惰性的溶剂（如甲苯、氯仿、DMF 等）中制备。

具体地说，如果 B 的前体化合物的 HX 基团是 NH_2 或 OH 或 SH ，则先将式 $\text{R} - \text{COOH}$ 的前体药物如上所述地转化成相应的酰基卤
15 RCOHal ，然后与 B 的前体化合物的 HX 基团在有机碱（如三乙胺、吡啶等）存在下于 $0 - 25^\circ\text{C}$ 的温度在反应条件下为惰性的溶剂中反应。

或者是，式 $\text{R} - \text{COOH}$ 的前体药物可以用选自 N , N' -羰基二咪唑（CDI）、 N -羟基苯并三唑和二环己基碳二亚胺的能活化羧基的试剂在 -5°C 至 -50°C 的温度于溶剂（如 DMF、THF、氯仿等）中处理，得
20 到的化合物与 B 的前体化合物的活性基团就地反应，得到式（IA. 1）化合物。

1a. 2 当 B 的前体化合物含有两个彼此相同或不同的官能基 XZ （X 的定义如上， $\text{Z} = \text{H}$ ）时，首先如 1a. 1 中所述，用活化羧基的试剂处理式 $\text{R} - \text{COOH}$ 的前体药物，随后在用例如乙酰基或叔丁氧羰基保护两个活性 HX 基团之后，与 B 的前体化合物反应，在合成结束时恢复原始的官能基：

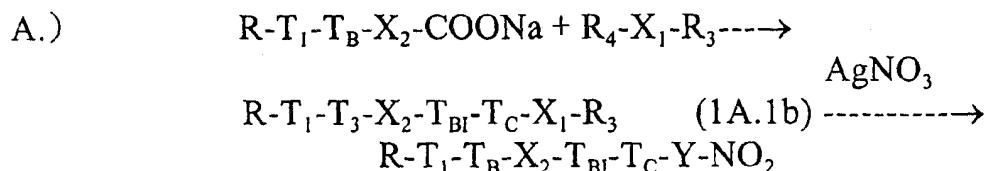


其中 X 、 T_1 、 T_B 、 X_2 的定义如上，G 是 HX 官能基的保护基团。

2. 硝酰衍生物合成:

2a. 1 当前一步骤 1a. 结束时得到的化合物具有化学式 (IA. 1) 时, 可以将该酸转化成相应的钠盐, 然后可以按照现有技术的已知方法制备最终化合物, 例如按照以下合成方案之一:

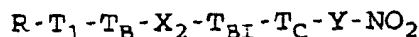
5



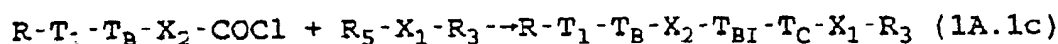
10

其中 T_1 、 T_3 、 X_2 、 T_{BI} 、 T_C 的定义同上, R_4 选自 Cl 和 Br, Y 的定义同上, X_1 是除去氧原子的 Y 基团, R_3 是 Cl、Br、I、OH。如果 R_3 为 OH, 则将式 (1A. 1b) 化合物卤化, 例如用 PBr_3 、 PCl_5 、 SOCl_2 、 $\text{PPh}_3 + \text{I}_2$ 卤化, 然后在例如乙腈、四氢呋喃等有机溶剂中与 AgNO_3 反应。如果

15 R_3 是 Cl、Br、I, 则式 (1A. 1b) 化合物如上所述地直接与 AgNO_3 反应。



C.)



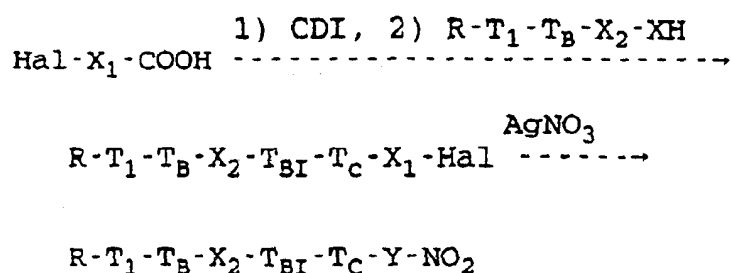
其中 $R_5 = \text{OH}$ 或 NHR_{1C} , R_{1C} 、 R_3 及其它符号的定义如上。

上述反应是现有技术中众所周知的。例如见专利申请 WO
20 94/12463、WO 95/09831 和 WO 95/30641。

当 X_1 是直链的 C_4 烷基时, 相应的酸 $\text{R-T}_1\text{-T}_3\text{-X}_2\text{-COOH}$ 与三苯膦在卤化剂 (如 CBr_4 或 N-溴丁二酰亚胺) 存在下于四氢呋喃中反应, 得到其中 $R_3 = \text{Br}$ 的化合物 (1A. 1c)。

2a. 2 当前一步骤 1a 结束时得到的化合物具有化学式 (1A. 2)
25 时, 相应的硝酰衍生物用以下方法得到: 先用如 1A. 1 中所述的活化羧

基的试剂处理式 $\text{Hal}-\text{X}_1-\text{COOH}$ 的卤代羧酸 (X_1 的定义如上), 然后用式 (IA. 2) 化合物处理, 得到卤素衍生物, 将它分离后溶在有机溶剂中 (参考 2a. 1), 然后用硝酸银处理。整个反应方案如下:



5

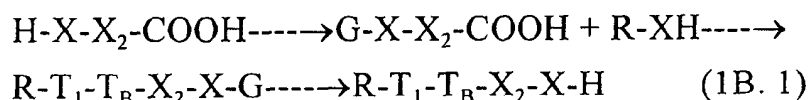
其中 T_1 、 T_B 、 X_2 、 T_{BI} 、 T_C 、 Y 的定义同上。

或者是, 可以使用卤化物 $\text{Hal}-\text{X}_1\text{-COCl}$, 其中 Hal 优选为溴, 令其与式 (IA. 2) 化合物反应。

1b. 当药物前体具有活性官能基 HX (其中 X 定义如上) 而非羧基时, 在 B 的前体化合物上存在的两个官能基可以是以下基团:

1b. 1 一个与药物前体的 HX 官能基反应的羧基和一个 HX 基, B 的前体化合物的后一活性基团与药物前体的官能基可以相同或不同。B 的前体化合物的化学式为 $\text{H}-\text{X}-\text{X}_2-\text{COOH}$ 型, 其中 X 和 X_2 的定义同上。如上所述, B 的前体化合物的 $\text{H}-\text{X}$ -官能基按照已知的现有技术方法被保护, 而羧基则按照以下方案进行反应:

15



20 在反应结束时, 将 B 的前体化合物的 HX 官能基复原。

1b. 2 当 B 的前体化合物含有两个羧基时, 将它用等摩尔量的活化该羧基的试剂在前面 1a. 1 中所述条件下处理, 然后与药物前体分子的活性 HX 官能基反应。两种化合物中可能存在的其它 HX 型活性官能基必须如上所述地加以保护。最后得到化学式为 $\text{R}-\text{T}_1-\text{T}_B-\text{X}_2-\text{COOH}$ 的化合物 (1B. 2)。

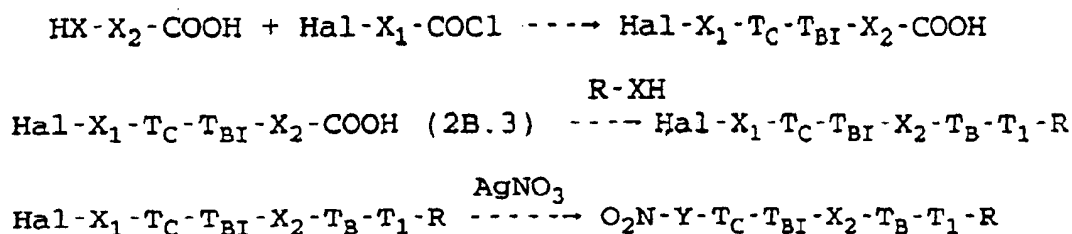
25

2b. 硝酰衍生物合成

2b. 1 为了由 1b. 1 中所述的合成终点得到的式 $R-T_1-T_B-X_2-X-H$ (1B. 1) 化合物出发得到最终的硝酰衍生物, 将 (1B. 1) 化合物与已知前面 1a. 1 中所述处理过的式 $Hal-X_1-COOH$ 的卤代酸反应, 或与相应的卤代酸酰氯反应。形成的化合物溶在有机溶剂中 (例如乙腈或四氢呋喃中) 并与硝酸银反应。

2b. 2 为了由 1b. 2 所述的合成终点得到的式 $R-T_1-T_B-X_2-COOH$ 化合物 (1B. 2) 出发得到最终的硝酰衍生物, 将该酸转化成相应的钠盐, 与先前在 2a. 1 的反应 A. 方案中定义的化合物 $R_4-X_1-R_3$ 反应, 按照其中叙述的同样步骤得到最终的硝酰衍生物。或者是, 当 X_1 是直链 C_4 烷基时, 使酸 (1B. 2) 与三苯膦在卤化剂 (如 CBr_4 或 N -溴丁二酰亚胺) 存在下于四氢呋喃中反应, 形成的化合物溶于有机溶剂如乙腈、四氢呋喃中与硝酸银反应。

2b. 3 作为 1b. 1 和 2b. 1 合成方法的替代方法, 可以在第一步中使 B 的前体化合物 $HX-X_2-COOH$ 的 HX 官能基与式 $Hal-X_1-COCl$ 的卤代酸的酰基氯反应, 其中 Hal 优选是 Br , 随后使由此得到的化合物的羧酸官能基与药物前体 $R-HX$ 反应。在最后的第三步, 按照 2b. 1 中所述的方法用 $-ONO_2$ 取代 $-Hal$ 基团。反应方案如下:



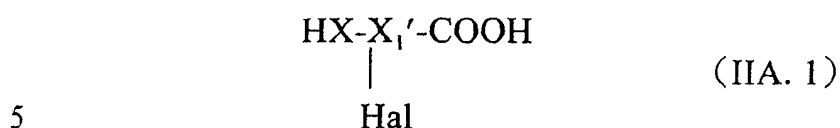
其中 T_C 、 T_{Br} 、 T_B 、 T_1 、 X_2 、 X_1 、 Y 的定义同上。

在以上方案中, 硝化反应也可以在式 (2B. 3) 的酸类化合物上进行。

B) 式 (II) 化合物合成

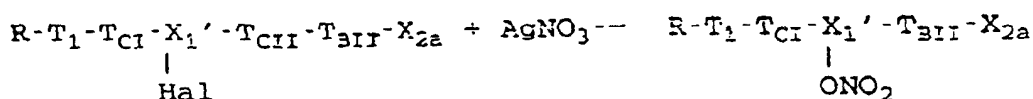
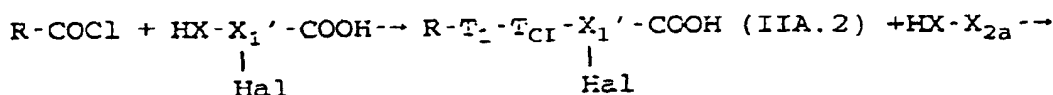
1a. 当药物前体的化学式为 $R-COOH$, 且 B_1 的前体化合物只含一个化学式为 XH (X 同以上定义) 的反应活性基团时, 先将 $R-COOH$ 转化成相应的酰基卤化物, 或者用 1a. 1 中所述的活化该羧基的试剂处理, 然后与卤代酸化合物的 HX 官能基反应, 该官能基与 B_1 的前体化

合物中存在的官能基相同或不同，该卤代酸具有以下化学式：

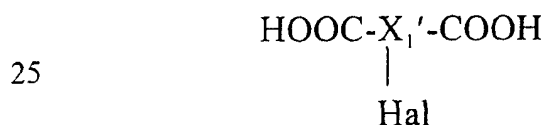


其中 X_1' 是如上定义的不含氧原子的 Y' ， $-\text{NO}_2$ 基团通过它连结， X 和 Hal 的定义同上。

化合物 (IIA. 1) 可以通过现有技术的已知方法得到。例如当 $X=\text{NH}$ 时，它可以由相应的羟基氨基酸，用相应的叔丁氧羰基衍生物将氨基保护并按照在 2a. 1 中对化合物 (1A. 1b) 的卤化所述方法将羟基官能基转化成卤基来得到。通过与药物前体分子反应形成的该化合物的自由羧基，按照前面在 1a. 1 中对于 $\text{R}-\text{COOH}$ 酸和 B_1 的前体化合物之间的反应示例说明的方法，与 B_1 的前体化合物的分子中存在的官能基反应。在最后步骤，通过向该化合物的有机溶液中加入 AgNO_3 ，用 ONO_2 基团取代基团 X_1' 上存在的卤原子 (Hal)。由酰基卤 RCOCl 开始的反应方案示例说明如下：



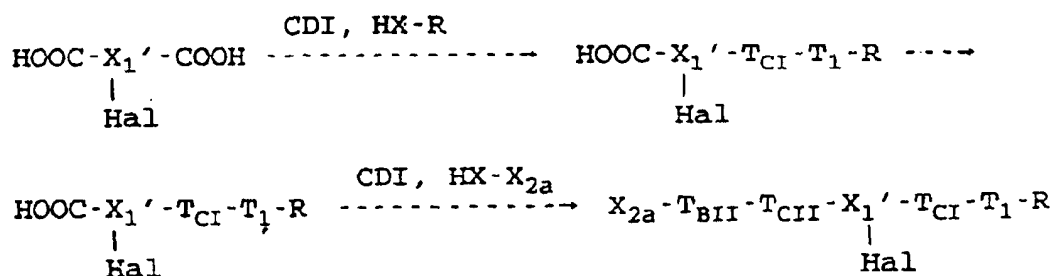
1b. 如果药物前体和 B_1 的前体化合物都含一个通式 XH 的反应活性基团，两种分子中的这两个基团可以相同或不同，其中 X 的定义同上，此时合成反应由下式的卤代酸化合物出发



X_1' 的定义同上，所述化合物按照在 2a. 1 中对化合物 (1A. 1b) 的卤化

所述由相应的羟基二酸制备。将卤代二酸化合物用等摩尔量的活化该羧基的试剂在前面 1a.1 中所述条件下处理，然后与药物前体分子的反应活性官能基反应。在随后的步骤中，象前面对第一羧基的作法一样，用活化剂处理第二羧基，并按照以下方案与 B_1 的前体化合物反应：

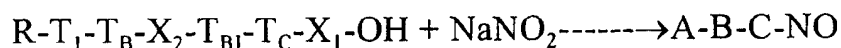
5



随后如上所述地用 ONO_2 基团取代卤原子。

3. 式 (I) 的亚硝基 ($s=1$) 衍生物的合成。

3a.1 其中 $R_3 = \text{OH}$ 的式 (1A.1b) 化合物与亚硝酸钠在由水和四氢呋喃的混合物形成的溶剂中于盐酸存在下进行反应。该反应在现有技术中已有广泛说明。其通用方案如下：



15 3a.2 如果 1a.2 的步骤 A 结束时得到的化合物具有化学式 (IA.2)，则相应的亚硝基衍生物可按照如下方法得到：首先将式 $\text{HO-X}_1\text{-COOH}$ 的羟基酸 (X_1 定义如上) 按照 1a.1 中所述用活化该羧基的试剂处理，然后使其与 1A.2 反应，形成的产物按 3a.1 中所述与亚硝酸钠反应。

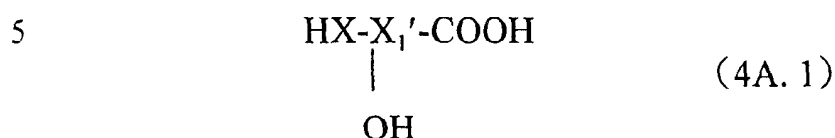
20 3b.1 为了由 1b.1 中所述合成结束时得到的式 $\text{R-T}_1\text{-T}_B\text{-X}_2\text{-XH}$ 化合物 (1B.1) 出发得到亚硝基衍生物，使化合物 (1B.1) 与羟基酸如 3a.2 中所述地进行反应。

3b.2 为了由 1b.2 中所述合成结束时得到的式 $\text{R-T}_1\text{-T}_B\text{-X}_2\text{-COOH}$ 化合物 (1B.2) 得到亚硝基衍生物，如上所述地将该酸转化成钠盐并与化合物 $\text{Hal-X}_1\text{-OH}$ 反应，得到的醇按 3a.1 中所述进行处理。

25 4) 式 (II) 的亚硝基衍生物的合成

4a.1 当药物的化学式为 R-COOH ，且 B_1 的前体化合物只含一个式 XH 的活性官能基 (X 定义如上) 时，将 R-COOH 首先如 1a.1 中

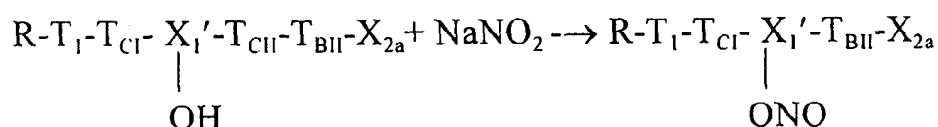
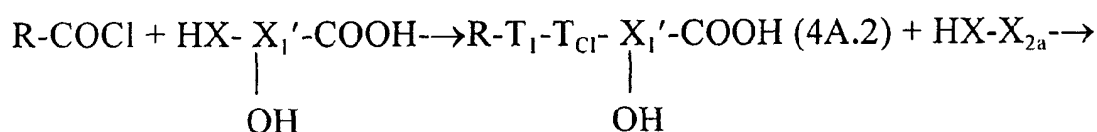
所述转化成相应的酰基卤或者用活化该羧基的试剂处理, 然后与羧基
 酸化合物的 HX 官能基反应, 该官能基与 B₁ 的前体化合物上存在的可
 以相同或不同, 该羧基酸具有以下化学式:



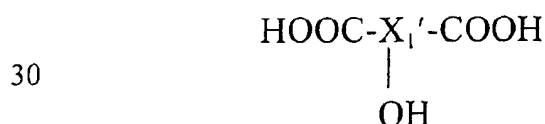
其中 X₁' 是如上定义的没有氧原子的 Y', -NO 基团通过它连接, X 的
 定义同上。

通过与药物分子反应形成的化合物的游离羧基, 像前面在 1a. 1 中
 对于 R-COOH 酸和 B 的前体化合物之间的反应所说明的一样, 与 B₁
 前体化合物分子中存在的官能基反应。在最后步骤中, 如 3a. 1 中所述,
 将醇转化成亚硝基衍生物。

由酰基卤 RCOCl 出发示例说明的反应方案如下:

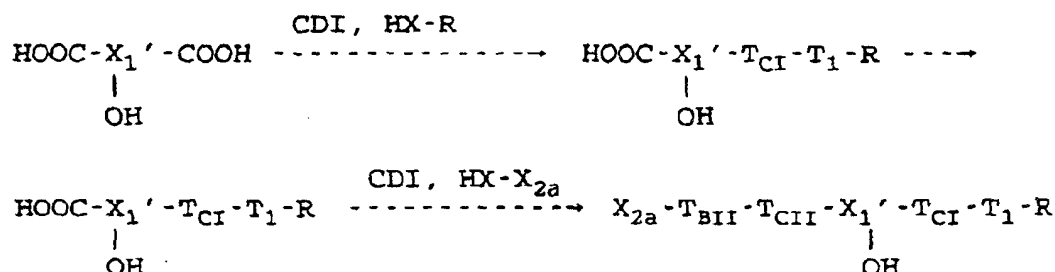


4b. 当药物和 B₁ 的前体化合物各含一个通式 XH 的反应活性基团
 时, 两个分子中的这两个基团可以相同或不同, 其中 X 的定义同上,
 此时合成反应由下式的羟基二酸化合物出发进行



X₁' 的定义同上。将该羟基二酸化合物在前面 1a. 1 中所述的条件下用等
 摩尔量的活化该羧基的试剂处理, 然后与药物分子的活性官能基反应。

在随后的步骤中，将第二个羧酸官能基象前面对第一羧基的作法一样，用活化试剂处理，并按照以下方案与 B₁ 的前体化合物反应



5 得到的化合物如 3a.1 中所述进行反应。

本发明的目标化合物按照本领域众所周知的方法，与常用的赋形剂一起，配制成用于非肠道、口服和局部使用的相应的药物组合物；例如参见“Remington 药物科学”（Remington's Pharmaceutical Sciences）第 15a 版。

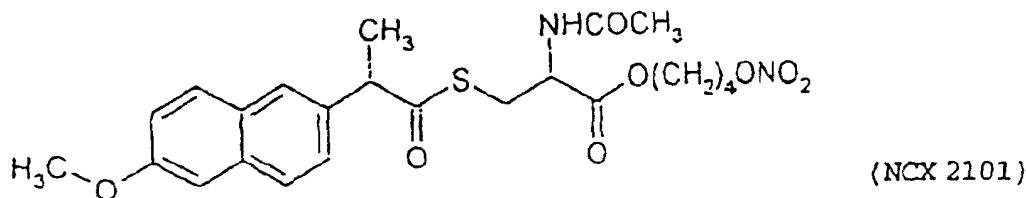
10 与使用相应的前体药物的组合物相比，这些组合物中活性组分按摩尔计算的用量相同或较小。

每日可施用量与前体药物相同或较低。日剂量可以在本领域的出版物如“医师常备参考书”（Physician's Desk reference）中查到。

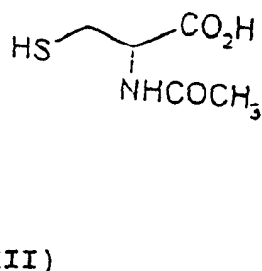
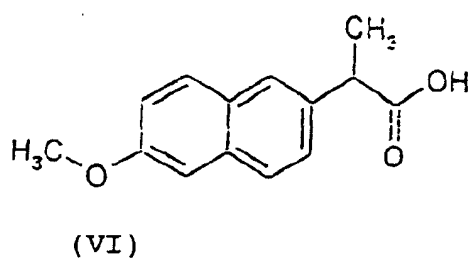
以下实施例是用来说明本发明，而不是对本发明的限制。

15 实施例 1

(S, S) - N - 乙酰基 - S - (6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酰) 半胱氨酸 4 - (硝酰) 丁酯 (NCX 2101) 的合成



20 前体是萘普生（式 VI），B 的前体是 N - 乙酰半胱氨酸（式 CVIII）



a) (S, S) - N - 乙酰基 - S - (6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酰) 半胱氨酸的合成

- 5 向 6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酸 (10g, 43.4mmol) 在氯仿 (100ml) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (6ml) 中的溶液里加入 1, 1' - 羰基二咪唑 (CDI) (7.04g, 43.4mmol)。15 分钟后, 将得到的溶液用 (S) - N - 乙酰半胱氨酸 (7.08g, 43.4mmol) 处理, 在室温下放置 12 小时。反应混合物用 5% HCl 洗, 然后用水洗, 最后用盐水洗。有机相用硫酸
- 10 钠去水, 然后减压蒸发。得到的残余物在硅胶上色谱分离纯化, 用乙酸乙酯洗脱。得到 11.66g 白色固体状预期产物, 熔点 $122^{\circ} - 126^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.71-7.65 (3H, m), 7.34 (1H, dd), 7.16-7.09 (2H, m), 6.36 (1H, d), 4.67 (1H, m), 4.00 (1H, q), 3.90 (3H, s) 3.32 (2H, t), 1.84 (3H, s), 1.59 (3H, d)。

b) (S, S) - N - 乙酰基 - S - (6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酰) 半胱氨酸 4 - (溴丁基) 酯的合成

- 15 向 (S, S) - N - 乙酰基 - S - (6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酰) 半胱氨酸 (11.3g, 30.1mmol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液中加入三苯膦 (23.7g, 90.3mmol) 和四溴化碳 (28.85g, 90.3mmol)。室温下搅拌该反应混合物 24 小时。减压除去溶剂。得到的粗产物在硅胶上色谱法纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 (7 : 3) 洗脱, 得到 4 克白色固体状的酯, 熔点 $67^{\circ} - 71^{\circ}\text{C}$ 。

c) (S, S) - N - 乙酰基 - S - (6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酰)

酰) 半胱氨酸 4-(硝酰) 丁酯的合成

向前一步骤结束时得到的酯 (1 g, 1.96mmol) 在乙腈 (20ml) 中的溶液加入硝酸银 (0.66g, 3.92mmol)。将反应混合物避光回流加热 7 小时。滤出形成的盐, 减压蒸发溶液。得到的残余物在硅胶上用色谱法纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 (7 : 3) 洗脱。得到 0.47g 白色固体状的 (S, S) - N - 乙酰基 - S - (6 - 甲氧基 - α - 甲基 - 2 - 萘乙酰) 半胱氨酸 4 - (硝酰) 丁酯, 熔点 56 - 59 $^{\circ}$ C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.80-7.68 (3H, m), 7.37 (1H, d), 7.20-7.13 (2H, m), 6.12 (1H, d) 4.40 (2H, dd), 4.26 (1H, m), 4.15-3.87 (3H, m), 3.92 (3H, s), 3.33 (2H, d), 1.86 (3H, d), 1.74-1.67 (4H, m), 1.61 (3H, d).

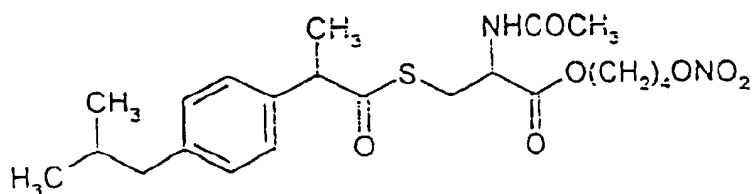
10 元素分析：

理论值 C: 56.08% H: 5.73% N: 5.71% S: 6.51%

实验值 C: 55.99% H: 5.68% N: 5.60% S: 6.35%

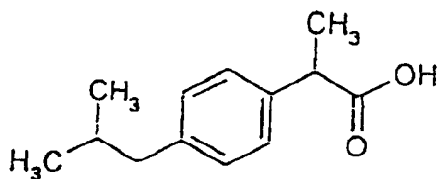
实施例 2

(S) - N - 乙酰基 - S - { α - 甲基 [4 - (2 - 甲基丙基) 苯] 乙酰} 半胱氨酸 4 - (硝酰) 丁酯 (NCX 2111) 的合成

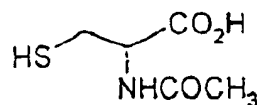


(NCX 2111)

前体是布洛芬(式 VII), B 的前体是 N-乙酰半胱氨酸(式 CVIII)



(VII)



(CVIII)

a) (S) - N - 乙酰基 - S - { α - 甲基 [4 - (2 - 甲基丙基) 苯] 乙酰} 半胱氨酸的合成

- 5 向 α - 甲基 [4 - (2 - 甲基丙基) 苯] 乙酸 (10g, 48.48mmol) 在氯仿 (100ml) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (6ml) 中的溶液里加入 1, 1' - 羰基二咪唑 (7.86g, 48.48mmol)。一小时后, 得到的溶液用 (S) - N - 乙酰半胱氨酸 (7.91g, 48.47mmol) 处理并在室温下放置 24 小时。反应混合物依次用 5% HCl、水和盐水洗。有机相用硫酸钠去水, 然后
- 10 减压蒸发。得到的残余物用色谱法在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯洗脱。得到 13.3g 油状的预期产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 10.17 (1H, s) 7.13 (2H, d) 6.54 (1H, d), 4.76 (1H, m), 3.93 (1H, q), 3.42-3.30 (2H, m), 2.49 (2H, d), 1.85-1.83 (4H, m), 1.55 (3H, d), 0.93 (6H, d).

- b) (S) - N - 乙酰基 - S - { α - 甲基 [4 - (2 - 甲基丙基) 苯] 乙酰} 半胱氨酸 4 - (溴丁基) 酯的合成
- 15

向 (S) - N - 乙酰基 - S - { α - 甲基 [4 - (2 - 甲基丙基) 苯] 乙酰} 半胱氨酸 (12.8g, 36.4mmol) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液中加入三苯膦 (28.65g, 109.23mmol) 和四溴化碳 (36.23g, 109.23mmol)。反应混合物在室温下搅拌 48 小时。减压蒸发除去溶剂。粗产物在硅胶上用色谱法纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱。得到 5.79g 油状的酯。

20

c) (S) - N - 乙酰基 - S - { α - 甲基 [4 - (2 - 甲基丙基) 苯]

乙酰}半胱氨酸 4- (硝酰) 丁酯的合成

向前一步骤结束时得到的酯 (5.5g, 11.3mmol) 的乙腈 (100ml) 溶液中加入硝酸银 (2.69g, 15.8mmol)。将反应混合物避光加热回流 24 小时。过滤除去形成的盐, 将溶液减压蒸发。得到的残余物在硅胶上用色谱法纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 (7 : 3) 洗脱。得到 1.18g (S) - N-乙酰基-S- $\{\alpha$ -甲基 [4- (2-甲基丙基) 苯] 乙酰}半胱氨酸 4- (硝酰) 丁酯, 为油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.27-7.09 (4H, m), 6.19 (1H, d), 4.75 (1H, m), 4.47 (2H, t), 4.15-4.02 (2H, m), 3.86 (1H, q), 3.31 (2H, d), 2.44 (2H, d), 1.89 (3H, d), 1.86-1.76 (5H, m), 1.51 (3H, d), 0.89 (6H, d).

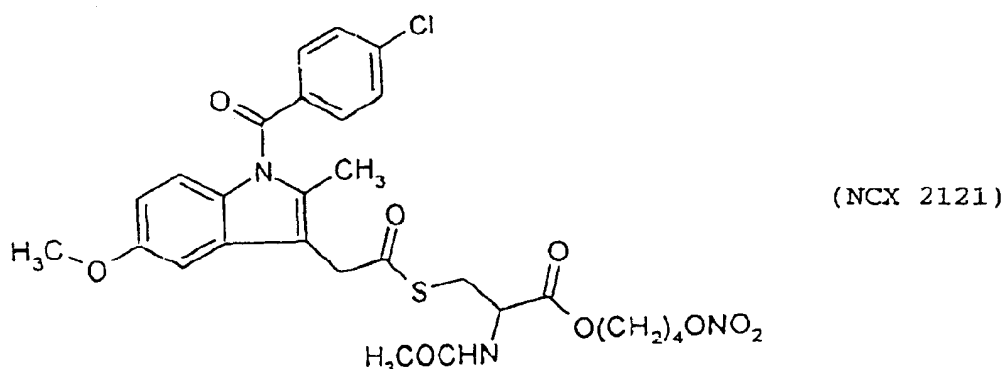
10 元素分析:

理论值 C: 56.39% H: 6.88% N: 6.00% S: 6.84%

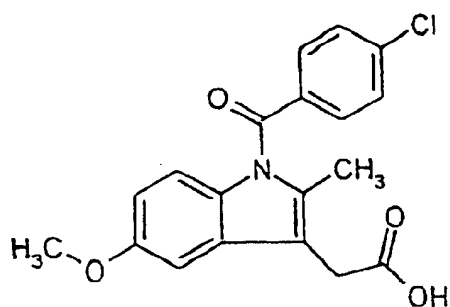
实验值 C: 56.22% H: 6.79% N: 5.88% S: 6.92%

实施例 3

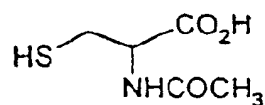
(S) - N-乙酰基-S- [1- (4-氯苯甲酰) -5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-乙酰基] 半胱氨酸 4- (硝酰) 丁酯 (NCX 2121) 的合成



前体为消炎痛 (式 VIII), B 的前体为 N-乙酰半胱氨酸 (式 CVIII)



(VIII)



(CVIII)

a) (S) - N - 乙酰基 - S - [1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 乙酰] 半胱氨酸

- 5 向 1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 乙酸 (10g, 28.00mmol) 在氯仿 (100ml) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (2ml) 中的溶液里加入 1, 1' - 羰基二咪唑 (4.53g, 28.00mmol)。一小时后, 将得到的溶液用 (S) - N - 乙酰半胱氨酸 (4.56g, 28.00mmol) 处理, 在室温下放置 24 小时。反应混合物依次用 5% HCl、水和盐水洗。有
- 10 机相用硫酸钠去水, 然后减压蒸发。得到的残余物在硅胶上色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱。得到 7.79g 黄色固体状的预期产物, 熔点 129℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 12.90 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.69-7.64 (4H, m), 7.06 (1H, d), 6.96 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 4.33 (1H, m), 4.02 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.33-2.96 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.78 (3H, s).

- b) (S) - N - 乙酰基 - S - [1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 乙酰基] 半胱氨酸 4 - (溴丁基) 酯的合成
- 15 成

- 向 (S) - N - 乙酰基 - S - [1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 - 1H - 吲哚 - 3 - 乙酰] 半胱氨酸 (3.09g, 6.14mmol) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 (50ml) 溶液中加入乙醇钠 (0.42g, 6.14mmol), 30
- 20 分后加入溶在 25ml N, N - 二甲基甲酰胺中的 1, 4 - 二溴丁烷 (2.18ml,

18.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时, 然后用乙醚稀释, 用水洗。有机相经硫酸钠去水后, 减压蒸发溶剂。得到的粗产物用色谱法在硅胶上纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱。得到 1.7g 黄色固体状的酯, 熔点 130°-134℃。

- 5 c) (S) - N - 乙酰基 - S - [1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 乙酰] 半胱氨酸 4 - (硝酰) 丁酯的合成

向前一步骤结束时得到的酯 (1.6g, 2.5mmol) 的乙腈 (30ml) 溶液中加入硝酸银 (0.6g, 3.51mmol)。将反应混合物避光下加热回流 8 小时。过滤除去形成的盐, 溶液减压蒸发。得到的残余物在硅胶上色谱分离纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 (4 : 6) 洗脱。得到 1.2g (S) - N - 乙酰基 - S - [1 - (4 - 氯苯甲酰) - 5 - 甲氧基 - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 乙酰] 半胱氨酸 4 - (硝酰) 丁酯, 为油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.66 (2H, d), 7.48 (2H, d), 6.90 (2H, m), 6.68 (1H, m), 6.14 (1H, d), 4.77 (1H, m), 4.43 (2H, t), 4.08 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.34 (2H, d), 2.38 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.78-1.70 (4H, m)。

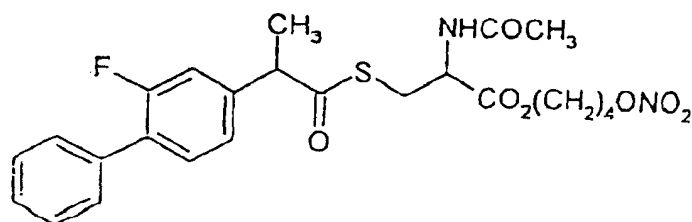
- 15 元素分析:

理论值 C: 54.24% H: 4.88% N: 6.80% S: 5.17% Cl: 5.72%

实验值 C: 54.32% H: 4.93% N: 6.91% S: 5.13% Cl: 5.84%

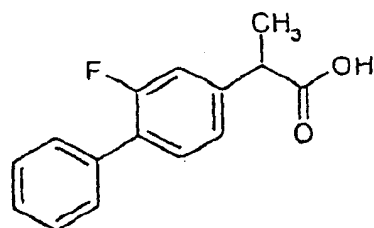
实施例 4

- 20 (S) - N - 乙酰基 - [2 - 氟 - α - 甲基 - (1, 1' - 联苯基) - 4 - 乙酰] 半胱氨酸 4 - (硝酰) 丁酯 (NCX 2131) 的合成

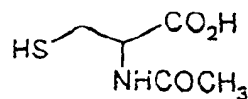


(NCX2131)

前体为氟比洛芬(式 IX), B 的前体是 N-乙酰半胱氨酸(式 CVIII)



(IX)



(CVIII)

化合物 NCX 2131 按照实施例 1 中所述方法合成。该物质为油状物。产率 26%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.41-7.38 (6H, m), 7.10 (2H, m), 6.22 (1H, d), 4.78 (1H, m), 4.46 (2H, t), 4.13 (2H, t), 3.92 (1H, q), 3.36 (2H, d), 1.93 (3H, d), 1.76 (4H, d), 1.55 (3H, d).

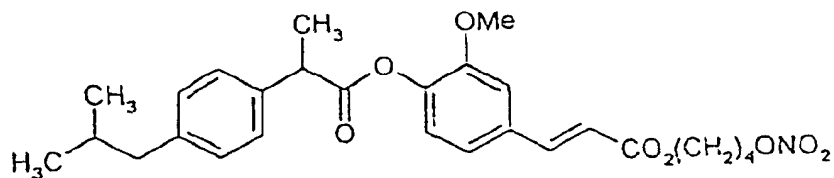
元素分析:

理论值 C: 56.91% H: 5.37% N: 5.55% S: 6.33% F: 3.75%

10 实验值 C: 56.99% H: 5.41% N: 5.66% S: 6.41% F: 3.83%

实施例 5

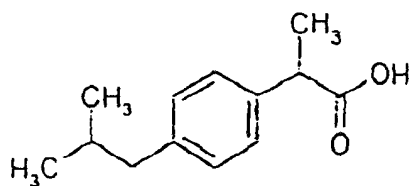
反-3-[4-[α -甲基-(4-(2-甲基丙基)苯)乙酰氧基]-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酰基 4-(硝酰)丁酯 (NCX 2210) 的合成



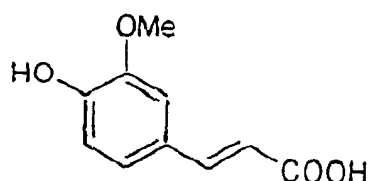
(NCX 2210)

15

前体为布洛芬(式 VII), B 的前体为阿魏酸(式 DII):



(VII)



(DII)

a) 反-3-[4-[α -甲基-[4-(2-甲基丙基)苯]乙酰氧基]-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酸的合成

- 5 向 α -甲基-[4-(2-甲基丙基)苯]乙酸 (5.03g, 24.4mmol) 在四氢呋喃 (100ml) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液里加入 1, 1-羰基二咪唑 (4.25g, 24.8mmol)。一小时后将得到的溶液用阿魏酸 (4.90g, 25mmol) 处理, 加入乙醇钠 (89mg), 在室温下搅拌 12 小时。反应混合物依次用 5% HCl、水和盐水洗。有机相用硫酸钠去水,
- 10 减压蒸发。

得到的残余物在硅胶上用色谱法纯化, 用乙酸乙酯/正己烷 (7:3) 洗脱。得到 5.1g 白色固体状的反-3-[4-[α -甲基-[4-(2-甲基丙基)苯]乙酰]-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酸, 熔点 131°-137 °C。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.72 (1H, d), 7.32 (2H, dd), 7.26 (1H, m), 7.16-7.07 (4H, m), 6.98 (1H, d), 6.37 (1H, d), 3.99 (1H, q), 3.73 (3H, s), 2.47 (2H, d), 1.88 (1H, m), 1.63 (3H, d), 0.92 (6H, d).

b) 反-3-[4-[α -甲基-[4-(2-甲基丙基)苯]乙酰氧基]-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酰基 4-溴丁基酯的合成

- 在搅拌下向反-3-[4-[α -甲基-[4-(2-甲基丙基)苯]乙酰氧基]-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酸 (5.33g, 14mmol) 的 N, N-
- 20

-二甲基甲酰胺 (130ml) 溶液中加入乙醇钠 (1.2g, 16mmol)。一小時后向得到的混合物中加入 1, 4-二溴丁烷 (10g, 46mmol)，在室温下反应 12 小时。反应混合物依次用 5% HCl、水和盐水洗。有机相用硫酸钠去水，减压蒸发。得到的残余物在硅胶上用色谱法纯化，用正己烷/乙酸乙酯 (8 : 2) 洗脱。得到 4.46g 反-3-〔4-羟基-〔 α -甲基-〔4-(2-甲基丙基) 苯〕乙酰基〕-3-甲氧基苯基〕-2-丙烯酰 4-溴丁基酯。

c) 反-3-〔4-〔 α -甲基-〔4-(2-甲基丙基) 苯〕乙酰氧基〕-3-甲氧基苯基〕-2-丙烯酰基 4-(硝酰) 丁基酯的合成

向反-3-〔4-〔 α -甲基-〔4-(2-甲基丙基) 苯〕乙酰氧基〕-3-甲氧基苯基〕-2-丙烯酰 4-溴丁基酯 (4g, 7.72mmol) 的乙腈 (70ml) 溶液中加入硝酸银 (2.58g, 15mmol)。将反应混合物避光加热回流 2 小时。加热结束后过滤除去形成的盐，减压蒸发溶液。回收的残余物在硅胶上用色谱法纯化，用正己烷/乙酸乙酯 (8 : 2) 洗脱。得到 2.4g 油状的反-3-〔4-〔 α -甲基-〔4-(2-甲基丙基) 苯〕乙酰氧基〕-3-甲氧基苯基〕-2-丙烯酰 4-(硝酰) 丁酯。

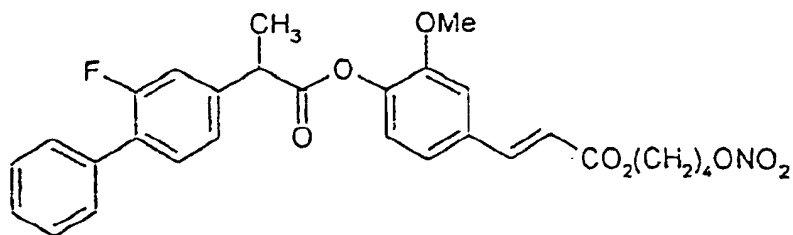
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.62 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.16-7.05 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.35 (1H, d), 4.51 (2H, t), 4.24 (2H, t), 3.99 (1H, q), 3.74 (3H, s), 2.48 (2H, d), 1.89-1.83 (5H, m), 1.62 (3H, d), 0.92 (6H, d).

元素分析:

理论值 C: 64.91% H: 6.66% N: 2.82%
实验值 C: 64.83% H: 6.52% N: 2.69%

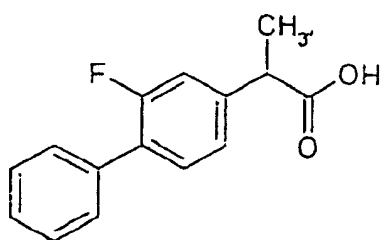
实施例 6

反-3-〔4-〔2-氟- α -甲基-(1, 1'-联苯基)-4-乙酰氧基〕-3-甲氧基苯基〕-2-丙烯酰 4-(硝酰) 丁酯 (NCX 2216) 的合成

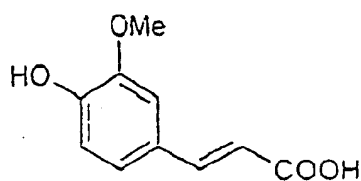


(NCX2216)

前体为氟比洛芬（式 IX），B 的前体是阿魏酸（式 DII）



(IX)



(DII)

5

化合物 NCX 2216 按照实施例 5 中所述的方法合成。总产率为 32 %。该物质为无定形固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.40-7.25 (9H, m), 7.07-7.01 (2H, d), 6.98 (1H, m), 6.38 (1H, d), 4.44 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.04 (1H, q), 3.73 (3H, s), 1.72 (4H, m), 1.65 (3H, d).

10 元素分析:

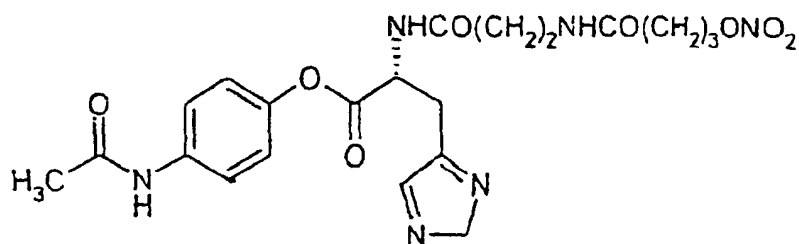
理论值 C: 64.79 % H: 5.25 % N: 2.62 % F: 3.53 %

实验值 C: 64.85 % H: 5.31 % N: 2.74 % F: 3.48 %

实施例 7

N-(4-硝酰丁酰)- β -丙氨酰(L)组氨酸 4-乙酰胺基苯酯 (NCX

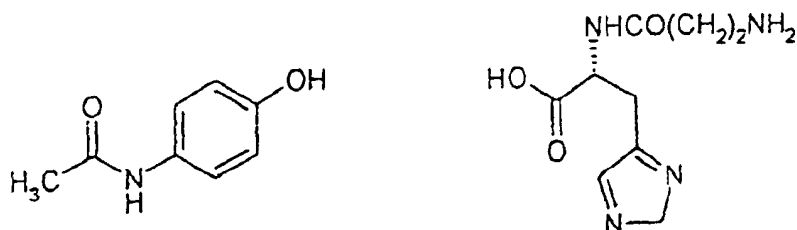
15 2160) 的制备



(NCX 2160)

其中前体是扑热息痛，化学式为 (X)，B 的前体为 (L) - 肌肽 (NCX 2053)，化学式 (CI)：

5



(X)

(CI)

a) N - (4 - 溴丁酰) - β - 丙氨酰 (L) - 组氨酸

向肌肽 (5g, 22.1mmol) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 (80ml) 溶液中加入三乙胺 (4.62ml, 33.1mmol) 和 4 - 溴丁酰氯 (4 - 溴丁酸的氯化物, 83.85ml, 33.1mmol)。将该溶液在室温下搅拌 24 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 有机相用水洗。然后用硫酸钠将有机相脱水, 减压蒸发。得到的粗产物在硅胶上用色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到最终产物。

b) N - (4 - 溴丁酰) - β - 丙氨酰 (L) - 组氨酸 4 - 乙酰氨基苯酯的合成

在搅拌下向 N - (4 - 溴丁酰) - β - 丙氨酰 (L) - 组氨酸 (3g, 8mmol) 在氯仿 (50ml) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (4ml) 中的溶液里加入扑热息痛 (1.21g, 8mmol)、N, N - 二环己基碳二亚胺 (1.65g, 8mmol) 和二甲基氨基吡啶 (0.04g, 0.36mmol)。令混合物在室温下反应 6 小时, 最后过滤, 用氯仿稀释并用水洗。有机相用硫酸钠去水, 减压蒸

发。得到的粗产物在硅胶上色谱分离纯化，用乙酸乙酯/正己烷（7：3）洗脱，得到 N-（4-溴丁酰）-β-丙氨酰（L）-组氨酸 4-乙酰氨基苯酯。

5 c) N-（4-硝酰丁酰）-β-丙氨酰（L）-组氨酸 4-乙酰氨基苯酯的合成

在搅拌下向 N-（4-溴丁酰）-β-丙氨酰（L）-组氨酸 4-乙酰氨基苯酯（4g, 7.87mmol）的乙腈（70ml）溶液中加入硝酸银（1.87g, 11mmol）。反应混合物在避光下加热回流 5 小时。随后过滤除去形成的盐，减压蒸发溶液。得到的残余物在硅胶上用色谱法纯化，用正己烷/乙酸乙酯（3：7）洗脱。得到预期的产物，产率 17%。

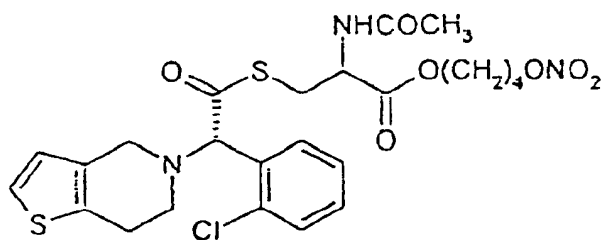
元素分析：

理论值 C：51.39% H：5.34% N：17.19%

实验值 C：51.28% H：5.28% N：17.06%

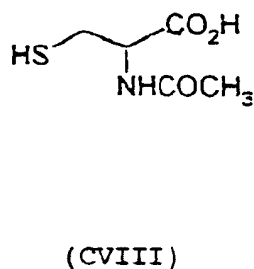
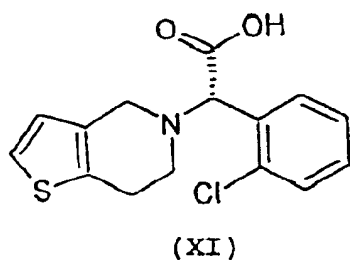
实施例 8

15 N-乙酰基-S-〔（S）-α-（2-氯苯基）-6,7-二氢噻吩并〔3,2-c〕吡啶-5(4H)乙酰基〕（S）-半胱氨酸 4-（硝酰）丁酯（NCX 2136）的制备



(NCX 2136)

20 其中前体是式（XI）的氯匹格雷，B 的前体是式（CVIII）的 N-乙酰半胱氨酸



此化合物按照实施例 1 中所述步骤合成。产率为 23%。

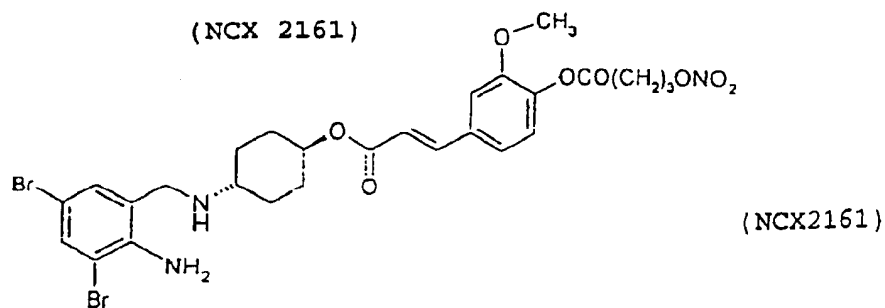
元素分析：

- 5 理论值 C: 50.55% H: 4.95% N: 7.40% S: 11.24% Cl: 6.22%
 实验值 C: 50.70% H: 4.99% N: 7.60% S: 11.20% Cl: 6.15%

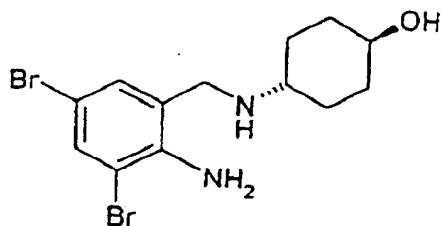
实施例 9

〔3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基)苯基〕-2-反-丙烯酰-4-
 〔(2-氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇酯 (NCX 2161) 的

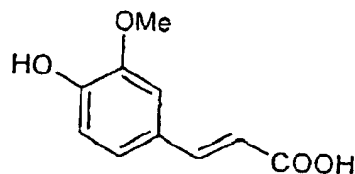
10 制备



其中前体为式 (XII) 的氨溴醇，B 的前体由式 (DII) 的阿魏酸代表：



(XII)



(DII)

a) 4-〔(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕反环己醇的合成

- 5 在搅拌下向 4-〔(2-氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇 (5g, 13.22mmol) 在二噁烷 (35ml) 和水 (50ml) 中的混合物里加入三乙胺 (3.31ml, 23.7mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (3.46g, 15.86mmol)。24 小时后将溶液减压浓缩, 加入 1% HCl 溶液直至中性 pH (pH = 7), 用乙酸乙酯萃取有机相。有机相用硫酸钠去水, 减压蒸发, 得到的 4-〔(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇不经进一步纯化直接使用。
- 10

b) (3-甲氧基-4-羟基苯基)-2-反-丙烯酰基-4-〔(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇酯

- 向冷却到 0℃ 的阿魏酸 (4g, 20.5mmol) 的四氢呋喃 (40ml) 溶液
- 15 中加入 1,1'-羰基二咪唑 (3.34g, 20.5mmol)。10 分钟后该溶液用 4-〔(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇 (9.8g, 20.5mmol) 处理, 在室温下反应 4 小时。将反应混合物减压浓缩, 用二氯甲烷处理, 用 1% HCl 洗后用水洗。有机相用硫酸钠去水, 然后减压蒸发。得到的残余物在硅胶上用色谱法纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 (1:
- 20 1) 洗脱, 得到 (3-甲氧基-4-羟基苯基)-2-反丙烯酰 4-〔(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇酯。

c) [(3-甲氧基-4-(4-溴丁酰氧基)苯基)-2-反丙烯酰基-4-〔(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇酯的合成

- 25 在搅拌下向 (3-甲氧基-4-羟基苯基)-2-反丙烯酰-4-〔(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基)甲基氨基〕环己醇酯 (4g,

6.11mmol) 的四氢呋喃 (80ml) 溶液中加入三乙胺 (0.85ml, 6.11mmol) 和 4-溴丁酰氯 (0.7ml, 6.11mmol)。在室温下反应 8 小时后减压蒸除溶剂。得到的粗产物用乙酸乙酯处理, 有机相用水洗。用硫酸钠将有机相去水并在真空下蒸发。残余物在硅胶上色谱法纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 (7:3) 洗脱。得到 [3-甲氧基-4-(4-溴丁酰氧基) 苯基] -2-反丙烯酰基 4-[(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基) 甲基氨基] 环己醇酯。

d) [3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基) 苯基] -2-反丙烯酰基 4-[(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基) 甲基氨基] 环己醇酯的合成

在搅拌下向 [3-甲氧基-4-(4-溴丁酰氧基) 苯基] -2-反-丙烯酰基-4-[(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基) 甲基氨基] 环己醇酯 (4g, 4.98mmol) 的乙腈 (70ml) 溶液中加入硝酸银 (0.87g, 4.98mmol)。在避光条件下加热回流 7 小时, 然后过滤除掉形成的盐。减压蒸发有机溶液。得到的残余物在硅胶上色谱法纯化, 用正己烷/乙酸乙酯 (7:3) 洗脱。得到 [3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基) 苯基] -2-反丙烯酰基 4-[(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基) 甲基氨基] 环己醇酯。

e) [3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基) 苯基] -2-反丙烯酰基 4-[(2-氨基-3,5-二溴苯基) 甲基氨基] 环己醇酯的合成

在搅拌下向 [3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基) 苯基] -2-反丙烯酰基 4-[(2-叔丁氧羰基氨基-3,5-二溴苯基) 甲基氨基] 环己醇酯 (2g, 2.54mmol) 在乙酸乙酯 (50ml) 中的 0℃ 溶液里加入 5N 的 HCl/乙酸乙酯溶液 (3.17ml)。将该溶液在 0℃ 下搅拌 4 小时, 滤出沉淀。得到的粗产物用乙酸乙酯处理, 加入 5% 碳酸氢钠溶液。摇动该混合物并用等量的水代替碳酸氢钠溶液。再摇动该混合物, 回收有机相, 用硫酸钠去水, 减压蒸发。得到 [3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基) 苯基] -2-反丙烯酰基 4-[(2-氨基-3,5-二溴苯基) 甲基氨基] 环己醇酯。产率 36%。

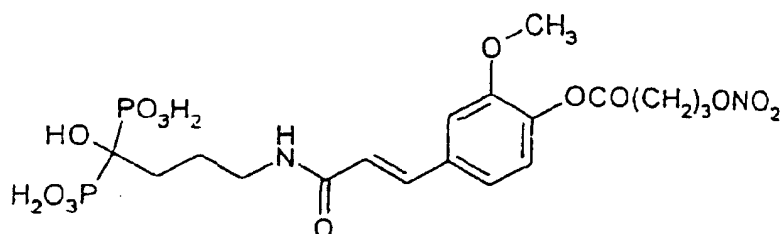
元素分析:

理论值 C: 47.30% H: 4.56% N: 6.15% Br: 23.31%

实验值 C: 47.26% H: 4.53% N: 6.00% Br: 23.42%

实施例 10

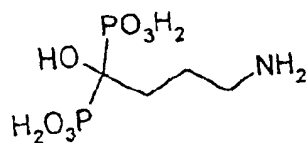
〔4-氨基〔〔3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基)苯基〕-2-反丙烯酰基〕-1-羟基亚丁基〕双膦酸 (NCX 2211) 的制备



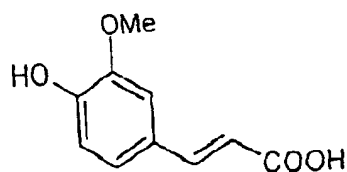
(NCX 2211)

5

其中前体是式 (XIII) 的阿仑特罗酸, B 的前体是阿魏酸 (式 DII) :



(XIII)



(DII)

10 a) 〔3-甲氧基-4-(4-溴丁酰氧基)苯基〕-2-反丁烯酸的合成

在搅拌下向阿魏酸 (1.2g, 6.11mmol) 的四氢呋喃 (80ml) 溶液中加入三乙胺 (0.85ml, 6.11mmol) 和 4-溴丁酰氯 (0.7ml, 6.11mmol)。在室温下反应 3 小时后减压蒸发。得到的粗产物用乙酸乙酯处理, 有机相用水洗。随后将有机相用硫酸钠去水并减压蒸发。得到的残余物在硅胶上用色谱法纯化, 用氯仿/甲醇 (8:2) 洗脱。最后分离出〔3-甲氧基-4-(4-溴丁酰氧基)苯基〕-2-反丁烯酸。

15 b) 〔3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基)苯基〕-2-反丙烯酸的合成

在搅拌下向〔3-甲氧基-4-(4-溴丁酰氧基)苯基〕-2-反丁烯酸 (1.5g, 4.5mmol) 的乙腈 (70ml) 溶液中加入硝酸银 (0.87g,

4.98mmol)。将混合物加热回流，并在搅拌下避光反应 3 小时。过滤除去形成的盐，减压蒸发有机相。得到的残余物在硅胶柱上色谱法纯化，用氯仿/甲醇 (8:2) 洗脱。回收到 [3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基)苯基]-2-反丙烯酸。

5 c) [4-氨基-[[3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基)苯基]-2-反丙烯酰基]-1-羟基亚丁基]双膦酸的合成

在搅拌下向 [3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基)苯基]-2-反丙烯酸 (2g, 6.4mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (30ml) 中的冷却到 0℃ 的溶液里加入 N, N'-二环己基碳二亚胺 (1.3g, 6.4mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (1.04g, 7.68mmol)。30 分钟后加入阿仑特罗酸 (1.6g, 6.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 7 小时。随后用 5% 盐酸酸化，有机相用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗，用硫酸钠去水，减压蒸发。粗产物在硅胶柱上色谱法纯化，用二氯甲烷/甲醇 (8:2) 洗脱，得到 [4-氨基-[[3-甲氧基-4-(4-硝酰丁酰氧基)苯基]-2-反丙烯酰基]-1-羟基亚丁基]双膦酸。产率：11%。

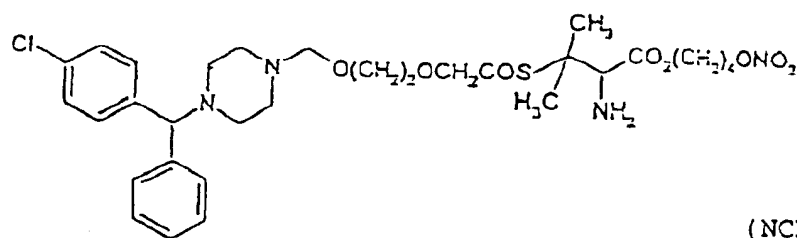
元素分析：

理论值 C: 19.71% H: 4.36% N: 5.07% P: 11.17%

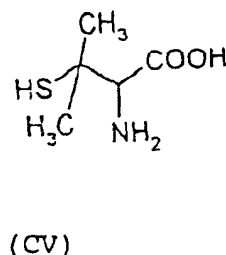
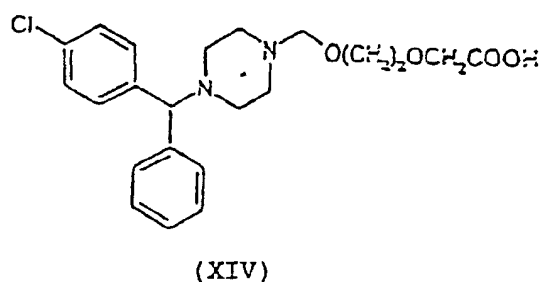
实验值 C: 19.56% H: 4.28% N: 5.04% P: 11.25%

实施例 11

20 S-[[2-[4-(4-氯苯基)苯基甲基]-1-哌嗪基]乙氧基]乙酰基]青霉胺 4-(硝酰)丁酯 (NCX 2060) 的制备



其中前体是式 (XIV) 的西替立嗪，B 的前体是青霉胺 (式 CV)：



a) S - { [2 - [4 - [(4 - 氯苯基) 苯甲基] - 1 - 哌嗪基] 乙氧基] 乙酰基] - N - 叔丁氧羰基青霉胺 - 4 - (硝酰) 丁酯的合成

5 此化合物按照实施例 1 中所述方法, 使用 N - 叔丁氧羰基青霉胺代替 N - 乙酰半胱氨酸制得。

b) S - [[2 - [4 - [(4 - 氯苯基) 苯甲基] - 1 - 哌嗪基] 乙氧基] 乙酰基] 青霉胺 - 4 - (硝酰) 丁酯的合成

10 此化合物由前一化合物按照实施例 9 步骤 e) 中所述步骤除去保护基 N - 叔丁氧羰基并在恢复胺官能基后得到。产率: 26%。

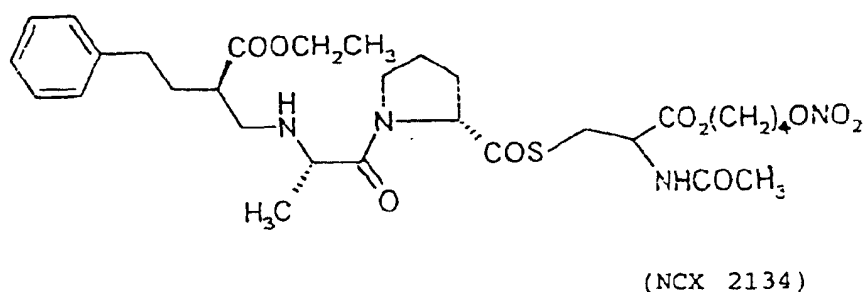
元素分析:

理论值 C: 55.78% H: 6.49% N: 8.43% S: 4.80% Cl: 5.31%

实验值 C: 55.61% H: 6.31% N: 8.29% S: 4.93% Cl: 5.43%

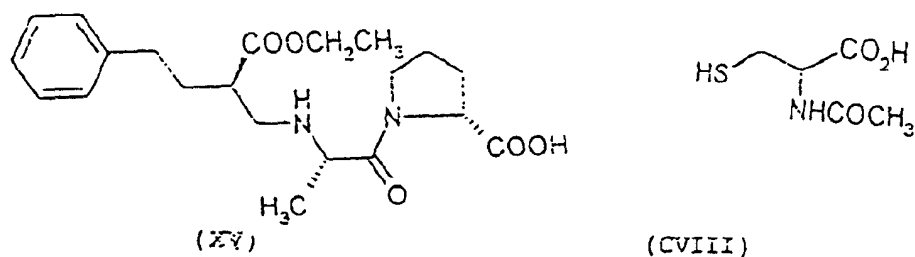
实施例 12

15 N - 乙酰基 - S [(S) - [N - [1 - (乙氧羰基) - 3 - 苯基丙基] - L - 丙氨酰] - L - 脯氨酸] 半胱氨酸 4 - (硝酰) 丁酯 (NCX 2124) 的制备



20 其中前体是式 (XV) 的依那普利, B 的前体是 N - 乙酰半胱氨酸 (式

CVIII) :



该化合物按照实施例 1 中所述步骤合成。产率：27%。

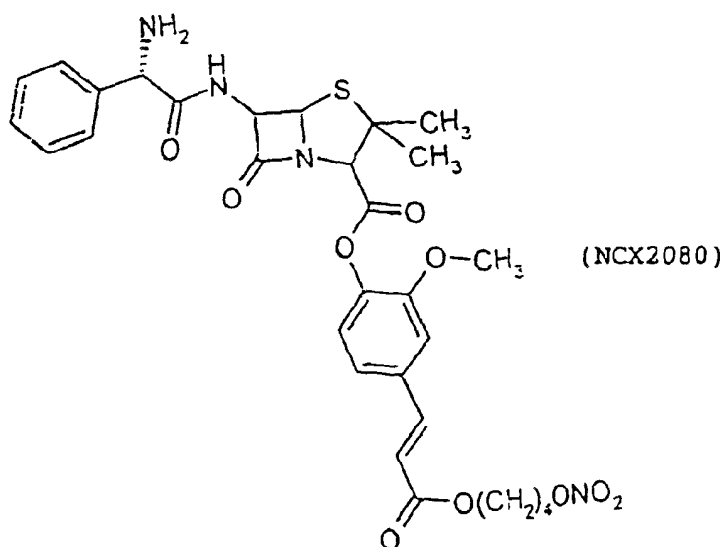
5 元素分析：

理论值 C：55.18% H：6.79% N：8.62% S：4.91%

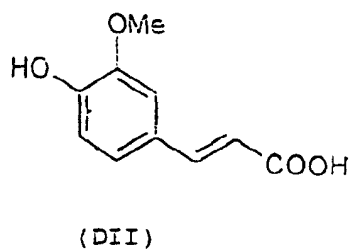
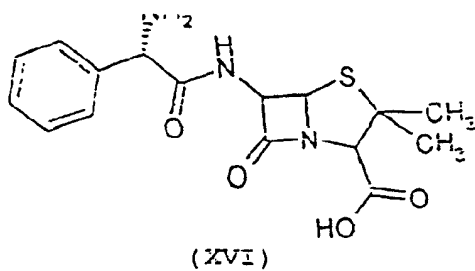
实验值 C：55.30% H：6.85% N：8.71% S：4.85%

实施例 13

3 - [4 - D - α - 氨基苄基青霉胺酰氧基] - 3 - 甲氧基苯基] - 2 - 反
10 丙烯酰 4 - (硝酰) 丁酯 (NCX 2080) 的制备



其中前体由氨苄西林 (式 XVI) 表示, B 的前体是阿魏酸 (式 DII) :



此化合物按照实施例 5 中所述方法合成。产率：11%。

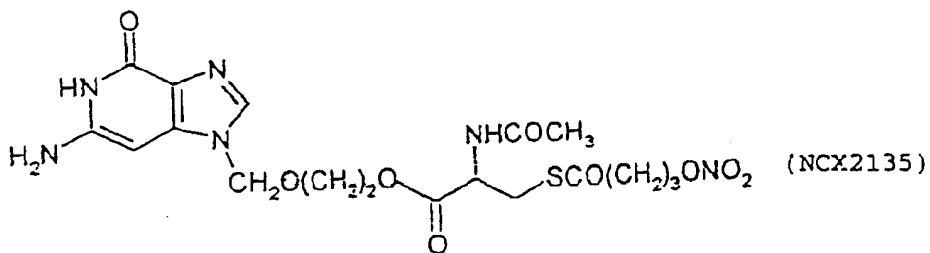
元素分析：

- 5 理论值 C：56.04% H：5.33% N：8.75% S：4.99%
 实验值 C：56.15% H：5.48% N：8.65% S：4.83%

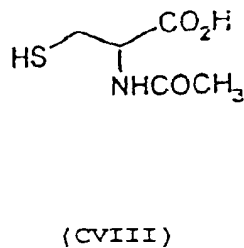
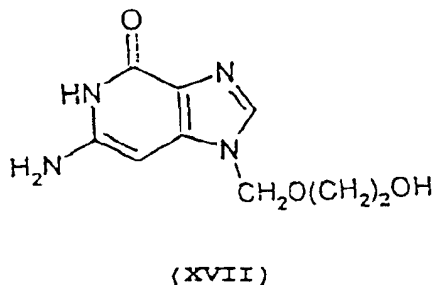
实施例 14

9-〔〔2-〔N-乙酰基-S-(4-硝酰丁酰基)半胱氨酰〕乙氧基〕甲基〕鸟嘌呤(NCX 2135)的制备

10



其中前体为式 (XVII) 的阿昔洛韦，B 的前体为 N-乙酰半胱氨酸 (式 CVIII)：



a) N-乙酰-S-(4-溴丁酰)半胱氨酸的合成

配制 4-溴丁酸 (5.1g, 30.6mmol) 和 1, 1'-羰基二咪唑 (5.61g, 34.6mmol) 在氯仿 (50ml) 中的溶液并在室温下搅拌 1 小时。向该反应混合物中加入 N-乙酰半胱氨酸 (5g, 30.6mmol) 在含乙醇钠 (50mg) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液。在搅拌下反应 24 小时后, 依次用 1% HCl 和盐水洗。有机相用硫酸钠去水并减压蒸发。得到的粗产物在硅胶柱上色谱法纯化, 用乙酸乙酯/氯仿 (7:3) 洗脱, 得到 N-乙酰-S-(4-溴丁酰)半胱氨酸。

b) N-乙酰-S-(4-硝酰丁酰)半胱氨酸的合成

向 N-乙酰-S-(4-溴丁酰)半胱氨酸 (3g, 9.6mmol) 的乙腈 (70ml) 溶液中加入硝酸银 (1.7g, 10mmol)。将反应混合物在避光条件下加热搅拌回流 2 小时。过滤除去形成的盐, 将溶液减压蒸发。得到的残余物在硅胶柱上用色谱法纯化, 用乙酸乙酯/氯仿 (7:3) 洗脱, 最后得到 N-乙酰-S-(4-硝酰丁酰)半胱氨酸。

c) 9-[[2-[N-乙酰基-S-(4-硝酰丁酰)半胱氨酰]乙氧基]甲基]鸟嘌呤的合成

制备 N-乙酰-S-(4-硝酰丁酰)半胱氨酸 (2.8g, 9.6mmol) 和 1, 1'-羰基二咪唑 (1.55g, 9.6mmol) 在四氢呋喃 (50ml) 中的溶液, 在室温下搅拌 1 小时。反应混合物用阿昔洛韦 (2.16g, 9.6mmol) 处理。在室温下反应 6 小时后, 减压蒸发溶液, 得到的残余物用乙酸乙酯处理, 用盐水洗。有机相用硫酸钠去水, 然后真空干燥。得到的残余物在硅胶柱上色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱。得到 9-[[2-[N-乙酰-S-(4-硝酰丁酰基)半胱氨酰]乙氧基]甲基]鸟嘌呤。产率: 9%。

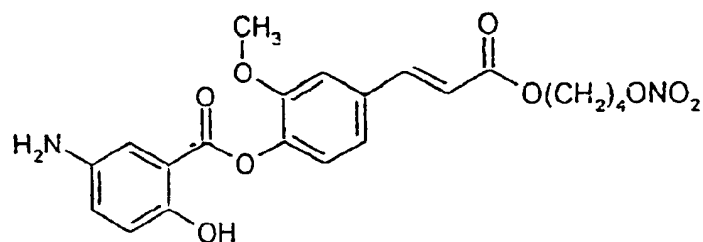
元素分析:

理论值 C: 35.25% H: 3.95% N: 13.76% S: 47.05%

实验值 C: 35.38% H: 3.99% N: 13.84% S: 47.20%

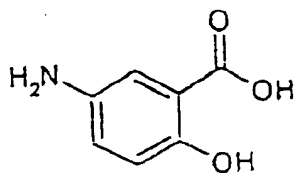
实施例 15

反-3-[4-(5-氨基-2-羟基苯甲酰)-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酰 4-(硝酰)丁酯 (NCX 2212) 的制备

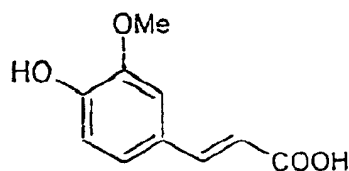


(NCX2212)

其中前体是式 (XVIII) 的 5-氨基水杨酸, B 的前体是阿魏酸 (式 DII) :



(XVIII)



(DII)

5

a) 反-3-[4-(5-叔丁氧羰基氨基-2-羟基苯甲酰)-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酸 4-(硝酰)丁酯的合成

此化合物按照实施例 5 中所述步骤合成, 先如实施例 9 步骤 a) 中所述, 将 5-氨基水杨酸中的伯氨基保护。

10 b) 反-3-[4-(5-氨基-2-羟基苯甲酰)-3-甲氧基苯基]-2-丙烯酸 4-(硝酰)丁酯的获得

按实施例 9 步骤 e) 中所述, 将氨基官能基和 N-叔丁氧羰基保护基之间的键水解断开, 得到最终化合物。产率: 28%。

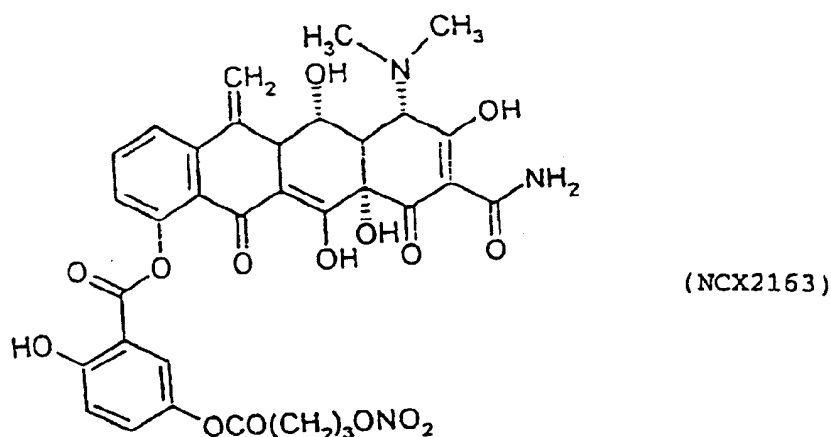
元素分析:

15 理论值 C: 56.49% H: 4.96% N: 6.30%

实验值 C: 56.55% H: 4.82% N: 6.45%

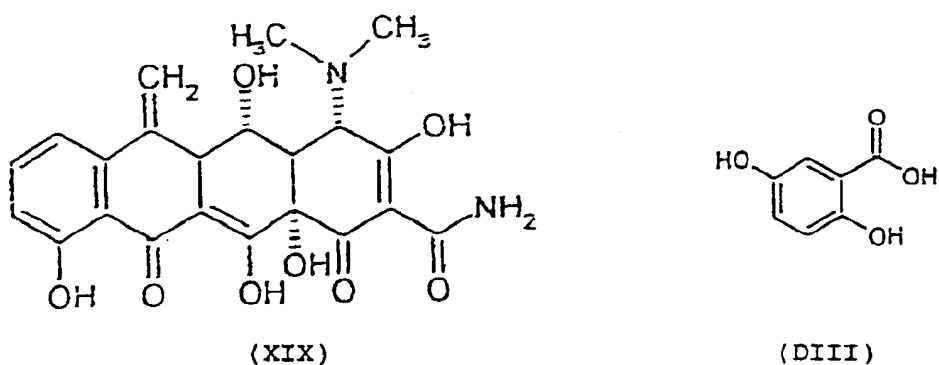
实施例 16

6-亚甲基-5-羟基-10-[2-羟基-5-(4-硝酰丁酰氧)苯甲酰]四环素 (NCX 2163) 的制备



其中前体是式 (XIX) 的甲烯土霉素，B 的前体是 2, 5-二羟基苯甲酸 (式 DIII)：

5



a) 5-(4-溴丁酰氧基)-2-羟基苯甲酸的合成

在搅拌下向冷却到 0℃ 的 4-溴丁酰氯 (3g, 16.17mmol) 的四氢呋喃 (50ml) 溶液中依次滴入三乙胺 (4.5ml, 32.34mmol) 和 2, 5-二羟基苯甲酸 (2.4g, 16.16mmol)。在 0℃ 和搅拌下反应 4 小时，然后减压蒸发。得到的粗产物用乙酸乙酯处理，有机相依次用 1% HCl 和盐水洗。用硫酸钠将有机相去水并干燥之。得到的残余物在硅胶柱上色谱法纯化，用二氯甲烷/甲醇 (95 : 5) 洗脱，得到 5-(4-溴丁酰氧基)-2-羟基苯甲酸。

15

b) 5-(4-硝酰丁酰氧基)-2-羟基苯甲酸的合成

在搅拌下向 5-(4-溴丁酰氧基)-2-羟基苯甲酸 (3g, 9.6mmol)

的乙腈 (150ml) 溶液中加入硝酸银 (1.7g, 10mmol)。将混合物避光加热回流 7 小时。随后滤出形成的盐, 减压蒸发溶液。得到的残余物在硅胶柱上色谱法纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 洗脱。以这种方式得到纯的 5-(4-硝酰丁酰氧基)-2-羟基苯甲酸。

5 c) 6-亚甲基-5-羟基-10〔2-羟基-5-(4-硝酰丁酰氧基)苯甲酰〕四环素的合成

10 将 5-(4-硝酰丁酰氧基)-2-羟基苯甲酸 (5g, 16.4mmol) 和 1,1'-羰基二咪唑 (2.67g, 16.4mmol) 的四氢呋喃 (70ml) 溶液在室温下搅拌 1 小时。加入阿霉素 (7.2g, 16.4mmol)。在室温和搅拌下反应 12 小时。然后将有机溶液减压蒸发, 得到的残余物用乙酸乙酯处理, 用盐水洗。有机相用硫酸钠去水, 真空干燥。得到的残余物在硅胶柱上色谱法纯化, 用乙酸乙酯洗脱。得到 6-亚甲基-5-羟基-10〔2-羟基-5-(4-硝酰丁酰氧基)苯甲酰〕四环素。产率: 19%。

元素分析:

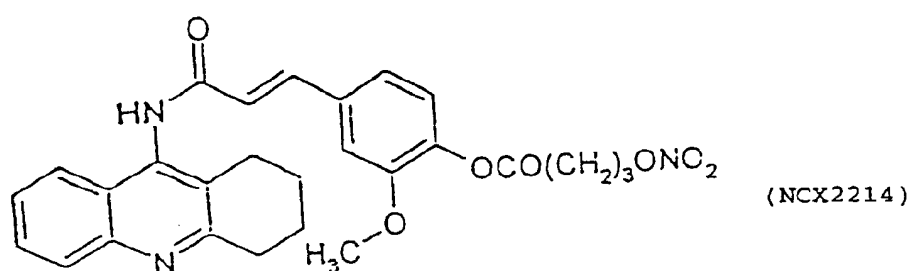
15 理论值 C: 55.84% H: 4.40% N: 5.95%

实验值 C: 55.95% H: 4.55% N: 5.98%

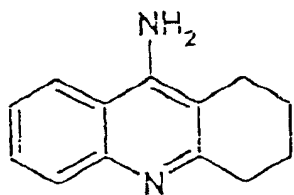
实施例 17

5-〔〔3-〔3-甲氧基-4-(4-硝酰)丁酰氧基〕苯基-2-反丁烯酰〕氨基〕-1,2,3,4-四氢吡啶 (NCX 2214) 的制备

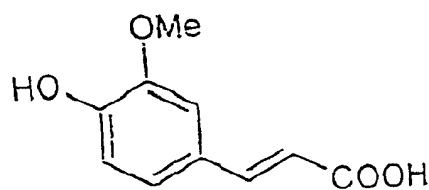
20



其中前体是式 (XX) 的 9-氨基四氢吡啶, B 的前体为阿魏酸 (式 DII):



(XX)



(DII)

此化合物按照实施例 10 中所述步骤合成。产率：7%。

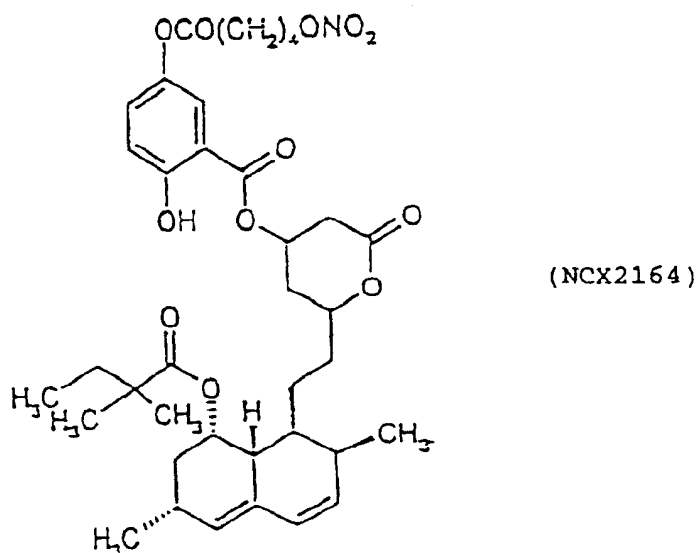
元素分析：

5 理论值 C：64.13% H：5.38% N：8.34%

实验值 C：64.28% H：5.46% N：8.47%

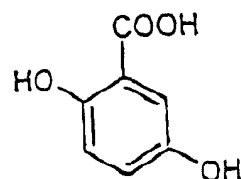
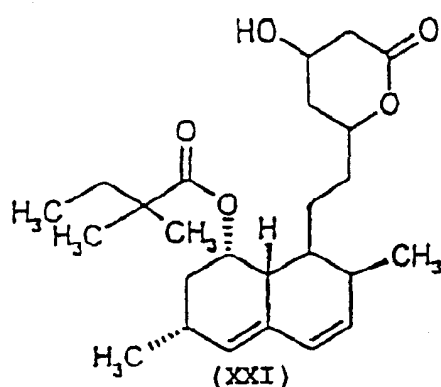
实施例 18

10 [1S - [1 α , 3 α , 7 β , 8 β , (2S*, 4S*)]] - 2,2 - 二甲基丁酸 1,2,3,7,8,8 - 六氢 - 3,7 - 二甲基 - 8 - [四氢 - 4 - [2 - 羟基 - 5 - (4 - 硝酰丁酰氧基) 苯甲酰氧基 [- 6 - 氧代 - 2H - 吡喃 - 2 - 基] 乙基] - 1 - 萘基酯 (NCX 2164) 的制备



(NCX2164)

15 其中前体是西伐他丁 (式 XXI)，B 的前体是 2,5 - 二羟基苯甲酸 (式 DIII)。



此化合物按照实施例 16 中所述方法合成。产率：13%。

元素分析：

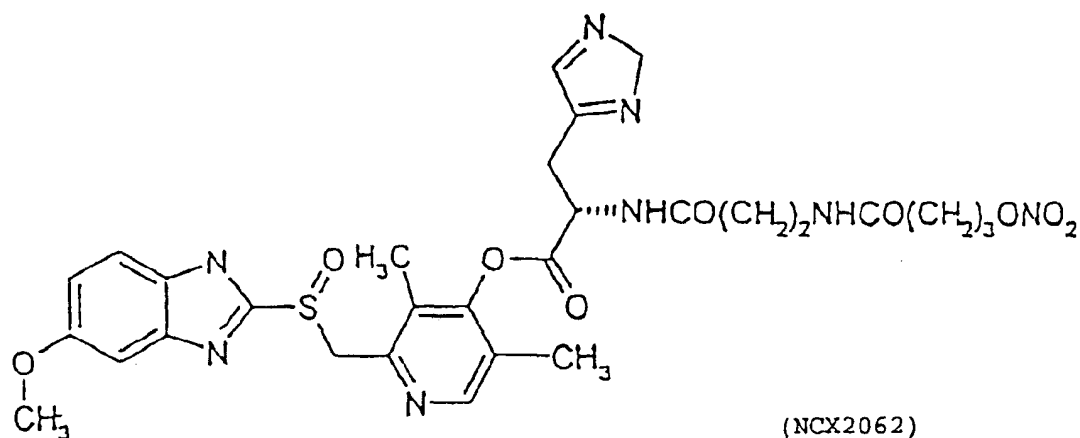
5 理论值 C：63.50% H：7.06% N：2.01%

实验值 C：63.68% H：7.21% N：2.19%

实施例 19

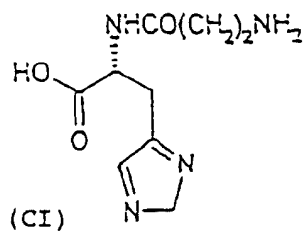
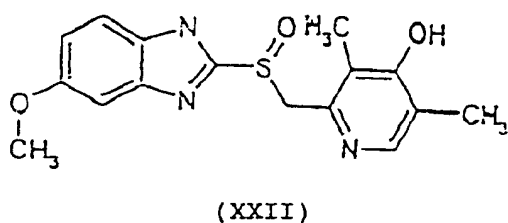
5-甲氧基-2-[[[4-[N-[4-(硝酰)丁基-β-丙氨酰](L)-组氨酰氧基]-3,5-二甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰]-1H-苯并咪唑

10 (NCX 2062) 的制备



其中前体是 4-羟基奥美拉唑 (式 XII)，它是按照斯堪的那维亚化学学报 (Acta Chem. Scand.)，43 (6) 1989 第 549-568 页所述通过处

15 理奥美拉唑得到；B 的前体是肌肽 (式 CI)：



此化合物按照实施例 7 中所述方法合成，产率：25%。

元素分析：

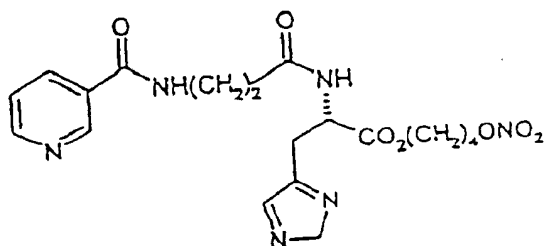
5 理论值 C：51.97% H：4.96% N：16.79% S：4.78%

实验值 C：51.81% H：4.80% N：16.68% S：4.92%

实施例 20

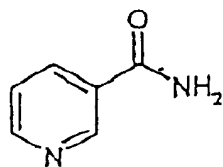
N-烟酰-β-丙氨酰(L)-组氨酸 4-(硝酰)丁酯 (NCX 2073) 的制备

10

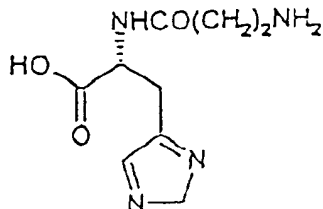


(NCX2073)

其中前体是式 (XXIII) 的烟酰胺，B 的前体是肌肽 (式 CI)：



(XXIII)



(CI)

15

a) N-烟酰-β-丙氨酰(L)-组氨酸的合成

在搅拌下向冷却到 0℃ 的烟酸 (2.5g, 20.5mmol) 的四氢呋喃 (40ml)

溶液中加入 1, 1'-羰基二咪唑 (3.34g, 20.5mmol)。10 分钟后向溶液
 中加 (L) - 肌肽 (4.6g, 20.5mmol)，在室温下搅拌 4 小时。将反应
 混合物减压浓缩，用二氯甲烷处理，依次用 1% HCl 和水洗。有机相用
 硫酸钠去水，减压蒸发。得到的残余物在硅胶柱上色谱分离，用乙酸
 5 乙酯洗脱。回收 N-烟酰-β-丙氨酰 (L) - 组氨酸。

b) N-烟酰-β-丙氨酰 (L) - 组氨酸 4-溴丁基酯的合成

在搅拌下向 N-烟酰-β-丙氨酰 (L) - 组氨酸 (9.9g, 30.1mmol)
 的四氢呋喃溶液 (200ml) 中加入三苯膦 (23.7g, 90.3mmol) 和四溴化
 碳 (28.85g, 90.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。然后
 10 减压除去溶剂。得到的粗产物在硅胶柱上色谱纯化，用正己烷/乙酸乙
 酯 (1:1) 洗脱。得到 N-烟酰-β-丙氨酰 - (L) - 组氨酸 4-溴丁
 基酯。

c) N-烟酰-β-丙氨酰 (L) - 组氨酸 4-硝酰丁基酯的合成

在搅拌下向 N-烟酰-β-丙氨酰 (L) - 组氨酸 4-溴丁酯 (0.91g,
 15 1.96mmol) 的乙腈 (20ml) 溶液中加入硝酸银 (0.66g, 3.92mmol)。
 将反应混合物避光下搅拌加热回流 4 小时，然后滤除形成的盐，将溶
 液减压蒸发。得到的残余物在硅胶柱上色谱纯化，用正己烷/乙酸乙酯
 (1:1) 洗脱。得到 N-烟酰-β-丙氨酰 - (L) - 组氨酸 4-硝酰丁
 酯。产率：32%。

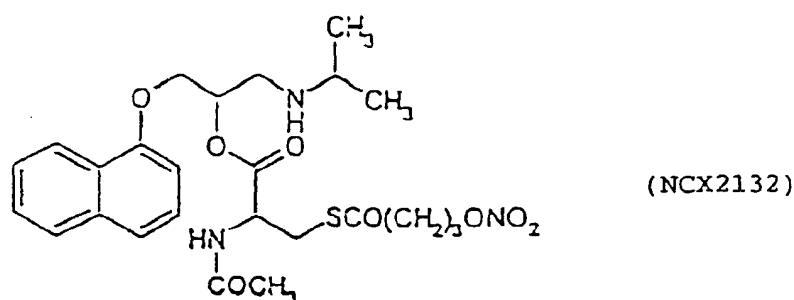
20 元素分析：

理论值 C：49.50% H：5.54% N：19.32%

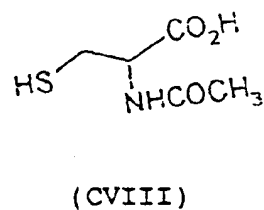
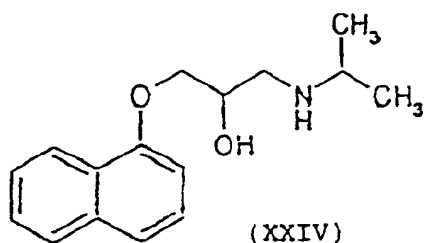
实验值 C：49.35% H：5.28% N：19.17%

实施例 21

25 N-乙酰基-S-(4-硝酰丁酰基) 半胱氨酸 1-[(1-甲基乙基)
 氨基]-3-(1-萘氧基)-2-丙醇酯 (NCX 2132) 的制备



其中前体是式 (XXIV) 的普萘洛尔, B 的前体是 N-乙酰半胱氨酸 (式 CVIII) :



5 此化合物按照实施例 14 中所述方法合成。产率: 7%。

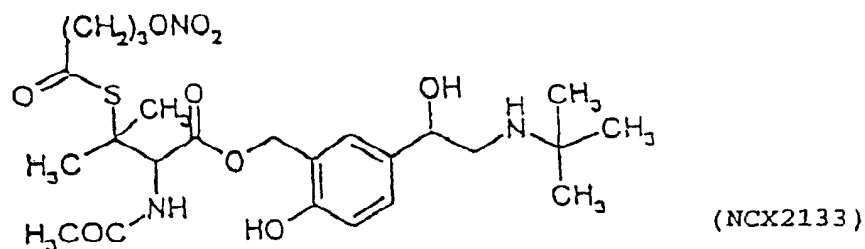
元素分析:

理论值 C: 56.04% H: 6.21% N: 7.88% S: 5.98%

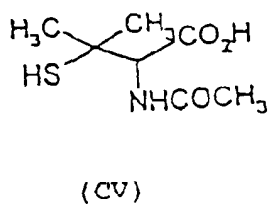
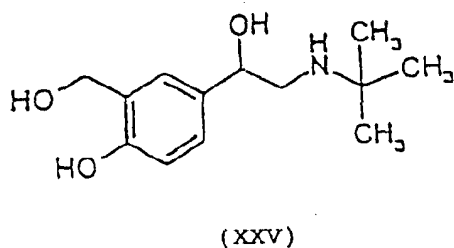
实验值 C: 56.13% H: 6.35% N: 7.91% S: 6.04%

实施例 22

10 2-(叔丁基氨基)-1-[4-羟基-3-[N-乙酰基-S-(4-硝酰丁酰基)青霉胺酰基]氧苄基]乙醇 (NCX 2133) 的制备



15 其中前体是式 (XXV) 的沙丁胺醇, B 的前体是 N-乙酰青霉胺 (式 CV) :



此化合物按照实施例 14 中所述方法，用 N-乙酰青霉胺代替 N-乙酰半胱氨酸来制备。产率：43%。

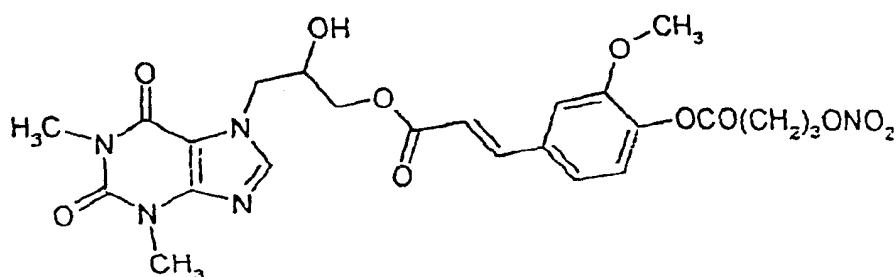
元素分析：

理论值 C：53.01% H：6.86% N：7.76% S：5.89%

5 实验值 C：53.19% H：6.80% N：7.66% S：5.72%

实施例 23

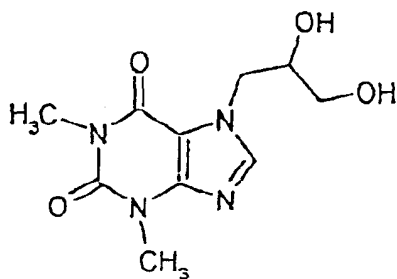
7-〔2-羟基-3-〔3-甲氧基-5-(4-硝酰丁酰氧基)苯甲酰〕反-2-丙烯酰〕氮茶碱(NCX 2213)的制备



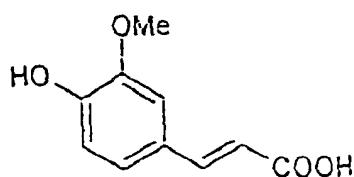
(NCX2213)

10

其中前体是式 (XXVI) 的白屈菜碱，B 的前体是阿魏酸 (式 DII)：



(XXVI)



(DII)

此药物按照实施例 9 中所述方法合成。产率：22%。

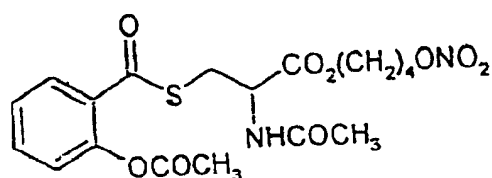
15 元素分析：

理论值 C：51.31% H：4.84% N：12.52%

实验值 C：51.50% H：4.91% N：12.68%

实施例 24

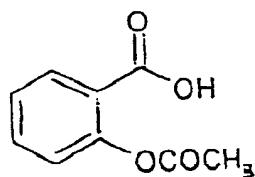
N-乙酰-S-(2-乙酰苯甲酰)半胱氨酸 4-(硝酰)丁酯 (NCX 2138) 的制备



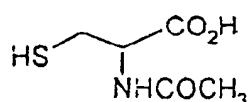
(NCX2138)

5

其中前体是乙酰水杨酸 (式 XXVII), B 的前体是 N-乙酰半胱氨酸 (式 CVIII) :



(XXVII)



(CVIII)

10 此化合物按照实施例 1 中所述方法合成。产率: 36%。

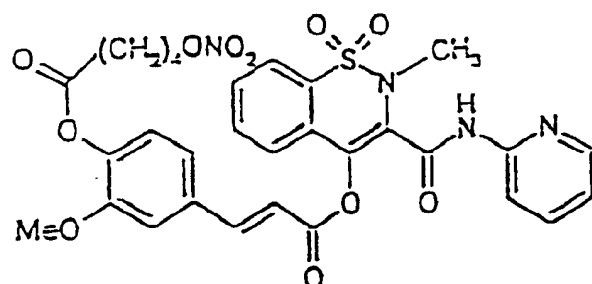
元素分析:

理论值 C: 48.85% H: 5.01% N: 6.36% S: 7.24%

实验值 C: 48.75% H: 5.02% N: 6.28% S: 7.12%

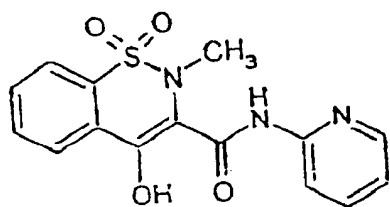
实施例 25

15 4-[3-[3-甲氧基-5-(4-硝酰丁酰氧基)苯基]-2-丙烯酰氧基]-2-甲基-N-2-吡啶基-2H-1,2-苯并噻嗪-3-甲酰胺-1,1-二氧化物 (NCX 2215) 的制备

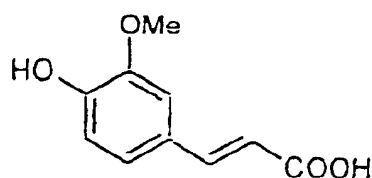


(NCX2215)

其中前体是式 (XXVIII) 的炎痛喜康, B 的前体是阿魏酸 (式 DII) :



(XXVIII)



(DII)

5

此化合物按照实施例 9 中所述方法合成。产率: 18%。

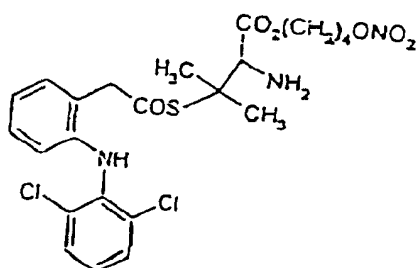
元素分析:

理论值 C: 55.11% H: 4.47% N: 8.60% S: 4.90%

实验值 C: 55.18% H: 4.52% N: 8.71% S: 4.98%

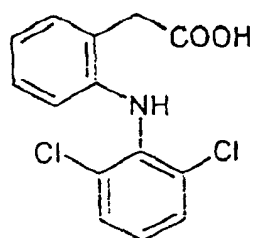
10 实施例 26

S-[2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯乙酰氧基]青霉胺 4-(硝酰)丁酯 (NCX 2061) 的制备

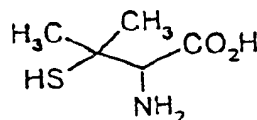


(NCX2061)

其中前体是式 (XXIX) 的双氯酚酸钠, B 的前体是青霉胺 (式 CV) :



(XXIX)



(CV)

此化合物按照实施例 11 中所述方法合成。产率: 21%。

5 元素分析:

理论值 C: 50.72% H: 5.00% N: 7.75% S: 5.89% Cl: 13.02%

实验值 C: 50.61% H: 4.89% N: 7.81% S: 6.01% Cl: 13.21%

药理实施例

实施例

10 急性毒性

利用导管对一组 10 只重 20g 的大鼠口服给药在 2% w/v 羧甲基纤维素水悬浮液中的单剂量各试验化合物, 评价其急性毒性。

对动物保持观察 14 天。即使服用 100mg/kg 的剂量之后, 该组动物也未出现中毒症状。

15 实施例 F1

试验 1 使用 N-乙基马来酰亚胺 (NEM) 的体内试验模型: 作为本发明化合物前体筛选的一些药物的胃耐受性研究。

将动物 (大鼠, 重约 200g) 分配在以下各组中 (每组 10 只):

A) 对照组:

20 1° 组: 处理: 只用载体 (1% w/v 羧甲基纤维素水悬浮液, 剂量: 口服药物时为 5ml/kg, 非肠道给药时为生理溶液),

2° 组: 处理: 载体 + NEM,

B) 施用各种药物组:

I 组: 处理: 载体 + 药物,

25 II 组: 处理: 载体 + 药物 + NEM。

本试验中测试的药物如下 (表 I): 消炎痛、氨溴醇、5-氨基水

杨酸、阿仑特罗钠、9-氨基四氢吡啶、奥美拉唑、米索前列醇。

消炎痛、氨溴醇和阿仑特罗钠是口服给药，5-氨基水杨酸以结肠内（直肠）途径给药，9-氨基四氢吡啶、奥美拉唑、米索前列醇以皮下方式给药。

- 5 表1中列出了通过上述途径对未用NEM处理的动物施用各物质测得的最大耐受剂量。在使用高于表1中列出的剂量时，动物出现肠病、腹泻、抑郁、震颤和镇静状态。

在此实验模型中，动物先以皮下注射生理溶液中的NEM进行处理，剂量为25mg/kg。一小时后施用在悬浮液中或载体中的药物。24
10 小时后宰杀动物，目测检查每组内胃有损伤的大鼠数目，评价胃肠粘膜的损伤。然后将所述大鼠的总数除以该组大鼠的总数并乘以100。这样得到的百分数列在表I中。该表表明在用不含NEM的所述药物处理的大鼠组内检测不出胃损伤。

- II组（用NEM处理）内的所有大鼠在施用以下药物后均显示出胃
15 损伤：消炎痛、氨溴醇、5-氨基水杨酸、阿仑特罗钠、9-氨基四氢吡啶。因此这些药物可以用来合成本发明的产物。

根据试验1得到的结果，奥美拉唑和米索前列醇不能用于制备本发明的产物。

实施例 F2

- 20 试验2（体外试验）：在作为本发明化合物的前体筛选出的一些药物存在下对于CIP诱发的内皮细胞内细胞凋亡（DNA断裂）的抑制作用

试验了以下的前体药物（表II）：消炎痛、扑热息痛、氯匹格雷、沙丁胺醇、氨溴醇、阿仑特罗钠、白屈菜碱、西替立嗪、依那普利、烟酰胺、氨苄西林、阿昔洛韦、5-氨基水杨酸、9-氨基四氢吡啶、
25 西伐他丁、奥美拉唑。

按照标准方法制备人脐静脉的内皮细胞。将新鲜的脐静脉充满0.1%重量的胶原酶溶液并在37℃培养5分钟。

随后用含0.1% w/v 胶原酶的pH 7.4的培养液M 199(GIBCO, Grand Island, NY)灌注该静脉，培养液中加入10%胎牛血清（10mcg/ml）、
30 肝素钠（50mcg/ml）、胸苷（2.4mcg/ml）、谷氨酰胺（230mcg/ml）、青霉素（100 UI/ml）、链霉素（100mcg/ml）和链霉素B（0.125mcg/ml）。在800 rpm下离心收集灌注液中的细胞并采集在事先用人纤连蛋白处

理过的培养瓶 T-75 中。然后将细胞收集在加有牛下丘脑生长因子 (100ng/ml) 的同一培养基中。当原代细胞培养物 (由来自体内的脐静脉中直接取出的细胞) 形成单独一层融合细胞时 (约 8,000,000 细胞/瓶), 停止采集, 将该层洗涤并用胰蛋白酶消化。将细胞悬浮液转移到 24 孔培养板的孔中, 一半的孔中加有含浓度为 $10^{-4}M$ 的药物的相同培养基, 在恒定的湿度 (90%) 和 5% CO_2 下于 37°C 的恒温箱内采集。若药物不溶于培养基中, 则将其先溶在少量二甲基亚砜中。培养基中可加入的二甲基亚砜的最大量为 0.5%。只使用得自第一代传代培养物的细胞进行氢过氧化枯烯 (CIP) 试验。利用形态检验和对于因子 VIII 的特异性免疫反应确认细胞是内皮细胞; 这些培养物未显示被肌细胞或成纤维细胞污染。

在开始试验之前, 移出细胞培养基, 在 37°C 下用标准的以 pH 7.0 的 0.1 M 磷酸盐缓冲的生理溶液小心地洗涤细胞层。随后将各孔的内容物用浓度为 5mM 的 CIP 在培养液中的悬浮液培养一小时。与只用 CIP 处理的对照样比较, 测定含有药物 + CIP 的培养基中 DNA 断裂的变化百分数, 以此评价细胞损伤 (细胞凋亡)。DNA 断裂的变化 % 是用一台 BX60 Olympus 显微镜 (Olympus Co., Roma) 在 405-450nm 设定波长下检查试验样品相对于对照样的荧光光密度变化进行评价。各样品的荧光均用 5 个重复样测定。利用 “学生氏” t-检验进行统计评价 ($p < 0.01$)。

结果列在表 II 中, 它表明消炎痛、扑热息痛、氯匹格雷、沙丁胺醇、阿仑特罗钠、白屈菜碱、西替立嗪、伊那普利、烟酰胺、氨苄西林、阿昔洛韦、9-氨基四氢吡啶、奥美拉唑没有明显地抑制细胞凋亡; 这些药物因此可用于制备本发明产物。

相反, 氨溴醇、5-氨基水杨酸和西伐他丁抑制细胞凋亡。因此, 根据试验 2 的结果, 这些化合物不能用于制备本发明的产物。

实施例 F3

试验 3 用 N^w -硝基-L-精氨酸甲酯 (L-NAME) 的体内模型试验: 作为本发明化合物前体筛选出的一些药物的胃耐受性 (胃肠损伤发生)、肝 (GPT 剂量、谷丙转氨酶) 和心血管 (血压) 耐受性。

按照临床研究杂志 (J. Clin. Investigation), 90, 278-281, 1992 选用实验模型。

通过测定由于施用 L-NAME 诱发的对胃肠粘膜的损伤、肝损伤 (GPT 升高) 和血管内皮细胞或心血管损伤 (高血压), 评价内皮细胞功能异常。

将动物 (大鼠, 平均重量 200g) 按下文所述分组。接受 L-NAME 的组用该化合物在饮用水中的浓度为 400mg/升的溶液处理 4 周。构成

5 以下各组 (每组 10 只动物):

A) 对照组:

1°组: 处理: 只用载体 (羧甲基纤维素的 1% w/v 水悬浮液, 剂量: 口服 5ml/kg, 在非肠道施用时为生理溶液),

10 2°组: 处理: 载体 + L-NAME,

B) 用药物处理组:

3°组: 处理: 载体 + 药物,

4°组: 处理: 载体 + 药物 + L-NAME。

15 试验中使用的药物是扑热息痛、阿霉素、西伐他丁、奥美拉唑和米索前列醇。每种药物每天一次服用 4 周。

在另一项对未处理动物的剂量按比率放大试验中, 检查动物中诸如肠病、腹泻、抑郁、震颤和镇静状态等症状的出现, 确定动物对所施药物的最大耐受剂量。

在四周结束时阻止接近水, 24 小时后宰杀动物。

20 在宰杀前一小时测量血压, 血压的增高被看作是血管内皮细胞发生损伤的指示。

胃粘膜的损伤象前面试验 1 中所述 (实施例 F1) 评价。肝损伤通过检查宰杀后的谷丙转氨酶 (GPT 增高) 来确定。

25 如果在用 L-NAME + 药物 + 载体处理的鼠组内肝损伤 (GPT 值升高) 和/或胃损伤和/或心血管损伤 (血压升高) 高于只用载体处理组、用载体 + 药物处理组或用载体 + L-NAME 处理组, 则该药物符合试验 3, 可以用来制备本发明化合物。

30 试验结果列在表 IV 中。胃损伤 % 如同试验 1 中一样测定。GPT % 和血压值 % 是以对照组的第一组中动物的相应值为基准。该组的血压平均值为 105 ± 8 mmHg。

得到的结果表明, 扑热息痛、阿霉素和西伐他丁引起肝损伤和胃肠病 (GPT 值和胃损伤高于不加 L-NAME 时的药物处理组和用 L-

NAME 处理的对照组)。

因此, 这些药物可以用来制备本发明产物。

根据这一试验, 奥美拉唑和米索前列醇不应用于制备本发明的产物。

5 实施例 F4

试验 4: 一些欲用作 B 或 B₁ 的前体的物质 (参看本发明的式 I 和 II) 对于 DPPH 产生自由基的抑制作用

此方法是基于使用 DPPH (2, 2-二苯基-1-苦基肼自由基) 作为形成自由基化合物的一种比色试验 (M. S. Nenseter 等, 动脉粥样硬化与血栓形成 (Atherosler. Thromb.), 15, 1338-1344, 1995)。

先制备最终浓度为 100 μ M 的试验物的甲醇溶液。取 0.1 ml 各试验物的此种溶液加到 1 ml 0.1 M 的 DPPH 甲醇溶液中, 然后使最终体积为 1.5ml。将这些溶液在室温下避光存放 30 分钟后, 测定在 517nm 处的吸收, 得出与含同浓度 DPPH 的溶液相比时吸光度的减小。

15 试验化合物抑制自由基生成的效力, 或抗自由基活性, 用以下公式表明:

$$(1 - A_s/A_c) \times 100$$

20 其中 A_s 和 A_c 分别是含试验化合物 + DPPH 和只含 DPPH 的溶液的吸光度值。

如果如上定义的自由基生成抑制作用等于或大于 50%, 则该化合物符合试验 4。

25 表 V 列出了用以下物质得到的结果: N-乙酰半胱氨酸、半胱氨酸、阿魏酸、(L)-肌肽、2, 5-二羟基苯甲酸。

表 V 表明, N-乙酰半胱氨酸、半胱氨酸、阿魏酸、(L)-肌肽、2, 5-二羟基苯甲酸符合试验 4, 因为它们对于由 DPPH 形成的自由基的抑制超过 50%。

实施例 F5

30 在由 L-NAME (N^w-硝基-L-精氨酸甲酯) 诱发的内皮细胞功能异常的情况下, 与相应的前体药物相比, 本发明化合物的抗炎活性和胃耐受性

采用 Edwards 等 (病理学杂志 (J. Pathol.), 134, 147-156, 1981) 的实验模型。

由平均重量 200g 的大鼠各 10 只构成几组。除构成对照组的一组之外, 各组均用溶在饮用水中的 L-NAME (400mg/l) 处理 2 周。

- 5 以口服形式施用在 1% 羧甲基纤维素水溶液中的药物, 剂量为 10mg/kg (5ml/kg)。

因此, 除了下述的对照组以外, 各组均用药物 + L-NAME + 载体处理。

构成以下的对照组:

- 10 1° 对照组: 处理: 载体。

2° 对照组: 处理: 载体 + L-NAME。

- 实验中使用的药物如下: 双氯酚酸钠及与 (4-硝酰) 丁酰青霉胺形成的相应的硫代酸酯 (实施例 26), 炎痛喜康及与对 - (4-硝酰) 丁酰氧基 - 阿魏酸的相应的酯 (实施例 25), 乙酰水杨酸及与 N-乙
15 酰 - (4-硝酰) 丁酰半胱氨酸的相应的硫代酸酯 (实施例 24)。

实验开始两周后, 按以下步骤, 在动物背部接连三次皮下注射空气:

首先注射: 20ml,

第一次注射 3 天后: 10ml,

- 20 第一次注射 6 天后: 同样 10ml。

然后使动物禁食直至次日早晨。使处理过的动物口服载体或溶于或悬浮于载体中的试验化合物之一, 一小时后用角叉菜胶 (2ml 的 1% 角叉菜胶水溶液) 经皮注入到发炎渗出物中。注射角叉菜胶溶液 6 小时后将动物宰杀。收集发炎渗出物并测定之, 以便评价白细胞浸润。

- 25 在表 VI 中, 抗炎活性表示成与用载体处理和用 L-NAME 预处理的动物中发现的白细胞浸润值相比, 白细胞浸润的抑制%; 胃肠损伤的抑制%按前面试验 1 中所述 (实施例 1) 评价; 血压%在宰杀前一小时测定, 以第一对照组 (处理: 载体) 的血压作为基准, 在该组合物中, 平均血压值为 108 ± 10 mmHg。

- 30 表 VI 表明, 本发明化合物在抗炎活性试验中象对应的前体一样具有活性, 但与后者相比, 它们减小了对心血管内皮细胞的损伤 (血压增高%比相应的前体低), 而且还降低了甚至完全不产生胃损伤。

实施例 F6

在第二项细胞凋亡实验中，比较了消炎痛和其与 N-乙酰-（硝酰）丁酰半胱氨酸形成的消炎痛硫代酸酯（实施例 3）。结果列在表 III，它表明本发明化合物与前体不同，对氢过氧化枯烯（CIP）诱发的细胞

5 凋亡有抑制作用。

实施例 F7

作为前体使用的某些药物及相应的本发明化合物的胃耐受性

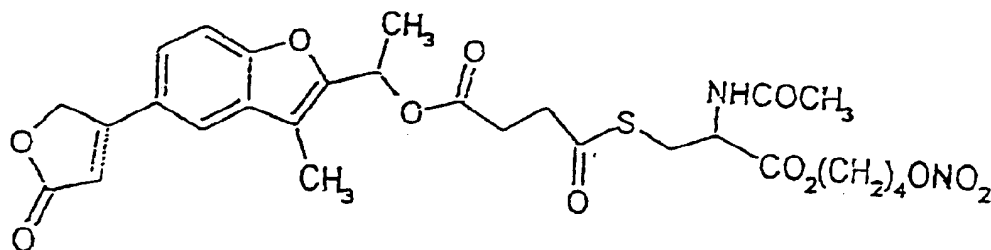
重复实施例 F5 的胃肠损伤试验，但免去用 L-NAME 对动物作预处理的步骤。试验的药物，它们的服药剂量和结果列在表 VII 中。由

10 表可见，与用相应的前体处理的各组相比，用本发明化合物处理的各组的胃病发生率低得多。

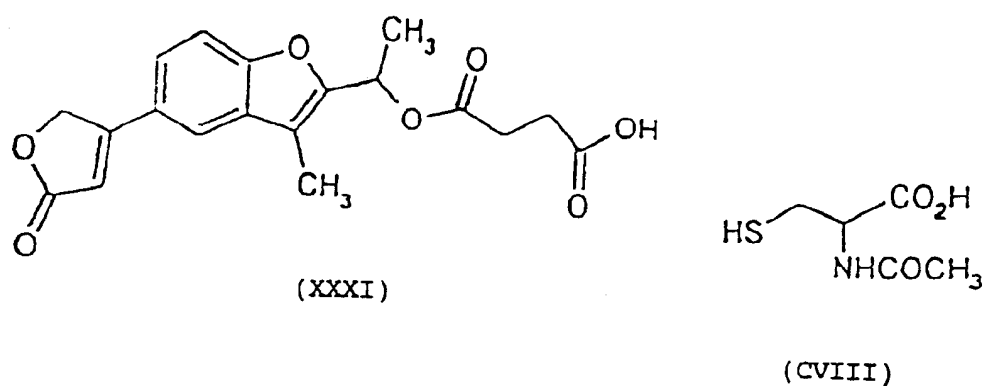
实施例 27

下式的 (S) - N-乙酰-S- [[1- [5- (2, 5-二氢-5-氧代-3-呋喃基) -3-甲基-2-苯并呋喃基] 乙氧基] -4-氧代丁酰基]

15 半胱氨酸 (4-硝酰) 丁酯



其中前体是式 (XXXI) 的琥珀呋酮，B 的前体是 N-乙酰半胱氨酸 (式 CVIII)



该化合物按照实施例 4 中所述方法合成。产率 25%。

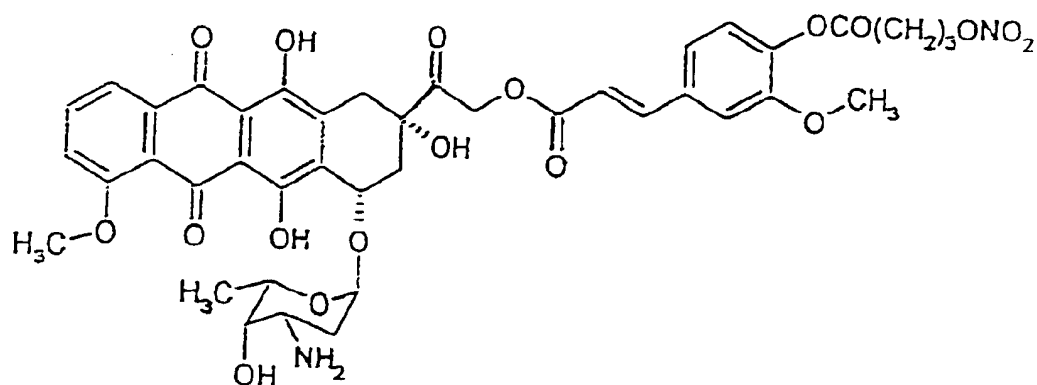
元素分析：

5 理论值 C: 54.19% H: 5.20% N: 4.51% S: 5.17%

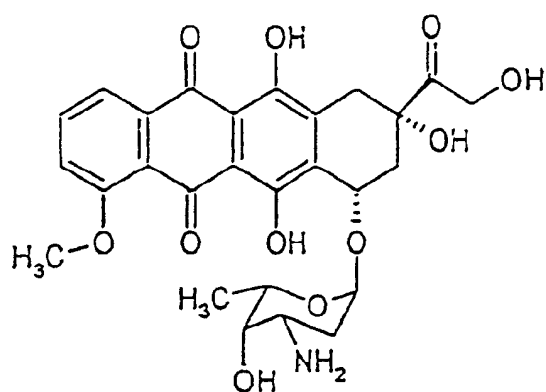
实验值 C: 54.25% H: 5.22% N: 4.47% S: 5.15%

实施例 28

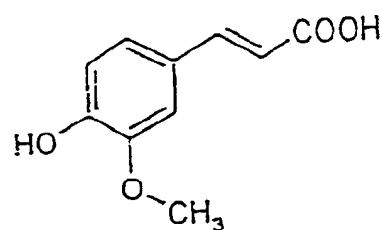
下式的 (8S-顺) - 10 [(3-氨基, 2, 3, 6-三脱氧 - α -L-米苏 (外) 吡喃糖基) 氧] - 7, 8, 9, 10-四氢, 6, 8, 11-三羟基 - 8-[[[3-甲氧基 - 4-(4-硝酰丁酰) 苯基] - 2-反丙烯酰氧基]甲基氧代] - 1-甲氧基 - 5, 12-并四苯二酮



其中前体是式 (XXXII) 的阿霉素, B 的前体是阿魏酸 (式 DII)



(XXXII)



(DII)

该化合物按照实施例 9 中所述方法合成。产率 11%。

元素分析：

5 理论值 C：57.88% H：4.98% N：3.29%

实验值 C：57.91% H：5.02% N：3.27%

实施例 F8

用四组鼠重复实施例 F1（每组 10 只动物），它们全接受 NEM，口服给药如下：

10 a. 对照组：由 1% w/v 的羧甲基纤维素水悬浮液形成的载体，

b. b 组（比较）：同时服用在同上载体中的 5mg/kg (0.014mmol/kg) 消炎痛 + 2.3mg/kg (0.014mmol/kg) N-乙酰半胱氨酸，

c. c 组（比较）：同时服用在同上载体中的根据 WO 95/09831 中公开的方法合成的 6.6mg/kg (0.014mmol/kg) 消炎痛 4-（硝酰）丁酯
15 + 2.3mg/kg (0.014mmol/kg) N-乙酰半胱氨酸，

d. d 组：服用在同一载体中的 8.7mg/kg (0.014mmol/kg) 与 N-乙酰 -（4-硝酰）丁酰半胱氨酸形成的消炎痛硫代酸酯（参见实施例 3）。

结果列在表 VIII 中，它表明 b 组和 c 组（比较组）分别服用的混合物与 d 组服用的本发明化合物不同，在减小胃损伤方面几乎无效（b
20 组）或效率很低（c 组）。

表 I

试验 1：本发明中示例说明的各类药物的典型代表在未用或用 NEM 处理（氧化应激状态）的动物中的胃耐受性。发生率 % 由发现胃损伤的动物数目和该组动物总数之比计算。

化合物	剂量 (mg/kg) / 给药途径	胃肠病发生率 %	
		不用 NEM	用 NEM
载体		0	0
消炎痛	7.5/p.o.	0	100
氯溴醇	25/p.o.	0	80
5-氨基水杨酸	750/i.c.	0	60
阿仑特罗钠	15/p.o.	0	90
9-氨基四氢吡啶	1/s.c.	0	100
奥美拉唑	30/s.c.	0	0
米索前列醇	0.5/s.c	0	0

p.o. = 口服；i.c. = 结肠内；

5 s.c. = 皮下。

表 II

试验 2：在本发明示例说明的各类药物的代表性化合物存在下，对内皮细胞内由 CIP 诱发的细胞凋亡（DNA 断裂）的抑制作用	
化合物	与只用 CIP 处理的对照相比， 细胞凋亡 %
消炎痛	95
扑热息痛	120
氯匹格雷	110
沙丁胺醇	90
氨溴醇	70
阿仑特罗钠	160
白屈菜碱	95
西替立嗪	115
伊那普利	80
烟酰胺	98
氨苄西林	94
阿昔洛韦	95
5-氨基水杨酸	74
9-氨基四氢吡啶	90
西伐他丁	72
奥美拉唑	90

表 III

试验 2：在消炎痛和本发明的相应的酯存在下，对由 CIP 诱发的内皮细胞凋亡（DNA 断裂）的抑制作用比较	
化合物	相对于只用 CIP 处理的对照样的细胞凋亡
消炎痛（化合物）	95
消炎痛与 N-乙酰-（4-硝酰）丁酰半胱氨酸的硫代酸酯（参见实施例 3）	20

表 IV

试验 3：本发明示例说明的各类药物中一些代表性药物在由 L-NAME 诱发的内皮细胞病态条件下的胃耐受性（胃肠损伤发生率），肝损伤（GPT 量，谷丙转氨酶）和心血管损伤（血压）。与血压和 GPT 有关的结果用相对于不加 L-NAME、只用载体处理的动物的数值%表示。									
化合物	剂量(mg.kg)	给药途径	血压 %		GPT%		胃肠病 %		L-NAME
			无	有	无	有	无	有	
载体	300/i.p.		100	152	100	155	0	30	
			108	155	180	500	20	90	
阿霉素	1/i.p.		120	145	195	360	30	100	
西伐他丁	50/p.o.		85	148	122	220	0	60	
奥美拉唑	30/s.c.		100	150	100	160	0	10	
米索前列醇	0.5/s.c.		100	142	100	160	0	5	

表 V

试验 4：列出的化合物在抑制 DPPH 生成 自由基方面的效力筛选试验	
化合物	抑制 DPPH 生成自由基 %
溶剂	0
N - 乙酰半胱氨酸	100
半胱氨酸	100
阿魏酸	100
(L) - 肌肽	80
2,5 - 二羟基苯甲酸	80
青霉素	100

表 VI

一些药物及相应的本发明化合物的抗炎活性（相对于用载体处理并用 L-NAME 预处理的动物的白细胞浸润）、胃耐受性和血压（相对于未经 L-NAME 处理的动物）					
化合物	剂量 mg/kg	白细胞浸润 抑制 %	血压 %	胃病发生 率 %	
载体	-	-	145	30	
双氯酚酸钠（化合物）	10	68	155	100	
双氯酚酸钠与（4-硝酰）丁酰青霉胺 的硫代酸酯（实施例 26）	10	70	115	20	
炎痛喜康（化合物）	10	78	145	100	
炎痛喜康与对（4-硝酰）丁酰氧基 阿魏酸形成的酯（实施例 25）	10	75	110	10	
乙酰水杨酸（化合物）	50	60	160	100	
乙酰水杨酸与 N-乙酰-（4-硝酰） 丁酰半胱氨酸的硫代酸酯（实施例 24）	50	55	110	0	

表 VII

所列药物及相应的本发明衍生物对未经 L-NAME 预处理的大鼠的胃耐受性试验		
化合物	剂量 mg/kg	胃病发生率 %
载体	—	—
双氯酚酸钠	20/p.o.	70
双氯酚酸钠衍生物 (实施例 26)	20/p.o.	0
氯溴醇	100/p.o.	60
氯溴醇衍生物 (实施例 9)	100/p.o.	10
阿仑特罗钠	100/p.o.	90
阿仑特罗酸衍生物 (实施例 10)	100/p.o.	20
9-氨基四氢吡啶	10/s.c.	80
9-氨基四氢吡啶衍 生物 (实施例 17)	10/s.c.	20

表 VIII

口服 NEM 后的胃耐受性试验 (实施例 F8)		
组	剂量 mg/kg p.o.	胃病发生率 %
对照	—	—
b 组—对照混合物：消炎痛 (A) + N — 乙酰半胱氨酸 (B)	5(A)+2.3(B)	90
c 组—对照混合物：消炎痛 4- (硝酰) 丁酯 (C) + N- 乙酰半胱氨酸 (B)	6.6(C)+2.3(B)	40
d 组—消炎痛与 N- 乙酰 - (4-硝酰) 丁酰半胱氨酸的硫代酸酯	8.7	10