

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710193904.0

[51] Int. Cl.

C07C 323/00 (2006.01)

C07C 323/10 (2006.01)

C07C 323/18 (2006.01)

C07C 323/20 (2006.01)

C07C 323/22 (2006.01)

C07C 323/25 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 15 日

[11] 公开号 CN 101284808A

[51] Int. Cl. (续)

C07C 323/31 (2006.01)

C07C 323/56 (2006.01)

C07C 323/62 (2006.01)

C07C 323/66 (2006.01)

C07C 323/67 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

C07D 303/22 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

C07D 307/68 (2006.01)

C07H 15/203 (2006.01)

A61K 31/095 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[22] 申请日 1998.5.14

[21] 申请号 200710193904.0

分案原申请号 98807169.X

[30] 优先权

[32] 1997.5.14 [33] US [31] 60/047020

[71] 申请人 阿特罗吉尼克斯公司

地址 美国佐治亚州

[72] 发明人 P·K·索默斯 L·K·霍恩

C·Q·蒙

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李炳爱

权利要求书 25 页 说明书 95 页

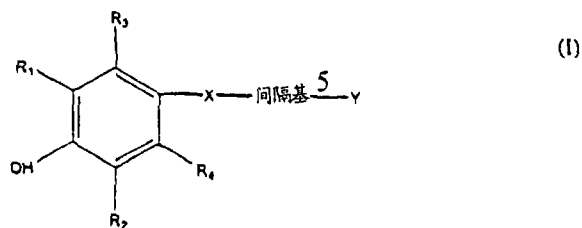
[54] 发明名称

抑制 VCAM-1 表达的化合物与方法

[57] 摘要

本发明涉及用于抑制 VCAM-1 表达的方法及组合物这一领域,并且,具体地说是用于治疗由 VCAM-1 介导的疾病,包括心血管的和炎性的疾病。

1. 式 (I) 化合物或其可药用的盐



其中,

X 是 O, S, SO, SO₂, CH₂ 或 NH;

间隔基为选自一组包括 -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -(CH₂)_n-N-, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂O)-, -(OCH₂)-, -(SCH₂)-, -(CH₂S)-, -(芳基-O)-, -(O-芳基)-, -(烷基-O)-, -(O-烷基)-;

n 是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10;

Y 是取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂芳基, 取代或未取代的烷基, 取代或未取代的烷氧基, 取代或未取代的烷氧基烷基, 取代或未取代的烷基硫基, 取代或未取代的烷基硫烷基, 取代或未取代的烷基亚磺酰基, 取代或未取代的烷基亚磺酰基烷基, 取代或未取代的烷基磺酰基, 取代或未取代的烷基磺酰基烷基, NH₂, NHR, NR₂, SO₂-OH, OC(O)R, C(O)OH, C(O)OR, C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)NR₂, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂;

R 是烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 芳基, 取代的芳基, 烷基-COOH, 烷基-COO 烷基, 烷基-COO 芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 或当连接至氮原子时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环。

R¹ 和 R² 独立地为可以有取代的直链, 支链或环状烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 烷芳基或芳烷基; 和在 R¹ 或 R² 基团上的取代基选自一组包括氢, 卤素, 烷基, 硝基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基和酰氧基;

R³ 和 R⁴ 独立地为任何基团, 但它并不影响分子所期望的特性, 这样的基团包括 H, 卤素, 或 R₁。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐, 其中 X 是 S, SO, 或 SO₂;

间隔基是 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}$; n 是 0-10; Y 是芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, NH_2 , NHR , NR_2 , 烷基, 取代的烷基, 酰氧基, 取代的酰氧基; R 是烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 烷基- COOH , 烷基- COO 烷基, 烷基- COO 芳基, 杂芳基, 或硝基取代的杂芳基, 或当 R 基连接至氮原子上时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环; R^1 和 R^2 独立地是直链的, 支链的或环状的 C_{1-5} 烷基; R^3 和 R^4 独立地是氢。

3. 权利要求 2 的化合物, 或其可药用的盐, 选自一组式 (I) 的化合物, 其中

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4\text{-羧甲基苯基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4\text{-硝基苯基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-(\text{CH}_2)_2-$;
 $Y = 4\text{-硝基苯基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 2\text{-羧乙基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 3,5\text{-二叔丁基-4-羧基丙酰氧基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4\text{-羧苯基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 1\text{-乙酰氧基-1-甲基乙基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 3\text{-硝基苯基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 2,4\text{-二硝基苯基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4\text{-三氟甲基苯基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 2\text{-羧基呋喃基}$;

$X = \text{S}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = \text{H}$; $R^4 = \text{H}$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;

Y = 4 - (N,N - 二甲基) 亚磺酰氨基苯基;

X = SO; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4 - 硝基苯基;

X = SO₂; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4 - 硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4 - 乙酰氧基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4 - 甲基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4 - 氟苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 乙磺酸;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 2 - 二甲氨基甲基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -(CH₂)₃-;

Y = 二甲氨基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -(CH₂)₅-;

Y = 乙酰氧基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4 - (2 - 羟基) 乙基苯基。

4. 用于治疗由 VCAM - 1 的表达所介导的疾病的药物组合物, 它包括一种有效量的权利要求 1, 2 或 3 的任一化合物或其可药用的盐和可药用的载体。

5. 用于治疗由 VCAM - 1 的表达所介导的疾病的一种方法, 它包括向患者施用权利要求 1, 2 或 3 中任一权利要求的式 (I) 化合物, 或其可药用的盐, 任选地在可药用的载体中。

6. 权利要求 5 的方法, 其中疾病为心血管疾病。

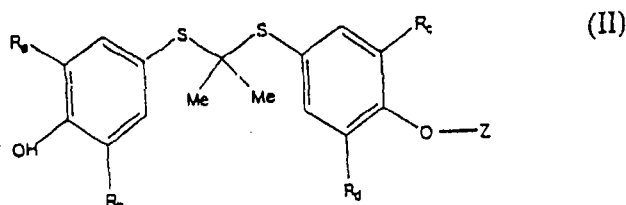
7. 权利要求 6 的方法, 其中心血管疾病选自包括动脉粥样硬化, 后 - 血管成形术再狭窄, 冠状动脉疾病, 心绞痛, 或小动脉疾病。

8. 权利要求 5 的方法, 其中疾病是炎症性疾病。

9. 权利要求 8 的方法, 其中炎症性疾病选自包括风湿性关节炎, 骨

关节炎，哮喘，皮炎，多发性硬化和牛皮癣。

10. 式 (II) 化合物或其可药用的盐



其中

R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是任何不影响分子所要求的性质的基团, 包括氢, 可以有取代的直链的, 支链的或环状的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 烷芳基, 取代的烷芳基, 芳烷基或取代的芳烷基; 在 R_a , R_b , R_c 和 R_d 基团上的取代基, 它选自一组氢, 卤素, 烷基, 硝基, 氨基, 卤代烷基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基和酰氧基;

Z 选自一组包括氢, 烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 芳基, 芳烷基, 烷芳基, 杂芳基, 杂芳烷基, 碳水化合物基团, $-(CH_2)-R_e$, $-C(O)-R_g$, 和 $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$, 其中 (a) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都为叔-丁基时, Z 不能是氢和 (b) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都是叔丁基时, Z 不能是琥珀酸基团。

R_e 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 酰氧基, 取代的酰氧基, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R_k$, 羟基, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$;

R_g 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基;

R_h 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代

的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 酰氧基, 取代的酰氧基, COOH , COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_k$, 羧基, $\text{O}-$ 磷酸酯, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 和其可药用的盐。

或者, 在另一实施方案中, R_e , R_g 和 R_h 可以独立地是可改善化合物水溶性的取代基, 包括但不限于是 $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- SO_3H 中, 其中间隔基如上所定义, $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- SO_3M , 其中 M 是用于形成可药用盐的金属, 例如钠, $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- PO_3H_2 , $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- PO_3M_2 , $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- PO_3HM , $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- PO_4H , $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- PO_4M , SO_3M , $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3\text{M}_2$, $-\text{PO}_3\text{HM}$, 环磷酸盐, 多烷基烷基, 碳水化合物基团, $\text{C}(\text{O})-$ 间隔基- $[\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_p]_n$, 其中 n 如上所定义和 p 是 1, 2 或 3, $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_p]_n$, 羧基低级烷基, 低级烷基羰基低级烷基, N , $\text{N}-$ 二烷基氨基低级烷基, 吡啶基低级烷基, 咪唑基低级烷基, 吗啉基低级烷基, 吡咯烷基低级烷基, 噻唑啉基低级烷基, 哌啶基低级烷基, 吗啉基低级羟基烷基, $\text{N}-$ 吡咯基, 哌嗪基低级烷基, $\text{N}-$ 烷基哌嗪基低级烷基, 三氮唑基低级烷基, 四氮唑基低级烷基, 四氮唑氨基低级烷基, 或噻唑基低级烷基。

11. 权利要求 10 的化合物或其可药用的盐, 其中 R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是氢或直链的, 支链的, 或环状的 C_{1-10} 烷基; Z 选自氢, 烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 碳水化合物基团, $-(\text{CH}_2)-\text{R}_e$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_g$, 和 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_h$, 其条件是 (a) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 各是叔丁基时, Z 不能是氢和 (b) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 各是叔丁基时, Z 不能是琥珀酸残基。

12. 权利要求 11 的化合物, 或其可药用的盐, 选自式 (II) 的化合物, 其中

$\text{R}_a =$ 叔丁基, $\text{R}_b =$ 叔丁基, $\text{R}_c =$ 叔丁基, 和 $\text{R}_d =$ 叔丁基; $\text{Z} =$ 4-硝基苯基;

$\text{R}_a =$ 叔丁基, $\text{R}_b =$ 叔丁基, $\text{R}_c =$ 叔丁基, 和 $\text{R}_d =$ 叔丁基; $\text{Z} =$ $\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$;

$\text{R}_a =$ 叔丁基, $\text{R}_b =$ 叔丁基, $\text{R}_c =$ 叔丁基, 和 $\text{R}_d =$ 叔丁基; $\text{Z} =$ $\text{CO}-(5\text{-硝基呋喃}-2\text{-基})$;

$\text{R}_a =$ 叔丁基, $\text{R}_b =$ 叔丁基, $\text{R}_c =$ 叔丁基, 和 $\text{R}_d =$ 叔丁基; $\text{Z} =$ 3-羧基丙基;

$R_a = 1$ - 甲基乙基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 甲基, 和 $R_d =$ 甲基; $Z =$ 4 - 氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4 - 氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3 - 羟基丙酰基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 叔丁基羰基氧甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c = H$, 和 $R_d = H$; $Z =$ 4 - 氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c = H$, 和 $R_d = H$; $Z =$ 3 - 羧基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 羧甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2 - (CONH₂) 乙酰基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 氨基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - (2 - 羧乙基);

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - (2 - 甲氧基羰基乙基);

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 氨基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 3 - 羧丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3 - 羧丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 2 - 羧乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 甲基铵 (盐酸盐);

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2 - 羟基 - 2 - 环氧乙烷基 - 乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-羟基甲基环氧乙烷-2-基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-(2-羟基-2-环氧乙烷基)乙氧基环氧乙烷-2-基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 环氧乙烷基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-羧甲基氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3,4-三羟基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-乙氧基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3-二羟基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-乙氧基羰基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-N,N-二甲氨基苯乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基(L-精氨酸酯);

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-甲氧基羰基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羧基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃半乳糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-(N,N-二乙氨基)丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$

2-乙氧基羰基乙烯基;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{羧甲基氨基羰基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 1,3\text{-二羧丙基氨基羰基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2\text{-羟基-3-(1,3-二乙氧基羰基)丙氨基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2,3\text{-二羟基-4-羧甲基氨基丁基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2\text{-羟基-3-(5-氨基-5-羧基)丙基氨基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 4\text{-乙基羰基氧丁基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 4\text{-羟基丁基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{吡喃葡萄糖基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-3-四氮唑基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 3\text{-羟基丙烯基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CH}_2\text{CONH-(CH}_2\text{)CH(NH}_2\text{)COOH}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CH}_2\text{CONHCH(COOEt)CH}_2\text{CH}_2\text{(COOEt)}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{吡喃葡萄糖基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2,3,4,5,6\text{-五羟基己烷}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-3-(2-羟基苯基氧磷氧基)丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z =$

CO-2,2-二甲基-3-羟基丙基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 2-羟基-3-乙酰氧基丙基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 2-乙酰氧基-3-羟基丙基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}(2,3,4,5,6\text{-五羟基})$ 己烷;

13. 用于治疗由表达 VCAM-1 所介导的疾病的药物组合物, 它包括有效量的权利要求 10, 11 或 12 的任一化合物, 或其可药用的盐, 和可药用的载体。

14. 用于治疗由表达 VCAM-1 所介导的疾病的方法, 它包括向患者施用有效量的权利要求 10, 11 或 12 中的任一化合物, 或其可药用的盐, 任选地在可药用的载体中。

15. 权利要求 14 的方法, 其中疾病是心血管疾病。

16. 权利要求 15 的方法, 其中心血管疾病选自包括动脉粥样硬化, 后-血管成形术再狭窄, 冠状动脉疾病, 心绞痛, 和小动脉疾病。

17. 权利要求 14 的方法, 其中疾病是炎性疾病。

18. 权利要求 17 的方法, 其中炎性疾病选自包括类风湿性关节炎, 骨关节炎, 哮喘, 皮炎, 多发性硬化和牛皮癣。

19. 权利要求 6 的方法, 包括将化合物与选自下述的任一种心血管药物联合施用, 其它心血管药物选自降血脂剂, 血小板聚积抑制剂, 抗血栓形成剂, 钙通道阻断剂, 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂, 和 β -阻断剂。

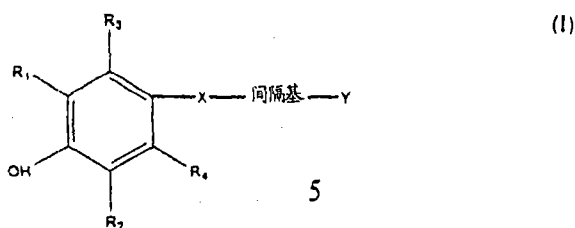
20. 权利要求 15 的方法, 包括将化合物与选自下述的任一种心血管药物联合施用, 其它心血管药物选自降血脂剂, 血小板聚积抑制剂, 抗血栓形成剂, 钙通道阻断剂, 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂, 和 β -阻断剂。

21. 权利要求 8 的方法, 包括将化合物与任一种抗炎药物联合施用。

22. 权利要求 16 的方法, 包括将化合物与任一种抗炎药物联合施用。

23. 使用式 (I) 化合物或其可药用的盐来抑制 VCAM-1, 其中

式 (I) 具有结构



其中,

X 是 O, S, SO, SO₂, CH₂ 或 NH;

间隔基为选自一组包括 -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -(CH₂)_n-N-, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂O)-, -(OCH₂)-, -(SCH₂)-, -(CH₂S-), -(芳基-O)-, -(O-芳基)-, -(烷基-O)-, -(O-烷基)-;

n 是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10;

Y 是取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂芳基, 取代或未取代的烷基, 取代或未取代的烷氧基, 取代或未取代的烷氧基烷基, 取代或未取代的烷基硫基, 取代或未取代的烷基硫烷基, 取代或未取代的烷基亚磺酰基, 取代或未取代的烷基亚磺酰基烷基, 取代或未取代的烷基磺酰基, 取代或未取代的烷基磺酰基烷基, NH₂, NHR, NR₂, SO₂-OH, OC(O)R, C(O)OH, C(O)OR, C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)NR₂, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂;

R 是烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 芳基, 取代的芳基, 烷基-COOH, 烷基-COO 烷基, 烷基-COO 芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 或当连接至氮原子时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环。

R¹ 和 R² 独立地为可以有取代的直链, 支链或环状烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 烷芳基或芳烷基; 和在 R¹ 或 R² 基团上的取代基选自一组包括氢, 卤素, 烷基, 硝基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基和酰氧基;

R³ 和 R⁴ 独立地为任何基团, 但它并不影响分子所期望的特性, 这样的基团包括 H, 卤素, 或 R¹。

24. 如在权利要求 23 中所要求的化合物或其可药用盐的用途, 其中 X 是 S, SO, 或 SO₂; 间隔基是 -(CH₂)_n- 或 -(CH₂)_n-CO; n 是 0-10; Y 是芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, NH₂, NHR,

NR₂, 烷基, 取代的烷基, 酰氧基, 取代的酰氧基; R 是烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 烷基-COOH, 烷基-COO 烷基, 烷基-COO 芳基, 杂芳基, 或硝基取代的杂芳基, 或当 R 基连接至氮原子上时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环; R¹ 和 R² 独立地是直链的, 支链的或环状的 C₁₋₅ 烷基; R³ 和 R⁴ 独立地是氢。

25. 如在权利要求 23 中所要求的化合物或其可药用盐的用途, 式 (I) 化合物选自, 其中

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 4-羧甲基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 4-硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -(CH₂)₂-;
Y = 4-硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 2-羧乙基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 3,5-二-叔丁基-4-羧基丙酰氧基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 4-羧苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 1-乙酰氧基-1-甲基乙基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 3-硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 2,4-二硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 4-三氟甲基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 2-羧基呋喃基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 4-(N,N-二甲基)亚磺酰氨基苯基;

X = SO; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-硝基苯基;

X = SO₂; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-乙酰氧基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-甲基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-氟苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 乙磺酸;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 2-二甲氨基甲基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -(CH₂)₃-;

Y = 二甲氨基;

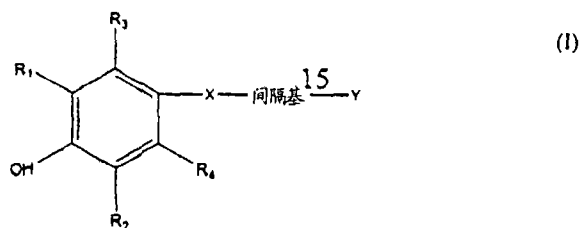
X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -(CH₂)₅-;

Y = 乙酰氧基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-(2-羟基)乙基苯基。

26. 式(I)化合物或其可药用的盐, 用于治疗由 VCAM-1 介导的疾病, 其中式(I)具有结构



其中,

X 是 O, S, SO, SO₂, CH₂ 或 NH;

间隔基为选自一组包括 -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -(CH₂)_n-N-, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂O)-, -(OCH₂)-, -(SCH₂)-, -(CH₂S)-, -(芳基-O)-, -(O-芳基)-, -(烷基-O)-, -(O-烷基)-;

n 是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10;

Y 是取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂芳基, 取代或未取代的烷基, 取代或未取代的烷氧基, 取代或未取代的烷氧基烷基, 取代或未取代的烷基硫基, 取代或未取代的烷基硫烷基, 取代或未取代的烷基亚磺酰基, 取代或未取代的烷基亚磺酰基烷基, 取代或未取代的烷基磺酰基, 取代或未取代的烷基磺酰基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , SO_2-OH , $OC(O)R$, $C(O)OH$, $C(O)OR$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 ;

R 是烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 芳基, 取代的芳基, 烷基 - $COOH$, 烷基 - COO 烷基, 烷基 - COO 芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 或当连接至氮原子时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环。

R^1 和 R^2 独立地为可以有取代的直链, 支链或环状烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 烷芳基或芳烷基; 和在 R^1 或 R^2 基团上的取代基选自一组包括氢, 卤素, 烷基, 硝基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基和酰氧基;

R^3 和 R^4 独立地为任何基团, 但它并不影响分子所期望的特性, 这样的基团包括 H , 卤素, 或 R^1 。

27. 如在权利要求 26 中所要求的式 (I) 化合物或其可药用的盐的用途, 其中疾病是心血管疾病。

28. 如在权利要求 26 中所要求的式 (I) 化合物或其可药用的盐的用途, 其中疾病是炎性疾病。

29. 如在权利要求 26, 27 或 28 中所要求的式 (I) 化合物或其可药用盐的用途, 其中 X 是 S , SO , 或 SO_2 ; 间隔基是 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO$; n 是 0 - 10; Y 是芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, NH_2 , NHR , NR_2 , 烷基, 取代的烷基, 酰氧基, 取代的酰氧基; R 是烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 烷基 - $COOH$, 烷基 - COO 烷基, 烷基 - COO 芳基, 杂芳基, 或硝基取代的杂芳基, 或当 R 基连接至氮原子上时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环; R^1 和 R^2 独立地是直链的, 支链的或环状的 C_{1-5} 烷基; R^3 和 R^4 独立地是氢。

30. 如在权利要求 26, 27 或 28 中所要求的式 (I) 化合物或其可药用的盐的用途, 式 (I) 化合物选自, 其中

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{羧甲基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{硝基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-(\text{CH}_2)_2-$;
 $Y = 4 - \text{硝基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 2 - \text{羧乙基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 3,5 - \text{二叔丁基} - 4 - \text{羧基丙酰氧基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{羧苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 1 - \text{乙酰氧基} - 1 - \text{甲基乙基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 3 - \text{硝基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 2,4 - \text{二硝基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{三氟甲基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 2 - \text{羧基呋喃基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - (\text{N,N} - \text{二甲基}) \text{亚磺酰氨基苯基}$;

$X = \text{SO}$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{硝基苯基}$;

$X = \text{SO}_2$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{硝基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{乙酰氧基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 = $-\text{CH}_2-$;
 $Y = 4 - \text{甲基苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 $= -CH_2-$;
 $Y = 4\text{-氟苯基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 $= -CH_2-$;
 $Y = \text{乙磺酸}$;

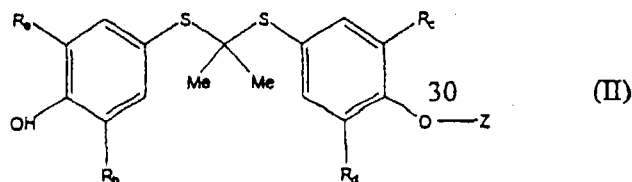
$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 $= -CH_2-$;
 $Y = 2\text{-二甲氨基甲基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 $= -(CH_2)_3-$;
 $Y = \text{二甲氨基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 $= -(CH_2)_5-$;
 $Y = \text{乙酰氧基}$;

$X = S$; $R^1 = \text{叔丁基}$; $R^2 = \text{叔丁基}$; $R^3 = H$; $R^4 = H$; 间隔基 $= -CH_2-$;
 $Y = 4\text{-(2-羟基)乙基苯基}$ 。

31. 式(II)化合物或其可药用的盐抑制 VCAM-1 的用途, 其中式(II)具有结构



其中

R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是任何不影响分子所要求的性质的基团, 包括氢, 可以有取代的直链的, 支链的或环状的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 烷芳基, 取代的烷芳基, 芳烷基或取代的芳烷基; 在 R_a , R_b , R_c 和 R_d 基团上的取代基, 它选自一组氢, 卤素, 烷基, 硝基, 氨基, 卤代烷基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基和酰氧基;

Z 选自一组包括氢, 烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 芳基, 芳烷基, 烷芳基, 杂芳基, 杂芳烷基, 碳水化合物基团, $-(CH_2)-R_e$, $-C(O)-R_g$, 和 $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$, 其中 (a) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都为叔-丁基时, Z 不能是氢和 (b) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都是叔丁基时, Z 不能是琥珀酸基团。

R_e 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 酰氧基, 取代的酰氧基, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R_k$, 羧基, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$;

R_g 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基;

R_h 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 酰氧基, 取代的酰氧基, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R_k$, 羧基, O -磷酸酯, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$ 和其可药用的盐。

或者, 在另一实施方案中, R_e , R_g 和 R_h 可以独立地是可改善化合物水溶性的取代基, 包括但不限于是 $C(O)$ -间隔基- SO_3H 中, 其中间隔基如上所定义, $C(O)$ -间隔基- SO_3M , 其中 M 是用于形成可药用盐的金属, 例如钠, $C(O)$ -间隔基- PO_3H_2 , $C(O)$ -间隔基- PO_3M_2 , $C(O)$ -间隔基- PO_3HM , $C(O)$ -间隔基- PO_4H , $C(O)$ -间隔基- PO_4M , SO_3M , $-PO_3H_2$, $-PO_3M_2$, $-PO_3HM$, 环磷酸盐, 多羟基烷基, 碳水化合物基团, $C(O)$ -间隔基- $[O(C_{1-3} \text{ 烷基})_p]_n$, 其中 n 如上所定义和 p 是 1, 2 或 3, $-[O(C_{1-3} \text{ 烷基})_p]_n$, 羧基低级烷基, 低级烷基羧基低级烷基, N , N -二烷基氨基低级烷基, 吡啶基低级烷基, 咪唑基低级烷基, 吗啉基低级烷基, 吡咯烷基低级烷基, 噻唑啉基低级烷基, 哌啶基低级烷基, 吗啉基低级羟基烷基, N -吡咯基, 哌嗪基低级烷基, N -烷基哌嗪基低级烷基, 三氮唑基低级烷基, 四氮唑基低级烷基, 四氮唑氨基低级烷基, 或噻唑基低级烷基。

32. 如在权利要求 31 中所要求的式 (II) 化合物或其可药用的盐的用途, 其中 R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是氢或直链的, 支链的, 或环状的 C_{1-10} 烷基; Z 选自氢, 烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 碳水化合物基团, $-(CH_2)-R_e$, $-C(O)-R_g$,

和 $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$, 其条件是 (a) 当 R_a, R_b, R_c 和 R_d 各是叔丁基时, Z 不能是氢和 (b) 当 R_a, R_b, R_c 和 R_d 各是叔丁基时, Z 不能是琥珀酸残基。

33. 如在权利要求 31 中所要求的式 (II) 化合物或其可药用的盐的用途, 式 (II) 的化合物选自, 其中

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-硝基苯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $CO-(CH_2)_2-COOH$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $CO-(5-硝基呋喃-2-基)$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-羧基丙基;

$R_a =$ 1-甲基乙基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 甲基, 和 $R_d =$ 甲基; $Z =$ 4-氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-羟基丙酰基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 叔丁基羧基氧甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c = H$, 和 $R_d = H$; $Z =$ 4-氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c = H$, 和 $R_d = H$; $Z =$ 3-羧基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 羧甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-($CONH_2$)乙酰基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $CO-$ 氨基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $CO-(2-羧乙基)$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$

CO - (2 - 甲氧基羰基乙基) ;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 氨基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 3 - 羧丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3 - 羧丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 2 - 羧乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO - 甲基铵 (盐酸盐) ;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2 - 羟基 - 2 - 环氧乙烷基 - 乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3 - 羟基甲基环氧乙烷 - 2 - 基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3 - (2 - 羟基 - 2 - 环氧乙烷基) 乙氧基环氧乙烷 - 2 - 基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 环氧乙烷基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2 - 羟基 - 3 - 羧甲基氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3,4 - 三羟基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2 - 羟基 - 3 - 乙氧基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3 - 二羟基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2 - 乙氧基羰基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4 - N,N - 二甲氨基苯乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基(L-精氨酸酯);

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-甲氧基羰基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羧基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃半乳糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-(N,N-二乙氨基)丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-乙氧基羰基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 羧甲基氨基羰基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 1,3-二羧丙基氨基羰基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-(1,3-二乙氧基羰基)丙氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3-二羟基-4-羧甲基氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-(5-氨基-5-羧基)丙基氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-乙基羰基氧丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-羟基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃葡萄糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-3-四氮唑基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-羟基丙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CH}_2\text{CONH} - (\text{CH}_2) \text{CH} (\text{NH}_2) \text{COOH}$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CH}_2\text{CONHCH} (\text{COOEt}) \text{CH}_2\text{CH}_2 (\text{COOEt})$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃葡萄糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3,4,5,6-五羟基己烷;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CO} - 3 - (2 - \text{羟基苯基氧磷氧基})$ 丙基;

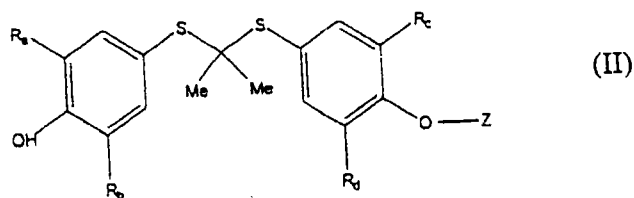
$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CO} - 2,2 - \text{二甲基} - 3 - \text{羟基丙基}$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-乙酰氧基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-乙酰氧基-3-羟基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CH}_2\text{CH} (\text{OH}) \text{CH}_2\text{NH} (2,3,4,5,6 - \text{五羟基})$ 己烷;

34. 式 (II) 化合物或其可药用的盐治疗由 VCAM-1 介导的疾病
的用途, 其中式 (II) 化合物具有结构



其中

R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是任何不影响分子所要求的性质的基团, 包括氢, 可以有取代的直链的, 支链的或环状的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 烷芳基, 取代的烷芳基, 芳烷基或取

代的芳烷基；在 R_a , R_b , R_c 和 R_d 基团上的取代基，它选自一组氢，卤素，烷基，硝基，氨基，卤代烷基，烷基氨基，二烷基氨基，酰基和酰氧基；

Z 选自一组包括氢，烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，芳基，芳烷基，烷芳基，杂芳基，杂芳烷基，碳水化合物基团， $-(CH_2)-R_e$ ， $-C(O)-R_g$ ，和 $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ ，其中 (a) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都为叔-丁基时， Z 不能是氢和 (b) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都是叔丁基时， Z 不能是琥珀酸基团。

R_e 选自一组包括烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，烷氧基，取代的烷氧基，烷氧基烷基，取代的烷氧基烷基， NH_2 ， NHR ， NR_2 ，单或多羟基取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，酰氧基，取代的酰氧基， $COOH$ ， $COOR$ ， $-CH(OH)R_k$ ，羟基， $C(O)NH_2$ ， $C(O)NHR$ ， $C(O)NR_2$ ；

R_g 选自一组包括烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，烷氧基，取代的烷氧基，烷氧基烷基，取代的烷氧基烷基， NH_2 ， NHR ， NR_2 ，单或多羟基取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基；

R_h 选自一组包括烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，烷氧基，取代的烷氧基，烷氧基烷基，取代的烷氧基烷基， NH_2 ， NHR ， NR_2 ，单或多羟基取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，酰氧基，取代的酰氧基， $COOH$ ， $COOR$ ， $-CH(OH)R_k$ ，羟基， O -磷酸酯， $C(O)NH_2$ ， $C(O)NHR$ ， $C(O)NR_2$ 和其可药用的盐。

或者，在另一实施方案中， R_e ， R_g 和 R_h 可以独立地是可改善化合物水溶性的取代基，包括但不限于是 $C(O)$ -间隔基- SO_3H 中，其中间隔基如上所定义， $C(O)$ -间隔基- SO_3M ，其中 M 是用于形成可药用盐的金属，例如钠， $C(O)$ -间隔基- PO_3H_2 ， $C(O)$ -间隔基- PO_3M_2 ， $C(O)$ -间隔基- PO_3HM ， $C(O)$ -间隔基- PO_4H ， $C(O)$ -间隔基- PO_4M ， SO_3M ， $-PO_3H_2$ ， $-PO_3M_2$ ， $-PO_3HM$ ，环磷酸盐，多羟基烷基，碳水化合物基团， $C(O)$ -间隔基- $[O(C_{1-3} \text{ 烷基})_p]_n$ ，其中 n 如上所定义和 p 是 1, 2 或 3， $-[O(C_{1-3} \text{ 烷基})_p]_n$ ，羧基低级烷基，低级烷基羧基低级烷基， N ， N -二烷基氨基低级烷基，吡啶基低级烷基，咪唑基

低级烷基, 吗啉基低级烷基, 吡咯烷基低级烷基, 噻唑啉基低级烷基, 哌啶基低级烷基, 吗啉基低级羟基烷基, N-吡咯基, 哌嗪基低级烷基, N-烷基哌嗪基低级烷基, 三氮唑基低级烷基, 四氮唑基低级烷基, 四氮唑氨基低级烷基, 或噻唑基低级烷基。

35. 如在权利要求 34 中所要求的式 (II) 化合物的用途, 其中疾病是心血管疾病。

36. 如在权利要求 34 中所要求的式 (II) 化合物的用途, 其中疾病是炎性疾病。

37. 如在权利要求 34, 35 或 36 中所要求的式 (II) 的化合物或其可药用的盐的用途, 其中 R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是氢或直链的, 支链的, 或环状的 C_{1-10} 烷基; Z 选自氢, 烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 碳水化合物基团, $-(CH_2)-R_e$, $-C(O)-R_g$, 和 $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$, 其条件是 (a) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 各是叔丁基时, Z 不能是氢和 (b) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 各是叔丁基时, Z 不能是琥珀酸残基。

38. 如在权利要求 34, 35 或 36 中所要求的式 (II) 化合物, 或其可药用的盐的用途, 式 (II) 的化合物选自, 其中

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 4-硝基苯基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = $CO-(CH_2)_2-COOH$;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = $CO-(5-硝基呋喃-2-基)$;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 3-羧基丙基;

R_a = 1-甲基乙基, R_b = 叔丁基, R_c = 甲基, 和 R_d = 甲基; Z = 4-氨基丁基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 4-氨基丁基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 3-羟基丙酰基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z =

叔丁基羰基氧甲基;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{H}$, 和 $R_d = \text{H}$; $Z = 4\text{-氨基丁基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{H}$, 和 $R_d = \text{H}$; $Z = 3\text{-羧基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{羧甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2\text{-(CONH}_2\text{)乙酰基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-氨基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-(2-羧乙基)}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-(2-甲氧基羰基乙基)}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-氨基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-3-羧丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 3\text{-羧丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-2-羧乙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO-甲基铵(盐酸盐)}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2\text{-羟基-2-环氧乙烷基-乙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 3\text{-羟基甲基环氧乙烷-2-基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 3\text{-(2-羟基-2-环氧乙烷基)乙氧基环氧乙烷-2-基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{环氧乙烷基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z =$

2-羟基-3-羧甲基氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3,4-三羟基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-乙氧基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3-二羟基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-乙氧基羰基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-N,N-二甲氨基苯乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基(L-精氨酸酯);

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-甲氧基羰基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羧基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃半乳糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-(N,N-二乙氨基)丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-乙氧基羰基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 羧甲基氨基羰基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 1,3-二羧丙基氨基羰基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-(1,3-二乙氧基羰基)丙氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3-二羟基-4-羧甲基氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-(5-氨基-5-羧基)丙基氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-乙基羧基氧丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-羟基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃葡萄糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-3-四氮唑基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-羟基丙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CH}_2\text{CONH}-(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{COOEt})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{COOEt})$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃葡萄糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3,4,5,6-五羟基己烷;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-3-(2-羟基苯基氧磷氧基)丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2,2-二甲基-3-羟基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-乙酰氧基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-乙酰氧基-3-羟基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}(2,3,4,5,6\text{-五羟基})\text{己烷}$ 。

抑制 VCAM-1 表达的化合物与方法

本申请是申请日为 1998 年 5 月 14 日、国家申请号为 98807169.X (国际申请号为 PCT/US98/09781)、发明名称为“抑制 VCAM-1 表达的化合物与方法”的申请的分案申请。

技术领域

本发明涉及用于抑制 VCAM-1 表达的方法及组合物这一领域,并且,具体地说,是用于治疗由 VCAM-1 介导的疾病,包括心血管的和炎性的疾病。

背景技术

在工业化国家中,冠心病(CHD)仍然是导致死亡的首要原因。CHD的首要原因是动脉粥样硬化,其特点是脂类沉积于动脉血管壁上,导致血管通路的狭窄并最终使血管系统硬化。

动脉粥样硬化以其主要临床并发症,局部缺血心脏病呈现并表明,在工业化国家中它仍然是导致死亡的主要原因。现在普遍承认,动脉粥样硬化开始于动脉内皮的局部损伤,继之是动脉平滑肌细胞从中层向内膜层增生,并伴随在损伤处脂质的沉积和泡沫细胞的积集。当动脉粥样硬化斑发展时,它逐渐地堵塞了越来越多的受影响的血管并可以最终导致局部缺血和梗塞,因此,对需要的患者提供抑制动脉粥样硬化发展的方法是需要的。

心血管疾病已与一些致病因素相关连,这包括高血胆固醇,高血脂,和 VCAM-1 在血管内皮细胞中的表达。

VCAM-1 的表达

白细胞向内皮的粘附代表了众多炎症状态中基本的,早期的一环,这包括动脉粥样硬化,自身免疫障碍和细菌及病毒的感染。当内皮细胞表面上的可诱导的粘附分子受体与免疫细胞上的反受体相互作用时,即开始了白细胞向内皮的募集。通过选择性地表达特异粘附分子,如血管细胞粘附分子-1(VCAM-1),细胞间粘附分子-1(ICAM-1),和 E-选择蛋白,血管内皮细胞决定募集哪种类型的白细胞(单核细胞,淋巴细胞,或中性白细胞)。在动脉粥样硬化损伤的最初阶段,有局域化的内皮 VCAM-1 的表达和单核白细胞选择性地募集,它们表

达整联蛋白反受体 VLA-4。因为在单核细胞和淋巴细胞上而不在中性白细胞上选择性的表达 VLA-4, 所以在介导单核白细胞的选择性粘附中, VCAM-1 是重要的。随后的白细胞向泡沫状巨噬细胞的转化, 导致合成众多种的炎症细胞因子, 生长因子, 和化学吸引剂, 以帮助传播白细胞和血小板的募集, 平滑肌细胞的增殖, 内皮细胞活化, 和细胞外基质的合成, 这是动脉粥样硬化斑成熟的特征。

VCAM-1 是慢性炎症疾病如哮喘, 风湿性关节炎和自身免疫性糖尿病的中介体。例如, 已知在哮喘中, VCAM-1 和 ICAM-1 的表达是增加的。Pilewski, J. M. 等。Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 12, 1-3 (1995)。Ohkawara Y., 等。Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 12, 4-12 (1995)。此外, 在卵蛋白致敏的大鼠变应性气道反应模型中, 对 VCAM-1 和 ICAM-1 (分别是 VLA-4 和 LFA-1) 的整联蛋白受体的阻断, 抑制了早期和晚期阶段反应。Rabb, H. A., 等, Am. J. Respir. Care. Med, 149, 1186-119 (1994)。在风湿病样滑膜的微血管系统中, 也有内皮粘附分子的增高的表达, 包括 VCAM-1。K'och, A. E. 等, Lab Invest, 64, 313-322 (1991); Morales-Ducet, J. 等, Immunol, 149, 1421-1431 (1992)。中和靶向 VCAM-1 或其反受体-VLA-4 的抗体, 可以使在能自发地发生疾病的小鼠模型 (NOD 小鼠) 中延迟糖尿病的发病。Yang. X. D. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90, 10494-10498 (1993); Burkly, L. C. 等糖尿病 43, 523-534 (1994); Baron, J. L. 等, J. Clin. Invest. 93, 1700-1708 (1994)。VCAM-1 的单克隆抗体也可以在异体移植排斥动物模型中有良好效果, 这表明对 VCAM-1 表达的抑制剂也可以用于防止移植排斥反应。Oroez, C. G. 等, Immunol. Lett. 32, 7-12 (1992)。

由细胞表达的 VCAM-1 可以有细胞膜结合的形式或可溶形式。已表明可溶形式的 VCAM-1 在体外诱导血管内皮细胞的趋化性和在大鼠角膜中刺激血管应答效应。Koch. A. F., 等, Nature 376, 517-519 (1995)。可溶性 VCAM-1 表达的抑制剂在治疗具有强烈生成血管成份的疾病, 包括肿瘤生长和转移中有潜在的治疗价值。Folkman, J. 和 Shing, Y., Biol. Chem. 10931-10934 (1992)。

在培养的人血管内皮细胞中, 由脂多糖 (LPS) 和细胞因子如白细胞介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF-2) 活化后, 才表达 VCAM

- 1。这些因子不是选择性地活化细胞粘附分子表达的。

美国专利 No. 5,380,747, Medford, 等, 指出使用二硫代氨基甲酸酯类, 如吡咯烷二硫代氨基甲酸酯, 用于治疗心血管和其它炎症疾病。

美国专利 No. 5,750,351, (Medford, 等) 和 WO 95/30415 专利, (Emory 大学) 叙述了其发现: 多不饱和脂肪酸 (“PUFAS”) 和它们的氢过氧化物 (“OX-PUFAS”), 它们是氧化性修饰低密度脂蛋白 (LDL) 的重要成份, 可诱导 VCAM-1, 但不是细胞内粘附分子-1 (ICAM-1) 或在人主动脉内皮细胞中的 E-选择蛋白的表达, 而其机理不是通过细胞因子或其它非细胞因子信号介导的。这在 VCAM-1 介导的免疫应答中是一个重要的并且是以前未知的生物通路上的基础性的发现。

作为非限制性实施例, 亚油酸, 亚麻酸, 亚油基氢过氧化物 (13-HPODE) 和花生四烯酸氢过氧化物 (15-HPETE) 可诱导细胞表面基因表达 VCAM-1 但不是 ICAM-1 或 E-选择蛋白。饱和脂肪酸 (例如硬脂酸) 和单不饱和脂肪酸 (如油酸) 并不诱导 VCAM-1, ICAM-1 或 E-选择蛋白的表达。

由 PUFAs 和它们的脂肪酸氢过氧化物诱导的 VCAM-1 可以用二硫代氨基甲酸酯类, 包括吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) 加以抑制。这表明诱导是由一个氧化的信号分子介导的, 而且当该分子的氧化被阻断时 (即, 氧化并不存在) 该诱导被阻断了, 被逆转 (即, 信号分子被还原), 或当这氧化还原修饰的信号与其调节靶位相互作用被阻断时, 则该诱导被阻断了。

长期暴露在高于正常水平的多不饱和脂肪酸或其氧化的对应体的细胞可以引发非正常的免疫应答, 并且对刺激是不成比例的, 它导致了疾病状态。血管内皮细胞对 PUFAs 和 OX-PUFAs 的过度致感作用可以加速例如动脉粥样硬化斑的形成。

基于这些发现, 用于治疗由 VCAM-1 介导的疾病, 如动脉粥样硬化, 血管成形术后再狭窄, 冠状动脉疾病, 心绞痛和小动脉和其它心血管疾病, 以及非心血管系统炎症疾病的方法, 叙述于 WO 95/30415 中, 它包括除去, 降低其浓度, 或阻断形成氧化的多不饱和脂肪酸, 包括但不限于氧化的亚油酸 ($C_{18}\Delta^{9,12}$), 亚麻酸 ($C_{18}\Delta^{6,9,12}$), 花生四烯酸 ($C_{20}\Delta^{5,8,11,14}$) 和二十碳三烯酸 ($C_{20}\Delta^{8,11,14}$)。

由 VCAM-1 介导的非心血管炎症疾病的非限制性实施例包括类风

湿和骨关节炎,哮喘,皮炎,和多发性硬化。

血胆固醇过高和血脂过高

血胆固醇过高是与心血管疾病相关的一个重要危险因素。血清脂蛋白是循环中脂质的载体。根据脂蛋白的密度将它们分类:乳糜微粒,极低密度脂蛋白(VLDL),低密度脂蛋白(LDL),和高密度脂蛋白(HDL)。乳糜微粒主要参与将食物中的甘油三酸酯和胆固醇从肠转运至脂肪组织和肝脏。VLDL 将内源合成的甘油三酸酯从肝脏输送到脂肪组织和其它组织。LDL 将胆固醇输送至外周组织并在那些组织中调节外源性胆固醇的水平。HDL 将胆固醇从外周组织输送至肝脏中。动脉壁胆固醇几乎完全衍生自 LDL。Brown 和 Goldstein, *Ann. Rev. Biochem.* 52, 223 (1983); Miller, *Ann. Rev. Med.* 31, 97 (1980)。具有低水平的低密度脂蛋白(LDL)的患者,发生动脉粥样硬化是少见的。

Steinberg, 等, (*N. Eng. J. Med.* 1989; 320: 915 - 924) 提出假设,用有反应活性的一种氧物质将低密度脂蛋白(LDL)修饰成氧化修饰的 LDL (OX-LDL) 是引发和扩展动脉粥样硬化的中心环节。氧化的 LDL 是包括有至少数个化学上相异的氧化了的物质的复杂结构,每个物质,单独地或组合地,可以调节细胞因子-活化的粘附分子的基因表达。R 脂肪酸氢过氧化物如亚油基氢过氧化物 (13-HPODE) 是由脂氧合酶从游离脂肪酸产生的,并且是氧化的 LDL 的一个重要组分。

已提出氧化的脂质的生成是由细胞脂氧合酶系统的作用形成的并且随后该氧化了的脂质转运至成 LDL。然后被过渡金属和/或巯基化合物所催化,在介质中,在 LDL 中发生蔓延反应。以前的研究已表明,对培养的内皮细胞的脂肪酸修饰可以改变它们对氧化剂损伤的敏感性。而补充多不饱和脂肪酸(PUFA)增加了对氧化剂损伤的敏感性。向培养的内皮细胞补充饱和的或单不饱和的脂肪酸降低了它们对氧化剂损伤的敏感性,而补充多不饱和脂肪酸(PUFA)则增强了对氧化剂损伤的敏感性。

用反相 HPLC 分析 LDL 的天然的和皂化的液体提取物,表明在活化了的人单核细胞氧化的 LDL 中,13-HPODE 是主要的氧化的脂肪酸。长期暴露于氧化的 LDL,对血管内皮细胞提供了氧化的信号,可

能是通过特异的脂肪酸氢化过氧化物，它选择性地增加了细胞因子诱导的 VCAM-1 基因的表达。

通过尚不很明确的机理，预先受动脉粥样硬化影响的血管壁区域优先留住循环的 LDL。通过了解尚很少的通路，内皮的，平滑肌，和/或炎性细胞然后转化 LDL 至 ox-LDL。不与 LDL - 它是被 LDL 受体摄取的正好相反，单核细胞急切地通过“清除剂”受体摄取 ox-LDL，该受体的表达不同于 LDL 受体，是不因细胞内脂质含量的增加而受抑制的。因此，单核细胞持续摄取 ox-LDL 并且变成脂质吞噬的巨噬-泡沫细胞，它形成了脂条。

目前有大量证据表明血胆固醇过高是与心脏病相关连的一个重要危险因素。例如，在 1984 年十二月，美国国立卫生院交感 (Consensus) 发展会议组得出结论，降低明确增高了的血中胆固醇水平（尤其是血中低密度脂蛋白胆固醇水平）将因冠心病的降低而降低了心脏病发作的危险性。

通常，在温血动物血液中，胆固醇是在一些脂蛋白复合物例如乳糜微粒，极低密度脂蛋白 (VLDL)，低密度脂蛋白 (LDL)，和高密度脂蛋白 (HDL) 运载的。普遍认为，LDL 以直接导致 LDL 胆固醇沉积在血管壁上的方式作用，而 HDL 的作用方式是导致 HDL 从血管壁上摄取胆固醇并将其运送至肝脏并在那里被代谢 [Brown 和 Goldstein, Ann. Rev. Biochem. 52, 223 (1983); Miller, Ann. Rev. Med. 31, 97 (1980)]。例如，在各种流行病学研究中，LDL 胆固醇水平与冠心病发病率有很好的相关性，而 HDL 胆固醇水平与冠心病呈负相关 [Patton 等, Clin. Chem. 29, 1980 (1983)]。本领域专业人员普遍认为，降低非正常的高 LDL 胆固醇水平不仅对治疗血胆固醇过多而且对治疗动脉粥样硬化是有效的。

另外，基于动物和实验室的发现证据表明，过氧化 LDL 脂质，如 LDL 胆固醇基酯和磷酸的不饱和脂肪酸部分，有利于胆固醇在单核细胞/巨噬细胞中的积集，它们最终转变成泡沫细胞并沉积在血管壁的次-内皮下空间。泡沫细胞在血管壁的积累被认为是形成动脉粥样硬化斑的早期环节。因此相信 LDL 脂质的过氧化是有利于胆固醇在血管壁积累和随后的形成动脉粥样硬化斑的重要前提。例如，已显示单核细胞/巨噬细胞以相对低的速度摄取并降解天然 LDL，并且没有明显的

胆固醇的积聚。相反地，氧化的 LDL 以高得多的速度由这些单核细胞/巨噬细胞摄取并且明显地积聚胆固醇 [Parthasarathy 等, J. Clin. Invest. 77, 641 (1986)]。因此向需要的患者提供抑制 LDL 脂质过氧化作用的方法是需要的。

增高的胆固醇水平是与一些疾病状况相关，这包括血管再狭窄，心绞痛，大脑动脉粥样硬化，和黄瘤。向患有，或有发生血管再狭窄，心绞痛，大脑动脉粥样硬化，黄瘤危险，和其它与增高的胆固醇水平相关的疾病状态的患者，提供降低血浆胆固醇的方法是合乎需要的。

因为已经确定了高血胆固醇是由于增高的 LDL (血脂过高) 引起的，尝试了用节食治疗来降低 LDL 水平。有数个通常用于降低 LDL 水平的药物种类，包括胆酸螯合剂，烟酸 (尼克酸)，和 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG CoA) 还原酶抑制剂。有时使用普罗布考和贝特 (fibrate) 衍生物辅助治疗，通常与其它药物合用。称 HMG CoA 还原酶抑制剂为他汀或伐他汀类药物。他汀药物是目前在市场上治疗血胆固醇过高中最有效的药物之一，这包括普伐他汀 (Pravachol, Bristol, Myers Squibb)，阿托伐他汀 (atorvastatin) (Warner Lambert/Pfizer)，辛伐他汀 (Zocor, Merck)，洛伐他汀 (Mevacor, Merck)，和 fluvastatin (Lescol)。

有证据表明，低密度脂蛋白 (LDL) 的致动脉粥样硬化作用可能部份是通过其氧化性修饰介导的。普罗布考表现出具有强的抗氧化性质并且阻断 LDL 的氧化性修饰。与这些发现相符，普罗布考实际上在 LDL 受体-缺损兔中减慢了动脉粥样硬化的进程，如在 Carew 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84: 7725-7729 (1987) 中讨论的。更可能地是，普罗布考是有效的，这是因为它是高度脂溶性的和它由脂蛋白转运的，因此保护它们免受氧化破坏。

在化学上，普罗布考与广泛使用的食品添加剂 2, [3]-叔丁基-4-羟基苯甲醚 (BHA) 和 2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚 (BHT) 相关。它的完全的化学命名是 4,4' (异亚丙基二硫代) 双 (2,6-二-叔丁基苯酚)。

普罗布考主要在高血胆固醇患者中用于降低血清中胆固醇水平。通常以可购得的商标 Lorelco™ 片剂形式施用普罗布考。遗憾的是，普罗布考几乎不溶于水并因此不能静脉注射给药。实际上，在体外条

件下，普罗布考对细胞是难以吸收的。这是因为其在细胞培养基缓冲液和介质中差的混溶性。固体普罗布考很难被吸收入血并基本上从没有改变的形式排泄出。另外，不同患者对片剂普罗布考的吸收是有非常明显速度和量的差别。在一项研究中（Heeg 等，单次或重复口服剂量后男性血浆中的普罗布考浓度，La Nouvelle Presse Medicale, 9: 2990 - 2994 (1980)），发现在不同患者中，血清中普罗布考的峰值浓度相差高达 20 倍。在另一项研究中，Kozuya 等，J. Lipid Res. 32: 197 - 204 (1991) 观察到当内皮细胞与 50 μ M 普罗布考培育 24 小时时，普罗布考/ 10^6 细胞的掺入约少于 1 μ g。

Parthasarathy 在美国专利 No. 5,262,439 公开了具有增加的水溶性的普罗布考的类似物，其中一个或两个羟基由酯基取代，这增加了化合物的水溶性。在一个实施方案中，衍生物选自包括来自琥珀酸，戊二酸，己二酸，seberic acid，癸二酸，壬二酸，或马来酸的单或双普罗布考的酯。在另一个实施方案中，普罗布考衍生物是单或双酯，其中酯包含带有下述功能团的一个烷基或链烯基基团，该功能团选自羧酸基团，胺基团，胺基团的盐，酰胺基团，和醛基团。

一系列的法国专利公开的一些普罗布考衍生物是降血胆固醇和降血脂剂：法国 2168137（双-4-羟苯基硫代烷烃酯）；法国 2140771（普罗布考的四氢萘基苯氧基链烷酯）；法国 2140709（普罗布考的苯并呋喃氧烷酸衍生物）；法国 2134810（双-（3-烷基-5-叔-烷基-4-噻唑-5-羧基）苯基硫代）烷烃；法国 2133024（双-（4-烟酸酰基氧苯基硫代）丙烷和法国 2130975（双（4-（苯氧基烷酸酰氧基）-苯基硫代）烷烃）。

Parker 等的美国专利 No. 5,155,250 公开了 2,6-二烷基-4-甲硅烷基酚类为抗动脉粥样硬化剂。在 PCT 出版物 No. WO 95/15760，发表于 1995 年 6 月 15 日，公开了同样的化合物作为降低血清胆固醇剂。Parker 等的美国专利 N. 5,608,095 公开了烷基化的 4-甲硅烷基-酚类抑制 LDL 的过氧化，降低血浆胆固醇和抑制 VCAM-1 的表达，并因此在治疗动脉粥样硬化中是有用的。

Shionogi Seiyaku Kabushiki Kaisha 的一系列欧洲专利申请公开了酚的硫醚用于治疗动脉粥样硬化。欧洲专利申请 No. 348203 公开了酚硫醚类，它们可抑制 LDL 变性和巨噬细胞对 LDL 的掺入。这样

的化合物作为抗-动脉粥样硬化剂是有用的。在欧洲专利申请 No. 405788 中公开了这些化合物的异羟肟酸衍生物和它们可用于治疗动脉粥样硬化，溃疡，炎症和过敏。在 Kita 等的美国专利 No. 4,954,514 中公开了此酚硫醚类的氨基甲酰基和氰基的衍生物。

在 Hall 等的美国专利 No. 4,752,616 中公开了芳基硫代烷基苯基羧酸，用于治疗血栓形成疾病。公开的化合物用作血小板聚集抑制剂，用于治疗冠状或大脑血栓形成和抑制支气管狭窄，或其它。

Adir et Compagnie 的一系列专利公开了取代的苯氧基异丁酸和酯，用作抗氧剂和降血脂剂。该系列包括 Regnier 等的美国专利 No. 5,206,247 和 5,627,205（它对应于欧洲专利申请 No. 621,255）和欧洲专利申请 No. 763 527。

Nippon Shinyaku Co. Ltd 的 WO 97/15546 公开羧酸衍生物，用于治疗动脉粥样硬化，局部缺血性心脏病，脑梗塞和 PTCA 后血管再狭窄。

Dow 化学公司是对降血脂的 2-（3,5-二叔丁基-4-羟基苯基）硫代甲酰胺专利的受让人。例如，Wagner 等的美国专利 No. 4,029,812、4,076,841 和 4,078,084，公开这些化合物，用于降低血清脂类，尤其是胆固醇和甘油三酯的水平。

因为心血管疾病目前在美国是导致死亡的首要原因，并且目前有百分之九十的心血管疾病被诊断为动脉粥样硬化，所以对找到治疗它的新方法和药物有很强需求。实现该目标重要的是鉴别并进行特异的氧化的生物化合物，它作为对炎症过程中调节因子表达的选择性调控剂，具体地是 VCAM-1。更普遍的目标是鉴别出抑制还原氧化敏感基因的表达或活化被抑制的还原氧化敏感基因的选择性方法。

因此本发明的一个目的是提供新化合物，组合物和方法，用于治疗心血管和炎症疾病。

本发明的另一个目的是提供新化合物和组合物，作为 LDL 脂过氧化抑制剂是有用的。

本发明的另一个目的是提供新化合物和组合物，用作有用的抗动脉粥样硬化剂。

本发明的另一个目的是提供新化合物和组合物，用作 LDL 脂降低剂。

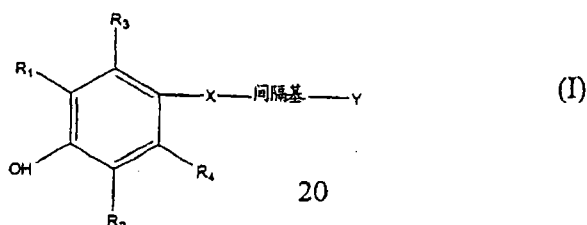
本发明的另一个目的是提供新化合物，组合物和方法，用于选择性地抑制 VCAM-1 的表达。

本发明的另一个目的是提供一种方法，用于治疗由表达或抑制还原氧化敏感基因，例如 MCP-1，IL-6 和凝血酶受体所介导的疾病。

发明概述

本发明提供了抑制 VCAM-1 表达的化合物，组合物和方法，因此可用于治疗 VCAM-1 介导的疾病，它包括施用式 (I) 或 (II) 的化合物，或其可药用的盐，任选地在可药用的载体中。

式 (I) 化合物是



其中，

X 是 O, S, SO, SO₂, CH₂ 或 NH;

间隔基为选自一组包括 -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -(CH₂)_n-N-, -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂O)-, -(OCH₂)-, -(SCH₂)-, -(CH₂S)-, -(芳基-O)-, -(O-芳基)-, -(烷基-O)-, -(O-烷基)-;

n 是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10;

Y 是取代或未取代的芳基，取代或未取代的杂芳基，取代或未取代的烷基，取代或未取代的烷氧基，取代或未取代的烷氧基烷基，取代或未取代的烷基硫基，取代或未取代的烷基硫烷基，取代或未取代的烷基亚磺酰基，取代或未取代的烷基亚磺酰基烷基，取代或未取代的烷基磺酰基，取代或未取代的烷基磺酰基烷基，NH₂, NHR, NR₂, SO₂-OH, OC(O)R, C(O)OH, C(O)OR, C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)NR₂, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂;

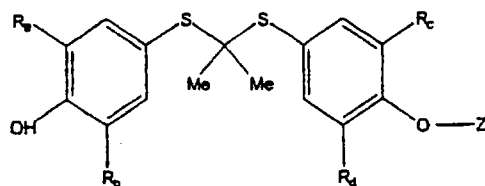
R 是烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，芳基，取代的芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基，取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环。

R¹ 和 R² 独立地为可以有取代的直链，支链或环状烷基，芳基，取

代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，烷芳基或芳烷基；和在 R^1 或 R^2 基团上的取代基选自一组包括氢，卤素，烷基，硝基，氨基，烷基氨基，二烷基氨基，酰基和酰氧基；

R^3 和 R^4 独立地为任何基团，但它并不影响分子所期望的特性，这样的基团包括 H，卤素，或 R^1 。

具有以下结构的式 (II) 化合物



(II)

其中

R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是任何不影响分子所要求的性质的基团，包括氢，可以有取代的直链的，支链的或环状的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，烷芳基，取代的烷芳基，芳烷基或取代的芳烷基；在 R_a , R_b , R_c 和 R_d 基团上的取代基，它选自一组氢，卤素，烷基，硝基，，氨基，卤代烷基，烷基氨基，二烷基氨基，酰基和酰氧基；

Z 选自一组包括氢，烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，芳基，芳烷基，烷芳基，杂芳基，杂芳烷基，碳水化合物基团， $-(CH_2)-R_e$ ， $-C(O)-R_g$ ，和 $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$ ，其中 (a) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都为叔丁基时，Z 不能是氢和 (b) 当 R_a , R_b , R_c 和 R_d 都是叔丁基时，Z 不能是琥珀酸基团。

R_e 选自一组包括烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，烷氧基，取代的烷氧基，烷氧基烷基，取代的烷氧基烷基， NH_2 ， NHR ， NR_2 ，单或多羟基取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，酰氧基，取代的酰氧基， $COOH$ ， $COOR$ ， $-CH(OH)R_k$ ，羟基， $C(O)NH_2$ ， $C(O)NHR$ ， $C(O)NR_2$ ；

R_g 选自一组包括烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，烷氧基，取代的烷氧基，烷氧基烷基，取代的烷氧基烷基， NH_2 ， NHR ， NR_2 ，单或多羟基取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基；

R_h 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 酰氧基, 取代的酰氧基, $COOH$, $COOR$, $-CH(OH)R_k$, 羟基, O -磷酸酯, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$ 和其可药用的盐。

或者, 在另一实施方案中, R_e , R_g 和 R_h 可以独立地是可改善化合物水溶性的取代基, 包括但不限于局限是 $C(O)$ -间隔基- SO_3H 中, 其中间隔基如上所定义, $C(O)$ -间隔基- SO_3M , 其中 M 是用于形成可药用盐的金属, 例如钠, $C(O)$ -间隔基- PO_3H_2 , $C(O)$ -间隔基- PO_3M_2 , $C(O)$ -间隔基- PO_3HM , $C(O)$ -间隔基- PO_4H , $C(O)$ -间隔基- PO_4M , SO_3M , $-PO_3H_2$, $-PO_3M_2$, $-PO_3HM$, 环磷酸盐, 多烷基烷基, 碳水化合物基团, $C(O)$ -间隔基- $[O(C_{1-3} \text{ 烷基})_p]_n$, 其中 n 如上所定义和 p 是 1, 2 或 3, $-[O(C_{1-3} \text{ 烷基})_p]_n$, 羧基低级烷基, 低级烷基羧基低级烷基, N , N -二烷基氨基低级烷基, 吡啶基低级烷基, 咪唑基低级烷基, 吗啉基低级烷基, 吡咯烷基低级烷基, 噻唑啉基低级烷基, 哌啶基低级烷基, 吗啉基低级羟基烷基, N -吡咯基, 哌嗪基低级烷基, N -烷基哌嗪基低级烷基, 三氮唑基低级烷基, 四氮唑基低级烷基, 四氮唑氨基低级烷基, 或噻唑基低级烷基。

本发明向需要它的患者一般提供一种用于治疗心血管和炎症疾病的方法, 它包括向所说的患者施用有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物。

本发明进一步向需要它的患者提供了一种抑制 LDL 脂质过氧化的方法, 它包括向所说的患者施用有效抗氧剂量的式 (I) 和式 (II) 化合物。

在另一实施方案中, 提供了一种方法, 用于抑制还原氧化基因的表达或活化通过还原氧化-敏感的通路已被抑制的基因, 该方法包括施用有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物来阻止氧化的信号的氧化作用, 典型地是, PUFA 的氧化。涉及参与表示免疫应答的代表性的氧化还原-敏感性基因包括, 但不限于那些表达参与启动免疫应答的细胞因子 (例如, $IL-1\beta$), 促进炎性细胞向损伤处迁移的化学引诱剂 (例如, MCP-1)。生长因子 (例如, $IL-6$ 和凝血酶受体), 和粘附分子 (例如, VCAM-1 和 E-选择蛋白) 的基因。

发明详述

除非特别说明, 本文所用的术语烷基是指 C_1 至 C_{10} 的饱和的直链, 支链, 或环状的, 一级, 二级, 或三级烃, 并特别包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 环丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 环戊基, 异戊基, 新戊基, 己基, 异己基, 环己基, 环己基甲基, 3-甲基戊基, 2,2-二甲基丁基, 和 2,3-二甲基丁基。该烷基基团可以任选地取代有一个或多个基团, 选自包括烷基, 卤素, 羟基, 羧基, 酰基, 酰氧基, 氨基, 烷基氨基, 芳基氨基, 烷氧基, 芳氧基, 硝基, 氰基, 磺酸, 硫酸酯, 磷酸, 磷酸酯, 或膦酸酯, 或按需要为未保护的或保护的, 如那些在本领域技术人员所知道的, 如在 Greene 等有机合成中的保护基团, John Wiley and Sons, 第二版, 1991 中所教授的, 在此以参考文献列入。

除非特别指明, 本文所用的术语低级烷基是指 C_1 至 C_5 的饱和直链, 支链, 或适当的环状 (例如, 环丙基) 的烷基基团。

同样的术语链烯基是指由从一至十个碳原子组成的直链或支链构型的饱和烃基二基基团。该术语包括的范围是, 亚甲基, 1,2-乙烷二基, 1,1-乙烷二基, 1,3-丙烷二基, 1,2-丙烷二基, 1,3-丁烷二基, 1,4-丁烷二基等。该链烯基基团可以任选地取代有一个或多个基团, 它选自包括烷基, 卤素, 羟基, 羧基, 酰基, 酰氧基, 氨基, 烷基氨基, 芳基氨基, 烷氧基, 芳氧基, 硝基, 氰基, 磺酸, 硫酸酯, 磷酸, 磷酸酯, 或膦酸酯, 或按需要为未保护的或保护的, 如那些本领域技术人员所知的, 例如在有机合成中的保护基团, John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991 中所教授的, 在此作为参考列入。

术语 “ $-(CH_2)_n-$ ” 代表直链构型的饱和烃基二基基团。术语 “n” 定义为 0-10。因此基团 “ $-(CH_2)_n-$ ” 代表一个键 (即, 当 $n=0$ 时), 亚甲基, 1,2-乙烷二基或 1,3-丙烷二基等。

本文所用的术语芳基, 除非另有注明, 是指苯基, 二苯基或萘基, 优选苯基。除非另有注明, 本文所用术语芳烷基是指如上述定义的芳基基团通过上述定义的烷基基团连接至分子上。除非另有注明, 本文所用的术语烷芳基是指如上述定义的烷基基团通过上述定义的芳基基团连接至分子上。这些基团中的每个基团中, 烷基基团可以如上所述任选地取代, 和芳基基团可以任选地取代有一个或多个基团, 它选自

包括烷基，卤素，羟基，羧基，酰基，酰氧基，氨基，烷基氨基，芳基氨基，烷氧基，芳氧基，硝基，氰基，磺酸，硫酸酯，膦酸，磷酸酯或膦酸酯，它们按需要或未保护或保护的，如那些本领域技术人员所知的，例如在 Greene 等中有机合成中的保护基团，John Wiley 和 Sons，第二版，1991 中所教授的。术语芳基所特别包括的范围为苯基；萘基；苯甲基；苯乙基；3,4,5-三羟基苯基；3,4,5-三甲氧基苯基；3,4,5-三乙氧基苯基；4-氯苯基；4-甲基苯基；3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基；4-氟苯基；4-氯-1-萘基；2-甲基-1-萘基甲基；2-萘基甲基；4-氯苯基甲基；4-叔丁基苯基；4-叔丁基苯基甲基等。

除非特别指明，本文所用的术语“保护的”指的是为阻止其进一步反应或其它目的而加至氧，氮或磷原子的一个基团。各种类的氧和氮的保护基团对那些有机合成领域的技术人员是熟知的。

本文所用的术语卤素，包括氯，溴，碘和氟。

除非特别说明，本文所使用的术语烷氧基是指结构 -O- 烷基的基团，其中烷基如上面所定义。

本文所用术语酰基是指式 $C(O)R'$ 的基团，其中 R' 是烷基，芳基，烷芳基或芳烷基基团，或取代的烷基，芳基，芳烷基或烷芳基，其中这些基团如上所定义。

本文所使用的术语多不饱和脂肪酸 (PUFA) 是指具有至少两个链烯键的脂肪酸 (典型的为 C_8 至 C_{24})，包括，但不只限于亚油酸 ($C_{18}\Delta^{9,12}$)，亚麻酸 ($C_{18}\Delta^{6,9,12}$)，花生四烯酸 ($C_{20}\Delta^{8,11,14}$)。

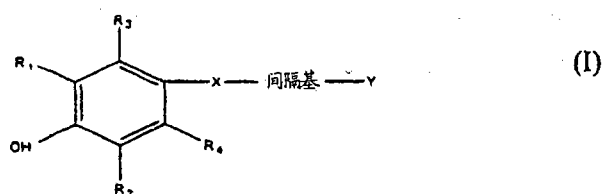
术语氧化的多不饱和脂肪酸 (ox-PUFA) 是指至少有一个链烯键已转化为氢过氧化物的不饱和脂肪酸。非限制的实施例是 13-HPODE 和 15-HPETE。

术语可药用的盐或复合物是指保留本发明化合物的期望的生物活性而显示最小不希望的毒性作用的盐或复合物。这类盐的非限定的实施例为 (a) 与无机酸形成的酸加成盐 (无机酸如，盐酸，氢溴酸，硫酸，磷酸，硝酸等)，与有机酸形成的盐，有机酸如乙酸，草酸，酒石酸，琥珀酸，苹果酸，抗坏血酸，安息香酸，单宁酸，双羟萘酸，海藻酸，多聚谷氨酸，萘磺酸，萘二磺酸，和聚半乳糖醛酸；(b) 与金属阳离子加成形成的盐，如锌，钙，铋，钡，镁，铝，铜，钴，镍，镉，钠，

钾，等，或从胺 N,N -二苄乙烯基二胺， D -葡萄糖胺，四乙胺或乙二胺形成的阳离子；或 (c)，(a) 和 (b) 的结合物；例如单宁酸锌盐等。在本定义中还包括可药用的季盐，它们对本领域技术人员是所知的，其中尤其包括式 $-NR^+A^-$ 的季铵盐，其中 R 如上述定义并且 A 是相反离子，包括氯，溴，碘， $-O-$ 烷基，甲苯磺酸根，甲基磺酸根，磺酸根，磷酸根或羧酸根（如苯甲酸根，琥珀酸根，乙酸根，甘醇酸根，顺丁烯二酸根，苹果酸根，柠檬酸根，酒石酸根，抗坏血酸根，苯甲酸根，肉桂酸根，扁桃酸根，苯甲酸根和二苯基乙酸根）。

通过 VCAM-1 介导的疾病包括，但不局限于动脉粥样硬化，后血管成形术再狭窄，冠状动脉疾病，心绞痛，小动脉疾病和其它心血管疾病，还有非心血管炎症性疾病如风湿性关节炎，骨关节炎，哮喘，皮炎，多发性硬化和牛皮癣。

在一个实施方案中，本发明是一种用于治疗由 VCAM-1 表达介导的疾病的方法，它包括施用式 (I) 的化合物



其中，

X 是 O , S , SO , SO_2 , CH_2 或 NH ;

间隔基为选自一组包括 $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CO-$, $-(CH_2)_n-N-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2O)-$, $-(OCH_2)-$, $-(SCH_2)-$, $-(CH_2S)-$, $-(芳基-O)-$, $-(O-芳基)-$, $-(烷基-O)-$, $-(O-烷基)-$;

n 是 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10;

Y 是取代或未取代的芳基，取代或未取代的杂芳基，取代或未取代的烷基， NH_2 , NHR , NR_2 , SO_2-OH , $OC(O)R$, $C(O)OH$, $C(O)OR$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR$, $C(O)NR_2$;

R 是烷基，取代的烷基，链烯基，取代的链烯基，链炔基，取代的链炔基，芳基，取代的芳基，烷基- $COOH$ ，烷基- COO 烷基，烷基- COO 芳基，杂芳基，取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环。

R^1 和 R^2 独立地为可以有取代的直链，支链或环状烷基，芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基，烷芳基或芳烷基；和在 R^1 或 R^2 基团上的取代基选自一组包括氢，卤素，烷基，硝基，氨基，烷基氨基，二烷基氨基，酰基和酰氧基；

R^3 和 R^4 独立地为任何基团，但它并不影响分子所期望的特性，这样的基团包括 H，卤素，或 R^1 。

本发明优选的化合物包括式 (I) 的化合物

其中

X 为 S, SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为芳基，取代芳基，杂芳基，取代的杂芳基， NH_2 ，NHR， NR_2 ，烷基，取代烷基，酰氧基和取代的酰氧基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环。 R^1 和 R^2 独立地是直链，支链或环状的 C_{1-10} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢，卤素或 R^1 。

本发明另一个优选的实施方案包括通式 (I) 的化合物，其中 X 为 S, SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为芳基，取代的芳基，杂芳基，取代的杂芳基， NH_2 ，NHR， NR_2 ，烷基，取代的烷基，酰氧基，和取代的酰氧基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环。 R^1 和 R^2 独立地是直链，支链或环状的 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S, SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为芳基；芳基，它被取代有单或多个烷基，链烯基，链炔基，卤素，硝基，羟基，COOH，COOR， $CONH_2$ ，CONHR， $CONR_2$ ， $-(CH_2)_m-OH$ （其中 m 为 0-10），卤代烷基，单或多羟基取代的支链烷基，碳水化合物基团， SO_2OH ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR ， SO_2NR_2 或 OCOR；杂芳基；杂芳基，它取代有单或多个烷基，链烯基，链炔基， CH_2NH_2 ， CH_2NHR ， CH_2NR_2 ，COOH，COOR； NH_2 ；NHR； NR_2 ；直链，支链或环烷基；直链，支链，或被 OCOR， SO_2OH ，COOH 或 COOR 取代的环烷基；

和 OCOR; R 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 烷基-COOH, 烷基-COO 烷基, 烷基-COO 芳基, 杂芳基, 或硝基取代的杂芳基, 或当连接至氮原子时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环; R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基; R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物, 其中 X 为 S, SO 或 SO_2 ; 间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$; n 为 0-10; Y 为芳基; 被烷基, 链烯基, 链炔基, 卤素, 硝基, 羟基, COOH, COOR, $CONH_2$, $CONHR$, $CONR_2$, $-(CH_2)_m-OH$ (其中 m 为 0-10), 卤代烷基, 单或多羟基取代的支链烷基, 碳水化合物基团, SO_2OH , SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 或 OCOR 单或多取代的芳基; R 为烷基, 链烯基, 链炔基, 芳基, 烷基-COOH, 烷基-COO 烷基, 烷基-COO 芳基, 杂芳基, 或硝基取代的杂芳基, 或当连接至氮原子时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环; R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基; R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物, 其中 X 为 S, SO 或 SO_2 ; 间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$; n 为 0-10; Y 为苯基; 被烷基, 链烯基, 链炔基, 卤素, 硝基, 羟基, COOH, COOR, $CONH_2$, $CONHR$, $CONR_2$, $-(CH_2)_m-OH$ (其中 m 为 0-10), 卤代烷基, 单或多羟基取代的支链烷基, 碳水化合物基团, SO_2OH , SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 或 OCOR 单或多取代的苯基; R 为烷基, 链烯基, 链炔基, 烷基-COOH, 烷基-COO 烷基, 烷基-COO 芳基, 芳基, 杂芳基或硝基取代的杂芳基, 或当连接至氮原子时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环; R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基; R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物, 其中 X 为 S, SO 或 SO_2 ; 间隔基为 $-(CH_2)_n-$; n 为 0-10; Y 为苯基; 被烷基, 链烯基, 链炔基, 卤素, 硝基, 羟基, COOH, COOR, $CONH_2$, $CONHR$, $CONR_2$, $-(CH_2)_m-OH$ (其中 m 为 0-10), 卤代烷基, 单或多羟基取代的支链烷基, 碳水化合物基团, SO_2OH , SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 或 OCOR 单或多取代的苯基; R 为烷基, 链烯基, 链炔基, 烷基-COOH, 烷基-COO 烷基, 烷基-COO 芳基, 芳基, 杂芳基或硝基取代的杂芳基, 或当连接至氮原子时, 两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元

环；R 基团可以进一步被烷基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基或烷基-COO 芳基取代； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式(I)的化合物，其中X为S，SO或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n为0-10；Y为苯基；被烷基，链烯基，链炔基，卤素，硝基，羟基，COOH，COOR， $CONH_2$ ，CONHR， $CONR_2$ ， $-(CH_2)_m-OH$ （其中m为0-10），卤代烷基，单或多羟基取代的支链烷基，碳水化合物基团， SO_2OH ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR ， SO_2NR_2 或OCOR单或多取代的苯基；R为烷基，链烯基，链炔基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的R基团可以连接形成5至7元环； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式(I)的化合物，其中X为S，SO或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n为0-10；Y为苯基；被烷基，卤素，硝基，羟基，COOH，COOR， $CONH_2$ ，CONHR， $CONR_2$ ， $-(CH_2)_m-OH$ （其中m为0-10），卤代烷基，单或多羟基取代的支链烷基，碳水化合物基团， SO_2OH ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR ， SO_2NR_2 或OCOR单或多取代的苯基；R为烷基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的R基团可以连接形成5至7元环； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式(I)的化合物，其中X为S，SO或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n为0-10；Y为苯基；被烷基，卤素，硝基，羟基，COOH，COOR， $CONH_2$ ，CONHR， $CONR_2$ ， $-(CH_2)_m-OH$ （其中m为0-10），卤代烷基，单或多羟基取代的支链烷基，碳水化合物基团， SO_2OH ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR ， SO_2NR_2 或OCOR单或多取代的苯基；R为烷基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基或硝基取代的呋喃基，或当连接至氮原子时，两个相邻的R基团可以连接形成5至7元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式(I)的化合物，其中X为S，SO或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n为0-10；Y为

杂芳基；被烷基，链烯基，链炔基， CH_2NH_2 ， CH_2NHR ， CH_2NR_2 ， COOH ， COOR 单或多取代的杂芳基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(\text{CH}_2)_n-$ ；n 为 0-10；Y 为杂芳基；被烷基，链烯基，链炔基， CH_2NH_2 ， CH_2NHR ， CH_2NR_2 ， COOH ， COOR 单或多取代的杂芳基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ ；n 为 0-10；Y 为杂芳基；被烷基，链烯基，链炔基， CH_2NH_2 ， CH_2NHR ， CH_2NR_2 ， COOH ， COOR 单或多取代的杂芳基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ ；n 为 0-10；Y 为可被烷基，链烯基，链炔基， CH_2NH_2 ， CH_2NHR ， CH_2NR_2 ， COOH ， COOR 任选单或多取代的异噻唑基或呋喃基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ ；n 为 0-10；Y 为可被烷基，链烯基，链炔基， CH_2NH_2 ， CH_2NHR ， CH_2NR_2 ， COOH ， COOR 任选单或多取代的异噻唑基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝

基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为可被烷基，链烯基，链炔基， CH_2NH_2 ， CH_2NHR ， CH_2NR_2 ，COOH，COOR 任选单或多取代的呋喃基；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为 NH_2 ，NHR 或 NR_2 ；R 为烷基，链烯基，链炔基，芳基，烷基-COOH，烷基-COO 烷基，烷基-COO 芳基，杂芳基或硝基取代的杂芳基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为 NH_2 ，NHR 或 NR_2 ；R 为烷基或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ ；n 为 0-10；Y 为 NH_2 ，NHR 或 NR_2 ；R 为烷基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为 NH_2 ，NHR，或 NR_2 ；R 为烷基，或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 选自包括直链，支链或环状的烷基；被 OCOR， SO_2OH ，COOH 或 COOR 取代的直链，支链或环状的烷基；和 OCOR；R 为烷基，链烯基，链

炔基和芳基；或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地为 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地为氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 选自包括直链，支链或环状的烷基；被 OCOR， SO_2OH ，COOH 或 COOR 取代的直链，支链或环状的烷基；和 OCOR；R 为烷基或当连接至氮原子时，两个相邻的 R 基团可以连接形成 5 至 7 元环； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ ；n 为 0-10；Y 选自包括直链，支链或环状的烷基；被 OCOR， SO_2OH ，COOH 取代的直链，支链或环状的烷基；或 COOR；R 为烷基， R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 选自一组包括直链，支链或环状的烷基；被 OCOR 取代的直链，支链或环状的烷基；R 为烷基； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为 OCOR；R 为烷基； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-$ ；n 为 0-10；Y 为 OCOR；R 为烷基； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (I) 的化合物，其中 X 为 S，SO 或 SO_2 ；间隔基为 $-(CH_2)_n-CO-$ ；n 为 0-10；Y 为 OCOR，R 为烷基； R^1 和 R^2 独立地是 C_{1-5} 烷基； R^3 和 R^4 独立地是氢。

本发明的实施例包括如下定义的式 (I) 化合物：

$X = S$ ； $R^1 =$ 叔丁基； $R^2 =$ 叔丁基； $R^3 = H$ ； $R^4 = H$ ；间隔基 = $-CH_2-$ ；
Y = 4-羧甲基苯基；

$X = S$ ； $R^1 =$ 叔丁基； $R^2 =$ 叔丁基； $R^3 = H$ ； $R^4 = H$ ；间隔基 = $-CH_2-$ ；
Y = 4-硝基苯基；

$X = S$ ； $R^1 =$ 叔丁基； $R^2 =$ 叔丁基； $R^3 = H$ ； $R^4 = H$ ；间隔基 = $-(CH_2)_2-$ ；

Y = 4-硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 2-羧乙基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 3,5-二-叔丁基-4-羧基丙酰氧基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-羧苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 1-乙酰氧基-1-甲基乙基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 3-硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 2,4-二硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-三氟甲基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 2-羧基呋喃基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-(N,N-二甲基)亚磺酰氨基苯基;

X = SO; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-硝基苯基;

X = SO₂; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-硝基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-乙酰氧基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-甲基苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 4-氟苯基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

Y = 乙磺酸;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;

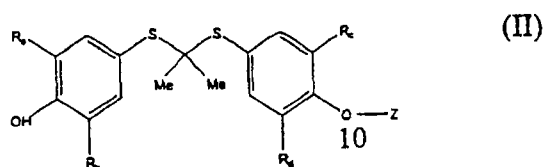
Y = 2-二甲氨基甲基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -(CH₂)₃-;
Y = 二甲氨基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -(CH₂)₅-;
Y = 乙酰氧基;

X = S; R¹ = 叔丁基; R² = 叔丁基; R³ = H; R⁴ = H; 间隔基 = -CH₂-;
Y = 4-(2-羟基)乙基苯基。

在本发明的另一个实施方案中, 提供了式 (II) 化合物和用于治疗由 VCAM-1 表达所介导疾病的方法, 它包括施用有效量的式 (II) 化合物:



其中

R_a, R_b, R_c 和 R_d 独立地是氢, 可以有取代的直链的, 支链的 (例如叔丁基), 或环状的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 烷芳基, 取代的烷芳基, 芳烷基或取代的芳烷基; 在 R_a, R_b, R_c 和 R_d 基团上的取代基, 它选自一组氢, 卤素, 烷基, 硝基, 氨基, 卤代烷基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 酰基和酰氧基;

Z 选自一组包括氢, 烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 芳基, 芳烷基, 烷芳基, 杂芳基, 杂芳烷基, 碳水化合物基团, -(CH₂)-R_e, -C(O)-R_e, 和 -C(O)-(CH₂)_n-R_h, 其中 (a) 当 R_a, R_b, R_c 和 R_d 都为叔-丁基时, Z 不能是氢和 (b) 当 R_a, R_b, R_c 和 R_d 都是叔丁基时, Z 不能是琥珀酸基团。

R_e 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH₂, NHR, NR₂, 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 酰氧基, 取代的酰氧基, COOH, COOR, -CH(OH)R_k, 羟基, C(O)NH₂, C(O)NHR, C(O)NR₂;

R_g 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链

炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基;

R_h 选自一组包括烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, 取代的链炔基, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烷氧基烷基, 取代的烷氧基烷基, NH_2 , NHR , NR_2 , 单或多羟基取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 酰氧基, 取代的酰氧基, COOH , COOR , $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_k$, 羟基, O -磷酸酯, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 和其可药用的盐。

或者, 在另一实施方案中, R_e , R_g 和 R_h 可以独立地是可改善化合物水溶性的取代基, 包括但不限于是 $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- SO_3H 中, 其中间隔基如上所定义, $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- SO_3M , 其中 M 是用于形成可药用盐的金属, 例如钠, $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- PO_3H_2 , $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- PO_3M_2 , $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- PO_3HM , $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- PO_4H , $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- PO_4M , SO_3M , $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3\text{M}_2$, $-\text{PO}_3\text{HM}$, 环磷酸盐, 多烷基烷基, 碳水化合物基团, $\text{C}(\text{O})$ -间隔基- $[\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_p]_n$, 其中 n 如上所定义和 p 是 1, 2 或 3, $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_p]_n$, 羧基低级烷基, 低级烷基羧基低级烷基, N , N -二烷基氨基低级烷基, 吡啶基低级烷基, 咪唑基低级烷基, 吗啉基低级烷基, 吡咯烷基低级烷基, 噻唑啉基低级烷基, 哌啶基低级烷基, 吗啉基低级羟基烷基, N -吡咯基, 哌嗪基低级烷基, N -烷基哌嗪基低级烷基, 三氮唑基低级烷基, 四氮唑基低级烷基, 四氮唑氨基低级烷基, 或噻唑基低级烷基。

上述定义基团的取代基选自包括: 烷基, 链烯基, 链炔基, 羟基, 卤基, 硝基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 羧基, 芳基, 杂芳基, COOR , CONH_2 , CONHR , CONR_2 , 卤代烷基, 烷氧基烷基, 单或多羟基烷基, CH_2-OR , CH_2-OH , OCOR , O -磷酸酯, SO_2-NH_2 , SO_2-NHR , SO_2-NR_2 。

本发明一个优选的实施方案包括式 (II) 化合物, 其中 R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是氢或直链, 支链, 或环状的 C_{1-10} 烷基; Z 选自包括氢, 烷基, 取代烷基, 链烯基, 取代链烯基, 链炔基, 取代链炔基, 碳水化合物基团, $-(\text{CH}_2)-\text{R}_e$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_g$ 和 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_h$, 和其可药用的盐。

本发明另一个优选的实施方案包括式 (II) 化合物, 其中 R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是氢, 或直链, 支链, 或环状的 C_{1-5} 烷基; Z 选自包括氢, 烷基, 取代烷基, 链烯基, 取代链烯基, 链炔基, 取代链炔基, 碳水化合物基团, $-(CH_2)-R_e$, $-C(O)-R_g$ 和 $-C(O)-(CH_2)_n-R_h$, 和其可药用的盐。

本发明的另一个优选的实施方案包括式 (II) 化合物, 其中 R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是氢或直链, 支链或环状的 C_{1-5} 烷基; Z 选自一组包括氢, 烷基, 取代的烷基, 链烯基, 取代的链烯基, 链炔基, $-CH_2-$ 芳基取代的链炔基, 碳水化合物基团, $-CH_2-NR_2$, $-CH_2-$ 烷氧基, $-CH_2-CHOH$, $-CH_2-$ 取代的芳基, $-CH_2-$ 烷基, $-CH_2-$ 取代的烷基, $-CH_2-OCO-$ 烷基, $-CH_2-OCO-$ 取代的烷基, $-CH_2-COOR$, $-CH_2-CH(OH)CH_2NHCH_2COOR$, $-CH_2-CH(OH)-$ 取代的环氧乙烷基 (其中取代基选自包括氢, CH_2OH , $CH_2OCHOH-$ 环氧乙烷基), $-CO-$ 芳基, $-CO-$ 取代的芳基, $-CO-$ 杂芳基, $-CO-$ 取代的杂芳基, $-CO-(CH_2)_n-COOR$, $-CO-(CH_2)_n-OH$, $-CO-(CH_2)_n-O-$ 磷酸酯, $-CO-(CH_2)_n-CO-NR_2$, $-CO-(CH_2)_n-$ 芳基, $-CO-(CH_2)_n-$ 取代的芳基, $-CO-(CH_2)_n-$ 杂芳基, $-CO-(CH_2)_n-$ 取代的杂芳基, $-CO-(CH_2)_n-CONH(CH_2)COOR$, $-CO-(CH_2)_n-CON((CH_2)COOR)_2$, 单糖, 环状的单糖和其可药用的盐。

本发明的另一个优选的实施方案包括式 (II) 化合物, 其中 R_a , R_b , R_c 和 R_d 独立地是氢或直链, 支链或环状的 C_{1-5} 烷基; Z 选自包括氢, 烷基, 羟基烷基, 多羟基烷基, 链烯基, 羟基链烯基, 酰基-取代的链烯基, 烷氧基烷基, 硝基苯基烷基, 氨基苯基烷基, 烷基氨基苯基烷基, 二烷基氨基苯基烷基, 氨基烷基, 烷基胺烷基, 二烷基氨基烷基, 羧基烷基, 酰氧基烷基, 环氧乙烷基-取代的羟基烷基, 羟基烷基-取代的环氧乙烷基亚甲基, 环氧乙烷基-取代的羟基烷氧基烷基, 环氧乙烷基亚甲基, 羧基烷基氨基羟基烷基, 烷氧基羟基烷基, 吡喃葡萄糖基, 吡喃半乳糖基, N,N -二酰基烷基氨基羟基烷基, 羧基烷基氨基多羟基烷基, (氨基) (羧基) 烷基氨基羟基烷基, 酰氧基羟基烷基, 多羟基烷基氨基羟基烷基, $CO-$ 羟基烷基, $CO-$ 硝基呋喃基, $CO-$ 羟基烷基, $CO-$ 多羟基烷基, $CO-$ 酰氨基烷基, $CO-$ 氨基烷基,

CO-烷基氨基烷基, CO-二烷基氨基烷基, CO-酰基烷基, CO-烷氧基羰基烷基, CO-四氮唑基烷基, CO-(酰基)(氨基)烷基氨基, 二烷氧基羰基烷基氨基烷基, CO-羟基苯氧膦酰氧基烷基, 或其可药用的盐。

本发明的实施例包括式 (II) 化合物, 其中:

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 4-硝基苯基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = CO-(CH₂)₂-COOH;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = CO-(5-硝基呋喃-2-基);

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 3-羧基丙基;

R_a = 1-甲基乙基, R_b = 叔丁基, R_c = 甲基, 和 R_d = 甲基; Z = 4-氨基丁基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 4-氨基丁基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 3-羟基丙酰基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 叔丁基羰基氧甲基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = H, 和 R_d = H; Z = 4-氨基丁基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = H, 和 R_d = H; Z = 3-羧基丙基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 羧甲基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = 2-(CONH₂)乙酰基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = CO-氨基甲基;

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z = CO-(2-羧乙基);

R_a = 叔丁基, R_b = 叔丁基, R_c = 叔丁基, 和 R_d = 叔丁基; Z =

CO - (2 - 甲氧基羰基乙基) ;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO - 氨基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO - 3 - 羧丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{3 - 羧丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO - 2 - 羧乙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO - 甲基铵 (盐酸盐)}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{2 - 羟基 - 2 - 环氧乙烷基 - 乙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{3 - 羟基甲基环氧乙烷 - 2 - 基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{3 - (2 - 羟基 - 2 - 环氧乙烷基) 乙氧基环氧乙烷 - 2 - 基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{环氧乙烷基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{2 - 羟基 - 3 - 羧甲基氨基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{2,3,4 - 三羟基丁基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{2 - 羟基 - 3 - 乙氧基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{2,3 - 二羟基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{乙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{2 - 乙氧基羰基乙烯基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{4 - N,N - 二甲氨基苯乙基}$;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-2-羧乙基 (L-精氨酸酯);

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-甲氧基羰基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羧基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃半乳糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 3-(N,N-二乙氨基)丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-乙氧基羰基乙烯基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 羧甲基氨基羰基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 1,3-二羧丙基氨基羰基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-(1,3-二乙氧基羰基)丙氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2,3-二羟基-4-羧甲基氨基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 2-羟基-3-(5-氨基-5-羧基)丙基氨基丙基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-乙基羰基氧丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 4-羟基丁基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ 吡喃葡萄糖基甲基;

$R_a =$ 叔丁基, $R_b =$ 叔丁基, $R_c =$ 叔丁基, 和 $R_d =$ 叔丁基; $Z =$ CO-3-四氮唑基丙基;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 3\text{-羟基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CH}_2\text{CONH}-(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CH}_2\text{CONHCH}(\text{COOEt})\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{COOEt})$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{吡喃葡萄糖基甲基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2,3,4,5,6\text{-五羟基己烷}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO}-3-(2\text{-羟基苯基氧磷氧基})\text{丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CO}-2,2\text{-二甲基}-3\text{-羟基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2\text{-羟基}-3\text{-乙酰氧基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = 2\text{-乙酰氧基}-3\text{-羟基丙基}$;

$R_a = \text{叔丁基}$, $R_b = \text{叔丁基}$, $R_c = \text{叔丁基}$, 和 $R_d = \text{叔丁基}$; $Z = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}(2,3,4,5,6\text{-五羟基})\text{己烷}$;

式 (I) 化合物可以通过用已知的方法和技术或其常规的改进方法加以制备。制备式 (I) 化合物的通用合成方案在方案 A 中提出, 除非另有注明, 其中所有的取代基是在前面定义的。

方案 A

起始硫醇, 4-巯基-2,6-二叔丁基苯酚的合成在文献 (Laufer 的美国专利 No. 3,129,262, 在本文中将其整体作为参考文献引入) 中有叙述。起始原料烷基卤代物是可以购得的或用本领域普通技术人员所知的方法从商业可购得的起始物制备而得到。

将定量的 4-巯基-2,6-二叔丁基苯酚溶解在乙醇中得到 0.5M 的溶液, 并用 1.2 当量的氢氧化钠 (5N 水溶液) 处理。5 分钟后, 加入 1.2 当量的卤代烷并于室温下搅拌该反应混合物 24 小时。用 1N HCl 调节 pH 7 终止反应, 用水稀释, 用乙醚萃取并用硫酸镁干燥。用硅胶色

谱纯化产品。

在方案 A 中概述的通用合成方法中所用的起始物质对本领域普通技术人员是容易得到的。例如，制备各种式 (I) 化合物的一些苯酚起始物质，如 2,6-二叔丁基-4-苯硫酚，在美国专利 No. 3,576,883，美国专利 No. 3,952,064，美国专利 No. 3,479,407 和日本专利申请 73-28425 中叙述。

通常地，式 (I) 结构的苯酚可以通过溶解适当的 2,6-二烷基-4-苯硫酚（或适当的保护的衍生物）在醇中，优选在乙醇中，然后加入卤化的芳基化合物而加以制备。

起始原料 2,6-二烷基-取代的硫苯酚，可用本领域中普通技术人员知道的许多保护基之一来加以保护。苯酚适当的保护基团的实施例为醚类，如甲氧基甲基，2-甲氧基乙氧基甲基，四氢吡喃基，叔丁基和苄基；甲硅烷基醚类，如三甲基甲硅烷基和 1-丁基二甲基甲硅烷基；酯类，如醋酸酯和苯甲酸酯；碳酸酯类，如甲基碳酸酯和苄基碳酸酯；还有磺酸酯类，如甲磺酸酯和甲苯磺酸酯。

下述实施例代表了方案 A 中描述的典型合成。这些实施例应理解为只是用作说明性的，而绝不是要以任何方式限制本发明。本文使用的下述术语的意义是指：“g”为克；“mmol”为毫摩尔；“mL”是毫升；“bp”是指沸点；“°C”为摄氏度；“mmHg”为毫米汞柱；“mp”为熔点；“mg”为毫克；“μM”为微摩尔当量；“μg”为微克。

实施例 1

2,6-二叔丁基-4-硫代(4' (甲基)苯基乙酸)苯酚

反应叙述：

将 2,6-二叔丁基-4-硫代苯酚 (238 mg, 1 mmol) 溶解于乙醇 (0.7 mL) 中并冷却至 0°C。加入 5N NaOH (0.6 mL, 3 mmol)，然后加入 4-(溴甲基)苯基乙酸 (229 mg, 1 mmol)。将反应温热至室温并在 0.5 小时后完成反应。用 1N HCl (3.5 mL) 终止反应并用乙醚 (25 mL) 稀释。分离出醚层并用水 (1×5 mL) 和盐水 (1×5 mL) 洗涤，用 MgSO₄ 干燥，过滤并浓缩。在硅胶色谱上纯化并用 50:50 乙醚/己烷洗脱，得到 170 mg 的 (2,6-二叔丁基-4-硫代(4' (甲基)苯基乙酸)苯酚)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.24 (s, 2 H),

7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.20 (s, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 1.33 (s, 18 H)。

实施例 2

2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-硝基苄基)苯酚

反应叙述:

在 0℃ 将 0.28 mmol (68 mg) 的 2,6-二叔丁基-4-苯硫酚在 0.5 mL 的 EtOH (变性的) 中的溶液搅拌并用 0.3 mmol (0.06 mL) 的 NaOH (5N 在去离子化水中) 反应。搅拌 5 分钟后, 加入 0.29 mmol (62 mg) 的 4-硝基溴苄, 得到橙色溶液。反应进程由 TLC (1:1 己烷-己烷- CH_2Cl_2 ; 用 UV 和 PMA/char 显色) 监测。在 2 小时过程中消耗尽了溴代物。然后将混合物用饱和 NaCl-EtOAc 终止反应。将水层用 2×2 mL EtOAc 反萃取; 用无水 MgSO_4 干燥合并的有机层。过滤去除干燥剂; 旋转蒸发除去溶剂后得到粗品油。用制备薄层色谱 (PTLC) 将油状物纯化, 用 2×500 μ 板和以 1:1 己烷- CH_2Cl_2 为展开剂。得到希望的产品 (2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-硝基苄基)苯酚); 收率为 86% (90 mg) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.04 (s, 2 H), 5.28 (s, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 1.34 (s, 18 H)。

实施例 3

2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-硝基苄基)苯酚

反应叙述:

将 0.48 mmol (115 mg) 的 2,6-二叔丁基-4-苯硫酚在 2 mL 无水 THF 中溶解并搅拌。将混合物用 0.67 mmol (27 mg) 氢化钠 (60% 矿物油悬浮液) 处理, 得到深黄色澄清溶液。加入 4-硝基苄基碘化物 (0.49 mmol; 135 mg) 得到深棕色混合物, 将其搅拌过夜。反应过程用 TLC 监测 (3×10:1 己烷- CH_2Cl_2 ; UV 和 PMA/char 显斑), 当仅有痕量起始碘化物剩余时, 将反应终止 (用饱和的 NaCl-EtOAc)。用 2×5 mL EtOAc 反萃取水层; 将合并的有机层用无水 MgSO_4 干燥。过滤除去干燥剂; 然后旋转蒸发除去溶剂, 得到深棕色油状物。用径向展开色谱法 (10:1 己烷- CH_2Cl_2 ; 4 mm 板) 纯化粗品物质, 得到

93 mg (50% 收率) 的 2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-硝基苄基)苯酚。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.24 (s, 2 H), 5.26 (s, 1 H), 3.11 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.09 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.43 (s, 18 H)。

实施例 4

2,6-二叔丁基-4-硫代(3'-硝基苄基)苯酚

反应叙述:

将 3-硝基苄基氯 (0.42 mmol; 72 mg) 和 2,6-二叔丁基苯硫酚 (0.42 mmol; 100 mg) 溶解于 0.7 mL 的 EtOH 中并用 92 μ L NaOH (5N 溶液) 处理。将反应混合物搅拌 19.5 小时, 然后用饱和 NaCl 终止反应并用 EtOAc 萃取。用 EtOAc (2 $\times$ 10 mL) 反萃取水层。合并有机部分, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩至黄色油状物。将粗品于真空下放置 2 小时。用 2 mm (SiO₂) 板和 4: 1 己烷-EtOAc, 径向展开色谱进行纯化。得到 2,6-二叔丁基-4-硫代(3'-硝基苄基)苯酚, 为黄色油状物 (108 mg; 69% 收率)。8.07 (app d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1H) 7.48 (AB d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.42 (AB m, J = 7.6, 8.0 Hz, 1 H), 7.05 (s, 2 H), 5.27 (s, 1 H), 3.99 (s, 2 H), 1.34 (s, 18 H)。

实施例 5

2,6-二叔丁基-4-硫代(2',4'-二硝基苄基)苯酚

反应叙述:

将 2,4-二硝基苄基氯 (0.42 mmol; 91 mg) 和 2,6-二叔丁基苯硫酚 (0.42 mmol; 100 mg) 溶解于 0.7 mL 的 EtOH 中并用 92 μ L 的 NaOH (5N 溶液) 处理。将反应混合物搅拌 19.5 小时, 然后用饱和 NaCl 终止反应并用 EtOAc (25 mL) 萃取。将水层用 EtOAc (2 $\times$ 10 mL) 反萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩至棕色油状物。通过径向色谱, 用 2 mm 板 (SiO₂) 和 4: 1 己烷-EtOAc 为展开剂, 纯化该油状物, 得到 2,6-二叔丁基-4-硫代(2',4'-二硝基苄基)苯酚, 为黄色油状物 (37 mg; 21% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.74 (app d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 7.29

(d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 2 H), 5.35 (s, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 1.34 (s, 18 H)。

实施例 6

(2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-(三氟甲基)苄基)苯酚

反应叙述:

将 4-(三氟甲基)苄基溴 (0.42 mmol; 100 mg) 和 2,6-二叔丁基苯硫酚 (0.42 mmol; 100 mg) 溶解于 0.7 mL 的 EtOH 中并用 92 μ L 的 NaOH (5N 溶液) 处理。在 30 分钟内反应混合物变成棕色, 并观察到沉淀。将混合物搅拌 22 小时, 然后用饱和 NaCl 和 EtOAc 终止。用 2×10 mL EtOAc 反萃取水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 然后浓缩, 得到棕黄色固体。使用 4 mm 板 (SiO_2) 和 4:1 己烷-EtOAc 作为展开剂, 通过径向展开色谱将固体纯化, 得到 (2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-(三氟甲基)苄基)苯酚, 为黄色固体 (140 mg; 84% 收率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.48 (AB d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.20 (AB d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.01 (s, 2 H), 5.24 (s, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 1.33 (s, 18 H)。

实施例 7

2,6-二叔丁基-4-硫代((2'-呋喃羧酸)-5-甲基)苯酚

反应叙述:

将 2,6-二叔丁基-4-苯硫酚 (0.49 mmol; 116 mg) 溶解于无水 THF (2 mL) 中, 搅拌并用氢化钠 (0.58 mmol; 23 mg; 60% 矿物油悬浮液) 处理。用 5-(氯甲基)2-呋喃酸甲酯 (0.54 mmol; 95 mg) 处理所得黄色溶液。将棕色混合物搅拌 22 小时, 然后用盐水终止反应。用 EtOAc (3×3 mL) 萃取, 合并有机层并用 MgSO_4 干燥, 然后旋转蒸发除去溶剂, 得到粗品油。将粗产品在 $2 \times 500\mu$ 制备薄层色谱板 (SiO_2 ; 1:1 己烷- CH_2Cl_2 为展开剂) 上展开, 得到预期的中间体 (132 mg; 72% 收率)。将该中间体 (0.35 mmol; 132 mg) 溶解于 4:1:1 MeOH-THF- H_2O (3 mL) 中, 搅拌, 并用 LiOH 单水合物 (1.2 mmol; 50 mg) 处理。于室温下搅拌该混合物 18 小时, 然后除去溶剂, 得到 2,6-二叔丁基-4-硫代((2'-呋喃羧酸)-5-甲

基) 苯酚 (94 mg; 74 % 收率), 为褐色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 7.19 (s, 2 H), 6.17 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 5.30 (br s, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 1.40 (s, 18 H)。

实施例 8

2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-甲基-N,N-二甲基苯磺酰胺)苯酚
反应叙述:

将 2,6-二叔丁基-4-苯硫酚 (180mg, 0.755 mmol) 溶解于乙醇 (1.5 mL) 中, 然后用 5N NaOH (0.5 mL, 0.75 mmol) 处理。5 分钟后, 向反应中加入在乙醇 (1.5 mL) 中的 4-(N,N-二甲基磺酰胺) 苄基溴 (210 mg, 0.755)。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。用 1N HCl 调至 pH 7 终止反应, 用水 (3 mL) 稀释, 用乙醚 (10 mL) 萃取, 分离并用 MgSO_4 干燥。用硅胶和以 30:70 乙醚/己烷, 然后用 40:60 乙醚/己烷洗脱, 将反应粗品混合物用柱色谱纯化。收集适当的组分, 得到 160 mg 期望的产品。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.08 (s, 2 H), 5.27 (s, 1 H), 2.69 (s, 6H), 1.36 (s, 18 H)。

实施例 9

2,6-二叔丁基-4-亚磺酰基(4'-硝基苄基)苯酚
反应叙述:

将 2,6-二叔丁基-4-硫代(3'-硝基苄基)苯酚 (157mg, 0.42 mmol) 溶解于二氯甲烷 (4.2 mL) 中并加入 mCPBA。15 分钟后, 用乙醚 (15 mL) 稀释反应并用饱和碳酸氢钠水溶液 (2×5 mL) 洗涤, 然后用水 (1×5 mL) 和盐水 (1×5 mL) 洗涤。将醚层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用径向展开硅胶色谱纯化所得油状物, 用梯度浓度从 30:70 乙醚/己烷至 80:20 乙醚/己烷洗脱。收集合适的洗脱液部分 ($R_f = 0.2$, 80:20 乙醚/己烷) 并浓缩, 得到 50 mg 的 2,6-二叔丁基-4-硫代(3'-硝基苄基)苯酚亚砷。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.07 (br s, 4 H), 5.57 (br s, 1 H), 4.13 (d, $J = 12.4$ Hz, 2 H), 4.01 (d, $J = 12.4$ Hz, 2 H), 1.36

(s, 18 H)。

实施例 10

2,6-二叔丁基-4-(磺酰基-(4'-硝基苄基))苯酚

反应叙述：

将 2,6-二叔丁基-4-硫代(3'-硝基苄基)苯酚(157mg, 0.42 mmol)溶解于二氯甲烷(4.2 mL)中, 并加入 mCPBA。15 分钟后, 用乙醚(15 mL)稀释反应, 并用饱和碳酸氢钠水溶液(2×5 mL)洗涤, 然后用水(1×5 mL)和盐水(1×5 mL)洗涤。将醚层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用径向展开硅胶色谱将所得油状物色谱纯化, 用梯度浓度从 30:70 乙醚/己烷至 80:20 乙醚/己烷洗脱。收集合适的洗脱液部分($R_f = 0.5$, 80:20 乙醚/己烷)并浓缩, 得到 72 mg 的产品。8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.38 (s, 2 H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.84 (s, 1 H), 4.35 (s, 18 H)。

实施例 11

2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-乙酰氧苄基)苯酚

反应叙述：

将 2,6-二叔丁基苯硫酚(0.46 mmol; 110 mg)在无水的 DMF (4.2 mL) 的溶液, 用氢化钠(0.63 mmol; 25 mg; 60% 矿物油悬浮液)处理, 并于室温下搅拌 15 分钟。用 4-(氯甲基)苯基乙酸酯(0.42 mmol; 77 mg)处理该橙色混合物, 产生棕红色颜色。将该混合物搅拌 6.5 小时, 然后用 EtOAc (20 mL) 稀释, 并用去离子 H_2O (25 mL) 洗涤。用饱和 NaCl 水溶液洗涤有机层, 然后浓缩得到粗品油。用 4:1 己烷-EtOAc 通过柱色谱(SiO_2)进行纯化, 得到 2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-乙酰氧苄基)苯酚, 为油状物(38 mg; 21% 收率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.17 (AB d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.10 (s, 2 H), 6.97 (AB d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 2.29 (s, 3H), 1.37 (s, 18 H)。

实施例 12

2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-甲基苄基)苯酚

反应叙述：

用 0.85 mmol (34 mg) 的氢化钠 (60% 矿物油悬浮液) 处理搅拌的 0.64 mmol (153 mg) 2,6-二叔丁基苯硫酚在 1.6 mL 干燥 THF 中的溶液, 得到深橙棕色混合物。加入 4-甲基苄基溴 (0.66 mmol; 122 mg)。将混合物搅拌过夜。用 TLC (己烷; 用 UV 和 PMA/char 显色) 监测反应进程。约 24 小时后, 用 TLC (PMA 显色出蓝-黑斑点) 检测有产品的出现。用饱和 NaCl-EtOAc 终止反应。用 2×5 mL EtOAc 反萃取水层; 将合并的有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 然后过滤除去干燥剂。用旋转蒸发除去溶剂, 得到粗品油, 用己烷将它在 2×500μ 制备 TLC (SiO₂) 上展开两次。分离出 (2,6-二叔丁基-4-硫代 (4'-甲基苄基) 苯酚), 为黄色固体, 收率为 32% (70 mg)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.10 (s, 2 H), 7.07 (s, 4 H), 5.22 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 1.38 (s, 18 H)。

实施例 13

2,6-二叔丁基-4-硫代 (4'-氟苄基) 苯酚

反应叙述：

用 92μL 的 NaOH (5N 溶液) 处理 2,6-二叔丁基苯硫酚 (0.46 mmol; 110 mg) 在 0.7 mL EtOH 的溶液。然后将该棕色混合物用 4-氟苄基溴 (0.42 mmol; 52μL) 处理, 并随后搅拌 24 小时。将混合物用饱和 NaCl 终止反应并用 EtOAc (20 mL) 萃取。用 2×10 mL EtOAc 反萃取水层。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到粗产品。用溶剂梯度从 100% 己烷至 19:1 己烷-EtOAc 洗脱, 通过中压液相色谱 (MPLC) (SiO₂) 进行纯化, 得到 119g 混杂有起始硫醇的产品。用 2×500μ SiO₂ 板以 19:1 己烷-EtOAc 为展开剂, 通过制备薄板色谱 (pTLC) 进一步纯化, 得到 2,6-二叔丁基-4-硫代 (4'-氟苄基) 苯酚 (34mg; 34% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.09 (AB t, J=8.8 Hz, 2 H), 7.07 (s, 2 H), 6.92 (AB t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.23 (s, 1 H), 3.91 (s, 2 H), 1.36 (s, 18 H)。

实施例 14

2,6-二叔丁基-4-硫代 (3'-丙磺酸) 苯酚

反应叙述：

将 2,6-二叔丁基苯硫酚 (0.84 mmol; 200 mg) 和 3-溴代丙磺酸 (0.92 mmol; 207 mg) 溶解于 EtOH, 并用 0.18 mL 的 NaOH (5N 溶液) 处理。将反应搅拌 90 小时, 然后用 1 mL 0.3N HCl 终止反应并用 10 mL EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥有机层, 在 SiO_2 上浓缩 (旋转蒸发), 并使用下述溶剂梯度: 100% CH_2Cl_2 , 然后 4:1 CH_2Cl_2 -MeOH (100 mL), 然后含有 0.4 mL AcOH 的 4:1 CH_2Cl_2 -MeOH, 通过中压液相色谱进行纯化。得到 2,6-二叔丁基-4-硫代 (3'-苯磺酸) 苯酚, 为近白色固体 (126mg; 42% 收率)。 ^1H NMR($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 400 MHz): δ 7.06 (s, 2 H), 2.88 (app t, $J=7.2, 7.6$ Hz, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.80 (pent, $J=7.2, 7.6$ Hz, 2H), 1.35 (s, 18 H), LRMS: Neg. Ion Es 359 (M-H)。

实施例 15

2,6-二叔丁基-4-硫代 (5'-甲基-2' ((二甲氨基) 甲基) 呋喃) 苯酚

反应叙述：

将 2,6-二叔丁基-4-苯硫酚二硫化物 (0.24 mmol; 112 mg) 和 2-((二甲氨基) 甲基)-5-(羟甲基) 呋喃 (0.13 mmol; 25 mg) 在 2.4 mL 无水 THF 的溶液, 用 0.13mmol (32mg) 的三丁基膦处理。将反应搅拌 60 小时, 然后旋转蒸发除去溶剂, 得到淡黄色油状物。用径向色谱 (2 mm SiO_2 板; 95:5 CH_2Cl_2 -MeOH 为洗脱剂), 将粗品油纯化, 得到 7.3mg (7.5% 收率) 的标题化合物, 为淡黄色无定型固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.17 (s, 2 H), 6.22 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.22 (br s H), 3.95 (s, 2H), 3.72 (s, 2 H), 2.37 (s, 6H), 1.40 (s, 18 H)。

实施例 16

2,6-二叔丁基-4-硫代 (3'-((二甲氨基) 丙基) 苯酚

反应叙述：

搅拌 0.5mmol (119mg) 的 2,6-二叔丁基苯硫酚在 1.5mL 干燥 DMF 的溶液并用 0.55mmol (22mg) 的氢化钠 (60% 矿物油悬浮液) 处理。

加入 3-（二甲氨基）丙基氯盐酸盐（0.5mmol；79mg）。并将所得棕色混合物搅拌 2 天。TLC（1：1 己烷-CH₂Cl₂；用 UV 和 PMA/char 显色）表明主要是起始原料。将混合物用 0.5mmol NaOH（5N 溶液）处理，然后搅拌过夜。TLC 分析表明有新的 UV-活性物质（低 R_f；呈条痕）出现。用饱和 NaCl-EtOAc 终止反应。用 EtOAc 反萃取水层，并用无水 mgSO₄ 干燥合并的有机层。过滤除去干燥剂。旋转蒸发除去溶剂，得到棕色油状物。用 2×500μ 板（SiO₂）和 EtOH 为展开剂，通过制备薄层色谱（pTLC）进行纯化，得到 2,6-二叔丁基-4-硫代（3'-（二甲氨基）丙基）苯酚，为浅黄色固体（61mg；37% 收率）。¹H NMR（CDCl₃，400 MHz）：δ 7.24（s，2 H），5.20（s，1H），2.85（t，J=7.6，7.2 Hz，2H），2.37（t，J=7.6，7.2 Hz，2H），2.20（s，6H），1.77（q，J=7.6，7.0 Hz，2H），1.42（s，18 H）。

实施例 17

2,6-二叔丁基-4-硫代（（1'-（乙酰氧基））戊基）苯酚
反应叙述：

将 2,6-二叔丁基-4-苯硫酚（0.84mmol；200mg）溶解于 7.6 mL 的 DMF 中，并用 1.1mmol（46mg）的 NaH（60% 矿物油悬浮液）处理，得到橙色混合物。15 分钟后，加入 0.76mmol（0.12mL）的 5-氯戊基乙酸酯。将混合物搅拌 25 小时，然后用 20mL EtOAc 稀释并用 H₂O（25mL）洗涤。用盐水洗涤有机层，然后用旋转蒸发收缩。将所得粗品物质用径向色谱（2mm SiO₂ 板；85：15 己烷-EtOAc 作为展开剂）纯化，得到 2,6-二叔丁基-4-硫代（（1'-乙酰氧基））戊基）苯酚（93mg；30% 收率），为淡黄色，无定型固体。¹H NMR（CDCl₃，400 MHz）：δ 7.23（s，2 H），5.20（s，1H），4.05（app t，J=6.4，7.2 Hz，2H），2.83（app t，J=6.8，7.2 Hz，2H），2.04（s，3H），1.66-1.58（br m，4H），1.50-1.42（br m，2 H），1.43（s，18 H）。

实施例 18

2,6-二叔丁基-1-甲氧基-4-硫代（（4'-三氟甲基）苄基）苯
反应叙述：

将（2,6-二叔丁基-4-硫代（4'-（三氟甲基）苄基）苯酚（60mg，

0.15mmol) 溶解于二甲基甲酰胺 (0.75mL), 加入在矿物油中 60% 的氢化钠 (9mg, 0.225mmol), 然后加入碘甲烷 (0.014mL, 0.225mmol)。0.5 小时后, 将反应用 1N HCl (1mL) 终止并用乙醚 (10mL) 稀释。用水 (1×3mL) 和盐水 (1×3mL) 洗涤乙醚层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用径向硅胶色谱, 以己烷, 然后用 1:99 乙醚/己烷洗脱, 将所得油状物纯化, 得到 20mg 的产品。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.48 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2 H), 7.20 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2 H), 7.01 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.33 (s, 18 H)。

实施例 19

2,6-二叔丁基-4-硫代(4'-(甲基)苯基乙醇)苯酚

反应叙述:

将实施例 1 的化合物 (300mg, 0.86mmol) 溶解于 THF (17.2mL) 中并冷却至 -78°C 。加入硼烷-二甲基硫醚 (2M 在 THF 中, 1.72mL, 1.72mmol) 并在氮气中搅拌过夜, 搅拌中使冷却浴温热至室温。将反应冷却至 0°C , 并加入浓 HCl (0.5mL) 并搅拌过夜。于真空下除去反应混合物中的溶剂并将剩余物溶解于乙酸乙酯 (25mL) 中, 用盐水 (1×5mL), 1N NaOH (1×5mL) 和盐水 (1×5mL) 洗涤。将乙酸乙酯层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并用 40:60 乙醚/己烷在硅胶上色谱纯化, 得到 198mg 的产品。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.12 (s, 4 H), 7.09 (s, 2 H), 5.21 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 2.84 (t $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.36 (s, 18 H)。

式 (II) 化合物, 其中 Z 形成了醚基团, 可以用已知步骤和技术, 或按常规修改的方法加以制备。制备式 (II) 化合物 (其中 Z 形成醚基) 的通用合成反应式示于反应式 B 中, 其中所有取代基, 除非另有注明, 已在前面定义。

反应式 B

将定量的普罗布考 (从 Sigma 化学公司可购得) 在 0.1M 四氢呋喃的溶液, 用 2 当量氢化钠处理, 并在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入 3 当量的伯烷基溴化物或碘化物并将反应在室温下搅拌 16 小时。将反应用 1N HCl 水溶液终止并用乙酸乙酯稀释。移出水层并用

水然后用饱和氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层。将乙酸乙酯溶液用硫酸镁干燥，重力或真空过滤，然后浓缩。用硅胶色谱纯化产品。

制备式 (II) 化合物 (其中 Z 形成一种醚基) 的另一种方法是按照 Mitsunobu (Syathesis, 981, 1) 的方法，用伯醇处理普罗布考。

制备式 (II) 化合物的第二个可选择方法 (在式 (II) 中 Z 形成醚基团)，是按照 Ando 等的方法 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 55, 1982, 2504-2507)，在吸附于氧化铝氟化钾的存在下，用伯烷基溴化物或碘化物在乙腈中处理普罗布考。

式 (II) 化合物 (其中 Z 形成醚基团) 可以通过用本领域普通技术人员所熟知并适合的步骤和技术加以制备。制备式 (II) 化合物的通用合成反应式，(其中 Z 形成酯基团) 示于反应式 C 中，其中所有取代基，除非另有注明，是以前定义的。

反应式 C

将定量的普罗布考在四氢呋喃的 0.1M 溶液，用 2 当量的氢化钠处理并在室温搅拌 30 分钟。向该反应混合物中加入 3 当量的酰氯或酸酐并将反应于室温搅拌 16 小时。用 1N HCl 水溶液终止反应并用乙酸乙酯稀释。移出水层并将乙酸乙酯层用水，而后用饱和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥乙酸乙酯溶液，重力或真空过滤，然后浓缩。用硅胶色谱纯化产品。

在上述反应式中简述的一般合成方法中使用的起始物质是容易得到的或依照标准技术和方法可以容易制备的。普罗布考是可从 Sigma 化学公司购得。

下述实施例表明了 in 化学反应式 B 和 C 中所述的典型合成。应理解这些实施例仅是说明性的而不是意在限制本发明的范围。

实施例 20

戊二酸，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-，6-双(1,1-二甲基乙基)苯基甲基酯

反应叙述：

将普罗布考 (2.8g, 5.5mmol) 溶解于 THF (25mL) 中，加入

60 % 氢化钠在矿物油中 (528mg, 13.2mmol), 然后加入甲基氯甲酰丁酸酯 (0.751ml, 6.6mmol)。2 小时后用甲醇 (3mL), 再用水 (10ml) 终止反应。将反应混合物用乙醚 (50 mL) 萃取, 浓缩并用梯度浓度从 0: 100 乙醚/己烷至 20: 80 乙醚/己烷洗脱, 在硅胶上进行色谱层析。反应得到 500mg 的产品。7.63 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.82 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.73 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.07 (pent, J = 7.6Hz, 2H), 1.47 (s, 6 H), 1.44 (s, 18 H), 1.34 (s, 18 H)。

实施例 21

4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)4-〔(4-硝基苯基)甲氧基〕苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)-苯酚

反应叙述:

搅拌普罗布考 (0.19mmol, 100mg) 在无水 DMF (1mL) 的溶液并用氢化钠 (0.28mmol; 11mg; 60 % 矿物油悬浮液), 然后用 4-硝基苄基碘 (0.24mmol; 63mg) 处理。将该混合物搅拌 18 小时, 其间它变成黄绿色。用盐水终止反应, 然后用 3×2mL 的 Et₂O 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤并旋转蒸发浓缩, 产生棕色油。用径向色谱纯化 (2mm 板; 1: 1 己烷-CH₂Cl₂ 为洗脱剂), 得到产品为黄色固体 (53mg, 43 % 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.06 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.35 (s, 2 H), 7.14 (d, J = 7.2Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.13 (s, 2H), 1.45-1.43 (overlapping s, 21H), 1.14 (s, 21 H)。

实施例 22

丁二酸, 单〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕酯

反应叙述:

向 500mL 回收烧瓶中加入普罗布考 (1.0g, 1.93mmol) 和四氢呋喃 (16mL)。向该溶液中加入 60 % 氢化钠在矿物油中混悬液 (0.23g,

5.75mmol)。向此混浊的白色混合物中加入琥珀酸酐(0.58g, 5.8mmol)在 THF (12mL) 中。在室温下将深紫色反应物搅拌 3 小时。用 1N HCl (25mL) 将该深紫色反应混合物酸化并用乙酸乙酯(50mL)萃取两次。用 MgSO_4 干燥有机萃取液, 过滤并浓缩, 得到橙色固体。将该橙色固体溶解于乙醚中, 并用浓度梯度从 70:30 己烷/乙醚至 0:100 己烷/乙醚洗脱, 在硅胶上进行色谱纯化。合并适当的洗脱部分并浓缩, 得到白色固体。(170mg, 0.276mmol, 14%)。TLC (硅胶, 60:40 乙醚/己烷 + 10 滴 HOAc, $R_f = 0.35$); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.61 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 2.97 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.76 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 8H), 1.42 (s, 16H), 1.32 (s, 18H)。

实施例 23

2-呋喃羧酸, 5-硝基-, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯

反应叙述:

将 0.39 mmol (20 mg) 的普罗布考在无水 THF (3.9 mL) 的溶液, 用氯化钠 (0.58 mmol; 23 mg; 60% 矿物油悬浮液) 处理并于室温下搅拌 10 分钟。加入 4-硝基呋喃酰氧 (0.77 mmol; 136 mg) 时, 澄清的混合物变成紫色。将该混合物搅拌 47 小时, 其间反应物变成棕色, 并观察到沉淀。用 Et_2O (40 mL) 稀释反应混合物, 用 H_2O (15 mL) 洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 并用旋转蒸发浓缩, 得到粗品, 为黄-橙色固体。用径向色谱 (2 mm 板 1; 1 己烷- CH_2Cl_2 为展开剂) 纯化, 得到 4,4'-(异亚丙基二硫代)〔O-(5''-硝基-2''-呋喃酰基)-2',6'-二叔丁基苯酚〕-[2,6-二叔丁基苯酚] (83 mg; 33% 收率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.70 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.45 (s, 14H), 1.35 (s, 22H)。

实施例 24

丁酸, 4-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯

基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-二甲基苯氧基〕-

反应叙述:

将 4,4'-(异亚丙基二硫代)〔2',6'-二甲基苯酚〕〔2,6-二叔丁基苯酚〕(0.55 mmol; 0.24 g) 溶解于无水 DMF (5.5 mL) 中。向混合物中加入氢化钠 (1.38 mmol; 33 mg), 然后加入 4-碘代丁酸甲酯 (0.83 mmol; 188 mg)。于室温下将所得混合物搅拌 4.5 小时, 其间混合物变成绿色。用 0.3N HCl (约 6 mL) 骤停该反应, 使得混合物变成黄色。用 Et₂O (25 mL) 稀释然后用 H₂O (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤。将溶液用 MgSO₄ 干燥并用旋转蒸发浓缩。用中压液相色谱 MPLC (SiO₂; 溶剂梯度: 100% 己烷, 然后 95:5 己烷-Et₂O, 然后 90:10 己烷-Et₂O, 最后 80:20 己烷-Et₂O) 纯化, 得到期望的中间体, 为黄色油状物 (197 mg; 67% 收率)。溶解此油状物 (.35 mmol; 187 mg) 在 4:1:1 MeOH-THF-H₂O (3.5 mL) 中。加入 LiOH-水合物 (1.05 mmol; 44 mg), 并于室温下将混合物搅拌 1.75 小时。然后用 0.1N HCl 将反应混合物酸化至 pH 4。用 3×15 mL 的 EtOAc 萃取, 然后用 MgSO₄ 干燥合并的萃取液并用旋转蒸发浓缩, 得出粗产品。用 MPLC (SiO₂; 溶剂梯度: 100% 己烷至 60:40 Et₂O-己烷 (用微量乙酸酸化)) 纯化, 得出 4,4'-(异亚丙基二硫代)〔O-(γ-丁酸)-2',6'-二-甲基苯酚〕〔2,6-二叔丁基苯酚〕, 为黄色泡沫物 (100 mg; 55% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.83 (app t, J=6.0Hz, 2H), 2.68 (app t, J=8.0Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.45 (s, 18H)。

实施例 25

4-〔〔1-〔〔4-(4-氨基丁氧基)-3,5-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)-苯酚

反应叙述:

将 4,4'-(异亚丙基二硫代)〔2',6'-二-甲基苯酚〕〔2,6-二叔丁基苯酚〕(1.44 mmol; 622 mg) 溶解于无水 DMF (14.4 mL) 中并用氢化钠 (3.6 mmol; 144 mg) 处理。加入碘化四丁基胺 (0.72 mmol;

266 mg), 随后加入(N-溴丁基)苯邻二甲酰亚胺(2.2 mmol; 608 mg)。于室温下将混合物搅拌 17 小时, 其间反应变成深绿色。用 0.3N HCl (6 mL) 终止该反应混合物, 然后用 Et₂O (100 mL) 稀释。用 H₂O (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤。用 NaCl 处理水层并用 Et₂O 反萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 然后旋转蒸发。用 MPLC (SiO₂; 溶剂梯度: 100% 己烷至 75: 25 己烷-Et₂O) 进行纯化, 得到所要的中间体, 为黄-棕色油状物 (150 mg; 82% 收率)。溶解该中间体 (0.89 mmol; 563 mg) 于无水 DMF (8.9 mL) 并用水合肼 (27 mmol; 0.83 mL) 处理。于室温下搅拌该混合物 42 小时。用 1N HCl (8.9 mL) 处理反应混合物并搅拌 1.5 小时; 加入 NaHCO₃ 调节至 pH 7, 然后用 EtOAc (2×15 mL) 萃取, 并用 MgSO₄ 干燥。旋转蒸发除去溶剂, 然后用 MPLC (SiO₂; 溶剂梯度: 50: 50 MeOH-CH₂Cl₂ 至 49.5: 49.5: 1 MeOH-CH₂Cl₂-NH₄OH) 进行纯化, 得出 4,4'-(异亚丙基二硫代)[O-(氨基丁基)-2',6'-二-甲基苯酚][2,6-二叔丁基苯酚] (93 mg; 21% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42 (s, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 5.55 (s, 1 H), 3.76 (app t, J=6.8Hz, 2H), 2.78 (app t, J=6.8Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 2 H), 1.45 (s, 6H), 142 (s, 18H)。

实施例 26

4-[[1-[[4-(4-氨基丁氧基)-3,5-双(1,1-二甲基乙基)苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代] 2,6-双(1,1-二甲基乙基)-苯酚

反应叙述:

溶解普罗布考 (9.7 mmol; 5g) 于无水 DMF (14.5 mL) 中并用 (N-溴丁基) 苯邻二甲酰亚胺 (13.6 mmol; 3.82 g) 和在氧化铝上的 KF (48.4 mmol; 7.03g) 处理。于室温下搅拌反应混合物 18 小时而后在 80℃ 搅拌 4 小时。将该混合物通过多孔玻璃漏斗过滤, 并用 H₂O (10 mL) 和 Et₂O (10 mL) 洗涤剩余物。用 Et₂O (200 mL) 稀释滤液, 然后用 H₂O (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥并用旋转蒸发浓缩。用 MPLC (SiO₂; 溶剂梯度: 100% 己烷至 80: 20 己烷-Et₂O) 进行纯化, 得出期望的中间体, 为棕色泡沫状物

(346 mg; 5% 收率)。溶解该中间体 (0.44 mmol; 314 mg) 于 DMF (4.4 mL) 中, 并用水合肼 (13 mmol; 0.41 mL) 处理, 呈绿色。于室温下将混合物搅拌 16 小时。然后用 1N HCl (4.7 mL) 处理, 并继续搅拌 1.5 小时。加入 NaHCO₃ 调节混合物至 pH 7。用 2×30 mL EtOAc 萃取, 然后用盐水 (20 mL) 洗涤有机萃取液, 用 MgSO₄ 干燥, 并用旋转蒸发除去溶剂, 得绿色液体。用 MPLC (SiO₂; 溶剂梯度: 100% CH₂Cl₂ 至 90:10 CH₂Cl₂-MeOH) 进行纯化, 得到 4,4'- (异亚丙基二硫代) [O- (氨基丁基) -2',6'-二叔丁基苯酚] [2,6-二叔丁基苯酚], 为黄色固体 (182 mg; 71% 收率)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52 (s, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 5.28 (s, 1 H), 5.25 (br s, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2 H), 1.43 (s, 22H), 1.40 (s, 20H)。

实施例 27

丁酸, 4-羟基, 4- [[1- [[3,5-双 (1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双 (1,1-二甲基乙基) 苯基酯

反应叙述:

向冷却至 -78℃ 的实施例 22 化合物 (6.17g, 10 mmol) 在 THF (200 mL) 的溶液中, 缓慢加入硼烷-甲基硫醚 (10 mL, 2M THF 中的溶液), 于氮气下将所得的混合物搅拌过夜, 其间冷却浴允许温热至室温。然后将其冷却至 0℃, 加入盐酸 (37%, 4 mL) 并于室温下搅拌混合物过夜。蒸发混合物至剩余物并在乙酸乙酯 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 中分配。有机相用 1N 氢氧化钠溶液 (100 mL) 而后用盐水 (100 mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。硅胶色谱纯化 (二氯甲烷) 得到标题化合物, 为粘性剩余物。从己烷/二氯甲烷中结晶, 得到白色晶体 (5.5g)。MP: 138-139℃。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.63 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.38 (s, 1 H), 3.76 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.44 (s, 18 H), 1.34 (s, 18H)。

实施例 28

丙酸，2,2-二甲基，[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] 2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] 甲基酯

向普罗布考 (5.17g, 10 mmol) 在乙腈 (30 mL) 的悬浮液中加入氯甲基新戊酸酯 (6.0g, 40 mmol) 和氟化钾 (8.0g, 40% 在氧化铝上)。在氮气中将所得混合物搅拌回流 18 小时。冷却至室温后，将其过滤并用二氯甲烷 (100 mL) 洗涤。将滤液用盐水 (100 mL) 洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发。硅胶色谱纯化 (己烷/二氯甲烷 4:1)，得到标题化合物，为黄色油状物 (0.39g)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.59 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 5.38 (s, 1H), 1.464 (s, 6H), 1.457 (s, 18H), 1.445 (s, 18H), 1.28 (s, 9 H)。

实施例 29

4-[[1-[[4-(4-氨基丁氧基) 苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) -苯酚

反应叙述：

将 4,4'-(异亚丙基二硫代) [苯酚] [2,6-二叔丁基苯酚] (0.18 mmol; 75 mg) 在 2 mL 无水 DMF 的溶液搅拌并用 0.23 mmol (9 mg) 的氢氧化钠 (60% 矿物油悬浮液) 处理，得到黄色混合物。加入 N-(4-溴丁基) 苯邻二甲酰亚胺 (0.22 mmol; 63 mg)。然后加入 0.22 mmol (33 mg) 的 NaI。加热此混合物至 120℃，变成暗绿色。24 小时之后，TLC (SiO₂; CH₂Cl₂ 为展开剂；用 UV, PMA/char 显色) 表明仅有痕量起始原料存在。冷却反应混合物至室温然后用各 3 mL 的 Et₂O 和饱和 NaCl 终止反应。用 3 mL Et₂O 反萃取水层；将合并的有机层用 MgSO₄ 干，过滤，并旋转蒸发浓缩，得到深棕色油状物。用柱层析色谱 (SiO₂; 20×170 mm 柱，CH₂Cl₂ 作为洗脱液) 进行纯化，以 69% 收率 (69 mg) 得到期望的中间体。溶解该中间体 (0.11 mmol; 69 mg) 在 1 mL DMF 中并搅拌。加入水合肼 (0.16 mmol; 8μL)，导致颜色从黄色变至深蓝-绿色。在室温下将该反应混合物搅拌 1 周，其间它变成澄清黄色。TLC 表明有起始物质存在。加入额外的水合肼 (10.3 mmol; 0.5 mL)，将此混合物继续再搅拌 24 小时，之后起始物

质完全耗尽。用 12N HCl 终止反应并调节 pH 至 3。搅拌 5 分钟后，加入饱和 NaHCO_3 以中和酸（最终的 $\text{pH} = 7$ ）。加入 EtOAc，并用 $2 \times 2 \text{ mL}$ EtOAc 反萃取水层。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥，过滤并旋转蒸发浓缩。用柱色谱（ SiO_2 ； $15 \times 110 \text{ mm}$ 柱，EtOH 为洗脱剂）将粗产品纯化，得到 4,4' - （异亚丙基二硫代）〔O - （氨基丁基）苯酚〕〔2,6 - 二叔丁基苯酚〕（25 mg；48 % 收率），为黄色固体。 ^1H NMR（ CDCl_3 ，400 MHz）： δ 7.50（d， $J = 8.4\text{Hz}$ ，2 H），7.42（s，2 H），6.83（d， $J = 8.4\text{Hz}$ ，2 H），5.36（br s，1H），3.97（br m，2H），3.10（br m，2H），2.01 - 1.86（重叠 m，4H），1.43（s，24 H）。

实施例 30

4 - 〔4 - 〔〔1 - 〔〔3,5 - 双（1,1 - 二甲基乙基） - 4 - 羟基苯基〕硫代〕 - 1 - 甲基乙基〕硫代〕苯氧基〕 - 丁酸

反应叙述：

将 4,4' - （异亚丙基二硫代）〔苯酚〕〔2,6 - 二叔丁基苯酚〕（0.6 mmol；242 mg）在 6 mL 无水 DMF 中的溶液搅拌并用 1.3 mmol（53 mg）氢化钠（矿物油中 60 % 悬浮液）处理，得棕色溶液。用 0.9 mmol（131 μL ）的 4 - 碘代丁酸甲酯处理该反应混合物。反应进程用 TLC 监测，以 CH_2Cl_2 为展开剂（用 UV，PMA/char 显色）。24 小时之后，深绿色混合物的 TLC 表明有主产品，用饱和 NaCl 和 Et_2O 骤停该混合物。用 $2 \times 6 \text{ mL}$ Et_2O 反萃取水层；将合并的有机层用 MgSO_4 干燥，过滤，并旋转蒸发浓缩，得到粗品油。用 CH_2Cl_2 进行柱色谱（ SiO_2 ； $20 \times 185 \text{ mm}$ 柱），得到 232 mg（77 % 收率）的期望中间体，将其溶解于 3 mL 4 : 1 : 1 MeOH - THF - H_2O 中并搅拌。将该淡黄色溶液用 0.92 mmol（39 mg）的 LiOH 单水化物处理，得到绿黄色溶液。于室温搅拌该混合物直至所有起始物被耗尽（约 18 小时），然后用 12N HCl 处理以调节 pH 至 2（黄色混合物）。加入 Et_2O （5 mL）；用 $2 \times 5 \text{ mL}$ 的 Et_2O 反萃取水层。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥，过滤然后旋转蒸发浓缩，得到粗品固体。用柱色谱层析（ SiO_2 ； $15 \times 180 \text{ mm}$ 柱，3 : 1 己烷 - EtOH 为洗脱液）进行纯化，得到 4,4' - （异亚丙基二硫代）〔O - （ γ - 丁酸）苯酚〕〔2,6 - 二叔丁基苯酚〕为油状物（62 mg；40 % 收率）。 ^1H NMR（ CDCl_3 ，400 MHz）： δ 7.47（d， $J = 8.0\text{Hz}$ ，

2 H), 7.40 (s, 2 H), 6.80 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2 H), 5.35 (s, 1H), 3.93 (br m, 2H), 2.51 (br m, 2H), 2.07 (br m, 2H), 1.42 (s, 18 H), 1.25 (s, 6 H)。

实施例 31

乙酸, [4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] 2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] -

反应叙述:

向二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中加入普罗布考 (0.5g, 0.967 mmol) 和乙基-2-碘代乙酸酯 (0.31g, 1.45mmol) 和 40% 在氧化铝上的氟化钾 (0.7g) 并将反应搅拌 24 小时。用乙醚 (25 mL) 稀释该反应混合物, 过滤并水 (2×5 mL) 洗。将乙醚层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过径向硅胶色谱, 用 5: 95 乙醚/己烷洗脱, 将所得油状物纯化, 得 160 mg 的产品乙酯。将该乙基酯溶解于 THF: H_2O : MeOH (4: 1: 1) (4 mL) 中并加入 LiOH- H_2O (50 mg) 并搅拌反应 1 小时。用 1N HCl 中和反应并用乙醚 (2×10 mL) 萃取, MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。行硅胶色谱并用 50: 50 乙醚/己烷洗脱, 给出 90 mg 的产品。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.55 (s, 2 H), 7.40 (s, 2 H), 5.35 (s, 1 H), 4.40 (s, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.39 (s, 9H)。

实施例 32

甘氨酸, 4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯基酯
反应叙述:

向普罗布考 (3.0g, 5.8 mmol) 在 THF (58 mL) 的溶液中加入 60% 氢化钠 (1.16g, 29.0 mmol) 并将反应在室温搅拌 0.5 小时。加入邻苯二甲酰甘氨酸的酰氯并将反应再搅拌 0.5 小时, 然后用乙酸乙酯 (150 mL) 稀释反应, 用水 (5 mL) 终止反应, 然后用水 (2×50 mL) 和盐水 (1×50 mL) 洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用 10% 乙酸乙酯/己烷, 再用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 将所得油状物在

硅胶上色谱纯化，得到 610 mg 的邻苯二甲酰甘氨酸酯。将该邻苯二甲酰甘氨酸酯溶解在 DMF (8.6 mL) 中并加入水合肼 (0.136 mL, 2.34 mmol) 并将反应搅拌过夜。加入 1N HCl (15 mL) 并将反应再搅拌 1 小时，用乙酸乙酯 (25 mL) 稀释反应并用 NaHCO₃ (水液) (1×10 mL) 洗涤。将乙酸乙酯层用 MgSO₄ 干燥，过滤，浓缩并在硅胶上色谱纯化，用 1% 甲醇/二氯甲烷，再用 1.5% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 334 mg 的产品。7.64 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 5.39 (br s, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.44 (s, 18H), 1.33 (s, 18H)。

实施例 33

戊二酸，单 [4- [[1- [[3,5-双 (1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双 (1,1-二甲基乙基) 苯基] 酯

反应叙述：

向 500mL 回收烧瓶中加入普罗布考 (1.0g, 1.93mmol) 和四氢呋喃 (20mL)。向该溶液加入 60% 矿物油中的氢化钠 (0.16g, 4 mmol)。向该混浊的白色混合物中加入戊二酸酐 (0.170g, 3 mmol) 的 THF (12mL) 溶液。室温搅拌反应 3 小时。用 1N HCl (25mL) 酸化反应混合物并用乙酸乙酯 (50mL) 萃取两次。将有机萃取液用 MgSO₄ 干燥，过滤并浓缩，得到黄色油状物。将该黄色油状物溶解于乙醚中并用浓缩梯度 70:30 己烷/乙醚至 0:100 己烷/乙醚洗脱，在硅胶上色谱纯化。合并合适的洗脱液部分并浓缩，得到白色固体。7.62 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.37 (s, 1H), 2.75 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.44 (s, 18 H), 1.43 (H)。

实施例 34

丁酸，4- [4- [[1- [[3,5-双 (1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双 (1,1-二甲基乙基) 苯氧基] -

反应叙述：

将普罗布考 (5g, 9.7 mmol) 与 4-碘代丁酸甲酯 (3.1g, 13.6 mmol)

一起在 DMF (15 mL) 中搅拌。向该反应混合物中加入 40% 氧化铝上的氯化钾 (7 g, 48 mmol) 并于室温下连续搅拌过夜。将该绿色反应混合物过滤进分液漏斗中, 用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释并用水 (2×20 mL) 和饱和氯化钠 (1×20 mL) 水溶液洗涤。将乙酸乙酯层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩并用浓度梯度从 10: 90 二氯甲烷/己烷至 60: 40 二氯甲烷/己烷洗脱, 在硅胶上进行色谱。收集适当的洗脱液部分, 并浓缩得到 442 mg 白色固体。将该甲基酯溶解于 THF: MeOH: H_2O (4: 1: 1) (5 mL) 中, 并加入氢氧化锂 (63 mg, 1.5 mmol) 中。2.5 小时后反应完成并用 1N HCl (3 mL) 终止反应, 并用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取。将乙酸乙酯溶液用饱和氯化钠水溶液 (3 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用溶剂梯度为 10: 90 乙醚/己烷至 50: 50 乙醚/己烷洗脱, 在硅胶上进行色谱, 得出 308 mg 的产品。7.53 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 5.37 (s, 1H), 3.77 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.44 (s, 24H), 1.41 (s, 18H)。

实施例 35

环氧乙烷甲醇, α -[[4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] 甲基] -;

环氧乙烷甲醇, 3-[[4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] 甲基] -;

环氧乙烷甲醇, α -[[[3- [[4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] 甲基] 环氧乙烷基] 甲氧基] 甲基] -

向普罗布考 (5.16g, 10 mmol) 在乙腈 (50 mL) 的溶液中加入 1,3-丁二烯二环氧化物 (1.6 mL, 20 mmol) 和氯化钾 (2.9g, 20 mmol, 40% 于氧化铝上)。在氮气中将所得混合物搅拌回流 18 小时。冷却至室温下, 将其倾入二氯甲烷中 (150 mL) 中, 用水 (2×100 mL) 洗涤, 用镁干燥并蒸发。硅胶色谱 (己烷/二氯甲烷 2: 1, 1: 1, 1: 2 然后二氯甲烷), 得到环氧乙烷甲醇, α -[[4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-

- 双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]甲基] - (0.47 g), 环氧乙烷甲醇, 3- {[4- {[1- {[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代}-1-甲基乙基]硫代}-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]甲基] - (0.15 g) 和环氧乙烷甲醇, α - {[[3- {[4- {[1- {[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代}-1-甲基乙基]硫代}-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]甲基]环氧乙烷基]甲氧基]甲基] - (0.05 g)。

环氧乙烷甲醇, α - {[4- {[1- {[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代}-1-甲基乙基]硫代}-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]甲基] - : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.56 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.83-3.97 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 1H), 2.83-2.94 (m, 2H), 2.18 (br s, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.45 (s, 18H), 1.44 (s, 18H)。

环氧乙烷甲醇, 3- {[4- {[1- {[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代}-1-甲基乙基]硫代}-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]甲基] - : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.56 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 1.34-1.41 (m, 42H)。

环氧乙烷甲醇, α - {[[3- {[4- {[1- {[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代}-1-甲基乙基]硫代}-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]甲基]环氧乙烷基]甲氧基]甲基] - : $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.54 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 4.24 (br. m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.77 (br. m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 1.41-1.44 (m, 42H)。

实施例 36

苯酚, 4- {[1- {[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-(环氧乙烷基甲氧基)苯基]硫代}-1-甲基乙基]硫代}-2,6-双(1,1-二甲基乙基) -

向冷却至 0℃ 的普罗布考 (2.58g, 5 mmol) 在 THF (50 mL) 的

溶液中加入缩水甘油(0.66 mL, 10 mmol), 三苯基膦(2.62 g, 10 mmol), 和偶氮二羧酸二乙酯(1.57 mL, 10 mmol)。在氮气下将所得的混合物搅拌回流 48 小时, 然后蒸发。硅胶色谱纯化(己烷/二氯甲烷 4:1, 2:1), 得到标题化合物, 为粘稠残余物(1.01g)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.56 (s, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 5.39 (s, 1 H), 4.40 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.77 (m, 1 H), 1.40-1.49 (m, 42H)。

实施例 37

甘氨酸, N-[3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基]-2-羟基丙基]-

苯酚, 4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-(环氧乙烷基甲氧基) 苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)- (0.17 g, 0.28 mmol) 在乙醇(10mL)的悬浮液中, 加入甘氨酸(43 mg, 0.57 mmol)和三乙胺(1 mL)。于氮气下将所得混合物搅拌回流过夜。加热中混合物变成溶液。然后将其蒸发。硅胶色谱层析(二氯甲烷/甲醇 10:1 至 1:1), 得到标题化合物(99mg)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.52 (s, 2 H), 7.43 (s, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 4.58 (br. s, 1H), 3.79 (br. m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.21 (m, 1 H), 3.13 (m, 1H), 1.43 (s, 18H), 1.41 (s, 6H), 1.38 (s, 18H)。

实施例 38

1,2,3-丁三醇, 4-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基]-2-羟基丙基]-

向环氧乙烷甲醇, α -[[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] 甲基]- (0.15 g) 在乙腈(5 mL)的溶液中加入水(1 mL)和浓硫酸(10 滴)。室温下将所得混合物搅拌 48 小时然后倾入盐水(50 mL)中, 用二氯甲烷(3×50 mL)萃取, 用硫酸

镁干燥并蒸发。硅胶色谱纯化（二氯甲烷/乙酸乙酯 3:1），得到标题化合物，为无色粘稠残留物（26 mg）。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：7.54（s, 2 H），7.43（s, 2 H），5.36（s, 1 H），4.27（m, 2H），3.98（m, 2H），3.75（m, 2H），1.36-1.44（m, 42 H）。

实施例 39

苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双（1,1-二甲基乙基）-4-（3-乙氧基-2-羟基丙氧基）苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双（1,1-二甲基乙基）-；

1,2-丙二醇，3-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双（1,1-二甲基乙基）-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双（1,1-二甲基乙基）苯氧基〕-

向环氧乙烷甲醇， α -〔〔〔3-〔〔4-〔〔1-〔〔3,5-双（1,1-二甲基乙基）-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双（1,1-二甲基乙基）苯氧基〕甲基〕环氧乙烷基〕甲氧基〕甲基〕-（0.32 g）在乙醇（10 mL）的悬浮液中，加入 1N 氢氧化钠溶液（1.5 mL）。将所得混合物搅拌回流三天，然后蒸发。在乙酸乙酯（50 mL）和盐水（50 mL）中分配该剩余物。将有机相用盐水（50 mL）洗涤，用硫酸镁干燥，并蒸发。硅胶色谱纯化（己烷/二氯甲烷 1:1，二氯甲烷然后二氯甲烷/乙酸乙酯 4:1），得到 1,2-丙二醇，3-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双（1,1-二甲基乙基）-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双（1,1-二甲基乙基）苯氧基〕-（58 mg）和混合物，它含有苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双（1,1-二甲基乙基）-4-（3-乙氧基-2-羟基丙氧基）苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双（1,1-二甲基乙基）-，将其再行柱层析纯化（己烷/乙酸乙酯（5:1），和苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双（1,1-二甲基乙基）-4-（3-乙氧基-2-羟基丙氧基）苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双（1,1-二甲基乙基）-，以纯品形成得到（52mg）。苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双（1,1-二甲基乙基）-4-（3-乙氧基-2-羟基丙氧基）苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双（1,1-二甲基乙基）-：¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：7.55（s, 2 H），7.45（s, 2 H），5.38（s, 1 H），4.35（m, 1H），4.11（m, 1H），

3.83 (m, 2H), 3.62 (m, 1 H), 3.57 (m, 2 H), 1.43-1.46 (m, 42 H), 1.22 (t, 3 H)。

1,2-丙二醇, 3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基]-: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.56 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.38 (s, 1 H), 4.32 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.40-1.44 (m, 42 H)。

实施例 40

苯酚, 4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-乙氧基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-

2-丙烯酸, 3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基]-, 乙基酯, (E)-

2-丙烯酸, 3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-乙氧基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基]-, 乙基酯, (E)-

向普罗布考 (5.16 g, 10 mmol) 在 THF (50 mL) 的溶液中加入丙酸乙酯 (1.2mL, 12mmol) 和三乙胺 (7mL, 50mmol)。于氮气下将所得混合物搅拌回流过周末。冷却至室温后将其倾入盐水 (100 mL) 中, 用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取, 用磷酸镁干燥并蒸发。硅胶色谱 (己烷/二氯甲烷 9:1 至纯二氯甲烷), 得到苯酚, 4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-乙氧基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-; (0.51 g), 2-丙烯酸, 3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基]-, 乙基酯, (E)-; (0.37 g) 和 2-丙烯酸, 3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-乙氧基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基]-, 乙基酯, (E)- (0.54 g)。

苯酚, 4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-乙氧基苯基]

硫代]-1-甲基乙基]硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-:
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.52 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 3.76 (quad., 2H), 1.39-1.45 (m, 45 H)。

2-丙烯酸, 3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代]-1-甲基乙基]硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]-, 乙基酯, (E)-: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.62 (s, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 5.38 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.23 (quad., 2H), 1.47 (s, 6H), 1.44 (s, 18H), 1.42 (s, 18 H), 1.30 (t, 3 H)。

2-丙烯酸, 3-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-乙氧基苯基]硫代]-1-甲基乙基]硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]-, 乙基酯, (E)-: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.62 (s, 2 H), 7.51 (s, 2 H), 6.40 (d, 1 H), 5.03 (d, 1H), 4.23 (quad., 2H), 3.76 (quad., 2H), 1.25-1.48 (m, 48H)。

实施例 41

丁二酸, 单[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-甲氧基苯基]硫代]-1-甲基乙基]硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基]酯

反应叙述:

溶解实施例 22 的化合物 (1.13g, 1.83 mmol) 在 DMF (3.6 mL) 中并加入 60% 氢化钠 (183 mg, 4.6 mmol), 0.25 小时后加入碘甲烷 (0.342 mL, 5.5 mmol)。将反应搅拌过夜。用水 (2 mL) 终止反应, 用乙醚 (50 mL) 稀释。将乙醚层用水 (2×10 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (1×10 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用浓度梯度从 0: 100 乙醚/己烷至 40: 60 乙醚/己烷洗脱, 在硅胶上进行柱色谱层析, 得到 556mg 的二甲基化的产品。将产品溶解于 THF: MeOH: H_2O (4: 1: 1) (5 mL) 中并加入氢氧化锂 (63 mg, 1.5 mmol)。2.5 小时后反应完全, 用 1N HCl (3 mL) 终止反应并用乙酸乙酯 (15 mL) 萃取。将乙酸乙酯溶液用饱和氯化钠水溶液 (3 mL) 洗涤, MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用溶剂梯度为 10: 90 乙醚/己烷至 50: 50 乙醚/己烷洗脱, 在硅胶上进行色谱纯化, 得到 400 mg 的产品。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

400 MHz) : δ 7.62 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.75 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2 H), 2.55 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2 H), 2.09 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.44 (s, 18 H), 1.42 (s, 18 H)。

实施例 42

苯酚, 4- [[1- [[4- [2- [4- (二甲基氨基) 苯基] 乙氧基] - 3,5- 双 (1,1- 二甲基乙基) 苯基] 硫代] - 1- 甲基乙基] 硫代] - 2,6- 双 (1,1- 二甲基乙基) -

反应叙述:

溶解普罗布考 (1.16mmol; 600mg) 于 THF (11.6mL) 中并用三苯基膦 (2.3mmol; 608mg) 偶氮二羧酸二乙基酯 (2.3mmol; 0.37mL) 和 4- (二甲氨基) 苯乙醇 (2.3mmol; 383mg) 处理。将此棕色混合物回流搅拌 41.5 小时。旋转蒸发除去溶剂, 得到棕色油状物。用色谱纯化, 得到 4,4'- (二异丙基二硫代) [O- (4''- (二甲氨基) 苯乙基) - 2',6'- 二叔丁基苯酚] [2,6- 二叔丁基苯酚] 为油状物 (256mg, 33 % 收率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.52 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 7.12 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2 H), 6.74 (br d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2 H), 5.38 (s, 1 H), 3.84 (app t, $J = 8.0, 8.8\text{ Hz}$, 2 H), 3.09 (app t, $J = 7.6, 8.8\text{ Hz}$, 2 H), 2.93 (s, 6 H), 1.45 - 1.44 (重叠 s, 42 H)。

实施例 43

苯胺, 4,4'- [(1- 甲基亚乙基) 双 [硫代 [2,6- 双 (1,1- 二甲基乙基) - 4,1- 苯亚乙基] 氧 - 2,1- 亚乙基 (ethanediyl)]] 双 [N,N- 二甲基 -

反应叙述:

溶解普罗布考 (1.16mmol; 600mg) 在 THF (11.6mL) 中并用三苯基膦 (2.3mmol; 608mg) 偶氮二羧酸二乙基酯 (2.3mmol; 0.37mL) 和 4- (二甲氨基) 苯乙醇 (2.3mmol; 383mg) 处理。将该棕色混合物搅拌回流 41.5 小时。旋转蒸发除去溶剂, 得到棕色油状物。色谱纯化, 得到 4,4'- (异丙基二硫代) 双 [(4''- (二甲氨基) 苯乙基) - 2,6- 二叔丁基苯酚] 为浅粉色固体 (155mg; 16 % 收率)。 ^1H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) : δ 7.50 (s, 4 H) , 7.12 (d, J = 8.8 Hz 4 H) 6.74 (br d, J = 8.0 Hz, 4 H) , 3.84 (app t, J = 7.6, 8.8 Hz 4 H) , 3.09 (app t, J = 8.0, 8.8 Hz, 4 H) , 2.93 (s, 12 H) , 1.43 - 1.42 (重叠 s, 42 H) 。

实施例 44

L-精氨酸, 单 [4- [[1- [[3,5-双 (1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双 (1,1-二甲基乙基) 苯基丁二酸酯]

反应叙述:

向实施例 22 化合物 (1.67g, 2.7mmol) 在甲醇 (30mL) 的溶液中加入 L-精氨酸 (0.47g, 2.7mmol) 。于室温将所得混合物搅拌 2 小时, 然后过滤。蒸发滤液并将剩余物溶解于最少量的乙醚中。加入己烷以沉淀出标题化合物。过滤并真空下干燥, 得到近白色固体 (1.75g) 。MP: 185 - 190 °C 。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.60 (s, 2 H) , 7.42 (s, 2 H) , 5.37 (s, 1 H) , 3.64 (br. s, 1 H) , 3.11 (br. s, 2 H) , 2.96 (br. s, 2 H) , 2.58 (br. s, 2 H) , 1.41 - 1.44 (m, 26 H) , 1.23 - 1.31 (m, 20 H) 。

实施例 45

2-丙烯酸, 3- [4- [[1- [[3,5-双 (1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双 (1,1-二甲基乙基) 苯氧基] -, (E) -,

向 2-丙烯酸, 3- [4- [[1- [[3,5-双 (1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双 (1,1-二甲基乙基) 苯氧基] -, 乙基酯, (E) - (0.16g, 0.26mmol) 在 THF (5mL) 的溶液中, 加入水 (2mL) 和氢氧化锂-水合物 (42mg, 1mmol) 。将所得混合物搅拌回流过夜。冷却至室温后, 将其倾入二氯甲烷 (50mL) 中, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。硅胶色谱层析 (己烷/乙酸乙酯 4: 1) , 得到标题化合物, 为粘稠剩余物 (22mg) 。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.63 (s, 2 H) , 7.44 (s, 2 H) , 6.52 (d, 1 H) , 5.39 (s, 1H) , 5.08 (d, 1H) , 1.47 (s, 6H) , 1.44

(s, 18H), 1.42 (s, 18H)。

实施例 46

α -D-吡喃半乳糖, 6-O-[4-[[1-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯基]-1,2:3,4-双-O-(1-甲基亚乙基)

向普罗布考 (2.58g; 5mmol) 和 1,2,3,4-二-O-异亚丙基-D-吡喃半乳糖 (1.8ml, 10mmol) 在 THF (100mL) 的溶液中加入三苯膦 (2.62g, 10mmol) 和偶氮二羧酸二乙酯 (1.57mL, 10mmol)。将所得混合物在氮气下搅拌回流 72 小时。将其蒸发。硅胶色谱层析 (环己烷/乙酸乙酯 30:1) 得到标题化合物 (0.16g)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.53 (s, 2H), 7.45 (s, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.35 (m, 4H), 1.59 (s, 6H), 1.44 (s, 18H), 1.43 (s, 18H), 1.37 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)。

实施例 47

苯酚, 4-[[1-[[4-[3-(二甲氨基) 丙氧基]-3,5-双(1,1-二甲基乙基) 苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-

反应叙述:

将普罗布考 (0.5g, 0.97mmol) 溶解于 THF, 冷却至 0℃, 并加入 3-羟基丙基二乙基胺 (0.287mL, 1.94mmol) 然后加入三苯基膦 (0.508g, 1.94mmol) 和偶氮二羧酸二乙酯 (0.31mL, 1.94mmol)。将反应加热至回流并持续回流 30 小时。浓缩反应混合物并通过硅胶色谱进行纯化, 用 20:80 甲醇/乙醚洗脱, 得到产品。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.52 (s, 2H), 7.27 (s, 2H), 3.74 (t, J=1.6 Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.03 (pent, J=7.6 Hz, 2H), 1.44 (q, J=3.2 Hz, 4H), 1.42 (s, 24H), 1.25 (t, J=3.3 Hz, 6H)。

实施例 48

甘氨酸, N-[[4-[[1-[[3,5-双(1,3-二甲基乙基)-4-羟基苯基] 硫代]-1-甲基乙基] 硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-

苯氧基〕 - 乙酰基〕 -

反应叙述：

向乙酸，〔4-〔〔1-3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基苯氧基〕-(50mg, 0.087mmol) 在二氯甲烷(0.87mL) 中加入甘氨酸乙基酯盐酸盐(15.8mg, 0.11mmol)，1-(3-二甲氨基丙基-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(22mg, 0.11mmol) 和二甲氨基吡啶(28mg, 0.23mmol)。将反应混合物搅拌过夜并蒸发二氯甲烷。用乙醚(10mL) 稀释反应并用水(2×3mL) 洗涤，用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗品化合物，用 50:50 乙醚/己烷洗脱，得到 50mg 的产品乙基酯。溶解该乙基酯在 THF: H_2O : MeOH (2:1:1) (1mL) 和加入 LiOH- H_2O (15mg) 并将反应搅拌 1 小时。用 1N HCl 中和反应并用乙醚(2×10mL) 萃取，用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩，得 25mg 的产品。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.56 (s, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 5.39 (br s, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 4.22 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 1.44 (s, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 1.39 (s, 9 H)。

实施例 49

谷氨酸，N-〔〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕乙酰基〕-

反应叙述：

向乙酸，〔4-〔〔1-3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基苯氧基〕-(100mg, 0.174mmol) 在二氯甲烷(1.8mL) 中加入谷氨酸二乙酯盐酸盐(54mg, 0.22mmol)，1-(3-二甲氨基丙基-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(44mg, 0.22mmol) 和二甲氨基吡啶(55mg, 0.45mmol)。将反应混合物搅拌过夜并蒸发二氯甲烷。用乙醚(10mL) 稀释反应，并用水(2×3mL) 洗涤，用 MgSO_4 干燥，过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗品混合物，用 50:50 乙醚/己烷洗脱，得到 130mg 的期望产物的二乙基酯。溶解该二乙酯于 THF: H_2O : MeOH (2:1:1) (3mL) 中，加入 LiOH- H_2O (100mg) 并搅拌反应 1 小

时。用 1N HCl 中和反应并用乙醚 (2×10mL) 萃取, MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 45mg 的产品。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.57 (s, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 5.37 (s, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 2.56 (m, 2 H), 1.44 (s, 6 H), 1.43 (s, 9 H), 1.41 (s, 9H)。

实施例 50

L-谷氨酸, N-[3-[4-[1-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代]-1-甲基乙基]硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]-2-羟基丙基]-二-, 二乙基酯

反应叙述:

向苯酚, 4-[1-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-(环氧乙烷基甲氧基)苯基]硫代]-1-甲基乙基]硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-(0.12mg, 0.20mmol) 和 L-谷氨酸二乙酯盐酸盐 (0.24g, 1 mmol) 在乙醇 (15mL) 的悬浮液中加入三乙胺 (2mL)。于氮气下将所得混合物搅拌回流 18 小时。将其蒸发。硅胶色谱 (二氯甲烷/甲醇 5:1), 得到黄色油状物, 将其再进行柱色谱层析 (二氯甲烷/甲醇 10:1), 得到标题化合物, 为白色粘稠剩余物 (16mg)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.53 (s, 2 H), 7.42 (s, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.55-3.75 (m, 7H), 2.01 (m, 2 H), 1.39-1.42 (m, 48 H), 1.23 (m, 2 H)。

实施例 51

2-丙烯酸, 4-[4-[1-[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代]-1-甲基乙基]硫代]-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基]丁基酯

向普罗布考 (2.58g; 5mmol) 在 THF (50mL) 的溶液中加入 4-羟基丁基丙烯酸酯 (1.0ml, 10mmol), 三苯基膦 (2.62g, 10mmol) 和偶氮二羧酸二乙酯 (1.57ml, 10mmol)。于氮气下将所得混合物搅拌回流过周末。将其蒸发。硅胶色谱纯化 (己烷/二氯甲烷 4:1) 得到标题化合物, 为棕色油 (0.92g)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.54 (s, 2 H), 7.46 (s, 2 H), 6.42 (dd, 1 H), 6.14 (dd, 1 H),

5.84 (dd, 1 H), 5.38 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.75 (t, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.45 (s, 18 H), 1.42 (s, 18 H)。

实施例 52

苯酚, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-(4-羟基丁氧基)苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-

向 2-丙烯酸, 4-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕丁基酯(0.82g)在甲醇(20ml)的悬浮液中加入碳酸钾(0.5g)。室温中,在氮气下将反应混合物搅拌过夜。将其倾入水(50ml)中,用二氯甲烷萃取(2×50ml),用硫酸镁干燥并蒸发。硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)得到标题化合物,为无色油(0.52g)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.54 (s, 2 H), 7.46 (s, 2 H), 3.71-3.77 (m, 4 H), 1.96 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.46 (s, 6 H), 1.45 (s, 18 H), 1.43 (s, 18 H)。

实施例 53

β-D-吡喃葡萄糖, 6-O-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕-

向普罗布考(1.8g, 3.5mmol)在 THF(20ml)的溶液中加入 1,2,3,4-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖(1.0g, 2.9mmol), 三苯基膦(0.92g, 3.5mmol)和偶氮二羧酸二乙酯(0.55ml, 3.5mmol)。于氮气下将所得混合物搅拌回流二小时。将其蒸发。硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)得到标题化合物,为近白色固体(0.92g)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.53 (s, 2 H), 7.45 (s, 2 H), 5.80 (d, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 5.33 (dd, 1 H), 5.16 (dd, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.19 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.74 (m, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.45 (s, 18+6 H), 1.38 (s, 18 H)。

实施例 54

1-H-四氮唑-1-丁酸, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯

向丁酸, 4-羟基, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯(60mg, 0.1mmol)在THF(10mL)的溶液中加入1H-四氮唑(4mg, 0.2mmol), 三苯基膦(52mg, 0.2mmol)和偶氮二羧酸二乙酯(0.03ml, 0.2mmol)于氮气下将所得混合物搅拌2小时。将其蒸发。硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)得到标题化合物, 为油状物(57mg)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.56(s, 1 H), 7.64(s, 2 H), 7.45(s, 2 H), 5.39(s, 1 H), 4.84(t, 2 H), 2.74(t, 2H), 2.47(m, 2H), 1.47(s, 6 H), 1.45(s, 18 H), 1.33(s, 18 H)。

实施例 55

苯酚, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-〔〔3-羟基-1-丙烯基〕氧〕苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-

向2-丙烯酸, 3-〔4-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基, 乙基酯, (E)-(65mg, 0.1mmol)在THF(15mL)的溶液中, 加入氢化铝锂(1ml, 1M的THF溶液)。于氮气下, 室温中将所得混合物搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液(20ml)并将混合物搅拌0.5小时。用二氯甲烷(3×50mL)萃取并用硫酸镁干燥有机相并蒸发。硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)得到标题化合物, 为油状物(46mg)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.61(s, 2 H), 7.45(s, 2 H), 5.99(d, 1 H), 5.39(s, 1 H), 4.84(m, 1 H), 4.46(m, 2H), 1.47(s, 6H), 1.45(s, 18 H), 1.42。

实施例 56

L-赖氨酸, N⁶-〔〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4

-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] 乙酰基] -

反应叙述:

向乙酸, [4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] 2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯氧基] - (150mg, 0.26mmol) 在二氯甲烷(1.8mL) 中, 加入赖氨酸甲酯盐酸盐(79mg, 0.34mmol), 1-(3-二甲氨基吡啶-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(130mg, 0.67mmol) 和二甲氨基吡啶(82mg, 0.67mmol)。将反应混合物搅拌过夜并蒸发二氯甲烷。用乙醚(10mL) 稀释反应并用水(2×3mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。用 50:50 乙醚/己烷, 然后用 70:30 乙醚/己烷洗脱, 用硅胶色谱将粗品混合物纯化, 得到 128mg 的产品的甲基酯。溶解该甲基酯于 THF:H₂O:MeOH (2:1:1) (3mL) 中并加入 LiOH-H₂O (50mg) 并搅拌反应 1 小时。将反应浓缩并在硅胶上纯化, 用 20:80 甲醇/己烷洗脱, 得出 67mg 的产品。7.58 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.29 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

实施例 57

D-吡喃葡萄糖, 6-O-[4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯基] -

向 β -D-吡喃葡萄糖, 6-O-[4- [[1- [[3,5-双(1,1-二甲基乙基) -4-羟基苯基] 硫代] -1-甲基乙基] 硫代] -2,6-双(1,1-二甲基乙基) 苯基] - (0.68g) 在甲醇(50ml) 的悬浮液中, 加入碳酸钾(1g) 并于氮气下, 室温中将该混合物搅拌过夜。将其倾入水(200mL) 中, 用乙酸乙酯(3×150ml) 萃取, 用盐水(100ml) 洗涤, 用镁干燥并蒸发。硅胶色谱纯化(二氯甲烷/甲醇 10:1 至 5:1) 给出标题化合物, 为近白色固体(0.26g)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.52 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.31 (s) 和 4.78 (br. s, 1H), 3.30-4.38 (br. m, 6H), 1.38-1.43 (m, 42H)。

实施例 58

D-Glucitol, 6-O-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕-

向 D-吡喃葡萄糖, 6-O-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕-(70mg) 在 THF (5ml) 的溶液中加入硼氢化钠并于室温氮气下将此混合物搅拌 2 小时。然后加入饱和氯化铵 (2ml) 并将混合物再搅拌一小时。将其倾入水 (50ml) 中并用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取。用镁干燥有机相并蒸发。硅胶色谱 (二氯甲烷/甲醇 100:12) 给出标题化合物, 为白色固体 (19mg)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.54 (s, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 5.36 (s, 1 H), 4.35 (m, 1 H), 3.30-4.10 (m, 7H), 1.40-1.44 (m, 42 H)。

实施例 59

丁酸, 4-〔〔羟基(2-羟基苯氧基)氧磷基〕氧〕-4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯

向丁酸, 4-羟基, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯 (60mg, 0.11mmol) 在吡啶 (1mL) 的溶液中, 加入 1,2-亚苯基偶磷氯化物 (21mg, 0.11mmol) 并于室温中氮气下将该混合物搅拌 1 小时。将其蒸发并溶解剩余物在二氯甲烷 (10ml) 中。加入水 (1ml) 和乙酸 (0.5ml) 并将此混合物搅拌 0.5 小时。将其倾入水 (50ml) 中并用二氯甲烷 (2×50ml) 萃取。用镁干燥有机相并蒸发。硅胶色谱 (二氯甲烷/甲醇 5:1) 纯化, 给出标题化合物, 为白色固体 (21mg)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.58 (s, 2 H), 7.44 (s, 2 H), 7.15 (br. s, 1 H), 6.87 (br. s, 2 H), 6.71 (br. s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 3.97 (br. s, 2 H), 2.48 (br. s, 2 H), 1.83 (br. s, 2 H), 1.45 (s, 6 H), 1.43 (s, 18 H), 1.24 (s, 18 H)。

实施例 60

丁酸，4-羟基-3,3-二甲基-，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯

反应叙述：

向一烧瓶中加入普罗布考(2.3g, 4.4mmol)和四氢呋喃(23mL)。向该溶液中加入矿物油中的60%氢化钠(0.23g, 5.75mmol)。向此混浊白色混合物中加入2,2-二甲基琥珀酸酐(1g, 7.6mmol)。将反应在室温中搅拌3小时。用1N HCl(25mL)酸化该深紫色反应混合物并用乙酸乙酯(50mL)萃取二次。将有机提取物用MgSO₄干燥，过滤并浓缩。溶解该粗产品混合物在乙醚中并用浓度梯度从70:30己烷/乙醚至0:100己烷/乙醚洗脱，在硅胶上进行色谱纯化。合并合适的洗脱液部分并浓缩，得到700mg的白色固体。溶解该白色固体(214mg, 0.322mmol)在THF(6mL)中并加入硼烷-二甲基硫醚(在THF中2M, 0.665mL, 0.664mmol)并搅拌反应6小时。用浓HCl(0.100mL)终止反应并将反应搅拌过夜。用乙醚(25mL)稀释反应，用水(1×5mL)，NaHCO₃(1×5mL)和盐水(1×5mL)洗涤。将乙醚层用MgSO₄，过滤并浓缩。行径向色谱纯化，用浓度梯度从100:0己烷/乙醚至50:50己烷/乙醚洗脱，得到85mg的产品。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)：δ 7.64(s, 2H)，7.46(s, 2H)，5.39(s, 1H)，3.48(d, J=6.8 Hz, 2H)，2.73(s, 2H)，1.47(s, 6H)，1.45(s, 9H)，1.35(s, 9H)，1.11(s, 6H)。

实施例 61

丁酸，4-(亚硫基(sulfoxy))-，1-〔4-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯

反应：

溶解丁酸，4-羟基，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯(12.5g, 20.75mmol)在DMF(150ml)中，并加入三氧化硫三甲胺复合物(12.5g, 87.5mmol)。于室温下将此混合物搅拌

过夜。将其蒸发并溶解剩余物在二氯甲烷(100ml)中,用水($2 \times 50\text{ml}$)洗涤。用二氯甲烷(75ml)萃取水相。将合并的有机相用硫酸镁干燥并蒸发。硅胶色谱(二氯甲烷/甲醇 10:1, 5:1)纯化,得到剩余物,用于下步反应。

溶解上述产品在 THF (2000ml) 中。加入 NaOH (0.8g, 20mmol) 在水 (5ml) 中。于室温下将此混合物搅拌 2 小时然后蒸发。向剩余物中加入 1N NaOH 溶液 (200ml) 并搅拌 0.5 小时。将其过滤并收集黄色固体,将其干燥至恒重 (9.23g)。

本发明还包括向需要的患者中使用式 (I) 和式 (II) 的化合物,用于抑制 LDL 脂质的过氧化和抑制动脉粥样硬化的发展。

如在本文所用,术语“患者”指温血动物或哺乳动物,尤其是指需要本文所述治疗的人。

下述实施例说明了依据本发明使用式 (I) 化合物。这些实施例仅用于说明而绝不是意在限制本发明的范围。

实施例 62

脂质的筛选及 IC_{50} 的测定方法

HEPG 2 的制备

HEPG 2 细胞起始于 10ml 的 MEM, 10% FBS, 1mM 的丙酮酸钠。将细胞孵育于组织培养孵育器中。将细胞分装于 4×96 小孔板上的 MEM, 10% FBS, 1mM 丙酮酸钠中并使生长到约 50% 融合而后移去。第一天的处理:

将细胞用所需浓度的化合物在 100 μl DMEM, 1% RSA 中处理 24 小时。化合物溶于 DMSO 中。测定 IC_{50} , 浓度范围为 10 μM - 40 μM , 而每一浓度重复做三次。

在同一天, 将 4×96 - 小孔 NuncImmunoSorb 板包被上 100 μl 的小鼠抗 - 人 ApoB 单克隆 1D1 (1:1000 稀释在 1 XPBS, pH 7.4)。包被后过夜。

第 2 天 ApoB ELISA (酶联免疫吸附测定):

将包被了的板用 1XPBS, pH 7.4, -0.05% 吐温 20 洗涤三次。将 100 μl 标准物加入至选好的小孔中。ApoB 标准物是以 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39 ng 制备的, 并且每个浓度重复做三次。

样品：

按样品，将 90 μ l 的 1XPBS，pH 7.4，- 0.05 % 吐温 20 加入到各小孔中。将 10 μ l 的介质从处理的 HEPG 2 板转移至 ApoB ELISA 板中。将板于室温下孵育 2 小时，并缓缓振摇。

将包被的板用 1XPBS，pH 7.4，- 0.05 % 吐温 20 洗涤 3X。从 Boehringer Mannheim（以 1：2000 稀释于 1XPBS，pH 7.4，- 0.05 % 吐温 20 中）加入 100 μ l 的绵羊抗-人 ApoB 多克隆。于室温孵育 1 小时，并缓缓振摇。用 1XPBS，pH 7.4，- 0.05 % 吐温 20 洗涤包被的板 3X。加入 100 μ l 兔抗-绵羊 IgG（以 1：2000 稀释于 1XPBS，pH 7.4，- 0.05 % 吐温 20 中）。于室温下孵育 1 小时，缓缓振摇。用 1XPBS，pH 7.4，- 0.05 % 吐温 20 洗涤包被的板 3X。加入 100 μ l 的底物（10ml 蒸馏水，100 μ l 的 TMB（10mg/ml），和 1 μ l 的过氧化氢）。待产生颜色时用 25 μ l 的 8N 硫酸停止反应。用 MicroPlate Reader @ 450 nm 对小孔读数。对每个样品及其浓度将培养基中的 ApoB 作为对照的 % 作图。并从图上测定 IC₅₀。

实施例 63

VCAM-1 分析

割裂细胞：

将 2 到 4 个融合的 P150 板用胰蛋白酶消化并将细胞转移到 50ml 的锥形离心管。将细胞制成小丸，重新悬浮，并用台盼兰排阻法计数。

将细胞按 36,000 细胞/mL 的浓度重新悬浮，并按每孔分配 1 mL。

将细胞分装进 24 孔组织培养板中。每孔中的细胞应在第二天有约 90-95 % 的融合。细胞不应老于细胞传代 8。

化合物的制备：

水溶性化合物

化合物开始以 50 μ M 和 10 μ M 进行筛选。在培养介质中制备各化合物的 50mM 贮存溶液。将贮存溶液稀释至 5mM 和 1mM。当将 10 μ L 的 5mM 溶液加入至小孔中（1mM 介质/孔）。最终浓度为 50 μ M。加入 10 μ L 的 1mM 溶液至小孔中将得到最终浓度 10 μ M。

水不溶性化合物

将在培养介质中但不进入溶液的化合物以 25mM 的浓度重新悬浮

在 DMSO。然后将贮存液在培养介质中稀释至最终浓度。抽吸出旧的介质并与化合物一道加入 1mL 的新介质。例如，如果最终浓度为 50 μ M，则每毫升的培养介质加入 2 μ l 的 25mM 贮存液。对较低的浓度用 50mM 溶液稀释。

加入化合物

将化合物加至板中（各化合物重复二次）。一个板用于 VCAM 表达而另一个用以 ICAM 表达。

在加入化合物后，立即于各孔中加入 TNF。每个孔通常加入 100 单位/mL 的 TNF。由于各批 TNF 在单位数上不同，每个新的批号都需滴定以测定最佳浓度。因此该浓度将会变化。如果使用 100 单位/mL，则将 TNF 稀释至 10 单位/ μ L 并于每孔中加入 10 μ L。

将板于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 中孵育过夜（约 16 小时）。于次日于显微镜下检查板是否存在任何可见到的毒性。记录下任何细胞的死亡，碎片，或形态学的改变，以及不溶性的化合物（颗粒或混浊）。

实施例 64

ELISA 分析

为了测定 MCP-1，保存培养介质（500 μ L）并冷冻在 -70 $^{\circ}$ C。用约 1ml/孔的 Hanks 平衡盐溶液（HBSS）或 PBS 洗涤细胞一次。缓缓倒出洗涤溶液而后于纸巾上轻拍板。加入 250 μ L/孔的 HBSS + 5% FCCS 于空白（无主要抗体的小孔）或 250 μ L/孔的稀释在 HBSS + 5% FCS 中的初级抗体。于 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟。用 5mL/孔 HBSS 或 PBS 洗涤小孔二次并在最后一次洗涤后于纸巾上轻拍板。于每个小孔中（包括空白孔，即无初级抗体的孔）加入 250 μ L/孔的稀释在 HBSS + 5% FCC 中的 HRP-偶联的二级抗体。于 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟。用 5mL/孔的 HBSS 或 PBS 洗涤小孔四次并在最后一次洗涤后于纸巾上轻拍板。加入 250 μ L/孔的底物溶液。于黑暗在室温孵育直至呈现足够的颜色（蓝色）。注意孵育的持续时间（一般 15~30 分钟）。加入 75 μ L/孔阻止剂溶液（8N 硫酸），并于 A450nm 读数。

抗体和溶液

1. 在使用前立即制备底物溶液并含有：

水 10mL
 30 % 过氧化氢 1 μ L
 TMB (3,3',5,5' - 四
 甲基联苯胺) 100 μ L

TMB 贮存液：于 10mg TMB 中，加入 1mL 丙酮。于 4℃ 避光保存。

2. VCAM-1 Ab：贮存物。1 μ g/ μ L 最终浓度 0.25 μ g/mL
 混合 25 μ L 贮存物 VCAM-1 (Southern Biotechnology)
 和 10mL HBSS + 5 % FCS
3. ICAM-1 Ab：贮存物。1 μ g/ μ L 最终浓度 0.25 μ g/mL
 混合 25 μ L 贮存物 ICAM-1 (Southern Biotechnology)
 和 10mL HBSS + 5 % FCS
4. 二级 Ab：HRP-结合的山羊抗小鼠 IgG 稀释成 1 : 500
 混合 20 μ L 贮存物 (Southern Biotechnology)
 和 10mL HBSS + 5 % FCS

式 (I) 和 (II) 的化合物的抑制程度是用描述在实施例 62-64 的方法测定的。结果列于表 1 中。

表 1

化合物	VCAM-1, IC ₅₀ 或 % 抑制率在 [μ M]	LD ₅₀	ApoB/HEPG2 IC ₅₀ 或 % 抑制率 在 [μ M]
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' (甲基) 苯乙 酸) 苯酚	80	200	7 % 在 15
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - 硝基苄基) 苯 酚	10	200	27

2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - 硝基苄基) 苯酚	15	0.4	NE
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (丁 酸) 苯酚	75	200	NE
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (3',5' - 二叔丁基, 4' - 羟基丁二酸 酯) 苯酚	6	50	NE
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' (甲基) 苯甲 酸) 苯酚	NE	>100	NE
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (2' - 乙酰氧基, 2' - 甲基丙基) 苯 酚	50		NE
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (3' - 硝基苄基) 苯 酚	13	200	20
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (2',4' - 二硝基苄基) 苯酚	8	400	32

2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - 三氟甲基) 苄 基) 苯酚	5	300	16
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (2' - 呋喃羧酸) - 5 - 甲基) 苯酚	40	400	NE
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - 甲基 - N,N - 二甲基苯磺酰 胺) 苯酚	20	350	31
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 亚磺酰基 (4' - 硝基苄 基) 苯酚	50	<100	NE
2,6 - 二叔丁基 - 4 - (磺酰基 - (4' - 硝基苄 基) 苯酚	40	100	25
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - 乙酰氧基苄 基) 苯酚	18	75	40
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - 甲基苄基) 苯 酚	75		22
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - 氟苄基) 苯酚	35		30

2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (3' - 丙磺酸) 苯酚	25% at 50		
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (5' - 甲基 - 2' - (二甲氨基) 甲基) 呋喃) 苯 酚	10		19
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (3' - (二甲氨基) 丙基) 苯酚	30% at 50	100	
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 ((1' - (乙酰氧基)) 戊基) 苯酚	40% at 50	100	30
2,6 - 二叔丁基 - 1 - 甲氧基 - 4 - 硫代 (4' - 三氟甲基) 苄 基) 苯	NE		<10
2,6 - 二叔丁基 - 4 - 硫代 (4' - (甲基) 苯基 乙基醇)) 苯酚	15	50	53% 在 15

苯酚，4-〔〔1-〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)4-〔(4-硝基苯基)甲氧基]苯基]硫代〕-1-甲基乙基]硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)-	30% at 50	>100	17% 在15
丁二酸，单〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代〕-1-甲基乙基]硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基]酯	5.6	23	65% 在15
2-呋喃羧酸，5-硝基-，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]硫代〕-1-甲基乙基]硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯	25	400	17% 在15

丁酸，4-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-二甲基苯氧基〕-	19	75	41% 在 15
4-〔〔1-〔〔4-(4-氨基丁氧基)-3,5-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)-苯酚	8	25	
4-〔〔1-〔〔4-(4-氨基丁氧基)-3,5-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)-苯酚	9	25	

丁酸，4-羟基， 4-〔〔1-〔〔3,5- -双(1,1-二 甲基乙基)-4 -羟基苯基〕硫 代〕-1-甲基 乙基〕硫代〕- 2,6-双(1,1- 二甲基乙基)苯 基酯	6	250	81%在 15
丙酸，2,2-二 甲基，〔4-〔〔1 -〔〔3,5-双 (1,1-二甲基 乙基)-4-羟 基苯基〕硫代〕 -1-甲基乙 基〕硫代〕2,6 -双(1,1-二 甲基乙基)苯氧 基〕甲基酯	25% at 25		
4-〔〔1-〔〔4 -(4-氨基丁 氧基)苯基〕硫 代〕-1-甲基 乙基〕硫代〕- 2,6-双(1,1- 二甲基乙基)- 苯酚	5	12.5	

丁酸，4-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕苯氧基〕-	19	>100	47% 在15
乙酸，〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕-	10	50	NE
丁酸，4-氨基-4-氧，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯	8	25	

甘氨酸, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-二甲基苯基酯	10% at 20	35	
丁二酸, 单〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕-2,6-二甲基苯基〕酯	8	20	
丁二酸, 单〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基甲基酯	40% at 100		

甘氨酸, 4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯	5	25	30%在5
戊二酸, (1-甲基亚乙基)双(硫代〔2,6-双(1,1-二甲基乙基)-4,1-亚苯基〕)酯	NE	25	
戊二酸, 单〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕酯	8.7	25	70%在15

丁酸，4-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕-	11	25	77% 在 15
丁二酸，(1-甲基亚乙基)双〔硫代〔2,6-双(1,1-二甲基乙基)-4,1-苯亚乙基〕〕酯	NE	25	
甘氨酸，(1-甲基亚乙基)双〔双〔硫代 2,6-双(1,1-二甲基乙基)-4,1-苯亚乙基〕〕酯，二盐酸盐	NE		

环氧乙烷甲醇， α -〔〔4-〔〔1 -〔〔3,5-双 (1,1-二甲基 乙基)-4-羟 基苯基〕硫代〕 -1-甲基乙 基〕硫代〕-2,6 -双(1,1-二 甲基乙基)苯氧 基〕甲基〕-	45		
环氧乙烷甲醇， 3-〔〔4-〔〔1 -〔〔3,5-双 (1,1-二甲基 乙基)-4-羟 基苯基〕硫代〕 -1-甲基乙 基〕硫代〕-2,6 -双(1,1-二 甲基乙基)苯氧 基〕甲基〕-	>100		NE

环氧乙烷甲醇， α -[[[3-[[4 - [[1- [[3,5 - 双(1,1-二 甲基乙基)-4 -羟基苯基]硫 代]-1-甲基 乙基]硫代]- 2,6-双(1,1- 二甲基乙基)苯 氧基]甲基]环 氧乙烷基]甲氧 基]甲基]-	60		
苯酚，4- [[1 - [[3,5-双 (1,1-二甲基 乙基)-4-(环 氧乙烷基甲氧 基)苯基]硫代] -1-甲基乙 基]硫代]-2,6 -双(1,1-二 甲基乙基)-	NE at 50		

甘氨酸, N-〔3-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕-2-羟基丙基〕-	16	50	45% 在 15
1,2,3-丁三醇, 4-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕-2-羟基丙基〕-	6	20	6% 在 1

苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-(3-乙氧基-2-羟基丙氧基)苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-；	75		
1,2-丙二醇，3-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕-	30		40% 在15
苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-乙氧基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-	NE at 50		

2-丙烯酸, 3- 〔4-〔〔1- 〔〔3,5-双(1,1- -二甲基乙基) -4-羟基苯 基〕硫代〕-1 -甲基乙基〕硫 代〕-2,6-双 (1,1-二甲基乙 基)苯氧基〕-, 乙基酯, (E)-	NE at 50		
丁二酸, 单〔4 -〔〔1-〔〔3,5 -双(1,1-二 甲基乙基)-4 -甲氧基苯基〕 硫代〕-1-甲 基乙基〕硫代〕 -2,6-双(1,1 -二甲基乙基) 苯基〕酯	NE		89% 在15
苯酚, 4-〔〔1 -〔〔4-〔2- 〔4-(二甲基 氨基)苯基〕乙 氧基〕-3,5- 双(1,1-二甲 基乙基)苯基〕 硫代〕-1-甲 基乙基〕硫代〕 -2,6-双(1,1- 二甲基乙基)-	55		

苯胺, 4,4' - [(1 - 甲基亚乙基) 双 [硫代 [2,6 - 双 (1,1 - 二甲基乙基) - 4,1 - 苯亚乙基] 氧 - 2,1 - 亚乙基 (ethanediyl)]] 双 [N,N - 二甲基 -	NE		
L - 精氨酸, 单 [4 - [[1 - [[3,5 - 双 (1,1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 硫代] - 1 - 甲基乙基] 硫代] - 2,6 - 双 (1,1 - 二甲基乙基) 苯基丁二酸酯]	15	50	93% 在15
戊二酸, 4 - [[1 - [[3,5 - 双 (1,1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯基] 硫代] - 1 - 甲基乙基] 硫代] - ,6 - 双 (1,1 - 二甲基乙基) 苯基甲酯	80		NE

2-丙烯酸, 3- 〔4-〔〔1- 〔〔3,5-双(1,1 -二甲基乙基) -4-羟基苯 基〕硫代〕-1 -甲基乙基〕硫 代〕-2,6-双 (1,1-二甲基 乙基)苯氧基〕 -, (E)-,	30		NE
α -D-吡喃半 乳糖, 6-O- 〔4-〔〔1- 〔〔3,5-双(1,1 -二甲基乙基) -4-羟基苯 基〕硫代〕-1 -甲基乙基〕硫 代〕-2,6-双 (1,1-二甲基 乙基)苯基〕- 1,2:3,4-双- O-(1-甲基 亚乙基)	45		

苯酚，4-〔〔1-〔〔4-〔3-〔二甲氨基〕丙氧基〕-3,5-双〔1,1-二甲基乙基〕苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双〔1,1-二甲基乙基〕-	22% at 50		
甘氨酸，N-〔〔4-〔〔1-〔〔3,5-双〔1,3-二甲基乙基〕-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双〔1,1-二甲基乙基〕苯氧基〕-乙酰基〕-	15	50	83% 在 15
谷氨酸，N-〔〔4-〔〔1-〔〔3,5-双〔1,1-二甲基乙基〕-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双〔1,1-二甲基乙基〕苯氧基〕乙酰基〕-	75	100	94% 在 15

L-谷氨酸, N-〔3-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕-2-羟基丙基〕-二-, 二乙基酯	10	50	
甘氨酸, N-〔4-〔4〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕-2,3-二羟基丁基〕-	50	>100	

L-赖氨酸, N ⁶ - [3 - [4 - [[1 - [[3,5 - 双 (1,1 - 二甲基 乙基) - 4 - 羟 基苯基] 硫代] - 1 - 甲基乙 基] 硫代] - 2,6 - 双 (1,1 - 二 甲基乙基) 苯氧 基] - 2 - 羟基 丙基] -	75	100	
2-丙烯酸, 4 - [4 - [[1 - [[3,5 - 双 (1,1 - 二甲基乙基) - 4 - 羟基苯 基] 硫代] - 1 - 甲基乙基] 硫 代] - 2,6 - 双 (1,1 - 二甲基 乙基) 苯氧基] 丁基酯	75		

苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-(4-羟基丁氧基)苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-	125		
β -D-吡喃葡萄糖，6-O-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕-	30% at 50		
1-H-四氮唑-1-丁酸，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基酯	25% at 50		

苯酚，4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-〔〔3-羟基-1-丙烯基〕氧〕苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)-	55		
L-赖氨酸，N ⁶ -〔〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯氧基〕乙酰基〕-	30% at 50	NE	
D-吡喃葡萄糖，6-O-〔4-〔〔1-〔〔3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基〕硫代〕-1-甲基乙基〕硫代〕-2,6-双(1,1-二甲基乙基)苯基〕-	10	50	

D - Glucitol, 6 - O - [4 - [[1 - [[3,5 - 双 (1,1 - 二甲基 乙基) - 4 - 羟 基苯基] 硫代] - 1 - 甲基乙 基] 硫代] - 2,6 - 双 (1,1 - 二 甲基乙基) 苯 基] -	15	50	
丁酸, 4 - [[羟 基 (2 - 羟基苯 氧基) 氧磷基] 氧] - 4 - [[1 - [[3,5 - 双 (1,1 - 二甲基 乙基) - 4 - 羟 基苯基] 硫代] - 1 - 甲基乙 基] 硫代] - 2,6 - 双 (1,1 - 二 甲基乙基) 苯基 酯	43	75	

丁酸，4-羟基 -3,3-二甲基 -，4-〔〔1- 〔〔3,5-双(1,1 -二甲基乙基) -4-羟基苯 基〕硫代〕-1 -甲基乙基〕硫 代〕-2,6-双 (1,1-二甲基 乙基)苯基酯	110		90% 在15
丁酸，4-(亚 硫基(sulfoxy)) -，1-〔4- 〔〔3,5-双(1,1 -二甲基乙基) -4-羟基苯 基〕硫代〕-1 -甲基乙基〕硫 代〕-2,6-双 (1,1-二甲基 乙基)苯基〕酯	20	50	NE

药物组合物

可以通过局部，全身或透皮施用组合物，它包括有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物或其可药用的盐，任选地在可药用的载体或稀释剂中，来治疗患有任何上述病况的哺乳动物，尤其是人。

该组合物是在有效剂量范围内，以皮下的，静脉的，腹膜内的，肌内的，非肠道的，口服的，粘膜下层的，通过吸入，通过缓释斑途径透皮的，或局部的方式施用以治疗靶病况。可以通过使用常规技术或通过类似情况观察得到的结果容易地确定有效剂量。为确定有效剂量，应考虑一些因素，包括但不限于：患者种属；其大小，年龄，和一般健康状况；患有的具体疾病；疾病患有情况或严重程度；个体患者的反应，施用的特殊化合物；施用方式；施用制剂的生物利用度特性；选择的剂量方案；合用药物的使用。用于所有本文所述病况的典型全身用剂量范围为从每天 0.1mg/kg 至 500mg/kg 的体重，作为单次每天剂量或多次每天剂量。对所述的病况的优选剂量范围是每天 5 - 1500mg。对期望病况的更为特别优选的剂量范围是每天 25 - 750mg。局部施用的典型剂量的范围为从 0.001 至 100% 按活性化合物重量计。

以足够长的时间施用化合物来缓解不希望的症状和与治疗病况相关的临床症状。

活性化合物是包含在可药用的载体或稀释剂中的，它的量是在体内足够向患者输送治疗量的化合物但无严重的毒性反应。

活性化合物在药物组合物中的浓度将取决于药物的吸收，失活，和排泄速度以及那些本领域技术人员所知的其它因素。要注意的是剂量也会因为需缓解病况的严重性而变化。需进一步理解的是对于任何具体对象，应当随时间按照个体需要和专业人员的判断施行给药或指导施用组合物来调整具体的剂量方案，并且在这里提出的剂量范围仅是举例性的而并不意在局限权利要求组合物的范围或应用。活性成份可以立即施用，或可以分成一些小的剂量以不同时间间隔加以施用。

用于全身输送时，活性化合物的优选施用模式是口服。口服组合物通常将包括惰性稀释剂或可服用的载体。可以将它们包裹在明胶胶囊中或压制成片。用于口服治疗给药，可以将活性化合物与赋形剂掺合并以片剂，锭剂，或胶囊剂形式使用。可以包括药物相配伍的粘合

剂，和/或辅助物质作为组合物的一部分。

片剂，丸剂，胶囊剂，锭剂等可以包含任何以下成份，或有相近性质的化合物：粘合剂如微晶纤维素，西黄蓍胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖；崩解剂如藻酸，Prinogel，或玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotes；a glidant 如胶体二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；或香味剂如欧薄荷，水杨酸甲酯，或橙子香料。

当剂量单位形式是胶囊时，除了上述类型物质外，它可以包含液体载体例如脂肪油。此外，剂型可以包含各种修饰剂量单位的物理形式的其它物质，例如，糖包衣，虫胶或其它肠溶的试剂。

可以施用化合物或其盐作为酞剂，混悬剂，糖浆剂，糯米纸囊剂，咀嚼胶等的组分。除了活性剂外，糖浆剂可以包含蔗糖作为甜味剂和一些防腐剂，染料和加色剂及香料。

可以将化合物与其它不损害期望作用的活性物质，或与补充期望作用的物质相混合。可以将活性化合物与其它用于治疗心血管疾病的药物联合施用，这包括降血脂剂如普罗布考和烟酸；血小板聚集抑制剂如阿司匹林；抗血栓形成剂如苄丙酮香豆素钠；钙通道拮抗剂如维拉帕米，地尔硫革，和硝苯地平；血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂如卡托普利和恩那普利，和 β -阻断剂如心得安，terbutalol，和拉贝洛尔。可以将化合物与非甾体抗炎剂联合施用，如布洛芳，吲哚美辛，苯氧布洛芳，甲芬那酸，氟芬那酸，舒林酸。也可以与皮质激素类一起施用化合物。

用于非肠道的，经皮的，皮下的，或局部应用的溶液剂或混悬剂可以包含以下组分：无菌稀释剂如注射用水，盐水溶液，固定油，聚乙二醇，甘油，丙二醇或其它合成的溶剂；抗菌剂如苄醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸，缓冲剂如乙酸盐，柠檬酸盐或磷酸盐和张度的调节剂如氯化钠或葡萄糖。可以用酸或碱如盐酸或氢氧化钠调节 pH。非肠道给药制剂可以包装在安瓿，一次性注射器或玻璃或塑料制的多剂量小瓶中。

如果是静脉给药，优选的载体是生理盐水，制菌的水，Cremophor EL™（BASF, Parsippany, NJ）或磷酸缓冲盐水（PBS）。

在优选实施方案中，活性化合物是与载体一起制备的，它将保护化合物防止从体内快速的消除，例如控释制剂，包括植入剂和微囊输

送系统。可以采用可生物降解的，生物相容性的多聚物，如乙烯乙酸乙烯酯，多聚酸酐，多聚乙醇酸，胶原，多聚原酸酯，多聚乙酸。对那些本领域技术人员，用于制备这种制剂的方法是显而易见的。这些物质也可以从 Alza 公司和 Nova 制药公司购买得到。脂质体悬浮液（包括靶向感染细胞的脂质体，利用针对病毒抗原的单克隆抗体）也是优选的可药用载体。这些可以依照那些本领域技术人员已知的方法加以制备，例如，如在美国专利 No. 4,522,811（本文将全部以参考文献列入）中所述。例如，脂质体制剂可以通过将适当的脂质（如硬脂酰磷脂酰乙醇胺，硬脂酰磷脂酰胆碱，二十烷酰磷脂酰胆碱，和胆固醇）溶解于无机溶剂中然后将其蒸发，在容器表面上剩余一薄层干了的脂质。然后向容器中加入化合物的水溶液。然后用手搅拌该容器以从容器边上游离脂质物质并分散脂质积聚物，从而形成脂质体悬浮剂。

局部应用的合适的赋形剂或载体可以用常规技术制备，如洗剂，混悬浮，软膏剂，霜剂，凝胶剂，酊剂，喷雾剂，粉剂，糊剂，缓剂透皮膜片（patches），施用于直肠，阴道，鼻或口腔粘膜的栓剂，除了以上列出的用做全身给药的其它物质外，稠化剂，润滑剂，和稳定剂可以用作制剂局部应用的组合物。稠化剂的实施例包括黄凡士林，蜂蜡，黄单胞菌胶或聚乙烯，湿润剂如山梨糖醇，润滑剂如矿物油，羊毛脂和其衍生物，或角鲨烯。

从前面本发明的详细叙述中，本发明涉及的抑制 VCAM-1 表达的化合物的修饰和变化以及对治疗由 VCAM-1 表达介导疾病的方法对那些本领域技术人员是显而易见的。这样的修饰和变化与所附的权利要求范围相一致。