



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101374508 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 24

(21) 申请号 200680038782. 1

A61K 31/341 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 09. 20

A61K 31/381 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4418 (2006. 01)

05020508. 7 2005. 09. 20 EP

A61K 31/4436 (2006. 01)

A61K 31/505 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/5377 (2006. 01)

2008. 04. 17

A61P 1/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 11/00 (2006. 01)

PCT/EP2006/009155 2006. 09. 20

A61P 17/00 (2006. 01)

A61P 17/06 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 29/00 (2006. 01)

W02007/039114 EN 2007. 04. 12

A61P 43/00 (2006. 01)

C07D 213/30 (2006. 01)

(73) 专利权人 瑞沃他生物制药股份公司

地址 德国海宁多福市

(56) 对比文件

(72) 发明人 埃瓦尔德·艾德特 雷莫·克拉尼奇

W0 9701335 A, 1997. 01. 16, 全文.

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

审查员 林冠

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 31/167 (2006. 01)

A61K 31/191 (2006. 01)

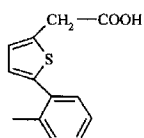
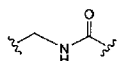
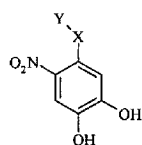
权利要求书2页 说明书40页

(54) 发明名称

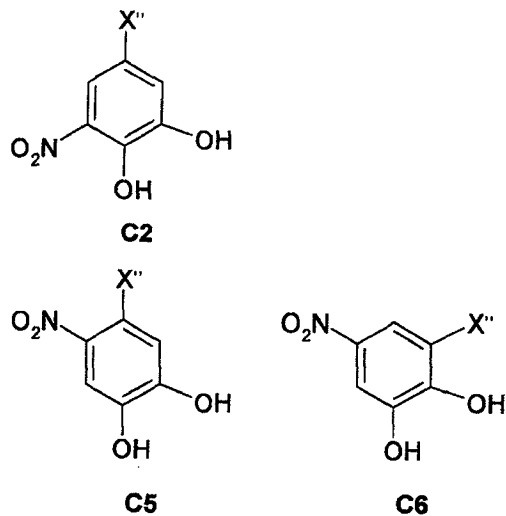
具有选择蛋白配体活性的新型硝基儿茶酚衍
生物

(57) 摘要

本发明提供了药物组合物, 该药物组合物包
括至少一种例如式 (Ie) 的化合物、或其可药用
盐、酯、或酰胺和前药以及可用于医药的可药用
载体, 其中各符号和取代基具有以下含义: -X- 为
例如, 并且 Y 为例如, 其可被用于调节由 E-、
P- 或 L- 选择蛋白结合介导的体外或体内过程。

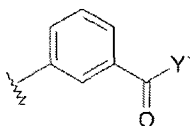


1. 用于抑制 P-、L- 或 E- 选择蛋白的药物组合物, 其包括至少一种由式 (C2) 或 (C5) 或 (C6) 定义的化合物或其可药用盐以及可用于医药的可药用载体,

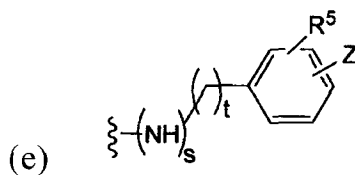


其中各符号和取代基具有以下含义:

-X''- 表示



-Y' 表示

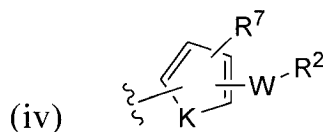


s 为 1;

t 为 0;

R⁵ 为 H;

-Z 表示



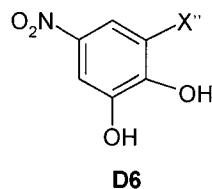
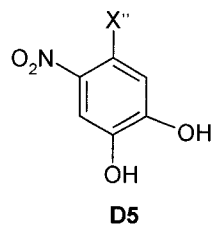
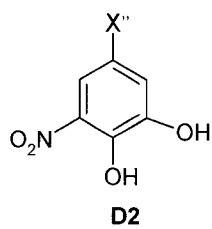
K = O、S,

且 -W- = -(CH₂)_v, 且 v 为 0、1;

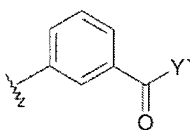
R² 为 CO₂H;

R⁷ 独立于 R² 为 H 或 CH₃。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中化合物由式 (D2) 或 (D5) 或 (D6) 定义:

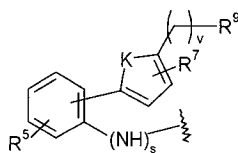


其中 $-X''-$ 为：



且

Y'' 为：



R^9 为 CO_2H ,

s 为 1；

v 为 1；

K 为 S；且

R^5 和 R^7 为 H。

3. 具有权利要求 1 中定义的式 (C2) 或 (C5) 或 (C6) 的通式结构的化合物。

4. 具有权利要求 2 中定义的 (D2) 或 (D5) 或 (D6) 的通式结构的化合物。

5. 美容学组合物,其包括权利要求 1 中定义的至少一种式 (C2) 或 (C5) 或 (C6) 的化合物以及至少一种美容学可接受组分。

6. 皮肤学组合物,其包括权利要求 1 中定义的至少一种式 (C2) 或 (C5) 或 (C6) 的化合物以及至少一种皮肤学可接受组分。

具有选择蛋白配体活性的新型硝基儿茶酚衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于调节由细胞粘着分子介导的体外和体内过程的化合物、组合物和方法。本发明公开的小分子化合物是芳香硝基化合物,其有力地调节细胞粘着分子介导的活动。

背景技术

[0002] 细胞粘着分子介导的活动属于引起循环白血球(白细胞)从血流移动进入周围组织(迁移)的复杂级联。从生理学上讲,白细胞迁移对于生物(包括人)的内环境平衡和免疫监控是至关重要的。例如,淋巴细胞构成性地离开血流进入淋巴组织用于巡查有害抗原。然而,在病理学情况下,例如,局部或系统性炎症和/或血管系统损伤,这一基本过程受到的调节失调,至少在某种程度上是由于增加的E-和P-选择蛋白的表面表达。因此,在几种临床相关背景中,白细胞过度迁移导致病理性细胞浸润以及随后的组织损伤。疾病状态,如急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、哮喘性支气管(哮喘)、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癣、类风湿性关节炎、和脓毒病,全都与由浸润到各自组织的病理性活化的白细胞诱导和保持的组织炎症有关。另外,白细胞浸润增加对与器官移植、心肺分流术或经皮经腔血管成形术有关的缺血-再灌注损伤(IRI)的发病机理有贡献。

[0003] 为了迁移,白细胞必须与血管内皮壁结合,从而扩散通过毛细管的细胞壁进入周围组织。因此,白细胞不得不卷绕并然后附着于内皮细胞壁(初卷绕或“锚定”)。迁移中的这一初级事件受细胞粘着分子的选择蛋白家族介导。除了直接与内皮结合之外,白细胞还可以附着于其它的已经附着于内皮的白细胞、白细胞-粒子、血小板、或血小板由来粒子。

[0004] 粘着分子的选择蛋白家族由三种结构上相关的钙依赖性糖结合细胞表面蛋白E-、P-和L-选择蛋白组成。E-选择蛋白仅仅在发炎内皮上表达,P-选择蛋白在发炎内皮以及血小板上表达,L-选择蛋白在白细胞上表达。选择蛋白由氨基末端凝集素结构域、表皮生长因子(EGF)样结构域、数目不定的补体受体相关重复序列、疏水性跨膜结构域和C末端细胞质结构域组成。导致白细胞粘着的结合互相作用被认为是通过选择蛋白的凝集素结构域和白细胞表面上的各种糖配体接触介导。

[0005] 所有三种选择蛋白可以低亲合性结合于唾液路易斯寡糖-X(sialylLewis^x)(sLe^x),它们是存在于大多数白细胞表面上的糖基部分。在结构上相关的糖基部分唾液路易斯寡糖-A(sialyl Lewis^a)(sLe^a)主要被发现存在于癌细胞表面上[K. Okazaki 等人, J. Surg. Res., 1998, 78(1), 78-84; R. P. McEver 等人, Glycoconjugate Journal, 1997, 14(5), 585-591]。在P-选择蛋白的情况下,已经描述了明显不同的高亲合性糖蛋白配体[R. P. McEver, R. D. Cummings, J. Clin. Invest., 1997, 100, 485-492],所谓的P-选择蛋白糖蛋白配体-1(PSGL-1),其通过其sLe^x部分以及部分地通过其肽组分对于高亲合性选择蛋白结合有贡献,特别是硫酸化的酪氨酸残基[R. P. McEver, Ernst Schering Res. Found. Workshop, 2004, 44, 137-147]。PSGL-1是一种以最高亲合性与P-选择蛋白结合的最重要的选择蛋白配体,但是其还与E-和L-选择蛋白结合[G. Constantin; DrugNews Perspect;

2004 ;17 (9) ;579-586],它是主要在白细胞上表达的同型二聚体型唾液酸粘蛋白。

[0006] 在炎症性疾病中,迁移的调节失调至少在某种程度上是由 E- 和 P- 选择蛋白的细胞表面表达增加所介导。与 E- 和 P- 选择蛋白表达的低基态表达相反, E- 和 P- 选择蛋白表达在炎症期间上调,导致白细胞实质地募集进入发炎组织。虽然需要选择蛋白介导的细胞粘着来应对感染,但是在许多情况中这些细胞粘着是不希望的或者是过度的,导致严重的组织损伤而不是修复。在许多急性以及慢性炎症性疾病中 [例如哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)、牛皮癣等],已经阐明了活化白细胞浸润进入组织与同时伴有的相应粘着分子特别是 E- 和 P- 选择蛋白的组织表达显著提高之间的关系 [Muller 等人, J. Pathol, 2002, 198(2), 270-275 ;DiStefano 等 人, Am. J. Respir. Cht. Care. Med. , 1994, 149(3) 803-810 ; Terajima 等人, Arch. Dermatol. Res. , 1998, 290, 246-252]。

[0007] 白细胞浸润还可在移植和移植排斥期间的炎症性症状中起作用。另外,血液凝固过程进一步受到白细胞 - 白细胞结合和白细胞 - 血小板结合的促进,发生这种情况是因为白细胞同时具有 L- 选择蛋白及其相应配体 PSGL-1,因此可通过 PSGL-1 与其自身发生相互作用,它们还可与携带 P- 选择蛋白的血小板结合。

[0008] 因此,调节选择蛋白介导的细胞粘着和其它选择蛋白介导的活动,例如白细胞活化,提供了在较早步骤就干扰和终止炎症级联的有前途的可能性。小分子选择蛋白拮抗剂作为各类选择蛋白拮抗剂将同时调节所有三种选择蛋白,从而回避了在选择蛋白之间可能的冗余 [M. Sperandio 等人, Vascular Disease Prevention, 2004, 1, 185-195]。

[0009] 除了 sLe^x/sLe^a 之外,天然的高亲和性配体 PSGL-1 是另一种用于设计小分子选择蛋白拮抗剂的模板结构。同 sLe^x/sLe^a 相比, PSGL-1 对所有三种选择蛋白都显示高的亲合性。为了找到并检测与 PSGL-1 和 PSGL-1 样配体竞争性结合选择蛋白的新型小分子药物,开发了有希望的策略以找到一类新的有效的各类选择蛋白拮抗剂用于治疗炎症性疾病。可使用选择蛋白以及使用配体样 PSGL-1 作为模板结构设计选择蛋白拮抗剂,因为它们试图调节选择蛋白和 PSGL-1 或其它具有类似的结合基元的配体之间的结合。

[0010] 新型小分子选择蛋白拮抗剂可以满足某些类药性并具有潜在口服生物利用度的要求。术语“类药性 (drug likeness)”在文献中有记载 [Lipinski ;Adv. Drug Dev. Rev. , 1997, 23, 3-25]。除了其他的分子性质之外,被动转运的分子被认为具有低于 500 的平均相对分子量,从而与药物类似。依据这种规则,通常将具有低于 500 或略高于 500 的相对分子量的化合物定义为是小分子。相对分子量高于 500 的化合物不可能具有口服生物利用度。另外,高极性糖部分或肽组分的存在不符合类药性的概念 [H. Ulbrich 等人, Trends Pharmacol. ScL, 2003, 24(12), 640-647 ;D. Slee 等人, J. Med. Chem. , 2001, 44, 2094-2107]。抗体基药物的开发也是这种情况,因为它们是多肽,因此口服给药成为问题。另外,希望的化合物在通过胃肠道期间必须是稳定的,以便它们可以最后被小肠细胞摄取 / 吸收。对于大多数配糖分子和肽结构而言情况不是这样的。

[0011] 已经开发一些硝基儿茶酚作为特定的儿茶酚 -O- 甲基转移酶 (COMT) 抑制剂用于治疗帕金森病 (Morbus Parkinson) [J. Axelrod 等人, J. Biol. Chem. 1958, 233(3), 702-705 ; P. T. Männisto 等人, Pharmacological Reviews 1999, 51, 593-628], 如托卡朋、硝替卡朋、和恩他卡朋 [EP00426468]。还描述了硝基儿茶酚具有由铁螯合引起的心脏保护作用 [N. Haramaki 等人, Biochemical Pharmacology 1995, 50, 839-843] 或降低血浆同型半胱

氨酸水平 [E. Nissinen 等人, J. Neural Transm. 2005, 112, 1213-1221]。硝替卡朋还被报道可作为自由基清除剂 [Y. J. Suzuki 等人, Free Radical Biology & Medicine, 1992, 13, 517-525; L. Marcocci 等人, Biochemistry and Molecular Biology International, 1994, 34, 531-541]。一些观测显示恩他卡朋可以保护免受血管紧张素 II 诱导的肾损害 [T. Helkamaa 等人, J. Hypertens., 2003, 21, 2353-2363]。

[0012] 然而, 目前为止, 还没有阐述硝基儿茶酚作为选择蛋白调节化合物。有几个调查开发了对选择蛋白介导的过程具有调节作用的低分子量化合物。这些化合物包括双水杨酸酯和双水杨酸酯基 C-糖苷 [W099/29706]、苄基氨基磺酸 [W0 03/097658]、二糖基化 1, 2- 二醇 [W097/01569]、取代的 5 元杂环 [W0 00/33836]、甘露吡喃基氧基 - 苯基 - 苯甲酸 [EP0758243 B1]、哌嗪基化合物 [US6432957B1]、肽的鞣酸衍生物 [W0 2004/018502]、鞣酸 [C. C. M. Appeldoorn 等人, Circulation 2005, 111, 106-112; EP 1481669A1]、和奎尼酸衍生物 [N. Kaila 等人, J. Med. Chem. 2005, 48, 4346-4357]。

[0013] 然而, 目前为止这些选择蛋白拮抗化合物中没有一种成功通过临床试验 [S. J. Romano, Treat. Respir Med 2005, 4(2), 85-94; M. P. Schön, Therapeutics and Clinical Risk Management, 2005, 1(3), 201-208]。这应归于许多这些结构基于低效力模板 sLe^x 被设计。因此, 摹拟 sLe^x 的结构可能具有较低效力。其它化合物对选择蛋白家族的不同成员显示对抗特异性, 但是仅仅拮抗所选的选择蛋白可被其它选择蛋白绕过 [M. P. Schon, Therapeutics and Clinical Risk Management, 2005, 1(3), 201-208]。

[0014] 另外, 迄今为止开发的大多数化合物具有高分子量并且通常带有碳水化物和 / 或肽, 这使得它们具有被肽酶和 / 或糖苷酶降解和修饰的倾向。带有碳水化物的结构具有另外的缺陷, 如高度手征性、端基异构性 (anomericity) 和转运通过脂双分子层的低概率。已知带有肽的化合物具有类似缺陷。开发用于拮抗选择蛋白介导过程的其它化合物含有邻苯三酚亚结构。这些基元易于氧化 [Kumamoto M. 等人, Biosci. Biotechnol. Biochem., 2001, 65(1), 126-132], 使得将这些化合物开发成药物具有一定难度。另外, 具有邻苯三酚亚结构的化合物, 如鞣酸, 已知具有细胞毒性 [E. Sergediene 等人, FEBS Letters, 1999, 462, 392-396] 并诱导细胞凋亡 [K. Satoh 等人, Anticancer Research, 1997, 17, 2487-2490; N. Sakaguchi 等人, Biochemical Pharmacology, 1998, 55, 1973-1981]。

[0015] 在选择蛋白拮抗剂领域中的先导化合物是百莫塞尔 (bimosiamose) [S. J. Romano, Treat. Respir Med 2005, 4(2), 85-94], 目前, 百莫塞尔 [D. Bock 等人, New Drugs, 2003, D04, 28, p. 28; EP 0 840 606B1] 在临床研究中是最先进的化合物。新近的调查支持百莫塞尔可被认为是 PSGL-1 模拟物的假设 [E. Aydt, G. Wolff; Pathobiology; 2002-2003; 70; 297-301]。这使得百莫塞尔与其它选择蛋白拮抗剂区别开来。然而, 其是具有碳水化物结构的大分子化合物。各类选择蛋白拮抗剂百莫塞尔似乎缺乏口服生物利用度。一些调查指出百莫塞尔对 P- 选择蛋白表现良好亲合性, 但是对 E- 和 L- 选择蛋白具有中等亲合性。

[0016] 在医学上非常需要新型的具有较高效力的各类选择蛋白拮抗剂, 其调节选择蛋白介导的活性, 如选择蛋白依赖性细胞粘着, 并且需要开发使用这些化合物调节与选择蛋白配体互相作用有关的病况的方法。大多数可使用的抗炎药物治疗剂 (它们可商购获得) 主要包括皮质类固醇或 NSAIDs (非甾体抗炎药物), 它们具有许多缺点 / 副作用, 并且针对炎症级联中的不同步骤。与此不同的是, 调节选择蛋白功能是在较早阶段介入炎症级联的治

疗概念。迄今为止,几乎所有的有希望的选择蛋白拮抗剂不能成为市售药物,主要是因为低效力和/或高分子量,这些缺陷在所述化合物的吸收-分布-代谢-排泄(ADME)行为中引起各种问题,因此在大多数炎症性疾病如类风湿性关节炎、脓毒性休克、动脉粥样硬化、再灌注损伤和许多其它疾病的治疗所需的口服生物利用度中引起问题。

[0017] EP-A 1 577 289 公开了芳族化合物,其在分子的苯基部分中被羟基化,并且可用于治疗炎症性疾病。

[0018] 在 WO 1997/01335 中描述了与碳水化合物单元连接的芳族化合物。该文献公开的化合物是选择蛋白抑制剂并且可用作治疗剂,然而,它们在结构上不同于本发明所述的确基取代的芳族化合物。

[0019] 在 EP-A 1 481 669 中描述了具有 P- 选择蛋白调节活性的多羟基酚类化合物。

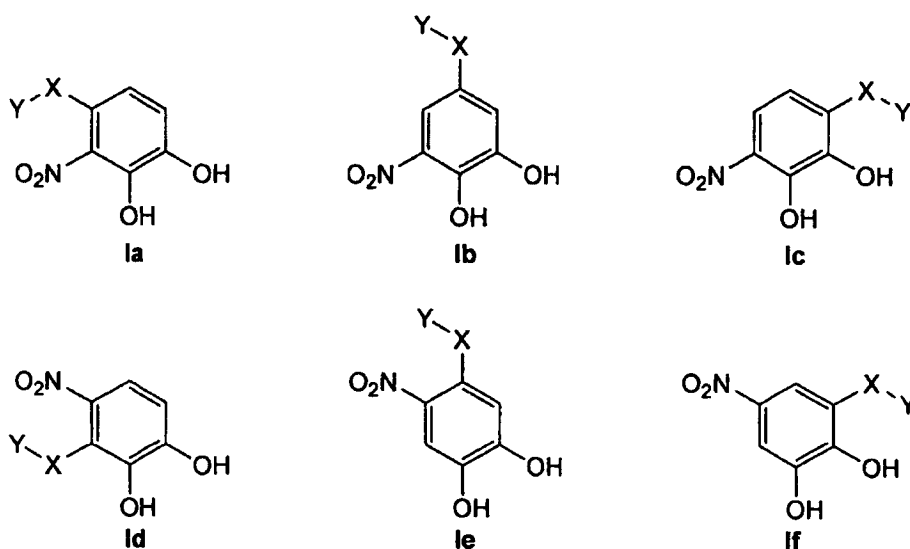
发明内容

[0020] 本发明的一个目的是提供新型的小分子,特别是非糖基化/非配糖和非肽类化合物,其能有力地拮抗选择蛋白介导的过程,并且其在施用期间比现有技术的化合物具有更低的副作用。

[0021] 与本领域开发的大多数摹拟 sLe^x 的化合物不同,本发明的化合物不易受糖苷酶或肽酶影响。迄今为止开发的大多数选择蛋白拮抗剂在结构和生物学上基于 sLe^x 或 sLe^a 的性质。因此,这些得到的化合物同它们的模板结构一样表现出低的生物活性。然而,本发明提供新型的有效的的小分子的类药性各类选择蛋白拮抗剂,其基于模拟 PSGL-1 和 PSGL-1 样配体或任何载有 sLe^x 或者 sLe^a 以及硫酸酪氨酸基元的配体的体外生物学试验发明得到 [N. V. Bovin ;Biochem Soc Symp. ;2002 ;(69) :143-60. N. V. Bovin ;Glycoconj. J ;1998 ;15(5) ;431-46. T. V. Pochechueva et al. ;Bioorg Med Chem Lett. ;2003 ;13(10) ;1709-12. G. Weitz-Schmidt et al. ;Anal. Biochem. ;1996 ;238 ;184-190]。

[0022] 本发明提供了包括至少一种具有式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 或 (Ie) 或 (If) 所示通式结构的化合物、或上述式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie) 或 (If) 化合物的可药用盐、酯或酰胺和前药以及可用于医药的可药用载体的药物组合物。

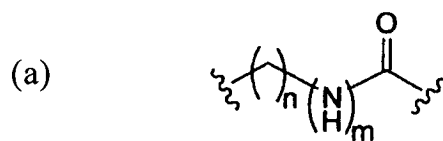
[0023]



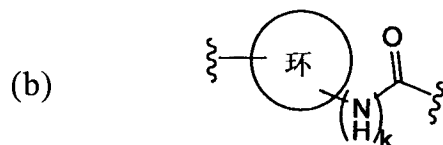
[0024] 其中各符号和取代基具有以下含义：

[0025] $-X- =$

[0026]

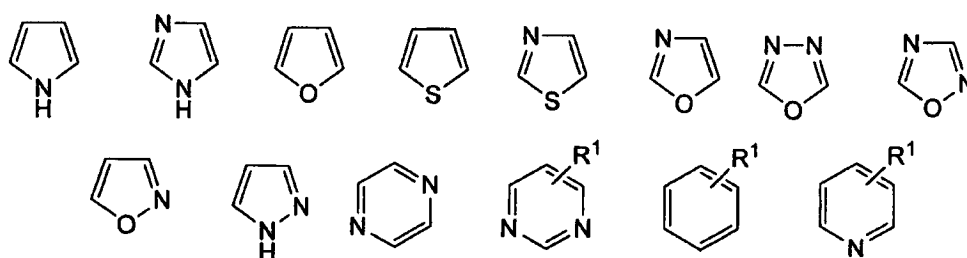
[0027] $m = 0, 1; n = 1-3$ 的整数,

[0028]

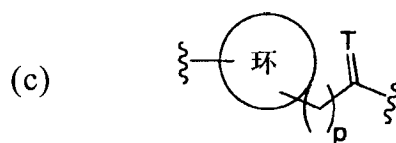


[0029] 其中“环”为：

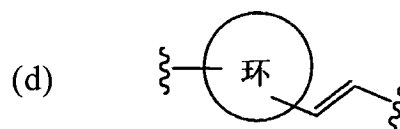
[0030]

[0031] R^1 为 H、 NO_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 NH_2 、NH 烷基、NH 芳基、NH 酰基和 $k = 0, 1$,

[0032]

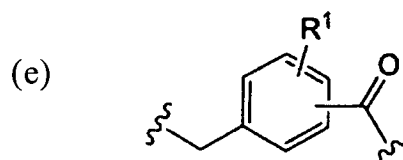
[0033] T 为 O、S 或 [H, H]; $p = 0, 1, 2$,

[0034]

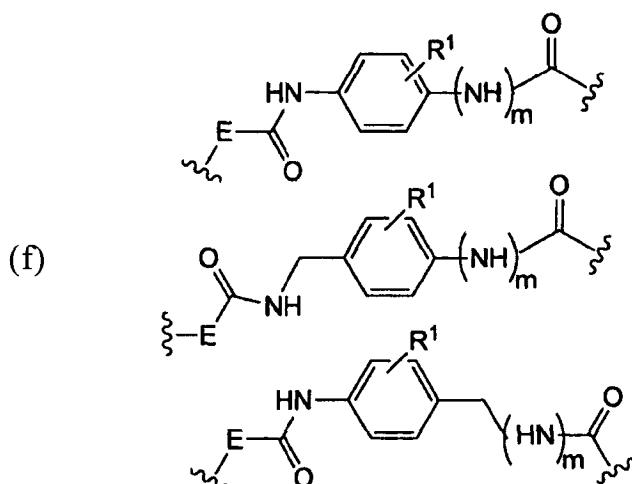


[0035] 双键为 E- 或 Z- 构型,

[0036]



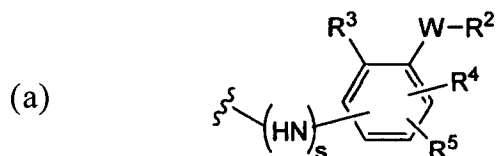
[0037]



[0038] $-E-$ 为 $-(CH_2-)_qNH-$ 且 $q = 0, 1, 2, 3$,

[0039] $-Y =$

[0040]



[0041] s 为 0 或 1,

[0042] R^2 为 CO_2H 、 CO_2 烷基、 CO_2 芳基、 CO_2NH_2 、 CO_2 芳烷基、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $PO(OH)_2$ 、1-H- 四唑基、 $-CHO$ 、 $COCH_3$ 、 CH_2OH 、 NH_2 、 NH 烷基、 $N(烷基)烷基'$ 、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、 SH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CN 、 CF_3 ,

[0043] R^3 独立于 R^2 为 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 , 和

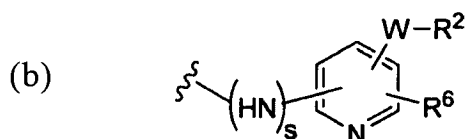
[0044] R^4 独立于 R^2 和 R^3 为 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 R^2 ,

[0045] R^5 为 H 、 NO_2 、 CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CH_3 、 OCH_3 、 SH 、 NH_2 ,

[0046] 和 $-W- = -(CH_2-)_v$ 、顺式 $-CH = CH-$ 或反式 $-CH = CH-$, v 为 0、1、2;

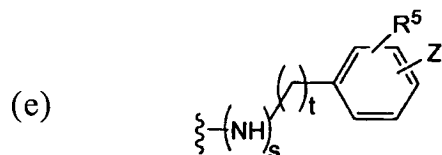
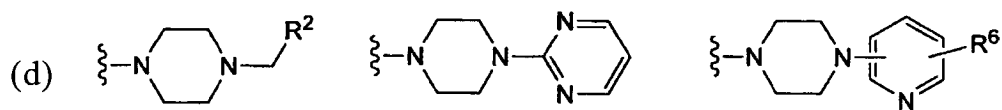
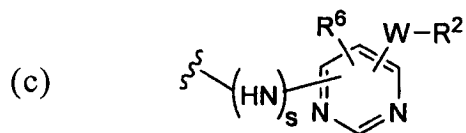
[0047] 在 $-W-$ 为顺式 $-CH = CH-$ 或反式 $-CH = CH-$ 的情况下, R^2 一定不是 NH_2 或 SH ;

[0048]



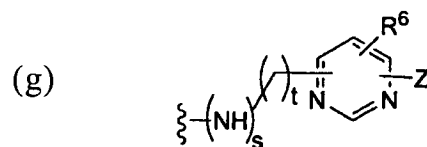
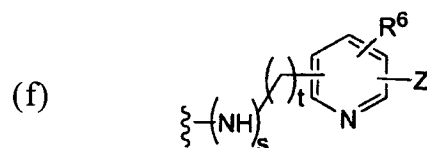
[0049] R^6 独立于 R^2 为 H 、 F 、 Cl 、 Me 、叔丁基、 CN 、 NH_2 ,

[0050]



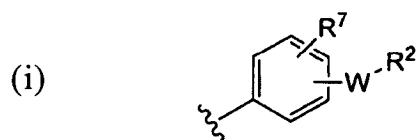
[0051] t 为 0、1、2,

[0052]



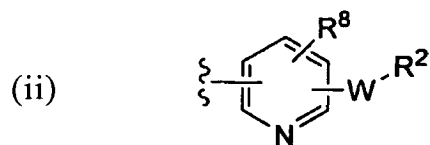
[0053] -Z =

[0054]



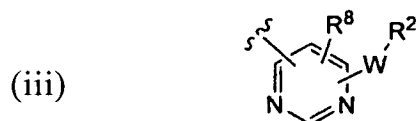
[0055] R⁷ 独立于 R² 为 H、NO₂、CF₃、F、Cl、Br、I、CN、CH₃、OCH₃、SH、NH₂,

[0056]



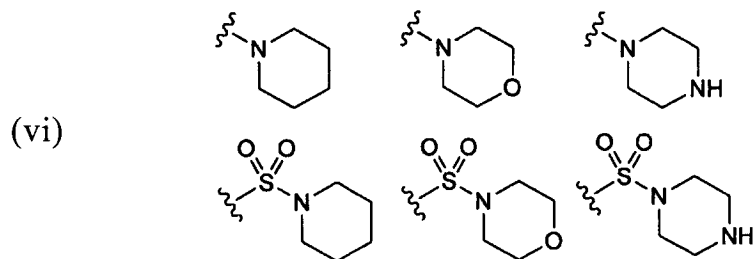
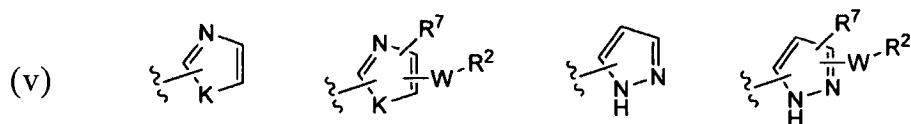
[0057] R⁸ 独立于 R² 为 H、F、Cl、Me、叔丁基、CN、NH₂,

[0058]



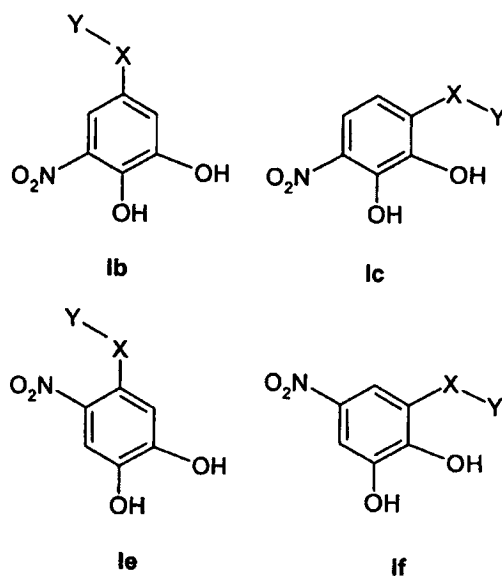
[0059] K = NH、NMe、O、S,

[0060]

[0061] (vii)-W-R²。

[0062] 在本发明的优选方案中,组合物包括至少一种式 (Ib) 或 (Ic) 或 (Ie) 或 (If) 化合物、或式 (Ib) 或 (Ic) 或 (Ie) 或 (If) 化合物的可药用盐、酯或酰胺和前药以及可药用载体。

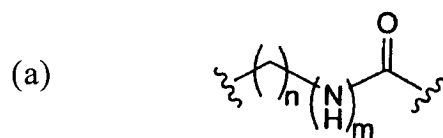
[0063]



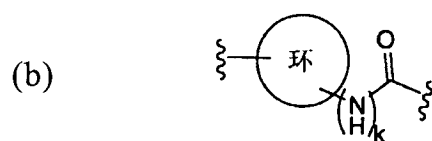
[0064] 其中各符号和取代基具有以下含义：

[0065] -X- =

[0066]

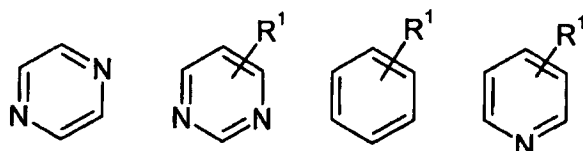
[0067] $m = 0, 1; n = 1-3$ 的整数

[0068]

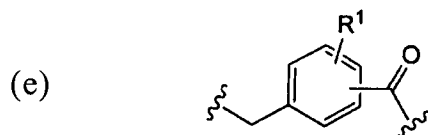


[0069] 其中“环”为：

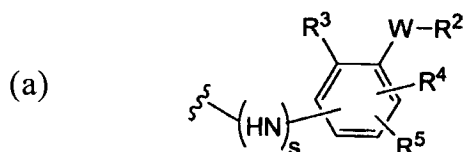
[0070]

[0071] R^1 为 H、 NO_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 NH_2 、NH 烷基、NH 芳基、NH 酰基和 $k = 0, 1$,

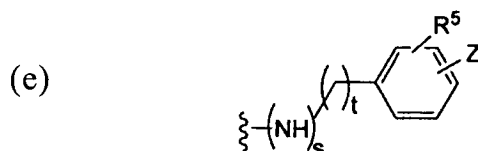
[0072]

[0073] $-Y =$

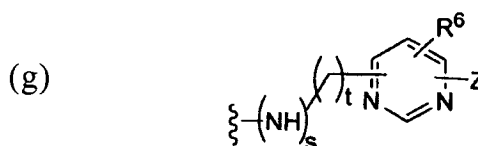
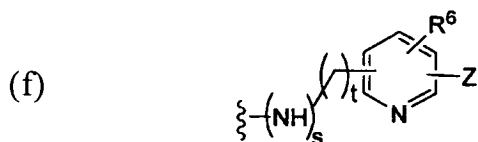
[0074]

[0075] s 为 0 或 1,[0076] R^2 为 CO_2H 、 CO_2 烷基、 CO_2 芳基、 CO_2NH_2 、 CO_2 芳烷基、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $\text{PO}(\text{OH})_2$ 、1-H- 四唑基-、 CHO 、 COCH_3 、 CH_2OH 、 NH_2 、NH 烷基、N(烷基)烷基'、 OCH_3 、 CH_2OCH_3 、SH、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2CH_3 、CN、 CF_3 ,[0077] R^3 独立于 R^2 为 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 , 和[0078] R^4 独立于 R^2 和 R^3 为 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 R^2 ,[0079] R^5 为 H、 NO_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 OCH_3 、SH、 NH_2 ,[0080] 和 $-W- = -(\text{CH}_2-)_v$ 、顺式 $-\text{CH} = \text{CH}-$ 或反式 $-\text{CH} = \text{CH}-$, v 为 0、1、2;[0081] 在 $-W-$ 为顺式 $-\text{CH} = \text{CH}-$ 或反式 $-\text{CH} = \text{CH}-$ 的情况下, R^2 一定不是 NH_2 或 SH;

[0082]

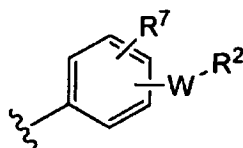
[0083] t 为 0、1、2,

[0084]

[0085] $-Z =$

[0086]

(i)



[0087] R^7 独立于 R^2 为 H、 NO_2 、 CF_3 、F、Cl、Br、I、CN、 CH_3 、 OCH_3 、SH、 NH_2 ,

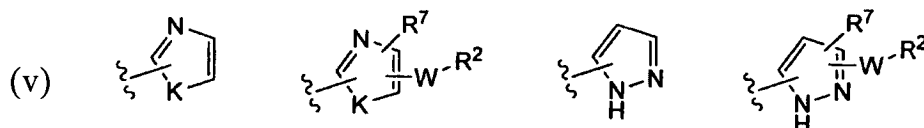
[0088]

(iv)



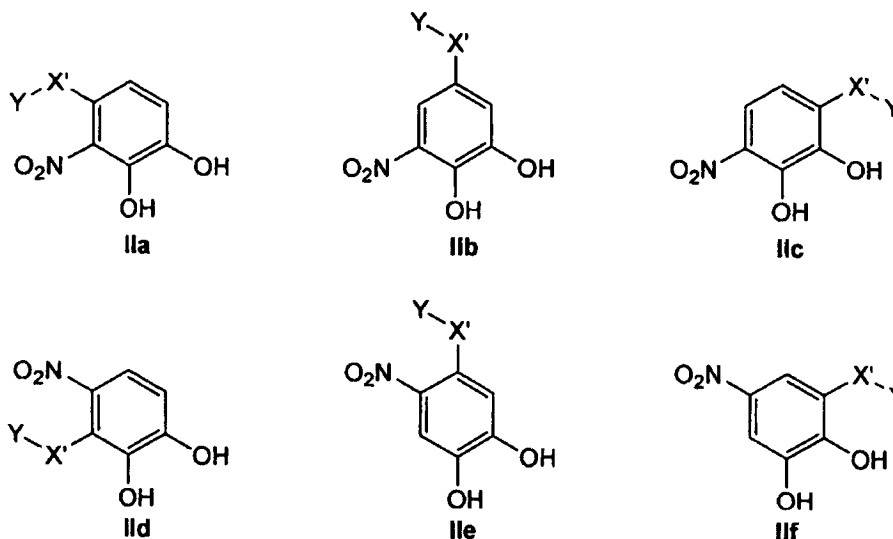
[0089] $K = \text{NH}$ 、NMe、O、S,

[0090]



[0091] 优选的药物组合物包括式 (IIa) 或 (IIb) 或 (IIc) 或 (IIe) 或 (IIe) 或 (IIe) 或 (IIe) 的化合物。

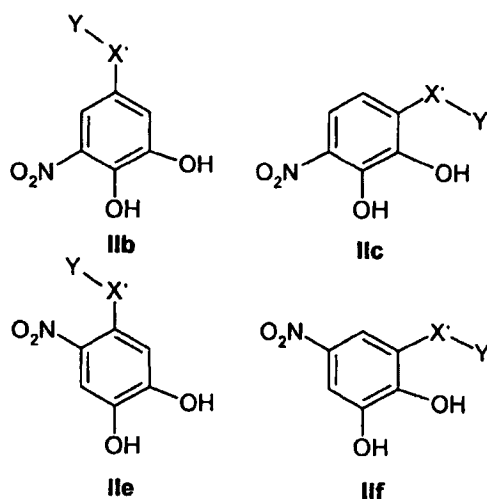
[0092]



[0093] 其中 -Y 的定义如上所述, 并且其中 -X'- 为上述定义的 X(a)、X(b)、X(c)、和 X(d)。

[0094] 在另一实施方案中, 本发明涉及包括以下结构所示化合物的组合物:

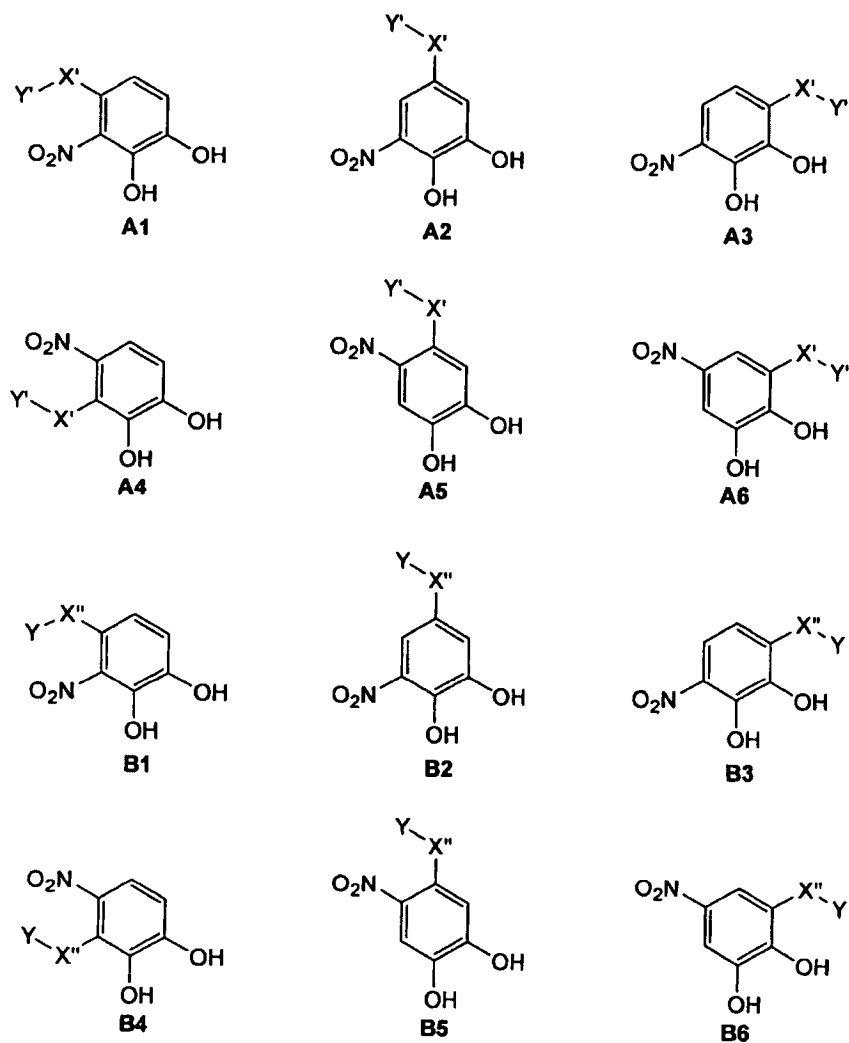
[0095]



[0096] 其中 -Y 的定义如上所述,并且 -X' - 作为 X(a) 和 X(b) 如上述定义。

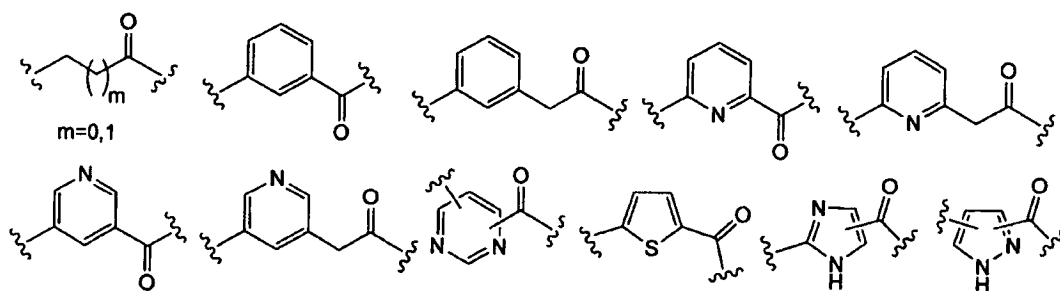
[0097] 另外优选的药物组合物包括式 (A1) 或 (A2) 或 (A3) 或 (A4) 或 (A5) 或 (A6) 或 (B1) 或 (B2) 或 (B3) 或 (B4) 或 (B5) 或 (B6) 的化合物。

[0098]



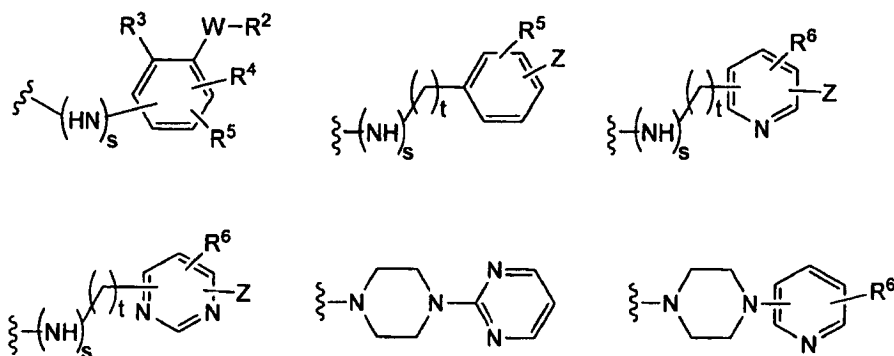
[0099] 其中 -X' - 和 -Y 的定义如上所述并且其中 -X'' - 为：

[0100]



[0101] 并且其中 -Y' 为：

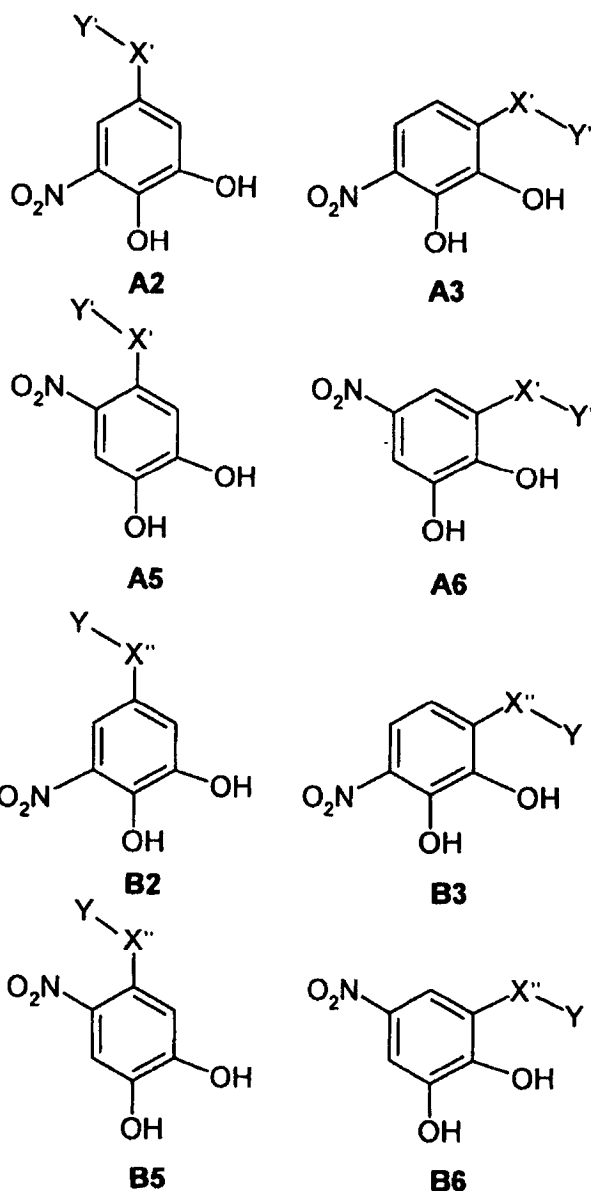
[0102]



[0103] 其中所有标记、符号和取代基的定义如上所述。

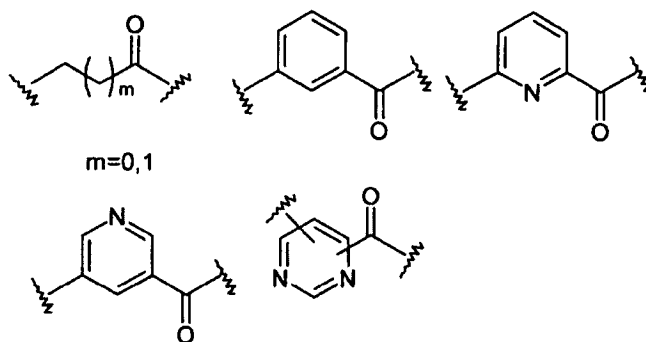
[0104] 在另一方案中,本发明涉及包括下式化合物的药物组合物：

[0105]



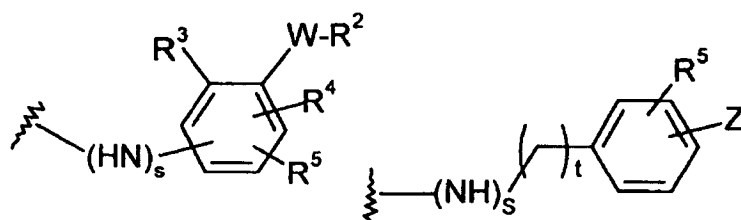
[0106] 其中 $-X'$ - 和 $-Y$ 的定义如上所述并且其中 $-X''$ - 为：

[0107]



[0108] 并且其中 $-Y'$ 为：

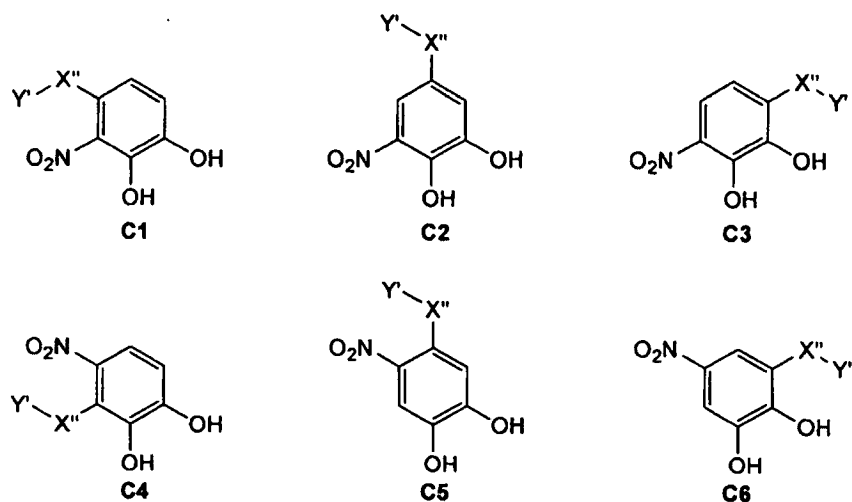
[0109]



[0110] 其中所有标记、符号和取代基的定义如上所述。

[0111] 特别优选的药物组合物包括式 (C1) 或 (C2) 或 (C3) 或 (C4) 或 (C5) 或 (C6) 化合物。

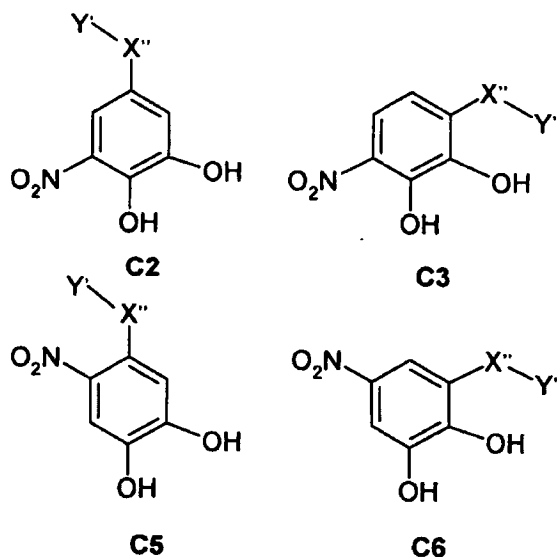
[0112]



[0113] 其中 $-\text{X}''-$ 和 $-\text{Y}'$ 的定义如上所述。

[0114] 以下组合物的进一步优选的化合物具有以下结构：

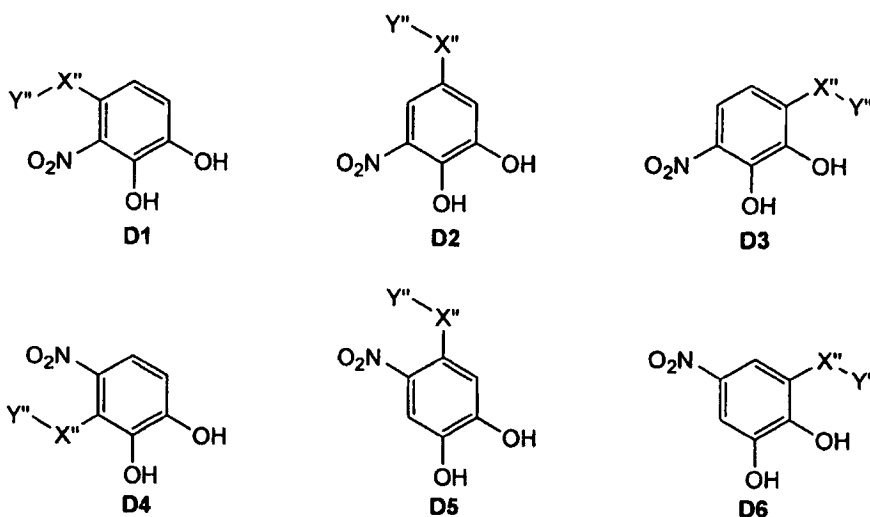
[0115]



[0116] 其中 $-\text{X}''-$ 和 $-\text{Y}'$ 的定义如上所述。

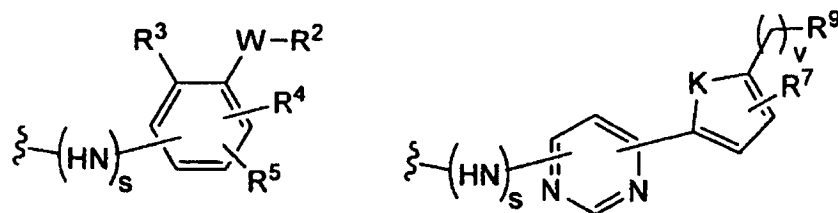
[0117] 特别优选的药物组合物包括式 (D1) 或 (D2) 或 (D3) 或 (D4) 或 (D5) 或 (D6) 化合物。

[0118]

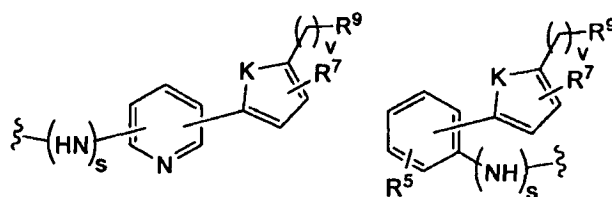


[0119] 其中 $-X''-$ 的定义如上所述并且 $-Y''$ 为：

[0120]



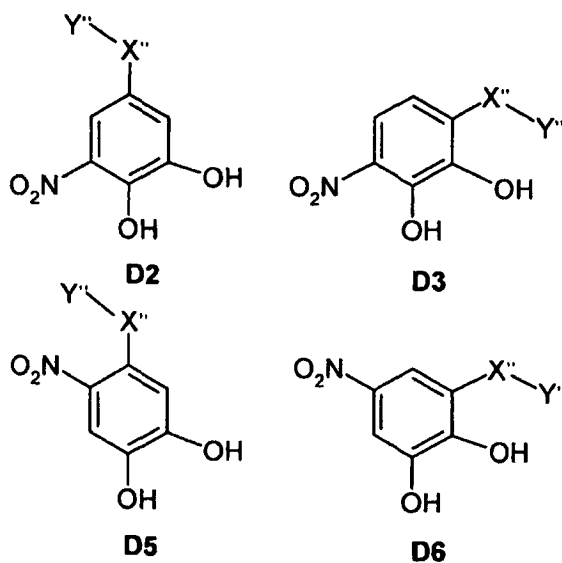
[0121]



[0122] R^9 为 CO_2H 、 CO_2 烷基、 CO_2 芳基、 CO_2NH_2 、 CO_2 芳烷基、 $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ 、1-H-四唑基、 CHO 、 COCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 CH_2NH 烷基、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{烷基}'$ 、 CH_2OCH_3 、 CH_2SH 。

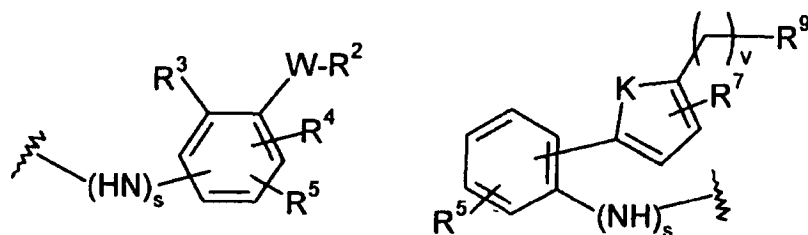
[0123] 还在优选的药物组合物中,化合物由式 (D2) 或 (D3) 或 (D5) 或 (D6) 定义。

[0124]



[0125] 其中 $-X''-$ 的定义如上所述并且 $-Y''$ 为：

[0126]



[0127] R^9 为 CO_2H 、 CO_2 烷基、 CO_2 芳基、 CO_2NH_2 、 CO_2 芳烷基、 $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ 、1-H-四唑基、 CHO 、 COCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2NH_2 、 CH_2NH 烷基、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{烷基})\text{烷基}'$ 、 CH_2OCH_3 、 CH_2SH ，

[0128] 其中所有标记、符号和取代基的定义如上所述。

[0129] 这些化合物 (C1)、(C2)、(C3)、(C4)、(C5)、(C6)、(D1)、(D2)、(D3)、(D4)、(D5)、和 (D6) 自身也是新型化合物。优选具有式 (C2) 或 (C3) 或 (C5) 或 (C6) 或 (D2) 或 (D3) 或 (D5) 或 (D6) 所示通式结构的化合物。

[0130] 上面描述的所有化合物具有调节细胞粘着和调节选择蛋白以及 PSGL-1 样介导的结合的能力。这些化合物能够调节选择蛋白与 $\text{sLe}^x/\text{sLe}^a$ 的互相作用以及调节选择蛋白和硫酸酪氨酸残基之间的互相作用。与百莫塞尔相比，先导性的各类选择蛋白拮抗剂，即，本文所述的化合物具有增加的生物活性。因此，它们可用于治疗急性和慢性炎症性疾病，以及其它的其中选择蛋白介导的过程发挥作用的医学病况。

[0131] 术语“药物”还包括诊断应用。

[0132] 术语“药物”还包括预防性应用从而避免其中选择蛋白介导的过程发挥作用的医学病况。

[0133] 术语“药物”还包括这样的应用，其中本发明的化合物可用作诊断学或治疗学的靶向给药用媒介物。

[0134] 本发明提供包括式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 或 (Ie) 或 (If) 化合物的药物组合物，以及在优选变体中，提供包括式 (IIa) 或 (IIb) 或 (IIc) 或 (IId) 或 (IIf) 化合物的药物组合物。

[0135] 在本发明的另一优选变体中，提供了包括至少一种式 (A1) 或 (A2) 或 (A3) 或 (A4) 或 (A5) 或 (A6) 或 (B1) 或 (B2) 或 (B3) 或 (B4) 或 (B5) 或 (B6) 化合物的药物组合物。

[0136] 在本发明的特别优选变体中，提供了包括至少一种式 (C1) 或 (C2) 或 (C3) 或 (C4) 或 (C5) 或 (C6) 化合物的药物组合物。

[0137] 在本发明的特别优选变体中，提供了包括至少一种式 (D1) 或 (D2) 或 (D3) 或 (D4) 或 (D5) 或 (D6) 化合物的药物组合物。

[0138] 在本发明的另一方案中，在组合物中使用式 (A2)、A3、A5、A6、B2、B3、B5、B6、C2、C3、C5、C6、D2、D3、D5 或 D6 化合物。

[0139] 本发明另外提供调节 P- 选择蛋白、L- 选择蛋白或 E- 选择蛋白与 sLe^x 或 sLe^a 以及硫酸酪氨酸残基结合的方法，包括步骤：对患者给用有效量的至少一种具有式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 或 (Ie) 或 (If) 所示结构的化合物用来调节 P-、E- 或 L- 选择蛋白与 sLe^x 或 sLe^a 以及硫酸酪氨酸的结合。已经发现上述的式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 或 (Ie) 或 (If) 的化合物可调节 E-、P- 或 L- 选择蛋白结合。

[0140] 本文使用的术语“烷基”是指含 1 或 2 或 3 或 4 或 5 或 6 或 7 或 8 或 9 或 10 或 11

或 12 个碳原子的单价直链或支链基团,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。“烷基”彼此独立地进行选择并且可不同或相同。

[0141] 术语“芳基”是指碳环和杂环芳族基,包括但不限于苯基、1-萘基、2-萘基、茚基、(1,2)-二氢萘基、茛基、2,3-二氢化茛基、噻吩基、苯并噻吩基、噻吩并吡啶基等。

[0142] 术语“芳烷基”(还称作芳基烷基)是指与烷基结合的芳基,包括但不限于苄基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、氟苄基、氯苄基、溴苄基、碘苄基、烷氧基苄基(其中“烷氧基”是指甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等)、羟基苄基、氨基苄基、硝基苄基、胍基苄基、苄基甲基(苄基)、1-苯乙基、2-苯乙基、1-萘乙基等。

[0143] 术语“酰基”是指 $-(\text{CHO})$ 或 $-(\text{C}=\text{O})$ -烷基或 $-(\text{C}=\text{O})$ -芳基或 $-(\text{C}=\text{O})$ -芳烷基,包括但不限于甲酰基、乙酰基、正丙酰基、异丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、新戊酰基、苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等。

[0144] 本文使用的术语“可药用盐、酯、酰胺和前药”是指本发明化合物的羧酸盐、氨基酸加成盐、酯、酰胺和前药,它们处在合理的医疗审判范围内,适用于接触患者的组织而无不适当的毒性、刺激性、变态反应等,与合理的效益/风险比相当,可有效用于它们的预定用途,如果可能的话,还包括本发明化合物的两性离子形式。术语“盐”是指本发明化合物的相对无毒性的无机酸和有机酸的加成盐。这些盐可在最终分离和纯化化合物期间原地制备,或者通过分别将游离形式的纯化合物与适当的无机酸或有机酸或无机碱或有机碱反应并分离由此形成的盐制备。本发明化合物的盐的典型例子包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚酸盐、乳糖酸盐、十二烷基磺酸盐等。这些可包括基于碱和碱土金属的阳离子,如钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0145] 本发明化合物的可药用的无毒酯的例子包括其中烷基是直链或支链的 C1、C2、C3、C4、C5 和 C6 烷基酯。还可接受的酯包括 C5、C6 和 C7 环烷基酯以及芳基烷基酯,诸如,但不限于苄基酯。优选 C1、C2、C3、C4、C5 和 C6 烷基酯。本发明化合物的酯可根据常规方法制备。

[0146] 本发明化合物的可药用的无毒酰胺的例子包括得自氨、C1、C2、C3、C4、C5 和 C6 烷基伯胺和 C1、C2、C3、C4、C5 和 C6 二烷基仲胺(其中烷基是直链或支链)的酰胺。在仲胺的情况下,胺还可是含有一个氮原子的 5 或 6 元杂环。氨由来的酰胺、C1、C2 和 C3 烷基伯酰胺以及 C1-C2 二烷基仲酰胺是优选的。本发明化合物的酰胺可根据常规方法制备。

[0147] 术语“前药”是指一种或多种化合物,它们在体外迅速变形并且在体内从稳定态变为活化态,从而获得上述式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 或 (Ie) 或 (If) 的母体化合物,例如通过在血液内水解或通过体内新陈代谢。

[0148] 本发明还考虑了药学活性组合物可含有本发明的化合物或其它可调节或与 E- 选择蛋白或 P- 选择蛋白或 L- 选择蛋白竞争性结合的化合物。

[0149] 本发明的药学活性组合物包括可药用载体和式 (Ia) 或 (Ib) 或 (Ic) 或 (Id) 或 (Ie) 或 (If) 化合物,从而可药用载体还可能是医药上适当的纳米粒子、树枝型聚合物、脂质体、微泡或聚乙二醇(PEG)。本发明的药物组合物可包括一种或多种上述式 (Ia) 或 (Ib)

或 (Ic) 或 (Id) 或 (Ie) 或 (If) 的化合物以及与其配制在一起的一种或多种生理学可接受载体、助剂或媒介物（它们在本文中一起被称作载体），用于非肠道注射剂、用于固体或液体形式的口服给药、用于直肠或局部给药等。

[0150] 组合物可对人和动物施用，经口、直肠、非肠道（静脉内、肌内、皮内、或皮下）、脑池内、阴道内、腹膜内、局部（粉末剂、膏剂或滴剂），或作为经颊剂或通过吸入（喷雾、或作为鼻喷剂）施用。

[0151] 适于非肠道注射剂的组合物可包括生理学可接受的无菌的水溶液或非水溶液、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂（例如抗坏血酸、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、苯甲醇、EDTA）、分散剂、助悬剂或乳化剂以及用于重新在无菌的可注射溶液或分散液中构建的无菌粉末剂。适当的水性或非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的例子包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油等等），其适当的混合物，植物油（如橄榄树或卡诺拉油）以及可注射有机酯如油酸乙酯。可通过例如使用包衣如卵磷脂、在分散液的情况下通过保持所需粒度并且通过使用表面活性剂保持适当的流动性。

[0152] 这些组合物还可含有助剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过各种抗菌剂和抗真菌剂如对羟基苯甲酸酯类、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等防止微生物起作用。还希望引入等渗剂，例如糖、氯化钠等。可通过使用吸收延迟剂例如单硬脂酸铝和明胶延长可注射药物形式的吸收。

[0153] 如果需要，并且为了更有效的分布，可将化合物引入到缓慢释放或定时释放的或靶向递送的系统如聚合基质、脂质体和微球体中。它们可通过过滤通过细菌保留过滤器，或通过引入无菌水形式的杀菌剂，或一些其它即将使用前的无菌可注射介质进行灭菌处理。

[0154] 口服给药用固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂和粒剂。在这些固体剂型中，将活性化合物或前药与至少一种惰性的常规赋形剂（或载体）如枸橼酸钠或磷酸二钙或以下物质混合：(i) 填料或补充剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、和硅酸，(ii) 粘合剂，如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，(iii) 湿润剂，如甘油，(iv) 崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些复合硅酸盐和碳酸钠，(v) 溶液阻滞剂，如石蜡，(vi) 吸收加速剂，如季铵化合物，(vii) 润湿剂，如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，(viii) 吸附剂，如高岭土和膨润土，以及 (ix) 润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可包括缓冲剂。

[0155] 还可使用相似类型的固体组合物作为在使用赋形剂如乳糖以及高分子聚乙二醇等的软和硬填充明胶胶囊中的填料。固体剂型如片剂、糖锭、胶囊、丸剂和粒剂可具有包衣和外壳，如肠溶衣和其它本领域公知的包衣。它们可含有遮光剂，并且还可以使得它们是这样的组合物，即它们以延迟方式在肠道的某一部分内释放一种或多种活性化合物。可使用的包埋组分的例子是聚合物和蜡。如果合适的话，还可将活性化合物与一种或多种上述赋形剂制成微囊密封形式。

[0156] 口服给药用液体剂型包括可药用的乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型还可包含本领域通常使用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺，油类，如棉子油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、卡诺拉油、蓖麻油和芝麻籽

油,甘油,四氢糠醇,聚乙二醇,和脱水山梨醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物等。除这些惰性稀释剂之外,组合物还可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0157] 除活性化合物之外,悬浮剂可包含助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素。氧(氢氧)化铝、膨润土、琼脂、黄耆胶,或这些物质的混合物等。

[0158] 直肠给药用组合物优选是栓剂,栓剂可通过将本发明的化合物与适当的无刺激性的赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合制备,上述赋形剂或载体在通常温度下是固体但是在体温下是液体并因此在直肠或阴道腔内溶解并释放活性成分。本发明化合物的局部给药用剂型包括膏剂、粉末剂、喷雾剂和吸入剂。

[0159] 在无菌条件下将活性成分与生理学可接受的载体和任何需要的防腐剂、缓冲液或可能需要的发射剂混合。眼用制剂、眼膏剂、悬浮剂、粉末剂和溶液剂也被考虑在本发明的范围内。

[0160] 还可将本发明的化合物结合进入脂质体或与脂质体结合或以脂质体形式给药。本领域已知的是,脂质体通常得自磷脂或其它脂类物质。脂质体由分散在水介质中的单薄层或多薄层水合液态结晶形成。可使用任何能够形成脂质体的无毒的生理学可接受的并能被新陈代谢掉的脂类。脂质体形式中存在的组合物除了本发明的选择蛋白结合拮抗剂之外还含有稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的脂质是磷脂和磷脂酰胆碱(卵磷脂),二者可得自天然和合成来源。形成脂质体的方式是本领域公知的。

[0161] 非肠胃道剂型还可含有生物利用度增强剂(如酶调节剂、抗氧化剂),适合保护化合物免于降解。本发明组合物中活性成分的真实剂量水平可改变,从而获得一定量的活性成分,其可有效地获得对于特定组合物和给药方法是所希望的治疗应答。因此,选择的剂量水平根据所希望的治疗效果、给药途径、治疗所需时间和其它因素而定。本发明化合物对主体以单一剂量或分开剂量给药的总的日剂量为每公斤体重 50 毫克。剂量单位组合物可含有这些数字的整除数,可用于构成日剂量。然而,可以理解的是,对于任何特定患者,无论是人还是动物,其特定的剂量水平将根据各种因素(包括体重、总的健康状况、性别、饮食、给药的时间和途径、吸收和排泄速率、与其它药物的组合、以及所治疗的特定疾病的严重程度)而定。

[0162] 特别地,本发明的化合物可用于治疗各种与炎症及细胞-细胞识别和粘着有关的疾病。例如,本发明的化合物可对患者给用,用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)、急性肺损伤(ALI)、心肺分流术、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、克隆病、脓毒性休克、脓毒病、慢性炎症性疾病如牛皮癣、特应性皮炎和类风湿性关节炎,以及在心脏病发作、中风、动脉粥样硬化和器官移植后发生的再灌注损伤、外伤性休克、多器官衰竭、自身免疫疾病如多发性硬化、经皮经腔血管成形术、哮喘和炎症性肠病。在所有情况下,对需要这种治疗的患者可以单独形式或作为药学活性组合物的一部分的形式给用有效量的本发明的化合物。还认为对需要这种治疗的患者给用化合物的组合。本发明的化合物还可被用来治疗其它与细胞-细胞粘着有关的疾病。因为本发明的化合物调节 E- 选择蛋白或 P- 选择蛋白或 L- 选择蛋白的结合,因此通过调节这一结合互相作用很有可能治疗任何与这一相互作用有关的疾病。

[0163] 除了在一些白血球上被发现之外,还在各种癌细胞包括肺癌和结肠癌细胞上发现

了 sLe^a。已经暗示牵涉 sLe^a 的细胞粘着可参与某些癌症的转移, sLe^a 结合拮抗剂可用于治疗某些形式的癌症。

[0164] 使用本发明的活性成分或使用含有有效量的本发明活性成分的美容学或局部用皮肤学组合物,能够令人惊讶地有效治疗并且还能预防由外因和内因引起的皮肤老化。

[0165] 本发明特别涉及式 (Ia) 到 (If) 化合物特别是式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体用于制备美容学或皮肤学组合物的用途。

[0166] 活性化合物或其立体异构体的用量与使用美容学或皮肤学组合物获得希望的结果所要求的量相当。本领域技术人员能够判断这种有效量,该有效量根据使用的衍生物、所施用的个体、以及施用时间而定。为了提供一定幅度,在本发明的美容学或皮肤学组合物中,式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体的给用量可为 0.001wt% 到 40wt%, 优选 0.005wt% 到 30wt%, 更优选 0.01wt% 到 20wt%。

[0167] 另一方面涵盖了包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体以及至少一种美容学可接受组分如用于皮肤的美容学可接受组分的美容学组合物。

[0168] 本发明的美容学组合物的生理介质的各组分的用量是该领域中的通常用量。当美容学组合物是乳剂时,脂相的比例可占美容学组合物总重量的 2wt% 到 80wt%, 优选 5wt% 到 50wt%。

[0169] 因此,美容学组合物将含有可对人皮肤施用的无毒的生理学可接受介质。对于皮肤的局部施用,美容学组合物可为具有一定液体稠度特别是具有液体或半液体稠度的溶液剂、悬浮剂、乳剂或分散剂形式,通过将脂相分散在水相 (O/W),或相反进行 (W/O),或美容学组合物可为凝胶。还可提供包括加压推进剂的木斯 (mousse) 形式或喷雾形式或气雾剂的美容学组合物。另外,组合物可以是用于毛发清洗目的的护发洗液、洗发剂或护发素、液体或固体皂类、治疗掩蔽剂、或泡沫膏剂或凝胶剂。它们还可为染毛剂或睫毛油的形式。

[0170] 本发明的美容学组合物还可包括一种或多种通常用于所述领域内的其它组分,所述组分选自配制添加剂,如水相或油相增稠剂或胶凝剂,可溶于美容学组合物介质中的染料,固体颗粒如微粒或纳米粒子形式的矿物质或有机填料或颜料,防腐剂,香料, hydrotopes、电解质,中和剂 (酸化剂或碱化剂),发射剂,阴离子型、阳离子型或两性表面活性剂,聚合物,特别是水溶性或水可分散性的阴离子性、非离子性、阳离子型或两性成膜聚合物、矿物质或有机盐,螯合剂;它们的混合物。

[0171] 可使用美容学组合物抑制微炎症循环。因此,本发明还涉及包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体的美容学组合物,该组合物可用于微炎症状况的美容学治疗或美容学预防目的。

[0172] 可使用包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体的美容学组合物用于由内因引起的皮肤老化的美容学治疗或美容学预防目的也是本发明的主题。引起皮肤老化的内因是遗传性的已被规划好的决定因素,包括年龄、激素状况和心理因素。

[0173] 除了美容学非活性成分之外,本发明的组合物还包括一种或多种对皮肤发挥有益作用的美容学活性成分。因此,本发明涉及包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 或其立体异构体以及至少一种另外的美容学活性成分如紫外线阻断剂或蛋白质的美容学组合物。包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体以及至少一种皮肤学可接受组分如用于皮肤的皮肤学可接受组分的皮肤学组合物也是本发明的主题。

[0174] 可用于本文所述的皮肤学组合物的皮肤学可接受组分与本文定义的美容学可接受组分相同。

[0175] 本发明的另一实施方案包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 或其立体异构体的皮肤学组合物,其可用于微炎症性病况的皮肤学治疗、皮肤学诊断或皮肤学预防目的。

[0176] 特别地,本发明涵盖了包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体的皮肤学组合物,该组合物可用于痒病和由外因引起的皮肤老化的皮肤学治疗、皮肤学诊断或皮肤学预防目的。外因通常包括环境因素;特别是由暴露在太阳,光或任何其它辐射下的光致老化,大气污染,创伤,感染,外伤,缺氧,香烟烟雾,作为对外界因素应答的激素状况,神经肽,电磁场,重力,生活方式(例如酒精的过度消耗),重复的面部表情,就眠位置,和心理学应激物。

[0177] 除皮肤学非活性成分之外,皮肤学组合物还可包括皮肤学或药学活性成分。因此,本发明还涉及包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 或其立体异构体以及至少一种另外的皮肤学或药学活性成分的皮肤学组合物。可用于本文所述的皮肤学组合物的皮肤学或药学活性成分的定义与上述定义的美容学活性成分相同。皮肤学或药学活性成分可与本发明定义的美容学活性成分相同。

[0178] 本发明的另一个主题是包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体以及至少一种另外的皮肤学或药学活性成分的皮肤学组合物,其特征在于其可用于微炎症性病况的皮肤学治疗、皮肤学诊断、或皮肤学预防。

[0179] 特别地,本发明涉及包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体以及至少一种另外的皮肤学或药学活性成分的皮肤学组合物,其特征在于其可用于痒病和由外因引起的皮肤老化的皮肤学治疗、皮肤学诊断、或皮肤学预防。

[0180] 皮肤老化还可由内因和外因的组合引起。因此,本发明涉及包括式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体以及至少一种另外的皮肤学或美容学活性成分的皮肤学组合物,其特征在于其可用于由内因和外因的组合引起的皮肤老化的美容学和皮肤学治疗、和美容学和皮肤学预防。

[0181] 本发明的另一个实施方案是制备美容学组合物的方法,通过将式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体、至少一种美容学可接受组分和最终的其它美容学活性成分混合进行。

[0182] 特别地,通过将式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体、至少一种美容学可接受组分和最终的另外的美容学活性成分混合制备美容学组合物的方法是本发明的主题,其中组合物包括占组合物总重量的 0.01wt% 到 20wt% 的式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体。

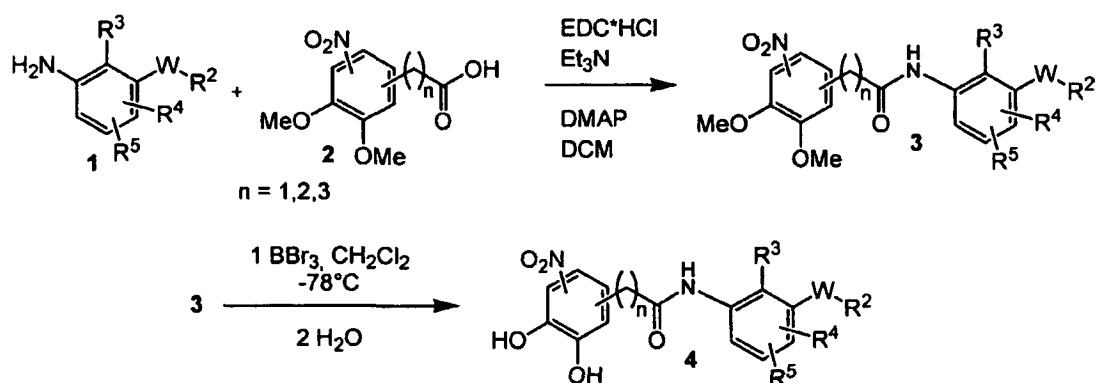
[0183] 另一方面涉及制备皮肤学组合物的方法,通过将式 (Ib)、(Ic)、(Ie) 或 (If) 化合物或其立体异构体、至少一种皮肤学可接受组分和最终的其它皮肤学活性成分混合进行。

[0184] 可根据以下一般合成路线合成本发明的许多化合物。

[0185] 反应路线 1

[0186] 反应路线 1

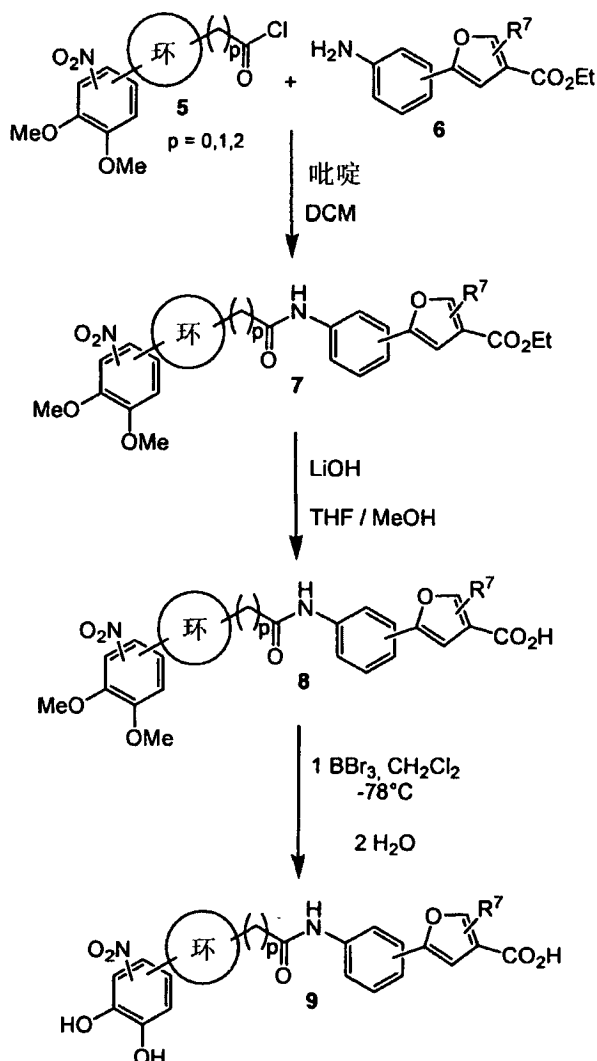
[0187]



[0188] 在反应路线 1 中,在惰性气氛条件下苯胺 (1) 与 N'-(3-二甲氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺 (EDC)、三乙胺、4-二甲氨基-吡啶 (DMAP) 和羧酸 (2) 在二氯甲烷中反应,得到酰胺 (3)。酰胺 (3) 进一步与三溴化硼在二氯甲烷中在 $-78^\circ C$ 下反应得到相应的 2,4,6-三羟基苯基 (4)。反应路线 1 中所示的生成化合物 (4) 的合成顺序不仅适用于 Y-H 结构单元 (1),而且可总地适用于所有其它的 Y-H 型结构单元。

[0189] 反应路线 2

[0190]



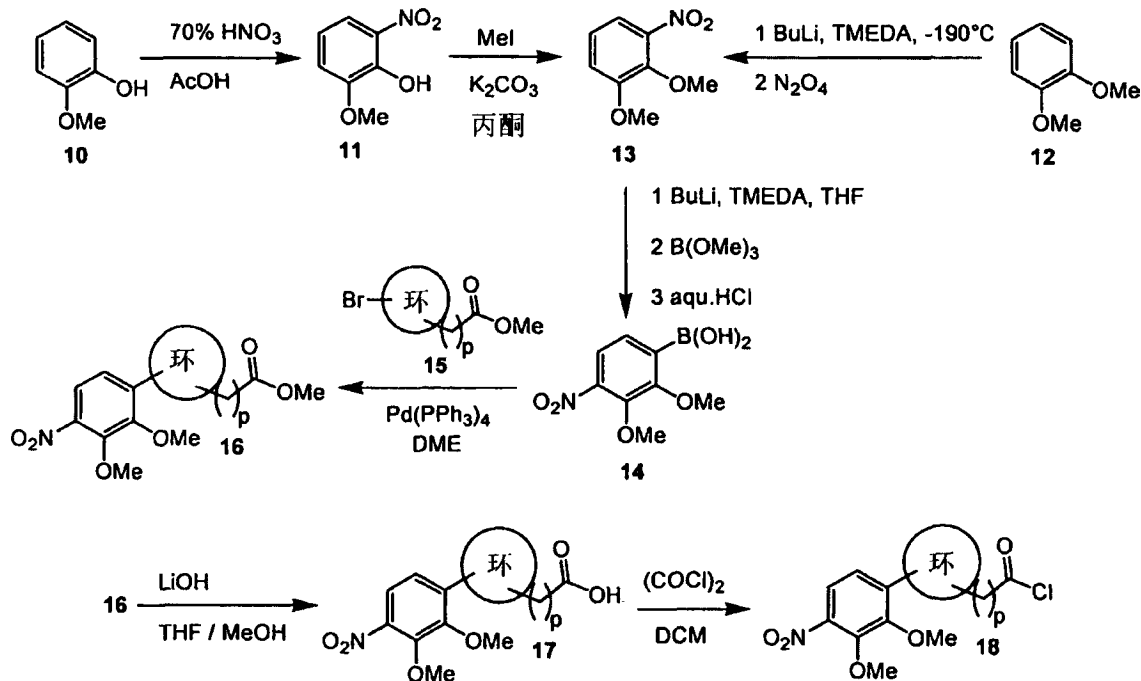
[0191] 在反应路线 2 中,酰基氯 (5) 与通式 (6) 的苯胺在碱性条件 (在二氯甲烷中的吡啶) 下反应形成相应的酰苯胺 (7),或者,可使用三乙胺用于该反应步骤。酯 (7) 在 $MeCN$ 或

THF/MeOH中用LiOH水解获得羧酸(8),其进一步与三溴化硼在二氯甲烷中在-78℃下反应,然后通过水后处理,得到相应的二甲基化酸(9)。反应路线2中所示的生成化合物(9)的合成顺序不仅适用于Y-H结构单元(6)而且适用于所有其它的Y-H结构单元。

[0192] 上述反应路线中所示的结构单元(2)或(5)可根据以下反应路线3-9制备。

[0193] 反应路线3

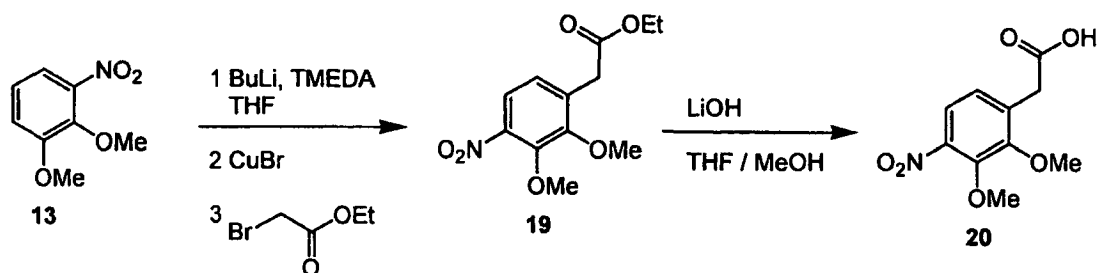
[0194]



[0195] 在反应路线3中,愈创木酚(10)用70%的在AcOH中的HNO₃进行选择性硝化得到硝基愈创木酚(11),其用碘甲烷和K₂CO₃在丙酮中进一步甲基化得到相应的藜芦醚(13)。或者,从藜芦醚(12)通过随后与N,N,N',N'-四甲基乙二胺(TMEDA)在低温下反应,然后与四氧化二氮(dinitric tetraoxide)反应可获得(13),随后,(13)与BuLi和TMEDA在THF中反应,然后与硼酸三甲酯和盐酸反应,得到硼酸(14)。硼酸(14)在惰性条件下与通式(15)的溴化芳香酯或杂芳香酯经历Suzuki型碱性条件(Pd(PPh₃)₄和碳酸氢钠水溶液,在乙二醇二甲醚中),得到二芳基化合物(16)。二芳基化合物(16)进一步用氢氧化锂水溶液在THF和MeOH或MeCN中水解得到相应的羧酸(17),其通过与草酰氯在无水二氯甲烷中反应被转化成结构单元(18)。

[0196] 反应路线4

[0197]

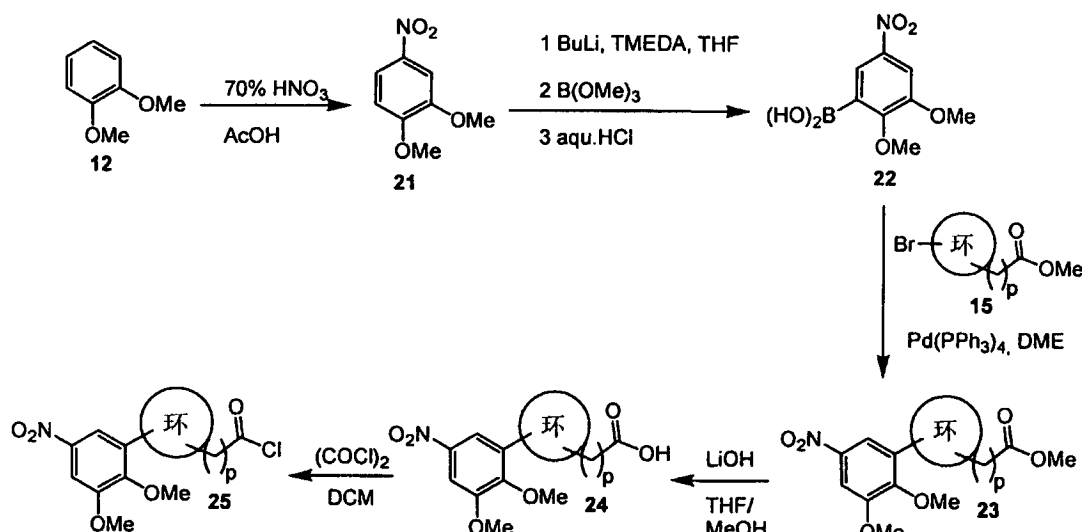


[0198] 在反应路线4中,3-硝基藜芦醚(13)随后与BuLi和TMEDA在THF中反应,随后与溴化铜(I)和溴乙酸乙酯反应,得到取代的苯基乙酸乙酯(19),其进一步用氢氧化锂水溶

液在 THF 和 MeOH 或 MeCN 中水解得到相应的羧酸 (20)。

[0199] 反应路线 5

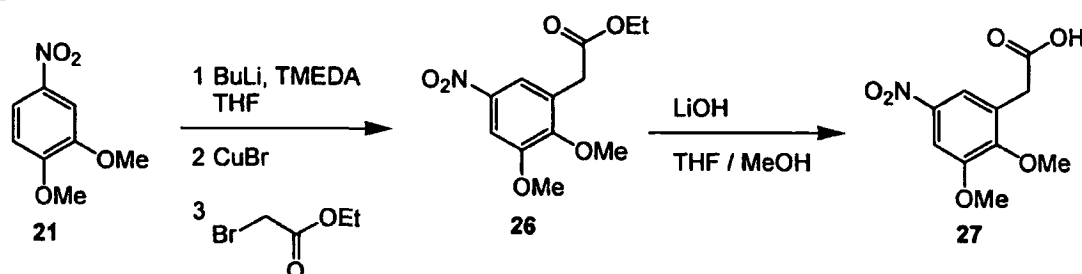
[0200]



[0201] 在反应路线 5 中, 藜芦醚 (12) 用 70% 的在 AcOH 中的 HNO_3 选择性硝化得到 4-硝基藜芦醚 (21), 随后, (21) 与 BuLi 和 TMEDA 在 THF 中反应, 随后与硼酸三甲酯和盐酸反应, 得到硼酸 (22), 硼酸 (22) 在惰性条件下与溴化芳香酯或杂芳香酯 (15) 经历 Suzuki 碱性条件 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和碳酸氢钠水溶液, 在乙二醇二甲醚中), 得到二芳基化合物 (23)。二芳基化合物 (23) 进一步用氢氧化锂水溶液在 THF 和 MeOH 或 MeCN 中水解得到相应的羧酸 (24), 其通过与草酰氯在无水二氯甲烷中反应转化成结构单元 (25)。

[0202] 反应路线 6

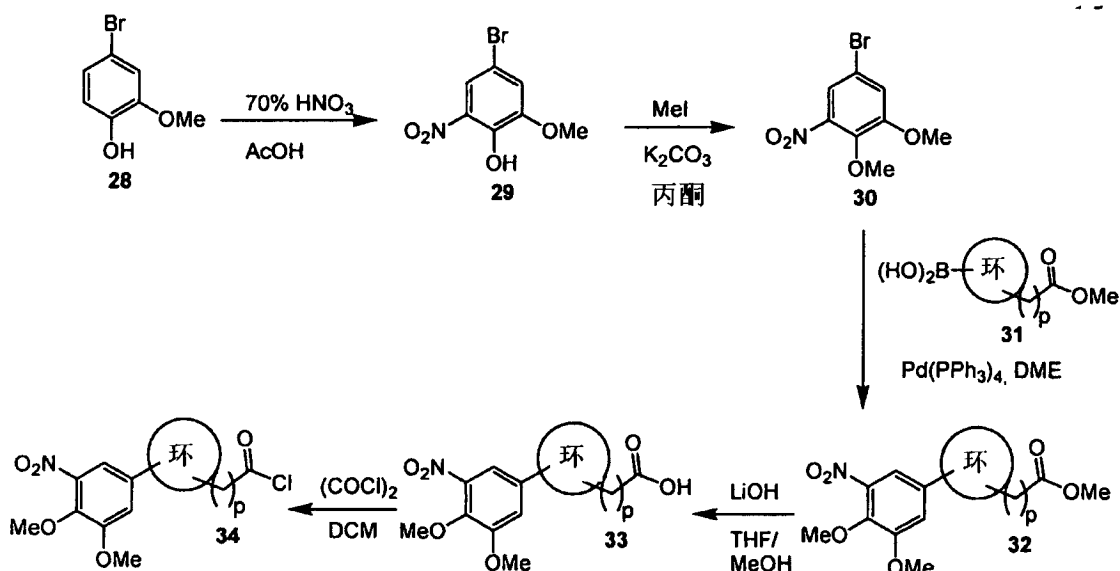
[0203]



[0204] 在反应路线 6 中, 描述了酸结构单元 (27) 的生成。(27) 的合成类似于反应路线 4 中所述。

[0205] 反应路线 7

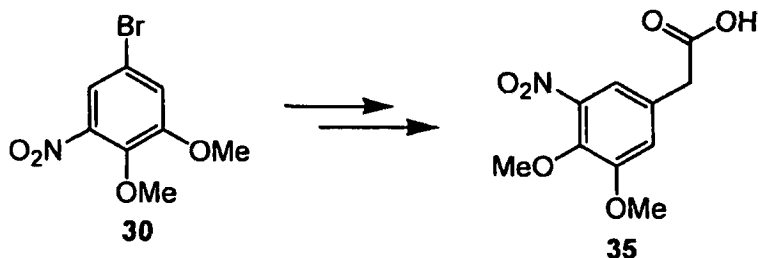
[0206]



[0207] 在反应路线 7 中,4-溴愈创木酚 (28) 用 70% 的在 AcOH 中的 HNO_3 选择性硝化得到 4-溴-6-硝基愈创木酚 (29),其进一步用碘甲烷和 K_2CO_3 在丙酮中碘化得到相应的 5-溴-3-硝基藜芦醚 (30)。5-溴-3-硝基藜芦醚 (30) 在惰性条件下与硼酸 (31) 经历 Suzuki 碱性条件 ($\text{Pd(PPh}_3)_4$ 和碳酸氢钠水溶液,在乙二醇二甲醚中),得到二芳基化合物 (32)。二芳基化合物 (32) 进一步用氢氧化锂水溶液在 THF 和 MeOH 或 MeCN 中水解得到相应的羧酸 (33),其通过与草酰氯在无水二氯甲烷中反应转化成结构单元 (34)。

[0208] 反应路线 8

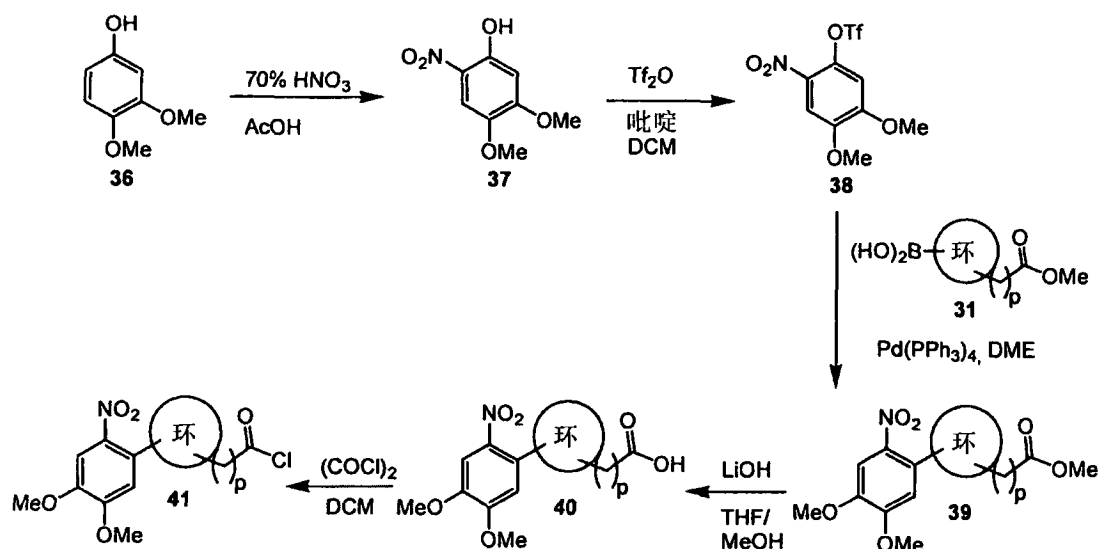
[0209]



[0210] 反应路线 8 中描述的酸结构单元 (35) 根据反应路线 4 和 6 从 5-溴-3-硝基藜芦醚 (30) 制备。

[0211] 反应路线 9

[0212]



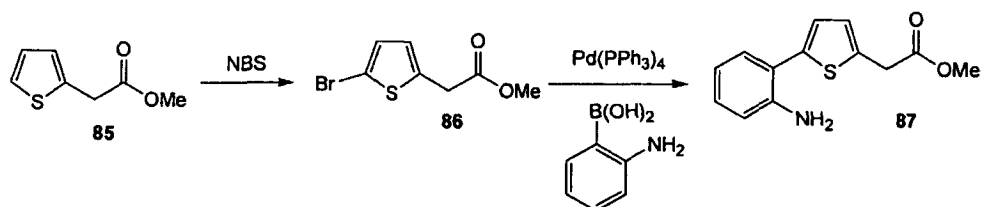
[0213] 在反应路线 9 中, 3,4-二甲氧基苯酚 (36) 用 70% 的在 AcOH 中的 HNO₃ 选择性硝化得到 4,5-二甲氧基-2-硝基苯酚 (37), 其进一步在二氯甲烷中被三氟甲基磺酸酐 (Tf₂O) 和吡啶转化成相应的三氟甲磺酸酯 (38)。三氟甲磺酸酯 (38) 在惰性条件下与硼酸 (31) 在 Suzuki 碱性条件 (Pd(PPh₃)₄ 和磷酸钾水溶液, 在甲苯中) 反应得到二芳基化合物 (39)。二芳基化合物 (39) 进一步用氢氧化锂水溶液在 THF 和 MeOH 或 MeCN 中水解, 得到相应的羧酸 (40), 其通过与草酰氯在无水二氯甲烷中反应转化成结构单元 (41)。

[0214] 实施例 A

[0215] [5-(2-氨基-苯基)-噻吩-2-基]-乙酸甲酯 (87) 的制备

[0216] 反应路线 11

[0217]



[0218] 步骤 1:(以下反应在无水氮气下进行) 将噻吩-2-基-乙酸甲酯 (85) (2.0g, 12.8mmol) 溶于无水氯仿 (9.0mL) 和冰乙酸 (9.0mL) 中, 分份添加 N-溴代琥珀酰亚胺 (2.3g, 13.0mmol) 并在室温搅拌混合物 3 天, 向反应混合物中添加水, 分离各层, 水层用二氯甲烷提取, 合并的有机层用 1M NaOH 水溶液和水洗涤若干次, 然后用盐水洗涤一次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 粗产物通过制备性径向色谱法纯化 (CyH/EtOAc 5+1), 得到 (5-溴-噻吩-2-基)-乙酸甲酯 (86), 为黄色油状物 (2.46g, 81%), 其可使用而无需进一步纯化。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.71 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 6.67 (d, 1H, J = 3.8Hz); 6.88 (d, 1H, J = 3.8Hz)。

[0219] 步骤 2:(以下反应在无水氮气下进行) 将乙醇 (3.7mL)、四(三苯基磷)-钯 (0) (289mg, 0.25mmol) 和 Na₂CO₃ 十二水合物 (4.0g, 14.0mmol) 溶于水 (5.2mL), 随后添加到 2-氨基-苯硼酸盐 (910mg, 5.25mmol) 的甲苯 (52mL) 溶液中, 将反应混合物小心脱气 (5 次) 并再次用 N₂ 吹扫, 添加 (5-溴-噻吩-2-基)-乙酸甲酯 (1.17g, 5.0mmol) 的甲苯 (4.5mL) 溶液, 再次将混合物脱气 (5 次) 并在 100℃ 搅拌 22 小时, 将反应溶液在

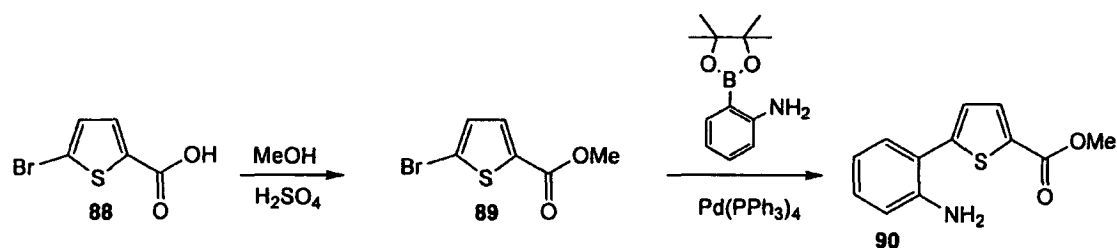
EtOAc 和盐水之间分配,分离的水层用 EtOAc 洗涤 (3 次),合并的有机层用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,粗产物通过制备性径向色谱法纯化 (CyH/EtOAc 5+1],得到 [5-(2-氨基-苯基)-噻吩-2-基]-乙酸甲酯 (87),为褐色油状物 (634mg, 51%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.73 (s, 3H); 3.83 (s, 2H); 3.92-4.07 (br. s, 2H); 6.74 (d, 1H); 6.76 (td, 1H, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, $J_2 = 1.3\text{Hz}$); 6.92 (d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$); 7.02 (d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$); 7.11 (td, 1H, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$); 7.23 (dd, 1H, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$)。

[0220] 实施例 B

[0221] 5-(2-氨基-苯基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (90) 的制备

[0222] 反应路线 12

[0223]



[0224] 步骤 1:LE23 将 5-溴-噻吩-2-羧酸 (88) (1.50g, 7.24mmol) 溶于甲醇 (10mL) 并添加浓硫酸 (0.39mL, 7.24mmol)。在 75℃ 搅拌反应混合物 20 小时,将混合物冷却到室温,减压除去溶剂,并将残余物溶于 EtOAc,将该有机层用 5% 的 Na_2CO_3 水溶液洗涤 3 次,合并的水层用 EtOAc 提取。合并的有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,在油泵抽真空下干燥残余物无需另外纯化,得到酯 (89),为白色固体 (1.48g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.88 (s, 3H); 4.00 (br. s, 2H); 6.73-6.82 (m, 2H); 7.13-7.21 (m, 2H); 7.26 (dd, 1H, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, $J_2 = 1.0\text{Hz}$); 7.78 (d, 1H, $J = 3.8$)。

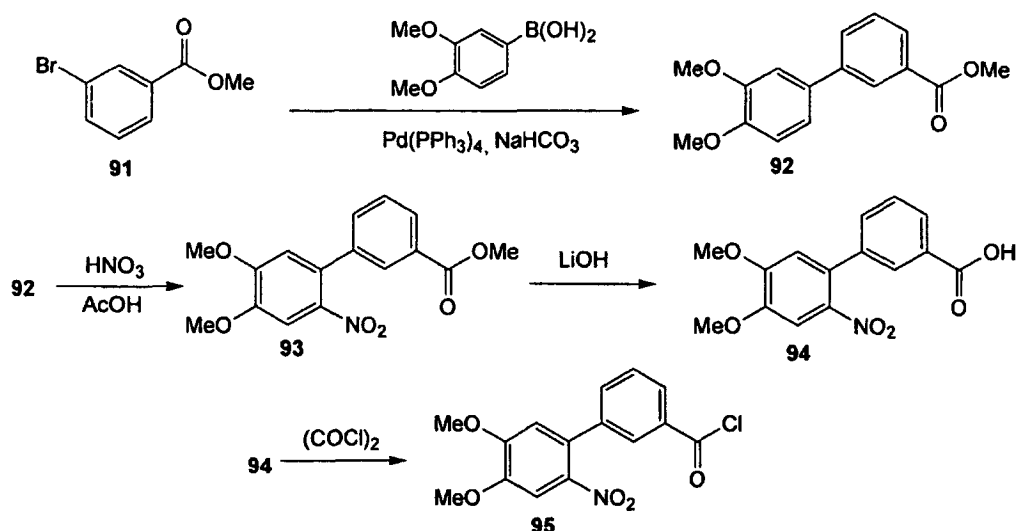
[0225] 步骤 2:LE29 (以下反应在氮气氛下进行) 将四(三苯基膦)-钯 (0) (510mg, 0.45mmol) 和酯 (89) (1.97g, 8.91mmol) 溶于 DME (16mL) 中,将反应混合物小心脱气 (5 次) 并用 N_2 吹扫。添加 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊烷-2-基)-苯基胺 (2.15g, 9.80mmol) 和 1M NaHCO_3 水溶液 (27.0mL, 27.0mmol),再次将反应混合物小心脱气 (5 次) 并用 N_2 吹扫,在 95℃ 搅拌混合物 18 小时,将反应混合物在 EtOAc 和水之间分配,分离的水层用 EtOAc 提取 (3 次),合并的有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥,粗产物通过急骤层析法纯化 (硅胶, CyH/EtOAc 5+1],得到 5-(2-氨基-苯基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (90),为黄色固体 (1.41g, 67%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 3.88 (s, 3H); 4.00 (br. s, 2H); 6.73-6.82 (m, 2H); 7.13-7.21 (m, 2H); 7.26 (dd, 1H, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, $J_2 = 1.0\text{Hz}$); 7.78 (d, 1H, $J = 3.8$)。

[0226] 实施例 C

[0227] 4',5'-二甲氧基-2'-硝基联苯基-3-甲酰氯 (95) 的制备

[0228] 反应路线 13

[0229]



[0230] 步骤1:DK006(以下反应在氮气氛下进行)将四(三苯基膦)-钯(0)(200mg, 0.17mmol)和3-溴苯甲酸甲基酯(91)(1.25g, 5.81mmol)溶于DME(12mL),将反应混合物小心脱气(5次)并用 N_2 吹扫,添加3,4-二甲氧基苯基硼酸(1.25g, 6.85mmol)和1M NaHCO_3 水溶液(17.7mL, 17.7mmol),再次将反应混合物小心脱气(5次)并用 N_2 吹扫,在95℃搅拌混合物2小时,反应溶液在EtOAc和水之间分配,分离的水层用EtOAc提取(4次)。合并的有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥,粗产物通过急骤层析法纯化(硅胶, CyH/EtOAc 5+1),得到联苯(92),为黄色固体(1.27g, 80%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 3.92(s, 3H); 3.93(s, 3H); 3.95(s, 3H); 6.94(d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$); 7.11(d, 1H, $J = 1.8\text{Hz}$); 7.16(dd, 1H, $J_1 = 8.3\text{Hz}$, $J_2 = 1.8\text{Hz}$); 7.47(t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$); 7.73(dt, 1H, $J_1 = 7.6\text{Hz}$, $J_2 = 0.9\text{Hz}$); 7.96(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$); 8.22(s, 1H)。

[0231] 步骤2:DK010将联苯(92)(653mg, 2.39mmol)溶于冰醋酸(32mL),添加70%硝酸(1.18mL, 26.30mmol)并在室温搅拌混合物30分钟,慢慢添加水(12mL)到冷却的(0℃)反应溶液中,滤出沉淀物并用水小心洗涤滤饼,在油泵抽真空下干燥滤饼而无需另外纯化,然后用干燥器干燥,得到硝化联苯(93),为黄色固体(644mg, 98%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 3.91(s, 3H); 3.94(s, 3H); 3.90(s, 3H); 6.75(s, 1H); 7.42-7.51(m, 2H); 7.60(s, 1H); 7.97(t, 1H, $J = 1.6\text{Hz}$); 8.05(dt, 1H, $J_1 = 7.1\text{Hz}$, $J_2 = 1.6\text{Hz}$)。

[0232] 步骤3:DK011将硝化联苯(93)(1.28g, 4.70mmol)溶于MeCN(46mL),添加1M LiOH水溶液(23.5mL, 23.5mmol),在室温搅拌反应混合物20小时,用1M HCl水溶液淬灭反应混合物(冷却浴)(到pH约3),用EtOAc提取混合物(3次),合并的有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,在油泵抽真空下干燥残余物无需另外纯化,得到羧酸(94),为黄色固体(1.14g, 80%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.89(s, 3H); 3.90(s, 3H); 7.01(s, 1H); 7.53-7.59(m, 2H); 7.64(s, 1H); 7.84(br. s, 1H); 7.93-7.98(m, 1H)。

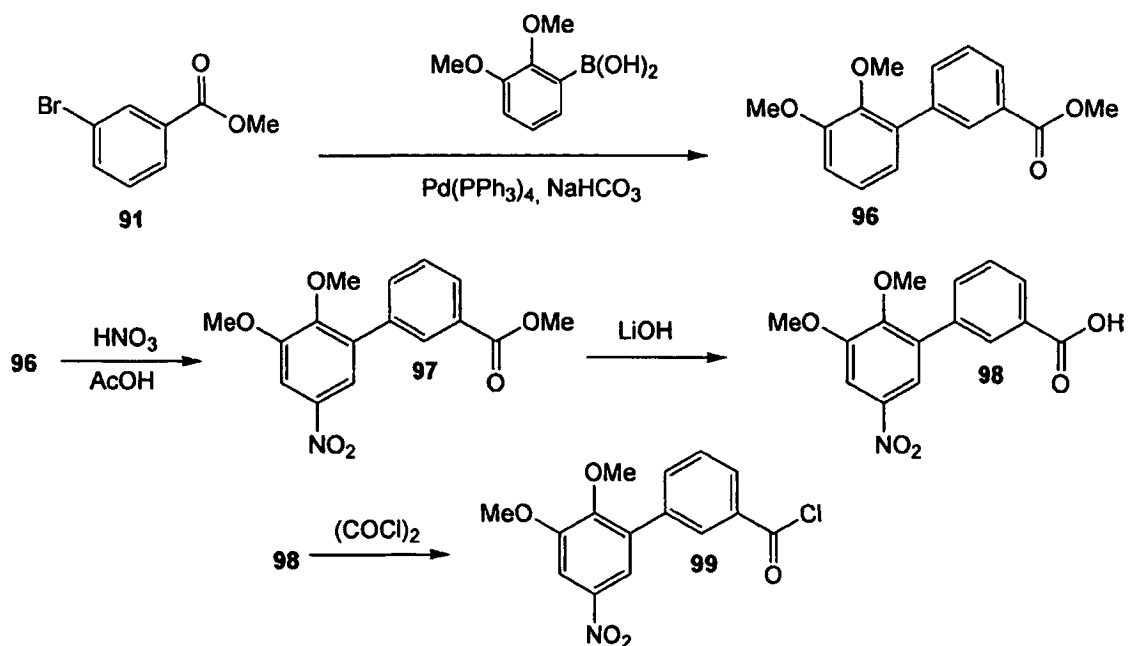
[0233] 步骤4:DK012(以下反应在无水氮气氛下进行)将羧酸(94)(550mg, 1.81mmol)溶于无水二氯甲烷(13mL)并添加无水DMF(1mL),慢慢添加草酰氯(237 μL , 2.72mmol),用水浴保持温度为约20℃,并在室温另外搅拌3小时,真空除去溶剂并干燥残余物,得到粗制4',5'-二甲氧基-2'-硝基联苯基-3-甲酰氯(95),为黄色固体。无进一步纯化。

[0234] 实施例D

[0235] 2',3'-二甲氧基-5'-硝基联苯基-3-甲酰氯(99)的制备

[0236] 反应路线 14

[0237]



[0238] 步骤 1:FR631(以下反应在氮气氛下进行)将四(三苯基膦)-钯(0)(217mg, 0.19mmol)和 3-溴苯甲酸甲基酯(91)(1.35mg, 6.28mmol)溶于 DME(13mL),将反应混合物小心脱气(5次)并用 N_2 吹扫,添加 2,3-二甲氧基苯基硼酸(1.33g, 7.28mmol)和 1M NaHCO_3 水溶液(19mL, 19mmol),再次将反应混合物小心脱气(5次)并用 N_2 吹扫,在 100°C 搅拌混合物 22 小时,反应溶液在 EtOAc 和水之间分配,分离的水溶液层用 EtOAc 提取(4次)。合并的有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥,粗产物通过制备性径向色谱法纯化(硅胶, CyH/EtOAc 10+1),得到联苯(96),为白色固体(1.50g, 87%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 3.57(s, 3H); 3.90(s, 3H); 3.91(s, 3H); 6.91-6.96(m, 2H); 7.11(t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$); 7.46(t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$); 7.75(dt, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$); 8.00(dt, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.4\text{Hz}$); 8.19(t, 1H, $J = 1.5\text{Hz}$)。

[0239] 步骤 2:FR632 将联苯(96)(1.49g, 5.47mmol)溶于冰醋酸(30mL),添加 70% 的硝酸(0.76mL, 6.04mmol)并在室温搅拌混合物 22 小时,将反应溶液倾入到冰水中,滤出沉淀物并用水小心洗涤滤饼,在油泵抽真空下干燥滤饼无需进一步纯化,然后用干燥器干燥,得到硝化联苯(97),为黄色固体(1.29g, 74%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): 3.71(s, 3H); 3.93(s, 3H); 3.99(s, 3H); 7.52(t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$); 7.71(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$); 7.80(d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$); 7.91(br. d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$); 8.07(br. d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$); 8.18(br. s, 1H)。

[0240] 步骤 3:FR634 将硝化联苯(97)(1.29g, 4.07mmol)溶于 MeCN(100mL),并添加 1M LiOH 水溶液(41mL, 41mmol),在室温搅拌反应混合物 22 小时,用 2M HCl 水溶液淬灭反应混合物(冷却浴)(到 pH 约 3),滤出沉淀物并用水小心洗涤滤饼,用 EtOAc 洗涤一次,在油泵抽真空下干燥滤饼无需进一步纯化,然后用干燥器干燥,得到羧酸(98),为米色固体(1.06g, 86%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 3.71(s, 3H); 3.99(s, 3H); 7.61(t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$); 7.77(br. d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$); 7.83(d, 1H, $J = 2.8\text{Hz}$); 7.89(d, 1H, $J = 2.8\text{Hz}$); 7.99(br. d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$); 8.05(t, 1H, $J = 1.6\text{Hz}$); 13.14(br. s, 1H)。

[0241] 步骤 4:FR637(以下反应在无水氮气氛下进行)将羧酸(98)(500mg, 1.65mmol)溶

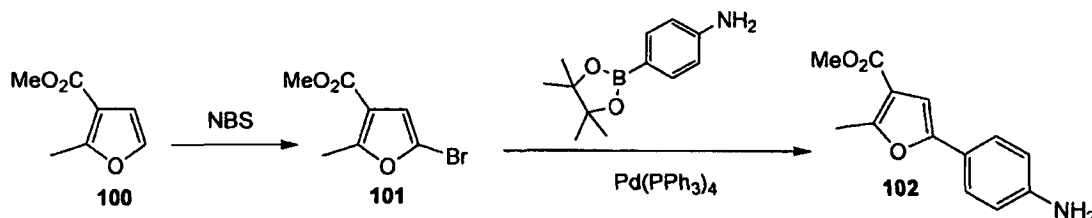
于无水二氯甲烷 (11mL) 并添加无水 DMF (5mL), 慢慢添加草酰氯 (220 μ L, 2.47mmol), 使用水浴保持温度为约 20°C, 并在室温另外搅拌 4 小时, 真空除去溶剂并干燥残余物, 得到粗制 2',3'-二甲氧基-5'-硝基联苯基-3-甲酰氯 (99), 为黄色固体。无需进一步纯化。

[0242] 实施例 E

[0243] 5-(4-氨基-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯 (102)

[0244] 反应路线 15

[0245]



[0246] 步骤 1:(以下反应在无光条件下进行) 将 2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯 (100) (3.60mL, 28.5mmol) 溶于氯仿 (20mL) 和冰醋酸 (20mL) 中, 并以 95 分钟的间隔分份添加 NBS (6.90g, 38.8mmol), 在室温另外搅拌反应悬浮液 19 小时, 向反应混合物中添加水, 水层用二氯甲烷提取 (2 次), 合并的有机层用 2M NaOH 水溶液洗涤、水洗涤 (3 次), 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 得到 5-溴-2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯 (101) (4.90g, 78%), 为红褐色油状物。无需进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.54 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 6.53 (s, 1H)。

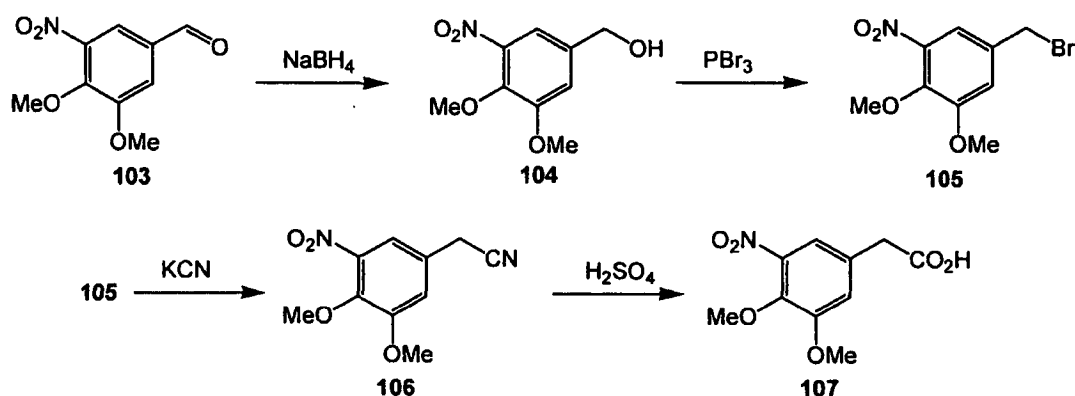
[0247] 步骤 2:(以下反应在氮气氛下进行) 将 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.26g, 1.09mmol) 和 5-溴-2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯 (101) (4.77g, 21.77mmol) 溶于 DME (116mL) 并在室温搅拌 15 分钟, 添加 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼戊烷-2-基)-苯基胺 (5.25g, 23.96mmol), 然后添加 1M 碳酸氢钠溶液 (65.4mL, 65.3mmol), 将反应混合物小心脱气, 用 N_2 吹扫 (5 次), 在 95°C 搅拌 (回流) 4 小时, 将反应混合物冷却到室温, 减压除去有机溶剂, 残余物在水和 EtOAc 之间分配, 水层用 EtOAc 提取 (3 次), 合并的有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 得到的粗产物通过急骤色谱法纯化 (硅胶, EtOAc/CyH 1+2), 得到 5-(4-氨基-苯基)-2-甲基-呋喃-3-羧酸甲酯 (102) (2.35g, 46%), 为黄褐色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): 2.60 (s, 3H); 3.74 (br. s, 2H); 3.82 (s, 3H); 6.64 (s, 1H); 6.67 (dt, 1H, $J_1 = 8.6\text{Hz}$, $J_2 = 2.3\text{Hz}$); 7.42 (dt, 2H, $J_1 = 8.8\text{Hz}$, $J_2 = 2.3\text{Hz}$)。

[0248] 实施例 F

[0249] (3,4-二甲氧基-5-硝基-苯基)-乙酸 (107)

[0250] 反应路线 16

[0251]



[0252] 步骤1:(以下反应在无光条件下进行)将醛(103)(877mg, 4.15mmol)溶于MeOH(30mL),将溶液冷却到0℃并以40分钟的间隔分份添加硼氢化钠(548mg, 14.49mmol),在室温另外搅拌反应溶液70分钟,将混合物冷却到0℃,慢慢添加1M HCl(20mL)以除去溶剂,将残余物在水和EtOAc之间分配,水层用EtOAc提取(3次),合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,除去溶剂,得到苄醇(104)(876mg, 99%),为褐色固体。无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 3.92(s, 3H); 3.95(s, 3H); 4.68(s, 2H); 7.14(d, 1H, J = 1.8Hz); 7.29(d, 1H, J = 1.8Hz)。

[0253] 步骤2:(以下反应在配备有回流冷凝器和滴液漏斗的3颈烧瓶中在无氮气氛下进行)将三溴化磷(800 μL, 8.52mmol)溶于无水甲苯(90mL)并将溶液加热到80℃,慢慢添加苄醇(104)(1.82g, 8.52mmol)在无氮甲苯(80mL)中的悬浮液并在80℃另外搅拌反应混合物2小时,使用冰浴冷却混合物,并向反应溶液中慢慢添加冰水,混合物在水和EtOAc之间分配,水层用EtOAc提取(3次),合并的有机层用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,除去溶剂,得到苄基溴(105)(2.23g, 95%),为褐色固体。无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 3.92(s, 3H); 3.96(s, 3H); 4.42(s, 2H); 7.10(d, 1H, J = 2.0Hz); 7.34(d, 1H, J = 2.0Hz)。

[0254] 步骤3:将苄基溴(105)(2.22g, 8.06mmol)溶于MeOH(44.0mL)和水(9.0mL)中,添加氰化钾(787mg, 12.09mmol),在70℃(回流)搅拌反应混合物90分钟,混合物在水和EtOAc之间分配,水层用EtOAc提取(3次),合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(3次),用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥。粗产物通过制备性径向色谱法纯化(硅胶, CyH/EtOAc 2+1),得到腈(106),为黄色固体(1.35g, 75%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 3.74(s, 2H); 3.94(s, 3H); 3.96(s, 3H); 7.06(d, 1H, J = 2.0Hz); 7.26(d, 1H, J = 2.0Hz)。

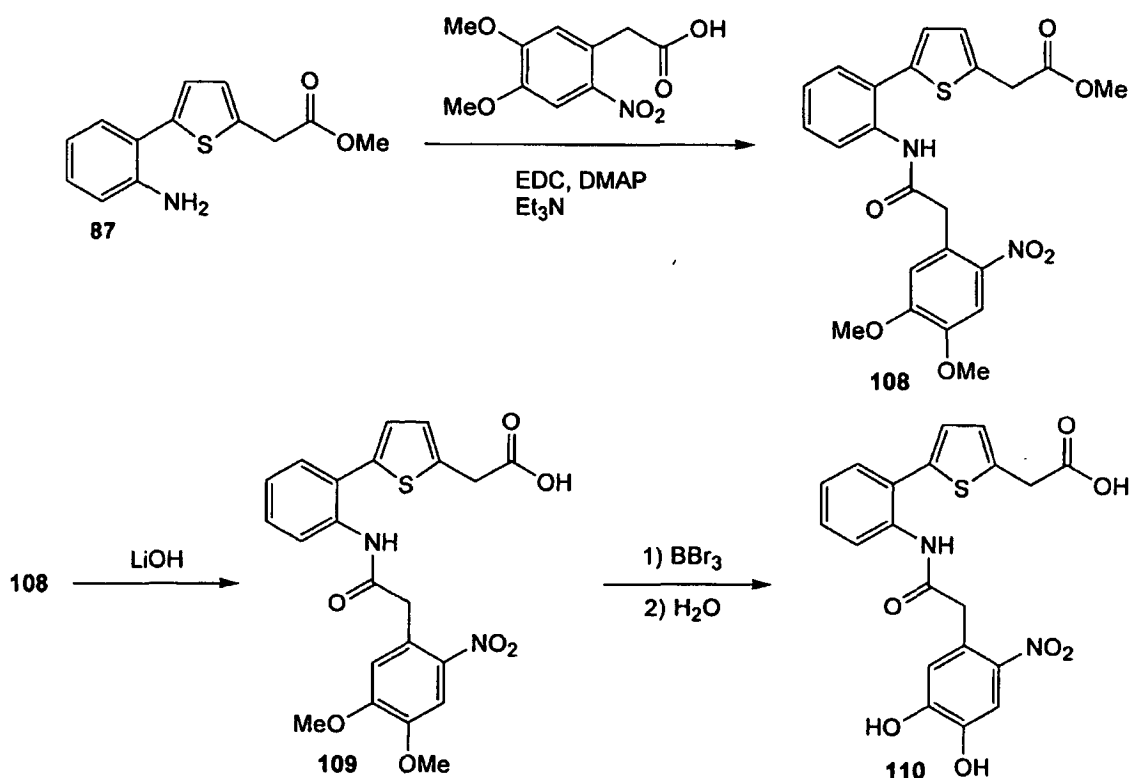
[0255] 步骤4:将腈(106)(1.35g, 6.07mmol)悬浮在冰醋酸(53mL)和水(65mL)中,慢慢添加浓硫酸(22mL),在回流下另外搅拌反应混合物18小时,冷却的反应混合物用EtOAc提取(5次),合并的有机层用水(5次)和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,除去溶剂,得到(3,4-二甲氧基-5-硝基-苯基)-乙酸(107)(1.46g, 99%),为黄色固体。无需进一步纯化。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 3.64(s, 2H); 3.83(s, 3H); 3.87(s, 3H); 7.30(s, 2H); 12.45(br. s, 1H)。

[0256] 实施例1

[0257] (5-{2-[2-(4,5-二羟基-1-硝基-苯基)-乙酰基氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸(110)

[0258] 反应路线17

[0259]



[0260] 步骤 1 (以下反应在无水氮气氛围下进行) 将 EDC 盐酸盐 (58mg, 0.30mmol) 悬浮在无水二氯甲烷 (1.0mL) 中, 添加三乙胺 (0.042mL, 0.30mmol), 在室温搅拌 10 分钟, 添加 (4, 5-二甲氧基-2-硝基-苯基)-乙酸 (54mg, 0.22mmol) 和 DMAP (8mg, 0.06mmol) 并搅拌 15 分钟, 添加苯胺 (87) (50mg, 0.20mmol), 在 40℃ 搅拌反应溶液 22 小时, 反应溶液在二氯甲烷和水 (1+1) 之间分配, 分离各层, 水层用二氯甲烷提取 (3 次), 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 粗产物通过制备性径向色谱法纯化 (硅胶 60PF, CyH/EtOAc 3+1), 得到产物 (108), 为黄-白色固体 (28mg, 30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.75 (s, 3H); 3.82 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.94 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 6.75 (d, 1H, J = 3.3Hz); 6.80-6.84 (m, 2H); 7.09 (t, 1H, J = 7.5Hz); 7.27-7.35 (m, 2H); 7.63 (s, 1H); 7.89 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 7.8Hz)。

[0261] 步骤 2: 将酯 (108) (49mg, 0.10mmol) 溶于甲醇 (1.3mL) 和 THF (3.8mL), 添加 1M LiOH 水溶液 (0.52mL, 0.52mmol) 并在 40℃ 搅拌 20 小时, 减压除去溶剂, 将残余物在 EtOAc 和 1M HCl (1+1) 之间分配, 分离水溶液层, 用 EtOAc 提取 3 次, 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压除去溶剂, 在油泵抽真空下干燥残余物而无需进一步纯化, 得到粗产物 (109), 为浅褐色固体 (48mg, 定量)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): 3.87 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 3.94 (s, 3H); 3.96 (s, 3H); 6.76 (d, 1H, J = 3.3Hz); 6.82 (s, 1H); 6.85 (d, 1H, J = 3.3Hz); 7.09 (t, 1H, J = 7.7Hz); 7.26-7.35 (m, 2H); 7.63 (s, 1H); 7.88 (br. s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 8.1Hz)。

[0262] 步骤 3: (以下反应在无水氮气氛围下进行) 将羧酸 (109) (48mg, 0.10mmol) 溶于无水二氯甲烷 (3.0mL), 冷却到 -78℃ (丙酮/干冰), 并慢慢添加 1M BBr₃ 的二氯甲烷溶液 (0.42mL, 0.42mmol)。在 -78℃ 另外搅拌反应混合物 30 分钟, 除去冷却浴, 在 0℃ 搅拌反应混合物 1.5 小时, 在室温另外搅拌 2 小时, 将反应混合物冷却到 0℃, 在剧烈搅拌下慢慢添加水 (1.00mL), 反应混合物在 EtOAc 和水 (1+1) 之间分配, 分离的水溶液层用 EtOAc 提

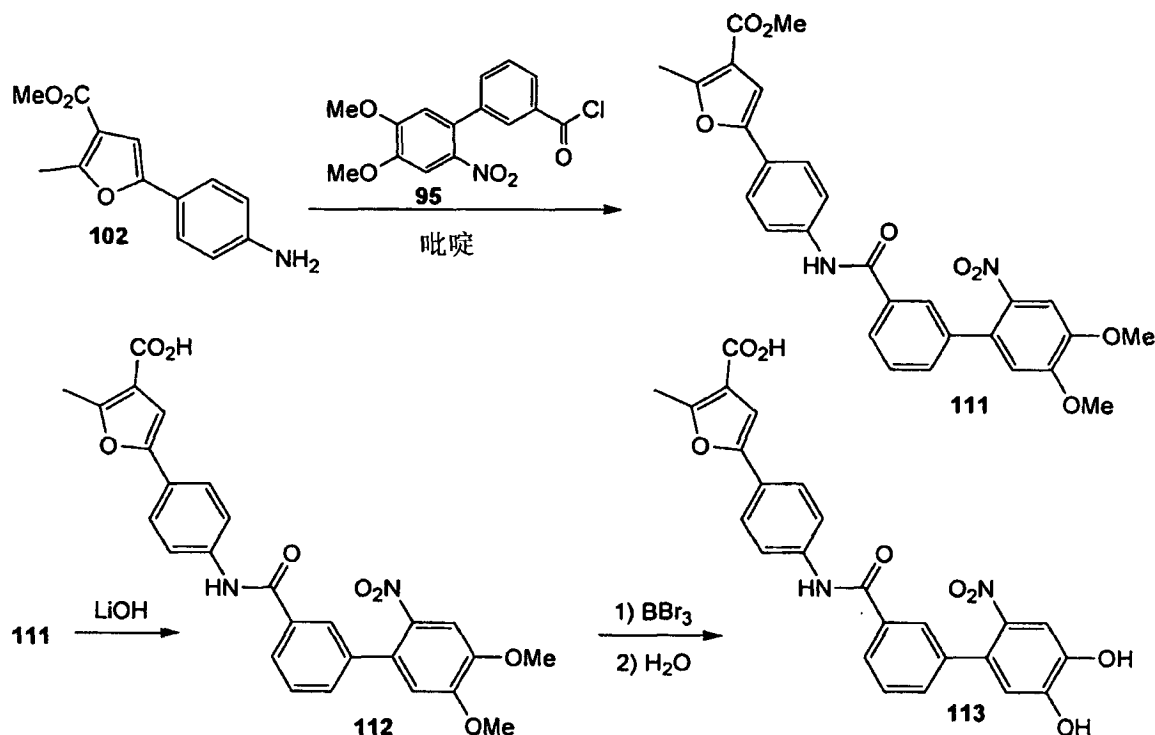
取 (2 次), 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 粗产物通过制备性 RP HPLC 纯化 (梯度洗脱, 水/ CH_3CN 95 : 5 到 5 : 95), 得到 (5-{2-[2-(4,5-二羟基-2-硝基-苯基)-乙酰氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸 (110), 为黄-褐色固体 (10mg, 23%)。
 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : 3.88 (s, 2H) ; 3.96 (s, 2H) ; 6.83 (s, 1H) ; 6.91 (d, 1H, $J = 3.3\text{Hz}$) ; 6.93 (d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$) ; 7.23 (t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$) ; 7.35 (t, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$) ; 7.45 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$) ; 7.66 (s, 1H) ; 7.85 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$)。

[0263] 实施例 2

[0264] 2-甲基-5-{4-[(2'-硝基-4',5'-二羟基-联苯基-3-羧基)-氨基]-苯基}-呋喃-3-羧酸 (113)

[0265] 反应路线 18

[0266]



[0267] 步骤 1 : (以下反应在无水氮气下进行) 将苯胺 (102) (25mg, 0.11mmol) 溶于无水二氯甲烷 (700 μL), 添加无水吡啶 (22 μL , 0.27mmol) 和酰氯 (95) (45mg, 0.14mmol), 在室温搅拌反应混合物 3.5 小时, 将反应混合物倾入到用冰冷却的 1M HCl 水溶液中, 用二氯甲烷提取 (3x), 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂, 得到酰胺 (111), 为黄色固体 (51mg, 91%)。无需进一步纯化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : 2.64 (s, 3H) ; 3.84 (s, 3H) ; 3.96 (s, 3H) ; 3.99 (s, 3H) ; 6.78 (s, 1H) ; 6.83 (s, 1H) ; 7.44 (dt, 1H, $J_1 = 8.1\text{Hz}$, $J_2 = 1.4\text{Hz}$) ; 7.53 (t, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$) ; 7.60-7.69 (m, 5H) ; 7.79-7.83 (m, 2H) ; 7.85 (dt, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.4\text{Hz}$)。

[0268] 步骤 2 : 将酯 (111) (51mg, 0.10mmol) 溶于 THF (2.0mL) 和 MeOH (0.4mL), 添加 1M LiOH 水溶液 (495 μL , 0.49mmol), 在 40 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应混合物 40 小时, 减压除去溶剂, 将残余物在 EtOAc 和 1M HCl (1+1) 之间分配, 分离水溶液层, 用 EtOAc 提取 3 次, 合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压除去溶剂, 在油泵抽真空下干燥残余物而无需进一步纯化, 得到粗产物 (112), 为黄色固体 (35mg, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 2.58 (s, 3H) ; 3.91 (s,

3H) ;3.92(s,3H) ;6.99(br. s,1H) ;7.06(s,1H) ;7.53(br. d,1H, $J = 7.6\text{Hz}$) ;7.59(t,1H, $J = 7.7\text{Hz}$) ;7.67(s,1H) ;7.68(d,2H, $J = 8.6\text{Hz}$) ;7.84(d,2H, $J = 8.6\text{Hz}$) ;7.93(br. s,1H,) ;7.98(br. d,1H, $J = 7.8\text{Hz}$) ;10.38(br. s,1H)。

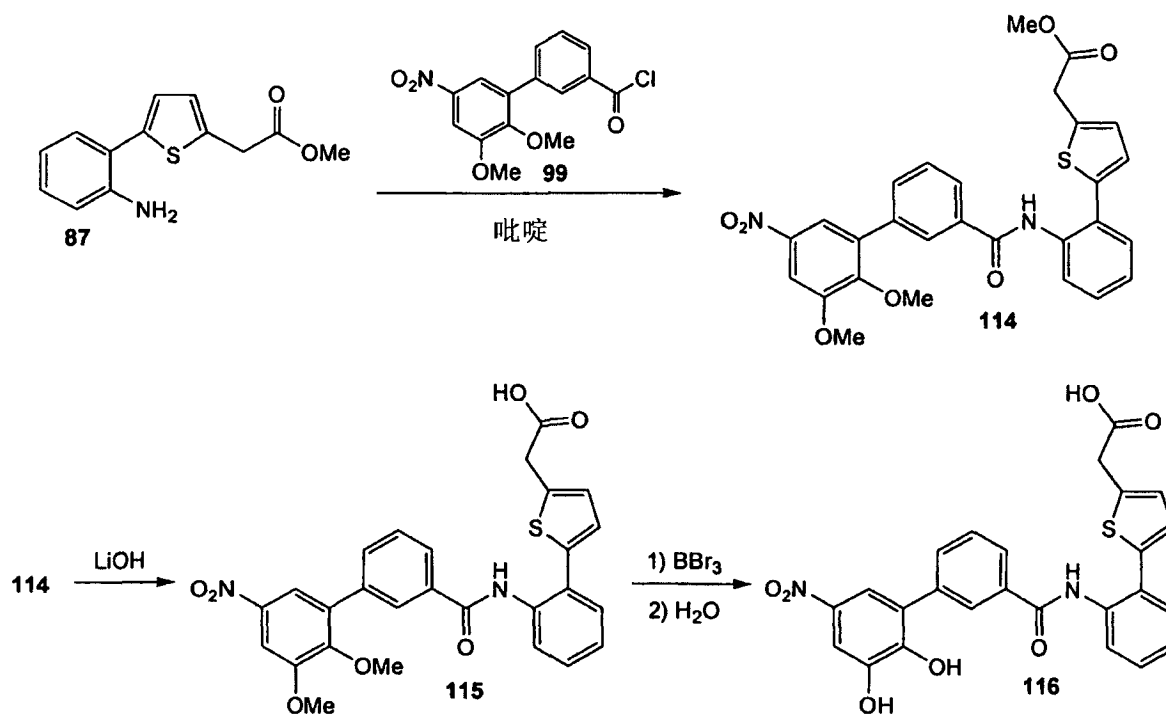
[0269] 步骤3:(以下反应在无水氮气氛围下进行)将羧酸(112)(35mg,0.07mmol)溶于二氯甲烷(1.3mL)中,将溶液冷却到 -78°C 并滴加1M的 BBr_3 的二氯甲烷溶液($280\mu\text{L}$,0.28mmol),在 -78°C 搅拌反应混合物10分钟,之后慢慢回温到室温约2.5小时,将反应混合物冷却到 0°C ,滴加水,然后滴加 EtOAc ,分离水溶液层并用 EtOAc 提取3次,合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,减压除去溶剂,粗产物通过制备性RP HPLC纯化(梯度洗脱,水/ CH_3CN 95:5到5:95),得到2-甲基-5-{4-[(2'-硝基-4',5'-二羟基-联苯基-3-羧基)-氨基]-苯基}-呋喃-3-羧酸(113)(8mg,24%),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz , CD_3OD):2.65(s,3H) ;6.82(s,1H) ;6.92(s,1H) ;7.48(dt,1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.4\text{Hz}$) ;7.57(t,1H, $J = 7.7\text{Hz}$) ;7.57(s,1H) ;7.69(d,2H, $J = 8.8\text{Hz}$) ;7.78(d,2H, $J = 8.8\text{Hz}$) ;7.89(t,1H, $J = 1.6\text{Hz}$) ;7.97(dt,1H, $J_1 = 8.1\text{Hz}$, $J_2 = 1.4\text{Hz}$)。

[0270] 实施例3

[0271] (5-{2-[(2',3'-二羟基-5'-硝基-联苯基-3-羧基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸(116)

[0272] 反应路线19

[0273]



15

[0274] 步骤1:(以下反应在无水氮气氛围下进行)将苯胺(87)(100mg,0.40mmol)溶于无水二氯甲烷(3.0mL),添加无水吡啶($80\mu\text{L}$,1.01mmol)和酰氯(99)(169mg,0.53mmol),在室温搅拌反应混合物20小时,将反应混合物倾入到用冰冷却的1M HCl 水溶液中,用二氯甲烷提取(3x),合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,粗产物通过制备性径向色谱法纯化(硅胶60PF, CyH/EtOAc 3+1),得到酰胺(114),为黄色固体(184mg,85%)。 ^1H

NMR(400MHz, CDCl₃) :3.69(s, 3H) ;3.71(s, 3H) ;3.86(s, 2H) ;4.00(s, 3H) ;6.98(d, 1H, J = 3.3Hz) ;7.03(d, 1H, J = 3.5Hz) ;7.17(td, 1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.0Hz) ;7.38-7.44(m, 2H) ;7.53(t, 1H, J = 7.7Hz) ;7.68(dt, 1H, J₁ = 7.8Hz, J₂ = 1.3Hz) ;7.78(dt, 1H, J₁ = 7.8Hz, J₂ = 1.3Hz) ;7.80(d, 1H, J = 2.5Hz) ;7.88(d, 1H, J = 2.5Hz) ;7.91(t, 1H, J = 3.0Hz) ;8.43(br. s, 1H) ;8.51(d, 1H, J = 8.6Hz)。

[0275] 步骤2:将酯(114)(184mg, 0.34mmol)溶于MeCN(5.0mL)和MeOH(2.0mL),添加1M LiOH水溶液(1.7mL, 1.7mmol),在室温搅拌反应混合物20小时,减压除去溶剂,将残余物在EtOAc和1M HCl(1+1)之间分配,分离水溶液层,用EtOAc提取3次,合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,减压除去溶剂,在油泵抽真空下干燥残余物而无需纯化,得到粗产物(115),为浅黄色固体(183mg, 定量)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) :3.78(s, 3H) ;3.85(s, 2H) ;4.07(s, 3H) ;6.98(d, 1H, J = 3.5Hz) ;7.19(d, 1H, J = 3.5Hz) ;7.38(td, 1H, J₁ = 7.5Hz, J₂ = 1.3Hz) ;7.44(td, 1H, J₁ = 7.7Hz, J₂ = 1.5Hz) ;7.61-7.68(m, 2H) ;7.73(d, 1H, J = 8.1Hz) ;7.80(dd, 1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.3Hz) ;7.94-8.02(m, 3H) ;8.10(br. s, 1H)。

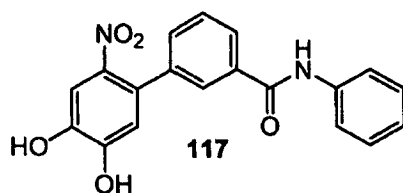
[0276] 步骤3:(以下反应在无水氮气氛下进行)将羧酸(115)(70mg, 0.14mmol)溶于无水二氯甲烷(1.4mL),将溶液冷却到-78℃并滴加1M的BBr₃的二氯甲烷溶液(810 μL, 0.81mmol),在-78℃搅拌反应混合物10分钟,然后慢慢在室温另外回温2小时,将反应混合物冷却到0℃,滴加水和二氯甲烷,然后滴加EtOAc,分离水溶液层,用EtOAc提取3次,合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,减压除去溶剂,粗产物通过制备性RP HPLC纯化(梯度洗脱,水/CH₃CN 95:5到5:95),得到(5-{2-[(2',3'-二羟基-5'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸(116)(12mg, 18%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) :3.84(s, 2H) ;6.99(d, 1H, J = 2.8Hz) ;7.19(d, 1H, J = 3.5Hz) ;7.37(td, 1H, J₁ = 7.8Hz, J₂ = 1.5Hz) ;7.44(td, 1H, J₁ = 7.7Hz, J₂ = 1.5Hz) ;7.58-7.65(m, 2H) ;7.72-7.76(m, 2H) ;7.86-7.97(m, 3H) ;8.16(br. s, 1H)。

[0277] 实施例4

[0278] 4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羧酸苯基酰胺(117)

[0279] 图解20

[0280]



[0281] 根据实施例3步骤1和3所述步骤,从苯胺和酰氯(95)合成4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羧酸苯基酰胺(117),得到4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羧酸苯基酰胺(117)(2.4mg, 2步骤收率10%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) :6.84(s, 1H) ;7.19(br. t, 1H, J = 7.5Hz) ;7.39(br. d, 1H, J = 8.1Hz) ;7.41(br. d, 1H, J = 7.6Hz) ;7.48(dt, 1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.3Hz) ;7.57(t, 1H, J = 7.7Hz) ;7.57(s, 1H) ;7.70-7.75(m, 2H) ;7.88(t, 1H, J = 1.5Hz) ;7.97(br. d, 1H, J = 7.8Hz)。

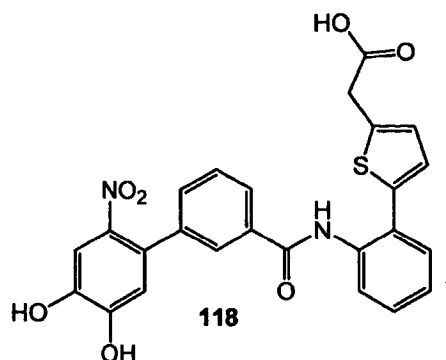
[0282] 实施例5

[0283] (5-{2-[(4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻

吩-2-基)-乙酸(118)

[0284] 图解 21

[0285]



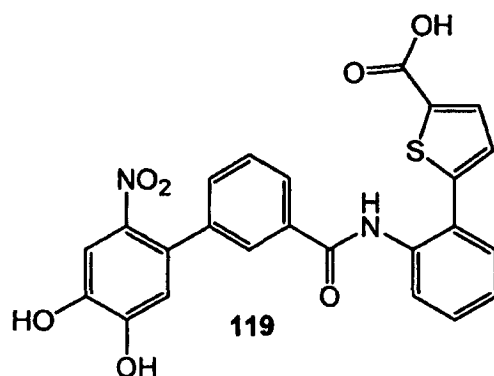
[0286] 根据实施例 3 步骤 1 到 3 所述步骤,从胺(87)和酰氯(95)制备 5-{2-[(4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸(118),得到 5-{2-[(4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸(118)(14mg,3 步骤收率 29%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD):3.85(s,2H);6.83(s,1H);6.97(d,1H, J = 3.5Hz);7.17(d,1H, J = 3.5Hz);7.37(td,1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.5Hz);7.43(td,1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.8Hz);7.47(br. d,1H, J = 7.6Hz);7.55(t,1H, J = 7.6Hz);7.56(s,1H);7.64(dd,1H, J₁ = 7.3Hz, J₂ = 1.0Hz);7.69(d,1H, J = 7.6Hz);7.83(br. s,1H);7.93(br. d,1H, J = 7.6Hz)。

[0287] 实施例 6

[0288] 5-{2-[(4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-羧酸(119)

[0289] 图解 22

[0290]



[0291] 根据实施例 3 步骤 1 到 3 所述步骤,从胺(90)和酰氯(95)制备 5-{2-[(4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-羧酸(119),得到 5-{2-[(4',5'-二羟基-2'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-羧酸(119)(6mg,2 步骤收率 8%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD):6.84(s,1H);7.35(d,1H, J = 3.8Hz);7.41-7.63(m,6H);7.71(dd,1H, J₁ = 7.8Hz, J₂ = 1.3Hz);7.75(d,1H, J = 3.8Hz);7.86(br. s,1H);7.93(br. d,1H, J = 7.6Hz)。

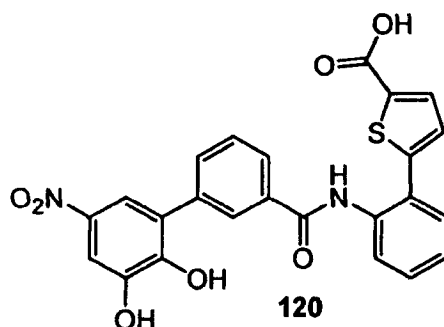
[0292] 实施例 7

[0293] 5-{2-[(2',3'-二羟基-5'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-羧

酸 (120)

[0294] 图解 23

[0295]



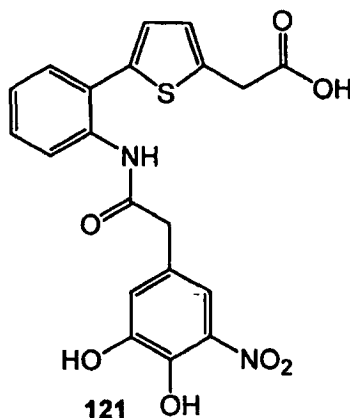
[0296] 根据实施例 3 步骤 1 到 3 所述步骤,从胺 (90) 和酰氯 (99) 制备 5-{2-[(2',3'-二羟基-5'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-羧酸 (120),得到 5-{2-[(2'-3'-二羟基-5'-硝基-联苯基-3-羰基)-氨基]-苯基}-噻吩-2-羧酸 (120) (17mg, 3 步骤收率 15%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : 7.36 (d, 1H, J = 4.0Hz) ; 7.44 (td, 1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.5Hz) ; 7.51 (td, 1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.5Hz) ; 7.59-7.67 (m, 2H) ; 7.69-7.75 (m, 3H) ; 7.86-7.97 (m, 3H) ; 8.21 (br. s, 1H)。

[0297] 实施例 8

[0298] (5-{2-[2-(3,4-二羟基-5-硝基-苯基)-乙酰基氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸 (121)

[0299] 图解 24

[0300]



[0301] 根据实施例 3 步骤 1 到 3 所述步骤,从胺 (87) 和酰氯 (107) 制备 (5-{2-[2-(3,4-二羟基-5-硝基-苯基)-乙酰基氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸 (121),得到 (5-{2-[2-(3,4-二羟基-5-硝基-苯基)-乙酰基氨基]-苯基}-噻吩-2-基)-乙酸 (121) (8mg, 3 步骤收率 10%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : 3.65 (s, 2H) ; 3.81 (s, 2H) ; 6.83-6.89 (m, 2H) ; 7.17 (br. s, 1H) ; 7.27 (td, 1H, J₁ = 7.6Hz, J₂ = 1.5Hz) ; 7.36 (td, 1H, J₁ = 7.7Hz, J₂ = 1.5Hz) ; 7.48 (dd, 1H, J₁ = 7.8Hz, J₂ = 1.5Hz) ; 7.55 (s, 1H) ; 7.69 (br. d, 1H, J = 8.1Hz)。

[0302] E-/P-/L-选择蛋白的 sLe^xTSA : IC₅₀ 数据的结果

[0303]

化合物	IC ₅₀ E- 选择蛋白 [μ M]	IC ₅₀ P- 选择蛋白 [μ M]	IC ₅₀ L- 选择蛋白 [μ M]
116	308.3	5.2	87
118	—	19.2	39.2
119	272.0	11.0	17.1
120	—	4.6	6.6

[0304] E- 和 P- 选择蛋白的流动室试验数据

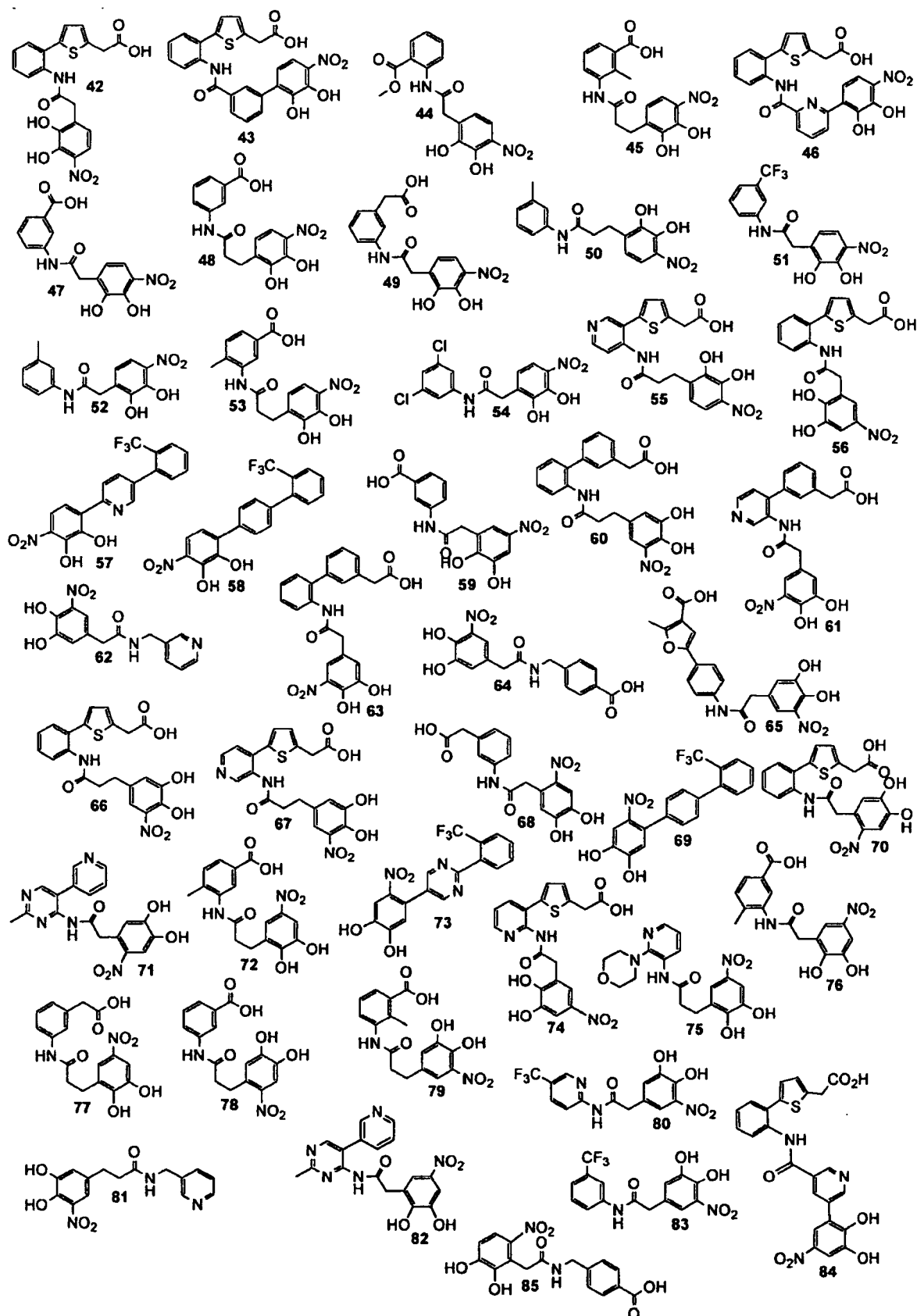
[0305] 给出的数据是化合物的抑制%除以百莫塞尔的抑制%的归一化比值。

[0306]

化合物	E- 选择蛋白 [比值]	P- 选择蛋白 [比值]
110	1.00	1.26
113	1.37	1.30
116	1.23	1.32
117	n. s.	0.83
118	0.84	1.19
119	0.86	1.67
120	1.01	1.72
121	0.98	0.89

[0307] 以下反应路线 10 中的化合物是那些被本文称为特别优选的化合物。

[0308]



[0309] Sialyl Lewis^x 硫酸酪氨酸试验 (sLe^xTSA) :

[0310] 在分子水平检测本发明的化合物作为 PSGL-1 取代物抑制 P-、L-、或 E- 选择蛋白嵌合分子与 sLe^x 和硫酸酪氨酸残基 (其与聚合物基质结合) 结合的能力。确定了选择的 IC₅₀ 值。

[0311] 在含山羊抗人 Fc mAB(10 μ g/ml) 的碳酸盐缓冲液 (pH9.6) 中将微量滴定板涂层过夜。在试验缓冲液 (25mM 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸 (HEPES)、150mM NaCl、1mM CaCl_2 , pH7.4) 中洗涤, 将封闭的 (3%牛血清清蛋白 (BSA), 在试验缓冲液中) 板在 37°C 与人 P- 选择蛋白-IgG- 嵌合体 (分别是 0.61nM, 150ng/mL) 或人 L- 选择蛋白-IgG- 嵌合体 (分别是 0.61nM, 89ng/mL) 或人 E- 选择蛋白-IgG- 嵌合体 (分别是 0.61nM, 131ng/mL) 培养 2 小时。将 5 μ l 的载有 15% sLe^x、10% 硫酸酪氨酸、5% 生物素的 sLe^x- 硫酸酪氨酸聚丙烯酰胺 (1mg/ml) 与 20 μ l 链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶溶液 (1mg/ml) 以及无 CaCl_2 的 25 μ l 试验缓冲液复合。为了用于试验中, 将配体复合物以 1 : 10000 在试验缓冲液中稀释, 并进一步用不同量的化合物在含 2% DMSO 的试验缓冲液中以 1 : 1 稀释。将该混合物添加到预涂覆 E- 或者 P- 选择蛋白的孔中。在 37°C 培养 2 小时, 用含 0.005% 聚氧乙烯单月桂酸山梨醇酐酯 (TWEEN 20) 的试验缓冲液洗涤孔 6 次, 用 20 μ l 的 3,3',5,5'-四甲基联苯胺 (TMB)/ H_2O_2 底物溶液显色 10-15 分钟, 并用 20 μ l 的 1M H_2SO_4 终止。通过在 Fusion alpha-FP 读数器 (由 Packard Bioscience, Dreieich, Germany 销售) 中测量 450nm 对 620nm 的光密度确定结合的 sLe^x- 硫酸酪氨酸配体复合物。

[0312] 流动室试验 / 流动条件下的细胞粘着和卷绕

[0313] 为了测量化合物在与血管内流动相似的动力学条件下抑制细胞粘着的能力, 进行了流动室试验, 该试验解释 / 检测了 HL-60 细胞 / 各种细胞系与 P- 选择蛋白、L- 选择蛋白和 E- 选择蛋白嵌合分子的结合。

[0314] 使用平行流动室系统测定流动条件下的细胞结合。在室温下用分别含有 2,5 μ g/ml 或者 10 μ g/ml 的人 E- 或者 P- 选择蛋白-IgG 嵌合体的涂覆缓冲液 (50mM 三-(羟基甲基) 氨基甲烷缓冲液 (Tris)、150mM NaCl、2mM CaCl_2 ; pH 7,4) 涂覆 35mm 的聚苯乙烯培养皿 1 小时。除去涂覆溶液后, 在室温下用 1% BSA 在涂覆缓冲液中对非特异性结合部位进行封闭 1 小时。用试验缓冲液 ("Roswell Park Memorial Institute 1640" (RPMI 1640)+10mM HEPES) 洗涤后, 将培养皿放进平行板层流室内 (由 Glycotech, Rockville, MD 小时) 并安装到反转相差显微镜上 (由 Olympus, Hamburg, Germany 销售), 其装配有与 PC 连接的 CCD 照相机 (JVC)。使用蠕动泵 (由 Ismatec, Wertheim-Mondfeld, Germany 销售), 用含 125 μ M 化合物或者媒介物对照物 (DMSO) 的试验缓冲液对再循环系统进行平衡处理。将细胞 (1 百万 / 毫升) 添加到室中并以高流速分配 2 分钟, 然后减慢流速得到 1 达因 / cm^2 的流动剪切计算值。在连续流动 5 分钟后用计数法记录 10 低倍视野的视频次序。从每次单独实验中在化合物存在或缺乏条件下的每视野内附着于涂层培养皿表面的平均细胞数计算抑制百分数。