

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02806980.3

[51] Int. Cl.

C07D 401/00 (2006.01)

C07D 403/00 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 6 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1259316C

[22] 申请日 2002.4.2 [21] 申请号 02806980.3

[30] 优先权

[32] 2001. 4. 5 [33] US [31] 60/281,380

[86] 国际申请 PCT/IB2002/001137 2002.4.2

[87] 国际公布 WO2002/085897 英 2002.10.31

[85] 进入国家阶段日期 2003.9.22

[71] 专利权人 托伦脱药品有限公司

地址 印度古吉拉特邦

[72] 发明人 A·桑卡拉纳拉亚南

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 9 页 说明书 76 页

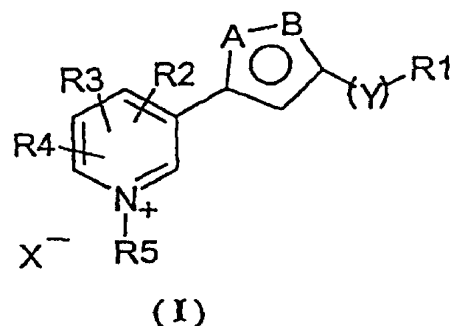
[54] 发明名称

用于老龄相关性和糖尿病性血管系统并发症的杂环类化合物

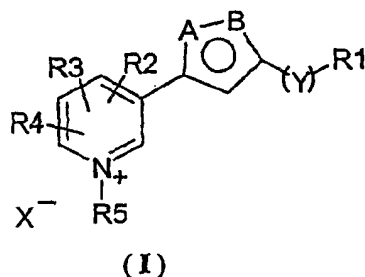
[57] 摘要

本发明揭示了一类新颖的具有(I)所示结构通式的五元杂环类化合物, 以及其在药物学和化妆品方面适用的盐类, 其中 R1、R2、R3、R4、R5、A、B、X、和 Y, 都在说明书中进行了定义。本发明还揭示了这类化合物的制备方法, 以及其在治疗和化妆方面的用途, 特别是对于老龄相关性和糖尿病性血管系统并发症方面的治疗。本类化合物在<i>题</i>款中, 以 AGE (Advanced Glycation Endproducts; 陈旧糖化作用终末产物) 的分解剂、陈旧糖化作用终末产物的抑制剂和自由基清除剂这三种作用, 而成为在一些不同的治疗和化妆用途方面最为适用的一类材料。本发明还揭示了有关这类化合物所包含的药理学和化妆作用的各种组合物, 以及对于在动物体细胞内各种陈旧糖化终

产物和自由基积聚而导致的疾病的治疗方法。



1. 以结构式(I)表示的一种化合物, 及其在药理学方面适用的各种盐类,



5 其中,

R_1 是氢或选自直链或支链的 (C_1-C_{12}) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基, 其中当有一个或多个杂原子存在时, 独立选自 N 或 S, 并可任选地被取代, 其中的取代基选自由卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、氧代、和脞组成的第一组; 或由直链或支链的 (C_1-C_8) 烷基组成的第二组, 其中所述第二组的各

10 取代基可被 R_{10} 任选取代, 或者其中杂芳基被 $-CH_2-C(=O)-2$ -噻吩基取代;

Y: 选自无、 (C_1-C_8) 烷基-Z、或 (C_1-C_8) 烷基, 其中的 Z 选自硫、氧或氮;

A 和 B: 独立选自 N、NH、 NR_6 、硫、氧, 以形成各种杂芳环系统;

R_2 、 R_3 和 R_4 : 独立选自氢、卤素、硝基和全卤烷基; 或者其中处于两个相邻位置的两个基团形成苯环;

15 R_5 : 是无, 或是选自直链或支链的 (C_1-C_{12}) 烷基, $CH_2(CO)R_7$, $-CH_2(CO)NHR_8$ 和 $-CH_2(CO)NR_8R_9$, 其中的 $CH_2(CO)R_7$, $-CH_2(CO)NHR_8$ 和 $-CH_2(CO)NR_8R_9$ 都可任选地被 R_{10} 取代;

R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 : 独立选自直链或支链的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基杂芳基, 或者 R_8 和 R_9 形成哌啶, 其中所述基团各成员都可任

20 选由 R_{10} 取代;

R_{10} : 选自卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、氧代、全卤烷基 (C_1-C_6) 或脞;

X: 选自卤化物离子、乙酸离子、过氯酸离子、磺酸离子、草酸离子、柠檬酸离子、甲苯磺酸离子、顺丁烯二酸离子、甲磺酸离子、碳酸离子、亚硫酸离子、磷酸氢离子、磷酸离子、磷酸离子、 BF_4^- 和 PF_6^- ;

25 如果各基团/取代基处于同一个或相邻的碳或氮原子上, 它们可以一起任选形成含有一个或多个双键, 和任选含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子的五元环

或六元环或七元环的结构。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 所述的药理学方面适用的各种盐类, 是选自各种碱金属盐类或碱土金属盐类; 选自赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、和胆碱有机碱类的盐类; 铵盐类或取代的铵盐类; 铝盐类; 或者是选自硫酸盐类、硝酸盐类、磷酸盐类、过氯酸盐类、硼酸盐类、氢卤化物类、乙酸盐类、酒石酸盐类、顺丁二烯酸盐类、柠檬酸盐类、琥珀酸盐类、棕榈酸盐类、甲磺酸盐类、苯甲酸盐类、水杨酸盐类、羟基萘甲酸盐类、苯磺酸盐类、抗坏血酸盐类、甘油磷酸盐类和酮基戊二酸盐类的酸加成盐类。

3. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 其中的 R_1 是选自直链或支链的 (C_1-C_{12}) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、芳基或杂芳基的取代的或未取代的基团, 其中当存在一个或多个杂原子时各自选自 O、N 或 S。

4. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 其中的 Y 选自无、 (C_1-C_8) 烷基-Z 和 (C_1-C_8) 烷基, 其中的 Z 选自硫、氧或氮。

5. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 其中的 A 和 B 独立选自 NH 和 NR_6 。

6. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 其中的 R_2 、 R_3 和 R_4 独立选自氢、卤素、硝基和全卤烷基。

7. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 其中的 R_5 或者是无, 或者是选自可任选由 R_{10} 取代的 $CH_2(CO)R_7$ 和 $CH_2(CO)NHR_8$ 。

8. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 其中的 X 是卤化物。

9. 一种化合物, 其特征在于, 它选自如下所述的化合物或药理学上适用的各种盐类:

a) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

b) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)噁唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

c) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-{1-(2-噻吩-2'-基)-2-氧代乙基吡啶鎓-4-硫代} 甲基-吡唑-5-基]吡啶鎓二溴化物;

d) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-{1-(3,5-二甲基吡唑-1-基) 甲基} 吡唑-5-基) 吡啶鎓溴化物;

e) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-苯基甲基-1-{2-吡啶基}-吡唑-5-基]

吡啶鎓溴化物;

f) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基-1-{2-吡啶基}-吡啶-5-基}]吡啶鎓溴化物;

5 g) 1-[2-(环丙基氨基)-2-氧代乙基]3-[3-{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基}-吡啶-5-基]-吡啶鎓溴化物;

h) 1-{2-(5-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基}-3-[3{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基}-吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

i) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

10 j) 3,5-双-[1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-吡啶鎓-3-基]吡啶二溴化物;

k) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[{1-苯基-3-苯基甲基}吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

l) 1-(2-(5'-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)-吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

15 m) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[1-苯基 3-{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基}]-吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

n) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

o) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

20 p) 1-(2-(4-苄基-1-哌啶基)-2-氧代乙基)3-[(3-苯氧甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

q) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

25 r) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

s) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

t) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[{3(2-环己基乙基)吡啶-5-基}]吡啶鎓氯化物;

30 u) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[{3-(2-环己基乙基)吡啶-5-基}]-吡啶鎓氯化物;

v) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基))吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

w) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]-吡啶鎓氯化物;

5 x) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

y) 1-[2-(1-金刚烷基氨基)-2-氧代乙基]-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]-吡啶鎓氯化物;

10 z) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)1-苯基-吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

aa) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

bb) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基)吡啶鎓溴化物;

15 cc) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

dd) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

20 ee) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

ff) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[1-环己基-3-((3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

gg) 1-(2-(5-氯代-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

25 hh) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

ii) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[1-环己基-3-((3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

30 jj) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

kk) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-(2-环己基乙基)吡唑-5-

基]吡啶鎓溴化物;

11) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯氧甲基)吡啶-5-基]

吡啶鎓氯化物;

mm) 3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶氢氯化物;

5 nn) 3-[(3-苯氧甲基)吡啶-5-基]吡啶氢氯化物;

oo) 3-[3-(3,5-二甲基吡啶-1-基-甲基)吡啶-5-基]吡啶;

pp) 3-[(3-(2-环己基-乙基)-吡啶-5-基]吡啶;

qq) 1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-3[(3-苯氧甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

rr) 1-(苯基甲基)-3[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

10 ss) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-(1-萘基)甲基吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

tt) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3[3(噻吩基-2-基-甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

15 uu) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3(2-苯基乙基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

vv) 1(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3(3-苯氧丙基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

ww) 1-(异丙基)-3[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

20 xx) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯硫基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

yy) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-(N-甲基-吡啶-3-基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

zz) 1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-3[(3-甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

25 aaa) 1-(2-(1,4-苯并二噁烷-6-基-氨基)-2-氧代乙基)-3[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物;

bbb) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-苯基)吡啶-5-基]-5-溴代吡啶鎓氯化物;

ccc) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-苯基)吡啶-5-基]喹啉鎓氯化物;

和

30 ddd) 3-[(3-苯基)吡啶-5-基]喹啉。

10. 制备如权利要求1所述定义的通式(I)化合物的方法,该方法包括如下步

骤:

(a) 在适用的碱中使未取代/取代的乙酰基吡啶类与芳基烷基酯类进行反应, 或在适宜的碱中使未取代/取代的芳基酯类与未取代/取代的芳基甲基酮类进行反应, 制备相应的 1, 3-二酮基化合物;

5 (b) 将步骤(a)获得的产物进行环化, 并任选进行,

(c) 将步骤(b)获得的取代的吡啶, 在醇溶剂和/或高沸点的溶剂中, 与季化试剂回流 6-48 小时, 进行季化, 制成所需的化合物。

11. 药物组合物, 包含具有药学有效量的一种或多种如权利要求 1 所述定义的通式(I)的化合物, 或其在药物学上适用的各种盐类与在药物学上适用的载体、
10 稀释剂、溶剂或赋形剂的混合物。

12. 如权利要求 11 所述的药物组合物, 是一种口服型配方。

13. 如权利要求 11 所述的药物组合物, 其特征在于, 所述适用的载体、稀释剂、溶剂或赋形剂选自淀粉、乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、滑石和硬脂酸镁。

14. 如权利要求 11 所述的药物组合物, 是一种非经肠道型配方。

15 15. 制备如权利要求 14 所述的非经肠道型配方的方法, 所述方法包括如下步骤, 将一种或多种如权利要求 1 定义的通式(I)化合物溶解于聚乙二醇 400, 制成溶液, 用一种等渗溶液或水进行稀释, 达到要求的浓度。

16. 如权利要求 11 所述的药物组合物, 是一种洗剂、嗽口液或牙膏剂型。

17. 一种药物组合物, 包含具有药学有效量的一种或多种选自如下的化合物, 或其在药物学上适用的各种盐类与在药物学上适用的载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的混合物:
20

a) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

25 b) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)噁唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

c) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-{1-(2-噻吩-2'-基)-2-氧代乙基吡啶鎓-4-硫代}甲基-吡啶-5-基]吡啶鎓二溴化物;

d) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-{1-(3, 5-二甲基吡啶-1-基)甲基}吡啶-5-基)吡啶鎓溴化物;

30 e) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-苯基甲基-1-{2-吡啶基}-吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物;

f) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3{(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基-1-{2-吡啶基}-吡唑-5-基}吡啶鎓溴化物;

g) 1-[2-(环丙基氨基)-2-氧代乙基]3-[3-{(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基}-吡唑-5-基]-吡啶鎓溴化物;

5 h) 1-{2-(5-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基}-3-[3{(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基}-吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

i) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

j) 3,5-双-[1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-吡啶鎓-3-基]吡唑二溴化物;

10 k) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[[1-苯基-3-苯基甲基]吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

l) 1-(2-(5'-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)-吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

15 m) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[1-苯基 3-{(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基}]-吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

n) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

o) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

20 p) 1-(2-(4-苄基-1-哌啶基)-2-氧代乙基)3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

q) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

r) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

25 s) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

t) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[[3(2-环己基乙基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

30 u) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[[3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基]-吡啶鎓氯化物;

v) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基))吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

物;

w) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]-吡啶鎓氯化物;

5 x) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

y) 1-[2-(1-金刚烷基氨基)-2-氧代乙基]-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]-吡啶鎓氯化物;

z) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)-1-苯基-吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

10 aa) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

bb) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基)吡啶鎓溴化物;

15 cc) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

dd) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

ee) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

20 ff) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[1-环己基-3-((3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

gg) 1-(2-(5-氯代-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

25 hh) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

ii) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[1-环己基-3-((3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

jj) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

30 kk) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基)吡啶鎓溴化物;

11) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

mm) 3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶氢氯化物;

nn) 3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶氢氯化物;

5 oo) 3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基-甲基)吡唑-5-基]吡啶;

pp) 3-[(3-(2-环己基-乙基)-吡唑-5-基]吡啶;

qq) 1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-3[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

rr) 1-(苯基甲基)-3[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

ss) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-(1-萘基)甲基吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

10 tt) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3[3(噻吩基-2-基-甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

uu) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3(2-苯基乙基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

15 vv) 1(2-(5-甲基 2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3(3-苯氧丙基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

ww) 1-(异丙基)-3[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

xx) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯硫基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

20 yy) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-(N-甲基-吡啶-3-基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

zz) 1-[2-(2-萘基)-2-氧代乙基]-3[(3-甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物;

aaa) 1-(2-(1,4-苯并二噁烷-6-基-氨基)-2-氧代乙基)-3[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物;

25 bbb) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-苯基)吡唑-5-基]-5-溴代吡啶鎓氯化物;

ccc) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-苯基)吡唑-5-基]喹啉鎓氯化物;
和

ddd) 3-[(3-苯基)吡唑-5-基]喹啉。

用于老龄相关性和糖尿病性血管系统
并发症的杂环类化合物

5

发明领域

本发明涉及一类新颖的五元杂环类化合物，及它们在治疗糖尿病以及与之相关的疾病中的应用。具体来说，本发明涉及这类化合物、其制备方法、含有这些化合物的药物组合物、以及其在治疗糖尿病并发症方面的用途。本系列化合物具有破坏和抑制陈旧性糖化作用产物(AGE)的作用，这是在治疗糖尿病性以及老龄相关性血管系统和神经血管系统并发症方面的关键因素，其中包括肾脏病、神经损伤、动脉粥样硬化、视网膜病、炎症性疾病、免疫性疾病、氧化应激反应、以及皮肤科和化妆品适应证等方面的问题。

本发明还扩大到涉及有关恢复因口腔非酶性褐变所造成的齿牙变色的方法，其方法是可施用这类化合物的有效剂量，来逆转口腔中预先形成的陈旧性糖化作用交联产物。

这类化合物还具有清除自由基的作用，因而，除了其化妆品用途之外，还可用于治疗由自由基引起的各种疾病。

这类化合物的自由基清除剂、陈旧性糖化作用产物(AGE)分解剂以及 AGE 抑制剂这三重功能，能够有效地应用于化妆品组合物中，具有可阻抑和逆转由于陈旧性糖化作用产物类(AGEs)在皮肤蛋白质上的不断增加蓄积，以及通过自由基作用的光照性损害，而引起的皮肤老化现象的作用。本发明还涉及从体细胞内清除自由基的组合物和方法。

25 背景技术

Maillard 在 1912 年发现，葡萄糖和核糖之类的还原糖类与蛋白质发生反应时，可形成褐色色素。其后一系列研究又进一步证实了，这是一种可在若干自然系统中(例如，在贮存的食物中)发生的不可逆性的非酶性反应。Maillard 反应的发生可分早期和晚期两个阶段。起初，是蛋白质与葡萄糖发生反应，形成一类稳定性的 Amadori 产物，随后就相互交联而形成陈旧性糖化作用终产物(AGE)。在大多数情况下，AGE 的形成过程还伴有蛋白质的褐变和荧光增长等现象。

在糖尿病方面，其血液葡萄糖含量显著高于正常含量，其中的葡萄糖就可与一些蛋白质，如，血红蛋白、晶状体球蛋白、和胶原蛋白等发生反应，而形成陈旧性糖化作用产物(AGE)。该种产物又可进一步促成糖尿病伴发性的各种并发症，如，肾脏病、微血管病、内皮系统机能障碍、以及其他各部器官的机能障碍。此外，还可损害诸如基础成纤维细胞生长因子之类的几种生长因子的活性。各种 AGE 产物，与组织中的正常蛋白质不同，其周转和补给的速率比较缓慢。据报道，这类 AGE 产物实际上可激发一系列复杂的免疫学反应，涉及陈旧性糖化作用终末产物的受体(RAGE receptors)，以及使一些目前尚不完全明确的免疫学过程的活化等的作用。据记载，在一些具有微血管病和大血管病迹象的糖尿病病例中，还已经证实了，存在着氧化应激反应的征象，其机理目前尚未查明。

在实验室中，可在活体外进行陈旧性糖化作用产物(AGE)形成的研究，其方法是将如核糖或葡萄糖之类的还原糖类与牛血清白蛋白一起培养。根据荧光增长或与抗 AGE 抗体交叉反应性加强等现象，就可检知其形成。荧光的增强似乎要早于 AGE 特异性抗原表位的形成。这种荧光增强通常就可用于监控在活体外的 AGE 形成增长(Brownlee M 等，科学 1986; 232: 1629-1632)。陈旧性糖化作用产物(AGE)在活体外形成的最重要的特征之一，除了荧光增长之外，就是对于其他原生性蛋白质并无特异性，而对于 AGE 却具有特异性的抗原表位的形成。因而，这就有可能产生针对一种蛋白质的陈旧性糖化作用终产物的抗体，并用以检知其他各种蛋白质中 AGE 的形成。从而，这种方法现已被用作 AGE 研究方面的一种重要的分析工具。

由于这种陈旧性糖化作用产物(AGE)的形成在临床方面的重要意义，已经出现了很多方法，可用于诊断、预防、或逆转体内 AGE 的形成。利用在目标蛋白质与葡萄糖之间的原始反应所产生的早期糖化作用产物进行反应，就可抑制 AGE 的形成。据认为，当抑制剂与早期糖化作用产物之间发生的反应表现出阻断以后的经糖化的蛋白质与其他的蛋白物质发生反应，而形成交联的晚期产物的过程时，就发生了抑制作用。

在长寿的蛋白质上形成的陈旧性糖化作用产物(AGE)也伴随着与这类蛋白质相交联的过程。据证实，AGE 衍生的蛋白质的交联可被如 N-苯甲酰甲基噻唑鎓溴化物(PTB)的各种化合物裂解。其作用是与 AGE 衍生的蛋白质交联产物发生反应，并裂解其共价键(Vasan 等，自然 1996; 382: 275-278; 美国专利号 5,853,703, 专利日期: 29/12, 1998)。据估计，减少组织中 AGE 含量的发生机制相当快速，

而氨基胍则不同，由于其作用机制的性质，它作用得十分缓慢。

作为 AGE 的破坏剂和抑制剂的化合物，在治疗用途方面具有十分重要的意义，兹分述如下：

5 AGE 的破坏剂

可破坏已经蓄积的陈旧性糖化作用产物(AGE)的化合物，都可用作治疗由于 AGE 的蓄积所引起的各种糖尿病性并发症和老龄相关性疾病的药物。

能够通过破坏 AGE 而抑制其蓄积的各种化合物，都能够用作阻抑因 AGE 的蓄积而引起的糖尿病，以及老龄相关性并发症恶化过程的治疗用药物。

10

AGE 的抑制剂

能够通过抑制 AGE 的形成而抑制 AGE 的蓄积的各种化合物，都能够用作由于 AGE 的蓄积所引起的糖尿病以及老龄相关性并发症之类疾病的治疗用药物。

在活体内，AGE 的不受抑制的形成，如在糖尿病相关性疾病可导致严重的生理性损害。例如，在糖尿病性神经病和视网膜病方面，其毛细血管壁屏障和内血
15 液视网膜屏障的功能完整性，分别都可产生缺陷，从其内皮系统异常地贴附于基底膜的状况就可予以证明。这种缺陷是由于糖化过程使结构蛋白质发生交联现象的一种直接后果。糖尿病性神经血管疾病以及免疫系统疾病的病因学，就是 AGE 的形成。如今，据信，抑制 AGE 的形成过程，或者破坏已经存在的 AGE，对于多
20 种疾病都是有益的，其中包括，肾脏病、神经病、动脉粥样硬化、以及皮肤科疾病等问题。

一系列研究证实，可破坏 AGE 的各种物质都具有良好的作用，例如，据涉及老龄相关性心血管并发症的一些研究所表明的，心血管并发症是可在实验性糖尿病条件中加速的一种病状(Wolffenbuttel 等，1998)。

25 在控制组织中特别是其中 AGE 的蓄积量已经达到发生亚临床型或临床型病理过程的组织中的 AGE 含量的另一种药理学方法方面，施用可逆转或破坏 AGE 的各种物质，已经证明是成功的。据美国专利号 5,656,261 和 5,853,703 介绍，可逆转(或裂解或破坏)AGE 在活体外和活体内形成的各种药物和方法，都已经公开发表。

30 如今已经实现了以阻断 AGE 在活体内蓄积为基础的若干治疗方法。如美国专利号 4,758,583 示范的一种方法，是采用诸如氨基胍及其相关化合物之类药物，

从 AGE 的前体抑制 AGE 的形成。

如上述一些参考资料所示,可封阻 AGE 的形成或破坏 AGE 的各种化合物,都理所当然地可与 AGE 相关性疾病的治疗相联系,例如,糖尿病性肾脏病、神经病、视网膜病、和动脉粥样硬化、皮肤科疾病、口腔的非酶性褐变、内皮系统和其他各部器官的机能障碍、以及生长过程受损等问题。

在一些文献中都已经介绍了 AGE 的发作与各类疾病之间的相互关系,现论述如下。

关于陈旧性糖化作用终末产物(AGE)与肾脏病之间的相关性,在一些研究文献中都已进行了明确的表述。据 Beisswenger(1995)证实,在糖尿病患者个体内的 AGE 浓度是与肾脏疾病的早期表现相关连的。Makita 等(1991)则发现,AGE 肽类的增长是与肾脏机能障碍的严重程度并行的。以上引述的资料清晰地表明了,AGE 是糖尿病性肾脏病的主要原因。Yamauchi(1997)指出,采用氨基胍来预防 AGE 的形成,就可抑制糖尿病性肾脏病的发展。还已查明,对糖尿病大鼠施用氨基胍,可改善其肾小球基底膜的厚度(Ellis 1991)。另外还发现,氨基胍对于实验性糖尿病大鼠可减弱其白蛋白尿的发生(Soulis-Liparota, 1991)。

另外还发现,AGE 可诱发视网膜 muller 细胞中的血管内皮生长因子的表达(Hirata, 1997; Murata, 1997),因而有可能在糖尿病性视网膜病时促使眼内新血管的生成。据查明,在大鼠模型中施用氨基胍进行治疗,就可延缓糖尿病性视网膜病的进展(Hammes, 1991; Hammes, 1994; Roufail, 1998)。

还查明了,采用氨基胍治疗,可在糖尿病大鼠中改善神经传导速率(Kihara, 1991; Miyauchi, 1996 和 Yagihashi, 1992)。

Bucala(1996)曾多方面广泛论证了动脉粥样硬化的发展过程,并指出,AGE 的蓄积能够激发出一系列细胞事件,例如,细胞氧化应激反应、粘连分子的表达、单核细胞的内皮系统移行,等,这些事件都有可能导致动脉粥样硬化。据 KIRSTEIN(1990)证实,(i)在活体外或活体内形成的 AGE 蛋白质类,对于人体血液单核细胞都具有化学趋性,(ii)内皮下的 AGE 能够诱导单核细胞对完整的内皮系统穿行游移,和(iii)单核细胞与含有 AGE 的基质相互作用,可导致诱发血小板产生的生长因子。

因而,可以作出结论如下,即,当 AGE 通过其受体 RAGE 与内皮细胞相互作用时,就可活化细胞核因子 Kappa B,并诱导出可表达粘连分子的各种基因。AGE-内皮系统相互作用也可提高氧化应激反应、启动单核细胞的游移、封阻内皮系统

的氧化氮、并刺激血管生成。所有这类变化的后果，就是引起诸如动脉粥样硬化之类的状态。

其他需要较低的组织中 AGE 负荷的机能障碍问题，包括，高血压、心脏瓣膜再狭窄、腹膜透析过程的异常组织障碍、勃起机能障碍、以及阿尔茨海默氏病。

- 5 同样，在另一方面，结构蛋白质类，如胶原蛋白的非酶性交联过程，可导致动脉管的硬度增加，并减低其柔韧性和扩张能力。在实际上，采用 AGE 破坏剂 ALT-711 进行治疗时，其表现为，可使糖尿病诱发的动脉管硬度增加的现象逆转，并可改善动脉管的柔韧性(Wolffenbutel, 1998)。据 Aronson 等(1996)曾论述，AGE 在激发炎症细胞增补以及平滑肌的增殖等方面的作用，并提示，这种现象很可能就是糖尿病患者中心脏瓣膜再狭窄以及在腹膜透析过程的异常组织障碍的比率增高的一个原因。

- Seftel(1997)曾发现，与非糖尿病个体进行比较，在糖尿病患者的阴茎组织中；其戊糖苷(pentosidine)的含量显著增高。据他们推测，这是一种 AGE 介导的机制，即，AGE 在阴茎组织中，可通过正向调节可诱导性氧化氮，以及反向调节内皮系统的氧化氮，而调整勃起机能障碍问题。

- Vitek 等(1994)曾报道，各种乙型淀粉样肽类(β AP)都可在通常的生理条件下缓慢聚集，而 AGE 修饰的(β AP)的聚集过程就快得多。其空斑数量的增多伴随着神经元的退行性变化，以及在 AD 方面有可感知的减少。聚集的(但不是单体的) β AP 具有较强的神经毒性作用。因而，干涉可加强 β AP 聚集的 AGE 的形成，或者抑制 AGE 的形成或用 AGE 的破坏剂治疗，对于减少在阿尔茨海默氏病时伴发的病理生理性变化，可提供多种治疗机会。

由此可见，AGE 的抑制剂/破坏剂都有利于减少 β AP 的聚集，从而预防/治疗阿尔茨海默氏病。

- Li 等(1996)已经在大鼠中，对心血管系和肾脏的衰退的生理性老化过程，与自发性随年龄而变化的生物化学过程(就是陈旧性糖化作用)这两种关键性表现之间的相互关系，提供了证据。可以认为，这种陈旧性糖化作用，对于进行性的组织损伤和器官衰退起着作用。他们在对氨基胍(一种 AGE 的抑制剂)的研究方面查明了，这种药物可抑制 AGE 的形成，从而具有明显预防组织损伤的作用。在大鼠中由于施用氨基胍而减低了 AGE 的组织负荷量，从而表现出其心血管系统和肾脏方面的功能，都保持在相当满意的水平。其证据就是，在施用氨基胍进行治疗的大老龄大鼠，与年龄和体重相当的对照组大鼠相比较，其总体外观更加健康。由

此可见, 各种 AGE 的抑制剂, 都有可能用于预防老龄相关性的各种疾病。

口腔内发生的非酶性褐变现象, 可引起齿牙变色问题。据报道, 氯己定之类的抗牙斑形成的药物, 可加重非酶性褐变反应过程, 还会进一步对齿牙着色 (Nordbo, 齿科研究杂志, 58, 页号 1429(1979))。据 Nordbo 提出, 氯己定对齿牙着色有
5 两个途径: 其一, 含有较多氨基团的 pelicle 形成; 其二, 催化 Maillard 反应, 产生着色物质。

如美国专利号 5, 137, 916 和 5, 272, 176 论述的在活体外的实验中, 都已证实了, 非酶性褐变现象的各种抑制剂都能够防止在表面, 例如, 在齿牙表面发生的蛋白质变色现象。

10 对于 AGE 具有抑制或逆转能力的各种化合物, 都已有人提出了权利要求, 将其用于抑制或逆转由于非酶性褐变过程所引起的齿牙变色问题(如, 美国专利号 5, 272, 176 和 5, 853, 703)。

所有这些证据, 对于糖尿病相伴的各种病理生理状况, 都指出了一个共同的基本机理, 这就是陈旧性糖化作用终末产物的形成。随着组织中的 AGE 负荷总量的
15 的增长, 其病理征候的程度也会相应加剧。在另一方面, 如果可用氨基胍之类的化合物来控制 AGE 的含量, 病势的进程也会有所延缓。在本发明中, 已经论述了对陈旧性糖化作用终末产物的抑制措施问题。

在糖尿病中, 肾脏疾病是致死和丧失能力的一个首要原因。在由于糖尿病而发生肾脏衰竭的患者中, 慢性透析处理和肾脏移植, 已经是普通常规措施。腹膜
20 透析(PD)处理与血液透析处理的原理是相同的, 但是, 血液是在机体内而不是通过机械来清洁的。与血液透析方法相比较, 腹膜透析液配方的主要差别在于, 是采用大量高浓度葡萄糖作为渗透剂(1.5、2.5 或 4.25 克/分升)。在人体内部, 高葡萄糖形成是与对器官功能具有损害作用的陈旧性糖化作用终末产物(AGE)的进行性形成相伴随的。AGE 可引起异常纤维组织的发育, 并减损腹膜过滤体液的能力,
25 从而导致腹膜透析能力的衰竭。

凡是能够改变在组织中 AGE 含量的各种化合物, 都可用于防止上述过程, 以及由于 AGE 的形成而发生的各种医学并发症。在透析液中使用一种 AGE 的破坏剂或抑制剂, 就可抑制异常纤维组织的形成, 从而有助于腹膜透析处理的操作程序。因此, 本发明的化合物, 能够用于制备供对糖尿病患者施行腹膜透析处理用的透
30 析液。

减少 AGE 在组织内的负荷量, 预期就可能逆转上述这类病况, 而如果能够预

防其蓄积量达到临界水平，就有可能预防这类病况的发生。这类病况现列述如下；

- a. 血管系统和神经血管系统的并发症，
- b. 肾脏疾病，
- c. 神经系统疾病，
- 5 d. 动脉粥样硬化，
- e. 视网膜疾病，
- f. 皮肤科疾病，
- g. 口腔非酶性褐变，
- h. 内皮系统或其他器官的机能障碍，
- 10 i. 生长过程受阻，
- j. 炎症性疾病，
- k. 免疫系统疾病，
- l. 氧化应激反应，
- m. 老龄性和糖尿病性并发症，
- 15 n. 阿尔茨海默氏病，
- o. 心脏瓣膜再狭窄，（腹膜透析过程的异常组织障碍），
- p. 腹膜透析过程的异常组织障碍，和
- q. 勃起机能障碍。

对于 AGE 具有破坏作用/抑制作用的各种化合物，也可发挥其化妆品用途的
20 功效。

皮肤的健康、富有弹性以及年轻的外观，所依赖的条件，就是一些关键类型的生物分子。这种关键性的皮肤分子是胶原蛋白和弹性蛋白。胶原蛋白是可形成承载其他皮肤结构物的结构网络的一种蛋白质。它赋予皮肤以强度和耐久性。与其他蛋白质一样，胶原蛋白也是由氨基酸所组成。不过，其中富含少数特殊的氨基酸：如，脯氨酸、羟基脯氨酸、赖氨酸和甘氨酸。弹性蛋白这种蛋白质比胶原蛋白具有更大的伸展性，有利于维持皮肤的伸展性和弹性。其中含有两种特殊的氨基酸：纤维氨酸和异纤维氨酸。在老化过程中，当弹性蛋白和胶原蛋白两者大大减少和遭受损伤时，皮肤在经受反复伸展或折叠后，就会丧失其原有形态，而形成皱纹和颜面松弛现象。

30 关于老化现象的现代最新理论的中心论点在于，老龄相关性衰退现象主要是由于细胞组成成分的结构和功能发生多方面的变化。目前公认的假说是老化过程

5 的自由基理论, 和糖化作用或梅拉德反应理论。第一种理论认为, 老龄相关性作用是由于自由基反应破坏了细胞的组成成分。所谓“自由基”是指一种不稳定性的分子, 其外层轨道上有一个未配对的或奇数的电子, 这种电子可不加选择地与其他分子发生反应, 而引起脂类、DNA、或蛋白质等的破坏。后一种假说认为, 老化现象的主要原因是, 由于非酶性糖化作用和梅拉德反应形成的陈旧性糖化作用终末产物(AGEs), 引起了大分子的改变, 而造成细胞损伤。非酶性糖化作用就是糖类与蛋白质类发生化学结合, 最后导致蛋白质发生不可逆性的交联现象。尽管这两种假说是各自分头提出的, 但是却提示了, 自由基、糖化作用以及梅拉德反应, 实际上都可能是, 一种单一的更为复杂的生化学途径的部份相互关联的组成部分。因而, 老龄相关性衰退现象, 应当是该三种假说共同导致的损伤作用的综合, 及其相互关联的作用所造成的。

15 皮肤是一种高度分化而结构复杂的器官, 在受到紫外线辐照时, 特别容易遭受自由基的损伤作用, 而增加皮肤内各种 AGE 的蓄积, 并增加产生单线态氧和超氧化物自由基, 这类物质都可损伤重要的皮肤分子, 如, 胶原蛋白和弹性蛋白。在这种情况下, 的采用一种抗氧化过程的条件, 通过清除自由基, 就可在一定程度上促使皮肤保持其正常的伸展性和完整性, 而抗拒损伤作用。

为此, 本发明设想了一种化妆品用途, 即, 利用一种具有能够破坏 AGE 和抑制自由基的作用的活性分子, 在组织内逆转 AGE 的交联作用, 并创造一种抗氧化过程的环境, 从而大大延缓老化过程的各方面的表现。

20 皮肤是机体上最大的一个器官, 大约占体重的 15%。在其化学组成方面, 水分约为 70%, 蛋白质为 25%, 脂质为 2%。其余还有, 微量无机物、核酸类、各种糖原氨基聚糖类、蛋白聚糖类、以及各种各样的其他化学成分。

25 皮肤主要分为 3 层: 表皮层、真皮层和皮下组织层。表皮层是机体与外部环境的第一道屏障。这一层包含有 3 类细胞: 角质细胞、黑素细胞和滋养层多形性上皮细胞。真皮层是皮肤的中层, 也是其中最厚的一层, 是由关键性重要的皮肤蛋白质, 胶原蛋白(I-和 III-型)纤维和弹性蛋白纤维组成的一种致密而强韧的网络结构。真皮层内还包含有, 成纤维细胞、毛细血管、淋巴结、皮脂腺、汗腺、和毛囊等组织。皮下组织是皮肤的最内层, 主要由脂肪细胞组成, 起着一种抗震动和隔热层的作用, 可保护在其下部的各部组织抵御寒冷和机械冲击等作用。

30 老化作用是一种生物学现象, 其表征就是皮肤发生皱纹和松垂现象。当人体上了年纪之后, 其皮肤细胞的分裂就逐渐变得缓慢, 其内层即真皮层也开始变薄。

在真皮层下方的脂肪细胞逐渐萎缩，其弹性蛋白纤维和胶原蛋白纤维形成的作为起表面各层的支撑层的网络，也变得松散稀疏。皮肤也就丧失了弹性；在按压时，不再容易弹回原状，而是松垂和形成凹陷。皮肤保湿的能力也逐渐减退；其中的汗液和皮脂分泌的腺体也都逐渐萎缩，使皮肤失去其保护性的水-脂乳化作用。其结果就是皮肤干燥并形成皮屑。此外，皮肤自身修复的能力随年龄而减退，发生了创伤较难愈合。由于小肌肉群持续性收缩，就可能发生皱眉纹(出现在眉毛间折线)和鸟爪纹(眼角的放射纹线)。在颜面部的习惯性表情，都可形成各种具有特性的线纹，而重力作用有会加剧这类现象，形成各种下颏(jowls)和眼睑下垂等现象。由于皮肤是老化现象最显眼的器官，因而，在生理学以及消除皱纹、弹性组织变性和衰老性干燥病等方面，已日益受到重视。皮肤层老化过程是一种复杂的现象，是由种种内部和外在的老化因素共同作用的结果(Boni R, Burg G: Schweiz Med Wochenschr(2000)9/九月; 130(36): 1272-8)。

其中主要有两个在生物学方面独立的，可作为皮肤方面主要变化的老化过程同时发生：

1. 外因性老化过程或光照老化过程/外部因素，和
2. 体内性或内因性老化过程/内部因素。

外因性老化过程或光照性老化过程，是当皮肤暴露在诸如紫外线辐照、各种化学污染物、变应原类、机械损伤等因素的作用下时发生的。外因性老化过程主要是由于日光的紫外线辐照作用所造成。

内因性老化过程是由于组织中的慢性不可逆性退行性过程影响到皮肤所造成的。引起内因性老化过程的因素有，遗传性、神经性(应激反应)、免疫性、激素性等疾病，以及其他因素。内因性老化过程在整个机体表面都可表现出来，其中包括皮肤害怕紫外线辐照作用。以上曾论述的糖化作用现象在内因性老化过程起着重大的作用。真皮层内的蛋白质，弹性蛋白和胶原蛋白于机体内的糖类特别是葡萄糖发生反应，可使胶原蛋白纤维相互结合在一起，以及合成自由基。这样就可以改变皮肤的结构，使之丧失柔韧性，而变得十分僵硬。这种内因性和外因性老化过程相结合的作用，就可在颜面部皮肤上表现出最明显的变化。

基本上，就是自由基和 AGE 的形成这两种因素，在皮肤皱纹形成方面，起着主要的加速因素的作用。皮肤老化过程的梅拉德反应理论，可追溯至 1912 年，当时，梅拉德氏发现如葡萄糖和核糖之类的还原糖类，与蛋白质类发生反应时，就可产生褐色色素。这种梅拉德氏反应是一种复杂的系列性反应过程，通过还原性

糖类与蛋白质类中的氨基团相互作用，而使蛋白质发生交联作用，从而形成稳定性的 Amadori 产物，随后又进一步发生交联反应而产生陈旧性糖化作用终末产物 (AGE)。其中具有重大生物学意义的另一个特性是，观察到了 Amadori 产物甚至可在游离的葡萄糖不存在的条件下，还会继续发生交联反应和聚合反应。蛋白质的这种交联反应的重要性在于，可在真皮层形成深层的皱纹。AGE 的交联反应的形成同样也是老化过程的一种自然组成部分，而所有上述蛋白质老化的这一系列过程，是一种严重的伤害过程。在老化过程中，还原糖类与诸如弹性蛋白和胶原蛋白之类的皮肤支撑性蛋白质类的化学结合作用，就可使之逐渐变得僵硬，而延缓其更新过程。这种糖与胶原蛋白和弹性蛋白之间的非特异性和非酶性结合过程，可导致 AGE 的形成，并且在其形成后，即使在没有游离的葡萄糖的条件下，仍然会继续发生交联反应和聚合反应。在对老龄大鼠采用扫描力显微镜研究 AGE 对老化的胶原蛋白所起的作用时发现，在 AGE 类的浓度不断增加的情况下，其胶原蛋白纤维可出现明显的结构变化 (Odetti P, Aragno I, 等, 老年学(1998); 44(4): 187-91)。这一老化过程的结果，是胶原蛋白丧失了其弹性作用，于是皮肤就形成了皱纹。

单纯是葡萄糖与蛋白质的氨基形成共价结合，还不足以在胶原蛋白中造成结构变化。还有在葡萄糖氧化过程产生的氧自由基、以及糖化的蛋白质的氧化作用，都会直接参与 AGE 类的形成，以及胶原蛋白的交联反应过程。据在活体外进行的研究表明，氧的存在对于陈旧性糖化作用以及蛋白质的交联反应都是必不可少的。已经证实，抗氧化条件以及各种自由基清除因子，都具有可抑制或延缓 AGE 类的形成，以及胶原蛋白发生交联反应的作用。另外还已知，自由基清除剂在防护表皮免于环境因素以及内源性因素两个方面产生的自由基的伤害作用是关键性的 (Pugliese PT, 皮肤科护理学(1998)12月: 10(6): 401-16; 提问 417-18)。

皮肤具有高度分化而相当复杂的组织结构，由于其与氧和其他各种环境刺激因素直接接触，因而特别容易遭受自由基的伤害作用 (Calabrese V, Sxcapagnini G, 等, 药物实验和临床研究(1999)25; (6): 281-7)。据研究证实，紫外线的辐照作用，可在胶原蛋白、弹性蛋白及其他皮肤蛋白质类中，增加 AGE 类的形成量。这样就在皮肤上的 AGE 类蓄积量的增长、以及单线态氧和超氧化物自由基的产生量的增多之间，形成一种恶性循环，从而不断伤害着皮肤的蛋白质。

近几年来，在查明光照性老化过程的基本原理方面，已经取得了重大的进展。在近期更鉴定了，作为活化剂蛋白质 (AP)-1 和细胞核因子 (NF)-kB 的活化作用的

结果的基质金属蛋白酶类的诱导作用,以及线粒体 DNA 的各种突变过程(Berneburg M, 等, 光照皮肤病学光照免疫学和光照医学(2000)12 月: 16(6): 238-44)。在糖化过程的早期阶段,葡萄糖之类的还原糖类与蛋白质类中的氨基团进行缩合反应,可形成 UVA 光照产生的单线态氧自由基。据报道,AGE 是可通过产生各种活性氧系列如, O_2^- 、 H_2O_2 和 $-OH$ 等,而激发皮肤光照性老化过程的一种重要因子(Masaki H, 等, 生物化学和生物物理学研究通讯(1997)6 月 18: 235)。根据在活体外对成纤维细胞进行的研究,提出了一种可能的作用机制,即,各种 AGE 在 UVA 辐照作用下可产生包括 O_2^- 、 H_2O_2 和 $-OH$ 等的活性氧系列。其中的 OH 具有促使细胞损伤的有害作用(Hitoshi Masaki 等, 生物化学和生物物理学文集 1428(1999)45-56)。这些自由基团通过刺激皮肤细胞合成各种金属蛋白酶类,而破坏了皮肤的自然平衡状态。这种金属蛋白酶类可使胶原蛋白退化,以至不能合成可监控皮肤蛋白质降解过程的抗金属蛋白酶类,这本来是一种正常的生物反应过程。在金属蛋白酶类的产生超过抗金属蛋白酶类的产生的这种不平衡状态,可诱导单线态氧自由基的形成,从而导致皮肤中的胶原蛋白和弹性蛋白的分解。继之,由于受到损伤的胶原蛋白基质对于创伤修复能力具有缺陷性,以及弹性变性物质的蓄积,就造成了皮肤松垂下陷和皱纹等现象。

当各种陈旧性糖化作用终末产物暴露在紫外线辐照下时,超氧化物阴离子的产生就会增多。这一过程是通过细胞电子输送链来实现的,这时,UV A-AGE 类的能量可增强基态氧中电子的通过量,从而在三磷酸腺苷(ATP)的合成过程增加超氧化物阴离子的形成。超氧化物歧化酶可使超氧化物阴离子转化为过氧化氢和氧。最后,就可由铁和铜的催化作用,将过氧化氢转化为有毒性的羟基自由基,而引起皮肤胶原蛋白和弹性蛋白降解,从而形成具有创伤愈合过程不完全和出现晒斑痕等特征的光照性老化现象。

在化妆品市场的货架上,各种处置外因性老化过程的产品是多不胜数,然而,以抑制皮肤支撑蛋白质中的 AGE 蓄积的内因性老化过程为目标的产品,却是一片真空状态。

抑制陈旧性糖化作用终末产物(AGE, 在皮肤支撑蛋白质如胶原蛋白中)形成的能力,与 AGE 破坏剂的作用和自由基清除剂的作用结合在一起,对于处理皮肤老化过程和皱纹等方面,具有显著的协同作用。

因而,采用能够改变 AGE 生成的各种化学成分,就有可能预防皮肤出现老化过程的各种信号,以及皱纹形成等问题,并将其纳入化妆品用途方面。

据经验表明，尽管进行了精心的皮肤护理保养，仍然会出现皮肤老化过程以及形成皱纹等问题。因此，就有必要研制一种药物，用以预防或治疗由于 AGE 的蓄积而引起的皮肤老化过程等问题。本发明的这类化合物是一类非肽物质，能够纠正正在胶原蛋白和弹性蛋白中形成的 AGE 的交联反应。本发明的这类化合物能够
5 与其他各种药物一起，配制成化妆品制剂。

在预防或延缓皮肤皱纹发生方面，重要的条件是，要采用一种抗氧化剂或自由基清除剂，来抑制 AGE 的形成，转化已经形成的 AGE，以及减低氧化应激反应。从基本上来说，凡是能够抑制 AGE，破坏 AGE，或者延缓 AGE 的形成，以及预防胶原蛋白降解变化的一种化学成分，就可认为是这类化妆品的一种理想的候选用品。
10 本发明的这类化学品都具备诸如，AGE 抑制剂、强效的 AGE 破坏剂，以及自由基的清除因子等的特性。因而，都能够提供最适用的化妆品用途。

自由基是在其原子结构中，具有一个或多个未配对的电子的一类原子或分子，并且都具有高度的反应能力。自由基-反应性氧系列(ROS)都可在哺乳动物体内，作为一系列正常的代谢过程的产物而连续产生。内源性 ROS 包括，运动、污
15 染(香烟烟和汽车废气)、酒精、日光、和各种药物(如，麻醉剂)等来源。尽管自由基在正常的生理机能方面也具有重要的功用，但是 ROS 的过量产生，就可导致氧化应激反应，这一术语通常是用于指在生物学方面重要的物质如，蛋白质、脂类以及核酸类等，在发生氧化作用损害的情况下的一种表现。蛋白质类容易遭受 ROS 的氧化作用是早已众所周知的。其中特别容易受害的是芳香族氨基酸类，如
20 胱氨酸，以及二硫键。所有各种生物物质都含有各种各样的多不饱和脂肪酸，主要都分布于细胞膜脂质中。这些成分都特别容易受到 ROS 的伤害。

已知的作为抗氧化剂(也可称为“自由基清除剂”)的各种化合物类，是对抗氧化应激反应的主要的防卫物质。这类化合物的功能在于，保护细胞膜及细胞溶质成分免于受到 ROS 的损害。初级抗氧化剂类是预防新的自由基形成，包括过氧
25 化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH Px)之类的酶系统。次级抗氧化剂类是捕捉自由基物质，从而预防发生各种链式反应，其中包括各种营养成分，如，维生素 E、维生素 C、牛磺酸和 β -胡萝卜素等。抗氧化剂的最后一条防卫战线是由修复系统组成，例如，蛋氨酸亚砷还原酶，可使氧化的蛋白质类内部的蛋氨酸残再生而恢复原有功能。

30 据认为，对于细胞成分，主要是蛋白质类、脂质类、以及 DNA 等成分的内源性氧化损害作用，都是多种慢性疾病的致病因素。关于受损的抗氧化状况、氧化

损害的指标、以及各种疾病如，糖尿病、哮喘、慢性肾衰竭、肝炎、结肠炎、特应性皮炎、关节炎、以及各种退行性疾病等的临床状况等方面之间的关联性，如今都已有充分的记载。已有有关下降的抗氧化状况，包括酶类和非酶性清除剂，导致加强氧化性损害作用，和加剧病情程度的相当详尽的证据。

5 需要有除了具备抗氧化剂的作用之外，还能够破坏/抑制蛋白质的交联反应能力的一些化学物质，以备除了可用于在发病过程中氧化应激反应起着主导作用的一些疾病之外，还能够有效地用于如下所述的各种化妆品用途：

- a) 逆转和预防皱纹，
- b) 逆转和预防细微线纹，
- 10 c) 促进表皮生长，
- d) 皮肤光照防护，
- e) 逆转和预防皮肤变色，
- f) 逆转和预防老龄斑，
- g) 调理和预防干燥斑，
- 15 h) 逆转和预防伸展性疤痕，
- i) 逆转和预防污斑，
- j) 皮肤保养和调理，
- k) 逆转和预防衰老性干燥病，
- l) 调理和预防日光灼伤斑，
- 20 m) 预防和逆转胶原蛋白丧失，
- n) 改善皮肤组织结构，
- o) 改善皮肤色调，
- p) 增加皮肤厚度，
- q) 缩减毛孔大小，
- 25 r) 恢复皮肤光泽，
- s) 大大减少疲劳征兆，
- t) 减少痤疮，
- u) 治疗毛细管扩张，以及
- v) 改善毛发指甲的美观。

30

具有自由基清除(抗氧化)特性的各种化学品的药物用途

除了根据其具有 AGE 破坏作用/AGE 抑制作用和自由基清除作用等作用，而可供作化妆品用途的一些化合物，这类化合物的后一种作用，还可被利用于对下述一些疾病条件，进行有效的调理，作为控制其氧化应激反应的有效治疗措施：

5 神经系统退行性疾病，例如，阿尔茨海默氏病(A. D.)、帕金森氏病(P. D.)、亨廷顿氏病(H. D.)、运动神经元病(M. N. D.)、Prion 病。

当人上了年纪之后，其抗氧化物的水平就会下降，而这种低水平与伴随老龄化的多种疾病直接相关，例如，阿尔茨海默氏病和帕金森氏病。其占主导地位的假说认为，是相关性氧类物质(ROS)诱发的氧化应激反应，损害了神经元中的重要成分，最终导致神经元死亡所致。氧化应激反应可参与各种互不相关的过程，而
10 导致神经元的死亡。其中包括细胞膜的刚度增高、DNA 链断裂、葡萄糖摄取能力受损等。对于在各种不同的神经退行性疾病方面，氧化应激反应的若干潜在的来源，现已进行了完善的论证[Munch G 等，1998]。

在阿尔茨海默氏病(A. D.)方面，乙型淀粉样介导过程的线粒体机能障碍；过渡金属积聚和各种遗传性因素，都可造成其氧化还原过程的不平衡状态[Smith
15 MA，等，2000]。

在运动神经元病(M. N. D.)的家族性形成作用方面，已经查明在超氧化物歧化酶中，具有点状突变现象。

神经元的能量代谢方面发生紊乱现象，则是亨廷顿氏病(H. D.)的一种发病机制[Browne SE，等，1999]。

20

糖尿病和糖尿病性的血管系统并发症(DVCs)

在糖尿病方面的氧化应激反应的原因，目前尚未完全查明。但是，据认为，大致与线粒体机能障碍，高糖血症对酶系统的直接抑制作用，葡萄糖的自氧化作用，以及烟酰胺-腺嘌呤二核苷酸磷酸酯(NADPH)-氧化酶的活化作用等因素有关。
25 在糖尿病方面的氧化应激反应，还会由于内源性抗氧化物质的减少，以至削弱了防卫能力，而加强其作用。氧化应激反应本身的表现，为，脂质过氧化作用产物的浓度增高，血红细胞脆性增加，以及抗氧化的酶系统(CAT、GSH Px、SOD)减少。据最新的一些研究还发现，在血液葡萄糖浓度与氧化物诱导的淋巴细胞 DNA 的损伤之间，存在着正相关性[E. J. Harper, WALTHAM® /OSU 学术研讨会第 24 届年会]。

30 ROS 是在葡萄糖氧化过程和陈旧性糖化作用终末产物(AGE)形成时产生的。

据累积的证据表明，ROS 的产生，对于各种 DVC 的发展起着重要的作用。有

很多生物化学途径与高糖血症相关连，例如，陈旧性糖化作用、葡萄糖自氧化作用、以及多羟基醇等途径，都能增加自由基的产生。在糖尿病患者中的高糖血症可导致葡萄糖过度的自氧化过程，因此至分子态氧减少，并产生各种氧化过程的中间产物，例如，超氧化物离子(O_2^-)、羟基自由基($\cdot OH$)、以及过氧化氢(H_2O_2)。

- 5 自由基可促进陈旧性糖化作用终末产物(AGE)的形成，因为，据证实，在糖化过程以及葡萄糖的氧化过程中，发生的碎片化和构象变化，与自由基有关。各种陈旧性糖化作用终产物反过来又会提供更多的自由基；这一过程，就称之为氧化性糖基化作用或糖氧化作用。所产生的这些自由基可通过惰化或抑制氧化氮(NO)，而损害血管的舒张作用，并且对于内皮系统的功能也可产生不利的作用。还有证据
- 10 提示，梅拉德反应可在老龄化过程和糖尿病方面对氧化损害作用起着一种放大的作用[D. Guigliano 等，1996]。

肠道疾病

- 氧化应激反应，是在炎症过程和局部性缺血过程，造成组织损伤的一个重要
- 15 原因。肠道的局部性缺血过程、放射性肠炎、炎症性肠道病、以及对胃和结肠的癌症的促进作用等胃肠道问题，都是有氧化应激反应作为发病因素而参与其间。

肝脏疾病

- 酒精性肝脏病——乙醇可通过增加 ROS，或减少内源性抗氧化物类，从而诱
- 20 导加强对脂类的过氧化过程，乙醇还能诱导微粒体内的细胞色素酶 P450 以及细胞溶质内的各种黄嘌呤氧化酶类发生变化。已经有一系列的研究，充分查明了这些酶类在氧化作用性应激反应的发生方面所起的作用[Ishii H, 等，1997]。

- 丙型慢性肝炎——强化的氧化应激反应可在慢性丙型肝炎患者的肝脏内启动纤维发生的连锁作用。其证据在于，维持氧化应激反应过程，就可在慢性丙型肝炎
- 25 炎中导致急性纤维化发生过程。在重度慢性丙型肝炎所特有的这种纤维化发生连锁过程(即，氧化作用性应激反应、c-myc 诱导作用、星形细胞活化作用、以及胶原蛋白基因表达作用)是由 ROS 所激发的。

癌症

- 30 对于 DNA 的氧化性损害，是 DNA 与 ROS 特别是与羟基自由基(OH)相互作用的结果。羟基自由基可在 DNA 中引起多种改变。这种 OH 基自由基对脱氧核糖的分子

部分进行的氧化攻击,可使 DNA 释放出游离的碱基,引起链断裂以及各种糖结构的改变和单纯的无碱基(AP)部位。

ROS 还可与细胞中的蛋白质、脂质、以及 DNA 等相互作用,从而改变目标细胞的功能。氧化损伤过程涉及急性和慢性细胞损伤两个方面,包括可能参与癌症的形成。急性的氧化损伤过程,可造成选择性的细胞死亡,以及在细胞繁殖方面加强代偿性作用。这种刺激因素可能会导致新的启动前赘生物细胞和/或加强潜在的可启动前期赘生物的细胞的选择性纯系扩增过程。同样,亚致死性急性氧化损伤作用可造成不可修复性的 DNA 的损伤过程,并导致新的突变现象,以至形成潜伏性的新的启动(恶变的)细胞。由此可见,ROS 在癌症发生的启动阶段,可能具有多种作用,包括,介导致癌元的活化作用、引起 DNA 的损伤、以及干扰对 DNA 损伤的修复。

关于各种抗氧化物质在预防或治疗下列一些癌症方面的有利因素都已经进行了广泛的研究。

- 1) 肺癌
- 2) 结肠直肠癌
- 3) 宫颈癌
- 4) 乳房癌
- 5) 恶性黑素瘤

心脏疾病中的氧化应激反应

据认为,如果能够终生维持高水平的抗氧化物作用的营养物质,就可防御心脏病的发作。已经证实,在一次发作急性心脏病之后一个月内,维持高剂量的抗氧化作用物质,可显著减少病死人数,并可对活存病例减少其心脏损伤情况的扩大发展。

最新的看法认为,在由各种心血管危害因素引起的内皮系统机能障碍方面的病理生理过程中,就可出现氧化应激反应增高的现象。这类心血管危害因素包括,高胆固醇血症、高血压以及吸烟。这种情况也可在诸如动脉粥样硬化和心脏衰竭等临床病况的进展过程中,起着关键性作用。氧化应激反应还可激活各种氧化还原作用敏感性激酶连锁和诸如 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 和 AP-1 之类的转录因子,从而提高与炎症反应和细胞增殖相关的各种因子的表达。有 3 种酶系统可在血管壁上产生反应性氧系列物质:即, NADH/NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化还原酶、以及内皮系统氧化氮合

成酶(Zalba G 等, 2000; Rosenfield ME, 1998)。

动脉粥样硬化可认为是由多种刺激因素相互作用的结果。在动脉粥样硬化的发展过程中, 内皮系统机能障碍起着关键性作用。随着内皮系统机能障碍的快速发作, 同高半胱氨酸的浓度也逐渐增长。这是对动脉粥样硬化的发生有关的氧化
5 应激反应加强的另一个作用机制。其中, 低密度脂蛋白的氧化作用, 在动脉粥样硬化的某几个步骤中起着重要作用。氧化应激反应对于 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 也具有激活作用, 从而诱导可控制细胞激酶表达的各种基因的表达, 以及促使淋巴细胞黏附在血管壁上(Maxwell 等, 1997)。

据动物研究的证据提示, 自由基可促使血栓形成, 直接损害血管壁和其他各
10 部组织, 以及干扰血管舒缩调节作用, 其临床的后果就是心肌梗阻以及局部缺血性卒中。

在发生局部缺血后供氧完全耗尽的组织中, 如在心肌缺血时, 其中黄嘌呤氧化酶就会发生变化, 而形成可将氧还原成超氧化物的潜在能力的形态。当重新输送氧时, 就会爆发式地大量生成自由基。例如, 在局部缺血后的心肌内, ROS 可
15 加速形成。这就是自由基对局部缺血损伤部位造成的生物化学性伤害作用。

氧化应激反应还可能是产生细胞膜缺陷, 而形成细胞内钙负荷超量现象的机制之一, 在受损的心肌中可存在心脏收缩机能障碍。

黄斑变性和白内障

20 随着老龄化而在眼球晶体内增长的氧化应激反应, 是白内障形成的一个主要原因。黄斑部变性也已被认为是氧化作用性损害的一个后果。

人类免疫缺陷型病毒(HIV)病

在人类免疫缺陷型病毒病患者的各部组织中, 已经观察到存在着抗氧化物防卫系统的紊乱现象。氧化应激反应可能就是 HIV 病发病机制的某些方面的一种原因。例如, 病毒的复制、炎症反应、以及免疫细胞的繁殖能力下降、免疫功能丧失、细胞凋亡现象、慢性体重减退。对此, 各种抗氧化物质对 HIV 患者是一种有
25 前途的治疗用品。

30 慢性阻塞性肺部疾病(COPD)

谷胱甘肽在肺泡和肺部的代谢异常, 是在多数炎症性肺部疾病, 包括 COPD

在内的广泛公认的一个核心特征。这类变化是一种限制谷胱甘肽的合成速度的酶类丙种谷氨酰基胱氨酸合成酶(γ -GCS)的基因表达发生改变所致。氧化应激反应参与了慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的发病机制,可引起如下各种反应:对各种抗蛋白酶类产生灭活作用、对气囊上皮组织引起损伤作用、黏液过度分泌、大量嗜中性细胞涌入肺内、对转录因子的活化作用、以及各种前炎症介导因子的基因表达等[MacNee W等, 2001]。

肾脏病

ROS 不仅参与了各种类型肾脏疾病的发生过程,其中主要是实验诱发性小球性肾炎,并且还参与了各种类型的急性肾衰竭过程。

哮喘

尽管哮喘的发病机制还不完全明确,其典型的特征是在肺内炎性细胞的数量增多。这类细胞可产生 ROS,并参与了哮喘的病理生理过程,包括气道平滑肌收缩、气道的反应性增进、以及血管的渗透性提高。

抗氧化状态对免疫功能的作用

免疫系统对于氧化应激反应特别敏感,主要是因为各种免疫细胞的工作效能,在很大程度上依赖于细胞对细胞的信息交流联系。细胞膜的过氧化作用,可损害细胞膜的完整性,并阻断细胞内的信号发布。

白内障

随老龄化增进的对于眼球晶体的氧化性损伤,是白内障形成的一个重要原因。

因而,如果能够清除自由基,就能够设法控制如下各种疾病。

- 1) 神经变性性问题
 - (a) 阿尔茨海默氏病
 - (b) 帕金森氏病
 - (c) 亨廷顿氏病
 - (d) 运动神经元病
 - (e) Prion 病

-
- 2) 糖尿病和糖尿病性血管系统并发症
- 3) 肠道疾病
- 5 (a) 肠道局部性缺血
- (b) 放射性肠炎
- (c) 炎症性肠病
- (d) 胃和结肠直肠癌症
- 4) 肝脏疾病
- (a) 酒精性肝脏病
- (b) 慢性丙型肝炎
- 10 5) 癌症
- (a) 肺癌
- (b) 结肠直肠癌
- (c) 宫颈癌
- (d) 乳房癌
- 15 (e) 恶性黑素瘤
- 6) 心脏疾病
- (a) 动脉粥样硬化
- (b) 心肌梗阻
- (c) 局部缺血性卒中
- 20 (d) 内皮系统功能障碍
- 7) 眼科疾病
- (a) 白内障形成
- (b) 黄斑变性
- 8) 人类免疫缺陷型病毒(HIV)病
- 25 9) 呼吸系统疾病
- (a) 慢性梗阻性肺部疾病(COPD)
- (b) 哮喘
- 10) 肾脏疾病
- (a) 小球性肾炎
- 30 (b) 急性肾衰竭

本发明概述

本发明的第一个目的是，提供一类新的五元杂环化合物。这类化合物可用于处置糖尿病和老龄相关性的血管系统并发症，特别是可用于治疗糖尿病的并发症以及其他老龄相关性病况，如血管系统和神经血管系统并发症，包括肾脏病、神经损伤、动脉粥样硬化、视网膜病、炎症性疾病、免疫系统疾病、氧化作用性应激反应、以及皮肤科和化妆品适应征。本发明的方法还可扩大使用于消除由于口腔非酶性褐变而造成的齿牙变色问题。具体方法是，施用有效剂量以消除原先形成的陈旧性糖化作用的交联产物。

本发明的第二个目的是，提供五元杂环类化合物，这类化合物对陈旧性糖化作用终末产物(AGE)具有破坏作用和抑制作用。

本发明的第三个目的是，提供用于制备对陈旧性糖化作用终末产物(AGE)具有破坏作用和抑制作用的五元杂环类化合物的方法。

本发明的第四个目的是，提供含有本发明的一类新的五元杂环化合物，及其在药理学方面适用的各种盐类，并采用适用的载体、溶剂、配方、稀释剂、以及其他在制备这类组合物方面常用的各种介质进行配制而组成的药物组合物。

本发明的第五个目的是，提供对糖尿病患者进行治疗的方法，通过施用本发明的这类化合物。或者是单剂使用，或者是与其他抗糖尿病药物配伍组合使用，或者是使用其在药理学方面适用的各种盐类，按要求剂量采用在药理学方面适用的稀释剂、溶剂、赋形剂、载体或是使用与这类用途适宜的其他介质进行配制。

本发明的第六个目的是，提供新的一类在同一种分子中具有如下各种作用特性的化合物：a) 自由基清除剂活性，b) 陈旧性糖化作用终末产物(AGE)破坏剂活性，以及 c) AGE 的抑制剂活性。

本发明的第七个目的是，提供以这类化合物作为有效成分的一类化妆品组合物。

本发明的第八个目的是，提供制备化妆品组合物的生产流程。

本发明的第九个目的是，提供施用本发明的化妆品组合物的化妆应用方法。

本发明的第十个目的是，提供用于清除机体细胞内自由基的药物组合物。

本发明的第十一个目的是，提供用于清除哺乳动物机体细胞内自由基的方法。

本发明的第十二个目的是，提供对哺乳动物由于机体细胞内的自由基蓄积而引起的各种疾病进行治疗的方法。

本发明的第十三个目的是，提供可抑制哺乳动物体内的陈旧性糖化作用终末产物(AGE)的方法，以及可抑制哺乳动物体内的陈旧性糖化作用终末产物的组合物。

5 本发明的另一个目的是，提供用于对糖尿病患者施行腹膜透析处理的透析液。

本发明还提供了应用上述制剂施行美容处理的方法。本发明进一步提供了用于清除哺乳动物体细胞内自由基的药物组合物，其中是用根据上述定义的化合物或其在药理学方面适用的各种盐类，再混以在药理学方面适用的载体、稀释剂、赋形剂或溶剂配制而成。

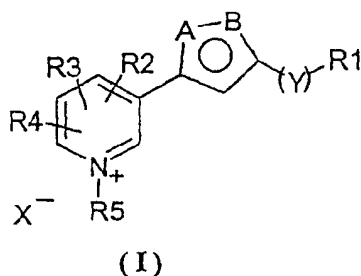
10 本发明还进一步提供可通过施用如上所述的药物组合物来清除哺乳动物机体细胞内自由基的方法，或可通过施用所述组合物来治疗由于自由基的蓄积而引起的各种疾病的方法。

本发明另外还提供通过使用本发明的这类化合物来抑制陈旧性糖化作用终末产物(AGE)的方法，和可抑制 AGE 的组合物。

15

本发明的详细说明

本发明提供新一类的陈旧性糖化作用终末产物(AGE)破坏剂，如通式 I 所示：



其中，

20 R_1 ：是烷基或芳基基团；

Y ：选自硫、氧、氮、或烷基；

A 和 B ：分别选自氮、硫、氧、或碳，以形成各种杂芳族环系统；

R_2 、 R_3 、和 R_4 ：分别选自 F、Cl、Br、I、 OR_7 、 NO_2 、烷基、芳基（包括杂芳基）、甲酰基、酰基、 $C(O)NR_6R_7$ 、 $C(O)OR_6$ 、 NR_6R_7 、 $N=C(R_6)(R_7)$ 、 SR_6 、 $SONH$ 、 SO_2

25 烷基、 SO_2 芳基； R_2 、 R_3 、和 R_4 可任选地相互结合在一起而形成环系统；

如果被季化， R_5 分别选自烷基或芳基；如果不进行季化，则 R_5 就不存在， X 也不存在；

R_6 : 分别选自 H、烷基和芳基; 如果其中 R_6 可能不同于同一化合物中的 R_2 、 R_3 、和 R_4 , 则还包括杂芳基;

R_7 : 分别选自 H、烷基和芳基包括杂芳基; 如果其中 R_7 可能不同于同一化合物中的 R_2 、 R_3 、和 R_4 , 则在其每一情况下都可任选地不同于取代基 R_6 ;

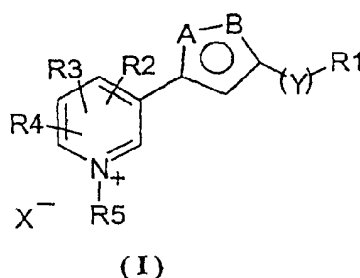
- 5 如果季化, 则 X 可选自卤化物离子、乙酸盐离子、高氯酸盐离子、磺酸盐离子、草酸盐离子、柠檬酸盐离子、对甲苯磺酸盐离子、顺丁二烯酸盐离子、甲磺酸盐离子、碳酸离子、亚硫酸离子、磷酸氢离子、磷酸离子、磷酸离子、 BF_4^- 和 PF_6^- ;

条件是, 在同一个碳或氮基上存在两个烷基时, 两者可任选地连接一起而形成环式结构。

- 10 本文采用的“烷基”, 是指以单碳-碳键相结合, 并含有 1-8 个碳原子结合一起的任选取代的烃基。这种烷基烃基团可以是直链式、支链式、或环式, 饱和的或不饱和的等形式。取代基选自 F、Cl、Br、I、N、S、O、和芳基。最好是同时存在不超过三个取代基。

- 本文采用的“芳基”, 是指一种任选取代的芳族基团, 至少一个环含有一个共轭的 π -电子系统, 含有最多两个共轭的或耦合的环系统。芳基包括碳环芳基、杂环芳基、和联芳基基团, 所有这类基团都可任选地被取代。取代基选自 F、Cl、Br、I、N、S、O 以及直链或支链的 C_1 - C_6 烃类。

- 在本发明的优选的实例中, 提供了新的一类陈旧性糖化作用终末产物 (AGE) 破坏剂、AGE 抑制剂和自由基清除剂, 其通式如 (I) 所示, 及其在药物学上或化妆品方面适用的各种盐类。



其中,

- R_1 : 选自直链或支链的 (C_1 - C_{12}) 烷基、(C_2 - C_{12}) 烯基、(C_3 - C_7) 环烷基、(C_5 - C_7) 环烯基、二环烷基、二环烯基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基, 其中有一个或数个杂原子存在时, 分别选自 O、N 或 S, 并可任选地取代, 其中的取代基选自含有卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、氧代、和肟基的第一组; 或直链或支链的 (C_1 - C_8) 烷基、(C_3 - C_7) 环烷基、烷基环烷基、全卤烷基、全卤环烷基、芳基、

芳烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、芳烷氧基烷基、全卤芳基、烷基杂环烷基、杂环
基烷基、全卤杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基、烷基芳基、全卤杂芳基、酰基、烷
氧烷基、硫代烷基和硫代芳基的第二组，其中所述第二组的各取代基可被 R_{10} 任选
取代，并可独立地由 $-(CO)O-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-NH-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(SO)-$ 、 $-(SO_2)-$ 、

5 $-(SO_2)NH-$ 、或 $-NH(CO)-$ 形成桥连；

Y ：选自无、 (C_1-C_{12}) 烷基- Z 、或 (C_2-C_{12}) 烷基，其中的 Z 选自硫、氧或氮；

A 和 B ：分别选自 NH 、 NR_6 、硫、氧、或碳，以形成各种杂芳环系统；

R_2 、 R_3 、和 R_4 ：分别选自氢、卤素、 NO_2 、 $N=C(R_8)(R_9)$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-OR_8$ 、全卤烷
基、 $-(CO)NR_8R_9$ 、 $-(CO)R_8$ 、 $-(CO)OR_8$ 、 $-O(CO)R_8$ 、 $-NH(CO)R_8$ 的第一组；或直链或支
10 链的 (C_1-C_{12}) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烯基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_5-C_7) 环烯基、二环烷基、二环
烯基、杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基的第二组，其中当所述第二组
中存在一个或多个上述基团时可任选地被 R_{10} 取代，当存在一个或多个杂原子时可
分别选自 O 、 N 或 S ；

R_5 ：是无，或是选自直链或支链的 (C_1-C_{12}) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烯基、 (C_3-C_7) 环烷基、
15 (C_5-C_7) 环烯基、二环烷基；其中的 $CH_2(CO)R_7$ 、 $CH_2(CO)NHR_8$ 、 $CH_2(CO)NR_8R_9$ 和
 $CH_2(CO)OR_7$ ，都可任选地被 R_{10} 取代；

R_6 和 R_7 ：分别选自直链或支链的 (C_1-C_8) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、烷基环烷基、
全卤烷基、全卤环烷基、芳基、芳烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、芳烷氧烷基、全
卤芳基、烷基杂环烷基、杂环烷基、全卤杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基、烷基芳
20 基、全卤杂芳基、酰基、苯甲酰基、烷氧烷基、硫代烷基、和硫代芳基，其中所述
基团各成员都可任选由 R_{10} 取代；

R_8 和 R_9 ：分别选自直链或支链的 (C_1-C_{12}) 烷基、烷氧芳基、烷氧烷基、烷氧环
烷基、烷氧芳基、全卤烷基、 (C_2-C_{12}) 烯基、 (C_3-C_7) 环烷基、全卤环烷基、卤代杂
环烷基、氰基杂环烷基、全卤杂环烷基、 (C_5-C_7) 环烯基、二环烷基、二环烯基、
25 杂环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、全卤芳基、全卤杂芳基，其中所述
基团的各取代基都可任选地由 R_{10} 取代；

R_{10} ：选自卤素、羟基、硝基、氰基、氨基、氧代、全卤烷基 (C_1-C_6) 或烷基；

X ：选自卤化物离子、乙酸离子、过氯酸离子、磺酸离子、草酸离子、柠檬酸
离子、对甲苯磺酸离子、顺丁烯二酸离子、甲磺酸离子、碳酸离子、亚硫酸离子、
30 磷酸氢离子、磷酸离子、磷酸离子、 BF_4^- 、和 PF_6^- ；

如果各基团/取代基存在于同一个或相邻的碳或氮原子上，它们可以一起形成

任选含有一个或多个双键，和任选含有一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子的五元或六元或七元环的结构。

已知如上述定义的通式(I)所示的各种化合物，还包括其各种类似物、其各种互变异构体、其各种立体异构体、其各种多形体、其在药物学上适用的各种溶剂合物，以及起在化妆品方面适用的溶剂合物等。

本发明的各种化合物在药物学上/化妆品方面适用的各种盐类的非限制性例子包括，(但不限于)羧酸分子部分盐类，例如，如 Li、Na 和 K 之类的碱金属盐类；如 Ca 和 Mg 之类的碱土金属盐类；例如赖氨酸、精氨酸、胍、二乙醇胺、胆碱之类的有机碱类盐类；铵或取代铵盐类和铝盐类；还可能有酸加成性盐类，例如，硫酸盐类、硝酸盐类、磷酸盐类、高氯酸盐类、盐类、硼酸盐类、氢卤化物类、乙酸盐类、酒石酸盐类、顺丁烯二酸盐类、柠檬酸盐类、琥珀酸盐类、棕榈酸盐类、甲磺酸盐类、苯甲酸盐类、水杨酸盐类、羟基萘甲酸盐类、苯磺酸盐类、抗坏血酸盐类、甘油磷酸酯盐类、酮戊二酸盐、等等。

如下一类新颖化合物，只是以实例的方式来表示如上述定义的通式(I)所示的各种代表性化合物，而并不意味着是对本发明的限制。

a) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶 溴化物 (化合物 1)；

b) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)噁唑-5-基]吡啶 溴化物 (化合物 2)；

c) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-{1-(2-噻吩-2'-基)-2-氧代乙基吡

啉-4-硫代}甲基-吡啶-5-基]吡啶二溴化物(化合物 3);

d) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-{1-(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基}吡啶-5-基)吡啶]溴化物(化合物 4);

5 e) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)-1-{2-吡啶基}-吡啶-5-基]吡啶溴化物(化合物 5);

f) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基-1-吡啶基}吡啶-5-基]吡啶溴化物(化合物 6);

g) 1-[2-(环丙基氨基)-2-氧代乙基]3-[3-{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基}-吡啶-5-基]-吡啶溴化物(化合物 7);

10 h) 1-{2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基}-3-[3{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基}-吡啶-5-基]吡啶溴化物(化合物 8);

i) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶氯化物(化合物 9);

15 j) 3,5-双-[1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-吡啶-3-基]吡啶二溴化物(化合物 10);

k) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶氯化物(化合物 11);

l) 1-(2-(5'-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶氯化物(化合物 12);

20 m) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[1-苯基,3-{(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基}]吡啶-5-基]-吡啶氯化物(化合物 13);

n) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶溴化物(化合物 14);

25 o) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡啶-5-基]-吡啶氯化物(化合物 15);

p) 1-(2-(4-卞基-1-哌啶基)-2-氧代乙基)3-[3-苯氧甲基]吡啶-5-基]吡啶溴化物(化合物 16);

q) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-5-基]吡啶氯化物(化合物 17);

30 r) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基]吡啶-5-基]吡啶氯化物(化合物 18);

- s) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 19);
- t) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[[3-(2-环己基乙基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 20);
- 5 u) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[[3-(2-环己基乙基)吡啶-5-基]-吡啶鎓氯化物(化合物 21);
- v) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基))吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 22);
- w) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯基甲基)吡啶-5-基]-吡啶鎓氯化物(化合物 23);
- 10 x) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[[3-苯氧甲基]吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 24);
- y) 1-[2-(1-金刚烷基氨基)-2-氧代乙基]-3-[[3-苯基甲基]吡啶-5-基]-吡啶鎓氯化物(化合物 25);
- 15 z) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[[3-(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基]1-苯基-吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物(化合物 26);
- aa) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-(3,5-二甲基吡啶-1-基)-甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物(化合物 27);
- bb) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基)吡啶-5-基)吡啶鎓溴化物(化合物 28);
- 20 cc) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 29);
- dd) 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物(化合物 30);
- 25 ee) 吡啶 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[[3-苯氧甲基]吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 31);
- ff) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-(3,5-二甲基吡啶-1-基)甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 32);
- gg) 1-(2-(5-氯代-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[[3-苯氧甲基]吡啶-5-基]吡啶鎓溴化物(化合物 33);
- 30 hh) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡啶-5-基]吡啶鎓

- 氯化物(化合物 34);
- ii) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 35);
- jj) 1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]
- 5 吡啶鎓溴化物(化合物 36);
- kk) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基)吡啶鎓溴化物(化合物 37);
- ll) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 38);
- 10 mm) 3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶氢氯化物(化合物 39);
- nn) 3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶氢氯化物(化合物 40);
- oo) 3-[(3,5-二甲基吡唑-1-基-甲基)吡唑-5-基]吡啶(化合物 41);
- pp) 3-[(3-(2-环己基-乙基)-吡唑-5-基)吡啶(化合物 42);
- qq) 1-(2-萘基-2-氧代乙基)-3[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物(化
- 15 合物 43);
- rr) 1-(苯基甲基)-3[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 44);
- ss) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-(1-萘基)吡唑-5-基)吡啶鎓氯化物(化合物 45);
- tt) 1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3 [3(噻吩基-2-基-甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯
- 20 化物(化合物 46);
- uu) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3(2-苯基乙基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 47);
- vv) 1(2-(5-甲基 2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3(3-苯氧丙基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 48);
- 25 ww) 1-(异丙基)-3[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物(化合物 49);
- xx) 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-硫代苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 50);
- yy) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-(N-甲基-吡啶-3-基甲基)吡唑-5-基)吡啶鎓氯化物(化合物 51);
- 30 zz) 1-(2-萘基-2-氧代-乙基)-3[(3-甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物(化合物 52);

aaa) 1-(2-(1,4-苯并二噁烷-6-基-氨基-2-氧代乙基)-3[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓氯化物(化合物 53);

bbb) 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3[(3-苯基)吡唑-5-基]-5 溴代 吡啶鎓氯化物(化合物 54);

5 ccc) 1-(2-噻吩-2'-基)-2-氧代乙基)-3[(3-苯基)吡唑-5-基]喹啉鎓氯化物(化合物 55); 和

ddd) 3-[(3-苯基)吡唑-5-基]喹啉(化合物 56)。

如上述定义所述的结构通式为(I)的化合物类相关的上述各种化合物的各种取代基的化学结构清单列表如下:

10

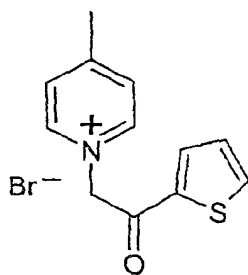
表-1

化合物 序号	R1	R2	R3	R4	R5	A	B	Y	X
1	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	-CH ₂	-Br
2	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	O	N	-CH ₂	-Br
3	结构(a)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	-CH ₂ -S	-Br
4	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	-CH ₂	-Br
5	-苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(2-吡啶基)	N	-CH ₂	-Br
6	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(2-吡啶基)	N	-CH ₂	-Br
7	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	NH	N	-CH ₂	-Cl
8	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-硝基-2-噻吩基)	NH	N	-CH ₂	-Br
9	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	NH	N	-CH ₂	-Cl
10	结构(c)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	无	Br
11	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(苯基)	N	-CH ₂	-Cl
12	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-甲基-噻吩-2-基)	NH	N	-CH ₂	-Cl
13	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(苯基)	N	-CH ₂	-Cl
14	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-苯基	NH	N	-CH ₂	-Br
15	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	N-(苯基)	N	-CH ₂	-Cl

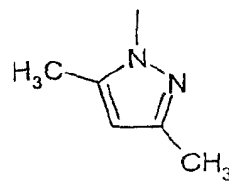
16	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-苄基-哌啶-1-基)	NH	N	-CH ₂ -O	-Cl
17	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-苯基	NH	N	-CH ₂	-Cl
18	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-甲基-噻吩-2-基)	NH	N	-CH ₂	-Cl
19	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-苯基	N-(苯基)	N	-CH ₂	-Cl
20	环己基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-甲基-噻吩-2-基)	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-Cl
21	环己基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-Cl
22	环己基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-苯基	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-Cl
23	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	N-(环己基)	N	-CH ₂	-Cl
24	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	-CH ₂ -O-	-Cl
25	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH-(1-金刚烷基)	NH	N	-CH ₂	-Cl
26	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-苯基	N-(苯基)	N	-CH ₂	-Br
27	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-硝基-噻吩-2-基)	N-(环己基)	N	-CH ₂	-Br
28	环己基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-硝基-噻吩-2-基)	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-Br
29	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(苯基)	N	-CH ₂ -O-	-Cl
30	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(4-硝基-噻吩-2-基)	N-(苯基)	N	-CH ₂	-Br
31	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	NH	N	-CH ₂ -O-	-Cl
32	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	N-(环己基)	N	-CH ₂	-Cl
33	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-氯代-噻吩-2-基)	NH	N	-CH ₂ -O-	-Br
34	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-苯基	N-(苯基)	N	-CH ₂ -O-	-Cl
35	结构(b)	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(环己基)	N	-CH ₂	-Cl
36	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH(环丙基)	N-(苯基)	N	-CH ₂ -O-	-Cl
37	环己基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(苯基)	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-Cl
38	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	N-(环己基)	N	-CH ₂ -O-	-Cl

39*	苯基	H	H	H	无	NH	N	-CH ₂	无
40*	苯基	H	H	H	无	NH	N	-CH ₂ -O-	无
41	结构(b)	H	H	H	无	NH	N	-CH ₂	无
42	环己基	H	H	H	无	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ -	无
43	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-萘基	NH	N	-CH ₂ -O-	-Br
44	苯基	H	H	H	-CH ₂ -苯基	NH	N	-CH ₂	-Cl
45	1-萘基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	-CH ₂	-Cl
46	2-噻吩基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-苯基	NH	N	-CH ₂	-Cl
47	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-甲基-噻吩-2-基	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ -	-Cl
48	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-甲基-噻吩-2-基	NH	N	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -O-	-Cl
49	苯基	H	H	H	异丙基	NH	N	-CH ₂	-Br
50	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-(5-甲基-噻吩-2-基	NH	N	-CH ₂ -S	-Cl
51	1-甲基- 吡啶-3- 基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	-CH ₂	-Cl
52	H	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-2-萘基	NH	N	-CH ₂	-Br
53	苯基	H	H	H	-CH ₂ -C(O)-NH-(3,4-亚 乙基二氧苯基)	NH	N	-CH ₂	-Cl
54	苯基	H	5- Br	H	-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	无	-Cl
55	苯基	H	苯环在 5,6位融 合		-CH ₂ -C(O)-2-噻吩基	NH	N	无	-Cl
56	苯基	H	苯环在 5,6位融 合		无	NH	N	无	-Cl

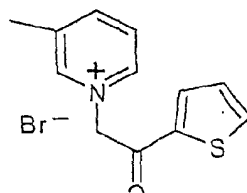
* 以 HCl 盐的形式分离。-



(结构 a)



(结构 b)



(结构 c)

- 5 根据本发明的这项实例表明，这类化合物可用于治疗各种糖尿病性并发症，以及老龄化相关性血管系统和神经血管系统的各种并发症，包括肾脏疾病、神经损伤、动脉粥样硬化、视网膜病、炎症性疾病、氧化作用性应激反应、皮肤科和化妆品方面的适应征，以及由于陈旧性糖化作用终末产物(AGE)大量积蓄而造成的齿牙着色问题等。这类 AGE 的大量形成和积蓄的问题，可采用本发明所介绍的这类化合物，对 AGE 的各种产物进行破坏/抑制处理，而予以控制。

如结构通式(I)所示的本发明的这类新颖化合物，都能够进行合成制造。制备这类化合物的一种方法是，在有适宜的碱存在的条件下，用 α -取代的/未取代的乙酰基吡啶类与烷基/芳基酯类进行反应。继之，以各种合成方法进行环化反应。必要时，可利用适宜的试剂，在如甲醇、乙醇、丙醇之类醇类溶剂，以及高沸点溶剂如甲苯、二甲苯、或 DMF 等试剂中回流 6-48 小时，进行季化以获得所需的化合物。

制备本发明的具体化合物所采用的各种取代的吡啶类衍生物的实例列述如下：

1. N, N'-双(烟酰基)胍
2. 3-[(2-吡啶基)胍基羰基]吡啶
3. 3-[(2-甲磺酰基)胍基羰基]吡啶
4. 3-[(2-苯甲酰氧基)乙基氨基羰基]吡啶
5. 3-[(2-苯磺酰基)胍基羰基]吡啶
5. 3-[(2-乙酰氧基)乙氧羰基]吡啶

7. 3-[(2-苯甲酰氧基)乙氧羰基]吡啶
8. 3-[(2-甲氧基)乙氧羰基]吡啶
9. 3-[(2-苯基氨基羰基)肼基羰基]吡啶
10. 3-[(2-乙酰氧基)乙氨基羰基]吡啶
- 5 11. 3-[(2-(4-甲基苯基)磺酰基肼基羰基)]吡啶
12. 3-[(2-苯甲酰基)肼基羰基]吡啶
13. 3-[(2-苯基甲磺酰基)肼基羰基]吡啶
14. 3-[(2-(3-环己基丙酰基)肼基羰基)吡啶
15. 3-[(2-甲氧基)乙基氨基羰基]吡啶
- 10 16. 3-[1-氧代-1-(2-甲氧基羰基)吡啶基]肼基吡啶

可在反应过程采用的一些季化试剂实例列述如下:

1. 2-溴代乙酰基噻吩
2. 2-氯代乙酰基噻吩
3. 苯甲酰甲基溴化物
- 15 4. 苯甲酰甲基氯化物
5. 2,4-二氯代苯甲酰甲基溴化物
6. N-苯基氯代乙酰胺
7. N-环丙基氯代乙酰胺
8. 溴代乙酸基酯
- 20 9. 溴代乙酰基呋喃
10. N-异丙基氯代乙酰胺
11. N-氯代乙酰基-2-吡咯烷酮
12. 氯乙酸

- 25 在活体外筛选对于陈旧性糖化作用终末产物(AGE)的破坏活性

实施例 1A

- 在实验室中对陈旧性糖化作用终末产物(AGE)的体外形成的研究方法是, 将还原糖类葡萄糖, 与蛋白质牛血清白蛋白一起加热培育, 就可导致溶液的褐化和
- 30 荧光增强。荧光就可作为判定 AGE 的形成量增多的一种监控指标。

材料:

牛血清白蛋白(组分 V) (BSA)

葡萄糖(分析级)

磷酸盐缓冲的盐水 (PBS)

5

器材:

微量平板 ELISA 判读者- Spectramax Plus(分子装置, USA)

微量平板洗涤器-(Bio-Tec Instruments, USA)

pH 计

10

实验方法: Elisa(酶联免疫吸附试验法)

取 160 毫克/毫升蛋白质牛血清白蛋白(SPA)与 1.6M 葡萄糖,一起溶解于磷酸盐缓冲的盐水(PBS)中。按 0.02%浓度添加叠氮化钠作为保藏剂。通过 0.22 μ m 过滤器将溶液进行无菌过滤,并保持在 37°C 经 16 周进行老化处理。16 周以后,用 PBS 对溶液进行透析处理,等份量收集,存放于-20°C 备用。

对于 AGE 的破坏活性的测定方法是,将经过 16 周的 AGE-BSA 材料,取 10 μ 克/毫升,分别与不同浓度的测试化合物,在 37°C 一起培育 24 小时,并以 ELISA 方法测定所测试的各种化合物对于 AGE 的破坏活性。

20 ELISA 方法操作程序如下:

1. 在一块微量滴定平板上,分别覆盖不同浓度的 16 周 AGE-BSA,作为标准。每份浓度共作三个复份。

2. 各份测试样本按每穴 5 纳克-20 纳克的用量滴注在微量平板上,每份三个复份。

25 3. 将平板放入 37°C 培育 1 小时。

4. 平板经培育后,用 PBST(PBS 中添加 0.05%Tween 20)洗涤。

5. 用 PBA 配制的 5%脱脂乳在 37°C 进行 1 小时封闭处理。

6. 将平板用 PBST 洗涤。

7. 在其中添加抗 AGE-BSA 初级抗体,再将平板在 37°C 培育 1 小时。

30 8. 将平板用 PBST 洗涤。

9. 添加抗家兔 HRPO(辣根过氧化物酶)次级抗体共轭物,再将平板在 37°C

培育 1 小时。

10. 将平板用 PBST 洗涤。

11. 用 OPD(二氢氯化邻苯二胺)和过氧化氢处理, 进行显色反应。

12. 将平板在 37°C 培育 15 分钟后, 微量平板 ELISA 读数器在(450 纳米 -620 5 纳米)测定其光密度值(OD)。

各化合物的破坏剂活性按下述公式进行测定

$$\% \text{破坏剂活性} = \frac{\text{OD}_{450-620} \text{对照值} - \text{OD}_{450-620} \text{测定值}}{\text{OD}_{450-620} \text{对照值}} \times 100$$

OD₄₅₀₋₆₂₀ 对照值 = 20 纳克 AGE-BSA 不添加测试化合物在 37°C 培育 24 小时后的吸光值

10 OD₄₅₀₋₆₂₀ 测试值 = 20 纳克 AGE-BSA 添加要求浓度的测试化合物在 37°C 培育 24 小时后的吸光值

实施例 1B

以凝胶渗透层析技术为基础的方法

15 采用以凝胶渗透层析技术为基础的方法来测定各种化合物对 AGE 的破坏活性。

原理:

根据样本中的蛋白质的大小不同, 更精确的是流体动力学体积的不同, 利用凝胶渗透层析技术进行分离。较大的分子不能进入柱颗粒的空隙, 而以柱的无效
20 体积(V₀)被洗脱。柱颗粒的空隙在不同程度上可按颗粒的大小, 较容易地被较小的颗粒通过。柱的体积被定为(V_i)。其总的可接近体积(V_j)则是颗粒外部的体积(V₀)与颗粒的可接近内部体积(V_i)的总和。

$$(V_t = V_0 + V_i)$$

因而, 一次标准的凝胶渗透层析技术(GPC)的运行时, 其中高分子量的分子
25 可在较短的保留时间内被洗出, 而低分子量的分子则被保留的时间就较长。为了进行定量处理, 须记录各类分子的曲线下的面积。本发明的各类化合物在活体外的筛选, 也采用同样的原理。高度交联的陈旧性糖化作用终末产物(AGE)在活体外的制备是, 将牛血清白蛋白(BSA)与葡萄糖一起培育, 为期 16 周。由于 BSA 与 AGE-BSA 两者的分子量差别十分显著, 因而在 GPC 柱管内具有良好的分辨率。在
30 含有 AGE 的破坏剂时培育的 AGE-BSA, 比(没有 AGE 的破坏剂一起培育的)对照

AGE-BSA 缩小的面积，就可用于估算该种药物的 AGE 破坏剂活性。为了校核该种化合物的非特异性活性，还用 BSA 重复进行了同样的试验。

方法学：

- 5 用已知浓度的 16 周 AGE-BSA，添加或不添加已预测浓度的药物，装入清洁透明的玻璃试管内，在 37°C 下培育 24 小时。将不含药物的溶液作为对照，含有测试药物的溶液则按测试样本进行处理。

用同等体积的对照 AGE-BSA 与经添加测试药物的 AGE-BSA 溶液，进行凝胶渗透层析技术试验。计算出两种层析图象的平均面积。

- 10 在对照的和测试的两种 AGE-BSA 样本的层析图象上，可见到两个主要峰值：

峰 I = 高分子量峰

峰 II = 低分子量峰

峰 I+峰 II = 总 AGE-BSA

计算：

$$15 \quad \% \text{峰 I 的破坏率} = 100 - \frac{(\text{测试样本的峰I的平均面积})}{(\text{对照样本的峰I的平均面积})} \times 100$$

$$\% \text{峰 II 的破坏率} = 100 - \frac{(\text{测试样本的峰II的平均面积})}{(\text{对照样本的峰II的平均面积})} \times 100$$

$$\% \text{总的破坏率} = 100 - \frac{(\text{测试样本的峰I+峰II的平均面积})}{(\text{对照样本的峰I+峰II的平均面积})} \times 100$$

20

采用代表性的各种化合物计算了对陈旧性糖化作用终末产物 (AGE) 的破坏活性的%，其结果记录如表 2 所示。

表 2

样本(化合物序号)	浓度(mM)	破坏率%
化合物 7	1.0	51.72
化合物 8	5	85.31
化合物 11	5.0	76.84
化合物 12	10	89.23
化合物 13	10	81.05
化合物 14	10	58.14
化合物 15	10	80.03
化合物 16	10	95.51
化合物 17	10	52.27
化合物 18	5.0	52.97
化合物 19	10	91.22
化合物 21	10	93.43
化合物 22	10	100.00
化合物 23	10	53.29
化合物 24	10	97.72
化合物 25	5	98.59
化合物 26	10	42.37
化合物 27	10	86.98
化合物 31	10	45.72
化合物 34	10	100.0
化合物 35	10	66.66
化合物 37	10	85.45
化合物 40	10	66.06

综上所述, 7、8、11-19、21、25、27、34、35、37、和 40 各化合物都表现出良好的对 AGE 的破坏活性, 其中, 尤其是 8、11-13、15、16、19、21、22、24、
5 25、27、34、以及 37 等各化合物则更是处在遥遥领先的地位。

各化合物对 AGE 的抑制活性

进一步的考察发现,本发明的各种化合物具有可通过抑制作用,来预防 AGE 形成的能力,从而更发现了还可预防或减少由 AGE 引起的病理过程的发展。这种化合物对于 AGE 既是破坏剂,又是抑制剂的双重作用,使这类物质甚至还对与老
5 龄性和糖尿病性并发症相关的各种疾病具有使用价值,这类并发症包括:肾脏疾病、神经损伤、视网膜病、神经病、内皮系统机能障碍、动脉粥样硬化、微小血管病、如齿牙褐变之类的口腔褐变问题、阿尔茨海默氏病、动脉血管柔顺性(原文为:compliance)和扩张性、心脏瓣膜再狭窄、腹膜透析过程的组织异常障碍、勃起机能障碍、以及其他与 AGE 在细胞内的负荷密切相关的一些机能障碍。在实际
10 上,这类化合物具有的(a)AGE 的破坏剂,(b)AGE 的抑制剂,以及(c)自由基的清除剂这三重作用能够有效地应用于逆转或预防若干病理过程,以及逆转和预防老龄化过程的一些美容方面的问题。

实施例 1C

15 测试对 AGE 的抑制活性

下述方法可用于测定受测试的各种化合物的抑制作用。

对所测试的各种化合物测定其对 AGE 的抑制作用的下述方法,是在活体外进行梅拉德氏反应。该方法参照了美国专利号 5,514,676,和欧洲专利号 0 339 496 A2。

20 用磷酸盐缓冲的盐水(PBS, pH 7.4)配制牛血清白蛋白(BSA)、核糖和受测试化合物的溶液。BSA 和核糖的终末浓度分别为 10 毫克/毫升(mg/ml)和 500mM。化合物的处理须在无菌条件下进行。在该溶液中还须加入叠氮化钠(0.02%)以防止微生物生长。另一支试管中加入上述同样浓度的 BSA、核糖、叠氮化钠和缓冲液,但不加测试化合物,同样进行培育作为阳性对照。在 37°C 培育 7 天后,从每支试
25 管中取 40 微升样本,用 PBS 稀释至 BSA 的终末浓度为 1 毫克/毫升。用 f-MAX 荧光计(Molecular Device, USA)在最大激发波长 355 纳米和最大发射波长 460 纳米测定各份样本的荧光。为测定受测试化合物对荧光的影响,将新鲜配制的化合物溶液与原先培育好的阳性对照品(即,BSA + 核糖)相混合,使其中所有各种成分都与各份测试样本的浓度相同。

30 测试的化合物的抑制作用百分率的计算如下:

%抑制作用= $\frac{F4-F3}{F4} \times 100$

其中：

F3 = BSA + 核糖 + 化合物的荧光，
F4 = 经培育的(BSA + 核糖)+ 新鲜加入的受测试化合物的荧光。

5

对结构通式为(I)的各种代表性化合物，都已测试了其作为 AGE 的抑制剂的活性，测试结果记录如下列表 3 所示：

表 3

化合物序号	浓度	%抑制作用(第 7 天)
化合物 6	10 mM	66
化合物 10	2.5 mM	75
化合物 11	1.25 mM	32.9
化合物 13	10 mM	57
化合物 17	2.5 mM	57
化合物 18	5 mM	43
化合物 19	5 mM	79
化合物 22	2.5 mM	64.23
化合物 24	5 mM	51
化合物 26	5 mM	82.5
化合物 29	5 mM	61.45
化合物 34	5 mM	60
化合物 35	10 mM	73.8

10

对陈旧性糖化作用终末产物的破坏剂：

如表 2 所示，本发明的这类化合物可用于破坏陈旧性糖化作用终末产物 (AGE)。因而，本发明的这类化合物，就可用作可治疗由于 AGE 的蓄积作用所引起的糖尿病性并发症以及老龄相关性的各种疾病的药剂。同时，这类化合物可通过破坏 AGE 而抑制 AGE 的蓄积作用，从而，对于由于 AGE 的蓄积作用所引起的如糖尿病和老龄相关性并发症之类疾病，就可用以作为治疗药剂，以控制和缓减其病

15

情加剧的趋势。

在任何组织中，凡是有 AGE 的负荷增高的情况时，都有可能引起病理过程，从而通过不同的机制而引发各种疾病。因而，可减少组织中的 AGE 负荷的本发明的这类化合物，就可相应地逆转消除这类病况，并能够将 AGE 的蓄积过程限制在临界水平，首先就可预防这类病况的发生。确实，在慢性糖尿病和老龄过程中，AGE 会在若干年内逐渐蓄积(Yong Ming Li 等，1996;，Brownlee, 1995)。当哺乳动物的组织内 AGE 的负荷增长到一定时间，就可伴有各种并发症。对于新诊断检出的患者，如果能够尽可能早期施用对 AGE 的破坏剂或抑制剂，就有可能预防其组织中的 AGE 负荷随时间增长的情况。本方法能够对这类患者预防和或延缓上列各种并发症的发展过程。

对陈旧性糖化作用终末产物(AGE)的抑制剂：

如表 3 所示，本发明的这类化合物，还可用于抑制陈旧性糖化作用终末产物。

因而，因为这类化合物能够抑制 AGE 的形成过程，就可用作可治疗由于 AGE 的蓄积而引起的糖尿病性并发症和老龄相关性的各种疾病的药剂。而且，这类化合物能够通过抑制 AGE 的形成过程而抑制 AGE 的蓄积，于是就可用作预防由于 AGE 的蓄积而引起的诸如糖尿病和老龄相关性的各种并发症的药剂。

因而，由于 AGE 的形成所引起的下列各种病况，都能够用结构通式为(I)的各种化合物进行预防或治疗，其理由有二：其一，由于其对 AGE 的破坏活性，其二，由于其对 AGE 的抑制活性。这两种生物学活性可控制如下各种疾病情况：

1. 血管系统和神经血管系统的各种并发症，
2. 肾脏疾病，
3. 神经系统疾病，
4. 动脉粥样硬化，
5. 视网膜疾病，
6. 皮肤科疾病，
7. 口腔非酶性褐变，
8. 内皮系统或其他器官机能障碍，
9. 生长过程受阻，
10. 炎症疾病，
11. 免疫系统疾病，

12. 氧化作用性应激反应,
13. 老龄性和糖尿病性并发症,
14. 阿尔茨海默氏病,
15. 心脏瓣膜再狭窄, (腹膜透析过程异常性组织障碍,)
- 5 16. 腹膜透析过程异常性组织障碍, 以及
17. 勃起机能障碍。

实施例 1D

自由基清除活性:

- 10 本方法是测定对自由基的各种清除物质在清除 ABTS^{•+}即, 2, 2-连氨基-双-(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸酯) 自由基阳离子方面, 与标准的或自由基的清除剂抗氧化剂类相比较的相对能力。将 ABTS 与过氧化物酶(正铁肌球蛋白)和过氧化氢一起培育, 就可产生自由基阳离子 ABTS^{•+}。此类物质呈蓝-绿色, 能在 730 纳米处检知。各种抗氧化剂或自由基清除剂, 在其添加的样本中可引起该颜色受到抑制的
- 15 现象, 其程度与其浓度形成比例关系。

操作方案:

各种缓冲溶液的制备:

- a. 磷酸盐柠檬酸盐缓冲液(pH 5.0): 48.5 毫升的 0.1 克分子浓度柠檬酸,
- 20 与足够量的 0.2 克分子浓度磷酸氢二钠一起, 配制成 100 毫升。
- b. 磷酸盐缓冲的盐水(PBS): 40.0 克 NaCl、1.0 克 KCl、1.0 克 KH₂PO₄和 3.05 克 Na₂HPO₄ 溶解于 1 升脱离子水中。将上述溶液 200 毫升用脱离子水稀释至 1 升(pH 7.4-7.6)。

ABTS 母液(2mM)的制备:

- 25 取 1 片(毫克)溶解于磷酸盐柠檬酸盐缓冲液(pH5.0)中, 制成 2.5mM 溶液。

辣根过氧化物酶工作溶液的制备:

取 0.1 毫克溶解于 10 毫升磷酸盐缓冲的盐水中, 取该溶液 1 毫升用 PBS 稀释至 100 毫升。

过氧化氢(1.08mM)溶液的制备:

- 30 12 微升过氧化氢(30%, 重/容比)用 PBS 稀释至 100 毫升。

各种药物溶液的制备:

制备 0.1mM 的药物母液，用 PBS 进行系列稀释，制成 0.05、0.025、0.0125 等 mM 系列溶液。

ABTS 自由基母溶液的制备：

在 2 毫升的 ABTS 母溶液中加入 1 毫升辣根过氧化物酶工作溶液。再对上述
5 溶液添加 2 毫升过氧化氢溶液，随即就可见到 ABTS 自由基出现蓝绿色。将该溶液置 30℃ 下培育 30 分钟，以保证其反应完全。再用 PBS 调整体积为 10 毫升。

对照溶液的制备：

将 900 微升 ABTS 自由基母溶液加入一支 eppendorff 试管中，再在其中加入
100 微升 PBS 溶液。

10 测试溶液的制备：

将 900 微升 ABTS 自由基母溶液加入不同的 eppendorff 试管中，再在其中分
别加入 100 微升不同浓度的药物溶液。

吸光值 (O, D,) 的测定：

15 在 730 纳米处即时记录对照样本和测试样本的吸光值，PBS 作为空白对照。

计算：

按下述公式计算抗氧化剂的活性百分率：

% 抗氧化剂活性 = $100 - [\text{测试样本的} / \text{对照品的 O.D.} \times 100]$

20 测试结果列表如表 4 所示：

表 4

化合物序号	相对自由基清除活性(%) 对 ABTS			
	12.5 μ M	25.0 μ M	50.0 μ M	100.0 μ M
化合物 6	21.99	40.56	61.68	81.04
化合物 8	22.22	38.18	67.14	99.71
化合物 10	41.01	72.97	85.75	87.04
化合物 11	26.78	45.74	70.61	86.46
化合物 12	22.34	40.97	71.47	84.62
化合物 13	23.58	41.78	64.01	82.54
化合物 17	28.34	54.43	83.56	94.81
化合物 18	28.65	53.8	84.41	95.32
化合物 19	8.37	19.42	37.62	55.18
化合物 20	6.15	9.06	34.31	57.75
化合物 22	22.52	29.52	30.31	31.40
化合物 24	43.66	74.64	83.24	90.12
化合物 26	21.18	34.22	41.66	75.27
化合物 27	16.16	27.12	39.05	51.04
化合物 29	31.82	46.84	58.84	55.22
化合物 34	13.2	19.08	26.39	29.40
化合物 35	28.27	39.78	58.34	74.36
化合物 37	21.79	37.92	41.95	39.46
化合物 38	27.70	44.78	61.98	66.92

由此可以发现, 如上述定义的结构通式为(I)的这类化合物, 除了能够抑制 AGE 和具有对 AGE 的破坏剂的活性之外, 还具有清除自由基的活性。

5 对于自由基清除活性的测试结果的论述:

(i) 供化妆品的用途方面

本发明的这类化合物除了具有对于 AGE 的破坏活性和对于自由基的清除活性。

10 之外, 还具有抑制 AGE 的能力, 使之具备了如上所述的可供作不同的化妆美容用途的理想作用。

已经证实, 本发明的这类化合物具有可破坏 AGE 在蛋白质中形成交联反应的能力。已经证实, 这类化合物具备能够淬灭可引起蛋白质、核酸等物质发生不可逆的破坏作用的自由基。这类可逆转陈旧性糖化作用终末产物(AGE)(在皮肤的支撑蛋白质如胶原蛋白, 和毛发蛋白质如角质蛋白中)形成的能力, 以及对自由基的清除抑制作用相结合的协同作用, 使得本发明的这类化合物具备了重大的使用价

15

值, 并且可用于化妆美容用途方面。

本发明的这类化合物可对皮肤发育的若干关键阶段, 阻止其并发症的发展, 从而改善皮肤的美容外观。它可以破坏在皮肤的支撑蛋白中已经形成的陈旧性糖化作用终末产物(AGE), 并延缓自然趋势的老化过程(C. Jeanmaire 等, 不列颠皮肤病科杂志 2001; 145: 10-18)。本发明的这类化合物还可以清除抑制皮肤内由于紫外线照射、污染等因素作用所产生的自由基, 从而预防外在性或光照作用引起的老化过程。对自由基的清除作用还可预防在蛋白质和核酸中引起的不可逆性损伤作用。尤其是, 由于这类化合物清除了自由基, 就可减少因已经形成的 AGE 所产生的自由基的负荷量。由于氧化应激反应的减少, 反过来就会减少由于 Amadori 产物的形成, 而造成的反应性中间产物的形成。

蛋白质类的糖化反应过程是一种普遍现象, 在皮肤方面是人们所熟知的。然而, 这类现象也可发生在其他相关的部位, 例如, 指甲或毛发等部位, 特别是在角质蛋白中(EP1068864 A1 和 EP1110539A1)。

表皮层蛋白质类特别是胶原蛋白的糖化过程, 可导致不良的美容效果, 例如, 皮肤受损伤的后果, 估计在皮肤的相关部位, 例如, 在指甲和/或毛发部位, 以至在整个蛋白质系统中, 估计也可发生这样的由于蛋白质类的糖化作用产生的同样后果。

本发明揭示了具有破坏蛋白质交联反应的能力的化合物。此外, 这类化合物还表现出具有清除自由基的活性(抗氧化活性), 因而, 除了如上所述的其在化妆美容方面的用途之外, 还可用于在病理发生过程以氧化应激反应占有主导作用的若干疾病方面。

因而, 本发明的这类化合物至少对于如下用途之一具有效果:

- a) 消除和预防皮肤皱纹;
- b) 消除和预防细微线纹;
- 25 c) 促进表皮生长;
- d) 皮肤光照防护;
- e) 消除和预防皮肤变色;
- f) 消除和预防老龄色斑;
- g) 调理和预防干燥斑;
- 30 h) 消除和预防伸展性疤痕;
- i) 消除和预防污渍斑;

- j) 皮肤保养和调理;
- k) 消除和预防衰老性干燥病;
- l) 调理和预防日光曝晒性灼伤;
- m) 预防和消除胶原蛋白丧失;
- 5 n) 改善皮肤组织结构;
- o) 改善皮肤色调;
- p) 增加皮肤厚度;
- q) 缩小毛孔尺寸;
- r) 恢复皮肤光泽;
- 10 s) 大大减少疲劳征兆;
- t) 减少痤疮;
- u) 治疗毛细血管扩张; 或
- v) 改善毛发和指甲的审美外观。

15 i) 供非化妆品用途方面

结构通式为(I)的这类化合物, 除了根据其具备的对 AGE 的破坏作用/对 AGE 的抑制作用以及对自由基的清除作用, 而可提供化妆品用途之外, 这类化合物的后一种作用还可用于控制氧化应激反应, 从而可有效地处置各种疾病。在上述表内列述的这类受测试的化合物在活体外可表现出清除自由基的活性(抗氧化活

20 性)。在氧化应激反应中, 可大量产生自由基反应性氧化作用产物(ROS)。这类化合物由于其具有捕捉 ROS 的能力, 因而就可十分有效地缓减氧化应激反应过程。据报道, 各种抗氧化剂(自由基清除剂)都能够有效地用于治疗选自下列与氧化应激反应相关的各种病类:

- 1) 神经变性性疾病
- 25 (a) 阿尔茨海默氏病
- (b) 帕金森氏病
- (c) 亨廷顿氏病
- (d) 运动神经元病
- (e) Prion 病
- 30 2) 糖尿病和糖尿病性血管系统并发症
- 3) 肠道疾病

- (a) 肠道局部性缺血
- (b) 放射性肠炎
- (c) 炎症性肠病
- (d) 胃和结肠直肠癌
- 5 4) 肝脏疾病
 - (a) 酒精性肝脏病
 - (b) 慢性丙型肝炎
- 5) 癌症
 - (a) 肺癌
 - 10 (b) 结肠直肠癌
 - (c) 宫颈癌
 - (d) 乳房癌
 - (e) 恶性黑素瘤
- 6) 心脏疾病
 - 15 (a) 动脉粥样硬化
 - (b) 心肌梗阻
 - (c) 局部缺血性卒中
 - (d) 内皮系统功能障碍
- 7) 眼科疾病
 - 20 (a) 白内障形成
 - (b) 黄斑变性
- 8) 人类免疫缺陷型病毒(HIV)病
- 9) 呼吸系统疾病
 - (a) 慢性梗阻性肺部疾病(COPD)
 - 25 (b) 哮喘
- 10) 肾脏疾病
 - (a) 肾小球性肾炎
 - (b) 急性肾衰竭

30 本发明的各种化合物的制备

本发明的各种化合物制备的一种可能的非限制性的方法论述如下:

本发明的这类化合物可按如下步骤进行制备：

步骤 1：先形成 1,3-二酮基化合物

步骤 2：进行环合反应

步骤 3：进行季化反应

- 5 如下分别论述的一些实例，提供了如上述表 1 所列的本发明的各种化合物的制备方法。

步骤 1：1,3-二酮基化合物的形成

方法 1

- 10 可在适宜的碱中，用未取代的/取代的乙酰基吡啶类与烷基芳基酯类进行反应，就可制备 1,3-二酮基化合物。

4-(3,5-甲基-吡唑-1-基)-1-吡啶-3-基-丁烷-1,3-二酮

- 在 5-10°C 在氮气环境中，对用无水 THF(四氢呋喃，150ml)配制的叔丁醇钾
15 (16.5gm, 0.147mole)悬浮液，加入用 THF(100ml)稀释的 3-乙酰基吡啶(18gm, 0.148 mole)和乙基-3,5-二甲基吡唑基乙酸酯混合液。在室温(30°C)条件下，将反应混合液搅拌 6 小时。然后将反应混合液倒入冰冷水中，用乙酸调整其 pH 为~4.0，并用乙酸乙酯(4×250 ml)进行萃取。将有机层合并，并用饱和氯化钠水溶液洗涤，最后再用水洗涤有机层，并用硫酸钠进行脱水处理。在 50°C 将乙酸乙酯
20 进行空真浓缩，制成粗制品。再用刮刀将其在乙醚中进行研磨(tiluration)，制成固体制品。过滤其中的固体成分，进行干燥处理，即为所需的制品。

得率：12.0 克。

^1H NMR(DMSO -d₆ 400 MHz) δ :

- 8.95(1H, s), 8.75-8.73(1H, d), 8.11-8.08(1H, m), 7.42-7.39(1H, m),
25 5.95(1H, s), 5.78(1H, s), 4.89(2H, s), 2.28(3H, s), 2.19(3H, s)。

质量(m/z): 258, 259

IR(KBr cm⁻¹): 2924, 1621, 1557, 1455

方法 2

- 30 或者，1,3-二酮化合物可以在适宜的碱中，用未取代的/取代的芳基酯类与未取代的/取代的芳基甲基酮进行反应而制备。

1-苯基-3-喹啉-3-基-丙烷-1,3-二酮的制备

用乙基-3-喹啉酸酯(0.50 gm, 0.0025 mole)和苯乙酮(0.30 gm, 0.0025 mole)的溶液加入用 THF(5.0 ml)配制的叔丁醇钾冰冷的悬浮液中, 反应混合液在室温下搅拌 2 小时。并用稀释的乙酸(10%)进行酸化处理。将产生的固体沉淀物过滤出来, 在大气中干燥, 再在沸腾的乙酸乙酯中再结晶。即可获得所需的产物, 是一种淡黄色的固体。

得率: 0.20 克。

^1H NMR(DMSO- d_6 400 MHz) δ :

9.58(1H, s), 9.23(1H, s), 8.25-8.13(4H, m), 7.94(1H, t), 7.77-7.62(5H, m)

10 质量(m/z): 272

步骤 2: 环化反应

3-[3-(3,5-二甲基吡唑-1-基-甲基)-1-苯基]吡唑-5-基]吡啶

对用甲醇(30 毫升)配制的 4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-1-吡啶-3-基-丁烷-1,3-二酮(0.8 克, 0.003 克分子量)冷溶液, 一边搅拌一边慢慢加入用甲醇(10 毫升)配制的苯基胍(0.6 克, 0.005 克分子)。该反应混合液在室温(30C)下搅拌 3 小时。然后在减压条件下进行浓缩处理, 制成一种油样的粗制品。将该粗制品在硅胶柱上用乙酸乙酯: 己烷(1: 1)作为淋洗液进行纯化处理, 即可得所需的呈黄色体的制品。

20 得率: 0.6 克。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

8.52-8.50(1 H, d), 8.42(1H, s), 7.59-7.56(1 H, m), 7.45-7.34(4 H, m), 7.28-7.26(2 H, m), 6.57(1H, s), 5.83(1H, s), 5.23(2H, s), 2.31(3H, s), 2.09(3 H, s)。

25 MASS(m/z): 330, 331, 332

3-[3-(3,5-二甲基-吡唑-1-基-甲基)吡唑-5-基]吡啶

在用甲醇(70 毫升)配制的 4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-1-吡啶-3-基-丁烷-1,3-二酮(2.5gm, 0.0097 摩尔)冷溶液中, 慢慢加入胍水合物(3.0 毫升, 0.06 摩尔)。该反应混合液在室温(30C)下搅拌 3 小时。然后减压浓缩, 制成一种油样产物。再加入冷水, 用刮刀搅刮该反应混合物, 使之产生固体沉淀, 经过滤分

离固体成分，用甲醇进行再结晶处理，即可制得所需的制品。

得率：1.35 克。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

8.98-8.95 (1 H, d), 8.50-8.48 (1H, d), 8.11 (1 H, s), 7.45-7.40 (1 H, d),
5 6.66-6.61 (1 H, d), 5.81 (1H, s), 5.21-5.14 (2H, d), 2.28 (3H, s), 2.07 (3 H, s)。

MASS (m/z): 254, 255

3-[3-((3,5-二甲基-吡唑-1-基-甲基)-1-环己基)吡唑-5-基]吡啶

在三氟乙酸(22.2 克, 0.20 摩尔)冷溶液中, 加入 1-(叔-丁氧基羰基)环己基
10 肼(5.0 克, 0.0236 摩尔), 在室温(30C)下搅拌 30 分钟。然后将该反应混合液
减压浓缩, 制成一种油样粗制物。在该粗制品中加水((10 毫升), 用饱和的碳酸
氢钠溶液进行中和, 再用乙酸乙酯(3 $\times$ 75 毫升)萃取该中和溶液。将有机层合
并, 用硫酸钠进行脱水, 并以真空条件进行浓缩, 即可制得一种油性粗制品(2.50
克)。

15 进一步将该油性制品(2.5 克, 0.022 摩尔)溶解于甲醇(10 毫升)中, 再慢慢
加入用甲醇(20 毫升)配制的 4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-1-吡啶-3-基-丁烷-
1,3-二酮(2.0 克, 0.0078 摩尔)溶液中。该反应混合液在室温(30C)下搅拌 7
小时。然后减压浓缩, 制成一种褐色的油样产物。采用硅胶柱层析法对该粗制品
进行纯化处理, 用 25%的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液, 制成所需的白色固体
20 制品。

产率: 0.96 克。

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

8.65-8.63 (1H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 7.54-7.51 (1 H, m), 6.15 (1 H, s),
5.8 (1H, s), 5.13 (2H, s), 3.98 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.07 (3 H, s), 1.91-1.85 (4
25 H, m), 1.78-1.75 (2 H, m), 1.62-1.559 (1 H, m), 1.27-1.16 (3 H, m)。

MASS (m/z): 336, 337, 338

3-[3-(苯基甲基)-异噁唑-5-基]-吡啶的合成

将苯基烟酰基丙酮 0.500 克(0.0021 摩尔)、异丙醇(5 毫升)和 羟胺游离
30 碱基(用 7 毫升甲醇配制)的混合液在室温(30C)下搅拌 3 天(72 小时)。然后将
该混合液浓缩至干燥, 采用柱层析法用乙酸乙酯与己烷的混合溶液对该粗制品进

行纯化。将该提纯物(脞)溶解于 IPA(10 毫升)中, 再加入 2 N 的 HCl(4 滴)。将该反应混合液回流 8 小时。反应混合液最后浓缩至干, 而制成所需的一种淡黄色固体:

产率: 0.216 克。

5 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz) δ :

9.01(1H, s), 8.69(1H, d), 8.20(1H, d), 7.56(m, 1H), 7.36-7.30(m, 5H), 6.46(1H, s), 4.11(2H, s)。

MASS(m/z): 237($\text{M}^+ + 1$)

10 步骤 3: 季化反应

季化法是, 用溶解于醇或高沸点的溶剂中的季化试剂, 对取代的吡啶, 根据需要进行回流处理 6-48 小时, 以获得所需的制品。

实施例 2

15 1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-{1-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基}-吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物(化合物 4)

在用 IPA(35 毫升)配制的 3-[3-(3,5-二甲基-吡唑-1-基-甲基)吡唑-5-基]吡啶(0.5 克, 0.002 摩尔)的悬浮液中, 加入 α -溴代 2-乙酰基噻吩(0.46 克, 0.0026 摩尔)。该反应混合液回流 6 小时, 然后冷却至室温(30 °C), 分离出的固
20 体经过滤后, 用甲醇与乙酸乙酯的混合液再结晶, 即为所需的白色固体。

产率: 0.51 克。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ :

13.66(1H, s), 9.49(1H, s), 9.03-9.01(1H, d), 8.89-8.88(1H, d), 8.26-8.21(3H, m), 7.43-7.41(1H, t), 6.77(1H, s), 6.39(2H, s), 5.84(1H, s), 5.27(2
25 H, s), 2.27(3H, s), 2.08(3H, s)

MASS(m/z): 378, 379, 380

IR(KBr, cm^{-1}): 1676, 1638, 1591

下列实施例 3-57 所列述的, 按其物理化学数据进行鉴定的本发明的各种化合物, 都是采用上述的合成方法进行备的。

30

实施例 3

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶鎓溴化物
(化合物 1)

产率: 51%

IR(KBr, cm^{-1}): 1656, 1637, 1572

5 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.44(1H, s), 9.46(1H, s), 8.98(1H, d), 8.86(1H, d), 8.24(3H, m), 7.41(1H, t), 7.34-7.30(5H, m), 6.69(1H, s), 6.38(2H, s), 4.06(2H, s)

MASS(m/z): 360, 361, 362, 363

10 实施例 4

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(5-苯基甲基)噁唑-3-基]吡啶鎓溴化物
(化合物 2)

产率: 36%

IR(KBr, cm^{-1}): 1747, 1671, 1456

15 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.65(1H, s), 9.12-9.08(2H, m), 8.39(1H, t), 8.26-8.23(2H, m), 7.42(1H, m), 7.38-7.33(5H, m), 7.23(1H, s), 6.40(2H, s), 4.15(2H, s)

MASS(m/z): 361, 362, 363

20 实施例 5

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-{1-(2-噻吩-2'-基)2-氧代乙基吡啶-4-硫代}甲基-吡唑-5-基]吡啶鎓二溴化物

(化合物 3)

产率: 71%

25 IR(KBr, cm^{-1}): 1747, 1671, 1456

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.81(1H, s), 9.54(1H, s), 9.03-9.01(1H, d), 8.93-8.91(1H, d), 8.71-8.69(1H, d), 8.30-8.13(7H, m), 7.44-7.39(2H, m), 7.09(1H, s), 6.42(2H, s), 6.21(2H, s), 4.84(2H, s)。

MASS(m/z): 517, 518, 519, 520

30

实施例 6

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-苯基甲基]-1-{2-吡啶基}-吡唑-5-基]
吡啶 溴化物

(化合物 5)

产率: 22%

5 IR(KBr, cm^{-1}): 1671, 1585, 1550

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.24(1 H, s), 8.96-8.95(1H, d), 8.24-8.21(2H, m), 8.19-8.18(1H, d),
8.15-8.14(1H, d), 8.07-8.02(1H, m), 7.97-7.95(1H, d), 7.41-7.31(6H, m),
7.25-7.22(1H, m), 6.76(1H, s), 6.32(2H, s), 4.08(2H, s)。

10 MASS(m/z): 437, 438, 440

实施例 7

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[3-((3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)-1-(2-吡
啶基)]吡唑-5-基]吡啶 溴化物

15 (化合物 6)

产率: 31%

IR(KBr, cm^{-1}): 3418, 3096, 2926, 1670, 1507, 1470

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.25(1H, s), 8.97-8.95(1H, d), 8.61-8.59(1H, d), 8.24-8.16(4H, m),
20 8.09-8.05(1H, m), 7.94-7.92(1H, d), 7.42-7.39(2 H, m), 6.72(1 H, s), 6.33(2H,
s), 5.85(1H, s), 5.31(2H, s), 2.33(3H, s), 2.08(3H, s)

MASS(m/z): 455, 456, 457, 458

实施例 8

25 1-(2-环丙基氨基)-2-氧代乙基]3-[3-((3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)-吡唑
-5-基]吡啶 溴化物

(化合物 7)

产率: 59%

IR(KBr, cm^{-1}): 3373, 3064, 1667, 1577

30 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.69(1H, s), 9.41(1H, s), 8.95(1H, d), 8.55(1H, d), 8.54(1H, d), 8.16(1

H, t), 6.80 (1H, s), 5.84 (1H, s), 5.39 (2H, s), 5.26 (2H, s), 3.89-3.82 (1H, m),
2.27 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.12 (4H, d)

MASS (m/z): 353, 354, 355

5 实施例 9

1-{2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基}-3-[3-[(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基]-吡唑-5-基]-吡啶 溴化物

(化合物 8)

产率: 24%

10 IR (KBr, cm^{-1}):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.70 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.03 (1H, d), 8.87-8.85 (2H, m),
8.26 (1H, t), 6.77 (1H, sm), 6.42 (2H, s), 5.84 (1H, s), 5.27 (2H, s), 2.27 (2H, s),
2.07 (3H, s)

15 MASS (m/z): 423, 424

实施例 10

1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 9)

20 产率: 36%

IR (KBr, cm^{-1}): 3653, 3436, 3061, 1674, 1567, 1479

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.46 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.93 (1H, d), 8.82 (1H, d), 8.72-8.71 (1H, d),
8.19-8.14 (1H, t), 7.36-7.23 (5H, m), 6.72 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.06 (2H, s),
25 2.71-2.66 (1H, m), 0.70-0.66 (2H, m), 0.50-0.46 (2H, m)

MASS (m/z): 333, 334, 335

实施例 11

3,5-双-[1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-吡啶-3-基]-吡唑二溴化物

30 (化合物 10)

产率: 34%

IR(KBr, cm^{-1}): 3425, 3088, 2927, 1673, 1505, 1407

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.66(2H, s), 9.06-9.02(4H, m), 8.41(2H, bs), 8.27-8.26(4H, m),
7.66(1H, s), 7.45-7.43(2H, t), 6.47(4H, s)

5 MASS(m/z): 471, 472, 473, 474

实施例 12

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯
化物

10 (化合物 11)

产率: 42%

IR(KBr, cm^{-1}): 3302, 3029, 1672, 1503

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.02(1H, s), 8.94-8.93(1H, d), 8.24-8.20(3H, m), 8.16-8.13(1H, m),
15 7.50-7.31(10H, m), 7.25-7.23(1H, m), 6.73(1H, s), 6.32(2H, s), 4.06(2H, s)

MASS(m/z): 436, 437, 438, 439, 440

实施例 13

1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶
20 氯化物

(化合物 12)

产率: 44%

IR(KBr, cm^{-1}): 3745, 1654, 1518, 1455

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

25 13.52(1H, s), 9.48(1H, s), 8.99-8.97(1H, d), 8.90-8.88(1H, d), 8.24-
8.21(1H, t), 8.04-8.03(1H, d), 7.35-7.22(5H, m), 7.14-7.13(1H, d), 6.70(1H, s),
6.36(2H, s), 4.07(2H, s), 2.59(3H, s)

MASS(m/z): 374, 375, 376, 377

30 实施例 14

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[1-苯基-3-[(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基]

吡唑-5-基]吡啶 氯化物

(化合物 13)

产率: 27%

IR(KBr, cm^{-1}):

5 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.22(1H, s), 8.95-8.93(1H, d), 8.25-8.21(3H, m), 8.16-8.12(1H, m),
7.64-7.60(1H, m), 7.50-7.46(2H, m), 7.42-7.36(3H, m), 6.71(1H, s), 6.33(2H,
s), 5.84(1H, s), 5.28(2H, s), 2.29(3H, s), 2.08(3H, s)

MASS(m/z): 454, 455, 456, 457, 458

10

实施例 15

1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶 溴化物

(化合物 14)

产率: 14%

15 IR(KBr, cm^{-1}): 3746, 3099, 1691, 1518

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.44(1H, s), 9.45(1H, s), 9.01-8.99(1H, d), 8.85-8.84(1H, d), 8.26-
8.23(1H, t), 8.07-8.06(2H, d), 7.82-7.78(1H, t), 7.69-7.65(2H, t), 7.36-
7.21(5H, m), 6.68(1H, s), 6.45(2H, s), 4.07(2H, s)

20 MASS(m/z): 354, 355

实施例 16

1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶
氯化物

25 (化合物 15)

产率: 7%

IR(KBr, cm^{-1}): 3395, 3026, 1689, 1503

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.15(1H, s), 8.86(1H, s), 8.71(1H, s), 8.14-8.05(2H, m), 7.44-7.23(10H,
30 m), 6.74(1H, s), 5.31(2H, s), 4.05(2H, s), 2.66(1H, s), 0.68-0.67(2H, s),
0.46(2H, s)

MASS (m/z): 409, 410, 411, 412

实施例 17

1-(2-(4-苄基-1-哌啶基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶

5 溴化物

(化合物 16)

产率:

IR(KBr, cm^{-1}): 3060, 1656, 1594

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

10 13.84(1H, s), 9.45(1H, s), 8.98(1H, d), 8.83(1H, d), 8.21(1H, t), 7.35-
7.27(4H, m), 7.23-7.19(3H, m), 7.09-7.04(3H, m), 6.98(1H, t), 5.83-
5.73(2H, m), 5.21(2H, s), 4.29(1H, d), 3.75(1H, d), 3.17-3.0(1H, m), 2.69-
2.63(1H, m), 2.56(2H, d), 1.99-1.84(1H, m), 1.72-1.60(2H, m), 1.36-1.28(1H, m),
1.10-1.04(1H, m)

15 MASS (m/z): 467, 468, 469

实施例 18

1-(2-苄基-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)吡唑-5-基]-

吡啶 氯化物

20 (化合物 17)

产率: 24%

IR(KBr, cm^{-1}): 3094, 2994, 1692, 1552

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.76(1H, s), 9.50(1H, s), 9.03-9.02(1H, d), 8.90-8.88(1H, d), 8.26(1H,
25 bs), 8.08-8.06(2H, d), 7.81-7.78(1H, m), 7.68-7.65(2H, m), 6.75(1H, s),
6.49(2H, s), 5.83(1H, s), 5.26(2H, s), 2.26(3H, s), 2.06(3H, s)

MASS (m/z): 372, 373, 374.

实施例 19

30 1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)
吡唑-5-基]吡啶 氯化物

(化合物 18)

产率: 34%

IR(KBr, cm^{-1}): 3322, 2923, 1659, 1552

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

5 13.71(1H, s), 9.48(1H, s), 9.01-8.99(1H, d), 8.89-8.87(1H, d), 8.23(1H, bs), 8.04-8.03(1H, dm), 7.13(1H, s), 6.76(1H, s), 6.33(2H, s), 5.83(1H, s), 5.26(2H, s), 2.58(3H, s), 2.26(3H, s), 2.07(3H, s)

MASS(m/z): 392, 393, 394, 395

10 实施例 20

1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)-吡啶-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 19)

产率: 63%

IR(KBr, cm^{-1}): 3351, 3235, 3030, 1694, 1504

15 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.17(1H, s), 8.93-8.91(1H, d), 8.25-8.23(1H, d), 8.17-8.14(1H, t), 8.06-8.04(2H, d), 7.81-7.78(1H, t), 7.68-7.64(2H, t), 7.49-7.44(3H, m), 7.38-7.30(6H, m), 7.24-7.20(1H, m), 6.72(1H, s), 6.40(2H, s), 4.05(2H, s)

MASS(m/z): 430, 431, 432

20

实施例 21

1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3(2-环己基乙基)吡啶-5-基)吡啶 氯化物

(化合物 20)

25 产率: 30%

IR(KBr, cm^{-1}): 3072, 2920, 1658, 1450

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.33(1H, s), 9.52(1H, s), 8.99-8.97(1H, d), 8.92-8.90(1H, d), 8.26-8.22(1H, t), 8.06-8.05(1H, d), 7.14(1H, s), 6.76(1H, s), 6.40(2H, s), 2.7-2.67(2H, t), 2.59(3H, s), 1.75-1.63(5H, m), 1.57-1.52(2H, q), 1.24-1.16(4H, m),
30 0.95-0.90(2H, m)

-MASS (m/z): 394, 395, 396

实施例 22

1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基)吡啶 氯
5 化物

(化合物 21)

产率: 39%

IR(KBr, cm^{-1}): 3174, 2923, 1682, 1548

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

10 13.35(1H, s), 9.40(1H, s), 8.94-8.91(1H, d), 8.85-8.84(1H, d), 8.60-
8.58(1H, d), 8.18-8.15(1H, m), 6.79(1H, s), 5.43(2H, s), 3.90-3.85(1H, m),
2.71-2.67(2H, t), 1.75-1.63(5H, m), 1.58-1.52(2H, q), 1.24-1.12(8H, m),
0.965-0.88(2H, m)

MASS (m/z): 355, 356, 357

15

实施例 23

1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基)吡啶 氯化物
(化合物 22)

产率: 65%

20 IR(KBr, cm^{-1}): 3059, 2924, 1698, 1519

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.26(1H, s), 9.49(1H, s), 9.00-8.98(1H, d), 8.88-8.86(1H, d), 8.28-
8.24(1H, m), 8.09-8.07(2H, d), 7.83-7.79(1H, t), 7.70-7.66(2H, t), 6.75(1H, s),
6.50(2H, s), 2.69(2H, t), 1.75-1.61(5H, m), 1.58-1.52(2H, q), 1.27-1.08(4H, m),
25 0.96-0.88(2H, m)

MASS (m/z): 374, 375, 376

实施例 24

1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶
30 氯化物

(化合物 23)

产率: 9%

IR(KBr, cm^{-1}): 3165, 2994, 1662, 1500, 1452.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.11(1H, s), 9.01-9.00(1H, d), 8.69-8.67(1H, d), 8.60-8.58(1H, d),
5 8.27-8.24(1H, m), 7.33-7.29(4H, m), 7.22-7.19(1 H, m), 6.38(1H, s), 5.42(2H,
s), 4.08-4.02(1H, m), 3.96(2H, s), 3.91-3.85(1H, m), 1.89(4H, bs), 1.78-
1.75(2H, d), 1.64-1.61(1H, d), 1.41(2H, bs), 1.21-1.16(1H, m), 1.13-
1.12(4H, d)

MASS(m/z): 417, 418, 419

10

实施例 25

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 24)

产率: 18%

15 IR(KBr, cm^{-1}): 3060, 2957, 1665, 1595, , 1491

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.82(1H, s), 9.55(1H, s), 9.06-9.04(1H, d), 8.93-8.91(1H, d), 8.30-8.22
(3H, m), 7.44-7.43(1H, m), 7.35-7.31(2H, m), 7.08-7.05(3H, m), 7.01-
6.97(1H, m), 6.43(2H, s), 5.22(2H, s)

20 MASS(m/z): 376, 377, 378

实施例 26

1-{2-(1-金刚烷基-2-氧氨基代乙基)}-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶
氯化物

25 (化合物 25)

产率: 27%

IR(KBr, cm^{-1}): 3060, 2908, 1679, 1554.

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.45(1H, s), 9.35(1H, s), 8.91(1H, d), 8.80(1H, d), 8.20(1H, s), 8.14
30 (1H, t), 7.35-7.31(5H, m), 6.74(1H, s), 5.36(2H, s), 4.07(2H, s), 2.02-1.95
(9H, m), 1.62(6H, s)

MASS (m/z): 427, 428, 429

实施例 27

1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)]1-苯基-吡唑
5 -5-基]吡啶 溴化物
(化合物 26)

产率: 47%

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 3035, 2943, 1693, 1500

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

10 9.19 (1H, s), 8.93-8.91 (1H, d), 8.25-8.23 (1H, d), 8.18-8.14 (1H, m),
8.07-8.05 (2H, m), 7.82-7.79 (1H, m), 7.69-7.64 (2H, m), 7.53-7.47 (3H, m),
7.40-7.37 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.40 (2H, s), 5.84-5.83 (1H, s), 5.28 (2H, s),
2.29 (3H, s), 2.08 (3H, s)

MASS (m/z): 448, 449

15

实施例 28

1-(2-(4-硝基-2-噻吩基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-(3,5-二甲基吡唑-
1-基)-甲基)吡唑-5-基]吡啶 溴化物
(化合物 27)

20 产率: 56%

IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 3032, 2935, 1688, 1541

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.30 (1H, d), 9.14 (1H, s), 9.04-9.02 (1H, d), 8.87-8.86 (1H, d), 8.79-
8.77 (1H, d), 8.38-8.35 (1H, m), 6.46 (2H, s), 6.36 (1H, s), 5.82 (1H, s),
25 5.18 (2H, s), 4.15-4.10 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.07 (3H, s), 1.90-1.84 (4H, m),
1.81-1.77 (2H, d), 1.66-1.63 (1H, d), 1.38-1.19 (3H, m)。

MASS (m/z): 505, 506, 507

实施例 29

30 1-(2-(4-硝基-2-噻吩基-2-氧代乙基)-3-[(3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基)吡
啶 溴化物

(化合物 28)

产率: 48%

IR(KBr, cm^{-1}): 3078, 3005, 1695, 1541, 1339

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

5 13.24(1 H, s), 9.48(1H, s), 9.30(2H, s), 9.0(1H, d), 8.87-8.84(2H, m),
8.27(1H, t), 6.76(1H, s), 6.46(2H, s), 2.69(2H, t), 1.99-1.61(5H, m), 1.58-
1.52(2H, q), 1.26-1.12(4H, m), 0.96-0.87(2H, m)

MASS(m/z): 425

10 实施例 30

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物

(化合物 29)

产率: 16%

15 IR(KBr, cm^{-1}): 3347, 3022, 2906, 1682, 1503

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.3(1H, s), 9.0(1H, s), 8.29-8.24(4H, m), 7.6-7.3(8H, m), 7.0(3H, s),
6.97(1H, s), 6.38(2H, s), 5.2(2H, s)

MASS(m/z): 452, 453, 454

20

实施例 31

1-(2-(4-硝基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯基甲基)吡唑-5-基]
吡啶 溴化物

(化合物 30)

25 产率: 23%

IR(KBr, cm^{-1}): 3092, 3003, 2932, 1687, 1509

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.298(1H, s), 9.16(1H, s), 8.917(1H, d), 8.85-8.84(1H, m), 8.54(1H, d),
8.17-8.14(1H, m), 7.50-7.45(3H, m), 7.39-7.31(6H, m), 7.25-7.22(1H, m),
30 6.7(1H, s), 6.357(2H, s), 4.0(2H, s)

MASS(m/z): 481, 482

实施例 32

1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 31)

5 产率: 34%

IR(KBr, cm^{-1}): 3647, 3420, 3227, 2958, 1675

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.82(1H, s), 9.46(1H, s), 8.98(1H, s), 8.87(1H, d), 8.77(1H, m) (1H, d),
8.207(1H, t), 7.33(2H, t), 7.1(1H, s), 7.059(2H, d), 6.98(1 H, t), 5.4(2H, s),
10 5.21(2H, s), 2.7-2.68(1H, m), 0.715-0.685(2H, m), 0.55-0.50(2H, m)

MASS(m/z): 349, 350, 351

实施例 33

1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)
15 吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 32)

产率: 41%

IR(KBr, cm^{-1}): 3425, 3174, 1658, 1500

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

20 9.1(1H, s), 9.02(1H, d), 8.88(1H, d), 8.86(1H, d), 8.273(1H, t), 6.36-
6.34(1H, s), 5.8(1H, s), 5.4(2H, s), 5.18(2H, s), 4.13-4.079(1H, m), 2.7-
2.68(1H, m), 2.26(3H, s), 2.074(3H, s), 1.99-1.75(6H, m), 1.64-1.61(1H, m),
1.34-1.31(2H, m), 1.24-1.17(1H, m), 0.70-0.69(2H, m), 0.50-0.49(2H, m)

MASS(m/z): 433, 434, 435

25

实施例 34

1-(2-(5-氯代-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶
溴化物

(化合物 33)

30 产率: 74%

IR(KBr, cm^{-1}): 2853, 2682, 1674, 1594

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.8(1H, s), 9.53(1H, s), 9.03(1H, d), 8.89(1H, d), 8.3-8.26(1H, m),
8.16(1H, d), 7.5(1H, d), 7.33(2H, t), 7.08(3H, t), 6.98(1H, t), 6.38(2H, s),
5.2(2H, s)。

5 MASS(m/z): 410, 412, 413

实施例 35

1-(2-苯基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 34)

10 产率: 25%

IR(KBr, cm^{-1}): 3020, 2905, 1701, 1634, 1595

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.23(1H, s), 8.96(1H, d), 8.33(1H, d), 8.21(1H, t), 8.07(2H, d),
7.81(1H, t), 7.68(2H, t), 7.51-7.50(3H, m), 7.41(2H, d), 7.32(2H, t), 7.08-
15 7.06(3H, m), 6.97(1H, t), 6.42(2H, s), 5.21(2H, s)

MASS(m/z): 446, 447

实施例 36

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-(3,5-二甲基吡唑-1-基)甲基)
20 吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 35)

产率: 26%

IR(KBr, cm^{-1}): 3422, 2937, 1678, 1505, 1251

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

25 9.17(1H, s), 9.05(1H, d), 8.76(1H, d), 8.35(1H, t), 8.25-8.24(2H, m),
7.42(1H, t), 6.41(2H, s), 6.36(1H, s), 5.85(1H, s), 5.18(2H, s), 4.13-
4.10(1H, m), 2.25(3H, s), 2.06(3H, s), 1.99-1.86(4H, m), 1.83-1.76(2H, m),
1.66-1.63(1H, m), 1.35-1.25(2H, m), 1.22-1.16(1H, m)

MASS(m/z): 460, 461, 462

30

实施例 37

1-(2-环丙基氨基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶
溴化物

(化合物 36)

产率: 9%

5 IR(KBr, cm^{-1}): 3200, 1682, 1595

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.29(1H, s), 9.06(1H, s), 8.97(1H, d), 8.21(1H, d), 8.10(1H, t),
7.48(3H, s), 7.39-7.18(5H, m), 7.14-7.07(2H, m), 6.97(1H, t), 5.43(2H, s),
2.68-2.62(1H, m), 0.70-0.62(2H, m), 0.50-0.44(2H, m)

10 MASS(m/z): 425, 426, 427

实施例 38

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-苯基-3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基]
吡啶 溴化物

15 (化合物 37)

产率: 31%

IR(KBr, cm^{-1}): 3423, 3324, 2922, 1674, 1506

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.25(1H, s), 8.90(1H, d), 8.27-8.23(3H, m), 8.19-8.15(1H, m), 7.49-7.41(4H, m),
7.35(2H, d), 6.8(1H, s), 6.37(2H, s), 2.69(2H, t), 1.77(2H, d), 1.69-1.55(5H, m),
1.32(1H, m), 1.26-1.12(3H, m), 0.97-0.89(2H, m).

MASS (m/z): 456, 457, 458

20

实施例 39

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(1-环己基-3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶
氯化物

(化合物 38)

25 产率: 18%

IR (KBr, cm^{-1}): 3396,2934,1670,1638,1594

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.25(1H,s), 9.10(1H,d), 8.82(1H,d), 8.39(1H,t), 8.26-8.25(2H,m), 7.43(1H,t),
7.30(2H,t), 7.04(2H,d), 6.95(1H,t), 6.75(1H,s), 6.46(2H,s), 5.09(2H,s), 4.20-
4.15(1H,m), 1.93-1.77(6H,m), 1.67(1H,d), 1.36—1.20(3H,m).

MASS (m/z): 458,459,460

实施例 40

3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶氢氯化物

5 (化合物 39)

产率: 73%

IR (KBr, cm^{-1}): 3056,1611,1559

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.18(1H,s), 8.73(2H,d), 7.93(1H,t), 7.35-7.22(5H,m), 6.77(1H,s), 4.04(2H,s)

MASS (m/z): 236,237

实施例 41

10 3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶氢氯化物

(化合物 40)

产率: 65%

IR (KBr, cm^{-1}): 3035,1601,1562

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

9.25(1H,s), 8.77(2H,s), 7.97(1H,t), 7.32(2H,t), 7.12(1H,s), 7.05(2H,d), 6.97(1H,t),
5.17(2H,s)

MASS (m/z): 252,253,254

15 实施例 42

3-[(3,5-二甲基吡唑-1-基甲基)吡唑-5-基]吡啶

(化合物 41)

产率: 93%

IR (KBr, cm^{-1}): 3080, 1559

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

13.30(1H, bs), 8.96(1H, s), 8.49(1H, s), 8.11(1H, d), 7.43(1H, bs), 6.63(1H, s), 5.81(1H, s),
5.17(2H, s), 2.28(3H, s), 2.07(3H, s)

MASS (m/z): 254, 255, 256

实施例 43

3-[3-(2-环己基乙基)吡唑-5-基]吡啶

5 (化合物 42)

产率: 76%

IR (KBr, cm^{-1}):

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :

12.73(1H, s), 8.98(1H, s), 8.46(1H, s), 8.11(1H, d), 7.46-7.38(1H, d), 6.57(1H, s),
2.63(2H, t), 1.75-1.60(5H, m), 1.56-1.50(2H, m), 1.25-1.08(4H, m), 0.95-0.87(2H, m).

MASS (m/z): 256, 257, 258.

实施例 44

10 1-(2-萘基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯氧甲基)吡唑-5-基]吡啶 溴化物

(化合物 43)

产率: 30%

IR (KBr, cm^{-1}): 3417, 2340, 1638, 1536, 1144

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.8 (1H, s), 9.58 (1H, s), 9.08-9.06 (1H, d), 8.95-
8.93 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.32 (1H, t), 8.25 - 8.23 (1H, d), 8.18-8.16 (1H, d), 8.10 -
8.05 (2H, m), 7.79 - 7.70 (2H, m), 7.33 (2H, t), 7.10 (1H, s), 7.06 - 7.04 (2H, d), 6.98
(1H, t), 6.63 (2H, s), 5.23 (2H, s)

MASS (m/z): 420, 421

15

实施例 45

1-(苯基甲基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物

(化合物 44)

产率: 31%

IR (KBr, cm^{-1}): 3051, 1523, 1466

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.48 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.05 - 9.03 (1H, d), 8.91
- 8.90 (1H, d), 8.15 (1H, t), 7.55 (2H, m), 7.45 - 7.43 (3H, m), 7.34 - 7.25 (5H, m), 6.79
(1H, s), 5.88 (2H, s), 4.06 (2H, s)

MASS (m/z): 326, 327, 328

20

实施例 46

1-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3(-1-萘基)吡唑-5-基)吡啶 氯化物
(化合物 45)

5 产率: 22%

IR (KBr, cm^{-1}): 3057, 1671, 1517

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 13.60 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.97 – 8.95 (1H, d), 8.86 – 8.85 (1H, d), 8.23 – 8.18 (3H, m), 8.10 – 8.08 (1H, d), 7.87 – 7.86 (1H, d), 7.55 – 7.44 (4H, m), 7.40 (1H, t), 6.55 – 6.52 (1H, s), 6.40 (2H, s), 4.54 (2H, s)

MASS (m/z): 410, 411, 412

实施例 47

1-(2-苯基-2-氧代乙基)3[(3 噻吩-2-基甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 46)

10

产率: 22%

IR (KBr cm^{-1}): 3068, 1691, 1519

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.55 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.01 (1H, d), 8.87 (1H, d), 8.26 (1H, t), 8.07 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.68 (3H, t), 7.40 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.49 (2H, s), 4.30 (2H, s)

MASS (m/z): 360, 361

实施例 48

1-(2-(5-甲基-2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3-(2-苯基乙基)吡唑-5-基]吡啶
氯化物

5

(化合物 47)

产率: 24%

IR (KBr, cm^{-1}): 3068, 1661, 1450

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.33 (1H, s), 9.47 (1H, s), 8.97 – 8.95 (1H, d), 8.87 – 8.86 (1H, d), 8.26 – 8.22 (1H, t), 8.05 – 8.04 (1H, d), 7.31 – 7.14 (6H, m), 6.78 (1H, s), 6.34 (2H, s), 2.98 (4H, s), 2.59 (3H, s)

MASS (m/z): 388, 389, 390

20

实施例 49

1-(2-(5-甲基 2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[3-(3-苯氧丙基)吡唑-5-基]吡啶

氯化物

(化合物 48)

产率: 30%

IR (KBr cm^{-1}): 3057, 1665, 1452 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.34 (1H, s), 9.48 (1H, s), 8.99 – 8.97 (1H, d), 8.23 (1H, t), 8.05 – 8.04 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.15 – 7.14 (1H, d), 6.94 – 6.92 (3H, d) 6.83 (1H, s), 6.35 (2H, s), 4.02 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.27 (2H, t)

MASS (m/z): 418, 419, 420

5

实施例 50

1-(异丙基)-3-[3-苯基甲基]吡唑-5-]吡啶 溴化物

(化合物 49)

产率: 15%

IR (KBr, cm^{-1}): 3418, 2364, 1648 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 9.43 (1H, s), 9.09 – 9.07 (1H, d), 8.88 – 8.86 (1H, d), 8.16 8.13 (1H, m), 7.36 – 7.14 (5H, m), 6.84 (1H, s), 4.06 (2H, s), 1.65 – 1.63 (6H, d)

10

MASS (m/z): 278, 279, 280

实施例 51

1-(2-(5-甲基 2-噻吩基)-2-氧代乙基)-3-[(3-苯硫基甲基)吡唑-5-基]吡啶
氯化物

.5

(化合物 50)

产率: 31%

IR (KBr cm^{-1}): 3365, 1650, 1452 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 13.58 (1H, s), 9.46 (1H, s), 8.98 – 8.96 (1H, d), 8.87 – 8.85 (1H, d), 8.25 – 8.21 (1H, m), 8.04 – 8.03 (1H, d), 7.37 – 7.30 (5H, m), 7.15 – 7.14 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.32 (2H, s), 4.36 (2H, s), 2.59 (3H, s)

MASS (m/z): 406, 407, 408, 409

实施例 52

20 1-(2-(2-噻吩-2'-基-2-氧代乙基)-3-[(3-(N-甲基吲哚-3-基甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物

(化合物 51)

产率: 20%

IR (KBr cm^{-1}): 3070, 1669, 1410

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 9.32 – 9.30 (1H, m), 9.00 – 8.92 (2H, m), 8.77 – 8.76 (1H, d), 8.19 – 8.15 (2H, m), 8.10 – 8.07 (1H, m), 7.47 – 7.45 (1H, d), 7.39 – 7.35 (3H, m), 7.19 – 7.10 (2H, m), 7.03 – 7.00 (1H, t), 6.34 (2H, s), 4.22 (1H, s), 3.79 (3H, s)

MASS (m/z): 413

实施例 53

- 5 1-(2-萘基-2-氧代乙基)-3-[(3-甲基)吡唑-5-基]吡啶 溴化物
(化合物 52)

产率: 38%

IR (KBr, cm^{-1}): 3066, 1675, 1518

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 13.25 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.02 – 9.0 (1H, d), 8.92 – 8.91 (1H, d), 8.84 (1H, s), 8.32 – 8.04 (5H, m), 7.79 – 7.70 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.63 (2H, s), 2.33 (3H, s)

MASS (m/z): 328, 329, 330

- 10 实施例 54

1-(2-(1,4-苯并二 烷-6-基-氨基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基甲基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物
(化合物 53)

产率: 32%

IR (KBr, cm^{-1}): 3445, 3068, 1678

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 13.45 (1H, s), 10.61 (1H, s), 9.47 (1H, s), 8.97 – 8.95 (1H, d), 8.91 – 8.89 (1H, d), 8.2 (1H, t), 7.34 – 7.19 (6H, m), 6.99 – 6.97 (1H, d), 6.84 – 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, s), 5.61 (2H, s), 4.21 (4H, s), 4.06 (2H, s)

MASS (m/z): 427, 428, 429

15

实施例 55

1-(2-噻吩-2-基-2-氧代乙基)-3-[(3-苯基)吡唑-5-基]-5-溴代吡啶 氯化物
(化合物 54)

- 20 产率: 31%

IR (KBr, cm^{-1})

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 9.63 (1H, s), 9.36 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.27 – 8.24 (2H, m), 7.81 – 7.79 (2H, d), 7.57 – 7.52 (3H, m), 7.46 – 7.42 (2H, m), 6.40 (2H, s)

MASS (m/z): 426, 427, 428

实施例 56

1-(2-噻吩-2-基)-2-氧代乙基)-3[(3-苯基)吡唑-5-基]吡啶 氯化物

5 (化合物 55)

产率: 26%

IR (KBr, cm^{-1})

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.18 (1H, s), 9.81 (1H, s), 8.45 – 8.40 (3H, m), 8.29 – 8.28 (1H, d), 8.21 (1H, t), 8.08 (1H, t), 7.87 – 7.85 (2H, d), 7.57 – 7.55 (3H, m), 7.50 – 7.45 (2H, m), 6.96 (2H, s)

MASS (m/z): 396, 397, 398

实施例 57

10 3-[(3-苯基)吡唑-5-基]喹啉

(化合物 56)

产率: 70%

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9.45 (1H, bs), 8.75 (1H, s), 8.05 (2H, d), 7.87 (2H, bs), 7.77 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.55 – 7.45 (3H, m), 7.39 (1H, bs)

MASS (m/z): 272 ($M^+ + 1$)

化妆用品

供化妆美容用途的制品，可以含有用在化妆美容方面适用的介质配制的一种或多种化合物的浓缩剂。本发明的这类化合物的用量，以重量计算(所有各组分的用量都按重量百分比表示，除非另行指明)，较好的是在 0.005-50%范围，更好的是在 0.20%-5.0%(重/重)之间。这类制剂一般都是根据需要，施用在受侵袭的部位。

供本发明的这类新颖化合物的贮存和/或运送用的适用的介质或载体，可以是洗剂、液体、油膏、胶冻、面霜(雪花膏)、喷雾剂、膏药等多种形式。最好是具有亲脂性、亲水性、或两亲性的特点。适用的载体物质可包括矿脂(凡士林)、甘油三酸酯类、各种酯类、脂肪醇类、脂肪酸、烯醇类和乙醇等，其中首选的是聚乙二醇和聚丙二醇；如果有必要时，可将这类介质进行相应的组合，也是适用的。

此外，根据需要而使用的介质，是为了便于运输。按照传统惯例，在介质或载体内还可使用各种添加剂。例如，在成品制剂中，可含有柔(润)肤剂、乳化剂、醇类、着色剂、芳香剂、增稠剂(例如，黄原胶)、防腐剂、保湿剂、表面活性剂(如，阴离子型、阳离子型、非离子型、两性离子型，用其纯品或其组合剂)，以及可修饰皮肤的分化过程、和/或增殖过程、着色过程的物质，各种防寄生虫剂，分散剂，遮光剂，凝胶作用剂，水合作用剂，辅助性抗氧化剂；还有，诸如从芦荟、柑橘类水果、迷人的榛子(Witch Hazel(夏士莲))、甘菊属等类植物中提取的具有收敛性、杀菌性、遮光性或防晒黑性等作用的特殊的植物性萃取精华，各种皮肤调色剂，硅酮树脂类，除鳞屑剂，角质层分离剂，各种维生素 A 类物质，皮肤渗透性增进剂，各类维生素，各种溶血栓剂，各类抗凝血剂，毛细血管保护剂，激素类，抗菌剂类，抗病毒剂类，各种固醇类消炎剂，麻醉剂类，各种抗皮脂溢出剂，各种去头皮屑剂、各种消痤疮剂，各种抗自由基剂，各种止痛剂，各种亲脂类物质，各种抗组胺剂，各种驱昆虫剂，各种皮肤降温物质，润滑剂类，各种防真菌剂，或上述各类物质的混合物。这种化妆品制剂还可以包括(但不限于)，一种渗透性增强剂，例如，油酸、二甲亚砷(DMSO)、醇类、N-甲基吡咯烷酮、二甲基山梨酸化物等。还可包括一种或者多种辅助性活性配料，例如，各种消炎剂、抗生素类、收敛剂类、各种生长因子、生育酚类、视黄醇类、以及各种自由基清除因子等。

对于本发明的化妆品制剂有如下若干非限制性实例：

30 实施例 58

本发明的化合物…………… 0.3%, 重/重

油酸	10.0%,	重/重
丙二醇	70.0%,	重/重
吐温 80	0.1%,	重/重
无水酒精	加至 100.0%,	重/重

5

实施例 59

本发明的化合物	0.3%,	重/重
油酸	10.0%,	重/重
胶体二氧化硅	6.0%,	重/重
吐温 80	0.1%,	重/重
辛酸癸酸甘油三酸酯	加至 100.0%,	重/重

10

在本制剂中，可任选地添加一种在化妆美容方面适用的有机脂肪酸，其用量最好是具有生物活性的有效剂量，0.1%-10.0%；其首选的配料是脂肪酸。

本发明的这类化合物与润湿剂、柔肤剂、辅助性抗氧化剂或消炎剂相配伍组合，就可产生协同性的增效改善作用。

15

实施例 60

本发明的化合物	0.4%	重/重
脂肪酸	4.0%,	重/重
矿物油	5.0%,	重/重
硬脂酸异十六烷酯	1.0%	重/重
抗氧化剂	0.05%	重/重
黄原胶	0.2%	重/重
甘油	50.0%	重/重
四氢咪唑基脲	0.2%	重/重
柠檬皮萃取物	0.02%	重/重
乙醇	2.0%	重/重
纯化水	100.0%	重/重

20

在抗氧化剂组合物中添加润湿剂和柔肤剂的目的在于，期望有助于需保护的皮肤重新产生水合作用，或保持水合作用。据认为，皮肤水合过程的改善，既可增进对自由基清除剂的吸收，又可有助于将吸收的自由基清除剂输送到需要的部位。

可供使用的各种柔肤剂的一些实例有：矿物油、凡士林、石蜡油、白(精制)地蜡、地蜡、微晶蜡、全氢角鲨烯二甲基聚硅氧烷类、甲基苯基聚硅氧烷类、硅酮树脂、硅酮树脂-乙二醇共聚物类、甘油三酸酯、乙酰基化的单酸甘油酯类、乙氧基化甘油酯类、各种脂肪酸的烷基酯类、脂肪酸类和醇类、羊毛脂和羊毛脂衍生物类，多元醇酯类、固醇类、蜂蜡衍生物类、多元醇类和聚酯类、以及各种脂肪酸的酰胺类。尽管在本领域中已知的各类柔肤剂在本发明中都可选用，但是其中首选的柔肤剂则是硅酮树脂。

在本领域中已知的各种润湿剂在局部使用时，可增进皮肤的水合过程，例如，适用的有多元醇类。适用的润湿剂的实例有：甘油、丙二醇、丁二醇、双甘油，这类物质的酯衍生物。不过，其中首选的润湿剂则是甘油。

本发明所论述的局部外用制品，可包括单一的抗氧化剂，除了本发明提出的化合物，或抗氧化剂类的组合之外，因此是一种抗氧化剂混合物。在此使用的“抗氧化剂”这一术语，是专指单一的抗氧化剂，以及抗氧化剂的混合物。抗氧化剂也可与各种载体物质配制一起，以便于在局部用途方面使用。

为了获得高雅端庄的局部外用组合物，本组合物可配制成面霜、乳化剂、洗剂、或凝胶之类的剂型，这类制品可包含一种约 0.001 重量%至 50 重量%的抗氧化剂。

本发明局部外用组合物，可配制成洗剂或面霜剂型。

可用于配制成洗剂、面霜和其他所述的适用的局部外用载体的大多数乳化剂类，都可配入自由基清除剂。这类乳化剂可以是阳离子型、阴离子型、非离子型、两性离子型、或其组合剂型。其中首选的是非离子型乳化剂。非离子型乳化剂的实例有：商品供应的山梨聚糖类、烷基化的脂肪醇类、烷基聚糖苷类；阴离子乳化剂类可包括脂肪酸盐类、烷基硫酸盐类、单烷基和双烷基磷酸盐类、烷基磺酸盐类、以及酰基异磺酸盐类；可供使用的两性离子型乳化剂类有：氯化乳酰氨基丙基三甲基铵(lactamidopropyl trimonium chloride)。

本发明的组合物适用的载体材料中也可含有各种增稠剂。适用的增稠剂的实例有：各种纤维素衍生物，例如，羟乙基纤维素和羟丙基纤维素，以及聚丙烯酸聚合物。

各种制剂中适用的防腐剂类的实例有：烷醇类、尤其是乙醇和苄基醇；羟苯甲酸酯类；山梨酸类；尿素衍生物类；以及异噻唑啉酮类。

本发明提供的各种洗剂或面霜，可以采用在本领域内的技术熟练人员都已熟

知的常用的各种均质处理方法进行配制。也可以采用一种微流化技术进行操作。该方法包括,在高压均质处理器中,对面霜和洗涤剂的水相和油相进行混合处理,在该装置中,可不必采用高压,而将面霜和洗涤剂中的乳化颗粒大大缩小至数微米大小。这种微流化技术可供制备含有有效量的化合物的超级稳定性面霜和洗涤剂,而不必使用

5 传统的乳化剂和表面活性剂。

本发明所述的这类制剂也可设计成一种微型乳化剂,这是一种乳化剂的亚类。其中使用的油料可以是矿物油和硅酮油。其中可以使用的醇类有:十六烷基醇、异硬脂基醇、硬脂基醇、十二烷醇以及十二烯醇。非离子型表面活性剂可以采用脂肪酯类、脂肪醇酯类、或乙氧基化的醇类。非离子型表面活性剂是聚乙二醇、肉豆蔻

10 异丙酯、异十八烷酸十六烷醇酯、聚丙二醇、去水山梨糖醇、以及油酸异丙酯。

实施例 61

	本发明的化合物	0.2%,	重/重
	脂肪酸	1.5%,	重/重
15	表面活性剂	3.0%,	重/重
	助溶剂	70.1%,	重/重
	纯化水	加至 100.0%,	重/重

本发明所述的局部外用组合物,可设计成水-包-油或油-包-水的乳化剂型。这类组合物也可以制成多相型的乳化剂型,例如,水-包-油-包-水型乳化剂。

20 本发明的各种组合物还可以制成脂质体的剂型。在这类组合物中,化合物的水溶液可以包容在脂质体的小囊内,其脂质体的外壳可以是一种磷脂质或其他适用的脂质类(如,各种皮肤脂质类)。为了使局部外用组合物成型,按照制剂模式、用途和局部外用脂质体的组成将这类脂质体加入上述的任一种载体系统。

25 实施例 62

	本发明的化合物	0.4%,	重/重
	磷脂质	10.0%,	重/重
	抗氧化剂	6.0%,	重/重
	乙醇	0.1%,	重/重
30	亲水性介质	加至 100.0%,	重/重

所述的化合物和各种抗氧化剂的溶液也都可包容在由适用的聚合材料为外壳

的聚合物小囊内。包括用白明胶、交联的白明胶、聚酰胺、聚丙烯酸酯类等材料制成的小囊，然后在与所述的局部外用组合物配制在一起。

本发明所述的制剂还适用于如下一种或多种化妆品用途：(a)消除和预防皱纹作用，(b)消除和预防细微线纹作用，(c)促进表皮生长作用，(d)光照防护作用，
5 (e)消除和预防皮肤变色作用，(f)消除和预防老龄斑，(g)调理和预防干燥作用，(h)消除和预防拉伸性疤痕作用，(i)消除和预防瑕疵斑作用，(j)皮肤护理/调理作用，(k)消除和预防衰老性干燥病作用，(l)调理和预防日光曝晒性灼伤作用，(m)预防和消除胶原蛋白丧失作用，(n)改善皮肤组织结构状态作用，(o)改善皮肤色调作用，(p)增加皮肤厚度作用，(q)缩减毛孔大小作用，(r)恢复皮肤光泽作用，(s)
10 大大减少疲劳征兆作用，(t)减少痤疮形成作用，(u)治疗毛细血管扩张作用，以及(v)改善毛发指甲美容外观作用。

药物组合物

在清除自由基和/或抑制陈旧性糖化作用终末产物(AGE)方面有效的各种药物
15 组合物，都可采用在药物学上有效剂量的结构通式为(I)的所述的各种化合物进行制备，可以单剂使用，也可配组使用。本发明的这类化合物的用量，最好是在按重量比例的 0.00001 到 90%的范围。如下所列述的各例药用配方只是作为示例，并不意味着是对本发明论题范围的限制。

口服用配方

口服用的各例配方可以采用固体剂型，例如，丸剂型、粉剂型、香袋型或片剂或胶囊剂等型的精致包装品。其他口服用类型的药用制品还有单相或双相的液体剂型，或者是现成可用型，或者是适于再配制型，如，重新配制成混合剂、糖浆剂、悬浮液剂、或乳化剂等。这类制品另外还可含有：稀释剂、分散剂、缓冲剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂、防腐剂、螯合剂和/或其他各种药用添加剂类。水相或
25 非水相的各种载体材料或其组合物也都可使用，必要时还可含有适量的甜味剂、调味剂之类的材料。如果是悬浮液剂型乳化剂型，还可添加适量的增稠剂，或悬浮剂或乳化剂。可供选用的方法是，本类化合物可以不必使用其他添加剂，而以纯品形式，例如，制成胶囊剂或丸剂形式以供施用。也可配以一种载体材料来施用。这类药用制品中还可以配入一种活性配料，作为基质或扩散控制系统，以使其缓慢、延
30 迟或控制释放。

本发明的这类化合物或其盐类或其各种复方制剂，可制成一种精致的剂量单

元提供，如，片剂型，其中可含有本领域在药用上常用的惰性的赋形剂。还可使用：例如，淀粉、乳糖、磷酸二钙、滑石粉、硬脂酸镁，以及如，甲基纤维素、脂肪酸类及其衍生物类、淀粉羟乙酸钠等类的聚合物，作为稀释剂。

5 实施例 63

口服用剂型的制备：

一种标准的片剂可含有如下各种组分：

	结构通式 I 所示的有效配料.....	有效剂量
	乳糖.....	100 毫克
10	微晶纤维素.....	51 毫克
	淀粉.....	60 毫克
	聚乙烯基吡咯烷酮(K-30).....	2 毫克
	滑石粉.....	1.5 毫克
	硬脂酸镁.....	1.0 毫克
15	或者	
	结构通式 I 所示的有效配料.....	有效剂量
	乳糖.....	130 毫克
	淀粉.....	75 毫克
	聚乙烯基吡咯烷酮(K-30).....	2 毫克
20	滑石粉.....	1.5 毫克
	硬脂酸镁.....	1.0 毫克

注射用的配方

供非经胃肠道施用的各种化合物、及其盐类或是其适用的复方配剂，须采用
25 无菌的载体材料配制，可以是水相或非水相的载体材料，或其组合物类型。这类载体材料的实例有：水、油酸乙酯和多元醇类的衍生物、乙二醇类及其衍生物。其中还可含有常用的可注射用添加剂，如，稳定剂、增溶剂、pH 修正剂、缓冲剂、抗氧化剂、助溶剂、配位剂、张力修正剂等。

若干适用的添加剂实例有：酒石酸盐、柠檬酸盐之类的缓冲剂、酒精、氯化
30 钠、右旋葡萄糖、以及各种高分子量的聚合物。其他可供选用的有无菌的粉剂再制品。本类化合物可以注射的方式，每天可供一次以上施用，或是经静脉内灌输/滴

注施用，或是作为适当的贮备制品。

实施例 64

非经胃肠道施用的制品配方：

5	结构通式 I 所示的一种有效配料·····	有效剂量
	聚乙二醇(400)·····	100 毫克
	偏亚硫酸氢钠 ·····	51 毫克
	等渗盐水/WFI ·····	加至 60 毫克

10 其他配方类

供皮肤科用途以及供齿牙变色方面建议使用的配方有，配入适宜剂量的结构通式 I 所示的化合物的各种洗剂、漱口剂和牙膏等。

上述各类实例只是提供一些说明，而并不意味着是对本发明的范围作出某种限制。