



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102427809 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 01

(21) 申请号 201080021409. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 03. 16

A61K 31/166 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/185 (2006. 01)

61/160, 642 2009. 03. 16 US

A61K 31/192 (2006. 01)

61/177, 958 2009. 05. 13 US

A61K 31/198 (2006. 01)

61/227, 620 2009. 07. 22 US

A61P 3/06 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2011. 11. 16

W0 2006066894 A1, 2006. 06. 29, 实施例 2,

(86) PCT国际申请的申请数据

6.

PCT/EP2010/053418 2010. 03. 16

W0 2007127913 A2, 2007. 11. 08, 说明书第

(87) PCT国际申请的公布数据

13-16 页, 权利要求 1-2.

W02010/106082 EN 2010. 09. 23

US 2006270635 A1, 2006. 11. 30, 摘要, 实施

例 12, 第 25 页.

(73) 专利权人 根梅迪卡治疗公司

审查员 包宁疆

地址 西班牙巴塞罗那

(72) 发明人 A. 米安 L. 马蒂克劳泽尔

E. 梅尤克斯 S. 加西亚文森特

M. 塞拉诺穆尼奥斯

A. 佐扎诺奥拉特

J. 塞萨卡斯特罗帕洛米诺拉里亚

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 刘蕾 沙捷

权利要求书1页 说明书159页 附图26页

## (54) 发明名称

用于治疗代谢性疾病的抗炎剂和抗氧化剂化合物

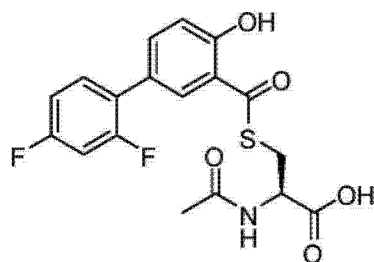
## (57) 摘要

本发明涉及利用作为轭合物的化合物治疗代谢性疾病的方法。本发明的轭合物包括水杨酸、三氟醋柳酸、双氟尼酸、双水杨酯、IMD-0354、布洛芬、双氯芬酸、利克飞龙或 HTB 以及一种或更多种抗氧化剂。

水杨酸盐-NAC (GMC-3a), 双氟尼酸-NAC (GMC-3b) 和布洛芬-NAC (GMC-3d) 轭合物的化学稳定性

|        |                                   | 磷酸缓冲液每瓶 (PBS) |       |       |       |    |           |
|--------|-----------------------------------|---------------|-------|-------|-------|----|-----------|
|        |                                   | 中性 pH         |       |       | 酸性 pH |    | 碱性 pH (9) |
|        |                                   | RT            | 4°C   | RT    | RT    | RT | RT        |
|        |                                   | t=0h          | t=14h | t=72h | 3h    | 3h | 3h        |
| GMC-3a | 将高酸 (+NaOH) 的乳剂                   | 稳定            | 稳定    | 50%   | 稳定    | 稳定 | 50%       |
|        |                                   |               |       |       |       |    |           |
|        |                                   | 中性 pH         |       |       | 酸性 pH |    | 碱性 pH (9) |
|        |                                   | RT            | 4°C   | RT    | 4°C   | RT | RT        |
|        |                                   | 3h            | 24h   | 24h   | 3h    | 3h | 3h        |
| GMC-3b | 将高酸在 MeOH/H <sub>2</sub> O 中的酪氨酸酯 | 稳定            | 稳定    | 稳定    | 5%    | 稳定 | 18%       |
|        | 将高酸在 MeOH/H <sub>2</sub> O 中的酪氨酸酯 | 20%           | 稳定    | 70%   | 稳定    | 稳定 | 稳定        |
| GMC-3d | 将高酸在 MeOH/H <sub>2</sub> O 中的酪氨酸酯 | 稳定            | 稳定    | 稳定    | 稳定    | 稳定 | 稳定        |

1. 下式的轭合物或其可药用盐在制备用于治疗成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA) 的药物中的用途：



2. 根据权利要求 1 所述的用途,其中所述轭合物和至少一种可药用载体一起提供。

## 用于治疗代谢性疾病的抗炎剂和抗氧化剂轭合物

### 背景技术

[0001] 氧化应激和炎症参与代谢性疾病、糖尿病、肥胖、血脂障碍及其所伴随的心血管并发症的发病机理。例如，氧化应激是导致胰岛素耐受、 $\beta$ -细胞机能障碍、葡萄糖耐量降低以及 2 型糖尿病的常见致病因素。关于炎症，临床研究表明，急性高血糖症导致循环炎性细胞因子如  $\text{TNF}\alpha$ 、IL6 和 IL18 的水平升高。

[0002] 在高血糖症和 / 或高脂血症期间，线粒体通过 TCA 循环活动以及相关的线粒体内膜的电子传递链产生细胞能量。然而，尽管线粒体产生升高的 ATP 生产，但是线粒体也能生成显著的活性氧物种 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮物种 (reactive nitrogen species, RNS)。细胞具有数种抗氧化酶以中和 ROS 和 RNS。例如，超氧负离子通过线粒体内的锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD) 而被酶促转化为过氧化氢。然后过氧化氢可以迅速被线粒体酶谷胱甘肽 (GSH) 过氧化物酶去除。另外的抗氧化酶过氧化氢酶是在过氧化物酶体中唯一产生的过氧化氢去毒酶。谷胱甘肽 (GSH) 可能是细胞所具有的最重要的防卫物，以清除由线粒体代谢产生的 ROS 以及高血糖症和高脂血症继发产生的过量自由基。

[0003] 然而，尽管细胞有很多可用的抗氧化机制，但是当 ROS 过量和 / 或抗氧化途径被压倒（在糖尿病中经常是这种情况）时，损害最有可能发生。在糖尿病患者中，负责清除自由基的抗氧化酶的水平是减少的。在频繁且严重的血糖过多事件之后，糖尿病患者中的谷胱甘肽池变得衰竭。现在广泛公认的是，活性氧物种 (ROS) 的超量产生促进了糖尿病、胰岛素耐受和肥胖中因糖脂毒性 (glucolipotoxicity) 而引起的细胞与组织机能障碍和损害。

[0004] 具体而言，与身体的几种其他细胞相比，胰脏  $\beta$ -细胞具有相对低水平的自由基解毒和氧化还原调节酶，诸如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶和硫氧还蛋白。有限的清除系统的结果是， $\beta$ -细胞中的 ROS 浓度可能迅速增加，从而损害  $\beta$ -细胞。因此，在血糖过多的情况下，ROS 的产生以及随后的氧化应激促进在 2 型糖尿病中观察到的  $\beta$ -细胞劣化。

[0005] ROS 也被认为是释放细胞因子的强刺激物，而且增加的超氧化物可通过 NF- $\kappa$ B 激活加速炎症。因此，导致慢性炎症以及胰岛素耐受的氧化应激和相关的 NF- $\kappa$ B 激活的作用在参与糖尿病及其进展的发病机理的过程中是必要的。给予谷胱甘肽（一种高效抗氧化物）完全抑制细胞因子升高，这为氧化应激在人类中介导高血糖症的炎症效应提供了进一步的支持。

[0006] 水杨酸盐或阿司匹林类药物是最常使用的抗炎剂中的一些。二十多年过去了，阿司匹林的抗炎性质几乎专有地归因于通过抑制环氧合酶活性而阻断前列腺素合成。最近，已经发现阿司匹林和水杨酸钠抑制转录因子 NF- $\kappa$ B 的激活。高剂量水杨酸盐被认为抑制 NF- $\kappa$ B 及其上游活化剂，IKB 激酶  $\beta$  (IKK  $\beta$ )。

[0007] 同样，高剂量的水杨酸降低血糖水平。最近的研究报告，给予水杨酸盐或双水杨酯的糖尿病动物显示 IKK  $\beta$  活性降低，并伴随胰岛素敏感度改善。通过对 Zucker fa/fa 大鼠或 ob/ob 小鼠进行 3-4 周的皮下输注高剂量水杨酸盐 (120mg/kg/ 天) 显示出抗糖尿病效

应、空腹血糖降低以及葡萄糖耐量改善。最近,在用 4.5g/天双水杨酯治疗的人类糖尿病患者中已经报告了高剂量水杨酸的有益效果。然而,在这种高剂量下,诸如耳鸣的副作用增加了 66%,并且胃出血和溃疡的长期风险也有所增加。

[0008] 因此,在本领域,仍然需要通过改善与代谢性疾病特别是糖尿病有关的炎症和氧化过程来治疗此类疾病的化合物。

## 发明内容

[0009] 本发明涉及由抗炎剂和抗氧化剂组成的轭合物 (conjugate)。本发明的轭合物用于治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病和代谢性疾病,诸如任意形式的糖尿病,包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)、代谢综合征、高血糖症和胰岛素敏感度。所述轭合物还用于降低高度糖基化终产物 (AGE)、ROS、脂质过氧化、组织与血浆 TNF  $\alpha$  和 IL6 浓度,并且用于延迟或预防与动脉粥样硬化相关的心血管并发症。而且,本发明的轭合物用于保护胰脏  $\beta$ -细胞,预防其损伤或衰竭以及随后的低胰岛素分泌。如本文提供的抗炎剂和抗氧化剂彼此直接共价结合或者直接与同一连接体共价结合。特别是,通过以下方式举例说明本发明:使用由水杨酸与 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 或双氟尼酸 (diflunisal) 与 NAC 组成的轭合物用于治疗本文所公开的病症。

[0010] 相对于利用单独抗氧化剂或单独抗炎剂的治疗,本发明的化合物特别是实施例 1 (salnacedin, 沙那西定) 和实施例 13 (由双氟尼酸和 NAC 组成的轭合物) 显示出附加或协同效应。附加或协同效应改善了抗糖尿病效应,同时降低与单一疗法相关的副作用。具体而言,用实施例 1 或实施例 13 进行治疗改善了抗糖尿病效应,同时降低了与水杨酸有关的胃出血和 / 或与 N-乙酰半胱氨酸有关的耳鸣。

[0011] 本发明提供了如本文所定义的式 (I)-(XXII) 的化合物。在另一方面,本发明提供了由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物。式 (I)-(XXII) 的化合物以及由式 (I)-(IX) 和至少一种可药用载体组成的药物组合物用于治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病、代谢性疾病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)、代谢综合征、血脂障碍、高血糖症或胰岛素耐受。本发明的化合物和药物组合物用于保护胰脏  $\beta$ -细胞,预防其损伤或衰竭以及随后的低胰岛素分泌。而且,本发明的化合物和药物组合物还用于降低游离脂肪酸 (FFA)、甘油三酯、高度糖基化终产物 (AGEs)、ROS、脂质过氧化、组织与血浆 TNF  $\alpha$  和 IL6 浓度,或者用于延迟或预防与动脉粥样硬化相关的心血管并发症。

[0012] 在另一方面,本发明提供了在哺乳动物或人类患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病、代谢性疾病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)、代谢综合征、血脂障碍、高血糖症或胰岛素耐受的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或人类患者施用治疗有效量的式 (I)-(IX) 的化合物或由式 (I)-(IX) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物。

[0013] 本发明还提供了用于在哺乳动物或人类患者中降低游离脂肪酸 (FFA)、甘油三酯、高度糖基化终产物 (AGEs)、ROS、脂质过氧化、组织与血浆 TNF  $\alpha$  和 IL6 浓度,或者用于延迟或预防与动脉粥样硬化相关的心血管并发症的方法,所述方法包括向需要此治疗的哺乳



动物或人类患者施用治疗有效量的式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物。而且,本发明提供了用于在哺乳动物或人类患者中保护胰脏  $\beta$ -细胞,预防其损伤或衰竭以及随后的低胰岛素分泌的方法,所述方法包括向需要此治疗的哺乳动物或人类患者施用治疗有效量的式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物。

[0014] 在另一方面,本发明提供了式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物制备或制造用于在哺乳动物或人类患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病、代谢性疾病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)、代谢综合征、血脂障碍、高血糖症或胰岛素耐受。本发明还提供了式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物制备或制造药物中的应用,所述药物用于在哺乳动物或人类患者中降低游离脂肪酸 (FFA)、甘油三酯、高度糖基化终产物 (AGEs)、ROS、脂质过氧化、组织与血浆  $\text{TNF}\alpha$  和 IL6 浓度,或者用于延迟或预防与动脉粥样硬化相关的心血管并发症。本发明还提供了式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物制备或制造用于在哺乳动物或人类患者中保护胰脏  $\beta$ -细胞,预防其损伤或衰竭以及随后的低胰岛素分泌的药物中的应用。

[0015] 根据下面一些优选实施方式的更详细描述以及权利要求,本发明的具体实施方式将变得更明显。

## 附图说明

[0016] 图 1 涉及本发明的轭合物在中性、酸性和碱性溶液中的化学稳定性。所述轭合物以其游离酸形式以及作为赖氨酸盐进行测试,包括:水杨酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-3a)、双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-3b),以及右布洛芬-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-3d)。

[0017] 图 2-4 是水杨酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-3a) 和双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-3b) 在大鼠和人类中的分解效率图解。

[0018] 图 5 是水杨酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-3a)、双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-3b) 在大鼠中的体内分解效率图解。

[0019] 图 6 是作为赖氨酸盐的水杨酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-1.3a) 和双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-1.3b) 在四氧嘧啶模型中体内保护  $\beta$ -细胞的效果的图解。四氧嘧啶模型是熟知的  $\beta$ -细胞机能障碍模型,其模仿参与 2 型糖尿病的生物化学反应,包括炎症和氧化应激。图 6 的结果表明,两种轭合物均降低四氧嘧啶对  $\beta$ -细胞的影响。此外,如在图 6 中所示,在用 GMC-3a 处理的四氧嘧啶大鼠中胰岛素水平的保持表明  $\beta$ -细胞保护作用机理。

[0020] 图 7 是作为赖氨酸盐的轭合物水杨酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-1.3a)、水杨酸盐和 NAC 对 db/db 小鼠 (腹膜内给药) 中的游离脂肪酸和甘油三酯水平作用的比较图解。

[0021] 图 8-10 是作为赖氨酸盐的轭合物双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸 (GMC-1.3b) 对 db/db 小鼠中后来的高血糖症的急性 and 慢性作用的图解 (口服施用)。

[0022] 图 11 是作为赖氨酸盐的轭合物水杨酸盐-(L)-N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)和双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)对 db/db 小鼠的血浆胰岛素水平、游离脂肪酸水平和甘油三酯水平作用的图解(长期口服施用)。

[0023] 图 12 是轭合物水杨酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)和双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)对 db/db 小鼠的体重增加的影响的图解(长期口服施用)。

[0024] 图 13 是轭合物水杨酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸(GMC-3a)和双氟尼酸-(L)-N-乙酰半胱氨酸(GMC-3b)对 db/db 小鼠的流体和食物摄取的影响图解(长期口服施用)。

[0025] 图 14 图解了图 8、9、10、11、12 和 13 中所用的方案。

[0026] 图 15 是几种轭合物的体外和体内分解数据的图解,其中较浅的颜色表示阳性结果(白色表示未测试)。

[0027] 图 16 是比较口服给予(20mg/kg)的轭合物双氟尼酸-NAC 以及双氟尼酸+NAC 组合之后小鼠中的双氟尼酸和 NAC 血浆水平的图解。

[0028] 图 17 是比较轭合物水杨酸盐-NAC 与水杨酸盐+NAC 组合在 cd-1 雄鼠中的  $\beta$ -细胞保护作用的图解。

[0029] 图 18 是比较轭合物水杨酸盐-NAC 与水杨酸盐+NAC 组合在 db/db 小鼠中降低游离脂肪酸作用的图解。

[0030] 图 19 是轭合物双氟尼酸-NAC 在 db/db 小鼠中降低糖血作用的图解(口服施用)。图 19B 图解在胰岛素耐量试验(ITT)期间糖血降低。图 19C 图解在葡萄糖耐量试验(GTT)期间糖血降低。

[0031] 图 20 是轭合物双氟尼酸-NAC 在长期口服施用之后对小鼠体重增加的影响的图解。

[0032] 图 21 是比较轭合物双氟尼酸-NAC 与二甲双胍在 db/db 小鼠中的糖血作用的图解(口服施用)。

[0033] 图 22 是轭合物双氟尼酸-NAC 在口服施用四周之后对降低 db/db 小鼠中的游离脂肪酸和甘油三酯的作用的图解(0.5mmol/kg/天)。

[0034] 图 23 是轭合物双氟尼酸-NAC 在口服施用四周之后对增加 db/db 小鼠中的血浆胰岛素和总胰脏胰岛素作用的图解(0.5mmol/kg/天)。

[0035] 图 24 是轭合物双氟尼酸-NAC 在口服施用四周之后对增加 db/db 小鼠中的胰岛素表达和岛尺寸而不增加胰脏重量的作用的图解(0.5mmol/kg/天)。

[0036] 图 25 是比较轭合物双氟尼酸-NAC(0.5mmol/kg/天)与二甲双胍 HCl(100mg/kg/天)在口服施用四周(0.5mmol/kg/天)之后对增加 db/db 小鼠中的胰脏胰岛素水平和岛尺寸的作用的图解。

[0037] 图 26 是轭合物双氟尼酸-硫辛酸在大鼠中体内分解效率的图解。

[0038] 图 27 是在 db/db 小鼠中口服给予双氟尼酸-NAC 轭合物之后胰岛素岛尺寸的图解。A 和 B 来自媒介物组(A)和处理组(B)的代表性岛。此外,双氟尼酸-NAC 轭合物不影响已处理 db/db 的体重(健康状态的良好指标)(图 20),也不影响附睾脂肪组织重量(分别为  $1.7 \pm 0.09$  和  $1.8 \pm 0.07$ g)。在有对照动物的预实验中,相同口服剂量的双氟尼酸-NAC 轭合物(0.5mmol/kg)不影响这两个参数。最后,重要的是注意双氟尼酸-NAC 轭合物处理不引发任何肉眼可见的胃肠系统损伤。

## 具体实施方式

[0039] 本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病和代谢性疾病的化合物、试剂、药物组合物和方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式 (i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0040] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病,包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式 (i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0041] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式 (i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0042] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式 (i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0043] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式 (i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0044] 在本发明的另一方面,提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐的步骤,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式 (i); $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、羟基或  $NZ_9Z_{10}$ ,其中  $Z_9$  和  $Z_{10}$  为氢; $R_8$  是氢; $R_9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基羰基; $X_1$  是 S;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0045] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立

地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是式 (i);R<sub>7</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、羟基或 NZ<sub>9</sub>Z<sub>10</sub>, 其中 Z<sub>9</sub> 和 Z<sub>10</sub> 为氢;R<sub>8</sub> 是氢;R<sub>9</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基;X<sub>1</sub> 是 S;以及 L 是 CH<sub>2</sub>。

[0046] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基;R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是式 (i);R<sub>7</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、羟基或 NZ<sub>9</sub>Z<sub>10</sub>, 其中 Z<sub>9</sub> 和 Z<sub>10</sub> 为氢;R<sub>8</sub> 是氢;R<sub>9</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基;X<sub>1</sub> 是 S;以及 L 是 CH<sub>2</sub>。

[0047] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、β-细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基;R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是式 (i);R<sub>7</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、羟基或 NZ<sub>9</sub>Z<sub>10</sub>, 其中 Z<sub>9</sub> 和 Z<sub>10</sub> 为氢;R<sub>8</sub> 是氢;R<sub>9</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基;X<sub>1</sub> 是 S;以及 L 是 CH<sub>2</sub>。

[0048] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基;R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是式 (i);R<sub>7</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、羟基或 NZ<sub>9</sub>Z<sub>10</sub>, 其中 Z<sub>9</sub> 和 Z<sub>10</sub> 为氢;R<sub>8</sub> 是氢;R<sub>9</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基;X<sub>1</sub> 是 S;以及 L 是 CH<sub>2</sub>。

[0049] 在本发明的另一方面,提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐的步骤,其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基;R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是式 (i);R<sub>7</sub> 是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基;R<sub>8</sub> 是氢;R<sub>9</sub> 是乙酰基;X<sub>1</sub> 是 S;以及 L 是 CH<sub>2</sub>。

[0050] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、β-细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基;R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是式 (i);R<sub>7</sub> 是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基;R<sub>8</sub> 是氢;R<sub>9</sub> 是乙酰基;X<sub>1</sub> 是 S;以及 L 是 CH<sub>2</sub>。

[0051] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基;R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是式 (i);R<sub>7</sub> 是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基;R<sub>8</sub> 是氢;R<sub>9</sub> 是乙酰基;X<sub>1</sub> 是 S;以及 L 是 CH<sub>2</sub>。

[0052] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、β-细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施

用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式(i); $R_7$  是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基; $R_8$  是氢; $R_9$  是乙酰基; $X_1$  是 S;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0053] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式(i); $R_7$  是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基; $R_8$  是氢; $R_9$  是乙酰基; $X_1$  是 S;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0054] 根据本发明,提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐的步骤,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0055] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0056] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0057] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0058] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0059] 根据本发明,提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代( $C_1$ - $C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是氢、( $C_1$ - $C_6$ )烷基、( $C_1$ - $C_6$ )烷基羰基、苯基、苯基( $CH_2$ )-或苯

基  $(\text{CH}_2)_2-$ ，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、卤素、羟基、羧基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-\text{NZ}_7\text{Z}_8$  或  $(\text{NZ}_7\text{Z}_8)$  羰基；以及  $\text{Z}_7$  和  $\text{Z}_8$  独立地为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

**[0060]** 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基； $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $\text{R}_6$  是  $-\text{NZ}_5\text{Z}_6$ ； $\text{Z}_5$  是氢； $\text{Z}_6$  是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、苯基、苯基  $(\text{CH}_2)-$  或苯基  $(\text{CH}_2)_2-$ ，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、卤素、羟基、羧基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-\text{NZ}_7\text{Z}_8$  或  $(\text{NZ}_7\text{Z}_8)$  羰基；以及  $\text{Z}_7$  和  $\text{Z}_8$  独立地为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

**[0061]** 在一些实施方式中，本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基； $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $\text{R}_6$  是  $-\text{NZ}_5\text{Z}_6$ ； $\text{Z}_5$  是氢； $\text{Z}_6$  是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、苯基、苯基  $(\text{CH}_2)-$  或苯基  $(\text{CH}_2)_2-$ ，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、卤素、羟基、羧基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-\text{NZ}_7\text{Z}_8$  或  $(\text{NZ}_7\text{Z}_8)$  羰基；以及  $\text{Z}_7$  和  $\text{Z}_8$  独立地为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

**[0062]** 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基； $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $\text{R}_6$  是  $-\text{NZ}_5\text{Z}_6$ ； $\text{Z}_5$  是氢； $\text{Z}_6$  是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、苯基、苯基  $(\text{CH}_2)-$  或苯基  $(\text{CH}_2)_2-$ ，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、卤素、羟基、羧基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-\text{NZ}_7\text{Z}_8$  或  $(\text{NZ}_7\text{Z}_8)$  羰基；以及  $\text{Z}_7$  和  $\text{Z}_8$  独立地为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

**[0063]** 在一些实施方式中，本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有

效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基、苯基、苯基( $CH_2$ )-或苯基( $CH_2$ )<sub>2</sub>-,其中苯基用1、2、3、4或5个基团任选取代,所述基团独立地为( $C_1-C_6$ )烷氧基、( $C_1-C_6$ )烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ )烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基、( $C_1-C_6$ )烷基羧基、( $C_1-C_6$ )烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ )烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代( $C_1-C_6$ )烷氧基、卤代( $C_1-C_6$ )烷基、卤素、羟基、羟基( $C_1-C_6$ )烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或( $NZ_7Z_8$ )羰基;以及 $Z_7$ 和 $Z_8$ 独立地为氢、( $C_1-C_6$ )烷基或( $C_1-C_6$ )烷基羰基。

[0064] 本发明还提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐的步骤,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基。

[0065] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基。

[0066] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基。

[0067] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基。

[0068] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是氢、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基。

[0069] 本发明另外提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式(I)的轭合物或其可药用盐的步骤,其中 $R_1$ 是氢

或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0070] 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0071] 在一些实施方式中，本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0072] 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0073] 在一些实施方式中，本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0074] 本发明也提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法，其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐的步骤，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、卤素、羟基、羧基 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或 ( $NZ_7Z_8$ ) 羰基；以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基或 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰基。

[0075] 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷氧基、卤代



(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、羟基、羧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub> 或 (NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub>) 羰基 ; 以及 Z<sub>7</sub> 和 Z<sub>8</sub> 独立地为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基。

[0076] 在一些实施方式中, 本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基 ; R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或苯基, 其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代 ; R<sub>6</sub> 是 -NZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub> ; Z<sub>5</sub> 是氢 ; Z<sub>6</sub> 是苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、羟基、羧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub> 或 (NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub>) 羰基 ; 以及 Z<sub>7</sub> 和 Z<sub>8</sub> 独立地为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基。

[0077] 在一些实施方式中, 本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、β-细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基 ; R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或苯基, 其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代 ; R<sub>6</sub> 是 -NZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub> ; Z<sub>5</sub> 是氢 ; Z<sub>6</sub> 是苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、羟基、羧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub> 或 (NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub>) 羰基 ; 以及 Z<sub>7</sub> 和 Z<sub>8</sub> 独立地为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基。

[0078] 在一些实施方式中, 本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基 ; R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或苯基, 其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代 ; R<sub>6</sub> 是 -NZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub> ; Z<sub>5</sub> 是氢 ; Z<sub>6</sub> 是苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、羟基、羧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、巯基、硝基、苯基、-NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub> 或 (NZ<sub>7</sub>Z<sub>8</sub>) 羰基 ; 以及 Z<sub>7</sub> 和 Z<sub>8</sub> 独立地为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基。

[0079] 本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法, 其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 的轭合物或其可药用盐的步骤, 其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基 ; R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为氢、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或苯基, 其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代 ; R<sub>6</sub> 是 -NZ<sub>5</sub>Z<sub>6</sub> ; Z<sub>5</sub> 是氢 ; Z<sub>6</sub> 是苯基, 其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代, 所述基团独立地为卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或卤素。

[0080] 在一些实施方式中, 本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离

脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式（I）的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代，所述基团独立地为卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或卤素。

[0081] 在一些实施方式中，本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式（I）的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代，所述基团独立地为卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或卤素。

[0082] 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式（I）的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代，所述基团独立地为卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或卤素。

[0083] 在一些实施方式中，本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式（I）的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代，所述基团独立地为卤代（ $C_1-C_6$ ）烷基或卤素。

[0084] 根据本发明，提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法，其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式（I）的轭合物或其可药用盐的步骤，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2-4, 二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代，所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0085] 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞功能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式（I）的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2-4, 二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是苯基，其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代，所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0086] 在一些实施方式中，本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式（I）的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2-4, 二氟苯基;  $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢;  $Z_6$  是苯基, 其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代, 所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0087] 在一些实施方式中, 本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2-4, 二氟苯基;  $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢;  $Z_6$  是苯基, 其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代, 所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0088] 在一些实施方式中, 本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2-4, 二氟苯基;  $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢;  $Z_6$  是苯基, 其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代, 所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0089] 根据本发明, 提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法, 其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 或式 (IV) 的轭合物或其可药用盐的步骤, 其中式 (I) 或式 (IV) 的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0090] 在一些实施方式中, 本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 或式 (IV) 的轭合物或其可药用盐, 其中式 (I) 或式 (IV) 的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0091] 在一些实施方式中, 本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的式 (I) 或式 (IV) 的轭合物或其可药用盐, 其中式 (I) 或式 (IV) 的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0092] 在一些实施方式中, 本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物, 所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 或式 (IV) 的轭合物或其可药用盐, 其中式 (I) 或式 (IV) 的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0093] 在一些实施方式中, 本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法, 包括向需要此治疗的患者施用治

疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 或式 (IV) 的甆合物或其可药用盐,其中式 (I) 或式 (IV) 的甆合物是 N-(3,5- 双 (三氟甲基) 苯基)-5- 氯 -2- 羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5- 双 (三氟甲基) 苯氨基甲酰)-4- 氯苯酯。

[0094] 在另一方面,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 的化合物。

[0095] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ - 细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 的化合物。

[0096] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 的化合物。

[0097] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ - 细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 包括向需要此治疗的患者施用药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 的化合物。

[0098] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 的化合物。

[0099] 在另一方面,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 1 (沙那西定)。

[0100] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 1。

[0101] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中治疗  $\beta$ - 细胞机能障碍的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 1 (沙那西定)。

[0102] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中治疗高血糖症的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 1 (沙那西定)。

[0103] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低游离脂肪酸的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 1 (沙那西定)。

[0104] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低甘油三酯的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 1 (沙那西定)。

[0105] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 1。

[0106] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1。

[0107] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中治疗  $\beta$ -细胞机能障碍的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1 (沙那西定)。

[0108] 在一些实施方式中,本发明包括用于在患者中治疗高血糖症的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1 (沙那西定)。

[0109] 在一些实施方式中,本发明包括用于在患者中降低游离脂肪酸的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1 (沙那西定)。

[0110] 在一些实施方式中,本发明包括用于在患者中降低甘油三酯的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1 (沙那西定)。

[0111] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 1。

[0112] 在另一方面,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 4 (沙那西定)。

[0113] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 4。

[0114] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 4。

[0115] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 4。

[0116] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有

效量的药物组合物,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 4。

[0117] 在另一方面,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 7。

[0118] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 7。

[0119] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 7。

[0120] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 7。

[0121] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 7。

[0122] 在另一方面,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法,其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 10。

[0123] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 10。

[0124] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 10。

[0125] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 10。

[0126] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 10。

[0127] 在另一方面,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、

肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法，其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 13。

[0128] 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 13。

[0129] 在一些实施方式中，本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 13。

[0130] 在另一方面，本发明提供了用于在患者中治疗  $\beta$ -细胞机能障碍的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 13。

[0131] 在另一方面，本发明提供了用于在患者中治疗高血糖症的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 13。

[0132] 在另一方面，本发明提供了用于在患者中降低游离脂肪酸的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 13。

[0133] 在另一方面，本发明提供了用于在患者中降低甘油三酯的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 13。

[0134] 在一些实施方式中，本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13。

[0135] 在一些实施方式中，本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13。

[0136] 在一些实施方式中，本发明包括用于在患者中治疗  $\beta$ -细胞机能障碍的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13。

[0137] 在一些实施方式中，本发明包括用于在患者中治疗高血糖症的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13。

[0138] 在一些实施方式中，本发明包括用于在患者中降低游离脂肪酸的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13。

[0139] 在一些实施方式中，本发明包括用于在患者中降低甘油三酯的方法，包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物，所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 13。

[0140] 在另一方面，本发明提供了用于在哺乳动物或患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病的方法，其包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 16。

[0141] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的实施例 16。

[0142] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在哺乳动物或患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或患者施用治疗有效量的实施例 16。

[0143] 在一些实施方式中,本发明方法包括在患者中治疗血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 16。

[0144] 在一些实施方式中,本发明提供了用于在患者中降低高度糖基化终产物和脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的方法,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,包括向需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述组合物包含至少一种可药用载体和实施例 16。

[0145] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式(i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式(I)中所定义。

[0146] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式(i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式(I)中所定义。

[0147] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式(i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式(I)中所定义。

[0148] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是式(i);以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式(I)中所定义。

[0149] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$



是氢或乙酰基 ; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4- 二氟苯基 ; $R_6$  是式 (i) ;以及  $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $X_1$  和 L 如在发明内容部分的式 (I) 中所定义。

[0150] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中  $R_1$  是氢或乙酰基 ; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4- 二氟苯基 ; $R_6$  是式 (i) ; $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、羟基或  $NZ_9Z_{10}$ , 其中  $Z_9$  和  $Z_{10}$  是氢 ; $R_8$  是氢 ; $R_9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基羰基 ; $X_1$  是 S ;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0151] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ - 细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中  $R_1$  是氢或乙酰基 ; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4- 二氟苯基 ; $R_6$  是式 (i) ; $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、羟基或  $NZ_9Z_{10}$ , 其中  $Z_9$  和  $Z_{10}$  是氢 ; $R_8$  是氢 ; $R_9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基羰基 ; $X_1$  是 S ;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0152] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用,其中  $R_1$  是氢或乙酰基 ; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4- 二氟苯基 ; $R_6$  是式 (i) ; $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、羟基或  $NZ_9Z_{10}$ , 其中  $Z_9$  和  $Z_{10}$  是氢 ; $R_8$  是氢 ; $R_9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基羰基 ; $X_1$  是 S ;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0153] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ - 细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基 ; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4- 二氟苯基 ; $R_6$  是式 (i) ; $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、羟基或  $NZ_9Z_{10}$ , 其中  $Z_9$  和  $Z_{10}$  是氢 ; $R_8$  是氢 ; $R_9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基羰基 ; $X_1$  是 S ;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0154] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基 ; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4- 二氟苯基 ; $R_6$  是式 (i) ; $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、羟基或  $NZ_9Z_{10}$ , 其中  $Z_9$  和  $Z_{10}$  是氢 ; $R_8$  是氢 ; $R_9$  是  $(C_1-C_6)$  烷基羰基 ; $X_1$  是 S ;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0155] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中  $R_1$  是氢或乙酰基 ; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4- 二氟苯基 ; $R_6$  是式 (i) ; $R_7$  是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基 ; $R_8$  是氢 ; $R_9$  是乙酰基 ; $X_1$  是 S ;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0156] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ - 细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人

隐性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;  $R_6$  是式 (i);  $R_7$  是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基;  $R_8$  是氢;  $R_9$  是乙酰基;  $X_1$  是 S; 以及 L 是  $CH_2$ 。

[0157] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;  $R_6$  是式 (i);  $R_7$  是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基;  $R_8$  是氢;  $R_9$  是乙酰基;  $X_1$  是 S; 以及 L 是  $CH_2$ 。

[0158] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;  $R_6$  是式 (i);  $R_7$  是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基;  $R_8$  是氢;  $R_9$  是乙酰基;  $X_1$  是 S; 以及 L 是  $CH_2$ 。

[0159] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;  $R_6$  是式 (i);  $R_7$  是氨基、乙氧基、甲氧基或羟基;  $R_8$  是氢;  $R_9$  是乙酰基;  $X_1$  是 S; 以及 L 是  $CH_2$ 。

[0160] 在另一方面, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; 以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0161] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; 以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0162] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; 以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0163] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; 以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0164] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高

度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $R_1$  是氢或乙酰基;  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; 以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸。

[0165] 在另一方面, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病, 其中式 (I) 的轭合物选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18。

[0166] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中式 (I) 的轭合物选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18。

[0167] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中式 (I) 的轭合物选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18。

[0168] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中式 (I) 的轭合物选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18。

[0169] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中式 (I) 的轭合物选自实施例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18。

[0170] 在另一方面, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病, 其中式 (I) 的轭合物是实施例 1 (沙那西定)。

[0171] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、 $\beta$ -细胞机能障碍、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中式 (I) 的轭合物是实施例 1 (沙那西定)。

[0172] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗高血糖症的药物中的应用, 其中式 (I) 的轭合物是实施例 1 (沙那西定)。

[0173] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低游离脂肪酸的药物中的应用, 其中式 (I) 的轭合物是实施例 1 (沙那西定)。

[0174] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降

低甘油三酯的药物中的应用,其中式(I)的轭合物是实施例1(沙那西定)。

[0175] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中式(I)的轭合物是实施例1(沙那西定)。

[0176] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例1(沙那西定)。

[0177] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗高血糖症的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例1(沙那西定)。

[0178] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低游离脂肪酸的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例1(沙那西定)。

[0179] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例1(沙那西定)。

[0180] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例1(沙那西定)。

[0181] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中式(I)的轭合物是实施例4。

[0182] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中式(I)的轭合物是实施例4。

[0183] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中式(I)的轭合物是实施例4。

[0184] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例4。

[0185] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应

用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例4。

[0186] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中式(I)的轭合物是实施例7。

[0187] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中式(I)的轭合物是实施例7。

[0188] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中式(I)的轭合物是实施例7。

[0189] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例7。

[0190] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例7。

[0191] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中式(I)的轭合物是实施例10。

[0192] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中式(I)的轭合物是实施例10。

[0193] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中式(I)的轭合物是实施例10。

[0194] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)的轭合物是实施例10。

[0195] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中

式 (I) 的轭合物是实施例 10。

[0196] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0197] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、 $\beta$ -细胞机能障碍、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病),其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0198] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗高血糖症的药物中的应用,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0199] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低游离脂肪酸的药物中的应用,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0200] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯的药物中的应用,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0201] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0202] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、 $\beta$ -细胞机能障碍、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0203] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗高血糖症的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0204] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低游离脂肪酸的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0205] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低甘油三酯的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0206] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中式 (I) 的轭合物是实施例 13。

[0207] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中式 (I) 的轭合物是实施例 16。

[0208] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能

障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），其中式（I）的轭合物是实施例 16。

[0209] 在一些实施方式中，本发明提供了式（I）的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的应用，其中式（I）的轭合物是实施例 16。

[0210] 在一些实施方式中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用：血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式（I）的轭合物或其可药用盐，其中式（I）的轭合物是实施例 16。

[0211] 在一些实施方式中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的应用，其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式（I）的轭合物或其可药用盐，其中式（I）的轭合物是实施例 16。

[0212] 在另一方面，本发明提供了式（I）的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用：动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是氢、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰基、苯基、苯基（ $CH_2$ ）- 或苯基（ $CH_2$ ） $_2$ -，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基羰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基磺酰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰氧基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基磺酰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基、卤代（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、卤素、羟基、羟基（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或（ $NZ_7Z_8$ ）羰基；以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基或（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰基。

[0213] 在一些实施方式中本发明提供了式（I）的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用：血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是氢、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰基、苯基、苯基（ $CH_2$ ）- 或苯基（ $CH_2$ ） $_2$ -，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基羰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基磺酰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰氧基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基磺酰基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代（ $C_1$ - $C_6$ ）烷氧基、卤代（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、卤素、羟基、羟基（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或（ $NZ_7Z_8$ ）羰基；以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基或（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰基。

[0214] 在一些实施方式中，本发明提供了式（I）的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的应用，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是氢、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基、（ $C_1$ - $C_6$ ）烷基羰基、

苯基、苯基  $(\text{CH}_2)_2-$  或苯基  $(\text{CH}_2)_2-$ , 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-\text{NZ}_7\text{Z}_8$  或  $(\text{NZ}_7\text{Z}_8)$  羰基; 以及  $\text{Z}_7$  和  $\text{Z}_8$  独立地为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

[0215] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基;  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或苯基, 其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代;  $\text{R}_6$  是  $-\text{NZ}_5\text{Z}_6$ ;  $\text{Z}_5$  是氢;  $\text{Z}_6$  是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、苯基、苯基  $(\text{CH}_2)_2-$  或苯基  $(\text{CH}_2)_2-$ , 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-\text{NZ}_7\text{Z}_8$  或  $(\text{NZ}_7\text{Z}_8)$  羰基; 以及  $\text{Z}_7$  和  $\text{Z}_8$  独立地为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

[0216] 在一些实施方式中, 本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐, 其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基;  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或苯基, 其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代;  $\text{R}_6$  是  $-\text{NZ}_5\text{Z}_6$ ;  $\text{Z}_5$  是氢;  $\text{Z}_6$  是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、苯基、苯基  $(\text{CH}_2)_2-$  或苯基  $(\text{CH}_2)_2-$ , 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羧基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基磺酰基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷氧基、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-\text{NZ}_7\text{Z}_8$  或  $(\text{NZ}_7\text{Z}_8)$  羰基; 以及  $\text{Z}_7$  和  $\text{Z}_8$  独立地为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

[0217] 在另一方面, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病, 其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基;  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或苯基, 其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代;  $\text{R}_6$  是  $-\text{NZ}_5\text{Z}_6$ ;  $\text{Z}_5$  是氢;  $\text{Z}_6$  是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用: 血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病 (包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA)), 其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基;  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或卤素;  $\text{R}_6$  是  $-\text{NZ}_5\text{Z}_6$ ;  $\text{Z}_5$  是氢;  $\text{Z}_6$  是氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基羰基。

[0218] 在一些实施方式中, 本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化 (包括但不限于低密度脂蛋白的氧化) 的药物中的应用, 其中  $\text{R}_1$  是氢或乙酰基;  $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为氢、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  烷基或苯基, 其中苯基



用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

[0219] 在一些实施方式中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用：血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

[0220] 在一些实施方式中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的应用，其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基或苯基，其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢； $Z_6$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

[0221] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用：动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0222] 在一些实施方式中，本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用：血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0223] 在一些实施方式中，本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的应用，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0224] 在一些实施方式中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用：血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病（包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）），其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0225] 在一些实施方式中，本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和 / 或脂质过氧化（包括但不限于低密度脂蛋白的氧化）的药物中的应用，其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐，其中  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基； $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ； $Z_5$  是氢；以及  $Z_6$  是氢。

[0226] 在另一方面，本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用：动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、慢性

阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或苯基,其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代,所述基团独立地为 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、卤素、羟基、羧基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或 ( $NZ_7Z_8$ ) 羰基;以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基。

[0227] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或苯基,其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代,所述基团独立地为 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、卤素、羟基、羧基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或 ( $NZ_7Z_8$ ) 羰基;以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基。

[0228] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或苯基,其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代,所述基团独立地为 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、卤素、羟基、羧基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或 ( $NZ_7Z_8$ ) 羰基;以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基。

[0229] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或苯基,其中苯基用 1 或 2 个卤素任选取代; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代,所述基团独立地为 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、卤素、羟基、羧基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或 ( $NZ_7Z_8$ ) 羰基;以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基。

[0230] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应

用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是苯基,其中苯基用1、2、3、4或5个基团任选取代,所述基团独立地为( $C_1-C_6$ )烷氧基、( $C_1-C_6$ )烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ )烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基、( $C_1-C_6$ )烷基羰氧基、( $C_1-C_6$ )烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ )烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代( $C_1-C_6$ )烷氧基、卤代( $C_1-C_6$ )烷基、卤素、羟基、羟基( $C_1-C_6$ )烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$ 或( $NZ_7Z_8$ )羰基;以及 $Z_7$ 和 $Z_8$ 独立地为氢、( $C_1-C_6$ )烷基或( $C_1-C_6$ )烷基羰基。

[0231] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是苯基,其中所述苯基用1或2个基团任选取代,所述基团独立地为卤代( $C_1-C_6$ )烷基或卤素。

[0232] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是苯基,其中所述苯基用1或2个基团任选取代,所述基团独立地为卤代( $C_1-C_6$ )烷基或卤素。

[0233] 在一些实施方式中,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是苯基,其中所述苯基用1或2个基团任选取代,所述基团独立地为卤代( $C_1-C_6$ )烷基或卤素。

[0234] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括I型和II型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是苯基,其中所述苯基用1或2个基团任选取代,所述基团独立地为卤代( $C_1-C_6$ )烷基或卤素。

[0235] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)的轭合物或其可药用盐,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或苯基,其中苯基用1或2个卤素任选取代; $R_6$ 是 $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$ 是氢; $Z_6$ 是苯基,其中所述苯基用1或2个基团任选取代,所述基团独立地为卤代( $C_1-C_6$ )烷基或卤素。

[0236] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中 $R_1$ 是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 和 $R_5$ 独立地为氢、

三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代,所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0237] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代,所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0238] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代,所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0239] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高游离脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代,所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0240] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式 (I) 的轭合物或其可药用盐,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代,所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0241] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 或式 (IV) 的轭合物在制备或制造用于在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的药物中的应用:动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症性疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病和代谢性疾病,其中式 (I) 或式 (IV) 的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0242] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 或式 (IV) 的轭合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中式 (I) 或式 (IV) 的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0243] 在一些实施方式中,本发明提供了式 (I) 或式 (IV) 的轭合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中式 (I) 或式 (IV) 的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯

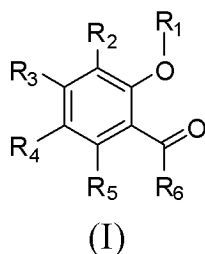
基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0244] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中治疗下述疾病的药物中的应用:血脂障碍、胰岛素耐受、高脂肪酸、高甘油三酯、 $\beta$ -细胞机能障碍、高血糖症、代谢综合征和任意形式的糖尿病(包括 I 型和 II 型糖尿病以及成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)),其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)或式(IV)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)或式(IV)的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0245] 在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于在患者中降低高度糖基化终产物和/或脂质过氧化(包括但不限于低密度脂蛋白的氧化)的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)或式(IV)的轭合物或其可药用盐,其中式(I)或式(IV)的轭合物是 N-(3,5-双(三氟甲基)苯基)-5-氯-2-羟基苯甲酰胺或乙酸 2-(3,5-双(三氟甲基)苯氨基甲酰)-4-氯苯酯。

[0246] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物

[0247]



[0248] 或其可药用盐,其中

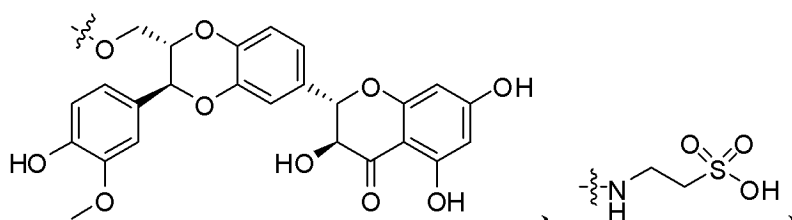
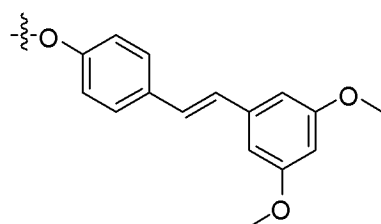
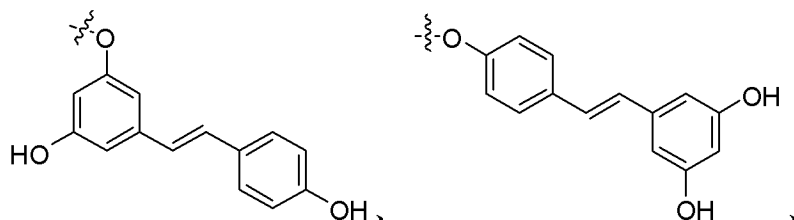
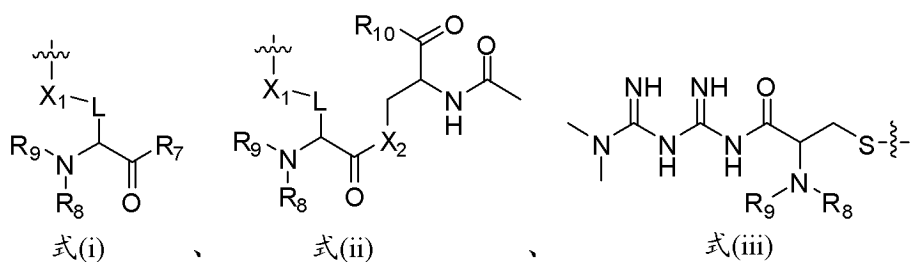
[0249]  $R_1$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基或 A ;

[0250]  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(C_1-C_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_1Z_2$  或  $(NZ_1Z_2)$  羰基,其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代,所述基团独立地为  $C_1-C_6$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(C_1-C_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_3Z_4$ 、 $(NZ_3Z_4)$  羰基;

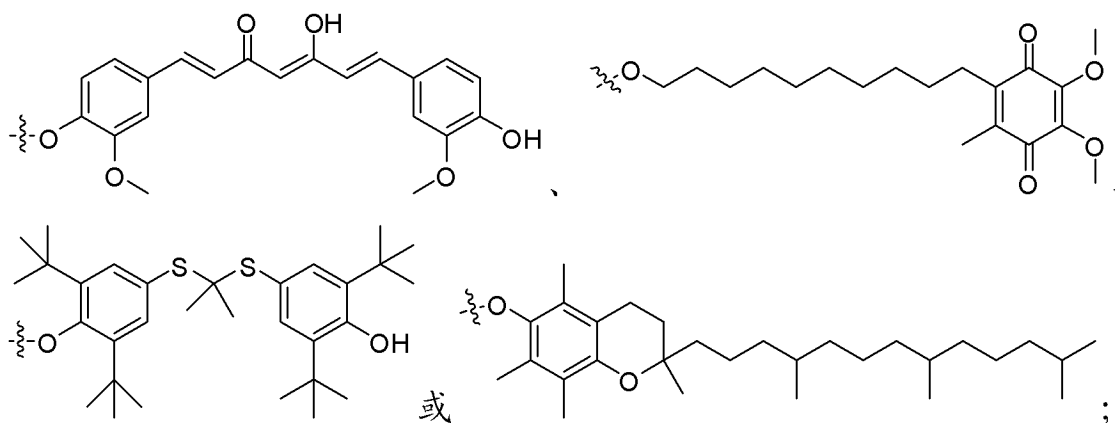
[0251]  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$  和  $Z_4$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基;

[0252]  $R_6$  是羟基、 $-NZ_5Z_6$ 、

[0253]



[0254]

[0255] 条件是当  $R_6$  是羟基时, 则  $R_1$  是 A ;

[0256]  $Z_5$  和  $Z_6$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、苯基、苯基  $(CH_2)_2-$  或苯基  $(CH_2)_2-$ , 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(C_1-C_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或  $(NZ_7Z_8)$  羰基 ;

[0257]  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基 ;

[0258]  $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基、 $-NZ_9Z_{10}$  或  $-O-$  苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基

羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰氧基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、羟基或羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

[0259] R<sub>8</sub> 是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

[0260] R<sub>9</sub> 是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基；

[0261] R<sub>10</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基硫基、羟基或 -NZ<sub>9</sub>Z<sub>10</sub>；

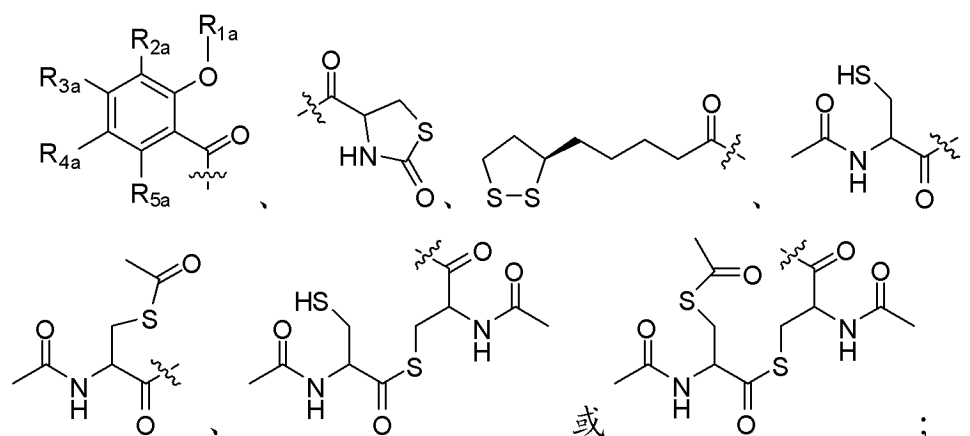
[0262] Z<sub>9</sub> 和 Z<sub>10</sub> 独立地为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基；

[0263] X<sub>1</sub> 和 X<sub>2</sub> 独立地为 O 或 S；

[0264] L 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基；

[0265] A 是

[0266]



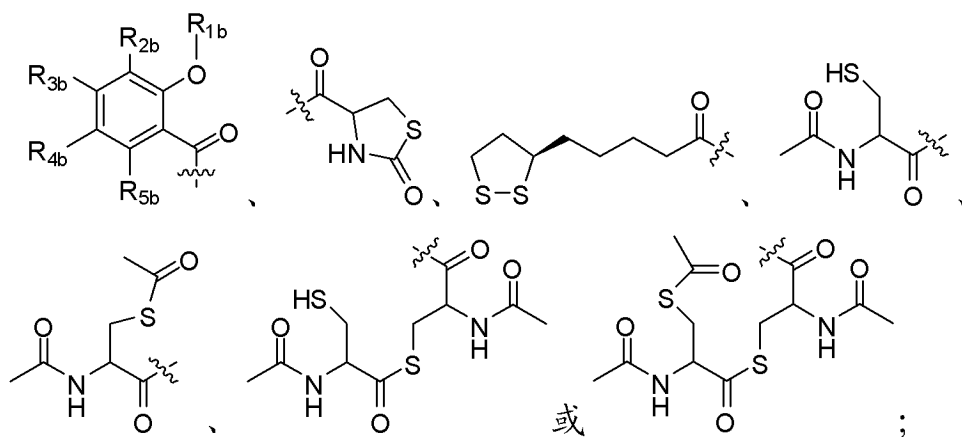
[0267] R<sub>1a</sub> 是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基或 B；

[0268] R<sub>2a</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>4a</sub> 和 R<sub>5a</sub> 独立地为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、硫基、硝基、苯基、-NZ<sub>1a</sub>Z<sub>2a</sub> 或 (NZ<sub>1a</sub>Z<sub>2a</sub>) 羰基，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、卤素、羟基、羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、硫基、硝基、苯基、-NZ<sub>3a</sub>Z<sub>4a</sub> 或 (NZ<sub>3a</sub>Z<sub>4a</sub>) 羰基；

[0269] Z<sub>1a</sub>、Z<sub>2a</sub>、Z<sub>3a</sub> 和 Z<sub>4a</sub> 独立地为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基；

[0270] B 是

[0271]



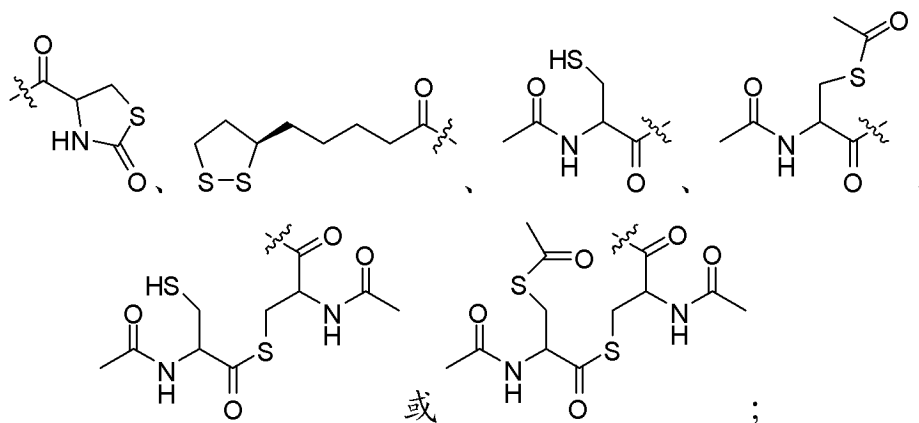
[0272]  $R_{1b}$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基或 C；

[0273]  $R_{2b}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{4b}$  和  $R_{5b}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(C_1-C_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{1b}Z_{2b}$  或  $(NZ_{1b}Z_{2b})$  羰基，其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代，所述基团独立地为  $C_1-C_6$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基磺酰基、 $(C_1-C_6)$  烷基硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基、羟基  $(C_1-C_6)$  烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_{3b}Z_{4b}$  或  $(NZ_{3b}Z_{4b})$  羰基；

[0274]  $Z_{1b}$ 、 $Z_{2b}$ 、 $Z_{3b}$  和  $Z_{4b}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基；以及

[0275] C 是

[0276]



[0277] 条件是式 (I) 不包括  $R_1$  是氢或乙酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  是氢；以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸、(D)-N-乙酰半胱氨酸或  $(\pm)$ -N-乙酰半胱氨酸；而且条件是式 (I) 不包括

[0278] N-乙酰基-S-[(2',4'-二氟-4-羟基[1,1'-联苯]-3-基)羰基]-L-半胱氨酸甲酯；

[0279] N-乙酰基-S-[(2',4'-二氟-4-羟基[1,1'-联苯]-3-基)羰基]-L-半胱氨酸乙酯；

[0280] N-乙酰基-S-[(2',4'-二氟-4-乙酰基氧基[1,1'-联苯]-3-基)羰基]-L-半胱氨酸甲酯；和

[0281] N-乙酰基-S-[(2',4'-二氟-4-乙酰基氧基[1,1'-联苯]-3-基)羰基]-L-半胱氨酸乙酯；



基]-L-半胱氨酸乙酯。

[0282] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基、卤素或苯基,其中苯基用1、2、3、4或5个基团任选取代,所述基团独立地为( $C_1-C_6$ )烷氧基、( $C_1-C_6$ )烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ )烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷基羰基、( $C_1-C_6$ )烷基羧基、( $C_1-C_6$ )烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ )烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代( $C_1-C_6$ )烷氧基、卤代( $C_1-C_6$ )烷基、卤素、羟基、羟基( $C_1-C_6$ )烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_3Z_4$  或  $(N_3Z_4)$  羰基; $R_6$  是式(i); $R_7$  是( $C_1-C_6$ )烷氧基、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$ ; $R_8$  是氢或( $C_1-C_6$ )烷基; $R_9$  是( $C_1-C_6$ )烷基羰基; $X_1$  是O或S;L 是( $C_1-C_6$ )亚烷基;以及  $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ )烷基或( $C_1-C_6$ )烷基羰基;条件是式(I)不包括  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $ZR_5$  是氢;以及  $R_6$  是(L)-N-乙酰半胱氨酸、(D)-N-乙酰半胱氨酸或(±)-N-乙酰半胱氨酸。

[0283] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $ZR_5$  独立地为氢或苯基,其中所述苯基用1或2个独立地为卤代( $C_1-C_6$ )烷氧基、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或卤素的基团任选取代; $R_6$  是式(i); $R_7$  是( $C_1-C_6$ )烷氧基或羟基; $R_8$  是氢或( $C_1-C_6$ )烷基; $R_9$  是( $C_1-C_6$ )烷基羰基; $X_1$  是O或S;and L 是( $C_1-C_6$ )亚烷基;条件是式(I)不包括  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  是氢;以及  $R_6$  是(L)-N-乙酰半胱氨酸、(D)-N-乙酰半胱氨酸或(±)-N-乙酰半胱氨酸。

[0284] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢或苯基,其中所述苯基用1或2个卤素基团任选取代; $R_6$  是式(i); $R_7$  是乙氧基、甲氧基或羟基; $R_8$  是氢或甲基; $R_9$  是乙酰基; $X_1$  是O或S;以及 L 是  $CH_2$ ;条件是式(I)不包括  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  是氢;以及  $R_6$  是(L)-N-乙酰半胱氨酸、(D)-N-乙酰半胱氨酸或(±)-N-乙酰半胱氨酸。

[0285] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  之一是2,4-二氟苯基而其余的是氢; $R_6$  是式(i); $R_7$  羟基; $R_8$  是氢; $R_9$  是乙酰基; $X_1$  是S;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0286] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代( $C_1-C_6$ )烷基或卤素; $R_6$  是式(i); $R_7$  是( $C_1-C_6$ )烷氧基、( $C_1-C_6$ )烷基、( $C_1-C_6$ )烷硫基、羟基或 $-NZ_9Z_{10}$ ; $R_8$  是氢或( $C_1-C_6$ )烷基; $R_9$  是( $C_1-C_6$ )烷基羰基; $X_1$  是O或S;L 是( $C_1-C_6$ )亚烷基;以及  $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ )烷基或( $C_1-C_6$ )烷基羰基;条件是式(I)不包括  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  是氢;以及  $R_6$  是(L)-N-乙酰半胱氨酸、(D)-N-乙酰半胱氨酸或(±)-N-乙酰半胱氨酸。

[0287] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢或卤代( $C_1-C_6$ )烷基; $R_6$  是式(i); $R_7$  是( $C_1-C_6$ )烷氧基或羟基; $R_8$  是氢或( $C_1-C_6$ )烷基; $R_9$  是( $C_1-C_6$ )烷基羰基; $X_1$  是O或S;以及 L 是( $C_1-C_6$ )亚烷基;条件是式(I)不包括  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  是氢;以及  $R_6$  是(L)-N-乙酰半胱氨酸、(D)-N-乙酰半胱氨酸或(±)-N-乙酰半胱氨酸。

[0288] 在另一方面,本发明提供了式(I)的轭合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢或三氟甲基; $R_6$  是式(i); $R_7$  是乙氧基、甲氧基或羟基; $R_8$  是氢或甲基; $R_9$  是乙酰基; $X_1$  是O或S;以及 L 是  $CH_2$ ;条件是式(I)不包括  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  是氢;

以及  $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸、(D)-N-乙酰半胱氨酸或 (±)-N-乙酰半胱氨酸。

[0289] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的辄合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  之一是三氟甲基而其余的是氢; $R_6$  是式 (i); $R_7$  羟基; $R_8$  是氢; $R_9$  是乙酰基; $X_1$  是 S;以及 L 是  $CH_2$ 。

[0290] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的辄合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或卤素; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基、苯基、苯基 ( $CH_2$ )- 或苯基 ( $CH_2$ )<sub>2</sub>-, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代,所述基团独立地为 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、卤素、羟基、羟基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或 ( $NZ_7Z_8$ ) 羰基;以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基。

[0291] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的辄合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或卤素; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基。

[0292] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的辄合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 Cl; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢;以及  $Z_6$  是氢。

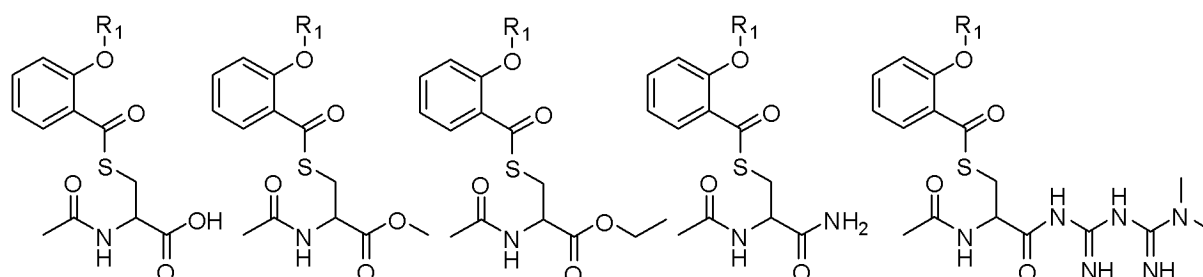
[0293] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的辄合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或卤素; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代,所述基团独立地为 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷氧基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基、( $C_1-C_6$ ) 烷基羰氧基、( $C_1-C_6$ ) 烷基磺酰基、( $C_1-C_6$ ) 烷硫基、羧基、氰基、甲酰基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、卤素、羟基、羟基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基、巯基、硝基、苯基、 $-NZ_7Z_8$  或 ( $NZ_7Z_8$ ) 羰基;以及  $Z_7$  和  $Z_8$  独立地为氢、( $C_1-C_6$ ) 烷基或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基羰基。

[0294] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的辄合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或卤素; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代,所述基团独立地为卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基或卤素。

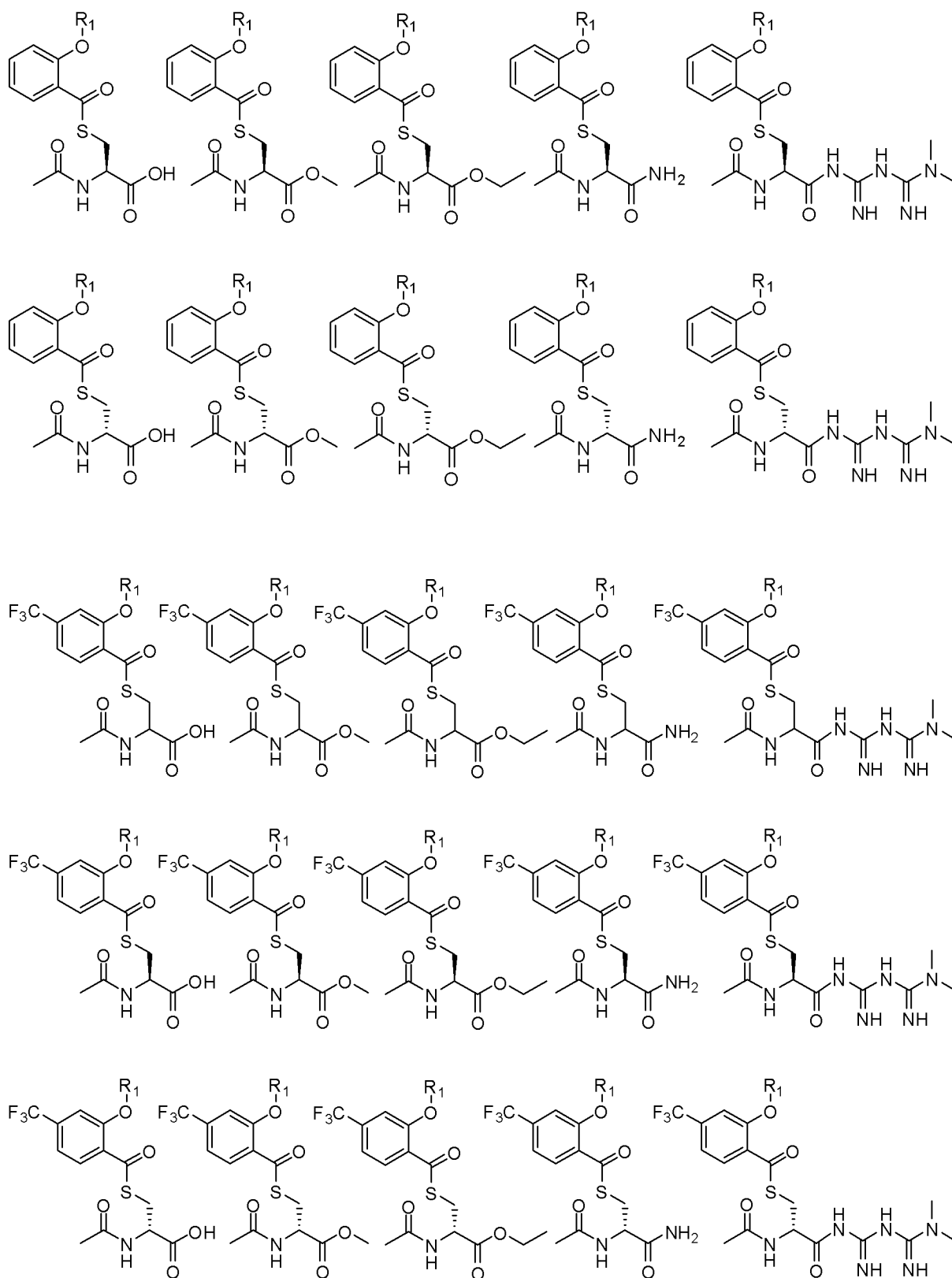
[0295] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的辄合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  和  $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 Cl; $R_6$  是  $-NZ_5Z_6$ ;  $Z_5$  是氢; $Z_6$  是苯基,其中所述苯基用 1 或 2 个基团任选取代,所述基团独立地为三氟甲基或 Cl。

[0296] 典型的式 (I) 的辄合物包括但不限于下面所示的化合物,其中  $R_1$  是氢或乙酰基。

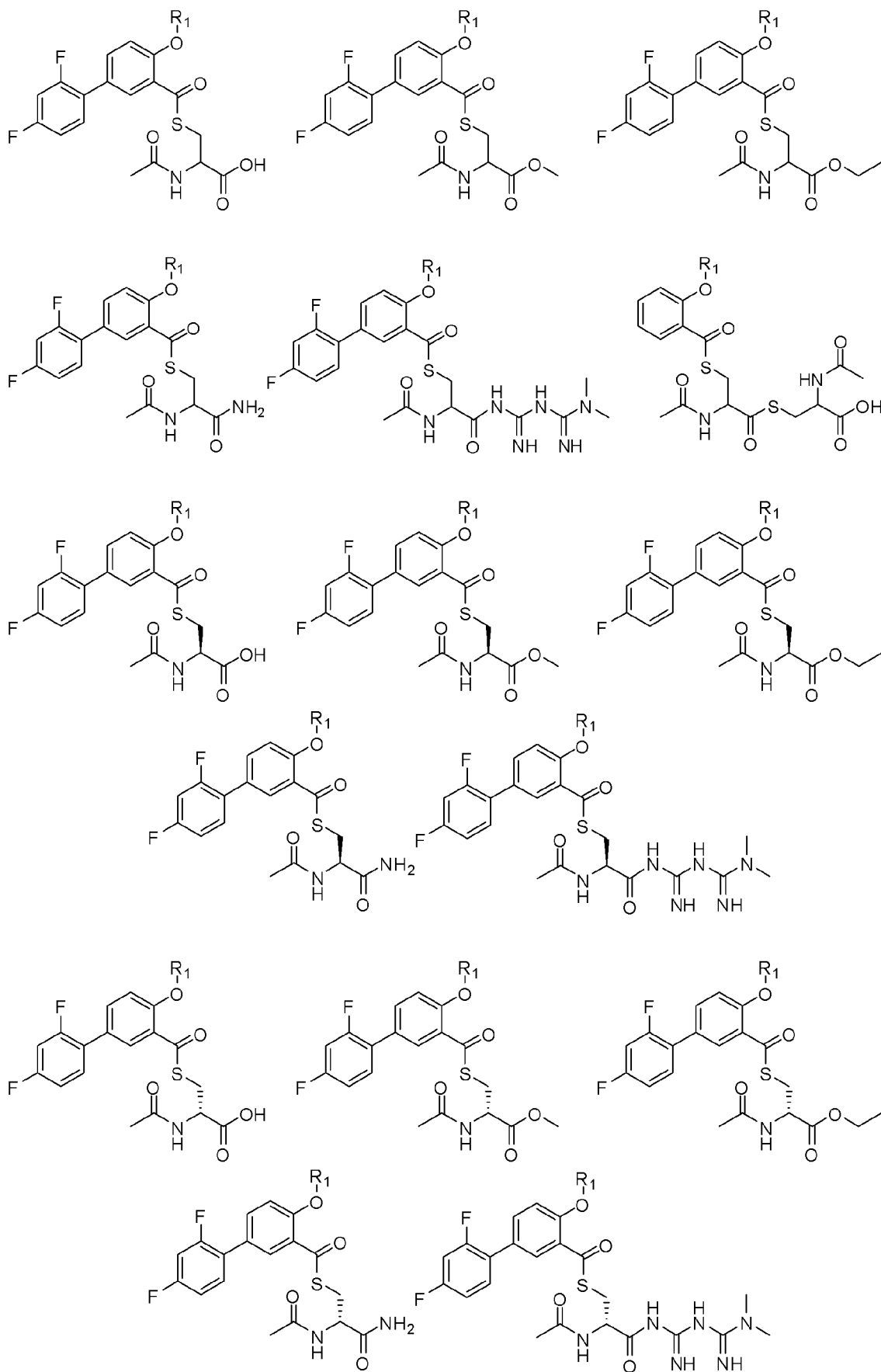
[0297]



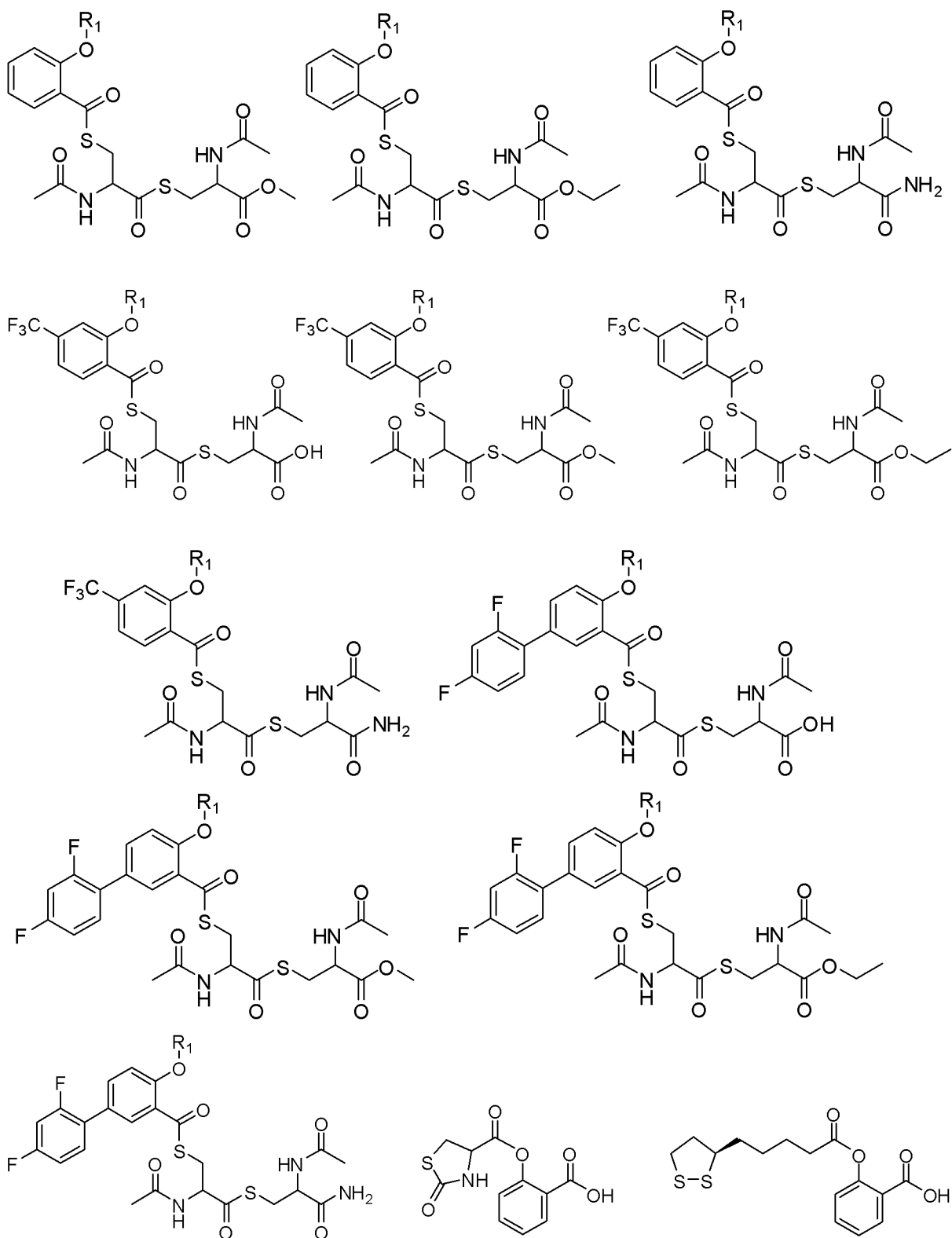
[0298]



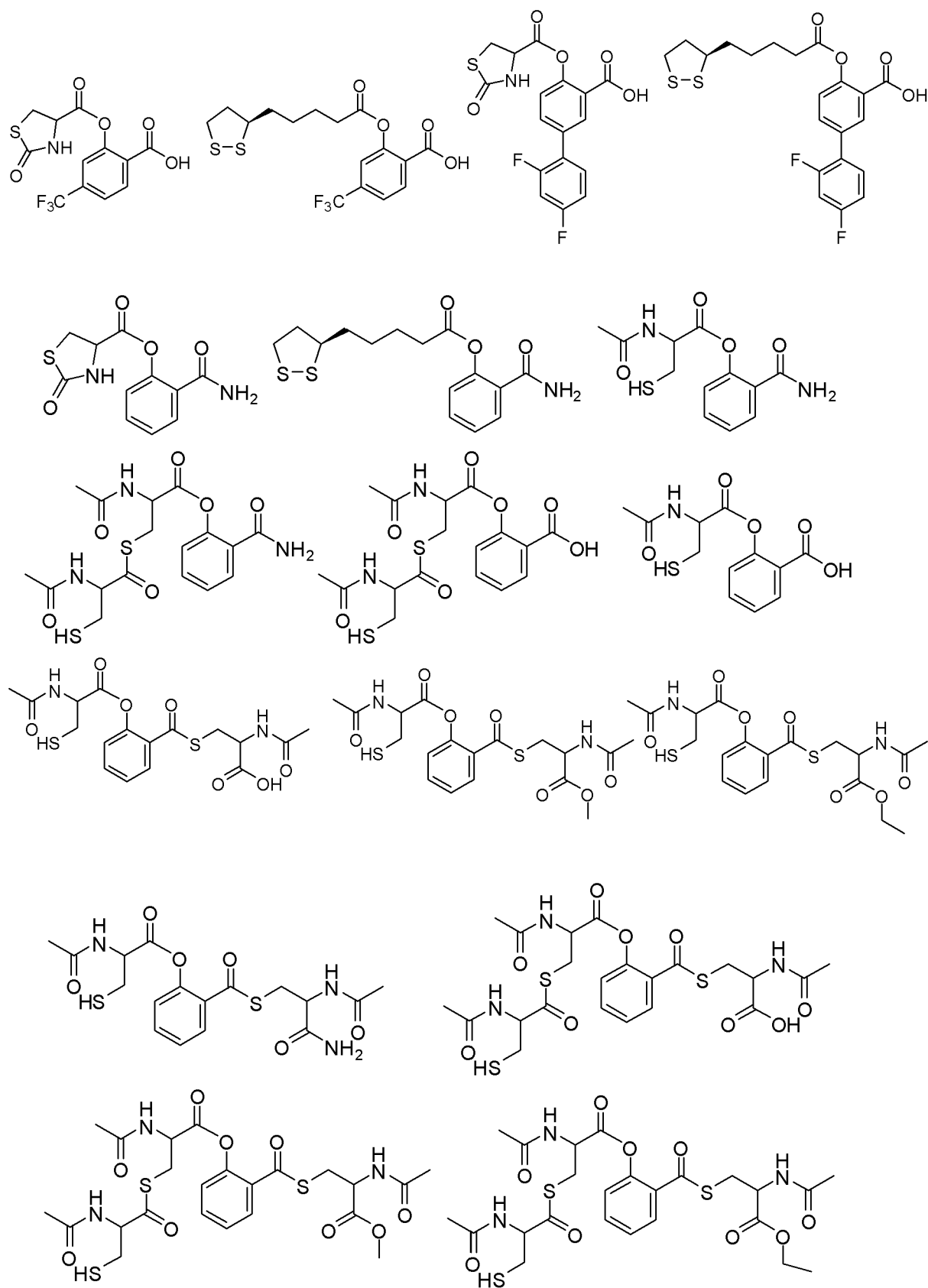
[0299]



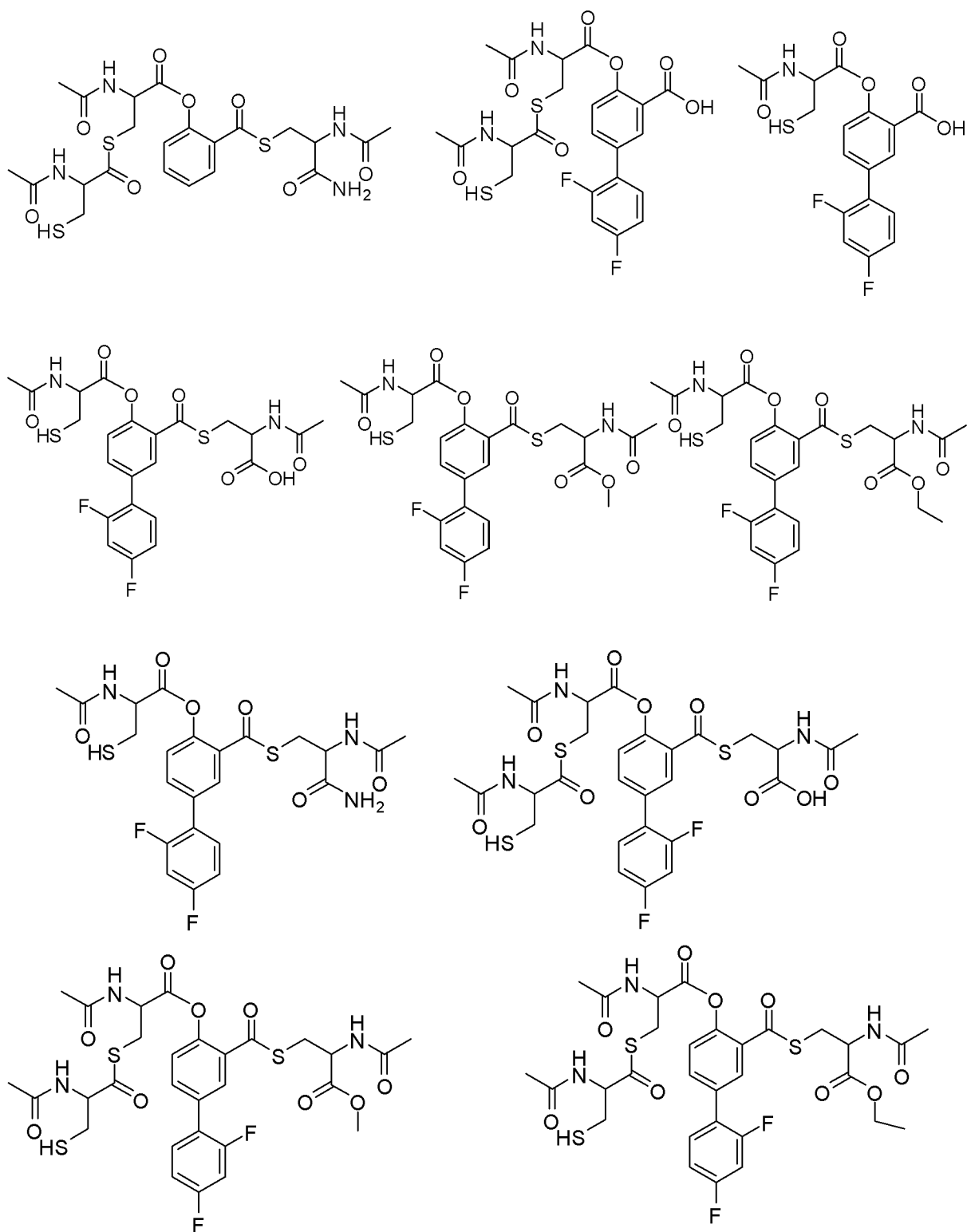
[0300]



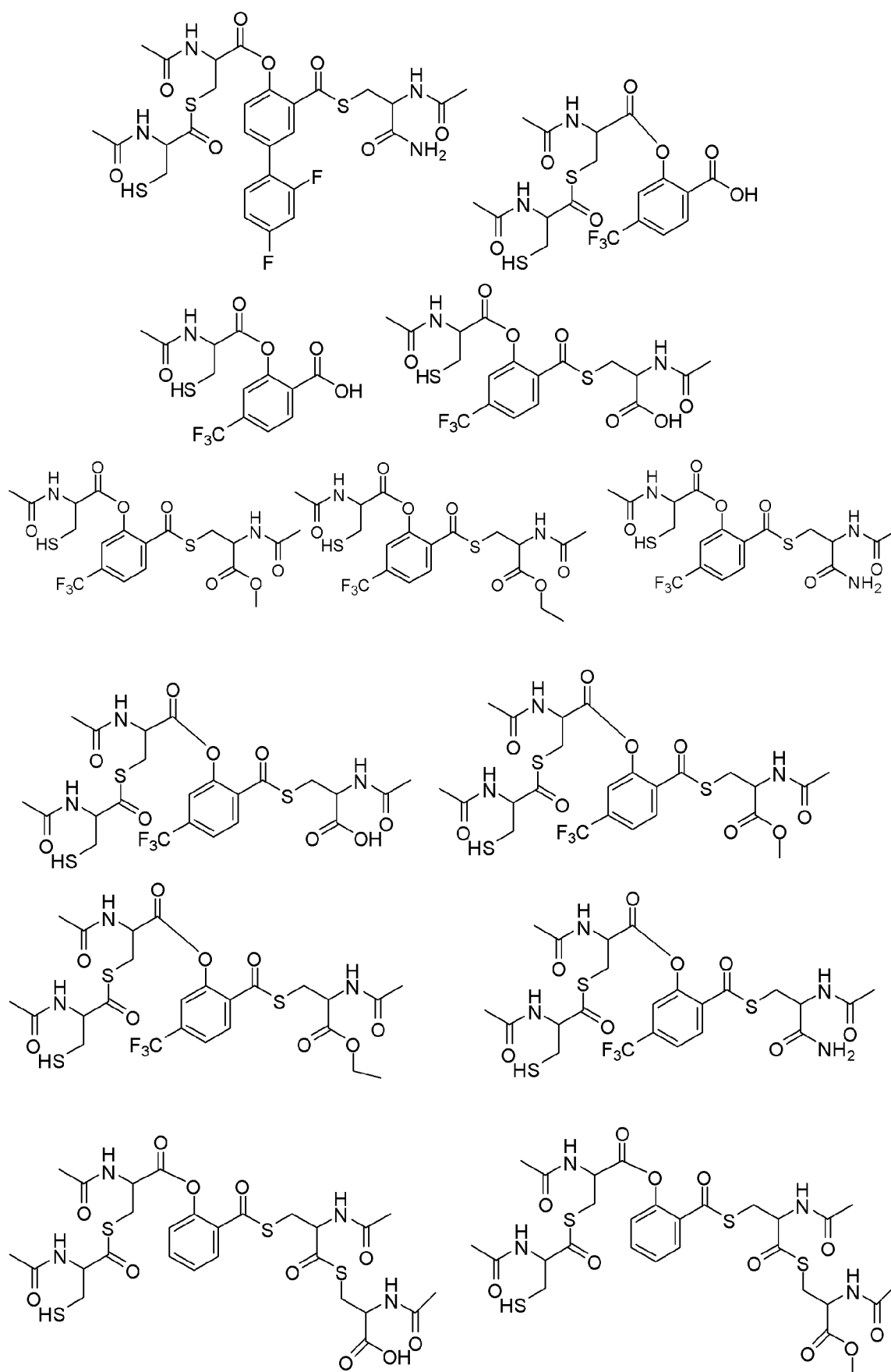
[0301]



[0302]

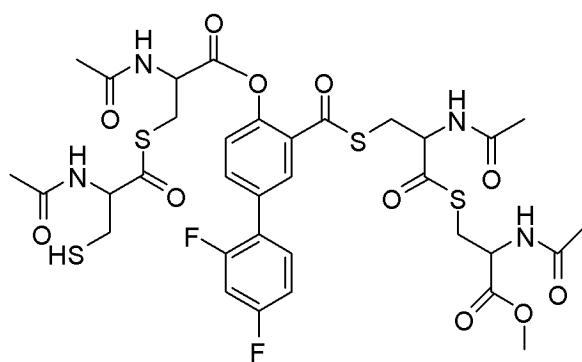
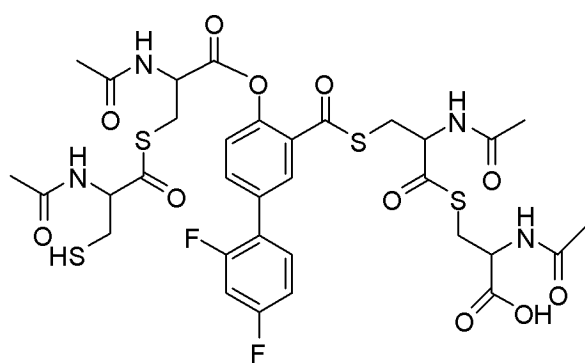
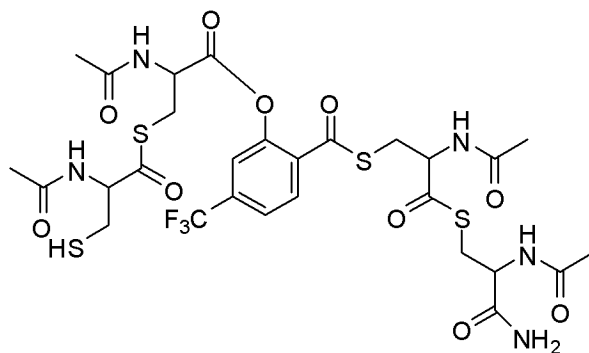
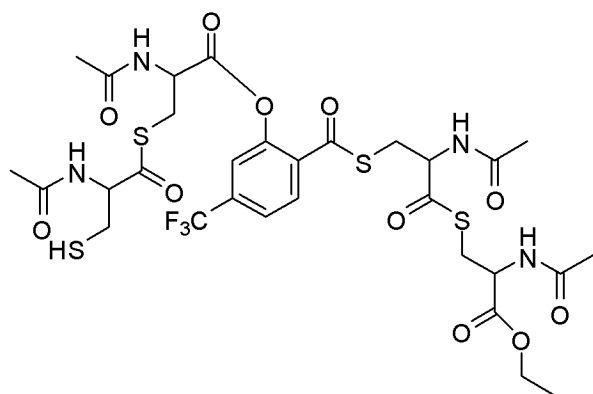
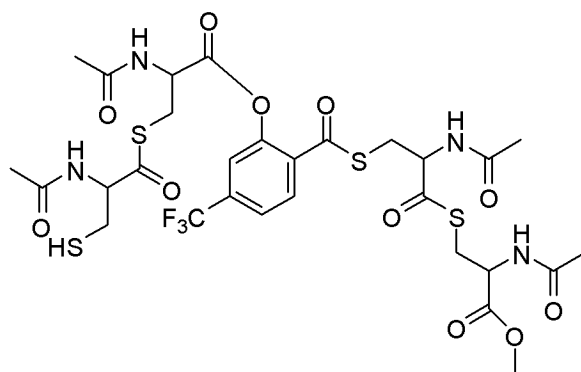
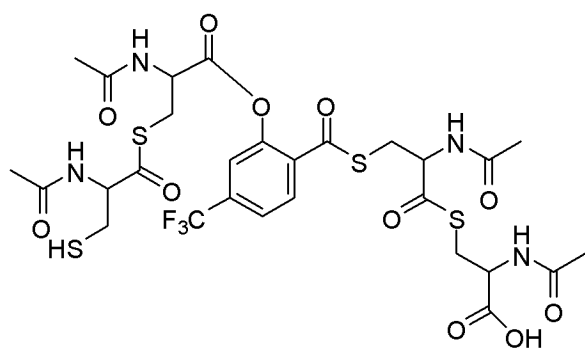
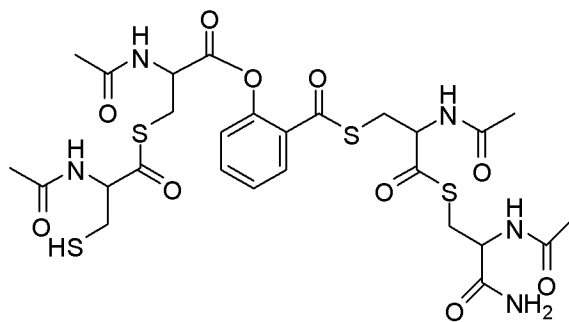
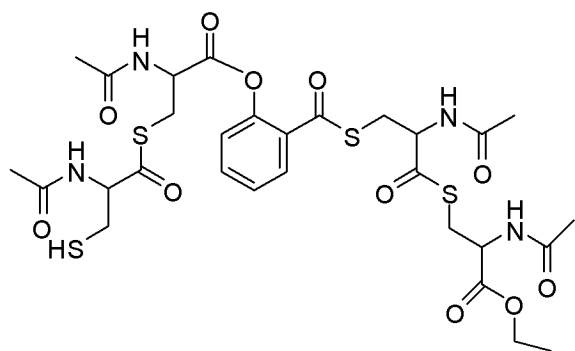


[0303]

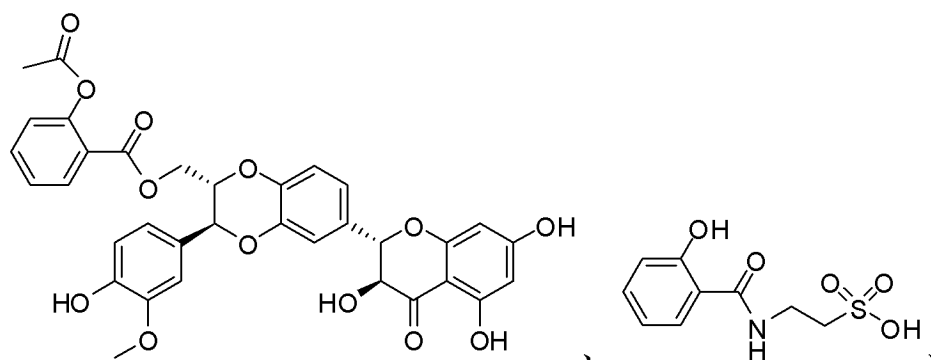
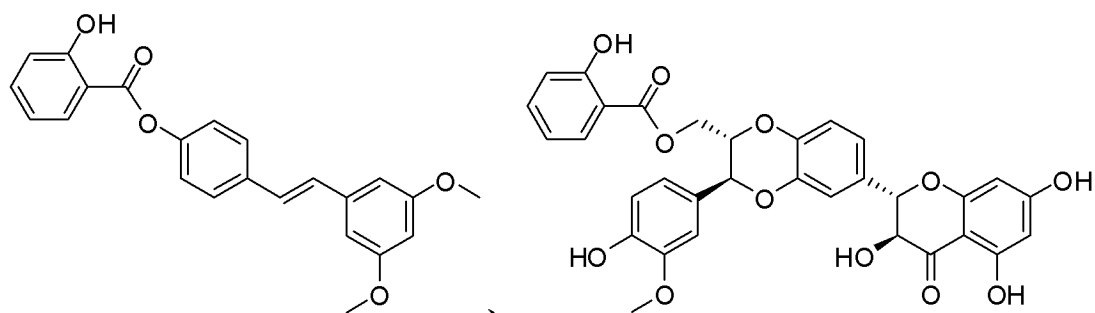
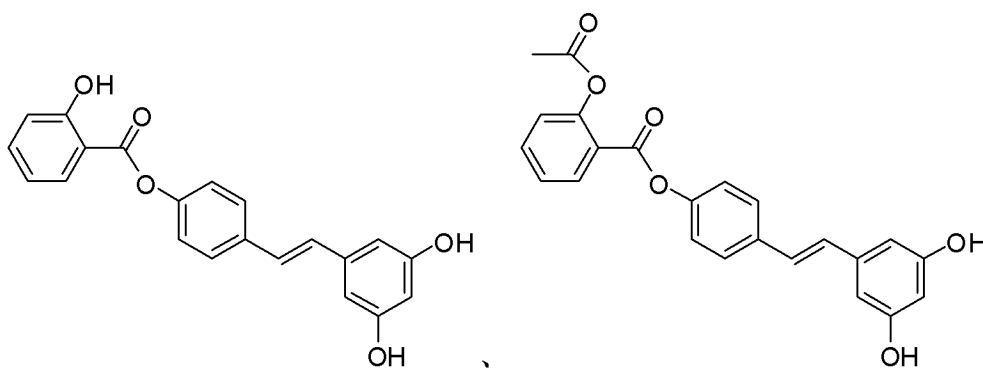
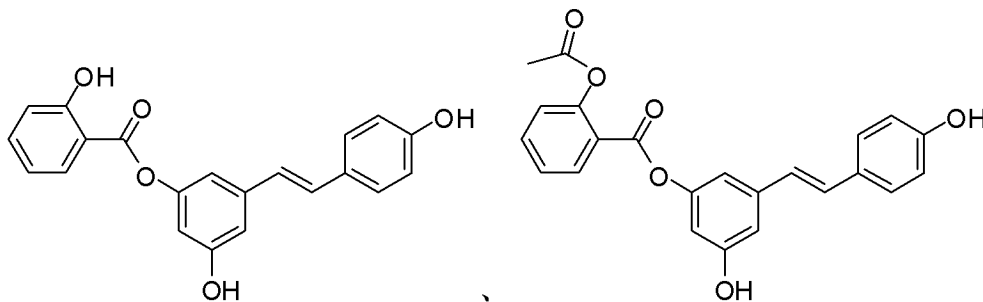
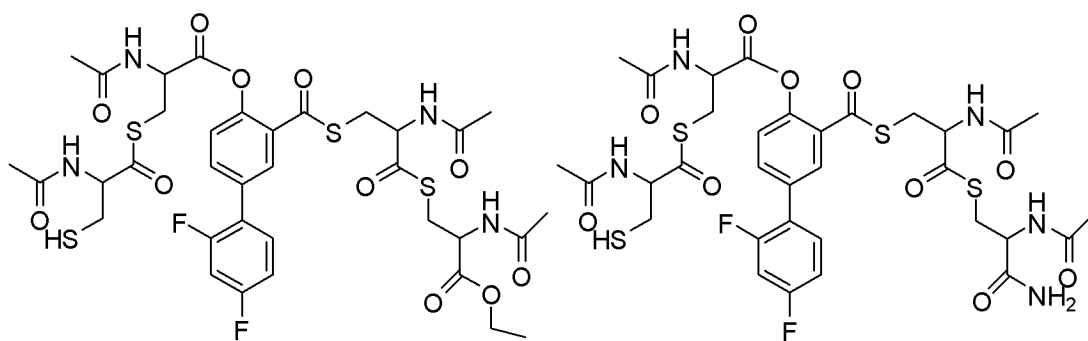


[0304]

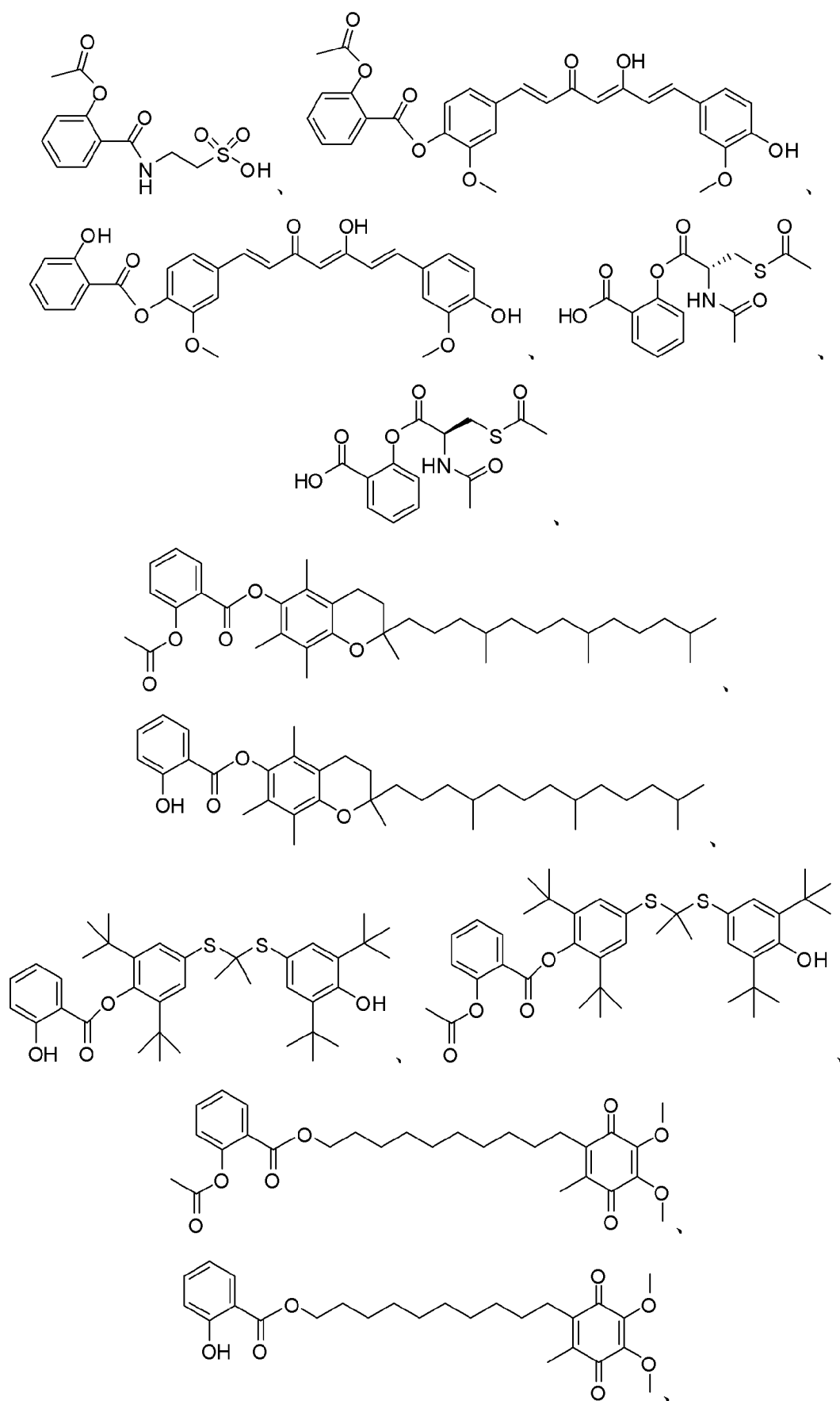




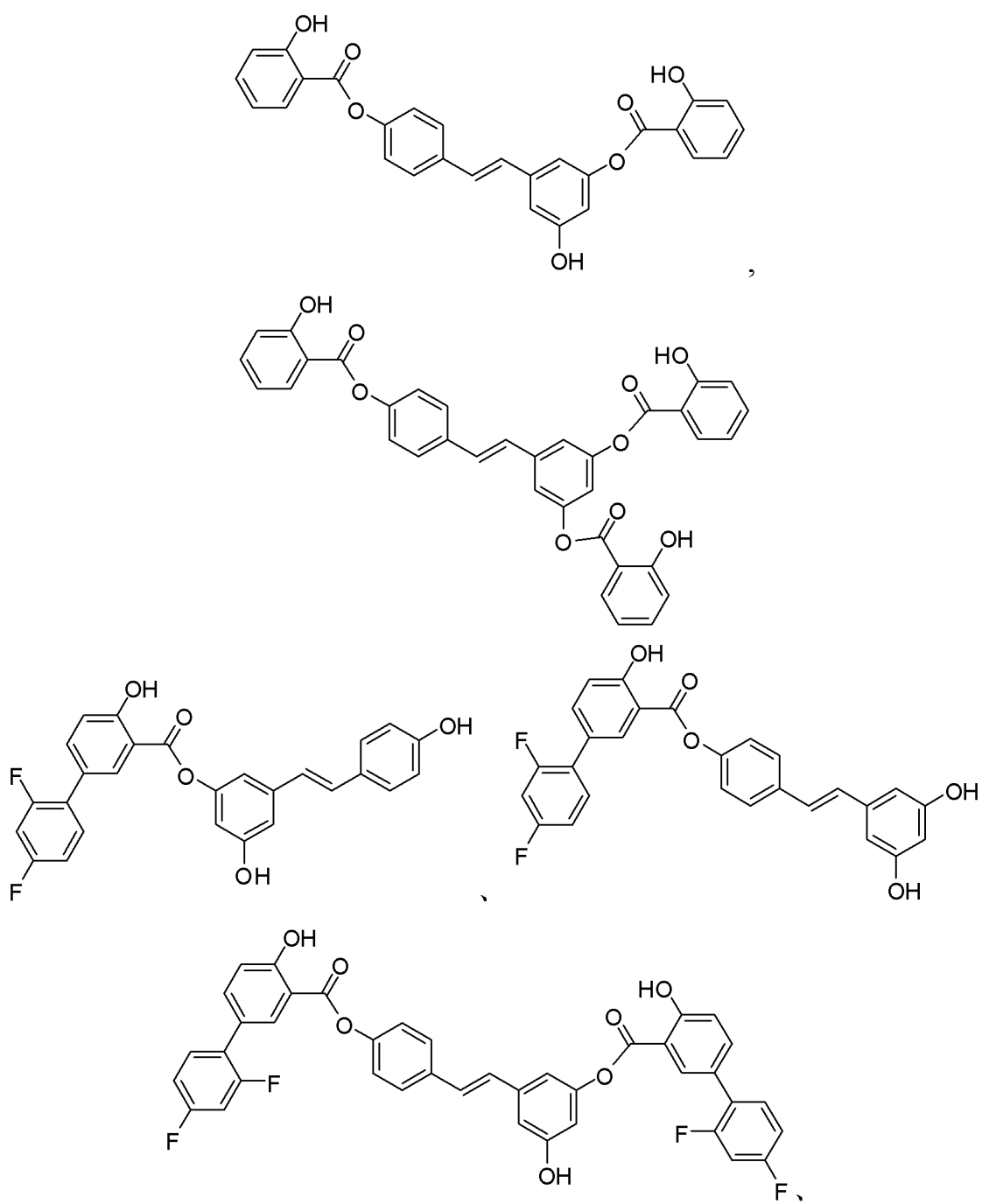
[0305]



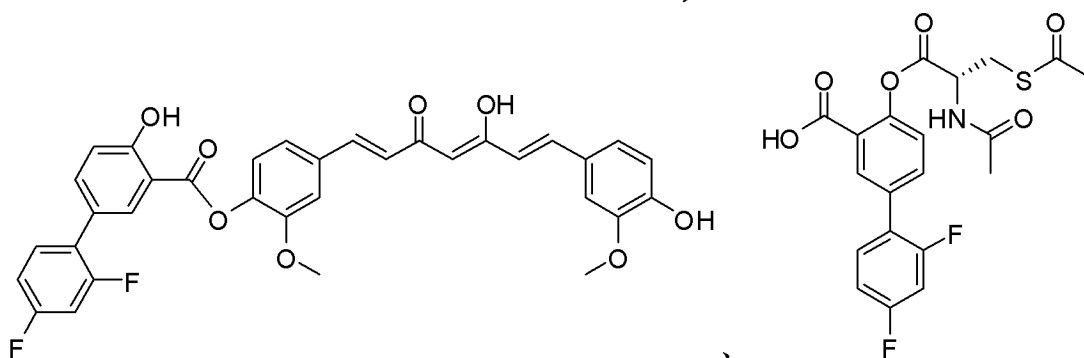
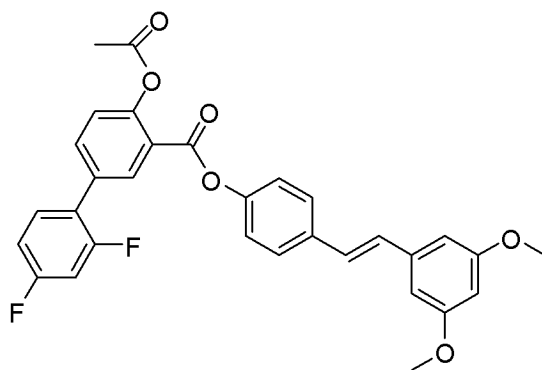
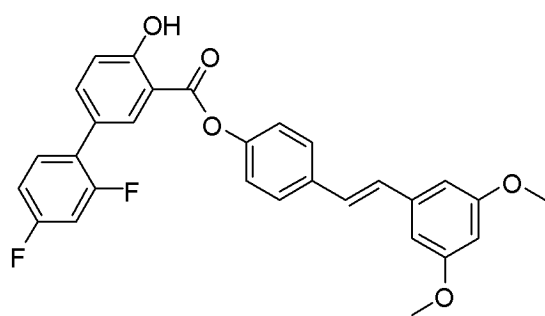
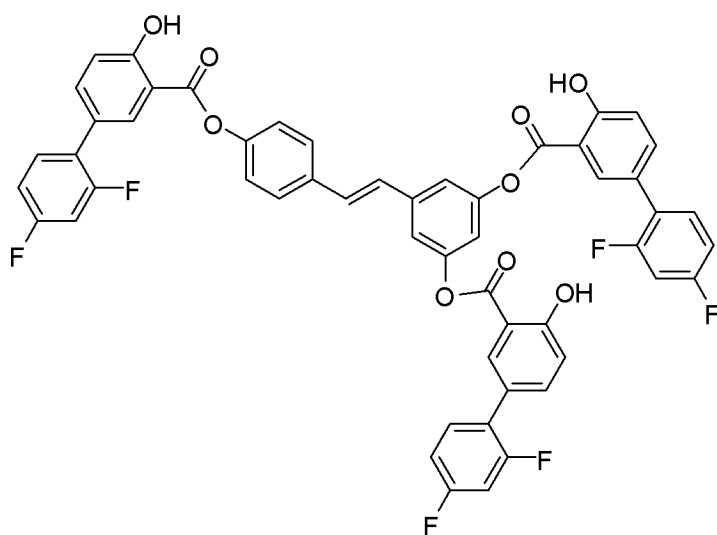
[0306]



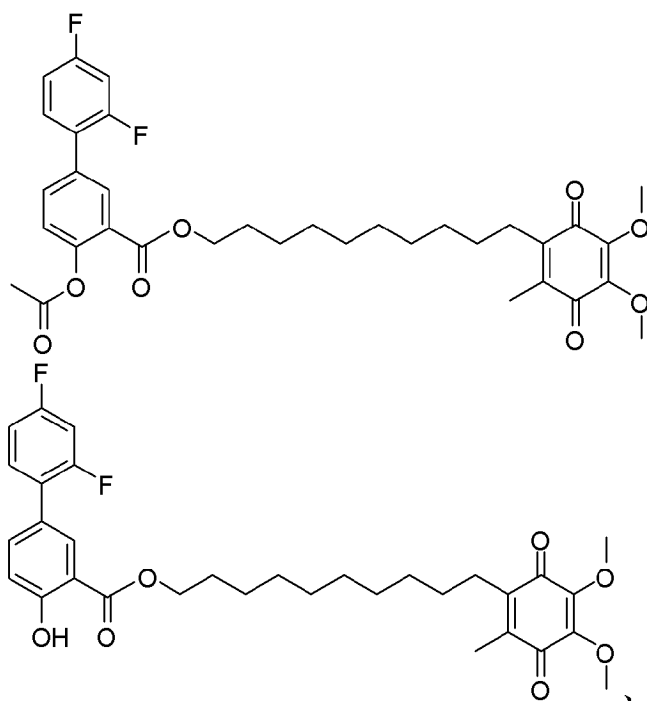
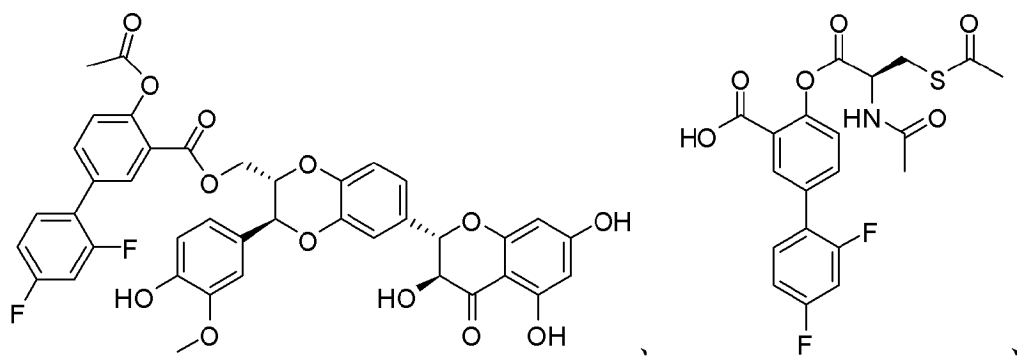
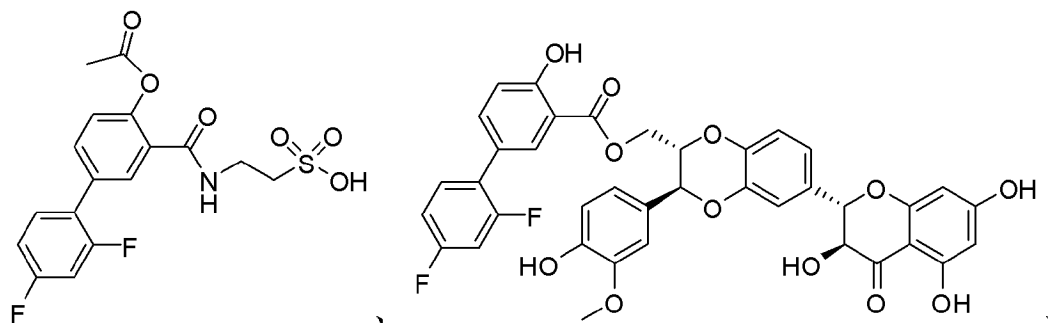
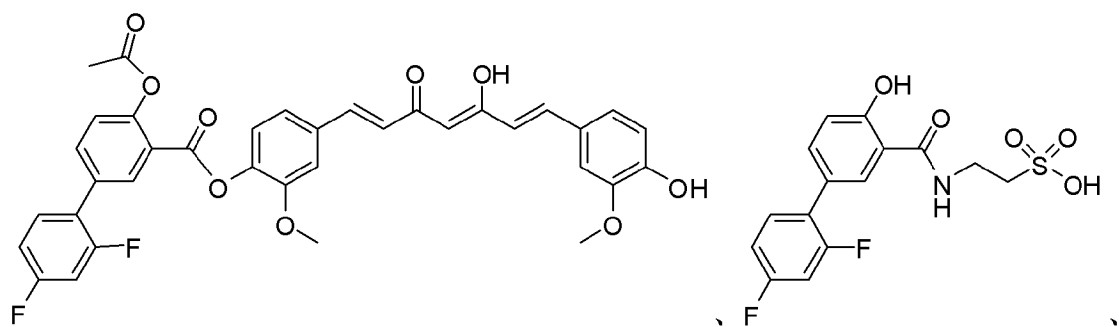
[0307]



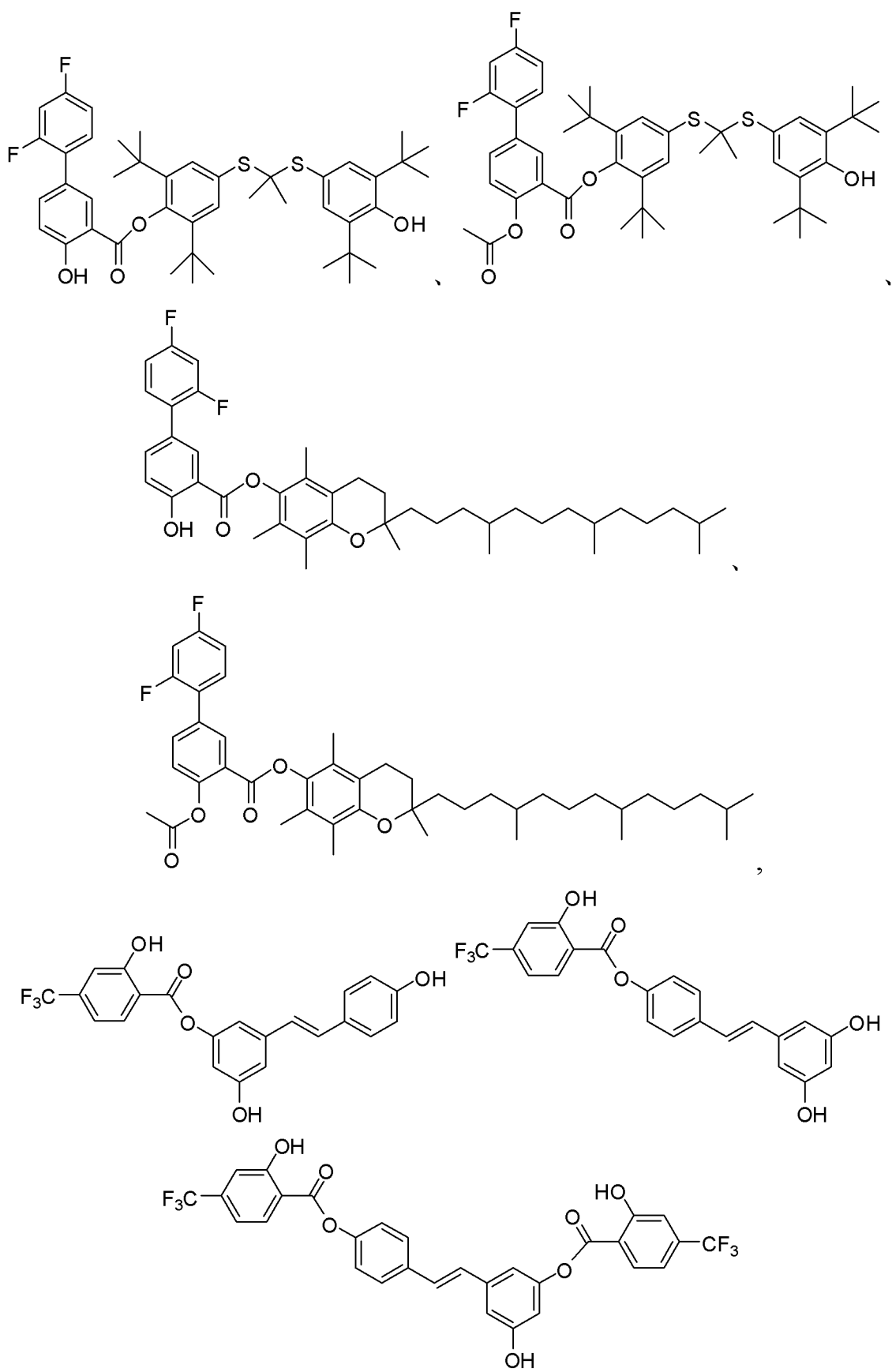
[0308]



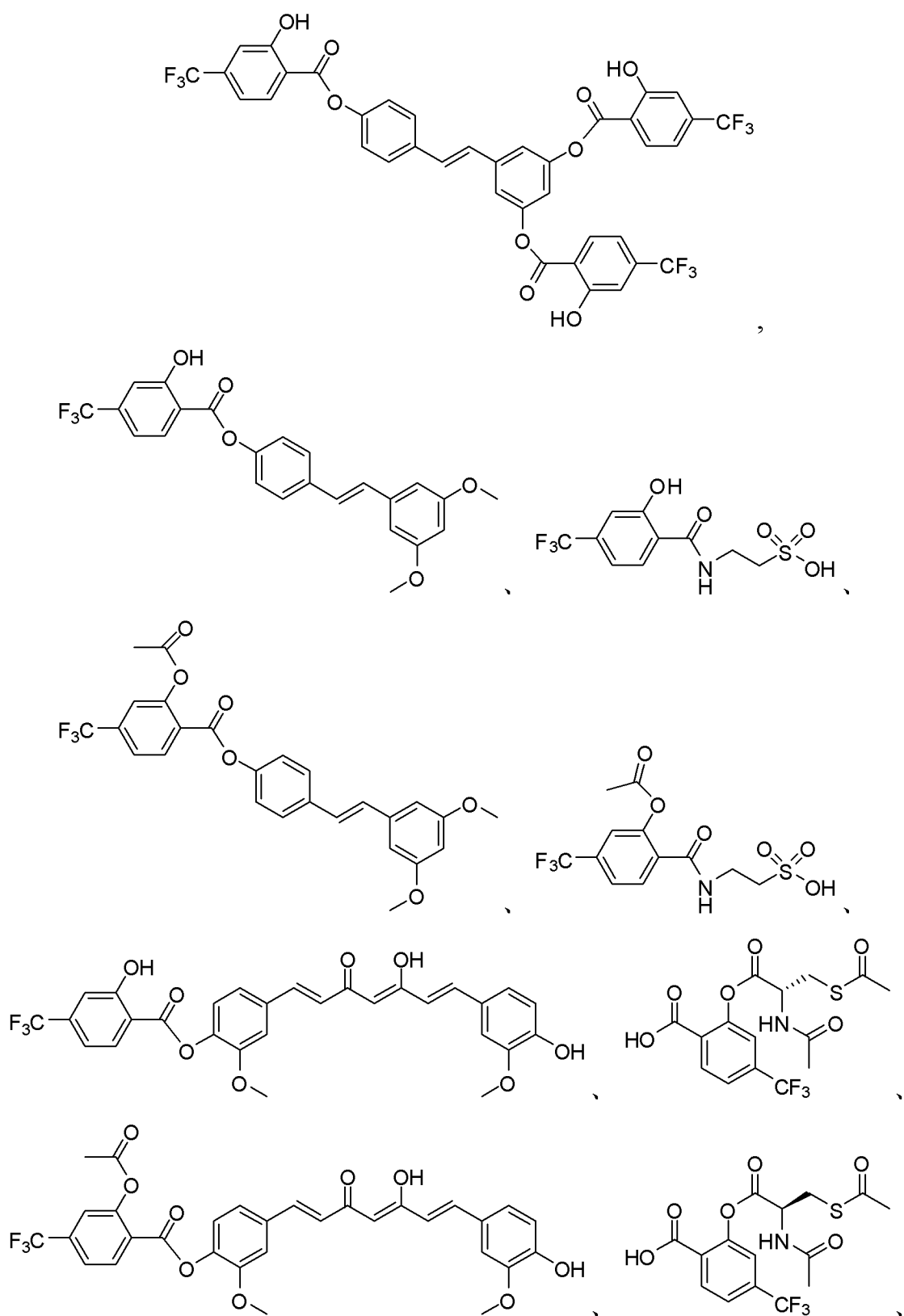
[0309]



[0310]

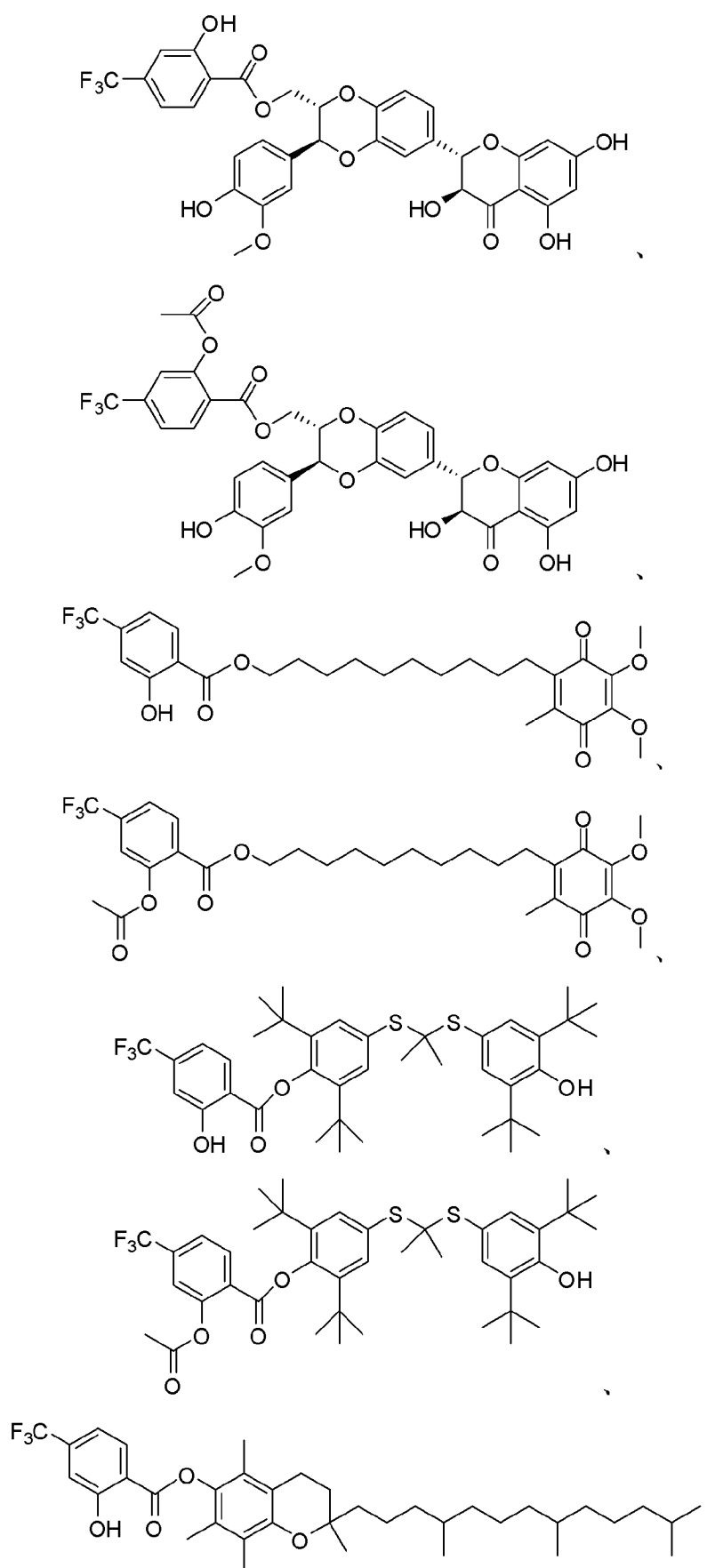


[0311]

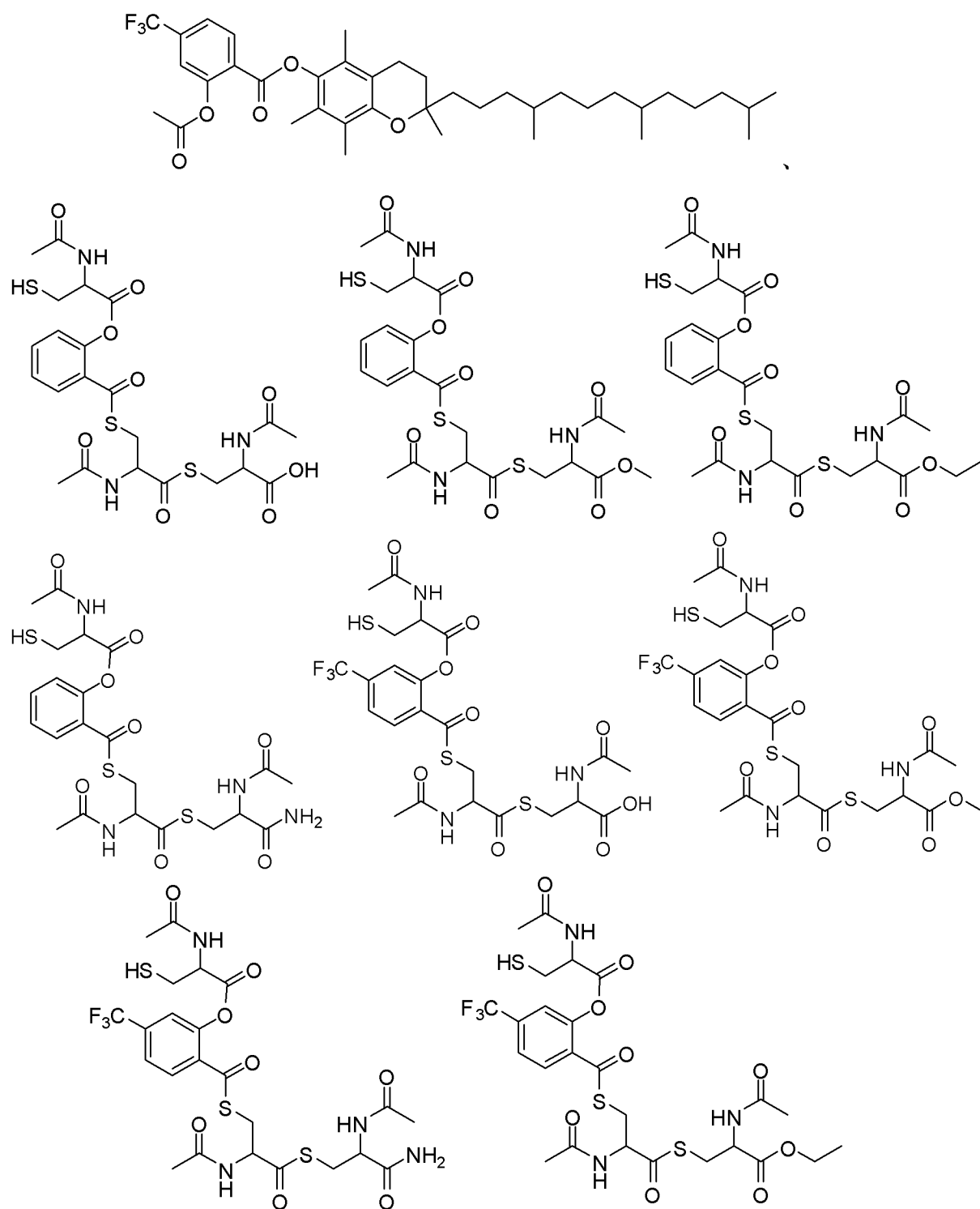


[0312]

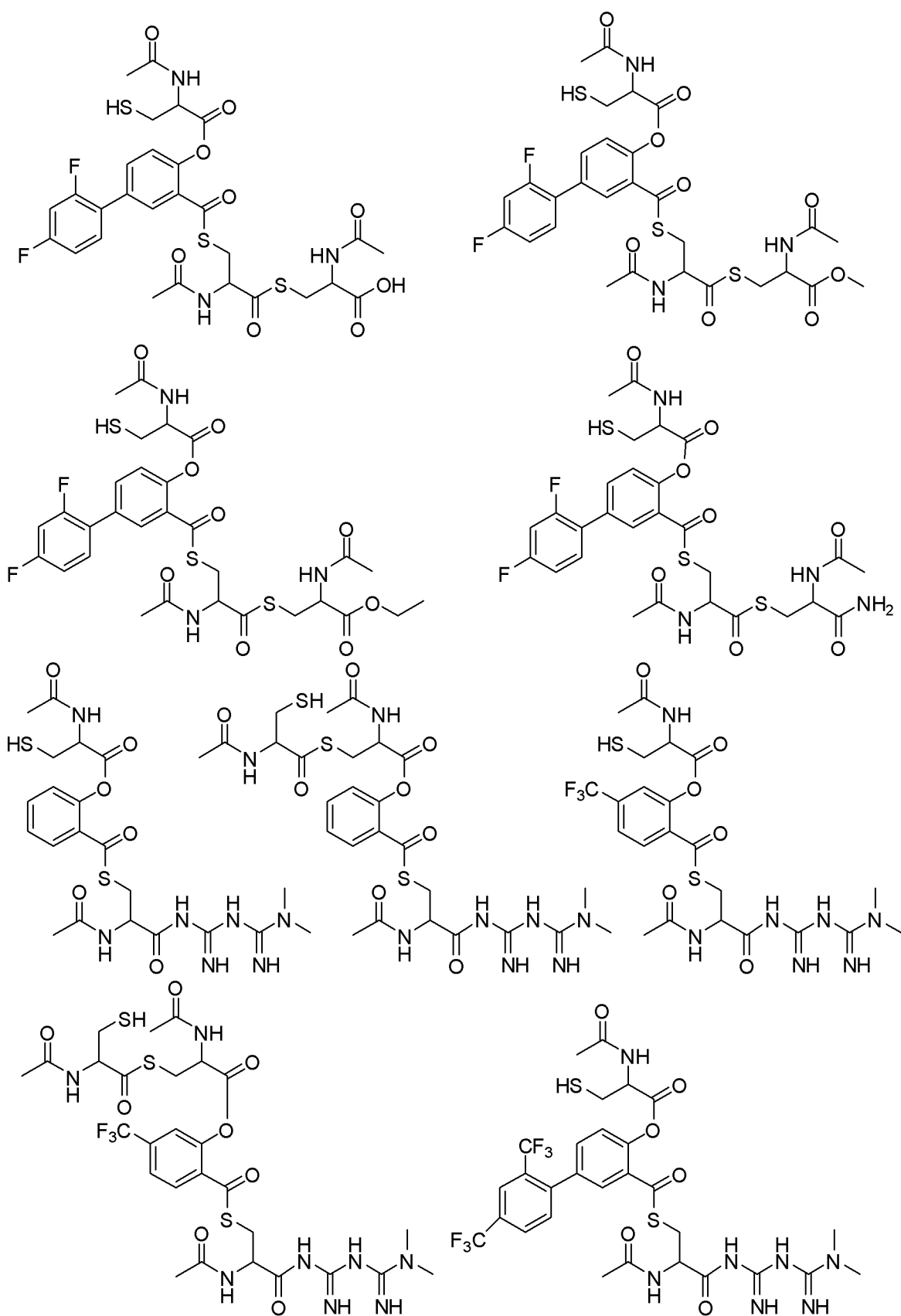




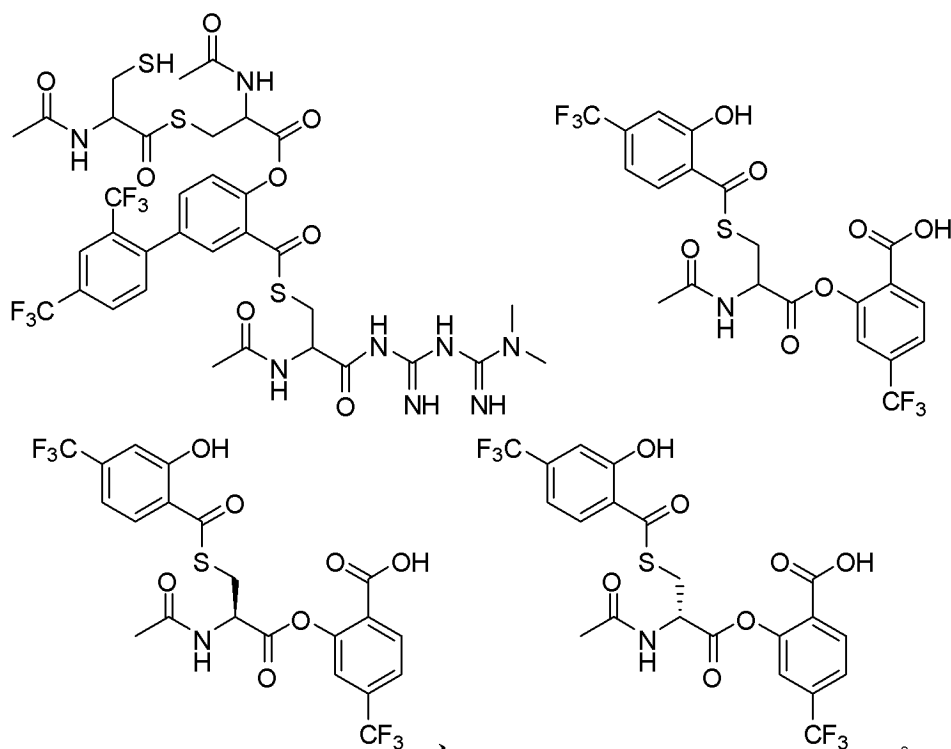
[0313]



[0314]



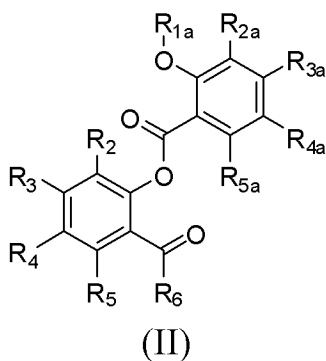
[0315]



[0316] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式(I)的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0317] 在另一方面,本发明提供了式(II)的钽合物,

[0318]



[0319] 其中 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>4a</sub> 和 R<sub>5a</sub> 如在发明内容部分的式(I)中所定义,条件是当 R<sub>6</sub> 是羟基时,则 R<sub>1a</sub> 是 B,如在发明内容部分的式(I)中所定义。

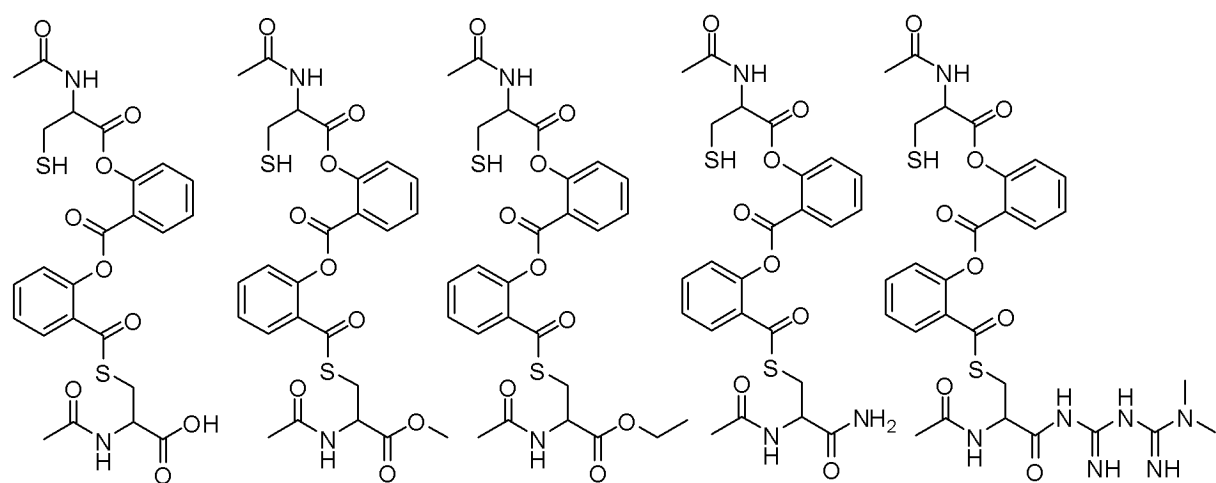
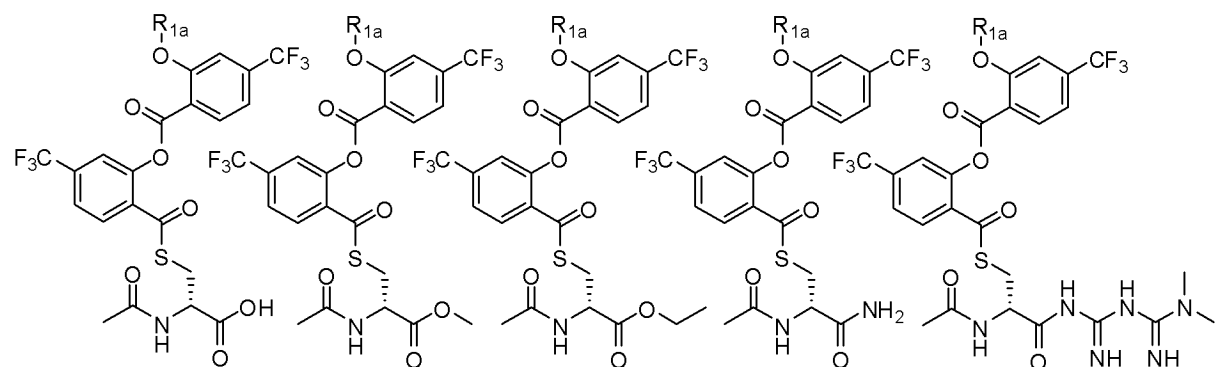
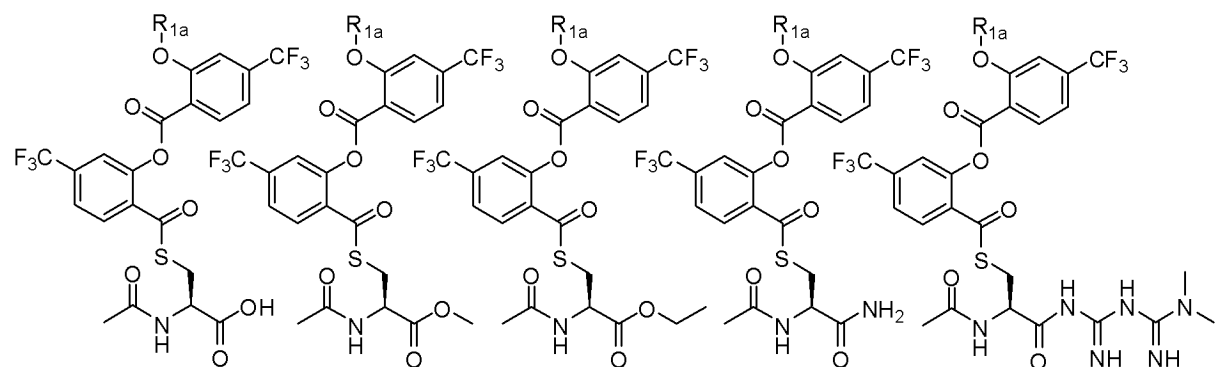
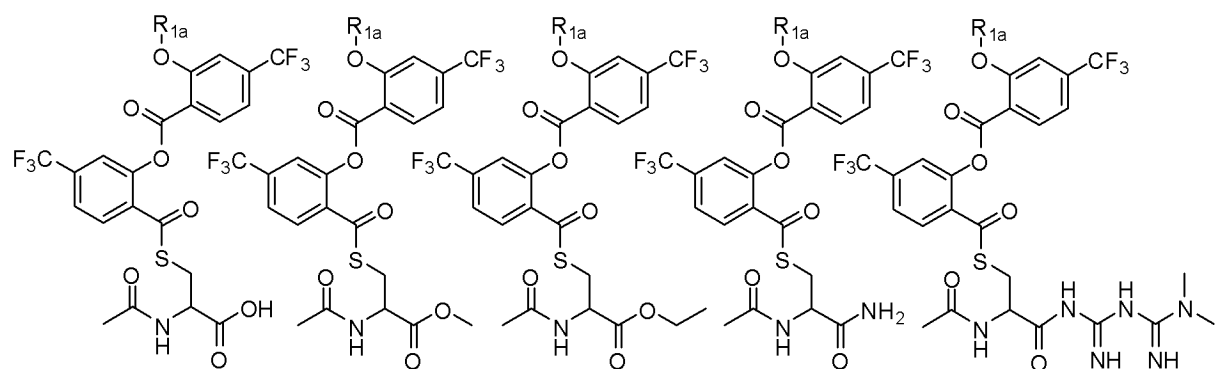
[0320] 在另一方面,本发明提供了式(II)的钽合物,其中 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 如在发明内容部分的式(I)中所定义;R<sub>1a</sub> 是氢或乙酰基;以及 R<sub>2a</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>4a</sub> 和 R<sub>5a</sub>,独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基。

[0321] 在另一方面,本发明提供了式(II)的钽合物,其中 R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;R<sub>6</sub> 是 N-乙酰半胱氨酸、(L)-N-乙酰半胱氨酸或 (D)-N-乙酰半胱氨酸;R<sub>1a</sub> 是氢或乙酰基;以及 R<sub>2a</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>4a</sub> 和 R<sub>5a</sub> 之一是 C(O)-R<sub>6a</sub> 而其余的是氢;以及 R<sub>6a</sub> 如在式(I)中所定义。

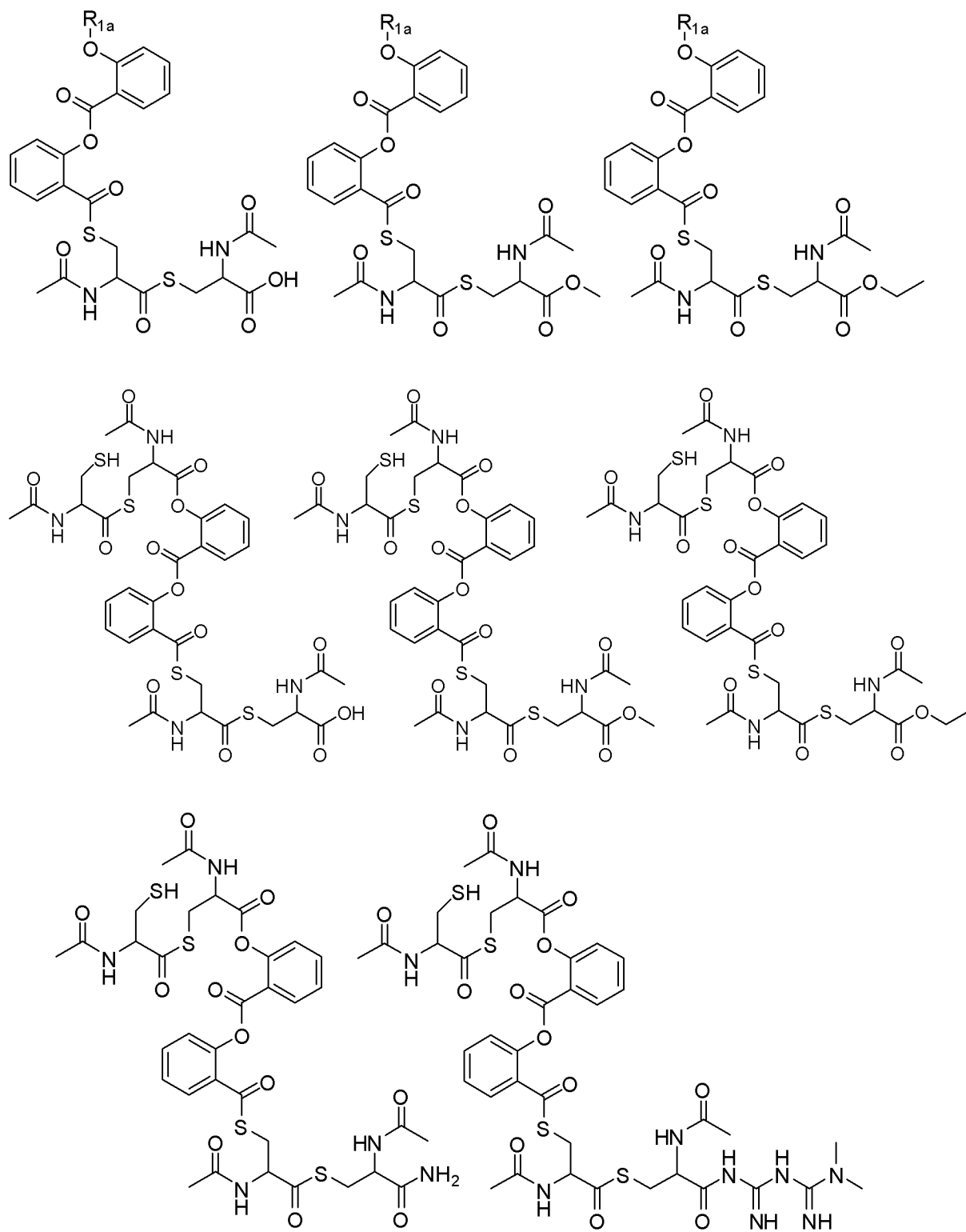
[0322] 典型的式(II)的钽合物包括但不限于下面所示的化合物,其中 R<sub>1a</sub> 是氢或乙酰基。

[0323]

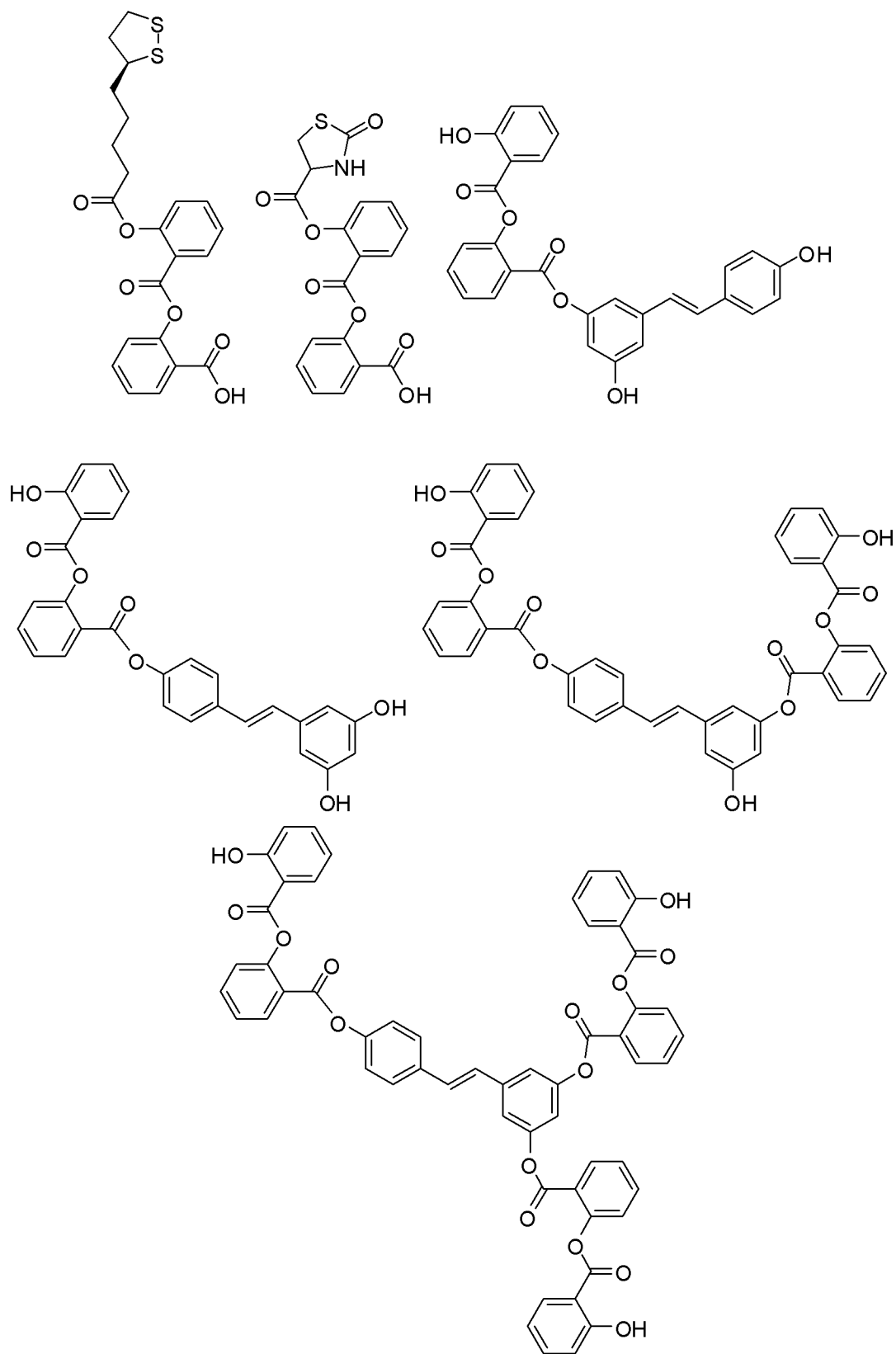




[0325]

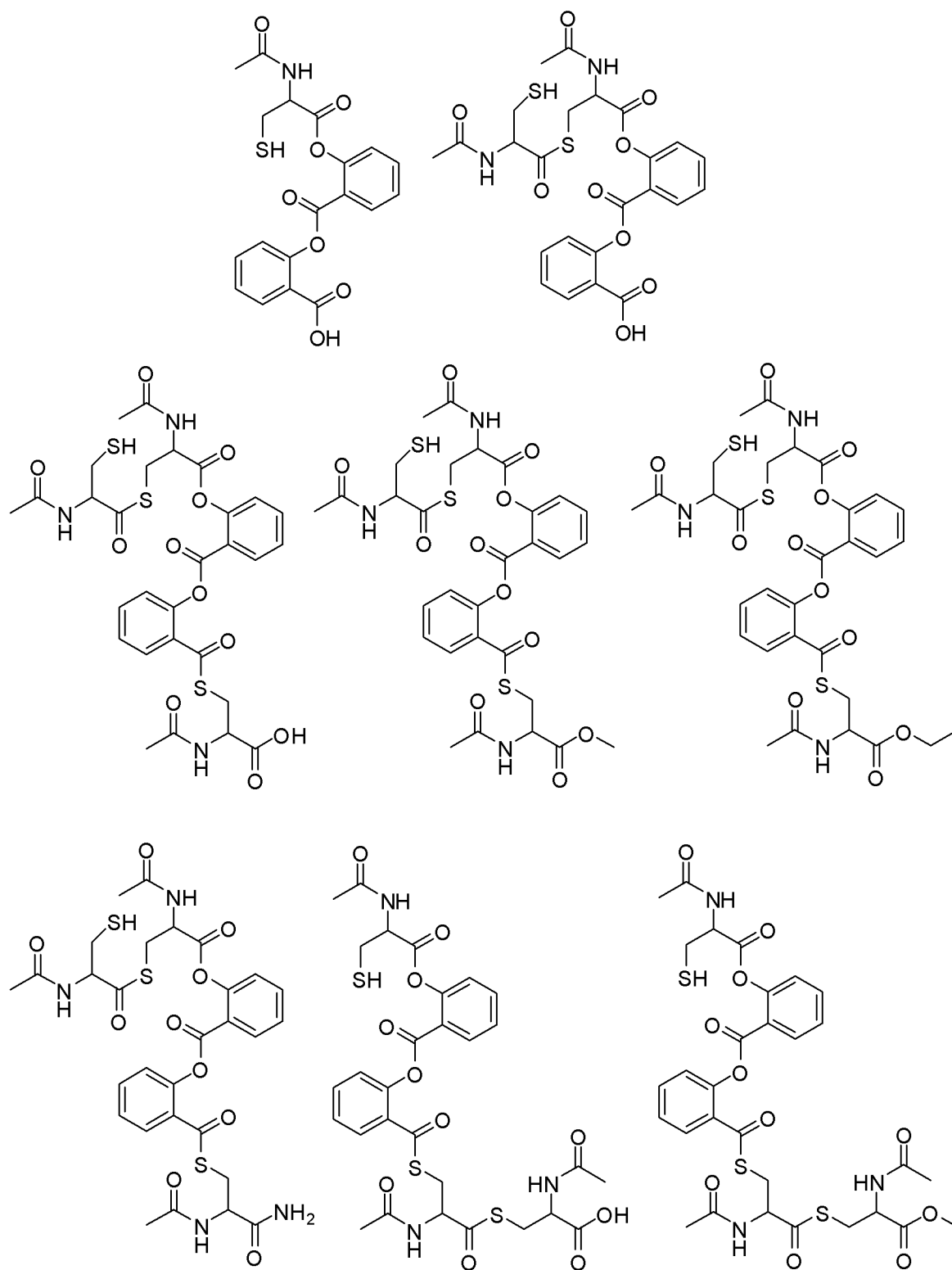


[0326]

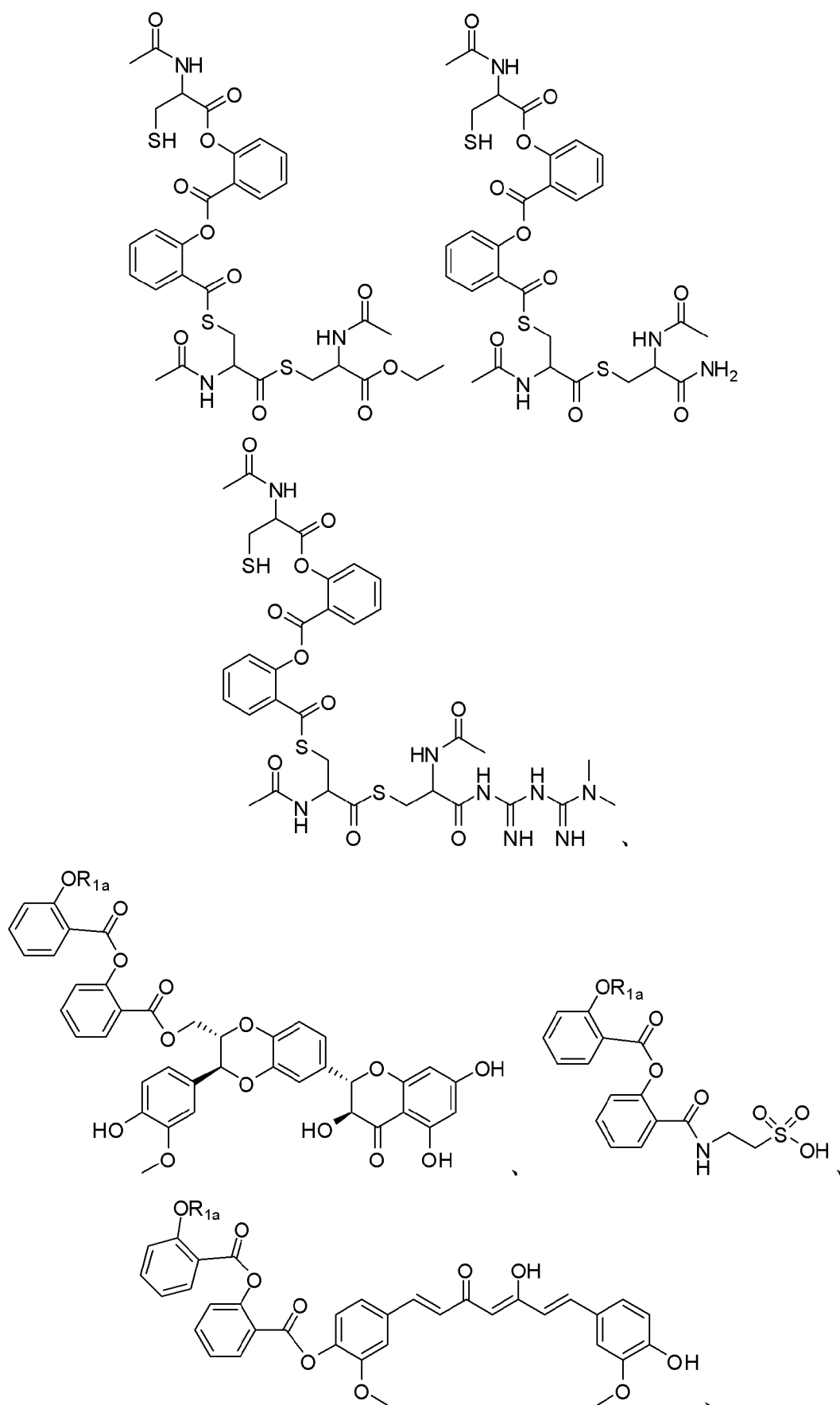


[0327]

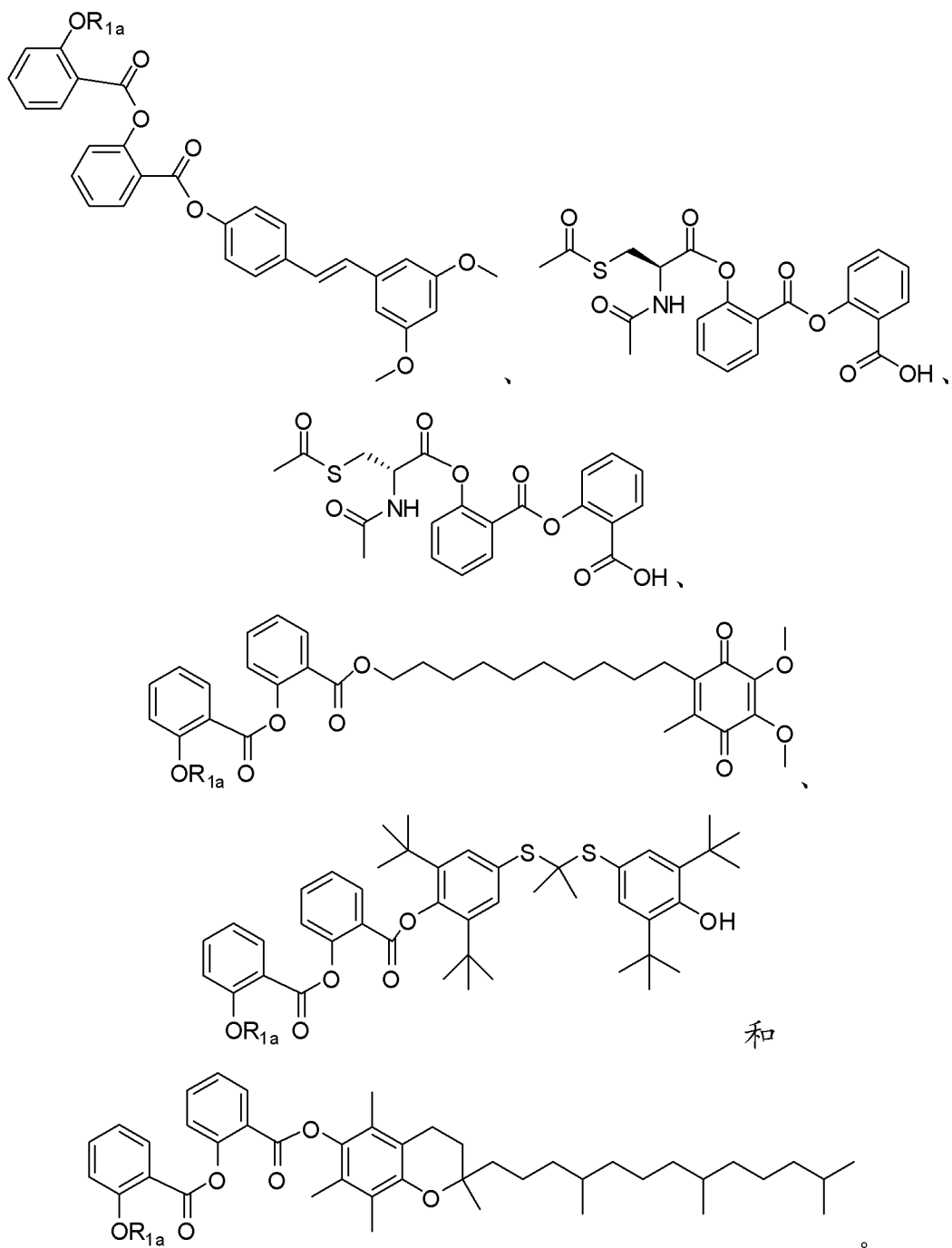




[0328]



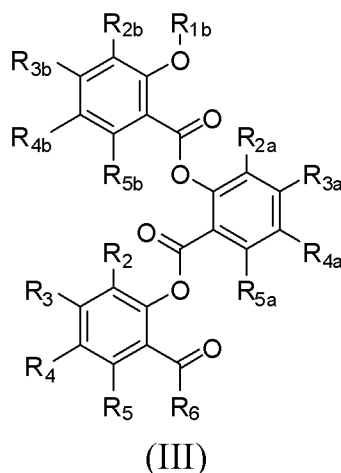
[0329]



[0330] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式(II)的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0331] 在另一方面,本发明提供了式(III)的钼合物,

[0332]

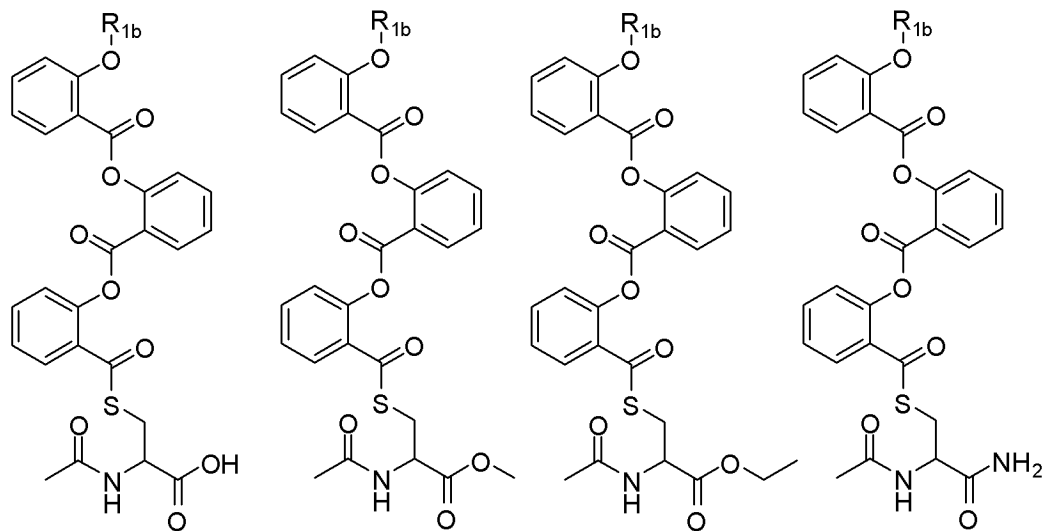


[0333] 其中  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{4a}$ 、 $R_{5a}$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{2b}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{4b}$  和  $R_{5b}$  如在发明内容部分的式 (I) 中所定义,条件是当  $R_6$  是羟基时,则  $R_{1b}$  是 C,如在发明内容部分的式 (I) 中所定义。

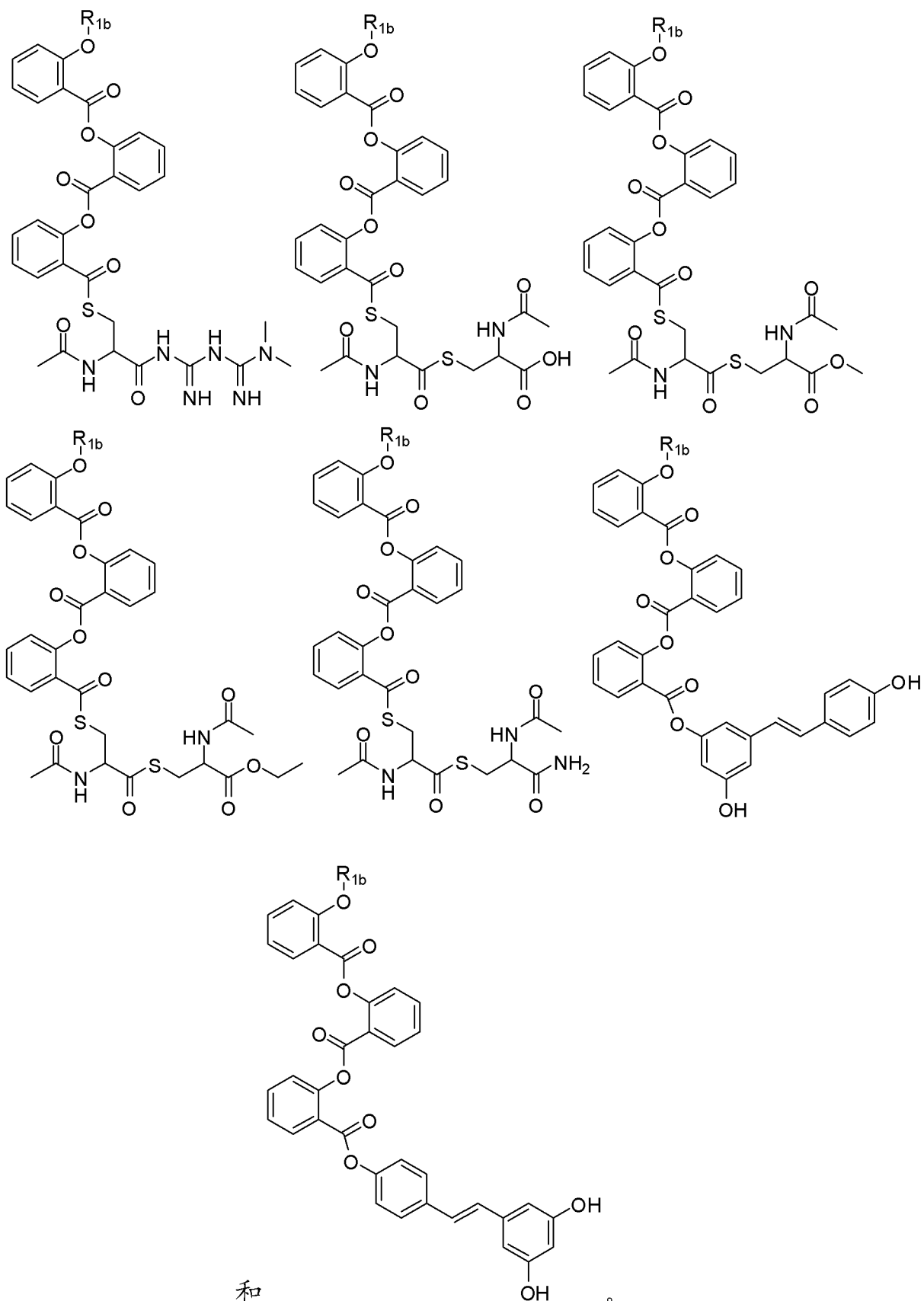
[0334] 在另一方面,本发明提供了式 (III) 的混合物,其中  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_6$  是 (L)-N-乙酰半胱氨酸; $R_{2a}$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{4a}$  和  $R_{5a}$ ,独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基; $R_{2b}$ 、 $R_{3b}$ 、 $R_{4b}$  和  $R_{5b}$ ,独立地为氢、三氟甲基或 2,4-二氟苯基;以及  $R_{1b}$  是氢或乙酰基。

[0335] 典型的式 (III) 的混合物包括但不限于下面所示的化合物,其中  $R_{1b}$  是氢或乙酰基。

[0336]



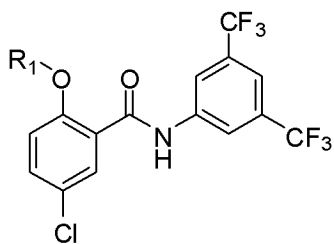
[0337]



[0338] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式(III)的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0339] 在另一方面,本发明提供了式(IV)的组合物,

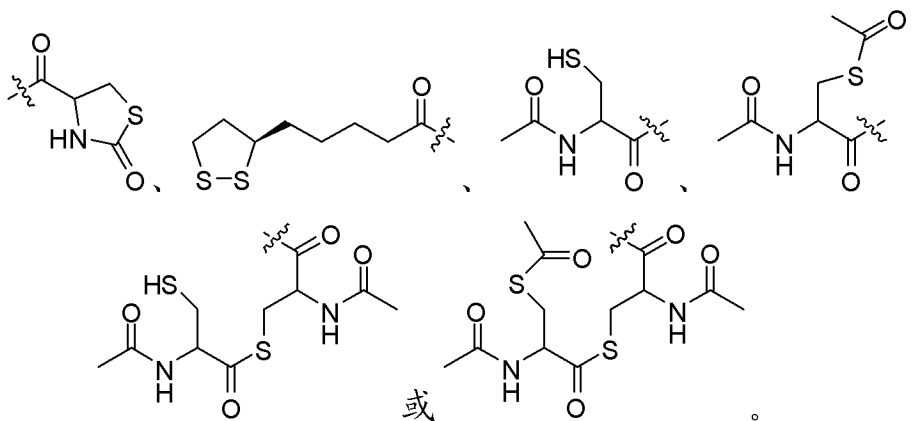
[0340]



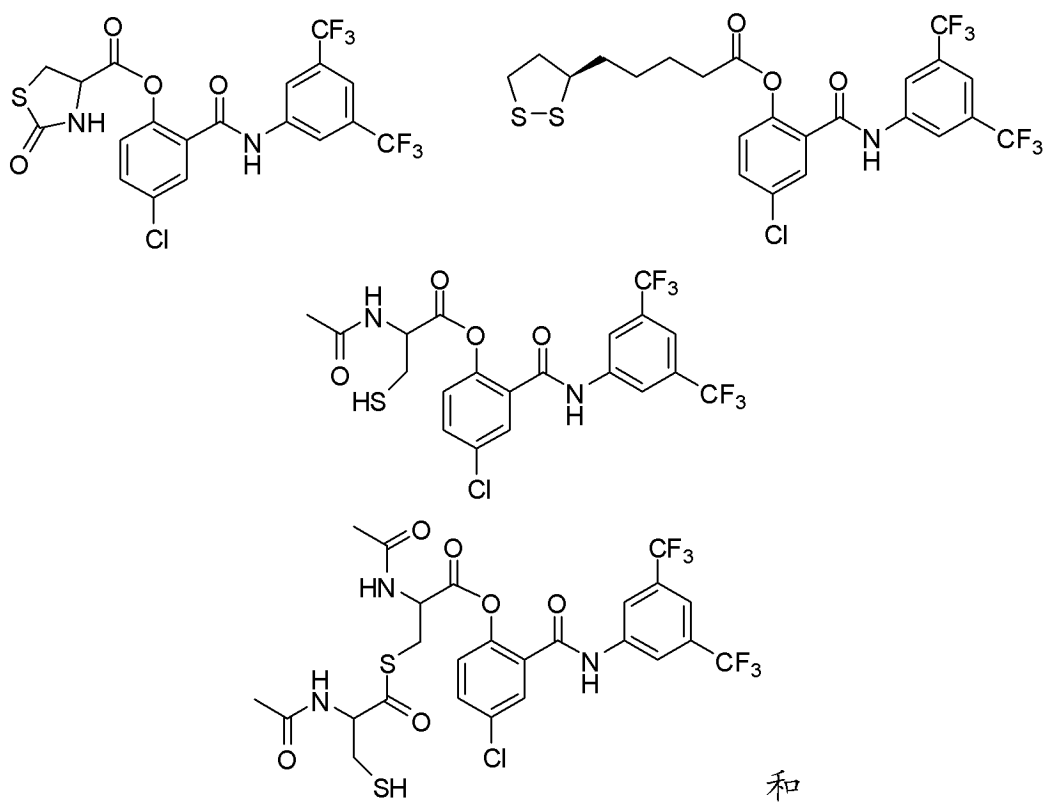
(IV)

[0341] 其中 R<sub>1</sub> 是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基、

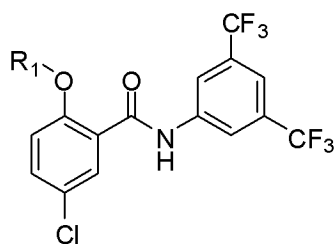
[0342]

[0343] 典型的式 (IV) 的钼合物包括下面所示的化合物, 其中 R<sub>1</sub> 是氢或乙酰基。

[0344]



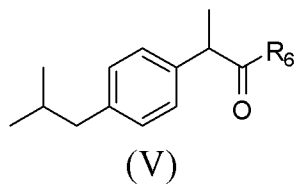
[0345]



[0346] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式(IV)的化合物和至少一种可药用载体组成。

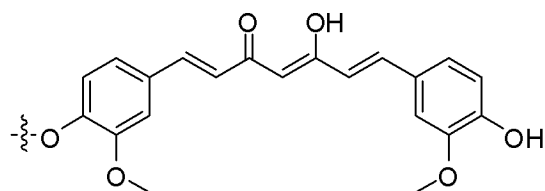
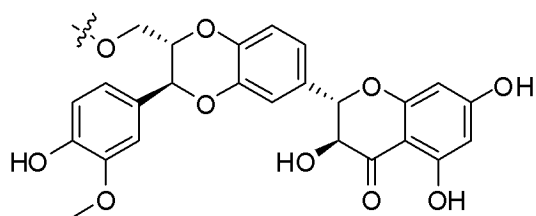
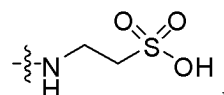
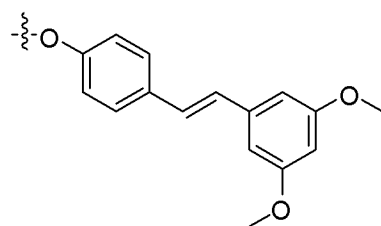
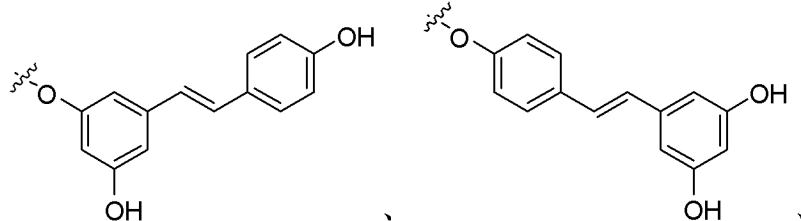
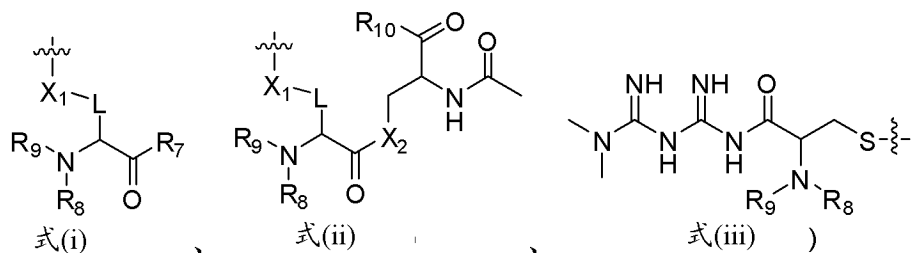
[0347] 在另一方面,本发明提供了式(V)的轭合物,

[0348]

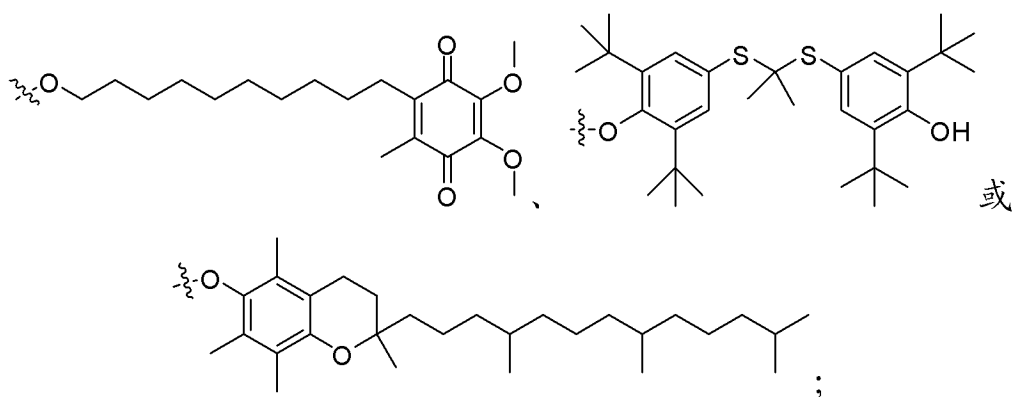


[0349] 其中 R<sub>6</sub> 是

[0350]



[0351]



[0352]  $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基、 $-NZ_9Z_{10}$  或  $-O-$  苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基或羟基  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0353]  $R_8$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0354]  $R_9$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基;

[0355]  $R_{10}$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基或  $-NZ_9Z_{10}$ ;

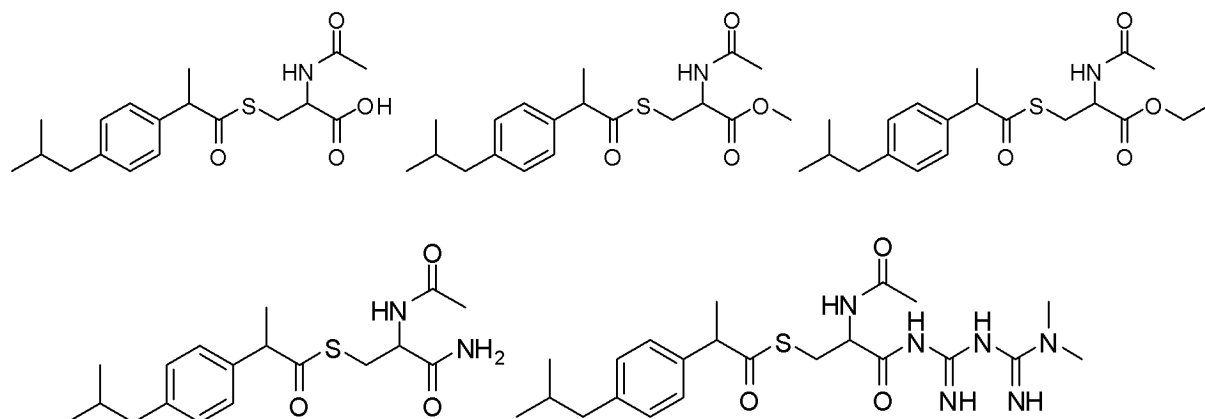
[0356]  $X_1$  和  $X_2$  独立地为 O 或 S;

[0357] L 是  $(C_1-C_6)$  亚烷基; 和

[0358]  $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

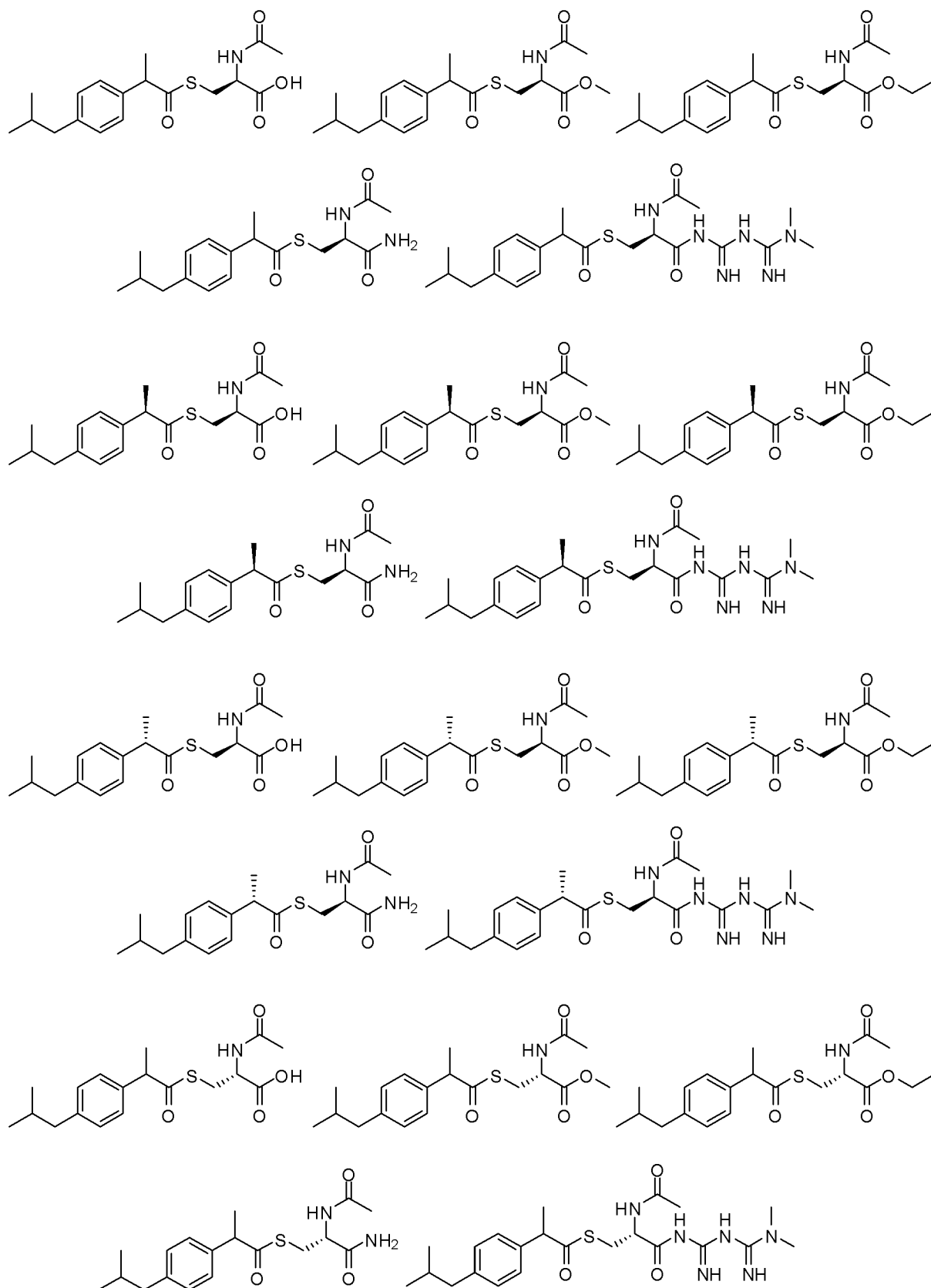
[0359] 典型的式 (V) 的钼合物包括但不限于下面所示的化合物。

[0360]

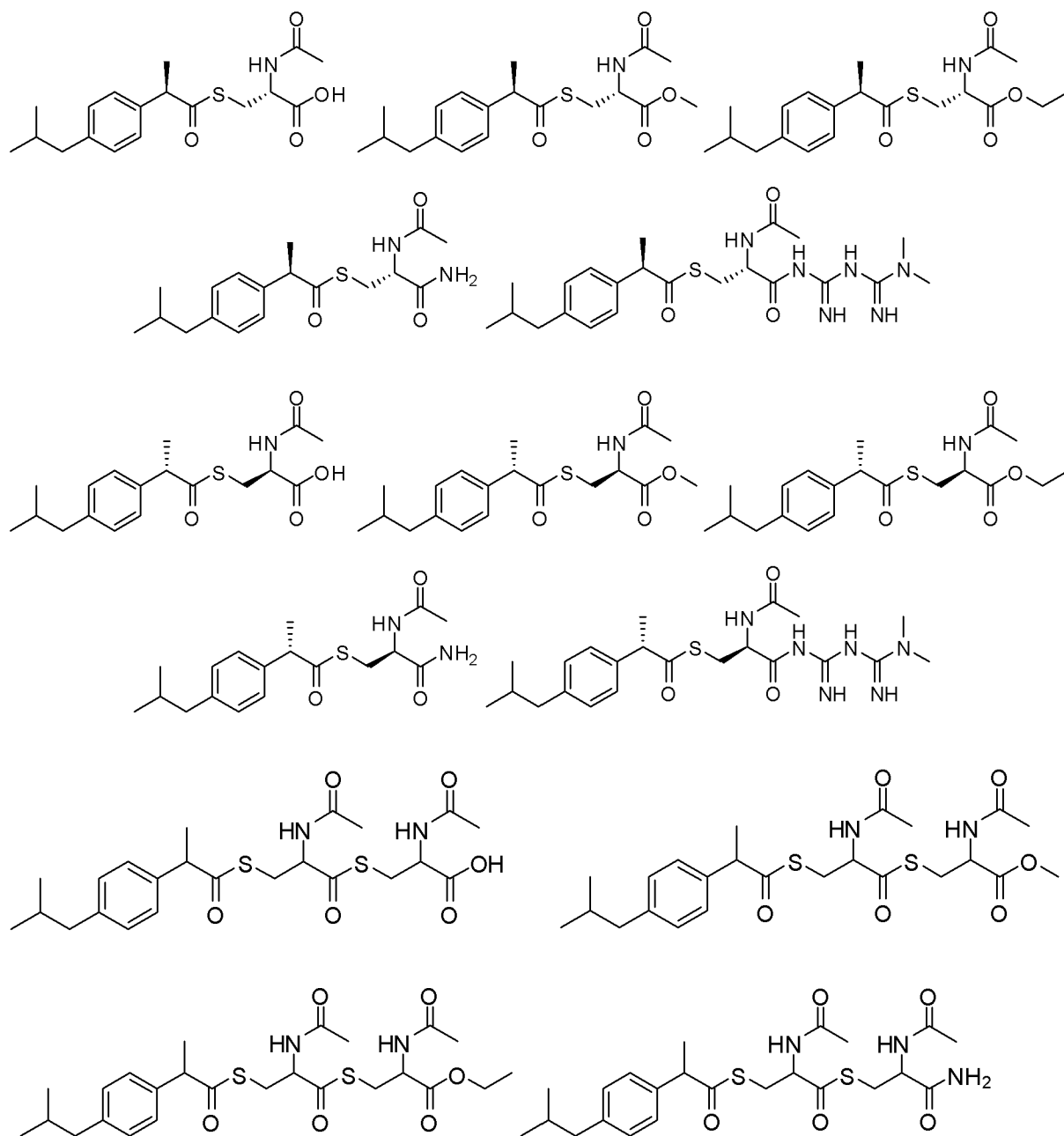


[0361]

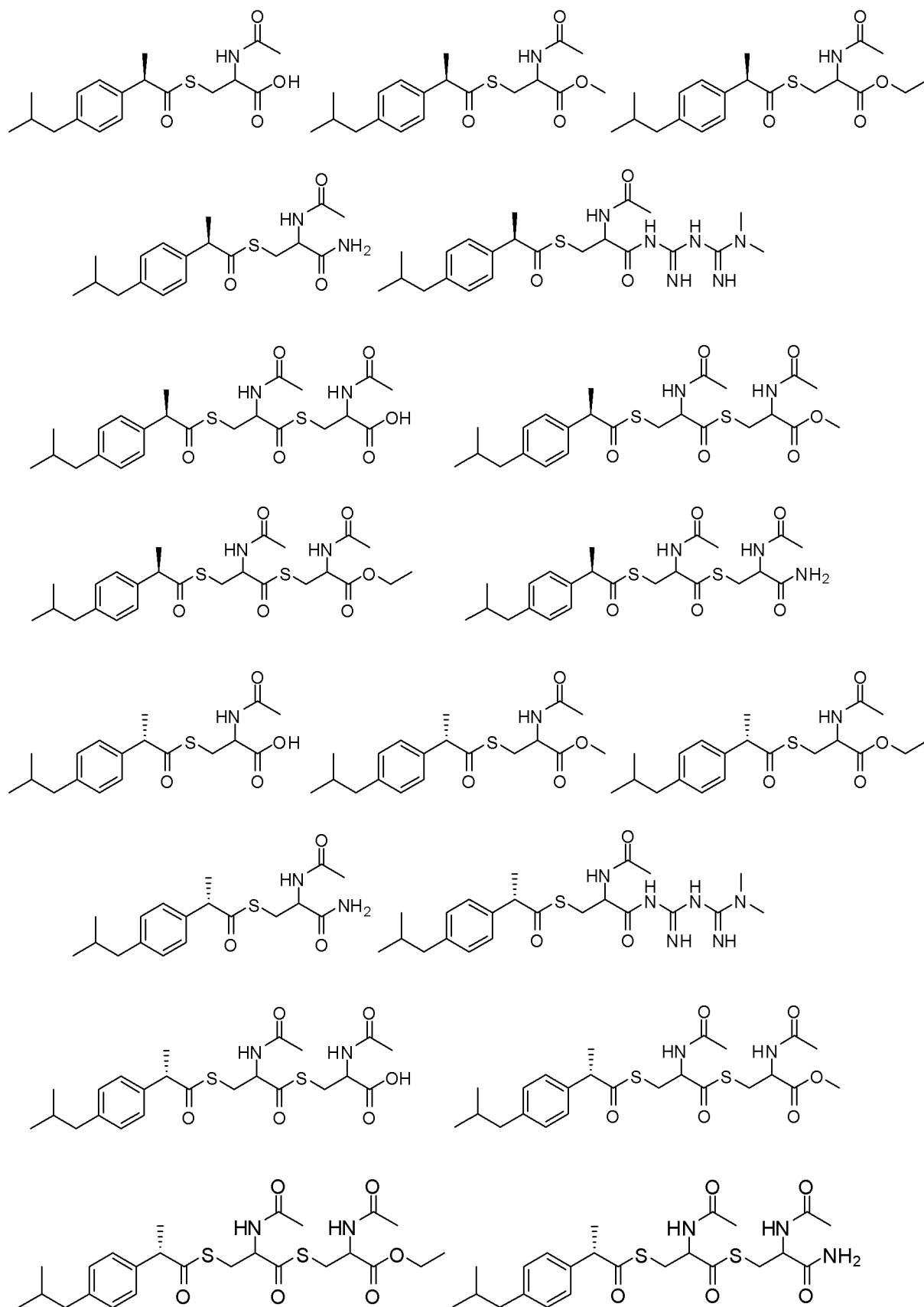




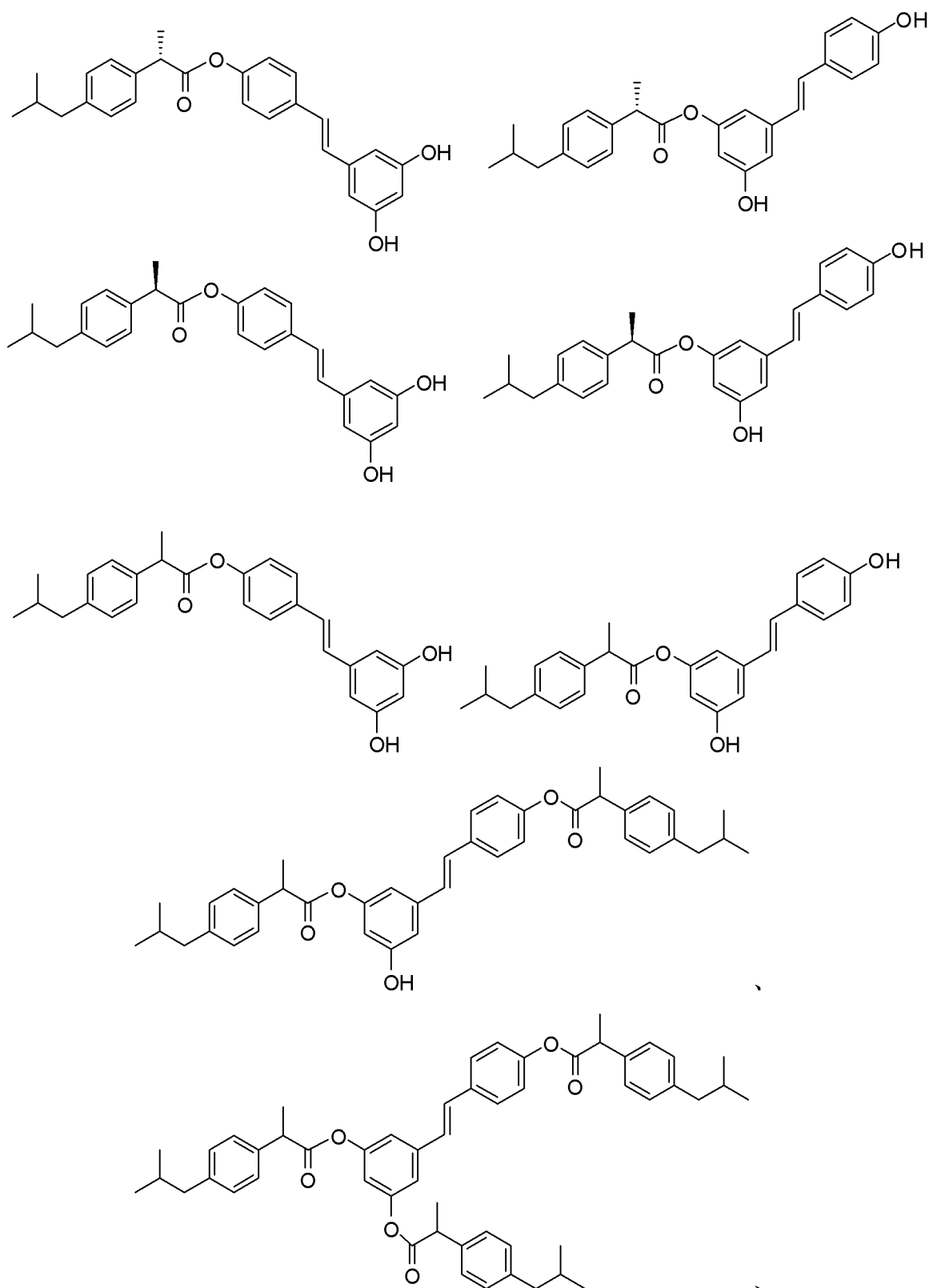
[0362]



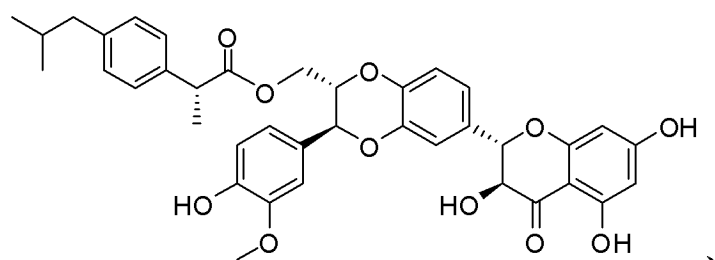
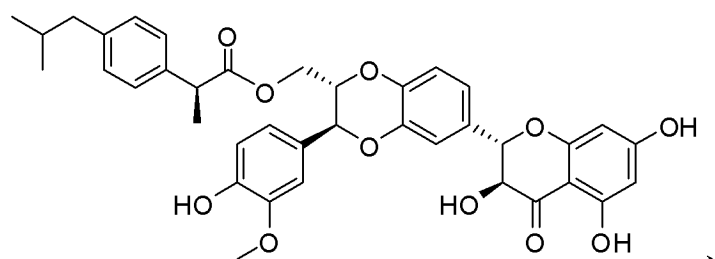
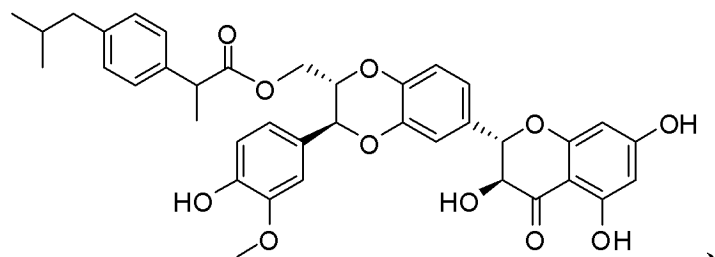
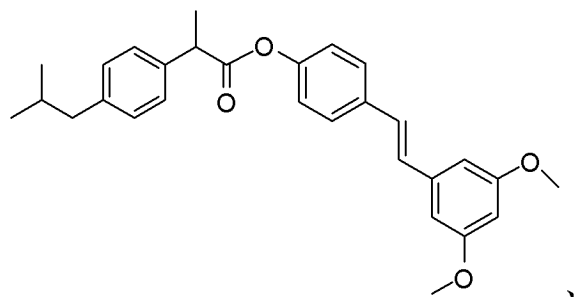
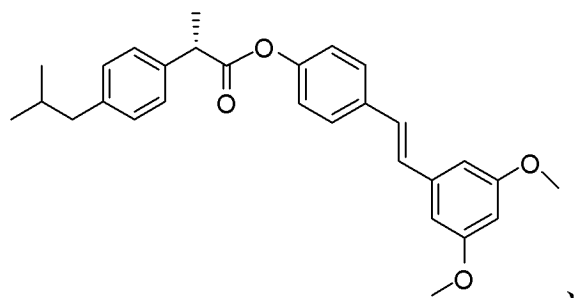
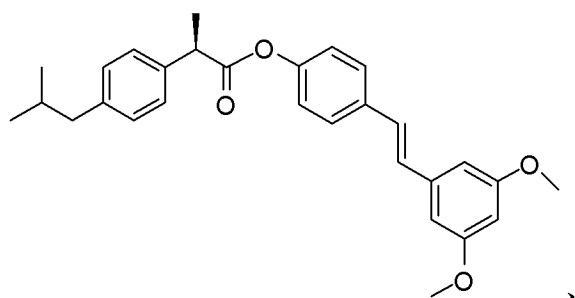
[0363]



[0364]

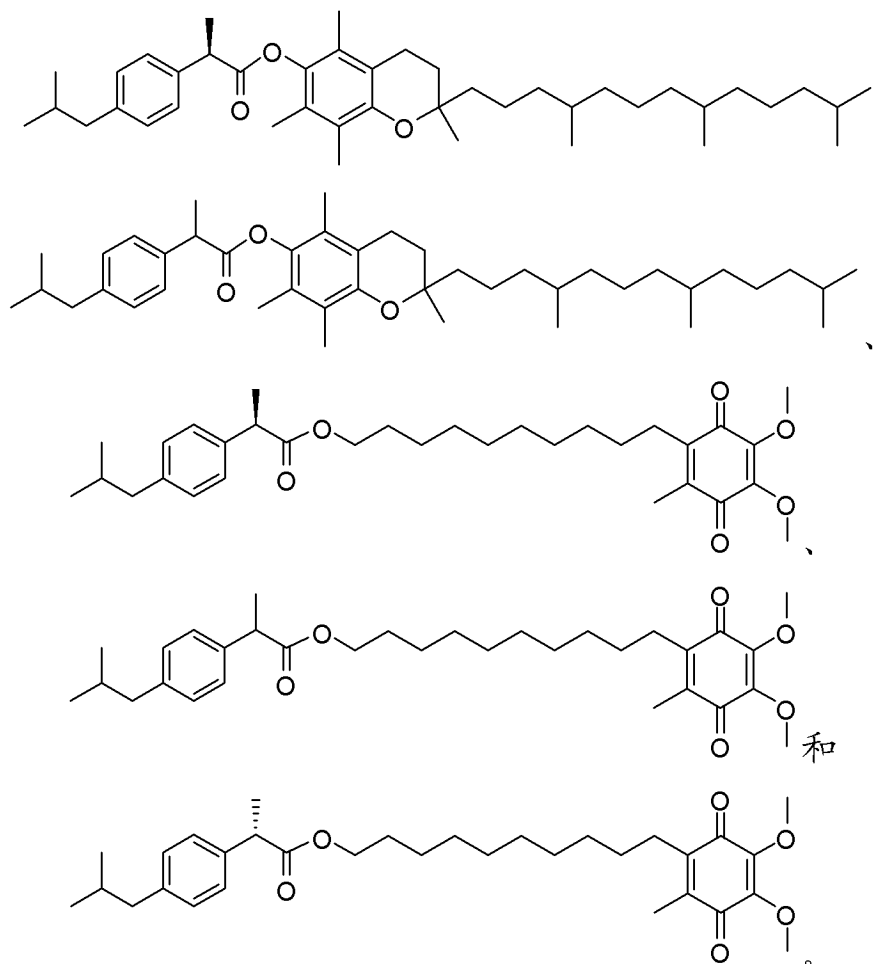


[0365]



[0366]

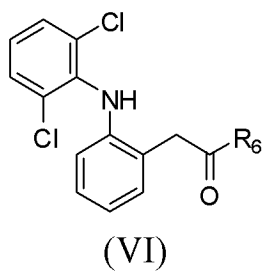




[0368] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (V) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

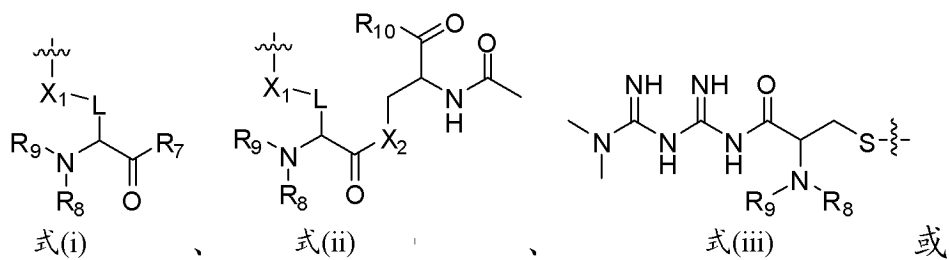
[0369] 在另一方面,本发明提供了式 (VI) 的钽合物,

[0370]

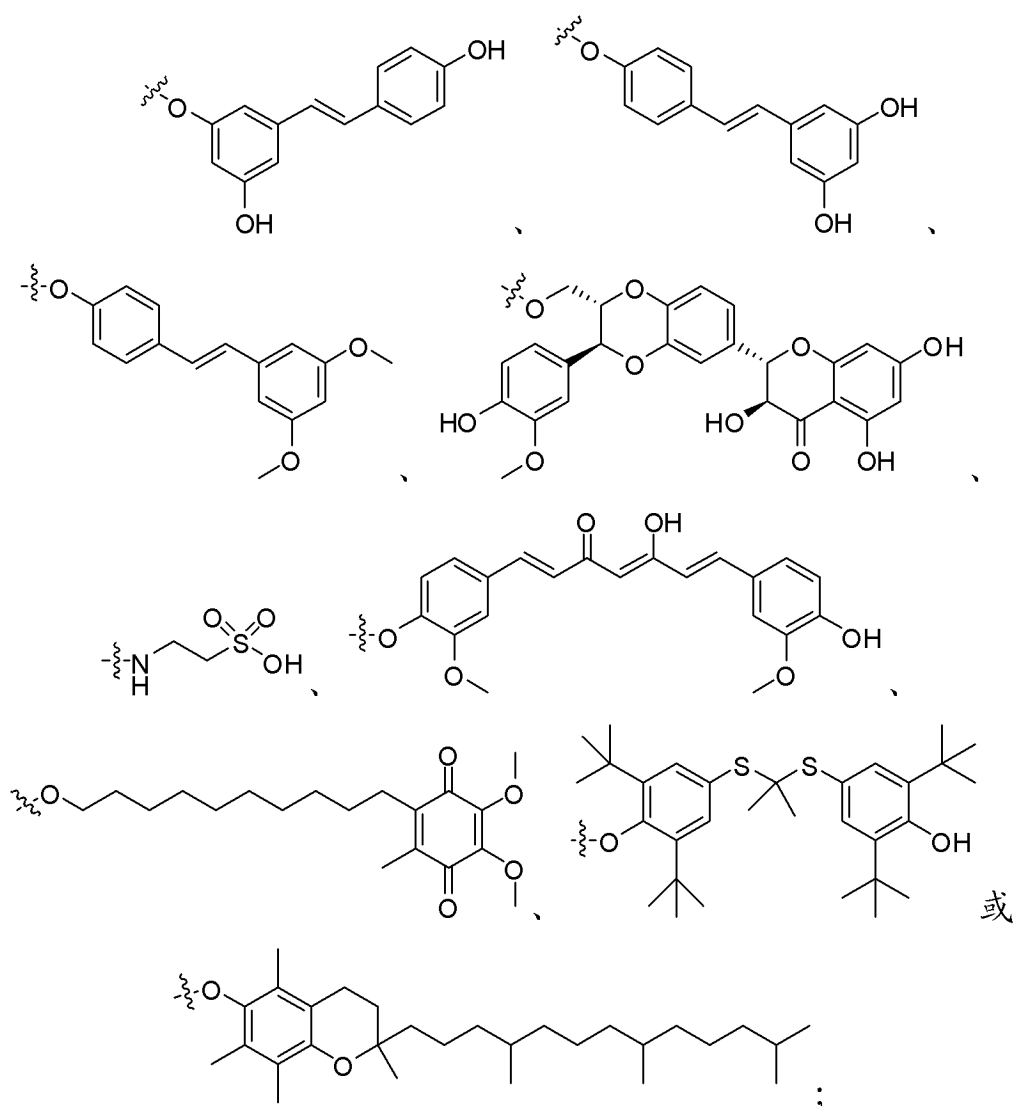


[0371] 其中  $R_6$  是

[0372]



[0373]



[0374]  $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基、 $-NZ_9Z_{10}$  或  $-O-$  苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基或羟基  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0375]  $R_8$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0376]  $R_9$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基;

[0377]  $R_{10}$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基或  $-NZ_9Z_{10}$ ;

[0378]  $X_1$  和  $X_2$  独立地为 O 或 S;

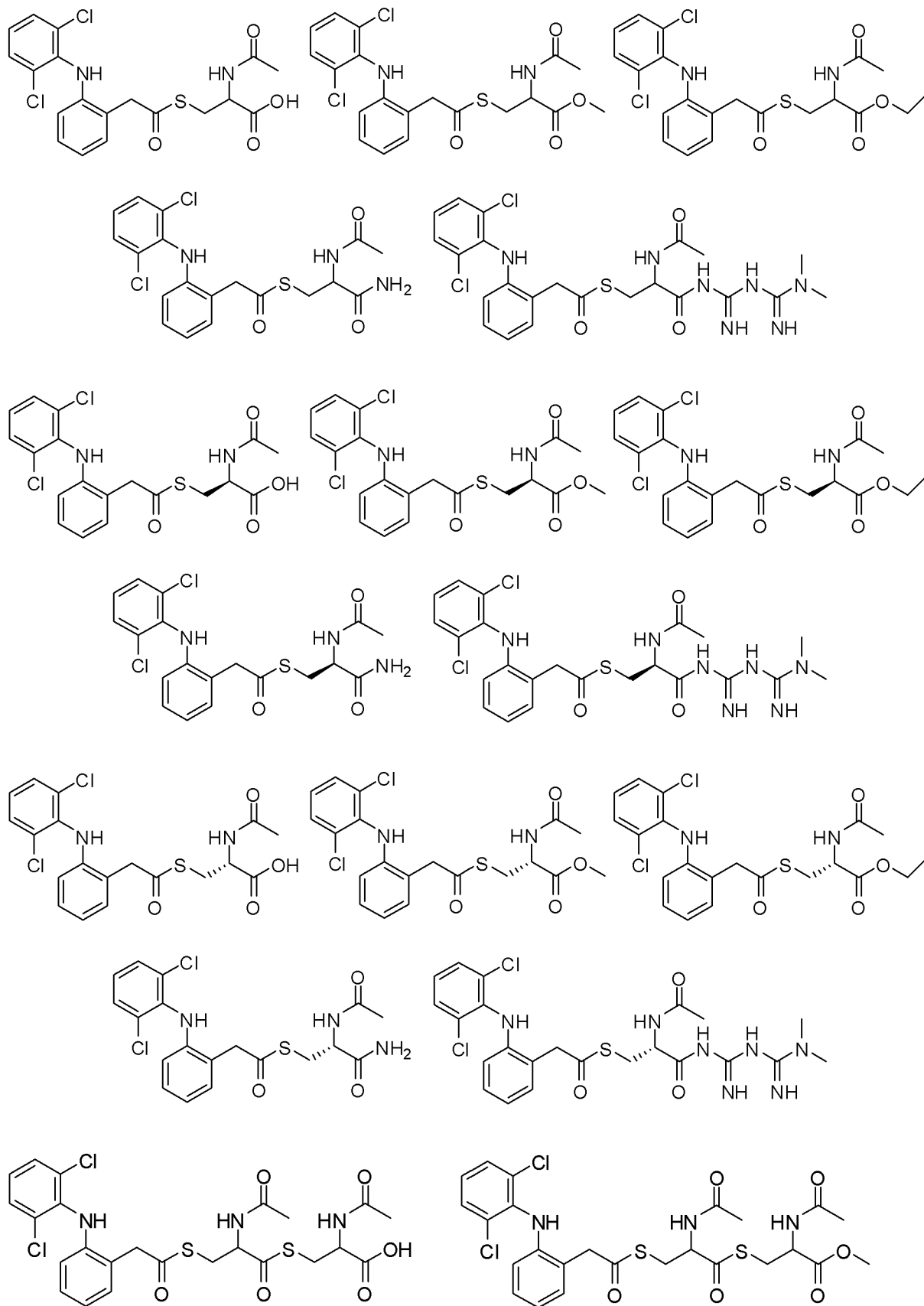
[0379] L 是  $(C_1-C_6)$  亚烷基; 和

[0380]  $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

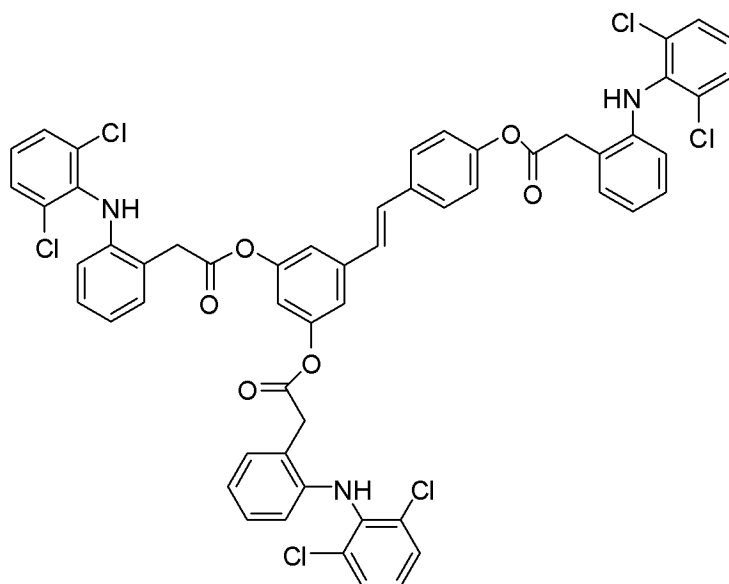
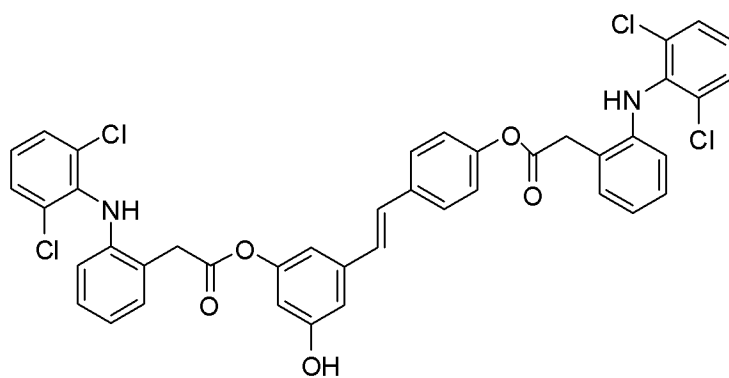
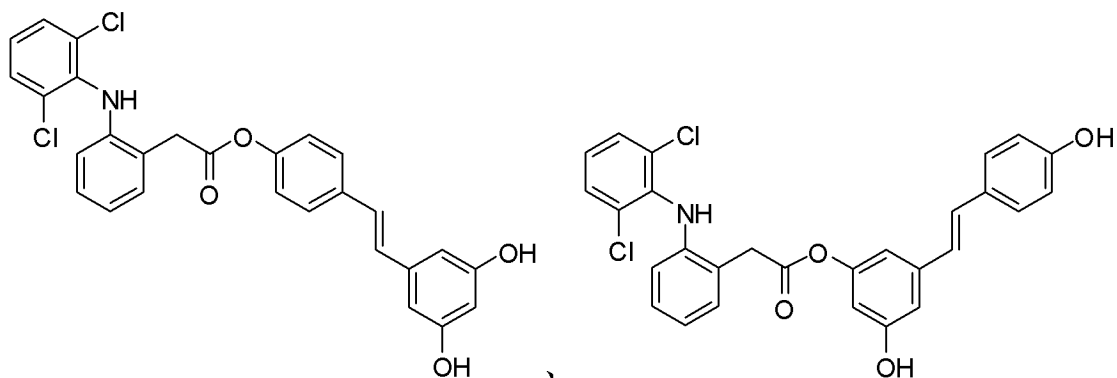
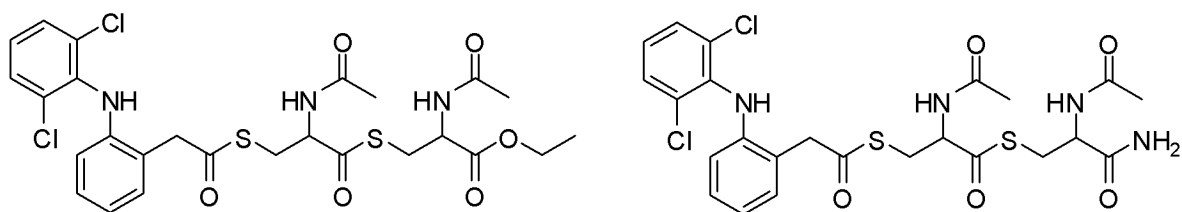
[0381] 典型的式 (VI) 的辄合物包括但不限于下面所示的化合物。

[0382]

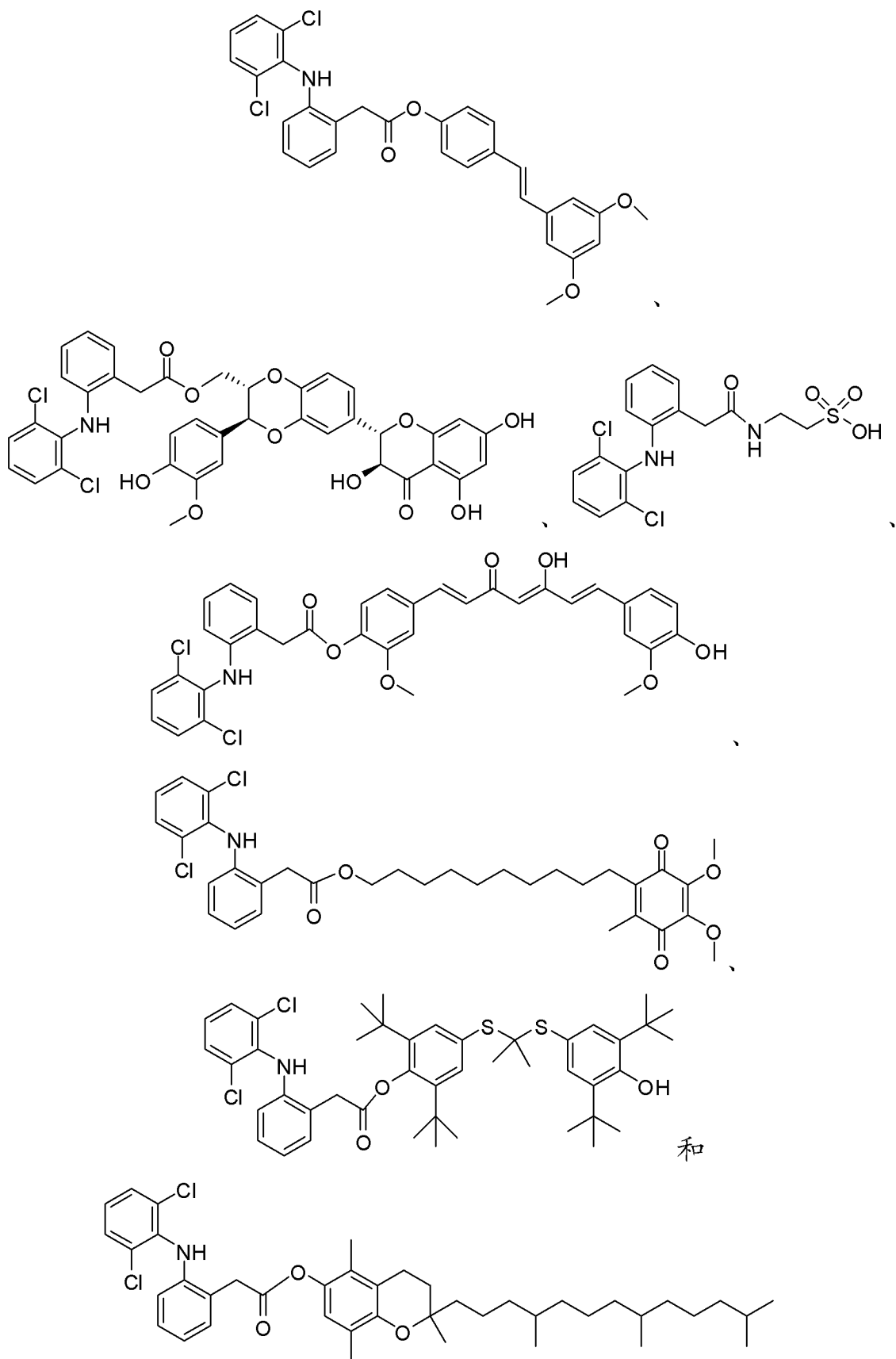




[0383]



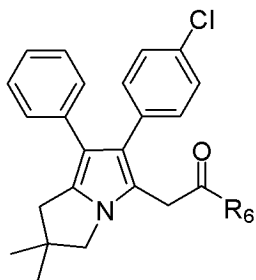
[0384]



[0385] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式(VI)的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0386] 在另一方面,本发明提供了式(VII)的轭合物,

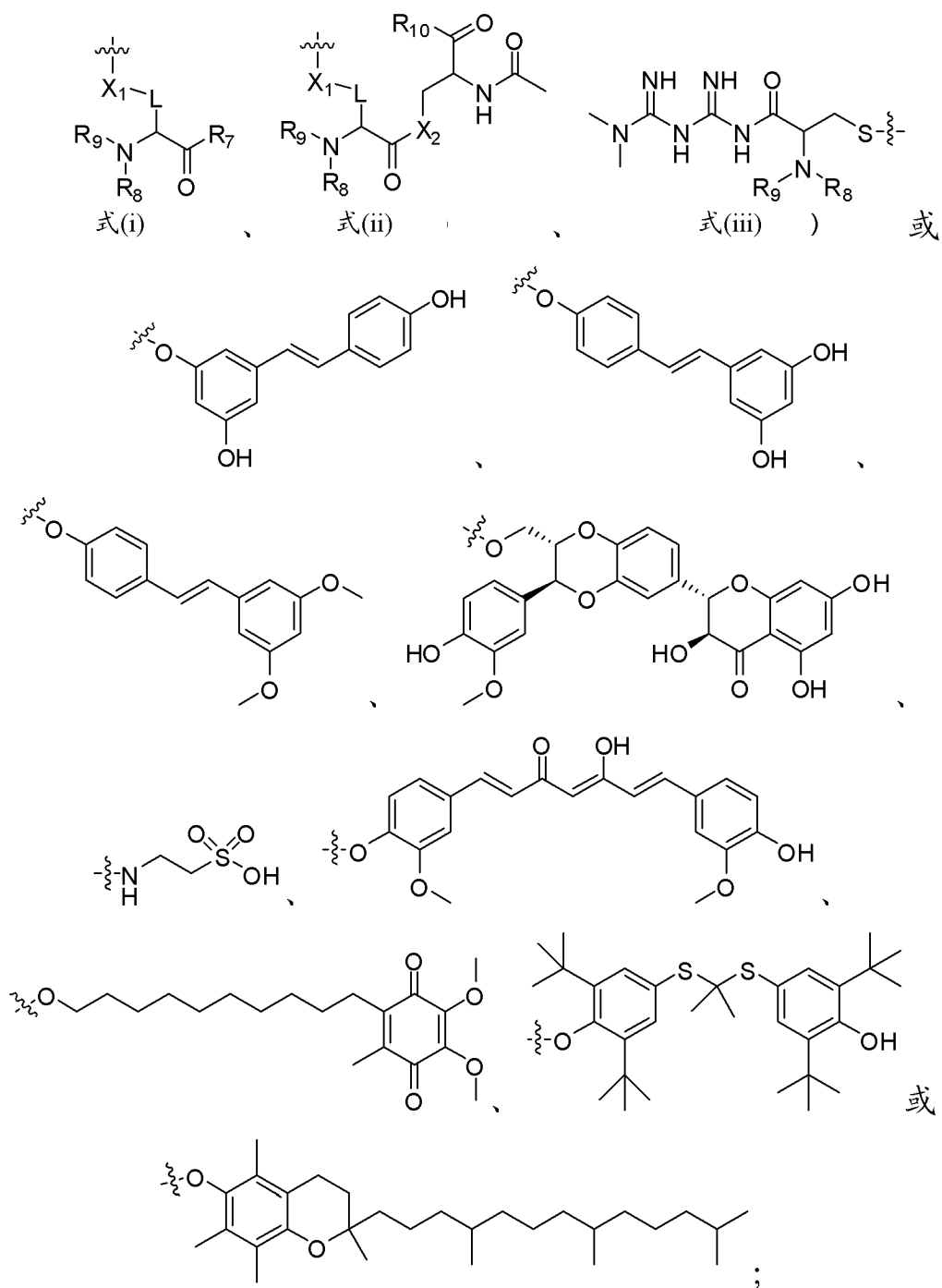
[0387]



(VII)

[0388] 其中  $R_6$  是

[0389]



[0390]  $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基、 $-NZ_9Z_{10}$  或  $-O-$  苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基或羟基  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0391]  $R_8$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0392]  $R_9$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基;

[0393]  $R_{10}$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基或  $-NZ_9Z_{10}$ ;

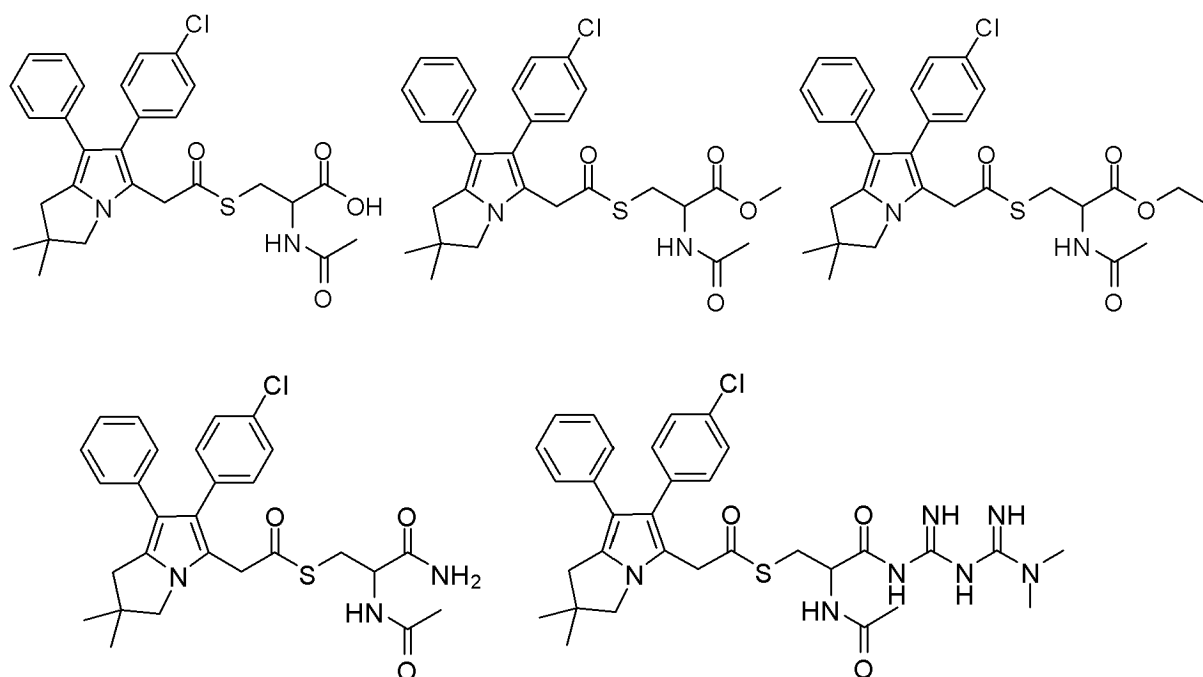
[0394]  $X_1$  和  $X_2$  独立地为 O 或 S;

[0395] L 是  $(C_1-C_6)$  亚烷基; 和

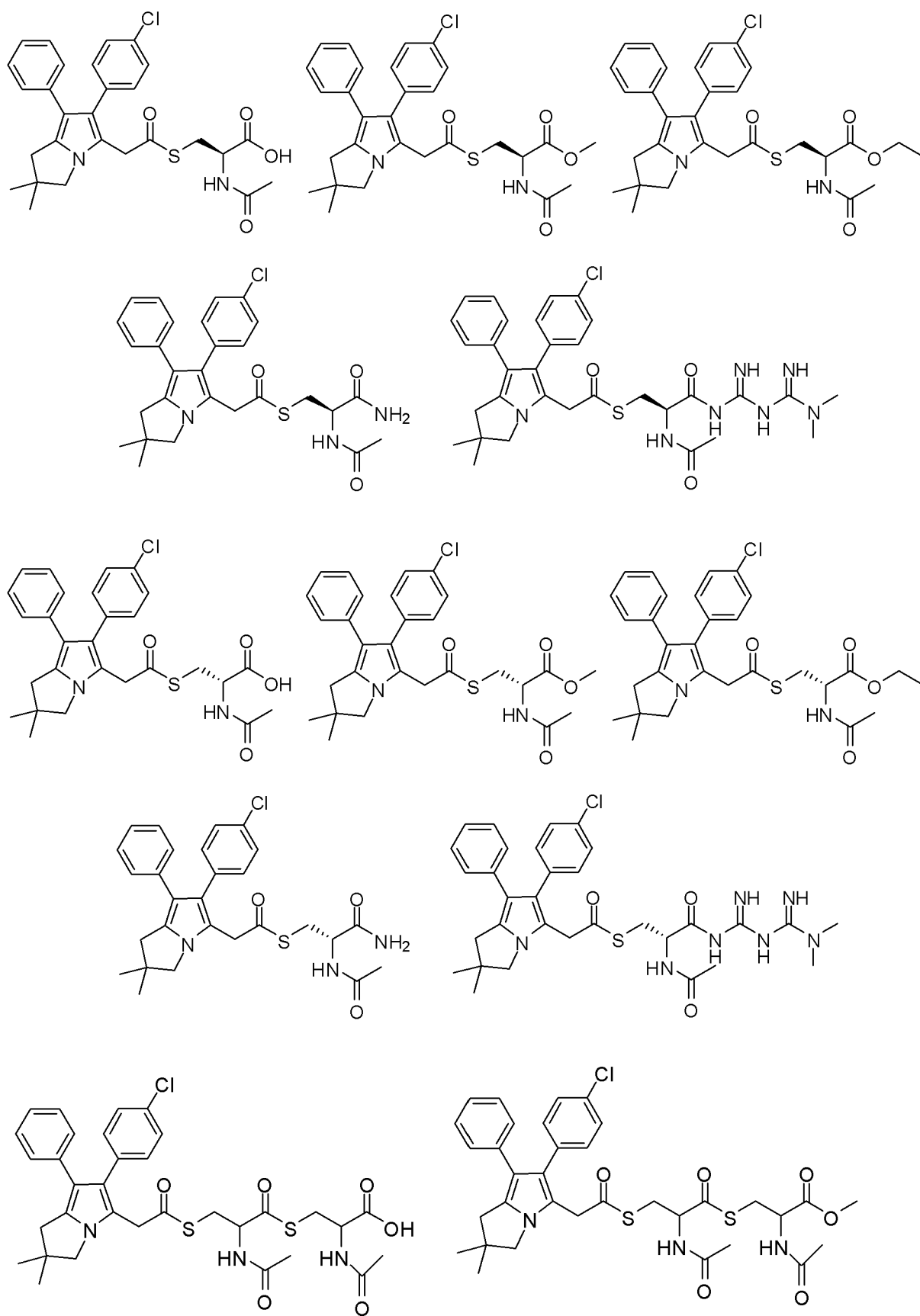
[0396]  $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

[0397] 典型的式 (VII) 的钆合物包括但不限于下面所示的化合物。

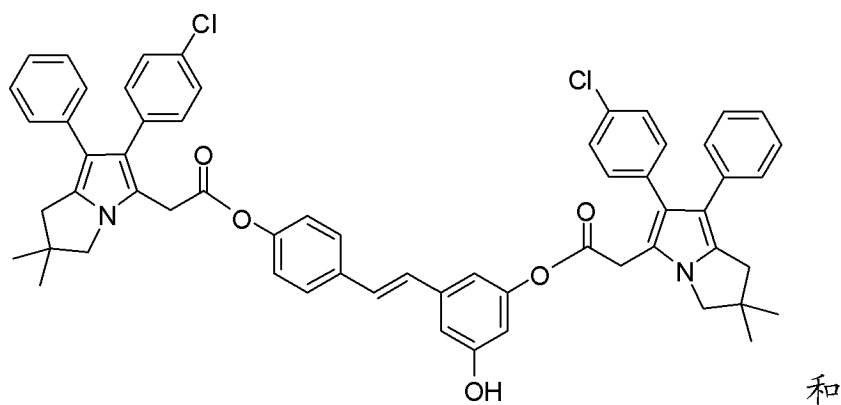
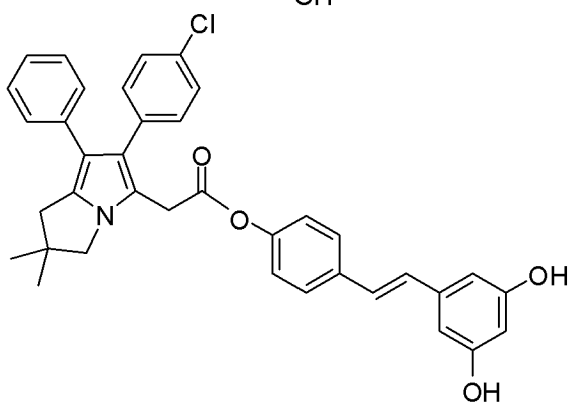
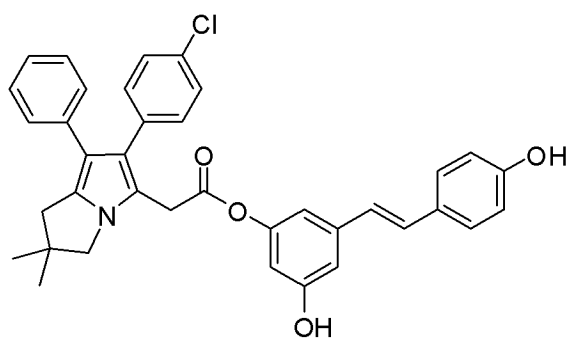
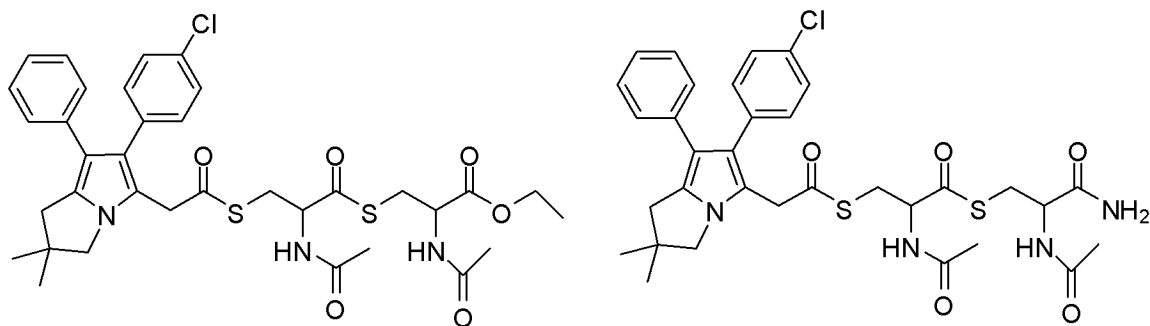
[0398]



[0399]

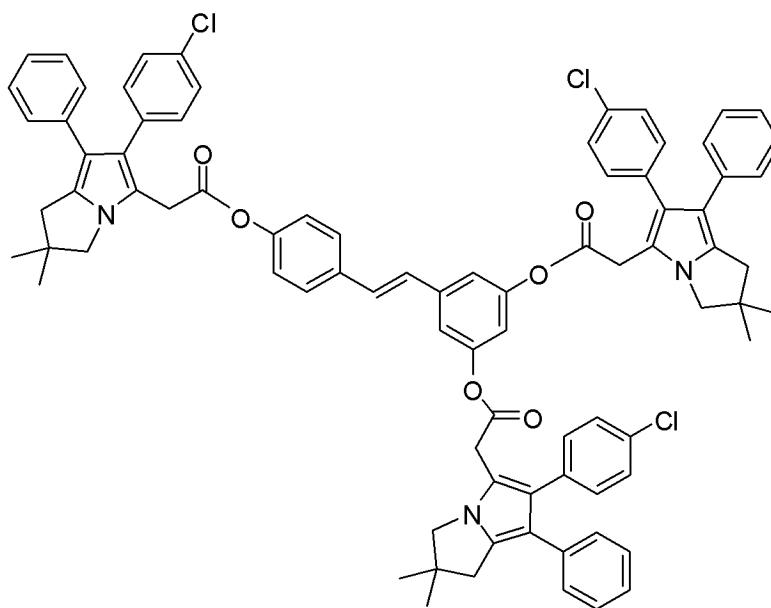


[0400]



[0401]

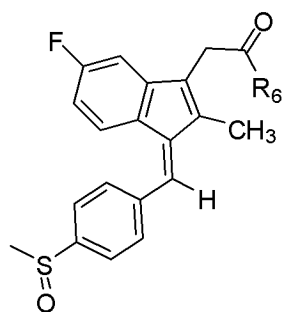
和



[0402] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (VII) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0403] 在另一方面,本发明提供了式 (X) 的轭合物,

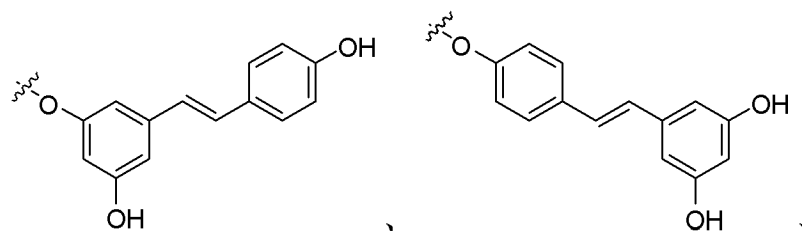
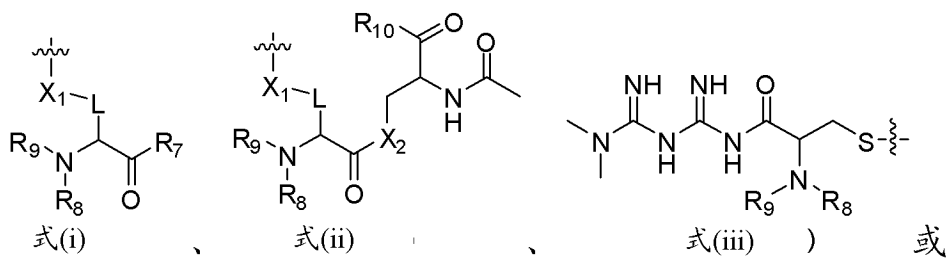
[0404]



(VIII)

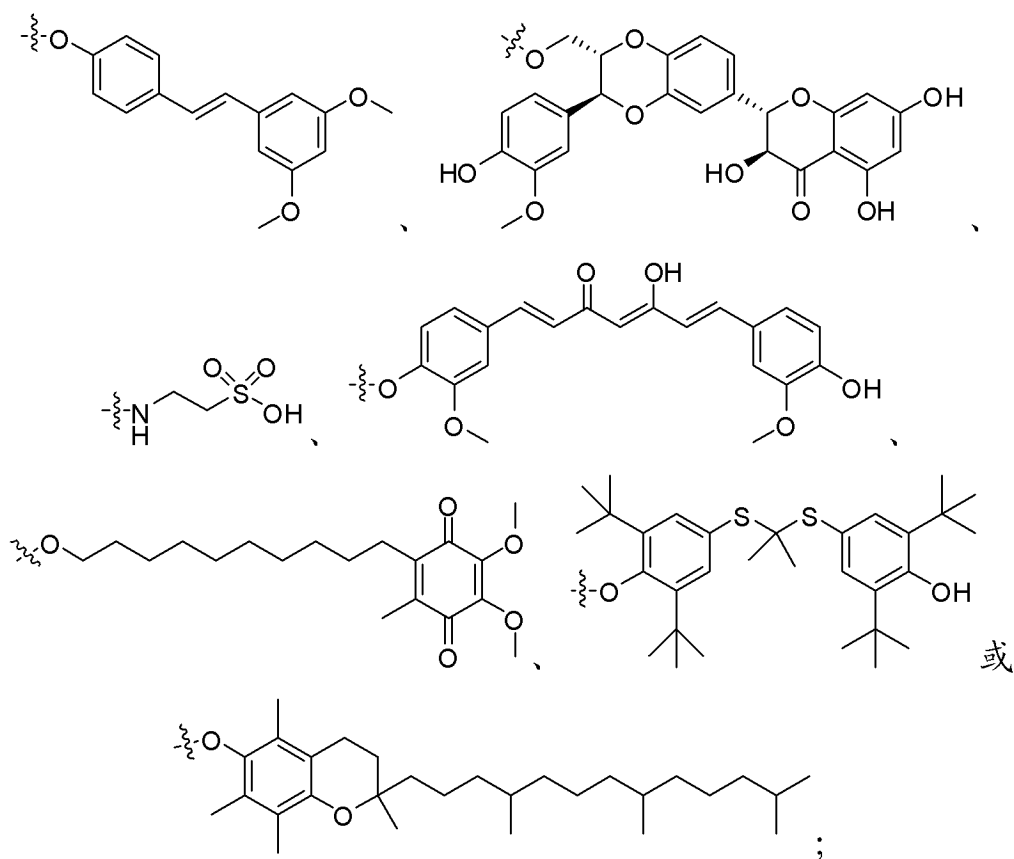
[0405] 其中  $R_6$  是

[0406]



[0407]





[0408]  $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基、 $-NZ_9Z_{10}$  或  $-O-$  苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基或羟基  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0409]  $R_8$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0410]  $R_9$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基;

[0411]  $R_{10}$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基或  $-NZ_9Z_{10}$ ;

[0412]  $X_1$  和  $X_2$  独立地为 O 或 S;

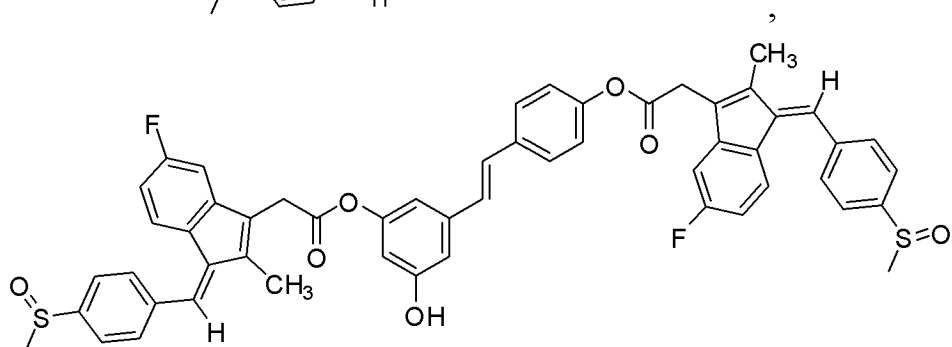
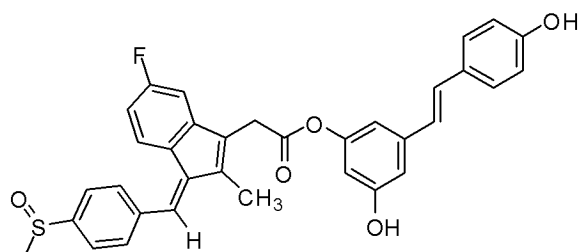
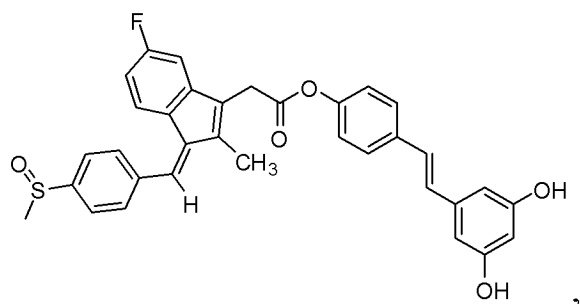
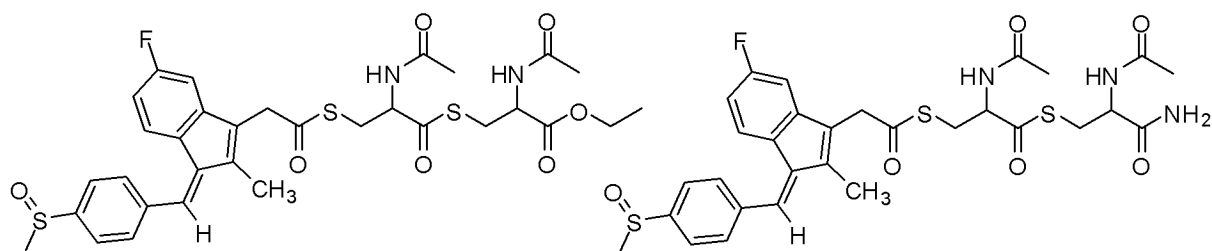
[0413] L 是  $(C_1-C_6)$  亚烷基; 和

[0414]  $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

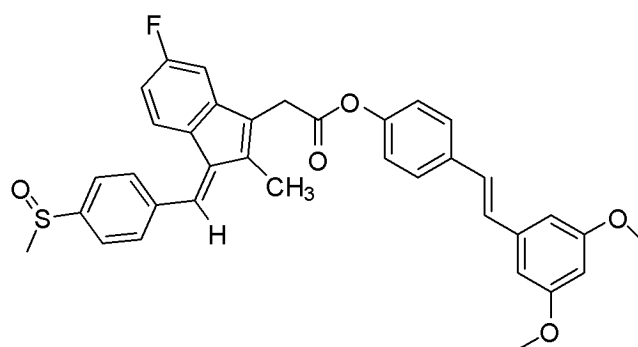
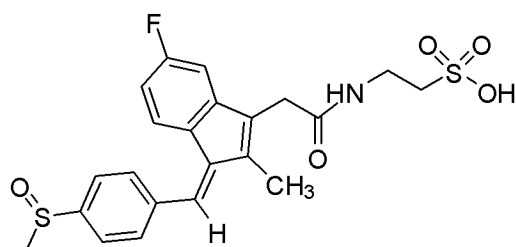
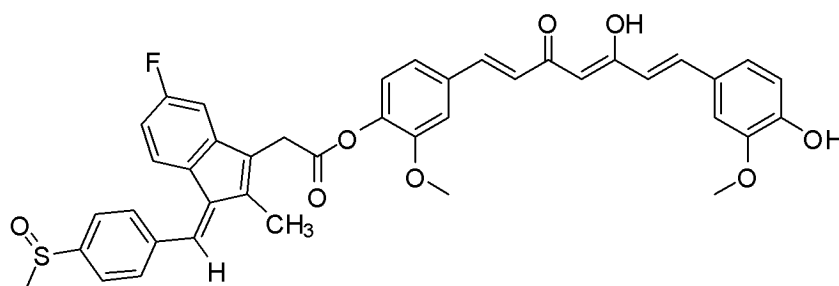
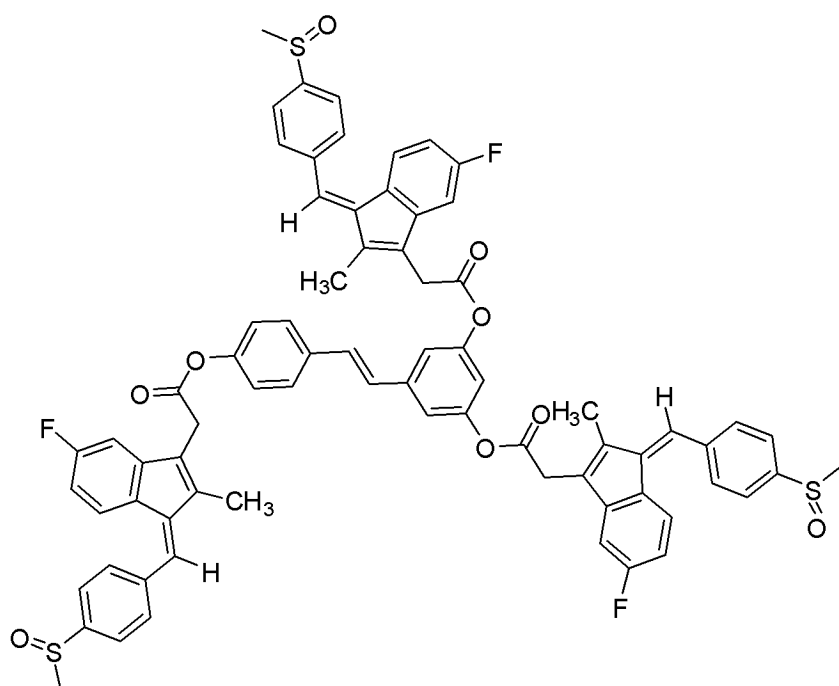
[0415] 典型的式 (VIII) 的辄合物包括但不限于下面所示的化合物。

[0416]

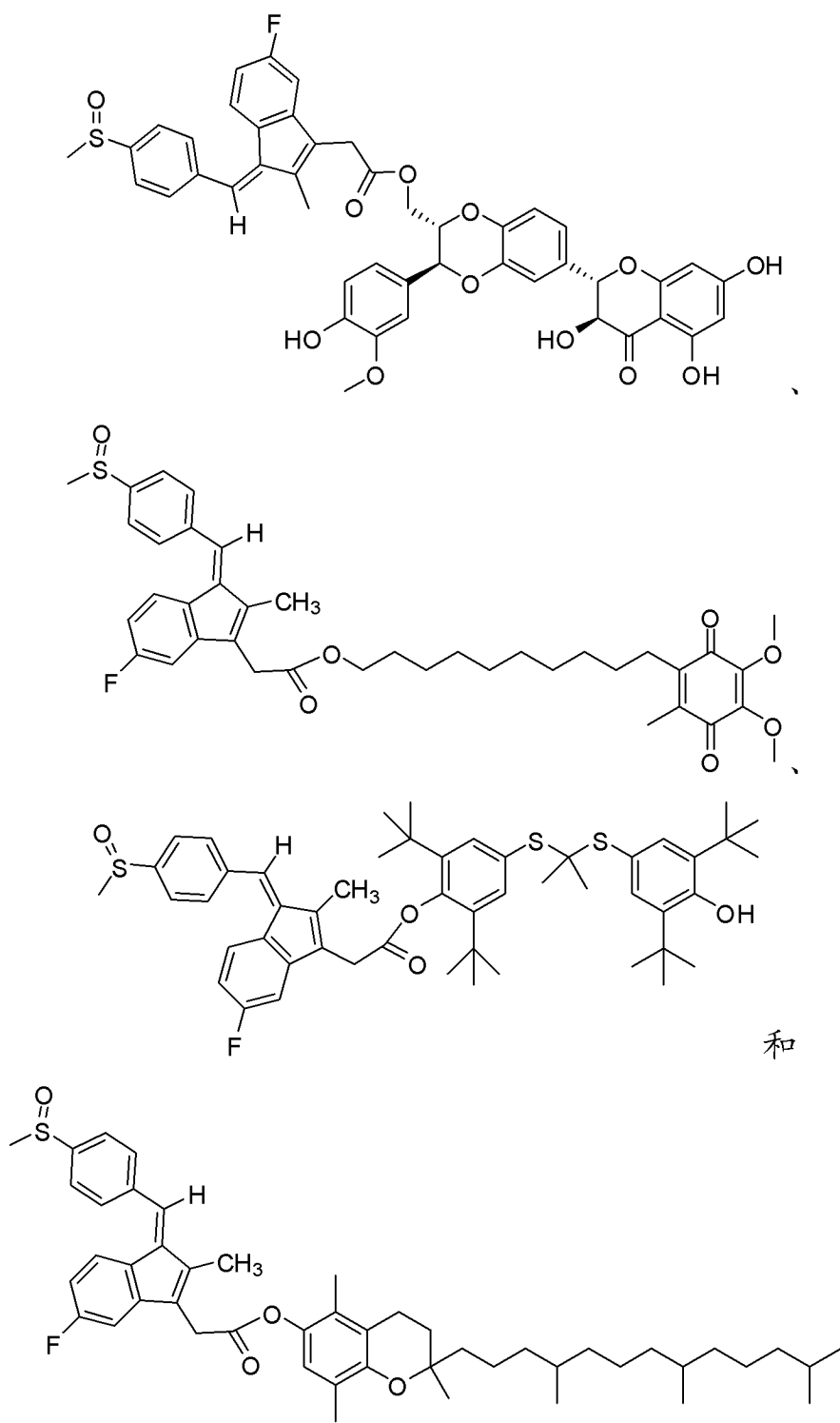




[0418]



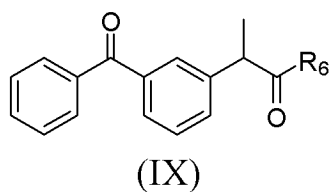
[0419]



[0420] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式(VIII)的化合物和至少一种可药用载体组成。

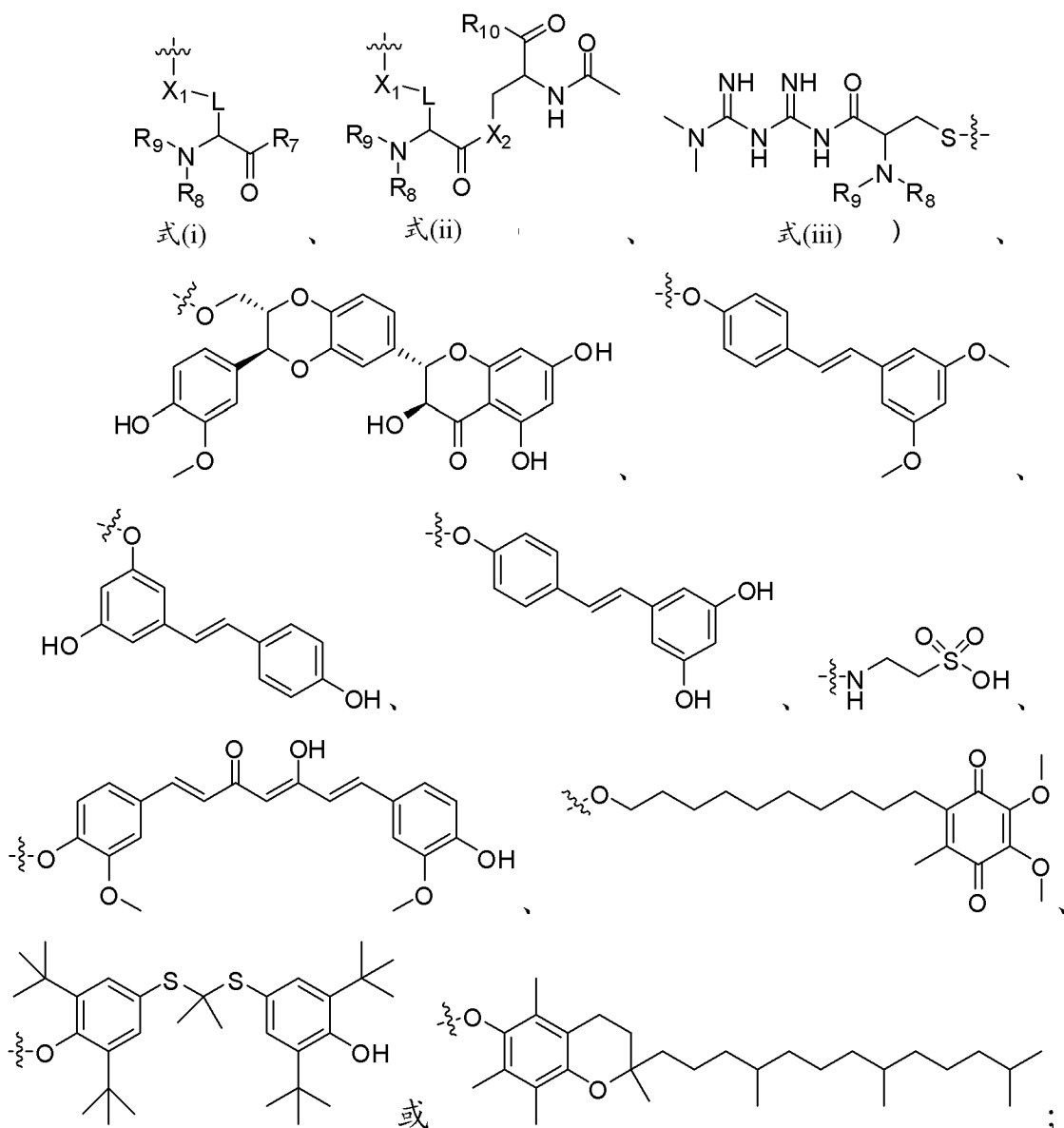
[0421] 在另一方面,本发明提供了式(IX)的轭合物,

[0422]



[0423] 其中  $R_6$  是

[0424]



[0425]  $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基、 $-NZ_9Z_{10}$  或  $-O-$  苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基或羟基  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0426]  $R_8$  是氢或  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0427]  $R_9$  是氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基;

[0428]  $R_{10}$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基或  $-NZ_9Z_{10}$ ;

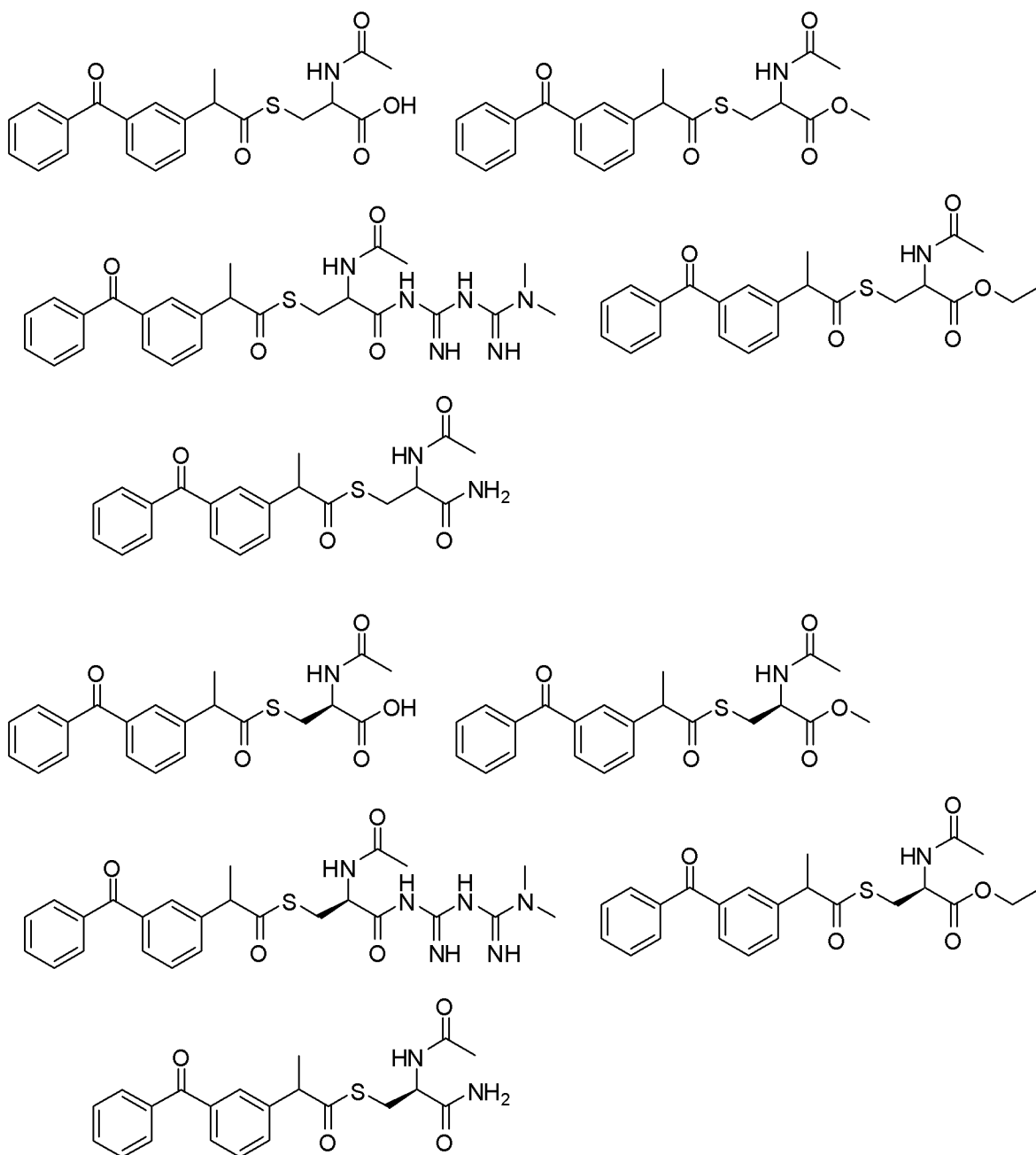
[0429]  $X_1$  和  $X_2$  独立地为 O 或 S;

[0430] L 是  $(C_1-C_6)$  亚烷基; 和

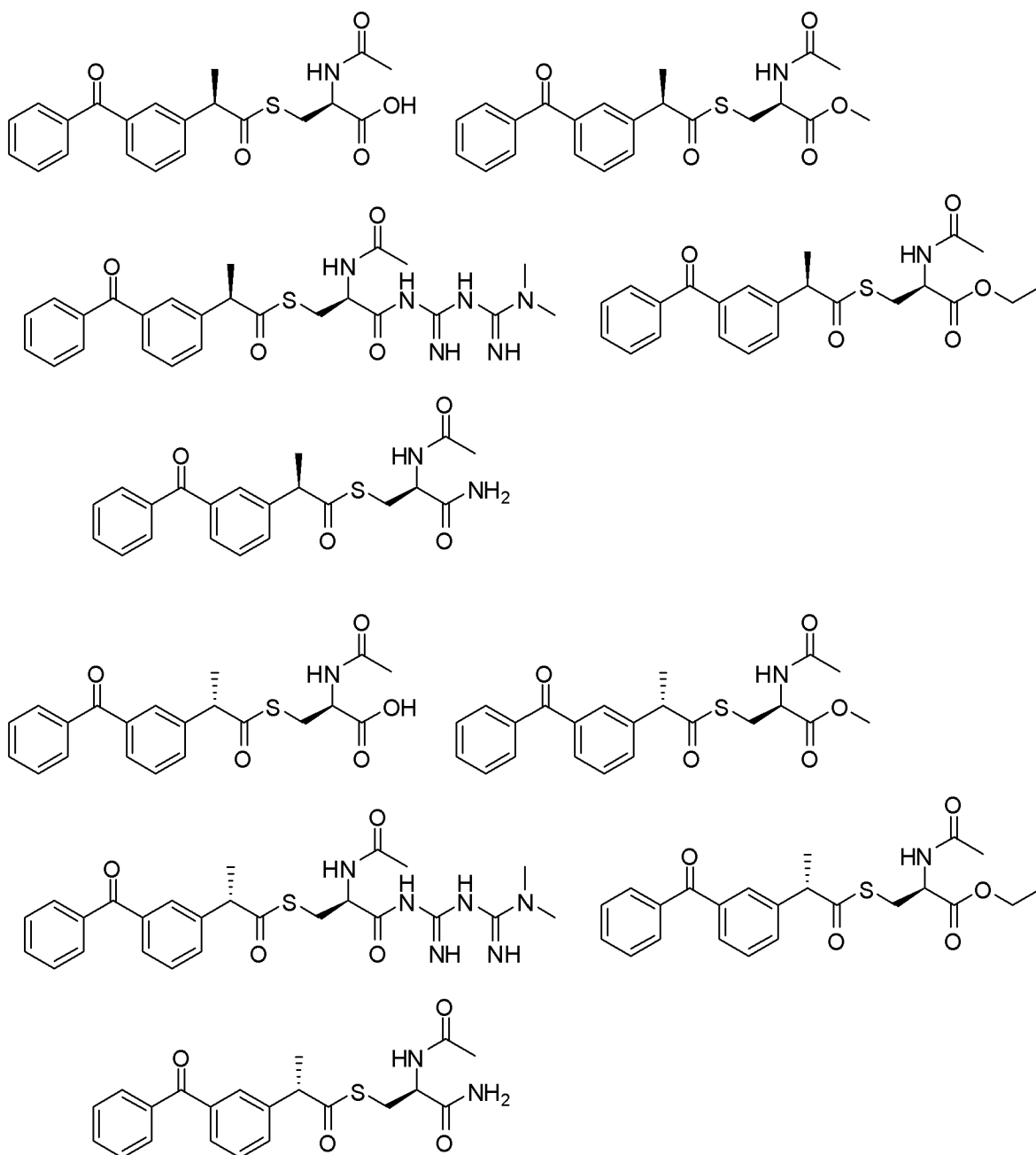
[0431]  $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

[0432] 典型的式 (IX) 的辄合物包括但不限于下面所示的化合物。

[0433]

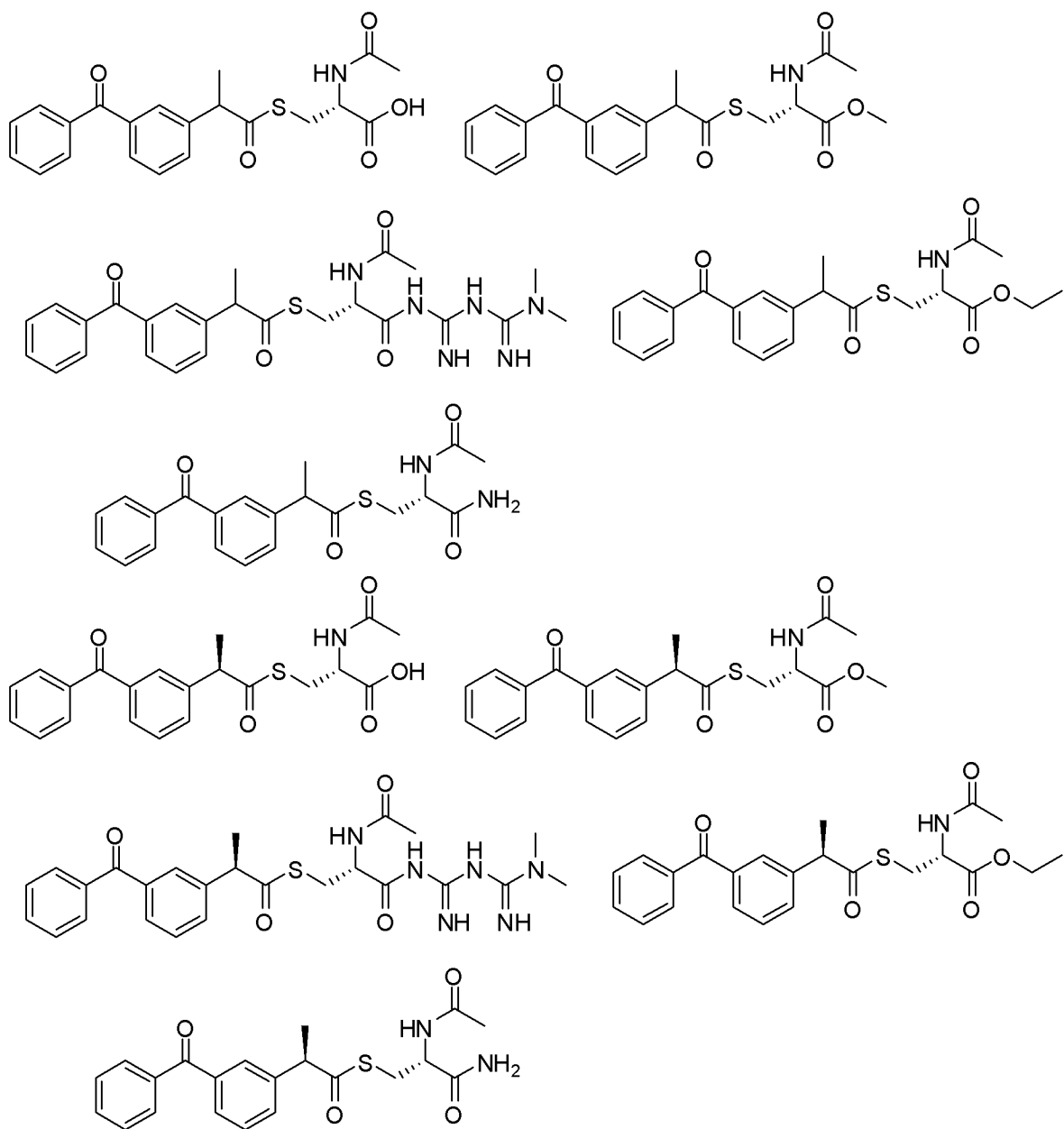


[0434]

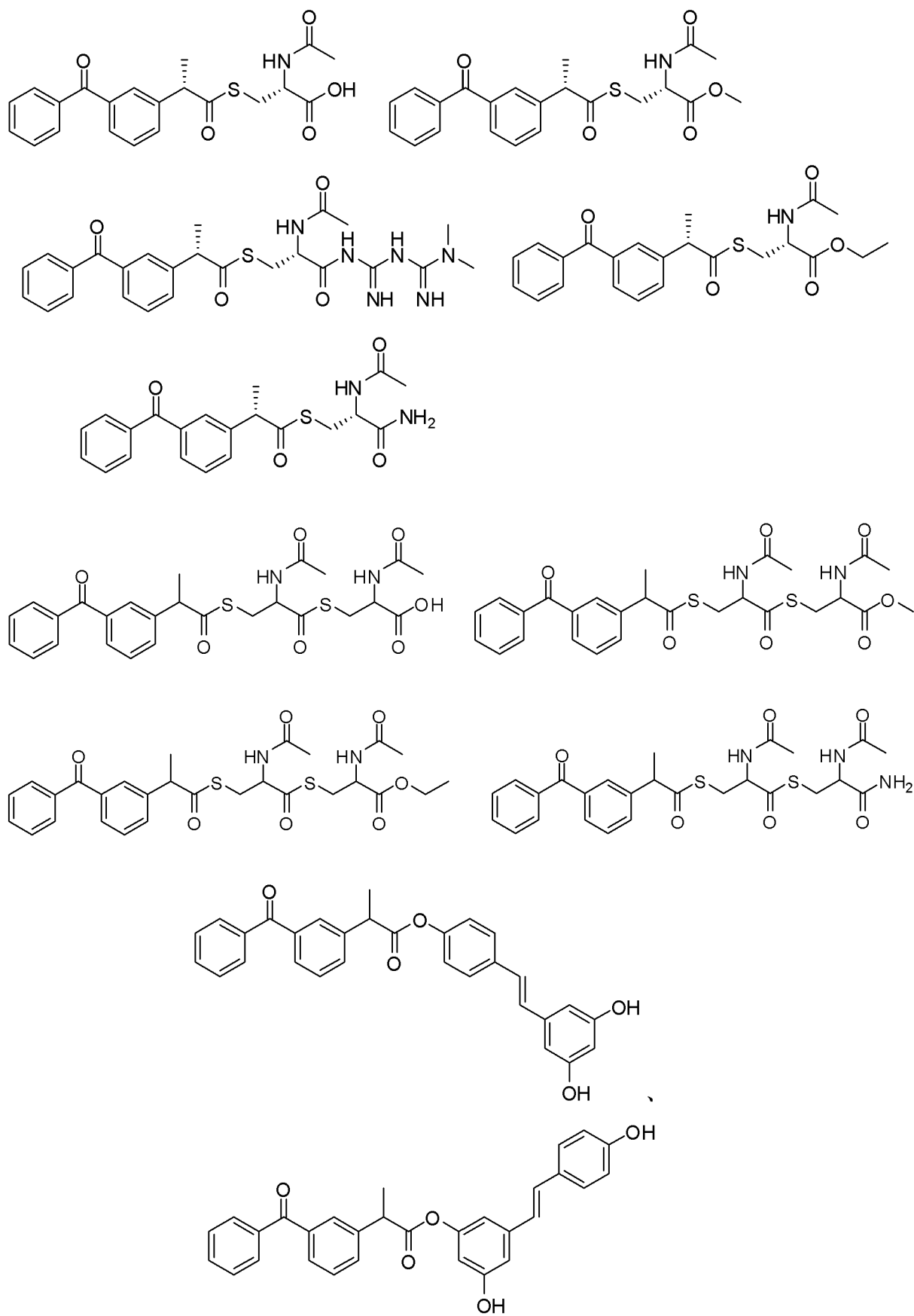


[0435]

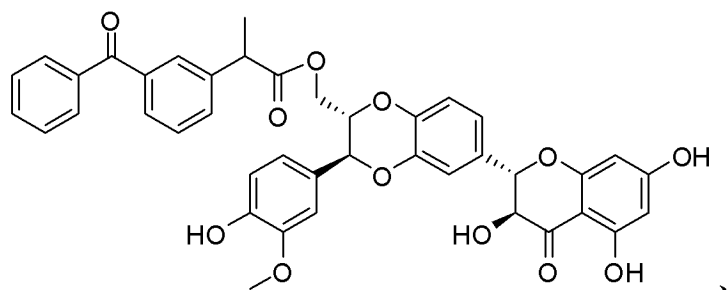
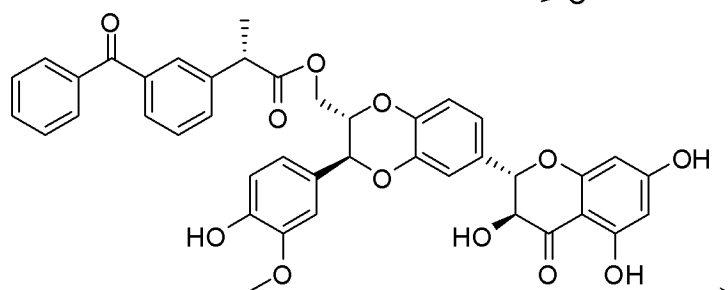
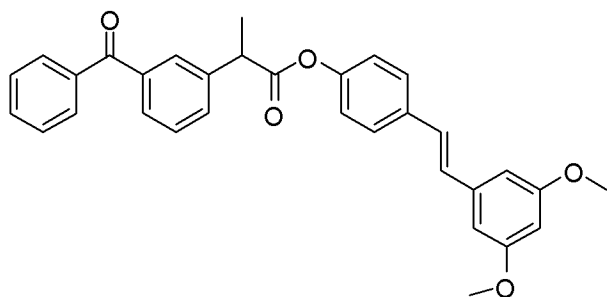
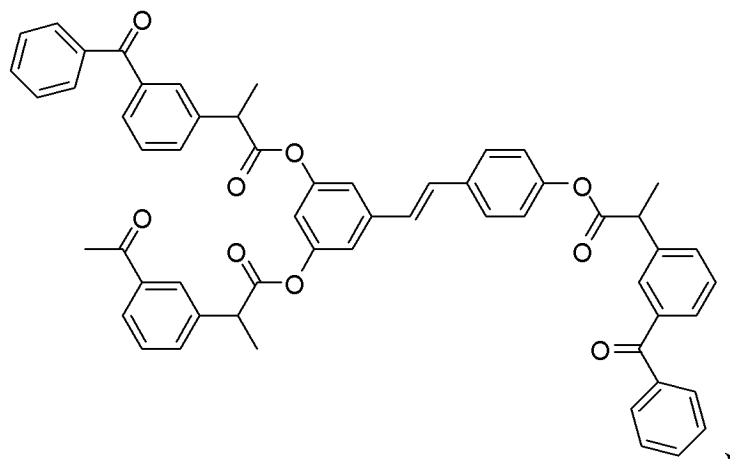
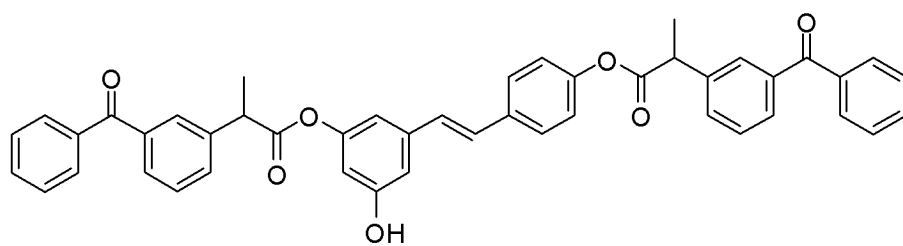




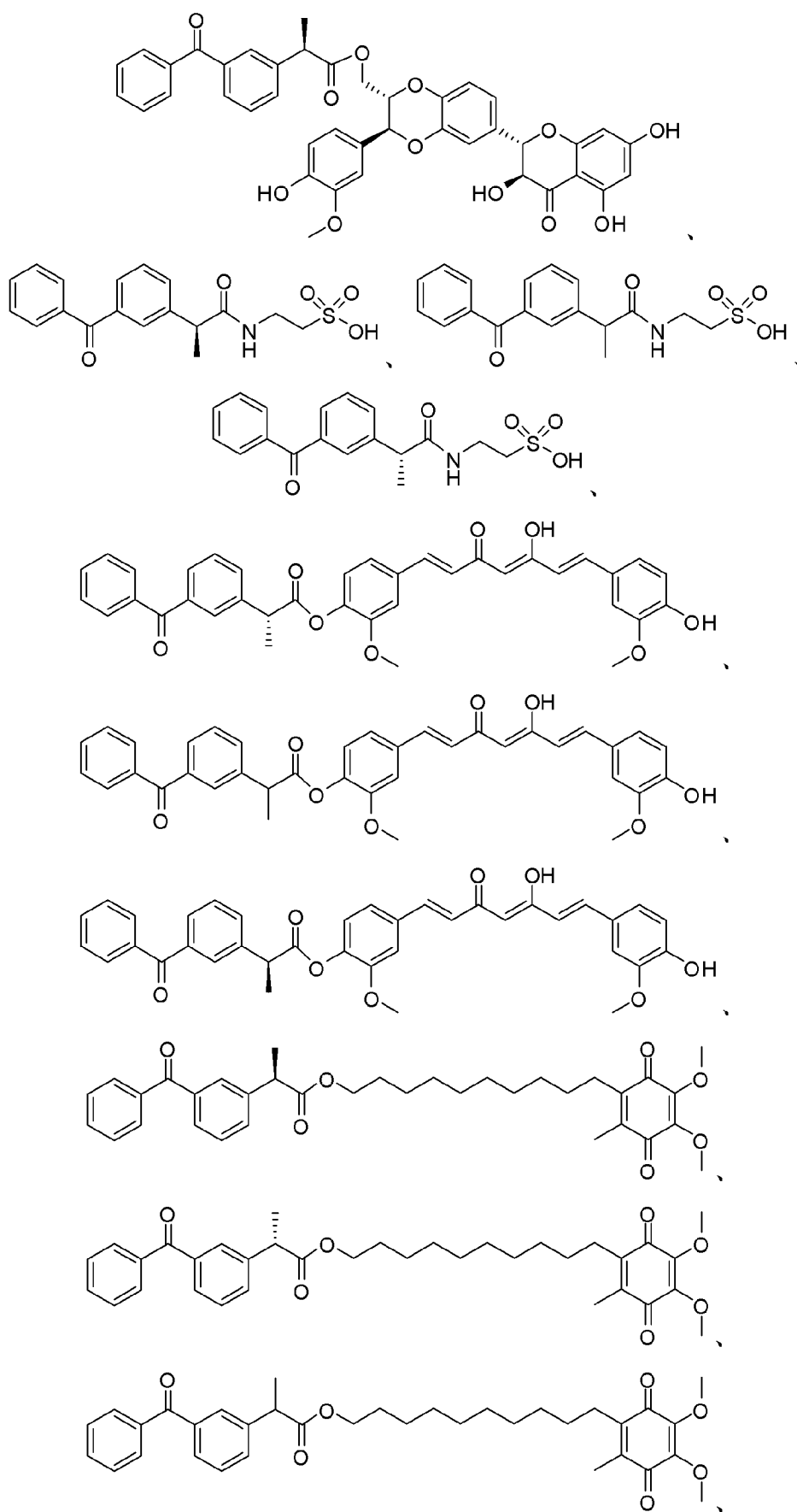
[0436]



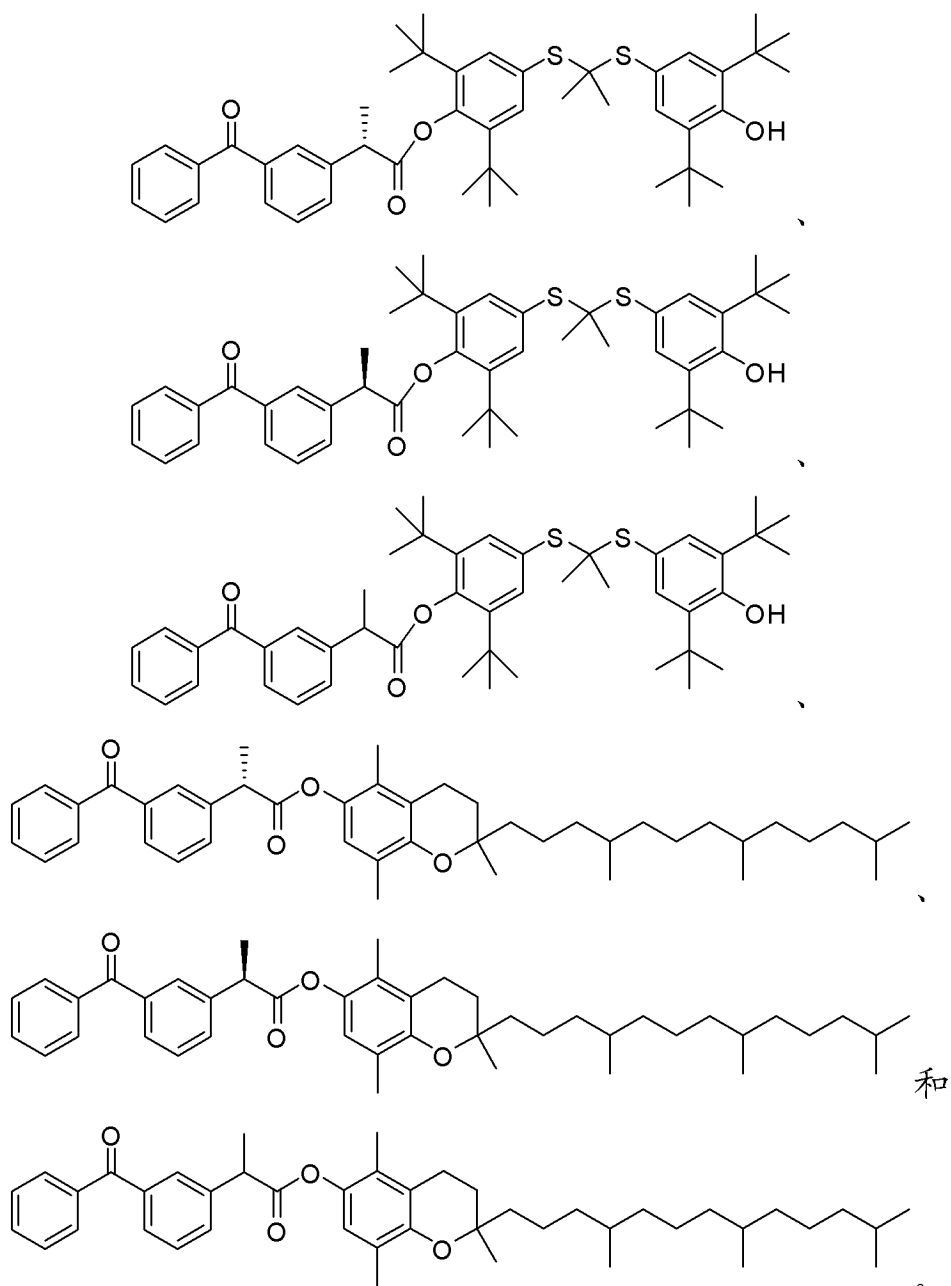
[0437]



[0438]



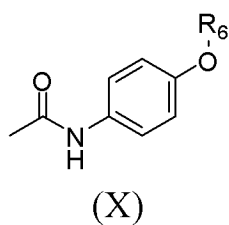
[0439]



[0440] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (IX) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

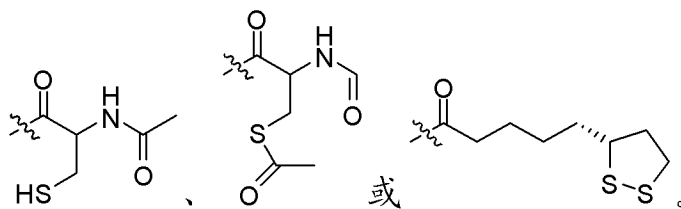
[0441] 在另一方面,本发明提供了式 (X) 的轭合物,

[0442]



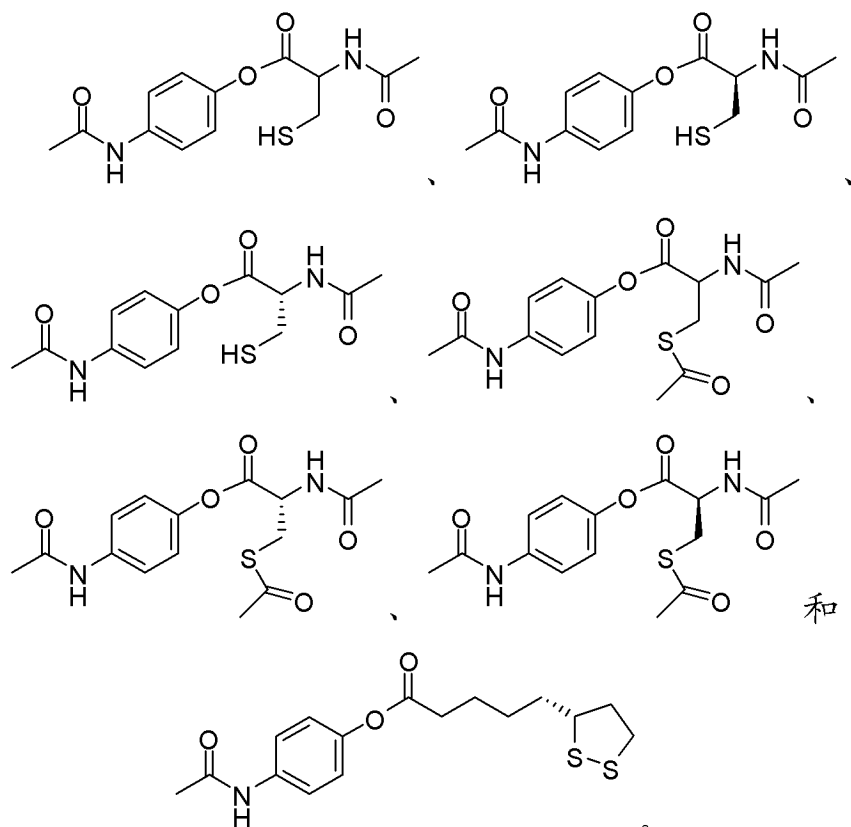
[0443] 其中 R<sub>6</sub> 是

[0444]



[0445] 典型的式 (X) 的轭合物包括但不限于下面所示的化合物。

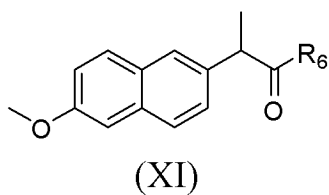
[0446]



[0447] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (X) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

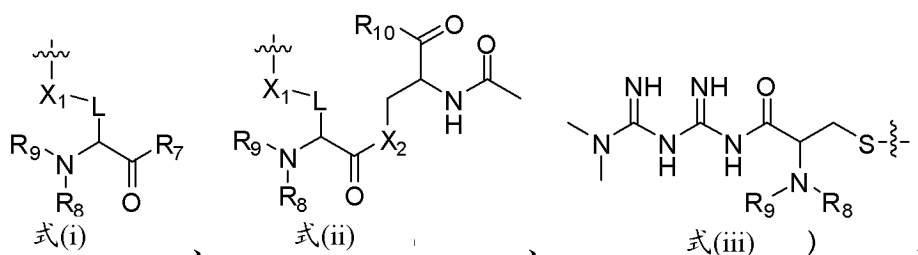
[0448] 在另一方面,本发明提供了式 (XI) 的轭合物,

[0449]

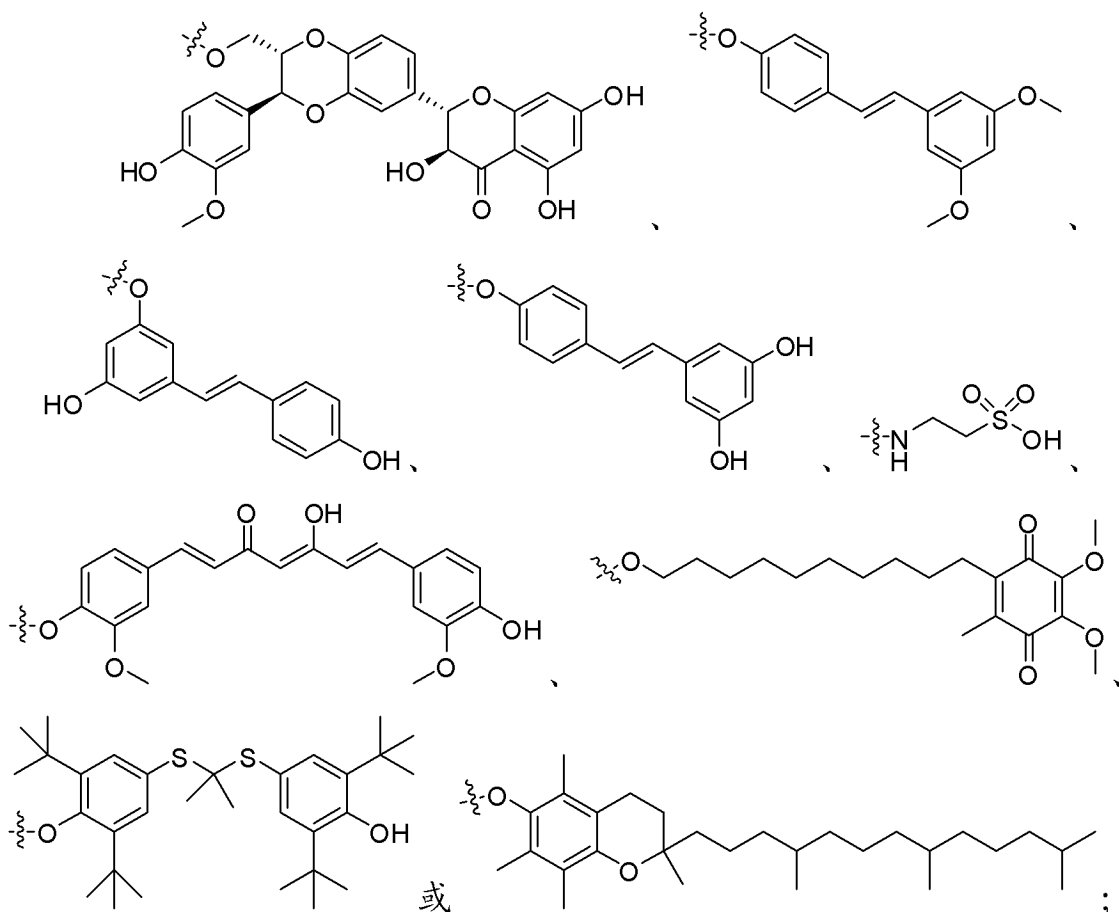


[0450] 其中  $R_6$  是

[0451]



[0452]



[0453]  $R_7$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基、 $-NZ_9Z_{10}$  或  $-O-$  苯基, 其中苯基用 1、2、3、4 或 5 个基团任选取代, 所述基团独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷基羰氧基、羧基、氰基、甲酰基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷氧基、卤代  $(C_1-C_6)$  烷基、卤素、羟基或羟基  $(C_1-C_6)$  烷基;

[0454] R<sub>8</sub> 是氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基；

[0455] R<sub>9</sub> 是氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基；

[0456]  $R_{10}$  是  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、羟基或  $-NZ_9Z_{10}$ ;

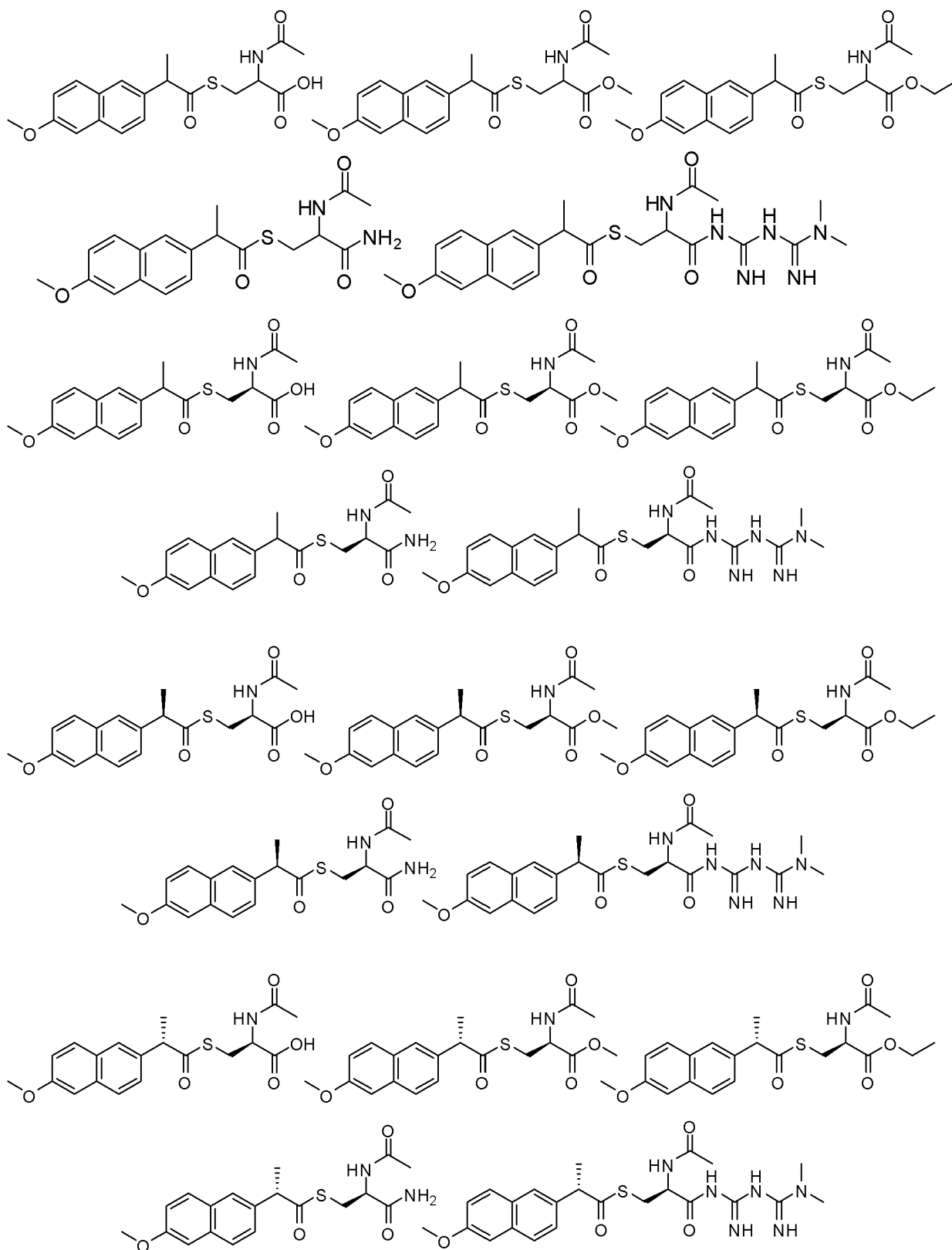
[0457]  $X_1$  和  $X_2$  独立地为 0 或 S；

[0458] L 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基;和

[0459]  $Z_9$  和  $Z_{10}$  独立地为氢、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_1-C_6)$  烷基羰基。

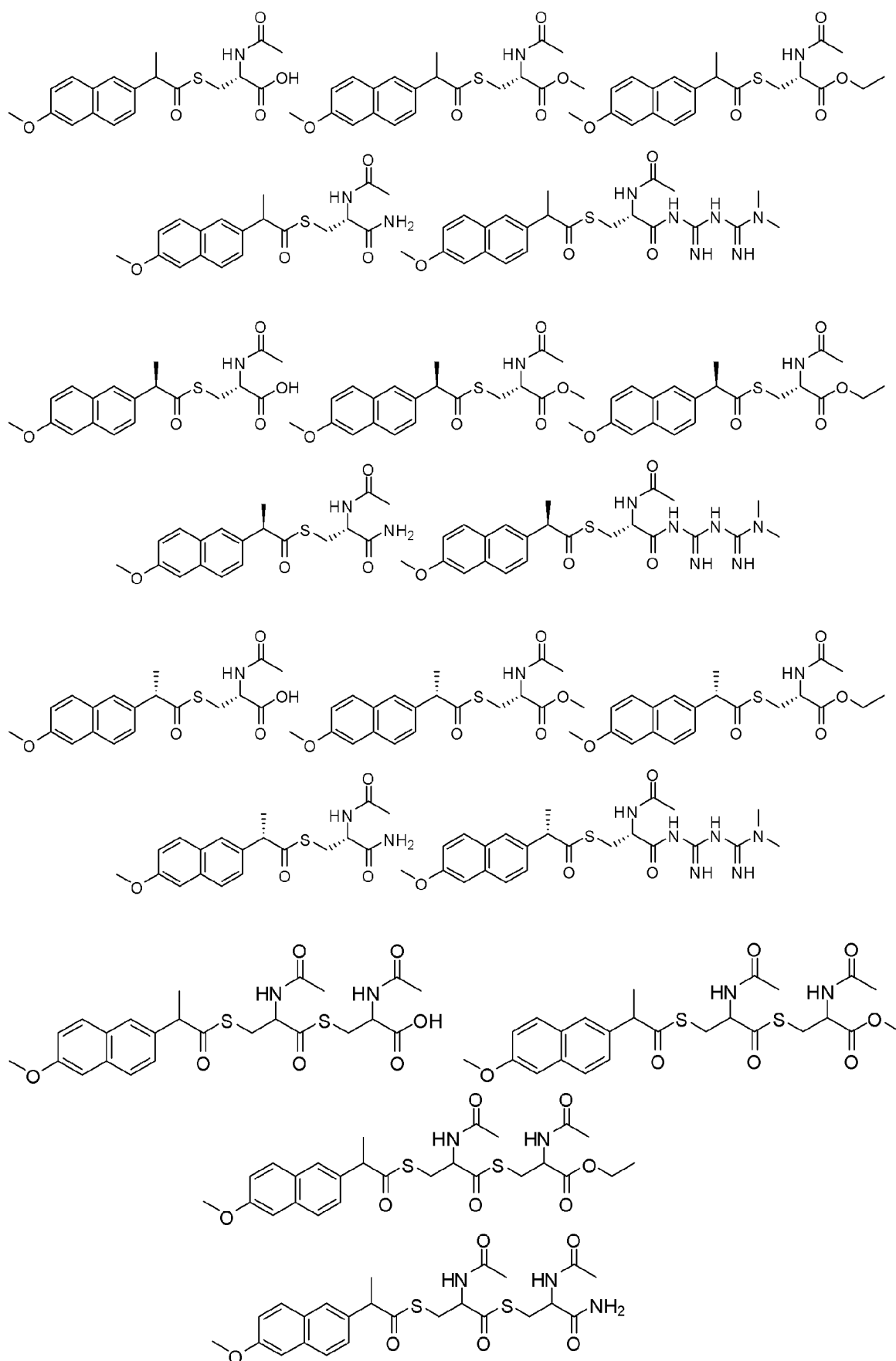
[0460] 典型的式 (XI) 的轭合物包括但不限于下面所示的化合物。

[0461]

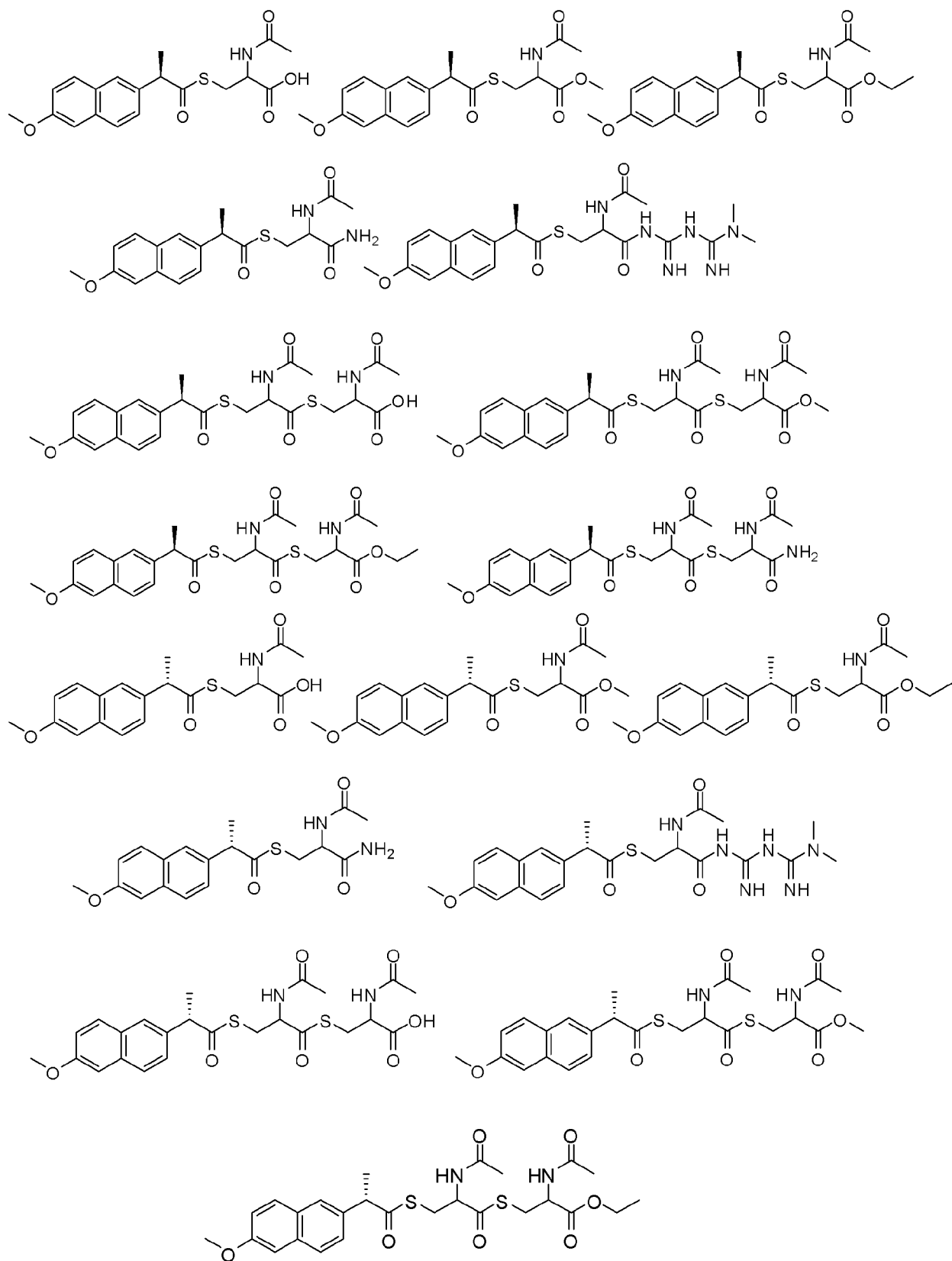


[0462]

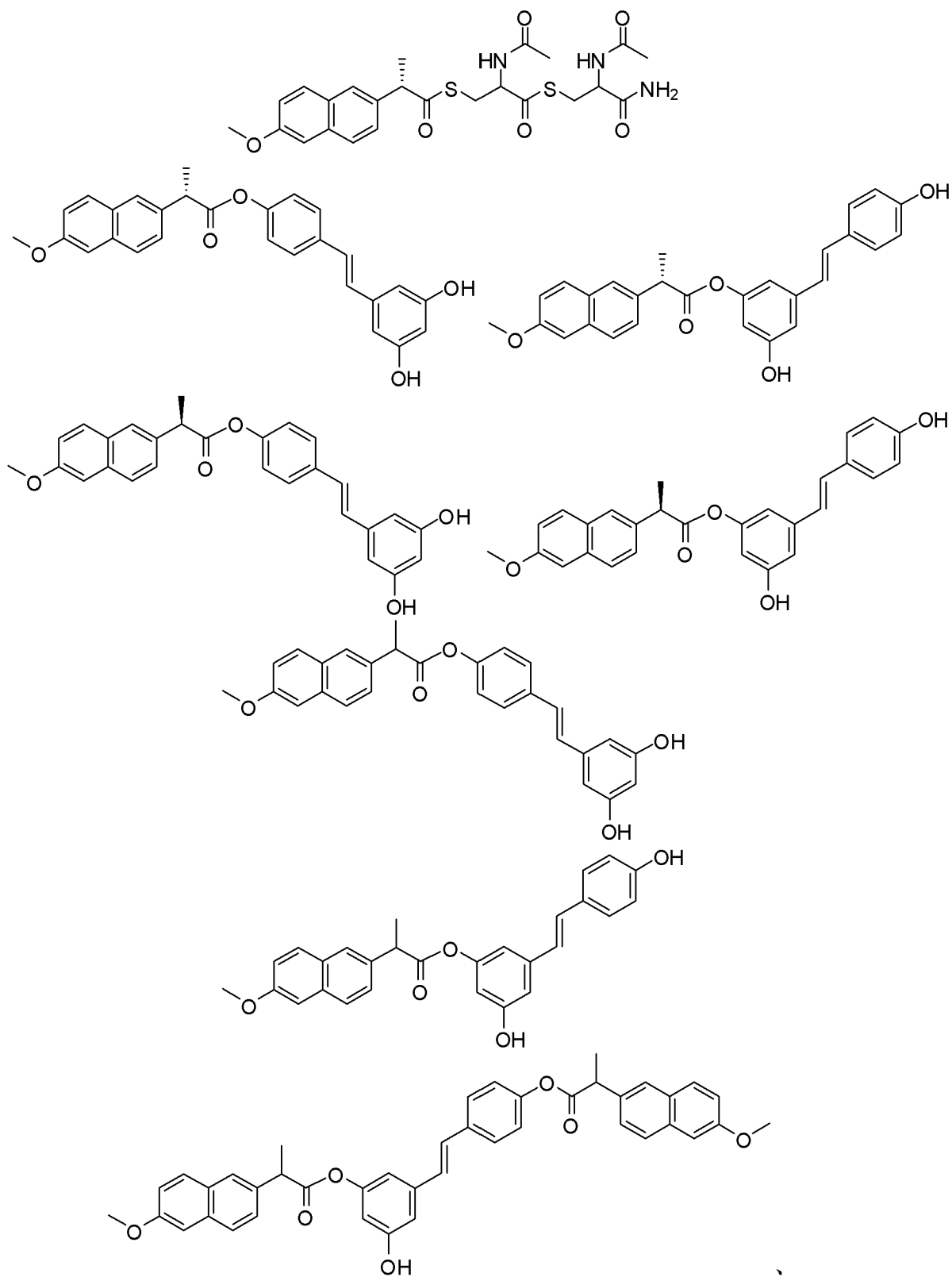




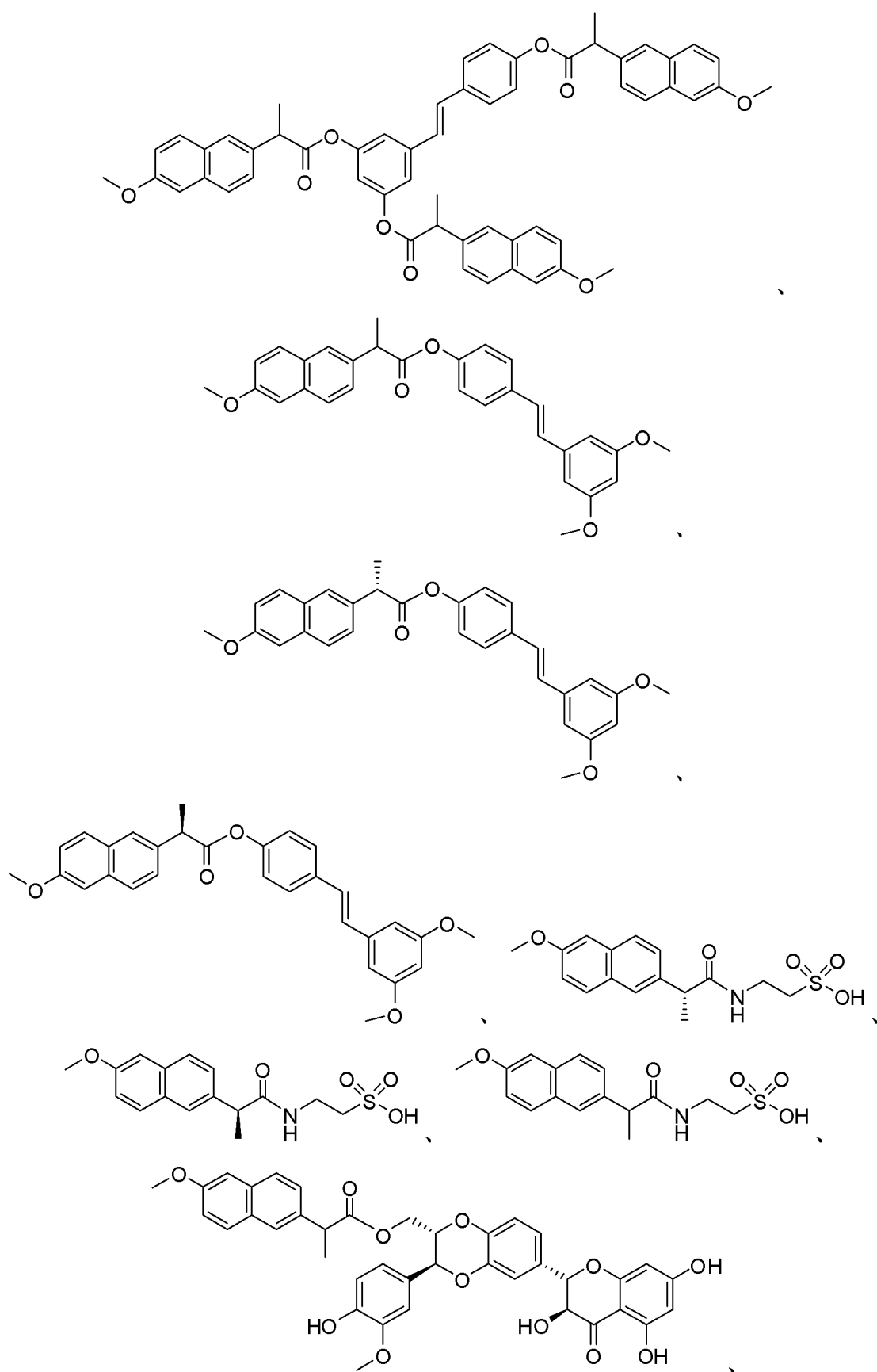
[0463]



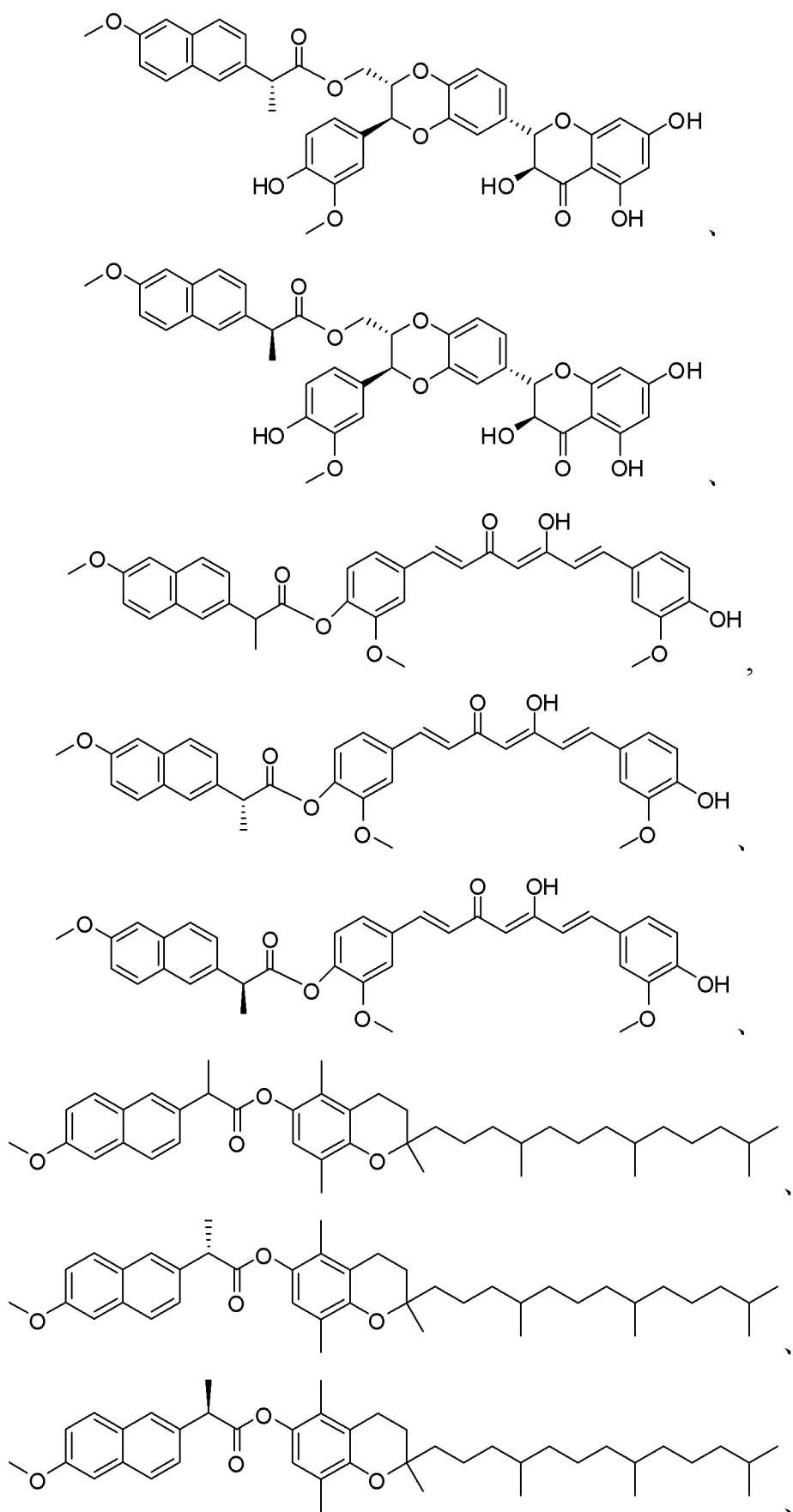
[0464]



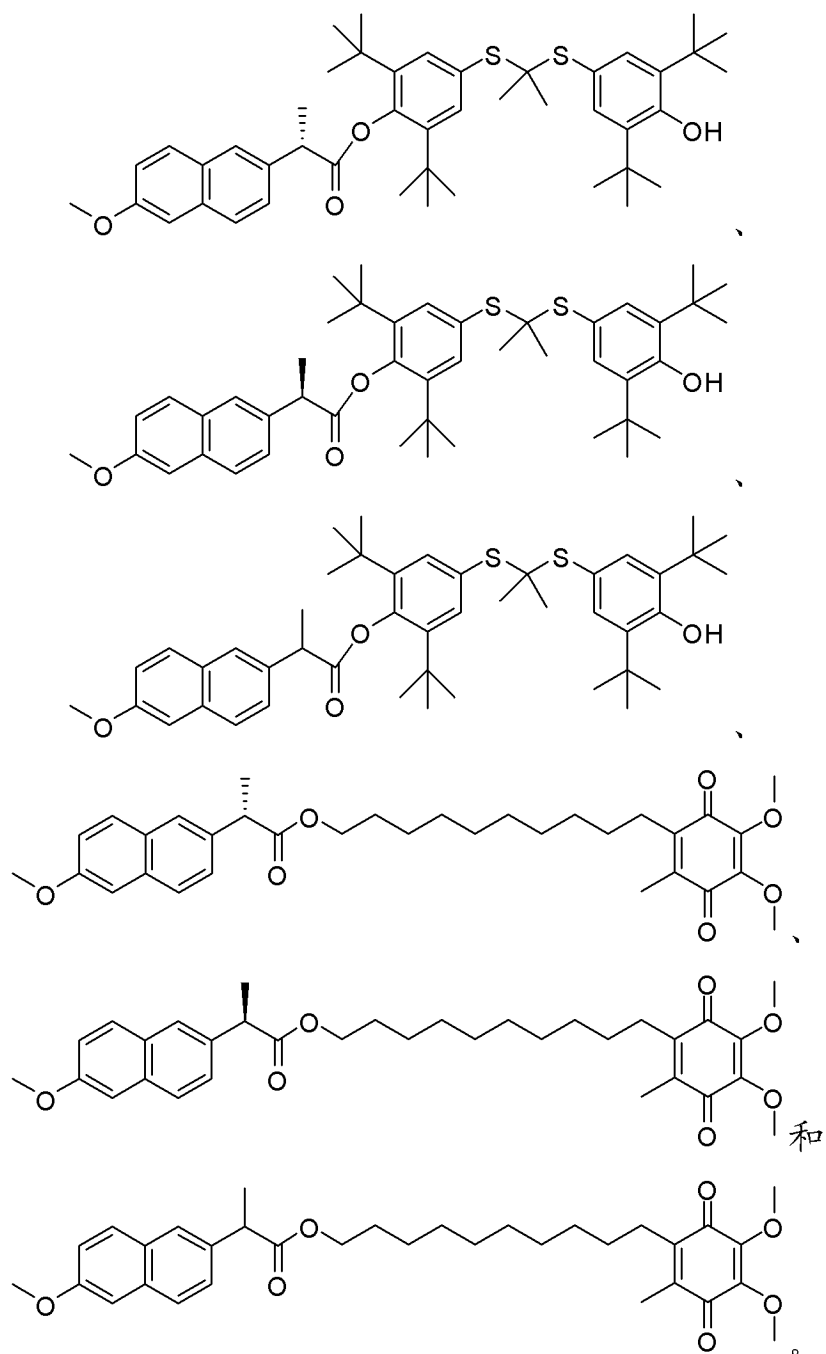
[0465]



[0466]



[0467]



[0468] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XI) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0469] 本发明也提供了式 (XII) 的轭合物

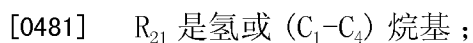
[0470] A-L-B

[0471] (XII)

[0472] 其中

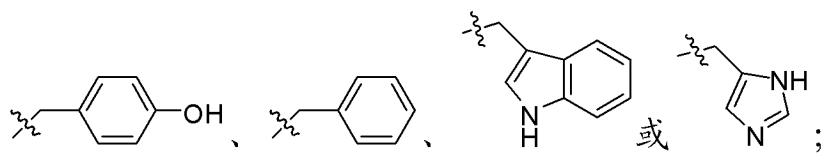
[0473] A 是

[0474]



[0482]  $R_{22}$  是 氢、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、

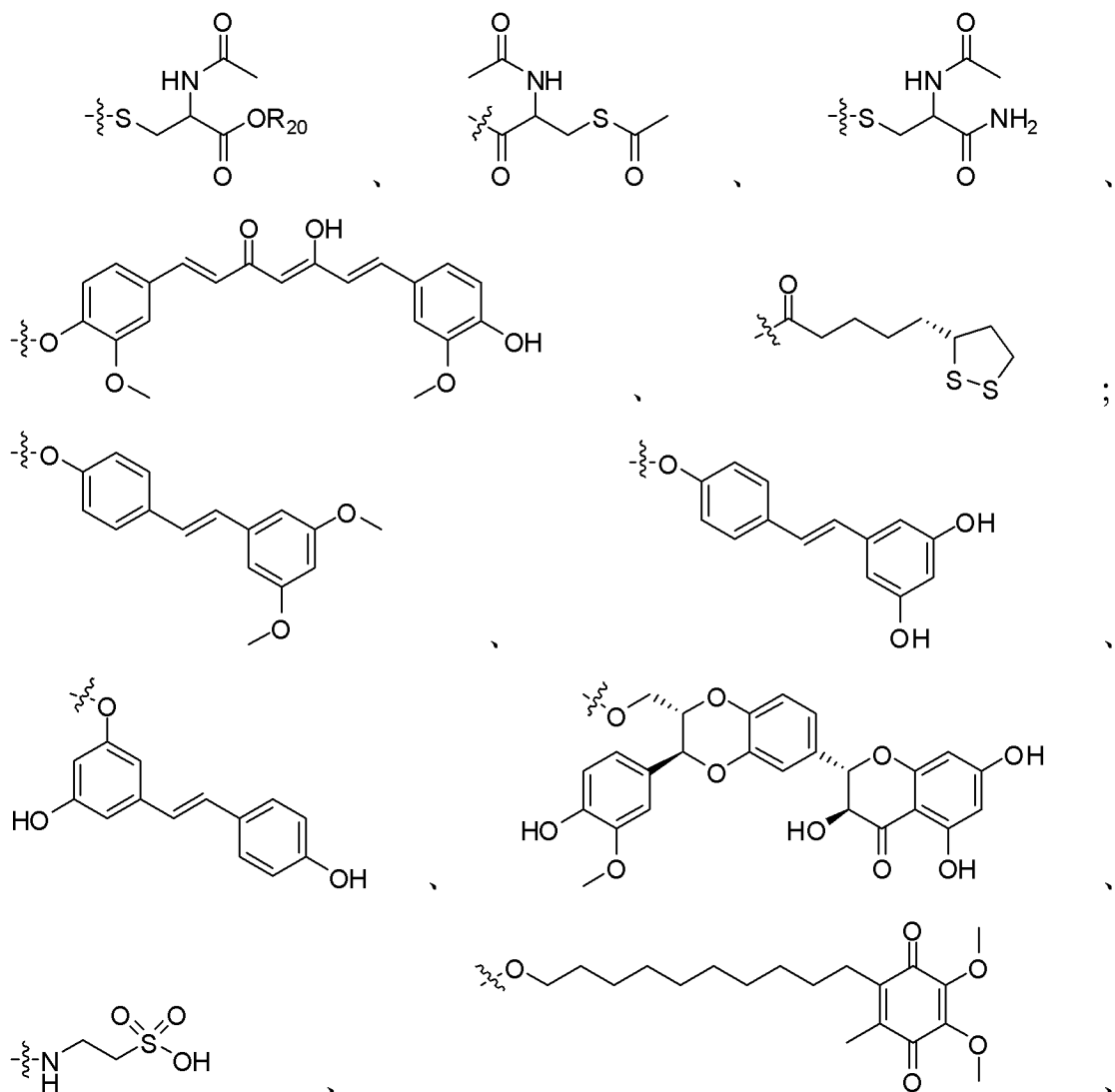
[0483]



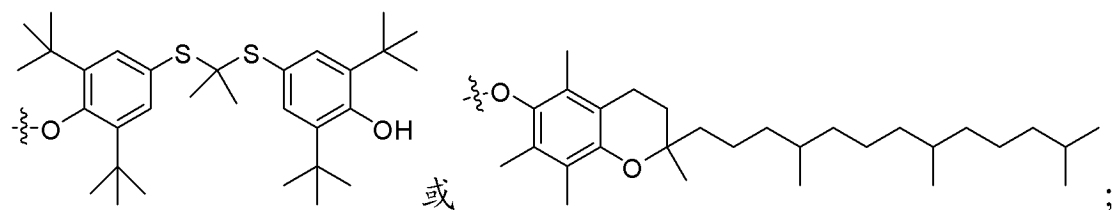
[0484]  $R_{23}$  和  $R_{24}$  独立地为氢或  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基；

[0485] B 是

[0486]



[0487]



[0488]  $R_{25}$  是  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$  烷氧基、羟基或  $\text{NZ}_{22}\text{Z}_{23}$ ；

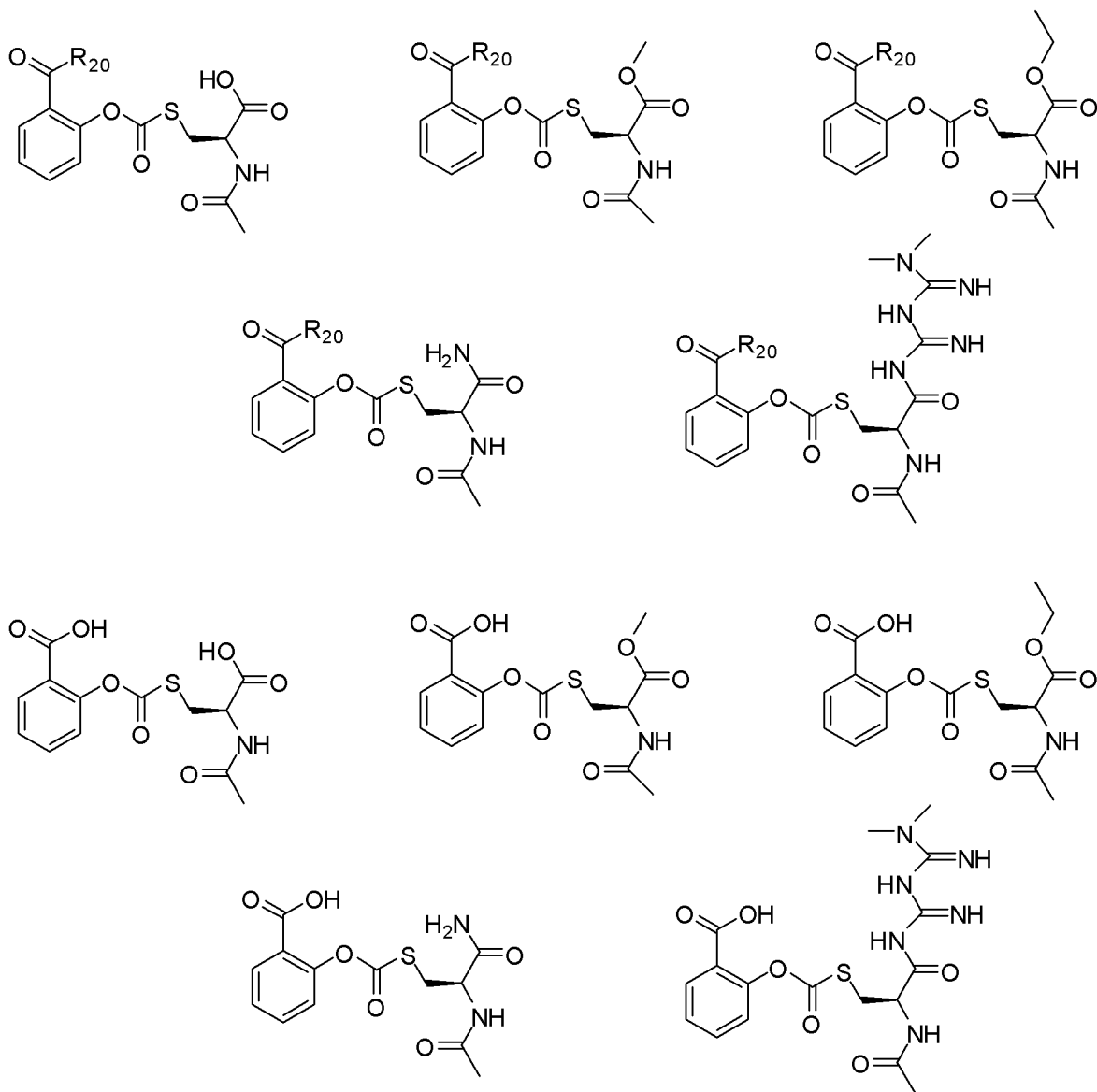


[0489]  $Z_{22}$  和  $Z_{23}$  独立地为氢或 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷基 ; 和

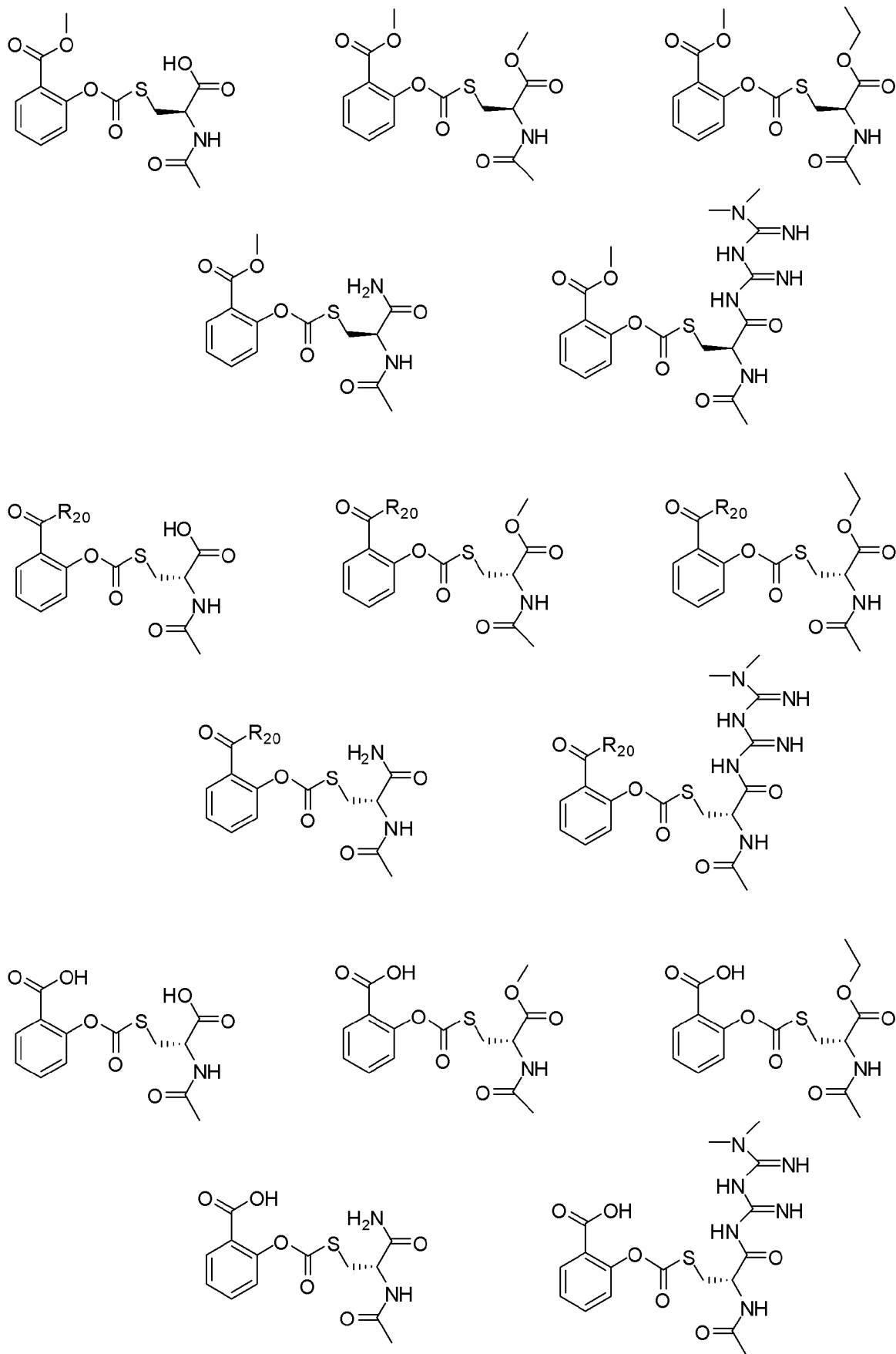
[0490]  $R_{26}$  是氢、( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基或 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基羰基。

[0491] 典型的式 (XII) 的钹合物包括但不限于下面所示的化合物。

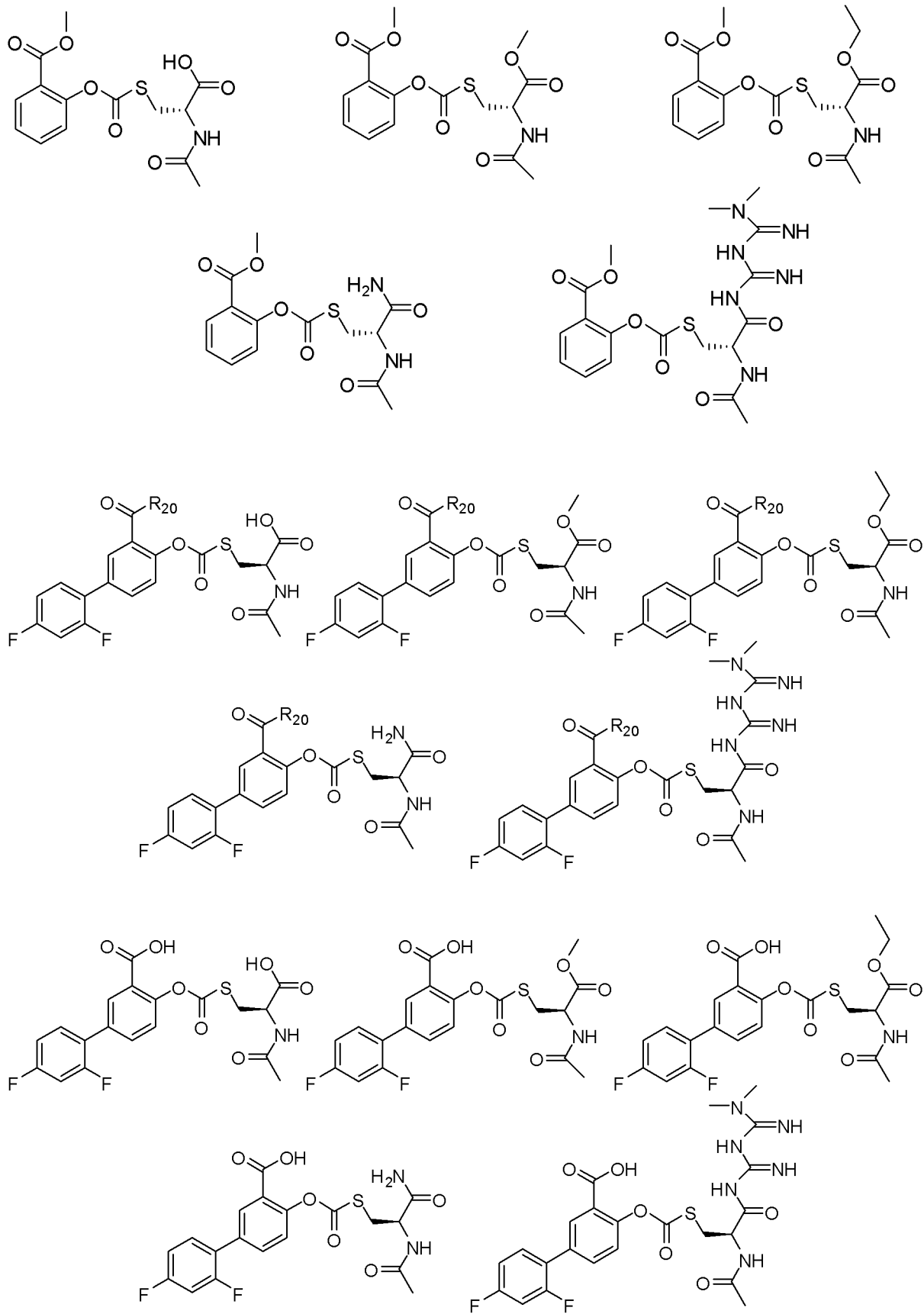
[0492]



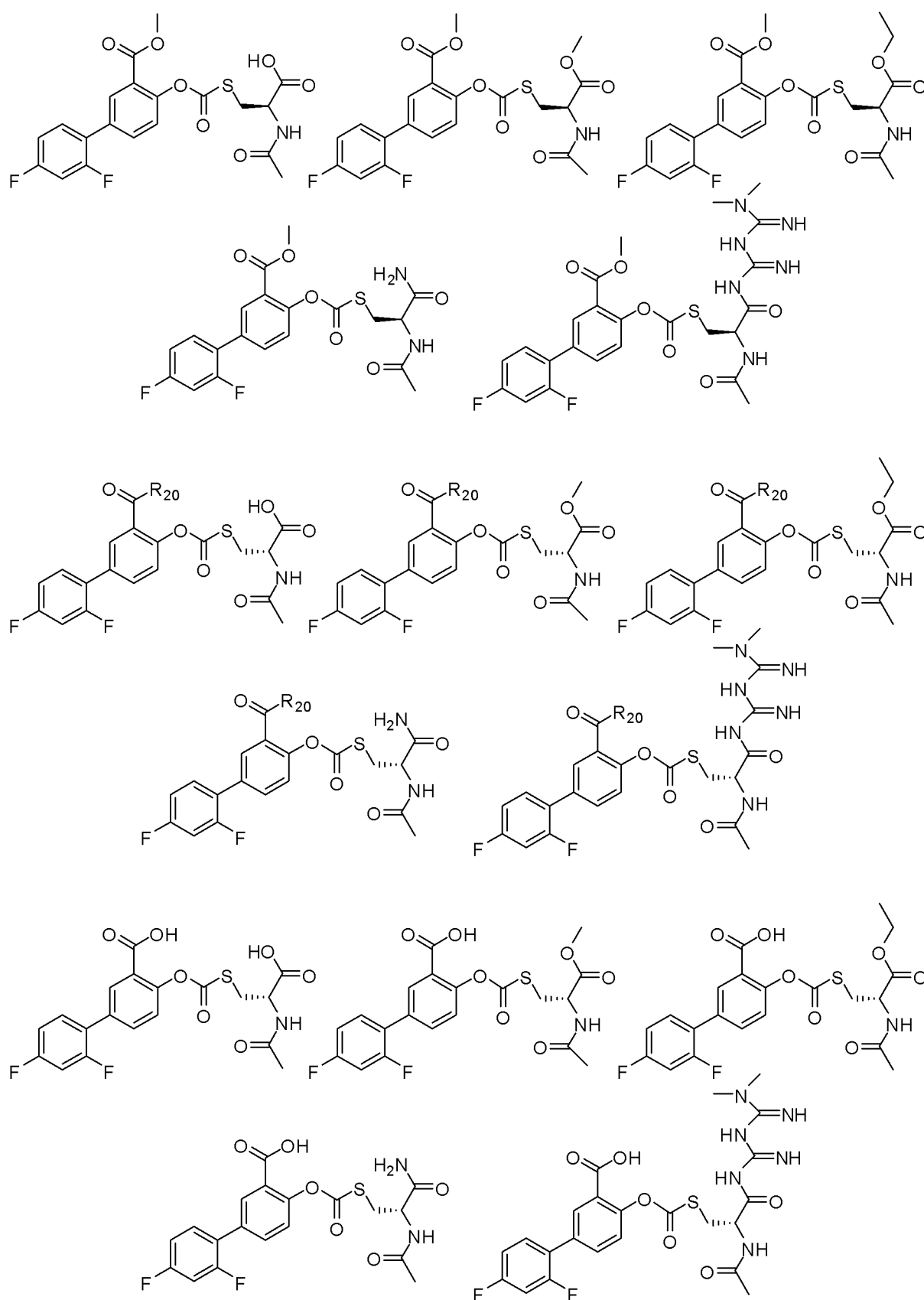
[0493]



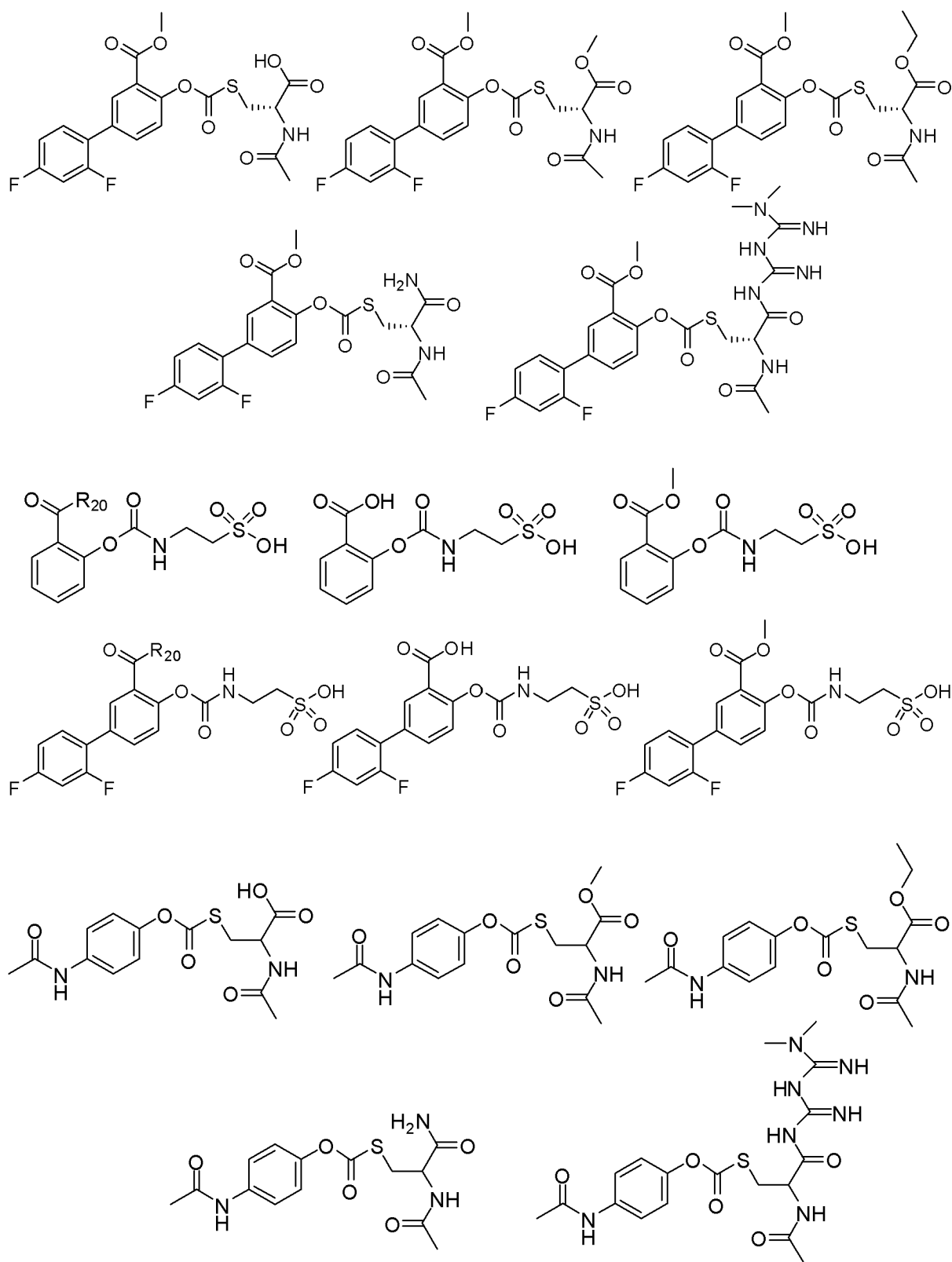
[0494]



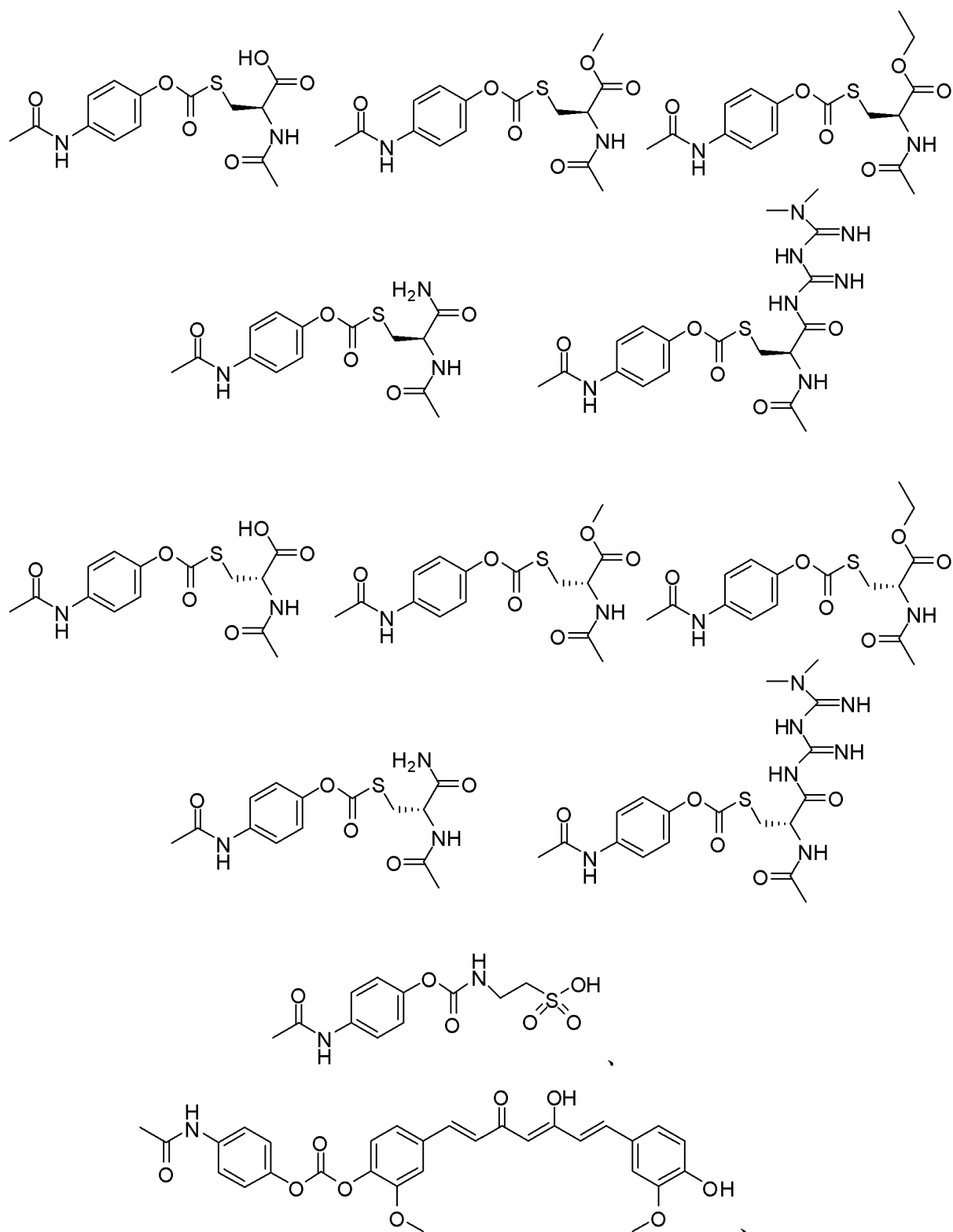
[0495]



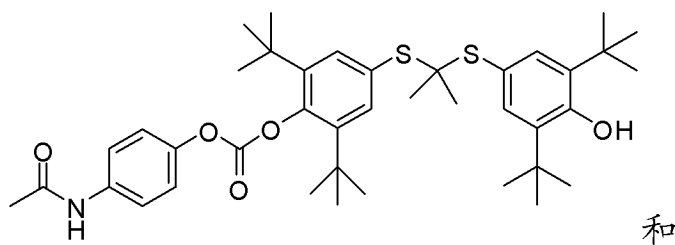
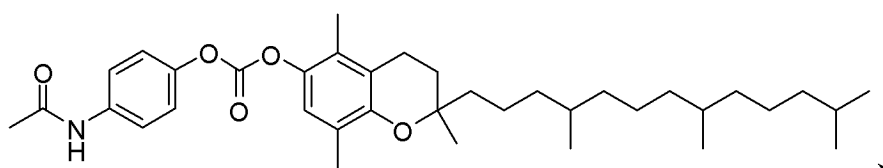
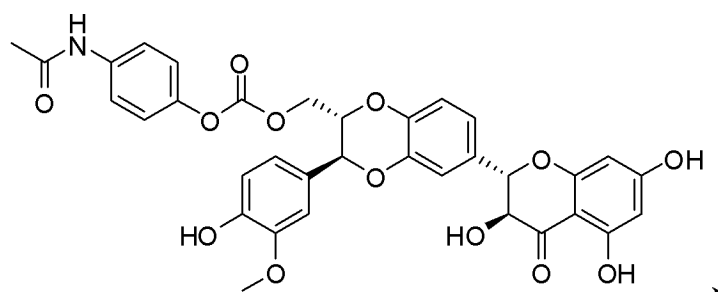
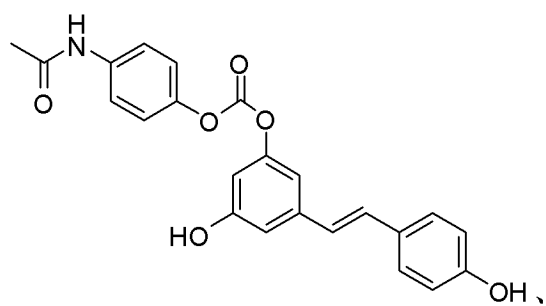
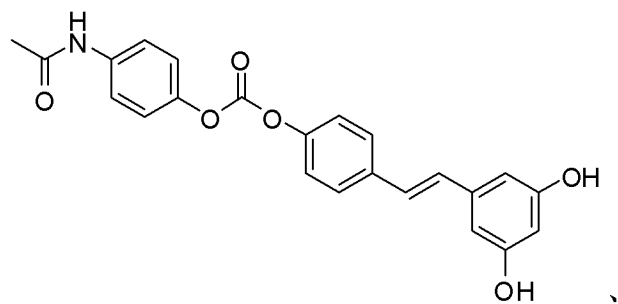
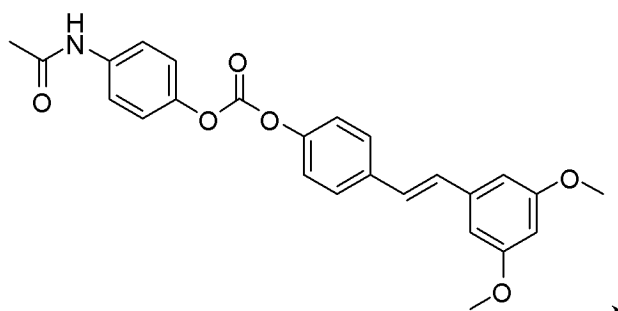
[0496]



[0497]

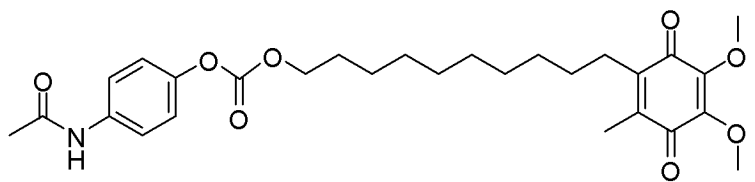


[0498]



和

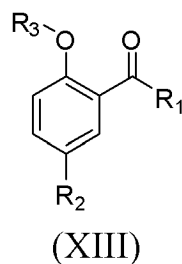
[0499]



[0500] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XII) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0501] 本发明提供了式 (XIII) 的化合物:

[0502]



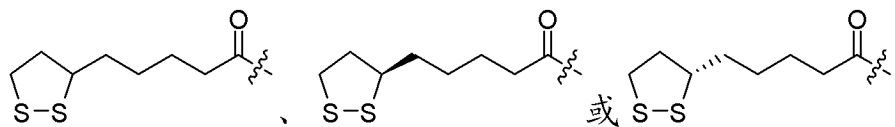
[0503] 或其可药用盐,其中

[0504]  $R_1$  是  $OR_6$  或  $NR_4R_5$ ;

[0505]  $R_2$  是 H 或 2,4-二氟苯基;

[0506]  $R_3$  是

[0507]



[0508]  $R_4$  和  $R_5$  独立地为 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中所述  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代;或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-甲基哌嗪、吗啉或氮杂环庚烷 (azepane);

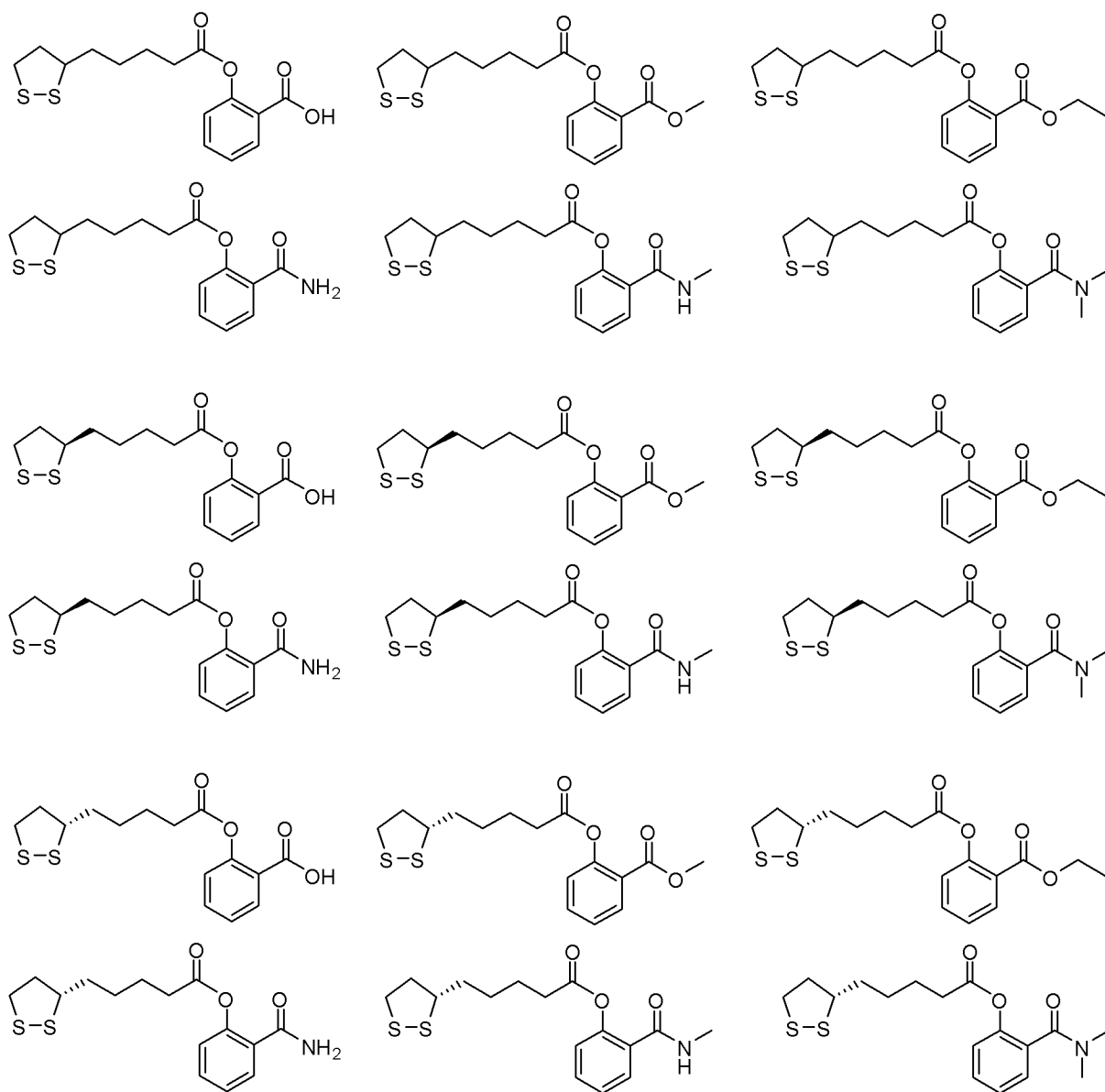
[0509]  $R_6$  是 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代;和

[0510]  $Z_1$  和  $Z_2$  独立地为氢或  $(C_1-C_6)$  烷基。

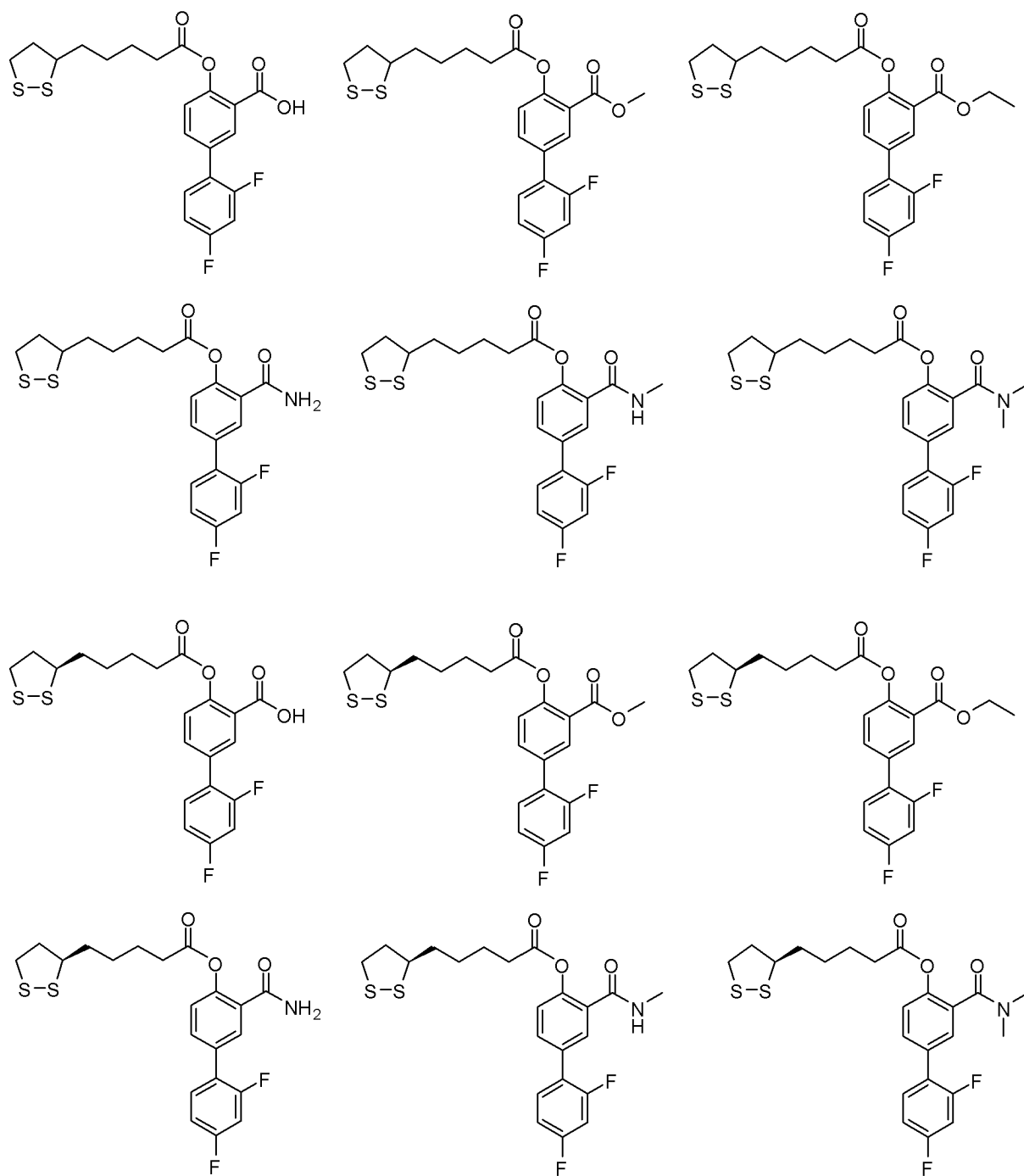
[0511] 典型的式 (XIII) 的化合物包括但不限于下面所示的化合物:

[0512]

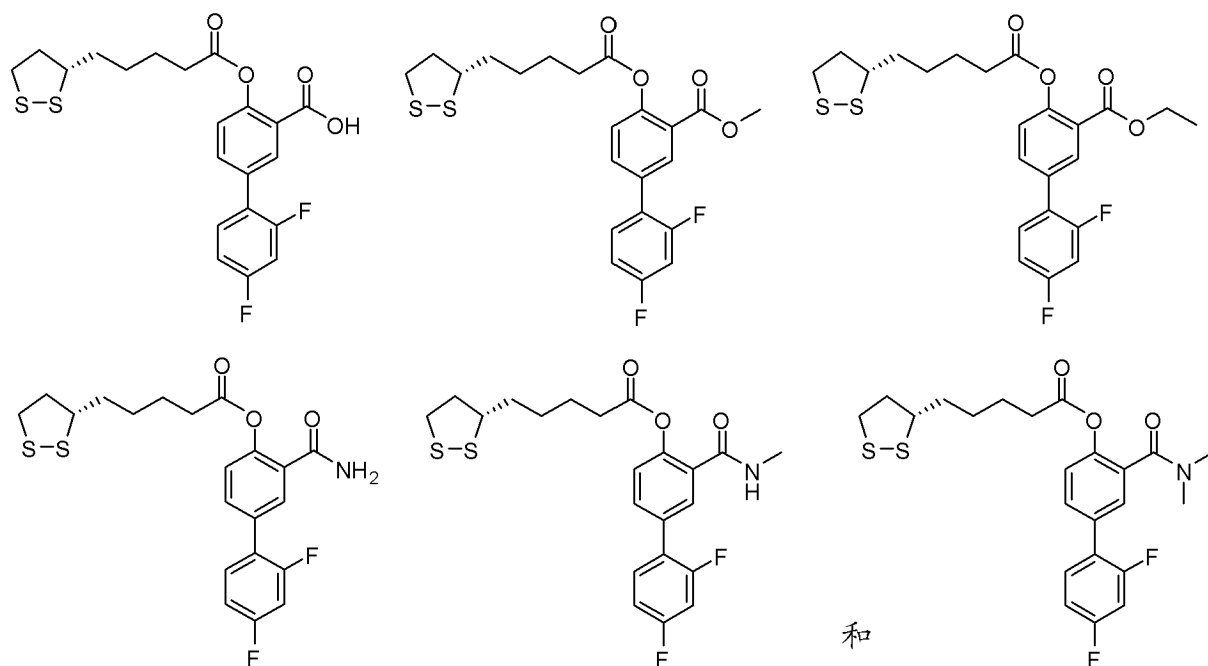




[0513]



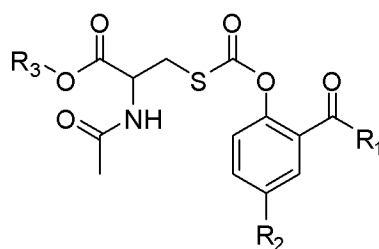
[0514]



[0515] 另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XIII) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0516] 在另一方面,本发明提供了式 (XIV) 的化合物

[0517]



(XIV)

[0518] 或其可药用盐,其中

[0519]  $R_1$  是  $OR_6$  或  $NR_4R_5$  ;

[0520]  $R_2$  是 H 或 2,4- 二氟苯基 ;

[0521]  $R_3$  是 H 或  $(C_1-C_6)$  烷基 ;

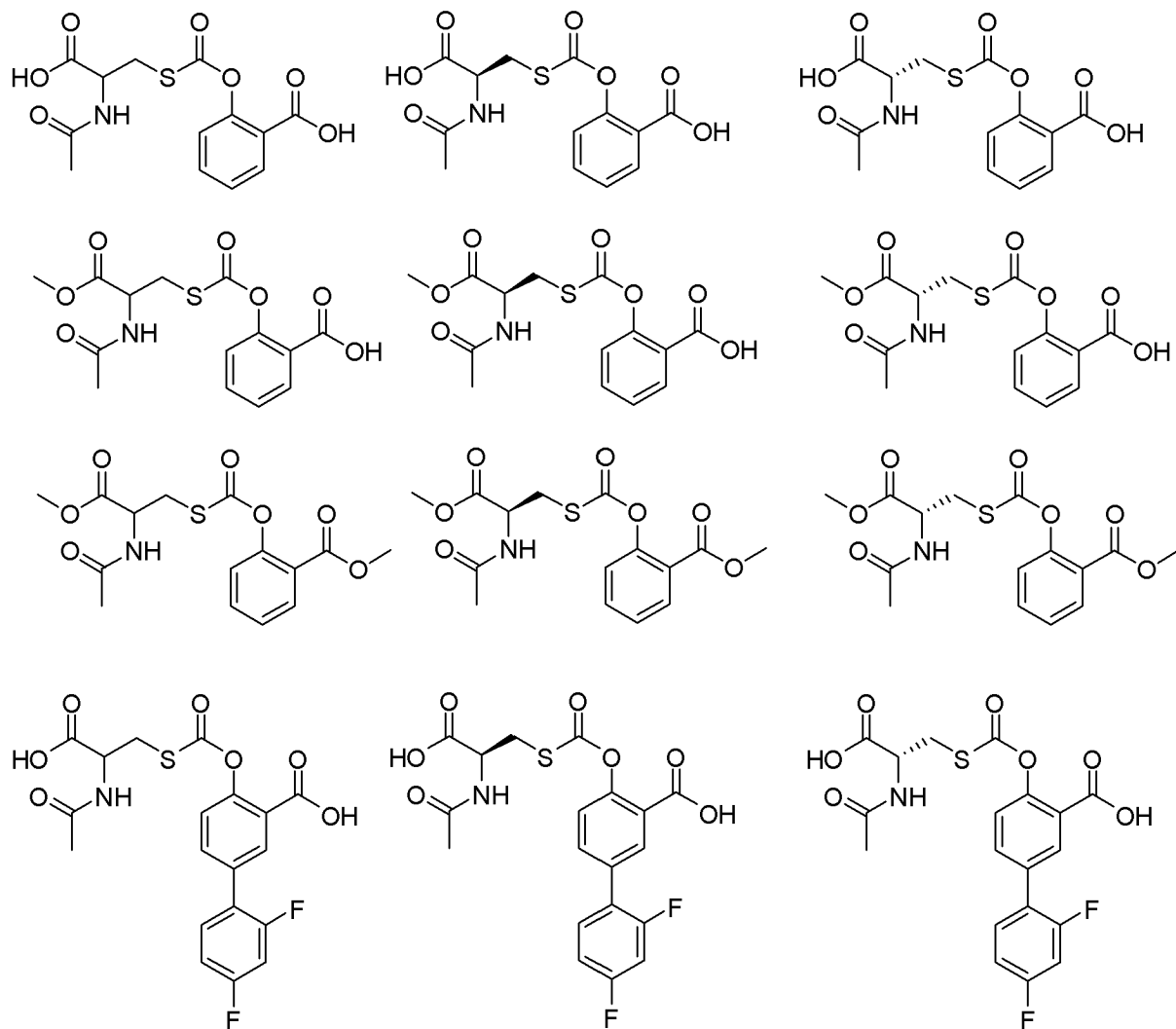
[0522]  $R_4$  和  $R_5$  独立地为 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代 ;或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N- 甲基哌嗪、吗啉或氮杂环庚烷 ;

[0523]  $R_6$  是 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代 ;  
和

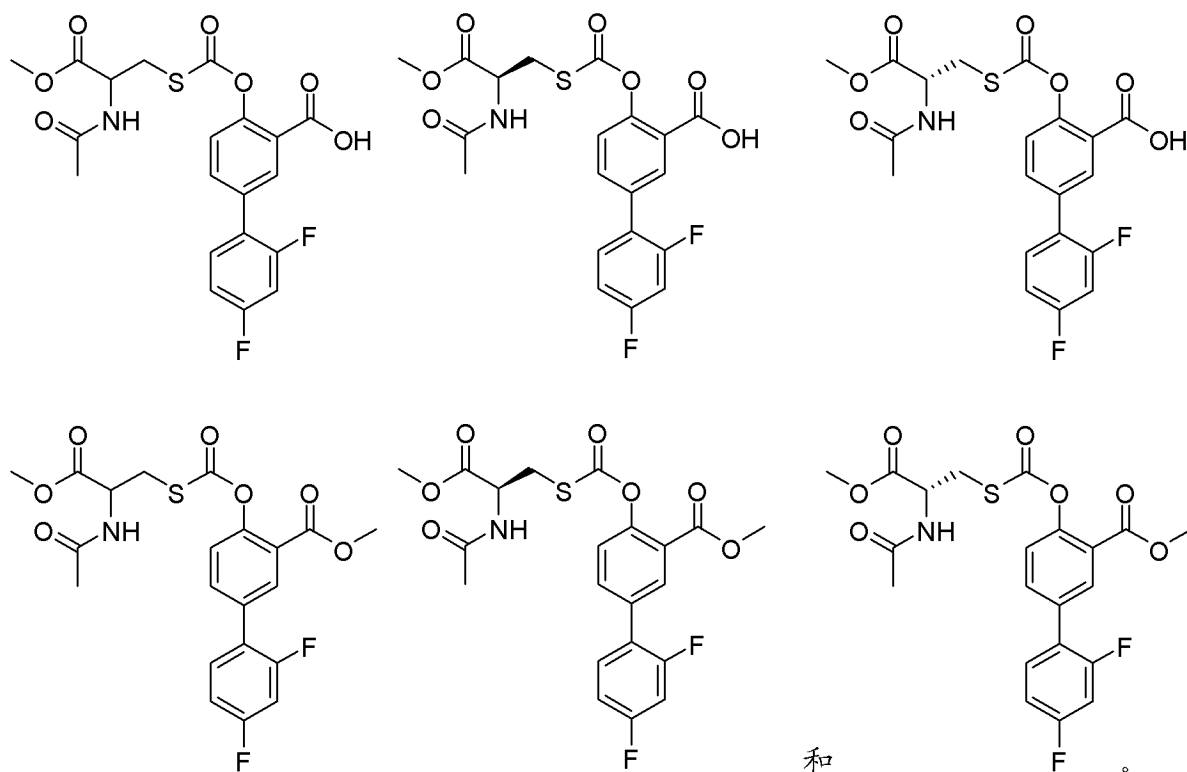
[0524]  $Z_1$  和  $Z_2$  独立地为氢或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基。

[0525] 典型的式 (XIV) 的化合物包括但不限于下面所示的化合物：

[0526]



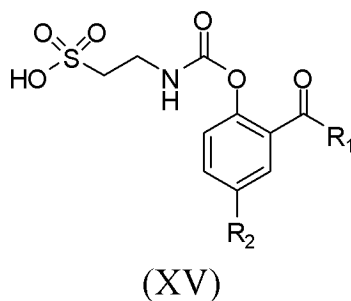
[0527]



[0528] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XIV) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0529] 在另一方面,本发明提供了式 (XV) 的化合物

[0530]



[0531] 或其可药用盐,其中

[0532]  $R_1$  是  $OR_3$  或  $NR_4R_5$  ;

[0533]  $R_2$  是 H 或 2,4-二氟苯基 ;

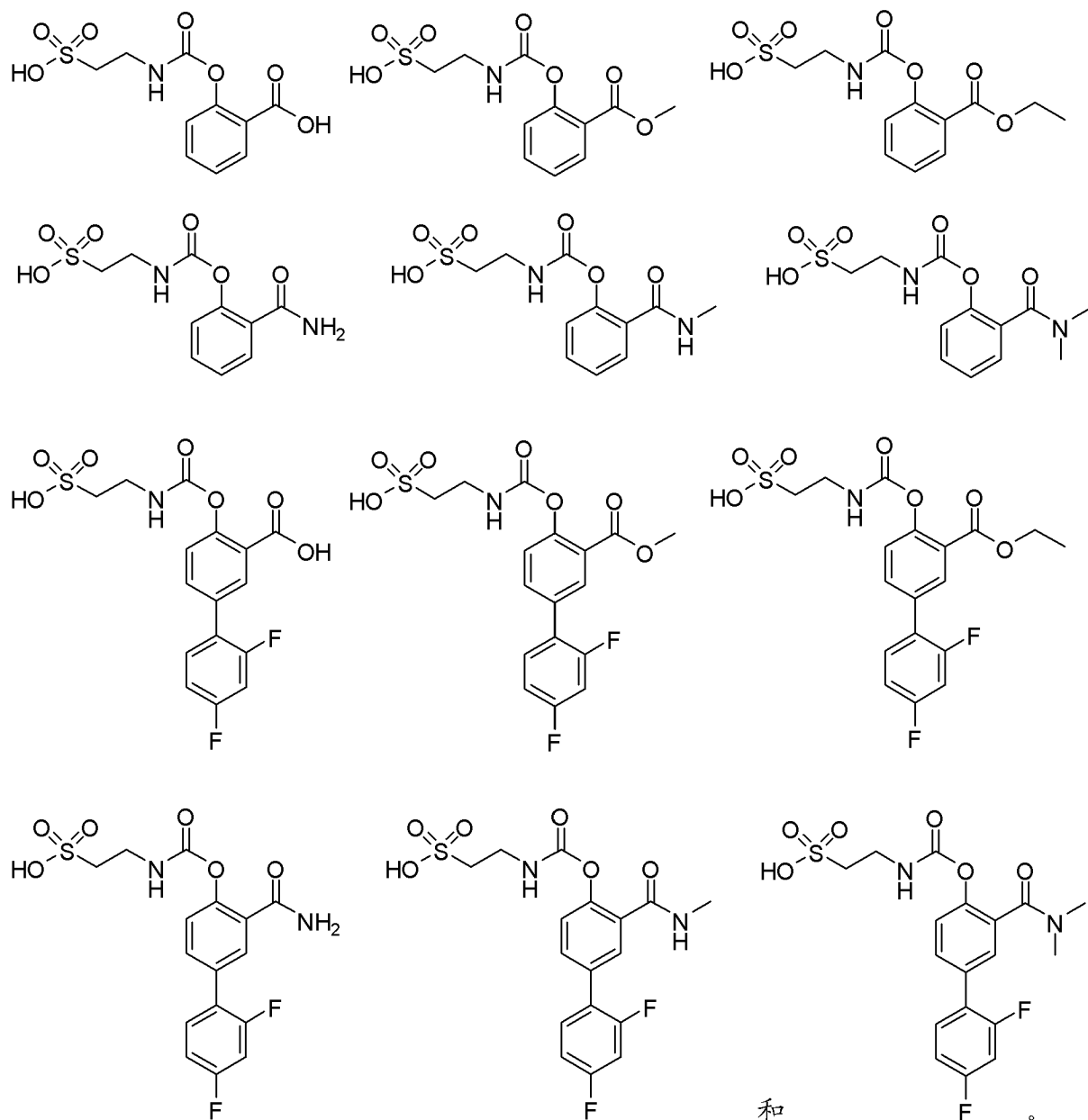
[0534]  $R_3$  是 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代 ;

[0535]  $R_4$  和  $R_5$  独立地为 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代 ;或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-甲基哌嗪、吗啉或氮杂环庚烷 ;和

[0536]  $Z_1$  和  $Z_2$  独立地为氢或 ( $C_1-C_6$ ) 烷基。

[0537] 典型的式 (XV) 的化合物包括但不限于下面所示的化合物：

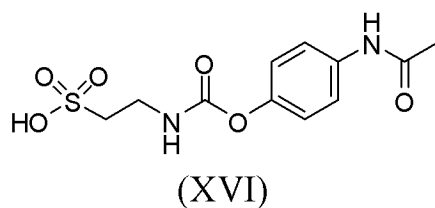
[0538]



[0539] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XV) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0540] 在另一方面,本发明提供了式 (XVI) 的化合物

[0541]



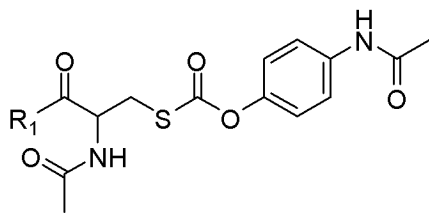
[0542] 或其可药用盐。

[0543] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XVI) 的化合物和至

少一种可药用载体组成。

[0544] 在另一方面,本发明提供了式 (XVII) 的化合物

[0545]



(XVII)

[0546] 或其可药用盐,其中

[0547]  $R_1$  是  $OR_2$  或  $NR_4R_5$ ;

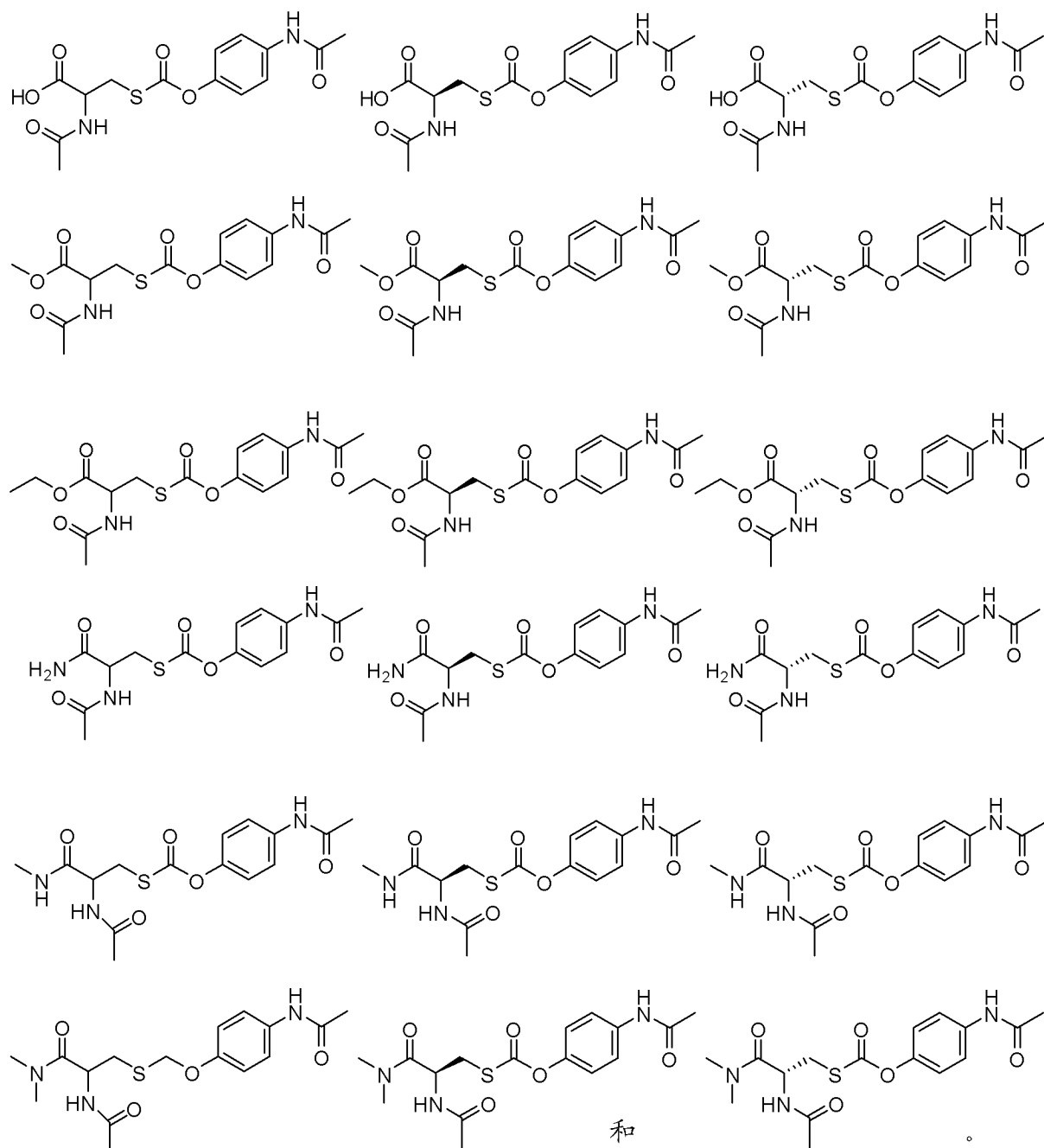
[0548]  $R_2$  是 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代;

[0549]  $R_4$  和  $R_5$  独立地为 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基,其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代;或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-甲基哌嗪、吗啉或氮杂环庚烷;和

[0550]  $Z_1$  和  $Z_2$  独立地为氢或  $(C_1-C_6)$  烷基。

[0551] 典型的式 (XVII) 的化合物包括但不限于下面所示的化合物:

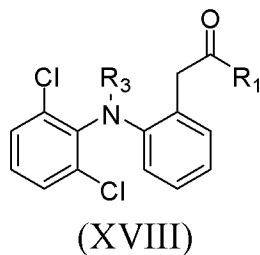
[0552]



[0553] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XVII) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0554] 在另一方面,本发明提供了式 (XVIII) 的化合物

[0555]



[0556] 或其可药用盐,其中

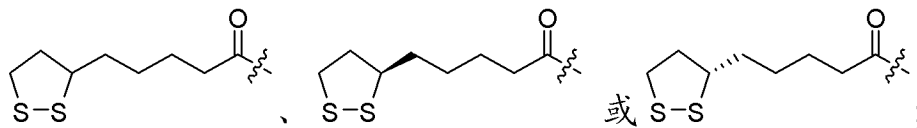
[0557]  $R_1$  是  $OR_2$  或  $NR_4R_5$ ;



[0558]  $R_2$  是 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基, 其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代, 所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基, 其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代;

[0559]  $R_3$  是

[0560]

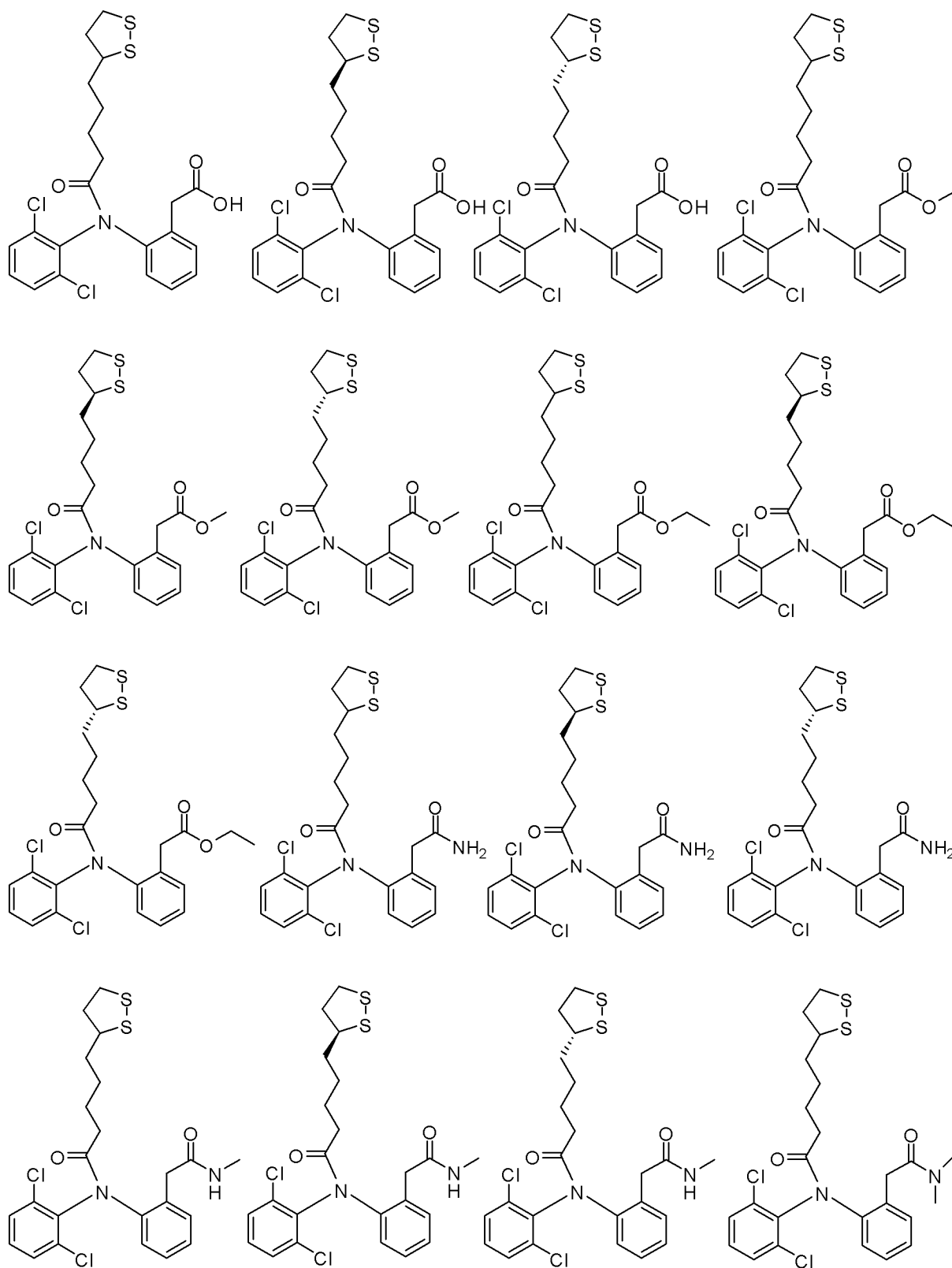


[0561]  $R_4$  和  $R_5$  独立地为 H、 $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基, 其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代, 所述取代基独立地为  $(C_1-C_6)$  烷氧基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基、 $(C_1-C_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $NZ_1Z_2$  或苯基, 其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代; 或者  $R_4$  和  $R_5$  与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-甲基哌嗪、吗啉或氮杂环庚烷; 和

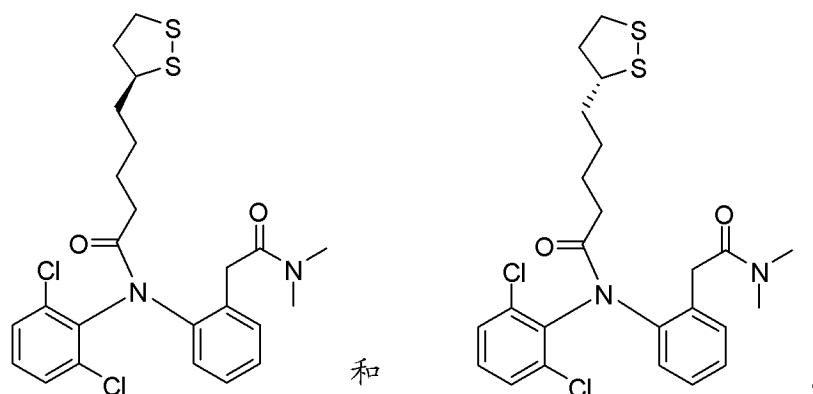
[0562]  $Z_1$  和  $Z_2$  独立地为氢或  $(C_1-C_6)$  烷基。

[0563] 典型的式 (XVIII) 的化合物包括但不限于下面所示的化合物:

[0564]



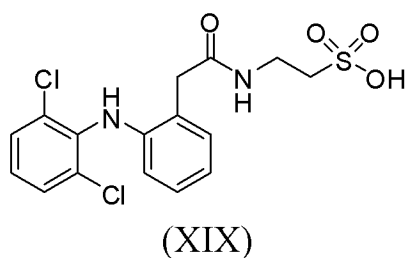
[0565]



[0566] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XVIII) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0567] 在另一方面,本发明提供了式 (XIX) 的化合物

[0568]

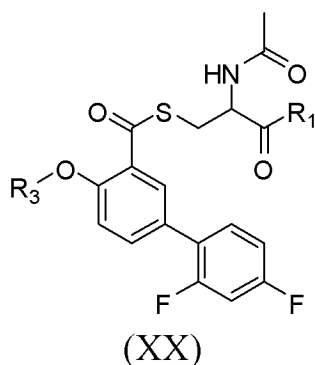


[0569] 或其可药用盐。

[0570] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XIX) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0571] 在另一方面,本发明提供了式 (XX) 的化合物

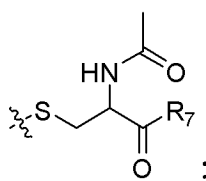
[0572]



[0573] 或其可药用盐,其中

[0574]  $R_1$  是  $OR_2$ 、 $NR_4R_5$ , 或

[0575]



[0576]  $R_2$  是  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基或  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基,其中  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_3-C_8)$  环烷基和  $(C_3-C_8)$  环烷基  $(C_1-C_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代,所述取

代基独立地为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> 或苯基, 其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代;

[0577] Z<sub>1</sub> 和 Z<sub>2</sub> 独立地为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0578] R<sub>3</sub> 是 H 或 C(O)R<sub>6</sub>;

[0579] R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 独立地为 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基和 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代, 所述取代基独立地为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、NZ<sub>1</sub>Z<sub>2</sub> 或苯基, 其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代; 或者 R<sub>4</sub> 和 R<sub>5</sub> 与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N- 甲基哌嗪、吗啉或氮杂环庚烷;

[0580] R<sub>6</sub> 是 H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基和 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代, 所述取代基独立地为 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、NZ<sub>3</sub>Z<sub>4</sub> 或苯基, 其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代;

[0581] Z<sub>3</sub> 和 Z<sub>4</sub> 独立地为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 和

[0582] R<sub>7</sub> 是 OR<sub>2</sub> 或 NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>;

[0583] 条件是所述化合物不是

[0584] N- 乙酰基 -S-[(2', 4' - 二氟 -4- 羟基 [1, 1' - 联苯]-3- 基) 羰基]-L- 半胱氨酸甲酯;

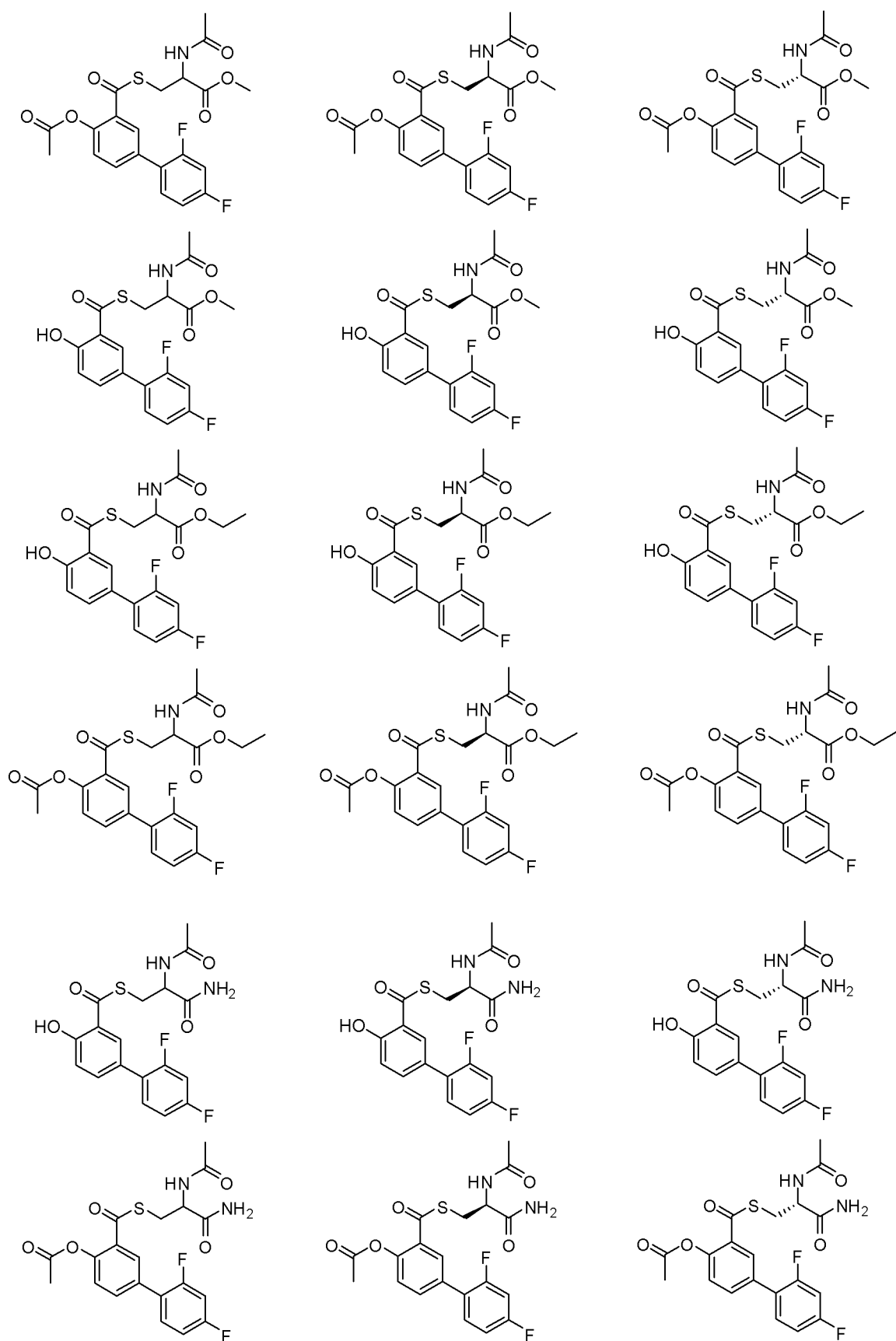
[0585] N- 乙酰基 -S-[(2', 4' - 二氟 -4- 羟基 [1, 1' - 联苯]-3- 基) 羰基]-L- 半胱氨酸乙酯;

[0586] N- 乙酰基 -S-[(2', 4' - 二氟 -4- 乙酰基氧基 [1, 1' - 联苯]-3- 基) 羰基]-L- 半胱氨酸甲酯; 和

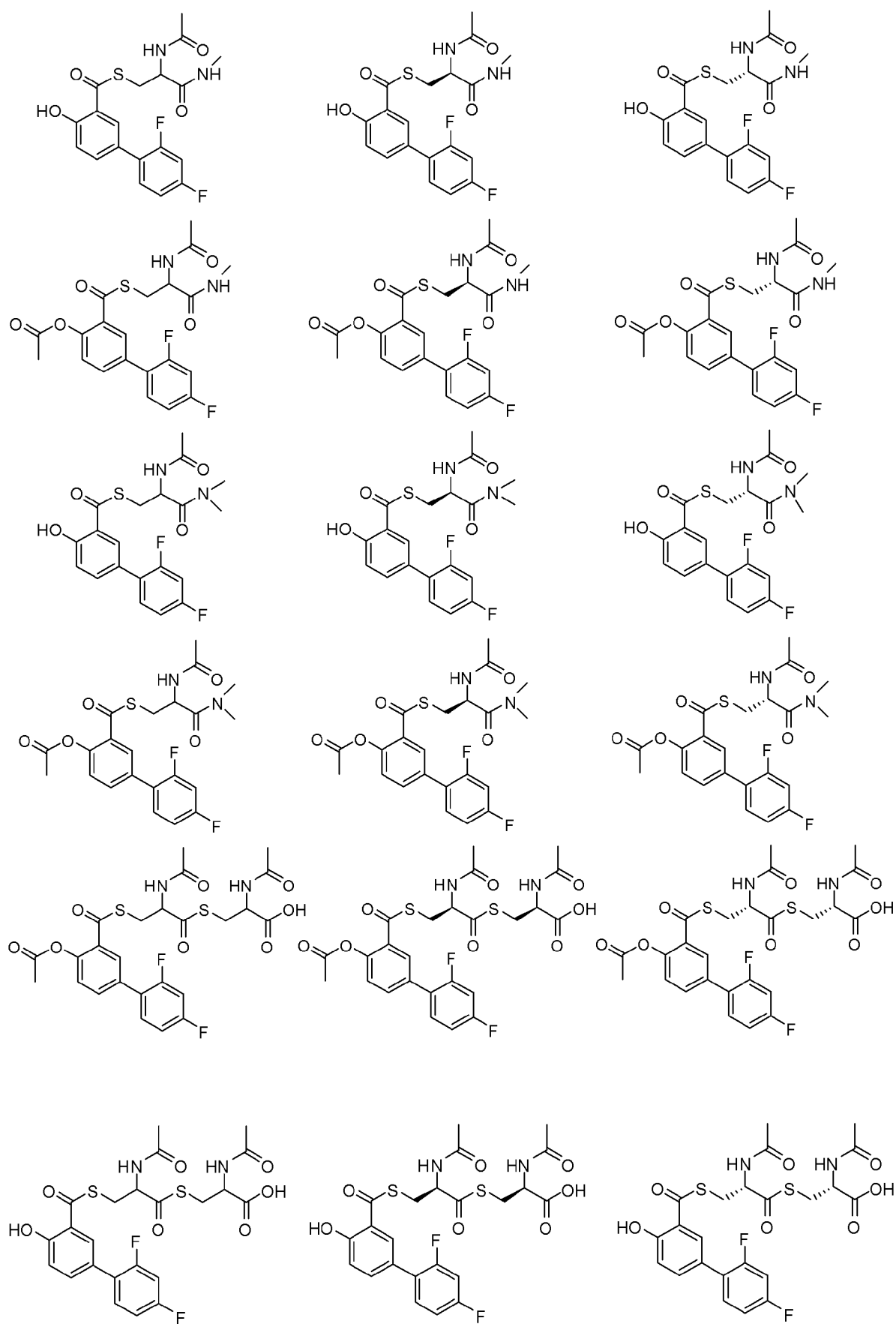
[0587] N- 乙酰基 -S-[(2', 4' - 二氟 -4- 乙酰基氧基 [1, 1' - 联苯]-3- 基) 羰基]-L- 半胱氨酸乙酯。

[0588] 典型的式 (XX) 的化合物包括但不限于下面所示的化合物:

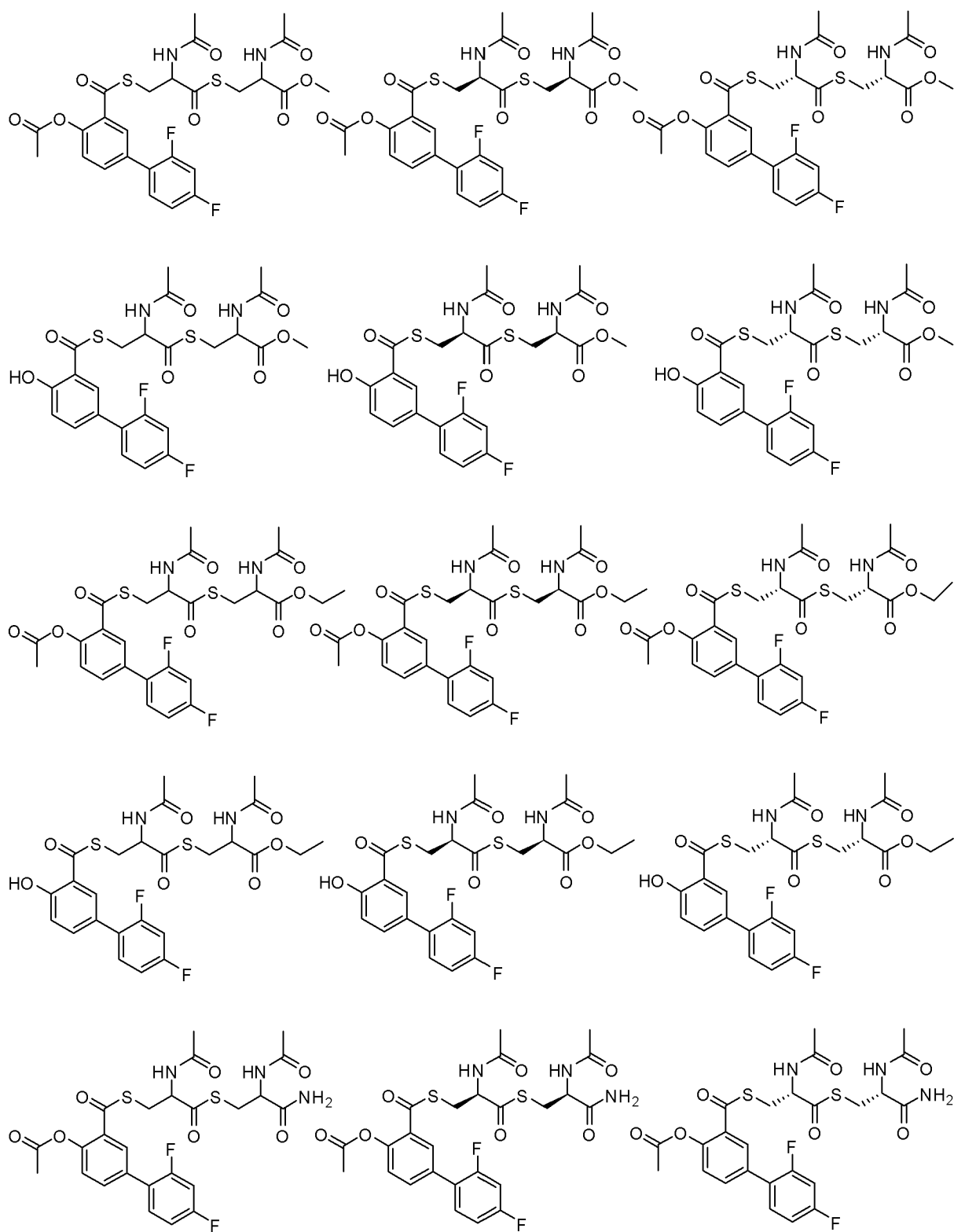
[0589]



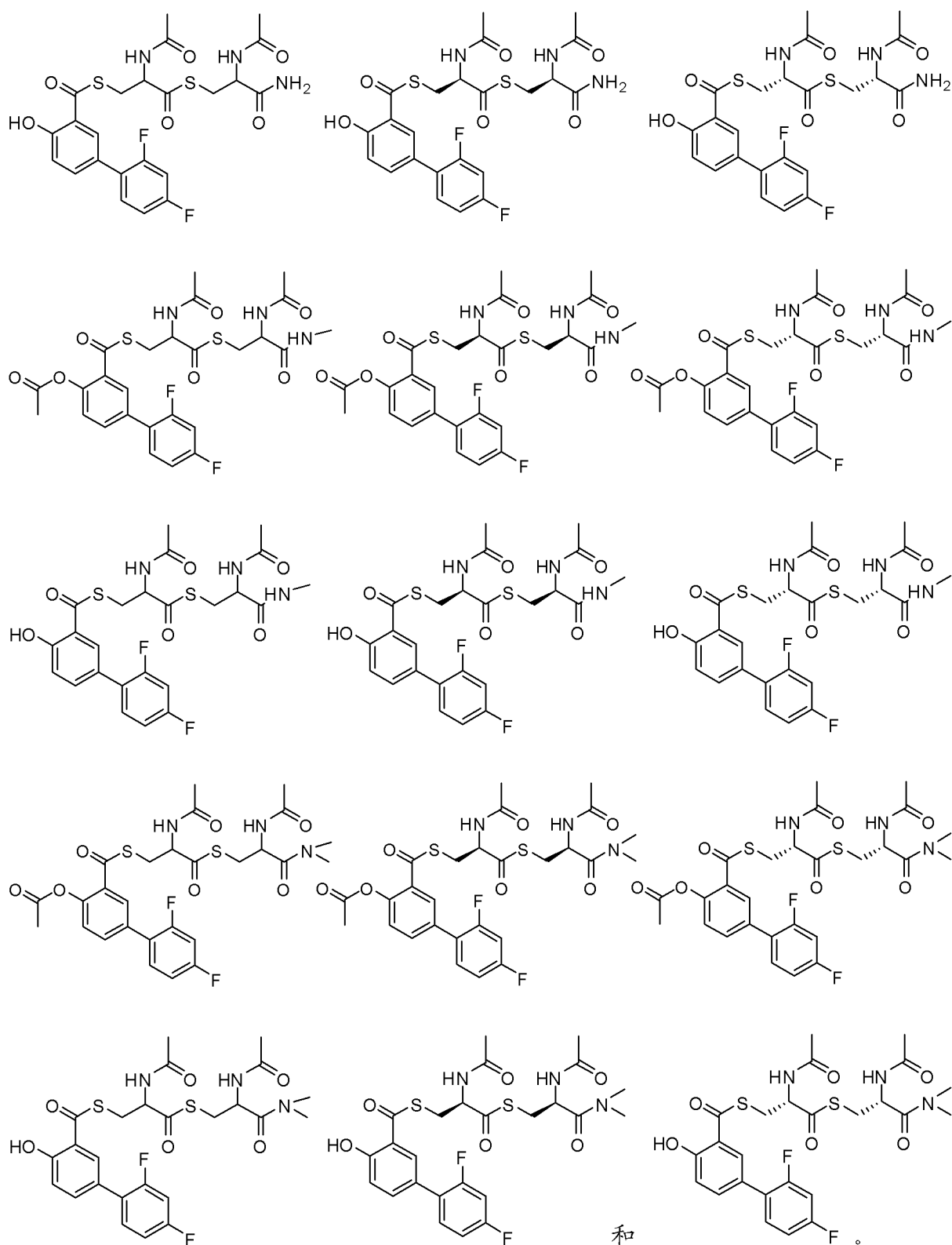
[0590]



[0591]



[0592]

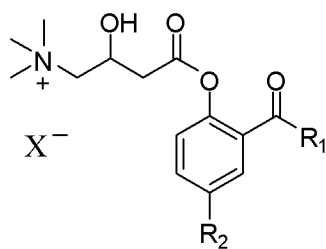


[0593] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XX) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0594] 在另一方面,本发明提供了式 (XXI) 的化合物

[0595]





(XXI)

[0596] 其中

[0597] X 为不存在、卤素、 $\text{HSO}_4$ 、 $\text{HPO}_4$ 、 $\text{CH}_3\text{CO}_2$  或  $\text{CF}_3\text{CO}_2$ ；

[0598]  $\text{R}_1$  是  $\text{OR}_3$  或  $\text{NR}_4\text{R}_5$ ；

[0599]  $\text{R}_2$  是 H 或 2,4-二氟苯基；

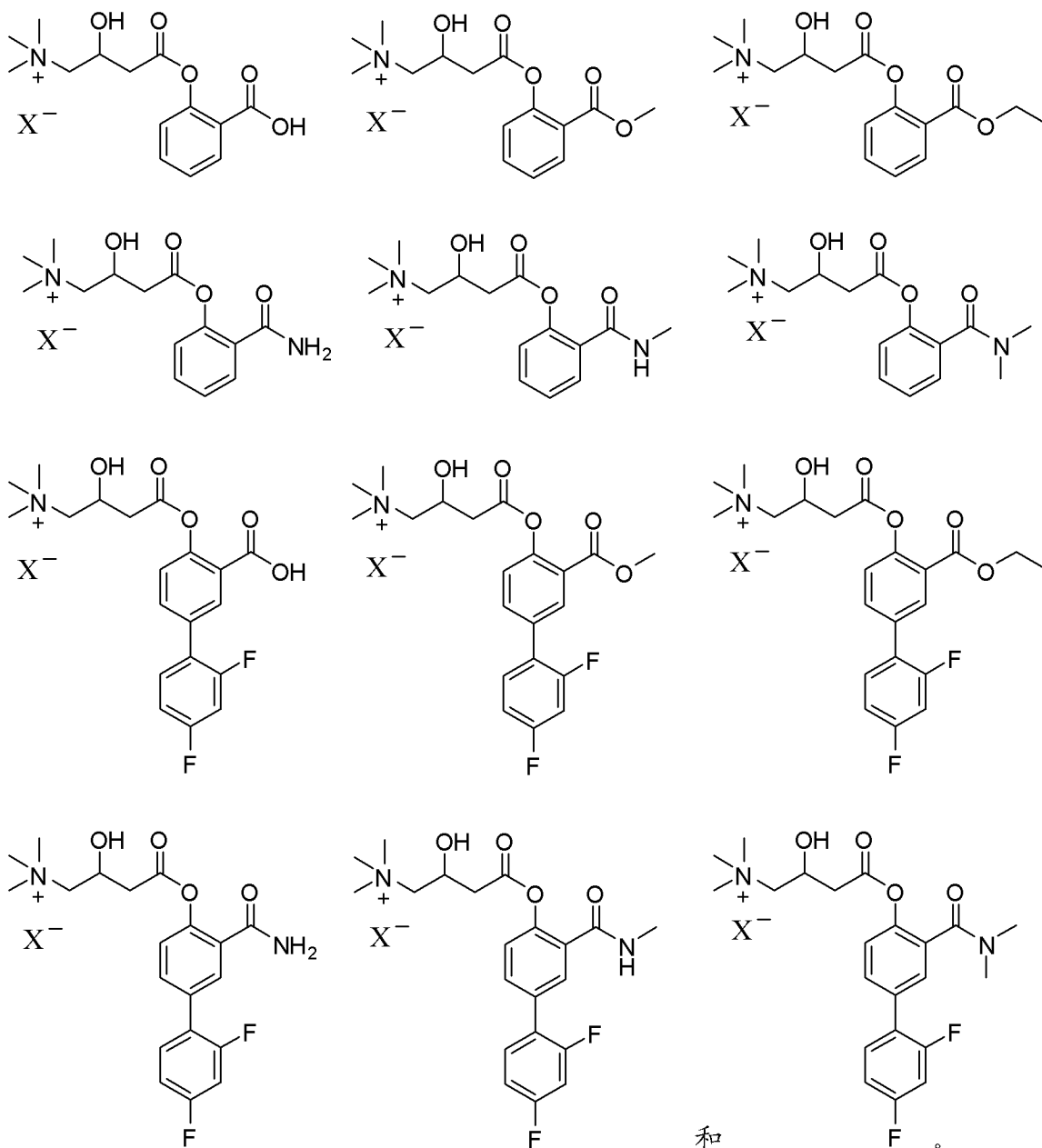
[0600]  $\text{R}_3$  是 H、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基或  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基，其中  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基和  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代，所述取代基独立地为  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷氧基  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $\text{NZ}_1\text{Z}_2$  或苯基，其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代；

[0601]  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  独立地为 H、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基或  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基，其中  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基和  $(\text{C}_3\text{--C}_8)$  环烷基  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基用 1、2、3 或 4 个取代基任选取代，所述取代基独立地为  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷氧基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷氧基  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷氧基羰基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷硫基、卤素、羟基、羟基羰基、 $\text{NZ}_1\text{Z}_2$  或苯基，其中所述苯基用 1、2、3、4 或 5 个卤素任选取代；或者  $\text{R}_4$  和  $\text{R}_5$  与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、N-甲基哌嗪、吗啉或氮杂环庚烷；和

[0602]  $\text{Z}_1$  和  $\text{Z}_2$  独立地为氢或  $(\text{C}_1\text{--C}_6)$  烷基。

[0603] 典型的式 (XXI) 的化合物包括但不限于下面所示的化合物，其中 X 为不存在、Cl、Br、I、 $\text{HSO}_4$  或  $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ；

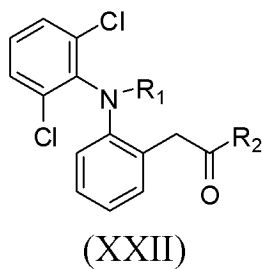
[0604]



[0605] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XXI) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

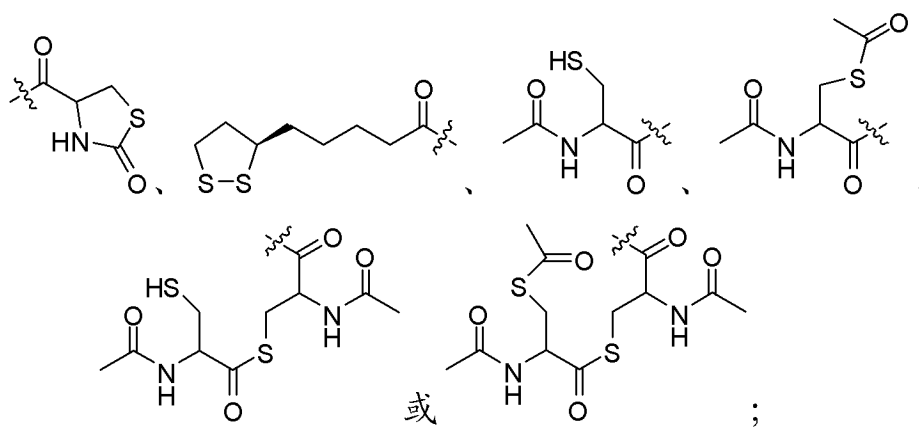
[0606] 在另一方面,本发明提供了式 (XXII) 的钆合物,

[0607]



[0608] 其中  $R_1$  是

[0609]

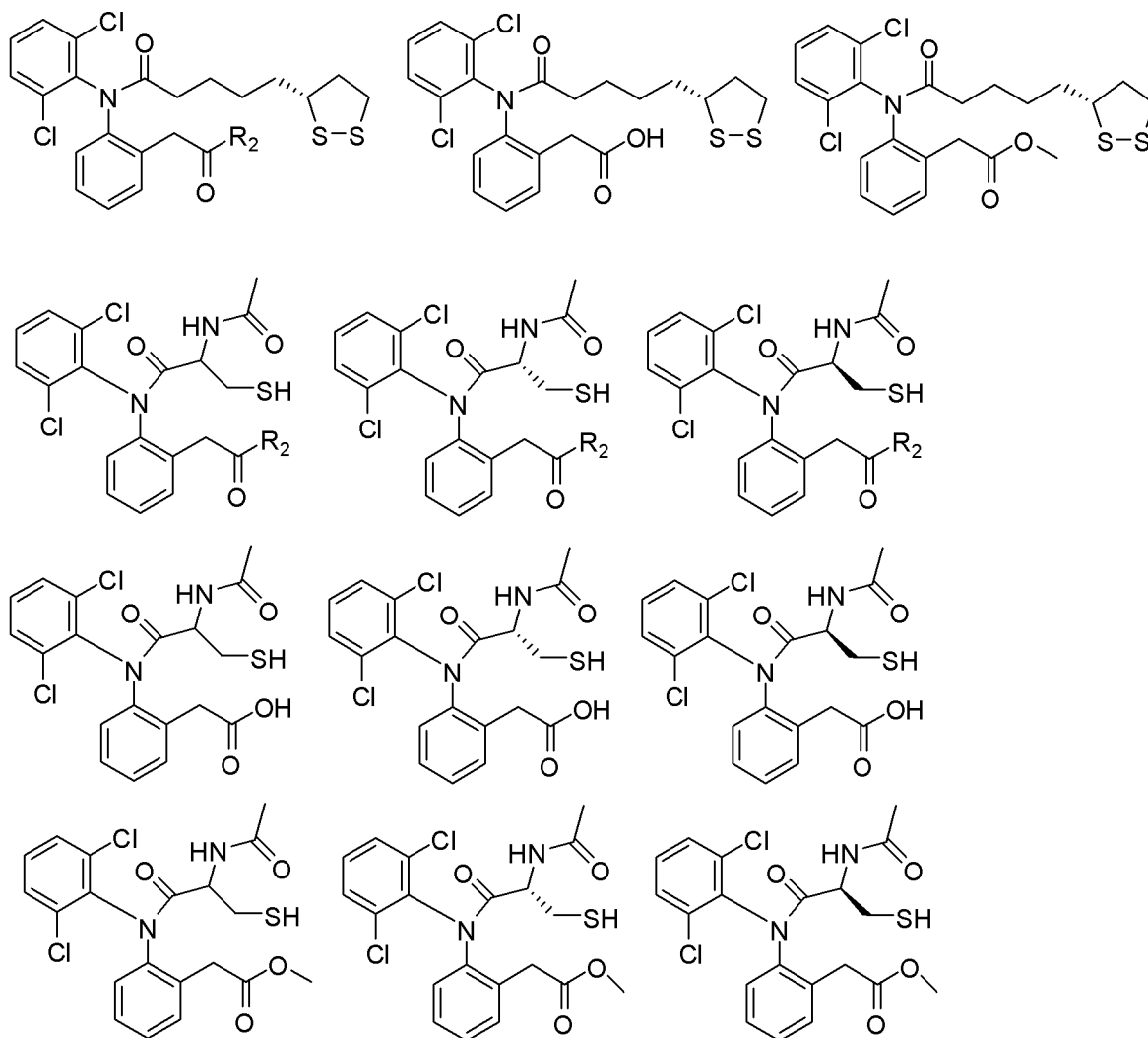


[0610]  $R_2$  是  $(C_1-C_4)$  烷氧基、羟基或  $NZ_1Z_2$  ; 和

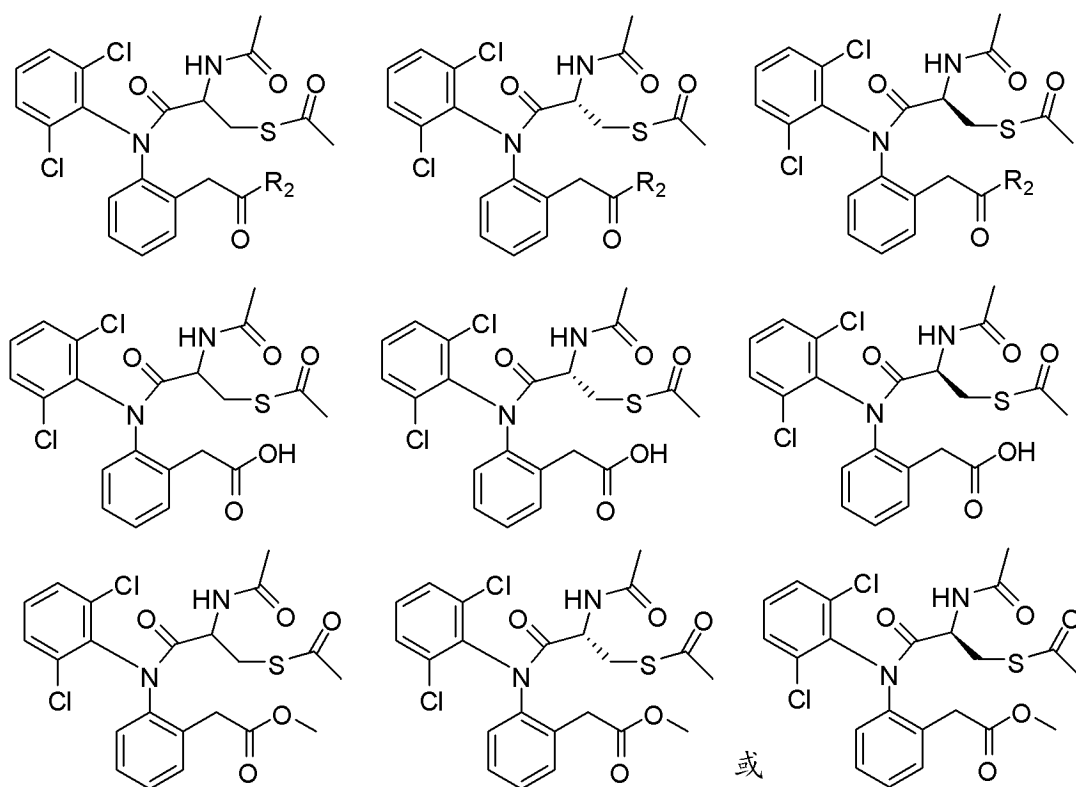
[0611]  $Z_1$  和  $Z_2$  独立地为氢或  $(C_1-C_4)$  烷基 ;

[0612] 典型的式 (XXII) 的轭合物包括但不限于下面所示的化合物 :

[0613]



[0614]



[0615] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其由如上所示的式 (XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成。

[0616] 对于本文所述的每一种式 (I)-(XXII) 的化合物,本发明在单独方面提供了用于在哺乳动物或人类患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎症疾病、慢性阻塞性肺病、心血管疾病、代谢性疾病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫糖尿病、代谢综合征、血脂障碍、高血糖症或胰岛素耐受的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或人类患者施用如上所示的治疗有效量的式 (I)-(XXII) 的化合物,或者由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物。

[0617] 对于本文所述的每一种式 (I)-(XXII) 的化合物,本发明在单独方面提供了用于在哺乳动物或人类患者中治疗 II 型糖尿病、代谢综合征、血脂障碍或胰岛素耐受的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或人类患者施用如上所示的治疗有效量的式 (I)-(XXII) 的化合物,或者由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物。

[0618] 对于本文所述的每一种式 (I)-(XXII) 的化合物,本发明在单独方面提供了用于在哺乳动物或人类患者中降低游离脂肪酸、甘油三酯、高度糖基化终产物、ROS、脂质过氧化、组织与血浆 TNF $\alpha$  和 IL6 浓度,或者用于延迟或预防与动脉粥样硬化相关的心血管并发症的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或人类患者施用如上所示的治疗有效量的式 (I)-(XXII) 的化合物,或者由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物组合物。

[0619] 对于本文所述的每一种式 (I)-(XXII) 的化合物,本发明在单独方面提供了用于在哺乳动物或人类患者中保护胰脏  $\beta$ -细胞、预防其损伤或衰竭以及随后发生的低胰岛素分泌的方法,包括向需要此治疗的哺乳动物或人类患者施用如上所示的治疗有效量的式 (I)-(XXII) 的化合物,或者由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的药物

组合物。

[0620] 对于本文所述的每一种式 (I)-(XXII) 的化合物, 本发明在单独方面提供了式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的组合物在制备或制造药物中的应用, 所述药物用于在哺乳动物或人类患者中治疗动脉粥样硬化、神经病、肾病、视网膜病、炎性疾病、COPD、心血管疾病、代谢性疾病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、LADA、代谢综合征、血脂障碍、高血糖症或胰岛素耐受。本发明还提供了式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的组合物在制备或制造药物中的应用, 所述药物用于在哺乳动物或人类患者中降低游离脂肪酸、甘油三酯、高度糖基化终产物、ROS、脂质过氧化、组织与血浆  $\text{TNF } \alpha$  和 IL6 浓度, 或者用于延迟或预防与动脉粥样硬化相关的心血管并发症。本发明还提供了式 (I)-(XXII) 的化合物或由式 (I)-(XXII) 的化合物和至少一种可药用载体组成的组合物在制备或制造药物中的应用, 所述药物用于在哺乳动物或人类患者中保护胰脏  $\beta$ -细胞、预防其损伤或衰竭以及随后发生的低胰岛素分泌。

[0621] 在另一方面, 本发明提供了了在哺乳动物或患者中治疗下述疾病的方法: 脂肪细胞机能障碍相关疾病、糖代谢相关疾病、血管疾病、神经变性疾病、癌、关节炎、骨关节炎、脊椎炎、骨吸收疾病、败血症、脓毒性休克、慢性肺炎性疾病、发烧、牙周疾病、溃疡性结肠炎、pyresis、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、囊性纤维化、免疫系统机能障碍、中风、多发性硬化、偏头痛、疼痛、包括眼色素层炎、青光眼和结膜炎的炎性眼并、包括骨关节炎、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、炎强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎和其它关节炎以及关节红肿的变质性骨病和关节病、包括过敏性病变、扁平苔癣、玫瑰糠疹、湿疹、牛皮癣和皮炎的慢性炎性皮肤病、包括炎性肠病、克罗恩氏病、萎缩性胃炎、痘疮状胃炎、溃疡性结肠炎、乳糜泻、节段性回肠炎、消化性溃疡生成 (尤其是肠易激综合征)、回流性食道炎和因感染 (例如通过幽门螺旋杆菌) 导致的胃肠道损伤的胃肠道疾病和病症、诸如哮喘、支气管炎的炎性肺病, 尤其是慢性阻塞性肺病、农民尘肺、急性的呼吸困难综合征; 菌血症、内毒素血症 (脓毒性休克)、口疮性溃疡、牙龈炎、pyresis, 尤其是疼痛, 包括炎性疼痛、神经性疼痛、剧痛或中枢源疼痛; 脑膜炎和胰腺炎以及其它炎症相关疾病, 中枢神经系统炎性疾病, 包括与缺血性中风相关的局部缺血-再灌注; 血管疾病, 诸如动脉硬化和非动脉硬化的血管疾病、缺血性心脏病和雷诺氏病及现象, 所述方法包括对需要此治疗的哺乳或患者施用治疗有效量的式 (I)-(XXII) 的组合物或其可药用盐。在一些实施方式中, 本发明提供了了式 (I)-(XXII) 的组合物在制备或制造用于治疗以上所列疾病/病症的药物中的应用。

[0622] 在另一方面, 本发明提供了了在患者中治疗下述疾病的方法: 脂肪细胞机能障碍相关疾病、糖代谢相关疾病、血管疾病、神经变性疾病、癌、关节炎、骨关节炎、脊椎炎、骨吸收疾病、败血症、脓毒性休克、慢性肺炎性疾病、发烧、牙周疾病、溃疡性结肠炎、pyresis、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、囊性纤维化、免疫系统机能障碍、中风、多发性硬化、偏头痛、疼痛、包括眼色素层炎、青光眼和结膜炎的炎性眼并、包括骨关节炎、类风湿性关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎、炎强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎和其它关节炎以及关节红肿的变质性骨病和关节病、包括过敏性病变、扁平苔癣、玫瑰糠疹、湿疹、牛皮癣和皮炎的慢性炎性皮肤病、包括炎性肠病、克罗恩氏病、萎缩性胃炎、痘疮状胃炎、溃疡性结肠炎、乳糜泻、节段性回肠炎、消化性溃疡生成 (尤其是肠易激综合征)、回流性食道炎和因感染 (例如通过幽

门螺旋杆菌)导致的胃肠道损伤的胃肠道疾病和病症、诸如哮喘、支气管炎的炎性肺病,尤其是慢性阻塞性肺病、农民尘肺、急性的呼吸困难综合征;菌血症、内毒素血症(脓毒性休克)、口疮性溃疡、牙龈炎、pyresis,尤其是疼痛,包括炎性疼痛、神经性疼痛、剧痛或中枢源疼痛;脑膜炎和胰腺炎以及其它炎症相关疾病,中枢神经系统炎性疾病,包括与缺血性中风相关的局部缺血-再灌注;血管疾病,诸如动脉硬化和非动脉硬化的血管疾病、缺血性心脏病和雷诺氏病及现象,所述方法包括对需要此治疗的患者施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)-(XXII)的轭合物或其可药用盐。在一些实施方式中,本发明提供了药物组合物在制备或制造用于治疗上面所列疾病/病症的药物中的应用,其中所述药物组合物包含至少一种可药用载体和式(I)-(XXII)的轭合物或其可药用盐。

#### [0623] 定义

[0624] 如贯穿本说明书和所附权利要求所使用的,下面的术语具有下述含义:

[0625] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基”是指如本文所定义的、通过氧原子附加至母体分子部分的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0626] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基”是指如本文所定义的、通过如本文所定义的羰基附加至母体分子部分的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基羰基例子包括但不限于甲氧羰基、乙氧羰基和叔丁氧羰基。

[0627] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基磺酰基”是指如本文所定义的、通过如本文所定义的磺酰基附加至母体分子部分的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基磺酰基例子包括但不限于甲氧磺酰基、乙氧磺酰基和丙氧磺酰基。

[0628] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基”是指含1至6个碳原子的直连或支链烃。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基和己基。

[0629] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基”是指如本文所定义的、通过如本文所定义的羰基附加至母体分子部分的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基例子包括但不限于乙酰基、1-氧代丙基、2,2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基和1-氧代戊基。

[0630] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰氧基”是指如本文所定义的、通过氧原子附加至母体分子部分的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰基。代表性(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基羰氧基例子包括但不限于乙酰基氧基、乙基羰氧基和叔丁基羰氧基。

[0631] 术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基”是指得自1至6个碳原子的直连或支链烃二价基团。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基例子包括但不限于-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0632] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺酰基”是指如本文所定义的、通过如本文所定义的磺酰基附加至母体分子部分的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基磺酰基例子包括但不限于甲磺酰基和乙磺酰基。

[0633] 如本文所用的术语“(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基”是指如本文所定义的、通过硫原子附加至母体分子部分的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基。代表性的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷硫基例子包括但不限于甲硫基、乙硫基、叔丁基硫基和己硫基。

- [0634] 如本文所用的术语“羰基”是指  $-C(O)-$  基团。
- [0635] 如本文所用的术语“羧基”是指  $-CO_2H$  基团。
- [0636] 如本文所用的术语“氰基”是指  $-CN$  基团。
- [0637] 如本文所用的术语“甲酰”是指  $-C(O)H$  基团。
- [0638] 如本文所用的术语“卤”或“卤素”是指  $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$  或  $-F$ 。
- [0639] 如本文所用的术语“卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基”是指如本文所定义的至少一个卤素通过如本文所定义的 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基附加至母体分子部分。代表性的卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷氧基例子包括但不限于氯甲氧基、2- 氟乙氧基、三氟甲氧基和五氟乙氧基。
- [0640] 如本文所用的术语“卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基”是指如本文所定义的至少一个卤素通过如本文所定义的 ( $C_1-C_6$ ) 烷基附加至母体分子部分。代表性的卤代 ( $C_1-C_6$ ) 烷基例子包括但不限于氯甲基、2- 氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和 2- 氯-3- 氟戊基。
- [0641] 如本文所用的术语“HTB”是指 2- 羟基-4-(三氟甲基)苯甲酸, 是一种三氟醋柳酸代谢物。由 HTB 和一种或更多种抗氧化剂组成的轭合物是本发明特别考虑的。
- [0642] 如本文所用的术语“羟基”是指  $-OH$  基团。
- [0643] 如本文所用的术语“羟基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基”是指如本文所定义的至少一个羟基通过如本文所定义的 ( $C_1-C_6$ ) 烷基附加至母体分子部分。代表性的羟基 ( $C_1-C_6$ ) 烷基例子包括但不限于羟甲基、2- 羟乙基、3- 羟丙基和 2,3- 二羟戊基。
- [0644] 如本文所用的术语“巯基”是指  $-SH$  基团。
- [0645] 如本文所用的术语“硝基”是指  $-NO_2$  基团。
- [0646] 如本文所用的术语“磺酰基”是指  $-SO_2-$  基团。
- [0647] 本发明的化合物包括  $\alpha$ -氨基酸或其衍生物诸如酯或酰胺, 其可作为立体异构体存在, 其中不对称或手性中心存在于  $\alpha$ -碳上。基于 (L) 或 (D) 醛糖的费歇尔投影式, 手性中心被命名为 (L) 或 (D)。Ernest L. Eliel and Samuel H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, page 112, 1994。此外, 本发明的化合物可含有立构中心, 其不是  $\alpha$ -氨基酸 (或其衍生物) 的  $\alpha$ -碳。取决于手性碳原子周围取代基的构型, 该中心被命名为 (R) 或 (S)。本文所用的术语 (R) 或 (S) 是如在 IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., (1976), 45:13-30 中定义的构型。本发明化合物的单独立体异构体可以由商业可得的含有不对称或手性中心的原料合成制得, 或者可以通过制备外消旋混合物之后拆分, 这是本领域技术人员熟知的一种技术。这些拆分方法通过下述例证: (1) 使对映体混合物与手性助剂连接, 通过重结晶或色谱法分离所得到的非对映体混合物, 并使旋光纯产物送所述助剂释放, (2) 在手性色谱柱上直接分离旋光对映体的混合物, 或 (3) 直接形成非对映盐, 之后使所述非对映盐之一选择性重结晶。
- [0648] 本发明还提供了药物组合物, 其包括与一种或多种无毒的可药用载体一起配制的本发明的化合物。所述药物组合物可具体配制为以固体或液体形式口服、肠胃外注射或直肠施用。
- [0649] 本文所用术语“可药用载体”表示任何类型的无毒的、惰性的固体、半固体或液体填料、稀释剂、密封材料或配制助剂。可用作可药用载体的材料的一些例子是: 糖, 诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖; 淀粉, 诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉; 纤维素及其衍生物, 诸如羧甲基纤

维生素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉末状黄芪胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可豆油和栓蜡 (suppository waxes)；油，诸如花生油、棉籽油、红花油、蓖麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，诸如丙二醇；酯，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；褐藻酸；无热原水；等渗盐水；林格溶液；乙醇和磷酸缓冲溶液，并且根据配制者的判断，其它无毒可相容的润滑剂，诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、防粘剂、涂覆剂、增甜、增香和香味剂，防腐剂和抗氧化剂也可存在于所述组合物中。本发明提供了包含与一种或多种无毒可药用载体一起配制的本发明的化合物的药物组合物。所述药物组合物可配制为以固体或液体形式口服、肠胃外注射或直肠施用。

[0650] 本发明的药物组合物可通过以下方式施用给人类（患者）及其它哺乳动物：经口、经直肠、肠胃外、脑池外、局部（作为粉末剂、油膏或滴剂）、经口腔 (bucally) 或作为经口或经鼻喷雾。本文所用术语“肠胃外”是指以下施用模式：包括静脉内、肌内、腹膜内、胸骨内、皮下、关节内注射和输注。

[0651] 用于肠胃外注射的本发明的药物组合物包括可药用的无菌水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液以及用于重建 (reconstitution) 为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油等）、上述物质的合适的化合物、植物油（例如橄榄油）和可注射有机酯（诸如油酸乙酯）。可通过以下方式来保持合适的流动性，例如，通过使用诸如卵磷脂的涂料，通过在分散剂的情况下保持所需粒径，以及通过使用表面活性剂。

[0652] 这些组合物还可包含诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂和湿润剂的辅料。可通过多种抗菌剂和抗真菌剂来确保阻止微生物的作用，例如，对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可能包含等渗剂，诸如糖、氯化钠等。可通过使用延缓吸收的药剂（例如单硬脂酸铝和明胶）而得到可注射施用剂型的延长吸收。

[0653] 在某些情况中，为延长药物的作用，经常需要减缓来自皮下和肌内注射的药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物吸收速度则取决于其溶解速度，而后者又可取决于晶体尺寸和结晶形式。或者，可通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中而实现肠胃外施用药物形式的延缓吸收。

[0654] 除了活性化合物之外，悬浮液可包含悬浮剂 (suspending agents)，例如，乙氧基化异硬脂醇、聚氧氧乙烯山梨糖醇和去水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝 (aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂、黄芪胶及其混合物。

[0655] 如果需要，并且为了更有效地分散，本发明的化合物可被加入到缓释或靶向递送的系统中，诸如聚合物骨架 (matrice)、脂质体和微球中。它们可通过以下方式灭菌然后立即使用，例如，通过用挡住细菌的过滤器过滤或通过加入无菌固体组合物形式的杀菌剂，所述杀菌剂可溶解于无菌水或某些其它无菌可注射介质中。

[0656] 如果需要，活性化合物也可具有如上所述的一种或多种可药用载体的微囊封装形式。片剂、糖丸、胶囊、丸剂和颗粒剂等固体剂型可制成带有包衣和外壳，诸如肠溶衣、释放控制包衣和药物配制领域公知的其它包衣。在这样的固体剂型中，活性化合物可与至少一种惰性稀释剂混合，诸如蔗糖、乳糖或淀粉。在通常的实践中，这样的剂型还可包含不同于惰性稀释剂的其它物质，例如，压片润滑剂和其它压片助剂，诸如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况中，所述剂型还可包含缓冲剂。它们任选地包含乳浊剂，并且



还能具有这样的组成：它们仅在或优选在肠道的特定部分以延缓的方式释放活性成分。可用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0657] 可通过以下方式制备可注射储库剂 (depot)：形成药物在生物可降解的聚合物（诸如聚丙交酯-聚乙交酯）中的微囊封装骨架。取决于药物于聚合物的比例以及所用的特定聚合物的性质，可控制药物的释放速度。其它生物可降解聚合物的例子包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。还可通过以下方法制备储库型可注射制剂：将药物夹在与身体组织相容的脂质体或微乳液中。

[0658] 可通过以下方式将可注射制剂灭菌后立即使用，例如，通过用阻挡细菌的过滤器过滤，或通过加入无菌固体组合物形式的杀菌剂，所述杀菌剂能溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0659] 可根据已知技术使用合适的分散或湿润剂及悬浮剂来配制可注射制剂，例如，无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，诸如在 1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物或溶剂中，可用的是水、林格溶液、U. S. P 和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发性油也可用作溶剂或悬浮介质。为此目的，任何非刺激性的不挥发性油均可采用，包括合成的单或二甘油。另外，诸如油酸的游离脂肪酸可用在可注射制剂的制备中。

[0660] 用于口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性可药用载体（诸如柠檬酸钠或磷酸钙）和 / 或 a) 填料或填充剂，诸如淀粉、乳糖、蔗糖、甘露醇和水杨酸；b) 粘合剂，诸如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶；c) 保湿剂，诸如甘油；d) 崩解剂，诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e) 溶液阻滞剂，诸如石蜡；f) 促吸收剂，诸如季铵化合物；g) 湿润剂，诸如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯；h) 吸收剂，诸如高岭土和膨润土粘土；以及 i) 润滑剂，诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂酸硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和烷基的情况下，所述剂型还可包含缓冲剂。

[0661] 类似形式的固体组合物可在使用乳糖或奶糖 (milk sugar) 以及高分子量聚乙二醇等的软或硬-填充的明胶胶囊中用作填料。

[0662] 片剂、糖丸、丸剂和颗粒剂形式的固体剂型可制备为带有包衣或外壳，诸如肠溶衣及药物配制领域中公知的其它包衣。它们任选地含有乳浊剂，并且还可具有这样的组成：它们仅在或优选在肠道的特定部分以延缓方式释放活性组分。可使用的包埋组合物的例子包括聚合物和蜡。

[0663] 用于直肠施用的制剂优选为栓剂，其可通过以下方式制备：将本发明的化合物与合适的非刺激性载体混合，诸如可可豆油或栓蜡，其在环境温度下是固体单在体温下是固体，因此在直肠中融化并释放活性化合物。

[0664] 用于口服施用的液体剂型包括可药用的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外，所述液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂，诸如，例如，水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油（特别是，棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和去水山梨糖醇的游离脂肪酸酯以及它们的混合物。

[0665] 除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可包含辅料，诸如湿润剂、乳化和悬浮剂、增

甜剂、增香剂和香味剂。

[0666] 用于本发明化合物的局部或透皮施用的剂型包括油膏、软膏、乳膏、洗液、凝胶、粉末剂、溶液、喷雾、吸入剂或贴剂。活性组分在无菌条件下与可药用载体混合，并在可能需要时与任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳液、滴眼液、眼药膏、粉末剂和溶液也可意图包含在本发明的范围内。

[0667] 除了本发明的活性化合物之外，油膏、软膏、乳膏和凝胶可包含动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或者它们的混合物。

[0668] 除了本发明的活性化合物之外，粉末剂和喷雾可包含乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或者这些物质的混合物。喷雾可另外包含常用的推进剂，诸如氯氟烃。

[0669] 本发明的化合物还可作为脂质体形式施用。如本领域已知的，脂质体通常源自磷脂或其它脂质物质。脂质体可通过溶解于水性介质中的单-或多-层水化液晶而形成。任何能够形成脂质体的无毒的、生理可接受和可代谢的脂质均可使用。除本发明的化合物之外，脂质体形式的本发明的组合物可包含稳定剂、防腐剂等。优选的脂质是单独或一起使用的天然和合成的磷脂以及卵磷脂（磷脂酰胆碱）。

[0670] 形成脂质体的方法在本领域中是已知的。参见，例如，Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33et seq.

[0671] 短语“治疗有效量”的本发明化合物表示在可适用于任何医学治疗的合理的利益/风险比条件下所述化合物的量足以治疗代谢病。对于特定患者，具体的治疗有效量水平将取决于多种因素，包括所治疗的病症及该病症的严重程度；所用的具体化合物的活性；所用的具体组成；患者的年龄、体重、总体健康情况、性别及饮食；所用的具体化合物的施用时间、施用途径及排泄速度；治疗的持续时间；与所用的具体混合物组合或重叠使用的药物；以及医药领域中公知的类似因素。

[0672] 本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平可变，以能有效实现对特定患者、组成和施用途径的所需治疗响应的活性混合物的量。所选的剂量水平将取决于特定混合物、施用途径、待治疗疾病的严重程度以及待在患者中治疗状态和先前的医疗史。

[0673] 施用于哺乳动物（尤其是患糖尿病的哺乳动物，明确地说是人类患者）的本发明混合物的总的日剂量为约 0.03 到约 20mg/kg/天。为口服的目的，更优选的剂量在约 0.1 到约 10mg/kg/天的范围内。如果需要，有效日剂量可被分为多个剂量进行施用，例如，每天 2 到 4 个单独剂量。

[0674] 本文所用术语“可药用盐”表示通常被认为适用于人类消耗的带正电荷的无机或有机阳离子。可药用阳离子的例子是碱金属（锂、钠和钾）、镁、钙、亚铁、铁、铵、烷基铵、二烷基铵、三烷基铵、四烷基铵、二乙醇铵和胆碱。阳离子可通过本领域已知的方法进行交换，例如离子交换。当本发明的化合物以酸形式制备时，加入碱（诸如氢氧化物或游离胺诸如  $\alpha$ -氨基酸）将得到合适的盐形式，(L) 是用于制备本发明盐的优选游离胺。

[0675] 本发明意图包含通过式 (I) 的轭合物的体内生物转化而形成的药学活性的代谢物。如本文所用，术语药学活性代谢物是指通过式 (I) 的轭合物的体内生物转化而形成的化合物。本发明意图包含通过式 (I) 的轭合物及其代谢物。关于生物转化的深入讨论在以下文献中提供了：(Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of*

Therapeutics, seventh edition)。

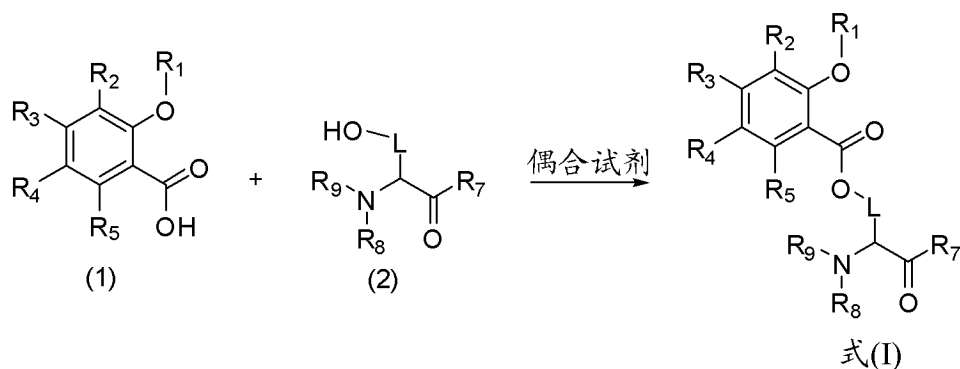
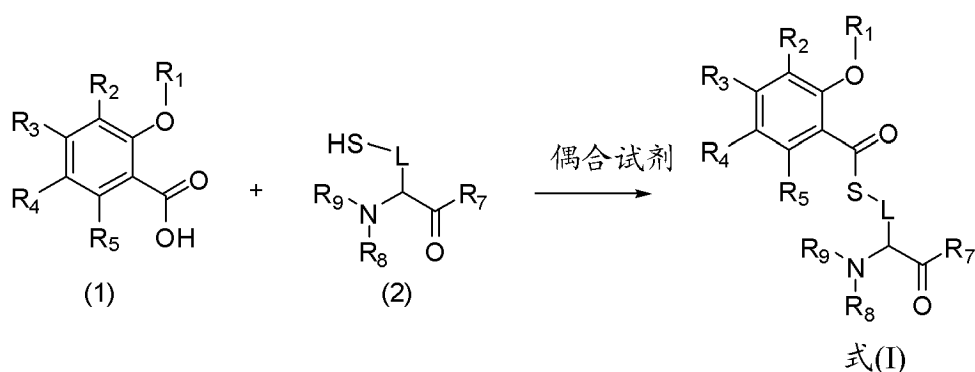
[0676] 说明书中引用的所有专利、专利申请及文献等参考文件菌以其整体并入本文以用于任何目的。

[0677] 提供了下面的方案和实施例的目的是阐述而非意图限制本发明的范围。本发明的范围不受限于所示例的实施方式,这些实施方式意图说明本发明的单独方面。除本文所示和所述的那些变形之外,本发明的各种变形根据前述描述和附图对本领域技术人员而言将变得明显。这类实施方式意欲落入所附权利要求的范围之内。

[0678] 本发明化合物的制备

[0679]

### 方案 1

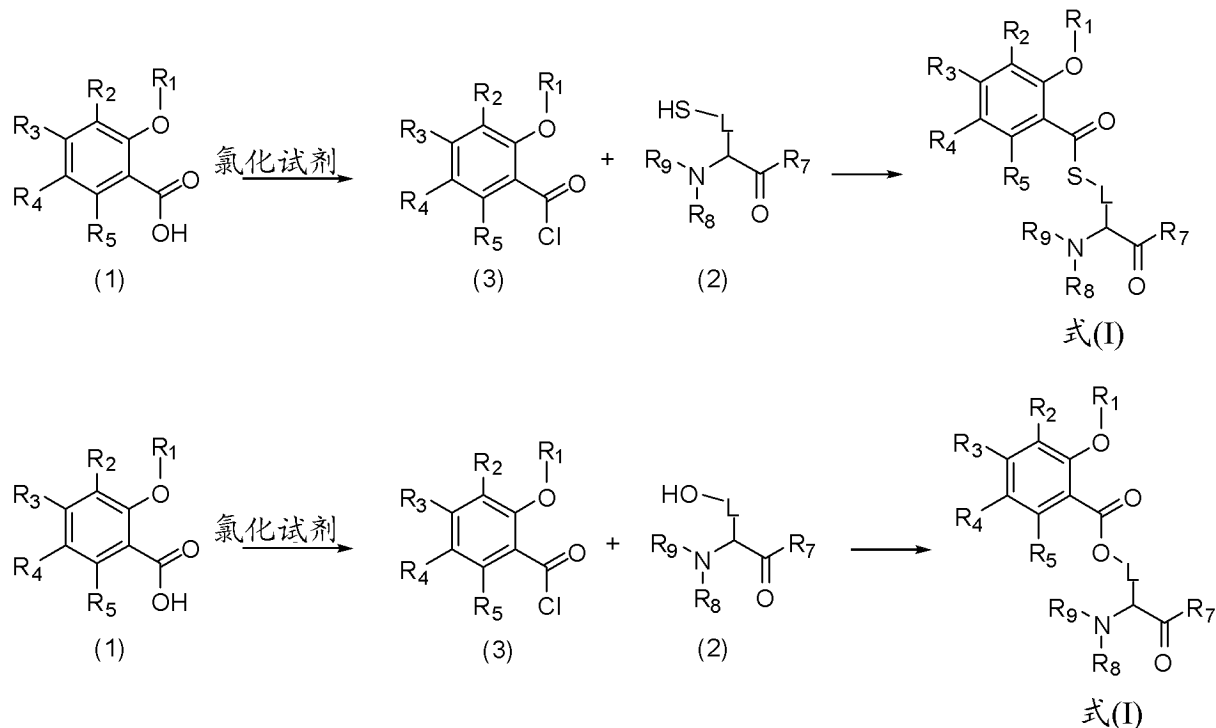


[0680] 如 EP 0 080 229、BE 900328 或方案 1 所述制备式 (I) 的化合物,其中  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, R_8, R_9$  和 L 如在本文发明内容部分所定义。在适当的溶剂中,任选利用加热以及任选利用一种或多种偶合试剂,式 (1) 的酸用式 (2) 的醇或硫醇处理,提供了式 (I) 的化合物。用于制备本发明化合物的偶合试剂包括但不限于二甲氨基吡啶 (DMAP)、1,3-二-叔丁基碳二亚胺、1,1'-羰二咪唑 (CDI)、1,1'-硫基羰基二咪唑、1,1'-羰基双 (2-甲基咪唑)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧-三-吡咯烷基-磷 (PyBOP)、溴-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐 (PyBrop)、邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N', -四甲基脒六氟磷酸盐、N-[(二甲氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧)亚甲基]-N-二甲铵单宁酸盐 (methylmethanaminium)、苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP)、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酸酐 (BOPCl)、1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT)、1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT)、3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 (HOOBT)、0-(7-氮杂苯并

三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU)、邻-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU) 和邻-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲四氟硼酸酯 (TBTU)。

[0681]

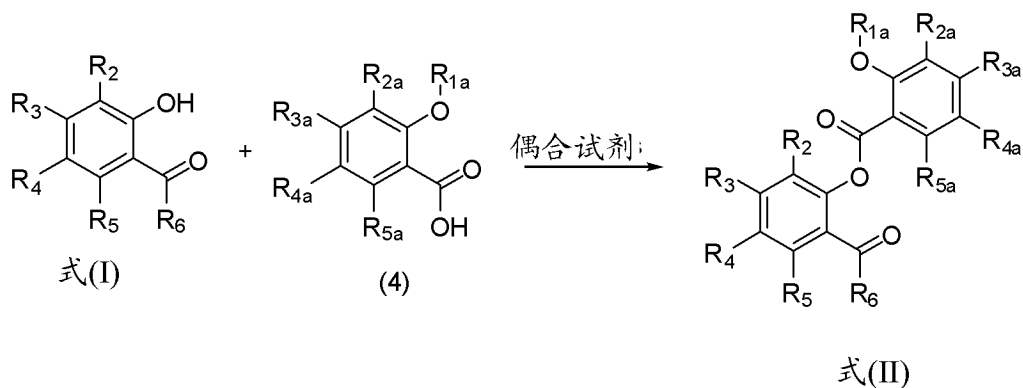
### 方案 2



[0682] 可选地, 如方案 2 所述制备式 (I) 的化合物, 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$  和 L 如在本文发明内容部分的式 (I) 中所定义。在适当的溶剂中式 (1) 的酸用氯化试剂诸如亚硫酸氯 (或  $PCl_3$ ) 处理, 提供了式 (3) 的酰基氯。在适当的溶剂中, 任选借助加热, 式 (3) 的化合物用碱诸如三乙胺 (或二异丙基乙胺) 和式 (2) 的醇或硫醇处理, 提供了式 (I) 的化合物。

[0683]

### 方案 3

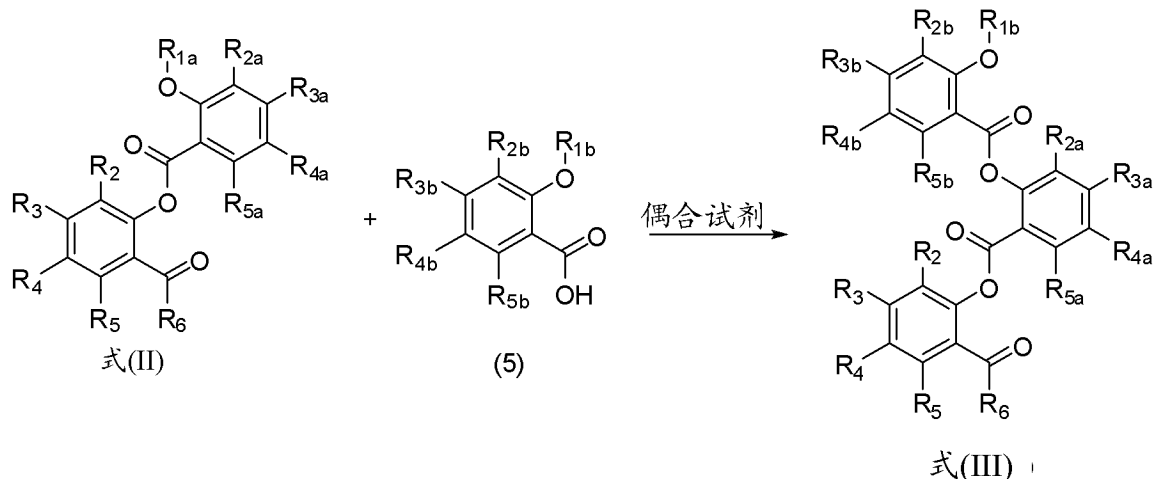


[0684] 如方案 3 所述制备式 (II) 的化合物, 其中  $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{1a}$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{4a}$  和  $R_{5a}$  如在本文发明内容部分的式 (I) 中所定义。在如方案 1 所公开的一种或多种偶合试剂存在下, 在适当的溶剂中, 式 (I) 的化合物用式 (4) 的苯甲酸处理, 提供了式 (II) 的化合物。可

选地,式(4)的钹合物可以用氯化剂(见方案2)和碱(包括但不限于三乙胺或二异丙基乙胺)处理,提供了相应的酰基氯。在适当溶剂中,任选借助加热,该酰基氯用式(I)的钹合物处理,提供了式(II)的钹合物。

[0685]

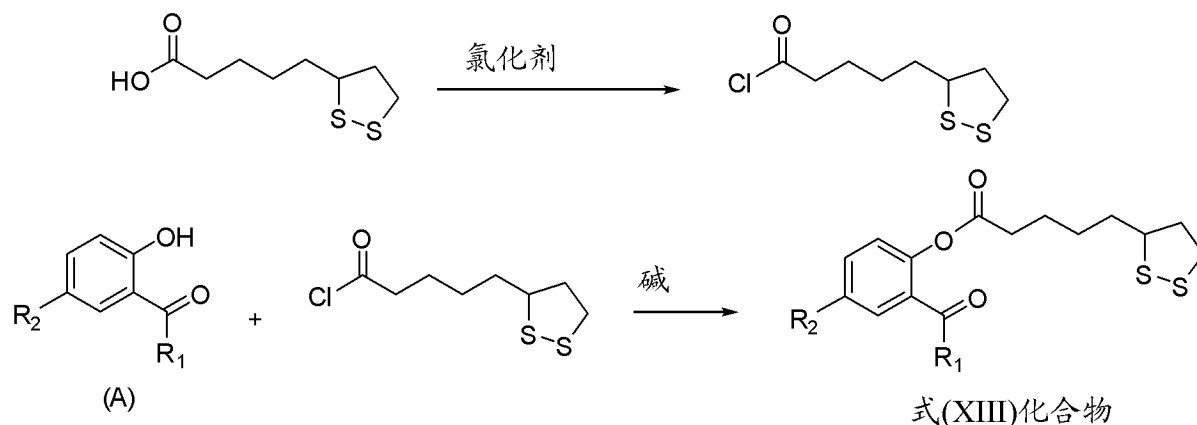
#### 方案 4



[0686] 如方案4所述制备式(III)的钹合物,其中R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>2a</sub>、R<sub>3a</sub>、R<sub>4a</sub>、R<sub>5a</sub>、R<sub>1b</sub>、R<sub>2b</sub>、R<sub>3b</sub>、R<sub>4b</sub>和R<sub>5b</sub>如在本文发明内容部分的式(I)中所定义。在如方案1所公开的一种或多种偶合试剂存在下,在适当的溶剂中,式(II)的钹合物用式(5)的苯甲酸处理,提供了式(III)的钹合物。可选地,式(5)的钹合物可以用氯化剂(见方案2)和碱(包括但不限于三乙胺或二异丙基乙胺)处理,提供了相应的酰基氯。该酰基氯在适当溶剂中、任选借助加热,用式(II)的钹合物处理,提供了式(III)的钹合物。

[0687]

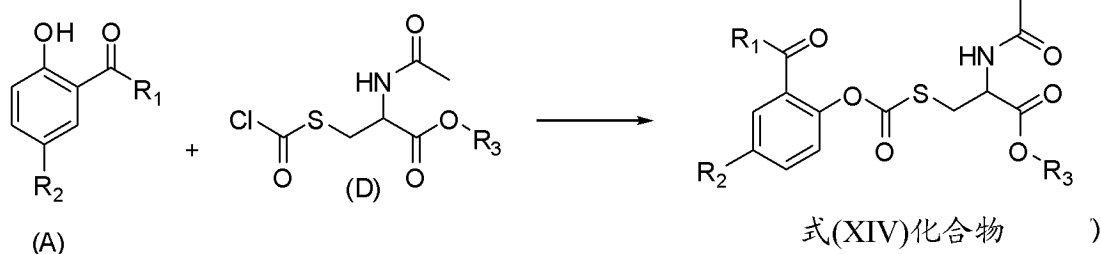
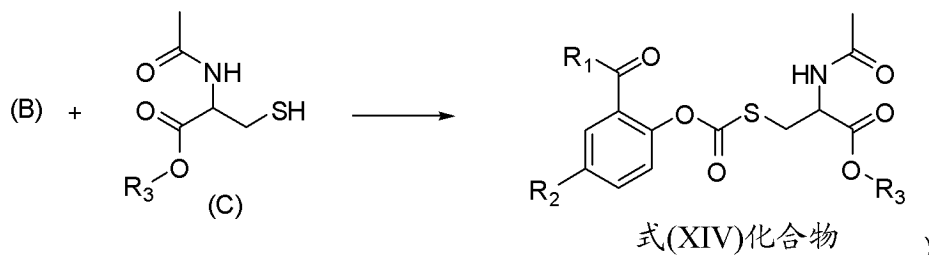
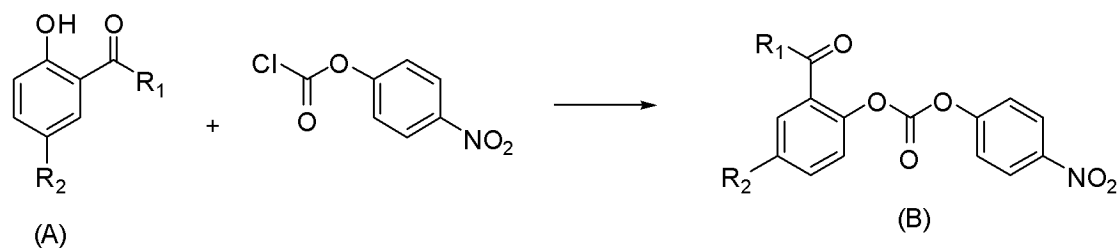
#### 方案 5



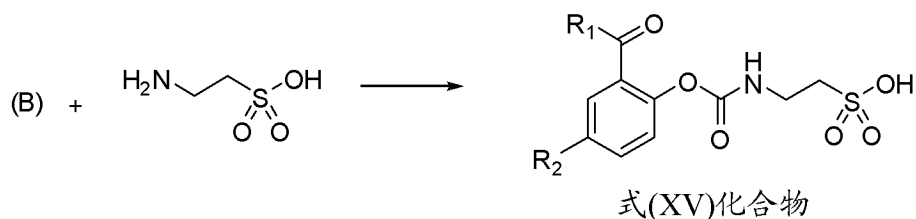
[0688] 如方案5所述制备式(XIII)的化合物,其中R<sub>2</sub>是H或2,4-二氟苯基以及R<sub>1</sub>如本文定义。硫辛酸用氯化剂(诸如亚硫酰氯或POCl<sub>3</sub>或PCl<sub>3</sub>)处理,提供了相应的酰基氯。式(A)的酚在碱诸如三乙胺或二异丙基乙胺存在下用硫辛酸的酰基氯处理,提供了式(XIII)的化合物。

[0689]

## 方案 6



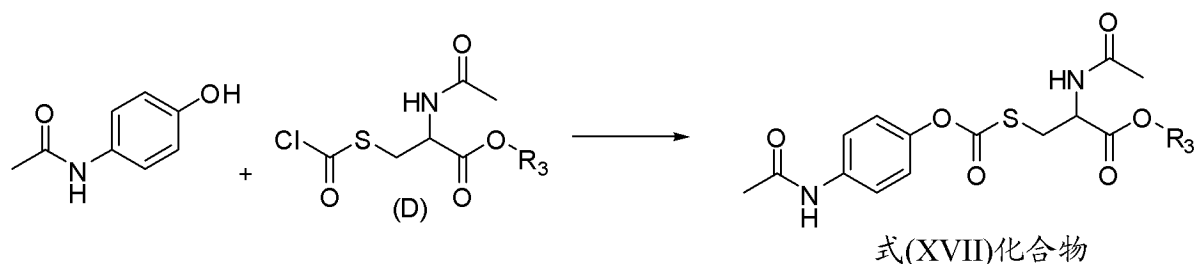
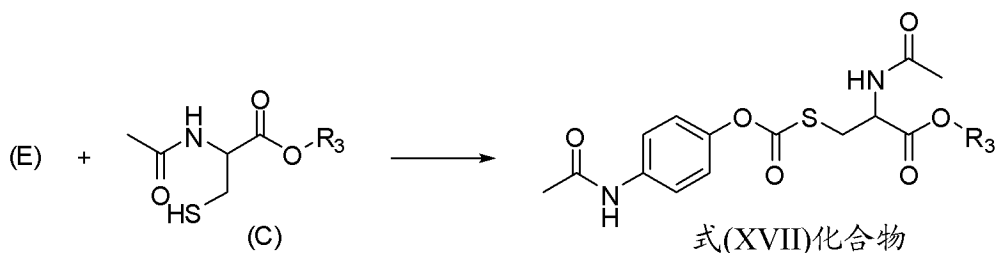
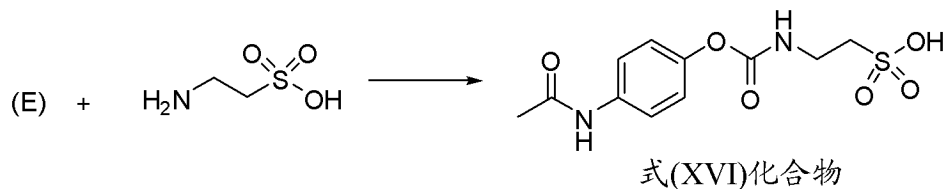
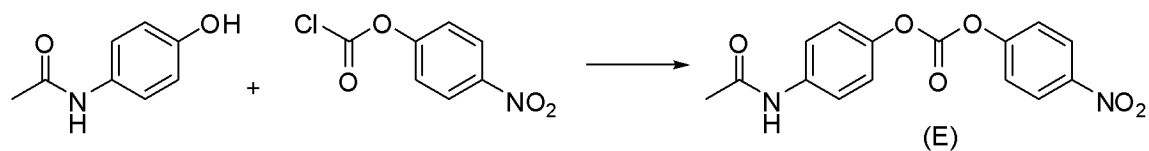
[0690]



[0691] 如方案 6 所述制备式 (XIV) 和 (XV) 的化合物, 其中  $R_2$  是 H 或 2,4- 二氟苯基以及  $R_1$  和  $R_3$  如本文定义。通过用对硝基苯基氯甲酸酯 (4-nitrophenyl carbonochloridate) 处理式 (A) 的酚, 提供了式 (B) 的碳酸盐, 制备式 (II) 的化合物。式 (B) 的碳酸盐用 N- 乙酰半胱氨酸衍生物 (式 (C) 的化合物) 处理, 提供了式 (XIV) 的化合物。Bioorganic Med. Chem., 13(19)pg 5592 (2005)。可选地, 式 (D) 的酰氯 (利用如在 Bull. Chem. Soc. Japan, 37(2)pgs 242-244, (1964) 所公开的类似方法制得) 用式 (A) 的酚处理, 提供了式 (XIV) 的化合物。式 (XV) 的化合物通过用式 (B) 的碳酸盐处理牛磺酸制得。

[0692]

## 方案 7

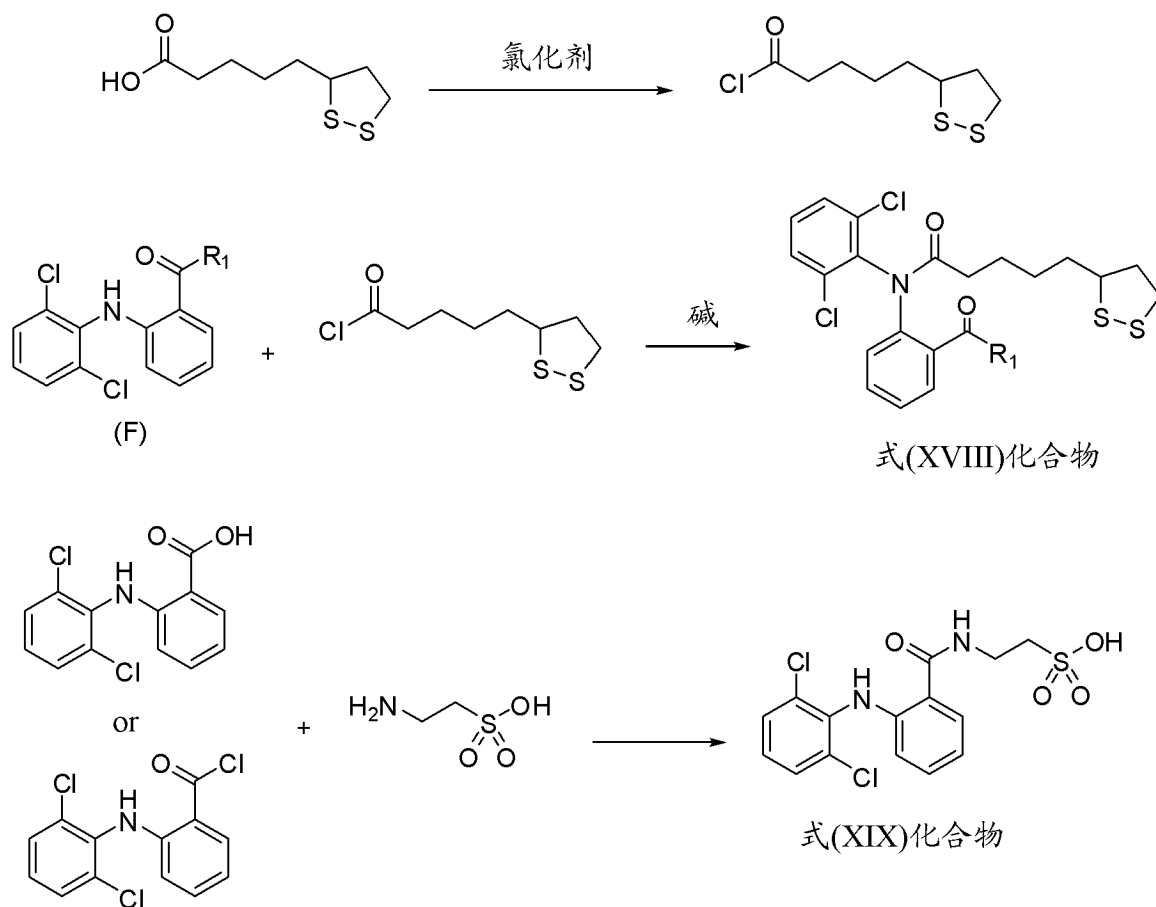


[0693] 如方案 7 所述制备式 (XVI) 的化合物和式 (XVII) 的化合物。通过用对乙酰氨基酚（扑热息痛）处理对硝基苯基氯甲酸酯，提供了式 (E) 的化合物，制备式 (XVI) 的化合物。式 (E) 的化合物用牛磺酸处理，提供了式 (XVI) 的化合物。Bioorganic Med. Chem., 13(19) pg 5592(2005)。

[0694] 通过用式 (C) 的化合物处理对硝基苯基氯甲酸酯（式 (E) 的化合物），提供了式 (XVII) 的化合物，制备式 (XVII) 的化合物，其中  $R_3$  如本文定义。可选地，式 (D) 的酰氯（以与 Bull. Chem. Soc. Japan, 37(2) pgs 242-244, (1964) 所公开的类似方式制得）用对乙酰氨基酚处理，提供了式化合物 (XVII)。

[0695]

## 方案 8



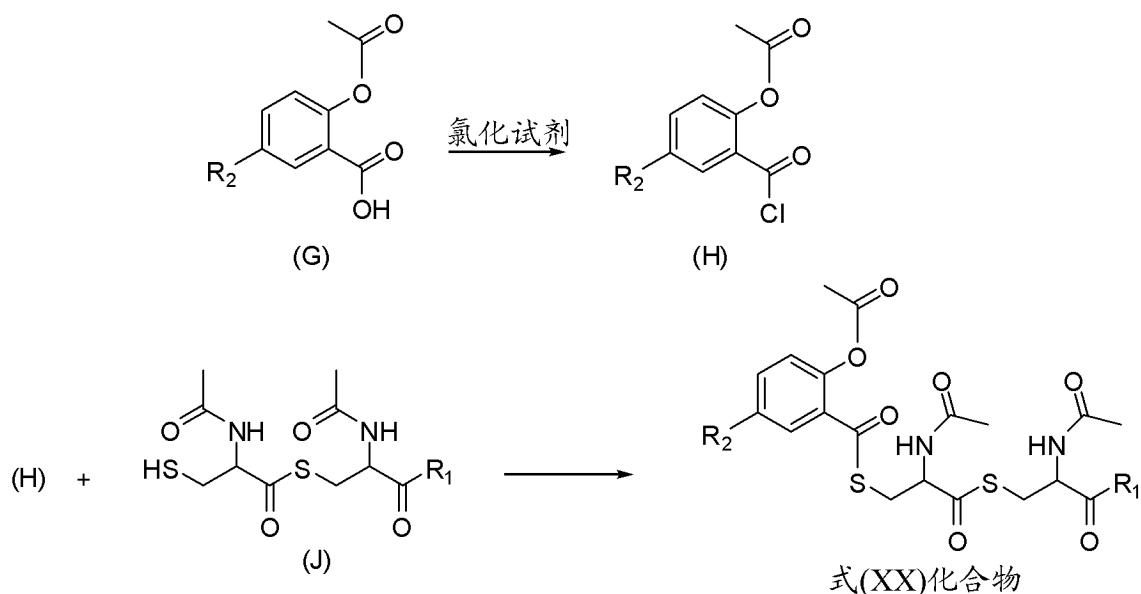
[0696] 如方案 8 所述制备式 (XVIII) 的化合物和式 (XIX) 的化合物。硫辛酸用氯化剂 (诸如亚硫酰氯或  $\text{POCl}_3$  或  $\text{PCl}_5$ ) 处理, 提供了相应的酰基氯。在碱诸如三乙胺或二异丙基乙胺存在下, 式 (F) 的胺用硫辛酸的酰基氯处理, 提供了式化合物 (XVIII), 其中  $\text{R}_1$  如本文定义。

[0697] 在偶合试剂存在下, 通过用牛磺酸处理 2-(2,6-二氯苯基氨基)苯甲酸, 制备式 (XIX) 的化合物。用于制备本发明化合物的偶合试剂包括但不限于二甲氨基吡啶 (DMAP)、1,3-二-叔丁基碳二亚胺、1,1'-羰二咪唑 (CDI)、1,1'-硫基羰基二咪唑、1,1'-羰基双(2-甲基咪唑)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)、六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧-三-吡咯烷基-磷 (PyBOP)、溴-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐 (PyBrop)、邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐、N-[(二甲氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧)亚甲基]-N-二甲铵单宁酸盐 (methyldimethaniminium)、苯并三唑-1-基氧三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP)、双(2-氧代-3-咪唑烷基)次磷酰氯 (BOPCI)、1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT)、1-羟基苯并三唑水合物 (HOBT)、3-羟基-1,2,3-苯并三唑-4(3H)-酮 (HOOBT)、邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU)、邻-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HBTU) 和邻-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯 (TBTU)。可选地, 式 (XIX) 的化合物通过用牛磺酸处理 2-(2,6-二氯苯基氨基)苯甲酰氯制得。

[0698]



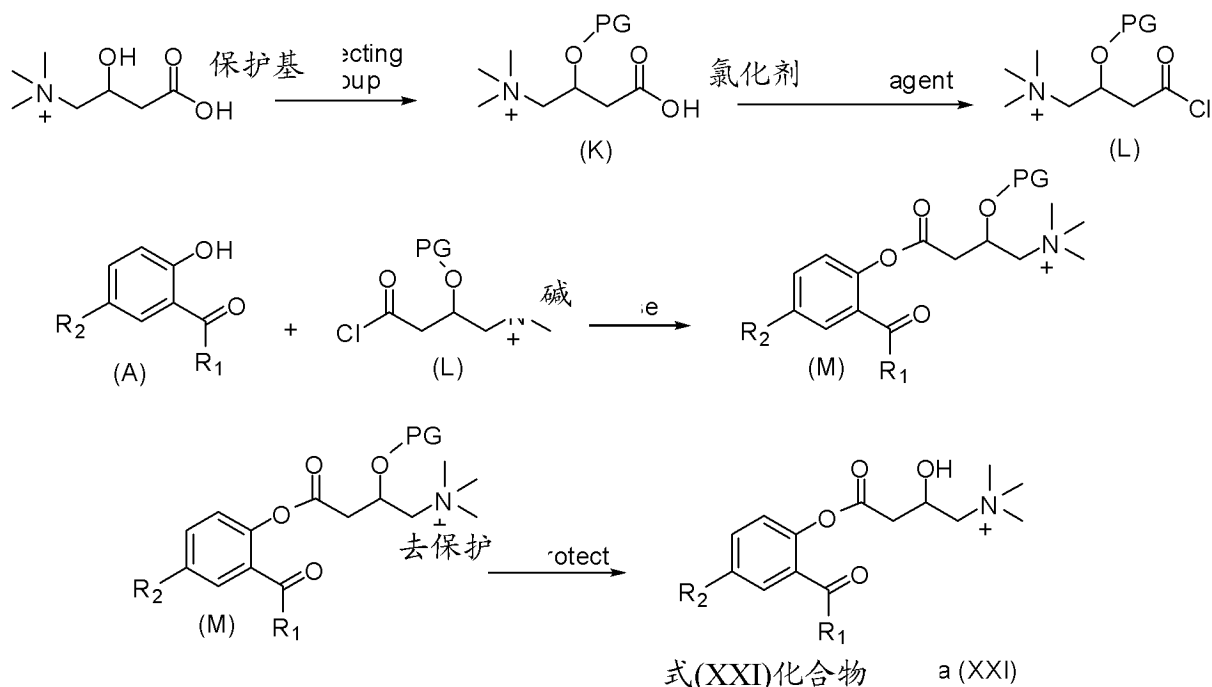
## 方案 9



[0699] 如方案 9 所述制备式 (XX) 的化合物, 其中  $R_2$  是 H 或 2,4-二氟苯基以及  $R_1$  如本文定义。式 (G) 的酸在适当的溶剂中用氯化试剂诸如亚硫酰氯 (或  $\text{PCl}_3$ ) 处理, 提供了式 (H) 的酰基氯。式 (H) 的酰基氯用式 (J) 的化合物和碱诸如三乙胺 (或二异丙基乙胺) 处理, 提供了式化合物 (XX)。可选地, 利用与在欧洲专利申请 88112028.1 (公布号 EP 0 301 474 A2) 中所述类似的方法, 制备化合物 (XX)。

[0700]

## 方案 10

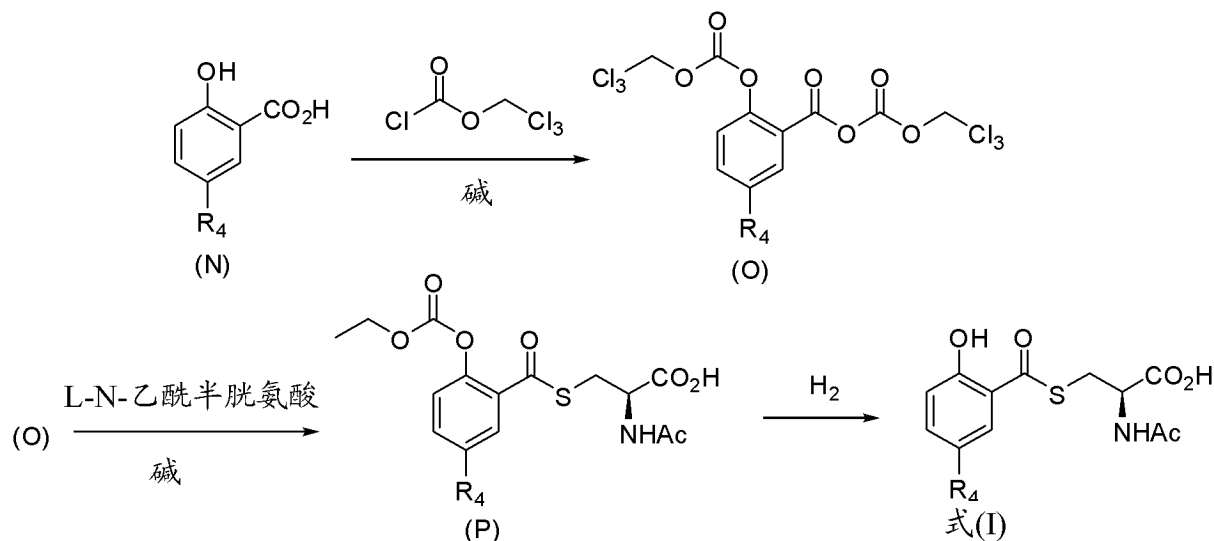


[0701] 如方案 10 所述制备式 (XXI) 的化合物, 其中  $R_2$  是 H 或 2,4-二氟苯基以及  $R_1$  如本文定义。在碱诸如三乙胺、二异丙基乙胺、咪唑或氢化钠存在下, 用试剂诸如甲氧基氯代甲烷、(氯甲基)(甲基)硫烷、叔丁基二甲基甲硅烷基氯、叔丁基联苯甲硅烷基氯或苄基溴处

理(3-羧基-2-羟丙基)三甲铵,提供了式(K)的化合物,其中PG是羟基保护基。式(K)的化合物用氯化剂(诸如亚硫酰氯或 $\text{POCl}_3$ 或 $\text{PCl}_3$ )处理,提供了相应的式(L)的酰基氯。在碱诸如三乙胺或二异丙基乙胺存在下,式(A)的酚用式(L)的酰基氯处理,提供了式(M)的化合物。从式(M)的化合物去除羟基保护基,提供了式化合物(XXI)。具体而言,通过分别用下述处理式(M)的化合物,去除甲氧基甲基、甲硫基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基联苯甲硅烷基或苄基: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中的 $\text{Ph}_3^+\text{BF}_4^-$ ;  $\text{CH}_3\text{CN}$ 中的 $\text{HgCl}_2$ ; THF中的 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ ; THF中的 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ ;以及 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中的 $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$ 。

[0702]

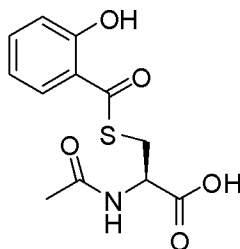
## 方案 11



[0703] 如方案 11 所述制备式 (I) 的化合物, 其中  $R_2$  是 H 或 2,4-二氟苯基。在丙酮中, 在  $-3^{\circ}\text{C}$ , 式 (N) 的化合物用 2,2,2-三氯乙基-氯甲酸盐和碱诸如三乙胺处理, 提供了式 (O) 的酐。在丙酮中, 在  $0^{\circ}\text{C}$ , 式 (O) 的化合物用 L-N-乙酰半胱氨酸和三乙胺滴加处理, 提供了式 (P) 的化合物。在冰醋酸中的式 (P) 的化合物用 Zn(粉末) 和氢气处理, 提供了式 (I) 的化合物。

[0704] 实施例 1

[0705]



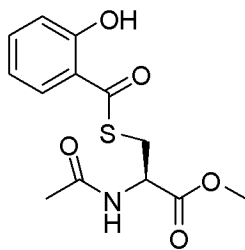
沙那西定

[0706] (R)-2-乙酰氨基-3-(2-羟基苯甲酰硫基)丙酸

[0707] 利用在 EP 0 080 229 所述的步骤制备标题化合物。

[0708] 实施例 2

[0709]

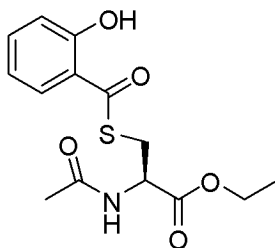


[0710] 2-乙酰基氨基-3-(2-羟基苯甲酰硫基)丙酸(R)-甲酯

[0711] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0712] 实施例 3

[0713]

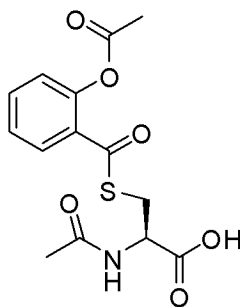


[0714] 2-乙酰基氨基-3-(2-羟基苯甲酰硫基)丙酸(R)-乙酯

[0715] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0716] 实施例 4

[0717]

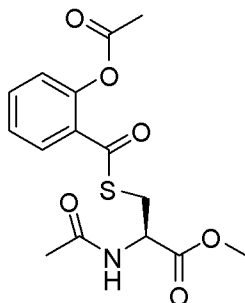


[0718] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2-乙酰基氧基苯甲酰硫基)丙酸

[0719] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0720] 实施例 5

[0721]

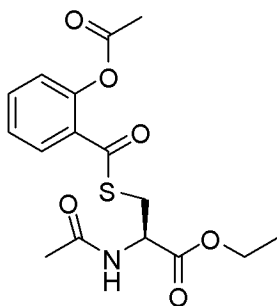


[0722] 2-乙酰基氨基-3-(2-乙酰基氧基苯甲酰硫基)丙酸(R)-甲酯

[0723] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0724] 实施例 6

[0725]

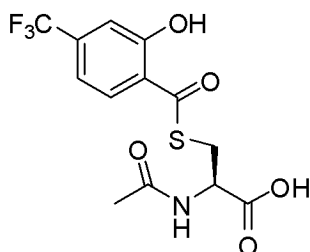


[0726] 2-乙酰基氨基-3-(2-乙酰基氧基苯甲酰硫基)丙酸(R)-乙酯

[0727] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0728] 实施例 7

[0729]

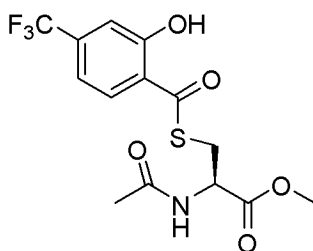


[0730] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰硫基)丙酸

[0731] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0732] 实施例 8

[0733]

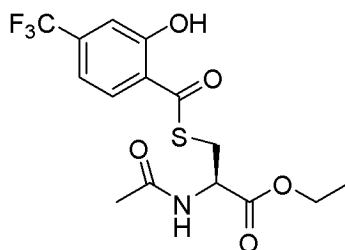


[0734] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰硫基)丙酸甲酯

[0735] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0736] 实施例 9

[0737]

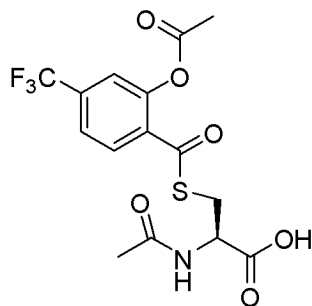


[0738] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲酰硫基)丙酸乙酯

[0739] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0740] 实施例 10

[0741]

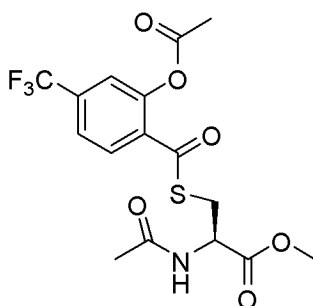


[0742] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2-乙酰基氧基-4-(三氟甲基)苯甲酰硫基)丙酸

[0743] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0744] 实施例 11

[0745]

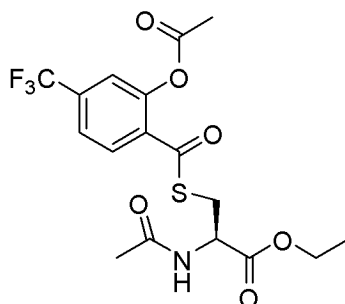


[0746] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2-乙酰基氧基-4-(三氟甲基)苯甲酰硫基)丙酸甲酯

[0747] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0748] 实施例 12

[0749]

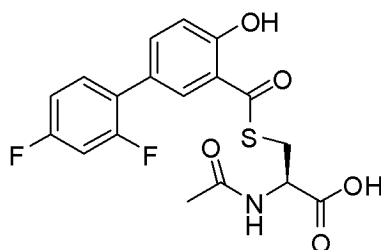


[0750] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2-乙酰基氧基-4-(三氟甲基)苯甲酰硫基)丙酸乙酯

[0751] 利用与 EP 0 080 229 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0752] 实施例 13

[0753]



[0754] (R)-2-乙酰基氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯羰基硫基)丙酸

[0755] 利用在 BE 900328 所述的步骤制备标题化合物。该标题化合物也可商业获得。然

而,所述化合物如下合成。

[0756] 实施例 13a

[0757] 向溶于丙酮 (450mL) 并冷却至  $-10^{\circ}\text{C}$  (冷冻剂混合物:冰-EtOH) 的 2',4'-二氟-4-羟基-1,1'-联苯-3-羧酸溶液 (双氟尼酸, 82.5g, 0.329mol) 缓慢添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (101mL, 0.725mol) (添加:25 分钟, 内温度:  $-8^{\circ}\text{C}$  至  $9^{\circ}\text{C}$ )。向所得到的溶液缓慢添加氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (100mL, 0.725mol) (添加:60 分钟, 内温度保持在  $0^{\circ}\text{C}$  以下:  $-10^{\circ}\text{C}$  至  $0^{\circ}\text{C}$ )。在  $0^{\circ}\text{C}$  搅拌混合物 1 小时 (逐渐形成盐酸三乙胺的白色沉淀)。在反应结束时, 真空下过滤混合物, 用丙酮 (4x 180mL) 洗涤该沉淀 (盐酸三乙胺), 并在  $30^{\circ}\text{C}$  真空蒸发滤液。用  $\text{Et}_2\text{O}$  (150mL) 处理油状残留物, 并再次真空蒸发该悬浮液。重复所述操作三次, 以去除过量的氯甲酸盐。

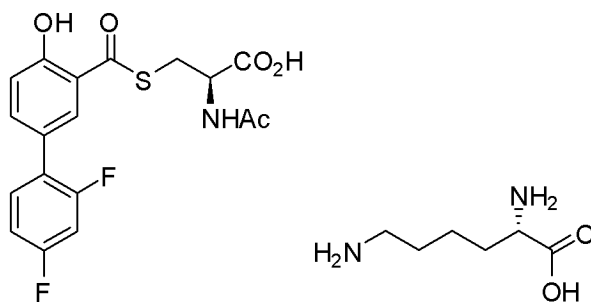
[0758] 将残留物溶解在丙酮 (180mL) 中, 并将其缓慢加至 N-乙酰基-L-半胱氨酸 (N-Ac-Cys, 53.81g, 0.329mol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (46mL, 0.329mol) 的 (140mL) 冷冻溶液 (添加:55 分钟, 内温度保持在  $15^{\circ}\text{C}$  以下: 从  $0^{\circ}\text{C}$  至  $15^{\circ}\text{C}$ )。在  $15^{\circ}\text{C}$  下搅拌该反应混合物 4 小时。将该混合物冷却至  $-12^{\circ}\text{C}$  (内温度), 并添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (115mL, 0.824mol)。将该混合物在  $-12^{\circ}\text{C}$  (内温度) 搅拌 15 小时, 在反应结束时, 真空过滤反应物, 并用丙酮 (3x 150mL) 洗涤沉淀物。将该油状沉淀物悬浮在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400mL) 中, 冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ , 并在剧烈搅拌下添加 HCl 水溶液 (15% v : v), 直到 pH 降至 3。添加乙醇 (80mL), 水相用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 400mL) 萃取。将合并的有机层用 10% HCl 水溶液 (1x 500mL) 和水 (2x 600mL) 洗涤, 经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。通过用  $\text{Et}_2\text{O}$  (100mL) 研磨纯化残留物, 得到 44.13g 标题化合物 (HPLC 纯度: 88.26%)。为增加纯度, 将固体悬浮在  $\text{Et}_2\text{O}$  (100mL) 中并在室温下搅拌 20min。将该固体真空过滤并用  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 100mL) 洗涤, 得到 31.33g 标题混合物 GMC-3b ( $R_f = 0.3$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{AcOH}$  95 : 5 : 1), 白色固体, 收率 24%, HPLC 纯度 96.22%); 通过 NMR 分析和质谱法测定纯度, 符合下列参数:

[0759]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 250MHz,  $\delta$ ): 8.00 (m, 1H, ArH); 7.66 (dm,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H, ArH); 7.50 (m, 1H, ArH); 7.06 (m, 3H, ArH); 4.74 (m, 1H, CH); 3.77 (dd,  $J = 4.7$  和  $13.7\text{Hz}$ , 1H, CH); 3.40 (m, 1H, CH); 1.98 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); MS-EI+m/z : 396.00 (M+1); LC-MS : M+1 : 396.00; 纯度 : 96.52% (HPLC 方法: SunFire C18 3.5um, 2.1x100mm, 流速: 0.3mL/min, 梯度: A : B 3min 10 : 90+17min 内从 10 : 90 至 95 : 5+10min 95 : 5; A :  $\text{CH}_3\text{CN}$  : MeOH 1 : 1; B :  $\text{NH}_4\text{OAc}$  缓冲液 5mM pH 7)。

[0760] 实施例 13b

[0761] (2R)-2-(乙酰基氨基)-3-[(2',4'-二氟-4-羟基-1,1'-联苯-3-基)羰基]硫基}丙酸 L-赖氨酸盐的合成

[0762]

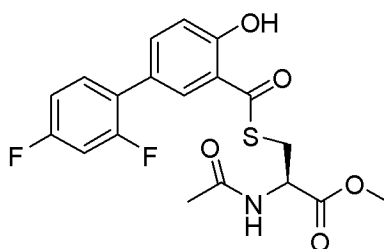


[0763] 将原料 (GMC-3b, 18.33g, 46.37mmol, 实施例 13a) 溶于丙酮 (300mL) 中, 并添加溶

于 H<sub>2</sub>O (60mL) 中的 L-赖氨酸 (L-Lys, 6.44g, 44.05mmol)。添加丙酮 (100mL), 并将混合物在室温下搅拌 1 小时。真空过滤得到的固体, 用丙酮 (3x 100mL)、Et<sub>2</sub>O (2x 80mL) 和己烷 (2x 80mL) 洗涤。室温下干燥固体, 得到 22.01g 标题盐 GMC-3b • L-Lys, 为白色固体。(收率 92%, HPLC 纯度 99.59%)。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O, 250MHz) 7.77 (m, 1H, ArH) ; 7.50 (d, J = 8.5Hz, 1H, ArH) ; 7.23 (m, 1H, ArH) ; 6.90 (m, 3H, ArH) ; 4.47 (m, 1H, CH) ; 3.73-3.59 (m, 2H, CH) ; 3.25 (m, 1H, CH) ; 2.97 (t, J = 7.4Hz, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; MS-EI<sup>+</sup>m/z : 396.00 (M+1-L-Lys) ; LC-MS : M+11-L-Lys : 396.00 ; 纯度 : 99.59% (HPLC 方法 : SunFire C18 3.5um, 2.1x 100mm, 流速 : 0.3mL/min, 梯度 : A : B 3min 10 : 90+17min 内从 10 : 90 至 95 : 5+10min 95 : 5 ; A : CH<sub>3</sub>CN : MeOH 1 : 1 ; B : NH<sub>4</sub>OAc 缓冲液 5mM pH 7)。

[0764] 实施例 14

[0765]

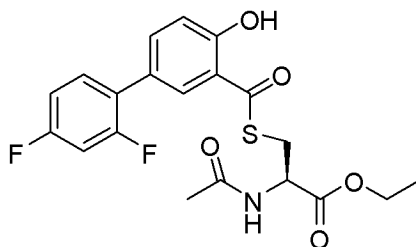


[0766] 2-乙酰基氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯羰基硫基)丙酸 (R)-甲酯

[0767] 利用与 BE 900328 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0768] 实施例 15

[0769]

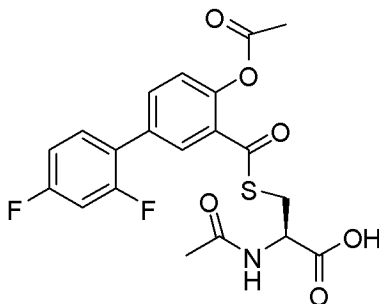


[0770] 2-乙酰基氨基-3-(2',4'-二氟-4-羟基联苯羰基硫基)丙酸 (R)-乙酯

[0771] 利用与 BE 900328 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0772] 实施例 16

[0773]

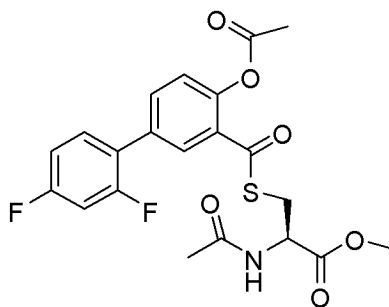


[0774] (R)-2-乙酰基氨基-3-(4-乙酰基氧基-2',4'-二氟联苯羰基硫基)丙酸

[0775] 利用与 BE 900328 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0776] 实施例 17

[0777]

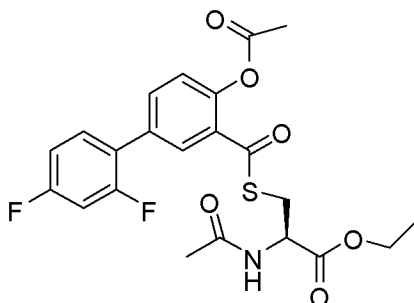


[0778] 2-乙酰基氨基-3-(4-乙酰基氧基-2',4'-二氟联苯羰基硫基)丙酸(R)-甲酯

[0779] 利用与 BE 900328 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0780] 实施例 18

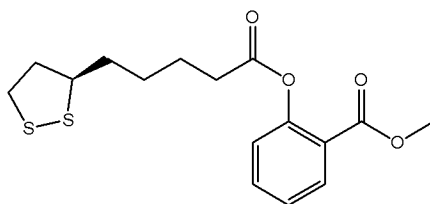
[0781]



[0782] 2-乙酰基氨基-3-(4-乙酰基氧基-2',4'-二氟联苯羰基硫基)丙酸(R)-乙酯

[0783] 利用与 BE 900328 所述类似的步骤制备标题化合物。

[0784]



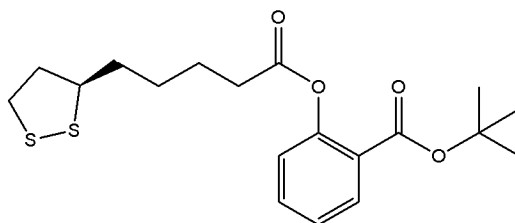
[0785] 实施例 19

[0786] 2-(5-((R)-1,2-二硫戊环-3-基)戊酰氧基)苯甲酸甲酯

[0787] 将硫辛酰氯 (Lipoyl chloride) (商业获得, 300mg) 缓慢加至 2-羟基苯甲酸甲酯 (商业获得, 260mg) 和三乙胺 (300mg) 的二氯甲烷溶液中。使反应在室温下搅拌 12 小时。然后浓缩该反应并通过柱色谱法纯化残留物, 得到为淡黄色固体的期望化合物 (160mg)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO) δ : 1.29 (m, 2H) ; 1.55 (m, 4H) ; 1.80 (m, 4H) ; 2.23 (m, 2H) ; 2.58 (m, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 7.18 (m, 2H) ; 7.44 (m, 1H) ; 7.94 (m, 1H)。

[0788]



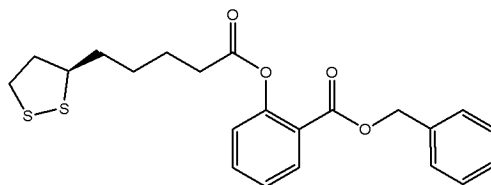


[0789] 实施例 20

[0790] 2-(5-((R)-1,2-二硫戊环-3-基)戊酰氧基)苯甲酸叔丁酯

[0791] 以与实施例 19 所述类似的方式制备标题化合物,只是利用 2-羟基苯甲酸叔丁酯代替 2-羟基苯甲酸甲酯。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 1.29 (m, 2H); 1.40 (s, 9H); 1.55 (m, 4H); 1.80 (m, 4H); 2.23 (m, 2H); 2.58 (m, 3H); 7.18 (m, 2H); 7.44 (m, 1H); 7.94 (m, 1H)。

[0792]



[0793] 实施例 21

[0794] 2-(5-((R)-1,2-二硫戊环-3-基)戊酰氧基)苯甲酸苄酯

[0795] 以与实施例 19 所述类似的方式制备标题化合物,只是利用 2-羟基苯甲酸苄酯代替 2-羟基苯甲酸甲酯。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$ : 1.29 (m, 2H); 1.55 (m, 4H); 1.80 (m, 4H); 2.23 (m, 2H); 2.58 (m, 3H); 5.51 (m, 2H); 7.18 (m, 7H); 7.44 (m, 1H); 7.94 (m, 1H)。

[0796] 图 1-27 的实验方法

[0797] 本文所述实验说明包含独特抗氧化剂-抗炎剂轭合物的本发明的有益实施方式。利用基本相同的实验和分析,可以证明如本发明所提供的可选轭合物的有利且有益的性质。

[0798] 动物. 重 25-30g 的雄性 cd-1 小鼠购自 Charles River Laboratories Spain。动物于 22°C 安置 (house) 在动物房中,经历 12 小时光亮/12 小时黑暗周期并随意喂食。带有 db/db 突变的 5-周龄雄性小鼠 C57BL/K (The Jackson Laboratories) 购自 Charles River Laboratories Spain (Sant Cugat del Vallès, Spain)。

[0799] 化学品. 化学品 N-乙酰基-半胱氨酸和水杨酸钠购自 Sigma (Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) 以及 PBS 购自 Invitrogen。化合物双氟尼酸、右布洛芬、和沙那西定 (GMC-1.3a) 及其赖氨酸盐购自 Galchimia, S. L. (Galchimia S. L., A Coruña, Spain)。当标明时,将所有化合物与赖氨酸盐溶于 PBS 中,用 NaOH 6N 调节无赖氨酸的化合物的 pH,直到 pH 7。

[0800] 体外  $\beta$ -细胞保护模型

[0801] INS-1E  $\beta$ -细胞在高葡萄糖浓度 (11mM) 和高棕榈酸盐浓度 (0.4mM, 结合 BSA 0.5%) 下培养,以提高糖毒性和脂毒性。两种应激物的组合促进了  $\beta$ -细胞凋亡。在开始治疗的 4 天前,将 INS-1E 细胞以 80,000 细胞/cm<sup>2</sup> 的密度接种在 96 孔板上。在 60-80% 融合时,将细胞用 RPMI 5mM 的葡萄糖 + FBS 10% 禁食。8h 后,加入单独或组合的抗氧化剂和抗炎剂,在所示浓度下过夜。当天后,通过应激介质 (葡萄糖 25mM + 棕榈酸盐 0.4mM 结合 BSA

0.5%)来更换禁食介质。介质和测试剂(当存在时)每24小时更换。在加入应激介质后48小时,用Apo-One Homogeneous Caspase 3/7 Assay (Promega)检测凋亡,该测试测定胱天蛋白酶3和7的活性。细胞于-80℃冰冻2小时,室温解冻并在100 μl的胱天蛋白酶活性物的存在下温育20小时。所得荧光于485/530(激发/发射波长)读取。用在禁食介质(RPMI 5mM 葡萄糖 +FBS 10%)的存在下培养的INS 1E细胞来测定不存在应激条件时的背景凋亡。在0.5% BSA的存在下的星形孢菌素(Staurosporine)0.2%用作凋亡的正对照。

#### [0802] 体内β-细胞保护模型

[0803] 通过单次腹膜内注射新鲜制备的溶解在NaCl 0.9%中的四氧嘧啶200mg/kg(Sigma-Aldrich, San Luis, MO)而在禁食3小时之后的cd-1小鼠中诱导β-细胞破坏。在四氧嘧啶施用之前1小时进行一次单剂腹膜内药物施用。动物接受溶解在pH 7.4的PBS中的不同药物,且没有接受任何药物的动物被注射以媒介物,在此种情况下为PBS pH 7.4。在治疗结束时,第4天,处死动物,收集血浆并在-20℃保存直至使用。

#### [0804] 微粒体分解实验

[0805] 基本如Singh et al.,1996, In vitro metabolism of a potent HIV-protease inhibitor(141W94)using rat, monkey and human liver S9, Rapid Commun. Mass Spectrom. 10:1019-1026中所述进行体外微粒体分裂实验。简言之,在人或大鼠肝微粒体S9(得自Xenotech)存在下,使本发明的结合化合物以1 μM终浓度温育1小时。在温育结束时,在每个所报告的时间点,将等体积的有机混合物(乙腈/甲醇,50/50,v/v)加至该温育混合物中,之后离心。此时,空白微粒体提取物被换入代谢物,以便以下列浓度建立每种代谢物的校准标准:0(空白)、0.05、0.1、0.5和1 μM。所有样品通过HPLC-MS/MS分析,并通过HPLC-MS/MS测定对应于预期代谢物(通常为抗氧化剂和抗炎剂分解产物)的峰面积。从相应的校准曲线测定60分钟温育样品中存在的每种代谢物的量。

#### [0806] 在db/db小鼠中长期治疗。

[0807] 带有db/db突变的5-周龄雄性小鼠C57BL/K(The Jackson Laboratories)购自Charles River Laboratories Spain(Sant Cugat del Vallès, Spain)。动物于22℃安置(house)在动物房中,经历12-h光亮/12-h黑暗周期并随意喂食。将动物用所示药物处理1个月。给药途径是单次腹膜内注射。使用快速葡萄糖分析仪(Accu-Chek Aviva;Roche)测量来自尾静脉的血液中的血糖水平,每周三次,也同样进行体重测量。测量食物和水摄取,每周两次。在处理结束时,利用CO<sub>2</sub>安乐死,处死饱食状态的小鼠,从下腔静脉提取血液,利用肝素作为抗凝血剂并在4℃保存,直到制备血浆。

#### [0808] 腹膜内胰岛素耐量试验

[0809] 在处理的第3周,对进食状态的小鼠进行胰岛素耐量试验。动物接受2UI/kg的胰岛素2(Humulin®)腹膜内注射。在胰岛素注射之后,使用快速葡萄糖分析仪于所示时间测量来自尾静脉的血液中的血糖水平。

#### [0810] 腹膜内葡萄糖耐量试验

[0811] 在处理的第四周时,在通宵禁食后对小鼠进行葡萄糖耐量试验。动物接受0.5g/kg的葡萄糖(Glucosmon 50®)腹膜内注射。在葡萄糖注射之后,使用快速葡萄糖分析仪于所示时间测量来自尾静脉的血液中的血糖水平。

#### [0812] 生化参数测定

[0813] 通过快速葡萄糖分析仪 (Accu-ChekAviva ;Roche) 测量循环葡萄糖浓度。用标准比色法测定血浆甘油三酯和非酯化脂肪酸 ( 分别为 Biosystems, Barcelona, Spain 和 Wako Chemicals, Neuss, Germany)。通过酶标免疫吸收实验法测定血浆胰岛素浓度 (CrystalChem, Downers Grove, IL)。在使用乙醇 (70%) /HCL(0.15N) 混合物从胰腺匀浆提取胰岛素之后测量总的胰腺胰岛素含量。

[0814] 胰脏切片的制备和免疫组织化学分析

[0815] 从每只小鼠中移出胰脏并在 4% 福尔马林中过夜固定。常规处理该固定组织, 进行石蜡包埋, 制备 6- $\mu$ m 切片, 并将其固定在用 xilane 处理的载玻片上。为检测胰岛素, 利用 Vectastain ABC Kit (Vector Laboratories) 进行抗生物素蛋白-生物素复合物 (ABC) 法。在柠檬酸盐缓冲液 (pH 6.0) 中微波处理已脱蜡且脱水的切片, 进行抗原回收, 然后在含 3% BSA 和 0.01% Triton 的 pH 7.4 的 Tris 100mM 中温育 30 分钟, 以透化和阻断非特异性染色, 之后, 用在封闭溶液中稀释 1/500 的豚鼠多克隆抗胰岛素抗体 (Dako) 温育 2 小时。负对照用无一抗的封闭溶液温育。然后, 所述切片用在含驴血清 10% 的 PBS 稀释 1 : 100 的生物素化抗豚鼠 IgG (Vector Laboratories) 温育 45min。然后, 所述切片用 ABC 试剂温育 45 分钟, 并且通过用含 3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐 (DAB) (Vector Laboratories) 的过氧化物酶底物溶液温育, 使阳性反应可见。利用 Fluoromount G (Electron Microscopy Sciences) 固定这些切片。然后利用 Nikon E-600 立式显微镜检查切片, 借助数字式照相机 Olympus DP 72, 利用 Olympus-SIS Cell F 软件, 获得显微镜照片。利用该程序和 Fiji 软件测量胰脏切片和岛面积。

[0816] 统计学分析

[0817] 通过双因子方差分析 (two-way ANOVA) 使用 Prism 4 (GraphPad, San Diego, CA) 在两组之间建立统计学比较。小于 0.05 的 p 值被认为是统计学显著的。统计学显著性差异如下所示: \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.01$ ; \*\*\*,  $P < 0.001$ 。

[0818] 生物数据

[0819] 显示本发明组合的一些实施方式的功效的示例性实验结果列在附图中。在中性 (pH 7)、酸性或碱性 (9)pH 下, 于磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 中, 在 N-乙酰半胱氨酸和水杨酸盐、双氟尼酸或右布洛芬的硫酯轭合物上进行稳定性研究。室温 (RT) 下测试游离酸以及水杨酸盐-NAC 的赖氨酸盐; 在温育 3 小时之后, 在碱性条件下, 仅有赖氨酸盐显示出任何 (少量的) 可检测轭合物。相反, 3 小时后在酸性条件下赖氨酸盐是稳定的, 而不存在赖氨酸的游离酸在 3 天期间内失去稳定性。在同样的中性、酸性和碱性条件下, 室温或 4°C, 以及在 PBS 或水与甲醇混合物中, 测试双氟尼酸-NAC 轭合物 3 或 24 小时。在这些条件下, 游离酸在水 / 甲醇混合物中于中性 pH 和室温下在 3 和 24 小时内是稳定的, 3 小时后赖氨酸盐在 PBS 中于中性 pH 和室温下也是稳定的 (但在 24 小时后不稳定)。然而, 赖氨酸盐在水 / 甲醇混合物中未显示相当的稳定性。右布洛芬-NAC 轭合物作为赖氨酸盐在中性 pH 条件于室温或 4°C 是稳定的; 在 3- 和 24- 小时温育中, 游离酸作为游离酸在水 / 甲醇中是稳定的。这些结果示于图 1 中。

[0820] 利用大鼠或人类肝微粒体体外测试本发明轭合物分解的能力。如图 2 所示, 在微粒体以及测试量的游离水杨酸盐或双氟尼酸存在下, 温育水杨酸盐-NAC 和双氟尼酸-NAC 硫酯轭合物。发现大鼠微粒体在分解这些轭合物时更有效, 并且相比水杨酸, 大鼠和人类肝

微粒体均释放出更高百分比定的双氟尼酸。在来自大鼠或人类的血浆中对水杨酸盐-NAC或双氟尼酸-NAC 轭合物进行类似的实验;这些结果分别示于图 3 和 4 中。

[0821] 通过向大鼠口服施用水杨酸盐-NAC 或双氟尼酸-NAC 轭合物,测定本发明轭合物体内分解。如图 5 所示,所述轭合物和 NAC 成分均从体循环中迅速清除(8 小时内),而水杨酸盐和双氟尼酸在施用后均持续 8 至 28 小时之间。

[0822] 利用四氧嘧啶处理的 cd-1 小鼠,测定水杨酸盐-NAC 或双氟尼酸-NAC 轭合物对糖血或胰岛素血的体内影响。四氧嘧啶模型是熟知的  $\beta$ -细胞机能障碍模型,其模拟参与 2 型糖尿病的生物化学事件(包括炎症和氧化应激)。在 4 天期间内腹膜内施用作为赖氨酸盐的轭合物,两种轭合物在糖血上都显示出统计学显著的降低,如图 6 所示。另外,水杨酸盐-NAC 轭合物在四氧嘧啶处理的小鼠中显示血浆胰岛素水平增加,这表明所述轭合物保护这些小鼠免于四氧嘧啶的  $\beta$ -细胞毒性。

[0823] 也在小鼠糖尿病模型特别是 db/db 小鼠中测试所述轭合物。如图 7 所示,在施用水杨酸盐-NAC 轭合物(0.75mmol/kg/天,为赖氨酸盐)的小鼠中,与单独施用该轭合物的任一成分相比,游离脂肪酸和血浆甘油三酯水平显著改善。

[0824] 利用图 14 所述的方案。测试用作用于人类糖尿病的小鼠模型的小鼠(db/db)。向 db/db 小鼠口服施用水杨酸盐-NAC 或双氟尼酸-NAC 轭合物的效果示于图 8 中,其中在 35 天的处理期间,向小鼠施用赖氨酸(1.5mmol/kg/天)、水杨酸盐-NAC(1.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)或双氟尼酸-NAC(0.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)。尽管在实验期间葡萄糖浓度增加,但是用双氟尼酸-NAC 轭合物处理的小鼠显示较低的糖血水平。

[0825] 通过对小鼠腹膜内注射 2IU/kg 人胰岛素(Humulin®),在进食状态的 db/db 小鼠上进行腹膜内胰岛素耐量试验。在用赖氨酸(1.5mmol/kg/天)、水杨酸盐-NAC(1.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)或双氟尼酸-NAC(0.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)处理的小鼠中,测定尾静脉血的葡萄糖浓度。在这些实验的 3 小时期间内双氟尼酸-NAC 轭合物显示最大的持续胰岛素敏感度,如图 9 所示。

[0826] 在通宵禁食之后的 db/db 小鼠上进行腹膜内葡萄糖耐量试验。动物接受 0.5g/kg 的葡萄糖(Glucosmon 50®)腹膜内注射,并从尾静脉血测定糖血水平。施用赖氨酸(1.5mmol/kg/天)、水杨酸盐-NAC(1.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)或双氟尼酸-NAC(0.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐),在 120 分钟的实验期间,其显示血浆葡萄糖降低,其中双氟尼酸-NAC 轭合物具有最大效果。

[0827] 长期口服施用本发明轭合物显示对 db/db 小鼠中的胰岛素、甘油三酯和游离脂肪酸水平具有有益效果。在施用双氟尼酸-NAC(0.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)之后,检测到统计学上显著的血浆胰岛素增加以及游离脂肪酸和甘油三酯降低,并且在施用水杨酸盐-NAC(1.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)的 db/db 小鼠中检测到显著的甘油三酯降低。这些结果示于图 11 中。在长期口服施用赖氨酸(1.5mmol/kg/天)、水杨酸盐-NAC(1.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)或双氟尼酸-NAC(0.5mmol/kg/天,为赖氨酸盐)后,也测定出 db/db 小鼠的体重增加。这些结果示于图 12 中,其中施用双氟尼酸-NAC 轭合物的小鼠对体重增加显示出最大的影响。施用双氟尼酸-NAC 轭合物的小鼠也显示出食物和水的消耗降低,如图 13 所示。

[0828] 通过施用双氟尼酸-NAC 轭合物(GMC-252)或单独施用个体组分(即未进行化学

结合),在口服施用之后,进行血液中的双氟尼酸和 NAC 水平比较。施用轭合物(20mg/kg)或等量的双氟尼酸和 NAC,并在 7 小时期间内测定血液。与单独施用的双氟尼酸和 NAC 的血浆曲线相反,该轭合物显示渐增的血浆粘度增加(虽然无论是作为轭合物还是作为单独组分施用,终浓度是相同的),如图 16 所示。

[0829] 利用四氧嘧啶处理的 cd-1 小鼠,测定本发明轭合物的胰脏  $\beta$ -细胞保护。在这些实验中,向雄性 cd-1 小鼠施用水杨酸盐-NAC(0.38mmol/kg)或等量的水杨酸盐+NAC 组合,并在 4 天期间内测定糖血。如图 17 所示,轭合物和组合均降低糖血,尽管仅有轭合物显示出统计学显著的降低。双氟尼酸-NAC 轭合物施用(0.38mmol/kg)显示类似的结果。另外,在用四氧嘧啶处理的小鼠中,轭合物显示出统计学显著的胰脏  $\beta$ -细胞保护功能(如通过血浆胰岛素水平所评价的)。进行类似实验,比较水杨酸盐-NAC(0.38mmol/kg/天或 0.75mmol/kg/天)或等量的水杨酸盐+NAC 组合对 db/db 小鼠中游离脂肪酸水平的影响,其中对轭合物和组合二者而言,在 0.75mmol/kg/天时发现统计学显著的降低,但是当以 0.38mmol/kg/天施用时,仅有轭合物显著降低游离脂肪酸水平。这些结果示于图 18 中。

[0830] 在 30 天的处理中,长期口服施用双氟尼酸-NAC 轭合物(GMC-252,200mg/kg/天)显示显著降低 db/db 小鼠中的糖血,示于图 19 中。另外,该轭合物在胰岛素耐量试验(ITT)期间以及葡萄糖耐量试验期间显示降低的糖血。类似地,在 25 天长期施用中在这些小鼠中检测到体重增加改善(示于图 20 中)。还发现这种处理降低血浆甘油三酯和游离脂肪酸,如图 22 所示,以及发现其也增加这些小鼠中的血浆胰岛素水平(图 23 和 24)。获得这些结果,其中胰岛素表达和岛尺寸增加,而不会影响胰脏重量。

[0831] 将双氟尼酸-NAC(GMC-252)口服施用对糖血的影响与二甲双胍(一种常规 II 型糖尿病药物)的影响进行比较。如图 21 所示,与该常规 II 型糖尿病药物相比,双氟尼酸-NAC 轭合物(GMC-252)显示出统计学显著的血浆糖血降低。

[0832] 二甲双胍 HCl(100mg/kg/天)组合施用与双氟尼酸-NAC 轭合物(0.5mmol/kg/天)施用的效果示于图 25 中,其中胰脏中的  $\beta$ -细胞面积增加,如通过免疫组织化学所测,以及岛细胞功能改善,如通过胰脏胰岛素的 ELISA 所测。

[0833] 测定本发明一些轭合物的几种参数并且这些实验的结果示于图 15 中。

[0834] 上面的数据显示,与对照或用单独水杨酸盐或抗氧化剂(例如,单独的水杨酸,或单独的 N-乙酰半胱氨酸)处理的动物相比,本发明化合物(包括沙那西定)的有益效果。本文所述的数据还提供了,式(I)的轭合物诸如水杨酸盐-NAC 和双氟尼酸-NAC,在不同糖尿病动物模型中具有强低脂血和抗糖尿病效应以及抗氧化剂性质,用于预防导致心血管并发症的糖尿病状态的  $\beta$ -细胞故障和恶化的发展。该数据支持包含抗氧化剂和抗炎剂诸如水杨酸盐-NAC 和双氟尼酸-NAC 的轭合物的治疗效用。

[0835] 此外,这些轭合物的附加和/或协同效应使得每种独立的有效成分的剂量降低。这些附加和/或协同效应降低与单独给予患者的水杨酸盐药剂(胃出血)或抗氧化剂(耳鸣)有关的副作用的倾向。

水杨酸盐-NAC (GMC-3a)、双氟尼酸-NAC (GMC-3b) 和右布洛芬-NAC (GMC-3d) 复合物的化学稳定性

| 磷酸缓冲液 (PBS)         |       |       |           |  |
|---------------------|-------|-------|-----------|--|
| 中性 pH               |       | 酸性 pH | 碱性 pH (9) |  |
| RT                  |       | RT    | RT        |  |
| t=0h                | t=14h | t=72h | 3h        |  |
| 稳定                  | 10%   | 50%   | 5%        |  |
| 稳定                  | 稳定    |       |           |  |
| 游离酸 (+NaOH)<br>赖氨酸盐 |       |       |           |  |
| GMC-3a              |       |       |           |  |

| 中性 pH                                                |     | 酸性 pH | 碱性 pH (9) |     |
|------------------------------------------------------|-----|-------|-----------|-----|
| RT                                                   | 4°C | RT    | 4°C       | RT  |
| 3h                                                   | 24h | 3h    | 3h        | 3h  |
| 稳定                                                   | 稳定  | 稳定    | 沉淀        | 18% |
| 稳定                                                   | 稳定  | 3%    |           |     |
| 20%                                                  | 70% |       |           |     |
| 稳定                                                   | 稳定  | 稳定    | 稳定        | 稳定  |
| 稳定                                                   | 稳定  | 稳定    | 稳定        | 稳定  |
| 游离酸<br>在 MeOH/H2O 中的游离酸<br>赖氨酸盐<br>在 MeOD/H2O 中的赖氨酸盐 |     |       |           |     |
| GMC-3b                                               |     |       |           |     |

| 中性 pH                       |     | 酸性 pH | 碱性 pH (9) |     |
|-----------------------------|-----|-------|-----------|-----|
| RT                          | 4°C | RT    | 4°C       | RT  |
| 3h                          | 24h | 3h    | 3h        | 3h  |
| 稳定                          | 稳定  | 稳定    | 沉淀        | 18% |
| 稳定                          | 稳定  | 3%    |           |     |
| 20%                         | 70% |       |           |     |
| 稳定                          | 稳定  | 稳定    | 稳定        | 稳定  |
| 稳定                          | 稳定  | 稳定    | 稳定        | 稳定  |
| 游离酸<br>赖氨酸盐<br>MeOH/H2O 游离酸 |     |       |           |     |
| GMC-3d                      |     |       |           |     |

图 1

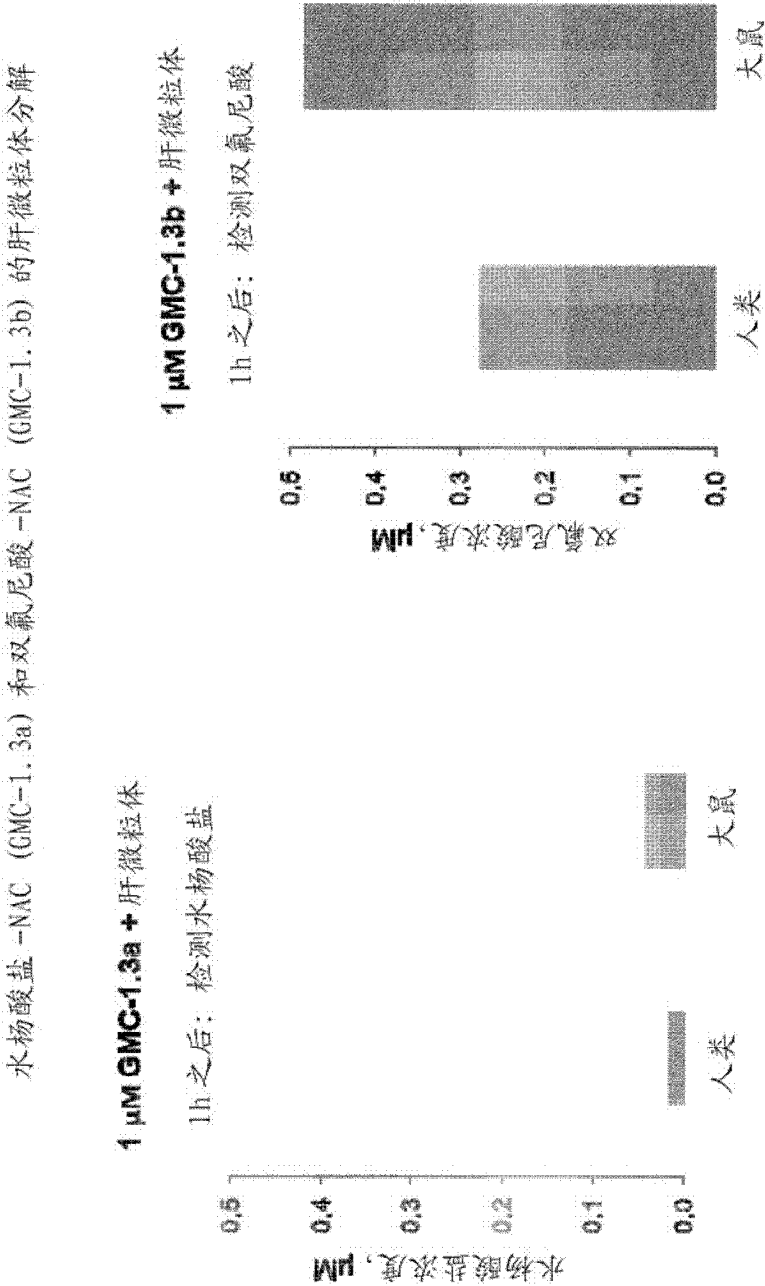


图 2

水杨酸盐-NAC (GMC-1.3a) 的人类和大鼠血浆分解

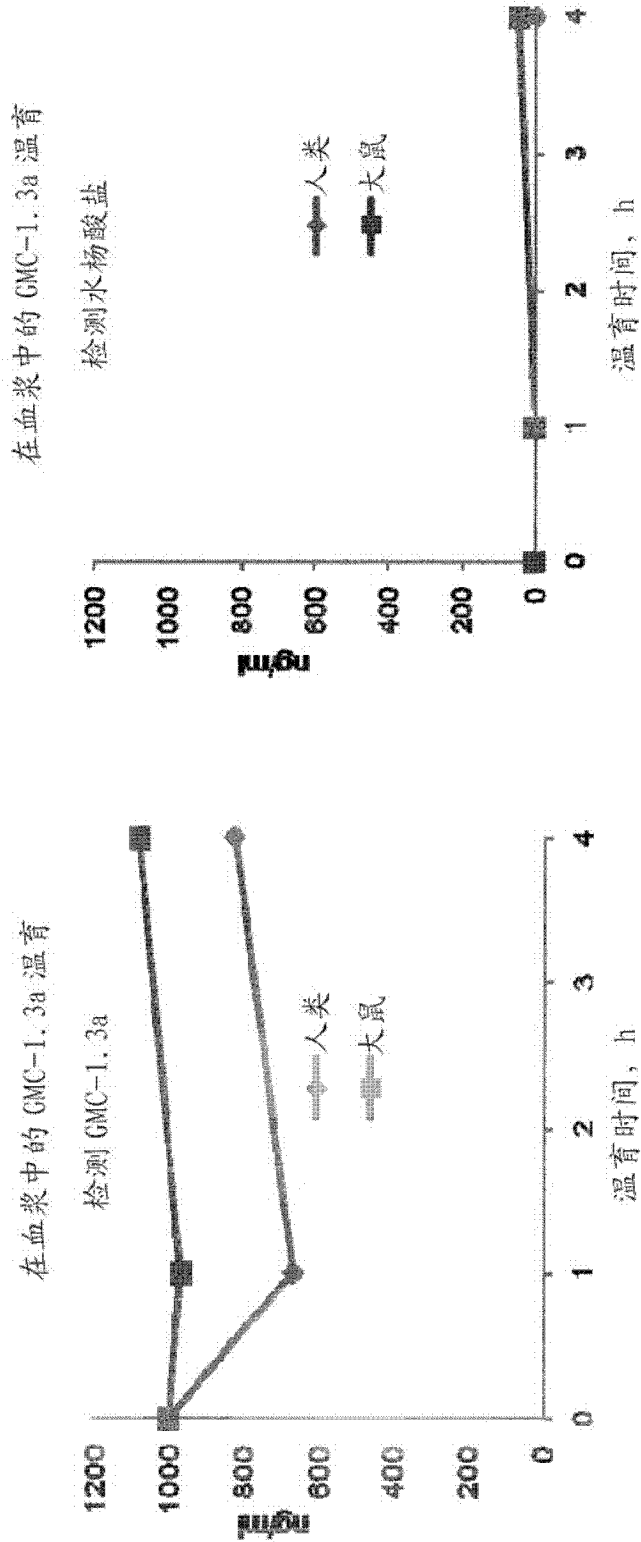


图 3



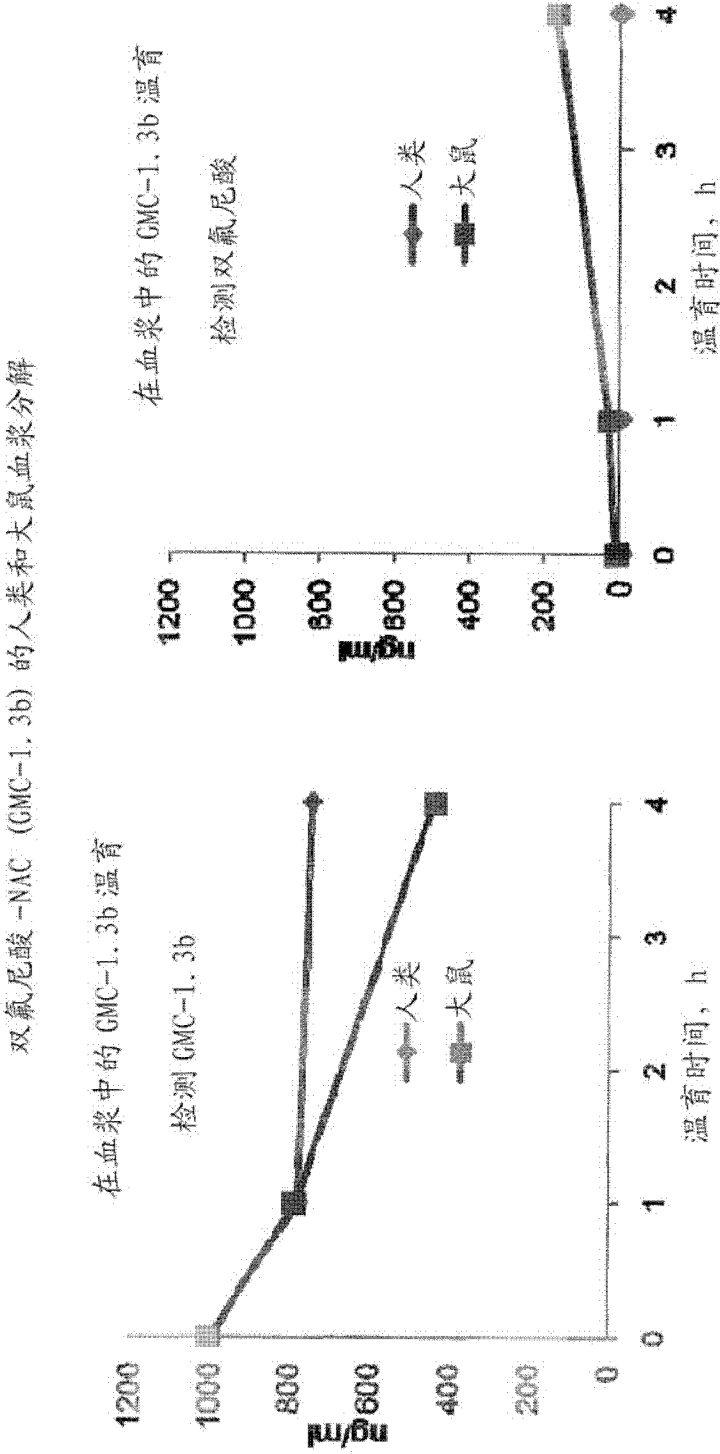


图 4

口服施用 (20 mg/kg) 羧合物水杨酸盐-NAC (GMC-1.3a) 和双氟尼酸-NAC (GMC-1.3b) 后水杨酸盐、双氟尼酸和 (L) N-乙酰半胱氨酸的大鼠血浆水平

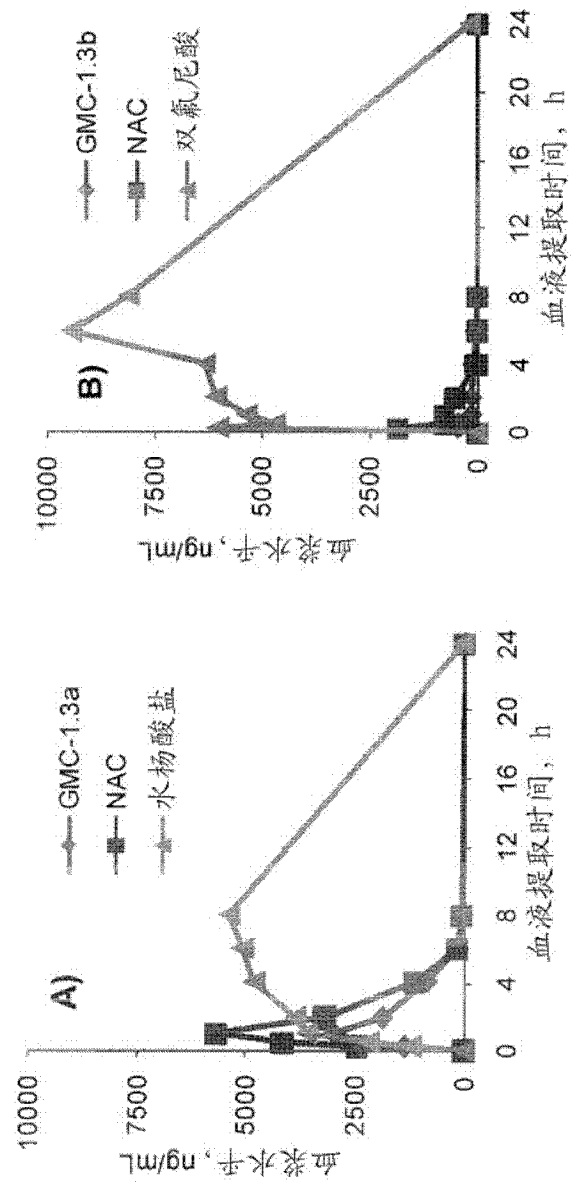


图 5

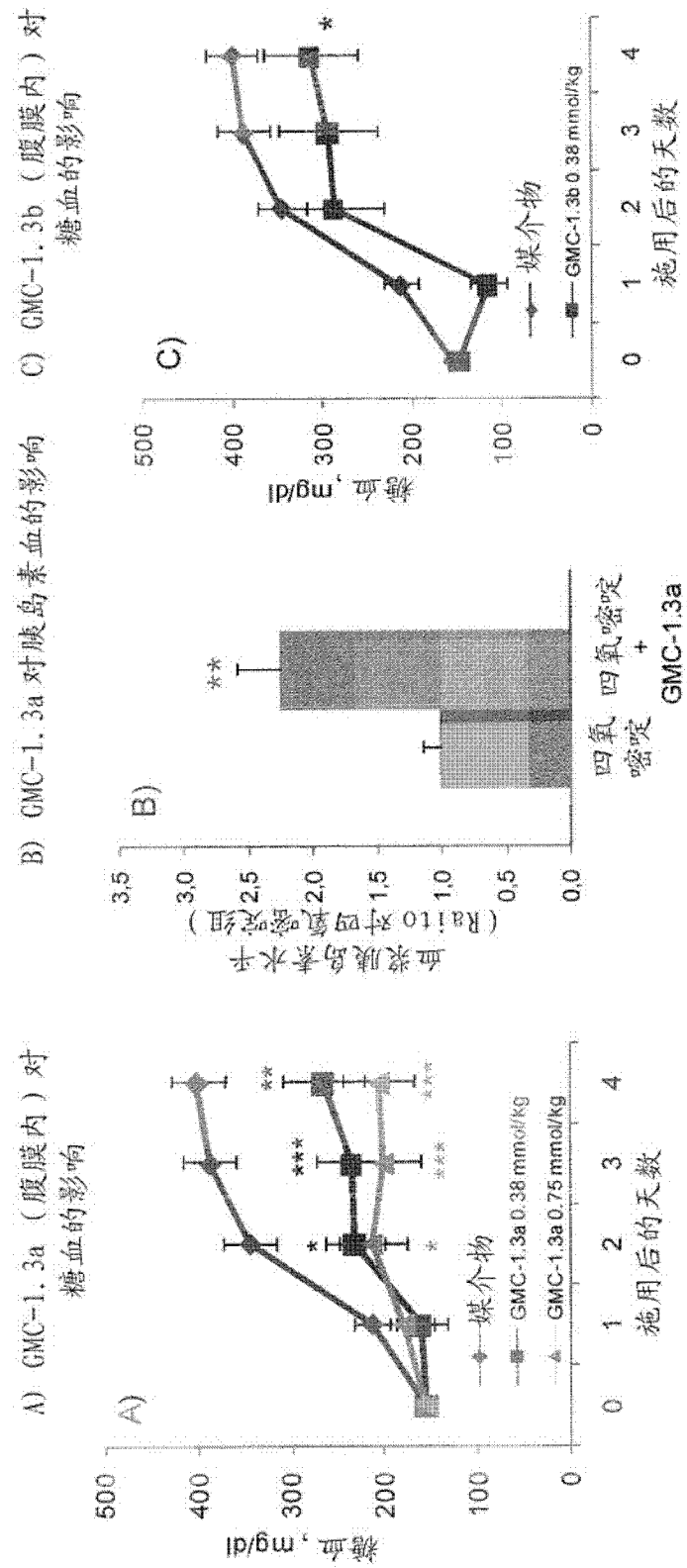


图 6

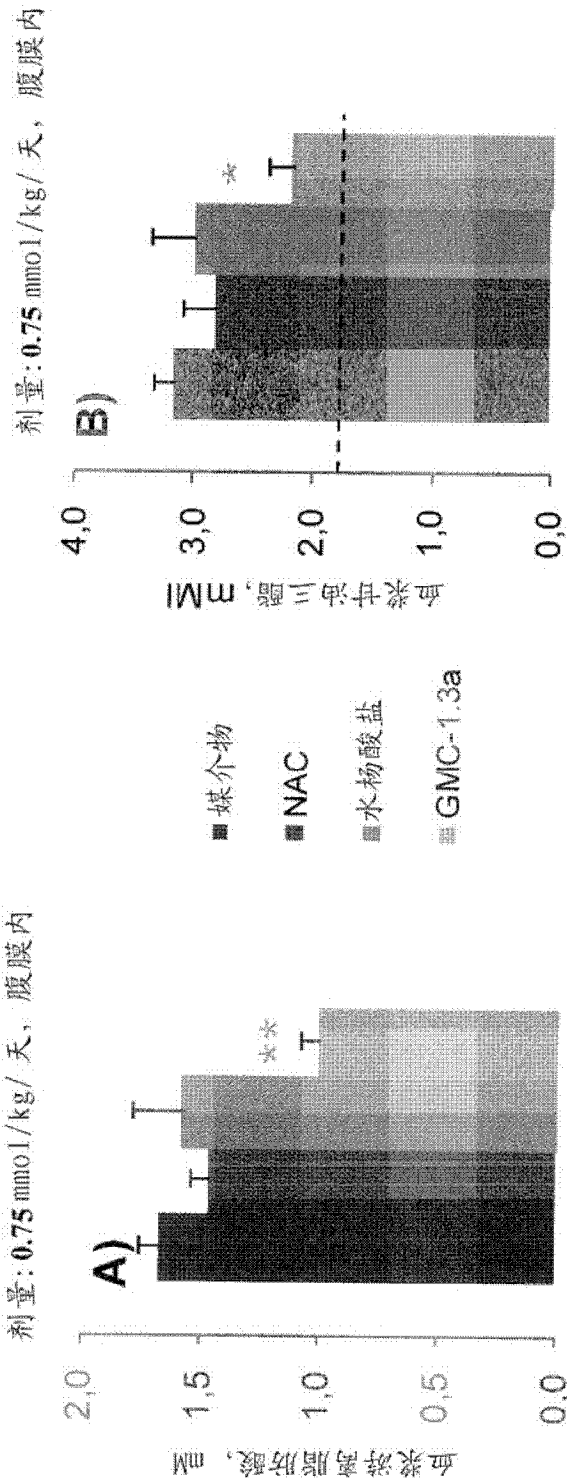


图 7

- PBS
- PBS + 赖氨酸 1.5 mmol/kg/天
- ▲— GMC-3a 1.5 mmol/kg/天
- X— GMC-3b 0.5 mmol/kg/天

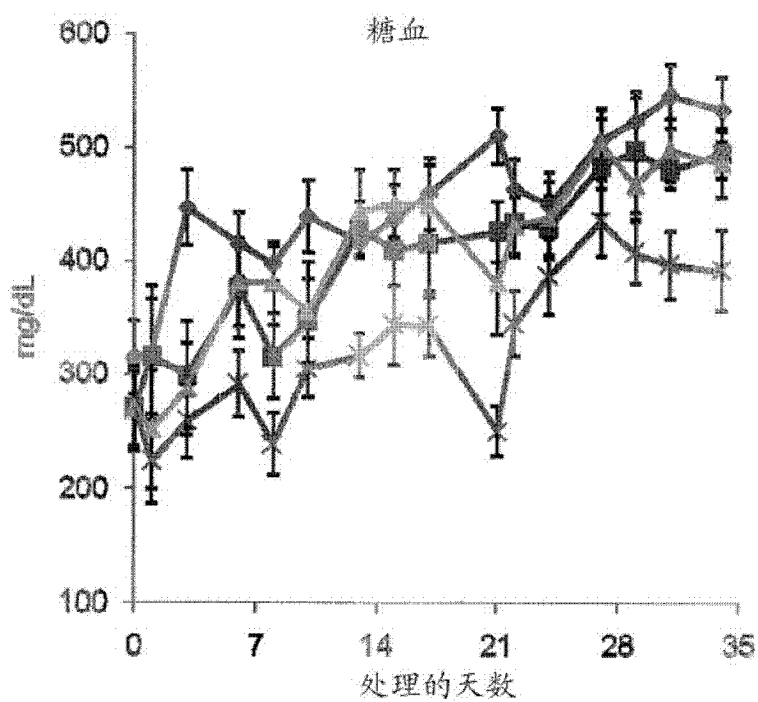
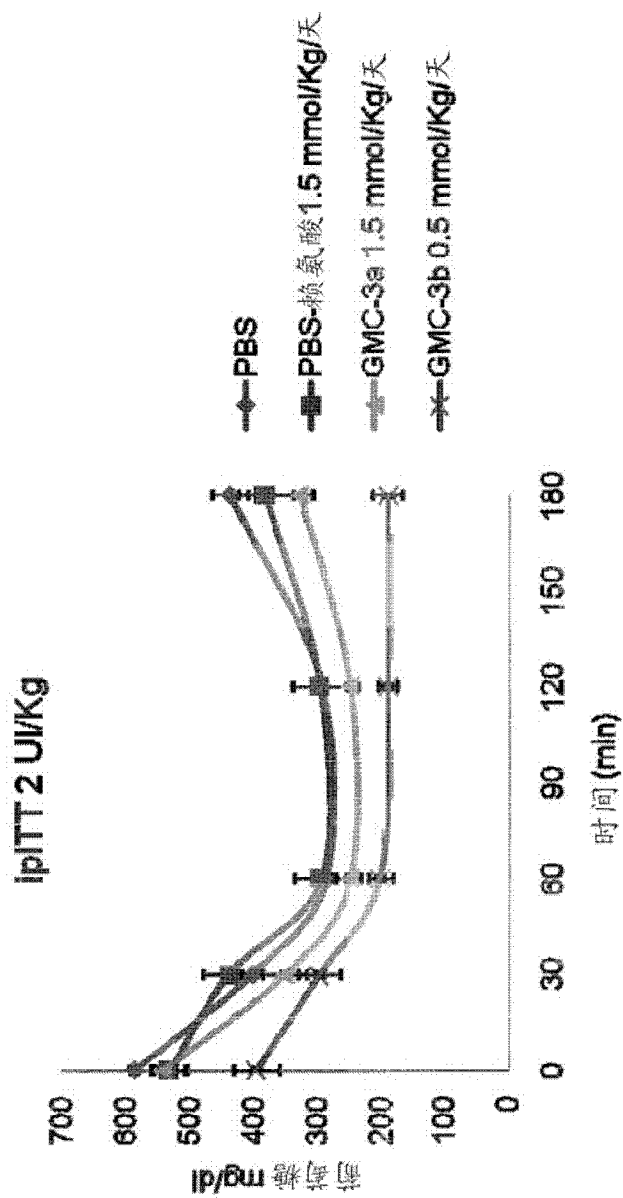


图 8



在 0 时胰岛素注射

图 9

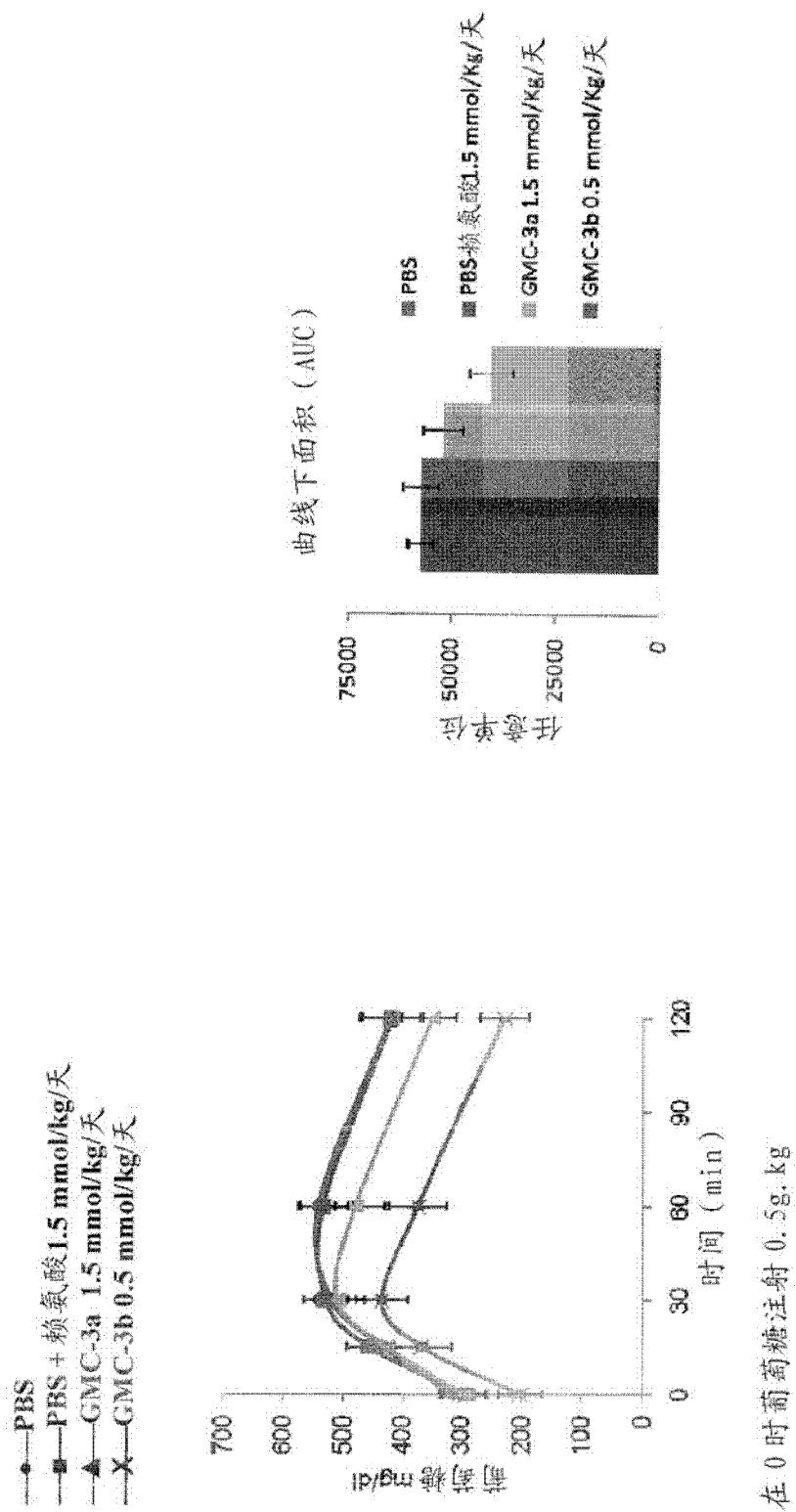


图 10

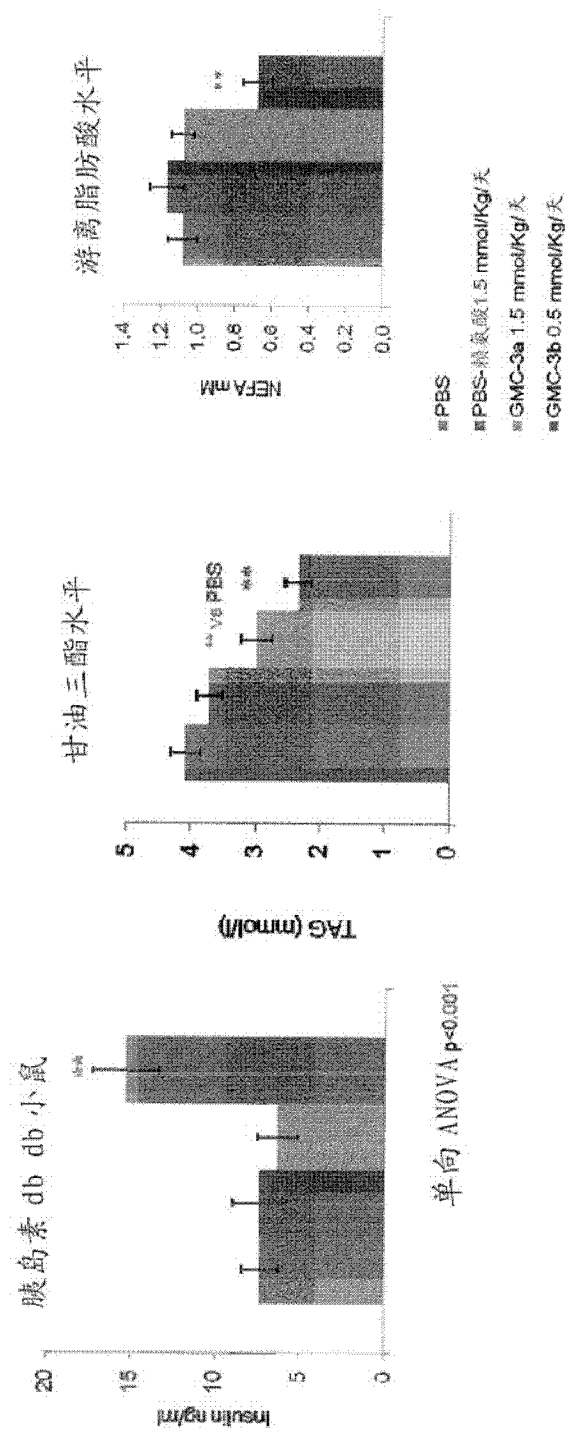


图 11



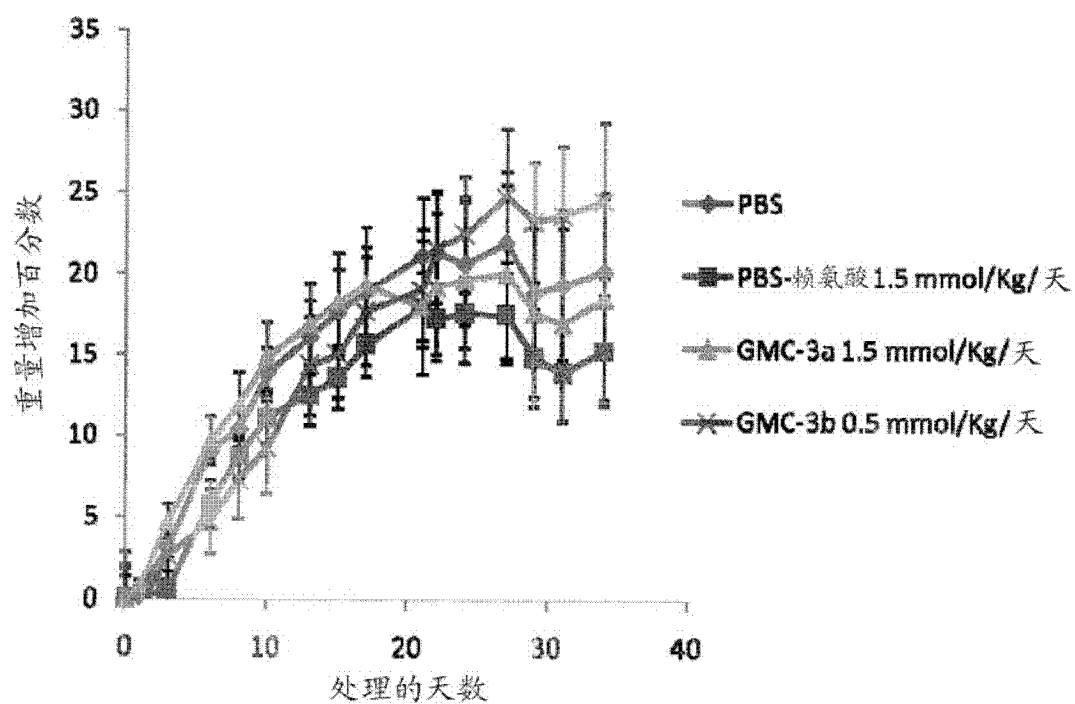


图 12

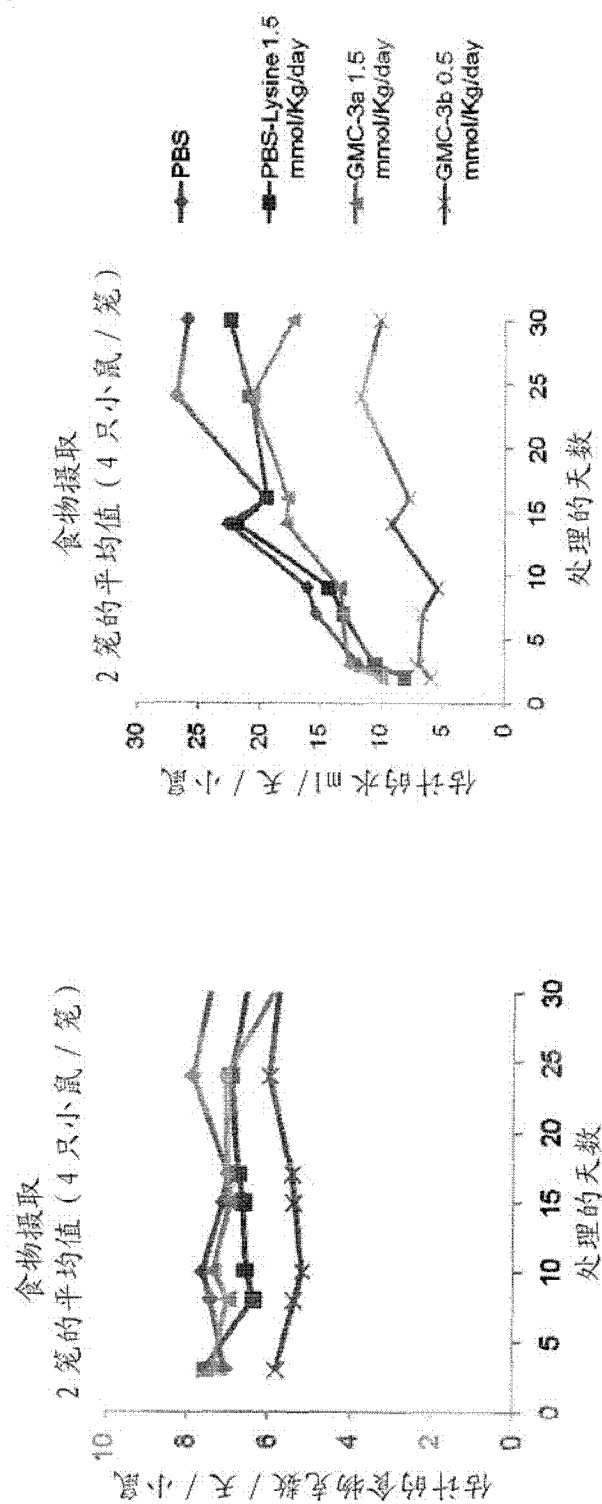


图 13

- 6 周龄 db/db 小鼠
- 4.5 周每日处理
- 途径: 口服
- 小组: (n=7-8 只小鼠 / 组)

| 处理                   | 口服日剂量 (下午 4 点)                                  | 相应的 NSAID 剂量 | 相应的 NAC 剂量 |
|----------------------|-------------------------------------------------|--------------|------------|
| PBS- 赖氨酸<br>(结合物媒介物) | 1.5 mmol/kg/天 (单独赖氨酸)                           |              |            |
| GM6-13b 赖氨酸盐         | 1.5 mmol/kg/天<br>(比 Yuan et al. 2001 所用剂量大 2 倍) | 240 mg/kg    | 245 mg/kg  |
| GM6-13b 赖氨酸盐         | 0.5 mmol/kg/天<br>(2001 剂量的 66%)                 | 125 mg/kg    | 82 mg/kg   |

- 在 4 周期间测量糖血、体重、水和食物摄取
- 第 3 周, 胰岛素耐量试验 (ITT)
- 第 4 周: 葡萄糖耐量试验 (OGTT)
- 在第 34 天处死小鼠。样品: 血液、血浆、WAT、胰脏、肝、胃肠道。

图 14

| GMC-250         | GMC-264               | GMC-265               | GMC-266                | GMC-271          | GMC-272          | GMC-232      | GMC-252     | 体外分解   |        | 体内分解           | 体内急性作用    | 体内慢性作用         |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------|------------------|--------------|-------------|--------|--------|----------------|-----------|----------------|
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             | 人类血浆分解 | 人类肝微粒体 | PK/在小鼠/大鼠中口服施用 | 四氧嘧啶腹膜内施用 | db/db (抗糖尿病效应) |
| 右布洛芬<br>fen-NAC | 硫辛酸-<br>双氯尼酸-O-<br>Me | 硫辛酸-<br>双氯尼酸-O-<br>Bn | 硫辛酸-<br>双氯尼酸-O-<br>tBu | 双氯尼酸<br>NAC-O-Me | 双氯尼酸<br>NAC-O-Et | 水杨酸盐-<br>NAC | 双氯尼酸<br>NAC | B      | B      |                | B         | C              |
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             | B      | A      | A              | C         | C              |
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             |        | A      | B              | C         | C              |
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             |        | B      | B              | C         | C              |
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             | A      | A      | A              | C         | C              |
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             | A      | A      | A              | C         | C              |
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             | A      | A      | A              | A         | A              |
|                 |                       |                       |                        |                  |                  |              |             | A      | A      | A              | A         | A              |

A: 活性增加  
 B: 活性减小  
 C: 未测试  
 S: 稳定的

图 15

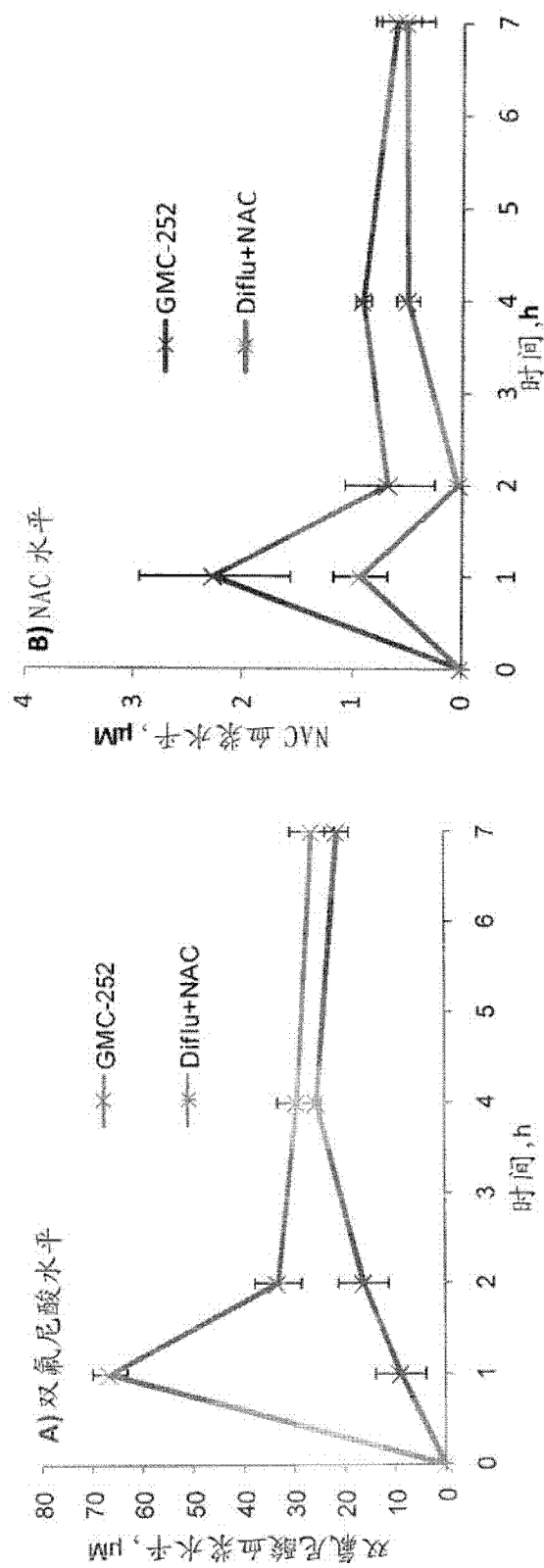


图 16

GMC-232 是胍合物水杨酸盐-NAC

GMC-252 是胍合物双氟尼酸-NAC

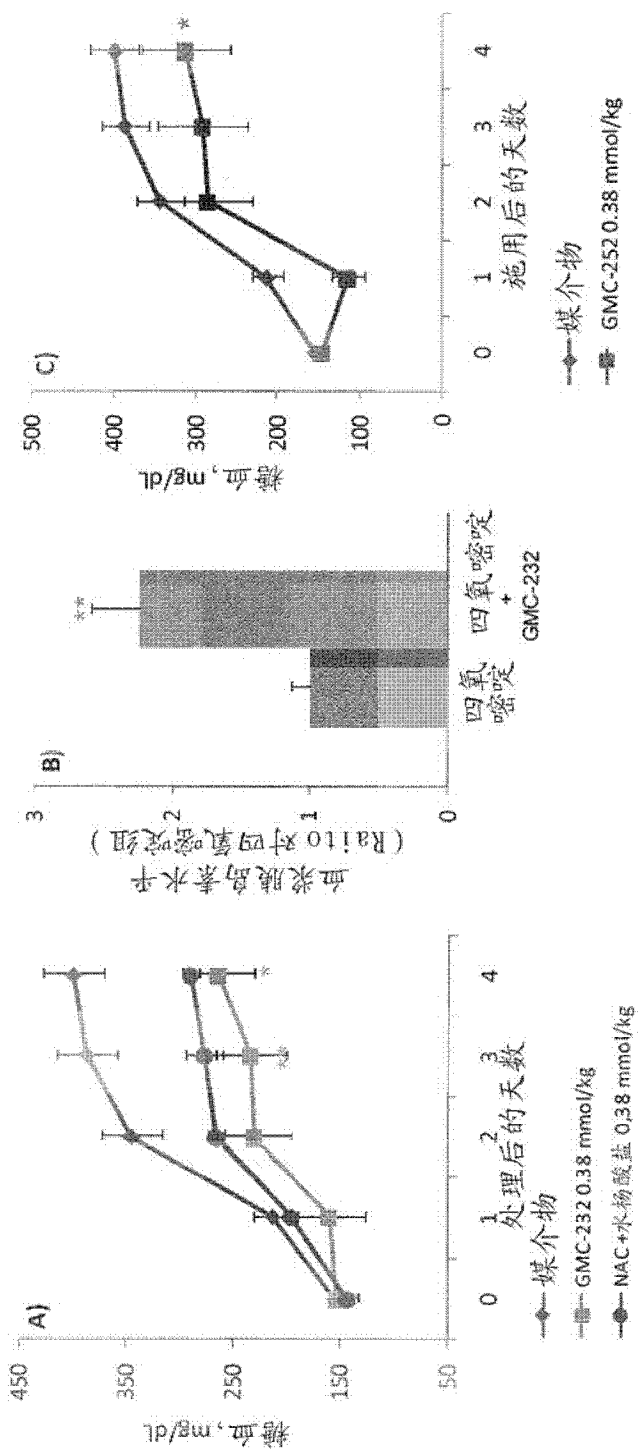


图 17

GMC-131 是水杨酸盐 -NAC 组合

GMC-232 是羧合物水杨酸盐 -NAC

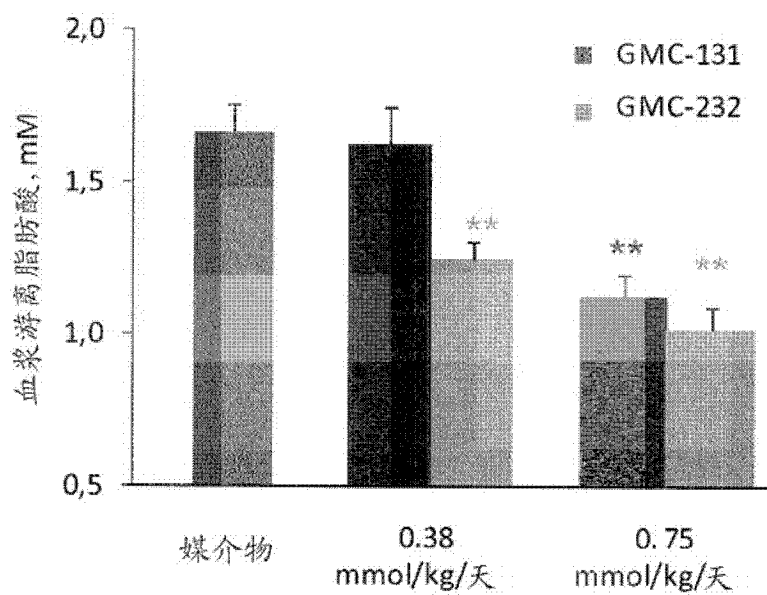
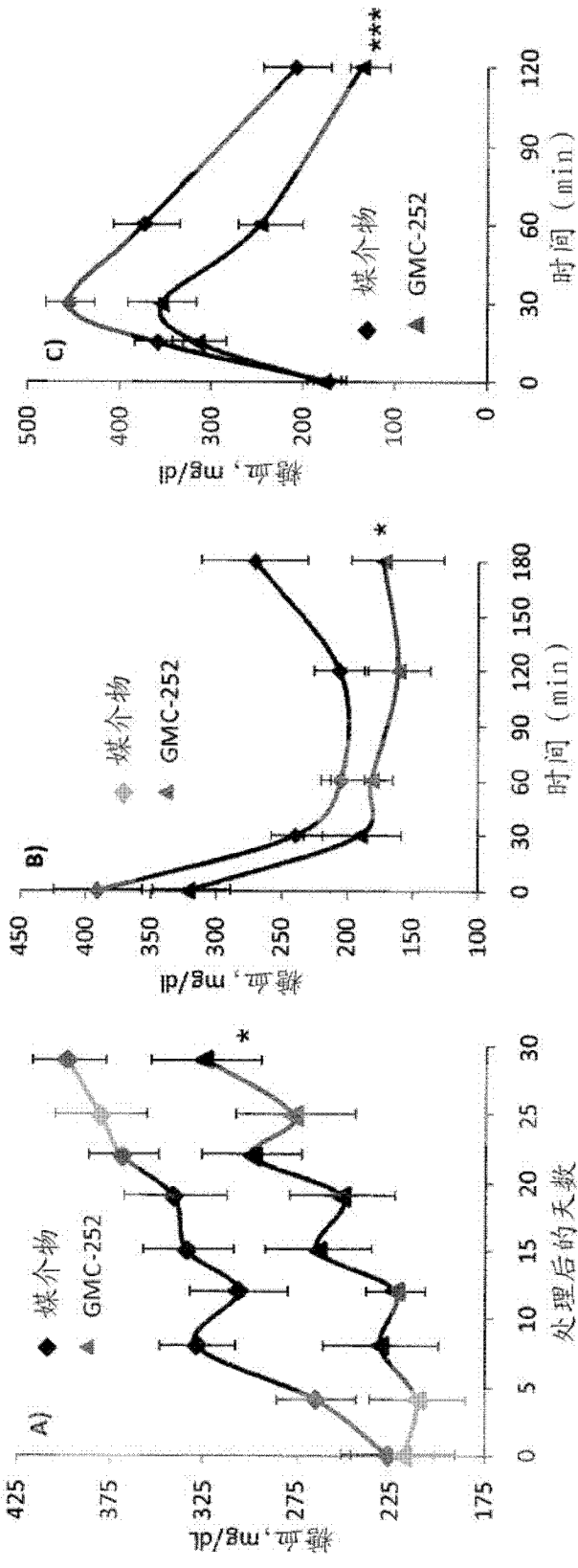


图 18

GMC-252 是钽合物双氟尼酸-NAC



\*  $p < 0.05$   
\*\*  $p < 0.01$   
\*\*\*  $p < 0.001$

图 19



GMC-252 是羧合物双氟尼酸-NAC

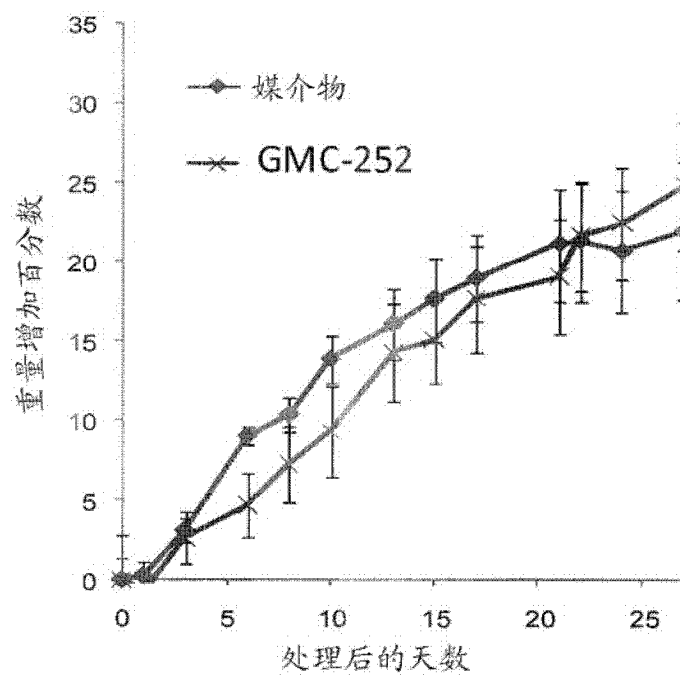


图 20

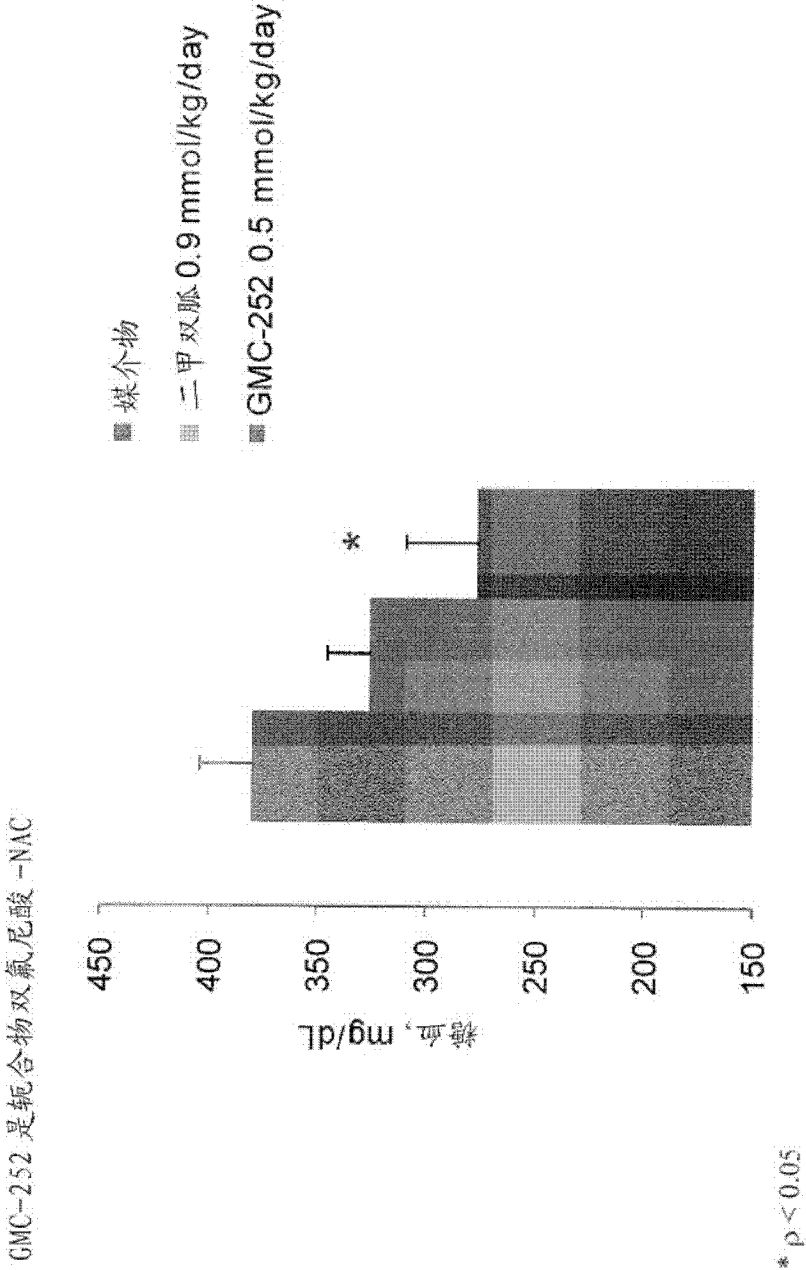


图 21

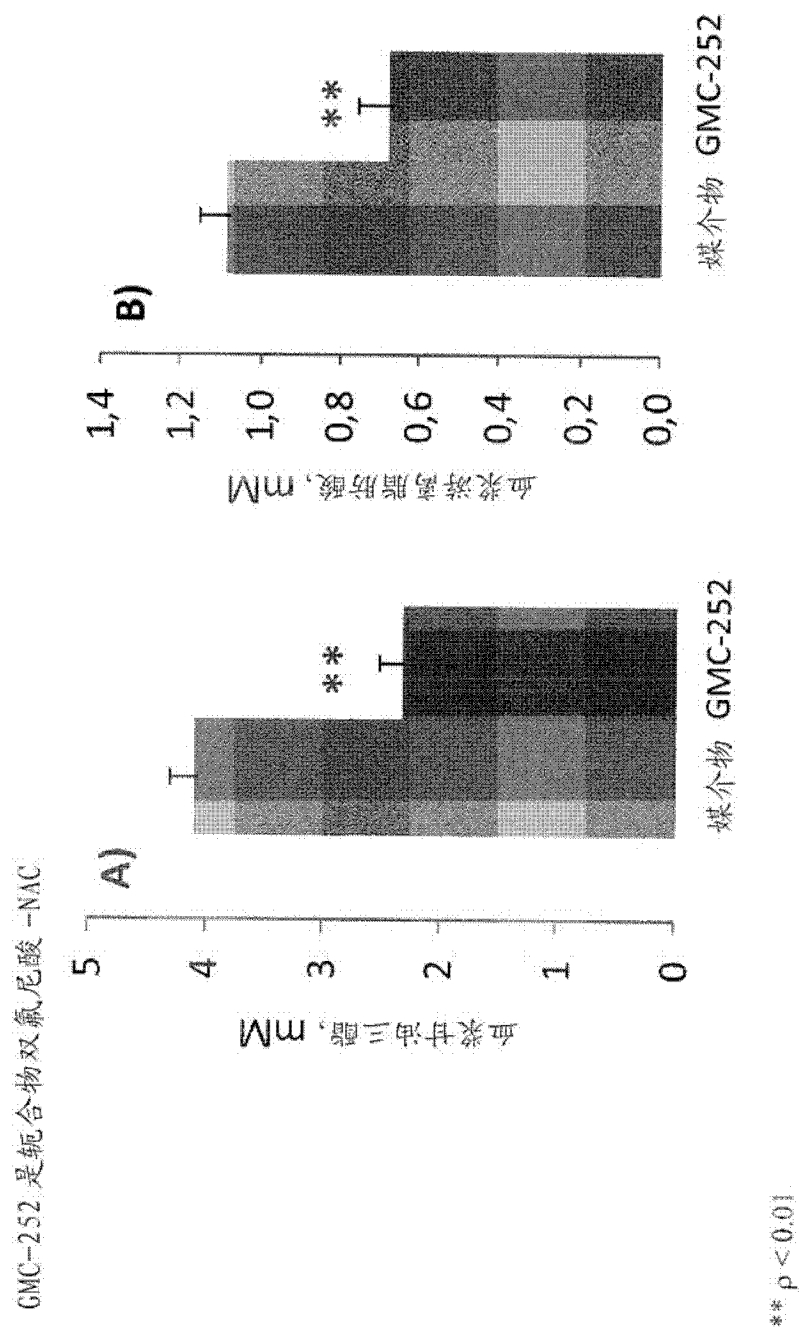
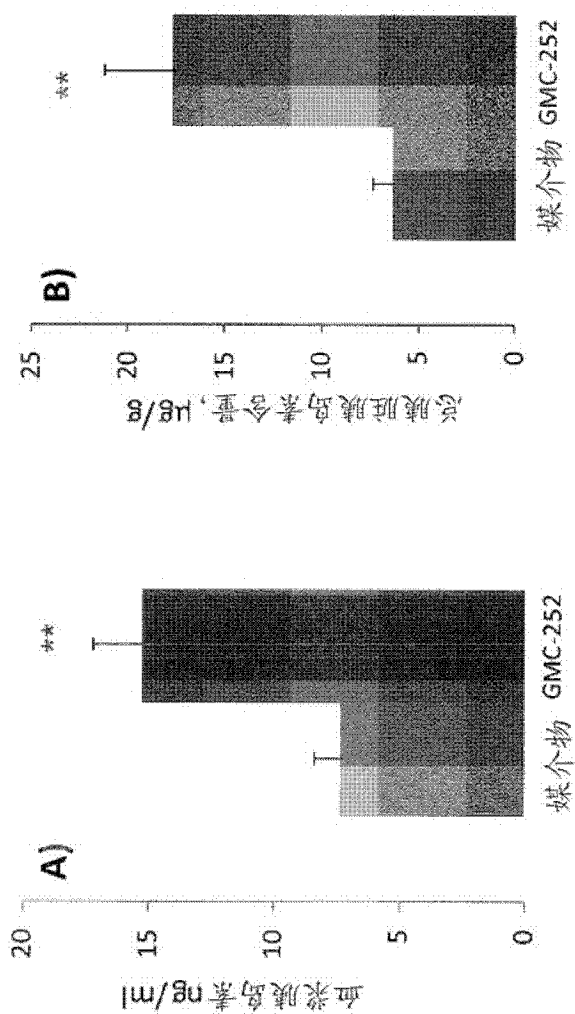


图 22

GMC-252 是钽合物双氟乙酸-NAC



\*\*  $p < 0.01$

图 23

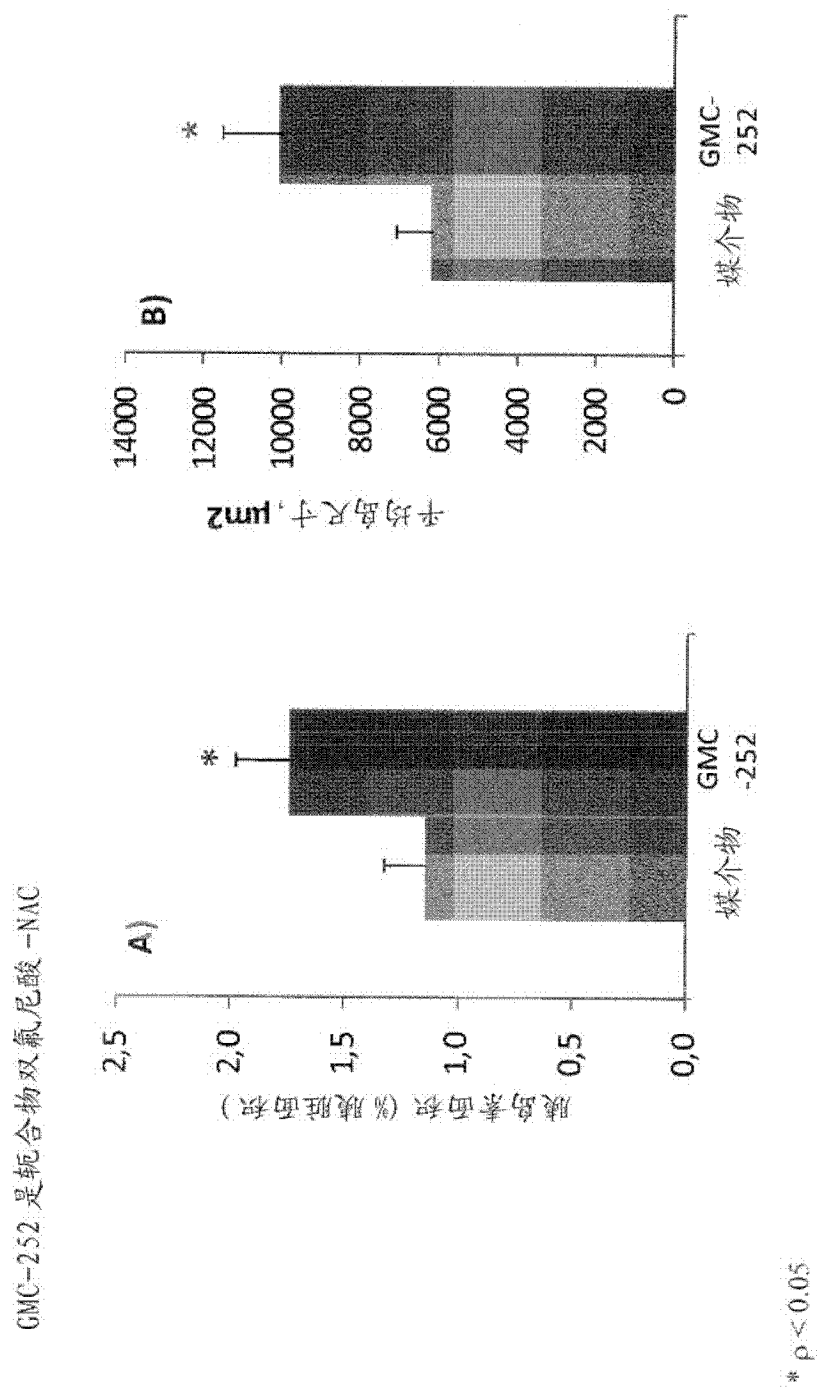


图 24

GMC-1.3b 是羧合物双氟尼酸-NAC

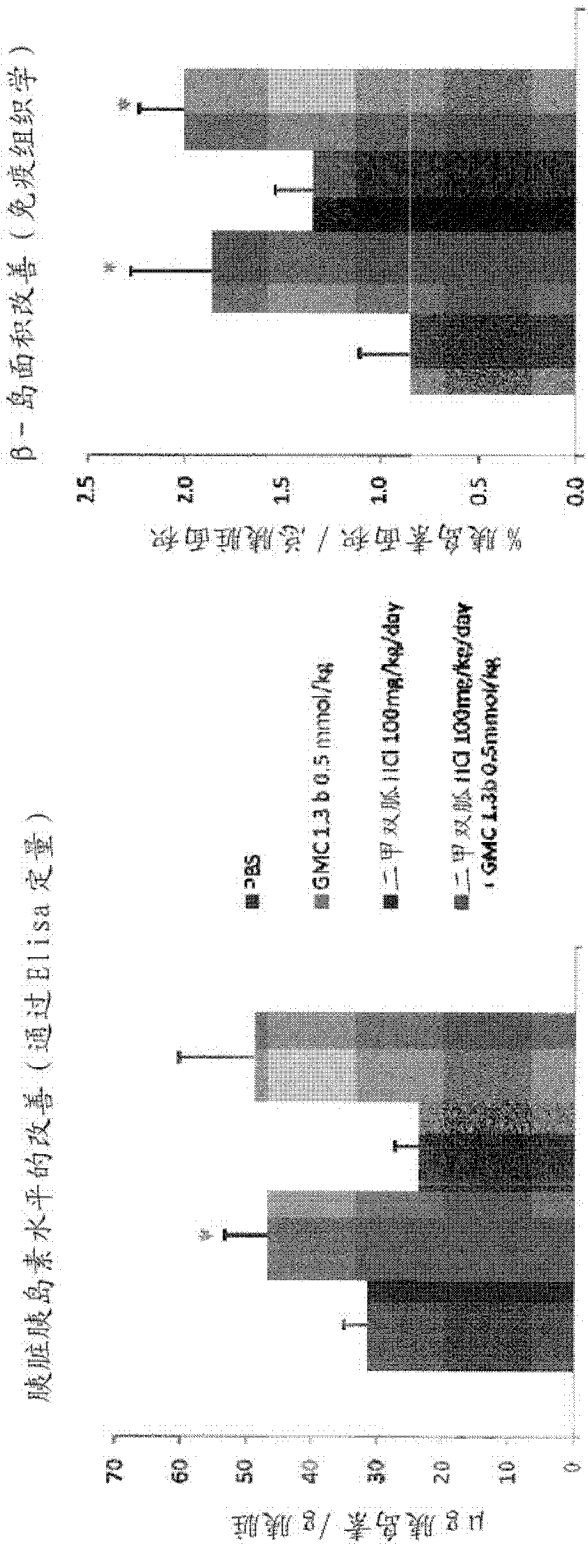


图 25

GMC-264 是羧合物硫辛酸 - 双氟尼酸

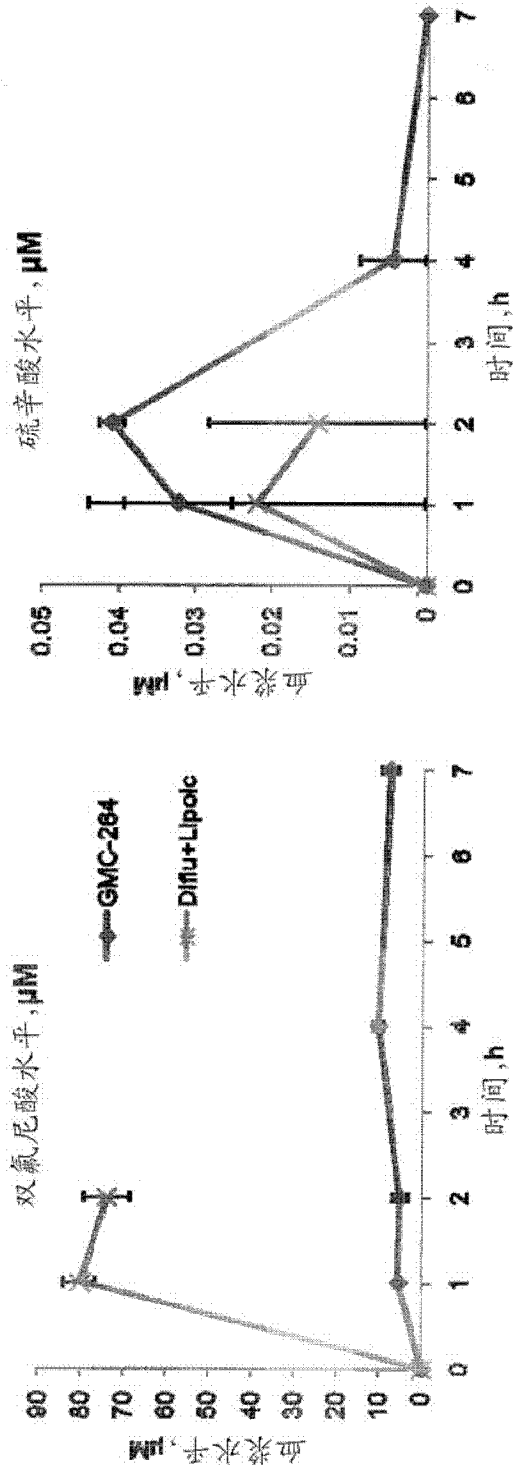


图 26

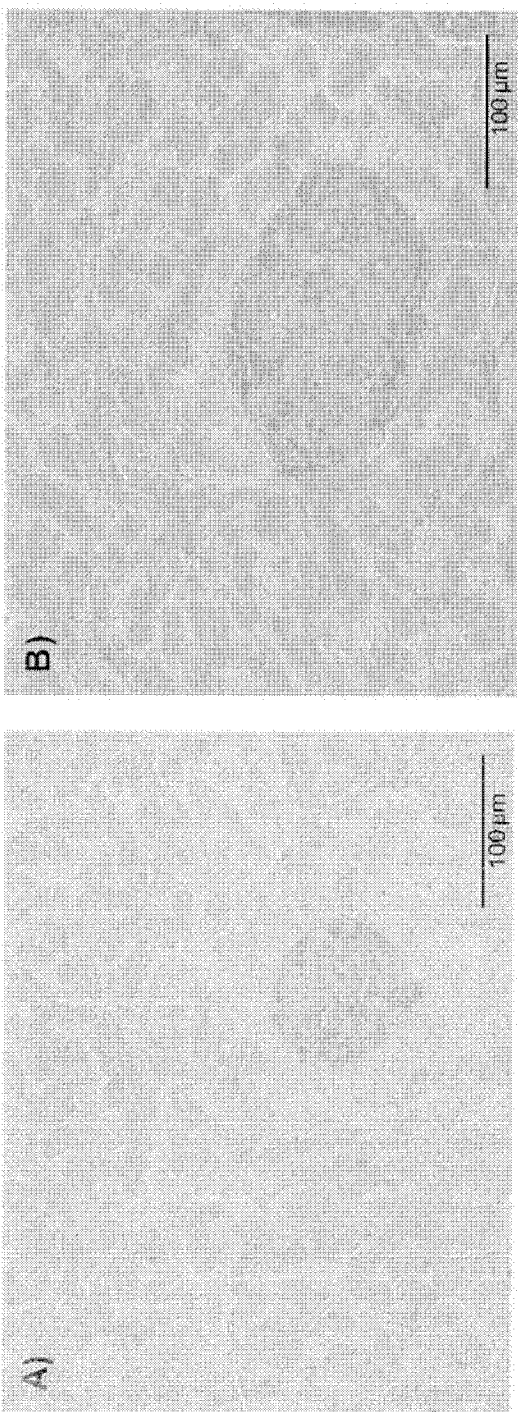


图 27