

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 5 月 25 日 (25.05.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/088497 A2

(51) 国际专利分类号:
无分类

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/072256

(22) 国际申请日: 2023 年 1 月 16 日 (16.01.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111366683.9 2021 年 11 月 18 日 (18.11.2021) CN

(71) 申请人: 广州楷石医药有限公司 (GUANGZHOU KEMROCMED CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市花都区绿港三街 1 号广州空港中心 D 栋 907 房 (空港花都), Guangdong 510800 (CN)。

(72) 发明人: 黄夏梦 (HUANG, Xiameng); 中国广东省广州市花都区绿港三街 1 号广州空港中心 D 栋 907 房 (空港花都), Guangdong 510800 (CN)。潘静帆 (PAN, Jingfan); 中国广东省广州市花

都区绿港三街 1 号广州空港中心 D 栋 907 房 (空港花都), Guangdong 510800 (CN)。吴晓川 (WU, Xiaochuan); 中国广东省广州市花都区绿港三街 1 号广州空港中心 D 栋 907 房 (空港花都), Guangdong 510800 (CN)。

(74) 代理人: 北京君有知识产权代理事务所 (普通合伙) (BEIJING JUNYOU INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国北京市海淀区西直门北大街 32 号院 2 号楼 12 层 1203-2 焦丽雅, Beijing 100082 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,

(54) Title: NITRIC OXIDE DONOR TYPE BERAPROST DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种氧化氮供体型贝前列素类衍生物及其药物组合物和用途

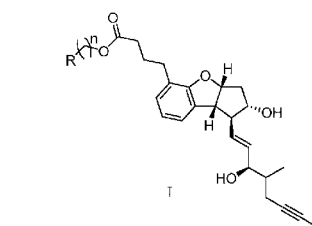
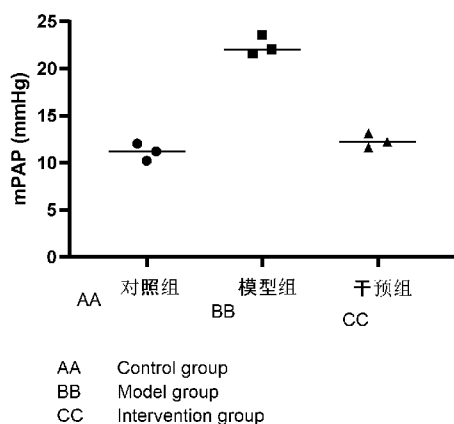


图 1

(57) Abstract: Disclosed are a series of novel compounds, the compounds comprising beraprost and a nitric oxide (NO) donor; as is shown in formula I, the present invention relates to a series of compounds and to a pharmaceutical composition and use thereof. Provided in the invention is a medicine combining beraprost sodium with an NO donor; with regard to said two components, the invention solves the defects of: beraprost having a short elimination half-life, a large number of doses administered per day, a curative effect being capped by saturation, and NO being a gas which breaks-down quickly in a solution and has a short metabolic half-life; the novel compounds reduce the dosage and frequency of original prostaglandin administration, and at the same time, the compounds releasing NO molecules in the body causes an effect of relaxing smooth muscle, this dual effect resulting in a synergistic effect of two medicines, and improving the effectiveness and safety of the medicine.

MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 不包括国际检索报告, 在收到该报告后将重新公布 (细则48.2(g))。
- 包括关于请求恢复一项或多项优先权要求的信息 (细则26之二.3和48.2(b)(vii))。

(57) 摘要: 本发明公开了一系列新化合物, 该化合物含有贝前列素和一氧化氮供体, 如式 I 所示, 本发明涉及该系列化合物及其药物组合物及用途。本发明提供一类贝前列素钠和NO供体结合药物, 解决了贝前列素钠的清除清除半衰期短、单日给药次数多、疗效有饱和封顶效应, 和NO是气体在溶液中快速分解代谢半衰期短等两者的缺陷, 新化合物减少原来贝前列素钠给药的剂量和服用频率, 同时利用该化合物在体内释放NO分子导致的舒张平滑肌作用, 通过双重作用, 发挥了两种药物协同作用效果, 提高了药物的有效性和安全性。

一种氧化氮供体型贝前列素类衍生物及其药物组合物和用途

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐，其药物组合物及用途。

背景技术

肺高压（Pulmonary Hypertension, PH，包括肺动脉高压 Pulmonary Arterial Hypertension, PAH）是一类以肺血管阻力升高、右心室衰竭为特征的疾病。患者被确证后存活期短死亡率高，是一种恶性疾病。

目前临床上用于治疗肺动脉高压的主要有内皮素受体拮抗剂（如波生坦）、磷酸酯酶 5 抑制剂（如西地拉非）、鸟苷酸环化酶激动剂（利奥西呱）、前列环素类似物（如贝前列腺素）和前列环素受体激动剂（赛莱西帕）等几类，这几类药物的作用机制最终都会涉及到一氧化氮（Nitric oxide, NO）和 cGMP 途径来舒张内皮血管的。

在这些药物中，前列腺素类似物是最有效又最为经典的药物，其中贝前列腺素钠（beraprost sodium）是这类药物中在临床主要应用的口服制剂，但由于其药代缺陷，需要每日多次给药，因此，有研究者在贝前列腺素的制剂（如缓释片 Careload 在日本成功上市）和结构（贝前列腺素光学体 Esuberaprost 三期临床研究失败）上进行了改良。

由于 NO 在整个作用途径上具有最为关键的作用，但又由于其气体特征且代谢特别快较难给药，因此采用供体（NO donor）模式是开发新药是一种新的尝试，如采用 NO 供体制备的脂质体气溶胶的长效吸入剂用于 PAH 的治疗（Nahar K,等, Pharma Res. 2016）；Valeant Pharma 公司开发的拉坦前列腺素硝酸酯就是由拉坦前列腺素酸丁二醇单硝酸酯组成，在治疗青光眼上有着双重作用机制：拉坦前列腺素酸（latanoprost acid，已上市药物）能作用于葡萄膜巩膜通路，促进房水的排出；丁二醇单硝酸酯（butanediol mononitrate）则能释放一氧化氮（NO），通过小梁网和许莱姆氏管（Schlemm's canal），促进房水排出。这种双管齐下新治疗方法在临床试验中得到了验证：和单一给予拉坦前列素相比，拉坦前列腺素硝酸酯能更显著地降低眼压，表现出更好的临床优势，该产品于 2017 年被 FDA 批准上市（商品名 VYZULTA）。因此，采用前列腺素类加上 NO 供体模式的修饰，能够通过两个途径药理作用增加药物的有效性，是一个更便捷的新药开发路径。

贝前列腺素除用于肺动脉高压治疗以外，还被尝试用于恶性肿瘤转移（美国 United Therap 公司开发）、动脉粥样硬化（日本科研 Kaken Pharma 开发）、高血压（日本科研 Kaken Pharma 和美国 United Therap 两个公司分别开发）、糖尿病神经病变（日本科研 Kaken Pharma 开发），以及肾炎和肾衰，脑血管性痴呆（CN 112691109A），酒精性脂肪肝（HK1219665A）等疾病的治疗。同时，NO 供体药物也被用于开发多种疾病如抗炎、心血管疾病的治疗（MegsonIL & WebbDJ, Expert Opin Investig Drugs, 2002；KnoxCD 等, MK5108, J Am Heart Assoc, 2016）。因此，贝前列腺素钠和 NO 供体均有开发多种

治疗药物的可能性。

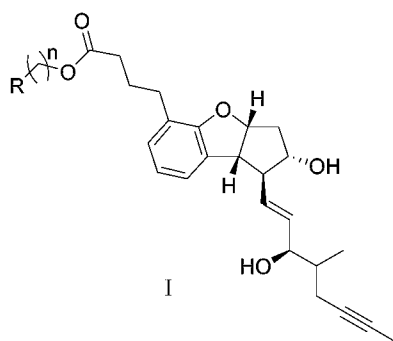
本发明为一系列一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐所开发的药物，该系列化合物进入体内后分解成为贝前列素并产生一氧化氮 NO，能够产生双重的药理作用，一方面贝前列素可以与前列素受体特异性结合，发挥舒张血管平滑肌的作用，另一方面，这些化合物在体内可以释放出的 NO 分子，同样起到通过内皮细胞 cGMP 途径舒张血管的作用，两种机制协同增效地达到治疗效果。

这些系列化合物可以用于治疗肺动脉高压、心肌梗死、肾脏疾病、闭塞性动脉硬化等外周血管疾病、和眼科疾病（如糖尿病眼底病变、青光眼等）、骨质疏松、血栓性脉管炎、血栓栓塞疾病等多种疾病的治疗药物中的应用。

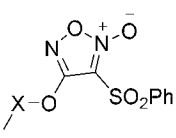
发明内容

本申请针对贝前列素钠的清除半衰期短、单日给药次数多、疗效有饱和封顶效应，和 NO 是气体在溶液中快速分解代谢半衰期短等两者的缺陷，提供了一种贝前列素钠结合 NO 供体的新系列化合物。

为了实现上述目的，如本发明所述一种如下式 I 所示的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐：

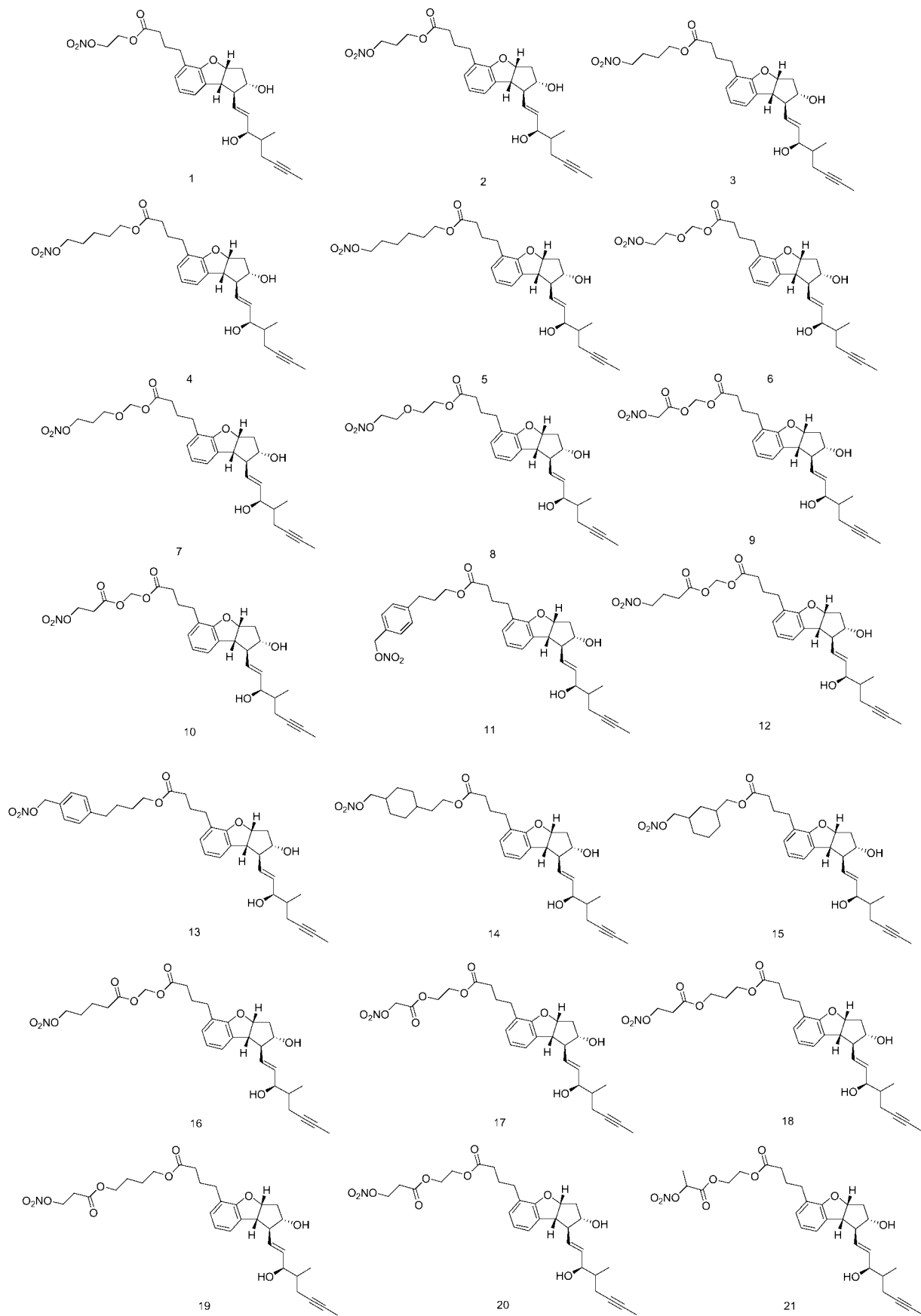


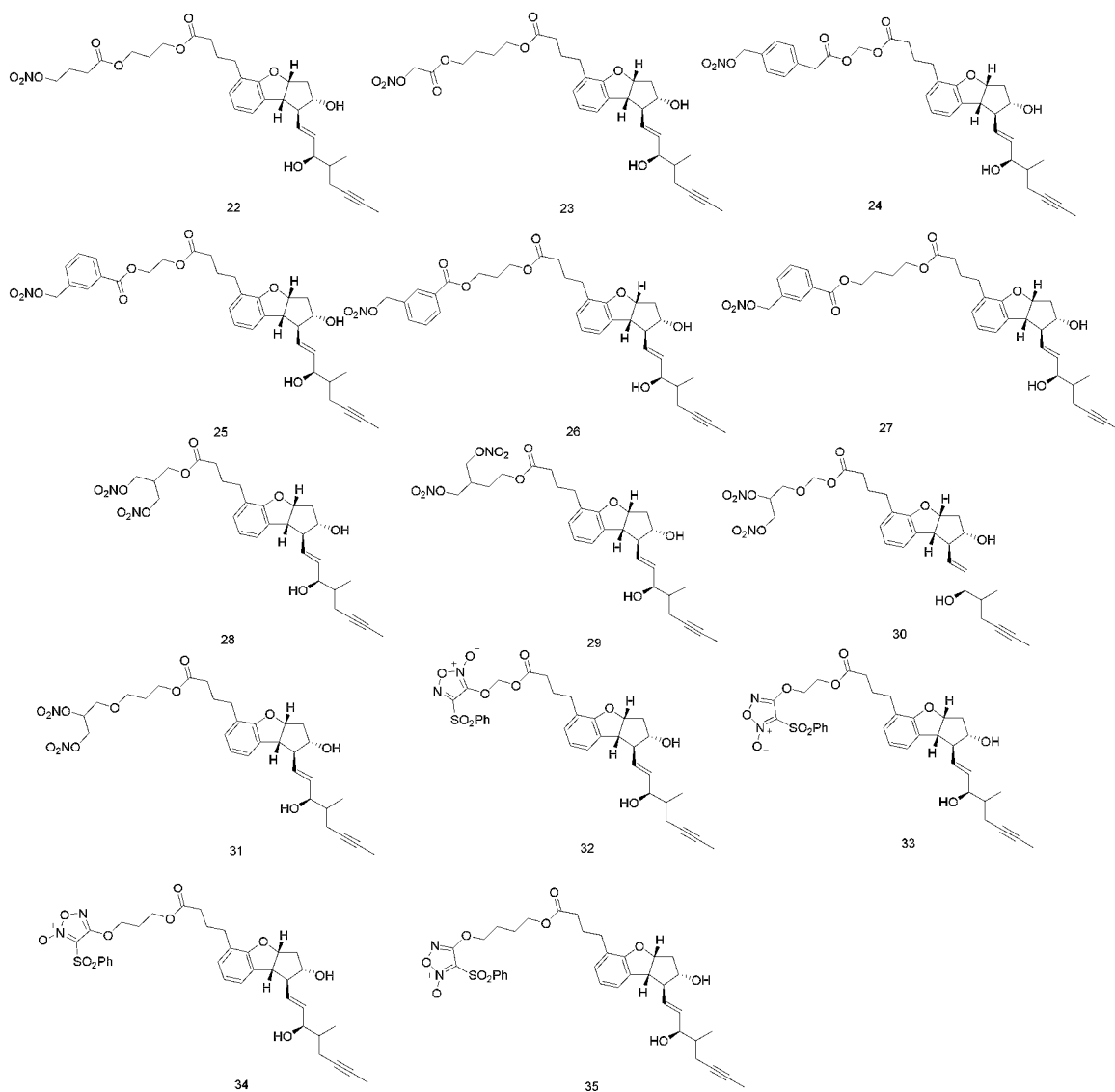
n 为 0, 1, 2, 3 或 4;

R 为 $-X-ONO_2$ 、 $-OC(O)-X-ONO_2$ 、 $-O-X-ONO_2$ 、或 ; 其中 X 为直链或支链的 C_1-C_{10} 烷基、环烷基或 $-C_1-C_{10}$ 烷基-芳环-; 其中 C_1-C_{10} 烷基、 C_{5-7} 环烷基或芳环可被以下一个或者多个取代基取代：卤原子、羟基、羧基、氰基或 $-(C_1-C_{10} \text{ 烷基})-ONO_2$ 。

所述环烷基优选为 C_{5-7} 环烷基，芳环为 C_{5-10} 芳环。

进一步，所述化合物包括以下任意一种具体结构：





本发明所提及的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物药学上可接受的盐可以是酸性盐，也可以是碱性盐。酸性盐例如盐酸、氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、焦硫酸、磷酸或硝酸，或硫酸氢盐，或者与如下有机酸形成的酸加成盐：例如甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一烷酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、3-羟基-2-萘甲酸、烟酸、扑酸、果胶酯酸、过硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、氨基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸、半硫酸或硫氰酸。碱性盐例如钠离子、钾离子、N-甲基葡萄糖胺、二甲基葡萄糖胺、乙基葡萄糖胺、赖氨酸、二环己基胺、1,6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、葡甲胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟基甲基氨基甲烷、氨基丙二醇、1-氨基-2,3,4-丁三醇。

本申请的又一个技术方案提供了一种含有上述一氧化氮供体型贝前列素类衍生物的药物组合物，其包括通式 I 所示结构的化合物或其可药用盐，及可药用载体。

所述载体为缓释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、吸收促进剂、吸附载体、表面活性剂和润滑剂中的任意一种或两种以上的混合物。

所述的药物组合物，优选外用制剂、口服制剂和注射制剂中的任意一种。

所述口服制剂为颗粒剂、胶囊剂和片剂中的任意一种。

本发明所述的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物的药物组合物，包括其作为前环列素类似物的应用。

本发明所述的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物的药物组合物，包括其在制备治疗肺动脉高压、心肌梗死、肾脏疾病、闭塞性动脉硬化等外周血管疾病、和眼科疾病（如糖尿病眼底病变、青光眼等）、骨质疏松、血栓性脉管炎、血栓栓塞疾病等多种疾病的治疗药物中的应用。

有益效果：与现有技术相比，本发明具有如下优点：

本发明提供一类贝前列素钠和 NO 供体结合药物，解决了贝前列素钠的清除清除半衰期短、单日给药次数多、疗效有饱和封顶效应，和 NO 是气体在溶液中快速分解代谢半衰期短等两者的缺陷，新化合物减少原来贝前列素钠给药的剂量和服用频率，同时利用该化合物在体内释放 NO 分子导致的舒张平滑肌作用，通过双重作用，发挥了两种药物协同作用效果，提高了药物的有效性和安全性。

附图说明

图 1 表示化合物 15 体内小鼠低氧性肺动脉高压治疗效果；

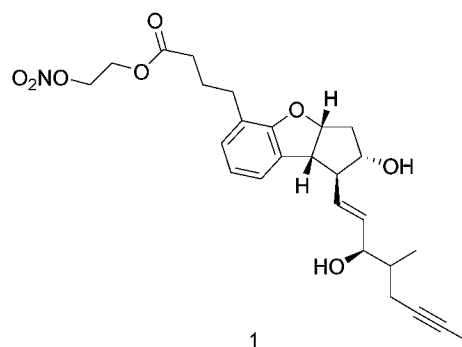
图 2 表示化合物 15 治疗后小鼠骨密度测定数据；

图 3 表示化合物 15 对急性肾衰中肾小管上皮细胞增殖的影响。

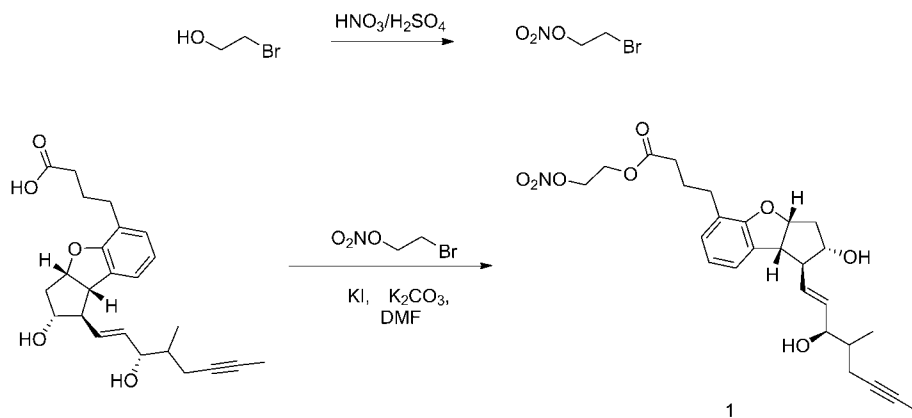
具体实施方式

以下结合实施例对本发明作进一步说明。

实施例 1



合成路线：

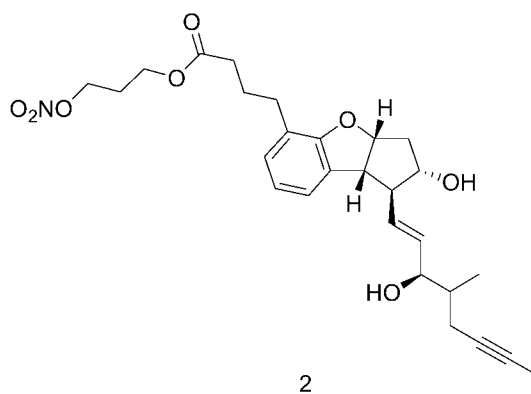


实施例 1 的合成

将浓硫酸 (13 mmol) 溶于二氯甲烷中, 0℃ 条件下缓慢滴入发烟硝酸 (14 mmol), 继续反应 20 min 后, 将 2-溴乙醇 (6 mmol) 加入上述反应液中。0℃ 条件下继续反应 4 小时, 将该反应液缓慢倒入冰水中, 用二氯甲烷 (50 mL) 萃取两次, 收集有机相, 水洗一次, 饱和食盐水洗一次, 旋干得产物 2-溴乙基硝酸酯。

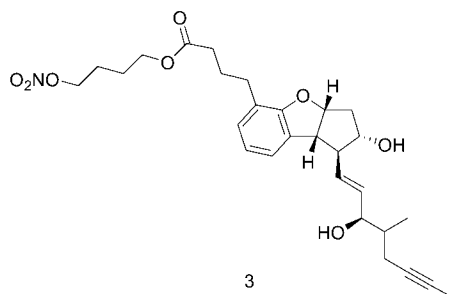
将贝前列素 (60 mg), 用 2 mL 无水 DMF 溶解, 将碘化钾 (75 mg)、碳酸钾 (62 mg) 和 2-溴乙基硝酸酯 (80 mg) 的二氯甲烷溶液滴入, 移至 50℃ 条件下搅拌反应 2 h, TLC 检测反应完全, 旋干溶剂, HPLC 纯化得实施例 1, 收率 67 %。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 – 7.22 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 4.63 – 4.51 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.23 – 4.15 (m, 2H), 3.49 – 3.36 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 2H), 2.61 (dq, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 4H), 2.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.01 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 5H), 1.03 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 510.2 [M + Na]⁺.

实施例 2



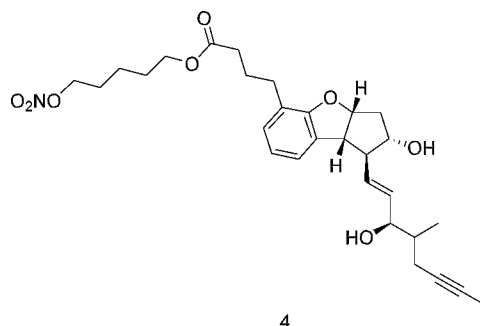
参考实施例 1 的合成方法, 可制得实施例 2。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 – 7.24 (m, 2H), 7.04 (ddd, *J* = 3.7, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.71 – 4.52 (m, 3H), 4.35 – 4.10 (m, 6H), 2.86 (qd, *J* = 12.3, 0.9 Hz, 2H), 2.61 (dq, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 2.51 – 2.37 (m, 4H), 2.36 – 2.15 (m, 3H), 1.94 – 1.74 (m, 6H), 1.00 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H). ESI-MS *m/z*: 524.2 [M + Na]⁺.

实施例 3



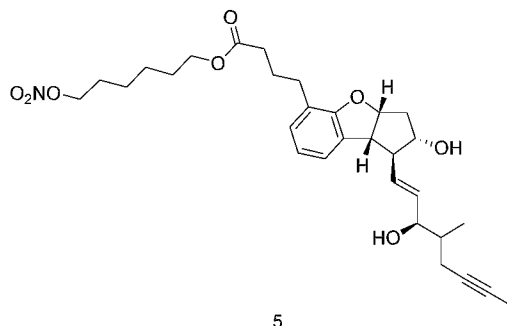
参考实施例 1 的合成方法, 可制得实施例 3。¹H NMR (300 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.39 – 7.22 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.69 – 5.46 (m, 2H), 4.69 – 4.52 (m, 3H), 4.31 – 4.09 (m, 5H), 4.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.86 (qd, *J* = 12.3, 0.9 Hz, 2H), 2.70 (dq, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 2.55 (dq, *J* = 12.3, 1.9 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 3H), 2.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.09 – 1.78 (m, 10H), 1.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H).

实施例 4



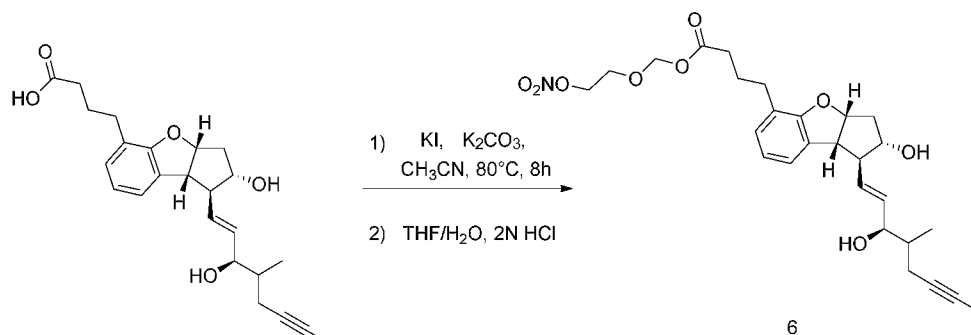
参考实施例 1 的合成方法, 可制得实施例 4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 – 7.24 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.71 – 4.51 (m, 2H), 4.28 – 4.00 (m, 3H), 2.94 – 2.77 (m, 1H), 2.66 (dq, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 2.56 – 2.37 (m, 2H), 2.28 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.94 – 1.78 (m, 5H), 1.68 – 1.54 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H).

实施例 5



参考实施例 1 的合成方法, 可制得实施例 5。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.65 – 5.42 (m, 2H), 4.71 – 4.52 (m, 3H), 4.32 – 4.02 (m, 6H), 2.93 – 2.77 (m, 2H), 2.66 (dq, *J* = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.26 (m, 5H), 1.95 – 1.81 (m, 5H), 1.68 – 1.59 (m, 4H), 1.53 – 1.35 (m, 4H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

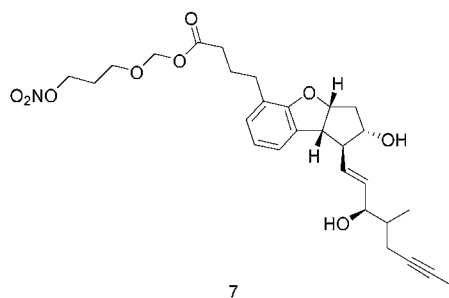
实施例 6



实施例 6 的合成

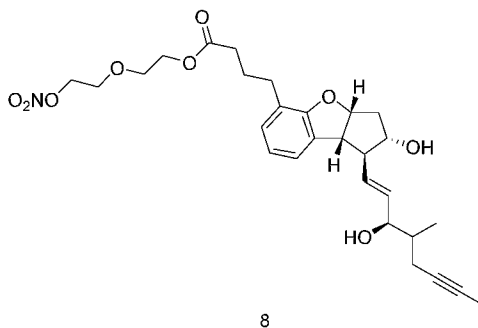
将贝前列素 (60 mg), 用 2 mL 无水乙腈溶解, 将碘化钾 (75 mg)、碳酸钾 (62 mg) 加入, 室温搅拌 10 min 后, 加入 2-氯甲基硝酸乙酯 (15 mg), 置于 60°C 条件下反应 8 h, 停止反应, 旋干溶剂, 加入二氯甲烷, 水洗两次, 饱和食盐水洗一次, 有机相浓缩, HPLC 纯化得实施例 6, 收率 42%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.11 – 7.01 (m, 2H), 6.95 (dq, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.90 – 5.68 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.88 – 2.68 (m, 3H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.05 – 1.85 (m, 3H), 1.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 7



参考实施例 6 的合成方法, 可制得实施例 7。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.28 – 7.08 (m, 2H), 7.05 (dq, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.89 – 5.58 (m, 2H), 5.06 (q, $J = 2.7$ Hz, 2H), 4.94 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.22 – 4.04 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.92 – 2.66 (m, 3H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 1.85 (m, 7H), 1.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

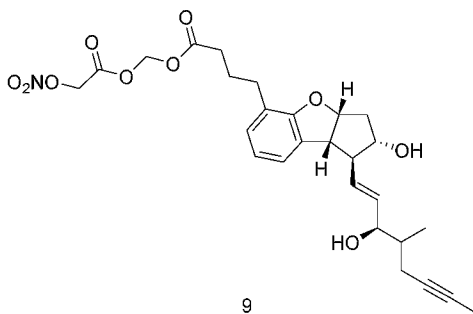
实施例 8



8

参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 8。ESI-MS m/z : 513.3 $[M + H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (dq, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 5.91 – 5.66 (m, 2H), 4.94 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.30 – 4.04 (m, 4H), 3.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.86 – 2.68 (m, 3H), 2.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 3H), 1.66 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

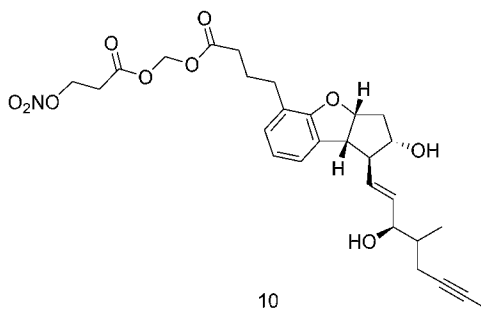
实施例 9



9

参考实施例 6 的合成方法, 可制得实施例 9。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (dq, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.98 – 5.66 (m, 4H), 5.11 – 4.87 (m, 3H), 4.24 – 4.03 (m, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.77 (dq, $J = 30.2, 6.5, 6.1, 1.1$ Hz, 3H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.11 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 3H), 1.55 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

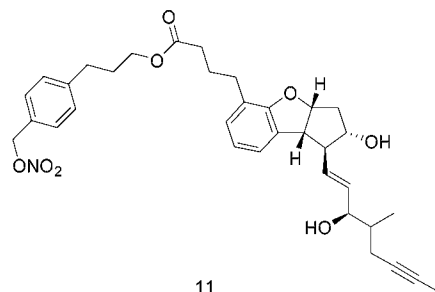
实施例 10



10

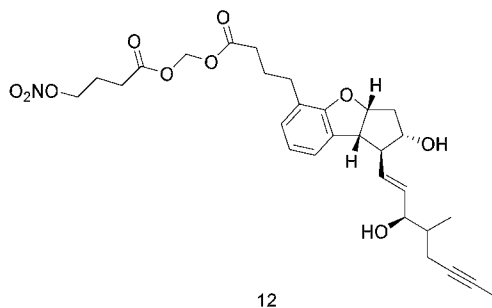
参考实施例 6 的合成方法, 可制得实施例 10。 ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d_3) δ 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (ddt, $J = 6.0, 2.7, 0.9$ Hz, 1H), 5.93 – 5.61 (m, 4H), 4.76 – 4.42 (m, 3H), 4.29 – 4.04 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.96 – 2.63 (m, 5H), 2.45 (td, $J = 7.0, 0.9$ Hz, 2H), 2.30 – 2.06 (m, 4H), 2.06 – 1.84 (m, 3H), 1.57 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 11



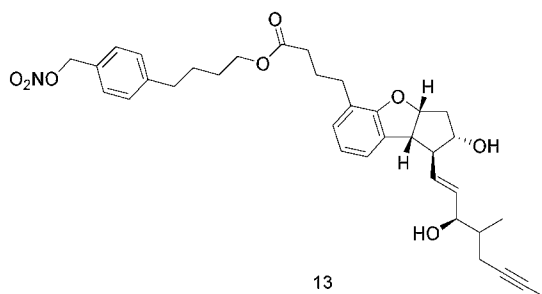
参考实施例 1 的合成方法, 可制得实施例 11。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.49 – 7.30 (m, 2H), 7.18 – 7.02 (m, 4H), 6.97 (ddt, $J = 7.0, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 5.52 – 5.24 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.39 – 4.02 (m, 5H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.89 – 2.56 (m, 5H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.26 – 1.85 (m, 9H), 1.61 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 12



参考实施例 1 的合成方法, 可制得实施例 12。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (ddt, $J = 5.5, 3.3, 0.9$ Hz, 1H), 5.89 – 5.57 (m, 4H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.42 (qt, $J = 10.4, 6.1$ Hz, 2H), 4.24 – 4.06 (m, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.94 – 2.63 (m, 3H), 2.63 – 2.39 (m, 4H), 2.26 – 1.79 (m, 9H), 1.62 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

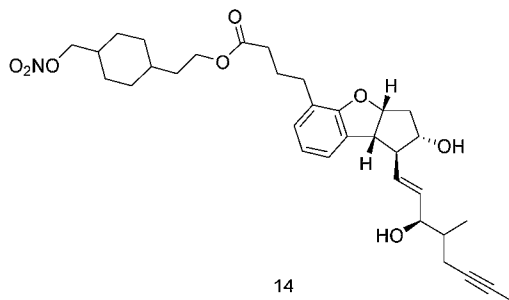
实施例 13



参考实施例 1 的合成方法, 可制得实施例 13。¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.51 – 7.30 (m, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 4H), 6.97 (ddt, $J = 7.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 5.52 – 5.31 (m, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 5H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 3H), 2.62

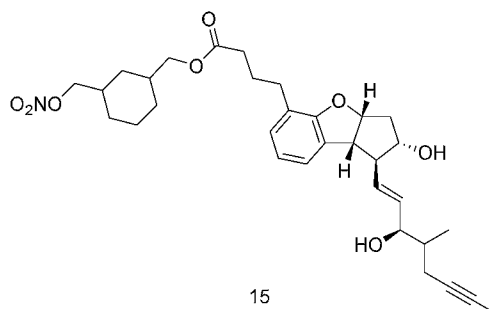
(tq, $J = 6.5, 1.0$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 3H), 1.81 – 1.60 (m, 7H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 14



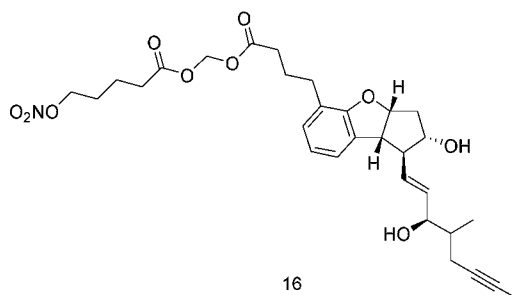
参考实施例 1 的合成方法, 可制得化合物 14。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.22 – 6.99 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 7.3, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 3H), 4.15 – 4.03 (m, 3H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.89 – 2.66 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 2.18 – 1.84 (m, 6H), 1.76 – 1.33 (m, 14H), 1.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例 15



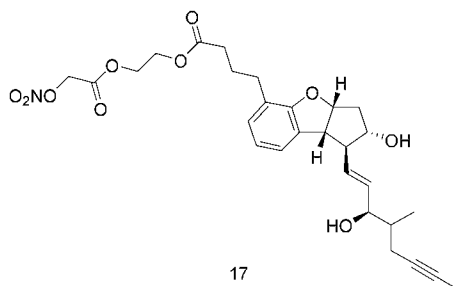
参考实施例 1 的合成方法, 可制得化合物 15。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.21 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 5.6, 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.34 – 4.10 (m, 5H), 3.75 (dd, $J = 10.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.89 – 2.66 (m, 3H), 2.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.82 (m, 7H), 1.82 – 1.59 (m, 5H), 1.59 – 1.39 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 16



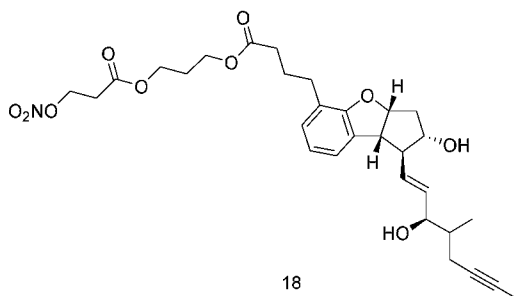
参考实施例6的合成方法,可制得化合物16。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 5.7, 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.87 – 5.62 (m, 4H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.91 – 2.66 (m, 3H), 2.51 – 2.32 (m, 4H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 1.75 (m, 9H), 1.62 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

实施例 17



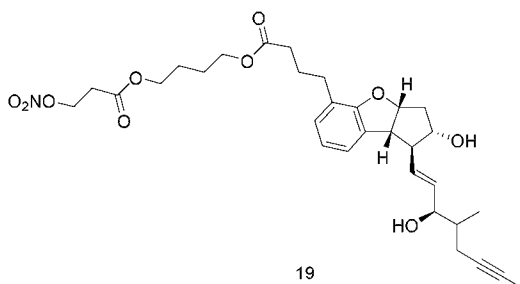
参考实施例6的合成方法,可制得化合物17。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.13 – 7.00 (m, 2H), 6.96 (ddt, $J = 6.2, 2.9, 1.1$ Hz, 1H), 5.89 – 5.63 (m, 2H), 5.04 – 4.83 (m, 3H), 4.69 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.48 – 4.28 (m, 4H), 4.22 – 4.03 (m, 2H), 3.92 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.93 – 2.60 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.25 – 2.07 (m, 4H), 2.07 – 1.86 (m, 3H), 1.57 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 18



参考实施例6的合成方法,可制得化合物18。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.18 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 5.6, 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.71 – 4.52 (m, 2H), 4.23 – 4.04 (m, 6H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.92 – 2.66 (m, 5H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.18 – 1.85 (m, 7H), 1.60 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

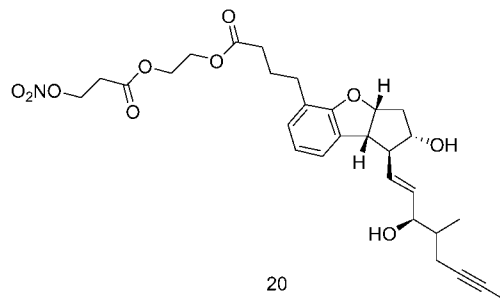
实施例 19



参考实施例6的合成方法,可制得化合物19。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.15 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 7.0, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 7.1$

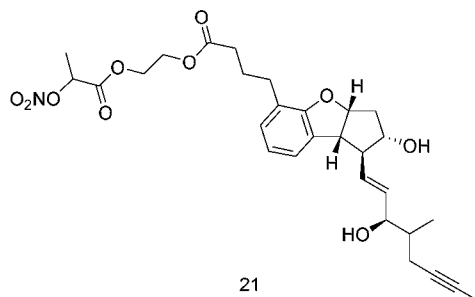
Hz, 2H), 4.26 – 4.04 (m, 6H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.89 – 2.67 (m, 5H), 2.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.87 (m, 5H), 1.87 – 1.73 (m, 4H), 1.60 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 20



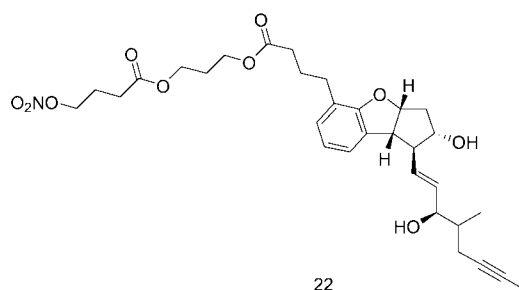
参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 20。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.96 (ddt, $J = 5.5, 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.71 – 4.51 (m, 2H), 4.40 – 4.26 (m, 4H), 4.26 – 4.05 (m, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.91 – 2.63 (m, 5H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.20 – 1.85 (m, 5H), 1.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 21



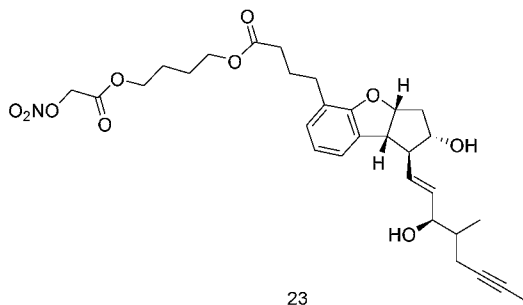
参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 21。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20 – 7.10 (m, 2H), 7.01 (ddt, $J = 5.5, 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 5.25 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.52 – 4.41 (m, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 4.26 – 4.05 (m, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.91 – 2.67 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.84 (m, 5H), 1.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 22



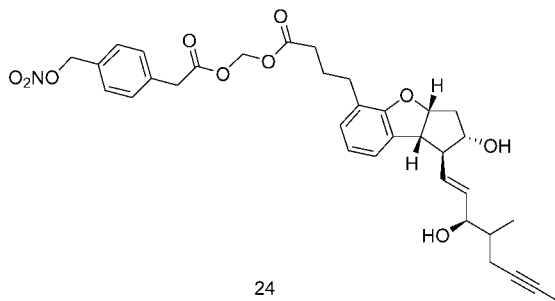
参考实施例6的合成方法,可制得化合物22。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.21 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (ddt, $J = 6.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.54 – 4.31 (m, 2H), 4.22 – 4.03 (m, 6H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.91 – 2.62 (m, 3H), 2.49 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.18 – 1.82 (m, 9H), 1.55 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 23



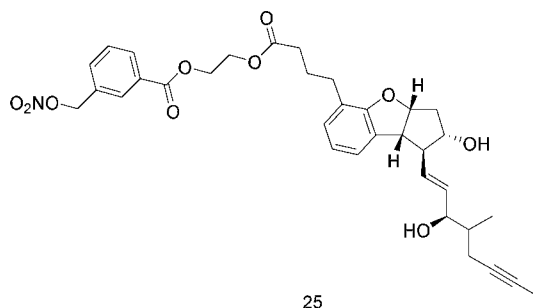
参考实施例6的合成方法,可制得化合物23。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.17 – 7.08 (m, 2H), 7.00 (ddt, $J = 5.6, 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 5.09 – 4.87 (m, 3H), 4.27 – 4.05 (m, 6H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.86 – 2.67 (m, 3H), 2.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.87 (m, 5H), 1.87 – 1.72 (m, 4H), 1.61 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例 24



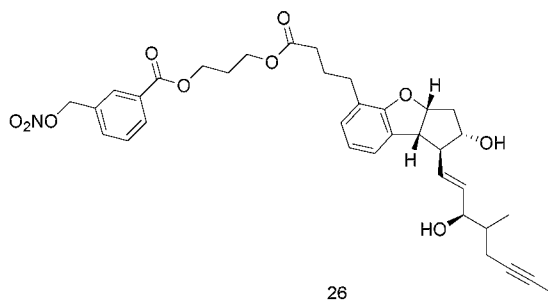
参考实施例6的合成方法,可制得化合物24。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.54 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 7.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.97 – 5.70 (m, 4H), 5.50 – 5.26 (m, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.26 – 4.04 (m, 3H), 3.62 (q, $J = 0.8$ Hz, 2H), 2.77 (dq, $J = 31.3, 6.5, 6.1, 1.1$ Hz, 3H), 2.43 (td, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 2H), 2.27 – 1.82 (m, 7H), 1.60 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 25



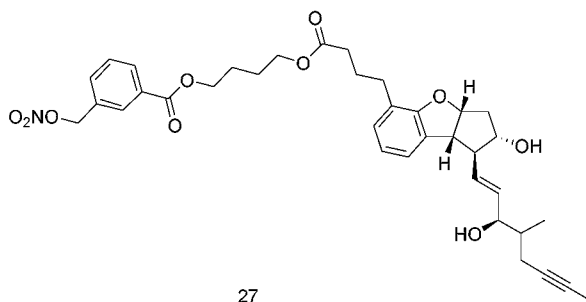
参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 25。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 8.04 (tt, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.92 (ddd, $J = 7.7, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.57 (ddq, $J = 7.9, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 7.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.89 – 5.70 (m, 2H), 5.45 (t, $J = 1.0$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.46 (td, $J = 6.0, 0.8$ Hz, 2H), 4.37 (td, $J = 6.0, 0.8$ Hz, 2H), 4.26 – 4.04 (m, 3H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.93 – 2.62 (m, 3H), 2.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.16 – 1.84 (m, 5H), 1.65 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 26



参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 26。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 8.11 – 7.84 (m, 2H), 7.65 – 7.37 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 7.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.92 – 5.62 (m, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.32 – 3.95 (m, 7H), 3.45 (dd, $J = 5.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.89 – 2.67 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.18 – 1.85 (m, 7H), 1.61 (t, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

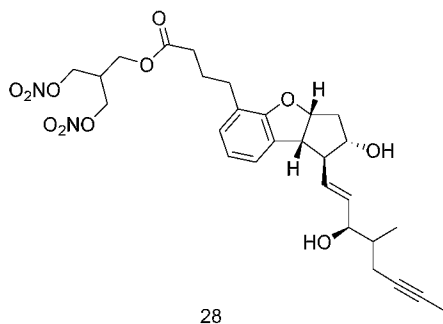
实施例 27



参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 27。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 8.05 – 7.89 (m, 2H), 7.58 – 7.35 (m, 2H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 6.9, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.90 – 5.65 (m, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.30 – 4.02 (m, 7H), 3.45 (dd, $J = 5.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.88 – 2.66

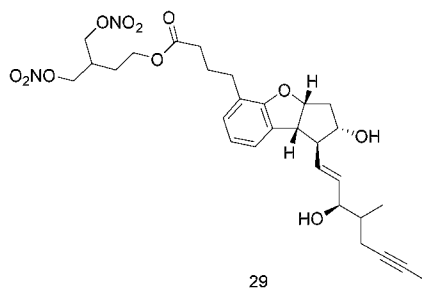
(m, 3H), 2.49 – 2.31 (m, 2H), 2.21 (dp, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.18 – 1.73 (m, 9H), 1.61 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

实施例 28



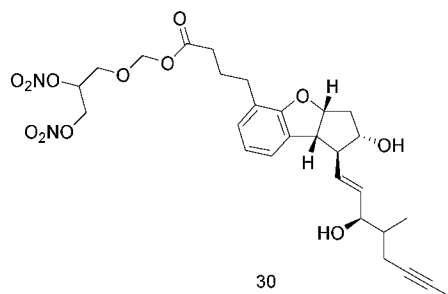
参考实施例 6 的合成方法，可制得化合物 28。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 – 7.06 (m, 2H), 7.00 (ddt, $J = 5.7, 3.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.3$ Hz, 1H), 4.62 – 4.40 (m, 4H), 4.29 – 4.05 (m, 4H), 3.43 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.87 – 2.67 (m, 3H), 2.55 – 2.39 (m, 3H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 1.85 (m, 5H), 1.66 (t, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

实施例 29



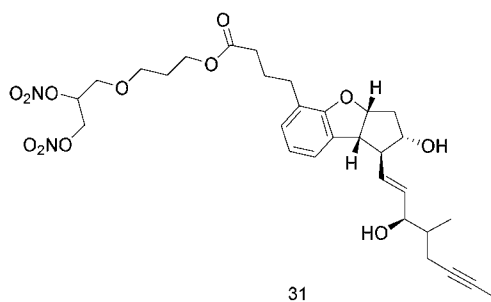
参考实施例 1 的合成方法，可制得化合物 29。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19 – 7.07 (m, 2H), 7.01 (ddt, $J = 6.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 4H), 4.29 – 4.01 (m, 4H), 3.92 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.91 – 2.65 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 3H), 2.17 – 1.81 (m, 7H), 1.60 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 30



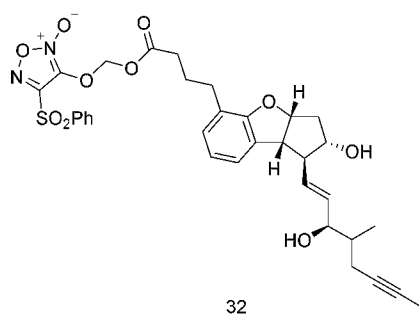
参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 30。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.21 – 7.07 (m, 2H), 7.00 (ddt, $J = 6.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 5.28 – 5.02 (m, 3H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 21.4, 5.9$ Hz, 3H), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 5.5, 3.9$ Hz, 3H), 3.42 (dd, $J = 5.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.87 – 2.67 (m, 3H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 2H), 2.18 – 1.84 (m, 5H), 1.60 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 31

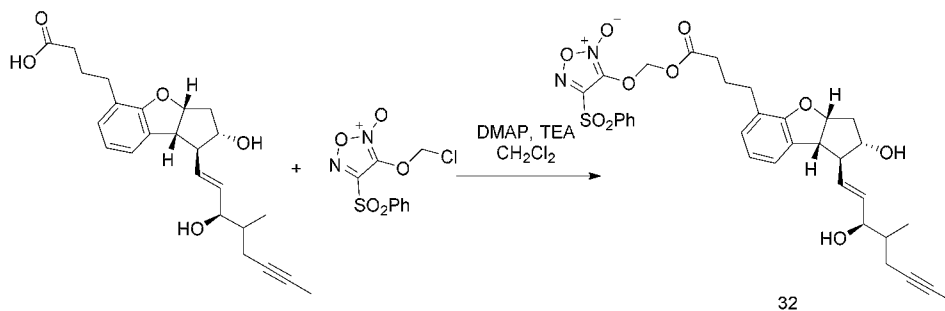


参考实施例 6 的合成方法, 可制得化合物 31。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 6.9, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 5.78 (qd, $J = 15.6, 6.2$ Hz, 2H), 5.11 (p, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.27 – 4.02 (m, 5H), 3.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.56 – 3.29 (m, 3H), 2.86 – 2.63 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.21 (dp, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.17 – 1.88 (m, 7H), 1.61 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 32

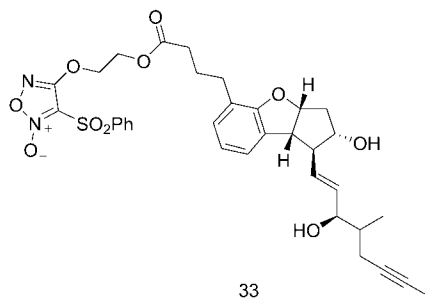


合成方法



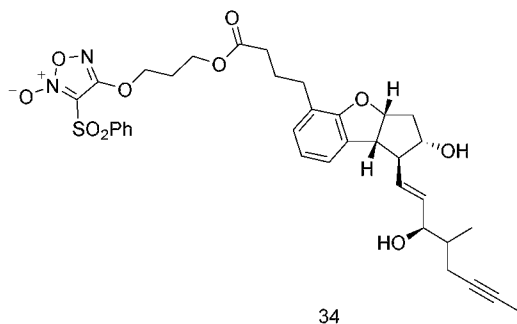
将贝前列素（60 mg），氯甲基咪唑氮氧化物和 DMAP，TEA 用 2 mL 无水二氯甲烷溶解，室温搅拌四小时后，反应液中加入 3 mL 二氯甲烷稀释，依次用 10% 的盐酸洗两次，饱和食盐水洗一次，过滤，滤液浓缩，HPLC 纯化得实施例 32，收率 40%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 7.94 – 7.73 (m, 2H), 7.69 – 7.50 (m, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (ddt, J = 7.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 6.11 – 5.95 (m, 2H), 5.89 – 5.64 (m, 2H), 4.94 (dt, J = 5.0, 4.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.22 – 4.03 (m, 3H), 3.45 (dd, J = 5.6, 4.3 Hz, 1H), 2.88 – 2.65 (m, 3H), 2.43 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21 (dp, J = 5.9, 2.0 Hz, 2H), 2.18 – 1.84 (m, 5H), 1.61 (t, J = 2.1 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

实施例 33



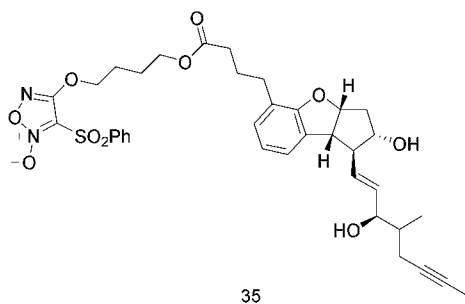
参考实施例 32 的合成方法，可制得化合物 33。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.73 – 7.49 (m, 3H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 6.97 (ddt, J = 7.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.93 – 5.61 (m, 2H), 4.94 (dt, J = 5.0, 4.2 Hz, 1H), 4.63 (td, J = 6.2, 1.0 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.27 – 4.00 (m, 3H), 3.45 (dd, J = 5.6, 4.3 Hz, 1H), 2.88 – 2.62 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 – 1.86 (m, 7H), 1.55 (t, J = 2.1 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

实施例 34



参考实施例 32 的合成方法，可制得化合物 34。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 8.12 – 7.91 (m, 2H), 7.70 – 7.54 (m, 3H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 7.0, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.89 – 5.63 (m, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.24 – 4.03 (m, 5H), 3.45 (dd, $J = 5.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.88 – 2.67 (m, 3H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 – 1.85 (m, 9H), 1.57 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例 35



参考实施例 32 的合成方法，可制得化合物 35。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*) δ 8.04 – 7.84 (m, 2H), 7.70 – 7.52 (m, 3H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (ddt, $J = 7.3, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.90 – 5.63 (m, 2H), 4.94 (dt, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 2H), 4.24 – 4.00 (m, 5H), 3.45 (dd, $J = 5.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.89 – 2.62 (m, 3H), 2.48 – 2.34 (m, 2H), 2.21 (dp, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.20 – 1.87 (m, 5H), 1.87 – 1.72 (m, 4H), 1.62 (t, $J = 1.8$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

试验例 1、化合物的体外 NO 释放测试

采用 Griess 法利用释放的 NO 在水溶液中被瞬间氧化称 NO₂⁻，NO₂⁻和 Griess 试剂形成复合物，此复合物在 540nm 下有强的紫外吸收，从而确定化合物的 NO 释放量。

1)、溶液的配制：空白溶液：10 mL DMSO 和 190 mL PBS 混合；Griess 试剂：磺胺（4.0 g）、N-(1-萘基)乙二胺二盐酸盐（0.2 g）和 10 mL 85%的 H₃PO₄ 溶于 90 mL 蒸馏水中，搅拌至澄清溶液；L-半胱氨酸溶液：L-半胱氨酸精确称量后，加入一定量的 PBS，配制称 200 μ M 的溶液；受试化合物

溶液：受试化合物精确称量，用 DMSO 溶解并稀释至浓度为 1 mM，然后用 PBS 稀释，使其浓度为 200 μM 。

2)、标准曲线方程的制定：用空白溶液分别配制亚硝酸钠标准溶液浓度：0, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{mol/L}$ ，各个浓度每次取 150 μL ，分别加入 50 μL 的 Griess 试剂混匀，在 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温摇床中孵化 30 min 后，酶标仪于 540 nm 处测定各管吸光度，分别减去空白溶液读数后回归得标准曲线方程。

3)、受试化合物的测试：将配好的受试化合物溶液和 L-半胱氨酸溶液各取 2.5 mL 混合，在 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温摇床中孵化 120 min，每个 15 min 各取混合液 150 μL ，分别加入 50 μL 的 Griess 试剂混匀，在 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温摇床中再孵化 30 min 后，酶标仪于 540 nm 处测定各管吸光度，分别减去空白溶液读数后将数值代入标准曲线方程，即求得 NO 释放量。

通过测试，本发明的部分化合物数据如表 1 所示，测试结果显示本发明所述一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐具备良好的 NO 释放效果。

表 1. 实施例化合物 NO 释放效果

化合物	120min NO ₂ - (μM)	化合物	120min NO ₂ - (μM)
1	15.5	19	11.3
2	14.3	20	10.0
3	16.6	21	11.1
4	14.1	22	13.7
5	11.8	23	15.5
6	17.8	24	15.8
7	17.7	25	10.7
8	14.8	26	12.6
9	18.2	27	11.9
10	11.3	28	14.8
11	10.1	29	16.2
12	8.5	30	17.8
13	10.1	31	16.7
14	9.6	32	20.4
15	12.7	33	14.2

16	12.1	34	17.2
17	7.6	35	11.8
18	8.0		

试验例 2、低氧性肺动脉高压大鼠体内试验

1)、实验仪器和材料, HX-200 动物呼吸机, 实验所用 SD 雄性大鼠均购自扬州大学。所有对照组在正常环境下饲养, 给药干预组和模型组在低压低氧舱内饲养(气压 50kPa, 氧浓度 10%)。

2)、实验步骤, 化合物 15 使用 DMSO/solutol/water (10/10/80) 溶解制成澄清溶液, 给药干预组从低氧第 2 天开始, 灌胃给药化合物 15 剂量 5 mg/kg, 所有大鼠每周称重, 记录生存情况, 四周后测定肺动脉压力。用水合氯醛(100 g/L)麻醉大鼠(3ml/kg), 仰卧位固定, 行气管切开, 用小动物呼吸机辅助呼吸(频率 60 次/min, 潮气量 5ml, 吸呼比 4:5)。游离左侧第 3 肋骨, 将一端连接张力换能器的导管送至肺动脉, 通过 BL-420E 生物机能实验系统记录平均肺动脉压力(mPAP)。检查并收集胸水、腹水, 最后从腹主动脉抽血将大鼠处死。

3)、实验结果, 与对照组相比, 模型组大鼠的 mPAP 明显升高, 给药化合物 15 的干预组 mPAP 较模型组降低, 具备良好低氧性肺动脉高压治疗效果。图 1 结果表示一氧化氮供体型贝前列素类衍生物化合物 15 体内小鼠低氧性肺动脉高压治疗效果。

试验例 3、骨质疏松的治疗作用

1)、试验材料; 1. 动物 清洁级 C57BL/6 品系, 8-10 周龄未孕雌性小鼠购自扬州大学。2. 主要试剂及仪器, 补佳乐(戊酸雌二醇片, 拜耳公司); 小鼠骨钙素(osteocalcin, OC)酶联免疫检测试剂盒、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)测试盒、抗酒石酸酸性磷酸酶(StrACP)测试盒(以上试剂盒均购于南京建成)。双能 X 线骨密度仪(HOLOGIC); ECLIPSE 50i 显微镜(Nikon); MUTISKANMK3 型酶标仪(Thermo); 组织切片设备(含 KD-TS3D1 型生物组织自动脱水机(浙江科迪)、TB-718 型生物组织自动包埋机(湖北泰维)、R138 型轮转式切片机(湖北泰维)、TK-212 型自动恒温漂片仪(湖北泰维)、TK-213 型自动恒温烘片仪(湖北泰维)等)。

2)、试验方法: a 动物分组, 随机法将雌性小鼠分为 4 组, 即假手术组, 模型组, 阳性药组, 测试药物组。b 绝经后骨质疏松症小鼠模型的制备, 水合氯醛麻醉小鼠后取卧位摘除卵巢。假手术组仅摘除卵巢附近同样体积的脂肪组织。卵巢切除后第 4-8 天进行阴道涂片检查以确定卵巢切除是否完全。c 给药方式, 术后第 3 天给药, 阳性对照药(补佳乐 0.1mL/10g 灌胃给药), 假手术组、模型组给予等体积的 0.9%氯化钠溶液, 连续灌胃给药 28d。d 结果测试: 第 28 天后行血液及骨组织取

材。测试如下指标：（1）骨密度的测定，取腰椎 L4-6 用双能 X 线骨密度仪测定骨密度。（2）骨组织形态的观察，取胫骨 HE 染色法观察骨组织形态学变化，主要测试骨小梁体积比（bone volume/tissue volume, BV/TV）、骨小梁数目（trabecular bone number, Tb.N）和骨小梁分离度（trabecular separation, Tb.sp）为定量评价指标。（3）小鼠血清中生物指标物 ALP、StrACP、OC、E₂ 含量的测定，采用眼球摘除法取血，用试剂盒及酶联反应吸附测定法。e 所有数据采用 SPSS 20.0 软件分析。

3）试验结果：与模型组比较，测试化合物能有效升高小鼠的腰椎骨密度各指标、骨钙素含量显著降低；血清中碱性磷酸酶和酸性磷酸酶含量均显著降低，表明化合物能够改善雌激素缺乏诱导的骨质疏松症中的相关指标。

其中，图 2 显示一氧化氮供体型贝前列素类衍生物化合物 15 治疗后小鼠骨密度测定数据。表 2 和表 3 显示化合物 15 治疗后小鼠骨形态定量指标数据和血清中骨代谢指标数据情况。

表 2. 骨形态定量指标数据

组别	BV/VT	Tb.N (mm ²)	Tb.sp (μm)
假手术组	0.37 ± 0.06	8.2 ± 0.9	93 ± 12
模型组	0.19 ± 0.04	4.9 ± 0.6	182 ± 15
阳性药组	0.33 ± 0.04	8.8 ± 0.7	144 ± 19
200μg/mL 化合物 15 组	0.29 ± 0.05	7.5 ± 0.6	152 ± 15

表 3. 小鼠血清中骨代谢指标

组别	ALP (金氏单位/100mL)	StrACP (U/L)	OC (ng/mL)	E ₂ (ng/mL)
假手术组	16 ± 1.5	39 ± 2.8	1.6 ± 0.2	44 ± 4
模型组	27 ± 1.9	44 ± 3.2	4.0 ± 0.3	22 ± 3
阳性药组	18 ± 2.1	38 ± 4.0	1.8 ± 0.3	40 ± 5
200μg/mL 化合物 15 组	19 ± 2.2	41 ± 3.6	1.7 ± 0.2	35 ± 4

试验例 4、急性肾衰的肾小管保护作用

1）、试验材料，甘油（麦克林公司）；CCK-8 试剂盒、Annexin V-PE 细胞凋亡检测试剂盒、超氧化物歧化酶活性检测试剂盒、丙二醛检测试剂盒（碧云天生物科技公司）；一抗半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶、caspase3 和 9、B 淋巴细胞瘤-2 基因、Bcl-2 相关 X 蛋白(BAX, 抗兔)、TGF-β 1、smad3

（美国 abcam）。蛋白凝胶成像仪、酶标仪和流式细胞仪（贝克曼库尔特公司，CytoFLEX 型）。清洁级 SD 大鼠购于鼠均购自扬州大学。

2)、试验方法，采用建立大鼠后肢注射甘油急性肾衰模型，24 h 后导致大鼠血清中 BUN、Cr 水平升高，肾间质血管坏死、炎性细胞浸润，视为模型建立成功。取模型动物部分肾组织做体外培养，分离肾小管上皮细胞的分离及鉴定，并加入测试药物共培养（0-24 小时）后，测定多种生化指标和凋亡情况的变化。所有数据采用统计分析。

3)、试验结果，与对照组相比，模型动物细胞在培养（3、6、12、24h）后 OD₄₅₀、MDA 活性、BCL2 蛋白水平降低，SOD 活性、细胞凋亡率，caspase3、caspase9、BAX、TGF-β1、Smad3 蛋白水平升高；与模型组相比，测试化合物在细胞培养 6h 后能导致 OD₄₅₀ 升高，并减低细胞凋亡率、SOD 活性、BCL2、TGF-β1、Smad3 蛋白水平（P < 0.05），并升高 MDA 活性、caspase3、caspase9、BAX 蛋白水平。结论测试化合物可促进急性肾衰大鼠的肾小管上皮细胞增殖、抑制凋亡，抑制氧化应激，通过抑制促凋亡蛋白的表达从而减缓急性肾衰肾小管上皮细胞的损伤。

其中图 3 表示化合物 15 治疗急性肾衰小鼠的肾小管增殖情况，表 4 和表 5 化合物 15 治疗急性肾衰小鼠的肾小管细胞 MDA、SOD 和细胞凋亡率、细胞凋亡蛋白和 TGF-β1、Smad3 的影响情况。

表 4. 化合物 15 对急性肾衰中肾小管上皮细胞 MDA、SOD 和细胞凋亡率的影响

组别	MDA (nmol/g 蛋白)	SOD (U/g 蛋白)	细胞凋亡率 (%)
对照组	511 ± 48	712 ± 65	7 ± 0.4
模型组	262 ± 22	1432 ± 218	29 ± 3.2
200μg/mL 化合物 15 组	489 ± 38	1016 ± 117	9 ± 0.7

表 5. 化合物 15 对急性肾衰中肾小管上皮细胞凋亡蛋白和 TGF-β1、Smad3 的影响

组别	caspase3	caspase9	BCL2	BAX	TGF-β1	Smad3
对照组	0.31 ± 0.08	0.39 ± 0.12	1.07 ± 0.13	0.29 ± 0.09	0.33 ± 0.02	0.11 ± 0.01
模型组	1.27 ± 0.19	0.88 ± 0.2	0.08 ± 0.02	1.17 ± 0.17	0.91 ± 0.09	0.57 ± 0.08
200μg/mL 化合物 15 组	0.28 ± 0.06	0.48 ± 0.1	0.56 ± 0.11	0.32 ± 0.12	0.24 ± 0.05	0.19 ± 0.07

试验例 5、抗血小板聚集作用

- 1) 实验材料：ADP，肾上腺素，胶原蛋白（拜力生物）
- 2) 实验方法：由健康受试者提供的血液样本，将血液用 3.8%的柠檬酸溶液混合，160 r/min 离心，得到富血小板血浆。为校准数据，获得的富血小板血浆会进一步在 2000 r/min 离心，获得贫

血小板血浆，于-20℃的冰箱内储存备用。使用 Bornl's 浊度法进行测试。将 225 μ L 富血小板血浆加入反应杯，将实施例化合物配置成 50 nM 溶液（25 mM Tris-acetate 和 120 mM NaCl），将 25 μ L 实施例化合物溶液加入，37℃条件下共孵育 2min 后，加入 5 μ L 的 ADP（终浓度 2 μ M）进行血小板聚集诱导。为了评估血小板聚集程度，吸光度最大值取空白组 ADP 加入 10min 后数据，从而计算出各实施例化合物抑制 ADP 诱导的血小板聚集的抑制率。由下表 6 数据可知，本申请实施例所述化合物都具备良好的抑制 ADP 诱导的血小板聚集的效果。

表 6. 实施例化合物抑制 ADP 诱导的血小板聚集

化合物	血小板聚集抑制率（%）	化合物	血小板聚集抑制率（%）
1	78	19	69
2	66	20	45
3	57	21	81
4	43	22	52
5	64	23	56
6	39	24	47
7	44	25	35
8	61	26	22
9	52	27	35
10	54	28	47
11	67	29	56
12	42	30	52
13	61	31	67
14	48	32	55
15	92	33	82
16	81	34	35
17	59	35	44
18	66		

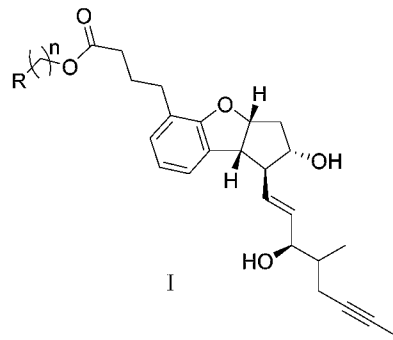
对于本领域技术人员，本公开不只局限于前述说明性实施例，在不脱离其必要属性的情况下能以其它特定形式体现。因此期望认为，所有方面均作为说明性而不是限制性、对所附权利要求进行

参考的实施例而不是前述实施例，引用文献只是针对附加的权利要求而不是上述的实例，以及落入权利要求等效性的含义和范围之内内的所有变化因此预期包含于此。

本说明书中列举的所有专利、专利申请和文献参考均在此以其全部内容引入作为参考。在不一致的情况下，包括定义的本公开将是有说服力的。

权 利 要 求 书

1、一种如下式I所示的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐：

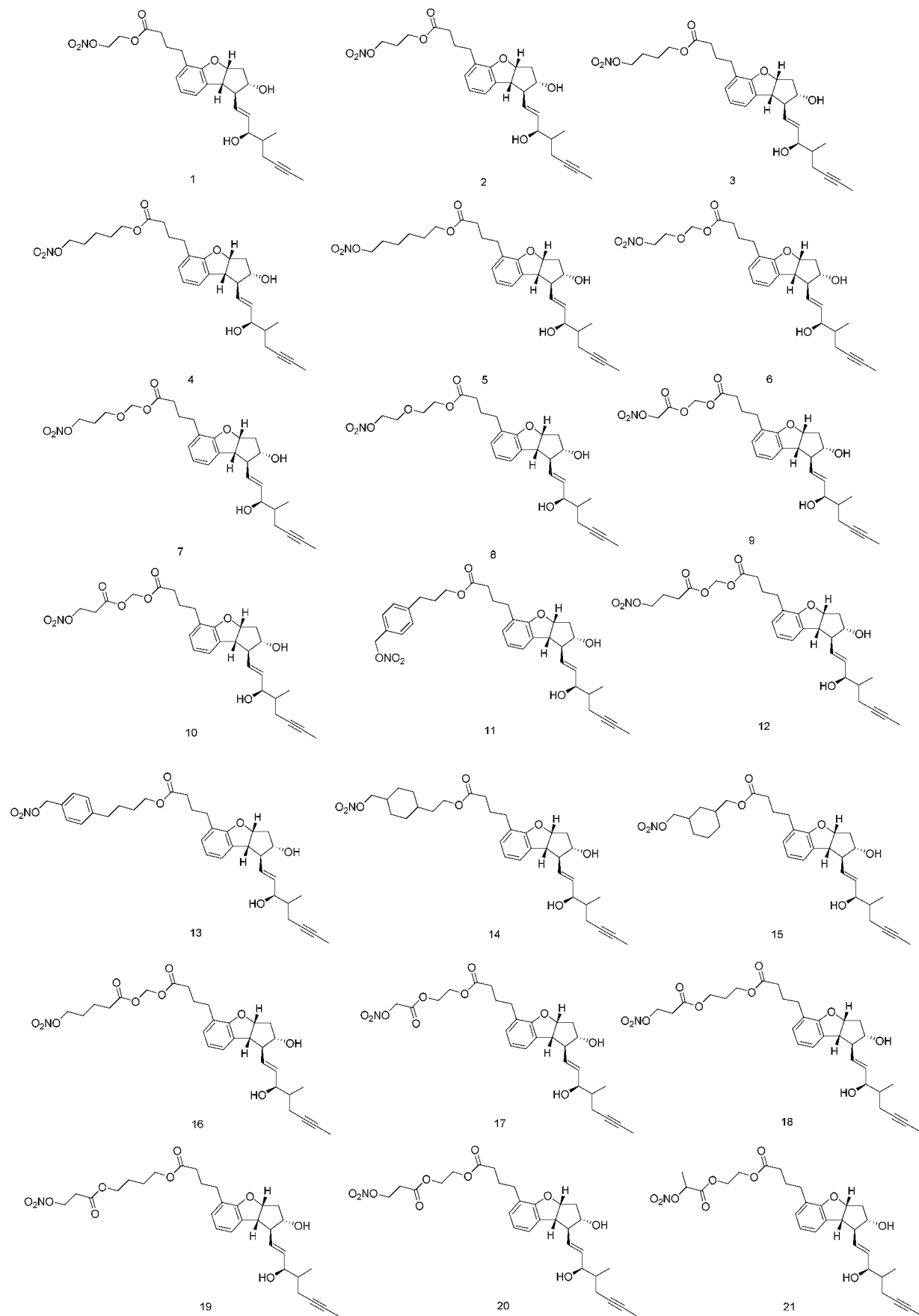


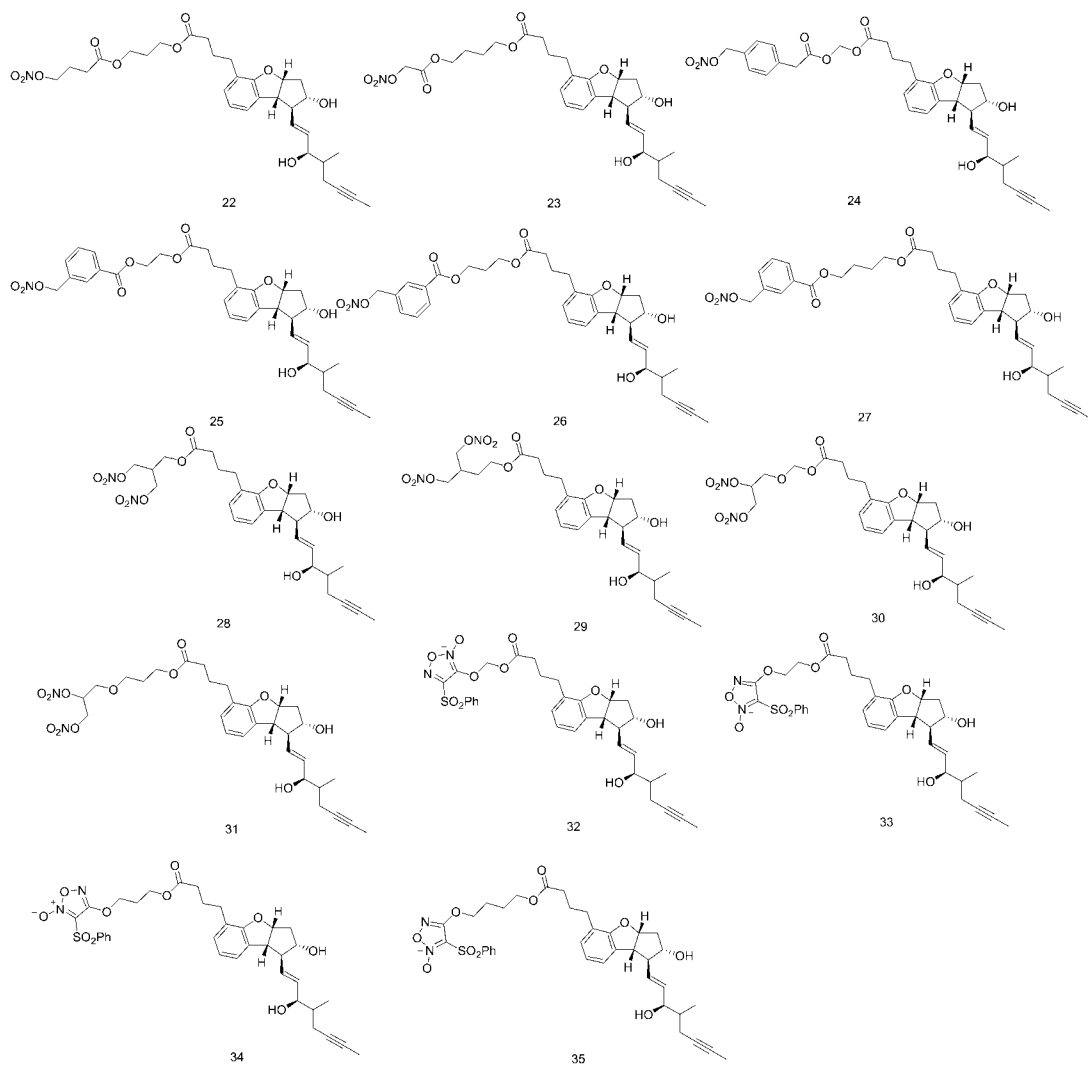
n 为 0, 1, 2, 3 或 4;

R 为 $-X-ONO_2$ 、 $-OC(O)-X-ONO_2$ 、 $-O-X-ONO_2$ 、或 $X-O-\text{N}(\text{O})=\text{N}(\text{O})-\text{SO}_2\text{Ph}$; 其中 X 为直链或支链的 C_1 - C_{10} 烷基、环烷基或 $-C_1$ - C_{10} 烷基-芳环-; 其中 C_1 - C_{10} 烷基、 C_{5-7} 环烷基或芳环可被以下一个或者多个取代基取代：卤原子、羟基、羧基、氰基或 $-(C_1-C_{10} \text{ 烷基})-ONO_2$ 。

2、根据权利要求 1 所述的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐，其特征在于，所述环烷基为 C_{5-7} 环烷基，芳环为 C_{5-10} 芳环。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐，其特征在于，其包括以下任意一种结构：





4、一种权利要求 1~3 任一项所述的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐，作为前环列素类似物的应用。

5、一种权利要求 1~3 任一项所述的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐，在制备治疗肺动脉高压、心肌梗死、肾脏疾病、闭塞性动脉硬化等外周血管疾病、和眼科疾病（如糖尿病眼底病变、青光眼等）、骨质疏松、血栓性脉管炎、血栓栓塞疾病等多种疾病的治疗药物中的应用。

6、一种药物组合物，其特征在于包含权利要求 1~3 任一项所述的一氧化氮供体型贝前列素类衍生物或其可药用盐和药物可接受的载体。

7、根据权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述载体为缓释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、吸收促进剂、吸附载体、表面活性剂和润滑剂中的任意一种或两种以上的混合物。

8、根据权利要求 6~7 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组

合物为外用制剂、口服制剂和注射制剂中的任意一种。

9、根据权利要求 8 所述的一种药物组合物，其特征在于，所述口服制剂为颗粒剂、胶囊剂和片剂中的任意一种。

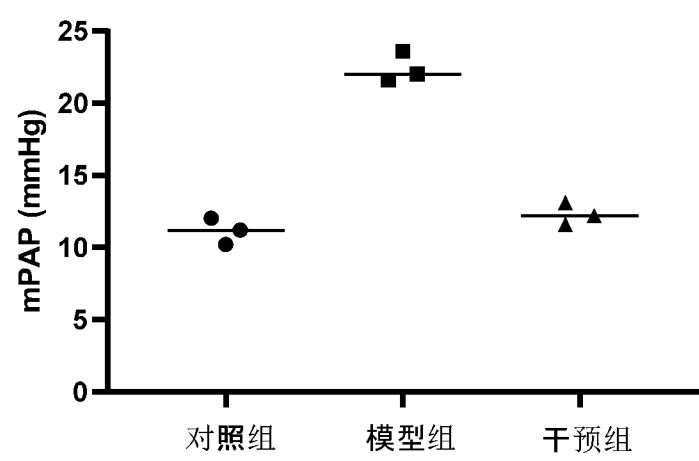


图 1

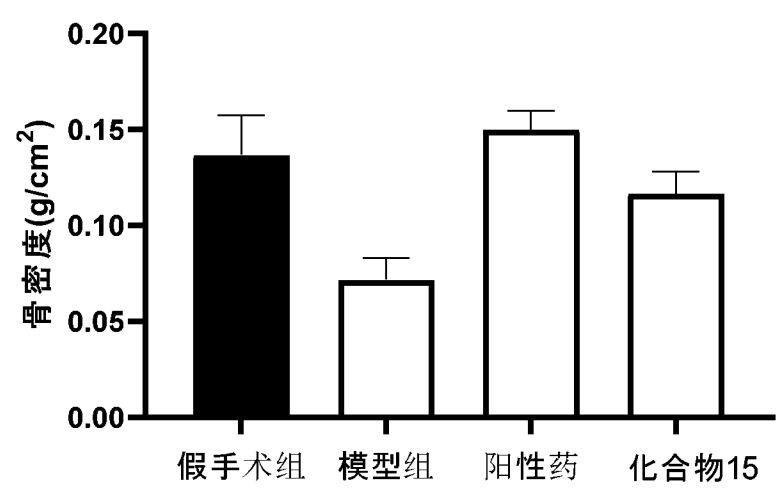


图 2

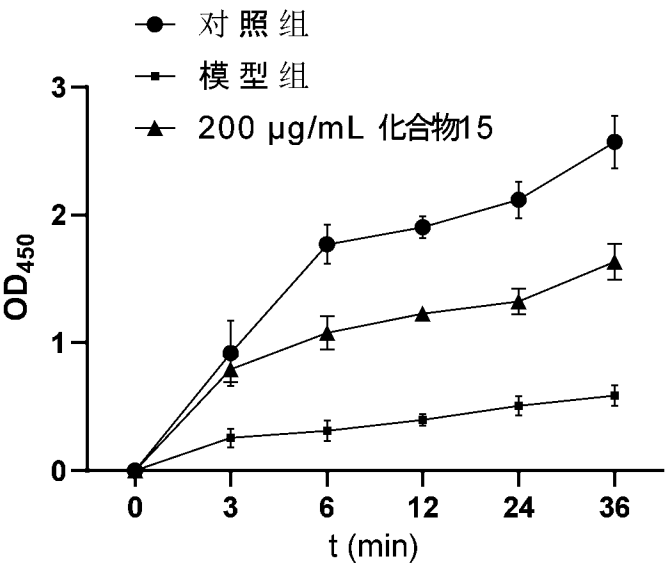


图 3