



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118234716 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 21

(21) 申请号 202280075238.3

(22) 申请日 2022.09.14

(30) 优先权数据

2113117.2 2021.09.14 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2022/052325 2022.09.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/041906 EN 2023.03.23

(71) 申请人 米托克斯治疗有限公司

地址 英国牛津郡

(72) 发明人 马修·怀特曼

罗伯塔·托雷格罗萨 马克·伍德

(74) 专利代理机构 华进联合专利商标代理有限公司 44224

专利代理师 欧淑丽

(51) Int.Cl.

C07D 339/04 (2006.01)

C07C 307/02 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

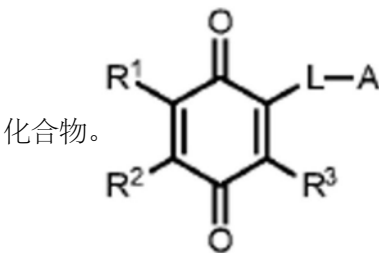
权利要求书5页 说明书41页 附图2页

(54) 发明名称

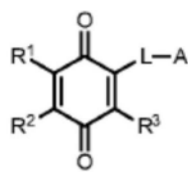
艾地苯醌衍生物及其在治疗植物中的用途

(57) 摘要

本发明涉及一种用于治疗人体或动物体或者源自其的组织和细胞的包含与能够释放硫化氢的基团连接的线粒体靶向基团的式(I)的化合物,并且涉及在治疗植物中的用途以及新的相关



1. 一种式(I)的化合物:



(I);

其中R¹和R²独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或一起形成环烷基或芳基环;

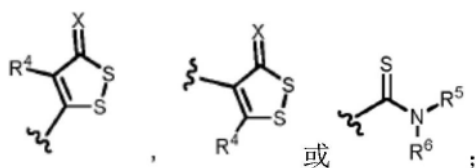
其中R³为C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

其中L为连接基团;

其中A为能够释放硫化氢的基团;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中基团A选自:



其中X为S、O或N-OH, 并且R⁴、R⁵和R⁶独立地选自H或C₁₋₇烷基。

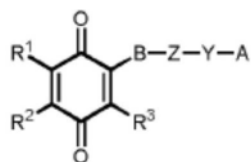
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物, 其中A选自硫代氨基甲酰基、5-硫代-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-硫代-5H-1,2-二硫醇-4-基、5-氧代-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-氧代-5H-1,2-二硫醇-4-基、5-羟基亚氨基-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-羟基亚氨基-5H-1,2-二硫醇-4-基、二硫代磷酸酯基团或二硫代磷酸基团。

4. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中L包含基团B, 所述基团B为任选取代的烷基链、任选取代的烯基链或任选取代的炔基链。

5. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中L包含基团Z, 所述基团Z选自直接键、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(=O)-、-OC(=O)CH₂O-和-C(=O)O-。

6. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中L包含基团Y, 所述基团Y为任选取代的5或6元环烷基或芳基环。

7. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其具有式(II):



(II);

其中R¹、R²和R³如权利要求1中所定义;

其中B为任选取代的烷基链、任选取代的烯基链或任选取代的炔基链;

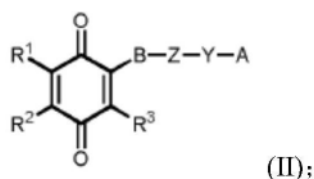
其中Z选自直接键、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(=O)-、-OC(=O)CH₂O-和-C(=O)O-;

其中Y为任选取代的5或6元环烷基或芳基环;

其中A为能够释放硫化氢的基团;

或其药学上可接受的盐。

8. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其具有式 (III):



其中 R_1 和 R_2 均为 C_{1-6} 烷氧基或一起形成6元芳基环;

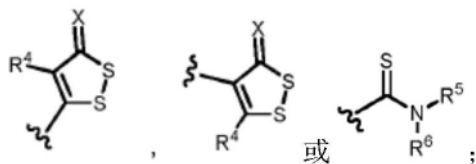
其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基;

其中B为任选取代的 C_{6-14} 烷基链;

其中Z为选自 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(=O)O-$ 和 $-C(=O)O-$ 的基团;

其中Y为任选取代的苯基, 其中基团Z和A彼此对位连接在所述苯基上;

其中A选自:



其中X为S、O或N-OH, 并且 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-7} 烷基; 或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求7所述的化合物, 其中A选自硫代氨基甲酰基、5-硫代-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-硫代-5H-1,2-二硫醇-4-基、5-氧代-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-氧代-5H-1,2-二硫醇-4-基、5-羟基亚氨基-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-羟基亚氨基-5H-1,2-二硫醇-4-基、二硫代磷酸酯基团和二硫代磷酸基团。

10. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 均为 $-OMe$, 并且 R^3 为 C_{1-3} 烷基。

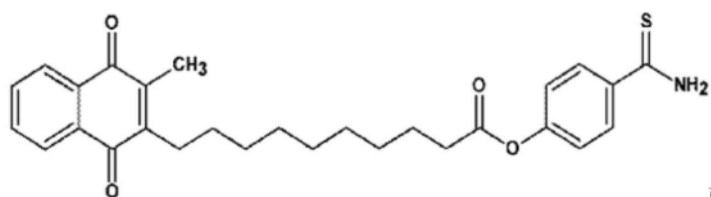
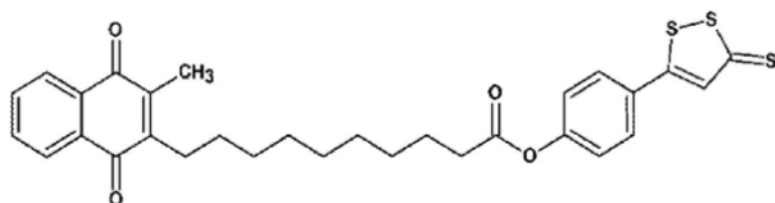
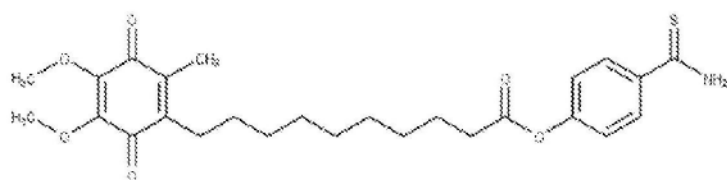
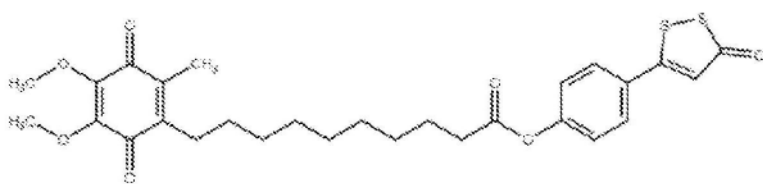
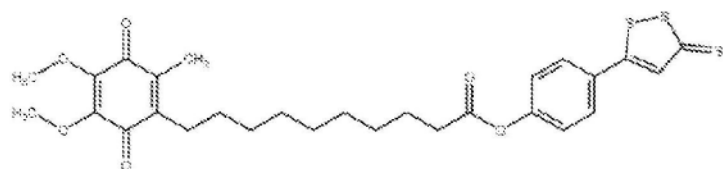
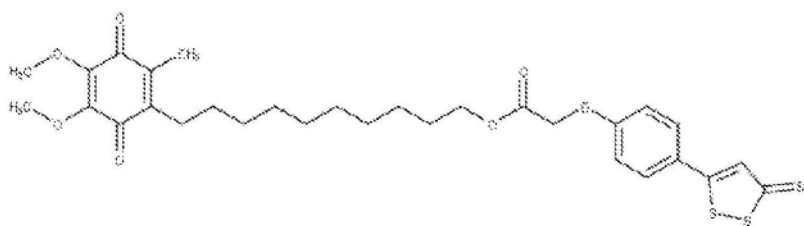
11. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 形成5或6元芳基环。

12. 根据权利要求7或权利要求8所述的化合物, 其中B为未取代的 C_{1-20} 烷基。

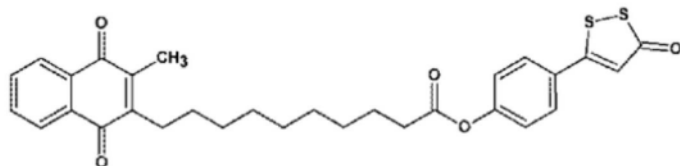
13. 根据权利要求7、权利要求8或权利要求11所述的化合物, 其中Z为 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)CH_2O-$ 。

14. 根据权利要求7、8、11和12中任一项所述的化合物, 其中Y为任选取代的苯基, 并且其中基团Z和A彼此对位连接在所述苯基上。

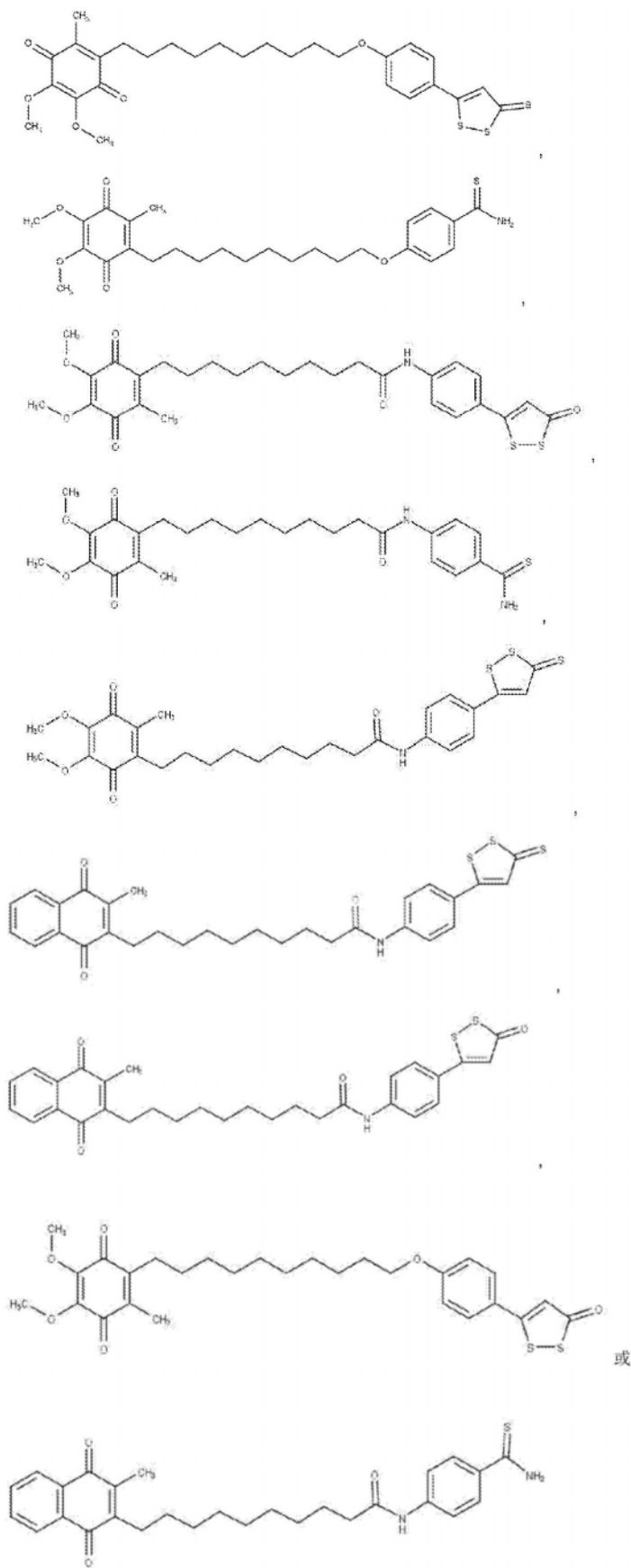
15. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自:



或



16. 根据权利要求1所述的化合物,其选自:



17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,其用作药物。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的化合物,其用于治疗神经肌肉或肌肉病症。

19. 根据权利要求18所述的使用的化合物,其中所述神经肌肉或肌肉病症由线粒体H₂S供体介导。

20. 根据权利要求18所述的使用的化合物,其中所述神经肌肉或肌肉病症选自迪谢内肌营养不良、COPD、Leigh综合征、原发性线粒体病、胰岛移植、先兆子痫、心脏移植、肾移植、心血管功能障碍、胸部钝性伤和失血性休克、坏死性小肠结肠炎、心肌再灌注损伤、烧伤、糖尿病性血管病变、阿尔茨海默病、急性肾损伤、心脏停搏后神经损伤和高血压。

21. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,其用于治疗神经肌肉或肌肉病症。

23. 一种预防、管理和/或治疗有需要的受试者的神经肌肉或肌肉病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或根据权利要求21所述的药物组合物。

艾地苯醌衍生物及其在治疗植物中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗人体或动物体或者源自其的组织和细胞的包含与能够释放硫化氢的基团连接的线粒体靶向基团的化合物,并且涉及在治疗植物中的用途以及新的相关化合物。

背景技术

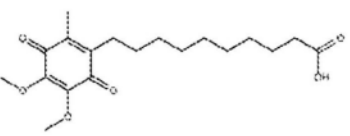
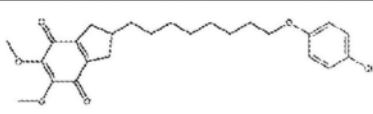
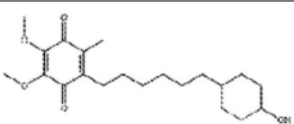
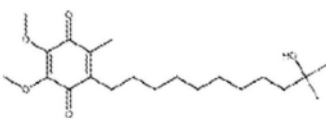
[0002] 线粒体靶向H₂S供体化合物

[0003] 在2014年,报道了第一种线粒体靶向H₂S供体AP39[Szczesny等人,2014年]。由于其亲脂性和癸基-TPP⁺的正电荷,该化合物被吸收到线粒体内。AP39还显示出细胞内H₂S水平主要在线粒体内以浓度依赖性方式增加,在内皮细胞中ATP产量增加,以及在线粒体内蛋白质过氧化增加。然而,AP39具有吸湿性、水溶性差、潜在毒性问题,并且尚未开发成药物。

[0004] 艾地苯醌

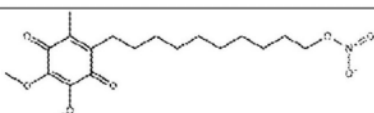
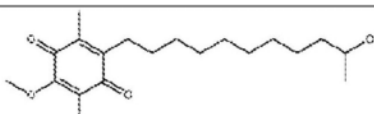
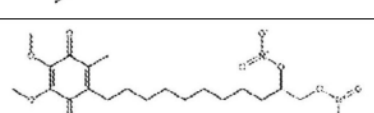
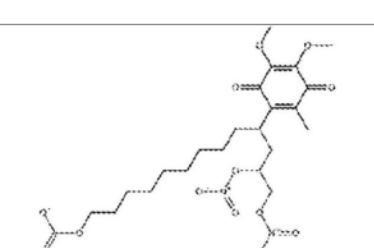
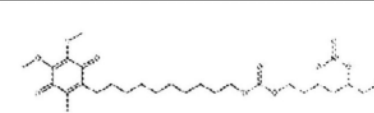
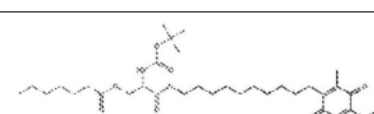
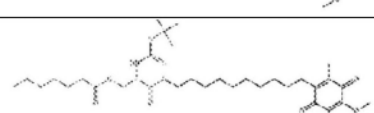
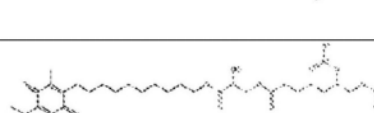
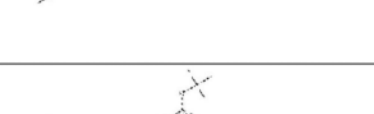
[0005] 辅酶Q10 (CoQ10) 或泛醌由于1,4-苯醌环的存在而发挥氧化还原和抗氧化作用。CoQ10还具有与线粒体电子传递链中的其他氧化还原载体相互作用的能力[Escribano-Lopez等人,2019年]。为了获得具有相同抗氧化特性但具有更好生物利用度的类似物,Takeda Chemical Industries (Osaka Japan) 开发了艾地苯醌,并且在1986年作为针对与年龄相关的脑功能障碍的药物在市场上推出[Sugiyama和Fujita,1985年]。尚未进行研究使用艾地苯醌和衍生物的线粒体靶向特性来将H₂S供体靶向线粒体。

[0006] 许多艾地苯醌衍生物已被制成抗氧化剂:

结构	IUPAC	专利/申请
	10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酸	US4139545
	2-[8-(4-氯苯氧基)辛基]-5,6-二甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-4,7-二酮	US6326369
	2-[6-(4-羟基环己基)己基]-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮	US4897420
	2-(10-羟基-10-甲基十一烷基)-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮	EP0201196

[0008] 许多艾地苯醌衍生物还已被制成气体递质一氧化氮的供体:

[0009]

结构	IUPAC	专利/申请
	10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸基硝酸酯	US9446015
	1-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)十一烷-2-基硝酸酯	US9061962
	[11-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)-1-硝基氧基十一烷-2-基]硝酸酯	US9061962
	[10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)-12,13-二硝基氧基十三烷基]碳酸酯	WO2015155234
	2-{10-[[5,6-双(硝基氧基)己基]氧基]癸基}-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮	WO2015155234
	2-{10-[[5,6-双(硝基氧基)己基]氧基]癸基}-5,6-二甲氧基-3-甲基环己-2,5-二烯-1,4-二酮	WO2015155234
	[3-[10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸氧基]-2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基氨基]-3-氧代丙基]庚酸酯	WO2015155234
	[2-氨基-3-[10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸氧基]-3-氧代丙基]6,7-二硝基氧基庚酸酯	WO2015155234
	[3-[10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸氧基]-2-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基氨基]-3-氧代丙基]6-甲基辛酸酯	WO2015155234

[0010] 对于具有改善特性的靶向线粒体的H₂S供体分子,仍然存在迫切的未满足的临床需求。

[0011] “In Vitro Antioxidant Activity of Idebenone Derivative-Loaded Solid Lipid Nanoparticles”Lucia Montenegro等人,Molecules 2017年,22,887公开了艾地苯醌衍生物用于治疗涉及线粒体功能障碍的神经退行性疾病。

[0012] “Coenzyme Q Functionalized CdTe/ZnS Quantum Dots for Reactive Oxygen Species (ROS) Imaging”,Li-Xia Qin等人,Chem.Eur.J.2011年,17,5262-5271公开了CoQ衍

生的QD作为探针来对体外和体内氧化还原辅酶功能进行成像。

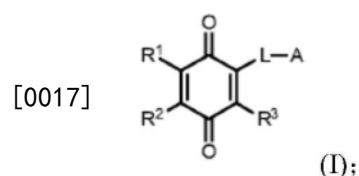
发明内容

[0013] 本发明提供了活性化合物,具体地,如本文所述的线粒体靶向H₂S供体。

[0014] 如本文所用,术语“活性”具体地包括具有内在活性的化合物(药物)以及此类化合物的前药,所述前药本身可以表现出很少或没有内在活性。

[0015] 本发明的一个方面涉及如本文所述的活性H₂S供给化合物,其靶向线粒体。

[0016] 根据本发明的第一方面,提供了式(I)的化合物:



[0018] 其中R¹和R²独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或一起形成环烷基或芳基环;

[0019] 其中R³为C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

[0020] 其中L为连接基团;

[0021] 其中A为能够释放硫化氢的基团;

[0022] 或其药学上可接受的盐。

[0023] 本发明人已发现,式(I)的化合物可以通过经由1,4-苯醌环靶向线粒体并在线粒体中释放硫化氢以产生期望的生理效应,为神经肌肉或肌肉病症,特别是由线粒体H₂S供体(mtH₂SD)介导的那些病症提供有效的治疗。

[0024] 根据本发明的第二方面,提供了根据第一方面的化合物,其用作药物。

[0025] 根据本发明的第三方面,提供了根据第一方面的化合物,其用于治疗神经肌肉或肌肉病症。

[0026] 所述神经肌肉或肌肉病症可以由mtH₂SD介导。所述神经肌肉或肌肉病症可以选自迪谢内肌营养不良、COPD、Leigh综合征、原发性线粒体病、胰岛移植、先兆子痫、心脏移植、肾移植、心血管功能障碍、胸部钝性伤和失血性休克、坏死性小肠结肠炎、心肌再灌注损伤、烧伤、糖尿病性血管病变、阿尔茨海默病、急性肾损伤、心脏停搏后神经损伤和高血压。

[0027] 合适地,根据第一方面的化合物用于治疗涉及线粒体功能障碍的疾病,诸如以上所列的疾病/病症。

[0028] 根据本发明的第四方面,提供了一种药物组合物,其包含根据第一方面的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂。所述药物组合物可以用于治疗神经肌肉或肌肉病症。

[0029] 根据本发明的第五方面,提供了一种预防、管理和/或治疗有需要的受试者的神经肌肉或肌肉病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据第一方面的化合物或根据第四方面的药物组合物。

[0030] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的活性化合物,其治疗神经肌肉或肌肉病症,诸如肌营养不良症。

[0031] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的活性化合物,其治疗已知由mtH₂SD介导的病症或被认为可通过mtH₂SD(例如,诸如AP39)治疗的病症。

[0032] 本发明的另一个方面涉及一种包含如本文所述的化合物和药学上可接受的载剂的组合物。

[0033] 本发明的另一个方面涉及细胞中H₂S供给的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的如本文所述的活性化合物接触。

[0034] 本发明的另一个方面涉及供给H₂S的方法,所述方法包括使细胞与有效量的如本文所述的活性化合物接触,无论是在体内或在体外。

[0035] 本发明的另一个方面涉及治疗患者的病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所述的活性化合物。在一个合适的实施方案中,病症为肌营养不良症。在一个合适的实施方案中,病症为迪谢内肌营养不良。

[0036] 本发明的另一个方面涉及治疗患者的病症的方法,所述病症已知由mtH2SD介导或被认为可通过mH2SD(例如,诸如AP39)治疗,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所述的活性化合物。

[0037] 本发明的另一个方面涉及一种如本文所述的活性化合物,其用于治疗人体或动物体的方法中。

[0038] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的活性化合物用于制造用于治疗神经肌肉或肌肉病症的药物的用途。在一个合适的实施方案中,增殖性病症为肌营养不良症。

[0039] 在一个合适的实施方案中,增殖性病症为迪谢内肌营养不良。

[0040] 在一个合适的实施方案中,增殖性病症为COPD(慢性阻塞性肺疾病)。

[0041] 本发明的另一个方面涉及活性化合物用于制造药物的用途,所述药物例如用于治疗已知由mtH2SD介导的病症或已知通过mtH2SD(例如,诸如AP39)治疗的病症,如本文所讨论的。此类病症包括但不限于以下项:

[0042] 迪谢内肌营养不良(Ellwood等人2021年)

[0043] COPD,气道炎症(Karaman等人,2020年)

[0044] Leigh综合征,原发性线粒体病(Fox等人,2020年)

[0045] 胰岛移植(Nishime等人2020年)

[0046] 先兆子痫(Sanchez-Aranguren等人,2020年;Covarrubias等人2019年)

[0047] 心脏移植(Zhu等人2019年)

[0048] 肾移植(Juriasingani等人,2018年;Lobb等人2017年)

[0049] 心血管功能障碍(Latorre等人,2018年)

[0050] 胸部钝性伤和失血性休克(Weppler等人,2019年)

[0051] 坏死性小肠结肠炎(Drucker等人,2018年)

[0052] 心肌再灌注损伤(Karwi等人2017年;Chatzianastasiou等人,2016年)

[0053] 烧伤(Ahmad等人,2016年)

[0054] 糖尿病性血管病变(Gero等人2016年)

[0055] 阿尔茨海默病(Zhao等人2016年)

[0056] 急性肾损伤(Ahmad等人2016年)

[0057] 心脏停搏后神经损伤(Ikeda等人,2015年)

[0058] 高血压(Tomasova 2015年)

[0059] 本发明的另一个方面涉及一种试剂盒,其包含(a)活性化合物,优选地作为药物组

合物并且在合适的容器中和/或具有合适的包装提供;和 (b) 使用说明书,例如关于如何施用活性化合物的书面说明书。

[0060] 本发明的另一个方面涉及可通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法的方法获得的化合物。

[0061] 本发明的另一个方面涉及通过如本文所述的合成方法或包括如本文所述的合成方法的方法获得的化合物。

[0062] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的新的中间体,其适用于如本文所述的合成方法。

[0063] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的此类新的中间体在本文所述的合成方法中的用途。

[0064] 本发明还提供了在细胞的线粒体中产生 H_2S 的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的活性化合物接触。这种方法可以在体外或在体内实施。在一个实施方案中,所述方法在体外进行。在一个实施方案中,所述方法在体内进行。优选地,活性化合物以药学上可接受的组合物的形式提供。

[0065] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否抵抗线粒体功能障碍。例如,以下实例中描述了一种可以方便地用于评估由特定化合物提供的线粒体功能障碍水平的测定。

[0066] 例如,可以在体外培养细胞样品,使活性化合物与所述细胞接触,并观察该化合物对那些细胞的作用。作为“作用”的实例,可以确定细胞的形态状态(例如,活的或死的等)。当发现活性化合物对细胞产生影响时,这可以用作该化合物在治疗携带相同细胞类型的细胞的患者中的功效的预后或诊断标志物。

[0067] 治疗方法

[0068] 本发明进一步提供了治疗方法,所述方法包括向需要治疗的受试者施用治疗有效量的活性化合物(优选地,以药物组合物形式)。

[0069] 本发明进一步提供了用于通过疗法治疗人体或动物体的方法中的活性化合物,例如用于治疗由 H_2S 供体介导的病症、已知通过 H_2S 供体(例如,AP39)治疗的病症或如本文所述的其他病症中。

[0070] 本发明进一步提供了活性化合物用于制造药物的用途,所述药物例如用于治疗由线粒体功能障碍介导的病症、或已知通过已知抵抗线粒体功能障碍的化合物(例如,诸如AP39)治疗的病症。

[0071] 治疗

[0072] 在治疗病症的上下文中,如本文所用,术语“治疗”通常涉及无论是人还是动物(例如,在兽医应用中)的治疗和疗法,其中实现一些期望的治疗效果,例如抑制病症的进展,并且包括进展速率的降低、进展速率的停止、病症的改善和病症的治愈。还包括作为预防措施(即预防)的治疗。

[0073] 如本文所用,术语“治疗有效量”涉及活性化合物或包含活性化合物的材料、组合物或剂型的有效产生一些期望的治疗效果,与合理的获益/风险比相称的量。

[0074] 术语“治疗”包括组合治疗和疗法,其中例如顺序或同时组合两种或更多种治疗或疗法。治疗和疗法的实例包括但不限于小分子、基因疗法、细胞疗法、抗体疗法。

[0075] 如上所述,活性化合物还可以用于组合疗法,即与其他药剂(例如类固醇)组合。

[0076] 本发明还提供了抵抗线粒体功能障碍和治疗由线粒体功能障碍介导的病症的活性化合物。

[0077] 如本文所用,术语“由线粒体功能障碍介导的病症”涉及其中线粒体功能障碍例如对于该病症的发作、进展、表达等是重要或必需的病症,或已知通过抵抗线粒体功能障碍的化合物(例如,诸如AP39)治疗的病症。

[0078] 本领域普通技术人员能够容易地确定候选化合物是否治疗任何特定细胞类型的涉及线粒体功能障碍的病症。例如,以下实例中描述了可以方便地用于评估由特定化合物提供的活性的测定。

[0079] 本发明还提供了作为线粒体 H_2S 供体并治疗涉及线粒体功能障碍的疾病的活性化合物。上文给出了此类适应症的非限制性列表。

[0080] 施用途径

[0081] 活性化合物或包含该活性化合物的药物组合物可以通过任何方便的施用途径施用于受试者,无论是全身/外周还是局部(即,在期望作用的部位)。

[0082] 施用途径包括但不限于经口(例如,通过食入);经颊;经舌下;经皮(包括例如,通过贴剂、贴膏剂等);经粘膜(包括例如,通过贴剂、贴膏剂等);鼻内(例如,通过鼻喷雾剂);经眼(例如,通过滴眼剂);经肺(例如,通过吸入或吹入疗法,使用例如经由气雾剂,例如通过嘴或鼻);经直肠(例如,通过栓剂或灌肠剂);经阴道(例如,通过阴道栓剂);肠胃外,例如,通过注射,包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心脏内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入贮存库(depot)或贮库(reservoir),例如皮下或肌内。

[0083] 受试者

[0084] 受试者可以为原核生物(例如,细菌)或真核生物(例如,原生生物、真菌、植物、动物)。

[0085] 受试者可以为动物、哺乳动物、胎盘哺乳动物、有袋类动物、单孔类动物、啮齿动物(例如,豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如,小鼠)、兔类动物(例如,兔)、鸟类(例如,鸟)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马科动物(例如,马)、猪类(例如,猪)、绵羊类(例如,绵羊)、牛科动物(例如,牛)、灵长类动物、猿猴(例如,猴或猿)、猴、猿或人。

[0086] 此外,受试者可以是其任何发育形式,例如孢子、种子、卵、幼体、蛹或胎儿。

[0087] 合适地,受试者为人。

[0088] 制剂

[0089] 虽然活性化合物可以单独使用(例如,施用),但是通常优选将其作为制剂提供。

[0090] 因此,本发明的一个方面涉及包含如本文所述的化合物和载剂的组合物。

[0091] 在一个实施方案中,组合物为药物组合物(例如,制剂、制备剂、药物),其包含如本文所述的化合物和药学上可接受的载剂。

[0092] 在一个实施方案中,组合物为药物组合物,其包含至少一种如本文所述的化合物以及一种或多种本领域技术人员众所周知的其他药学上可接受的成分,包括但不限于药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如,润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、调味剂和甜味剂。

[0093] 在一个实施方案中,组合物进一步包含其他活性剂,例如其他治疗剂或预防剂。

[0094] 合适的载剂、稀释剂、赋形剂等可以在标准药学教科书中找到。参见,例如, Handbook of Pharmaceutical Additives,第2版(M.Ash和I.Ash编辑),2001年(Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)、Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990年;和Handbook of Pharmaceutical Excipients,第2版,1994年。本发明的另一个方面涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括将至少一种如上所定义的活性化合物与一种或多种本领域技术人员众所周知的其他药学上可接受的成分(例如,载剂、稀释剂、赋形剂等)一起混合。如果配制成离散单元(例如,片剂等),则每个单元含有预定量(剂量)的活性化合物。

[0095] 如本文所用,术语“药学上可接受的”涉及在合理的医学判断的范围内,适用于与所讨论的受试者(例如,人)的组织接触,没有过多毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的获益/风险比相称的化合物、成分、材料、组合物、剂型等。每种载剂、稀释剂、赋形剂等在与制剂的其他成分相容的意义上也必须是“可接受的”。

[0096] 制剂可以通过药学领域众所周知的任何方法来制备。此类方法包括将活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载剂混合的步骤。通常,通过将活性化合物与载剂(例如,液体载剂、细碎的固体载剂等)均匀且紧密地混合,然后如果需要的话使产品成型来制备制剂。

[0097] 可以制备制剂以提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或其组合。

[0098] 制剂可以合适地呈液剂、溶液剂(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水)、酏剂、糖浆剂、干药糖剂、漱口剂、滴剂、片剂(包括,例如,包衣片剂)、颗粒剂、粉末剂、锭剂、软锭剂(pastilles)、胶囊剂(包括,例如,硬明胶胶囊剂和软明胶胶囊剂)、扁囊剂、丸剂、安瓿剂、大丸剂、栓剂、阴道栓剂、酊剂、凝胶剂、糊剂、软膏剂、霜剂、洗剂、油剂、泡沫剂、喷雾剂、薄雾剂或气雾剂的形式。

[0099] 制剂可以合适地作为贴剂、贴膏剂、绷带、敷料等提供,其浸渍有一种或多种活性化合物和任选一种或多种其他药学上可接受的成分,包括例如渗透、透过和吸收增强剂。制剂还可以合适地以贮存库或贮库的形式提供。

[0100] 活性化合物可以溶解、悬浮在一种或多种其他药学上可接受的成分中,或与一种或多种其他药学上可接受的成分混合。活性化合物可以存在于脂质体或其他微粒中,其被设计成将活性化合物靶向例如血液组分或一种或多种器官。

[0101] 适合经口施用(例如,通过食入)的制剂包括液剂、溶液剂(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水)、酏剂、糖浆剂、干药糖剂、片剂、颗粒剂、粉末剂、胶囊剂、扁囊剂、丸剂、安瓿剂、大丸剂。

[0102] 适合经颊施用的制剂包括漱口剂、锭剂、软锭剂以及贴剂、贴膏剂、贮存库和贮库。锭剂通常包含调味基质(通常蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的活性化合物。软锭剂通常包含惰性基质(诸如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性化合物。漱口剂通常包含合适的液体载剂中的活性化合物。

[0103] 适合经舌下施用的制剂包括片剂、锭剂、软锭剂、胶囊剂和丸剂。

[0104] 适合经口的经粘膜施用的制剂包括液剂、溶液剂(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水)、漱口剂、锭剂、软锭剂以及贴剂、贴膏剂、贮

存库和贮库。

[0105] 适合非经口的经粘膜施用的制剂包括液剂、溶液剂(例如,水性、非水性)、混悬剂(例如,水性、非水性)、乳剂(例如,水包油、油包水)、栓剂、阴道栓剂、凝胶剂、糊剂、软膏剂、霜剂、洗剂、油剂以及贴剂、贴膏剂、贮存库和贮库。

[0106] 适合经皮施用的制剂包括凝胶剂、糊剂、软膏剂、霜剂、洗剂和油剂以及贴剂、贴膏剂、绷带、敷料、贮存库和贮库。

[0107] 片剂可以通过常规方法(例如压缩或模制),任选与一种或多种辅助成分一起制备而成。压制片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性化合物来制备,该活性化合物任选与一种或多种粘合剂(例如,聚维酮、明胶、阿拉伯胶、山梨糖醇、黄蓍胶、羟丙基甲基纤维素);填充剂或稀释剂(例如,乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石、二氧化硅);崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠);表面活性剂或分散剂或润湿剂(例如,十二烷基硫酸钠);防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸);调味剂、增味剂和甜味剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。片剂可以任选被包衣或刻痕,并且可以使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素(以提供期望的释放曲线),被配制以提供其中的活性化合物的缓慢或受控释放。片剂可以任选具有包衣例如以影响释放,例如肠溶衣以提供在除了胃之外的肠部分中的释放。

[0108] 软膏剂通常由活性化合物和石蜡或与水混溶的软膏基质制备。

[0109] 霜剂通常由活性化合物和水包油霜基质制备。如果期望的话,霜基质的水相可以包含例如至少约30%w/w的多元醇,即具有两个或更多个羟基的醇,诸如丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露醇、山梨醇、甘油和聚乙二醇及其混合物。局部制剂可以期望地包含增强活性化合物通过皮肤或其他受影响部位的吸收或渗透的化合物。此类皮肤渗透增强剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[0110] 乳剂通常由活性化合物和油相制备,油相可以任选地仅包含乳化剂(emulsifier)(也称为乳化剂(emulgent)),或它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油二者的混合物。优选地,包含亲水性乳化剂与充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起。还优选包含油和脂肪二者。具有或不具有稳定剂的乳化剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和/或脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成霜剂制剂的油性分散相。

[0111] 合适的乳化剂和乳剂稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。用于制剂的合适油或脂肪的选择基于实现期望的美容特性,因为活性化合物在可能用于药物乳剂制剂的大多数油中的溶解度可能非常低。因此,霜剂优选地应是不油腻、不沾污且可清洗的产品,具有合适的稠度以避免从管或其他容器中泄漏。可以使用直链或支链、一元或二元的烷基酯,诸如二异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或支链酯的混合物(称为Crodamol CAP),最后三种是优选的酯。这些可以根据所需的特性单独或组合使用。可替代地,可以使用高熔点脂质,诸如白色软石蜡和/或液体石蜡或其他矿物油。

[0112] 适合鼻内施用的制剂,其中载剂是液体,包括例如鼻喷雾剂、滴鼻剂,或通过喷雾器进行气雾剂施用,包括活性化合物的水性或油性溶液剂。

[0113] 适合鼻内施用的制剂,其中载剂是固体,包括例如作为粗粉提供的那些制剂,其粒度例如在约20至约500微米的范围内,其以以下方式施用:吸入鼻吸药,即通过从靠近鼻子的粉末容器中通过鼻道快速吸入。

[0114] 适合经肺施用(例如,通过吸入或吹入疗法)的制剂包括作为来自加压包装的气溶胶喷雾提供的那些制剂,使用合适的推进剂,诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。

[0115] 适合经眼施用的制剂包括滴眼剂,其中活性化合物溶解或悬浮在合适的载剂中,尤其是活性化合物的水性溶剂中。

[0116] 适合经直肠施用的制剂可以作为具有合适基质的栓剂提供,该基质包含例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇,例如可可脂或水杨酸盐;或作为用于灌肠治疗的溶液剂或混悬剂提供。

[0117] 适合经阴道施用的制剂可以作为阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂提供,除了活性化合物之外,还含有本领域已知的适当的此类载剂。

[0118] 适合肠胃外施用(例如,通过注射)的制剂包括水性或非水性、等渗、无热原、无菌液体(例如,溶液剂、混悬剂),其中活性化合物溶解、悬浮或以其他方式提供(例如,在脂质体或其他微粒中)。此类液体可以另外含有其他药学上可接受的成分,诸如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、悬浮液、增稠剂和使制剂与预期接受者的血液(或其他相关体液)等渗的溶质。赋形剂的实例包括例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于此类制剂的合适等渗载剂的实例包括氯化钠注射液、林格氏溶液或乳酸林格氏注射液。

[0119] 通常,液体中活性化合物的浓度为约1ng/ml至约10 μ g/ml,例如约10ng/ml至约1 μ g/ml。制剂可以存在于单位剂量或多剂量密封容器中,例如安瓿和小瓶,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在使用前立即添加无菌液体载剂,例如用于注射的水。临时注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0120] 剂量

[0121] 本领域技术人员将理解,活性化合物和包含活性化合物的组合物的适当剂量可以因患者而异。确定最佳剂量通常涉及治疗益处水平与任何风险或有害副作用的平衡。所选择的剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定化合物的活性、施用途径、施用时间、化合物的排泄速率、治疗持续时间、组合使用的其他药物、化合物和/或材料、病症的严重程度以及患者的物种、性别、年龄、体重、病症、一般健康状况和既往病史。化合物的量和给药途径最终将由医师、兽医或临床医生决定,尽管通常选择剂量以在作用部位达到实现期望效果的局部浓度,而不引起显著的不利或有害副作用。

[0122] 在整个治疗过程中,可以以一次剂量、连续或间歇地(例如,以适当的时间间隔分次剂量)进行施用。确定最有效的施用方式和剂量的方法是本领域技术人员众所周知的,并且将随着用于疗法的制剂、疗法的目的、所治疗的靶细胞和所治疗的受试者而变化。可以进行单次或多次施用,剂量水平和模式由治疗医师、兽医或临床医生选择。

[0123] 试剂盒

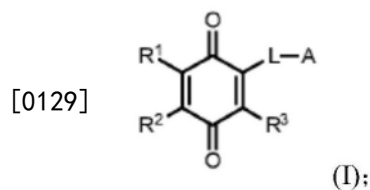
[0124] 本发明的一个方面涉及一种试剂盒,其包含(a)活性成分,优选地在合适的容器中和/或具有合适的包装提供;和(b)使用说明书,例如关于如何施用活性化合物的书面说明书等。

[0125] 书面说明书还可以包括活性成分适合治疗的适应症列表。

[0126] 如本领域技术人员将理解的,本发明的一个方面的特征和合适的实施方案也涉及本发明的其他方面。

[0127] 活性化合物

[0128] 第一方面的化合物具有式 (I) :



[0130] 其中R¹和R²独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或一起形成环烷基或芳基环;

[0131] 其中R³为C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

[0132] 其中L为连接基团;

[0133] 其中A为能够释放硫化氢的基团;

[0134] 或其药学上可接受的盐。

[0135] 在一些实施方案中,R₁和R₂均为C₁₋₆烷氧基,合适地C₁₋₃烷氧基,合适地-OMe。

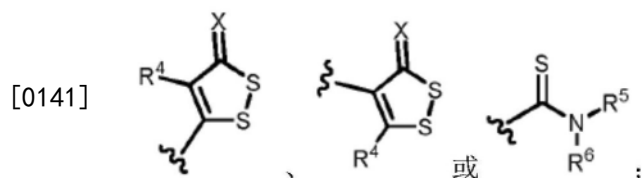
[0136] 合适地,R³为C₁₋₆烷基,合适地C₁₋₃烷氧基。

[0137] 合适地,R¹和R²均为-OMe,并且R³为C₁₋₃烷基。

[0138] 当R¹和R²一起形成环烷基或芳基环时,环烷基或芳基环合适地为5、6和7元环烷基或芳基环,合适地5、6和7元芳基环。环烷基或芳基环可以任选合适地被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄烷基硫代、羟基、氨基、硝基、硫醇、氯、氟、溴、CF₃、CHF₂或CH₂F基团中的一个或多个取代。

[0139] 在一些实施方案中,R¹和R²形成5或6元芳基环,合适地6元芳基环。因此,在此类实施方案中,化合物包含1,4-萘醌基团。

[0140] 合适地,能够释放硫化氢的基团A选自:



[0142] 其中X为S、O或N-OH,并且R⁴、R⁵和R⁶独立地选自H或C₁₋₇烷基。C₁₋₇烷基可以任选合适地被C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄烷基硫代、羟基、氨基、硝基、硫醇、氯、氟、溴、CF₃、CHF₂或CH₂F基团中的一个或多个取代。

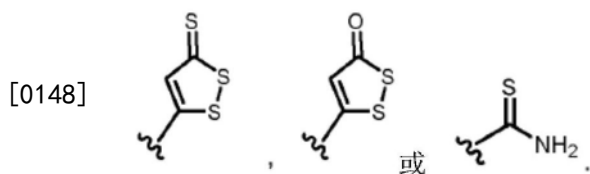
[0143] 合适地,X为S或O。

[0144] 合适地,R⁴为H。

[0145] 合适地,R⁵和R⁶为甲基或H,合适地H。

[0146] 合适地,基团A选自硫代氨基甲酰基、5-硫代-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-硫代-5H-1,2-二硫醇-4-基、5-氧代-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-氧代-5H-1,2-二硫醇-4-基、5-羟基亚氨基-5H-1,2-二硫醇-3-基、5-羟基亚氨基-5H-1,2-二硫醇-4-基、二硫代磷酸酯基团或二硫代磷酸基团。

[0147] 合适地,A选自以下基团:



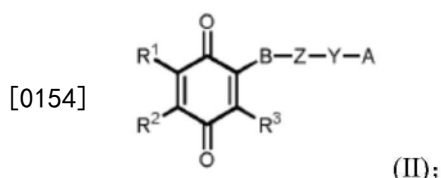
[0149] 合适地,连接基团L包含基团B,该基团B为任选取代的烷基链、任选取代的烯基链或任选取代的炔基链。合适地,B为未取代的 C_{1-20} 烷基链,合适地 C_{6-14} 烷基链,合适地 C_{8-12} 烷基链。

[0150] 合适地,连接基团L包含基团Z,其中Z选自直接键、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)CH_2O-$ 和 $-C(=O)O-$ 。合适地,Z为 $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)CH_2O-$,合适地 $-C(=O)O-$ 。另外,Z可以为基团 $-OCH_2C(=O)O-$ 。

[0151] 合适地,连接基团L包含基团Y,该基团Y为任选取代的5或6元环烷基或芳基环。合适地,Y为任选取代的苯基,并且其中基团Z和A彼此对位连接在该苯基上(即,以1,4排列)。合适地,Y为未取代的苯基,并且基团Z和A彼此对位连接在改苯基上。

[0152] Y基团可以任选地被 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基氨基、 C_1-C_4 烷基硫代、羟基、氨基、硝基、硫醇、氯、氟、溴、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 基团中的一个或多个取代。

[0153] 合适地,根据第一方面的化合物具有式(II):



[0155] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上所定义;

[0156] 其中B为任选取代的烷基链、任选取代的烯基链或任选取代的炔基链;

[0157] 其中Z选自其中Z选自直接键、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)CH_2O-$ 和 $-C(=O)O-$;

[0158] 其中Y为任选取代的5或6元环烷基或芳基环;

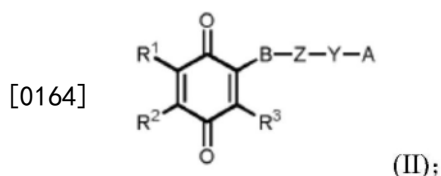
[0159] 其中A为能够释放硫化氢的基团;

[0160] 或其药学上可接受的盐。

[0161] 合适地,B、Z、Y和A如上所定义。

[0162] 当基团被标明是“任选取代的”时,所述基团合适地任选被一个或多个如下所定义且被称为“R”基团的基团取代。合适地,所述基团任选地被一个或多个卤素、一个或多个芳基、一个或多个 C_{1-6} 烷基或一个或多个 C_{1-6} 烷氧基取代。

[0163] 在一些实施方案中,根据第一方面的化合物具有式(II):



[0165] 其中 R_1 和 R_2 均为 C_{1-6} 烷氧基或一起形成6元芳基环;

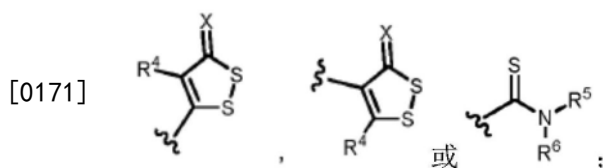
[0166] 其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基;

[0167] 其中B为任选取代的 C_{6-14} 烷基链;

[0168] 其中Z为选自 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(=O)O-$ 和 $-C(=O)O-$ 的基团；

[0169] 其中Y为任选取代的苯基，其中基团Z和A彼此对位连接在所述苯基上；

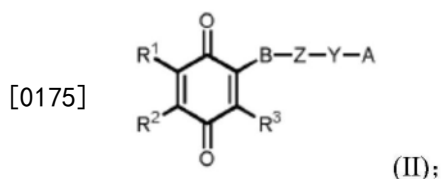
[0170] 其中A选自：



[0172] 其中X为S、O或N-OH，并且 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-7} ；

[0173] 或其药学上可接受的盐。

[0174] 在一些实施方案中，根据第一方面的化合物具有式(II)：



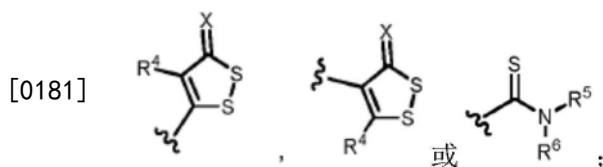
[0176] 其中 R_1 和 R_2 均为 C_{1-6} 烷氧基或一起形成6元芳基环；

[0177] 其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基；

[0178] 其中B为任选地被 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基氨基、 C_1-C_4 烷基硫代、羟基、氨基、硝基、硫醇、氯、氟、溴、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 基团中的一个或多个取代的 C_{6-14} 烷基链；其中Z为选自 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(=O)O-$ 和 $-C(=O)O-$ 的基团；

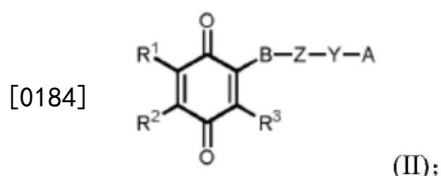
[0179] 其中Y为苯基，其中基团Z和A彼此对位连接在所述苯基上，任选地被 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基氨基、 C_1-C_4 烷基硫代、羟基、氨基、硝基、硫醇、氯、氟、溴、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 基团中的一个或多个取代；

[0180] 其中A选自：



[0182] 其中X为S、O或N-OH，并且 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-7} 烷基；或其药学上可接受的盐。

[0183] 在一些实施方案中，根据第一方面的化合物具有式(II)：



[0185] 其中 R_1 和 R_2 均为 C_{1-6} 烷氧基或一起形成6元芳基环；

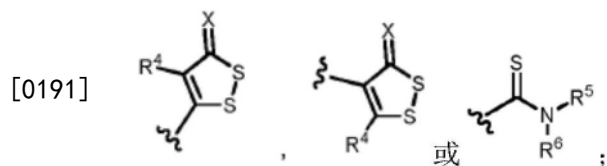
[0186] 其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基；

[0187] 其中B为任选取代的 C_{6-14} 烷基链；

[0188] 其中Z选自 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{O}-$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ ；

[0189] 其中Y为任选取代的苯基，其中基团Z和A彼此对位连接在所述苯基上；

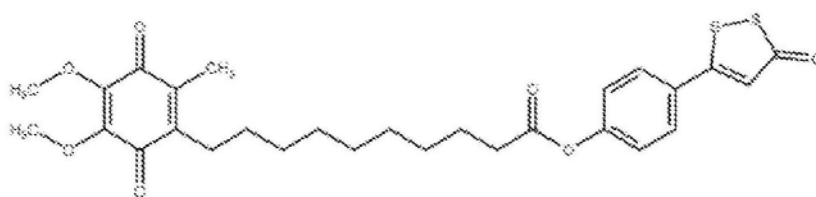
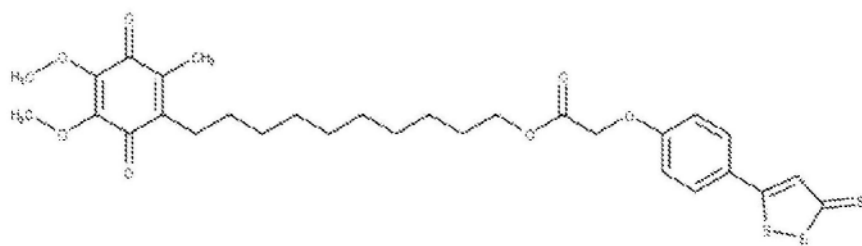
[0190] 其中A选自：



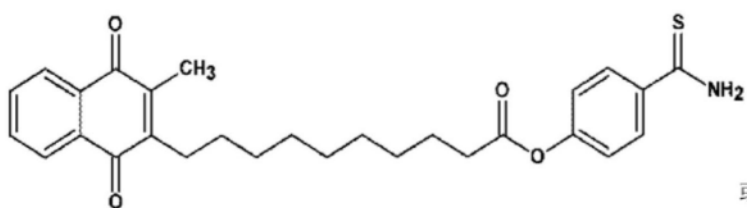
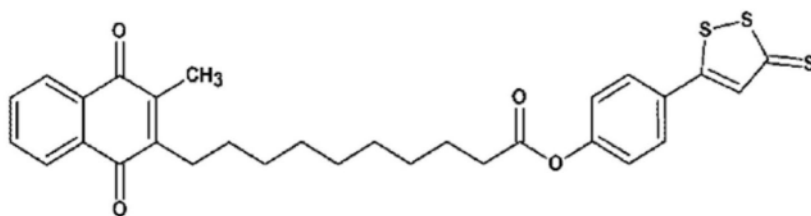
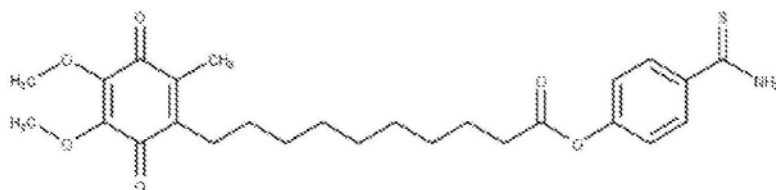
[0192] 其中X为S、O或N-OH，并且 R^4 、 R^5 和 R^6 独立地选自H或 C_{1-7} 烷基；或其药学上可接受的盐。

[0193] 在一些实施方案中，根据第一方面的化合物选自下述实施例1-17。

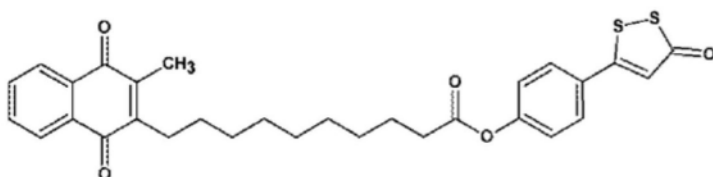
[0194] 在一些实施方案中，根据第一方面的化合物选自：



[0195]



或



[0196] 化学术语

[0197] 如本文所用,术语“碳”、“碳基”、“烃”和“烃基”涉及仅具有碳和氢原子的化合物

和/或基团。

[0198] 如本文所用,术语“杂”涉及具有至少一个杂原子的化合物和/或基团,例如多价杂原子(其也适合作为环杂原子),诸如硼、硅、氮、磷、氧和硫,以及单价杂原子,诸如氟、氯、溴和碘。

[0199] 如本文所用,术语“饱和”涉及不具有任何碳-碳双键或碳-碳三键的化合物和/或基团。

[0200] 如本文所用,术语“不饱和”涉及具有至少一个碳-碳双键或碳-碳三键的化合物和/或基团。

[0201] 如本文所用,术语“脂族”涉及直链或支链但非环状的化合物和/或基团(也称为“无环”或“开链”基团)。

[0202] 如本文所用,术语“环状”涉及具有一个环、或两个或更多个环(例如,螺接、稠合、桥连)的化合物和/或基团。

[0203] 如本文所用,术语“环”涉及3至10个共价连接的原子、更优选3至8个共价连接的原子的闭合环。

[0204] 如本文所用,术语“芳香族环”涉及3至10个共价连接的原子、更优选5至8个共价连接的原子的闭合环,该环是芳香族的。

[0205] 如本文所用,术语“杂环”涉及3至10个共价连接的原子、更优选3至8个共价连接的原子的闭合环,其中至少一个环原子是多价环杂原子,例如氮、磷、硅、氧和硫,尽管更常见的是氮、氧和硫。

[0206] 如本文所用,术语“脂环族”涉及具有一个环、或两个或更多个环(例如,螺接、稠合、桥连)的化合物和/或基团,其中所述环不是芳香族的。

[0207] 如本文所用,术语“芳香族”涉及具有一个环、或两个或更多个环(例如,稠合)的化合物和/或基团,其中至少一个所述环是芳香族的。

[0208] 如本文所用,术语“杂环”涉及具有一个杂环、或两个或更多个杂环(例如,螺接、稠合、桥连)的环状化合物和/或基团,其中所述环可以是脂环族或芳香族的。

[0209] 如本文所用,术语“杂芳香族”涉及具有一个杂环、或两个或更多个杂环(例如,稠合)的环状化合物和/或基团,其中所述环是芳香族的。

[0210] 取代基

[0211] 如本文所用,短语“任选取代的”涉及可以是未取代的或可以是取代的亲本基团。

[0212] 除非另有说明,否则如本文所用,术语“取代的”涉及带有一个或多个取代基的亲本基团。术语“取代基”在本文中以常规含义使用,并且是指与亲本基团共价连接、附加或如果合适的话稠合的化学部分。多种取代基是众所周知的,并且它们的形成和引入到各种亲本基团中的方法也是众所周知的。

[0213] 在一个合适的实施方案中,取代基在本文中通常被称为R,独立地选自:卤素;羟基;醚(例如,C₁₋₇烷氧基);甲酸基;酰基(例如,C₁₋₇烷基酰基、C₅₋₂₀芳基酰基);酰基卤;羧基;酯;酰氧基;酰胺基;酰基酰胺基;硫代酰胺基;四唑基;氨基;硝基;亚硝基;叠氮基;氰基;异氰基;氰氧基;异氰氧基;氰硫基;异氰硫基;巯基;硫醚(例如,C₁₋₇烷基硫代);磺酸;磺酸酯;砜;磺酰基氧基;亚磺酰基氧基;磺氨基;磺酰氨基;亚磺酰氨基;氨磺酰基;磺酰胺基(sulfonamido);C₁₋₇烷基(包括例如,C₁₋₇卤代烷基、C₁₋₇羟基烷基、C₁₋₇羧基烷基、C₁₋₇氨基氨

基、 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷基); C_{3-20} 杂环;或 C_{5-20} 芳基(包括例如, C_{5-20} 碳芳基、 C_{5-20} 杂芳基、 C_{1-7} 烷基- C_{5-20} 芳基和 C_{5-20} 卤代芳基))。

[0214] 在一个合适的实施方案中,取代基在本文中通常被称为R,独立地选自:

[0215] -F、-Cl、-Br和-I;

[0216] -OH;

[0217] -OMe、-OEt、-O(tBu)和-OCH₂Ph;

[0218] -SH;

[0219] -SMe、-SEt、-S(tBu)和-SCH₂Ph;

[0220] -C(=O)H;

[0221] -C(=O)Me、-C(=O)Et、-C(=O)(tBu)和-C(=O)Ph;

[0222] -C(=O)OH;

[0223] -C(=O)OMe、-C(=O)OEt和-C(=O)O(tBu);

[0224] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHMe、-C(=O)NMe₂和-C(=O)NHEt;

[0225] -NHC(=O)Me、-NH C(=O)Et、-NHC(=O)Ph、琥珀酰亚胺基和马来酰亚胺基;

[0226] -NH₂、-NHMe、-NH Et、-NH(iPr)、-NH(nPr)、-NMe₂、-NEt₂、-N(iPr)₂、-N(nPr)₂、

[0227] -N(nBu)₂和-N(tBu)₂;

[0228] -CN;

[0229] -NO₂;

[0230] -Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-tBu;

[0231] -CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CBr₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂和-CH₂CF₃;

[0232] -OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCCl₃、-OCBr₃、-OCH₂CH₂F、-OCH₂CHF₂和

[0233] -OCH₂CF₃;

[0234] -CH₂OH、-CH₂CH₂OH和-CH(OH)CH₂OH;

[0235] -CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂和-CH₂CH₂NMe₂;以及

[0236] 任选取代的苯基。

[0237] 在一个合适的实施方案中,取代基在本文中通常被称为R,独立地选自:-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-OMe、-OEt、-SH、-SMe、-SEt、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、-CONH₂、-CONHMe、-NH₂、-NMe₂、-NEt₂、-N(nPr)₂、-N(iPr)₂、-CN、-NO₂、-Me、-Et、-CF₃、-OCF₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂和-Ph。

[0238] 在一个合适的实施方案中,取代基在本文中通常被称为R,独立地选自:羟基;醚(例如, C_{1-7} 烷氧基);酯;酰胺基;氨基;和 C_{1-7} 烷基(包括例如, C_{1-7} 卤代烷基、 C_{1-7} 羟基烷基、 C_{1-7} 羧基烷基、 C_{1-7} 氨基烷基、 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷基)。

[0239] 在一个合适的实施方案中,取代基在本文中通常被称为R,独立地选自:

[0240] -OH;

[0241] -OMe、-OEt、-O(tBu)和-OCH₂Ph;

[0242] -C(=O)OMe、-C(=O)OEt和-C(=O)O(tBu);

[0243] -C(=O)NH₂、-C(=O)NHMe、-C(=O)NMe₂和-C(=O)NH Et;

[0244] -NH₂、-NHMe、-NH Et、-NH(iPr)、-NH(nPr)、-NMe₂、-NEt₂、-N(iPr)₂、-N(nPr)₂、

[0245] -N(nBu)₂和-N(tBu)₂;

[0246] -Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-tBu;

[0247] -CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CBr₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂和-CH₂CF₃;

[0248] -CH₂OH、-CH₂CH₂OH和-CH(OH)CH₂OH;以及

[0249] -CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂和-CH₂CH₂NMe₂。

[0250] 下面更详细地描述取代基。

[0251] C₁₋₂₀烷基:如本文所用,术语“C₁₋₂₀烷基”涉及通过从具有1至20个碳原子的C₁₋₇烃化合物中除去氢原子而获得的单价部分,该化合物可以是脂族的或脂环族的或其组合,并且可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。

[0252] (未取代的)饱和直链C₁₋₂₀烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基(戊基)、正辛基、正壬基和正癸基。

[0253] (未取代的)饱和支链C₁₋₇烷基的实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基和新戊基。

[0254] 饱和脂环族(也为碳环)C₁₋₇烷基(也称为“C₃₋₇环烷基”)的实例包括但不限于未取代的基团,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降冰片烷,以及取代的基团(例如,包含此类基团的基团),诸如甲基环丙基、二甲基环丙基、甲基环丁基、二甲基环丁基、甲基环戊基、二甲基环戊基、甲基环己基、二甲基环己基、环丙基甲基和环己基甲基。

[0255] 具有一个或多个碳-碳双键的(未取代的)不饱和C₁₋₂₀烷基(也称为“C₂₋₇烯基”)的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl), -CH=CH₂)、2-丙烯基(烯丙基, -CH=CH-CH₂)、异丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0256] 具有一个或多个碳-碳三键的(未取代的)不饱和C₁₋₂₀烷基(也称为“C₂₋₂₀炔基”)的实例包括但不限于乙炔基(ethynyl)(乙炔基(ethynyl))和2-丙炔基(炔丙基)。

[0257] 具有一个或多个碳-碳双键的不饱和脂环族(也为碳环)C₁₋₇烷基(也称为“C₃₋₂₀环烯基”)的实例包括但不限于未取代的基团,诸如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基和环己烯基,以及取代的基团(例如,包含此类基团的基团),诸如环丙烯基甲基和环己烯基甲基。

[0258] 取代的C₃₋₂₀-环烷基的另外实例包括但不限于具有一个或多个与其稠合的其他环的那些基团,例如衍生自:茛(C₉)、茛满(2,3-二氢-1H-茛)(C₉)、四氢化萘(1,2,3,4-四氢化萘(C₁₀))、金刚烷(C₁₀)、萘烷(十氢化萘)(C₁₂)、茛(C₁₃)、非那烯(C₁₃)的那些基团。例如,2H-茛-2-基是具有与其稠合的取代基(苯基)的C₅环烷基。

[0259] C₃₋₂₀杂环基:如本文所用,术语“C₃₋₂₀杂环基”涉及通过从C₃₋₂₀杂环化合物的环原子中除去氢原子而获得的单价部分,所述化合物具有一个环、或两个或更多个环(例如,螺接、稠合、桥连),并且具有3至20个环原子,其中1至10个为环杂原子,并且其中至少一个所述环为杂环。优选地,每个环具有3至7个环原子,其中1至4个为环杂原子。

[0260] 在该上下文中,前缀(例如,C₃₋₂₀、C₃₋₇、C₅₋₆等)表示环原子的数目或环原子的数目范围,无论是碳原子还是杂原子。例如,如本文所用,术语“C₅₋₆杂环基”涉及具有5或6个环原子的杂环基。杂环基的基团的实例包括C₃₋₂₀杂环基、C₃₋₇杂环基、C₅₋₇杂环基。

[0261] (非芳香族)单环杂环基的实例包括但不限于衍生自以下的那些基团:

[0262] N-i:氮丙啶(C₃)、氮杂环丁烷(C₄)、吡咯烷(四氢吡咯)(C₅)、吡咯啉(例如,3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯)(C₅)、2H-吡咯或3H-吡咯(异吡咯、异唑)(C₅)、哌啶(C₆)、二氢吡啶(C₆)、四氢吡啶(C₆)、氮杂莰(C₇);O₁:氧杂环丙烷(C₃)、环氧丙烷(C₄)、氧杂环戊烷(四氢呋喃)

(C₅)、氧杂环戊二烯(二氢呋喃)(C₅)、噁烷(四氢吡喃)(C₆)、二氢吡喃(C₆)、吡喃(C₆)、氧杂萘(C₇)；S-i:环硫乙烷(C₃)、硫杂环丁烷(C₄)、硫杂环戊烷(四氢噻吩)(C₅)、硫杂环己烷(四氢噻喃)(C₆)、硫杂环庚烷(C₇)；O₂:二氧杂环戊烷(C₅)、二噁烷(C₆)和二氧杂环庚烷(C₇)；O₃:三噁烷(C₆)；N₂:咪唑烷(C₅)、吡唑烷(二氮杂环戊烷)(C₅)、咪唑啉(C₅)、吡唑啉(二氢吡唑)(C₅)、哌嗪(C₆)；N₁O₁:四氢噁唑(C₅)、二氢噁唑(C₅)、四氢异噁唑(C₅)、二氢异噁唑(C₅)、吗啉(C₆)、四氢噁嗪(C₆)、二氢噁嗪(C₆)、噁嗪(C₆)；N₁S₁:噻唑啉(C₅)、噻唑烷(C₅)、硫代吗啉(C₆)；N₂O₁:噁二嗪(C₆)；O₁S₁:氧硫杂环戊烯(C₅)和氧硫杂环己烷(噻噁烷)(C₆)；以及N₁O₁S₁:噻噁嗪(C₆)。

[0263] 取代的(非芳香族)单环杂环基的实例包括环状形式的糖类,例如,呋喃糖(C₅),诸如阿拉伯呋喃糖、呋喃来苏糖、呋喃核糖和呋喃木糖;和吡喃糖(C₆),诸如别吡喃糖、吡喃阿卓糖、吡喃葡萄糖、吡喃甘露糖、吡喃古洛糖、吡喃艾杜糖、吡喃半乳糖和吡喃塔罗糖。

[0264] 也是杂芳基的杂环基的实例在下面与芳基一起描述。C₅₋₂₀芳基:如本文所用,术语“C₅₋₂₀芳基”涉及通过从C₅₋₂₀芳香族化合物的芳香族环原子中除去氢原子而获得的单价部分,所述化合物具有一个环、或两个或更多个环(例如,稠合),并且具有5至20个环原子,并且其中至少一个所述环为芳香族环。优选地,每个环具有5至7个环原子。在该上下文中,前缀(例如,C₃₋₂₀、C₅₋₇、C₅₋₆等)表示环原子的数目或环原子的数目范围,无论是碳原子还是杂原子。例如,如本文所用,术语“C₅₋₆芳基”涉及具有5或6个环原子的芳基。芳基的基团的实例包括C₃₋₂₀芳基、C₅₋₇芳基、C₅₋₆芳基。

[0265] 环原子可以全部为碳原子,如“碳芳基”(例如,C₅₋₂₀碳芳基)的。碳芳基的实例包括但不限于衍生自苯(即,苯基)(C₆)、萘(C₁₀)、蒽(C₁₀)、蒽(C₁₄)、菲(C₁₄)、蒽并蒽(C₁₈)和芘(C₁₆)的那些基团。

[0266] 包含稠合环(其中至少一个为芳香族环)的芳基的实例包括但不限于衍生自茚(C₉)、异茚(C₉)和芴(C₁₃)的基团。

[0267] 可替代地,环原子可以包含一个或多个杂原子,包括但不限于氧、氮和硫,如“杂芳基”的。在这种情况下,该基团可以方便地被称为“C₅₋₂₀杂芳基”,其中“C₅₋₂₀”表示环原子,无论是碳原子还是杂原子。优选地,每个环具有5至7个环原子,其中0至4个为环杂原子。

[0268] 单环杂芳基的实例包括但不限于衍生自以下的那些基团:

[0269] N₁:吡咯(氮杂茂)(C₅)、吡啶(吡嗪)(C₆)；O₁:呋喃(氧杂环戊二烯)(C₅)；S₁:噻吩(硫杂环戊二烯)(C₅)；

[0270] N₁O₁:噁唑(C₅)、异噁唑(C₅)、异噁嗪(C₆)；N₂O₁:噁二唑(呋咱)(C₅)；N₃O₁:噁三唑(C₅)；N₁S₁:噻唑(C₅)、异噻唑(C₅)；N₂:咪唑(1,3-二唑)(C₅)、吡唑(1,2-二唑)(C₅)、哒嗪(1,2-二嗪)(C₆)、嘧啶(1,3-二嗪)(C₆) (例如,胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)、吡嗪(1,4-二嗪)(C₆)；N₃:三唑(C₅)、三嗪(C₆)；以及N₄:四唑(C₅)。

[0271] 包含稠合环的杂环基(其中一些也是杂芳基)的实例包括但不限于:衍生自苯并呋喃(O₁)、异苯并呋喃(O₁)、吡啶(N₁)、异吡啶(N₁)、嘌呤(N₄) (例如,腺嘌呤、鸟嘌呤)、苯并咪唑(N₂)、苯并噁唑(N₁O₁)、苯并异噁唑(N₁O₁)、苯并二茂(O₂)、苯并呋咱(N₂O₁)、苯并三唑(N₃)、苯并噻吩(S₁)、苯并噻唑(N₁S₁)、苯并噻二唑(N₂S)的C₉杂环基(具有2个稠合环);衍生自苯并二噁烷(O₂)、喹啉(N₁)、异喹啉(N₁)、苯并噁嗪(N₁O₁)、苯并二嗪(N₂)、吡啶并吡啶(N₂)、喹喔啉(N₂)、喹唑啉(N₂)的C₁₀杂环基(具有2个稠合环);衍生自吡唑(N₁)、二苯并呋喃(O₁)、二苯并

噻吩(S₁)的C₁₃杂环基(具有3个稠合环);以及衍生自吡啶(N₁)、咕吨(O₁)、吩噻噻(O₁S₁)、吩噻(N₂)、吩噻噻(N₁O₁)、吩噻噻(N₁S₁)、噻噻(S₂)、菲啶(N₁)、菲咯啉(N₂)、吩噻(N₂)的C₁₄杂环基(具有3个稠合环)。

[0272] 具有-NH-基团形式的氮环原子的杂环基(包括杂芳基)可以是N-取代的,即作为-NR-。例如,吡咯可以是N-甲基取代的,得到N-甲基吡咯。N-取代基的实例包括但不限于C₁₋₇烷基、C₃₋₂₀杂环基、C₅₋₂₀芳基和酰基。

[0273] 具有-N=基团形式的氮环原子的杂环基(包括杂芳基)可以是以N-氧化物形式取代的,即,作为-N(→O)= (也表示为-N⁺(→O⁻)=)。例如,喹啉可以被取代,得到喹啉N-氧化物;吡啶可以被取代得到吡啶N-氧化物;苯并呋喃可以被取代得到苯并呋喃N-氧化物(也称为苯并氧化呋喃)。环状基团可以另外地在环碳原子上带有一个或多个氧代(=O)基团。此类基团的单环实例包括但不限于衍生自以下的那些基团:

[0274] C₅:环戊酮、环戊烯酮、环戊二烯酮;C₆:环己酮、环己烯酮、环己二烯酮;O₁:呋喃酮(C₅)、吡喃酮(C₆);N₁:吡咯烷酮(pyrrolidone)(吡咯烷酮(pyrrolidinone))(C₅)、哌啶酮(piperidinone)(哌啶酮(piperidone))(C₆)、哌啶二酮(C₆);N₂:咪唑啉酮(咪唑烷酮)(C₅)、吡唑酮(吡唑啉酮)(C₅)、哌嗪酮(C₆)、哌嗪二酮(C₆)、哒嗪酮(C₆)、嘧啶酮(C₆)(例如,胞嘧啶)、嘧啶二酮(C₆)(例如,胸腺嘧啶、尿嘧啶)、巴比妥酸(C₆);N₁S₁:噻唑酮(C₅)、异噻唑酮(C₅);N₁O₁:噁唑啉酮(C₅)。

[0275] 此类基团的多环实例包括但不限于衍生自以下的那些基团:

[0276] C₉:茛二酮;N₁:羟吡啶(C₉);O₁:苯并吡喃酮(例如,香豆素、异香豆素、色酮)(C₁₀);N₁O₁:苯并噁唑啉酮(C₉)、苯并噁唑啉酮(C₁₀);N₂:喹唑啉二酮(C₁₀);N₄紫环酮(C₉)(例如,鸟嘌呤)。

[0277] 在环碳原子上带有一个或多个氧代(=O)基团的环状基团的又一实例包括但不限于衍生自以下的那些基团:

[0278] 环酐(环中的-C(=O)-O-C(=O)-),包括但不限于马来酸酐(C₅)、琥珀酸酐(C₅)和戊二酸酐(C₆);环状碳酸酯(环中的-O-C(=O)-O-),诸如碳酸乙烯酯(C₅)和1,2-碳酸丙烯酯(C₅);酰亚胺(环中的-C(=O)-NR-C(=O)-),包括但不限于琥珀酰亚胺(C₅)、马来酰亚胺(C₅)、邻苯二甲酰亚胺和戊二酰亚胺(C₆);内酯(环状酯,环中的-O-C(=O)-),包括但不限于β-丙内酯、γ-丁内酯、δ-戊内酯(2-哌啶酮)和ε-己内酯;内酰胺(环状酰胺,环中的-NR-C(=O)-),包括但不限于β-丙内酰胺(C₄)、γ-丁内酰胺(2-吡咯烷酮)(C₅)、δ-戊内酰胺(C₆)和ε-己内酰胺(C₇);环状氨基甲酸酯(环中的-O-C(=O)-NR-),诸如2-噁唑烷酮(C₅);环状脲(环中的-NR-C(=O)-NR-),诸如2-咪唑啉酮(C₅)和嘧啶-2,4-二酮(例如,胸腺嘧啶、尿嘧啶)(C₆)。

[0279] 上述C₁₋₂₀烷基、C₃₋₂₀杂环基和C₅₋₂₀芳基,无论是单独的还是另一取代基的一部分,本身可以任选被选自其本身和以下所列的另外取代基的一个或多个基团取代。

[0280] 氢:-H。注意,如果特定位置处的取代基为氢,则可以方便地将化合物称为在该位置处“未取代”。

[0281] 卤素:-F、-Cl、-Br和-I。

[0282] 羟基:-OH。

[0283] 醚:-OR,其中R为醚取代基,例如C₁₋₇烷基(也称为C₁₋₇烷氧基,如下所讨论的)、C₃₋₂₀

杂环基(也称为 C_{3-20} 杂环氧基)或 C_{5-20} 芳基(也称为 C_{5-20} 芳氧基),优选地 C_{1-7} 烷基。

[0284] C_{1-7} 烷氧基: $-OR$, 其中 R 为 C_{1-7} 烷基。 C_{1-7} 烷氧基的实例包括但不限于 $-OCH_3$ (甲氧基)、 $-OCH_2CH_3$ (乙氧基)和 $-OC(CH_3)_3$ (叔丁氧基)。

[0285] 氧代(酮基、酮): $=O$ 。具有氧代基团($=O$)作为取代基的环状化合物和/或基团的实例包括但不限于碳环, 诸如环戊酮和环己酮; 杂环, 诸如吡喃酮、吡咯烷酮、吡唑啉酮、吡啶酮、哌啶酮、哌啶二酮、哌嗪二酮和咪唑啉酮; 环酐, 包括但不限于马来酸酐和琥珀酸酐; 环状碳酸酯, 诸如碳酸丙烯酯; 酰亚胺, 包括但不限于琥珀酰亚胺和马来酰亚胺; 内酯(环酯, 环中的 $-O-C(=O)-$), 包括但不限于 β -丙内酯、 γ -丁内酯、 δ -戊内酯和 ϵ -己内酯; 和内酰胺(环状酰胺, 环中的 $-NH-C(=O)-$), 包括但不限于 β -丙内酰胺、 γ -丁内酰胺、 δ -戊内酰胺和 ϵ -己内酰胺。

[0286] 亚氨基(亚胺): $-NR$, 其中 R 为亚氨基取代基, 例如氢、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地氢或 C_{1-7} 烷基。亚氨基的实例包括但不限于 $=NH$ 、 $=NMe$ 、 $=NEt$ 和 $-NPh$ 。

[0287] 甲酸基(甲醛(carbaldehyde、carboxaldehyde)): $-C(=O)H$ 。

[0288] 酰基(酮基): $-C(=O)R$, 其中 R 为酰基取代基, 例如 C_{1-20} 烷基(也称为 C_{1-20} 烷基酰基或 C_{1-20} 烷酰基)、 C_{3-20} 杂环基(也称为 C_{3-20} 杂环基酰基)或 C_{5-20} 芳基(也称为 C_{5-20} 芳基酰基), 优选地 C_{1-20} 烷基。酰基的实例包括但不限于 $-C(=O)CH_3$ (乙酰基)、 $-C(=O)CH_2CH_3$ (丙酰基)、 $-C(=O)C(CH_3)_3$ (丁酰基)和 $-C(=O)Ph$ (苯甲酰基、苯酮)。

[0289] 酰基卤(卤代甲酸基、卤代羧基): $-C(=O)X$, 其中 X 为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$, 优选地 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。羧基(羧酸): $-COOH$ 。

[0290] 酯(羧酸酯(carboxylate、carboxylic acid ester)、氧基羰基): $-C(=O)OR$, 其中 R 为酯取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。酯基团的实例包括但不限于 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ 和 $-C(=O)OPh$ 。

[0291] 酰氧基(逆酯): $-OC(=O)R$, 其中 R 为酰氧基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。酰氧基的实例包括但不限于 $-OC(=O)CH_3$ (乙酰氧基)、 $-OC(=O)CH_2CH_3$ 、 $-OC(=O)C(CH_3)_3$ 、

[0292] $-OC(=O)Ph$ 和 $-OC(=O)CH_2Ph$ 。

[0293] 酰胺基(氨基甲酰基、氨甲酰基、氨基羰基、羧酰胺): $-C(=O)NR^1R^2$, 其中 R^1 和 R^2 独立地为氨基取代基, 如关于氨基所定义的。酰胺基的实例包括但不限于 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NH(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)NHCH_2CH_3$ 和 $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, 以及其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成杂环结构的酰胺基, 如例如哌啶羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基和哌嗪并羰基中的。

[0294] 酰基酰胺基(酰基氨基): $-NR^1C(=O)R^2$, 其中 R^1 为酰胺取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基, 并且 R^2 为酰基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。

[0295] 氨基: $-NR^1R^2$, 其中 R^1 和 R^2 独立地为氨基取代基, 例如氢、 C_{1-7} 烷基(也称为 C_{1-7} 烷基氨基或二- C_{1-7} 烷基氨基)、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 H 或 C_{1-7} 烷基, 或在“环状”氨基的情况下, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成具有4至8个环原子的杂环。氨基的实例包括但不限于 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 和 $-NPh$ 。环状氨基的实例包括但不限于氮丙啶基(aziridino)、氮杂环丁烷基(azetidino)、哌啶基(piperidino)、哌嗪基

(piperazino)、吗啉代和硫代吗啉代。

[0296] 硝基: $-\text{NO}_2$ 。亚硝基: $-\text{NO}$ 。叠氮基: $-\text{N}_3$ 。氰基(腈(nitrile、carbonitrile)): $-\text{CN}$ 。异氰基: $-\text{NC}$ 。氰氧基: $-\text{OCN}$ 。异氰氧基: $-\text{NCO}$ 。氰硫基(硫代氰氧基): $-\text{SCN}$ 。异氰硫基(异硫代氰氧基): $-\text{NCS}$ 。巯基(硫醇、氢硫基): $-\text{SH}$ 。

[0297] 硫醚(硫化物): $-\text{SR}$, 其中R为硫醚取代基, 例如 C_{1-7} 烷基(也称为 C_{1-7} 烷基硫代)、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。 C_{1-7} 烷基硫代的实例包括但不限于 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0298] 磺酸(磺基): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 。

[0299] 磺酸酯(Sulfonate)(磺酸酯(sulfonic acid ester)): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}$, 其中R为磺酸酯取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。磺酸酯基团的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_3$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。

[0300] 磺(磺酰基): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, 其中R为磺取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。磺基团的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (甲烷磺酰基、甲磺酰基)、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和4-甲基苯基磺酰基(甲苯磺酰基)。

[0301] 磺酰氧基: $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}$, 其中R为磺酰氧基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。磺酰氧基的实例包括但不限于 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0302] 亚磺酰氧基: $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}$, 其中R为亚磺酰氧基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。亚磺酰氧基的实例包括但不限于 $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{OS}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0303] 磺氨基: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$, 其中 R^1 为氨基取代基, 如关于氨基所定义的。磺氨基的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 。

[0304] 磺酰氨基: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, 其中 R^1 为氨基取代基, 如关于氨基所定义的, 并且R为磺酰氨基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。

[0305] 磺酰氨基的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0306] 亚磺酰氨基: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$, 其中 R^1 为氨基取代基, 如关于氨基所定义的, 并且R为亚磺酰氨基取代基, 例如 C_{1-7} 烷基、 C_{3-20} 杂环基或 C_{5-20} 芳基, 优选地 C_{1-7} 烷基。

[0307] 亚磺酰氨基的实例包括但不限于 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ 。

[0308] 氨磺酰基: $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, 其中 R^1 和 R^2 独立地为氨基取代基, 如关于氨基所定义的。氨磺酰基的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPh}$ 。

[0309] 磺酰胺基: $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, 其中 R^1 和 R^2 独立地为氨基取代基, 如关于氨基所定义的。磺酰胺基的实例包括但不限于 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPh}$ 。

[0310] 如上所述, C_{1-20} 烷基可以被例如羟基(也称为 C_{1-20} 羟基烷基)、 C_{1-20} 烷氧基(也称为 C_{1-7} 烷氧基烷基)、氨基(也称为 C_{1-20} 氨基烷基)、卤素(也称为 C_{1-20} 卤代烷基)、羧基(也称为 C_{1-20} 羧基烷基)和 C_{5-20} 芳基(也称为 C_{5-20} 芳基- C_{1-7} 烷基)取代。

[0311] 类似地, C_{5-20} 芳基可以被例如羟基(也称为 C_{5-20} 羟基芳基)、卤素(也称为 C_{5-20} 卤代芳基)、氨基(也称为 C_{5-20} 氨基芳基, 例如, 如苯胺中的)、 C_{1-7} 烷基(也称为 C_{1-7} 烷基- C_{5-20} 芳基, 例如, 如甲苯中的)和 C_{1-7} 烷氧基(也称为 C_{1-7} 烷氧基- C_{5-20} 芳基, 例如, 如苯甲醚中的)取代。

[0312] 此类取代的基团的这些和其他具体实例也在下面讨论。

[0313] C_{1-20} 卤代烷基:如本文所用,术语“ C_{1-20} 卤代烷基”涉及其中至少一个氢原子(例如,1、2、3个)已被卤素原子(例如,F、Cl、Br、I)替代的 C_{1-20} 烷基。如果多于一个氢原子已被卤素原子替代,则卤素原子可以独立地相同或不同。每个氢原子都可以被卤素原子替代,在这种情况下,该基团可以方便地被称为 C_{1-20} 全卤代烷基。 C_{1-7} 卤代烷基的实例包括但不限于- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- CCl_3 、- CBr_3 、- CH_2CH_2F 、- CH_2CHF_2 和- CH_2CF_3 。

[0314] C_{1-20} 羟基烷基:如本文所用,术语“ C_{1-7} 羟基烷基”涉及其中至少一个氢原子已被羟基替代的 C_{1-20} 烷基。 C_{1-7} 羟基烷基的实例包括但不限于- CH_2OH 、- CH_2CH_2OH 和- $CH(OH)CH_2OH$ 。

[0315] C_{1-20} 羧基烷基:如本文所用,术语“ C_{1-20} 羧基烷基”涉及其中至少一个氢原子已被羧基替代的 C_{1-20} 烷基。 C_{1-20} 羧基烷基的实例包括但不限于- CH_2COOH 和- CH_2CH_2COOH 。

[0316] C_{1-20} 氨基烷基:如本文所用,术语“ C_{1-20} 氨基烷基”涉及其中至少一个氢原子已被氨基替代的 C_{1-20} 烷基。 C_{1-20} 氨基烷基的实例包括但不限于- CH_2NH_2 、- $CH_2CH_2NH_2$ 和- $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0317] C_{1-20} 烷基- C_{5-20} 芳基:如本文所用,术语“ C_{1-20} 烷基- C_{5-20} 芳基”描述已被 C_{1-20} 烷基取代的某些 C_{5-20} 芳基。此类基团的实例包括但不限于甲苯基(如甲苯中的)、二甲苯基(如二甲苯中的)、均三甲苯基(如均三甲苯中的)、苯乙烯基(如苯乙烯中的)和枯烯基(如枯烯中的)。

[0318] C_{5-20} 芳基- C_{1-20} 烷基:如本文所用,术语“ C_{5-20} 芳基- C_{1-20} 烷基”描述已被 C_{5-20} 芳基取代的某些 C_{1-20} 烷基。

[0319] 此类基团的实例包括但不限于苄基(苯甲基)、甲苯基甲基、苯乙基和三苯基甲基(三苯甲基)。

[0320] C_{5-20} 卤代芳基:如本文所用,术语“ C_{5-20} 卤代芳基”描述已被一个或多个卤素基团取代的某些 C_{5-20} 芳基。此类基团的实例包括但不限于卤代苯基(例如,氟苯基、氯苯基、溴苯基或碘苯基,无论是邻位、间位或对位取代的)、二卤代苯基、三卤代苯基、四卤代苯基和五卤代苯基。

[0321] 双齿取代基一些取代基是双齿的,即具有两个共价连接点。例如,双齿基团可以与两个不同基团上的两个不同原子共价结合,从而充当其间的连接基。可替代地,双齿基团可以与同一基团上的两个不同原子共价结合,从而与它所连接的两个原子(以及任何居间原子,如果存在的话)一起形成环状或环结构。以这种方式,双齿取代基可以产生杂环基团/化合物和/或芳香族基团/化合物。通常,环具有3至8个环原子,这些环原子为碳或二价杂原子(例如,硼、硅、氮、磷、氧和硫,通常是氮、氧和硫),并且其中根据环原子化合价的允许,所述环原子之间的键为单键或双键。通常,双齿基团与亲本基团中的邻位原子(即相邻原子)共价结合。

[0322] C_{1-20} 亚烷基:如本文所用,术语“ C_{1-20} 亚烷基”涉及通过除去具有1至20个碳原子的 C_{1-20} 烃化合物的两个氢原子而获得的双齿部分,这两个氢原子均来自相同碳原子,或氢原子来自两个不同碳原子中的每一个,该化合物可以是脂族的或脂环族的、或其组合,并且可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。

[0323] 直链的饱和 C_{1-20} 亚烷基的实例包括但不限于- $(CH_2)_n$ -,其中n为1至20的整数,例如- CH_2 - (亚甲基)、- CH_2CH_2 - (亚乙基)、- $CH_2CH_2CH_2$ - (亚丙基)和- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ - (亚丁基)。

[0324] 支链的饱和 C_{1-20} 亚烷基的实例包括但不限于 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。

[0325] 直链的部分不饱和 C_{1-20} 亚烷基的实例包括但不限于 $-\text{CH}=\text{CH}-$ (亚乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

[0326] 支链的部分不饱和 C_{1-20} 亚烷基的实例包括但不限于 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

[0327] 脂环族的饱和 C_{1-20} 亚烷基的实例包括但不限于亚环戊基(例如,环戊-1,3-亚基)和亚环己基(例如,环己-1,4-亚基)。

[0328] 脂环族的部分不饱和 C_{1-20} 亚烷基的实例包括但不限于环亚戊烯基(例如,4-环戊烯-1,3-亚基)、环亚己烯基(例如,2-环己烯-1,4-亚基、3-环己烯-1,2-亚基、2,5-环己烯-1,4-亚基)。

[0329] C_{5-20} 亚芳基:如本文所用,术语“ C_{5-20} 亚芳基”涉及通过除去 C_{5-20} 芳香族化合物的两个氢原子而获得的双齿部分,该氢原子来自两个不同环原子中的每一个,所述化合物具有一个环、或两个或更多个环(例如,稠合),并且具有5至20个环原子,并且其中至少一个所述环为芳香族环。优选地,每个环具有5至7个环原子。

[0330] 环原子可以全部为碳原子,如“碳亚芳基”中的,在这种情况下,该基团可以方便地被称为“ C_{5-20} 碳亚芳基”。

[0331] 可替代地,环原子可以包含一个或多个杂原子,包括但不限于氧、氮和硫,如“杂亚芳基”中的。在这种情况下,该基团可以方便地被称为“ C_{5-20} 杂亚芳基”基团,其中“ C_{5-20} ”表示环原子,无论是碳原子还是杂原子。

[0332] 优选地,每个环具有5至7个环原子,其中0至4个为环杂原子。

[0333] 不具有环杂原子的 C_{5-20} 亚芳基(即 C_{5-20} 碳亚芳基)的实例包括但不限于衍生自苯(即苯基)(C_6)、萘(C_{10})、蒽(C_{14})、菲(C_{14})和芘(C_{16})的那些基团。

[0334] C_{5-20} 杂亚芳基的实例包括但不限于衍生自呋喃(氧杂环戊二烯)、噻吩(硫杂环戊二烯)、吡咯(唑)、咪唑(1,3-二唑)、吡唑(1,2-二唑)、三唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噁二唑和噁三唑的 C_5 杂亚芳基;和衍生自异噁嗪、吡啶(嗪)、哒嗪(1,2-二嗪)、嘧啶(1,3-二嗪);例如,胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、吡嗪(1,4-二嗪)、三嗪、四唑和噁二唑(呋咱)的 C_6 杂亚芳基。

[0335] C_{5-20} 亚芳基- C_{1-20} 亚烷基:如本文所用,术语“ C_{5-20} 亚芳基- C_{1-20} 亚烷基”涉及包含与 C_{1-20} 亚烷基部分(-亚烷基-)连接的 C_{5-20} 亚芳基部分(-亚芳基-)的双齿部分,即-亚芳基-亚烷基-。

[0336] C_{5-20} 亚芳基- C_{1-20} 亚烷基的实例包括但不限于亚苯基-亚甲基、亚苯基-亚乙基、亚苯基-亚丙基和亚苯基-亚乙烯基(也称为亚苯基亚乙烯基)。

[0337] C_{5-20} 亚烷基- C_{1-20} 亚芳基:如本文所用,术语“ C_{5-20} 亚烷基- C_{1-20} 亚芳基”涉及包含与 C_{1-20} 亚芳基部分(-亚芳基-)连接的 C_{5-20} 亚烷基部分(-亚烷基-)的双齿部分,即-亚烷基-亚芳基-。

[0338] C_{5-20} 亚烷基- C_{1-20} 亚芳基的实例包括但不限于亚甲基-亚苯基、亚乙基-亚苯基、亚

丙基-亚苯基和亚乙烯基-亚苯基(也称为亚乙烯基亚苯基)。

[0339] 上述包括这些取代基的众所周知的离子、盐、溶剂化物(例如水合物)和受保护形式。例如,提及羧酸(-COOH)还包括羧酸酯(-COO-)。类似地,提及氨基包括氨基的盐,例如盐酸盐。提及羟基还包括羟基的常规受保护形式。

[0340] 类似地,提及氨基还包括氨基的常规受保护形式。

[0341] 缩略词

[0342] 为了方便起见,许多化学部分在本文中使用众所周知的缩写来表示,包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基(nPr)、异丙基(iPr)、正丁基(nBu)、叔丁基(tBu)、正己基(nHex)、环己基(cHex)、苯基(Ph)、联苯基(biPh)、苄基(Bn)、萘基(naph)、甲氧基(MeO)、乙氧基(EtO)、苯甲酰基(Bz)和乙酰基(Ac)。

[0343] 为了方便起见,许多化学化合物在本文中使用众所周知的缩写来表示,包括但不限于甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(i-PrOH)、甲基乙基酮(MEK)、乙酸(AcOH)、二氯甲烷(亚甲基氯,DCM)、三氟乙酸(TFA)、二甲基甲酰胺(DMF)和四氢呋喃(THF)。

[0344] 异构体、盐、溶剂化物、受保护形式和前药。某种化合物可以以一种或多种特定的几何、光学、对映异构体、非对映异构体、差向异构体、立体异构体、互变异构体、构象或异头异构体形式存在,包括但不限于顺式和反式(cis-和trans-);E型和Z型;c型和t型和r型;内型和外型;R型和S型和内消旋形式;D型和L型; (+) 和 (-) 形式;酮式、烯醇式和烯醇化物形式;顺式和反式(syn-和anti-);向斜式和背斜式;a型和β型;轴向和赤道形式;船式、椅式、扭转式、信封式和半椅式;及其组合,下文统称为“异构体”(或“异构形式”)。

[0345] 注意,除了以下关于互变异构形式所讨论的之外,如本文所用,术语“异构体”明确排除的是结构(或构造)异构体(即,原子之间的连接不同而不仅仅是原子空间位置不同的异构体)。例如,提及甲氧基-OCH₃不应被解释为提及其结构异构体羟甲基-CH₂OH。类似地,提及邻氯苯基不应被解释为提及其结构异构体间氯苯基。

[0346] 然而,提及一类结构完全可以包括属于该类的结构异构形式(例如,C₁₋₂₀烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基和对甲氧基苯基)。

[0347] 上述排除并不涉及互变异构形式,例如酮式、烯醇式和烯醇化物形式,例如以下互变异构对:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮和硝基/异硝基。

[0348] 除非另有说明,否则提及特定化合物包括所有此类异构形式,包括外消旋体及其其他混合物。用于制备(例如,不对称合成)和分离(例如,分级结晶和色谱方法)此类异构形式的方法是本领域已知的或通过以已知方式采用本文教导的方法容易获得。

[0349] 除非另有说明,否则提及特定化合物还包括其离子、盐、溶剂化物(例如,水合物)、受保护形式和前药,例如如下面所讨论的。

[0350] 制备、纯化和/或处理活性化合物的相应盐(例如药学上可接受的盐)可以是方便的或期望的。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977年,“Pharmaceutically Acceptable Salts,”J.Pharm.Sci..第66卷,第1-19页中讨论。

[0351] 例如,如果化合物是阴离子的,或具有可以是阴离子的官能团(例如,-COOH可以是-COO-),则可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属

离子(诸如Na⁺和K⁺)、碱土金属阳离子(诸如Ca²⁺和Mg²⁺)和其他阳离子(诸如Al³⁺)。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即NH₄⁺)和取代的铵离子(例如,NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺)。一些合适的取代铵离子的实例为衍生自:乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪的那些离子。常见的季铵离子的实例为N(CH₃)₄⁺。如果化合物是阳离子的,或具有可以是阳离子的官能团(例如,-NH₂可以是-NH₃⁺),则可以与合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些离子:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。合适的有机阴离子的实例包括但不限于来自以下有机酸的阴离子:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、草酸、羟基乙磺酸和戊酸。

[0352] 制备、纯化和/或处理活性化合物的相应溶剂化物可以是方便的或期望的。术语“溶剂化物”在本文中以常规含义使用,是指溶质(例如,活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂为水,则溶剂化物可以方便地被称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0353] 制备、纯化和/或处理化学受保护形式的活性化合物可以是方便的或期望的。如本文所用,术语“化学受保护形式”涉及其中一个或多个反应性官能团受保护以避免不期望的化学反应(即以受保护基团或保护基团(也称为被掩蔽的基团或掩蔽基团)的形式)的化合物。通过保护反应性官能团,可以进行涉及其他未受保护的反应性官能团的反应,而不影响受保护基团;通常在后续步骤中可以除去保护基团,而基本上不影响分子的其余部分。参见,例如Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts,Wiley,1991年)和Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts;第3版;John Wiley和Sons,1999年)。

[0354] 例如,羟基可以被保护为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如:叔丁基醚;苄基、二苯甲基(二苯基甲基)或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基甲硅烷基醚或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰酯(-OC(=O)CH₃, -OAc)。

[0355] 例如,醛基或酮基可以分别被保护为缩醛或缩酮,其中通过与例如伯醇反应来将羰基(>C=O)转化为二醚(>C(OR)₂)。醛基或酮基容易地通过在酸存在下使用大量过量的水来水解而再生。

[0356] 例如,胺基可以被保护为例如酰胺(-NRCO-R)或氨基甲酸酯(-NRCO-OR),例如:甲基酰胺(-NHCO-CH₃);苄氧基酰胺(-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz);叔丁氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc);2-联苯基-2-丙氧基酰胺(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc);9-苄基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc);6-硝基苄基氧基酰胺(-NH-Nvoc);2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc);2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc);烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc);2-(苄基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或在合适的情况下(例如,环胺),硝基氧自由基(>N-O•)。

[0357] 例如,羧酸基团可以被保护为酯或酰胺,例如:苄基酯;叔丁酯;甲酯;或甲基酰胺。

[0358] 例如,硫醇基团可以被保护为硫醚(-SR),例如:苄基硫醚;乙酰胺基甲基醚(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

[0359] 制备、纯化和/或处理前药形式的活性化合物可以是方便的或期望的。如本文所用,术语“前药”涉及当代谢时产生期望的活性化合物的化合物。通常,前药是无活性的,或

活性低于活性化合物,但是可以提供有利的处理、施用或代谢特性。例如,一些前药为活性化合物的酯;在代谢过程中,酯基被裂解产生活性药物。另外,一些前药被酶促活化以产生活性化合物或在进一步化学反应后产生活性化合物的化合物。例如,前药可以为糖衍生物或其他糖苷缀合物,或可以为氨基酸酯衍生物。

[0360] 注意,术语“异构体”具体包括具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可以是任何同位素形式,包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T);C可以是任何同位素形式,包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;O可以是任何同位素形式,包括 ^{16}O 和 ^{18}O ;等等。

[0361] 除非另有说明,否则提及特定化合物包括所有此类异构形式,包括外消旋体及其他混合物。用于制备(例如,不对称合成)和分离(例如,分级结晶和色谱方法)此类异构形式的方法是本领域已知的或通过以已知方式采用本文教导的方法容易获得。

[0362] 除非另有说明,否则提及特定化合物还包括其离子、盐、溶剂化物(例如,水合物)、受保护形式和前药,例如如下面所讨论的。

[0363] 制备、纯化和/或处理活性化合物的相应盐(例如药学上可接受的盐)可以是方便的或期望的。药学上可接受的盐的实例在Berge等人,1977年,“Pharmaceutically Acceptable Salts,”J.Pharm.Sci..第66卷,第1-19页中讨论。

[0364] 例如,如果化合物是阴离子的,或具有可以是阴离子的官能团(例如, $-\text{COOH}$ 可以是 $-\text{COO}^-$),则可以与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子(诸如 Na^+ 和 K^+)、碱土金属阳离子(诸如 Ca^{2+} 和 Mg^{2+})和其他阳离子(诸如 Al^{3+})。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子(即 NH_4^+)和取代的铵离子(例如, NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+)。一些合适的取代铵离子的实例为衍生自:乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪的那些离子。常见的季铵离子的实例为 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[0365] 如果化合物是阳离子的,或具有可以是阳离子的官能团(例如, $-\text{NH}_2$ 可以是 $-\text{NH}_3^+$),则可以与合适的阴离子形成盐。合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些离子:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。合适的有机阴离子的实例包括但不限于来自以下有机酸的阴离子:乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、草酸、羟基乙磺酸和戊酸。

[0366] 制备、纯化和/或处理活性化合物的相应溶剂化物可以是方便的或期望的。术语“溶剂化物”在本文中以常规含义使用,是指溶质(例如,活性化合物、活性化合物的盐)和溶剂的复合物。如果溶剂为水,则溶剂化物可以方便地被称为水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[0367] 制备、纯化和/或处理化学受保护形式的活性化合物可以是方便的或期望的。如本文所用,术语“化学受保护形式”涉及其中一个或多个反应性官能团受保护以避免不期望的化学反应(即以受保护基团或保护基团(也称为被掩蔽的基团或掩蔽基团)的形式)的化合物。通过保护反应性官能团,可以进行涉及其他未受保护的反应性官能团的反应,而不影响受保护基团;通常在后续步骤中可以除去保护基团,而基本上不影响分子的其余部分。参见,例如Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts,Wiley,1991年)和Protective Groups in Organic Synthesis(T.Green和P.Wuts;第3版;John Wiley和

Sons, 1999年)。

[0368] 例如,羟基可以被保护为醚(-OR)或酯(-OC(=O)R),例如:叔丁基醚;苄基、二苯甲基(二苯基甲基)或三苯甲基(三苯基甲基)醚;三甲基甲硅烷基醚或叔丁基二甲基甲硅烷基醚;或乙酰酯(-OC(=O)CH₃, -OAc)。

[0369] 例如,醛基或酮基可以分别被保护为缩醛或缩酮,其中通过与例如伯醇反应来将羰基(>C=O)转化为二醚(>C(OR)₂)。醛基或酮基容易地通过在酸存在下使用大量过量的水来水解而再生。

[0370] 例如,胺基可以被保护为例如酰胺(-NRCO-R)或氨基甲酸酯(-NRCO-OR),例如:甲基酰胺(-NHC(=O)-CH₃);苄氧基酰胺(-NHC(=O)-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz);叔丁氧基酰胺(-NHC(=O)-OC(CH₃)₃, -NH-Boc);2-联苯-2-丙氧基酰胺(-NHC(=O)-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc);9-芴基甲氧基酰胺(-NH-Fmoc)、6-硝基苄基氧基酰胺(-NH-Nvoc)、2-三甲基甲硅烷基乙氧基酰胺(-NH-Teoc)、2,2,2-三氯乙氧基酰胺(-NH-Troc)、烯丙氧基酰胺(-NH-Alloc)、2-(苄基磺酰基)乙氧基酰胺(-NH-Psec);或在合适的情况下(例如,环胺),硝基氧自由基(>N-O•)。

[0371] 例如,羧酸基团可以被保护为酯或酰胺,例如:苄基酯;叔丁酯;甲酯;或甲基酰胺。

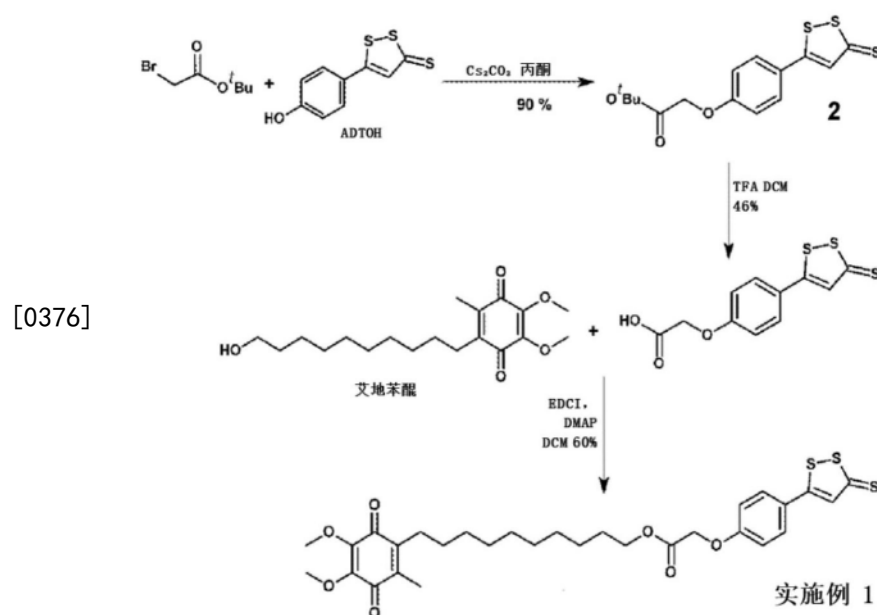
[0372] 例如,硫醇基团可以被保护为硫醚(-SR),例如:苄基硫醚;乙酰胺基甲基醚(-S-CH₂NHC(=O)CH₃)。

[0373] 制备、纯化和/或处理前药形式的活性化合物可以是方便的或期望的。如本文所用,术语“前药”涉及当代谢时产生期望的活性化合物的化合物。通常,前药是无活性的,或活性低于活性化合物,但是可以提供有利的处理、施用或代谢特性。例如,一些前药为活性化合物的酯;在代谢过程中,酯基被裂解产生活性药物。另外,一些前药被酶促活化以产生活性化合物或在进一步化学反应后产生活性化合物的化合物。例如,前药可以为糖衍生物或其他糖苷缀合物,或可以为氨基酸酯衍生物。

实施例

[0374] 实施例1的合成

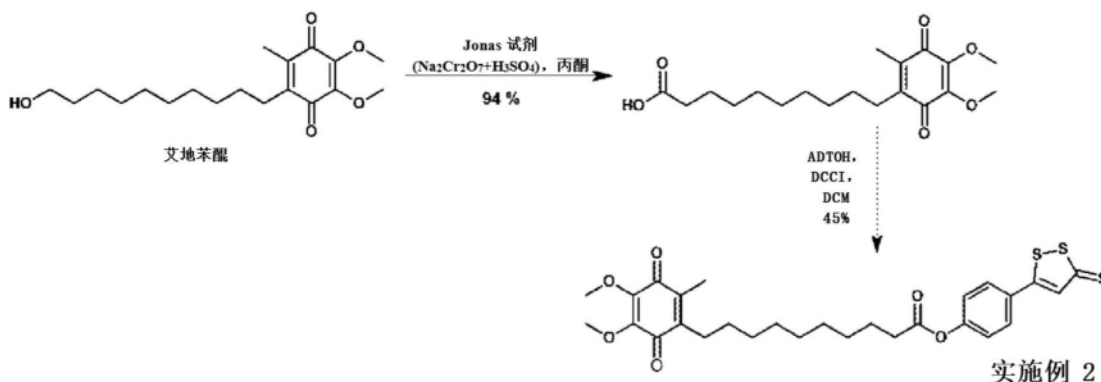
[0375] 使用以下反应方案分三步制备实施例1,总收率25%(从ADTOH)。



[0377] 方案1. 实施例1合成路线。首先, 用在丙酮中的碳酸铯 (2当量) 通过ADTOH (5- (4-羟基苯基) -3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮) 与溴乙酸叔丁酯 (1.5当量) 之间的反应制备2 (90%)。随后, 用三氟乙酸 (10当量) 除去酯保护基团 (46% 收率)。使用EDCI (1.5当量) 和DMAP (0.1当量) 进行与艾地苯醌 (1当量) 的偶联反应, 由此获得实施例1 (60% 收率)。

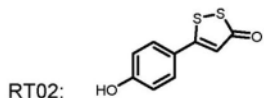
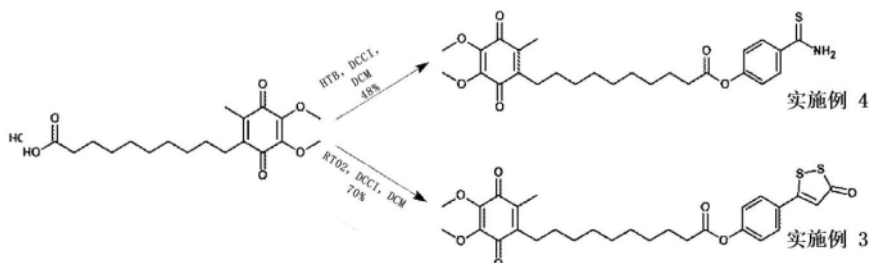
[0378] 实施例2、3、4合成

[0379] 还进行了一种用于使ADTOH与艾地苯醌结合的更有效的替代合成方法。如先前报道的[专利US8263094], 使用Jones试剂 (由三氧化铬或重铬酸盐与硫酸制成的铬酸) 将艾地苯醌中的醇官能团氧化成羧酸, 并进行ADTOH与艾地苯醌羧酸之间的偶联反应以产生实施例2。



[0381] 方案2: 实施例2合成路线。使用由二水合重铬酸钠和硫酸制成的Jones试剂 (16当量) 将艾地苯醌醇官能团氧化成羧酸 (94% 收率)。使用EDCI (1.5当量) 和DMAP (0.1当量) 将所获得的产物与ADTOH (1当量) 连接, 得到实施例2 (45% 收率)。

[0382] 以类似的方式, 进行艾地苯醌羧酸与HTB (4-羟基硫代苯甲酰胺) 和中间体RT02之间的偶联反应。获得实施例3和实施例4 (方案3), 总收率分别为45%和66% (从艾地苯醌)。



[0384] 方案3. 实施例3和实施例4合成路线。使用DCCI (N,N'-二环己基碳二亚胺) (1.5当量) 和DMAP (4-二甲基氨基吡啶) (0.1当量) 将艾地苯醌羧酸 (1当量) 与HTB或RT02 (5- (4-羟基苯基) -3H-1,2-二硫醇-3-酮) 连接, 产生实施例3 (48% 收率) 和实施例4 (70% 收率)。

[0385] 实施例1 (10- (4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基) 癸基 (4- (3-硫代-3H-1,2-二硫醇-5-基) 苯氧基) 乙酸酯)。在实施例1的合成中, 使用石油醚/乙酸乙酯的1/1溶剂混合物进行硅胶快速色谱法, 这得到红色油状的RT154 (363mg, 60%, 0.60mmol) ($\text{cLogP}=6.23$)。IR光谱 $V_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}=2851 (\text{m}), 1760 (\text{C}=\text{O}) (\text{m}), 1607 (\text{C}=\text{O}) (\text{s})$,

1523 (s), 1588 (w), 1487 (m), 1436 (m), 1412 (w), 1203 (w), 1184 (m), 1166 (m), 1024 (m), 945 (w), 835 (w), 743 (w)。 $^1\text{H-NMR}\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.55 (2H, d, AA' BB' 的一部分, $J=8\text{Hz}$, 芳基CH), 7.31 (1H, s, 烯烃CH), 6.92 (2H, d, AA' BB' 的一部分, $J=12\text{Hz}$, 芳基CH), 4.63 (2H, s, OCCH_2O), 4.14 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2O), 3.92 (6H, s, 2x CH_3O), 2.37 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 1.94 (3H, s, CH_3), 1.58 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 1.27-1.19 (14H, m, 7x CH_2)。 $^{13}\text{C-NMR}\delta_{\text{C}}$ (100MHz, CDCl_3) = 215.20 (C=S), 184.72 (C=O), 184.17 (C=O), 172.57 (C=O), 168.19 (S-C=CH), 160.99 (芳基CO), 144.30 (C=C), 143.03 (C=C), 138.70 (C=C), 134.94 (烯烃CH), 128.64 (芳基CH), 125.15 (芳基CC), 115.59 (芳基CH), 65.80 (OCCH_2), 65.23 (CH_2O), 61.17 (CH_3O), 29.81 (CH_2), 29.46 (CH_2), 29.40 (CH_2), 29.33 (CH_2), 29.14 (CH_2), 28.72 (CH_2), 28.50 (CH_2), 26.39 (CH_2), 25.77 (CH_2), 11.95 (CH_3)。

[0386] 实施例2 ((4-(3-硫代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯氧基)10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酸酯)。在实施例2的合成中,使用石油醚/乙酸乙酯的2/1溶剂混合物进行硅胶快速色谱法,这得到红色油状的产物(252mg, 45%, 0.45mmol) ($\text{cLogP}=6.10$)。HRMS (ES) $^+$ 发现 m/z (相对强度) 561.1445 (MH^+ ; 30), $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{S}_3$ 要求561.1439, 226.9663 (MH^- -艾地苯醌 $^+$; 100)。IR光谱 $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}=1762$ (C=O) (w), 1705 (C=O) (m), 1642 (s), 1605 (s), 1546 (w), 1436 (m), 1379 (w), 1263 (m), 1204 (m), 1172 (m), 1094 (w), 1025 (w), 836 (w)。 $^1\text{H-NMR}\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.70 (2H, d, AA' BB' 的一部分, $J=8\text{Hz}$, 芳基CH), 7.42 (1H, s, 烯烃CH), 7.25 (2H, d, AA' BB' 的一部分, $J=8\text{Hz}$, 芳基CH), 4.01 (6H, s, 2x CH_3O), 2.60 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 2.47 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 2.03 (3H, s, CH_3), 1.77 (2H, m, CH_2), 1.42-1.34 (12H, m, 6x CH_2)。 $^{13}\text{C-NMR}\delta_{\text{C}}$ (100MHz, CDCl_3) = 215.51 (C=S), 184.72 (C=O), 184.18 (C=O), 171.78 (C=O), 171.72 (S-C=CH), 153.71 (芳基CO), 144.30 (C=C), 143.02 (C=C), 138.71 (C=C), 136.01 (烯烃CH), 129.10 (芳基CC), 128.21 (芳基CH), 122.96 (芳基CH), 61.19 (CH_3O), 34.36 (CH_2), 29.79 (CH_2), 29.28 (CH_2), 29.19 (CH_2), 28.72 (CH_2), 26.40 (CH_2), 24.79 (CH_2), 11.95 (CH_3)。

[0387] 实施例3 ((4-硫代氨基甲酰基苯氧基)10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酸酯)。在实施例3的合成中,使用乙醚/乙酸乙酯的1/1溶剂混合物进行硅胶快速色谱法,并获得橙色固体的RTI64 (234mg, 48%, 0.48mmol) ($\text{cLogP}=5.59$)。HRMS (ES) $^+$ 发现 m/z (相对强度) 488.2095 (MH^+ ; 100), $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{S}$ 要求488.2107。 $^1\text{H-NMR}\delta_{\text{H}}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.90 (2H, d, AA' BB' 的一部分, $J=8\text{Hz}$, 芳基CH), 7.84 (1H, br s, NH), 7.55 (1H, br s, NH), 7.10 (2H, d, AA' BB' 的一部分, $J=8\text{Hz}$, 芳基CH), 3.98 (6H, s, 2x CH_3O), 2.57 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 2.44 (2H, t, $J=8\text{Hz}$, CH_2), 2.01 (3H, s, CH_3), 1.75 (2H, m, CH_2), 1.40-1.32 (12H, m, 6x CH_2)。 $^{13}\text{C-NMR}\delta_{\text{C}}$ (100MHz, CDCl_3) = 201.45 (C=S), 184.76 (C=O), 184.23 (C=O), 171.99 (C=O), 153.58 (芳基CO), 144.29 (C=C), 144.26 (C=C), 143.05 (C=C), 138.76 (C=C), 136.60 (芳基CC), 128.53 (芳基CH), 121.54 (芳基CH), 61.18 (CH_3O), 34.36 (CH_2), 29.78 (CH_2), 29.24 (CH_2), 29.12 (CH_2), 28.97 (CH_2), 28.72 (CH_2), 26.40 (CH_2), 24.79 (CH_2), 11.95 (CH_3)。

[0388] 实施例4 ((4-(3-氧代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯氧基)10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酸酯)。在实施例4的合成中,使用石油醚/乙酸乙酯的2/1溶剂混合物进行硅胶快速色谱法。获得橙色固体的实施例4 (381mg, 70%, 0.70mmol)

(cLogP=5.40)。HRMS (ES)⁺发现m/z (相对强度) 545.1663 (MH⁺; 20), C₂₈H₃₃O₇S₂要求545.1662, 210.9913 (MH⁺-艾地苯醌⁺; 100)。IR光谱 $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ =3295 (m), 1760 (C=O) (w), 1734 (C=O) (w), 1706 (C=O) (w), 1641 (C=O) (s), 1604 (s), 1585 (s), 1457 (m), 1436 (m), 1373 (w), 1263 (m), 1126 (m), 1073 (m), 828 (w), 800 (w), 742 (w)。¹H-NMR δ_{H} (400MHz, CDCl₃) = 7.58 (2H, d, AA' BB' 的一部分, J=8Hz, 芳基CH), 7.16 (2H, d, AA' BB' 的一部分, J=12Hz, 芳基CH), 6.75 (1H, s, 烯烃CH), 3.92 (6H, s, 2x CH₃O), 2.52 (2H, t, J=8Hz, CH₂), 2.38 (2H, t, J=8Hz, CH₂), 1.94 (3H, s, CH₃), 1.69 (2H, m, CH₂), 1.33-1.25 (12H, m, 6x CH₂)。¹³C-NMR δ_{C} (100MHz, CDCl₃) = 194.02 (S-C=O), 184.73 (C=O), 184.19 (C=O), 171.80 (C=O), 169.25 (S-C=CH), 153.41 (芳基CO), 144.30 (C=C), 143.03 (C=C), 138.72 (C=C), 130.03 (芳基CC), 127.82 (芳基CH), 122.76 (芳基CH), 118.03 (1H, s, 烯烃CH), 61.18 (CH₃O), 34.35 (CH₂), 29.80 (CH₂), 29.29 (CH₂), 29.19 (CH₂), 29.04 (CH₂), 28.72 (CH₂), 26.40 (CH₂), 24.80 (CH₂), 11.95 (CH₃)。

[0389] 用于合成实施例5、6和7的一般程序。改变文献报道的方案, 进行这些合成[Gero等人2016年]。将10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)癸酸(292mg; 0.853mmol)溶解在二氯甲烷(8ml)中。在室温下将混合物搅拌, 并向其中添加ADTOH(193mg; 0.853mmol)或HTB(131mg; 0.853mmol)或5-(4-羟基苯基)-3H-1,2-二硫醇-3-酮(179mg; 0.853mmol)。向初始溶液中添加4-二甲基氨基吡啶(10mg; 0.085mmol)和N,N'-二环己基碳二亚胺(264mg; 1.28mmol) (对于实施例5和7)或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(164mg; 0.853mmol) (对于实施例6), 将其在室温下搅拌18h。过滤溶液以除去所形成的沉淀物并真空蒸发溶剂(对于实施例5和7)。可替代地, 用去离子水(6x 15ml)洗涤反应混合物, 有机相经MgSO₄干燥, 并减压除去溶剂(对于实施例6)。将所获得的粗产物装载到硅胶快速色谱柱上。

[0390] 10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)癸酸(2-甲基-1,4-萘醌酸衍生物)的合成。通过稍微改变文献报道的方案进行酸衍生物合成[Salmon-Chemin等人2001年]。向含有在50ml的脱气30%乙腈水溶液中的2-甲基-1,4-萘醌(300mg; 1.74mmol)和十一烷二酸(1.129g; 5.22mmol)的搅拌溶液中, 添加硝酸银(88mg; 0.522mmol)。历经15分钟, 向搅拌溶液中逐滴添加在12ml的脱气30%乙腈水溶液中的过氧二硫酸铵(516mg; 2.26mmol)的溶液。将所得溶液在氮气气氛下于70℃下搅拌3h。在将溶液冷却至室温后, 用二氯甲烷(3x 50ml)萃取残余物, 合并有机相并用去离子水(3x 50ml)洗涤。有机溶液经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。将粗产物装载到硅胶快速色谱柱上, 该柱用3/1石油醚(沸点40℃-60℃)/乙酸乙酯的初始溶剂混合物, 然后用2/1石油醚(沸点40℃-60℃)/乙酸乙酯溶剂混合物洗脱, 得到黄色固体的标题产物(292mg; 49%; 0.853mmol)。10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)癸酸¹H-NMR δ_{H} (400MHz, CDCl₃) = 8.01-7.99 (2H, m, 芳基CH), 7.63-7.60 (2H, m, 芳基CH), 2.55 (2H, t, J=8.0Hz, CH₂C(O)), 2.27 (2H, t, J=8.0Hz, CH₂C=C), 2.12 (3H, s, CH₃), 1.58-1.53 (2H, m, CH₂), 1.40-1.23 (12H, m, 6x CH₂)。¹³C-NMR δ_{C} (100MHz, CDCl₃) = 185.42 (C=O), 184.75 (C=O), 179.86 (COOH), 147.55 (芳基CC), 143.12 (芳基CC), 133.33 (芳基CH), 133.30 (芳基CH), 132.20 (芳基CC), 126.28 (芳基CH), 126.18 (芳基CH), 34.00 (CH₂), 29.94 (CH₂), 29.33 (CH₂), 29.29 (CH₂), 29.18 (CH₂), 29.01 (CH₂), 28.73 (CH₂), 27.10 (CH₂), 24.64 (CH₂), 12.66 (CH₂)。

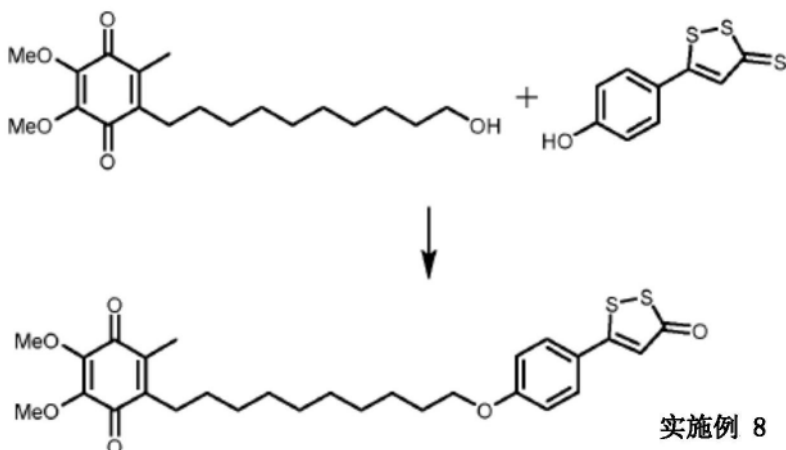
[0391] 实施例5 (4-(3-硫代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯氧基)10-(1,4-二氢萘-2-基)癸酸

酯)。在实施例5的合成中,使用石油醚(沸点40℃-60℃)/乙酸乙酯的3/1溶剂混合物进行硅胶快速色谱法,并获得橙色蜡状固体的RTK-46 (179mg;38%;0.324mmol) (cLogP=7.23)。¹H-NMR δ_{H} (400MHz,CDCl₃) = 8.02-7.99 (2H,m,芳基CH), 7.63-7.60 (4H,m,芳基CH), 7.33 (1H,s,烯烃CH), 7.16 (2H,d,AA' BB' 的一部分,J=8.0Hz,芳基CH), 2.58-2.50 (4H,m,CH₂C(O)和CH₂C=C), 2.12 (3H,s,CH₃), 1.69-1.67 (2H,m,CH₂), 1.40-1.27 (12H,m,6x CH₂)。 ¹³C-NMR δ_{C} (100MHz,CDCl₃) = 215.52 (C=S), 185.40 (C=O), 184.77 (C=O), 171.76 (COO), 171.71 (芳基CC), 153.71 (芳基CC), 147.51 (芳基CC), 143.14 (芳基CC), 136.00 (烯烃CH), 133.36 (芳基CH), 133.34 (芳基CH), 132.20 (芳基CC), 132.17 (芳基CC), 129.09 (芳基CC), 128.20 (芳基CH), 126.28 (芳基CH), 126.21 (芳基CH), 122.95 (芳基CH), 34.36 (CH₂), 29.95 (CH₂), 29.33 (CH₂), 29.30 (CH₂), 29.18 (CH₂), 29.02 (CH₂), 28.74 (CH₂), 27.10 (CH₂), 24.79 (CH₂), 12.68 (CH₃)。

[0392] 实施例6 (4-硫代氨基甲酰基苯氧基) 10- (1,4-二氢萘-2-基) 癸酸酯)。在实施例6的合成中,用石油醚(沸点40℃-60℃)/乙酸乙酯的2/1溶剂混合物开始,然后用石油醚(沸点40℃-60℃)/乙酸乙酯的1/1溶剂混合物进行硅胶快速色谱法,并获得黄色固体的实施例6 (98mg;24%;0.205mmol) (cLogP=6.35)。¹H-NMR δ_{H} (400MHz,CDCl₃) = 8.00-7.96 (2H,m,芳基CH), 7.81 (2H,d,AA' BB' 的一部分,J=8.0Hz,芳基CH), 7.75 (1H,br s,NH), 7.61-7.60 (2H,m,芳基CH), 7.41 (1H,br s,NH), 7.02 (2H,d,AA' BB' 的一部分,J=8.0Hz,芳基CH), 2.56-2.47 (4H,m,CH₂C(O)和CH₂C=C), 2.10 (3H,s,CH₃), 1.69-1.65 (2H,m,CH₂), 1.40-1.26 (12H,m,6x CH₂)。 ¹³C-NMR δ_{C} (100MHz,CDCl₃) = 201.49 (C=S), 184.76 (C=O), 184.78 (C=O), 171.98 (COO), 171.26 (芳基CC), 153.59 (芳基CC), 147.53 (芳基CC), 143.15 (芳基CC), 136.61 (芳基CC), 133.67 (芳基CH), 133.38 (芳基CC), 128.49 (芳基CH), 126.27 (芳基CH), 126.19 (芳基CH), 121.56 (芳基CH), 34.36 (CH₂), 29.93 (CH₂), 29.31 (CH₂), 29.28 (CH₂), 29.15 (CH₂), 29.01 (CH₂), 28.74 (CH₂), 27.09 (CH₂), 24.79 (CH₂), 12.67 (CH₃)。

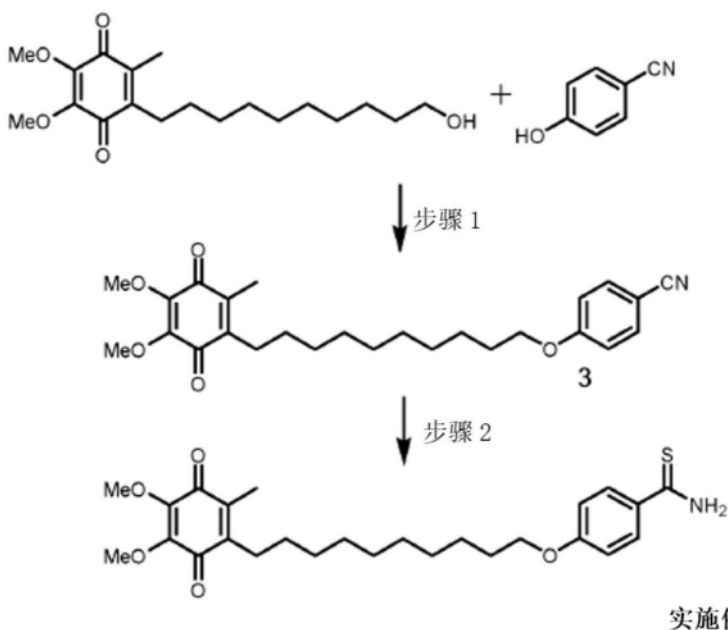
[0393] 实施例7 (4- (3-氧代-3H-1,2-二硫醇-5-基) 苯氧基) 10- (1,4-二氢萘-2-基) 癸酸酯)。在实施例7的合成中,使用石油醚(沸点40℃-60℃)/乙酸乙酯的4/1溶剂混合物进行硅胶快速色谱法,并获得黄色固体的RTK-48 (128mg;28%;0.239mmol) (cLogP=6.75)。¹H-NMR δ_{H} (400MHz,CDCl₃) = 8.00-7.99 (2H,m,芳基CH), 7.63-7.56 (4H,m,芳基CH), 7.15 (2H,d,AA' BB' 的一部分,J=8.0Hz,芳基CH), 6.74 (1H,s,烯烃CH), 2.56-2.50 (4H,m,CH₂C(O)和CH₂C=C), 2.12 (3H,s,CH₃), 1.69-1.57 (2H,m,CH₂), 1.34-1.27 (12H,m,6x CH₂)。 ¹³C-NMR δ_{C} (100MHz,CDCl₃) = 193.99 (S-C=O), 185.39 (C=O), 184.76 (C=O), 171.79 (COO), 169.23 (芳基CC), 153.41 (芳基CC), 147.51 (芳基CC), 143.13 (芳基CC), 133.36 (芳基CH), 133.33 (芳基CH), 132.20 (芳基CC), 132.16 (芳基CC), 130.02 (芳基CC), 127.81 (芳基CH), 126.27 (芳基CH), 126.20 (芳基CH), 122.76 (芳基CH), 118.02 (烯烃CH), 34.36 (CH₂), 29.95 (CH₂), 29.33 (CH₂), 29.30 (CH₂), 29.18 (CH₂), 29.02 (CH₂), 28.74 (CH₂), 27.10 (CH₂), 24.80 (CH₂), 12.68 (CH₃)。

[0394] 2,3-二甲氧基-5-甲基-6- {10- [4- (3-硫烷亚基-3H-1,2-二硫醇-5-基) 苯氧基] 癸基} 环己-2,5-二烯-1,4-二酮的合成(实施例8)。



[0396] 在氮气下将2-(10-羟基癸基)-5,6-二甲氧基-3-甲基-1,4-苯醌(1.00g, 0.00295mol)和TPP(磷酸三苯酯)(0.775g, 0.00295mol)溶解在干的THF(12mL)中。逐滴添加DEAD(偶氮二羧酸二乙酯)(在甲苯中2.2M)(2.20mol/L, 1.34mL, 0.00295mol)(注意轻微放热)并在室温下搅拌5分钟。添加5-(4-羟基苯基)二硫杂环戊烯-3-硫酮(0.669g, 0.00295mol)并在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干燥并通过柱色谱法纯化,用DCM洗脱。大多数杂质被除去。在己烷中的0%-30% EtOAc中重新过柱,得到实施例8中的产物,18%收率。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.64-7.56(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.00-6.92(m, 2H), 4.02(t, J=6.5Hz, 2H), 3.99(d, J=1.2Hz, 6H), 2.49-2.39(m, 2H), 2.01(d, J=0.7Hz, 3H), 1.81(dt, J=14.6, 6.7Hz, 2H), 1.46(p, J=6.8Hz, 2H), 1.42-1.24(m, 13H)。¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ215.12(C), 184.71(C), 184.17(C), 173.17(C), 162.61(C), 144.34(C), 144.32(C), 143.05(C), 138.69(C), 134.55(CH), 128.58(CH), 123.94(C), 115.47(CH), 68.48(CH₂), 61.15(CH), 29.81(CH₂), 29.48(CH₂), 29.40(CH₂), 29.33(CH₂), 29.29(CH₂), 29.04(CH₂), 28.72(CH₂), 26.40(CH₂), 25.94(CH₂), 11.91(CH₃)。LCMS 80.5%, @225nm(+/-50), MH+ 547.0。

[0397] 实施例9的合成



[0399] 步骤1: 4-[[10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸基]

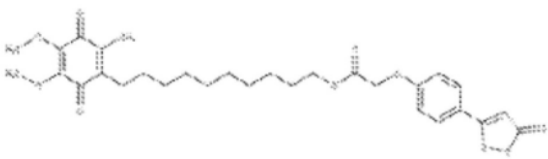
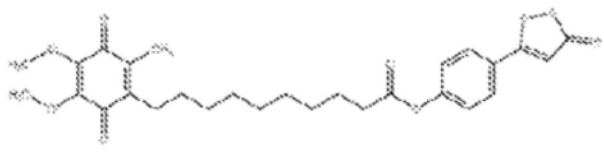
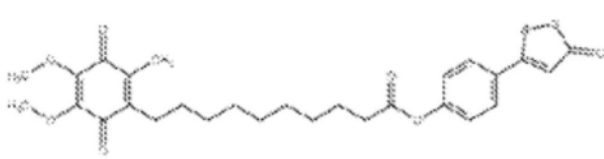
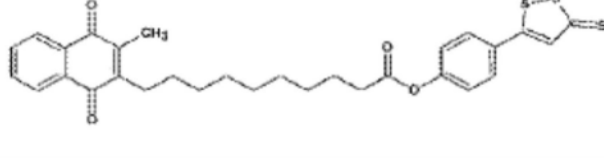
氧基)苯甲腈的合成,将艾地苯醌(1g,2.9mmol)和4-羟基苯甲腈(352mg,2.9mmol,1当量)溶解在THF(20ml)中。在溶解后,添加TPP(852mg,3.3mmol,1.1当量),然后逐滴添加DEAD(2.2mmol 甲苯溶液,1.48ml,0.00325mmol,1.1当量),并将反应混合物搅拌过夜。将溶液浓缩,然后用乙酸乙酯:己烷系统纯化,得到红色粘稠油状的产物,将其静置固化,得到橙色固体的中间产物3,0.831g,64%收率。Rf=0.22(20%乙酸乙酯:己烷)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.61-7.51(m,2H),6.97-6.89(m,2H),3.99(d,J=1.2Hz,9H),2.49-2.41(m,2H),2.009(s,3H),1.84-1.74(m,2H),1.42-1.23(m,14H)。LCMS 75%@225nm(+/-50),MH⁺440,441。

[0400] 步骤2:4-[[10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸基]氧基]苯-1-硫代甲酰胺(化合物9)的合成将六水合氯化镁(189mg,1.8mmol,1当量)和硫氢化钠(173mg,1.8mmol,2当量)在THF(5ml)中搅拌并向其中添加中间体3(408mg,0.93mmol,1当量,在5ml THF中)。将其加热至30℃,1小时后TLC显示反应完全,并将反应浓缩成油状物。然后将有机相溶解在DCM中,通过二氧化硅塞洗脱并浓缩相关点。然后使用0%至25%乙酸乙酯:己烷将其沿Biotage系统洗脱,浓缩后得到橙色固体的产物实施例9,235mg,53%收率。Rf=0.75(10%乙酸乙酯:DCM),0.13(20%乙酸乙酯:己烷)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.63-7.48(m,2H),7.02-6.85(m,2H),5.28(d,J=22.5Hz,2H),3.99(t,J=6.5Hz,2H),3.89(d,J=1.1Hz,6H),2.64-2.49(m,2H),2.15(s,3H),1.79(dt,J=14.6,6.6Hz,2H),1.38(d,J=53.7Hz,14H)。¹³C NMR(CDCl₃,101MHz) δ 162.49(C),140.03(C),129.83(C),136.64(C),136.62(C),133.96(CH),123.21(C),119.33(C),117.63(C),115.20(CH),103.64(C),68.45(CH₂),60.79(CH₃),60.73(CH₃),29.88(CH₂),29.51(CH₂),29.48(CH₂),29.29(CH₂),28.97(CH₂),26.34(CH₂),25.91(CH₂),11.15(CH₃)。LCMS 95%@225nm(+/-50),MH⁺472。

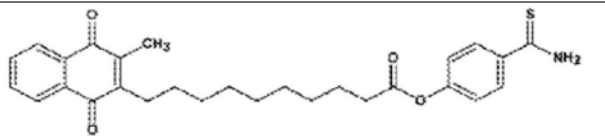
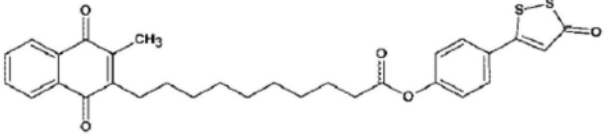
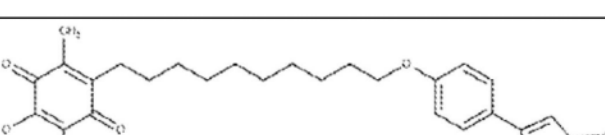
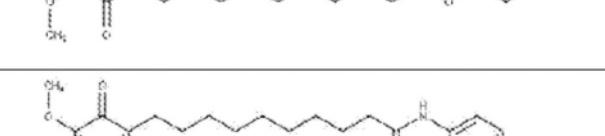
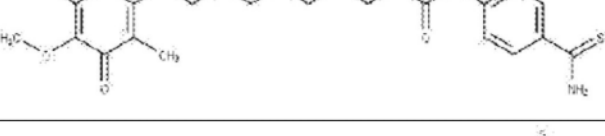
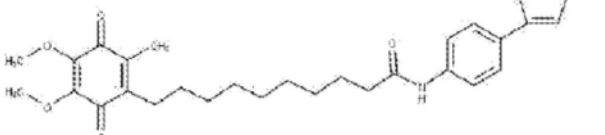
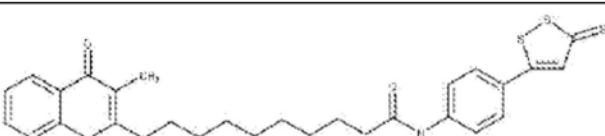
[0401] 使用与以上关于化合物1-9所述的那些程序类似的程序制备实施例化合物10-17。

[0402] 下面给出实施例化合物1-15的结构。

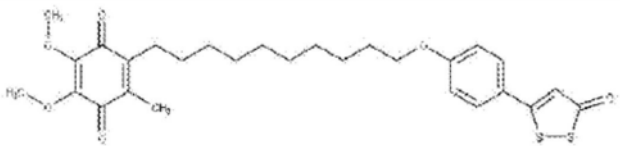
[0403]

实施 例	结构	名称
1		10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸基 2-[4-(3-硫烷基-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯氧基]乙酸酯
2		4-(3-硫烷基-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基 10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酸酯
3		4-(3-氧代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基 10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酸酯
4		4-硫代氨基甲酰基苯基 10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酸酯
5		4-(3-硫烷基-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基 10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)癸酸酯

[0404]

6		4-硫代氨基甲酰基苯基 10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)癸酸酯
7		4-(3-氧代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基 10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)癸酸酯
8		2,3-二甲氧基-5-甲基-6-{10-[4-(3-硫烷亚基-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯氧基]癸基}环己-2,5-二烯-1,4-二酮。
9		4-{[10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸基]氧基}苯-1-硫代甲酰胺
10		10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)-N-[4-(3-氧代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基]癸酰胺
12		N-(4-硫代氨基甲酰基苯基)-10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)癸酰胺
13		10-(4,5-二甲氧基-2-甲基-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1-基)-N-[4-(3-硫烷亚基-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基]癸酰胺
14		10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)-N-[4-(3-硫烷亚基-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基]癸酰胺
15		10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)-N-[4-(3-氧代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯基]癸酰胺

[0405]

16		2,3-二甲氧基-5-甲基-6-{10-[4-(3-氧代-3H-1,2-二硫醇-5-基)苯氧基]癸基}环己-2,5-二烯-1,4-二酮
17		N-(4-硫代氨基甲酰基苯基)-10-(3-甲基-1,4-二氧代-1,4-二氢萘-2-基)癸酰胺

[0406] 生物筛选方法和结果[0407] 细胞培养

[0408] 当b.End3细胞达到或稍微超过90%汇合时,通过胰蛋白酶化使细胞分裂(通常每周两次)。接着进行以下程序:首先,除去旧的细胞培养基,并用约10ml的不含钙盐和镁盐的PBS洗涤细胞。向细胞中添加1ml的胰蛋白酶-EDTA,用它冲洗细胞两次,然后从细胞瓶中除去胰蛋白酶溶液。将细胞在37℃下孵育2-3分钟,直到它们从瓶表面脱离,并最后向细胞瓶中添加新鲜的补充DMEM(4或5ml)。将所得的含细胞的混合物从原始瓶中取出,并将其以1/4或1/5的体积比分到不同的瓶中。在每个瓶中,添加更多的DMEM,以使体积达到12-13ml。每天或每两天用倒置显微镜检查细胞生长和最终的污染痕迹。

[0409] 为了将细胞储存更长时间并避免在不需要细胞时培养它们,将细胞在液氮中保持冷冻,但是细胞在第27代后不再冷冻。为了冷冻细胞,除去旧的细胞培养基,并在胰蛋白酶化后,将它们重新悬浮在含5% DMSO(细胞培养级)的冷(4℃)的补充DMEM的溶液中,随后将它们转移(约 10^6 个细胞/ml)到低温小瓶(1.5ml/每个瓶)中,然后将其放入装有异丙醇的冷冻容器(Mr. Frosty)中,以实现-1℃/分钟的冷却速率。将冷冻容器放入-80℃冰箱内,在此将细胞保存过夜,并在第二天早上将它们转移到液氮罐中。当需要时,通过在37℃下在水浴中温热1-2分钟来解冻冷冻细胞,随后将它们轻轻转移到预孵育(5分钟)的含12ml的补充DMEM的T75瓶中。为了使细胞附着于瓶表面,将它们孵育过夜,并然后除去旧的细胞培养基,向瓶中添加新鲜的DMEM。

[0410] 高血糖(HQ诱导的线粒体功能障碍

[0411] 使用b.End3细胞系作为氧化应激的模型,因为在体内血管内皮被发现是氧化应激的主要靶标。此外,在心血管疾病诸如高血压和糖尿病中,观察到内皮功能丧失和细胞死亡[Poredos等人,2021年]。另外,糖尿病微血管并发症(即神经病变、肾病、视网膜病变)主要是由组织长期暴露于过高的葡萄糖浓度(这导致线粒体ROS产生增加、线粒体膜电位变化和ATP合成丧失)引起的[Vincent等人2002年;Kiritoshi等人,2003年;Manea等人2004年]。

[0412] 为了在b.End3细胞中诱导高血糖,接着进行文献报道的方案Lorenzi等人1985年;Qu等人2014年]。在胰蛋白酶化后,用补充DMEM(约2ml/瓶)稀释细胞,并然后将来自3或4个不同瓶的细胞转移到15ml无菌锥形离心管中并离心5分钟,以从培养基中分离出细胞。随后,除去上清液培养基,将细胞轻轻地重新悬浮并与约4ml新鲜的补充DMEM混合。将20μl的该溶液添加到40μl台盼蓝中,并将10μl的最终溶液装载到细胞计数载玻片双室上。台盼蓝允许区分活细胞与死细胞。事实上,台盼蓝在活细胞中是不可渗透的,然而它被死细胞吸收。使用自动细胞计数器测量每ml的细胞数。通常,发现的值为约 10^6 个细胞/ml,并然后稀

释细胞溶液,以在填充96孔板所需的最小体积中获得20,000个细胞/孔的浓度(200 μ l/孔,一个板约13ml,因为两个外部列和行都装载有无细胞培养基,由于它们容易蒸发,因此,这些孔中的细胞培养基阻止了外部含细胞的孔蒸发)。将细胞在加湿培养箱中培养过夜,以使它们附着于板表面。然后除去培养基(保留一部分板用正常葡萄糖DMEM作为阳性对照)并添加补充的高葡萄糖DMEM。将细胞培养8天,因为在先前的研究中,确定这是诱导广泛的线粒体功能障碍(诸如过量的氧化剂产生和线粒体膜超极化)所需的最短时间Lorenzi等人1985年;Qu等人2014年]。

[0413] 在第8天,向细胞施用10 μ l/孔(1/20稀释因子)的H₂S供体溶液或对照化合物或PBS媒介物溶液(具有钙盐和镁盐以及10% DMSO)。细胞中DMSO的最终浓度为0.5%:更高的DMSO剂量可能对细胞有毒。在化合物的存在下将细胞再孵育两天,并在高血糖暴露十天后,确定线粒体氧化剂的量和线粒体膜超极化。值得注意的是,在该程序中,为了评价新的化合物的细胞保护活性,仅在细胞中线粒体功能障碍已经发生后添加药物。所述的方案总结在以下方案中:

[0414]



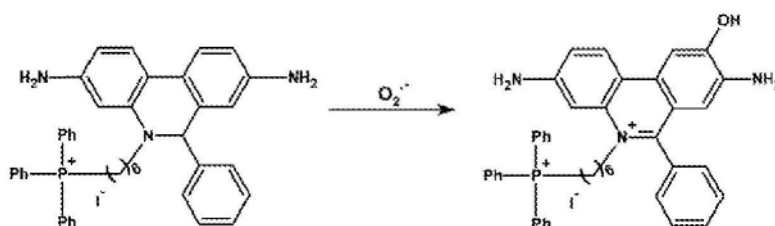
[0415] 在第0天,将细胞(20,000个细胞/ml)铺板在96孔板中。在37℃下将细胞培养过夜。在第1天,除去补充DMEM并添加高葡萄糖补充DMEM。在第8天,向细胞中添加H₂S供体化合物(实施例1-7)、对照化合物或可替代地媒介物溶液。在第10天,确定线粒体功能障碍Lorenzi等人1985年;Qu等人2014年]。

[0416] 线粒体超氧化物产生

[0417] 如先前文献中所述,用Mitosox Red确定线粒体超氧化物生成[Mukhopadhyay, 2007年]。由于其正电的离域电荷及其极性,Mitosox Red被线粒体选择性且快速地吸收。在细胞器内,染料可以容易被超氧化物氧化,表现出高度红色荧光。该染料对超氧化物具有选择性,并且不会被氮氧化物物质氧化[300]。

[0418] 超氧化物对Mitosox Red的氧化反应Mitosox Red的氧化形式与DNA结合并产生荧光[Mukhopadhyay, 2007年]:

[0419]



[0420] Mitosox Red方案执行如下:在高血糖暴露10天并使用测试化合物两天后,除去培养基并用100 μ l/孔的PBS(具有钙盐和镁盐)洗涤内皮细胞两次。将它们在37℃下与50 μ l/孔

的5 μ M Mitosox Red溶液(5 μ l的在DMSO中的5mM DMSO储备溶液,添加到5ml含钙/镁的PBS中)一起孵育25分钟。随后,用100 μ l/孔的PBS(具有钙盐/镁盐)洗涤细胞三次,并装载100 μ l/孔的读数培养基(补充有钙/镁的PBS,具有10% FBS)。随后,使用ROX滤光片(Ex/Em:575/610nm)在Pherastar酶标仪上在37 $^{\circ}$ C下动态记录Mitosox Red的氧化(Ex/Em:510/580nm)60分钟。线粒体ROS产生由荧光探针氧化的 V_{max} 值确定。

[0421] 结果

[0422] 表1显示对比较例AP39和实施例1-4的这种线粒体功能障碍筛选的结果。

[0423] 表1.H₂S供体生物学相关特性。

[0424]

化合物名称	IC ₅₀ (线粒体电位恢复) (nM)	IC ₂₅ (线粒体 ROS 水平恢复) (nM)	TC ₅₀ (μ M)	cLogP*	H 键供体/H 键受体
AP39	4	10	8	9.48	0 2
实施例 1	0.4	6.5	147	6.23	0 7
实施例 2	6	10	130	6.10	0 6
实施例 3	5	10	76	5.40	0 7
实施例 4	1	5	100	5.59	2 7

[0425] 表1显示本发明的化合物与AP39一样有效,有时比AP39更有效,并且具有毒性较小的优点。它们具有较低的clogP,这是水溶性增加的预测指标,使它们更容易地被配制成药物。相比之下,AP39具有高吸湿性,这使得配制比本发明的化合物更加困难得多。

[0426] 蠕虫筛选

[0427] 菌株和培养条件

[0428] 除非另有说明,否则将秀丽隐杆线虫 (*C.elegans*) 菌株在含有线虫生长培养基 (NGM) 琼脂和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) OP50菌苔的皮氏培养皿上在20 $^{\circ}$ C下培养。用于研究的动物从L1阶段通过重力同步进行年龄同步,并使其生长到所需的成年期。本研究使用的秀丽隐杆线虫菌株是由新杆状线虫 (*Caenorhabditis*) 遗传学中心提供的Bristol菌株N2 (WT)。

[0429] 线粒体和细胞死亡成像

[0430] 在治疗或未治疗的第1天成虫中使用线粒体成像来检查线粒体网络。如所述的,在测试化合物上培养蠕虫。将约20只第1天成虫挑入装有盖玻片的显微镜载玻片上的20 μ L的M9缓冲液中。使用Nikon Eclipse 50i显微镜在40倍放大倍数下对蠕虫进行成像。所用的方案如Oh和Kim所述。简而言之,在成年期的第4天和第8天对动物进行评估,其中通过量化已失去其独特的环状细胞核GFP信号的肌肉细胞的数量来确定死肌肉细胞的数量。将约30只动物挑入装有盖玻片的显微镜载玻片上的20 μ L的M9缓冲液中。使用Nikon Eclipse 50i显微镜在10倍放大倍数下对蠕虫进行成像。

[0431] 结果

[0432] 图1-图3示出了通过测试化合物的蠕虫筛选获得的结果。

[0433] 图1示出了由老化引起的秀丽隐杆线虫的线粒体网络的片段化:片段化被实施例2抑制,但不被分子的组成部分艾地苯醌和ADTOH抑制。

[0434] 图2示出了由老化引起的秀丽隐杆线虫的网络化线粒体的减少。该网络被实施例2保护,但不被分子组成部分艾地苯醌和ADTOH保护。

[0435] 图3示出了对老化秀丽隐杆线虫的线粒体网络造成的损害,该损害可以被实施例2抑制,但不被其组成部分艾地苯醌和ADTOH抑制。

[0436] 这些结果清楚地表明本发明的化合物在秀丽隐杆线虫的线粒体老化模型中的治疗效果。因此,这些化合物可用于其中维持线粒体健康具有治疗作用的适应症。特别地,秀丽隐杆线虫肌肉老化是一种经过充分验证的人肌肉减少症动物模型([Christian和Benian,2020年]中综述)。

[0437] 改善衰老原代人肺成纤维细胞的细胞生物能学

[0438] 从健康志愿者中分离人原代肺成纤维细胞,并在补充有10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素和2nM L-谷氨酰胺的DMEM中在37℃、5% CO₂下培养。为了诱导衰老,将细胞以50,000个细胞/孔的密度接种在Seahorse V7板上的250μI细胞培养基中,并每天用含100nM H₂O₂的新鲜细胞培养基处理5天,然后用正常培养基再培养细胞9天。通过显微术和衰老标志物(衰老相关β-半乳糖苷酶(SA-βgal;细胞信号传导试剂盒#9860))染色来确认衰老。然后用化合物(0-300nM)再处理细胞24h(对照是*不含化合物的*SIP细胞),并在此后,使用Seahorse XFe24细胞外通量分析仪确定细胞生物能,如下所述。*SIP-衰老诱导表型

[0439] 细胞代谢评估(Seahorse)-肺成纤维细胞

[0440] 对于线粒体应激和糖酵解应激测试(Agilent,UK),将Seahorse XFe24传感器盒用Seahorse XF校准溶液进行水合,并在无CO₂培养箱中在37℃下保持过夜。在确认细胞衰老后,用补充有测试实施例化合物(*0-300nM)的低缓冲Seahorse XF培养基替换培养基,并将细胞在无CO₂培养箱中孵育1小时,在37℃下1小时。在孵育后,将板装载到Seahorse XFe24分析仪上,并测量3个周期的基础耗氧率(OCR)。在基础测量后,每3个周期给细胞注射以下物质:寡霉素(最终浓度1μM)、FCCP(最终浓度1μM)和鱼藤酮/抗霉素A(1:1比例,最终浓度0.5μM)。根据3分钟混合、2分钟等待、3分钟测量的周期,每8分钟进行一次测量。测量3个基线周期的细胞外酸化率(ECAR)和耗氧率(OCR),并开始注射策略。完成所有测定后,除去培养基并用氢氧化钠(每孔100μL的50mM NaOH)裂解细胞。使用Bradford方法对蛋白质浓度进行量化。将OCR和ECAR读数归一化为每个孔中的总蛋白质浓度。

[0441] 图4示出了测试化合物实施例17的结果。与对照相比,由测试化合物提供的OCR损失的减少表明,这些衰老细胞中线粒体的功能障碍被实施例17逆转。这证明本发明的化合物可以在老化细胞、特别是老化气道肌肉细胞中提供益处,并且因此可以在治疗COPD中提供益处。

[0442] C2C12细胞培养和分化:

[0443] 细胞培养

[0444] C2C12成肌细胞培养基要求和接种密度分别见表2和表3。细胞在生长培养基中培养时保持近汇合(60%-70%)。对于分化,根据表3中的接种密度和体积,将细胞铺板在平板培养基中,并在37℃、5%CO₂下孵育48小时。在48小时(100%汇合)后,用分化培养基替换培养基。连续6天每天更换培养基。在血清剥夺的贫氨基酸培养基中进行过夜处理(表2)。所有

实验都在血清剥夺培养基中进行。

[0445] 表1. 用于C2C12成肌细胞培养和分化的培养基组成

[0446]	培养基	组分
	生长培养基	补充有 10% FBS、4% (v/v) L-谷氨酰胺、2%青霉素/链霉素(pen/strep)的高葡萄糖(25 mM) DMEM
	平板培养基	补充有 5.5 mM 葡萄糖、10% FBS 和 2 %青霉素/链霉素的具有 4% L-谷氨酰胺的无葡萄糖 DMEM
	分化培养基	补充有 5.5 mM 葡萄糖、2%马血清和 2%青霉素/链霉素的具有 4% L-谷氨酰胺的无葡萄糖 DMEM
	氨基酸剥夺培养基(EBSS)	补充有碳酸氢钠(2.2 g/L)和 0.34 mM AA 溶液的 Earl 平衡盐溶液 1 x。
	Seahorse XF 培养基-线粒体应激测试	具有 5.5 mM 葡萄糖、2.5 mM 丙酮酸钠、2 mM L-谷氨酰胺的 XF DMEM, pH 7.4

[0447] 表2. 用于C2C12成肌细胞培养的接种密度和体积

[0448]	培养平台	每孔密度/培养皿	铺板体积	分化体积(mL)	实验体积(mL)
	T75 瓶	1×10^6	10 mL	-	-
	60 mm 培养皿	2×10^5	5 mL	3 mL	1.5 mL
	F 型底 96 孔板	5×10^3	200 μ L	200 μ L	50-200 μ L
	Seahorse XFe96 微板	3×10^3	200 μ L	200 μ L	180 μ L

[0449] 细胞代谢评估 (Seahorse) - 鼠C2C12骨骼肌肌管

[0450] 对于线粒体应激测试 (Agilent, UK), 如上所述的, 将C2C12成肌细胞在Seahorse XFe96微板中以 3×10^3 个细胞/孔进行分化。将Seahorse XFe96传感器盒用Seahorse XF校准溶液进行水合, 并在无CO₂培养箱中在37°C下保持过夜。在第7天, 用补充有测试实施例化合物 (*0-300nM) 的低缓冲Seahorse XF培养基 (表3) 替换培养基, 并将细胞在无CO₂培养箱中孵育1小时, 在37°C下1小时。在孵育后, 将板装载到Seahorse XFe96分析仪上, 并测量4个周期的基础耗氧率 (OCR)。在基础测量后, 每4个周期给细胞注射以下物质: 寡霉素 (最终浓度2 μ M)、FCCP (最终浓度1 μ M) 和鱼藤酮/抗霉素A (1:1比例, 最终浓度1 μ M)。根据3分钟混合、3分钟测量的周期, 每6分钟进行一次测量。测量4个基线周期的细胞外酸化率 (ECAR), 并开始注射策略。完成所有测定后, 除去培养基并用氢氧化钠 (每孔100 μ L的50mM NaOH) 裂解细胞。使用Bradford方法对蛋白质浓度进行量化。将OCR和ECAR读数归一化为每个孔中的总蛋白质浓度。

[0451] 参考文献

[0452] Ahmad A and Szabo C (2016) Pharmacol Res 113(Pt.A):348-355

[0453] Ahmad A et al (2016) Shock 45(1):88-97

[0454] Berge SM et al (1977) J Pharm Sci 66(1):1-19

[0455] Chatzianastasiou A et al, (2016) J Pharmacol Exp Ther 358(3):431-440

- [0456] Christian,CJ and Benian GM(2020)Aging Cell 19(10):e13223
- [0457] Covarrubias AE et al(2019)Am J Pathol 189(1):104-114
- [0458] Drucker NA et al, (2018)J Pediatr Surg.53(9):1692-1698
- [0459] Ellwod RA et al(2021)Proc Natl Acad Sci USA 118(9):e2018342118
- [0460] Escribano-Lopez I et al(2019)Cell Physiol Biochem 52(2):186-197
- [0461] Fox BC et al(2020)J Inherit Metab Dis 44(2):367-375
- [0462] Gero D et al(2016)Pharmacol Res 113(pt.A):186-198
- [0463] Ikeda K et al, (2015)Nitric Oxide 49:90-96
- [0464] Juriasingani S et al(2018)Nitric Oxide 81:57-66
- [0465] Karaman Y et al(2021)Basic Clin Pharmacol Toxicol 128(5):652-660
- [0466] Karwi QG et al(2017)Br J Pharmacol 174(4):287-301
- [0467] Latorre E et al(2018)Aging 10(7):1666-1681
- [0468] Lobb I et al(2017)Am J Transplant 17(2):341-352
- [0469] Nishime K et al(2020)Am J Transplant doi:10.1111/ajt.16401
- [0470] Oh K.H.and Kim H.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.2013,110,19024-19029) .
- [0471] Poredos P et al(2021)Angiology doi:10.1177/0003319720987752
- [0472] Salmon-Chemin L et al(2001)J Med Chem 44(4):548-565
- [0473] Sanchez-Aranguren LC et al(2020)Sci Rep 10:15810
- [0474] Sugiyama Y and Fujita T(1985)FEBS Lett.184(1):48-51
- [0475] Szczesny B et al(2014)Nitric Oxide 41:120-130
- [0476] Tomasova L(2015)Nitric Oxide 46:131-144
- [0477] Wepler M et al(2019)Shock 52(2):230-239
- [0478] Zhao F-L et al(2016)Oxid Med Cell Longev 2016:8360738
- [0479] Zhu C et al(2019)Am J Transplant 19(11):3139-3148.

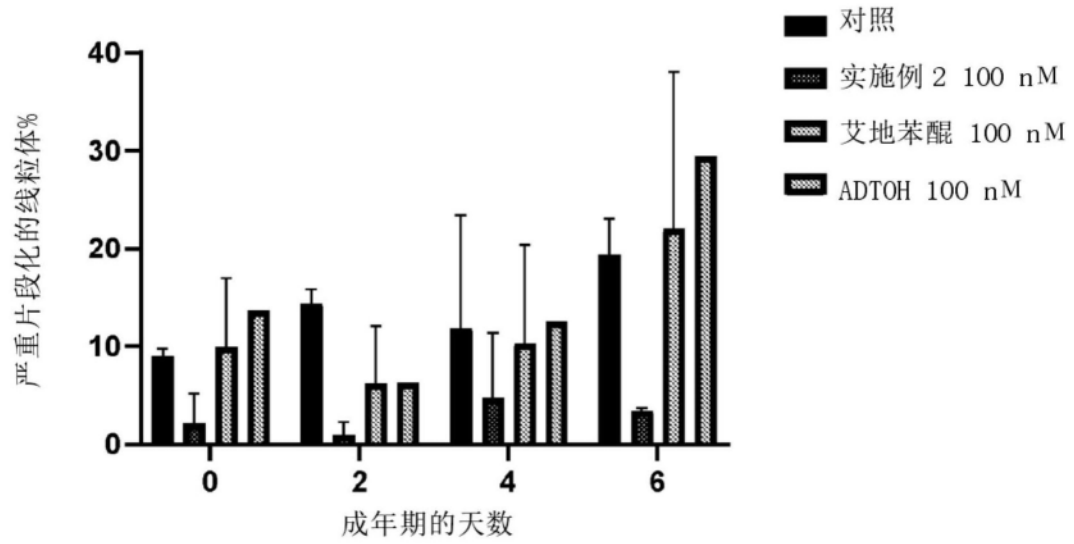


图1

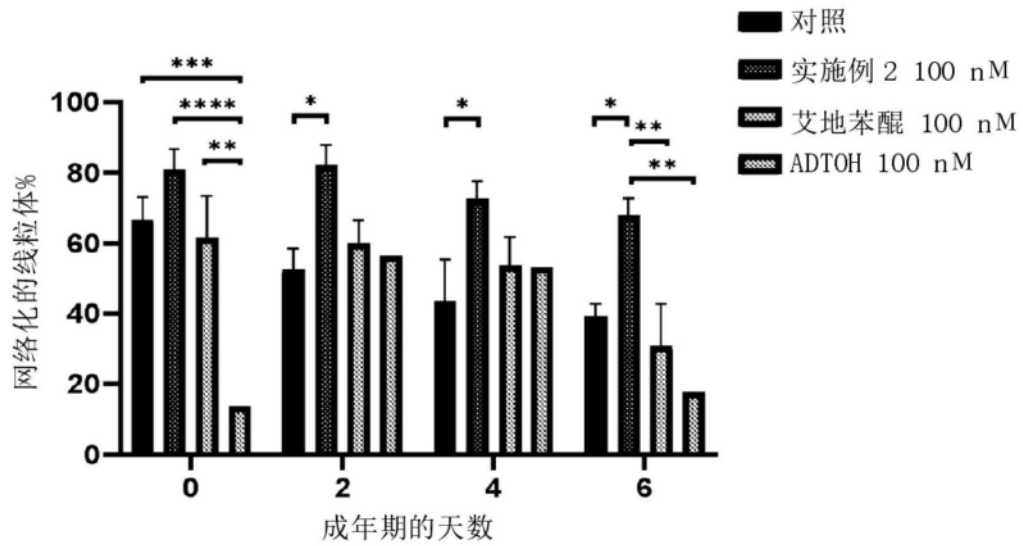


图2

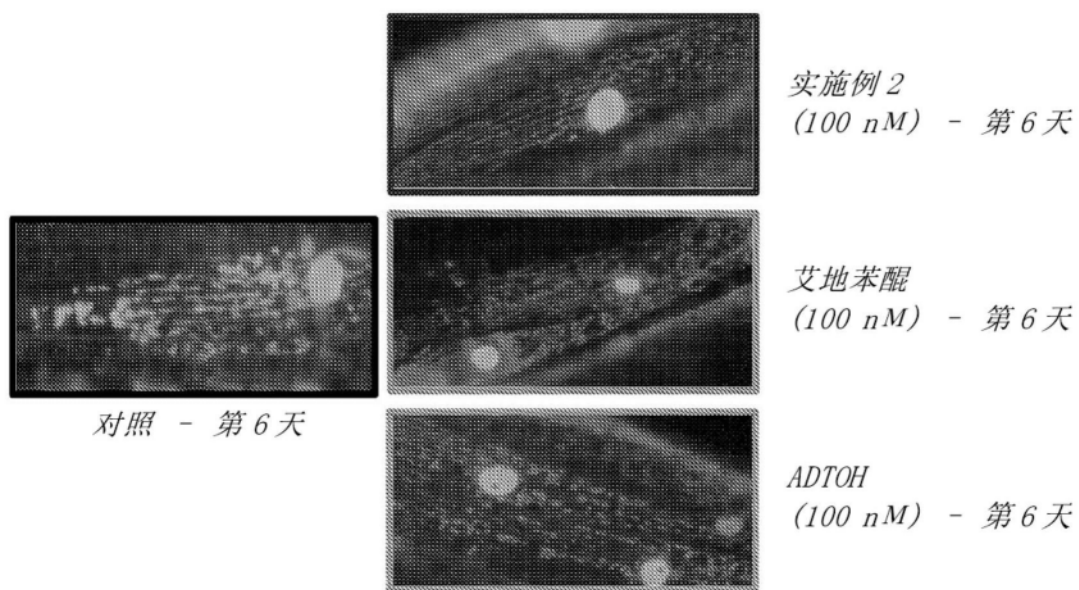


图3

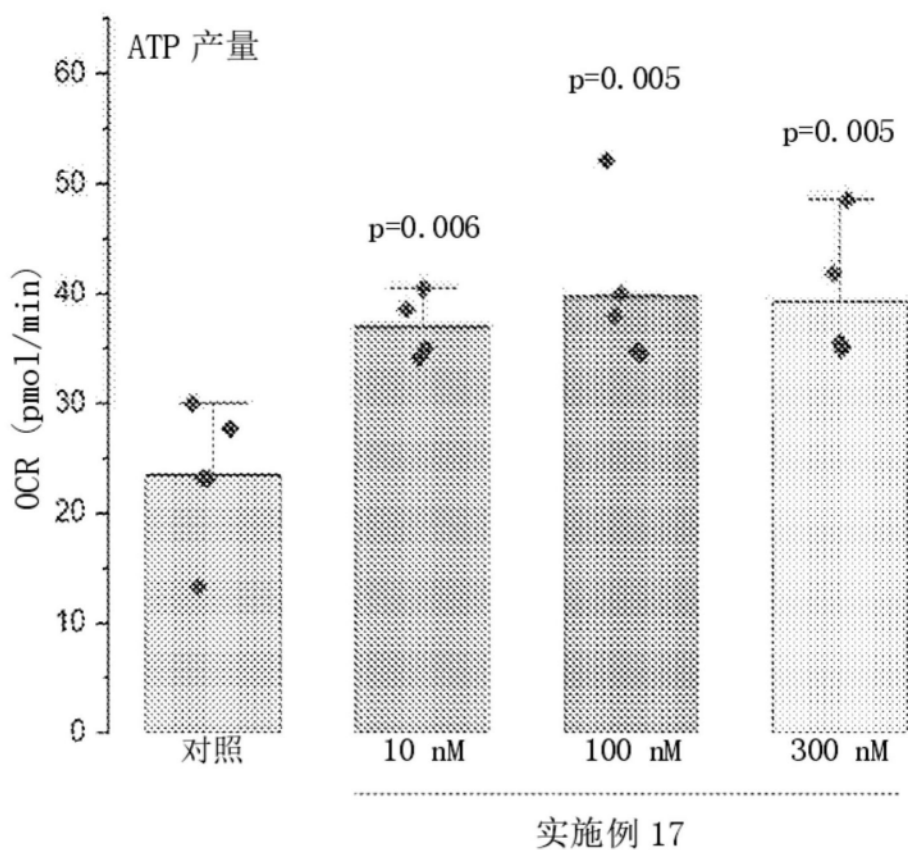


图4