

(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
2007年4月19日 (19.04.2007)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2007/041969 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 407/04 (2006.01) A61P 11/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2006/002711

(22) 国际申请日: 2006年10月16日 (16.10.2006)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
200510015371.8
2005年10月14日 (14.10.2005) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 天津药物研究院(TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 王建武(WANG,

Jianwu) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。徐为人(XU, Weiren) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。雍建平(YONG, Jianping) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。汤立达(TANG, Lida) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。张士俊(ZHANG, Shijun) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。刘利军(LIU, Lijun) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。王玉丽(WANG, Yuli) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。任晓文(REN, Xiaowen) [CN/CN]; 中国天津市南开区鞍山西道308号, Tianjin 300193 (CN)。

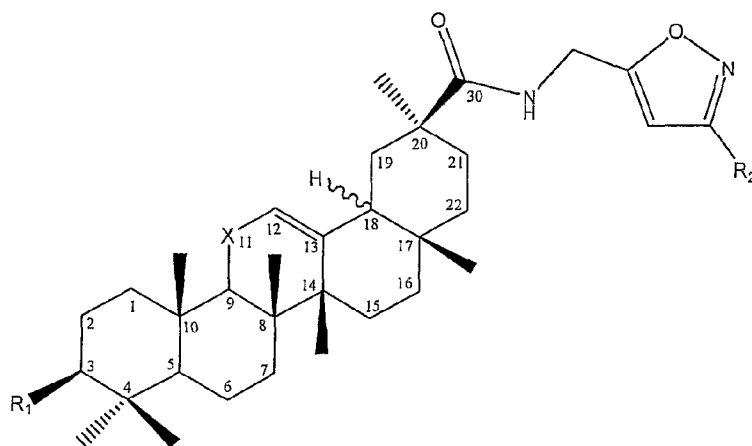
(74) 代理人: 北京北翔知识产权代理有限公司(PEKSUNG INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区学院路35号世宁大厦908室, Beijing 100083 (CN)。

(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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,

[见续页]

(54) Title: GLYCYRRHETINIC ACID-30-AMIDE DERIVATIVES AND THE USES THEREOF

(54) 发明名称: 甘草次酸-30-酰胺类衍生物及其用途



(I)

(57) Abstract: The present application belongs to pharmaceutical field of inflammation, immunity and infection. The present application has disclosed glycyrrhetic acid-30-acidamide derivatives and their preparation methods, as well as pharmaceutical compositions containing the same. The said derivatives and their compositions have the activities of anti-inflammatory, analgesia, anaphylaxis, relieving cough or codeine, liver-protecting and antivirus. The definitions of substituents are the same as description.

[见续页]

WO 2007/041969 A1



GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY,

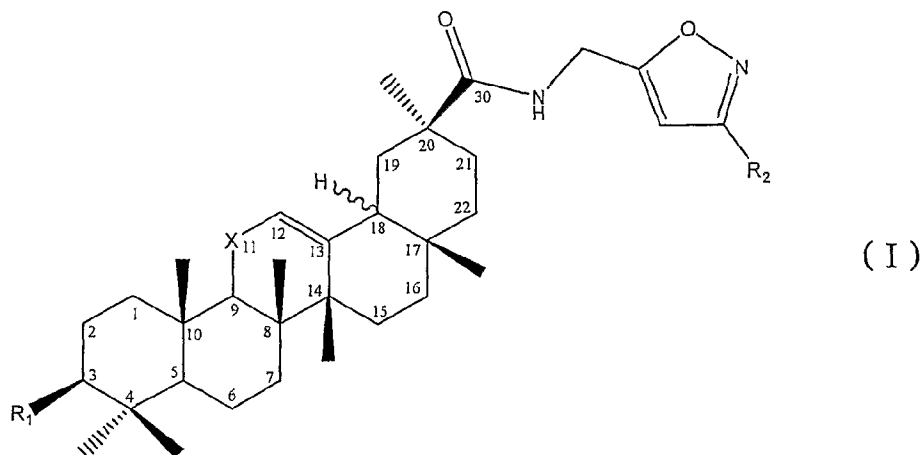
本国际公布:

— 包括国际检索报告。

所引用双字母代码及其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(57) 摘要:

本发明涉及炎症、免疫和感染相关的药物领域。具体而言, 本发明涉及通式 I 的甘草次酸-30-酰胺类衍生物及其制备方法, 以及含有它们的药物组合物。所述衍生物及其组合物具有抗炎、镇痛、抗过敏、镇咳、保护肝脏和抗病毒性能



其中, 各基团定义如说明书所述。

甘草次酸-30-酰胺类衍生物及其用途

技术领域

本发明涉及炎症、免疫和感染相关的药物领域，具体而言，本发明涉及具有抗炎、镇痛、抗过敏、镇咳、保护肝脏和抗病毒性能的甘草次酸-30-酰胺类衍生物及其制备方法，以及含有它们的药物组合物。

背景技术

甘草酸和甘草次酸具有抗炎、镇痛、抗过敏、抗溃疡、抗病毒、提高机体免疫力、保护肝脏等诸多方面的作用。目前，在临床上，甘草酸类的注射制剂大量应用于肝炎的治疗；甘草次酸琥珀酸单钠盐和甘草酸锌用于胃溃疡的治疗；甘草次酸注射剂用于阿狄森病的治疗。但必须指出的是，由于甘草次酸与肾上腺皮质激素化学结构部分相近，临床上大量使用时常伴有激素类药物的副作用，如主要是拟醛固酮样作用，引起钠潴留、钾排泄量增加，导致水肿、高血压、低血钾等一系列的副作用。详细论述参见梁庆，甘草酸引起的假醛固酮过多症。中草药通讯，1979，6：45~46；Wu P, Zhang Y, Liu Y. Effects of glycyrrhizin on production of vascular aldosterone and corticosterone. Horm - Res, 1999, 51 (4): 189~192. 的报道。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种克服上述现有技术的缺点和不足，具有更好的药物活性或更小的副作用，具有通式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐。

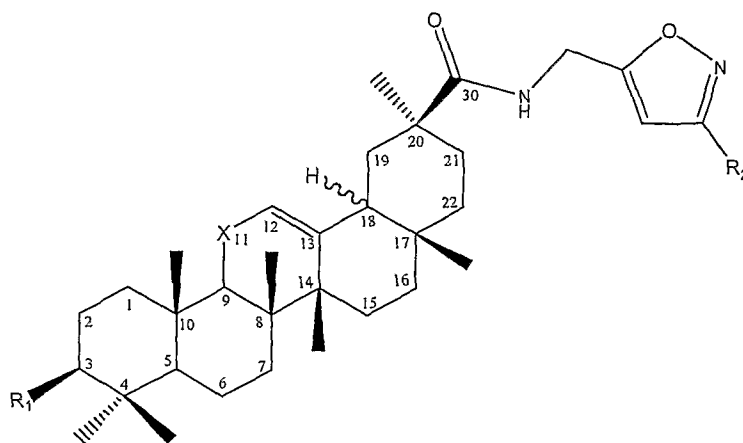
本发明的另一个目的是提供制备具有通式 I 的化合物或其药学上可接

受的盐的方法。

本发明的再一个目的是提供含有通式 I 化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分，以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药用组合物，及其在抗炎、镇痛、抗过敏、镇咳、保护肝脏和抗病毒等方面的应用。

现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

本发明的通式 I 化合物具有下述结构式：



(I)

其中，

R_1 为卤素、 $-OH$ 、 $-OR_1'$ 、 $-OCOR_1'$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOH$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOR_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}COOH$ 或 $-O(CH_2)_{1-3}COOR_1'$ ，其中 R_1' 为 C_1-C_5 烷基；

R_2 为 H；

$-CH_2R_2'$ ；其中 R_2' 为氢、卤素、羟基、腈基、羧基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_1-C_5 烷基或卤素取代的 C_1-C_5 烷基；

苯基，或被卤素、羟基、腈基、羧基、羧烷基 (C_1-C_3)、烷基 (C_1-C_8)、氨基、硝基、 C_1-C_8 烷基单取代或双取代的氨基、 C_1-C_8 烷氧基、任选卤代的 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_8 酰基单取代或多取代的苯基；或者

被硫、氧、氮杂原子取代的五元或六元杂环，或被卤素、羟基、

腈基、羧基、羧烷基 (C₁-C₃)、烷基 (C₁-C₈)、氨基、硝基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈酰基单取代或多取代的五元或六元杂环;

X 为 CH₂ 或 C=O; 并且

18 位的氢可以是 R 或 S 立体异构。

优选以下通式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

R₁ 为氟、氯、溴、-OH、-OR₁'、-OCOR₁'、-OCOCH₂CH₂COOH、-OCOCH₂CH₂COOR₁'、-NH₂、-NHR₁'、-N(R₁')₂、-NHCOR₁'、-OCH₂COOH 或 -OCH₂COOR₁', 其中 R₁' 为 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃ 或 -CH(CH₃)₂;

R₂ 为 H;

CH₂R₂', 其中 R₂' 为氢、氟、氯、溴、氯甲基、氯乙基、羟基、腈基、羧基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、甲基、乙基、正丙基或异丙基;

苯基, 被氟、氯、溴、羟基、腈基、羧基、羧甲基、氨基、硝基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、丁氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、乙酰基、丙酰基、三氟甲基单取代或二取代的苯基; 或者,

咪唑、吡啶、噁唑、异噁唑、呋喃、噻唑、吡唑、噻吩、吡咯、哒嗪、嘧啶、吡嗪, 或被氟、氯、溴、羟基、腈基、羧基、羧甲基、氨基、硝基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、丁氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、乙酰基、丙酰基、三氟甲基单取代或二取代的上述杂环;

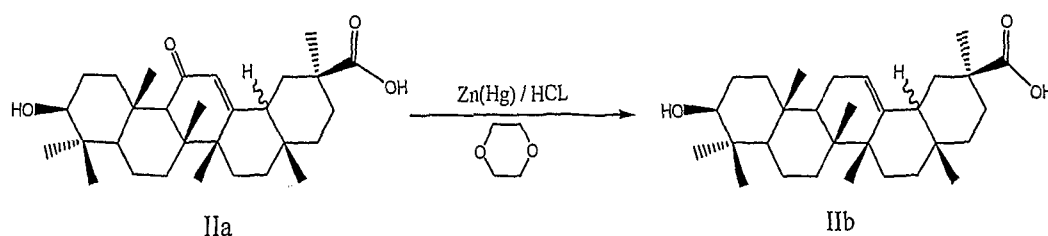
X 为 CH₂ 或 C=O; 18 位的氢是 R 构型 (18-β 异构体) 或 S 构型 (18-α 异构体)。

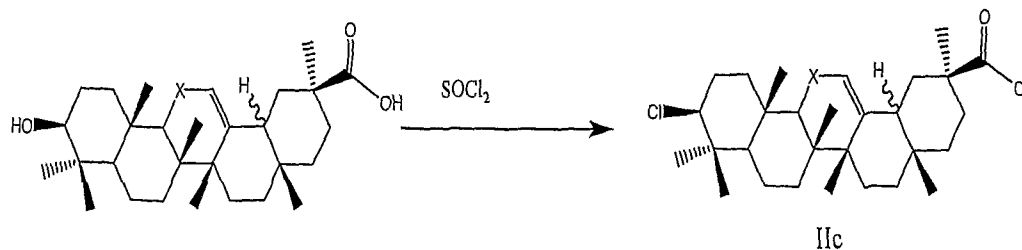
更优选的本发明通式 I 化合物如下表所示。其中, 未经注明的化合物均为 18-β 异构体 (天然产物构型)。

代号	化合物名称
G1	N[(3-对羟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G2	N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G3	N[(3-对氟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G4	N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G5	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G6	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G7	N[(3-甲基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G8	18- α , N[(3-对氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G9	N[(3-对三氟甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
G10	N[(3-苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺
DG1	N[(3-对羟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG2	N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG3	N[(3-对氟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG4	N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG5	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氯-11-脱氧-甘草次酰胺
DG6	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG7	N[(3-甲基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG8	N[(3-间氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG9	N[(3-对乙酰基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG10	18- α , N[(3-对硝基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG11	N[(3-(4-吡啶)基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG12	N[[3-(4-氯咪唑)-5-基-异噁唑-5-基] 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG13	N[[3-(2,4-二氯苯基)-异噁唑-5-基] 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG14	N[[3-(2,4-二甲氧基苯基)-异噁唑-5-基] 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG15	N[(3-对三氟甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
DG16	N[(3-苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺
RG1	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氧基-甘草次酰胺
RG2	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺
RG3	N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙氧基-甘草次酰胺
ADG1	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧-甘草次酰胺
ADG2	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-二乙氨基-11-脱氧-甘草次酰胺
ADG3	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氨基-11-脱氧-甘草次酰胺
YRG1	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺钠盐
YADG1	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧-甘草次酰胺盐酸盐
YADG2	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧-甘草次酰胺乙酸盐
YADG3	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺三乙胺盐

本发明所述通式 I 化合物通过以下步骤合成:

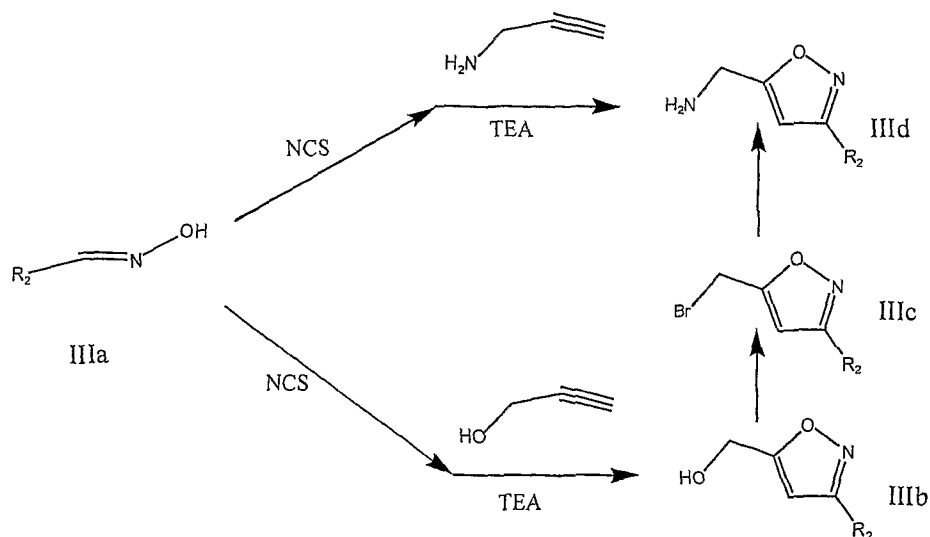
1. 在二氧六环及盐酸的存在下,使锌汞齐与下述通式 IIa 化合物反应制得式 IIb 化合物,或进一步反应制得式 IIc 化合物:





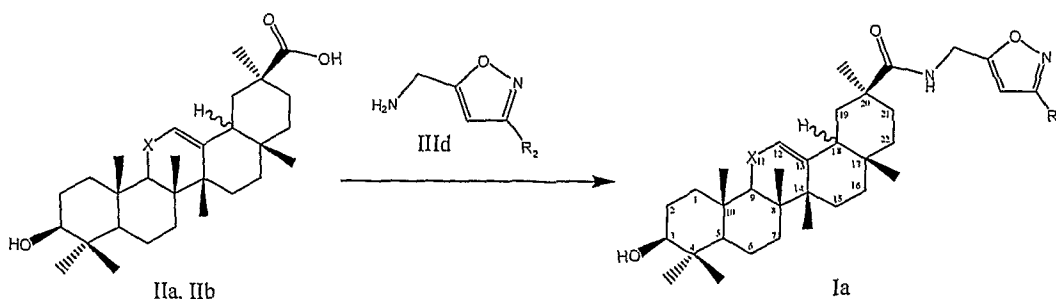
2. 使下式 IIIa 化合物 $R_2C=NOH$ 与卤代丁二酰亚胺或次氯酸钠反应，然后在碱（如三乙胺，简称 TEA）存在下加入炔丙胺进行反应，直接制得化合物 IIIId；或者，

使下式 IIIa 化合物 $R_2C=NOH$ 与卤代丁二酰亚胺或次氯酸钠反应，然后在碱（如 TEA 等）存在下加入炔丙醇制得化合物 IIIb，将其溴代制得化合物 IIIc，再经氨解制得化合物 IIIId



其中，取代基 R_2 定义同上文所述；式 IIIa 化合物可市售购得，或可通过已知方法制备；

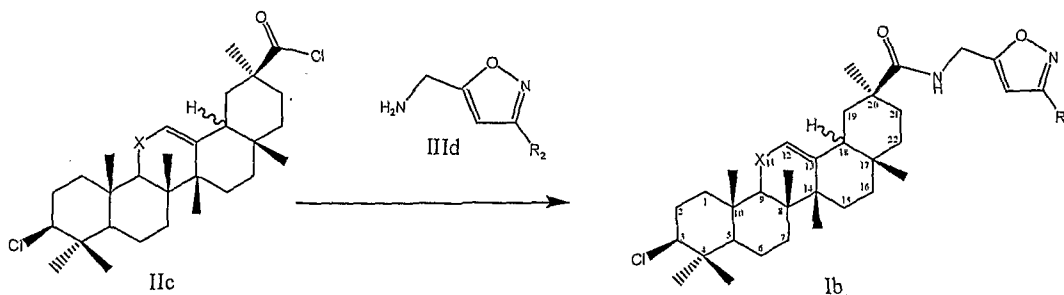
3. 使上述式 IIa 或 IIb 化合物与式 IIIId 化合物反应，制得下述式 Ia 化合物：



其中，X 及取代基 R₂ 的定义同前文所述；

或者，

使式 IIc 化合物与式 IIIId 化合物反应，制得下述式 Ib 化合物：



其中，X 及取代基 R₂ 的定义同前文所述；

就上述式 I 化合物 (Ia、Ib) 而言，将 Ia 与酰卤、溴代烷基、羧基化合物或其他试剂反应，或者，将 Ib 与含氨、胺、醇化合物或其他试剂反应，可进一步制得其它通式 I 化合物。

本发明所述式 I 化合物的药学上可接受的盐包括，但不限于：与氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化钙，碳酸钠等碱性化合物所形成的药学上可接受的盐，如相应的钠盐，钾盐或钙盐等等；与适宜有机碱，如甲胺、三乙胺、葡甲胺等生成的药学上可接受的盐；以及与各种无机酸，例如，盐酸、硫酸、硝酸、磷酸等，或有机酸，例如，甲酸、乙酸、柠檬酸、草酸、富马酸、马来酸、氨基酸等等所生成的药学上可接受的盐。

本发明所述通式 I 化合物或其盐均可作为有效成分作为抗炎、抗过敏、镇痛、镇咳、抗溃疡、提高机体免疫力、保护肝脏和抗病毒等方面的药物。

本发明所述式 I 化合物或其药学上可接受的盐，可以与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂共同制成药物组合物。该药物组合物可以制成固体口服制剂、液体口服制剂、注射剂等剂型。

所述固体及液体口服制剂包括：片剂、分散片、糖衣剂、颗粒剂、干粉剂、胶囊剂和溶液剂。

可采用乳糖或淀粉作为所述固体口服制剂的载体；使用明胶，甲基纤

纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等作为粘合剂；使用淀粉、羧甲基纤维素钠或微晶纤维素作为崩解剂；使用滑石粉，胶体硅胶，硬脂酸甘油酯，硬脂酸钙或镁等作为抗粘合剂和润滑剂。

所述固体口服制剂的制备方法包括以下步骤：将活性成分与载体以及选择性地与一份崩解添加剂组成混合物，然后使该混合物与粘合剂的含水溶液，醇性或含水醇性溶液在合适的设备中进行颗粒化，干燥颗粒，随后加入其它的崩解剂、润滑剂和抗粘剂压制成适当的制剂。

本发明的系列化合物还可以通过非肠道形式给药。优选的非肠道给药形式为注射剂给药。

本发明的通式 I 化合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在 0.1mg-500mg/Kg 体重范围内。在成人的治疗中，给药剂量范围最好为 1mg/kg-50mg/kg 体重，分为一次或数次给药。实际服用本发明通式 I 化合物的剂量可由医生根据有关的情况来决定。这些情况包括：被治疗者的身体状况、给药途径、年龄、体重、对药物的个体反应，症状的严重程度等。

本发明通式 I 化合物的生物活性通过以下方式测定：

(1) 抗炎作用

健康 ICR 种小鼠，体重 18 - 20g，雌雄兼用，按体重随机分为模型组、阳性药物对照组和实验组，每组 8-10 只。阳性药物为氢化可的松，给药剂量均为 40 mg/Kg 体重。

将本发明的通式 I 化合物用 1% 的 CMCNa 溶液配制成 2mg/mL 的浓度，灌胃给药，模型组给予相同剂量的 1% 的 CMCNa 溶液。给药 30min 后向小鼠右耳滴加 50 μ L 的二甲苯溶液致炎，30min 后脱颈椎处死小鼠，迅速剪下小鼠双耳，用直径 0.6cm 的打孔器取下相同部位的耳片称重，同一小鼠的肿胀耳与正常耳的比值作为肿胀的指标。用 t 检验法进行生物统计学处理。

(2) 镇痛作用

健康 ICR 种小鼠, 体重 18-22 克, 雌雄兼用。试验前一天腹腔注射 0.6% 醋酸, 0.2ml/只, 筛选扭体次数在 10-50 次范围的小鼠, 按扭体次数随机分为模型组、阳性药物对照组和实验组, 每组 10 只。阳性药物为阿司匹林, 剂量均为 50mg/kg 体重。

实验前禁食 12h 以上, 灌胃给药, 模型组给予等剂量的 1%CMCNa。给药 1h 后, 腹腔注射 0.6%醋酸 0.2ml/只, 5min 后开始记录 15min 内小鼠扭体次数, 并据此计算药物对扭体反应的抑制率。

抑制率 = (模型组扭体均数 - 试验药组扭体均数) / 模型组扭体均数 × 100%。

(3) 镇咳作用

取健康 ICR 小鼠, 体重 18-22g, 雌雄兼用, 按体重随机分成模型组、阳性药物对照组和实验组, 每组 10 只。阳性对照药物为磷酸可待因, 给药剂量均为 50mg/kg 体重。

各组实验前禁食 12h 以上, 灌胃给药, 模型组给予等剂量 1%CMCNa。给药 1h 后, 开始试验, 将小鼠置于 500ml 容器中, 加入含 0.3ml 氨水的棉球, 引起咳嗽, 观察 5min 内咳嗽的次数。

咳嗽抑制率 = (模型组咳嗽次数 - 给药组咳嗽次数) / 模型组咳嗽次数 × 100%。

(4) 拟醛固酮样副作用

以地塞米松和甘草次酸为对照, 考察了三个本发明通式 I 化合物给药一个月的亚急性毒性。地塞米松 300mg 给药 1 周全部死亡, 甘草次酸和本发明通式 I 化合物灌胃给药 300mg/kg 体重 1 个月没有出现没有死亡。同时测定了血浆醛固酮水平, 当药物有拟醛固酮作用时, 血浆的醛固酮水平出现反馈性下降。甘草次酸表现出拟醛固酮作用, 但本发明通式 I 化合物

未见拟醛固酮作用。

测试结果表明，本发明通式 I 的化合物有较高的抗炎活性、镇痛、镇咳作用，并且克服了甘草次酸原有的拟醛固酮样副作用，使其安全性和活性得到了提高。

此外，实验结果表明，本发明通式 I 结构的化合物还具有如下作用：

- (1) 在小鼠扑热息痛肝炎模型中，DG6 在 100mg/kg 剂量下可以降低 GPT，表明有保护肝脏的作用。
- (2) 在小鼠感染甲型流感病毒模型中，DG4 在 100mg/kg 剂量下可以降低病毒感染引起的死亡率。

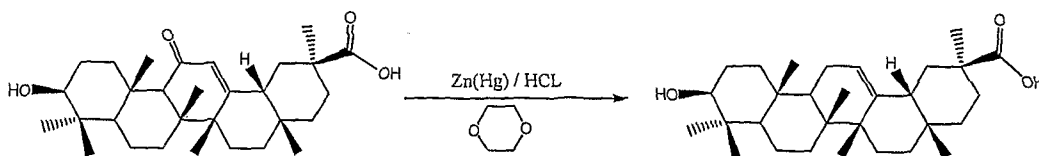
具体实施方式

下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是，下述实施例仅是用于说明，而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

仪器与试剂 BRUKER AV400 核磁共振仪 (CDCl₃ 或 DMSO-d₆ 为内标)，甘草次酸及其它化学试剂均为市售。

实施例 1

11-脱氧甘草次酸的制备

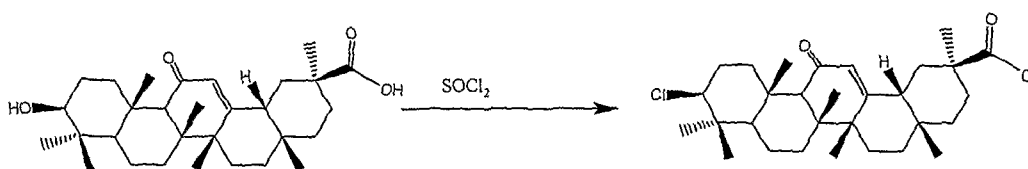


按文献方法 [CA, 1984, 100, 68568e] 制备标题化合物，冰乙酸重结晶得无色针状晶体，产率 80.86%，m. p. 329-331°C。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.66 (s, 3H), 0.67 (s, 3H), 0.85 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 0.93 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.35 (m, 5H), 1.55 (m, 8H), 1.85 (m, 8H),

3.01 (m, 1H), 5.15 (s, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ ppm: 181.08 ($-\text{C}=\text{O}$), 145.23, 125.08, 68.25(C_3), 64.59, 56.87, 47.38, 45.32, 45.22, 43.85, 43.52, 42.51, 39.82, 38.25, 36.25, 33.72, 32.83, 32.22, 28.79, 28.37, 27.97, 27.72, 25.30, 24.75, 19.89, 18.78, 16.87, 15.78, 15.41.

实施例 2

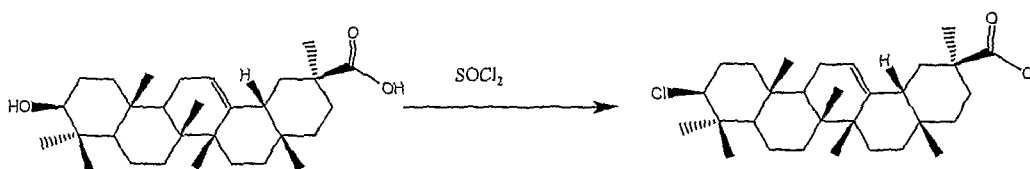
3-氯代-甘草次酰氯的制备



在装有磁力搅拌的干燥三角瓶中，加入 5 mmol 甘草次酸，再加入 50ml 二氯亚砷，室温下搅拌反应，微热搅拌，TLC 跟踪原料点消失后，得 3-氯代-甘草次酰氯，减压回收二氯亚砷，临用现制备，不需精制，直接投入下一步反应。

实施例 3

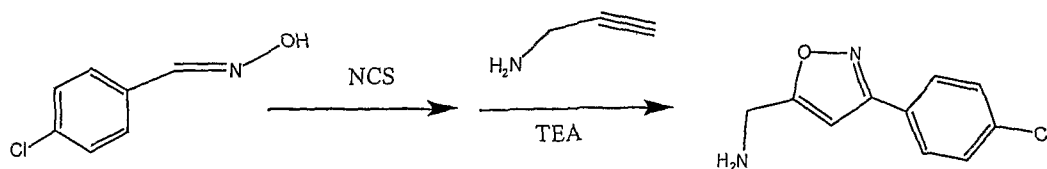
3-氯代-11-脱氧甘草次酰氯的制备



用 11-脱氧甘草次酸（实施例 1 的产物）代替甘草次酸，同实施例 2 的方法制备 3-氯代-11-脱氧甘草次酰氯，就地制备，不精制即直接投入下一步反应。

实施例 4

3-对氯苯基-5-氨基甲基-异噁唑的制备



在装有磁力搅拌的三角瓶中，将 1.56g (10mmol) 对氯苯甲醛肟溶于 40mL 干燥的二氯甲烷中，加入 1.7g (12mmol) N-氯代丁二酰亚胺，搅拌，全部溶解后，稍微加热 20 min，加入 0.56g (10mmol) 炔丙胺，滴加 1.2g (12mmol) 三乙胺，有大量白色烟雾产生，加热回流 2h。硅胶柱层析分离，洗脱剂为石油醚 (b. p. 60-90°C) - 乙酸乙酯 (v: v = 4: 1)，得产品 (黄色固体) 2.3g，收率 62%。¹H NMR (CDCl₃), δ (ppm): 2.8 (s), 1H; 4.8 (s), 2H; 6.5 (s), 1H; 7.2-7.8 (m), 4H。

实施例 5-21

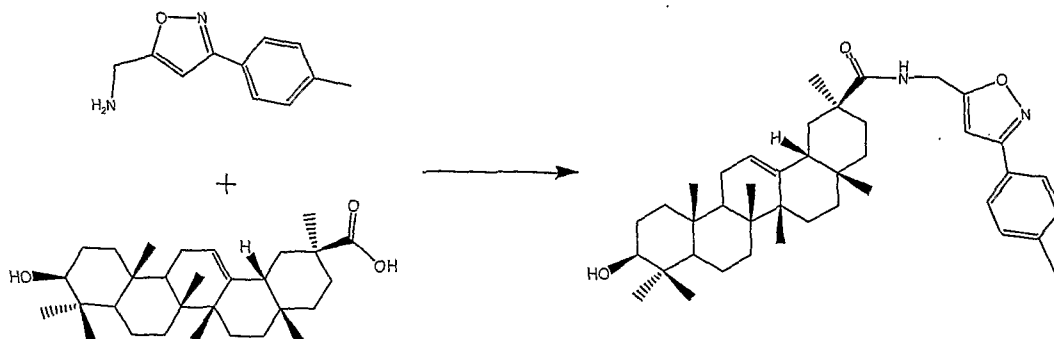
同实施例 4 的操作，区别仅在于以不同结构的 IIIa 化合物替代实施例 4 的对氯苯甲醛肟，得到下述式 IIIId 化合物。

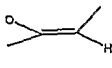
实施例序号	IIIa 化合物	IIIId 化合物
实施例 5	邻氯苯甲醛肟	3-邻氯基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 6	邻甲氧基苯甲醛肟	3-邻甲氧基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 7	间氯苯甲醛肟	3-间氯基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 8	乙醛肟	3-甲基-5-氨基-异噁唑
实施例 9	对乙酰基苯甲醛肟	3-对乙酰基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 10	对硝基苯甲醛肟	3-对硝基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 11	对三氟甲基苯甲醛肟	3-对三氟甲基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 12	对羟基苯甲醛肟	3-对羟基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 13	对氯苯甲醛肟	3-对氯基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 14	对甲氧基苯甲醛肟	3-对甲氧基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 15	对甲基苯甲醛肟	3-对甲基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 16	对氟苯甲醛肟	3-对氟基苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 17	4-吡啶-甲醛肟	3-(4-吡啶)基-5-氨基-异噁唑
实施例 18	苯甲醛肟	3-苯基-5-氨基-异噁唑
实施例 19	4-氯-5-甲酰基咪唑肟	3-(4-氯咪唑-5-基)-5-氨基-异噁唑

实施例 20	2,4-二氯苯甲醛脞	3-(2,4-二氯苯基)-5-氨基-异噁唑
实施例 21	2,4-二甲氧基苯甲醛脞	3-(2,4-二甲氧基苯基)-5-氨基-异噁唑

实施例 22

N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧甘草次酰胺 (DG2) 的制备



将 0.5mmol 11-脱氧甘草次酸 (实施例 1 的产物) 和 0.55mmol 1-羟基苯并三氮唑 (HOBt) 溶解在 8mL 二氯甲烷和 2mL DMF 的混合溶液中, 室温搅拌 10min, 然后冰浴搅拌, 将 0.55mmol N, N'-二环己基碳二酰亚胺 (DCC) 溶解在 6mL 二氯甲烷中, 滴加入上述体系中, 冰浴搅拌 30min 后, 将 0.75mmol 的 3-对甲基苯基-5-胺甲基-异噁唑 (实施例 15 的产物) 溶解在 6mL 二氯甲烷中, 滴入体系中, 冰浴搅拌反应 2 小时后, 自然升至室温, 继续反应, TLC 指示反应终点。反应结束后, 滤掉生成的沉淀 (DCU), 母液浓缩至干, 加少量溶剂溶解后, 柱分离 (乙酸乙酯: 石油醚 60~90°C 1: 5~1: 2, V/V) 梯度洗脱, 得产物 N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧甘草次酰胺 m. p: 248~250°C, 白色粉末, 收率: 33.02%。¹H-NMR (400MHz DMSO-d₆) δ ppm: 0.68 (6H, d), 0.86~0.89 (1H, m), 1.04~1.11 (6H, d), 1.29 (6H, m), 1.38 (6H, m), 1.60~1.95 (8H, m), 1.98 (1H, t, 18 β-H), 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 2.99 (1H, dt, C3-H), 4.30~4.46 (2H, m), 5.18 (1H, s, Δ 12-H), 6.66 (1H, s, ) , 7.30~7.70 (4H, m, Ar-H), 8.24 (1H, brs, -NH-)

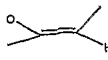
实施例 23-47

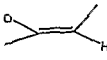
同实施例 22 的操作, 以不同结构的 IIIId 化合物替代实施例 4 的 3-对甲基苯基-5-胺甲基-异噁唑与 IIa 或 IIb 反应, 得到下述式 Ia 化合物。

代号	IIIId	IIa, IIb	Ia 化合物	代号	m. p. °C
实施例 23	3-对羟基苯基-5-氨基-异噁唑	甘草次酸	N[(3-对羟基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G1	208-210
实施例 24	3-对甲基苯基-5-氨基-异噁唑	甘草次酸	N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G2	249-250
实施例 25	3-对氟基苯基-5-氨基-异噁唑	甘草次酸	N[(3-对氟基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G3	243-244
实施例 26	3-邻氯基苯基-5-氨基-异噁唑	甘草次酸	N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G4	214-217
实施例 27	3-对甲氧基苯基-5-氨基-异噁唑	甘草次酸	N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G5	247-249
实施例 28	3-邻甲氧基苯基-5-氨基-异噁唑	甘草次酸	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G6	278-280
实施例 29	3-甲基-5-氨基-异噁唑	甘草次酸	N[(3-甲基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G7	156-159
实施例 30	3-对氯基苯基-5-氨基-异噁唑	18- α 甘草次酸	18- α , N[(3-对氯基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G8	203-205
实施例 31	3-对三氟甲基苯基-5-氨基-异噁唑	甘草酸	N[(3-对三氟甲基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G9	175-176
实施例 32	3-苯基-5-氨基-异噁唑	甘草酸	N[(3-苯基-异噁唑-5-基)甲基]-甘草次酰胺	G10	214-216
实施例 33	3-对羟基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-对羟基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG1	214-218
实施例 34	3-对甲基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG2	248-250
实施例 35	3-对氟基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-对氟基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG3	254-256
实施例 36	3-邻氯基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG4	245-248
实施例 37	3-邻甲氧基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG6	266-268
实施例 38	3-甲基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-甲基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG7	209-211
实施例 39	3-间氯基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-间氯基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG8	215-218
实施例 40	3-对乙酰基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-对乙酰基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG9	231-235

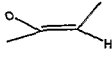
实施例 41	3-对硝基苯基-5-氨基-异噁唑	18- α , 11-脱氧-甘草酸	18- α , N[(3-对硝基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG10	245-248
实施例 42	3-(4-吡啶)基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-(4-吡啶)基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG11	245-247
实施例 43	3-(4-氯咪唑-5-基)-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N{[3-(4-氯咪唑)-5-基-异噁唑-5-基]甲基}-11-脱氧-甘草次酰胺	DG12	210-212
实施例 44	3-(2,4-二氯苯基)-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N{[3-(2,4-二氯苯基)-异噁唑-5-基]甲基}-11-脱氧-甘草次酰胺	DG13	232-235
实施例 45	3-(2,4-二甲氧基苯基)-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N{[3-(2,4-二甲氧基苯基)-异噁唑-5-基]甲基}-11-脱氧-甘草次酰胺	DG14	189-192
实施例 46	3-对三氟甲基苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-对三氟甲基苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG15	260-262
实施例 47	3-苯基-5-氨基-异噁唑	11-脱氧-甘草酸	N[(3-苯基-异噁唑-5-基)甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺	DG16	245-247

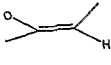
上表中部分化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据如下:

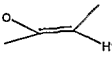
G2: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 0.80 ~ 0.89 (6H, m), 1.00 ~ 1.10 (6H, m), 1.13 ~ 1.21 (12H, m), 1.31 ~ 1.48 (8H, m), 1.53 ~ 1.58 (2H, m), 1.68 ~ 2.03 (6H, m), 2.03 ~ 2.07 (1H, t, 18 β -H), 2.33 (s, 1H, C_9 -H), 2.39 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.78 ~ 2.81 (1H, d), 3.20 ~ 3.24 (t, 1H, C_3 -H), 4.59 ~ 4.66 (2H, m), 5.69 (s, 1H, Δ^{12} -H), 6.10 (1H, brs, -NH-), 6.44 (s, 1H, ) , 7.24 ~ 7.67 (4H, m, Ar-H)。

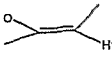
G3: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , TMS) δ : 0.69 ~ 0.71 (6H, m), 0.91 (6H, t), 1.03 ~ 1.24 (12H, m), 1.29 ~ 1.35 (8H, m), 1.50 (d, 2H), 1.66 ~ 1.92 (6H, m), 2.07 ~ 2.09 (1H, t, 18 β -H), 2.32 (s, 1H, C_9 -H), 2.57 ~ 2.60 (d, 1H, -OH), 3.00 ~ 3.02 (m, 1H, C_3 -H), 4.45 ~ 4.50 (2H, m), 5.51 (s, 1H, Δ^{12} -H), 6.75 (s, 1H, ) , 7.33 (t, 2H, Ar-H), 7.89 (t, 2H, Ar-H), 8.31 (t, 1H, -NH-)。

G5: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , TMS) δ : 0.69 ~ 0.71 (d, 6H,), 0.91 (6H, m), 1.03 ~ 1.12 (12H, m), 1.29 ~ 1.35 (8H, m), 1.50 (2H, d),

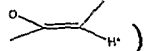
1.66 ~ 1.91 (6H, m), 2.09 (t, 1H, 18 β -H), 2.32 (s, 1H, C₉-H),
 2.57 (d, 1H, -OH), 3.00 (dt, 1H, C₃-H), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 4.44 (m, 2H),
 5.52 (s, 1H, Δ^{12} -H), 5.67 (s, 1H, ) , 7.03 ~ 7.05 (d, 2H, Ar-H),
 7.75 ~ 7.77 (d, 2H, Ar-H), 8.29 (t, 1H, -NH-).

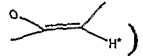
G6: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ : 0.68 ~ 0.71 (d, 6H), 0.90 ~
 0.92 (6H, m), 1.11 ~ 1.16 (12H, m), 1.29 ~ 1.35 (8H, m), 1.49 ~ 1.52 (2H, d),
 1.67 ~ 1.98 (6H, m), 2.06 ~ 2.09 (t, 1H, 18 β -H), 2.57 ~ 2.61 (d, 1H),
 2.99 ~ 3.02 (m, 1H, C₃-H), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 4.43 ~ 4.48 (m, 2H),
 5.51 (s, 1H, Δ^{12} -H), 5.58 (s, 1H, ) , 7.01 ~ 7.73 (m, 4H, Ar-H), 8.29 ~
 8.31 (t, 1H, Hz, -NH-).

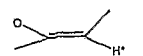
G9: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ : 0.70 ~ 0.71 (6H, d), 0.77 ~
 0.81 (1H, m), 0.82 ~ 0.84 (5H, m), 0.85 ~ 0.93 (6H, d), 1.02 ~ 1.09 (6H, d),
 1.31 ~ 1.35 (8H, m), 1.51 ~ 1.66 (6H, m), 2.08 (2H, m), 2.31 (1H, s), 2.51 ~
 2.52 (1H, d), 3.00 ~ 3.03 (1H, m), 4.31 (1H, s), 4.49 ~ 4.54 (2H, m),
 5.53 (s, 1H, Δ^{12} -H), 6.89 (s, 1H, ) , 7.86 ~ 7.88 (2H, d, Ar-H),
 8.07 ~ 8.09 (2H, d, Ar-H), 8.33 ~ 8.36 (1H, t, NH).

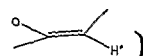
G10: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ : 0.69 ~ 0.71 (d, 6H), 0.91 ~
 0.97 (m, 6H), 1.03 ~ 1.08 (m, 12H), 1.30 ~ 1.35 (m, 8H), 1.50 (m, 2H),
 1.66 ~ 1.92 (m, 6H), 2.07 ~ 2.09 (m, 1H, 18 β -H), 2.31 (s, 1H, C₉-H), 2.57 ~
 2.60 (d, 1H, -OH), 3.01 ~ 3.02 (m, 1H, C₃-H), 4.45 ~ 4.50 (m, 2H), 5.52 (s, 1H,
 Δ^{12} -H), 6.74 (s, 1H, ) , 7.49 ~ 7.83 (m, 5H, Ar), 8.31 (t, 1H, -NH-).

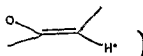
DG2: ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, TMS) δ : 0.68 (6H, d), 0.86 ~ 0.89 (1H, m),
 1.04 ~ 1.11 (6H, d), 1.29 (6H, m), 1.38 (6H, m), 1.60 ~ 1.95 (8H, m), 1.98
 (1H, t, 18 β -H), 2.35 (3H, s, Ar-CH₃), 2.99 (1H, dt, C₃-H), 4.30 ~

4.46 (2H, m), 5.18 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.66 (1H, s, ) , 7.30 ~ 7.70 (4H, m, Ar-H), 8.24 (1H, brs, -NH-).

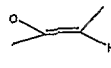
DG3: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ : 0.68 (6H, d), 0.81 ~ 0.89 (m, 12H), 1.04 (s, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.19 ~ 1.24 (6H, m), 1.29 ~ 1.35 (6H, m), 1.45 ~ 1.52 (8H, m), 1.99 (t, 1H, 18 β -H), 2.99 (dt, 1H, C₃-H), 4.41 ~ 4.47 (2H, m), 5.18 (s, 1H, Δ^{12} -H), 6.74 (s, 1H, ) , 7.32 ~ 7.90 (4H, m, Ar-H), 8.24 (t, 1H, -NH-).

DG4: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ : 0.67 ~ 0.69 (6H, d), 0.81 ~ 0.92 (12H, m), 1.05 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.29 ~ 1.52 (6H, m), 1.79 ~ 1.87 (7H, m), 2.09 (1H, s), 2.99 ~ 3.01 (1H, m), 4.29 ~ 4.30 (1H, m), 4.42 ~ 4.48 (2H, m), 5.18 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.76 (1H, s, ) , 7.56 ~ 7.58 (2H, d, Ar-H), 7.85 ~ 7.87 (2H, d, Ar-H), 8.22 ~ 8.25 (1H, t, -NH-).

DG6: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ : 0.68 ~ 0.70 (6H, d), 0.85 ~ 0.91 (12H, m), 1.64 ~ 1.11 (6H, m), 1.90 (1H, t, 18 β -H), 1.23 ~ 1.29 (6H, m), 1.44 ~ 1.52 (6H, m), 1.60 ~ 1.81 (8H, m), 2.98 ~ 3.00 (1H, dt, C₃-H), 4.39 ~ 4.46 (2H, m), 5.20 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.56 (1H, s, ) , 7.01 ~ 7.73 (4H, m, Ar-H), 8.21 ~ 8.24 (1H, t, -NH-).

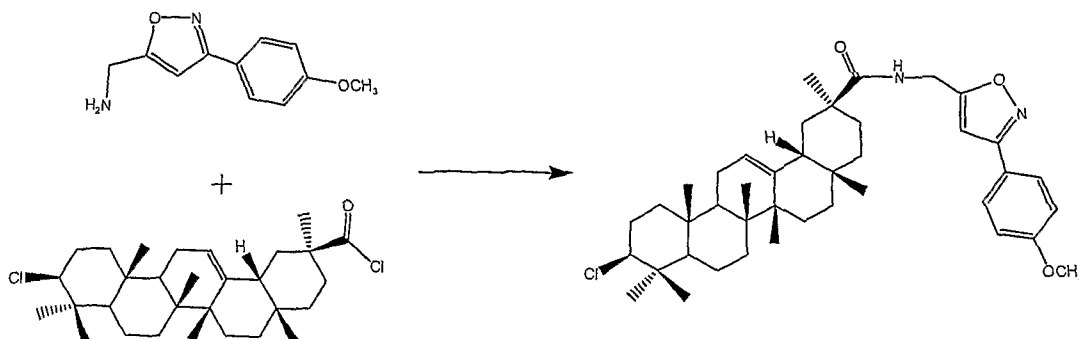
DG15: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ : 0.69 ~ 0.74 (6H, d), 0.77 ~ 0.95 (12H, m), 1.06 ~ 1.11 (6H, d), 1.27 ~ 1.52 (6H, m), 1.77 ~ 1.79 (6H, m), 1.84 ~ 2.51 (8H, m), 3.01 (1H, m), 4.29 ~ 4.30 (1H, m), 4.46 ~ 4.47 (2H, m), 5.18 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.86 (1H, s, ) , 7.86 ~ 7.88 (2H, d, Ar-H), 8.06 ~ 8.08 (2H, d, Ar-H), 8.26 (1H, t, -NH-).

DG16: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , TMS) δ : 0.67 ~ 0.70 (d, 6H), 0.85 ~ 0.96 (m, 12H), 1.05 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.23 ~ 1.35 (m, 6H), 1.45 ~ 1.53 (m, 6H), 1.80 ~ 1.88 (m, 7H), 1.99 (m, 1H), 3.00 (brs, 1H), 4.30 (s, 1H),

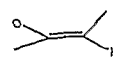
4.42 ~ 4.49 (m, 2H), 5.19 (s, 1H, Δ^{12} -H), 6.72 (s, 1H, ) , 7.49 ~ 7.51 (t, 3H, Ar-H), 7.81 ~ 7.83 (t, 2H, Ar-H), 8.24 (t, 1H, -NH-).

实施例 48

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氯-11-脱氧甘草次酰胺 (DG5) 的制备



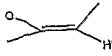
将 0.5mmol 3-氯-11-脱氧甘草次酸 (实施例 3 的产物) 溶解在 8mL 二氯甲烷和 2mLDMF 的混合溶液中, 冰浴搅拌 30min 后, 将 0.5m mol 的 3-对甲氧基苯基-5-氨基甲基-异噁唑 (实施例 14 的产物) 溶解在 6mL 二氯甲烷中, 滴入体系中, 分批加入 0.5mmol 碳酸钾, 冰浴搅拌反应 2 小时后, 自然升至室温, 继续反应, TLC 指示反应终点。反应结束后, 滤掉生成的沉淀, 母液浓缩至干, 加少量溶剂溶解后, 柱分离 (乙酸乙酯: 石油醚 60 ~ 90°C 1: 5 ~ 1: 2, V/V) 梯度洗脱, 得产物 N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氯-11-脱氧甘草次酰胺 m. p.: 240 ~ 245°C, 白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.68 (6H, d), 0.86 ~ 0.89 (1H, m), 1.06 ~ 1.14 (6H, d), 1.31 (6H, m), 1.39 (6H, m), 1.62 ~ 1.98 (8H, m), 1.99 (1H, t, 18 β -H), 2.36 (3H, s, Ar- CH_3), 3.27 (1H, dt, C_3 -H), 4.32 ~ 4.48 (2H, m), 5.20 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.64 (1H, s, ) , 7.32 ~ 7.72 (4H, m, Ar-H), 8.26 (1H, brs, -NH-).

实施例 49

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氧基-甘草次酰胺

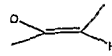
(RG1) 的制备

取 0.5 mmol N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺 (实施例 28 的产物), 加四氢呋喃 20ml, 加入 1 mmol 的碳酸钾水溶液, 冷至 0 °C, 维持 0 °C 滴加乙酰氯 (1.2 mol), 滴毕, 继续反应, TCL 跟踪反应, 至原料点消失, 加水, 以二氯甲烷提取, 回收溶剂, 即得 N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氧基-甘草次酰胺。 ¹H-NMR (400MHz DMSO-d₆) δ ppm: 0.68 ~ 0.71 (d, 6H,), 0.90 ~ 0.92 (6H, m), 1.11 ~ 1.16 (12H, m), 1.29 ~ 1.35 (8H, m), 1.49 ~ 1.52 (2H, d), 1.67 ~ 1.98 (6H, m), 2.01 ~ 2.09 (t, 4H, 18 β -H), 2.57 ~ 2.61 (d, 1H), 2.99 ~ 3.02 (m, 1H, C₃-H), 3.82 (s, 3H, -OCH₃), 4.43 ~ 4.49 (m, 2H), 5.53 (s, 1H, Δ¹²-H), 5.59 (s, 1H, , 7.03 ~ 7.76 (m, 4H, Ar-H), 8.29 ~ 8.31 (t, 1H, Hz, -NH-).

实施例 50

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺 (RG2) 的制备

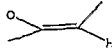
取 1 mmol N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺 (实施例 28 的产物), 加四氢呋喃 20ml, 加入 1 mol 的碳酸钾水溶液, 冷至 0 °C, 维持 0 °C 滴加溴乙酸乙酯 (1.2 mol), 滴毕, 室温下继续反应, TCL 跟踪反应, 至原料点消失, 加水再加入 1 mol 的碳酸钾水溶液, 微热搅拌反应, 脱酯完全后, 使溶液变酸性, 以二氯甲烷提取, 回收溶剂, 即得 N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.68 ~ 0.71 (d, 6H,), 0.90 ~ 0.92 (6H, m), 1.11 ~ 1.16 (12H, m), 1.29 ~ 1.35 (8H, m), 1.49 ~ 1.52 (2H, d), 1.67 ~ 1.98 (6H, m), 2.06 ~ 2.09 (t, 1H, 18 β -H), 2.57 ~ 2.61 (d, 1H), 2.99 ~ 3.02 (m, 1H, C₃-H), 3.81 (s, 3H, -OCH₃), 4.01 (s, 2H, -COCH₃O-), 4.46 ~

4.49 (m, 2H), 5.54 (s, 1H, Δ^{12} -H), 5.57 (s, 1H, ) , 7.11 ~ 7.83 (m, 4H, Ar-H), 8.39 ~ 8.41 (t, 1H, Hz, -NH-).

实施例 51

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺 (ADG1) 的制备

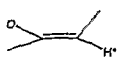
将 0.5mmol N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氯-11-脱氧甘草次酰胺 (实施例 48 的产物) 溶解在 8mL 二氯甲烷, 室温搅拌下通入氨气, 必要时微热, 搅拌反应 TLC 指示反应终点。反应结束后, 滤掉生成的沉淀, 母液浓缩至干, 以乙醇和水的混合溶剂重结晶, 得产物 N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.68 (6H, d), 0.86 ~ 0.89 (1H, m), 1.06 ~ 1.14 (6H, d), 1.31 (6H, m), 1.39 (6H, m), 1.66 ~ 1.99 (8H, m), 1.99 (1H, t, 18 β -H), 2.36 (3H, s, Ar-CH₃), 2.67 (1H, dt, C3-H), 4.32 ~ 4.48 (2H, m), 5.20 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.64 (1H, s, ) , 7.32 ~ 7.72 (4H, m, Ar-H), 8.26 (1H, brs, -NH-).

实施例 52

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-二乙氨基-11-脱氧甘草次酰胺 (ADG2) 的制备

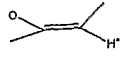
将 0.5 mmol 实施例 51 的产物溶解在 10mL 二氯甲烷, 加三乙胺 1.2 mmol, 室温搅拌下滴加溶有 1.2 mmol 溴乙烷的二氯甲烷溶液, 搅拌反应 TLC 指示反应终点。反应结束后, 滤掉生成的沉淀, 母液浓缩至干, 以乙醇和水的混合溶剂重结晶, 得产物 N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-二乙氨基-11-脱氧甘草次酰胺。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.68 (6H, d), 0.86 ~ 0.89 (1H, m), 1.01 ~ 1.18 (12H), 1.32 (6H, m), 1.39 (6H, m), 1.66 ~ 1.99 (8H, m), 2.01 (1H, t, 18 β -H), 2.33 (3H, s, Ar-CH₃),

2.35-2.65 (5H, C₃-H 和乙胺基的亚甲基), 4.32 ~ 4.48 (2H, m), 5.21 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.63 (1H, s, ) , 7.32 ~ 7.75 (4H, m, Ar-H), 8.27 (1H, brs, -NH-)

实施例 53

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氨基-11-脱氧甘草次酰胺 (ADG3) 的制备

将 0.5 mmol 实施例 51 的产物溶解在 10mL 二氯甲烷, 加三乙胺 0.6 mmol, 室温搅拌下滴加 0.6 mmol 乙酰氯, 搅拌反应 TLC 指示反应终点。反应结束后, 母液浓缩至干, 以乙醇和水的混合溶剂重结晶, 得产物 N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氨基-11-脱氧甘草次酰胺。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0.69 (6H, d), 0.87 ~ 0.91 (1H, m), 1.03 ~ 1.21 (6H), 1.33 (6H, m), 1.39 (6H, m), 1.66 ~ 1.99 (8H, m), 1.99-2.03 (4H, 18 β -H 和乙酰氨基上氢), 2.36 (3H, s, Ar-CH₃), 2.33-2.41 (1H, C₃-H), 4.32 ~ 4.48 (2H, m), 5.22 (1H, s, Δ^{12} -H), 6.66 (1H, s, ) , 7.34 ~ 7.74 (4H, m, Ar-H), 8.28 (1H, brs, -NH-)。

实施例 54

N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙氧基-甘草次酰胺 (RG3) 的制备

取 1 mmol N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺 (实施例 26 的产物), 加四氢呋喃 20ml, 加入 1mol 的碳酸钾水溶液, 冷至 0℃, 维持 0℃滴加溴乙烷 (1.2mol), 滴毕, 室温下继续反应, TCL 跟踪反应, 至原料点消失, 以二氯甲烷提取, 回收溶剂, 即得 N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙氧基-甘草次酰胺。收 35%, m. p. 198-201 °C。

实施例 55

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺钠

盐 (YRG1) 的制备

取 0.5 mmol N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺 (实施例 50 的产物)。加含 0.55 mmol 的 NaOH 的水溶液 5ml, 搅拌, 微热溶解后, 加乙醇适量, 放 0°C 结晶, 过滤, 干燥即得 N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺钠盐, 收率约 60%。

实施例 56

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺三乙胺盐 (YADG3) 的制备

取 0.5 mmol N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺 (实施例 50 的产物)。加二氯甲烷 10 ml, 再加 0.55 mmol 的三乙胺, 搅拌, 回流 1 小时, 放冷, 室温下充分结晶, 过滤, 干燥即得 N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺三乙胺盐, 收率约 50%。

实施例 57

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺的盐酸盐 (YADG1) 的制备

将 0.5 mmol N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺 (实施例 51 的产物), 加含 5% 的 HCl 的水溶液 10ml, 微热搅拌使溶解, 加乙醇适量, 放 0°C 结晶, 过滤, 干燥即得 N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺的盐酸盐, 收率约 65%。

实施例 58

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺乙酸盐 (YADG2) 的制备

将 0.5 mmol N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-

脱氧甘草次酰胺（实施例 51 的产物），加二氯甲烷 10ml，乙酸 2ml，加热搅拌，回流 1 小时，放冷，室温下充分结晶，过滤，干燥即得，N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺乙酸盐，收率约 60%。

药用制剂实施例 1

每片含 100mg 本发明活性成分片剂的制备：

	用量/片
实验样品 G4	100 mg
微晶纤维素	55 mg
淀粉	45 mg
羟甲纤维素	4 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	1 mg
滑石粉	1 mg

取适量各成分，将活性成分，淀粉和纤维素过筛，并充分混合，将羟甲纤维素溶液与上述的粉混合，过筛，制得湿颗粒于 50-60℃干燥，将羧甲基淀粉钠盐，硬脂酸镁和滑石粉预先过筛，然后加入到上述的颗粒中压片。

药用制剂实施例 2

注射剂的制备

实验样品 RG2	100mg
柠檬酸钠	50mg
PEG3000	10mg
氢氧化钠	适量
蒸馏水	10ml

使 pH 值为 7.5-8.5 过滤，滤液浓度为 1 毫克/毫升，按每安瓿 2 毫升分装，灭菌，即得注射剂。

本发明通式 I 化合物活性测定结果如下：

使用上文所述的测定方法，测得下述本发明通式 I 化合物的活性如下：

抗炎活性测试结果

组别	剂量	耳肿模型肿胀度 (%) ($\bar{x} \pm sd$)
模型	---	116.1 \pm 33.4
氢化可的松	40mg/kg	55.7 \pm 35.4**
G2	40mg/kg	68.6 \pm 29.5**
G3	40mg/kg	60.8 \pm 27.9**
G6	40mg/kg	53.4 \pm 35.2**
DG2	40mg/kg	80.2 \pm 18.8*
DG3	40mg/kg	56.1 \pm 28.3**
DG6	40mg/kg	64.4 \pm 29.2**

n: 8-10, 注: 与模型组相比, *p<0.05; ** p<0.01

镇痛活性结果

组别	剂量 (mg/kg)	扭体次数 ($\bar{x} \pm s$)	扭体反应抑制率 (%)
模型	50	20.33 \pm 17.52	---
G1	50	16.33 \pm 10.57	19.7
DG4	50	6.56 \pm 6.19*	67.8
DG6	50	8.00 \pm 6.48*	60.7
DG3	50	18.33 \pm 13.56	9.8
DG7	50	15.78 \pm 12.43	22.4
DG8	50	15.89 \pm 16.67*	21.9
阿司匹林	50	5.44 \pm 5.87*	73.2

n=10, 与模型组相比: *p<0.05 **p<0.01

镇咳活性结果

组别	剂量 (mg/kg)	咳嗽次数 ($\bar{x} \pm sd$)	咳嗽抑制率 (%)
模型	50	27.80 \pm 11.70	----
G1	50	28.20 \pm 15.39	-1.44
DG4	50	18.80 \pm 7.04*	32.37

DG6	50	22.60±9.56	18.71
DG3	50	17.70±7.10*	36.33
DG7	50	20.40±14.31	26.62
DG8	50	17.90±8.21*	35.61
RG1	50	17.64±6.34*	36.55
磷酸可待因	50	8.40±8.95**	69.78

n=10, 与模型组相比 *p<0.05 **p<0.01

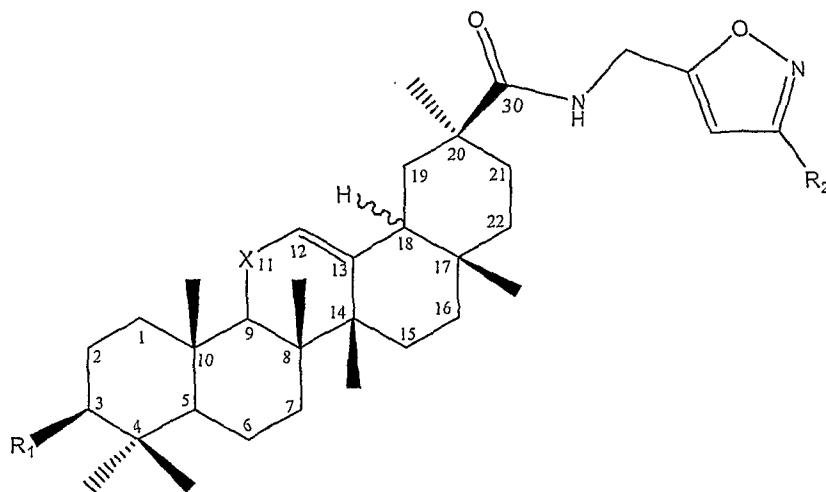
拟醛固酮样副作用

组别	剂量 (mg/kg)	血浆醛固酮浓度 (ng/ml) ($\bar{x} \pm sd$)
空白	-	705.2 ± 464.9
甘草次酸	300mg/kg	68.3 ± 12.5*
DG3	300mg/kg	971.8 ± 359.1
DG8	300mg/kg	890.4 ± 220.7
DG4	300mg/kg	987.8 ± 342.2

n=8, 与模型组相比 *p<0.05

权 利 要 求 书

1. 具有通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中,

R_1 为卤素、 $-OH$ 、 $-OR_1'$ 、 $-OCOR_1'$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOH$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOR_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-O(CH_2)_{1-3}COOH$ 或 $-O(CH_2)_{1-3}COOR_1'$; 其中 R_1' 为 C_1 - C_5 烷基;

R_2 为 $-H$;

$-CH_2R_2'$; 其中, R_2' 为氢、卤素、羟基、腈基、羧基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基或卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

苯基, 被卤素、羟基、腈基、羧基、羧基- C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_8 烷基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基单取代或双取代的氨基、 C_1 - C_8 烷氧基、任选卤代的 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_8 酰基单取代或多取代的苯基; 或者

被硫、氧、氮杂原子取代的五元、六元杂环, 或被卤素、羟基、腈基、羧基、羧基- C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_8 烷基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 酰基单取代或多取代的五元、六元杂环;

X 为 CH_2 或 $C=O$; 并且

18 位的氢是 R 或 S 立体异构。

2. 权利要求 1 所定义的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 为氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-OR_1'$ 、 $-OCOR_1'$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOH$ 、 $-OCOCH_2CH_2COOR_1'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR_1'$ 、 $-N(R_1')_2$ 、 $-NHCOR_1'$ 、 $-OCH_2COOH$ 或 $-OCH_2COOR_1'$; 其中 R_1' 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$;

R_2 为 H;

$\text{CH}_2\text{R}_2'$ ，其中 R_2' 为氢、氟、氯、溴、氯甲基、氯乙基、羟基、腈基、羧基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、甲基、乙基、正丙基或异丙基；

苯基，被氟、氯、溴、羟基、腈基、羧基、羧甲基、氨基、硝基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、丁氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、乙酰基、丙酰基、三氟甲基单取代或二取代的苯基；或者，

咪唑、吡啶、噁唑、异噁唑、呋喃、噻唑、吡唑、噻吩、吡咯、哒嗪、嘧啶、吡嗪，或被氟、氯、溴、羟基、腈基、羧基、羧甲基、氨基、硝基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、甲氨基、乙氨基、异丙氨基、丁氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、乙酰基、丙酰基、三氟甲基单取代或二取代的上述杂环；

X 为 CH_2 或 $\text{C}=\text{O}$ ；并且

18 位的氢是 R 或 S 构型。

3. 权利要求 1 所定义的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐，选自

N[(3-对羟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-对氟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-甲基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

18- α ，N[(3-对氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-对三氟甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-甘草次酰胺

N[(3-对羟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-对甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-对氟基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氯-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-甲基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-间氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-对乙酰基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

18- α , N[(3-对硝基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-(4-吡啶)基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N{[3-(4-氯咪唑)-5-基-异噁唑-5-基] 甲基}-11-脱氧-甘草次酰胺

N{[3-(2,4-二氯苯基)-异噁唑-5-基] 甲基}-11-脱氧-甘草次酰胺

N{[3-(2,4-二甲氧基苯基)-异噁唑-5-基] 甲基}-11-脱氧-甘草次酰

胺

N[(3-对三氟甲基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氧基-甘草次酰胺

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺

N[(3-邻氯基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙氧基-甘草次酰胺

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧-甘草次酰胺

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-二乙氨基-11-脱氧-甘草次

酰胺

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-乙酰氨基-11-脱氧-甘草次

酰胺

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺钠盐

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧-甘草次酰胺

盐酸盐

N[(3-对甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-氨基-11-脱氧甘草次酰胺乙

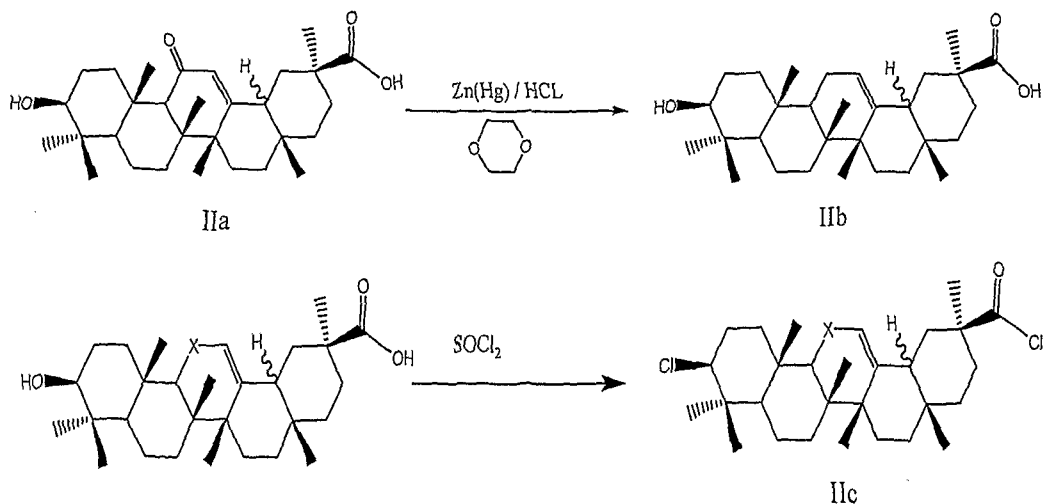
酸盐

N[(3-邻甲氧基苯基-异噁唑-5-基) 甲基]-3-羧甲氧基-甘草次酰胺三乙

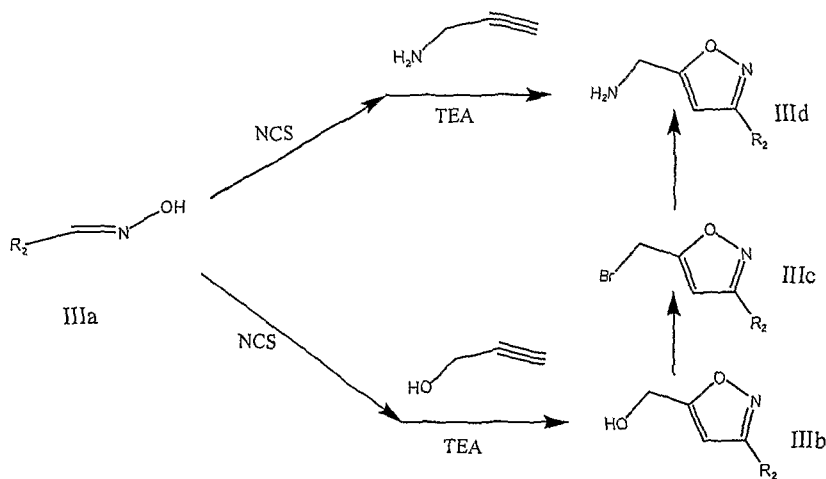
胺盐。

4. 合成权利要求 1-3 之一的通式 I 化合物的方法, 包括以下步骤:

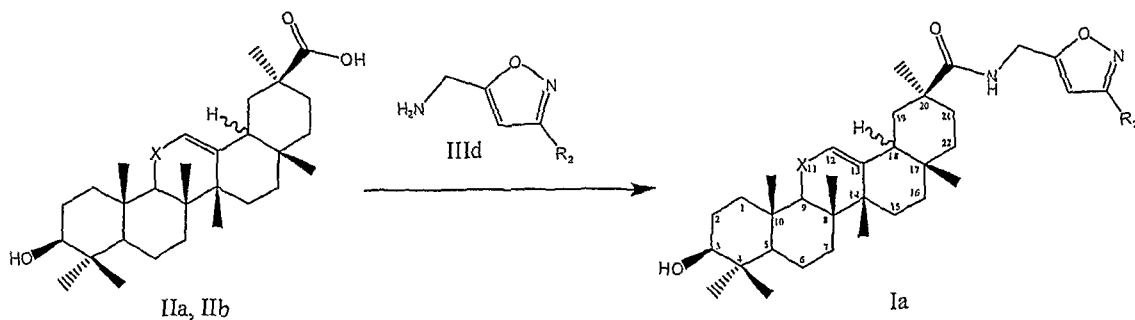
a. 在二氧六环及盐酸的存在下, 使锌汞齐与下述通式 IIa 化合物反应制得式 IIb 化合物, 再使式 IIa 或 IIb 化合物通过氯化反应制得式 IIc 化合物



b. 使下式 IIIa 化合物 $R_2C=NOH$ 与卤代丁二酰亚胺或次氯酸钠反应，然后在碱存在下加入炔丙胺进行反应，直接制得化合物 IIIId；或者，使下式 IIIa 化合物 $R_2C=NOH$ 与卤代丁二酰亚胺或次氯酸钠反应，然后在碱存在下加入炔丙醇制得化合物 IIIb，将其溴代制得化合物 IIIc，再经氨解制得化合物 IIIId

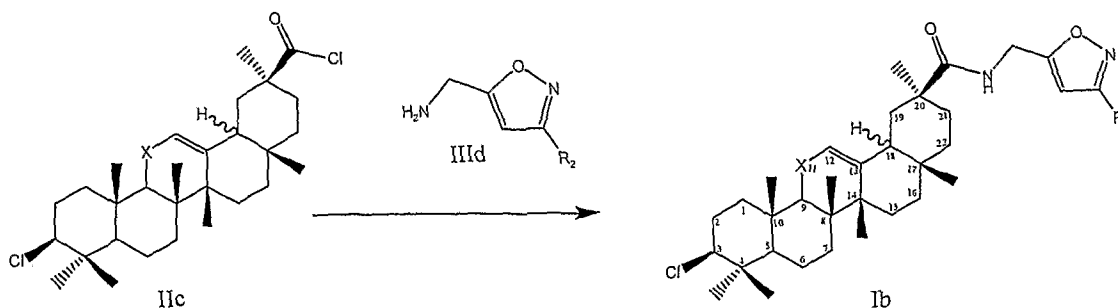


c. 使上述式 IIa 或 IIb 化合物与式 IIIId 化合物反应，制得下述式 Ia 化合物



或者,

使式 IIc 化合物与式 IIIId 化合物反应, 制得下述式 Ib 化合物



其中, X 和 R₂ 具有如权利要求 1 所述的定义,

将化合物 Ia 与含酰卤、溴代烷基、羧基化合物或其他试剂反应, 或者, 将化合物 Ib 与含氨、胺、醇化合物或其他试剂反应, 可进一步制得其它通式 I 化合物。

5. 权利要求 1 所定义的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备抗炎、抗过敏、保肝、抗病毒、镇痛或镇咳药物方面的应用。


6. 一种药物组合物, 含有权利要求 1-3 之一的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 以及适当的载体或赋形剂。

7. 权利要求 6 所述的药物组合物, 其中, 所述的组合物为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/002711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D C07C A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, BEILSTEIN Data, CHEM ABS data, STN,CA: Glycyrrhetic acid (GA) Glycyrrhizin GR tyrosinase anti-inflammatory analgesia ananaphylaxis preventing cough relieving cough codeine protect liver antivirus acidamide		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1563073A(UNIV NANKAI), 12.Jan. 2005(12.01.2005) see the whole document	1-7
A	EP1449847A1(COGNIS DEUT GMBH & CO KG), 25.Aug. 2004 (25.08.2004) see the whole document	1-7
A	GB2140809A(BIOREX LAB LTD), 05.Dec. 1984 (05.12.1984) see the whole document	1-7
A	GB1516271A(BIOREX LAB LTD), 28.June 1978 (28.06.1978) see the whole document	1-7
A	GB1447162A (LABS LANDERLAN SA), 25.Aug. 1976(25.08.1976) see the whole document	1-7
A	Um, Soo-Jong ET AL. "Synthesis of new glycyrrhetic acid (GA) derivatives and their effects on tyrosinase activity" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol.11(24), pages 5345-5352 ISSN: 0968-0896 CAN 140:181631	1-7
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 24.Dec. 2006 (24.12.2006)	Date of mailing of the international search report	
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer HE Xiaoping Telephone No. 86-10-62085629	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2006/002711

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D407/04 (2006.01) i
C07D409/04 (2006.01) i
C07D261/14 (2006.01) i
A61K8/49 (2006.01) i
A61P1/16 (2006.01) i
A61P11/14 (2006.01) i
A61P25/04 (2006.01) i
A61P31/12 (2006.01) i
A61P37/08 (2006.01) i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2006/002711

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1563073A	12.01.2005	none	
EP1449847A1	25.08.2004	DE10307388 A1	02.09.2004
GB2140809A	05.12.1984	none	
GB1516271A	28.06.1978	DE2711081 A JP52111556 A	29.09.1977 19.09.1977
GB1447162A	25.08.1976	US4103019 A	25.07.1978

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2006/002711

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC C07D C07C A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPODOC, PAJ, CNPAT, CNKI, BEILSTEIN Data, CHEM ABS data, STN,CA: Glycyrrhetic acid GA GTA Glycyrrhizin GR tyrosinase anti-inflammatory analgesia anaphylaxis preventing cough relieving cough codeine protect liver antiviral acidamide 甘草次酸 甘草亭酸 酰胺 甘草酸 抗炎 镇痛 抗过敏 镇咳 保护肝脏 抗病毒

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1563073A(南开大学等), 12.1 月 2005(12.01.2005), 参见全文	1-7
A	EP1449847A1(COGNIS DEUT GMBH & CO KG), 25.8 月 2004 (25.08.2004) 参见全文	1-7
A	GB2140809A(BIOREX LAB LTD), 05.12 月 1984 (05.12.1984) 参见全文	1-7
A	GB1516271A(BIOREX LAB LTD), 28.6 月 1978 (28.06.1978) 参见全文	1-7
A	GB1447162A (LABS LANDERLAN SA), 25.8 月 1976(25.08.1976) 参见全文	1-7
A	Um, Soo-Jong 等: "Synthesis of new glycyrrhetic acid (GA) derivatives and their effects on tyrosinase activity" Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003 年第 11 卷(24),第 5345-5352 页 ISSN: 0968-0896 CAN 140:181631	1-7

其余文件在 C 栏的续页中列出。

见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
04.1 月 2007 (04.01.2007)

国际检索报告邮寄日期
25.1 月 2007 (25.01.2007)

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451

授权官员

何小平



电话号码: (86-10) 62085629

主题的分类

C07D407/04	(2006.01) i
C07D409/04	(2006.01) i
C07D261/14	(2006.01) i
A61K8/49	(2006.01) i
A61P1/16	(2006.01) i
A61P11/14	(2006.01) i
A61P25/04	(2006.01) i
A61P31/12	(2006.01) i
A61P37/08	(2006.01) i

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2006/002711

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1563073A	12.01.2005	无	
EP1449847A1	25.08.2004	DE10307388 A1	02.09.2004
GB2140809A	05.12.1984	无	
GB1516271A	28.06.1978	DE2711081 A JP52111556 A	29.09.1977 19.09.1977
GB1447162A	25.08.1976	US4103019 A	25.07.1978