喹唑啉衍生物及其作为细胞凋亡抑制剂的用途

技术领域

本发明涉及喹唑啉衍生物以及喹唑啉衍生物例如特拉唑嗪的新制药用途，特别涉及喹唑啉衍生物例如特拉唑嗪作为细胞凋亡抑制剂的药物中的用途，还涉及喹唑啉衍生物例如特拉唑嗪在治疗和/或预防败血病及其并发症的药物中的用途，以及喹唑啉衍生物例如特拉唑嗪激活新的作用靶点的用途。

背景技术

败血病(Sepsis)是全球特护病房中死亡的首要原因。败血病据认为是一种复杂的炎症的异常调节(Bone et al., 1996)。然而，细胞因子或抗炎特异性药剂的许多临床试验未能显著改善败血病患者的存活，重新考虑治疗败血病的策略是必要的。尽管效果是有限的，但是抗生素治疗是治疗败血病的重要途径。基础研究表明，抑制细胞凋亡可有效阻断试验性败血病。在败血病患者中，免疫细胞的凋亡可进一步削弱免疫应答。此外，阻断细胞凋亡已被证明是一种救治败血病的重要策略(Braun et al., 1999; Hotchkiss et al., 2000; Chung et al., 2001; Weaver et al., 2004; Wesche-Soldato et al., 2005)。

细胞凋亡是细胞的一种基本生物学现象，在多细胞生物去除不需要的或异常的细胞中起着必要的作用。它在生物体的进化、内环境的稳定以及多个系统的发育中起着重要的作用。细胞凋亡不仅是一种特殊的细胞死亡类型，而且具有重要的生物学意义及复杂的分子生物学机制。凋亡是多基因严格控制的过程。这些基因在种属之间非常保守，如 Bcl-2 家族、caspase 家族、癌基因如 C-myc、抑癌基因 P53 等，随着分子生物学技术的发展对多种细胞凋亡的过程有了相当的认识，但是迄今为止凋亡过程确切机制尚不完全清楚。而凋亡过程的紊乱可能与许多疾病的发生有直接或间接的关系。人们理解由于脑血栓造成的脑死亡亦与细胞凋亡有关。此外，据信磷酸甘油酸酯激酶 1 (phosphoglycerate kinase 1，简称为 pgk1)的激活有助于一些疾病例如与细胞凋亡相关的治疗或预防。

特拉唑嗪(Terazosin)通常以其盐酸盐用于临床，已上市片剂或胶囊剂的规格有 1mg、2mg 和 5mg。盐酸特拉唑嗪可用于治疗良性前列腺增生症，也可用于治疗高血压，可单独使用或与其它抗高血压药物如利尿剂或 α1-肾上腺素能阻滞剂合用。针对现有的临床适应症，特拉唑嗪用于成人的日剂量常用范围为 1~10mg。特拉唑嗪用于治疗良性前列腺增生(BPH)，用药后良性前列腺增生症状减轻和尿流速改善与膀胱颈和前列腺中的 α1-肾上腺素能受体阻断所引起的平滑肌松弛有关。因为在膀胱体中有相对少的 α1-肾上腺素能受体,因此特拉唑嗪能够减轻膀胱出口的阻塞而不影响膀胱的收缩。此外，特拉唑嗪通过减少总外周血管阻力从而使血压降低。特拉唑嗪的血管舒张、血压降低作用似乎主要是由 α1-肾上腺素能受体阻断所引起的。

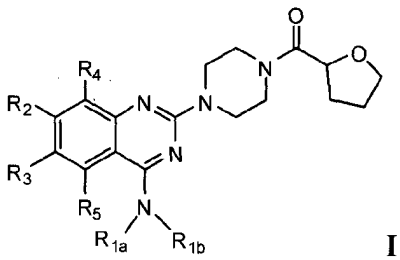
迄今为止，临床上仍然缺少有效的细胞凋亡抑制剂，开发新颖的抗-细胞凋亡的化合物以用于例如治疗和/或预防败血病及其并发症，以及脑卒中败血病及其并发症是引人注目的研究目标。

发明内容

本发明的目的是提供治疗和/或预防败血病及其并发症的新方法和新靶点。本发明人令人惊奇地发现，一类喹唑啉衍生物例如临床用于良性前列腺增生症和高血压的药物特拉唑嗪单独或与抗生素组合可以有效治疗和/或预防败血病及其并发症。本发明基于此发现而得以完成。

发明概述

本发明第一方面涉及式 I 化合物，



I

或其药学可接受的盐、溶剂合物、酯、前药，其中

R_{1a} 和 R_{1b} 各自独立地选自 H、NH_2、OH、C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-、C_{2-6} 烯基-、C_{2-6} 炔基-、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷基酰基-、芳基酰基-、C_{6-10} 芳基-、C_{5-6} 环烷基-，或者 R_{1a} 和 R_{1b} 与它们连接的氮原子一起形成 5-或 6-元环，其中所述烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：羟基、卤素；

R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基-、卤代 C_{1-6} 烷基-、C_{2-6} 烯基-、C_{2-6} 炔基-、CN、NO_2、NH_2、OH、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氧基-、C_{1-6} 烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基、C_{1-6} 烷基酰基-，或者 R_2 和 R_3 与它们连接的环原子一起形成 5-或 6-元碳环或杂环；

R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、CN、NO_2、NH_2、OH、C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氧基-、卤代 C_{1-6} 烷基-、C_{2-6} 烯基-、C_{2-6} 炔基-、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基氧基-、C_{1-6} 烷基酰基。

本发明第二方面涉及式 I 化合物例如特拉唑嗪在制备作为细胞凋亡抑制剂的药物中的用途，式 I 化合物例如特拉唑嗪在制备作为 pgk1 激活剂的药物中的用途，或者式 I 化合物例如特拉唑嗪在制备治疗和/或预防败血病及其并发症的药物中的用途。

本发明第三方面提供一种药物组合物，其中包含治疗和/或预防有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪或其药学可接受的盐或溶剂合物，以及任选的药学可接受的载体。

本发明第四方面提供一种药盒产品，其中包括治疗和/或预防有效量的式 I 化合物

例如特拉唑嗪或其药学可接受的盐或溶剂合物，以及至少一种抗微生物药物。

本发明第五方面涉及在有需要的受试者或生物样品中抑制细胞凋亡的方法，在有需要的受试者或生物样品中激活 pgk1 的方法，或者在有需要的受试者中治疗和/或预防败血病及其并发症的方法。

本发明第六方面涉及用作细胞凋亡抑制剂、用作 pgk1 激活剂、或者用作治疗和/或预防败血病及其并发症的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

附图说明

图1 描述了诱导*HS-Gal4* 表达1-3小时之后凋亡*HS>rpr* 果蝇的存活率。各点表示平均值+ SE。试验n = 6。

图2是药物筛选中使用的化合物列表。这些化合物是基于Cmap选择的。根据它们的细胞凋亡的微阵列芯片技术的正相关性或负相关性来分组的。

图3 描绘了用凋亡果蝇模型筛选药物。凋亡果蝇对每种药物的存活率以均值+ SE表示。对照(未给予药物)是以白色棒条显示的。给予不同的药物分别以白色或黑色棒条表示。试验n=5。

图4 描绘了特拉唑嗪(4 μg/ml)可显著阻止由于LPS和IFNγ毒性所致的细胞凋亡。被Annexin V 染色的为凋亡细胞。试验得到的统计结果显示特拉唑嗪可抑制细胞凋亡。每组细胞数目计数为200-250个细胞。

图5 中，图5a描述了特拉唑嗪(0.4 mg/kg)对败血病的LPS模型效果的存活率曲线。用Log Rank算法通过Kaplan-Merier检验进行存活率曲线分析。使用的小鼠数和p值显示于该图中。图5b描述了琼脂糖凝胶显示LPS治疗之后的DNA断裂。每条带表示来自小鼠的一个胸腺的基因组DNA。各小鼠的处理方法标记于每条带的顶部。

图6 描述了小鼠在LPS注射(13.5 mg/kg)12小时之后使用特拉唑嗪(0.04 mg/kg)后的存活率。用Log Rank算法通过Kaplan-Merier检验进行分析。使用的小鼠数和p值显示于该图中，图中T表示特拉唑嗪。

图7 描述了败血病的大肠杆菌模型的存活率曲线。大肠杆菌注射1.5 小时之后注入特拉唑嗪(0.4 mg/kg)。用Log Rank算法通过Kaplan-Merier检验进行分析。使用的小鼠数和p值显示于该图中。

图8 描述了特拉唑嗪对大肠杆菌生长的影响。使用特拉唑嗪24小时之后，通过抑菌圈比较它与氨苄青霉素对细菌生长的作用。图中结果表明，未加药物的对照(control)和不同剂量的特拉唑嗪(0.2μg T、2μg T、200μg T、2mg T)均不能抑制大肠杆菌生长，而氨苄青霉素(2mg Amp)显示抑制大肠杆菌生长。

图9描述了特拉唑嗪对败血病的CLP模型作用的存活率曲线。在CLP之后于1.5和24小时以0.08 mg/kg通过皮下注射两次特拉唑嗪。单独使用抗生素Co-Am对CLP模型有增加死亡现象。而特拉唑嗪与抗生素Co-Am的组合对败血病的CLP模型有保护作用。用Log Rank算法通过Kaplan-Merier检验进行分析。使用的小鼠的数量和p值显示于该

图中。图中T表示特拉唑嗪，Co-Am表示阿莫西林和克拉维酸钾的重量比为4：1的混合物。

图10描述了在LPS和IFNγ处理的Raw 264.7细胞中细胞凋亡蛋白酶3的活性形式的蛋白质印迹。三个不同处理的组中的蛋白上样量相同。

图11描绘了特拉唑嗪化学修饰及产生Affi-gel 连接的化学流程。

图12中，图a描绘了用特拉唑嗪琼脂糖小珠钓蛋白得到了一条明显只在实验组中出现的蛋白条带(在43kd至55kd之间用箭头标记的条带)。经过蛋白质谱鉴定为Pgk1。图b描绘了用体外表达的Pgk1通过特拉唑嗪琼脂糖小珠蛋白柱，仍然获得了Pkg1条带，说明特拉唑嗪与Pgk1是可直接结合。

图13描绘了不同浓度的特拉唑嗪对Pgk1活性的影响。

图14描绘了表达Pgk1的Raw 264.7细胞可拮抗细胞凋亡。发生凋亡的细胞膜磷脂酰丝氨酸由脂膜内侧翻向外侧。Annexin V与磷脂结合，从而标记凋亡的细胞。

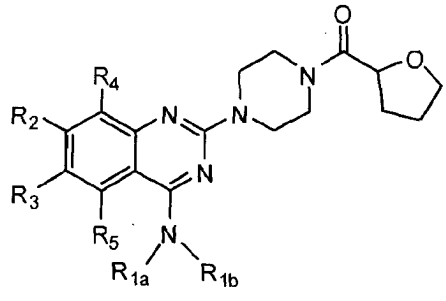
图15描绘了小鼠感染Pgk1慢病毒后，在CLP模型中表现出保护作用。每只小鼠注射$1x10^7$个活性单位的病毒，一周后进行实验。

图 16 描绘了特拉唑嗪降低小鼠血糖的作用

图 17 描绘了特拉唑嗪抗脑血栓的作用

具体实施方式

本发明第一方面涉及式 I 化合物，



I

或其药学可接受的盐、溶剂合物、酯、前药，其中

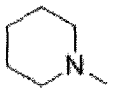
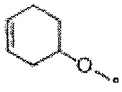
R_{1a}和R_{1b} 各自独立地选自 H、NH_2、OH、C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-、C_{2-6}烯基-、C_{2-6}炔基-、C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷基酰基-、芳基酰基-、C_{6-10}芳基-、C_{5-6}环烷基，或者R_{1a}和R_{1b}与它们连接的氮原子一起形成 5-或 6-元环，其中所述烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：羟基、卤素；

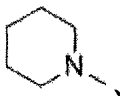
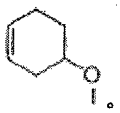
R_2和R_3 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-6}烷基-、卤代C_{1-6}烷基-、C_{2-6}烯基-、C_{2-6}炔基-、CN、NO_2、NH_2、OH、C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷酰基氧基-、C_{1-6}烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基、C_{1-6}烷基酰基-，或者R_2和R_3与它们连接的环原子一起形成 5-或 6-元碳环或杂环；

R_4和R_5 各自独立地选自 H、卤素、CN、NO_2、NH_2、OH、C_{1-6}烷基-、

C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷酰基氧基-、卤代C_{1-6}烷基-、C_{2-6}烯基-、C_{2-6}炔基-、C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的5-或6-元碳环或杂环基、饱和或不饱和的5-或6-元碳环或杂环基氧基-、C_{1-6}烷基酰基。

根据本发明第一方面的化合物，其中R_{1a}和R_{1b}各自独立地选自H、NH_2、OH、C_{1-6}烷基-、C_{1-4}烷氧基-C_{1-4}烷基-、C_{2-4}烯基-、C_{2-4}炔基-、C_{1-4}烷氧基-、C_{1-4}烷基酰基-、苯基酰基-、苯基-、C_{5-6}环烷基，或者R_{1a}和R_{1b}与它们连接的氮原子一起形成5-或6-元环，其中所述烷基任选被1-3个选自下列的取代基取代：羟基、卤素。在一个实施方案中，所述R_{1a}和R_{1b}各自独立地选自H、-NH_2、-OH、$CH_3C(O)$-、-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH、-CH_2-CH=CH_2、-CH_2-C≡CH、-$(CH_2)_5CH_3$、-$(CH_2)_4$-CF_3、环己基、-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-、-$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-OH、-Ph、CH_3、-C(O)-CF_3、-C(O)-Ph。

根据本发明第一方面的化合物，其中R_2和R_3各自独立地选自H、卤素、C_{1-6}烷基-、卤代C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷酰基氧基-、C_{1-6}烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的5-或6-元碳环或杂环基，或者R_2和R_3与它们连接的环原子一起形成5-或6-元碳环或杂环。在一个实施方案中，所述R_2和R_3各自独立地选自H、CH_3O-、-CH_2-O-CH_2-、-$O(CH_2)_2OC_2H_5$、-$OC(O)CH_3$、-F、-CF_3、、并1,2-吡啶环、-$NHCOCH_3$、-$(CH_2)_2CH_3$、-NHCOPh、。

根据本发明第一方面的化合物，其中R_4和R_5各自独立地选自H、卤素、C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷酰基氧基-、卤代C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷氧基-、C_{1-6}烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的5-或6-元碳环或杂环基、饱和或不饱和的5-或6-元碳环或杂环基氧基。在一个实施方案中，所述R_4和R_5各自独立地选自H、-$O(CH_2)_2OC_2H_5$、-$OC(O)CH_3$、-OCH_3、、-CF_3、-F、-$NHCOCH_3$、-$(CH_2)_3CH_3$、-NHCOPh、。

根据本发明第一方面的化合物，其中所述烷基、烯基和炔基是直链或者支链的。在一个实施方案中，所述C_{1-6}烷基选自C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基。在一个实施方案中，所述C_{2-6}烯基选自C_{2-5}烯基、C_{2-4}烯基，例如乙烯基、丙烯基、烯丙基。在一个实施方案中，所述C_{2-6}炔基选自C_{2-5}炔基、C_{2-4}炔基。

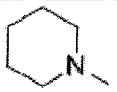
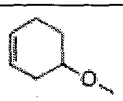
根据本发明第一方面的化合物，其中所述C_{5-6}环烷基选自环戊基和环己基。

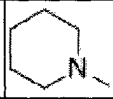
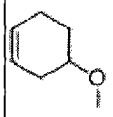
根据本发明第一方面的化合物，其中所述芳基选自苯基、萘基，优选苯基。

根据本发明第一方面的化合物，其中所述卤素选自氟、氯、溴和碘，优选氟和

氯。

根据本发明第一方面的化合物，其为选自下列编号为 Co.1 至 Co.33 的化合物(它们的结构如化合物制备例部分所述):

编号	R_{1a}	R_{1b}	R_2	R_3	R_4	R_5	活性*
Co.1	$CH_3C(O)$-	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	2.9
Co.2	-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	2.3
Co.3	-NH_2	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	1.9
Co.4	-OH	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	3.4
Co.5	-CH_2-CH=CH_2	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	1.5
Co.6	-CH_2-C≡CH	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	1.2
Co.7	-$(CH_2)_5CH_3$	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	2.1
Co.8	-$(CH_2)_4$-CF_3	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	0.9
Co.9	环己基	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	1.4
Co.10	-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-		CH_3O-	CH_3O-	H	H	0.7
Co.11	-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH	CH_3	CH_3O-	CH_3O-	H	H	2.1
Co.12	-Ph	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	2.6
Co.13	-C(O)-CF_3	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	1.8
Co.14	-C(O)-Ph	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	1.5
Co.15	H	H	-CH_2-O-CH_2-		H	H	0.6
Co.16	H	H	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5	H	H	1.7
Co.17	H	H	-OC(O)CH_3	-OCH_3	H	H	1.1
Co.18	H	H	-F	-OCH_3	H	H	1.3
Co.19	H	H		-CF_3	H	H	1.4
Co.20	H	H	并 1,2-吡啶环		H	H	1.9
Co.21	H	H	-$NHCOCH_3$	-OCH_3	H	H	2.2
Co.22	H	H	-$(CH_2)_2CH_3$	-OCH_3	H	H	2.4
Co.23	H	H	-NHCOPh	-OCH_3	H	H	0.7
Co.24	H	H		-OCH_3	H	H	0.4
Co.25	H	H	-OCH_3	-OCH_3	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5	2.7

Co.26	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-OC(O)CH_3$	$-OCH_3$	3.2
Co.27	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$		$-CF_3$	0.9
Co.28	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-F	$-OCH_3$	1.2
Co.29	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-NHCOCH_3$	$-OCH_3$	2.6
Co.30	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-OCH_3$	1.8
Co.31	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-NHCOPh	$-OCH_3$	0.6
Co.32	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$		$-OCH_3$	2.8
Co.33	H	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H	2.9

注：活性*表示各化合物在 0.02μg/ml 浓度下测试，激活 Pgk1 活性的倍数。

本发明第二方面涉及式 I 化合物例如特拉唑嗪在制备作为细胞凋亡抑制剂的药物中的用途。

本发明第二方面还涉及式 I 化合物例如特拉唑嗪在制备作为 pgk1 激活剂的药物中的用途。

本发明第二方面还涉及式 I 化合物例如特拉唑嗪在制备治疗和/或预防败血病及其并发症的药物中的用途。

本发明第二方面还涉及式 I 化合物例如特拉唑嗪在制备治疗和/或预防高血糖、脑血栓及其并发症的药物中的用途。

根据本发明第二方面的用途，其中所述细胞凋亡抑制剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第二方面的用途，其中所述 pgk1 激活剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第二方面的用途，其中所述败血病是细菌和/或其它微生物感染引起的败血病。

根据本发明第二方面的用途，其中所述败血病的并发症选自：肾功能衰竭、呼吸衰竭、凝血障碍、器官损害(包括但不限于中毒性心肌病变、脑病、肝病及中毒性肠麻痹等)、化脓性脑膜炎、肺炎、肺脓肿、蜂窝组织炎、骨髓炎、肾盂肾炎。

根据本发明第二方面的用途，其中所述式 I 化合物例如特拉唑嗪用于人或动物(例如哺乳动物)的每日剂量是 0.001~5 mg/kg，优选 0.002~4 mg/kg，优选 0.003~3 mg/kg，优选 0.005~2.5 mg/kg，优选 0.0075~2 mg/kg，优选 0.01~2 mg/kg，优选 0.01~1 mg/kg。

根据本发明第二方面的用途，其中所述式 I 化合物是特拉唑嗪。

根据本发明第二方面的用途，其中特拉唑嗪是特拉唑嗪的药学可接受的盐或者其溶剂合物。

根据本发明第二方面的用途，其中所述特拉唑嗪是特拉唑嗪的盐酸盐。

根据本发明第二方面的用途，其中所述特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐的水合物。在一个实施方案中，特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐的二水合物。

根据本发明第二方面的用途，其中所述药物中还包括至少一种抗微生物药物。

根据本发明第二方面的用途，其中所述药物中还包括至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素、β-内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素、酰胺醇类类抗生素、大环内酯类类抗生素、磺胺类、甲氧苄啶类、喹诺酮类。

根据本发明第二方面的用途，其中所述药物中还包括至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、青霉素、青霉素 V、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林、氨苄西林、哌拉西林、阿洛西林、克拉维酸钾、舒巴坦、舒他西林、三唑巴坦、氨曲南、美罗培南。在一个实施方案中，所述药物中还包括至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、克拉维酸钾。在一个实施方案中，所述药物中还包括阿莫西林和克拉维酸钾。

本发明第三方面提供一种药物组合物，其中包含治疗和/或预防有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪或其药学可接受的盐或溶剂合物，以及任选的药学可接受的载体。

根据本发明第三方面的药物组合物，其中还包括至少一种抗微生物药物。

根据本发明第三方面的药物组合物，其中还包括至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素、β-内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素、酰胺醇类类抗生素、大环内酯类类抗生素、磺胺类、甲氧苄啶类、喹诺酮类。

根据本发明第三方面的药物组合物，其中还包括至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、青霉素、青霉素 V、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林、氨苄西林、哌拉西林、阿洛西林、克拉维酸钾、舒巴坦、舒他西林、三唑巴坦、氨曲南、美罗培南。在一个实施方案中，所述药物组合物中还包括至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、克拉维酸钾。在一个实施方案中，所述药物组合物中还包括阿莫西林和克拉维酸钾。

根据本发明第三方面的药物组合物，其是用于细胞凋亡抑制剂。在一个实施方案中，其中所述细胞凋亡抑制剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第三方面的药物组合物，其是用作 pgk1 激活剂。在一个实施方案中，其中所述 pgk1 激活剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第三方面的药物组合物，其是用于治疗和/或预防败血病及其并发症。在一个实施方案中，其中所述败血病是细菌和/或其它微生物感染引起的败血病。在一个实施方案中，其中所述败血病的并发症选自：肾功能衰竭、呼吸衰竭、凝血障碍、器官损害(包括但不限于中毒性心肌病变、脑病、肝病及中毒性肠麻痹等)、化脓性脑膜炎、肺炎、肺脓肿、蜂窝组织炎、骨髓炎、肾盂肾炎。

根据本发明第三方面的药物组合物，其是用于治疗和/或预防高血糖、脑血栓及其并发症。

根据本发明第三方面的药物组合物，其中所述式 I 化合物例如特拉唑嗪用于人或动物(例如哺乳动物)的每日剂量是 0.001~5 mg/kg，优选 0.002~4 mg/kg，优选 0.003~3 mg/kg，优选 0.005~2.5 mg/kg，优选 0.0075~2 mg/kg，优选 0.01~2 mg/kg，优选 0.01~1 mg/kg。

本发明第四方面提供一种药盒产品，其中包括治疗和/或预防有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪或其药学可接受的盐或溶剂合物，以及至少一种抗微生物药物。

根据本发明第四方面的药盒产品，其中所述式 I 化合物例如特拉唑嗪或其药学可接受的盐或溶剂合物和所述至少一种抗微生物药物是在同一组合物中或者在分离的组合物中。

根据本发明第四方面的药盒产品，其中所述式 I 化合物例如特拉唑嗪或其药学可接受的盐或溶剂合物和所述至少一种抗微生物药物是在分离的组合物中。

根据本发明第四方面的药盒产品，其中包括相互分离的第一组合物和第二组合物，所述第一组合物包含治疗和/或预防有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪或其药学可接受的盐或溶剂合物和任选的药学可接受的载体，所述第二组合物包含治疗和/或预防有效量的抗微生物药物和任选的药学可接受的载体。

根据本发明第四方面的药盒产品，其中所述抗微生物药物选自：青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素、β-内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素、酰胺醇类类抗生素、大环内酯类类抗生素、磺胺类、甲氧苄啶类、喹诺酮类。

根据本发明第四方面的药盒产品，其中所述抗微生物药物选自：阿莫西林、青霉素、青霉素 V、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林、氨苄西林、哌拉西林、阿洛西林、克拉维酸钾、舒巴坦、舒他西林、三唑巴坦、氨曲南、美罗培南。在一个实施方案中，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、克拉维酸钾。在一个实施方案中，所述抗微生物药物包括阿莫西林和克拉维酸钾。

根据本发明第四方面的药盒产品，其是用于细胞凋亡抑制剂。在一个实施方案中，其中所述细胞凋亡抑制剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第四方面的药盒产品，其是用作 pgk1 激活剂。在一个实施方案中，其中所述 pgk1 激活剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第四方面的药盒产品，其是用于治疗和/或预防败血病及其并发症。在一个实施方案中，其中所述败血病是细菌和/或其它微生物感染引起的败血病。在一个实施方案中，其中所述败血病的并发症选自：肾功能衰竭、呼吸衰竭、凝血障碍、器官损害(包括但不限于中毒性心肌病变、脑病、肝病及中毒性肠麻痹等)、化脓性脑膜炎、肺炎、肺脓肿、蜂窝组织炎、骨髓炎、肾盂肾炎。

根据本发明第四方面的药盒产品，其是用于治疗和/或预防高血糖、脑血栓及其并发症。

根据本发明第四方面的药盒产品，其中所述式 I 化合物例如特拉唑嗪用于人或动物(例如哺乳动物)的每日剂量是 0.001~5 mg/kg，优选 0.002~4 mg/kg，优选 0.003~3 mg/kg，优选 0.005~2.5 mg/kg，优选 0.0075~2 mg/kg，优选 0.01~2 mg/kg，优选 0.01~1 mg/kg。

本发明第五方面涉及在有需要的受试者或生物样品中抑制细胞凋亡的方法，该方法包括给所述受试者或生物样品施用有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

本发明第五方面还涉及在有需要的受试者或生物样品中激活 pgk1 的方法，该方法包括给所述受试者或生物样品施用有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

本发明第五方面还涉及在有需要的受试者中治疗和/或预防败血病及其并发症的方法，该方法包括给所述受试者施用有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

本发明第五方面还涉及在有需要的受试者中治疗和/或预防高血糖、脑血栓及其并发症症的方法，该方法包括给所述受试者施用有效量的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

根据本发明第五方面的方法，其中所述败血病是细菌和/或其它微生物感染引起的败血病。

根据本发明第五方面的方法，其中所述败血病的并发症选自：肾功能衰竭、呼吸衰竭、凝血障碍、器官损害(包括但不限于中毒性心肌病变、脑病、肝病及中毒性肠麻痹等)、化脓性脑膜炎、肺炎、肺脓肿、蜂窝组织炎、骨髓炎、肾盂肾炎。

根据本发明第五方面的方法，其中所述式 I 化合物例如特拉唑嗪用于人或动物(例如哺乳动物)的每日剂量是 0.001~5 mg/kg，优选 0.002~4 mg/kg，优选 0.003~3 mg/kg，优选 0.005~2.5 mg/kg，优选 0.0075~2 mg/kg，优选 0.01~2 mg/kg，优选 0.01~1 mg/kg。

根据本发明第五方面的方法，其中所述式 I 化合物是特拉唑嗪。

根据本发明第五方面的方法，其中特拉唑嗪是特拉唑嗪的药学可接受的盐或者其溶剂合物。

根据本发明第五方面的方法，其中所述特拉唑嗪是特拉唑嗪的盐酸盐。

根据本发明第五方面的方法，其中所述特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐的水合物。在一个实施方案中，特拉唑嗪是特拉唑嗪盐酸盐的二水合物。

根据本发明第五方面的方法，其中还包括给所述受试者或生物样品施用有效量的至少一种抗微生物药物。

根据本发明第五方面的方法，其中还包括给所述受试者或生物样品施用有效量的至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素、β-内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素、酰胺醇类类抗生素、大环内酯类类抗生素、磺胺类、甲氧苄啶类、喹诺酮类。

根据本发明第五方面的方法，其中还包括给所述受试者或生物样品施用有效量的至少一种抗微生物药物，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、青霉素、青霉素 V、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林、氨苄西林、哌拉西林、阿洛西林、克拉维酸钾、舒巴坦、舒他西林、三唑巴坦、氨曲南、美罗培南。在一个实施方案中，所述抗微生物药

物选自：阿莫西林、克拉维酸钾。在一个实施方案中，所述抗微生物是阿莫西林和克拉维酸钾。

本发明第六方面涉及用作细胞凋亡抑制剂的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

本发明第六方面还涉及用作 pgk1 激活剂的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

本发明第六方面还涉及用作治疗和/或预防败血病及其并发症的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

本发明第六方面还涉及用作治疗和/或预防高血糖、脑血栓及其并发症的式 I 化合物例如特拉唑嗪。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其中所述细胞凋亡抑制剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其中所述 pgk1 激活剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其中所述败血病是细菌和/或其它微生物感染引起的败血病。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其中所述败血病的并发症选自：肾功能衰竭、呼吸衰竭、凝血障碍、器官损害(包括但不限于中毒性心肌病变、脑病、肝病及中毒性肠麻痹等)、化脓性脑膜炎、肺炎、肺脓肿、蜂窝组织炎、骨髓炎、肾盂肾炎。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其中所述式 I 化合物用于人或动物(例如哺乳动物)的每日剂量是 0.001~5 mg/kg，优选 0.002~4 mg/kg，优选 0.003~3 mg/kg，优选 0.005~2.5 mg/kg，优选 0.0075~2 mg/kg，优选 0.01~2 mg/kg，优选 0.01~1 mg/kg。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其是特拉唑嗪。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其是特拉唑嗪的药学可接受的盐或者其溶剂合物。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其是特拉唑嗪的盐酸盐。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其是特拉唑嗪盐酸盐的水合物，例如特拉唑嗪盐酸盐的二水合物。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其还与至少一种抗微生物药物组合。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其还与至少一种抗微生物药物组合，所述抗微生物药物选自：青霉素类抗生素、头孢菌素类抗生素、β-内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类抗生素、四环素类抗生素、酰胺醇类类抗生素、大环内酯类类抗生素、磺胺类、甲氧苄啶类、喹诺酮类。

根据本发明第六方面的式 I 化合物，其还与至少一种抗微生物药物组合，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、青霉素、青霉素 V、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林、氨苄西林、哌拉西林、阿洛西林、克拉维酸钾、舒巴坦、舒他西林、三唑巴坦、氨曲南、美罗培南。在一个实施方案中，所述抗微生物药物选自：阿莫西林、克拉维酸钾。在一个实施方案中，所述抗微生物药物是阿莫西林和克拉维酸钾。

根据本发明任一方面，其中所述的式 I 化合物例如特拉唑嗪的使用量可以参考现有临床用药剂量。例如在用于人治疗和/或预防败血病及其并发症时，特拉唑嗪的使用剂量可以是目前临床上该药物用于其它疾病(例如高血压)的剂量的 0.01~100 倍，优选 0.02~80 倍，优选 0.05~20 倍，优选 0.1~10 倍，优选 0.1~5 倍，优选 0.2~5 倍，优选 0.2~2 倍。

根据本发明任一方面，其中所述的抗微生物药物的使用量可以参考现有临床用药剂量。例如在用于人治疗和/或预防败血病及其并发症时，其使用剂量可以是目前临床上该抗微生物药物用于其它疾病(例如抗感染)的剂量的 0.01~100 倍，优选 0.02~80 倍，优选 0.05~20 倍，优选 0.1~10 倍，优选 0.2~5 倍。

根据本发明任一方面，其中所述的阿莫西林和/或克拉维酸钾的使用量可以参考现有临床用药剂量。例如在用于人治疗和/或预防败血病及其并发症时，其使用剂量可以是目前临床上该阿莫西林和/或克拉维酸钾用于其它疾病(例如抗感染)的剂量的 0.01~100 倍，优选 0.02~80 倍，优选 0.05~20 倍，优选 0.1~10 倍，优选 0.2~5 倍。

在本发明任一方面的一些实施方案中，所述式 I 化合物不包括编号 Co.33 的化合物。

本发明任一方面或该任一方面的任一实施方案所具有的特征同样适用于其它任一方面或该其它任一方面的任一实施方案，只要它们不会相互矛盾，当然在相互之间适用时，必要的话可对相应特征作适当修饰。

下面对本发明的各个方面和特点作进一步的描述。

本发明所引述的所有文献，它们的全部内容通过引用并入本文，并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时，以本发明的表述为准。此外，本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义，即便如此，本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释，提及的术语和短语如有与公知含义不一致的，以本发明所表述的含义为准。

如本文所述的，术语“败血病”亦称为“败血症”，其具有本领域技术人员通常已知的含义，并且通常是指一种由于细菌和/或其它微生物进入血循环，并在其中生长繁殖、产生毒素而引起的全身性严重感染。临床表现为发热、严重毒血症状、皮疹瘀点、肝脾肿大和白细胞数增高等。革兰阳性球菌败血症易发生迁徙病灶；革兰阴性杆菌败血症易合并感染性休克。当败血症伴有多发性脓肿时称为脓毒败血症或称为脓毒症。

如本文所述的，术语“**pgk1** 激活剂”是指磷酸甘油酸酯激酶 **1** (**phosphoglycerate kinase 1**，简称为 **pgk1**)的激活剂，其可激活 **pgk1** 并且因此本领域技术人员理解其可用于相关的疾病或病症的治疗、预防、减轻和/或缓解。

本文中使用的术语“约”，其通常是指包括本领域允许的误差范围，例如±10%，例如±5%，例如±2%。

如本文所述的，术语“有效量”是指可在受试者中实现治疗、预防、减轻和/或缓解本发明所述疾病或病症的剂量。

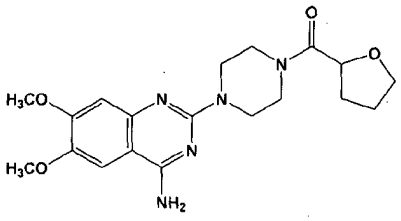
如本文所述的，术语“药物组合物”，其可与“组合物”互换使用，是指可用于在受试者中实现治疗、预防、减轻和/或缓解本发明所述疾病、病症、症状的物质。

如本文所述的，术语“受试者”或“患者”，可以指接受本发明组合物和提取物以治疗、预防、减轻和/或缓解本发明所述疾病、病症、症状的动物，特别是哺乳动物，例如人、狗、猴、牛、马等。

如本文所述的，术语“疾病或症状”是指所述受试者的一种身体状态，该身体状态与本发明所述疾病或症状有关。

如本文所述的，“%”，如未特别指明，对于总物料是固体时一般是指重量/重量的百分比，对于总物料是液体时一般是指重量/体积的百分比。当然，对于总物料是液体并且溶质是液体时，表征该液态溶质的百分比一般是指体积/体积的百分比。

特拉唑嗪(Terazosin，(4-(4-氨基-6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基)哌嗪-1-基)(四氢呋喃-2-基)甲酮，$C_{19}H_{25}N_5O_4$)，其具有以下化学结构式：



在本发明中，当提及特拉唑嗪时，其不但包括以上结构所示的化合物，还包括上述结构化合物的药学可接受的盐(例如盐酸盐)，以及上述结构化合物及其盐的溶剂合物例如水合物。在本发明的一个优选实施方案中，所述特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。本发明下文使用作为式 I 化合物典型示例的特拉唑嗪进行了大量研究以表明本发明出人意料的效果；在下文试验特别是生物学试验中，如未另外指明，所用的试药特拉唑嗪是指盐酸特拉唑嗪二水合物。

本发明尝试从临床药物中筛选细胞凋亡抑制剂。首先，本发明使用果蝇的细胞凋亡模型通过微阵列芯片技术分析基因表达。然后，本发明使用联系图(connectivity map，Cmap)通过生物信息学分析法断定候选的细胞凋亡阻断剂。接着，本发明筛选了抑制双翅目昆虫果蝇(*Drosophila*)细胞凋亡的候选药物。结果，本发明确定了特拉唑嗪，其为缓解高血压的临床用药。此外，本发明发现特拉唑嗪可抑制巨噬细胞中由细菌内毒素(脂多糖，LPS，2 μg/ml)和干扰素 γ (IFN γ，50 U/ml)介导的细胞凋亡。此外，本发明发现，在败血病的三个试验模型中，特拉唑嗪可大大减小小鼠的死亡率。有趣的是，与单独使用抗生素相比，使特拉唑嗪与抗生素组合会产生更好的保护作用。本发明的结果表明，特拉唑嗪是一种新的细胞凋亡抑制剂。其可用于与抗生素治疗组合。

果蝇是筛选药物的重要的动物模型系统。此外，细胞凋亡蛋白酶(caspase)-介导的凋亡途径在双翅目昆虫与人之间是充分保守的。例如*Reaper* (*rpr*)在果蝇的细胞凋亡中发挥主要作用(White et al., 1994)。虽然，来自热诱导启动子的*rpr*表达会引起广泛分布

的异常细胞凋亡和器官死亡(White et al., 1996)。本发明研究了本发明方案是否能够使用果蝇凋亡模型来筛选细胞凋亡阻断剂。*HS-Gal4*(一种全身表达并且热激活的启动子)，可以促使含有UAS(上游激活序列)的5'重复的任何转基因的表达。当在18°C下使该*HS-Gal4*果蝇与*UAS-Reaper*果蝇杂交(简称为*HS>rpr*)时，雌性后代自始至终是正常发育。然而，在37°C下给予热休克2-3 小时，大约50-70%的后代在14-24 小时之后死亡(图1)。本发明选择了25种排名靠前的化合物(图2)，并进一步测定它们对*HS>rpr*的致死率的影响。本发明发现仅有特拉唑嗪可以显著地提高*HS>rpr* 果蝇的存活(图3)。

为了测试特拉唑嗪是否亦在培养的哺乳动物细胞中抑制细胞凋亡，本发明在巨噬细胞RAW264.7细胞中通过LPS和IFNγ诱导细胞凋亡，该LPS和IFNγ是在培养细胞中诱发细胞凋亡的公知药剂。本发明通过用Annexin V 染色来观察细胞凋亡(图4)。本发明人发现，LPS (2 μg/ml) 和 IFNγ(50 U/ml) 处理的细胞导致细胞膜损伤、外翻，从而被Annexin V染色。这是一种经典的细胞凋亡模式。而应用特拉唑嗪(4 μg/ml)可降低50%的细胞凋亡(图4)。重要的是，本发明令人意外地发现特拉唑嗪可以有效抑制细胞凋亡并且可以进一步用于治疗和/或预防败血病及其并发症。

为了进一步在败血病的哺乳动物模型中研究特拉唑嗪的效果，本发明研究了接受LPS治疗的小鼠。本发明发现，在注射LPS(13.5 mg/kg, i.p.)之后的1.5 小时注射特拉唑嗪(0.4 mg/kg i.p)会显著增加小鼠存活(图5a)。为了确认特拉唑嗪对细胞凋亡的效果，本发明检测了细胞凋亡的标记物DNA断裂。作为产生免疫细胞的器官，败血病期间胸腺对细胞凋亡是敏感的(Ayala et al., 1998)。因此，本发明比较了来自用LPS治疗的小鼠胸腺的基因组DNA与用LPS加特拉唑嗪治疗的小鼠胸腺的基因组DNA。结果显示，在LPS处理的小鼠中发生了明显DNA梯型，但在用特拉唑嗪治疗的小鼠中大大减小(图5b)。为了测试特拉唑嗪是否可以在败血病的后期发挥作用，本发明在使用LPS之后12小时注射特拉唑嗪。结果显示，特拉唑嗪仍具有满意的效果(图6)。

接着，在注射大肠杆菌的败血病模型中测试了特拉唑嗪。结果显示，特拉唑嗪可保护小鼠由大肠杆菌诱导的死亡(图7)。为了测定潜在的抗菌效果，本发明人检测了在特拉唑嗪存在下的大肠杆菌生长情况。结果显示，相对于氨苄青霉素，特拉唑嗪不能抑制大肠杆菌生长(图8)。

由于LPS和大肠杆菌模型仅能模拟革兰阴性菌感染，本发明进一步在盲肠结扎和穿刺(CLP)模型中测试了特拉唑嗪，该模型据认为是试验性败血病的金标准模型(Parker and Watkins, 2001; Wichterman et al., 1980)。首先，本发明检测0.4 mg/kg的特拉唑嗪(用于LPS模型相同的浓度)。然而，在最初5天，注射特拉唑嗪的小鼠比对照组死的更快(数据未显示)。本发明推断这可能是由于由CLP引起的严重的心脏功能障碍和低血压导致的。因此，药物降低血压的功能可能掩盖了其抗凋亡的作用。为了解决此问题，本发明将特拉唑嗪浓度降低到0.08 mg/kg，本发明人测量了小鼠注射此浓度对血压的影响，发现小鼠血压完全正常。这一结果与其用在大鼠中不会降低血压一致(Kyncl et al., 1985)。有趣的是，当在手术之后1.5 小时和24 小时注射2次时，特拉唑嗪显著促

进了CLP模型中小鼠的存活(图9)。其次，本发明测试了特拉唑嗪与抗生素组合，在本发明中，选择了抗生素阿莫西林和克拉维酸钾(Co-Am，阿莫西林和克拉维酸钾的重量比为4:1，在本发明其它地方以具体示例或实例的方式提及时，亦是指这种4:1的配比。本领域技术人员理解，当泛指阿莫西林克拉维酸钾的组合时，阿莫西林和克拉维酸钾的重量比可以为1:1至10:1，特别是1:1至7:1，例如约1:1、约4:1、约7:1)与特拉唑嗪组合。本发明发现，特拉唑嗪与Co-Am组合比之于单独的Co-Am显示出更强的保护作用(图9)。此外，该组合治疗方法仍然证明了CLP之后6小时给药的治疗效果。

为了测试特拉唑嗪的保护效果是否与其作为α1-肾上腺素受体抑制剂的功能有关，本发明检查了布拉唑嗪(0.4 mg/kg, i.p.)，其为另一种α1-肾上腺素受体阻滞剂(Cavero et al., 1977)。本发明发现布拉唑嗪对LPS导致的败血症无任何疗效。这些结果表明，特拉唑嗪可显著增加抑制LPS-介导的败血病的存活率，并且其功能是有可能通过细胞凋亡的抑制作用而不是靶向α1-肾上腺素受体。

为了研究特拉唑嗪阻断细胞凋亡的生物学机理，本发明探寻了其对抑制细胞凋亡蛋白酶的潜在作用，由于果蝇中的细胞凋亡实现主要是通过内在的细胞凋亡蛋白酶活化(McCall and Steller, 1997)。然而，本发明的蛋白印迹分析显示，执行子细胞凋亡蛋白酶 3的活性形式(果蝇中Dpc-1和drICE的同源基因)因特拉唑嗪而减少(图10)。本发明推断，特拉唑嗪可调节细胞凋亡蛋白酶3的上游靶标。为了鉴别基因，本发明将特拉唑嗪连到琼脂糖小珠上，图11显示了其化学合成途径。然后在Raw 264.7 细胞提取液中钓蛋白，结果发现相对于空白对照和药物竞争对照组，多出一条带(图12a)。经质谱鉴定，这条带为Pgk1。为了确定特拉唑嗪与Pgk1的结合是否为直接关系，本发明人在细菌中表达并纯化了小鼠的Pgk1蛋白，结果发现特拉唑嗪可体外直接结合Pgk1蛋白(图12b)。因为在酵母中过表达Pgk1可抑制细胞凋亡(Mazzoni et al., 2009)，本发明人猜测特拉唑嗪可能激活了Pgk1的酶活性。为了证明这个猜测，本发明人检测了Pgk1体外酶活性。结果发现，0.05μM的特拉唑嗪可激活Pgk1的酶活性近3倍，而增加特拉唑嗪浓度到0.4μM会降低对酶活性的激活(图13)。如果Pgk1酶活性是抑制细胞凋亡的原因，过表达Pkg1就应该抑制细胞凋亡。本发明人的实验结果表明，用表达Pgk1慢病毒建立的RAW264.7细胞系，显著降低了LPS 和IFNγ处理后的细胞凋亡；而过表达EGFP的细胞凋亡发生没有改变(图14)。更进一步，本发明人用皮下注射慢病毒在小鼠中表达了Pgk1或EGFP做对照。一周后做CLP手术，结果发现，相对于感染绿色荧光蛋白的一组小鼠，注射Pgk1病毒的小鼠明显的提高了存活率(图15)。本发明不受任何特定理论的束缚，本发明人认为Pgk1是特拉唑嗪新的靶点。

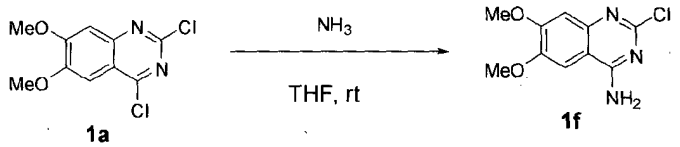
本发明的研究表明，特拉唑嗪可以容易地转变到临床应用中，而无需修改现有的抗生素治疗程序。下面对本发明的生物学试验进行详细说明。

实施例

A、化合物制备例部分

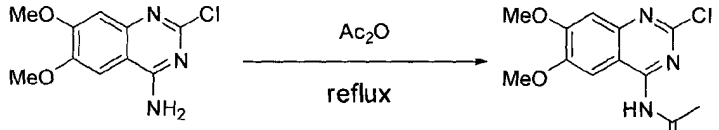
以下制备例示例性地制备了本发明的部分式 I 化合物，各化合物分别以 Co.1 至 Co.32 表示，而 Co.33 表示特拉唑嗪。以下制备例的反应流程中，“reflux”表示回流，“1-pentanol”表示 1-戊醇。

制备例 1：Co.1 的制备



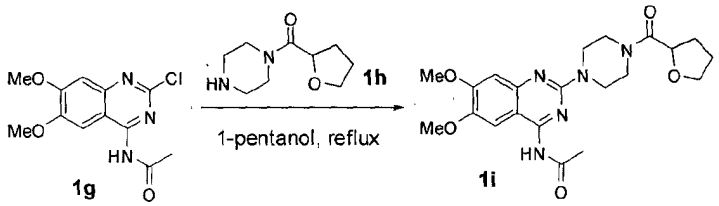
1a 1f

步骤 1：向溶有化合物 1a(50 mmol)的 200 mL 四氢呋喃溶液中通入氨气，反应在 25°C 下进行 36 小时。体系中有大量白色固体析出，过滤所得白色固体用四氢呋喃洗涤后得最终产品 1f。产率为：63%。



1f 1g

步骤 2：向化合物 1f(10 mmol)加入 15 mL 醋酸酐，反应回流 2 小时。冷却到室温，体系中有大量白色固体析出，过滤所得白色固体用四氢呋喃洗涤后得最终产品 1g。产率为：63%。

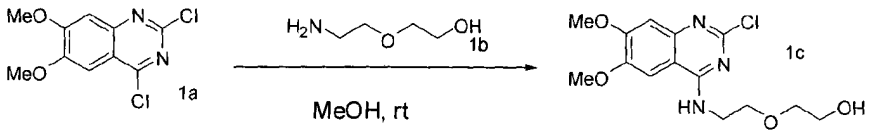


1g 1i

步骤 3：在氩气氛的情况下，向溶有 1g(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1h(2mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 1i 即为化合物 Co.1。产率为：60%。

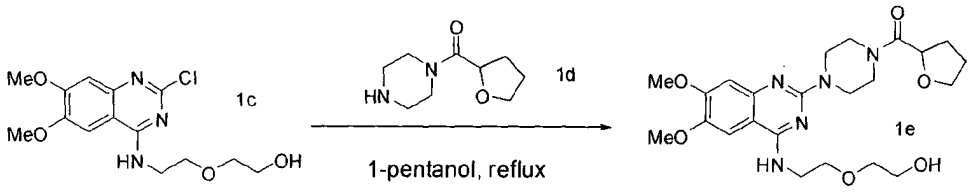
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.84 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), d 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.47–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H 和 CH2CH2O), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH3), 4.82 (m, 1H, thf-2H), 7.16 (s, 1H, Ar-5H), 7.72 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 430.20928 (M+H) (计算值：430.20904)；元素分析：(C, 58.74; H, 6.34; N, 16.30; O, 18.63)；计算值：(C, 58.73; H, 6.34; N, 16.31; O, 18.63)。

制备例 2：Co.2 的制备



1a

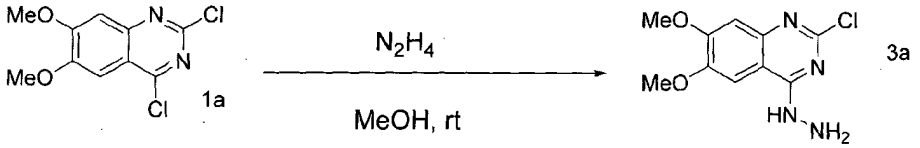
步骤 1：向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入化合物 1b(20 mmol)，反应在 25°C 下进行 4 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 1c。产率为：41%。



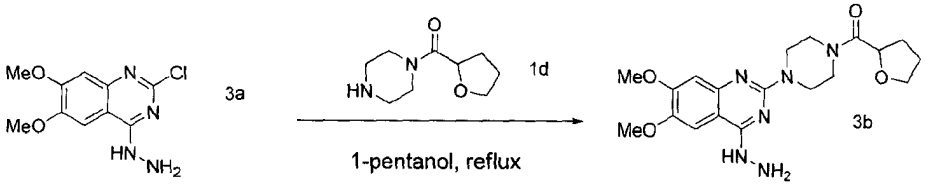
步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 1c(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 1e 即为化合物 Co.2。产率为：62%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.84 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.07 (m, 14H, thf-H , pip-H 和 CH_2CH_2O), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (m, 1H, thf-2H), 7.16 (s, 1H, Ar-5H), 7.72 (s, 1H, Ar-8H); 13 C NMR (DMSO-d6): d 25.2, 27.9, 40.9, 44.1, 44.6, 55.8, 56.2, 60.1, 68.1, 68.2, 72.1, 74.9, 102.4, 104.4, 106.9, 146.2, 154.4, 154.2, 158.6, 169.6; HR-MS (ESI-正性): 476.25120 (M+H) (计算值: 476.25091); 元素分析: C, 58.08; H, 7.00; N, 14.73; O, 20.19; 计算值: (C, 58.09; H, 6.99; N, 14.73; O, 20.19)。

制备例 3：Co.3 的制备



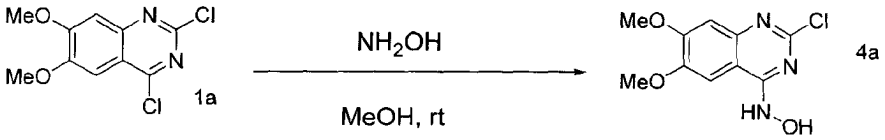
步骤 1：向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入水合肼(20 mmol)，反应在 25°C 下进行 4 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 3a。产率为：61%。



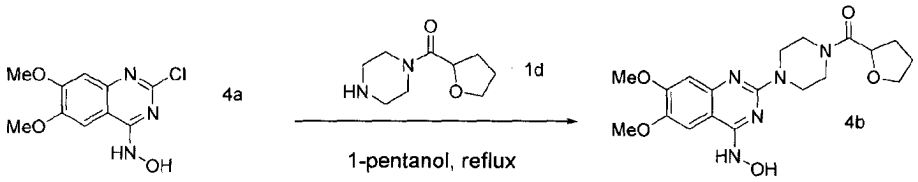
步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 3a(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 3b 即为化合物 Co.3。产率为：31%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): d 1.87 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.43–4.07 (m, 6H, thf-H , pip-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.63 (m, 1H, thf-2H), 7.16 (s, 1H, Ar-5H), 7.82 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 403.20938 (M+H) (计算值: 403.20946)。

制备例 4: Co.4 的制备



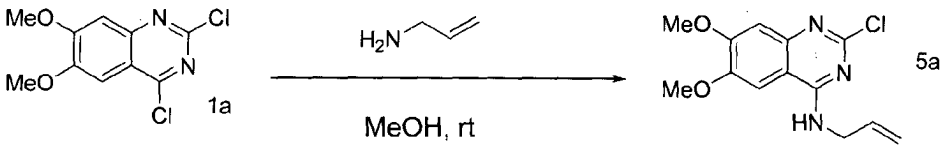
步骤 1: 向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入水合羟氨(20 mmol), 反应在 25°C 下进行 3 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后, 向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 4a。产率为: 88%。



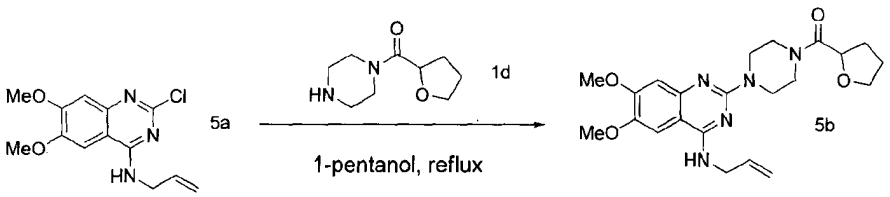
步骤 2: 在氩气氛的情况下, 向溶有 4a(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后, 将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次, 再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 4b 即为化合物 Co.4。产率为: 75%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.81 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.07 (m, 6H, thf-H , pip-H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (m, 1H, thf-2H), 7.26 (s, 1H, Ar-5H), 7.74 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 404.19339 (M+H) (计算值: 404.19341)。

制备例 5: Co.5 的制备



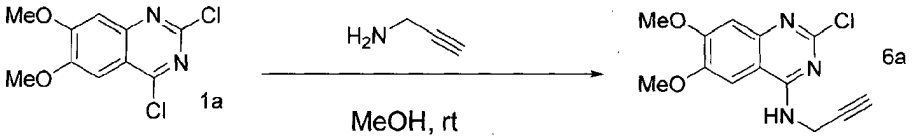
步骤 1: 向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入烯丙基胺(22 mmol), 反应在 25°C 下进行 8 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后, 向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 5a。产率为: 31%。



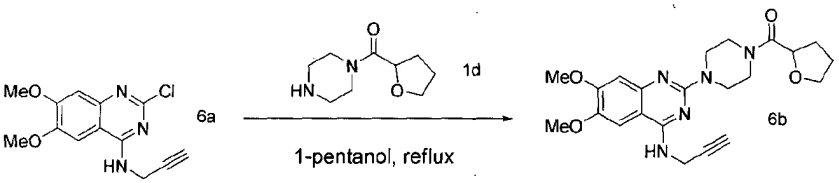
步骤 2: 在氩气氛的情况下，向溶有 4a(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 5b 即为化合物 Co.5。产率为：75%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.82 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.07 (m, 6H, thf-H , pip-H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (d, 2H), 4.43 (m, 1H, thf-2H), 5.19-5.23 (m, 2H), 5.82-5.88 (m, 1H), 7.26 (s, 1H, Ar-5H), 7.74 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 428.22978 (M+H) (计算值：428.22986)。

制备例 6: Co.6 的制备



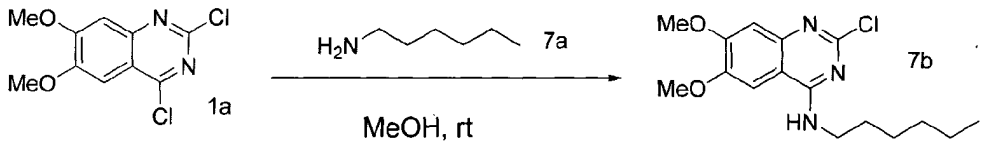
步骤 1: 向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入烯丙基胺(28 mmol)，反应在 25°C 下进行 10 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 6a。产率为：44%。



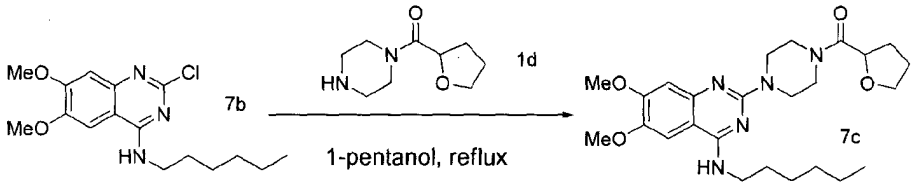
步骤 2: 在氩气氛的情况下，向溶有 4a(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 6b 即为化合物 Co.6。产率为：75%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.82 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.07 (m, 6H, thf-H , pip-H), 3.80 (s, 2H)，3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.04 (d, 2H), 4.43 (m, 1H, thf-2H), 7.26 (s, 1H, Ar-5H), 7.74 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 426.21413 (M+H) (计算值：426.21408)。

制备例 7: Co.7 的制备



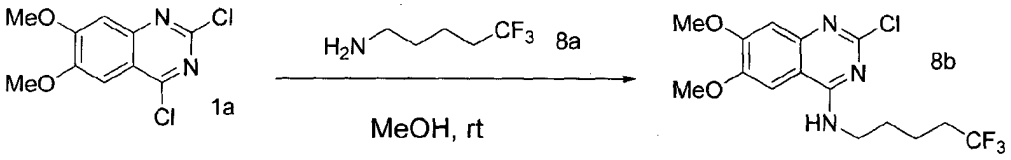
步骤 1：向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入化合物 7a(20 mmol)，反应在 25°C 下进行 3 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 7b。产率为：61%。



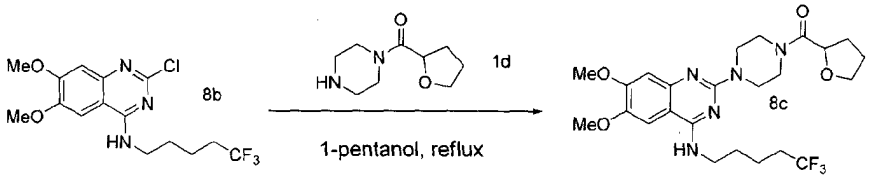
步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 7b(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 7c 即为化合物 Co.7。产率为：62%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 0.86-1.62 (m, 11H,), 1.84 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.46–4.07 (m, 8H, thf-H , pip-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.83(s, 3H, OCH_3), 4.75 (m, 1H, thf-2H), 7.16 (s, 1H, Ar-5H), 7.72 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 472.29238 (M+H) (计算值：472.29229)。

制备例 8：Co.8 的制备



步骤 1：向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入化合物 8a(20 mmol)，反应在 25°C 下进行 1.5 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 8b。产率为：71%。

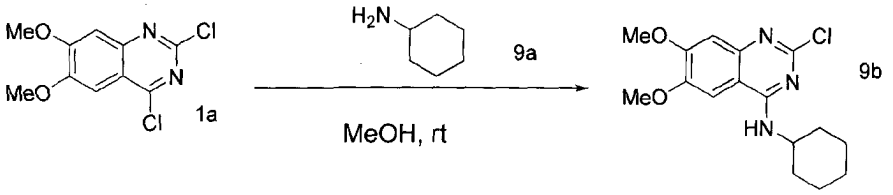


步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 8b(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 8c 即为化合物 Co.8。产

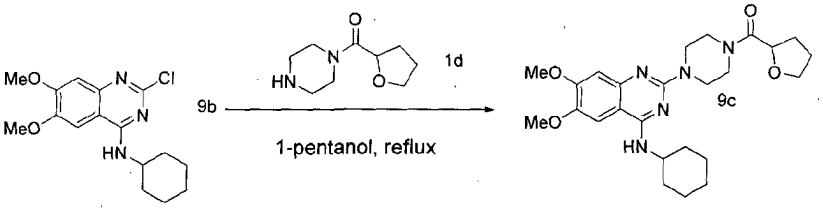
率为：42%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.22-1.72 (m, 11H,), 1.84 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.05 (m, 8H, thf-H , pip-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (m, 1H, thf-2H), 7.54 (s, 1H, Ar-5H), 7.86 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 512.24846 (M+H) (计算值：512.24859)。

制备例 9：Co.9 的制备



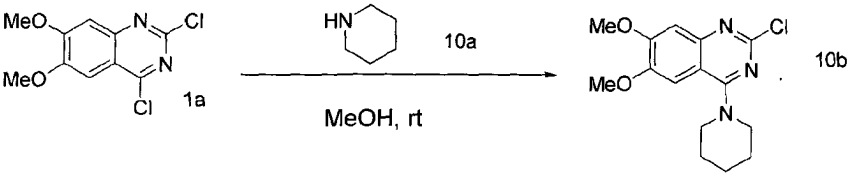
步骤 1：向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入化合物 9a(20 mmol)，反应在 25°C 下进行 2.5 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 9b。产率为：21%。



步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 9b(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 9c 即为化合物 Co.9。产率为：43%。

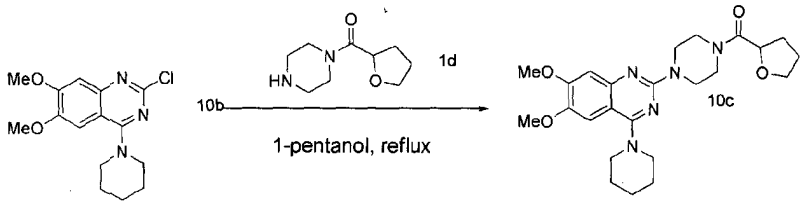
1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.32-1.52 (m, 10H,), 1.86 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.07 (m, 9H, thf-H , pip-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.46 (m, 1H, thf-2H), 7.33 (s, 1H, Ar-5H), 7.78(s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 470.27673 (M+H) (计算值：470.27658)。

制备例 10：Co.10 的制备



步骤 1：向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入化合物 10a(20 mmol)，反应在 25°C 下进行 5 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100

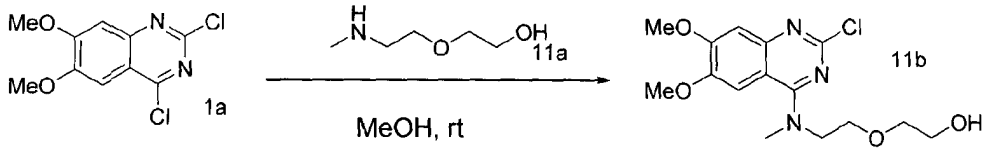
mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 9b。产率为：36%。



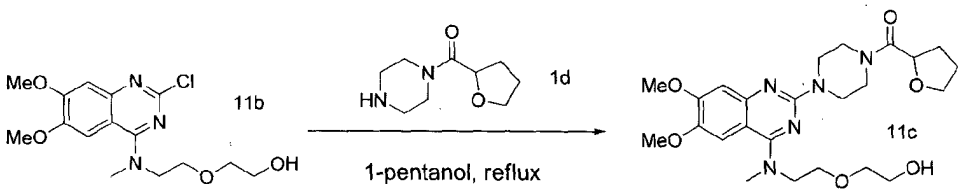
步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 9b(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 10c 即为化合物 Co.10。产率为：43%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.33-1.47 (m, 6H,)，1.86 (m, 2H, thf-H), 2.04 (m, 2H, thf-H), 3.57–4.09 (m, 12H, thf-H , pip-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (m, 1H, thf-2H), 7.37 (s, 1H, Ar-5H), 7.79(s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 456.26108 (M+H) (计算值：456.26119)。

制备例 11：Co.11 的制备



步骤 1：向溶有化合物 1a(20 mmol)的 100 mL 甲醇溶液中加入化合物 11b(20 mmol)，反应在 25°C 下进行 5 小时。薄板层析指示 1a 转化完全后，向体系中加入 100 mL 乙醚、混匀后放入-20°C 环境中静置结晶。所得白色固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶后得最终产品 11c。产率为：41%。

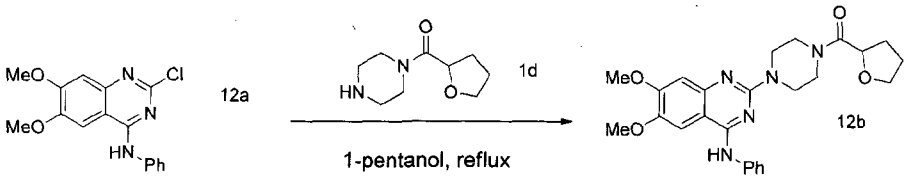


步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 11b(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 11c 即为化合物 Co.11。产率为：62%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.79 (m, 2H, thf-H), 2.06 (m, 2H, thf-H), 3.27–4.08 (m, 17H, thf-H , pip-H 和 CH_2CH_2O), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (m, 1H, thf-2H), 7.26 (s, 1H, Ar-5H), 7.72 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性):

490.26656 (M+H) (计算值：490.26658)。

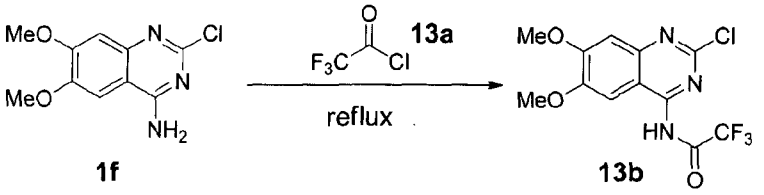
制备例 12：Co.12 的制备



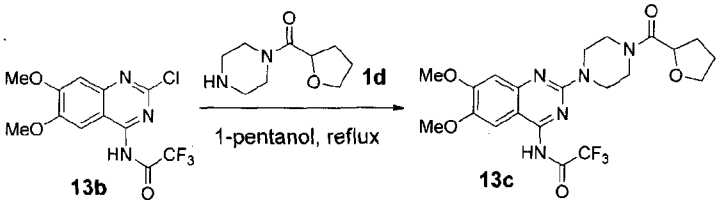
步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 12a(2 mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2 mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 12b 即为化合物 Co.12。产率为：62%。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): 1.79 (m, 2H, thf-H), 2.06 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.08 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (m, 1H, thf-2H), 6.86 -7.62 (m, 7H, Ar-H); HR-MS (ESI-正性): 464.22978 (M+H) (计算值: 464.22996)。

制备例 13：Co.13 的制备



步骤 1：向化合物 1f(10 mmol)加入 20 mL13a，反应回流 2 小时。冷却到室温，体系中有大量白色固体析出，过滤所得白色固体用四氢呋喃洗涤后得最终产品 13b。产率为：82%。

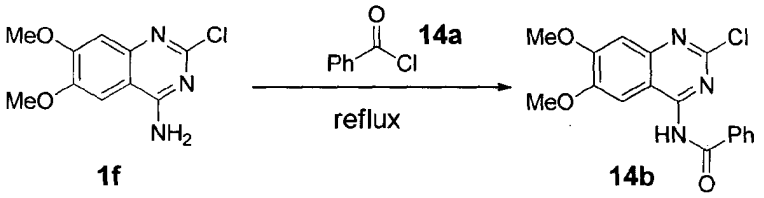


步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 13b(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 5.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 13c 即为化合物 Co.13。产率为：62%。

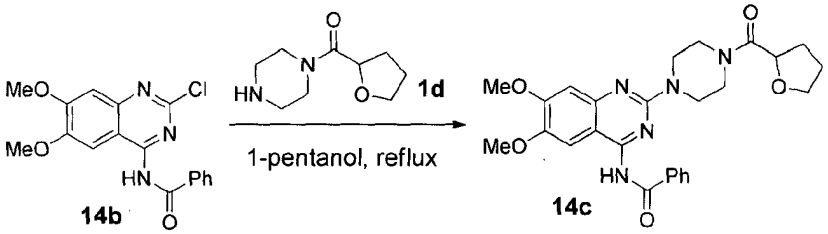
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.80 (m, 2H, thf-H), 2.06 (m, 2H, thf-H), 3.47–4.07 (m, 13H, thf-H , pip-H), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH3), 4.82 (m, 1H, thf-2H), 7.16 (s, 1H, Ar-5H), 7.72 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 484.18078 (M+H) (计算

值：484.18084)。

制备例 14：Co.14 的制备



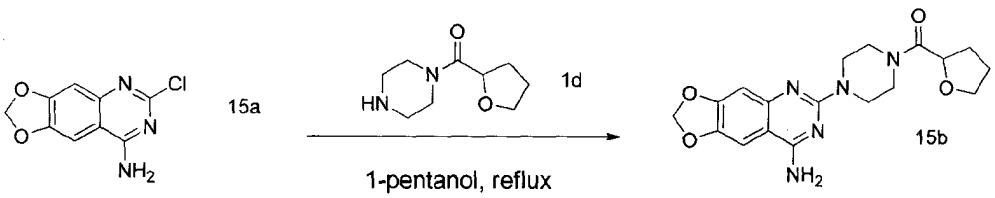
步骤 1：向化合物 1f(10 mmol)加入 22 mL14a，反应回流 2 小时。冷却到室温，体系中有大量白色固体析出，过滤所得白色固体用四氢呋喃洗涤后得最终产品 14b。产率为：55%。



步骤 2：在氩气氛的情况下，向溶有 14b(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 14c 即为化合物 Co.14。产率为：48%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 1.84 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.45–4.47 (m, 13H, thf-H , pip-H), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.82 (m, 1H, thf-2H), 6.89 -7.72 (m, 7H, Ar-H); HR-MS (ESI-正性): 492.22469 (M+H) (计算值：492.22478)。

制备例 15：Co.15 的制备

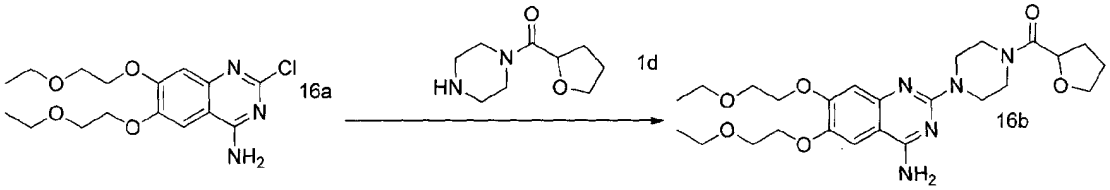


步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 15b(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 15c 即为化合物 Co.15。产率为：55%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.84 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.49–4.27 (m, 13H, thf-H , pip-H) , 4.82 (m, 1H, thf-2H), 6.07(s, 2H, CH_2OCH_2) 7.27 (s, 1H, Ar-5H), 7.68 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 372.16718 (M+H) (计算值：

372.16726)。

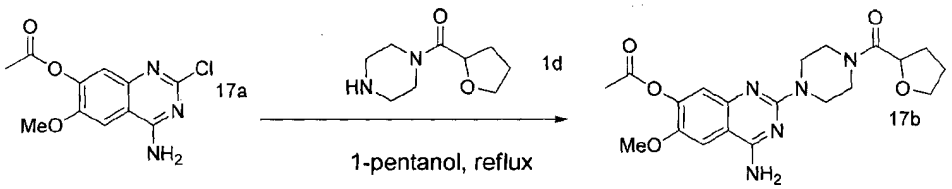
制备例 16: Co.16 的制备



步骤 1: 在氩气氛的情况下，向溶有 16a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 16a 即为化合物 Co.16。产率为: 45%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.15-1.26 (t, 6H, CH_3-H) 1.87 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.45–4.17 (m, 25H, thf-H , pip-H) , 4.79 (m, 1H, thf-2H), 7.27 (s, 1H, Ar-5H), 7.68 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 504.28215 (M+H) (计算值: 504.28221)。

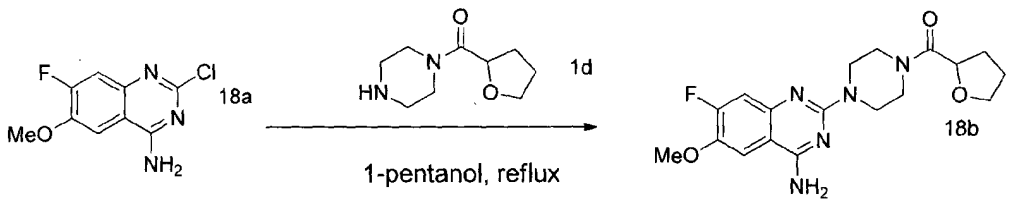
制备例 17: Co.17 的制备



步骤 1: 在氩气氛的情况下，向溶有 17a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 17a 即为化合物 Co.17。产率为: 55%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.83 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), d 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.47–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H 和 CH2CH2O), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.82 (m, 1H, thf-2H), 7.18 (s, 1H, Ar-5H), 7.72 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 416.19344 (M+H) (计算值: 416.19339)。

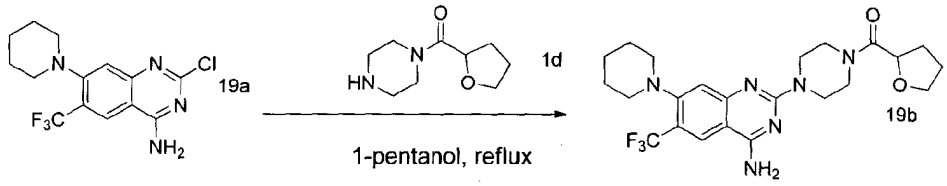
制备例 18: Co.18 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 18a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 3 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 18b 即为化合物 Co.18。产率为：75%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.80 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.57–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.23 (s, 1H, Ar-5H), 7.80 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 376.17853 (M+H) (计算值：376.17849)。

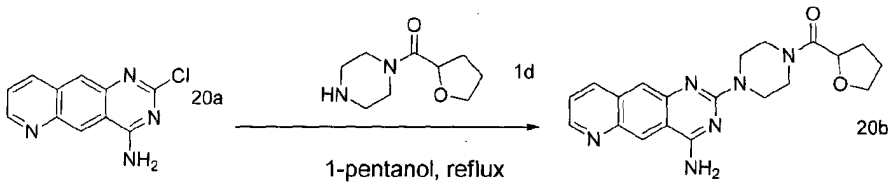
制备例 19：Co.19 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 19a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 3 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 19b 即为化合物 Co.19。产率为：54%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.15-1.26 (m, 6H), 1.89 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.07–4.07 (m, 15H, thf-H , pip-H), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.63 (s, 1H, Ar-5H), 7.89 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 479.23836 (M+H) (计算值：479.23823)。

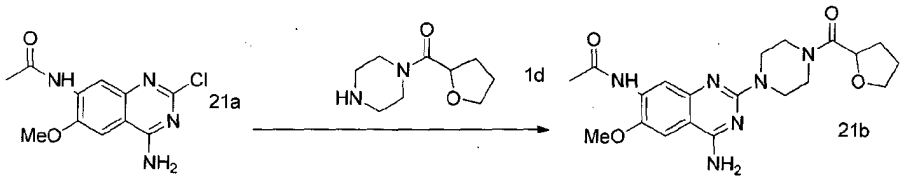
制备例 20：Co.20 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 20a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 3 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 20b 即为化合物 Co.20。产率为：54%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.83 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.07–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 4.88 (m, 1H, thf-2H), 7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (s, 1H, Ar-H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 8.38(d, 1H, Ar-H) 8.83(d, 1H, Ar-H); HR-MS (ESI-正性): 379.18833 (M+H) (计算值：379.18825)。

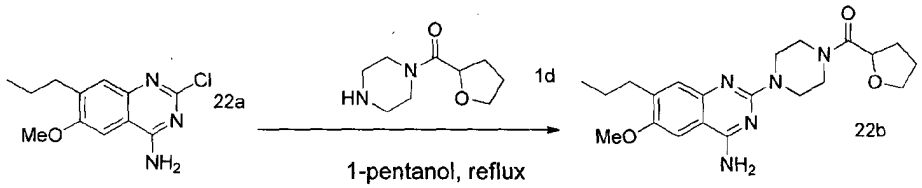
制备例 21：Co.21 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 21a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 21b 即为化合物 Co.21。产率为：54%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.86 (m, 2H, thf-H), 2.01 (m, 2H, thf-H), 2.62 (s, 3H, CH_3), 3.17–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 8.83(d, 1H, Ar-H); HR-MS (ESI-正性): 379.18833 (M+H) (计算值: 379.18825)。

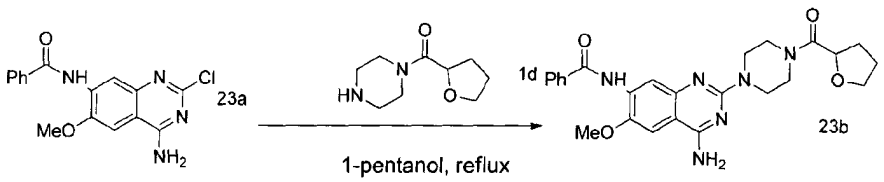
制备例 22：Co.22 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 22a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 22b 即为化合物 Co.22。产率为：61%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.88-0.93(t, 3H)，1.62(m, 2H)，1.88(m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 2.64(t, 2H)，3.57–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.23 (s, 1H, Ar-5H), 7.82 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 400.23464 (M+H) (计算值：400.23486)。

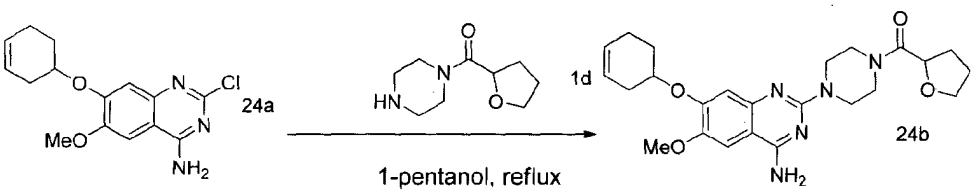
制备例 23：Co.23 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 23a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 23b 即为化合物 Co.23。产率为：48%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.87 (m, 2H, thf-H), 2.01 (m, 2H, thf-H), 3.17–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (m, 1H, thf-2H), 6.86 -7.62 (m, 7H, Ar-H); HR-MS (ESI-正性): 477.22497 (M+H) (计算值: 477.22503)。

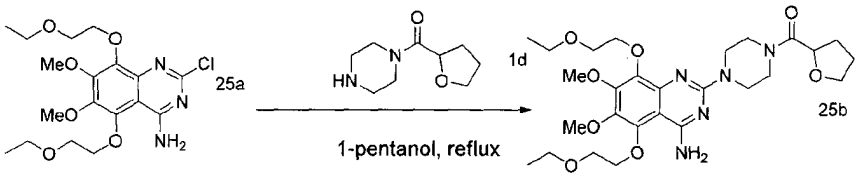
制备例 24: Co.24 的制备



步骤 1: 在氩气氛的情况下，向溶有 25a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 25b 即为化合物 Co.25。产率为: 24%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.86 (m, 2H, thf-H), 1.94-2.58 (m, 8H), 3.17–4.07 (m, 12H, thf-H , pip-H), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 5.56 (m, 2H), 7.15 (s, 1H, Ar-5H), 7.71 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 454.24499 (M+H) (计算值: 454.24543)。

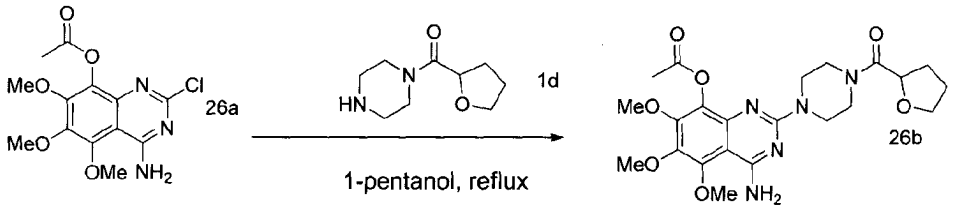
制备例 25: Co.25 的制备



步骤 1: 在氩气氛的情况下，向溶有 25a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4.5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 25b 即为化合物 Co.25。产率为: 45%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.15-1.26 (t, 6H, CH_3-H) 1.88 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.44–4.17 (m, 25H, thf-H , pip-H) , 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3),4.87 (m, 1H, thf-2H), 7.27 (s, 1H, Ar-5H), 7.68 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 564.30330 (M+H) (计算值: 564.30334)。

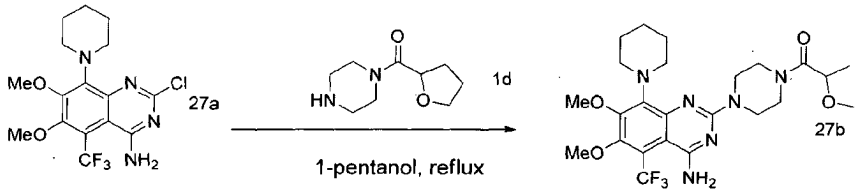
制备例 26: Co.26 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 26a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 26a 即为化合物 Co.17。产率为：55%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.86 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), d 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.47–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H 和 CH2CH2O), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 4.82 (m, 1H, thf-2H), 7.16 (s, 1H, Ar-5H), 7.72 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 476.21445 (M+H) (计算值：476.21452)。

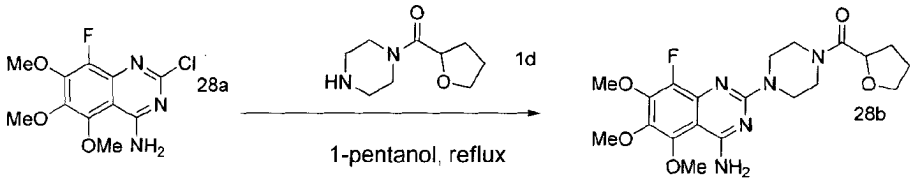
制备例 27：Co.27 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 27a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 3 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 27b 即为化合物 Co.27。产率为：53%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.15-1.26 (m, 6H), 1.88 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.07–4.07 (m, 15H, thf-H , pip-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.63 (s, 1H, Ar-5H), 7.89 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 539.25942 (M+H) (计算值：539.25936)。

制备例 28：Co.28 的制备

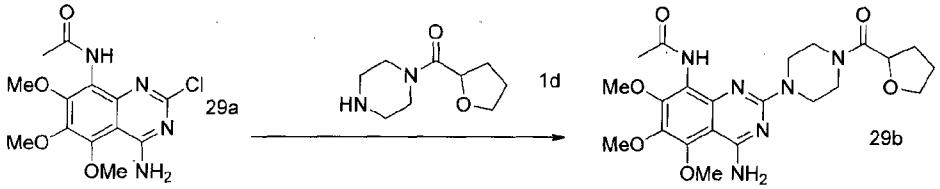


步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 28a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 3 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 28b 即为化合物 Co.28。

产率为：75%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.78 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 3.57–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.23 (s, 1H, Ar-5H), 7.82 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 436.19955 (M+H) (计算值：436.19962)。

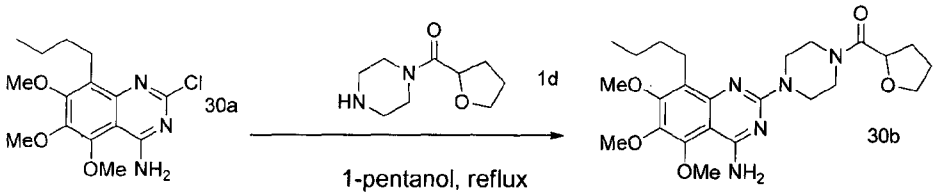
制备例 29：Co.29 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 29a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 3 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 29b 即为化合物 Co.29。产率为：44%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.84 (m, 2H, thf-H), 2.01 (m, 2H, thf-H), 2.62 (s, 3H, CH_3), 3.17–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.89 (s, 1H, Ar-H), 8.83(d, 1H, Ar-H); HR-MS (ESI-正性): 475.23050 (M+H) (计算值：475.23051)。

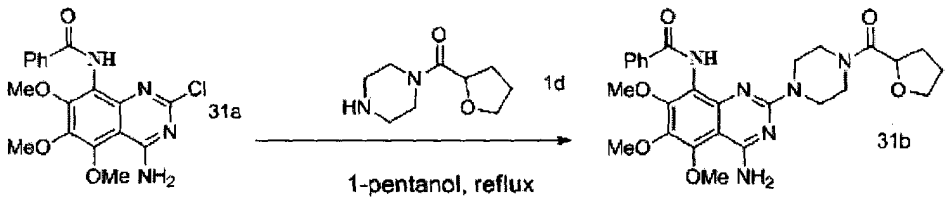
制备例 30：Co.30 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 30a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 5 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 30b 即为化合物 Co.30。产率为：65%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 0.88-0.93(t, 3H)，1.62(m, 2H)，1.84 (m, 2H, thf-H), 2.03 (m, 2H, thf-H), 2.64(t, 2H)，3.57–4.07 (m, 11H, thf-H , pip-H), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 7.23 (s, 1H, Ar-5H), 7.82 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 400.23464 (M+H) (计算值：474.27164)。

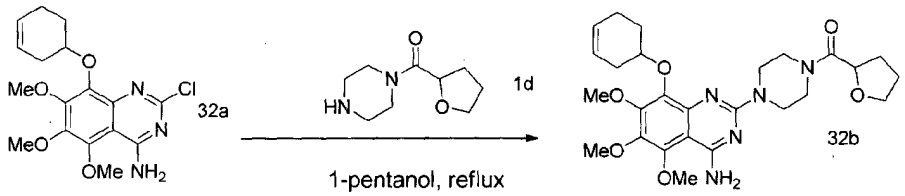
制备例 31：Co.31 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 31a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 31b 即为化合物 Co.31。产率为：24%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.864 (m, 2H, thf-H), 1.93-2.58 (m, 8H), 3.17–4.07 (m, 12H, thf-H , pip-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 5.56 (m, 2H), 7.15 (s, 1H, Ar-5H), 7.71 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 536.25085 (M+H) (计算值：536.25091)。

制备例 32：Co.32 的制备



步骤 1：在氩气氛的情况下，向溶有 32a(2mmol)的 1-戊醇的溶液中加入 1d(2mmol)。反应体系回流 4 小时后，将其置于 0-5°C 环境中静置结晶。用 10mL 丙酮洗涤所得白色晶体两次，再用乙醚/甲醇重结晶后得最终产品 32b 即为化合物 Co.32。产率为：45%。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.860 (m, 2H, thf-H), 1.95-2.58 (m, 8H), 3.17–4.07 (m, 12H, thf-H , pip-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 4.85 (m, 1H, thf-2H), 5.56 (m, 2H), 7.15 (s, 1H, Ar-5H), 7.71 (s, 1H, Ar-8H); HR-MS (ESI-正性): 514.26655 (M+H) (计算值：514.26656)。

B、生物学试验例部分

1、果蝇的饲养和化合物筛选

UAS-rpr 和 *HS-Gal4* 果蝇购自美国 Bloomington 贮存中心。这两种种系杂交的 F1 子代(*HS>rpr*)用于筛选药物。使这些子代果蝇在 18°C 下养育。将各种药物以 cmap 中的细胞培养物中使用的浓度溶解于 5%葡萄糖溶液中。将药物溶液(150 μl)放置在小管中的滤纸板的三层上。然后，将 20 只 1-3 日龄成年 *HS>rpr* 果蝇放置在该瓶中达 1 天。为了诱导细胞凋亡，使这些果蝇在 37°C 下热休克 2 小时。热休克 12 小时以后，

计算存活率。

2、微阵列芯片技术处理和数据分析

从 *hs>rpr* 和与 *yw67c23* 杂交的 *hs-Gal4* 的子代制备 10 瓶 1-3 日龄的果蝇(基因背景与对照系匹配)。每瓶中含有 35 只雌性果蝇。使该果蝇在热休克前(时间为 0 小时)以及热休克 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 和 12 小时冷冻至液氮中。通过 RNeasy mini 试剂盒(Quiagen, Inc)制备总 RNA。用 TURBO DNase 试剂盒(Ambion, Inc)作进一步处理以去除样品中的染色体 DNA。RNA 样品检测的质量和微阵列芯片技术处理步骤是按照 Affymetrix DNA 微阵列芯片技术标准方案进行。使用来自 Affymetrix 的果蝇 2.0 DNA 微阵列芯片技术(Affymetrix, Inc)。同时处理这些阵列以减少不同批次间影响。使用 Arrayassist 5.0 (Affymetrix, Inc)软件进行数据分析。"RMA"的算法用于分析数据。由于各时间点仅收集一个实验数据点，三个相邻时间点共同分析，该各时间点的中间值认定为该组的数据。例如时间 0、1 和 2 在结果中称为"时间 1"。本发明在此过程中设计了微阵列芯片技术数据以增加基因表达变化瞬时分辨率。本发明推断如果基因在转录中显示了变化，其可以反映在相邻时间点中。对于功能基因富集，本发明使用数据库工具(http://david.abcc.ncifcrf.gov/)。

3、通过联系图发现候选化合物

本发明将来自果蝇微阵列芯片技术的上调和下调基因通过数据库转变成哺乳动物同源基因(www.affymetrix.com)。然后，基于 cmap 提供的方案生成信号文件(Lamb et al., 2006)。此后，得到正相关和负相关的化合物。这些药物购自 Sigma-Aldrich。

4、细胞培养和凋亡诱导

使RAW 264.7细胞在DMEM培养基(Gibco)中培养，该培养基中补充有10% FBS (Gibco)、0.1g/L链霉素和0.06g/L青霉素(Amresco)。为了诱导细胞凋亡，将90%融合的 RAW 264.7细胞在含有2 μg/ml 脂多糖 (LPS; *Escherichia coli* O111:B4, Sigma)的 DMEM (10% FBS)中培养24小时。

5、Hoechst染色

首先用Carnoy固定液(75%乙醇，25%乙酸)固定细胞，然后用Hoechst 33342 (10 μg/ml, Sigma)染色10min。用冰冷的PBS洗涤3次之后，通过共焦显微镜(TCS SP5, Leica)观察细胞。

6、败血病的小鼠模型

购自Vital River (北京维通利华公司，中国)的雄性BALB/C (20±3 g)小鼠饲养于北京大学动物中心。所有试验由北京大学动物养护和使用委员会(Peking University Institutional Animal Care and Use Committee)批准。对于败血病的LPS模型，将小鼠注射LPS (13.5 mg/kg, i.p.)一次。对于败血病的大肠杆菌模型，各小鼠注射(i.p.) $1x10^8$ CFU的细菌。对于药物试验，在给予LPS之后1.5 小时注射(i.p.)特拉唑嗪(0.4 mg/kg或0.04 mg/kg)或溶媒缓冲液。每隔12小时记录小鼠致死率7天。

对于败血病的盲肠结扎和穿刺(CLP)模型，用水合氯醛(300 mg/kg, i.p.)麻醉小鼠。

腹中线切开1.5-2.0 cm，暴露盲肠。分离回盲肠动脉之后，用22号标准针头对盲肠穿刺一次，并在离盲肠顶部5 mm处进行结扎。然后通过连续缝合法使腹部封闭。最后，通过注射预温的生理盐水(37 °C; 5 ml/100 g, s.c.)使动物复苏。对于抗生素治疗，通过灌胃法给予Co-Am (鲁南制药集团公司，山东，中国)(30 mg/kg)。每隔12小时观察小鼠存活率达7天。

7、蛋白质印迹

对于蛋白质印迹，通过识别激活的细胞凋亡蛋白酶3 (#9664, Cell Signaling)的抗体检测细胞凋亡蛋白酶3，actin的抗体购自武汉博士德公司。

8、DNA 片段化分析

在LPS注射24小时之后，从接受不同治疗的小鼠取出一个胸腺。然后通过染色体DNA纯化试剂盒(Biofuture，北京，中国)提取染色体DNA。通过DNA琼脂糖胶评价DNA片段程度。

9、细菌抑制活性的分析

利用牛津杯分析特拉唑嗪潜在的抗生素活性。将不同质量的特拉唑嗪加入牛津杯中，放入铺满大肠杆菌(*Escherichia coli* O111:B4)的LB培养皿中，24小时之后观察特拉唑嗪与氨苄青霉素对大肠杆菌生长的影响。

10、特拉唑嗪靶标的分析

本发明通过将特拉唑嗪连接到Affi-gel上，然后与RAW 264.7细胞的蛋白提取液混合，将结合在Affi-gel上的杂蛋白洗掉。用上样缓冲液将结合的蛋白洗脱，96度加热后跑胶(15%浓度的蛋白胶)。将特异的蛋白条带切下，进行质谱鉴定。

11、特拉唑嗪对Pgk1活性的影响

在大肠杆菌中表达小鼠的Pgk1重组蛋白(His-Pgk1)，然后用镍柱纯化His-Pgk1。将纯化蛋白稀释到0.15单位每毫升，加入梯度浓度的特拉唑嗪，检测Pgk1的活性。

12、特拉唑嗪与Pgk1亲和力的研究

用不同处理的Affi-gel与纯化的His-Pgk1孵化，4个小时后洗去非特异结合的蛋白，用上样缓冲液将结合的蛋白洗脱，96度加热后跑胶(15%浓度的蛋白胶)。

13、统计分析

对于存活率分析，在Log Rank算法下使用Kaplan-Meier检验。对于组比较，使用单侧ANOVA检验。为了比较两个数据组，本发明使用student-t检验。

根据本发明，已经发现特拉唑嗪的新的性能，特别是其可用作细胞凋亡抑制剂，以及用于治疗和/或预防败血病及其并发症。

14、Pgk1 活性检测

利用 Colorimetric GAPDH Assay Kit (ScienCell)的成分，以及购买并配制的GAPDH 溶液，HEPES 溶液，MgSO4 溶液。然后在反应液(30 mM Hepes, 3 mM ATP, 0.22 mM NADH, 10 mM MgSO4, 10 mM 3-PGA, 3–4 U/ml 的 GAPDH, pH 7.5)中加入一定浓度的式 I 化合物，在 25°C 下用分光光度计(340nm)检测吸收。根据 1-10 分钟

内吸收值的变化，计算 Pgk1 相对活性。变化越快，活性越大。同时注意实验组要减去同等浓度的化合物在 340nm 的吸收。

式 I 化合物的活性以激活 Pgk1 的倍数表示，其中 0.02μg/ml 特拉唑嗪可激活 Pgk1 活性 2.9 倍；化合物 Co.1 至 Co.32 在 0.02μg/ml 浓度下测试，激活 Pgk1 活性的倍数分别见上文，例如 Co.1 和 Co.2 激活 Pgk1 活性的倍数分别为 2.9 和 2.3。

15、细胞凋亡诱导及检测

将 RAW 264.7 细胞培养于 DMEM 培养基中(Gibco)，加入 5%胎牛血清以及双抗(0.1 mg/ml 的链霉素和 0.06mg/ml 的青霉素)。加入 2 μg/ml 的脂多糖和(LPS;Escherichia coli O111:B4, Sigma-Aldrich)50 U/ml 的伽马干扰素(Peprotech)诱导凋亡。同时加入一定浓度的化合物。用 western blot 的方法来评估凋亡，抗体为 Caspase 3 的活性形式抗体(#9661, Cell Signaling)。而以 β-Actin 为内参(Boster)。以 Caspase 3/β-Actin 的值来评估凋亡发生的程度。

16、特拉唑嗪的降血糖作用

给小鼠一次注射特拉唑嗪(0.4 mg/kg i.p.)，18 个小时后测量小鼠血糖，发现血糖降低了近 30%左右(*t*-检验， $P < 0.01$)；而同时给予盐水时未见显著性差异。结果见图 16。在相同的试验方法中，本发明其它示例性化合物例如 Co.1、Co.3、Co.7、Co.9、Co.13、Co.16、Co.19、Co.24、Co.27、Co.32 均显示可使血糖降低 20%至 50%。

17、特拉唑嗪抗脑血栓的作用

制作小鼠脑血栓模型，在小鼠因血栓死亡后，对脑组织进行染色，结果显示在脑片中部呈现白色（其为脑死亡的典型现象）；在一次注射特拉唑嗪(0.4 mg/kg i.p.)时可明显降低死亡组织面积。对结果进行统计，以%死亡组织=白色区域面积/总面积为考察指标，每种条件下小鼠数量= 6。经 *t*-检验，$P < 0.05$。结果见图 17，从图中结果可见，特拉唑嗪可以明显降低脑死亡组织的面积。在相同的试验方法中，本发明其它示例性化合物例如 Co.1、Co.4、Co.7、Co.8、Co.13-14、Co.16、Co.19、Co.24-27、Co.29、Co.31-32 均显示可明显降低死亡组织面积，$P < 0.05$。

18、抗败血病效果

BALB/C 小鼠 (20 克左右)腹腔注射脂多糖(13.5 mg/kg)，一个半小时后注射一定浓度的药物，每 12 小时观察一次小鼠的存活，共观察 7 天，统计存活有无显著性差异。

另一模型为盲肠穿刺与结扎(CLP)。小鼠麻醉后，在其腹部剪开 1.5-2 厘米的小口，将盲肠取出。将粪便挤到盲肠底部，在离盲肠顶端 5 毫米处结扎，而后用 22 号针头穿一小孔，挤出一些粪便。将盲肠放回腹腔，用线缝好并封闭伤口。一个半小时后注射一定浓度的药物，每 12 小时观察一次小鼠的存活，共观察 7 天，统计存活有无显著性差异。

结果表明，在以上两种模型的试验中，化合物 Co.1、Co.4、Co.9、Co.13、Co.18、Co.21、Co.28、Co.29、Co.33 分别以每天一次注射(0.4 mg/kg i.p.)连续给药 3 天后，

在 7 天观察期结束时，显示这些化合物均可显著提高小鼠的存活率（$P < 0.05$，与不给药物的对照组比较）。

参考文献:

1. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.* 24, 1125–1128 (1996).

2. Braun, J. S. *et al.* Neuroprotection by a caspase inhibitor in acute bacterial meningitis. *Nat. Med.* 5, 298–302 (1999).

3. Hotchkiss, R. S. *et al.* Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. *Nat. Immunol.* 1, 496–501 (2000).

4. Chung, C. S. et al. Inhibition of Fas signaling prevents hepatic injury and improves organ blood flow during sepsis. *Surgery* 130, 339–345 (2001).

5. Weaver, J. G., Rouse, M. S., Steckelberg, J. M. & Badley, A. D. Improved survival in experimental sepsis with an orally administered inhibitor of apoptosis. *FASEB J.* 18, 1185–1191 (2004).

6. Wesche-Soldato, D. E. *et al.* In vivo delivery of caspase 8 or Fas siRNA improves the survival of septic mice. *Blood* 106, 2295–2301 (2005).

7. White, K. *et al.* Genetic control of programmed cell death in *Drosophila*. *Science* 264, 677–683 (1994).

8. White, K., Tahaoglu, E. & Steller, H. Cell killing by the *Drosophila* gene reaper. *Science* 271, 805–807 (1996).

9. Ayala, A, Xin Xu, Y., Ayala, C.A., Sonefeld, D.E., Karr, S.M., Evans, T.A. & Chaudry, I.H. Increased mucosal B-lymphocyte apoptosis during polymicrobial sepsis is a Fas ligand but not an endotoxin-mediated process. *Blood* 91, 1362-1372 (1998).

10. Parker, S. J. & Watkins, P. E. Experimental models of gram-negative sepsis. *Br. J. Surg.* 88, 22–30 (2001).

11. Wichterman, K. A., Baue, A. E. & Chaudry, I. H. Sepsis and septic shock-a review of laboratory models and a proposal. *J. Surg. Res.* 29, 189–201 (1980).

12. Kyncl, J.J. *et al.* Terazosin, a new quinazoline antihypertensive agent. I. General phannacology In: Focus on Alpha Blockade and Terazosin, edited by J. Rosenthal, Zuckschwerdt Verlag Munich (1985).

13. Cavero, I., Lefevre, F. & Roach, A.G. Differential effects of prazosin on the pre- and postsynaptic a-adrenoceptors in the rat and dog. *Br. J. Pharmac.* 61, 469P (1977).

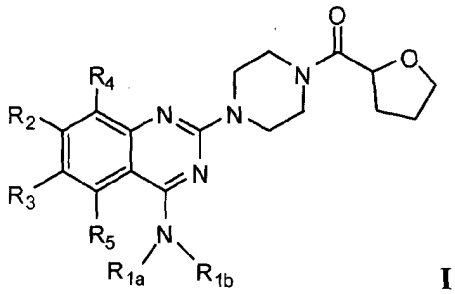
14. McCall, K. & Steller, H. Facing death in the fly: genetic analysis of apoptosis in *Drosophila*. *Trends Genet.* 13, 222-226 (1997).

15. Mazzoni et al., PGK1, the gene encoding the glycolitic enzyme phosphoglycerate kinase, acts as a mutilcopy suppressor of apoptotic phenotypes in S. cerevisiae. *Yeast* 26: 31-37 (2009).

16. Lamb, J. *et al.* The Connectivity Map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science* 313, 1929-1935 (2006).

权 利 要 求

1. 式 I 化合物，



I

或其药学可接受的盐、溶剂合物、酯、前药，其中

R_{1a} 和 R_{1b} 各自独立地选自 H、NH_2、OH、C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷基-、C_{2-6} 烯基-、C_{2-6} 炔基-、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷基酰基-、芳基酰基-、C_{6-10} 芳基-、C_{5-6} 环烷基，或者 R_{1a} 和 R_{1b} 与它们连接的氮原子一起形成 5-或 6-元环，其中所述烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：羟基、卤素；

R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基-、卤代 C_{1-6} 烷基-、C_{2-6} 烯基-、C_{2-6} 炔基-、CN、NO_2、NH_2、OH、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氧基-、C_{1-6} 烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基、C_{1-6} 烷基酰基-，或者 R_2 和 R_3 与它们连接的环原子一起形成 5-或 6-元碳环或杂环；

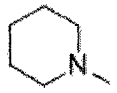
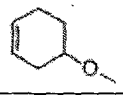
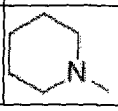
R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、CN、NO_2、NH_2、OH、C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氧基-、卤代 C_{1-6} 烷基-、C_{2-6} 烯基-、C_{2-6} 炔基-、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基氧基-、C_{1-6} 烷基酰基。

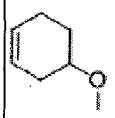
2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_{1a} 和 R_{1b} 各自独立地选自 H、NH_2、OH、C_{1-6} 烷基-、C_{1-4} 烷氧基-C_{1-4} 烷基-、C_{2-4} 烯基-、C_{2-4} 炔基-、C_{1-4} 烷氧基-、C_{1-4} 烷基酰基-、苯基酰基-、苯基-、C_{5-6} 环烷基，或者 R_{1a} 和 R_{1b} 与它们连接的氮原子一起形成 5-或 6-元环，其中所述烷基任选被 1-3 个选自下列的取代基取代：羟基、卤素。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_2 和 R_3 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基-、卤代 C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氧基-、C_{1-6} 烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基，或者 R_2 和 R_3 与它们连接的环原子一起形成 5-或 6-元碳环或杂环。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、卤素、C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氧基-、卤代 C_{1-6} 烷基-、C_{1-6} 烷氧基-、C_{1-6} 烷酰基氨基-、芳酰基氨基-、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基、饱和或不饱和的 5-或 6-元碳环或杂环基氧基。

5. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其为选自下列编号为 Co.1 至 Co.33 的化合物：

编号	R_{1a}	R_{1b}	R_2	R_3	R_4	R_5
Co.1	$CH_3C(O)$-	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.2	-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.3	-NH_2	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.4	-OH	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.5	-CH_2-CH=CH_2	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.6	-CH_2-C≡CH	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.7	-$(CH_2)_5CH_3$	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.8	-$(CH_2)_4$-CF_3	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.9	环己基	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.10	-CH_2-$(CH_2)_3$-CH_2-		CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.11	-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH	CH_3	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.12	-Ph	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.13	-C(O)-CF_3	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.14	-C(O)-Ph	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H
Co.15	H	H	-CH_2-O-CH_2-		H	H
Co.16	H	H	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5	H	H
Co.17	H	H	-$OC(O)CH_3$	-OCH_3	H	H
Co.18	H	H	-F	-OCH_3	H	H
Co.19	H	H		-CF_3	H	H
Co.20	H	H	并 1,2-吡啶环		H	H
Co.21	H	H	-$NHCOCH_3$	-OCH_3	H	H
Co.22	H	H	-$(CH_2)_2CH_3$	-OCH_3	H	H
Co.23	H	H	-NHCOPh	-OCH_3	H	H
Co.24	H	H		-OCH_3	H	H
Co.25	H	H	-OCH_3	-OCH_3	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5	-$O(CH_2)_2$-O-C_2H_5
Co.26	H	H	-OCH_3	-OCH_3	-$OC(O)CH_3$	-OCH_3
Co.27	H	H	-OCH_3	-OCH_3		-CF_3

Co.28	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-F	$-OCH_3$
Co.29	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-NHCOCH_3$	$-OCH_3$
Co.30	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$-(CH_2)_3CH_3$	$-OCH_3$
Co.31	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-NHCOPh	$-OCH_3$
Co.32	H	H	$-OCH_3$	$-OCH_3$		$-OCH_3$
Co.33	H	H	CH_3O-	CH_3O-	H	H

6. 权利要求 1-5 任一项所述化合物在制备作为细胞凋亡抑制剂或 pgk1 激活剂的药物中的用途，或者在制备治疗和/或预防败血病及其并发症的药物中的用途，或者在制备治疗和/或预防高血糖、脑血栓及其并发症的药物中的用途。

7. 根据权利要求 6 的用途，其中所述细胞凋亡抑制剂或 pgk1 激活剂用于临床疾病的治疗和/或预防以及实验室诊断和/或检测。

8. 根据权利要求 6 的用途，其中所述败血病是细菌和/或其它微生物感染引起的败血病。

9. 根据权利要求 6 的用途，其中所述败血病的并发症选自：肾功能衰竭、呼吸衰竭、凝血障碍、器官损害、中毒性心肌病变、脑病、肝病及中毒性肠麻痹、化脓性脑膜炎、肺炎、肺脓肿、蜂窝组织炎、骨髓炎、肾盂肾炎。

10. 根据权利要求 6 的用途，其中所述式 I 化合物是特拉唑嗪或其药学可接受的盐或者其溶剂合物。

11. 根据权利要求 6 的用途，其中所述药物中还包括至少一种抗微生物药物。

12. 根据权利要求 11 的用途，其中所述抗微生物药物选自：阿莫西林、青霉素、青霉素 V、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林、氨苄西林、哌拉西林、阿洛西林、克拉维酸钾、舒巴坦、舒他西林、三唑巴坦、氨曲南、美罗培南。

13. 一种药物组合物，其中包含治疗和/或预防有效量的权利要求 1-5 任一项所述化合物，以及任选的药学可接受的载体。

14. 根据权利要求 13 的药物组合物，其中还包括至少一种抗微生物药物。

15. 根据权利要求 14 的药物组合物，其中所述抗微生物药物选自：阿莫西林、青霉素、青霉素 V、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林、氨苄西林、哌拉西林、阿洛西林、克拉维酸钾、舒巴坦、舒他西林、三唑巴坦、氨曲南、美罗培南。

16. 根据权利要求 13 的药物组合物，其是用作细胞凋亡抑制剂、用作 pgk1 激活剂、或者用于治疗和/或预防败血病及其并发症、或者用于治疗和/或预防高血糖、脑血栓及其并发症。