



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104640866 B

(45)授权公告日 2017.06.06

(21)申请号 201380049347.9

(22)申请日 2013.08.30

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104640866 A

(43)申请公布日 2015.05.20

(30)优先权数据
12006668.3 2012.09.24 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.03.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/002606 2013.08.30

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/044356 EN 2014.03.27

(73)专利权人 默克专利股份公司
地址 德国达姆施塔特

(72)发明人 W.施特勒 C.察克拉基迪斯

B.吕特纳 D.温克 F.乔德纳
A.韦格纳

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 周齐宏 万雪松

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2009/002770 A1,2008.12.31,
CN 101384596 A,2009.03.11,
CN 101472584 A,2009.07.01,
CN 101668746 A,2010.03.10,
WO 2011/048018 A1,2011.04.28,
审查员 王婷婷

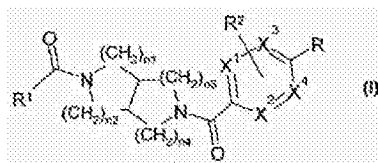
权利要求书3页 说明书29页

(54)发明名称

用作脂肪酸合成酶抑制剂的氢吡咯并吡咯
衍生物

(57)摘要

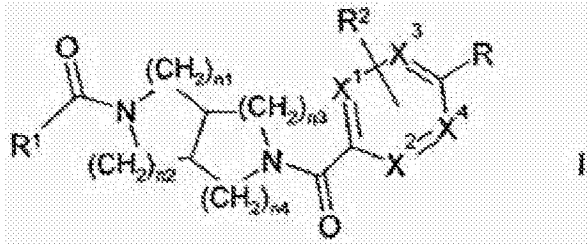
式(I)的化合物



① 其中R¹、R²、R、X¹、

X²、X³、X⁴、n₁、n₂、n₃和n₄具有权利要求1中指示的
含义,是脂肪酸合成酶的抑制剂并尤其可用于治
疗如癌症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不
同形式的炎症之类的疾病。

1. 式I的化合物或其可药用盐，



其中

R¹是指A或Cyc，

R²是指H，

R是指Het，

X¹、X²、X³、X⁴各自彼此独立地是指CH或N，

A是指具有1-10个C原子的直链或支链烷基，

Cyc是指具有3-7个C原子的环烷基，

Het是指呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡唑基、苯并呋喃基、喹啉基或异喹啉基，

n₁、n₂、n₃、n₄各自彼此独立地是指1，

条件是X¹、X²、X³、X⁴中仅一个或两个表示N。

2. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐，其中

Het是指苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡唑基、苯并呋喃基、喹啉基或异喹啉基。

3. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐，其中

R¹是指A或Cyc，

R²是指H，

R是指Het，

X¹、X²、X³、X⁴各自彼此独立地是指CH或N，

A是指具有1-6个C原子的直链或支链烷基，

Cyc是指具有3-7个C原子的环烷基，

Het是指呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡唑基、苯并呋喃基、喹啉基或异喹啉基，

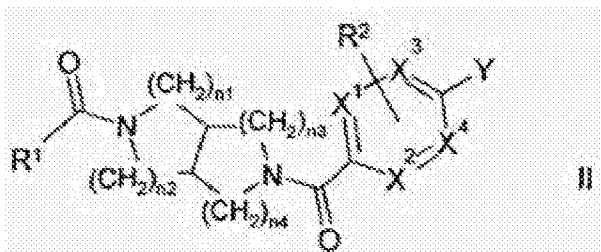
n₁、n₂、n₃、n₄各自彼此独立地是1，

条件是X¹、X²、X³、X⁴中仅一个或两个表示N。

4. 根据权利要求1的化合物或其可药用盐，所述化合物选自

编号	名称
"A1"	1-[5-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮
"A2"	1-[5-(4-苯并呋喃-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮
"A3"	1-[5-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-乙酮
"A4"	1-[5-[4-(1H-吡啶-6-基)-苯甲酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮
"A5"	(5-环丙烷羰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-[4-(1H-吡啶-6-基)-苯基]-甲酮
"A6"	1-[5-(4-苯并呋喃-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-乙酮
"A7"	1-[5-[4-(1H-吡啶-6-基)-苯甲酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-乙酮
"A8"	(5-环丙烷羰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(4-异喹啉-6-基-苯基)-甲酮
"A9"	(4-苯并呋喃-6-基-苯基)-(5-环丙烷羰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-甲酮

5. 根据权利要求1的式I的化合物或其可药用盐的制备方法,其特征在于使式II的化合物



其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 n_1 、 n_2 、 n_3 和 n_4 具有权利要求1中指示的含义,且Y是指Br或I,

与式III的化合物



其中R具有权利要求1中指示的含义,

且L是指硼酸或硼酸酯基团,

在Suzuki型偶联中反应,

和/或

将式I的碱或酸转化成其盐之一。

6. 药剂,其包含至少一种根据权利要求1的式I的化合物和/或其可药用盐和任选的可药用载体、赋形剂或媒介物。

7. 根据权利要求1的式I的化合物或其可药用盐在制备用于治疗 and/或预防癌症、多发性硬化症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的药物中的用途。

8. 根据权利要求3的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或预防选自以下的疾病:头癌、颈癌、眼癌、口腔癌、食管癌、支气管癌、喉癌、咽癌、胸部癌症、骨癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫癌、子宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌、皮肤癌、甲状腺癌、血癌、淋巴癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、脑癌和中枢神经系统癌。

9. 根据权利要求3的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗 and/或预防血源性肿瘤。

10. 药剂,其包含至少一种根据权利要求1的式I的化合物和/或其可药用盐和至少一种

其它药物活性成分。

11. 套盒, 其由

- (a) 有效量的根据权利要求1的式I的化合物和/或其可药用盐,
和
- (b) 有效量的另外的药物活性成分
的单独包装构成。

用作脂肪酸合成酶抑制剂的氢吡咯并吡咯衍生物

[0001] 本发明的技术领域

[0002] 本发明涉及抑制脂肪酸合成酶(FASN;也缩写为FAS)的活性的新型氢吡咯并吡咯衍生物、包含它们的药物组合物、它们的制备方法和它们在用于癌症治疗的疗法中的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 脂肪酸合成酶(FAS)是对内源性脂肪生成而言关键的酶并在脂质和碳水化合物细胞代谢的关键中间体的调节中起到重要作用。FAS在具有高代谢活性的组织(例如肝、脂肪组织和脑)中高度表达并有充分的理由相信,FAS抑制剂在外周组织中造成有益的代谢效应。此外,下丘脑中的FAS的抑制可能导致摄食减少。非特异性的不可逆FAS抑制剂浅蓝菌素和C-75在文献中已被报道降低促进食欲的神经肽的脑水平并减少摄食。

[0005] FAS在人皮脂腺细胞(皮脂腺的脂质生成细胞)中也高度表达。痤疮是与皮脂腺有关的最常见失调。痤疮的发病机理涉及皮脂腺的脂质(过度)生成并已经报道,哺乳动物FAS的抑制剂抑制了皮脂腺细胞中的脂质生成(US 2005/0053631)。没有皮脂脂质就不会出现痤疮。在痤疮治疗中仍未满足对减少脂质生成的试剂的医疗需求。

[0006] 由于细菌中的脂肪酸合成对细胞存活是必不可少的,细菌FAS(II型合成酶)已成为抗菌治疗的潜在靶点。不像在大多数其它原核生物中,分枝杆菌中的脂肪酸合成酶活性由与哺乳动物FAS有关的单一高分子量多官能肽链(I型合成酶)实现。分枝杆菌I型FAS已被描述为抗分枝杆菌治疗,例如结核病治疗的潜在靶点。由于全球人口的1/3感染结核杆菌并产生结核分枝杆菌的多药耐药菌株,在医疗上非常需要新型结核病疗法。(Silvana C. Ngo等人: Inhibition of isolated Mycobacterium tuberculosis Fatty Acid Synthase I by Pyrazinamide Analogs;Antimicrobial agents and Chemotherapy 51,7 (2007) 2430-2435)。

[0007] 最近,富含鞘磷脂和胆固醇的细胞器膜的微结构域(被称作“脂筏”)已被认为充当丙型肝炎病毒(HCV)复制复合体的支架(F. Amemiya等人: Targeting Lipid Metabolism in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases 197 (2008) 361-70)。因此,膜脂质组成和/或分布的变化可能影响病毒复制。实际上,与脂质代谢有关的试剂,如多不饱和脂肪酸或HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类)已表明影响基因型1 HCV(dto)的复制。这些试剂根据它们的药理作用可能通过脂筏的破坏减弱HCV复制。可能对HCV复制的抑制负责的另一分子机制是通过脂质锚定中的变化改变宿主蛋白的定位(S. M. Sagan等人: The influence of cholesterol and lipid metabolism on host cell structure and hepatitis C virus replication. Biochem. Cell Biol. 84 (2006) 67-79)。不同于多不饱和脂肪酸,饱和脂肪酸或油酸添加到培养的Sfil细胞中促进HCV RNA复制(S. B. Kapadia, F. V. Chisari: Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. PNAS 102 (2005) 2561-66)。与此相符,已经报道,在HCV感染后人肝癌细胞系中脂肪酸合成酶的表达增加(W. Yang等人: Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry. Hepatology 48,5 (2008)

1396-1403)。此外,通过TOFA(乙酰辅酶A羧化酶的抑制剂)或脂肪酸合成酶的抑制剂(浅蓝菌素, C75)抑制脂肪酸生物合成导致降低的HCV生成(dto)。

[0008] 脂肪酸合成酶(FAS)活性对病毒复制或感染的作用看起来不限于HCV,还已对以下病毒有所报道:HIV(D. H. Nguyen, D. D. Taub: Targeting Lipids to Prevent HIV infection. *Molecular Interventions* 4,6 (2004) 318-320)、脊髓灰质炎病毒(R. Guinea, L. Carrasco: Effects of Fatty Acids on Lipid Synthesis and Viral RNA Replication in Poliovirus-Infected Cells. *Virology* 185 (1991) 473-476)、Epstein-Barr病毒(Y. Li.等人: Fatty acid synthase expression is induced by the Epstein-Barr virus immediate-early protein BRLF1 and is required for lytic viral gene expression. *Journal of Virology* 78,8 (2004) 4197-4206)、人乳头状瘤病毒(L. Louw等人: HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role- players. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 (S1) (2008) 208-211)、柯萨奇病毒B3(A. Rassmann等人: The human fatty acid synthase: A new therapeutic target for coxsackievirus B3-induced diseases? *Antiviral Research* 76 (2007) 150-158)、劳斯氏肉瘤病毒(H. Goldfine等人: Effects of inhibitors of lipid synthesis on the replication of Rous Sarcoma Virus. A specific effect of cerulenin on the processing of major non-glycosylated viral structural proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 512 (1978) 229-240)以及人巨细胞病毒(HCMV)和甲型流感病毒(J. Munger等人: Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy. *Nature Biotechnology* 26 (2008) 1 179-1 186)。

[0009] 总体而言,越来越多证据表明,宿主的FAS的活性在病毒感染和病毒复制中起到重要作用,表明FAS是抗病毒疗法的靶点。FAS的表达在许多癌症中极大提高并有证据表明,肿瘤细胞存活需要有效的脂肪酸合成。因此已表明FAS的抑制是肿瘤学的新方向(*Expert Opin. Investig. Drugs* 16,1 (2007) 1817-1829)。

[0010] 脂肪酸在各种细胞过程中具有基本作用,包括膜的构件、靶向膜蛋白的锚、脂质第二信使合成中的前体和作为能量储存介质, Menendez JS和Lupu R, Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007)。脂肪酸可获自饮食或可由碳水化合物前体从头合成。多功能同型二聚体FAS催化了后者的生物合成。FAS使用乙酰辅酶A作为底物和丙二酰辅酶A作为2碳给体和NADPH作为还原当量来合成长链脂肪酸(Wakil SJ, Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase, 39: 1045-1053 (2004), Asturias FJ等人, Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase, *Nature Struct. Mol. Biol.* 12:225-232 (2005), Maier T等人, Architecture of Mammalian fatty acid synthase at 4.5 Å Resolution, *Science* 311 : 1258-1262 (2006))。

[0011] 脂肪酸从头合成在胚胎发生过程中和在胎儿肺中是主动的,在胎儿肺中脂肪酸用于生成肺表面活性剂。在成年人中,大多数正常人体组织优先从饮食中获取脂肪酸。因此,从头脂肪生成和脂肪生成(lipogenic)酶表达的水平低, Weiss L等人, Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal

assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 367 (9):905-912 (1986)。相反,许多肿瘤具有高速率的脂肪酸从头合成,Medes G等人, *Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices in Vitro*, *Can Res*, 13:27-29, (1953)。FAS 现在已表明在许多癌症类型,包括前列腺癌、卵巢癌、结肠癌、子宫内膜癌、肺癌、膀胱癌、胃癌和肾癌中过表达,Kuhajda FP, *Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology*, *Nutrition*;16:202-208 (2000)。FAS在肿瘤和正常细胞中的这种差别表达和功能提供具有实质性治疗窗的潜力的癌症疗法。

[0012] 药理学和小干扰RNA介导的FAS抑制已证实优先抑制癌细胞增殖。另外,这些抑制剂在体外诱发癌细胞的凋亡并在体内减缓人肿瘤在鼠异种移植模型中的生长,Menendez JS和Lupu R, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007)。基于这些发现,FAS被视为抗肿瘤干预的重要潜在靶点。

[0013] 本发明的目的是找出具有有价值的性质的新型化合物,特别是可用于制备药物的那些化合物。

[0014] 已经发现,本发明的化合物及其盐在良好耐受的同时具有非常有价值的药理性质。

[0015] 本发明具体涉及抑制FASN的式I的化合物、包含这些化合物的组合物和使用其治疗FASN诱发的疾病和不适的方法。

[0016] 式I的化合物也可用于分离和研究FASN的活性或表达。此外,它们特别适用在与未调节或扰乱的FASN活性相关的疾病的诊断方法中。

[0017] 宿主或患者可属于任何哺乳动物物种,例如灵长类动物,特别是人类;啮齿动物,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、牛、狗、猫等。动物模型对实验研究有意义,为人类疾病的治疗提供模型。

[0018] 可通过体外试验确定特定细胞对用本发明的化合物治疗的敏感性。通常,将细胞培养物与各种浓度的本发明的化合物合并足以使活性剂如抗IgM引发细胞应答(如表面标志物的表达)的时间,通常大约1小时至1周。可以使用来自血液或来自活检样本的培植细胞进行体外测试。使用识别表面标志物的特异性抗体通过流式细胞术评估表达的表面标志物的量。

[0019] 剂量随所用的具体化合物、具体疾病、患者状态等而变。治疗剂量通常足以显著减少靶组织中的不想要的细胞群,同时维持患者的生命力。该治疗通常持续至发生显著减少,例如细胞负荷减少至少大约50%,并可持续至在体内基本不再检出不想要的细胞。

现有技术

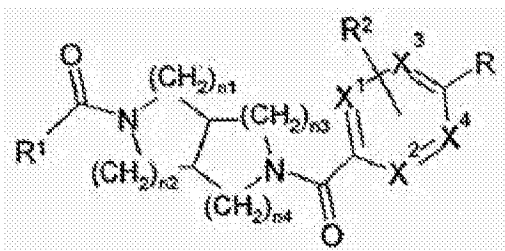
[0020] 在WO 2012/046642 A1中作为用于治疗癌症的FAS抑制剂描述了螺环哌啶衍生物。

[0021] 在WO 2011/048018 A1中作为用于治疗肥胖和糖尿病的FAS抑制剂描述了环戊烷甲酰胺衍生物。

[0022] 发明概述

[0023] 本发明涉及式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物

[0024]



[0025] 其中

[0026] R¹是指A或Cyc,[0027] R²是指H、F、Cl、Br、OH、CN、NO₂、A'、OA'、SA'、SO₂Me、COA'或CONA'₂,

[0028] R是指Ar或Het,

[0029] X¹、X²、X³、X⁴各自彼此独立地是指CH或N,

[0030] A是指具有1-10个C原子的直链或支链烷基,其中两个相邻碳原子可形成双键和/或一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-、O-和/或S-原子替代且其中1-7个H-原子可以被R⁴替代,

[0031] Cyc是指具有3-7个C原子的环烷基,其未被取代或被OH、Hal或A单取代,

[0032] A'是指具有1-6个C原子的直链或支链烷基,其中1-5个H原子可以被F替代,

[0033] R⁴是指F、Cl、Br、OH、CN、NO₂、A'、OA'、SA'、SO₂Me、COA'或CONA'₂,

[0034] Ar是指苯基,其未被取代或被Hal、A、[C(R³)₂]_pOR³、[C(R³)₂]_pN(R³)₂、NO₂、CN、[C(R³)₂]_pCOOR³、[C(R³)₂]_pN(R³)₂、N(R³)₂COA、NR³SO₂A、[C(R³)₂]_pSO₂N(R³)₂、S(O)_nA、O[C(R³)₂]_mN(R³)₂、NHCOA、NHCON(R³)₂和/或COA单取代、二取代、三取代、四取代或五取代,

[0035] R³是指H或具有1-6个C原子的直链或支链烷基,

[0036] Het是指具有1至4个N、O和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环,其可以未被取代或被Hal、A、[C(R³)₂]_nOR³、[C(R³)₂]_nN(R³)₂、SR³、NO₂、CN、COOR³、CON(R³)₂、NR³COA、NR³SO₂A、SO₂N(R³)₂、S(O)_mA、O[C(R³)₂]_nN(R³)₂、NHCOA、NHCON(R³)₂、CHO、COA、=S、=NH、=NA和/或=O(羰基氧)单取代、二取代、三取代、四取代或五取代,

[0037] Hal是指F、Cl、Br或I,

[0038] n₁、n₂、n₃、n₄各自彼此独立地是指0、1或2,

[0039] m是指1、2或3,

[0040] n是指0、1或2,

[0041] p是指0、1、2、3或4,

[0042] 条件是X¹、X²、X³、X⁴中仅一个或两个表示N。

[0043] 本发明还涉及这些化合物的旋光形式(立体异构体)、对映异构体、外消旋物、非对映体及水合物和溶剂合物。

[0044] 此外,本发明涉及式I的化合物的可药用衍生物。

[0045] 术语“化合物的溶剂合物”是指由于它们的相互吸引力而形成的惰性溶剂分子加合到该化合物上的加合物。溶剂合物是例如一水合物或二水合物或醇化物。

[0046] 要理解的是,本发明还涉及盐的溶剂合物。

[0047] 术语可药用衍生物是指例如本发明的化合物的盐以及所谓的前药化合物。

[0048] 如本文所用以及除非另行指明,术语“前药”是指在生物条件(体外或体内)下可以水解、氧化或以其它方式反应以提供活性化合物(特别是式I的化合物)的式I的化合物的衍

生物。前药的实例包括,但不限于,包括可生物水解的部分的式I的化合物的衍生物和代谢物,如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的脲和可生物水解的磷酸酯类似物。在某些实施方案中,具有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。方便地通过该分子上存在的任何羧酸部分的酯化形成羧酸酯。前药通常可使用公知方法,如Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley)和Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh)描述的方法制备。

[0049] 措辞“有效量”是指在组织、系统、动物或人类中造成例如研究人员或医生追求或想要的生物或医疗响应的药物或药物活性成分的量。

[0050] 此外,措辞“治疗有效量”是指与没有接受这种量的相应对象相比具有下列后果的量:改进的治疗、愈合、预防或消除疾病、综合征、病症、不适、失调或副作用或减轻疾病、不适或失调的发展。

[0051] 措辞“治疗有效量”还包括有效提高正常生理机能的量。

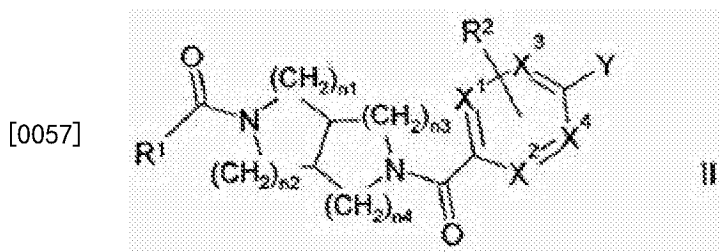
[0052] 本发明还涉及使用式I的化合物的混合物,例如两种非对映体的混合物,例如以1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000的比率。

[0053] 这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

[0054] “互变异构体”是指互相平衡的化合物异构形式。异构形式的浓度取决于该化合物的存在环境并可根据例如该化合物是固体还是在有机或水溶液中而不同。

[0055] 本发明涉及式I的化合物及其盐,涉及式I的化合物及其可药用盐、溶剂合物、互变异构体和立体异构体的制备方法,其特征在于

[0056] 使式II的化合物



[0058] 其中 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 n_1 、 n_2 、 n_3 和 n_4 具有权利要求1中指示的含义,且

[0059] Y是指Br或I,

[0060] 与式III的化合物

[0061] $R-L$ III

[0062] 其中R具有权利要求1中指示的含义,

[0063] 且L是指硼酸(boronic acid)或硼酸酯基团,

[0064] 在Suzuki型偶联中反应,

[0065] 和/或

[0066] 将式I的碱或酸转化成其盐之一。

[0067] 在上下文中,除非明确地另行指明,基团 R^1 、 R^2 、 R 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 n_1 、 n_2 、 n_3 和 n_4 具有对式I指出的含义。

[0068] A是指烷基,这是直链或支链的并具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原子。A优选是指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,还指戊基、1-、2-或3-甲基丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或1,2,2-三甲基丙基,还优选为例如三氟甲基。

[0069] A非常特别优选是指具有1、2、3、4、5或6个C原子的烷基,优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或1,1,1-三氟乙基。

[0070] 此外,A优选是指 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0071] Cyc是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,其优选未被取代或被OH、Hal或A单取代。

[0072] R^2 优选是指H。

[0073] R^3 优选是指H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基或己基,特别优选H或甲基。

[0074] n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 非常特别优选是指1。

[0075] Ar优选是指邻-、间-或对-甲苯基,邻-、间-或对-乙基苯基,邻-、间-或对-丙基苯基,邻-、间-或对-异丙基苯基,邻-、间-或对-叔丁基苯基,邻-、间-或对-羟苯基,邻-、间-或对-硝基苯基,邻-、间-或对-氨基苯基,邻-、间-或对-(N-甲基氨基)苯基,邻-、间-或对-(N-甲基氨基羰基)苯基,邻-、间-或对-甲氧基苯基,邻-、间-或对-乙氧基苯基,邻-、间-或对-乙氧基羰基苯基,邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)苯基,邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基,邻-、间-或对-(N-乙基氨基)苯基,邻-、间-或对-(N,N-二乙基氨基)苯基,邻-、间-或对-氟苯基,邻-、间-或对-溴苯基,邻-、间-或对-氯苯基,邻-、间-或对-(甲基磺酰氨基)苯基,邻-、间-或对-(甲基磺酰基)苯基,邻-、间-或对-氰基苯基,邻-、间-或对-羧基苯基,邻-、间-或对-甲氧基羰基苯基,邻-、间-或对-甲酰基苯基,邻-、间-或对-乙酰基苯基,邻-、间-或对-氨基磺酰基苯基,邻-、间-或对-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基,邻-、间-或对-[3-(N,N-二乙基氨基)丙氧基]苯基,还优选为2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基,2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基,2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基,2,4-或2,5-二硝基苯基,2,5-或3,4-二甲氧基苯基,3-硝基-4-氯苯基,3-氨基-4-氯-、2-氨基-3-氯-、2-氨基-4-氯-、2-氨基-5-氯-或2-氨基-6-氯苯基,2-硝基-4-N,N-二甲基氨基-或3-硝基-4-N,N-二甲基氨基苯基,2,3-二氨基苯基,2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基,2,4,6-三甲氧基苯基,2-羟基-3,5-二氯苯基,对碘苯基,3,6-二氯-4-氨基苯基,4-氟-3-氯苯基,2-氟-4-溴苯基,2,5-二氟-4-溴苯基,3-溴-6-甲氧基苯基,3-氯-6-甲氧基苯基,3-氯-4-乙酰胺基苯基,3-氟-4-甲氧基苯基,3-氨基-6-甲基苯基,3-氯-4-乙酰氨基苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

[0076] Ar还优选是指被Hal、A或 $[\text{C}(\text{R}^2)_2]_p\text{COOR}^2$ 单取代的苯基。

[0077] 不考虑进一步取代,Het是指例如2-或3-咪唑基,2-或3-噻吩基,1-、2-或3-吡咯基,1-、2、4-或5-咪唑基,1-、3-、4-或5-吡唑基,2-、4-或5-噁唑基,3-、4-或5-异噁唑基,2-、4-或5-噻唑基,3-、4-或5-异噻唑基,2-、3-或4-吡啶基,2-、4-、5-或6-嘧啶基,还优选是1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基,1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基,1-或-5-四唑基,1,2,3-噁二唑-4-或-5-基,1,2,4-噁二唑-3-或-5-基,1,3,4-噻二唑-2-或-5-基,1,2,4-噻二唑-3-或-5-基,1,2,3-噻二唑-4-或-5-基,3-或4-哒嗪基,吡嗪基,1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基,4-或5-

异吡啶基,吡啶基,1-,2-,4-或5-苯并咪唑基,1-,3-,4-,5-,6-或7-苯并吡啶基,2-,4-,5-,6-或7-苯并噁唑基,3-,4-,5-,6-或7-苯并异噁唑基,2-,4-,5-,6-或7-苯并噻唑基,2-,4-,5-,6-或7-苯并异噻唑基,4-,5-,6-或7-苯并-2,1,3-噁二唑基,2-,3-,4-,5-,6-,7-或8-喹啉基,1-,3-,4-,5-,6-,7-或8-异喹啉基,3-,4-,5-,6-,7-或8-噌啉基,2-,4-,5-,6-,7-或8-喹唑啉基,5-或6-喹喔啉基,2-,3-,5-,6-,7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基,更优选是1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基,1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基,2,1,3-苯并噻二唑-4-,5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基,氮杂双环[3.2.1]辛基或二苯并呋喃基。

[0078] 该杂环基团也可以部分或完全氢化。

[0079] 不考虑进一步取代,Het因此还可以是指例如2,3-二氢-2-,3-,4-或5-呋喃基,2,5-二氢-2-,3-,4-或5-呋喃基,四氢-2-或-3-呋喃基,1,3-二氧戊环-4-基,四氢-2-或-3-噻吩基,2,3-二氢-1-,2-,3-,4-或-5-吡咯基,2,5-二氢-1-,2-,3-,4-或-5-吡咯基,1-,2-或3-吡咯烷基,四氢-1-,2-或-4-咪唑基,2,3-二氢-1-,2-,3-,4-或-5-吡唑基,四氢-1-,3-或-4-吡唑基,1,4-二氢-1-,2-,3-或-4-吡啶基,1,2,3,4-四氢-1-,2-,3-,4-,5-或-6-吡啶基,1-,2-,3-或-4-哌啶基,2-,3-或-4-吗啉基,四氢-2-,3-或-4-吡喃基,1,4-二氧杂环己烷基,1,3-二氧杂环己烷-2-,4-或-5-基,六氢-1-,3-或-4-哒嗪基,六氢-1-,2-,4-或-5-嘧啶基,1-,2-或3-哌嗪基,1,2,3,4-四氢-1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-或-8-喹啉基,1,2,3,4-四氢-1-,2-,3-,4-,5-,6-,7-或-8-异喹啉基,2-,3-,5-,6-,7-或8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基,还优选是2,3-亚甲二氧基苯基,3,4-亚甲二氧基苯基,2,3-亚乙二氧基苯基,3,4-亚乙二氧基苯基,3,4-(二氟亚甲二氧基)苯基,2,3-二氢苯并呋喃-5-或6-基,2,3-(2-氧代亚甲二氧基)苯基或3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚三烯-6-或-7-基,还优选是2,3-二氢苯并呋喃基,2,3-二氢-2-氧代呋喃基,3,4-二氢-2-氧代-1H-喹唑啉基,2,3-二氢苯并噁唑基,2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑基,2,3-二氢苯并咪唑基,1,3-二氢吡啶,2-氧代-1,3-二氢吡啶或2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基。

[0080] Het优选是指具有1至4个N,0和/或S原子的单环或双环芳族杂环,其可以未被取代或被Hal或A单取代或二取代。

[0081] Het还优选是指呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡啶基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基或异喹啉基,其可以未被取代或被Hal或A单取代或二取代。

[0082] Het非常特别优选是指苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡啶基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基或异喹啉基。

[0083] Hal优选是指F、Cl或Br,也指I,特别优选是F或Cl。

[0084] 在本发明各处,出现一次以上的所有基团可以相同或不同,即彼此独立。

[0085] 式I的化合物可具有一个或多个手性中心并因此可以以各种立体异构体形式存在。式I包括所有这些形式。

[0086] 因此,本发明特别涉及其中至少一个所述基团具有上述优选含义之一的式I的化合物。一些优选组的化合物可通过下列子式Ia至Ik表示,它们符合式I且其中没有更详细指

定的基团具有对式I指示的含义,但其中

- [0087] 在Ia中, X^1 、 X^3 是指CH,
- [0088] X^2 、 X^4 是指N;
- [0089] 在Ib中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 是指CH,
- [0090] 在Ic中, X^1 、 X^3 、 X^4 是指CH,
- [0091] X^2 是指N;
- [0092] 在Id中, X^1 、 X^2 、 X^3 是指CH,
- [0093] X^4 是指N;
- [0094] 在Ie中, X^1 、 X^2 是指CH,
- [0095] X^3 、 X^4 是指N;
- [0096] 在If中, X^3 、 X^4 是指CH,
- [0097] X^1 、 X^2 是指N;
- [0098] 在Ig中, R^2 是指H;
- [0099] 在Ih中,Het是指具有1至4个N、0和/或S原子的单环或双环芳族杂环,其可以未被取代或被Hal或A单取代或二取代;
- [0100] 在Ii中,Het是指咪喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡唑基、苯并咪喃基、喹啉基或异喹啉基,其可以未被取代或被Hal或A单取代或二取代;
- [0101] 在Ij中,Het是指苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡唑基、苯并咪喃基、喹啉基或异喹啉基;
- [0102] 在Ik中, R^1 是指A或Cyc,
- [0103] R^2 是指H,
- [0104] R是指Het,
- [0105] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 各自彼此独立地是指CH或N,
- [0106] A是指具有1-6个C原子的直链或支链烷基,其中1-5个H原子可以被F替代,
- [0107] Cyc是指具有3-7个C原子的环烷基,
- [0108] Het是指咪喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烷基、苯并噻二唑基、吡唑基、苯并咪喃基、喹啉基或异喹啉基,其可以未被取代或被Hal或A单取代或二取代,
- [0109] Hal是指F、Cl、Br或I,
- [0110] n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 各自彼此独立地是指0、1或2,
- [0111] 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 中仅一个或两个表示N,
- [0112] 及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。
- [0113] 此外,式I的化合物及其制备用的原材料还通过如文献中(例如在标准著作,如

Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart中)描述的本身已知的方法,确切地说在已知并适合所述反应的反应条件下制备。在此也可以使用在本文中更没有详细提及的本身已知的变体。

[0114] 式II和式III的起始化合物通常是已知的。但是,如果它们是新颖的,它们可通过本身已知的方法制备。

[0115] 式I的化合物优选通过使式II的化合物与式III的化合物反应获得。

[0116] 在式III的化合物中,L优选是指



[0118] 根据所用条件,反应时间为数分钟至14天,反应温度为大约 -30° 至 160° ,通常 20° 至 160° ,特别是大约 100° 至大约 160° 。

[0119] 合适的情性溶剂的实例是烃,如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烯、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二氧杂环己烷;二醇醚,如乙二醇单甲基或单乙基醚、乙二醇二甲基醚(二甘醇二甲醚);酮,如丙酮或丁酮;酰胺,如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,如乙腈;亚砷,如二甲亚砷(DMSO);二硫化碳;羧酸,如甲酸或乙酸;硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯,如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。

[0120] 特别优选的是二氧杂环己烷。

[0121] 药用盐和其它形式

[0122] 本发明的所述化合物可以以它们的最终非盐形式使用。另一方面,本发明还包括以通过本领域中已知的程序由各种有机和无机酸和碱生成的它们的可药用盐形式使用这些化合物。式I的化合物的可药用盐形式主要通过常规方法制备。如果式I的化合物含有羧基,可以通过使该化合物与合适的碱反应产生相应的碱加成盐来形成其合适的盐之一。这样的碱是例如碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂;碱土金属氢氧化物,如氢氧化钡和氢氧化钙;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠;和各种有机碱,如哌啶、二乙醇胺和N-甲基谷氨酰胺。同样包括式I的化合物的铝盐。在式I的某些化合物的情况下,可以通过用可药用有机和无机酸,例如氢卤酸,如盐酸、氢溴酸或氢碘酸,其它无机酸及其相应的盐,如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等和烷基-和单芳基磺酸盐,如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐,和其它有机酸及其相应的盐,如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等处理这些化合物来形成酸加成盐。相应地,式I的化合物的可药用酸加成盐包括下列:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、二氢磷酸盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、galacterate(由粘酸形成)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲

基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、palmoate、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但这不代表限制。

[0123] 此外,本发明的化合物的碱式盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁(III)盐、铁(II)盐、锂盐、镁盐、锰(III)盐、锰(II)盐、钾盐、钠盐和锌盐,但这无意代表限制。在上述盐中,优选的是铵盐;碱金属盐钠和钾盐,和碱土金属盐钙和镁盐。衍生自可药用的有机无毒碱的式I的化合物的盐包括以下化合物的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺,也包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺(苄星)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡糖胺(glucamine)、氨基葡萄糖(glucosamine)、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三(羟基甲基)甲基胺(氨丁三醇),但这无意代表限制。

[0124] 含有含碱性氮的基团的本发明的化合物可以用如(C₁-C₄)烷基卤,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二(C₁-C₄)烷基硫酸酯,例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸酯;(C₁₀-C₁₈)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物;和芳基(C₁-C₄)烷基卤化物,例如苄基氯和苯乙基溴之类的试剂季铵化。本发明的水溶性和油溶性化合物都可以使用这样的盐制备。

[0125] 优选的上述可药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、特戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨丁三醇,但这无意代表限制。

[0126] 特别优选的是盐酸盐、二盐酸盐、氢溴酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐和琥珀酸盐。

[0127] 通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以致以常规方式形成盐来制备式I的碱性化合物的酸加成盐。可以通过使该盐形式与碱接触并以常规方式分离游离碱来再生游离碱。游离碱形式在某些方面,在某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度方面不同于其相应的盐形式;但对本发明而言,该盐在其它方面相当于其各自的游离碱形式。

[0128] 如所提到,用金属或胺,如碱金属和碱土金属或有机胺来形成式I的化合物的可药用碱加成盐。优选的金属是钠、钾、镁和钙。优选的有机胺是N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

[0129] 通过使游离酸形式与足量的所需碱接触以致以常规方式形成盐来制备本发明的酸性化合物的碱加成盐。可以通过使该盐形式与酸接触并以常规方式分离游离酸来再生游离酸。游离酸形式在某些方面,在某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度方面不同于其相应的盐形式;但对本发明而言,该盐在其它方面相当于其各自的游离酸形式。

[0130] 如果本发明的化合物含有多于一个能形成这种类型的可药用盐的基团,本发明还包括复合盐。典型的复合盐形式包括例如,酒石酸氢盐、双乙酸盐、富马酸氢盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐,但这无意代表限制。

[0131] 根据上文可以看出,措辞“可药用盐”在本文中是指包含其盐之一的形式的式I的

化合物的活性成分,特别是如果这种盐形式与该活性成分的游离形式或之前使用的该活性成分的任何其它盐形式相比为该活性成分提供改进的药代动力学性质的话。该活性成分的可药用盐形式还可首次为这种活性成分提供之前没有的并甚至就其体内治疗效力而言对这种活性成分的药效学具有积极影响的所需药代动力学性质。

[0132] 同位素

[0133] 式I的化合物还意在包括其同位素标记形式。式I的化合物的同位素标记形式除该化合物的一个或多个原子已被具有与自然界中通常发现的该原子的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代的事实外等同于这种化合物。容易购得并可通过公知方法并入式I的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有一种或多种上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式I的化合物、其前药或两者任一的可药用盐意在构成本发明的一部分。同位素标记的式I的化合物可以以许多有益的方式使用。例如,其中已并入例如放射性同位素,如 ^3H 或 ^{14}C 的同位素标记的式I的化合物适用于药物和/或底物组织分布检测。这些放射性同位素,即氚(^3H)和碳-14(^{14}C),由于它们制备简单和优异的可检测性而特别优选。更重同位素(例如氘(^2H))并入式I的化合物中由于这种同位素标记化合物的较高代谢稳定性而具有治疗优点。较高代谢稳定性直接意味着体内半衰期延长或较低的剂量,这在大多数情况下代表本发明的优选实施方案。通常通过用易得的同位素标记的反应物替代非同位素标记的反应物以进行本文中的合成方案和相关描述、实施例部分和制备部分中公开的程序来制备同位素标记的式I的化合物。

[0134] 也可以将氘(^2H)并入式I的化合物中以借助一级动力学同位素效应控制该化合物的氧化代谢。一级动力学同位素效应是由同位素核的交换造成的化学反应速率的变化,这又由这种同位素交换后形成共价键所需的基态能量的改变造成。较重同位素的交换通常导致化学键的基态能量降低并由此导致限速键断裂的速率降低。如果该键断裂在沿多产物反应的坐标的鞍点区域中或附近发生,可以显著改变产物分配比。关于解释:如果氘键合到不可交换位置的碳原子上, $k_M/k_D = 2-7$ 的速率差是典型的。如果对易氧化的式I的化合物成功施加这种速率差,这种化合物的体内分布状况显著改变并带来改进的药代动力学性质。

[0135] 在探索和开发治疗剂时,本领域技术人员试图在保持合意的体外性质的同时优化药代动力学参数。假定具有不良药代动力学状况的许多化合物容易氧化代谢是合理的。目前可得的体外肝微粒体检测提供关于这种类型的氧化代谢过程的有价值的信息,这又能够合理设计通过抵抗此类氧化代谢而具有改进的稳定性的式I的氘化合物。由此获得式I的化合物的药代动力学状况的显著改进并可以以体内半衰期($t/2$)、最大治疗效果浓度(C_{\max})、剂量响应曲线下的面积(AUC)和F的提高;和以降低的清除率、剂量和材料成本定量表达。

[0136] 下文旨在举例说明上述内容:作为一系列类似物制备具有多个潜在的氧化代谢侵袭位点(例如苄基氢原子和键合到氮原子上的氢原子)的式I的化合物,其中用氘原子替代氢原子的各种组合,以使这些氢原子中的一些、大多数或全部已被氘原子替代。半衰期的测定能够有利和准确测定抗氧化代谢性的改进程度。由此确定,由于这种类型的氘-氢交换,可以将母体化合物的半衰期延长最多100%。

[0137] 式I的化合物的氘-氢交换也可用于实现起始化合物的代谢产物谱的有利修改以

减少或消除不想要的有毒代谢产物。例如,如果通过碳-氢(C-H)键氧化断裂生成有毒代谢产物,可以合理推定,氘化类似物会极大减少或消除所述不想要的代谢产物的生成,即使该特定氧化不是速率决定步骤。现有技术状况中关于氘-氢交换的进一步信息可见于例如 Hanzlik等人, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider等人, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette等人, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994和Jarman等人Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993。

[0138] 本发明还涉及包含至少一种式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物和任选的赋形剂和/或辅助剂的药剂。

[0139] 药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。这种单位可根据治疗的病症、给药方法和患者的年龄、体重和状况包含例如0.5毫克至1克,优选1毫克至700毫克,特别优选5毫克至100毫克的本发明的化合物,或药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。优选剂量单位制剂是包含如上指示的日剂量或分剂量或其相应分数的活性成分的那些。此外,可以使用制药领域中公知的方法制备这种类型的药物制剂。

[0140] 药物制剂可适于通过任何所需的合适方法给药,例如通过经口(包括口腔或舌下)、直肠、经鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或肠道外(包括皮下、肌肉、静脉内或皮内)方法给药。可以使用制药领域中已知的所有方法通过例如将活性成分与赋形剂或辅助剂合并来制备这样的制剂。

[0141] 适合口服给药的药物制剂可作为独立单位,例如胶囊或片剂;粉剂或颗粒剂;在水性或非水液体中的溶液或悬浮液;食用泡沫或泡沫食品;或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂给药。

[0142] 因此,例如,在以片剂或胶囊形式口服给药的情况下,可以将活性成分与口服、无毒和可药用的惰性赋形剂,例如乙醇、甘油、水等合并。通过将该化合物研碎至合适的细粒度并将其与以类似方式研碎的药物赋形剂,例如可食用的碳水化合物,例如淀粉或甘露醇混合,制备粉剂。还可存在香料、防腐剂、分散剂和染料。

[0143] 通过如上所述制备粉末混合物并用其填充成形明胶壳,制造胶囊。在填充操作之前可以将助流剂和润滑剂,例如固体形式的高分散硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或聚乙二醇添加到该粉末混合物中。也可以添加崩解剂或增溶剂,例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改进服用胶囊后药剂的利用率。

[0144] 此外,如果需要或必要,也可以将合适的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料掺入该混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖,例如葡萄糖或 β -乳糖,由玉米制成的甜味剂、天然和合成橡胶,例如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括,但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如通过制备粉末混合物、粒化或干压该混合物、添加润滑剂和崩解剂并将整个混合物压成片剂来配制片剂。通过将以合适方式粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基料和任选与粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮、溶出阻滞剂,例如石蜡,吸收促进剂,例如季铵盐,和/或吸收剂,例如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合,制备粉末混合物。可以通过用粘合剂,

例如糖浆、淀粉糊、acacia mucilage或纤维素或聚合物材料的溶液润湿粉末混合物并将其压过筛子来粒化该粉末混合物。代替粒化,可以使该粉末混合物经过压片机,以产生形状不均匀的团块,将其打碎形成颗粒。可以通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘着到铸片模具上。然后将润滑的混合物压成片剂。本发明的化合物也可以与自由流动的惰性赋形剂合并,然后在不进行造粒或干压步骤的情况下直接压成片剂。可存在由虫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡光泽层构成的透明或不透明保护层。可以将染料添加到这些涂层中以便能区分不同的剂量单位。

[0145] 口服液,例如溶液、糖浆和酞剂,可以以剂量单位形式制备以使所给的量包含预定量的该化合物。可以通过将该化合物溶解在含有合适香料的水溶液中来制备糖浆,而使用无毒醇类媒介物制备酞剂。可以通过将该化合物分散在无毒媒介物中来配制悬浮液。也可以加入增溶剂和乳化剂,例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚,防腐剂、香料添加剂,例如薄荷油,或天然甜味剂或糖精,或其它人工甜味剂等。

[0146] 如果需要,用于口服给药的剂量单位制剂可包封在微囊中。也可以以延长或延迟释放的方式制备该制剂,例如通过将微粒材料包衣或嵌入聚合物、蜡等中。

[0147] 式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体也可以以脂质体递送体系,例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式给药。脂质体可以由各种磷脂,例如胆固醇、十八烷基胺或磷脂酰胆碱形成。

[0148] 式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和生理功能衍生物还可以使用单克隆抗体作为独立载体(该化合物分子偶联到其上)递送。该化合物还可偶联到作为靶向药剂载体的可溶聚合物上。这样的聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰氨基酚、聚羟乙基天冬酰氨基(aspartamido)酚或聚环氧乙烷聚赖氨酸,其被棕榈酰基取代。该化合物还可偶联到适合实现药剂控释的一类可生物降解的聚合物,例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物上。

[0149] 适合经皮给药的药物制剂可作为独立的膏药给药以与受体的表皮长时间密切接触。因此,例如,可以一般而言如Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)中所述通过离子电渗从膏药递送活性成分。

[0150] 适合局部给药的药物化合物可配制为软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉剂、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油。

[0151] 为了治疗眼睛或其它外部组织,例如口腔和皮肤,该制剂优选以局部软膏或乳膏的形式施加。在配制成软膏的情况下,活性成分可以与石蜡族或水混溶性膏基一起使用。或者,活性成分可以与水包油膏基或油包水膏基一起配制成乳膏。

[0152] 适合局部施用于眼睛的药物制剂包括滴眼液,其中将活性成分溶解或悬浮在合适的载体,特别是水性溶剂中。

[0153] 适合局部施用于口腔的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口液。

[0154] 适合直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式给药。

[0155] 其中载体物质是固体的适合经鼻给药的药物制剂包括粒度为例如20-500微米的粗粉,其以鼻吸的方式给药,即通过经鼻腔通道从靠近鼻子放置的含有粉末的容器中快速吸入。以液体作为载体物质的适合作为鼻喷剂或鼻滴剂给药的制剂包括在水或油中的活性

成分溶液。

[0156] 适合通过吸入给药的药物制剂包含可由各种类型的含气雾剂的加压分配器、喷雾器或吹入器生成的细粒状粉或雾。

[0157] 适合阴道给药的药物制剂可作为子宫托、棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂给药。

[0158] 适合肠道外给药的药物制剂包括包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质的水性和非水无菌注射液,借此使该制剂与被治疗的接受者的血液等渗;和可包含悬浮介质和增稠剂的水性和非水无菌悬浮液。该制剂可以在单剂或多剂容器,例如密封安瓿和管瓶中给药并以冷冻干燥(冻干)状态储存,以致只需在临使用前添加无菌载液,例如注射用水。可以由无菌粉剂、颗粒剂和片剂根据配方制备注射溶液和悬浮液。

[0159] 无需说,除上文特别提到的成分外,该制剂还可包含本领域中根据制剂的特定类型常见的其它试剂;因此,例如,适合口服给药的制剂可包含香料。

[0160] 式I的化合物的治疗有效量取决于许多因素,包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的确切病症及其严重程度、制剂的性质和给药方法,并最终由治疗医生或兽医决定。但是,本发明的化合物的有效量通常为0.1至100毫克/公斤受体(哺乳动物)体重/天,特别通常为1至10毫克/公斤体重/天。因此,体重70公斤的成年哺乳动物每天的实际量通常为70至700毫克,其中这种量可作为每天单剂给药或通常以每天一系列分剂量(例如2、3、4、5或6)给药,以使总日剂量相同。可作为本发明的化合物本身的有效量的分数确定其盐或溶剂合物或生理功能衍生物的有效量。类似剂量被认为适用于治疗上文提到的其它病症。

[0161] 可以借助该治疗的各组分的同时、相继或分别分配来实现这种类型的联合治疗。这种类型的联合产品使用本发明的化合物。

[0162] 本发明还涉及包含至少一种式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物和至少一种其它药物活性成分的药剂。

[0163] 本发明还涉及一种套盒(药盒),其由

[0164] (a) 有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物,

[0165] 和

[0166] (b) 有效量的其它药物活性成分

[0167] 的单独包装构成。

[0168] 该套盒包含合适的容器,如盒、独立瓶、袋或安瓿。该套盒可例如包含分立的安瓿,各自含有有效量的式I的化合物和/或其可药用盐、溶剂合物和立体异构体,包括它们所有比率的混合物,

[0169] 和有效量的溶解或冻干形式的其它药物活性成分。

[0170] 本文所用的“治疗”是指完全或部分减轻与失调或疾病有关的症状,或减慢或暂停这些症状的进一步发展或恶化,或在有发生该疾病或失调的风险的对象中预防该疾病或失调。

[0171] 关于式(I)的化合物的术语“有效量”是指能够完全或部分减轻与失调或疾病有关的症状,或减慢或暂停这些症状的进一步发展或恶化,或在患有或有发生本文中公开的疾病,如炎性病症、免疫病症、癌症或代谢病症的风险的对象中预防该疾病或失调的量。

[0172] 在一个实施方案中,式(I)的化合物的有效量是例如在体外或体内抑制细胞中的端锚聚合酶的量。在一些实施方案中,式(I)的化合物的有效量使得与未治疗细胞中的端锚聚合酶活性相比,抑制细胞中的端锚聚合酶达10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。例如药物组合物中式(I)的化合物的有效量可以为实现所需作用的量;例如,在用于口服和肠道外给药的单位剂量中大约0.005毫克/公斤对象体重至大约10毫克/公斤对象体重。

[0173] 用途

[0174] 本发明的式I的化合物可用于治疗或预防心血管失调和/或病症。用本发明化合物治疗预计由于它们的抗血脂异常性质以及抗炎性质而降低与动脉粥样硬化相关的心血管发病率和死亡率。心血管病症包括造成心肌梗死、充血性心力衰竭、脑血管病和下肢外周动脉供血不足的各种内脏器官的大血管病变。由于它们的胰岛素增敏作用,式I的化合物也预计预防或延迟由代谢综合征和妊娠糖尿病发生2型糖尿病。因此预计延迟与糖尿病中的慢性高血糖症相关的长期并发症,如造成肾病、视网膜损伤和下肢周围血管疾病的微血管病的发生。

[0175] 此外,本发明的式I的化合物可用于治疗或预防炎性和/或神经退行性失调和/或病症。此类失调或病症的实例是多囊卵巢综合征和炎性疾病的病状,包括神经退行性失调,如轻度认知损害、阿尔茨海默氏症、帕金森氏病和多发性硬化症。

[0176] 本发明的化合物还可用于在全身或局部给药后减少皮肤皮脂腺中的皮脂生成。皮脂腺疾病是痤疮、皮脂溢、皮脂腺瘤和皮脂腺瘤。痤疮的发病机理涉及皮脂腺的脂质(过度)生成,因此本发明的化合物特别可用于治疗痤疮。此外,式I的化合物可用作分枝杆菌感染,例如结核病中的抗分枝杆菌剂。本发明的化合物可用于治疗与病毒感染相关的病症,例如丙型肝炎、AIDS、脊髓灰质炎、流感、疣。

[0177] 炎性疾病的实例包括类风湿性关节炎、牛皮癣、接触性皮炎、迟发型过敏反应等。

[0178] 还包括式I的化合物和/或其可药用盐、互变异构体和立体异构体用于制备用于治疗或预防哺乳动物的FASN诱发的疾病或FASN诱发的病症的药物的用途,在这种方法中,给予需要这种治疗的患病哺乳动物治疗有效量的本发明的化合物。治疗量根据具体疾病而变并且可以由本领域技术人员不经过度努力确定。

[0179] 措辞“FASN诱发的疾病或病症”是指依赖于FASN的活性的病理状况。与FASN活性有关的疾病包括癌症、多发性硬化症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症。

[0180] 本发明具体涉及用于治疗涉及FASN的抑制、调节和/或调制抑制的疾病的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

[0181] 本发明具体涉及用于抑制FASN的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

[0182] 本发明具体涉及用于治疗癌症、多发性硬化症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的式I的化合物及其可药用盐、互变异构体和立体异构体,包括它们所有比率的混合物。

[0183] 本发明具体涉及治疗或预防癌症、多发性硬化症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的方法,其包括给予需要其的对象有效量的式I的化合物或其可药用盐、

互变异构体、立体异构体或溶剂合物。

[0184] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性癌症包括,但不限于,头癌、颈癌、眼癌、口腔癌、咽喉癌、食管癌、支气管癌、喉癌、咽癌、胸部癌症、骨癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、子宫癌、子宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌、睾丸癌或其它生殖器官的癌症、皮肤癌、甲状腺癌、血癌、淋巴结癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、中枢神经系统癌、实体瘤和血源性肿瘤。

[0185] 此外,式I的化合物可用于治疗或预防的代表性癌症包括脑癌(神经胶质瘤)、胶质母细胞瘤、白血病、Bannayan-Zonana综合征、考登病、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、炎性乳腺癌、肾母细胞瘤、尤文氏肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨和甲状腺的巨细胞瘤。

[0186] 式I的化合物可用于治疗或预防的代表性心血管疾病包括,但不限于,再狭窄、动脉粥样硬化及其后果,如中风,心肌梗死,心脏、肺、肠、肾、肝、胰、脾或脑的缺血性损伤。

[0187] 本发明涉及治疗增殖性、自体免疫性、抗炎性或感染性失调症的方法,其包括给予需要其的对象治疗有效量的式I的化合物。

[0188] 本发明优选涉及一种方法,其中该疾病是癌症。

[0189] 本发明特别优选涉及一种方法,其中该疾病是癌症,其中给药是与至少一种其它活性药剂同时、相继或交替给药。

[0190] 所公开的式I的化合物可以与其它已知治疗剂(包括抗癌剂)联合给药。本文所用的术语“抗癌剂”涉及以治疗癌症为目的给予癌症患者的任何药剂。

[0191] 本文中定义的抗癌治疗可作为唯一疗法施用或除本发明的化合物外还可包括传统外科手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可包括一种或多种下列类别的抗肿瘤剂:

[0192] (i) 如医疗肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤/DNA损伤剂及其组合,如烷基化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲);抗代谢物(例如抗叶酸物,如氟嘧啶,如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、氨甲喋呤、阿糖胞苷、羟基脲和吉西他滨);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,如阿霉素、博来霉素、多柔比星、道诺霉素、表阿霉素、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素和光神霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,和紫杉类药物,如紫杉酚和多西紫杉醇);拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康、伊立替康和喜树碱)和细胞分化剂(例如全反式维甲酸、13-顺式维甲酸和芬维A胺);

[0193] (ii) 细胞生长抑制剂,如抗雌激素药(例如三苯氧胺、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和iodoxyfene)、雌激素受体下调剂(例如氟维司群)、抗雄激素物质(例如比卡鲁胺、氟他米特、尼鲁米特和乙酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、vorazole和依西美坦)和5 α -还原酶抑制剂,如非那雄胺;

[0194] (iii) 抑制癌细胞侵入的试剂(例如基质金属蛋白酶抑制剂,如马立马司他,和尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂);

[0195] (iv) 生长因子功能抑制剂,例如此类抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如抗-erbB2抗体曲妥珠单抗 [HerceptinTM]和抗-erbB1抗体西妥昔单抗 [C225])、法

尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼、AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼、OSI-774)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)),例如血小板源性生长因子家族的抑制剂和例如肝细胞生长因子家族的抑制剂;

[0196] (v) 抗血管生成剂,如抑制血管内皮生长因子的作用的那些(例如抗-血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 [AvastinTM])、如公步的国际专利申请WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些化合物)和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂和血管抑素);

[0197] (vi) 血管破坏剂,如康普瑞汀A4和国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

[0198] (vii) 反义疗法,例如指向上文列举的靶点的那些,如ISIS 2503——一种抗-Ras反义;

[0199] (viii) 基因治疗法,包括例如替代异常基因,如异常p53或异常BRCA1或BRCA2的方法,GDEPT(基因导向酶前药治疗)法,如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法,和提高患者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法,如多药耐药基因疗法;和

[0200] (ix) 免疫疗法,包括例如用于提高患者肿瘤细胞的免疫原性的离体(ex-vivo)和体内法,如用细胞因子(如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)转染,用于降低T细胞无反应性的方法、使用转染免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0201] 下表1中的药物优选、但不是排他性地与式I的化合物组合。

[0202]

表 1.		
烷基化剂	环磷酰胺 白消安 异环磷酰胺 美法仑 六甲蜜胺 噻替派 苯丁酸氮芥 达卡巴嗪 卡莫司汀	环己亚硝脒 丙卡巴肼 六甲蜜胺 磷酸雌莫司汀 氮芥(Mechloroethamine) 链脲菌素 替莫唑胺 司莫司汀
铂试剂	顺铂 奥沙利铂 螺铂 Carboxyphthalatoplatinum 四铂 Orniplatin 异丙铂	卡铂 ZD-0473 (AnorMED) 洛铂 (Actema) 沙铂 (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代谢物	氮杂胞苷 吉西他滨 卡培他滨 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氟脱氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-硫鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 氮甲嘌呤 Idatrexate	Tamudex 三甲曲沙 脱氧助间型霉素 (Deoxycoformycin) 氟达拉滨 喷司他丁 雷替曲塞 羟基脲 地西他滨 (SuperGen) 氟法拉滨 (Bioenvision) 伊罗夫文 (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞嘧啶核苷(Taiho)
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 表阿霉素 依托泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌 伊立替康(CPT-11) 7-乙基-10-羟基喜树碱 拓扑替康 Dexrazoxane (TopoTarget) 匹杉醇(Novuspharma) 蝴蝶毒素类似物(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	鲁比替康 (SuperGen) 甲磺酸依沙替康 (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) 吉马替康 (Sigma-Tau) 氟替康(Diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙芦星 (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakkō)

[0203]

<p>抗肿瘤抗生素</p>	<p>更生霉素(放线菌素 D) 多柔比星(阿霉素) Deoxyrubicin 戊柔比星 柔红霉素(道诺霉素) 表阿霉素 吡柔比星 伊达比星 盐酸佳柔比星 Plicamycin 紫菜毒素 Cyanomorpholinodoxorubicin 米托蒽醌 (Novantron)</p>	<p>氮芥非特 Azonafide 葱吡唑 Oxantrazole 洛索葱醌 硫酸博来霉素(Blenoxan) Bleomycinic acid 博来霉素 A 博来霉素 B 丝裂霉素 C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)</p>
<p>抗有丝分裂剂</p>	<p>紫杉醇 多西紫杉醇 秋水仙碱 长春碱 长春新碱 长春瑞滨 长春地辛 Dolastatin 10 (NCI) 根霉素(Rhizoxin) (Fujisawa) 米伏布林 (Warner-Lambert) 西马多丁 (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃博霉素 B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) 长春氟宁 (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)</p>	<p>SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 康普瑞汀 A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4 前药(OXiGENE) Dolastatin-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)</p>
<p>芳香酶抑制剂</p>	<p>氨鲁米特 来曲唑 阿那曲唑 福美坦</p>	<p>依西美坦 阿他美坦 (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)</p>

[0204]

胸苷酸合成酶抑制剂	培美曲塞 (Eli Lilly) ZB-9331 (BTG)	诺拉曲塞 (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA 拮抗剂	曲贝替定 (PharmaMar) 葡磷酰胺 (Baxter International) 白蛋白 + 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) Edotrectid (Novartis)	马磷酰胺 (Baxter International) Apaziquone (Spectrum Pharmaceuticals) O6-苄基鸟嘌呤 (Paligent)
法尼基转移酶抑制剂	Arglabin (NuOncology Labs) 洛那法尼 (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替吡法尼 (Johnson & Johnson) 紫苏醇 (DOR BioPharma)
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	唑唑达三盐酸盐 (Eli Lilly) Biricodar dicitrate (Vertex)
组蛋白乙酰转移酶抑制剂	Tacedinaline (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸特戊酰氧甲酯(Titan) 缩酚酸肽 (Fujisawa)
基质金属蛋白酶抑制剂 核糖核苷还原酶抑制剂	Neovastat (Aeterna Laboratories) 马立马司他 (British Biotech) 麦芽酚喹 (Titan) Triapin (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替扎他滨 (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-α 激动剂/拮抗剂	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	米那度胺(Revimid) (Celgene)
内皮素-A 受体拮抗剂	阿曲生坦 (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
维甲酸受体激动剂	芬维 A 胺 (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利维 A 酸 (Ligand)
免疫调节剂	干扰素 Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 疫苗(CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗(CTL Immuno)	Dexosome 疗法(Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail)

[0205]

	p21-RAS 疫苗(GemVax)	CLL-Thera (Vasogen)
激素药和抗 激素药	雌激素 结合雌激素 乙炔雌二醇 炔烯雌醚 Idenestrol 己酸羟孕酮 甲羟孕酮 孕酮 丙酸孕酮 氟甲孕酮 甲基孕酮 己烯雌酚 甲地孕酮 三苯氧胺 Toremofin 地塞米松	强的松 甲基强的松龙 强的松龙 氟鲁米特 亮丙瑞林 戈舍瑞林 Leuporelin 比卡鲁胺 氟他米特 奥曲肽 尼鲁米特 米托坦 P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇 (EntreMed) Arzoxifen (Eli Lilly)
光动力剂	他拉泊芬 (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬乳(Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics) 金丝桃素
酪氨酸激酶 抑制剂	伊马替尼(Novartis) 索拉非尼(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 埃罗替尼(Oncogene Science) Canertjnih (Pfizer) 角鲨胺(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 瓦他拉尼 (Novartis) PK1166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O 曲妥珠单抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各种试剂	SR-27897 (CCK-A 抑制剂, Sanofi-Synthelabo) 托拉地新 (环腺苷酸激动剂, Ribapharm) Alvocidib (CDK 抑制剂, Aventis)	BCX-1777 (PNP 抑制剂, BioCryst) 豹鲑酶(核糖核酸酶兴奋剂, Alfacell) 加柔比星(RNA 合成抑制剂, Dong-A) 替拉扎明(还原剂, SRI International) N-乙酰半胱氨酸 (还原剂, Zambon)

[0206]

CV-247 (COX-2 抑制剂, Ivy Medical)	R-氟比洛芬 (NF-kappaB 抑制剂, Encore)
P54 (COX-2 抑制剂, Phytopharm)	3CPA (NF-kappaB 抑制剂, Active Biotech)
CapCell™ (CYP450 兴奋剂, Bavarian Nordic)	西奥替化醇 (维生素 D 受体激动剂, Leo)
GCS-100 (gal3 拮抗剂, GlycoGenesys)	131-I-TM-601 (DNA 拮抗剂, TransMolecular)
GI7DT 免疫原(胃泌素抑制剂, Apton)	Eflornithin (ODC 抑制剂, ILEX Oncology)
乙丙昔罗 (oxygenator, Allos Therapeutics)	米诺膦酸(破骨细胞抑制剂, Yamanouchi)
PI-88 (乙酰肝素酶抑制剂, Progen)	Indisulam (p53 兴奋剂, Eisai)
Tesmififen (组胺拮抗剂, YM BioSciences)	Aplidin (PPT 抑制剂, PharmaMar)
组胺(组胺 H2 受体激动剂, Maxim)	利妥昔单抗(CD20 抗体, Genentech)
噻唑唑林(IMPDH 抑制剂, Ribapharm)	吉妥珠单抗(CD33 抗体, Wyeth Ayerst)
西仑吉肽(整合素拮抗剂, Merck KGaA)	PG2 (造血促进剂, Pharmagenesis)
SR-31747 (IL-1 拮抗剂, Sanofi-Synthelabo)	Immunol™ (三氯生漱口水, Endo)
CCI-779 (mTOR 激酶抑制剂, Wyeth)	三乙酰基尿苷(尿苷前药, Wellstat)
依昔舒林(PDE-V 抑制剂, Cell Pathways)	SN-4071 (肿瘤试剂, Signature BioScience)
CP-461 (PDE-V 抑制剂, Cell Pathways)	TransMID-107™ (免疫毒素, KS Biomedix)
AG-2037 (GART 抑制剂, Pfizer)	PCK-3145 (凋亡促进剂, Procyon)
WX-UK1 (纤溶酶原激活物抑制剂, Wilex)	Doranidazole (凋亡促进剂, Pola)
PBI-1402 (PMN 兴奋剂, ProMetic LifeSciences)	CHS-828 (细胞毒素剂, Leo)
翻替佐米(蛋白酶体抑制剂, Millennium)	反式维甲酸(differentiator, NIH)
SRL-172(T-细胞兴奋剂, SR Pharma)	MX6 (凋亡促进剂, MAXIA)
TLK-286 (谷胱甘肽-S 转移酶抑制剂, Telik)	Apomine (凋亡促进剂, ILEX Oncology)
PT-100 (生长因子激动剂, Point Therapeutics)	Urocidin (凋亡促进剂, Bioniche)
米咪妥林 (PKC 抑制剂, Novartis)	Ro-31-7453 (凋亡促进剂, La Roche)
替藜抑素-1 (PKC 兴奋剂, GPC Biotech)	Brostallicin (凋亡促进剂, Pharmacia)
CDA-II (凋亡促进剂, Everlife)	
SDX-101 (凋亡促进剂, Salmedix)	
Ceflatonin (凋亡促进剂, ChemGenex)	

[0207] 下列缩写分别是指下列定义:

[0208] aq(水性), h(小时), g(克), L(升), mg(毫克), MHz(兆赫), min.(分钟), mm(毫米), mmol(毫摩尔), mM(毫摩尔的), m.p.(熔点), eq(当量), mL(毫升), μ L(微升), ACN(乙腈), AcOH(乙酸), $CDCl_3$ (氘代氯仿), CD_3OD (氘代甲醇), CH_3CN (乙腈), c-hex(环己烷), DCC(二环

己基碳二亚胺)、DCM(二氯甲烷),DIC(二异丙基碳二亚胺),DIEA(二异丙基乙基-胺),DMF(二甲基甲酰胺),DMSO(二甲亚砜),DMSO-d₆(氘代二甲亚砜),EDC(1-(3-二甲基-氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺),ESI(电喷雾电离),EtOAc(乙酸乙酯),Et₂O(乙醚),EtOH(乙醇),HATU(二甲基氨基-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基)-二甲基-六氟磷酸铵),HPLC(高效液相色谱法),i-PrOH(2-丙醇),K₂CO₃(碳酸钾),LC(液相色谱法),MeOH(甲醇),MgSO₄(硫酸镁),MS(质谱法),MTBE(甲基叔丁基醚),NaHCO₃(碳酸氢钠),NaBH₄(硼氢化钠),NMM(N-甲基吗啉),NMR(核磁共振),PyBOP(苯并三唑-1-基氧基-三-吡咯烷并-六氟磷酸磷),RT(室温),Rt(保留时间),SPE(固相萃取),TBTU(四氟硼酸2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓),TEA(三乙胺),TFA(三氟乙酸),THF(四氢呋喃),TLC(薄层色谱法),UV(紫外线)。

[0209] 体外检测的描述

[0210] 缩写:

[0211] GST = 谷胱甘肽-S-转移酶

[0212] FRET= 荧光共振能量转移

[0213] HTRF[®] = (均相时间分辨荧光法)

[0214] HEPES = 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸缓冲剂

[0215] DTT = 二硫苏糖醇

[0216] BSA = 牛血清白蛋白

[0217] CHAPS = 洗涤剂;

[0218] CHAPS = 3-[(3-胆酰胺丙基)二甲基铵基]-1-丙磺酸盐。

[0219] 人脂肪酸合成酶FASN的生物化学活性测试

[0220] 脂肪酸合成酶FASN是具有七种催化活性的多功能酶,由此由底物乙酰辅酶A和丙二酰辅酶A在辅助因子NADPH存在下合成长链脂肪酸,尤其是棕榈酰辅酶A。通过NADPH氧化成NADP实现该还原合成。由于NADPH与NADP相比在340纳米激发和460纳米发射下具有高荧光强度量子产率,可通过荧光强度的降低监测该反应。

[0221] 在Greiner低体积中结合力384孔黑色微滴定板中在8 μ L的总检测体积中以384孔双时间点动力学荧光强度检测形式进行生物化学FASN活性测试并用于高通量筛选。在各孔中,将3 μ L的40 nM人重组全长脂肪酸合成酶(在机构内部在SF9细胞中制成)分配在下列测定缓冲液中:50 mM磷酸钾缓冲液pH 7.0、0.005 % (w/v) BSA、2 mM谷胱甘肽、0.02 % Tween-20。然后加入2 μ L在测定缓冲液中的200 μ M NADPH,接着以从30 μ M(最终浓度)开始的10个稀释浓度添加受试化合物以获得1% (v/v)的最终DMSO含量。将该混合物在室温下孵育至少15分钟。在预孵育后,通过添加2 μ L底物溶液(80 μ M乙酰辅酶A、240 μ M丙二酰辅酶A)开始酶促反应。用Envision多模式读取器(Perkin Elmer LAS Germany GmbH)在340纳米激发波长(灯泡模式)和460纳米发射波长下进行第一次荧光强度测量(时间点1)。该反应在室温下孵育30分钟。此后在Envision中再使用与上述相同的参数测量荧光强度(第二时间点测量)。通过从第二时间点测量值(在酶促反应后)中减去第一时间点测量值,分析该数据。测定发射信号的差异。这些直接反映NADPH的转化速率。所用的全值是无抑制剂的反应。像GSK837149A(Sigma-Aldrich)那样以5-10 μ M的最终浓度使用药理学零值。使用来自GeneData的程序Symyx Assay Explorer[®]或Condosseo[®]测定抑制值(IC₅₀)。

[0222] 在上下文中,所有温度以℃表示。在下列实施例中,“常规后处理”是指:如果必要,加入水,如果必要,根据最终产物的构成,将pH调节至2至10的值,该混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取,分离各相,有机相经硫酸钠干燥并蒸发,残留物通过硅胶上的色谱法和/或通过结晶提纯。硅胶上的Rf值;洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇9:1。

[0223] HPLC/MS条件A

[0224] 柱: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

[0225] 梯度: 在1.8分钟内A:B = 99:1至0:100

[0226] 流速: 2.0 ml/min

[0227] 洗脱剂A: 水 + 0.05 %甲酸

[0228] 洗脱剂B: 乙腈 + 0.04 %甲酸

[0229] 波长: 220 nm

[0230] 质谱法: 正离子模式。

[0231] HPLC/MS条件B

[0232] 柱: Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100 x 3 mm²

[0233] 梯度: 在3.5分钟内A:B = 99:1至0:100

[0234] 流速: 2.0 ml/min

[0235] 洗脱剂A: 水 + 0.05 %甲酸

[0236] 洗脱剂B: 乙腈 + 0.04 %甲酸

[0237] 波长: 220 nm

[0238] 质谱法: 正离子模式。

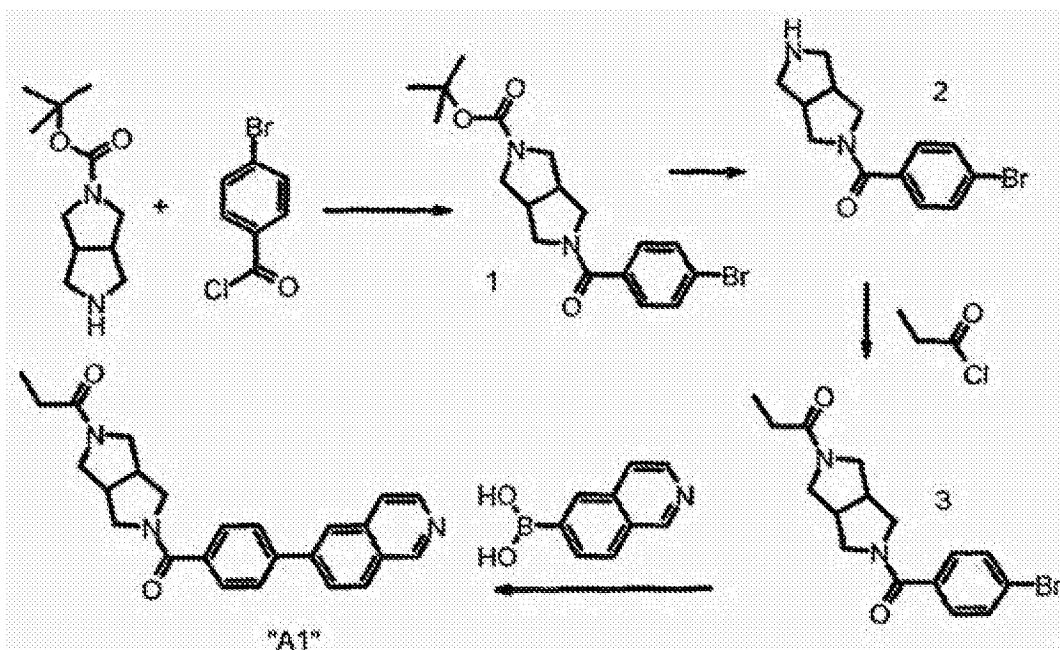
[0239] 在Bruker DPX-300、DRX-400或AVII-400波谱仪上使用氘代溶剂的残留信号作为内标记录¹H NMR。以相对于残留溶剂信号(在DMSO-d₆中的¹H NMR的δ = 2.49 ppm)的ppm报道化学位移(δ)。如下报道¹H NMR数据:化学位移(多重性、耦合常数和氢数)。多重性缩写如下:s(单重峰)、d(双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽)。

[0240] 在来自Personal Chemistry的单模微波反应器Emrys™ Optimiser上实施微波化学。

[0241] 实施例1

[0242] 1-[5-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮(“A1”)的合成

[0243]



[0244] 1.1 将六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯(0,65 g;3,06 mmol)溶解在20 ml的DCM中。加入用于合成的N-乙基二异丙基胺(1,56 ml;9,19 mmol)并将该混合物冷却至0℃。现在将用于合成的4-溴苯甲酰氯(0,74 g;3,37 mmol)溶解在10 ml的DCM中并逐滴添加到该反应中,接着在RT下搅拌14小时。该反应混合物用50 ml水萃取。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤,然后在真空下缩减至干以提供1,10 g(90,9%)浅橙色油形式的5-(4-溴-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯1。

[0245] 1.2 将5-(4-溴-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(1,1 g;2,78 mmol)溶解在15 ml HCl/异丙醇(5-6N)中,然后在RT下搅拌2小时。将反应混合物在真空下缩减至干以产生0,90 g(97,5%) (4-溴-苯基)-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-甲酮2。

[0246] 1.3 将(4-溴-苯基)-(六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-甲酮盐酸盐(300 mg;0,9 mmol)溶解在5 ml的DCM中,加入用于合成的N-乙基二异丙基胺(0,46 ml;2,7 mmol),然后冷却至0℃。逐滴加入用于合成的丙酰氯(0,095 ml;1,09 mmol),接着在RT下搅拌14小时。使反应混合物在DCM和水之间分离。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤,然后在真空下缩减至干以提供316 mg(99,5%)棕色油形式的1-[5-(4-溴-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮3。

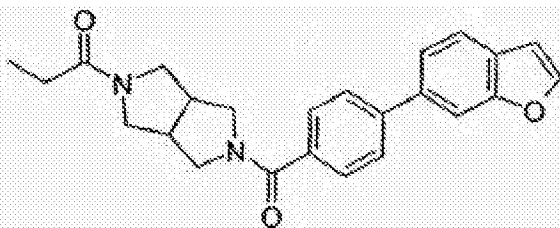
[0247] 1.4 将1-[5-(4-溴-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮(100 mg;0,285 mmol)和异喹啉-6-基硼酸(55,2 mg;0,31 mmol)溶解在干燥的(最多0,005% H₂O)1,4-二氧杂环己烷SeccoSolv®(5,0 ml;0,058 mol)中并将该混合物用氮气吹扫5分钟。加入无水碳酸钠(90,6 mg;0,86 mmol)和双(三环己基膦)-二氯化钯(II)99%(6,4 mg, 8,7 μM)并在微波下将反应混合物加热至150℃ 90分钟。该混合物用乙酸乙酯/水萃取。有机层经MgSO₄干燥,过滤并在真空中蒸发。产物在制备HPLC上提纯以提供56 mg(49%)白色固体状的1-[5-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮("A1");

[0248] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.96 (s, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 3H), 8.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.92 - 3.21 (m, 8H), 3.12 - 2.87 (m, 2H),

[0249] 2.39 - 2.20 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 3H)。

[0250] 类似地获得下列化合物。

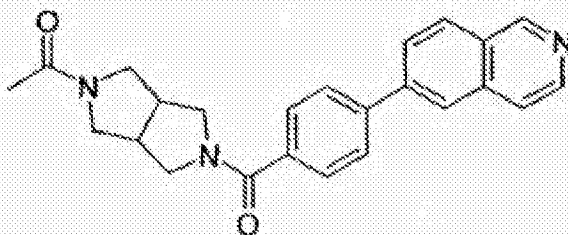
[0251] 1-[5-(4-苯并呋喃-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮 ("A2")



[0252]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.91 - 3.20 (m, 8H), 3.11 - 2.84 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 3H);

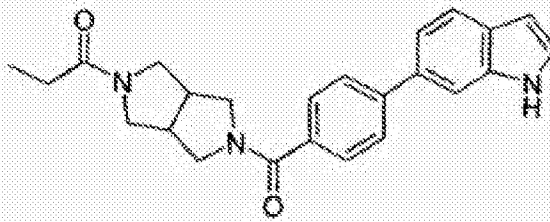
[0253] 1-[5-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-乙酮 ("A3")



[0254]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , TFA- d_1) δ [ppm] 9.96 (s, 1H), 8.75 - 8.66 (m, 3H), 8.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.7$, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.92 - 3.22 (m, 8H), 3.14 - 2.87 (m, 2H), 2.02 (d, $J = 13.3$ Hz, 3H);

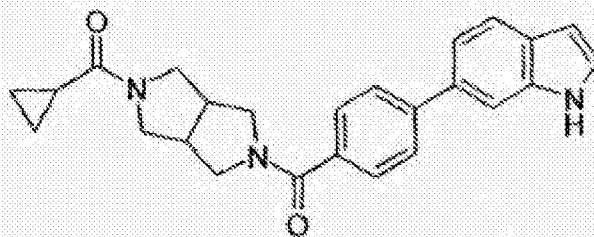
[0255] 1-[5-[4-(1H-吡唑-6-基)-苯甲酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-丙-1-酮 ("A4")



[0256]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 3H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.47 – 6.44 (m, 1H), 3.82 – 3.08 (m, 8H) 3.05 – 2.78 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 2H), 1.04 – 0.94 (m, 3H);

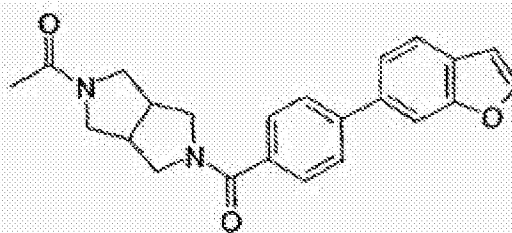
[0257] (5-环丙烷羰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-[4-(1H-吲哚-6-基)-苯基]-甲酮 (“A5”)



[0258]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 11.19 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.48 – 6.43 (m, 1H), 3.92 – 3.12 (m, 8H), 3.10 – 2.80 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 1H), 0.81 – 0.66 (m, 4H);

[0259] 1-[5-(4-苯并呋喃-6-基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-乙酮 (“A6”)

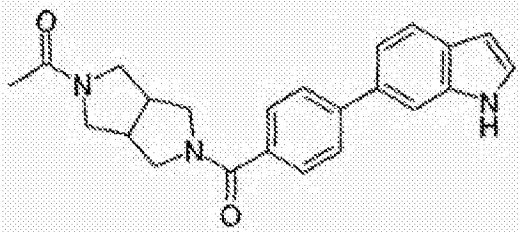


[0260]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ [ppm] 7.97 (s, 2H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 4H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 3.90 – 3.20 (m, 8H), 3.13 – 2.86 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 3H);

[0261] 1-[5-[4-(1H-吲哚-6-基)-苯甲酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-乙酮 (“A7”)

[0262]



[0263]

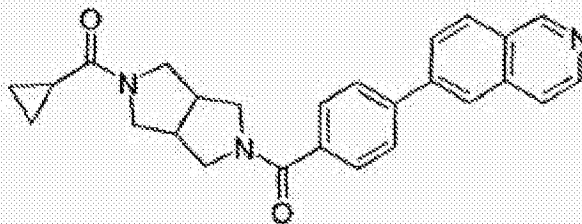
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , TFA-d_4) δ [ppm] 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.65 - 7.58 (m, 3H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 3.82 - 3.10 (m, 8H), 2.93 (d, $J = 40.2$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 3H);

[0264]

("A8")

(5-环丙烷羰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(4-异喹啉-6-基-苯基)-甲酮

[0265]



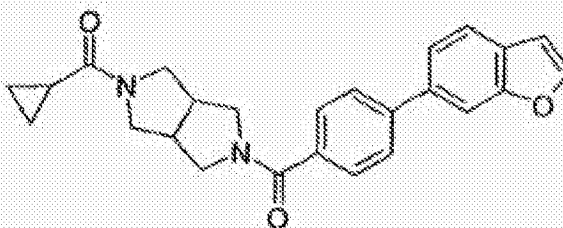
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.75 - 8.64 (m, 3H), 8.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.11 - 3.63 (m, 4H), 3.65 - 3.18 (m, 5H), 3.02 (dd, $J = 63.6, 19.4$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 27.8$ Hz, 1H), 0.90 - 0.65 (m, 4H);

[0266]

("A9")

(4-苯并呋喃-6-基-苯基)-(5-环丙烷羰基-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-甲酮

[0267]



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] 8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.02 (dd, $J = 2.1, 0.8$ Hz, 1H), 3.98 - 3.58 (m, 4H), 3.55 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 3.11 - 2.79 (m, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 0.80 - 0.65 (m,

[0268]

4H)。

[0269]

药理数据

[0270]

表2 式I的一些代表性化合物的FASN抑制

[0271]

化合物编号	IC_{50} FASN (酶测定)	
"A1"	A	

"A2"	B	
"A3"	B	
"A4"	B	
"A5"	B	
"A6"	C	
"A7"	B	
"A8"	B	
"A9"		

[0272] $IC_{50}: < 0.3 \mu M = A \quad 0.3 - 3 \mu M = B \quad 3-50 \mu M = C。$

[0273] 表2中所示的化合物是本发明的特别优选的化合物。

[0274] 下列实施例涉及药剂:

[0275] 实施例A:注射小瓶

[0276] 使用2 N盐酸将100 g式I的活性成分和5 g磷酸氢二钠在3升重蒸馏水中的溶液调节至pH 6.5,无菌过滤,转移到注射小瓶中,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。各注射小瓶含有5 mg活性成分。

[0277] 实施例B:栓剂

[0278] 将20 g式I的活性成分与100 g大豆卵磷脂和1400 g可可油的混合物熔化,倒入模具并使其冷却。各栓剂含有20 mg活性成分。

[0279] 实施例C:溶液

[0280] 在940 ml重蒸馏水中由1 g式I的活性成分、9.38 g $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$ 、28.48 g $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ 和0.1 g苯扎氯铵制备溶液。将pH调节至6.8,将该溶液补足1升并通过照射消毒。这种溶液可以以滴眼液形式使用。

[0281] 实施例D:软膏

[0282] 将500 mg式I的活性成分与99.5 g凡士林在无菌条件下混合。

[0283] 实施例E:片剂

[0284] 将1 kg式I的活性成分、4 kg乳糖、1.2 kg马铃薯淀粉、0.2 kg滑石和0.1 kg硬脂酸镁的混合物以常规方式压成片剂以使各片剂含有10 mg活性成分。

[0285] 实施例F:糖衣丸

[0286] 与实施例E类似地压制片剂并随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄耆胶和染料的包衣料包衣。

[0287] 实施例G:胶囊

[0288] 将2 kg式I的活性成分以常规方式引入硬明胶胶囊中以使各胶囊含有20 mg活性成分。

[0289] 实施例H:安瓿

[0290] 将1 kg式I的活性成分在60升重蒸馏水中的溶液无菌过滤,转移到安瓿中,在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。各安瓿含有10 mg活性成分。