



(21) 申請案號：104141948

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 14 日

(51) Int. Cl. : C07D407/06 (2006.01)

C07F9/6558 (2006.01)

A61K31/665 (2006.01)

A61K31/683 (2006.01)

(30) 優先權：2014/12/19 美國

62/094,823

(71) 申請人：武田藥品工業有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(JP)

日本

(72) 發明人：契若維拉 札奇瑞亞 CHERUVALLATH, ZACHARIA (US)；羅森 約翰 大衛
LAWSON, JOHN DAVID (US)；麥克布萊德 克里司多福 MCBRIDE,
CHRISTOPHER (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：0 共 69 頁

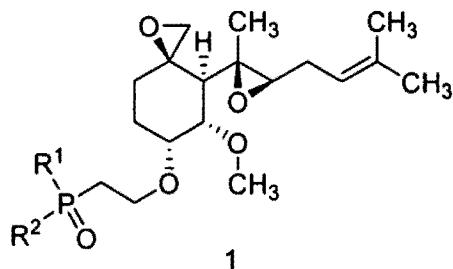
(54) 名稱

煙黴醇衍生物

FUMAGILLOL DERIVATIVES

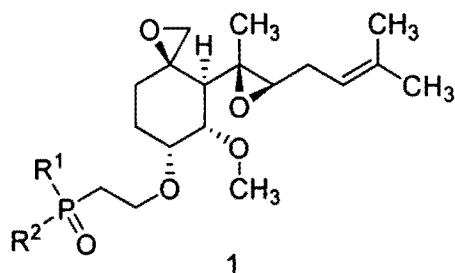
(57) 摘要

揭露了具有式 1 之化合物，



其立體異構物以及該等化合物和立體異構物的藥學上可接受之鹽，其中 R¹ 和 R² 係說明書中所定義的。本揭露還涉及用於製備具有式 1 之化合物的材料和方法，涉及包含它們的藥物組成物，並且涉及它們用於治療肥胖症和與 MetAP2 相關的相關疾病、病徵以及病狀之用途。

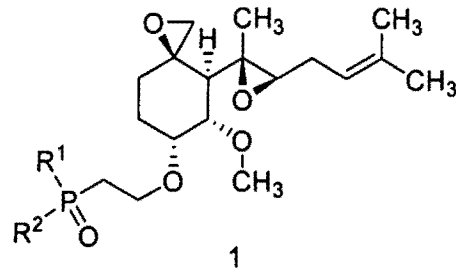
Disclosed are compounds of Formula 1,



stereoisomers thereof and pharmaceutically acceptable salts of the compounds and stereoisomers, wherein R¹ and R² are defined in the specification. This disclosure also relates to materials and methods for preparing

compounds of Formula 1, to pharmaceutical compositions which contain them, and to their use for treating obesity and related diseases, disorders, and conditions associated with MetAP2.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：104141948

※ 申請日：104.12.14.

※ IPC 分類：C07D 407/66 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01)

A61K 31/665, 31/683 (2006.01)

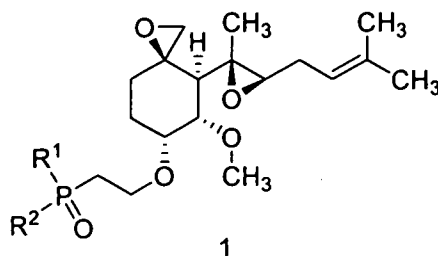
【發明名稱】

煙黴醇衍生物

FUMAGILLOL DERIVATIVES

【中文】

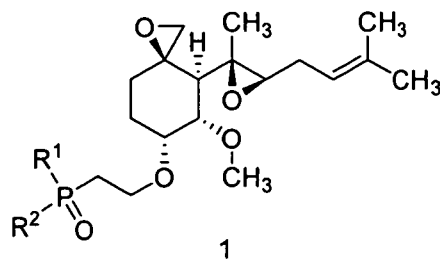
● 揭露了具有式1之化合物，



其立體異構物以及該等化合物和立體異構物的藥學上可接受之鹽，其中R¹和R²係說明書中所定義的。本揭露還涉及用於製備具有式1之化合物的材料和方法，涉及包含它們的藥物組成物，並且涉及它們用於治療肥胖症和與MetAP2相關的相關疾病、病徵以及病狀之用途。

【英文】

Disclosed are compounds of Formula 1,



stereoisomers thereof and pharmaceutically acceptable salts of the compounds and stereoisomers, wherein R¹ and R² are defined in the specification. This disclosure also relates to materials and methods for preparing compounds of Formula 1, to pharmaceutical compositions which contain them, and to their use for treating obesity and related diseases, disorders, and conditions associated with MetAP2.

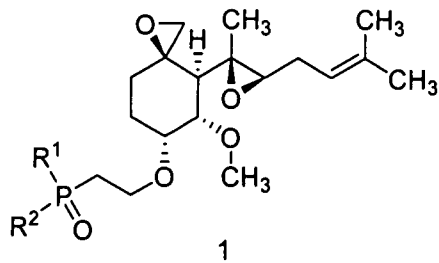
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

煙黴醇衍生物

FUMAGILLOL DERIVATIVES

【技術領域】

本發明涉及煙黴醇(fumagillol)衍生物，並且更具體地涉及作為甲硫胺酸胺基肽酶2 (MetAP2)抑制劑的煙黴醇氧化磷和磷酸酯衍生物，涉及含有它們之藥物組成物並且涉及它們治療與MetAP2相關的疾病、病症以及病狀(包括肥胖症)之用途。

【先前技術】

甲硫胺酸胺基肽酶係結合到鈷離子和錳離子的酶。該金屬酶廣泛地存在於原核細胞和真核細胞中，並且以三種形式存在：MetAP1A、MetAP1D以及MetAP2。參見M. 里茲塞尼加(Leszczyniecka)等人，癌基因(*Oncogene*)25:3471-78 (2006)。它們負責從新生蛋白去除N端甲硫胺酸殘基，這係蛋白質成熟中的一重要步驟並且可能對於適當的功能調節、胞內靶向以及蛋白質轉換是必要的。參見S.M.阿瑞豐(Arfin)等人，美國國家科學院院報(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*)92:7714-18 (1995)。已知的(不可逆的)MetAP2抑制劑包括天然產物煙黴素及其更有效的半合成類似物TNP-470(AGM-1470)。參見D.因格貝爾(Ingber)等人，自然雜誌(*Nature*)348:555-57 (1990)；還參見E.C. 格里菲斯(Griffith)等人，化學與生物雜誌(*Chemistry & Biology*)4(6):461-471 (1997)。兩種化合物均抑制血管生成，並且TNP-470已在多種臨床試驗中作為一癌症治療進行評估。參見，例如R.S. 赫布斯特(Herbst)等人，臨床腫瘤學雜誌(*J. Clin. Oncology*)

20(22):4440-47 (2002)(非小細胞肺癌)；C.J.洛戈塞蒂斯(Logothetis)等人，臨床癌症研究(*Clin. Cancer Res.*)7:1198-1203 (2001)(進行性雄激素依賴性前列腺癌)；W.M.施塔德勒(Stadler)等人，*臨床腫瘤學雜誌*(*J. Clin. Oncology*)17(8):2541-45 (1999)(轉移性腎癌)；A.P.庫德卡(Kudelka)等人，*新英格蘭醫學雜誌*(*N. Engl. J. Med.*)338:991-92 (1998)(轉移性宮頸癌)；A.P.庫德卡(Kudelka)等人，臨床癌症研究(*Clin. Cancer Res.*)3:1501-05 (1997)(子宮頸鱗狀細胞癌)；以及P.巴爾加瓦(Bhargava)等人，臨床癌症研究5:1989-95 (1999)(肉瘤、結直腸癌以及黑色素瘤)。

許多研究也表明MetAP2抑制劑可用於治療肥胖症。例如，在多個小鼠肥胖症模型中測試TNP-470並且顯示劑量依賴性、可逆性體重減輕以及脂肪組織減少。參見M.A.魯德尼克(Rupnick)等人，美國國家科學院院報99(16):10730-35 (2002)。TNP-470也已顯示預防小鼠飲食誘導性肥胖症。參見E.布羅肯耶爾姆(Bråkenhielm)等人，循環研究(*Circulation Research*)94(12):1579-88 (2004)。使用煙黴素的治療已顯示減少小鼠飲食誘導性肥胖症，如藉由脂肪細胞營養不良所證明，但並未顯著影響脂肪組織血管生成。參見H.R.利傑能(Lijnen)等人，肥胖症(*Obesity*)18(12):2241-46 (2010)。此外，發現一MetAP2抑制劑CKD-732能降低遺傳學和飲食誘導性肥胖小鼠之食物攝取、體重、脂肪量以及脂肪細胞的大小。參見Y.M.金姆(Kim)等人，分子內分泌學期刊(*J. Mol. Endocrinology*)38:455-65 (2007)。近來，CKD-732(六草酸貝洛雷尼(beloranib))已在成人肥胖患者(例如， $30 \leq \text{BMI} \leq 45 \text{ kg/m}^2$)中進行早期臨床試驗。

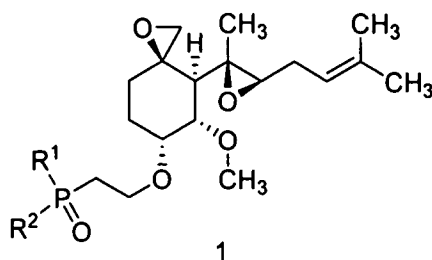
一些MetAP2抑制劑描述於WO 2012/130906 A1、WO 2012/122264 A1、US 2012/004162 A1、WO 2010/065877 A2、WO 2010/065883 A2、WO 2009/117902 A1、WO 2009/073445 A2、WO

2003/027104 A1、WO 2002/042295 A2、US 2002/0151493 A1、US 6949584 B2、WO 99/59987 A1、WO 99/59986 A1、WO 98/56372 A1、EP 0359036 A1以及EP 0354787 A1中。

【發明內容】

本發明提供了煙黴醇衍生物及其藥學上可接受之鹽。本發明還提供了含有該等煙黴醇衍生物之藥物組成物並且提供了其治療與MetAP2抑制相關的疾病、病症或病狀(包括肥胖症)之用途。

本發明的一個方面提供了具有式1之化合物：



其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 R^2 各自獨立地選自苯基、 C_{3-5} 雜芳基、 $-OR^4$ 以及 $-N(R^4)R^5$ ，其中每個苯基和 C_{3-5} 雜芳基獨立地被從0至3個 R^a 取代，並且每個 C_{3-5} 雜芳基具有5或6個環原子，其中1或2個係獨立地選自N、O以及S的雜原子；

每個 R^a 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自 $-OR^4$ 、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-NR^4C(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-N(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 以及 $-S(O)_2N(R^4)R^5$ ；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基以及 C_{2-6} 炔基，各自被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C₃₋₈環烷基-(CH₂)_m-、C₂₋₆雜環基-(CH₂)_m-、C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-以及C₁₋₉雜芳基-(CH₂)_m-，各自被從0至3個R^c取代；

每個R^b獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個R^b取代，以及

(b) C₃₋₈環烷基-(CH₂)_m-、C₂₋₆雜環基-(CH₂)_m-、C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-以及C₁₋₉雜芳基-(CH₂)_m-，各自被從0至3個R^d取代；

每個R^b獨立地選自鹵素、-CN以及R⁷；

每個R^c獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及R⁷，以及

(b) C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基以及C₂₋₆炔基，各自被從0至3個R^b取代；

每個R^d獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及R⁷，以及

(b) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個R^b取代；

每個R⁷獨立地選自-OR⁸、-N(R⁸)R⁹、-NR⁸C(O)R⁹、-NR⁸C(O)OR⁹、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)R⁹、-C(O)N(R⁸)OR⁹、-C(O)N(R⁸)S(O)₂R⁹、-N(R⁸)S(O)₂R⁹、-SR⁸、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸以及-S(O)₂N(R⁸)R⁹；

每個R⁸和R⁹獨立地選自C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基-(CH₂)_m-以及C₂₋₆雜環基-(CH₂)_m-，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代；並且

每個m獨立地選自0、1、2、3以及4；

其中在R⁴、R⁵以及R⁶中列出的每個雜芳基部分獨立地具有獨立地選自N、O以及S的1至4個雜原子，並且在R⁴、R⁵、R⁶以及R⁸中列出的每個雜環基部分獨立地具有獨立地選自N、O以及S的1至4個雜原子。

本發明的另一個方面提供一種選自以下化合物的化合物：

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-

1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)二苯基氧化磷；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)雙-對-甲苯基氧化磷；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)雙(4-(三氟甲基)苯基)氧化磷；

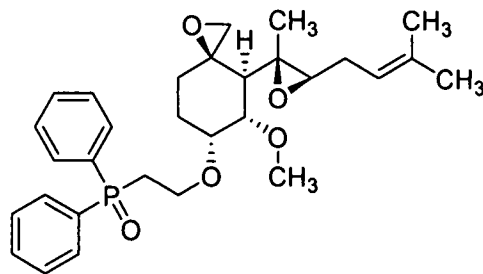
(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)磷酸二甲酯；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)磷酸二乙酯；

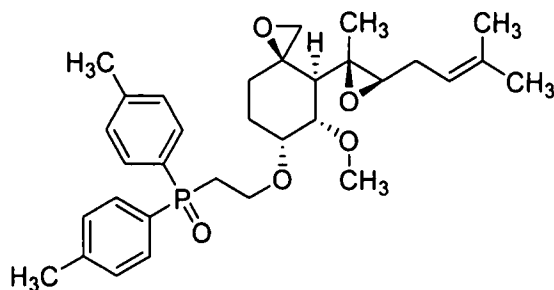
上述化合物中任一者之立體異構物；以及

上述化合物或立體異構物中任一者之藥學上可接受之鹽。

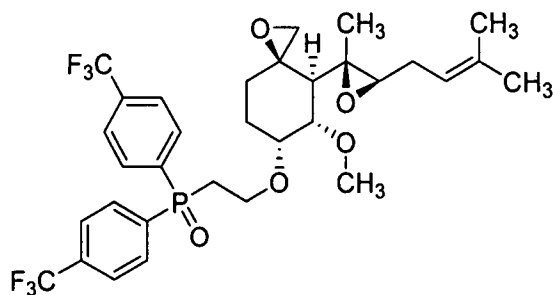
本發明的另一個方面提供了由以下結構表示之化合物：



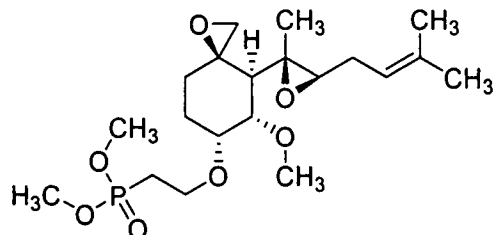
本發明的另一個方面提供了由以下結構表示之化合物：



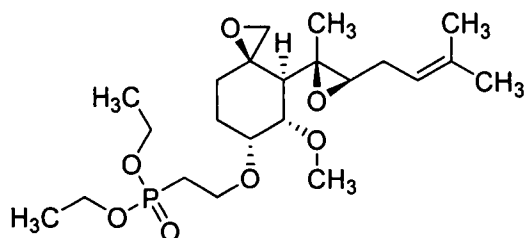
本發明的另一個方面提供了由以下結構表示之化合物：



本發明的另一個方面提供了由以下結構表示之化合物：



本發明的另外的方面提供了由以下結構表示之化合物：



本發明的另一個方面提供了一藥物組成物，該藥物組成物包含具有式1之化合物、其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽、或者在前面段落中定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽中任一者；以及一藥學上可接受之賦形劑。

本發明的另一個方面提供了一種用作藥物的具有式1之化合物、其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽、或者前面段落中定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽中任一者。

本發明的另一個方面方面提供了一種用於治療選自以下各項的疾病、病症以及病狀的具有式1之化合物、其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽、或者前面段落中定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽中任一者：高血糖症、糖尿病、血脂障礙、肥胖症、胰島素抵抗、代謝症候群X、葡萄糖耐量減低、多囊性卵巢症候群、心血管疾病、非酒精性肝脂肪變性、動脈粥樣硬化以

及普-威二氏綜合症。

本發明的另一個方面提供具有式1之化合物、其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽、或者前面段落中定義之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽中任一者用於製造用於治療與MetAP2相關的疾病、病症以及病狀的藥物之用途。

本發明的另一個方面提供了治療與MetAP2相關的疾病、病症以及病狀之方法，該方法包括向受試者給予有效量的一具有式1之化合物、其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽、或者前面段落中定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽中任一者。

本發明的另一個方面提供一治療受試者的疾病、病症以及病狀之方法，該方法包括向該受試者給予有效量的一種具有式1之化合物、其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽、或者前面段落中定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽中任一者，其中該疾病、病症以及病狀選自高血糖症、糖尿病、血脂障礙、肥胖症、胰島素抵抗、代謝症候群X、葡萄糖耐量減低、多囊性卵巢症候群、心血管疾病、非酒精性肝脂肪變性、動脈粥樣硬化以及普-威二氏綜合症。

本發明的另一個方面提供有效量的具有式1之化合物、其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽、或者前面段落中定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽中任一者；以及至少一種另外的藥理活性劑。

【實施方式】

除非另外指明，否則本揭露使用下面提供的定義。

當與一化學取代基或部分(例如，C₁₋₆烷基)一起使用時，“取代的”意指該取代基或部分的一個或多個氫原子被一個或多個非氫原子

或基團置換，其條件係滿足化合價要求並且一化學上穩定的化合物形成自該取代。

當與一可測量的數值變數一起使用時，“約(about)”或“大約(approximately)”係指該變數的指示值並且係指位於該指示值的實驗誤差內或位於該指示值的 $\pm 10\%$ 內的該變數的所有值，無論哪個更大。

“烷基”係指通常具有指定數目的碳原子之直鏈和支鏈飽和烴基(例如， C_{1-4} 烷基係指具有1至4個(即，1、2、3或4個)碳原子之烷基， C_{1-6} 烷基係指具有1至6個碳原子之烷基，以此類推)。烷基實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基、三級丁基、戊-1-基、戊-2-基、戊-3-基、3-甲基丁-1-基、3-甲基丁-2-基、2-甲基丁-2-基、2,2,2-三甲基乙-1-基、正己基等。

“烷二基”係指二價的烷基，其中烷基係以上定義，並且通常具有特定數目碳原子(例如， C_{1-4} 烷二基係指具有1至4個(即，1、2、3或4個)碳原子的烷二基， C_{1-6} 烷二基係指具有1至6個碳原子的烷二基，以此類推)。烷二基的實例包括亞甲基、乙烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丙烷-1,1-二基、丙烷-2,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、丁烷-1,1-二基、異丁烷-1,3-二基、異丁烷-1,1-二基、異丁烷-1,2-二基等等。

“烯基”係指具有一個或多個碳-碳雙鍵並且通常具有指定數目的碳原子之直鏈和支鏈烴基。烯基實例包括乙烯基、1-丙烯-1-基、1-丙烯-2-基、2-丙烯-1-基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、3-丁烯-1-基、3-丁烯-2-基、2-丁烯-1-基、2-丁烯-2-基、2-甲基-1-丙烯-1-基、2-甲基-2-丙烯-1-基、1,3-丁二烯-1-基、1,3-丁二烯-2-基等。

“炔基”係指具有一個或多個碳-碳三鍵並且通常具有指定數目的碳原子之直鏈或支鏈烴基。炔基實例包括乙炔基、1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基、1-丁炔-1-基、3-丁炔-1-基、3-丁炔-2-基、2-丁炔-1-基等。

“鹵素(halo)”、“鹵素(halogen)”和“鹵素(halogeno)”可以可互換地使用並且係指氟、氯、溴以及碘。

“鹵素烷基”、“鹵素烯基”和“鹵素炔基”分別是指被一個或多個鹵素原子取代之烷基、烯基和炔基，其中烷基、烯基和炔基係以上定義的並且通常具有指定數目的碳原子。鹵烷基實例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、1-氟乙基、1,1-二氟乙基、1-氯乙基、1,1-二氯乙基、1-氟-1-甲基乙基、1-氯-1-甲基乙基等等。

“環烷基”係指通常具有指定數目的碳原子(該等碳原子包括這個或該等環)之飽和單環和二環烴基(例如， C_{3-8} 環烷基係指具有3至8個碳原子作為環成員的環烷基)。二環烴基可以包括分離環(兩個環不共用碳原子)、螺環(兩個環共用一個碳原子)、稠環(兩個環共用兩個碳原子和這兩個共用碳原子之間的鍵)以及橋環(兩個環共用兩個碳原子，但是不共有共用鍵)。該環烷基可以藉由任何環原子來連接，除非這種連接將違反化合價要求，並且在指明時，可以可隨意地包括一個或多個非氫取代基，除非這種取代將違反化合價要求。

單環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。稠合二環環烷基之實例包括二環[2.1.0]戊基(即，二環[2.1.0]戊-1-基、二環[2.1.0]戊-2-基和二環[2.1.0]戊-5-基)、二環[3.1.0]己基、二環[3.2.0]己基、二環[4.1.0]己基、二環[3.3.0]辛基、二環[4.2.0]辛基、二環[4.3.0]壬基、二環[4.4.0]癸基等。橋聯環烷基之實例包括二環[2.1.1]己基、二環[2.2.1]庚基、二環[3.1.1]庚基、二環[2.2.2]辛基、二環[3.2.1]辛基、二環[4.1.1]辛基、二環[3.3.1]壬基、二環[4.2.1]壬基、二環[3.3.2]癸基、二環[4.2.2]癸基、二環[4.3.1]癸基、二環[3.3.3]十一烷基、二環[4.3.2]十一烷基、二環[4.3.3]十二烷基等。螺環烷基之實例包括螺[3.3]庚基、螺[2.4]庚基、螺[3.4]辛基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]

壬基等。分離的二環環烷基之實例包括衍生自二(環丁烷)、環丁烷環戊烷、二(環戊烷)、環丁烷環己烷、環戊烷環己烷、二(環己烷)等的那些。

“環亞烷基”係指藉由基團的單個碳原子連接並且通常具有指定數目的碳原子(該等碳原子包括該環)之二價單環環烷基，其中環烷基係以上定義的(例如，C₃₋₆環亞烷基係指具有3至6個碳原子作為環成員之環亞烷基)。實例包括環亞丙基、環亞丁基、環亞戊基以及環亞己基。

“環烯基”係指通常具有指定數目的碳原子(該等碳原子包括這個或該等環)之部分不飽和單環和二環烴基。與環烷基一樣，二環環烯基可以包括分離環、螺環、稠環或橋環。類似地，該環烯基可以藉由任何環原子來連接，並且在指明時，可以可隨意地包括一個或多個非氫取代基，除非這種連接或取代將違反化合價要求。環烯基之實例包括以上定義的環烷基的部分不飽和類似物，例如環丁烯基(即，環丁烯-1-基和環丁烯-3-基)、環戊烯基、環己烯基、二環[2.2.1]庚-2-烯基等。

“芳基”係指完全不飽和的單環芳香烴並且係指具有至少一個芳香環的多環烴，單環和多環芳基兩者通常都具有指定數目之碳原子(該等碳原子包括其環成員)(例如，C₆₋₁₄芳基係指具有6至14個碳原子作為環成員之芳基)。該基團可藉由任何環原子來連接，並且在指明時，可以可隨意地包括一個或多個非氫取代基，除非這種連接或取代將違反化合價要求。芳基之實例包括苯基、聯苯基、環丁次苳基(cyclobutabenzanyl)、茛基、萘基、苯並環庚基、聯亞苯基(biphenylenyl)、萸基、衍生自環庚三烯陽離子的基團等。

“伸芳基”係指二價芳基，其中芳基係以上定義的。伸芳基之實例包括伸苯基(即，苯-1,2-二基)

“雜環”和“雜環基”可以可互換地使用並且是指具有由碳原子和1至4個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子組成的環原子的飽和或部分不飽和單環或二環基團。單環和二環基團兩者在其一個或多個環中通常都具有指定數目的碳原子(例如，C₂₋₆雜環基係指具有2至6個碳原子和1至4個雜原子作為環成員之雜環基)。與二環環烷基一樣，二環雜環基可以包括分離環、螺環、稠環以及橋環。雜環基可以藉由任何環原子來連接，並且在指明時，可以可隨意地包括一個或多個非氫取代基，除非這種連接或取代將違反化合價要求或產生化學不穩定的化合物。雜環基的實例包括環氧乙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丙基(例如，氮雜環丙-1-基和氮雜環丙-2-基)、氧雜環丁基、硫雜環丁基、氮雜環丁基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡咯啉基、四氫哌喃基、四氫噻喃基、哌啉基、1,4-二噁吡基、1,4-氧硫雜環己烷基、咪啉基、1,4-二噻烷基、哌啶基、1,4-氮雜噻烷基、氧雜環庚烷基、硫雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、1,4-二氧雜環庚烷基、1,4-氧雜硫雜環庚烷基、1,4-氧雜氮雜環庚烷基、1,4-二硫雜環庚烷基、1,4-硫雜氮雜環庚烷基、1,4-二氮雜環庚烷基、3,4-二氮-2*H*-哌喃基、3,6-二氮-2*H*-哌喃基、2*H*-哌喃基、1,2-二氮吡啉基、1,2,3,4-四氮吡啉基、1,2,5,6-四氮吡啉基、1,6-二氮嘧啉基、1,2,3,4-四氮嘧啉基以及1,2-二氮吡啶並[1,5-*d*][1,2,4]三吡啶基。

“雜環-二基”係指藉由基團的兩個環原子連接之雜環基，其中雜環基係以上定義的。它們在其一個或多個環中通常具有指定數目之碳原子(例如，C₂₋₆雜環-二基係指具有2至6個碳原子和1至4個雜原子作為環成員的雜環-二基)。雜環-二基的實例包括以上描述的雜環基團的多價類似物，例如咪啉-3,4-二基、吡咯啉-1,2-二基、1-吡咯啉基-2-亞基、1-吡啉基-2-亞基、1-(4*H*)-吡啶基-5-亞基、1-(3*H*)-咪啶基-2-亞基、3-噁啶基-2-亞基、1-哌啉基-2-亞基、1-哌啶基-6-亞基等。

“雜芳香族的”和“雜芳基”可以互換地使用並且是指不飽和單環芳族基並且是指具有至少一個芳香環的多環基團，該等基團中的每個都具有由碳原子和1至4個獨立地選自氮、氧和硫的雜原子構成的環原子。單環和多環基團兩者通常都具有指定數目的碳原子作為環成員(例如，C₁₋₉雜芳基係指具有1至9個碳原子和1至4個雜原子作為環成員的雜芳基)並且可以包括其中上面列出的單環雜環中的任一者稠合至苯環的任何二環基團。該雜芳基可藉由任何環原子(或針對稠環而言多個環原子)來連接，並且在指明時，可以可隨意地包括一個或多個非氫取代基，除非這種連接或取代將違反化合價要求或產生化學不穩定的化合物。雜芳基的實例包括單環基團，如吡咯基(例如，吡咯-1-基、吡咯-2-基和吡咯-3-基)、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-三唑基、1-氧雜-2,3-二唑基、1-氧雜-2,4-二唑基、1-氧雜-2,5-二唑基、1-氧雜-3,4-二唑基、1-硫雜-2,3-二唑基、1-硫雜-2,4-二唑基、1-硫雜-2,5-二唑基、1-硫雜-3,4-二唑基、四唑基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基以及吡嗪基。

雜芳基之實例也包括二環基團，諸如苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並[c]噻吩基、1*H*-吡啶基、3*H*-吡啶基、異吡啶基、1*H*-異吡啶基、二氫吡啶基、異二氫吡啶基、苯並咪唑基、1*H*-吡啶基、2*H*-吡啶基、苯並三唑基、1*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡啶基、1*H*-吡咯並[2,3-*c*]吡啶基、1*H*-吡咯並[3,2-*c*]吡啶基、1*H*-吡咯並[3,2-*b*]吡啶基、3*H*-咪唑並[4,5-*b*]吡啶基、3*H*-咪唑並[4,5-*c*]吡啶基、1*H*-吡啶並[4,3-*b*]吡啶基、1*H*-吡啶並[4,3-*c*]吡啶基、1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶基、1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡啶基、7*H*-嘌呤基、吡嗪基、咪唑並[1,2-*a*]吡啶基、咪唑並[1,5-*a*]吡啶基、吡啶並[1,5-*a*]吡啶基、吡咯並[1,2-*b*]嗒吡基、咪唑並[1,2-*c*]嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、喹啉基、

喹啉基、酞吡基、1,6-二氮雜萘基、1,7-二氮雜萘基、1,8-二氮雜萘基、1,5-二氮雜萘基、2,6-二氮雜萘基、2,7-二氮雜萘基、吡啶並[3,2-*d*]嘧啶基、吡啶並[4,3-*d*]嘧啶基、吡啶並[3,4-*d*]嘧啶基、吡啶並[2,3-*d*]嘧啶基、吡啶並[2,3-*b*]吡吡基、吡啶並[3,4-*b*]吡吡基、嘧啶並[5,4-*d*]嘧啶基、吡吡並[2,3-*b*]吡吡基、嘧啶並[4,5-*d*]嘧啶基、1,2,3,4-四氮吡啶並[2,3-*b*]吡吡基、2,3-二氮苯並[*b*][1,4]二吡吡基、3,4-二氮-2*H*-吡啶並[3,2-*b*][1,4]吡吡基、2,3-二氮-1*H*-苯並[*d*]咪唑基、苯並[*d*]噁唑基、2,3-二氮-1*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡啶基、[1,2,4]三唑並[1,5-*a*]吡啶基、2,3-二氮-1*H*-咪唑並[4,5-*b*]吡啶基、四唑並[1,5-*a*]吡啶基、7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶基、吡唑並[1,5-*a*]嘧啶基、咪唑並[1,2-*a*]嘧啶基、4,5-二氮-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶基、2,3,6,7-四氮-1*H*-嘌呤基、5*H*-吡咯並[2,3-*b*]吡吡基、咪唑並[1,2-*a*]吡吡基、咪唑並[1,2-*b*]噁吡基以及4,5,6,7-四氮吡唑並[1,5-*a*]吡吡基。

“雜伸芳基”係指藉由基團的兩個環原子連接之雜芳基，其中雜芳基係以上定義的。它們在其一個或多個環中通常具有指定數目的碳原子(例如，C₃₋₅雜亞芳基係指具有3至5個碳原子和1至4個雜原子作為環成員之雜伸芳基)。雜伸芳基之實例包括以上描述的雜芳基的多價類似物，諸如吡啶-2,3-二基、吡啶-3,4-二基、吡唑-4,5-二基、吡唑-3,4-二基等等。

“側氧”係指雙鍵氧(=O)。

“離去基團”係指在片段化過程期間離開分子的任何基團，片段化過程包括取代反應、消除反應和加成-消除反應。離去基團可以是離核的，其中該基團與原來作為該離去基團與該分子之間的鍵的一對電子一起離開，或可以是離電的，其中該基團未與該對電子一起離開。離核的離去基團離開的能力取決於其鹼強度，其中最強的鹼係最弱的離去基團。常見的離核的離去基團包括氮(例如，來自重氮鹽)；磺酸

鹽，包括烷基磺酸鹽(例如，甲磺酸鹽)、氟烷基磺酸鹽(例如，三氟甲磺酸鹽、六氟甲磺酸鹽(hexaflate)、全氟丁磺酸鹽及三氟乙磺酸鹽)以及芳基磺酸鹽(例如，甲苯磺酸鹽、對溴苯磺酸鹽、對氯苯磺酸鹽及間硝基苯磺酸鹽)。其他包括碳酸鹽、鹵素離子、羧酸鹽陰離子、酚鹽離子以及醇鹽。一些較強的鹼(例如 NH_2^- 和 OH^-)可以藉由用酸處理而成為更好的離去基團。常見的離電的離去基團包括質子、 CO_2 和金屬。

“相反鏡像物(opposite enantiomer)”係指作為參照分子的不可重疊鏡像的分子，它可以藉由顛倒參照分子的所有手性中心而獲得。例如，如果該參照分子具有*S*絕對立體化學組態，則相反鏡像物具有*R*絕對立體化學組態。同樣，如果該參照分子具有*S,S*絕對立體化學組態，則相反鏡像物具有*R,R*立體化學組態，以此類推。

化合物具有給定立體化學組態的一種或多種“立體異構物”係指該化合物的相反鏡像物並且係指該化合物的任何非鏡像物(包括幾何異構物(*Z/E*))。例如，如果一化合物具有*S,R,Z*立體化學組態，其立體異構物將包括其具有*R,S,Z*組態之相反鏡像物以及其具有*S,S,Z*組態、*R,R,Z*組態、*S,R,E*組態、*R,S,E*組態、*S,S,E*組態及*R,R,E*組態之非鏡像物。如果一化合物的立體化學組態未指定，則“立體異構物”係指該化合物的可能的立體化學組態中的任一種。

“基本純的立體異構物”及其變體係指一包含具有特定立體化學組態的化合物之樣品並且該化合物構成該樣品的至少約95%。

“純的立體異構物”及其變體係指一包含具有特定立體化學組態的化合物之樣品並且該化合物構成該樣品的至少約99.5%。

“受試者”係指一哺乳動物，包括人類。

“藥學上可接受的”物質係指適於向受試者給予的那些物質。

“治療(treating)”係指逆轉、緩解、抑制此類術語適用的疾病、障

礙或病症的進展，或預防該疾病、障礙或病症，或者係指逆轉、緩解、抑制此類疾病、障礙或病症的一種或多種症狀之進展，或預防該一種或多種症狀。

“治療(treatment)”係指如上剛剛定義的“治療(treating)”之作用。

“藥物”、“藥品”、“活性藥物成分”等係指一可以用於治療對治療有需要的受試者之化合物(例如，具有式1之化合物，包括亞類化合物和在本說明書中具體命名的化合物)。

藥物的“有效量”、藥物的“治療有效量”等係指該藥物可以用於治療受試者並且可以除其他之外取決於該受試者的體重和年齡以及給藥途徑的數量。

“賦形劑”係指藥物的任何稀釋劑或媒介物。

“藥物組成物”係指一種或多種藥品和一種或多種賦形劑之組合。

“藥物產品”、“藥物劑型”、“劑型”、“最終劑型”等係指一適於治療對治療有需要的受試者之藥物組成物並且通常可以處於片劑、膠囊劑、含粉末或顆粒的袋劑(sachet)、液態溶液或懸浮液、貼劑、膜劑等形式。

“與MetAP2相關的病狀”以及類似短語係指在受試者中抑制MetAP2可以提供治療或預防益處的疾病、病症和病狀。

以下縮寫可用於本說明書中：Ac(乙醯基)；ACN(乙腈)；AIBN(偶氮二異丁腈)；API(活性藥物成分)；aq(含水的)；Boc(三級-丁氧羰基)；Cbz(苄氧羰基)；dba(二亞苄基丙酮)；DCC(1,3-二環己基碳二亞胺)；DCE(1,1-二氯乙烷)；DCM(二氯甲烷)；DIPEA(*N,N*-二異丙基乙胺，胡尼格氏鹼(Hünig's Base))；DMA(*N,N*-二甲基乙醯胺)；DMAP(4-二甲基胺基吡啶)；DMARD(疾病改善性抗風濕藥物)；DME(1,2-二甲氧基乙烷)；DMF(*N,N*-二甲基甲醯胺)；DMSO(二甲亞砜)；dppf(1,1'-二(二苯基膦基)二茂鐵)；DTT(二硫蘇糖醇)；EC₅₀(半

數最大響應時的有效濃度)；EDA乙氧化十二烷醇，Brj®35)；EDC(*N*-(3-二甲基胺基丙基)-*N'*-乙基碳二亞胺)；EDTA(乙二胺四乙酸)；ee(對映異構物過量)；eq(當量)；Et(乙基)；Et₃N(三乙基-胺)；EtOAc(乙酸乙酯)；EtOH(乙醇)；HATU(2-(3*H*-[1,2,3]三唑並[4,5-*b*]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯 (V))；HEPES(4-(2-羥乙基)哌啶-1-乙磺酸)；AcOH(乙酸)；HOBt(1*H*-苯並[*d*][1,2,3]三唑-1-醇)；IC₅₀(50%抑制的濃度)；IPA(異丙醇)；IPAc(乙酸異丙酯)；IPE(異丙醚)；LDA(二異丙基醯胺鋰)；LiHMDS(雙(三甲基矽基)醯胺鋰)；mCPBA(間-氯過氧苯甲酸)；Me(甲基)；MeOH(甲醇)；MTBE(甲基三級丁基醚)；mp(熔點)；NaOt-Bu(三級丁醇鈉)；NMM(*N*-甲基咪啉)；OTf(三氟甲磺酸酯)；PE(石油醚)；Ph(苯基)；pIC₅₀(-log₁₀(IC₅₀))，其中IC₅₀以莫耳(M)單位給出)；Pr(丙基)；*i*-Pr(異丙基)；PTFE(聚四氟乙烯)；RT(室溫，約20°C至25°C)；TCEP(三(2-羧乙基)磷化氫)；TFA(三氟乙酸)；TFAA(2,2,2-三氟乙酸酐)；THF(四氫呋喃)；TMS(三甲基矽基)；以及三羥甲基胺基甲烷緩衝液(2-胺基-2-羥甲基-丙烷-1,3-二醇緩衝液)。

如下所描述，本揭露涉及具有式1之化合物及其藥學上可接受之鹽。本揭露還涉及用於製備具有式1之化合物之材料和方法、包含它們的藥物組成物、以及具有式1之化合物及其藥學上可接受之鹽(可隨意地與其他藥理活性劑組合)用於治療肥胖症和與MetAP2相關的其他疾病、病徵或病狀之用途。

除實例中的特定化合物之外，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (i) R¹和R²各自獨立地選自苯基和C₃₋₅雜芳基，並且每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代；(ii) 每個R¹和R²獨立地選自苯基和C₃₋₅雜芳基，每個C₃₋₅雜芳基具有5個環原子，其中每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代；(iii) 每個R¹和R²獨立地選自苯基

和C₃₋₅雜芳基，每個C₃₋₅雜芳基具有6個環原子，其中每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代；或者 (iv) 每個R¹和R²獨立地選自苯基和C₃₋₅雜芳基，每個C₃₋₅雜芳基係吡啶基，並且每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代。

具有式1之化合物還包括以下那些，其中 (v) 每個R¹和R²獨立地選自苯基和C₃₋₅雜芳基，並且每個C₃₋₅雜芳基獨立地選自吡咯基、咪喃基、噻吩基、吡啶基、咪啶基、異噁啶基、噁啶基、異噻啶基、噻啶基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基以及吡嗪基，其中每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代。

除前面段落中實施方式 (i) 至 (v) 之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (vi) R¹和R²二者均是C₃₋₅雜芳基，並且每個C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代。

具有式1之化合物還包括以下那些，其中 (vii) R¹和R²二者均是苯基，並且每個苯基獨立地被從0至3個R^a取代。

除前面段落中實施方式 (i) 至 (vii) 之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (viii)：

每個R^a獨立地選自鹵素、-CN、R³以及R⁴；

每個R³獨立地選自-OR⁴、-N(R⁴)R⁵、-NR⁴C(O)R⁶以及-C(O)N(R⁴)R⁵；

每個R⁴和R⁵獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個R^b取代，以及

(b) C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-，該C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-被從0至3個R^c取代；

每個R⁶獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個R^b取代，以及

(b) C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-，該C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-被從0至3個R^d取代；

每個R^b獨立地選自鹵素、-CN以及R⁷；

每個 R^c 和 R^d 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^7 獨立地選自 -OR⁸、-N(R⁸)R⁹、-NR⁸C(O)R⁹ 以及 -C(O)N(R⁸)R⁹；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基-(CH₂)_m-，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代。

除前面段落中實施方式 (i) 至 (vii) 之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (ix)：

每個 R^a 獨立地選自鹵素、-CN、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自-OR⁴和-N(R⁴)R⁵；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{6-14} 芳基-(CH₂)_m-，其中該 C_{6-14} 芳基部分係被獨立地選自 R^b 和 C_{1-6} 烷基的從0至3個取代基取代的苯基，並且每個 C_{1-6} 烷基獨立地被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、-CN以及 R^7 ；

每個 R^c 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^7 獨立地選自-OR⁸和-N(R⁸)R⁹；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基-(CH₂)_m-，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代。

除前面段落中實施方式 (i) 至 (vii) 之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (x)：

每個 R^a 獨立地選自鹵素、-CN、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自 $-OR^4$ 和 $-N(R^4)R^5$ ；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{6-14} 芳基 $-(CH_2)_m-$ ，其中該 C_{6-14} 芳基部分係被獨立地選自 R^b 和 C_{1-6} 烷基的從0至3個取代基取代的苯基，並且每個 C_{1-6} 烷基獨立地被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素和 $-CN$ ；並且

每個 R^c 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 以及被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基。

除前面段落中實施方式 (i) 至 (vii) 之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (xi)：

每個 R^a 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自 $-OR^4$ 和 $-N(R^4)R^5$ ；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基；並且

每個 R^b 獨立地選自鹵素和 $-CN$ 。

除前面段落中實施方式 (i) 至 (vii) 之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (xii) R^a 不存在。

具有式1之化合物還包括以下那些，其中 (xiii) R^1 和 R^2 各自獨立地是 $-OR^4$ 或 $-N(R^4)R^5$ ；(xiv) R^1 和 R^2 二者均是 $-OR^4$ ；或 (xv) R^1 和 R^2 二者均是 $-N(R^4)R^5$ 。

除前面段落中實施方式 (xiii) 至 (xv) 之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中 (xvi)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{6-14} 芳基 $-(CH_2)_m-$ ，該 C_{6-14} 芳基 $-(CH_2)_m-$ 被從0至3個 R^c 取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 以及 R^7 ；

每個 R^c 獨立地選自

(a) 鹵素、 $-CN$ 以及 R^7 ，以及

(b) 被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基；

每個 R^7 獨立地選自 $-OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 以及 $-C(O)N(R^8)R^9$ ；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基 $-(CH_2)_m-$ ，各自被獨立地選自鹵素和 $-CN$ 的從0至3個取代基取代。

除前面段落中實施方式(xiii)至(xv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xvii)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) 被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基，以及

(b) C_{6-14} 芳基 $-(CH_2)_m-$ ，其中該 C_{6-14} 芳基部分係被從0至3個 R^c 取代的苯基；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 以及 R^7 ；

每個 R^c 獨立地選自

(a) 鹵素、 $-CN$ 以及 R^7 ，以及

(b) 被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基；

每個 R^7 獨立地選自 $-OR^8$ 和 $-N(R^8)R^9$ ；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基 $-(CH_2)_m-$ ，各自被獨立地選自鹵素和 $-CN$ 的從0至3個取代基取代。

除前面段落中實施方式(xiii)至(xv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xviii)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{6-14} 芳基 $-(CH_2)_m-$ ，其中該 C_{6-14} 芳基部分係被從0至3個 R^c 取代的苯基；

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN；並且

每個 R^c 獨立地選自鹵素、-CN以及被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基。

除前面段落中實施方式(xiii)至(xv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xix)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基；並且

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN。

除前面段落中實施方式(xiii)至(xv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xx)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-3} 烷基；並且

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN。

除前面段落中實施方式(xiii)至(xv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xxi)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自甲基和乙基，各自被從0至3個 R^b 取代；並且

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN。

除前面段落中實施方式(xiii)至(xv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xxii)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地是被從0至3個 R^b 取代的甲基；並且

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN。

除前面段落中實施方式(xiii)至(xv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xxiii)：

每個 R^4 和 R^5 獨立地是被從0至3個 R^b 取代的乙基；並且

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN。

除前面段落中實施方式(i)至(viii)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xxiv) R^d 不存在。

除前面段落中實施方式(i)至(x)、(xiii)至(xviii)以及(xxiv)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xxv) m係0、1、2、或3；(xxvi) m係0、1或2；(xxvii) m係0或1；或(xxviii) m係0。

除前面段落中實施方式(i)至(x)、(xiii)至(xviii)以及(xxiv)至(xxviii)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xxix) R^c不存在。

除前面段落中實施方式(i)至(xxix)之一之外，或作為一替代方案，具有式1之化合物包括以下那些，其中(xxx) R^b不存在。

具有式1之化合物包括前面段落中描述的實施方式(i)至(xxx)和上文和實施方式中具體命名的所有化合物，並且可作為鹽、複合物、溶劑合物、水合物以及液晶而存在。同樣地，具有式1之化合物的鹽可以作為複合物、溶劑合物、水合物以及液晶存在。

具有式1之化合物可以形成藥學上可接受的複合物、鹽、溶劑合物以及水合物。該等鹽包括酸加成鹽(包括二酸)和鹼鹽。藥學上可接受的酸加成鹽包括衍生自無機酸諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、氫氟酸以及亞磷酸的鹽，以及衍生自有機酸諸如脂肪單羧酸和脂肪二酸、羧基取代的烷酸、羧基鏈烷酸、鏈烷雙酸、芳香酸、脂族和芳族磺酸等的無毒鹽。該等鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽、碳酸鹽、硫酸氫鹽、硫酸鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環磺酸鹽、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羧乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘酸鹽、2-萘磺酸鹽、煙酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羧萘酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫

鹽、磷酸二氫鹽、焦穀胺酸鹽、糖酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽以及昔萘酸鹽(xinofate)。

藥學上可接受的鹼鹽包括衍生自鹼的鹽，包括金屬陽離子(例如鹼金屬或鹼土金屬陽離子)以及胺。適合的金屬陽離子之實例包括鈉、鉀、鎂、鈣、鋅以及鋁。適合的胺之實例包括精胺酸、*N,N'*-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、二環己胺、乙二胺、甘胺酸、賴胺酸、*N*-甲葡萄糖胺、乙醇胺、2-胺基-2-羥甲基-丙烷-1,3-二醇以及普魯卡因(procaine)。對於有用的酸加成鹽和鹼鹽的討論，參見S. M. 貝爾熱(Berge)等人，藥物科學雜誌(*J. Pharm.Sci.*)(1977) 66:1-19；還參見斯特爾(Stahl)和韋穆特(Wermuth)，藥用鹽手冊：特性、選擇與應用(*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*)(2002)。

可以使用不同方法製備藥學上可接受之鹽。例如，具有式1之化合物可以與適當的酸或鹼反應，以獲得所希望的鹽。或者，該具有式1之化合物的先質可以與酸或鹼反應，以除去酸-或鹼-不穩定的保護基或打開該先質的內酯或內醯胺基團。另外，該具有式1之化合物的鹽可以藉由用適當的酸或鹼處理或藉由與離子交換樹脂接觸而轉化為另一種鹽(或游離形式)。在反應後，如果該鹽從溶液中沈澱，則可以藉由過濾分離該鹽，或藉由蒸發來分離該鹽，以回收該鹽。該鹽的電離度可以從完全電離至幾乎不電離之間變化。

具有式1之化合物能以固態連續體(從完全無定形至完全晶態變化)存在。術語“無定形”係指材料在分子水平上無長程秩序的狀態並且根據溫度可以展現出固體或液體的物理特性。典型地，此類材料不給出區別性X射線衍射圖形，並且雖然展現出固體的特性，但是更正式地描述為液體。加熱後，出現由固體到液體特性的改變，其由狀態

的變化表徵，典型地是二級的(“玻璃相變”)。術語“晶態”係指材料在分子水平上具有規則有序的內部結構並且給出具有定義峰值的區別性X射線衍射圖形的固相。當充分加熱時，此類材料還將展現出液體的特性，但是由液體到固體的改變由相變表徵，典型地係一級的(“熔點”)。

具有式1之化合物還能以非溶劑化形式和溶劑化形式存在。術語“溶劑合物”描述包含該化合物和一種或多種藥學上可接受之溶劑分子(例如，乙醇)之分子複合物。術語“水合物”係其中溶劑為水之溶劑合物。藥學上可接受之溶劑合物包括其中溶劑可以是同位素取代的那些(例如，D₂O、丙酮-d₆、DMSO-d₆)。

有機化合物的溶劑合物和水合物的一目前接受的分類系統係在分離位點、通道和金屬離子配位的溶劑合物和水合物之間進行區分之分類系統。參見例如，K. R.莫里斯(Morris)(H. G. 布裡泰恩(Brittain)編)藥用固體的多態性(*Polymorphism in Pharmaceutical Solids*)(1995)。分離位點溶劑合物和水合物係其中溶劑(例如，水)分子藉由該有機化合物的介入分子分隔開而不彼此直接接觸的溶劑合物和水合物。在通道溶劑合物中，溶劑分子位於晶格通道中，在其中該等溶劑分子緊挨其他溶劑分子。在金屬離子配位的溶劑合物中，溶劑分子結合至該金屬離子。

當溶劑或水緊密結合時，該複合物將具有獨立於濕度的明確定義的化學計量性。然而，當溶劑或水結合較弱時，如在通道溶劑合物中和在吸濕化合物中，水或溶劑含量將取決於濕度和乾燥條件。在此類情況下，典型地將觀察到非化學計量性。

具有式1之化合物還能作為多組分複合物(除鹽和溶劑合物以外)存在，其中該化合物(藥物)和至少一種其他組分以化學計算量或非化學計算量存在。此類型的複合物包括包合物(藥物-基體包合複合物)和

共結晶體。後者典型地被定義為中性分子成分的晶體複合物，該等成分藉由非共價相互作用結合在一起，但是還可以是中性分子與鹽之複合物。共結晶體可以藉由熔融結晶、藉由從溶劑中重結晶、或藉由一起物理地碾磨該等組分來製備。S參見例如，O.奧瑪森(Almarsson)和M. J. 紮沃羅特科(Zaworotko)，化學通訊(*Chem. Commun.*)(2004) 17:1889-1896。F對於多組分複合物的一般概述，參見J. K.哈勒博林(Haleblian)，藥物科學雜誌(1975) 64(8):1269-88。

當經受適合的條件時，具有式1之化合物能以介晶態(中間相或液晶)存在。介晶態位於真正晶態與真正液態(熔融或溶液)之間。作為溫度變化的結果而產生的介晶態被描述為“熱致性的”並且由添加第二種組分(例如水或另一溶劑)而產生的介晶態被描述為“易溶的”。具有形成易溶中間相的可能性的化合物被描述為“兩親的”並且包括具有極性離子部分(例如， $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 、 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$)或極性非離子部分(如 $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$)的分子。參見例如，N. H.哈茨霍恩(Hartshorne)和A. 斯圖爾特(Stuart)，晶體與偏光顯微鏡(*Crystals and the Polarizing Microscope*)(第4版，1970)。

每個具有式1之化合物可以作為多晶型物、立體異構物、互變異構物或其一些組合存在，可以被同位素地標記，可以由給予而前藥產生，或在給予後形成代謝產物。

“前藥”係指具有很少或沒有藥理活性的化合物，該等化合物當在體內被代謝時，可以經歷轉化而成為具有所希望的藥理活性的化合物。前藥可以藉由用“先質部分(pro-moiety)”置換存在於藥理活性化合物中的適當官能團來製備，例如，如H. 本德格爾(Bundgaard)，前藥設計(*Design of Prodrugs*)(1985)所描述的。前藥之實例包括分別具有羧酸、羥基或胺基官能團的具有式1之化合物之酯、醚或醯胺衍生物。對於前藥的另外的討論，參見例如，T.樋口(Higuchi)和V. 斯特拉

(Stella) “作為新穎遞送系統的前藥(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”，ACS研討會系列14(*ACS Symposium Series*)14(1975)和E. B. 羅什(Roche)編，藥物設計中的生物可逆性載體(*Bioreversible Carriers in Drug Design*)(1987)。

“代謝產物”係指給予藥理活性化合物後在體內形成的化合物。實例包括分別具有甲基、烷氧基、三級胺基、二級胺基、苯基以及醯胺基的具有式1之化合物的羥甲基、羥基、二級胺基、一級胺基、苯酚以及羧酸衍生物。

具有式1之化合物可以作為因一個或多個立構中心、一個或多個雙鍵或兩者的存在而產生的立體異構物存在。立體異構物可以是純的、基本純的或混合物。此類立體異構物還可以產生自酸加成鹽或鹼鹽，其中反離子係光學活性的，例如，當該反離子係D-乳酸鹽或L-賴胺酸時。

具有式1之化合物可以作為互變異構物存在，該互變異構物係藉由互變異構化產生的異構物。互變異構的同分異構現象包括例如亞胺-烯胺、酮-烯醇、肟-亞硝基以及醯胺-亞胺酸互變異構。

具有式1之化合物可以展現出多於一種類型的同分異構。

幾何(順/反)異構物可以藉由常規技術分離，例如層析和分餾結晶。

用於製備或分離具有特定立體化學組態的化合物的常規技術包括由一種適合的光學純的先質進行手性合成或使用例如手性高壓液相層析(HPLC)拆分外消旋物(或鹽或衍生物的外消旋物)。或者，該外消旋物(或外消旋先質)可以與適合的光學活性化合物(例如，醇)反應，或者在具有式1之化合物包含一酸性或鹼性部分的情況下，與酸或鹼(如酒石酸或1-苯乙胺)反應。所得非鏡像物混合物可以藉由層析、分餾結晶等分離，並且將適當的非鏡像物轉化為具有所需立體化學組態

的化合物。對於用於分離立體異構物技術之進一步討論，參見E. L. 埃列爾 (Elie) 和 S. H. 維倫 (Wilensky)，有機化合物的立體化學 (*Stereochemistry of Organic Compounds*)(1994)。

具有式1之化合物可具有同位素變體，其中至少一個原子被一個具有相同原子序數，但是具有與自然界中常見的原子質量不同的原子質量之原子置換。適用於包含在具有式1之化合物中的同位素包括例如氫的同位素，諸如 ^2H 和 ^3H ；碳的同位素，諸如 ^{11}C 、 ^{13}C 以及 ^{14}C ；氮的同位素，諸如 ^{13}N 和 ^{15}N ；氧的同位素，諸如 ^{15}O 、 ^{17}O 以及 ^{18}O ；硫的同位素，諸如 ^{35}S ；氟的同位素，諸如 ^{18}F ；氯的同位素，諸如 ^{36}Cl ；以及碘的同位素，諸如 ^{123}I 以及 ^{125}I 。使用同位素變體(例如，氘 ^2H)可以提供某些起因於更大代謝穩定性的治療優勢，例如，增加的體內半衰期或減少的劑量需要。另外，揭露的化合物之某些同位素變體可以摻入一放射性同位素(例如，氚 ^3H 或 ^{14}C)，該放射性同位素在藥物和/或底物組織分佈研究中可以是有用的。用正電子發射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)進行取代在用於檢查底物受體佔用的正電子發射斷層掃描(PET)研究中可以是有用的。同位素標記的化合物可以藉由類似於在本揭露其他地方描述的那些的方法，使用一種適當的同位素標記的試劑代替非標記試劑來製備。

可以使用下面描述的技術製備具有式1之化合物。一些方案和實例可以省略常見反應(包括氧化、還原等)、分離技術(萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨、結晶等)以及分析程序的細節，該等細節對有機化學領域的普通技術人員而言是已知的。此類反應和技術的細節可以見於許多論文中，包括理查 拉羅克(Richard Larock)，綜合有機轉化 (*Comprehensive Organic Transformations*)(1999)，和由邁克爾 (Michael) B. 史密斯(Smith)和其他人編輯的多卷系列，有機合成方法彙編 (*Compendium of Organic Synthetic Methods*)(1974 以及後續版

本)。起始材料和試劑可以獲得自商業來源或可以使用文獻方法製備。一些反應方案可以省略來源於化學轉化的次要產物(例如，來自酯水解的醇、來自二酸脫羧的CO₂等)。另外，在一些情況下，反應中間體可以在不分離或純化的情況下用於後續步驟中(即，原位)。

在下面的一些反應方案和實例中，某些化合物可以使用保護基製備，該等保護基可以阻止另外的反應部位處的不希望的化學反應。保護基還可以用於增強溶解度或以其他方式修飾化合物的物理特性。對於保護基策略的討論、用於安裝和除去保護基的材料和方法之描述以及對於常見官能團(包括胺、羧酸、醇、酮、醛等)有用的保護基的彙編，參見T. W.格林(Greene)和P. G.伍茲(Wuts)，有機化學保護基(*Protecting Groups in Organic Chemistry*)(1999)和P.柯西恩斯克(Kocienski)，保護基(*Protective Groups*)(2000)。

通常，貫穿本說明書描述之化學轉化可以使用基本化學計算量之反應物進行，儘管某些反應可以受益於使用過量的一種或多種反應物。另外，貫穿本說明書揭露的許多反應可以在約室溫(RT)和環境壓力下進行，但是根據反應動力學、收率等，一些反應可以在高壓下進行或利用較高溫度(例如，回流條件)或較低溫度(例如，-78°C至0°C)。在本揭露和申請專利範圍中對化學計量範圍、溫度範圍、pH範圍等的任何提及(無論是否使用詞語“範圍”表示)還包括指示的端點。

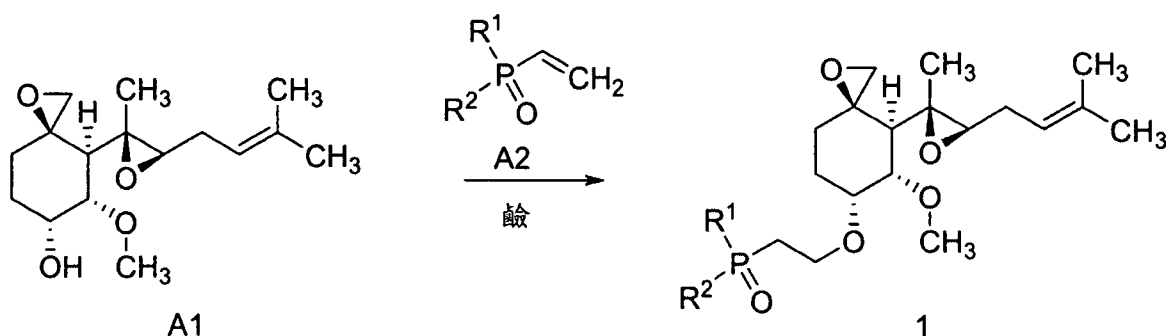
許多化學轉化還可以利用一種或多種相容溶劑，這種或該等相容溶劑可以影響反應速率和收率。根據試劑的性質，該一種或多種溶劑可以是極性質子溶劑(包括水)、極性非質子溶劑、非極性溶劑或一些組合。代表性溶劑包括飽和的脂肪烴(例如，正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、環己烷、甲基環己烷)；芳香烴(例如，苯、甲苯、二甲苯)；鹵化烴(例如，二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳)；脂肪醇(例如，甲醇、乙醇、丙-1-醇、丙-2-醇、丁-1-醇、2-甲基-丙-1-醇、丁-

2-醇、2-甲基-丙-2-醇、戊-1-醇、3-甲基-丁-1-醇、己-1-醇、2-甲氧基-乙醇、2-乙氧基-乙醇、2-丁氧基-乙醇、2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙醇、2-(2-乙氧基-乙氧基)-乙醇、2-(2-丁氧基-乙氧基)-乙醇)；醚(例如，二乙醚、二異丙醚、二丁醚、1,2-二甲氧基-乙烷、1,2-二乙氧基-乙烷、1-甲氧基-2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙烷、1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)-乙烷、四氫呋喃、1,4-二氧六環)；酮(例如，丙酮、甲基乙基酮)；酯(乙酸甲酯、乙酸乙酯)；含氮溶劑(例如，甲醯胺、*N,N*-二甲基甲醯胺、乙腈、*N*-甲基-吡咯啉酮、吡啶、喹啉、硝基苯)；含硫溶劑(例如，二硫化碳、二甲亞砷、四氫-噻吩-1,1,-二氧化物)；以及含磷溶劑(例如，六甲基磷酸三醯胺)。

在下面的方案中，取代基標識符(例如， R^1 、 R^2 、 R^3 等)係如上針對式1所定義的。如先前所提及，然而，一些起始材料和中間體可以包括在最終產物之前除去的保護基。在此類情況下，取代基標識符係指定義於式1中的部分並且係指具有適當保護基的那些部分。例如，方案中的起始材料或中間體可以包含一具有潛在反應性胺的 R^2 取代基。在此類情況下， R^2 將包括具有或不具有例如附接至胺的Boc或Cbz基團的部分。

方案A顯示了用於製備具有式1之化合物的一般方法。根據該方法，將煙黴醇(A1)與以下各項反應：乙烯基氧化膦(A2，其中 R^1 和 R^2 獨立地是苯基或 C_{3-5} 雜芳基，各自可隨意地被1-3個 R^a 取代)、亞膦酸對-乙烯酯或對-乙烯基磷醯胺(A2，其中 R^1 和 R^2 之一係苯基或 C_{3-5} 雜芳基，各自被可隨意取代，並且對應地另一個係-OR⁴或-N(R^4) R^5)、膦酸對-乙烯酯或乙烯基膦二醯胺(A2，其中 R^1 和 R^2 二者對應地是-OR⁴或-N(R^4) R^5)、或磷醯胺對-乙烯酯(A2，其中 R^1 和 R^2 之一係-OR⁴並且另一個係-N(R^4) R^5)。氧雜-邁克爾加成係在一種強鹼(例如，KOH、NaOH、LiOH、NaH等)存在下並在一種或多種相容溶劑(DMF、甲

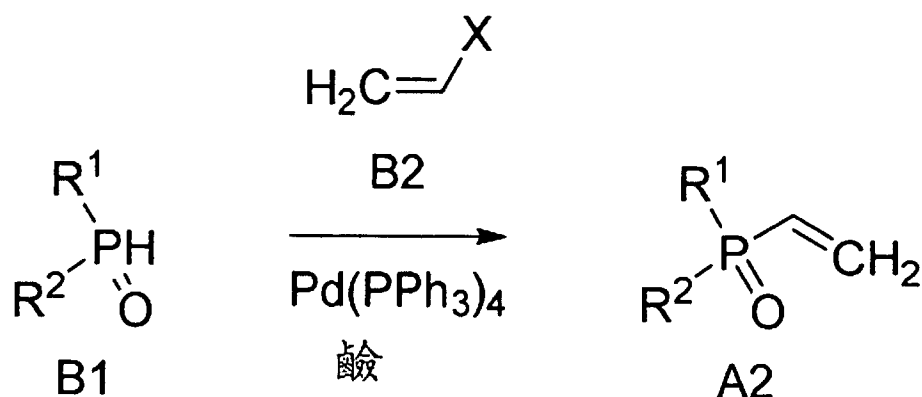
苯、甲基環己烷等)中，典型地在室溫下進行的。煙黴醇(A1)可以是藉由鹼水解煙黴素來製備的。例如，可作為二環己胺鹽商購獲得的煙黴可以與氫氧化鈉水溶液在室溫下接觸以得到A1。該乙烯基反應物(A2)可以是使用本領域中已知的方法來製備的，例如藉由使適當取代的次磷醯氯、氯代磷酸酯、磷醯胺氯、磷醯氯化物、磷二醯胺氯或磷醯胺氯化物與格氏試劑(例如， $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$)在相容溶劑(例如， Et_2O 、THF)中反應以得到A2。



方案A

方案B顯示了用於製備方案A中的乙烯基反應物(A2)的另一種方法。根據該方法，將乙烯基鹵化物或三氟甲磺酸酯(B2，其中 $\text{X} = \text{Br}$ 、 I 、 OTf)與以下各項反應：必需的氧化磷(B1，其中 R^1 和 R^2 獨立地是苯基或 C_{3-5} 雜芳基，各自被可隨意取代)、亞磷酸醯胺或磷醯胺(B1，其中 R^1 和 R^2 之一係苯基或 C_{3-5} 雜芳基，各自被可隨意取代，並且另一個係 $-\text{OR}^4$ 或 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$)、磷酸酯或磷二醯胺(B1，其中 R^1 和 R^2 二者均是 $-\text{OR}^4$ 或 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$)或磷醯胺酯(B1，其中 R^1 和 R^2 之一係 $-\text{OR}^4$ 並且另一個係 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$)。該反應在鈀催化劑(例如， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)和鹼(Et_3N 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 等)存在下，在相容溶劑(THF、DMF、二噁咄、甲苯等)中，典型地在高溫下發生。參見，例如許(Xu)等人，合成(*Synthesis*) 8:691-92(1986)(使二苯基氧化磷和乙烯基溴與 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 和 Et_3N 在甲苯中於 60°C 下反應8小時，獲得二苯基(乙烯基)氧化磷)；還參見卡樂克(Kalek)等人，有機化學通訊(*Organic*

Letters) 10(20):4637-40 (2008)(使磷酸二乙酯和乙烯基溴與Pd(Ph₃P)₄和Cs₂CO₃在THF中於120°C下在微波反應器中反應10分鐘，獲得乙烯基磷酸二乙酯)。



方案B

描繪於該方案中的方法可以根據要求進行改變。例如，可以添加或去除保護基團，並且可以經由例如烷基化、醯化、水解、氧化、還原、醯胺化、磺化、炔化等進一步精製產物，以得到所希望的最終產物。此外，任何包含立體異構物混合物的中間體或最終產物可以可隨意地藉由手性柱層析(例如，超臨界流體層析)或藉由用如上所述的光學純的試劑進行衍生化來純化，以得到所希望的立體異構物。

應該評估具有式1之化合物(包括上面命名的化合物)及其藥學上可接受之複合物、鹽、溶劑合物及水合物的生物藥物特性，例如跨pH的溶解度和溶液穩定性、滲透性等，以選擇適當的劑型和給藥途徑。旨在用於藥物用途的化合物可以作為晶態或無定形產物給予，並且可以藉由以下方法獲得為例如固體栓塞(solid plug)、粉末劑或膜劑，該等方法係例如沈澱、結晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥、蒸發乾燥、微波乾燥或射頻乾燥。

具有式1之化合物可以單獨給予或與另一種或與一種或多種不同於具有式1之化合物的藥理活性化合物組合給予。通常，一種或多種該等化合物作為一種與一種或多種藥學上可接受之賦形劑聯合之藥物

組成物(配製物)給予。賦形劑的選擇取決於具體給藥方式、該賦形劑對溶解度和穩定性的影響以及劑型的性質、以及其他方面。有用的藥物組成物及其製備方法可以見於例如A. R. 詹納羅(Gennaro)(編)，雷明頓：藥學科學與實踐(*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*)(第20版，2000)中。

具有式1之化合物可以口服給予。口服給藥可以涉及吞咽，在這種情況下，該化合物經由胃腸道進入血流。可替代地或另外地，口服給藥可以涉及粘膜給藥(例如，經頰、舌下、舌上給藥)，這樣使得該化合物經由口腔粘膜進入血流。

適於口服給藥的配製物包括固體、半固體以及液體體系，諸如片劑；含有多顆粒或奈米顆粒、液體或粉末的軟膠囊或硬膠囊；可填充液體的錠劑；咀嚼片；凝膠劑；快速分散劑型；膜劑；栓劑；噴霧劑；以及口腔或粘膜粘著貼片。液體配製物包括懸浮液、溶液、糖漿以及醃劑。此類配製物可以用作軟膠囊或硬膠囊(例如，由明膠或羥丙甲基纖維素製成)中的填充物並且典型地包括載體(例如，水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合的油)以及一種或多種乳化劑、助懸劑或兩者。液體配製物還可以藉由重構固體(例如，來自袋劑)來製備。

具有式1之化合物還可以用於快速溶解、快速崩解劑型中，例如描述於梁(Liang)和陳(Chen)，治療專利的專家意見(*Expert Opinion in Therapeutic Patents*)(2001) 11(6):981-986中的那些。

對於片劑劑型，根據劑量，活性藥物成分(API)可以構成該劑型的從約1 wt%至約80 wt%或更典型地該劑型的從約5 wt%至約60 wt%。除API之外，片劑還可以包含一種或多種崩解劑、粘合劑、稀釋劑、表面活性劑、助流劑、潤滑劑、抗氧化劑、著色劑、調味劑、防腐劑以及掩味劑。崩解劑的實例包括羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維

素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聚維酮、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、微晶纖維素、C₁₋₆烷基取代的羥丙基纖維素、澱粉、預膠化澱粉以及海藻酸鈉。通常，該崩解劑將構成該劑型的從約1 wt%至約25 wt%或從約5 wt%至約20 wt%。

粘合劑通常用於為片劑配製物賦予粘著品質。適合的粘合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然和合成樹膠、聚乙烯吡咯啉酮、預膠化澱粉、羥丙基纖維素以及羥丙基甲基纖維素。片劑還可以包含稀釋劑，例如乳糖(一水合物、噴霧乾燥的一水合物、無水物)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶纖維素、澱粉以及二水合磷酸氫鈣。

片劑還可以包含表面活性試劑(例如月桂基硫酸鈉和聚山梨酯80)和助流劑(例如二氧化矽和滑石)。當存在時，表面活性劑可以構成該片劑的從約0.2 wt%至約5 wt%，並且助流劑可以構成該片劑的從約0.2 wt%至約1 wt%。

片劑還可以包含潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂醯富馬酸鈉以及硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉的混合物。潤滑劑可以構成該片劑的從約0.25 wt%至約10 wt%或從約0.5 wt%至約3 wt%。

片劑共混物可以直接壓製或藉由碾壓形成片劑來壓製。或者，片劑共混物或共混物的部分在壓片之前可以濕法造粒、乾法造粒或熔融造粒、熔融凝結或擠出。如果希望的話，在共混之前，可以藉由篩選或碾磨或兩者將一種或多種組分按大小分類。最終劑型可以包括一個或多個層並且可以是包衣的、未包衣的或膠囊化的。示例性片劑可以包含高達約80 wt%的API、從約10 wt%至約90 wt%的粘合劑、從約0 wt%至約85 wt%的稀釋劑、從約2 wt%至約10 wt%的崩解劑以及從約0.25 wt%至約10 wt%的滑潤劑。對於共混、造粒、研磨、篩選、壓

片、包衣的討論以及用於製備藥物產品的其他技術之說明，參見A. R. 詹納羅(Gennaro)(編)，雷明頓：藥學科學與實踐(第20版，2000)；H. A.利伯曼(Lieberman)等人(編)，藥物劑型：片劑(*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*)，第1-3卷(第2版，1990)；以及D. K.帕裡克(Parikh) & C.K. 帕裡克(Parikh)，藥物造粒技術手冊(*Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*)，第81卷(1997)。

用於人類或獸醫使用的可消耗口服膜劑係柔軟的水溶性或水膨脹性薄膜劑型，該等劑型可以迅速溶解或係粘膜粘著的。除API之外，典型的膜劑包含一種或多種成膜聚合物、粘合劑、溶劑、保濕劑、增塑劑、穩定劑或乳化劑、粘度調節劑以及溶劑。其他膜劑成分可以包括抗氧化劑、著色劑、調味劑和香味增強劑、防腐劑、唾液刺激劑、冷卻劑、共溶劑(包括油)、軟化劑、膨脹劑、消泡劑、表面活性劑以及掩味劑。該配製物的一些組分可以表現多於一種功能。

除給藥要求之外，膜劑中的API的量可以取決於其溶解度。如果是水溶性的，API將典型地構成膜劑中的非溶劑組分(溶質)的從約1 wt%至約80 wt%或膜劑中的溶質的從約20 wt%至約50 wt%。溶解較差的API可以構成該組成物的較大比例，典型地是膜劑中的非溶劑組分的高達約88 wt%。

成膜聚合物可以選自天然多糖、蛋白質或合成水膠體並且典型地構成該膜劑的從約0.01 wt%至約99 wt%或從約30 wt%至約80 wt%。

膜劑劑型典型地藉由蒸發乾燥包衣於可剝離的背襯支持物或紙上的水性薄膜來製備，這可以在乾燥箱或隧道中(例如，在組合的包衣-乾燥儀器中)、在冷凍乾燥設備中或在真空爐中進行。

用於口服給藥的有用固體配製物可以包括立即釋放配製物和改良釋放配製物。改良釋放配製物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放以及程序釋放。對於適合的改良釋放配製物

的一般描述，參見美國專利案號6,106,864。對於其他有用的釋放技術(例如高能分散體和滲透及包衣顆粒)的細節，參見維爾馬(Verma)等人，醫藥科技線上(*Pharmaceutical Technology On-line*)(2001) 25(2):1-14。

還可以將具有式1之化合物直接給予到受試者的血流、肌肉或內臟器官中。用於胃腸外給藥的適合技術包括靜脈內、動脈內、腹膜內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內以及皮下給藥。用於胃腸外給藥的適合裝置包括針頭注射器(包括微針注射器)、無針注射器和輸注裝置。

胃腸外配製物典型地是可以包含賦形劑的水溶液，該等賦形劑係例如鹽、碳水化合物和緩沖劑(例如，從約3至約9的pH)。然而，對於一些應用，具有式1之化合物可能更適合配製為無菌非水溶液或配製為有待與適合的媒介物(例如，無菌無熱原水)結合使用的乾燥形式。胃腸外配製物在無菌條件下的製備(例如，藉由冷凍乾燥)使用標準製藥技術可以容易完成。

用於製備胃腸外溶液的化合物的溶解度可以藉由適當的配製技術來增加，例如摻入溶解度增強劑。用於胃腸外給藥的配製物可以被配製為立即釋放或改良釋放。改良釋放配製物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放以及程序釋放。因此，具有式1之化合物可以被配製為懸浮液、固體、半固體或觸變性液體，用於作為提供該活性化合物的改良釋放的植入儲庫(depot)而給予。此類配製物的實例包括藥物包衣的支架以及含有裝載藥物的聚(DL-乳酸-共乙醇酸)(PGLA)微球的半固體和懸浮液。

具有式1之化合物還可以局部地、皮內地或經皮地給予至皮膚或粘膜。出於此目的之典型配製物包括凝膠、水凝膠、洗液、溶液、乳膏、軟膏、撒布粉、敷料、泡沫、薄膜、皮膚貼劑、薄片、植入物、

海綿狀物、纖維、繃帶以及微乳液。還可以使用脂質體。典型的載體可以包括醇、水、礦物油、液體凡士林、白凡士林、甘油、聚乙二醇以及丙二醇。局部配製物還可以包含滲透促進劑。參見例如芬寧 (Finnin)和摩根(Morgan)，藥物科學雜誌88(10):955-958 (1999)。

其他局部給藥的手段包括藉由電穿孔、離子電滲、超音波透入、超音波導入以及微針或無針(例如，Powderject™和Bioject™)注射進行的遞送。用於局部給藥的配製物可以被配製為如上所述的立即釋放或改良釋放。

具有式1之化合物還可以經鼻或藉由吸入給予，典型地以乾粉、氣霧噴霧劑或滴鼻劑的形式。可以使用吸入器來給予乾粉，該乾粉僅包含API、包含API與一稀釋劑(例如乳糖)的粉末共混物或包含一種含有API和磷脂(例如磷脂醯膽鹼)的混合組分顆粒。對於鼻內使用，該粉末可以包含一生物粘合劑，例如殼聚糖或環糊精。可以使用一加壓容器、泵、噴霧器(sprayer)、霧化器(atomizer)或成霧器(nebulizer)由一溶液或懸浮液產生氣溶膠噴霧，該溶液或懸浮液包含該API、一種或多種用於分散、增溶該API或延長其釋放的試劑(例如，具有或不具有水的EtOH)、用作推進劑的一種或多種溶劑(例如，1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)、以及一可隨意的表面活性劑(例如，脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸)。可以使用一霧化器來生產細霧，該霧化器使用電流體動力。

在以粉或懸浮液配製物使用之前，經常將該藥物產品粉碎至適於藉由吸入遞送的粒度(典型地90%的顆粒，基於體積，具有小於5微米的最大尺寸)。這可以藉由任何適當的粉碎方法來實現，如螺旋噴射碾磨、流化床噴射碾磨、超臨界流體加工、高壓均勻化或噴霧乾燥。

用於在吸入器或吹入器中使用的膠囊、泡罩(blister)和藥筒

(cartridge)(例如，由明膠或羥丙甲基纖維素製成)可以被配製為含有活性化合物、適合粉末基底(如乳糖或澱粉)以及性能改性劑(如L-亮胺酸、甘露醇或硬脂酸鎂)的粉末混合物。乳糖可以是無水的或一水合物的。其他適合的賦形劑包括右旋糖酐、葡萄糖、麥芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖以及海藻糖。

用於在一使用電流體動力產生細霧的霧化器中使用的適合溶液配製物可以包含從約1 μg 至約20 mg的API/驅動並且驅動體積可以從約1 μL 至約100 μL 變化。典型的配製物可以包含一種或多種具有式1之化合物、丙二醇、無菌水、EtOH以及NaCl。可以代替丙二醇使用的可替代溶劑包括甘油和聚乙二醇。

用於吸入給藥、鼻內給藥或兩者之配製物可以使用例如PGLA來配製為立即釋放或改良釋放。可以將適合的調味劑(例如薄荷腦和左薄荷腦)或甜味劑(例如糖精或糖精鈉)添加至旨在用於吸入/鼻內給藥的配製物中。

在乾粉吸入劑和氣溶膠的情況下，劑量單位借助遞送計量的量的閥來確定。典型地，將單位安排為給予含有從約10 μg 至約1000 μg 的API的計量的劑量或“噴出物(puff)”。整個日劑量範圍將典型地從約100 μg 至約10 mg變動，其能以單劑量或更經常地作為在整天的分次劑量給予。

活性化合物可以經直腸或經陰道給予，例如以栓劑、陰道栓或灌腸劑的形式。可可脂係一傳統的栓劑基質，但是適當的話，可以使用不同替代物。用於直腸或陰道給藥的配製物可以被配製為如上所述的立即釋放或改良釋放。

具有式1之化合物還可以直接給予至眼睛或耳朵，典型地以在等滲的、pH-調整的、無菌鹽水中的微粒化的懸浮液或溶液的滴劑形式。適於眼睛和耳朵給藥的其他配製物包括軟膏、凝膠、生物可降解

植入物(例如，可吸收的凝膠海綿、膠原)、非生物可降解植入物(例如，矽氧烷)、薄片、鏡片以及微粒或具囊系統，如類脂質體或脂質體。該配製物可以包含一種或多種聚合物和一種防腐劑，例如苯紮氯銨。典型的聚合物包括交聯聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明質酸、纖維素聚合物(例如，羥丙甲基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素)以及雜多糖聚合物(例如，瓊脂糖膠)。此類配製物還可以藉由離子電滲遞送。用於眼睛或耳朵給藥的配製物可以被配製為如上所述的立即釋放或改良釋放。

為了改進其溶解度、溶解速率、味道掩蔽、生體可用率或穩定性，具有式1之化合物可以與可溶性大分子實體組合，該等大分子實體包括環糊精及其衍生物和含聚乙二醇聚合物。例如，API-環糊精複合物通常可用於大多數劑型和給藥途徑。可以使用包合複合物和非包合複合物兩者。作為與API直接複合的一替代方案，可以將環糊精用作輔助添加劑，即作為載體、稀釋劑或增溶劑。 α -、 β -和 γ -環糊精常見地用於該等目的。參見例如，WO 91/11172、WO 94/02518和WO 98/55148。

如以上所指出，一種或多種具有式1之化合物(包括上面具體命名的化合物)及其藥學活性的複合物、鹽、溶劑合物以及水合物可以彼此組合或與一種或多種其他具有活性的藥學活性化合物組合，以治療不同疾病、病狀或病徵。在此類情況下，活性化合物可以組合為如上所述的單劑型或可以提供為藥盒的形式，該藥盒適於聯合給予該等組成物。該藥盒包括(1)兩種或更多種不同的藥物組成物，其中至少一種包含具有式1之化合物；以及(2)一用於分別保留該兩種藥物組成物的裝置，諸如一分隔瓶或一種分隔式箔包。這種藥盒的一實例係用於包裝片劑或膠囊劑的熟悉的泡罩包裝。該藥盒適於給予不同類型的劑型(例如，口服和胃腸外)或適於以分開的給藥間隔給予不同藥物組成

物，或適於針對彼此滴定該等不同的藥物組成物。為了幫助患者依從，該藥盒典型地包括給藥說明書並且可以提供有一記憶輔助物。

對於向人類患者給藥，根據於給藥途徑，要求並揭露的化合物的總日劑量範圍典型地是約0.1 mg至約3000 mg。例如口服給藥可能需要從約1 mg至約3000 mg的總日劑量，而靜脈內劑量可能僅需要從約0.1 mg至300 mg的總日劑量。總日劑量可以單次劑量或分次劑量給予，並且在醫師判斷下可以超出本文所給定的典型範圍外。儘管該等劑量係基於具有約60 kg至約70 kg的體重的平均人類受試者，但是醫師將能夠確定其體重超出此體重範圍外的患者(例如，嬰兒)的適當劑量。

如以上所指出，具有式1之化合物可以用於治療指示MetAP2抑制的疾病、病徵和病狀。該等疾病、病徵和病狀通常與受試者的任何不健康或異常狀態相關，MetAP2抑制針對該狀態提供治療益處。更具體地，該等具有式1之化合物可以用於治療受試者的肥胖症或超重病狀，或治療與肥胖症或超重病狀相關的疾病、病徵或病狀，包括心血管疾病、高血壓、糖尿病、高血糖症、胰島素抵抗、代謝症候群X、葡萄糖耐量減低、非酒精性肝脂肪變性、血脂障礙(包括高總膽固醇或高甘油三酯水平)、動脈粥樣硬化、中風、睡眠呼吸暫停、骨關節炎、不孕症、多囊性卵巢症候群以及普-威二氏綜合症。

根據實用指南：*成人超重和肥胖的鑒定、評估和治療(The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults)*，2000年由美國國家心、肺和血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute)出版，基於受試者的身體質量指數(BMI)，可以將成人分為超重或肥胖。BMI係藉由將受試者的質量(以kg計)除以該受試者的高度(以米計)的平方來計算的。根據該指南，BMI 25-29.9 kg/m²被分類為超重，並且身體質量指數

30-34.9 kg/m²、35-39.9 kg/m²以及≥ 40 kg/m²分別被分類為1類肥胖、2類肥胖以及3類(極端)肥胖。

該要求保護並揭露的化合物可以與一種或多種其他藥理學活性的化合物或療法組合以治療MetAP2指示的一種或多種病徵、疾病或病狀，包括肥胖症。例如，具有式1之化合物(包括上面具體命名的化合物以及其藥學上可接受的複合物、鹽、溶劑合物以及水合物)可以同時、依次或單獨地與用於治療以下各項的一種或多種化合物或療法組合給予：心血管疾病、高血壓、糖尿病、高血糖症、胰島素抵抗、代謝症候群X、葡萄糖耐量減低、非酒精性肝脂肪變性、血脂障礙、動脈粥樣硬化、中風、睡眠呼吸暫停、骨關節炎、不孕症、多囊性卵巢症候群以及普-威二氏綜合症。此類組合可以提供顯著的治療優勢，包括較少副作用、提高的治療服務匱乏的患者群體的能力或協同活性。

例如，該具有式1之化合物可以與用於治療以下各項的一種或多種藥劑組合：肥胖症、糖尿病、高血糖症、胰島素抵抗、代謝症候群X、葡萄糖耐量減低以及非酒精性肝脂肪變性。該等藥劑包括胰脂肪酶抑制劑(例如，奧利司他)；胰島素；胰島素敏化劑，包括雙胍類(例如，丁雙胍、二甲雙胍以及苯乙雙胍)以及格列酮類(例如，吡格列酮(pioglitazone)和羅格列酮(rosiglitazone))；胰島素促分泌素，包括磺脲類(例如，醋酸己脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列齊特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡啶(glipizide)以及格列本脲(glyburide))以及氯茴苯酸類(例如，納格列奈(nateglinide)和瑞格列奈(repaglinide))； α -葡萄糖苷酶抑制劑(例如，阿卡波糖(acarbose)和米格列醇(miglitol))；胰高血糖素樣肽類似物和激動劑(例如，艾塞那肽(exenatide)、利拉魯肽(liraglutide)以及他司魯泰(taspoglutide))；二肽基肽酶-4抑制劑(例如，阿格列汀

(alogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)以及維格列汀(vildagliptin))；以及糊精類似物(例如，普蘭林肽(pramlintide))。

此外，該具有式1之化合物可以與用於治療骨關節炎的一種或多種藥劑組合，這種或該等藥劑包括非類固醇抗炎藥物(NSAID)(例如，阿紮丙宗(apazone)、阿司匹林(aspirin)、塞來昔布(celecoxib)(使用和不使用美索前列醇(misoprostol))、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮洛芬(ketoprofen)、甲氯芬那酸鈉(meclofenamate sodium)、甲芬那酸(mefenamic acid)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、奧沙普秦(oxaprozin)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、吡羅昔康(piroxicam)、膽鹼以及水楊酸鎂、雙水楊酯以及舒林酸(salsalate))；鎮痛藥(例如，對乙醯胺基酚(acetaminophen)和硫酸嗎啡(morphine sulfate)，以及可待因(codeine)、氫可酮(hydrocodone)、羥考酮(oxycodone)、丙氧芬(propoxyphene)以及曲馬多(tramadol)，都使用或不使用對乙醯胺基酚)。皮質類固醇(例如，倍他米松(betamethasone)、醋酸可的松(cortisone acetate)、地塞米松(dexamethasone)、氫化可的松(hydrocortisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone))；以及骨質疏鬆藥劑(例如，阿侖磷酸鹽(alendronate)、氯膦酸鹽(clodronate)、依替膦酸鹽(etidronate)、伊班膦酸鹽(ibandronate)、奈立膦酸鹽(neridronate)、奧帕膦酸鹽(olpadronate)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、利塞膦酸鹽(risedronate)、替魯膦酸鹽(tiludronate)以及唑來膦酸鹽(zoledronate))。

該具有式1之化合物還可以與用於治療心血管疾病、高血壓、血脂障礙、動脈粥樣硬化以及中風的一種或多種藥劑組合，這種或該等

藥劑包括鈣通道阻斷劑(例如，胺氯地平(amlodipine)、阿雷地平(aranidipine)、阿折地平(azelnidipine)、巴尼地平(barnidipine)、苜普地爾(bepidil)、貝尼地平(benidipine)、西尼地平(cilnidipine)、氯維地平(clevidipine)、地爾硫卓(diltiazem)、伊拉地平(isradipine)、依福地平(efonidipine)、非洛地平(felodipine)、芬地林(fendiline)、氟司必林(fluspirilene)、拉西地平(lacidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、馬尼地平(manidipine)、米貝拉地爾(mibefradil)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、普拉地平(pranidipine)以及維拉帕米(verapamil))；他汀類(例如，阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、羅蘇伐他汀(rosuvastatin)以及辛伐他汀(simvastatin))；PPAR α 啟動劑(例如，貝特類(fibrates)、諸如苯紮貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、氯貝特(clofibrate)、非諾貝特(fenofibrate)以及吉非貝琪(gemfibrozil))；膽汁酸螯合劑(例如，考來烯胺(cholestyramine)、考來維侖(colesevelam)以及考來替泊(colestipol))；其他降脂劑(例如，尼克酸(niacin)和依澤麥布(ezetimibe))； β -阻斷劑(例如，阿普洛爾(alprenolol)、阿替洛爾(atenolol)、倍他洛爾(betaxolol)、比索洛爾(bisoprolol)、布新洛爾(bucindolol)、卡替洛爾(carteolol)、卡維地洛(carvedilol)、塞利洛爾(celeprolol)、艾司洛爾(esmolol)、杜仲(eucommia bark)、拉貝洛爾(labetalol)、美托洛爾(metoprolol)、納多洛爾(nadolol)、奈必洛爾(nebivolol)、氧烯洛爾(oxprenolol)、噴布洛爾(penbutolol)、吲哚洛爾(pindolol)、普萘洛爾(propranolol)、索他洛爾(sotalol)以及噻嗎洛爾(timolol))；血管緊縮素-轉化酶(ACE)抑制劑(貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、恩納普利(enalapril)、咪

達普利(imidapril)、賴諾普利(lisinopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、群多普利(trandolapril)以及佐芬普利(zofenopril)；以及血小板聚集抑制劑(阿昔單抗(abciximab)、阿司匹林(aspirin)、西洛他唑(cilostazol)、氯吡格雷(clopidogrel)、雙嘧達莫(dipyridamole)、雙嘧達莫(dipyridamole)、依替巴肽(eptifibatide)、伊非曲班(ifetroban)、吡考他胺(picotamide)、普拉格雷(prasugrel)、特魯曲班(terutroban)、替格瑞洛(ticagrelor)、噻氯匹定(ticlopidine)以及替羅非班(tirofiban))。

生物學活性

該具有式1之化合物的生物學活性可以是使用多種體外和體內方法測定的。以下體外測定測量了一測試化合物抑制MetAP2的能力。該等體內測定測量了測試化合物誘導體重減輕或降血糖活性之能力。

MetAP2蛋白純化

編碼人MetAP2酶的全長序列的DNA係藉由PCR擴增的並且克隆為pFastBac表現載體(英傑公司(Invitrogen))中。摻有該MetAP2構建體之重組杆狀病毒係藉由使用杆狀病毒表現系統(Bac-to-Bac system)(英傑公司(Invitrogen))轉位而產生的。重組蛋白之表現係藉由在5L波浪生物反應器(微波生物科技公司(Wave Biotech))中感染草地貪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)Sf9細胞(英傑公司(Invitrogen))來進行的。重組蛋白係藉由結合到SP Hitrap速流柱或SP瓊脂糖柱(西格馬(Sigma))而從細胞提取物中分離，並且該蛋白使用NaCl梯度洗提。部分純化的MetAP2提取物係藉由AKTA FPLC在Superdex-200柱(通用公司(GE))上進一步純化的。MetAP2蛋白的純度在變性SDS-PAGE凝膠上測定。將純化的MetAP2蛋白濃縮到17 mg/mL或2.5 mg/mL的最終濃度。將蛋白質存儲在-78°C下在含有10 mM HEPES pH 7.4、150 mM NaCl以及1 mM CoCl₂之緩衝液或在含有20 mM HEPES pH 7.4、120 mM NaCl以

及5 mM MnCl₂之緩衝液中。

酶活性測定：MetAP2抑制

MetAP2抑制係在以下反應條件下使用黑色384-孔-平板格式測定：50 mM Hepes pH 7.5、100 mM NaCl、10 μM MnCl₂或10 μM CoCl₂、0.005% Brij35®、1 mM TCEP、1% DMSO。為了啟動該測定，將4 μL的5至50 nM MetAP2酶溶液(酶最終濃度係2至20 nM)添加到每個孔，隨後加入2 μL在含有5% DMSO的緩衝溶液中的該測試化合物(用於每種測試化合物的11個數據點的2.5倍系列稀釋)。接著，將4 μL底物溶液(2.5 x Met-AMC的K_m)添加到該板的每個孔(K_m值處的最終底物濃度)。反應速率係藉由使用螢光讀板儀在使用330 nm激發波長10分鐘至30分鐘的情況下讀取460 nm處的螢光來監測。每個孔的結果表示為抑制百分比並且使用以下等式計算：

$$\text{抑制} = 1 - \left(\frac{x - \overline{\text{陽性}}}{\overline{\text{陰性}} - \overline{\text{陽性}}} \right)$$

其中 $\overline{\text{陰性}}$ 係不存在測試化合物時該平板上所有速率的平均值， $\overline{\text{陽性}}$ 係具有10μM工具化合物(MetAP2活性係100%抑制)的速率，並且x係存在測試化合物時的速率(原始數據)。每個測試化合物的IC₅₀係藉由將該抑制百分比數據與標準4-參數等式擬合來獲得的，並且被報導為pIC₅₀，即 -log(IC₅₀)，其中IC₅₀係50%抑制時的莫耳濃度。

MetAP2細胞活性：NMet-14-3-3γ的蛋白質印跡法

將HUVEC細胞(龍沙(Lonza))接種在96-孔組織培養微板中，並且培養24小時，之後添加測試化合物(系列稀釋的11點範圍)或DMSO媒介物。在24小時後，全部細胞提取物係藉由將細胞溶解在含有蛋白酶和磷酸酶抑制劑(Calbiochem)的細胞提取緩衝液(賽信通公司(Cell

Signaling))中來製備的。藉由離心去除不溶解性材料並且將樣品在SDS-PAGE緩衝液中稀釋並且煮沸。將蛋白質藉由SDS-PAGE分解並且轉移到PVDF膜。將膜封閉，然後使用適當的一級抗體NMet-14-3-3 γ (諾偉司(Novus))和 β -肌動蛋白(西格馬(Sigma))孵育，之後使用二級IRDye 680-或800CW-共軛抗體(Li-Cor)孵育。在奧德賽(Odyssey)(Li-Cor)上掃描膜並且使用LiCor軟體量化對應於N-Met14-3-3 γ 和 β -肌動蛋白之信號。化合物EC₅₀係藉由使用XLfit4微軟試算表曲線擬合軟體(Microsoft Excel curve-fitting software)曲線擬合未處理的N-Met14-3-3 γ 蛋白信號與 β -肌動蛋白信號的比率來獲得的，並且被報告為pEC₅₀，即 $-\log(\text{EC}_{50})$ ，其中EC₅₀係50%有效(最大)響應時的莫耳濃度。

體重減輕

從商業供應商獲得十週齡至十二週齡的雄性C57b1/6小鼠，並且用高脂肪飲食(60%千卡脂肪)餵養至少15週。當平均體重達到約50 g時，開始使用MetAP2抑制劑治療。以0.5%甲基纖維素的水溶液配製該MetAP2抑制劑並且藉由口服強飼法給予。對照動物接受等體積的無MetAP2抑制劑的0.5%甲基纖維素水溶液。每天記錄體重(BW)和食物攝取，並且將功效單獨計算為BW間期相對於治療前的值的百分比。根據研究設計，治療持續12天、14天或28天。在一些研究中，在治療結束時進行間接測熱法或測定身體組成。

降血糖活性

從商業供應商獲得六週齡的雄性KKA^y小鼠並且用標準食物餵養。在8天環境適應後，開始使用MetAP2抑制劑治療。MetAP2抑制劑以0.5%甲基纖維素水溶液配製，藉由口服強飼法每天給予一次。使用等體積的無化合物的0.5%甲基纖維素水溶液治療對照動物。在4週後，從每隻小鼠之尾靜脈收集血液。使用Tosoh HLC-723G8自動化糖

血紅蛋白分析儀測量糖化血紅蛋白含量，並且使用日立(Hitachi)型號7180自動化葡萄糖分析儀測量血漿葡萄糖含量。為了評估該MetAP2抑制劑的降血糖活性，使用威廉姆斯單側檢驗分析對照組與化合物治療組之間的統計差異。

實例

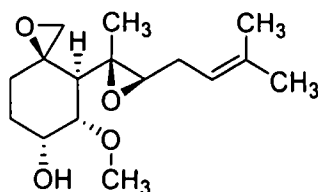
以下實例旨在係說明性的並且係非限制性的，並且代表本發明的具體實施方式。

在以下實例中，獲得許多該等化合物的¹H核磁共振(NMR)譜。特徵化學位移(δ)以相對於四甲基矽烷低場的百萬分率給出，使用常規縮寫用於指定主峰，包括s(單峰)、d(雙峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)以及br(寬峰)。以下縮寫用於常用溶劑：CDCl₃(氘代氯仿)、DMSO-*d*₆(氘代二甲亞砜)、CD₃OD(氘代甲醇)、CD₃CN(氘代乙腈)以及THF-*d*₈(氘代四氫呋喃)。使用電離(ESI-MS)或大氣壓化學電離(APCI-MS)質譜法記錄質譜([M+H]⁺的m/z)。

在指明的情況下，某些製備和實例的產品係藉由質量觸發的HPLC(泵：WatersTM 2525；MS：ZQTM；軟體：MassLynxTM)、快速層析法或製備型薄層層析法(TLC)進行純化。反相層析法典型地在柱(例如，GeminiTM 5 μ C18 110A, AxiaTM, 30 \times 75 mm, 5 μ)上在酸性條件(“酸性模式”)下用分別含有0.035%和0.05%三氟乙酸(TFA)的CH₃CN和水流動相洗提，或者在鹼性條件(“鹼性模式”)下用二者均含有 10 mM NH₄HCO₃的水和20/80(v/v)水/乙腈流動相洗提來進行。製備型TLC典型地在矽膠60 F₂₅₄板上進行。在藉由層析法分離後，去除該溶劑並且藉由在離心蒸發器(例如，GeneVacTM)、旋轉蒸發器、真空燒瓶等中乾燥來獲得該產物。在惰性氣氛(例如，氮)或反應氣氛(例如，H₂)中的反應典型地在約1個大氣壓(14.7 psi)的壓力下進行。

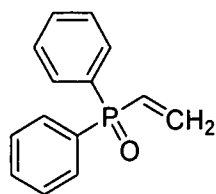
製備1：(3R,4S,5S,6R)-5-甲氧基-4-((2R,3R)-2-甲基-3-(3-甲基丁-

2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇



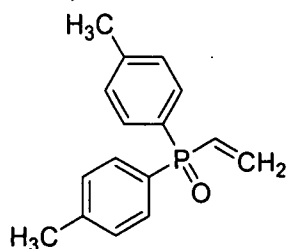
在1-L 3-頸圓底燒瓶內裝入1.5 M NaOH水溶液(263 mL, 395 mmol)，之後裝入二環己基胺(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-10-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)-10-側氧十-2,4,6,8-四烯酸酯(79 g, 123 mmol)。在室溫下將所得混合物攪拌過夜，在此過程中形成棕色固體沈澱物。TLC顯示該標題化合物係主要產物。添加乙酸乙酯(200 mL)並且將該混合物在室溫下攪拌10分鐘。在添加過程中，形成黃色沈澱物，並且該聚合固體破裂成較小顆粒。添加氯化鈉(35.6 g, 609 mmol)，並且將該混合物再攪拌10分鐘。將該混合物過濾，並且將濾餅用EtOAc(160 mL)洗滌。將有機層與水層分離並且將水層用EtOAc萃取(2 × 200 mL)。合併有機層並且然後用水(96 mL)、0.4 N H₂SO₄(具有硫酸銨, 13 g/L)(2 × 200 mL)以及鹽水(160 mL)洗滌。將有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾、並且用旋轉蒸發器濃縮。將殘餘物用丙酮(2 × 40 mL)稀釋並且在旋轉蒸發器中凝縮至乾燥，從而獲得呈淡橙色糖漿的粗產物。隨後將殘餘物用丙酮(4.0 mL)和3% NaHCO₃水溶液(72 mL)稀釋並且然後在冰浴中冷卻。將該混合物用來自前一批次的產物接種，並且在冰浴中攪拌2小時。將該混合物過濾，並且將濾餅用冰水(100 mL)洗滌。將該餅風乾4小時，並且然後在高真空下於室溫下乾燥過夜以得到呈灰白色固體的標題化合物(21.8 g, 62.5%)。[M+H]⁺ C₁₆H₂₇O₄計算值, 283.19; 實測值283.3。

製備2：二苯基(乙烯基)氧化膦



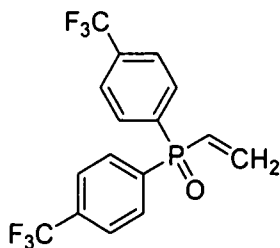
在配有磁力攪拌棒的500 mL的3-頸圓底燒瓶中，將二苯基氧化膦(19.2 g, 95 mmol)、溴乙烯(1M THF)(86 mL, 86 mmol)、Et₃N(39.7 mL, 285 mmol)以及Pd(Ph₃P)₄(4.99 g, 4.32 mmol)在甲苯(150 mL)中混合以得到黃色懸浮液。將該混合物用氮氣吹掃並且在N₂下加熱到60°C，持續24小時。然後將該混合物冷卻並且過濾。濃縮濾液並且藉由使用50%-100% EtOAc的庚烷溶液洗提的快速層析法(240 g柱)純化。將純級分合併並且濃縮以得到呈淺黃色固體的標題化合物(10 g, 51%)。[M+H]⁺ C₁₄H₁₄OP計算值，229.08；實測值229.1。

製備3：雙-對甲苯基(乙烯基)氧化膦



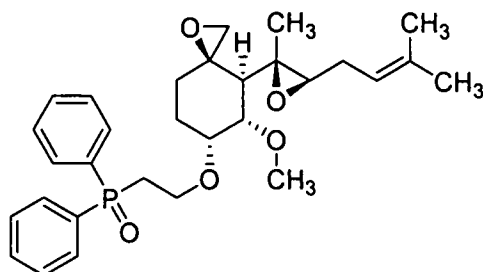
在配有磁力攪拌棒的40 mL小瓶中，將雙-對甲苯基氧化膦(930 mg, 4.04 mmol)、溴乙烯(1M THF)(3.67 mL, 3.67 mmol)、Et₃N(1.689 mL, 12.12 mmol)以及Pd(Ph₃P)₄(424 mg, 0.367 mmol)在甲苯(10 mL)中混合以得到黃色懸浮液。將該混合物用N₂吹掃，將該小瓶密封並且加熱到60°C，持續18小時。然後將該混合物冷卻並且過濾。濃縮濾液並且藉由使用50%-100% EtOAc的庚烷溶液洗提的快速層析法(25 g柱)純化。將純級分合併並且濃縮以得到呈澄清糖漿的標題化合物(400 mg, 42.5%)。[M+H]⁺ C₁₆H₁₈OP計算值，257.11，實測值257.1。

製備4：雙(4-(三氟甲基)苯基)(乙烯基)氧化膦



在配有磁力攪拌棒的40 mL小瓶中，將雙(4-(三氟甲基)苯-基)氧化膦(930 mg, 2.75 mmol)、溴乙烯(1M THF)(2.500 mL, 2.500 mmol)、Et₃N(1.150 mL, 8.25 mmol)以及Pd(Ph₃P)₄(289 mg, 0.250 mmol)在甲苯(10 mL)中混合以得到黃色懸浮液。將該混合物用N₂吹掃，將該小瓶密封並且加熱到80°C，持續18小時。然後將該混合物冷卻並且過濾。濃縮濾液並且藉由使用50%-100% EtOAc的庚烷溶液洗提的快速層析法(25 g柱)純化。將純級分合併並且濃縮以得到呈棕色糖漿的標題化合物(320 mg, 35.1%)。[M+H]⁺C₁₆H₁₂F₆OP計算值，365.05，實測值365.1。

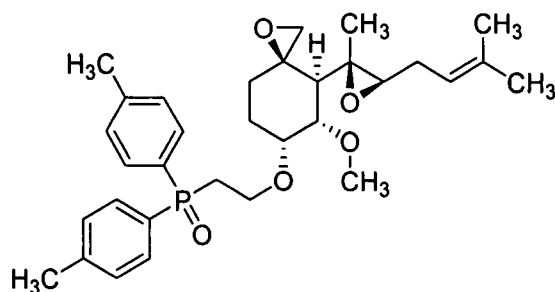
實例1：(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)二苯基氧化膦



在配有磁力攪拌棒的8 mL小瓶中，將(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇(250 mg, 0.885 mmol)、二苯基(乙烯基)氧化膦(202 mg, 0.885 mmol)以及KOH(24.84 mg, 0.443 mmol)在甲苯(3 mL)中混合以得到黃褐色溶液。將該混合物在室溫下攪拌1.5小時，並且然後過濾並濃縮。將少量的Et₂O(~1.5 mL)添加到該濃縮混合物，將該混合物渦旋直到它為棕色溶液。將該溶液用來自前一批次的產物晶體接種。約

1分鐘後，開始形成晶體。將該小瓶加蓋並且允許在室溫下靜置過夜。在早晨，將殘餘的Et₂O移到單獨的小瓶中，並且將該晶體用Et₂O(2 x)沖洗。該單獨的小瓶中的Et₂O顯示晶體形成，並且將該Et₂O添加回母體小瓶，與一些額外Et₂O一起渦旋，並且將澄清黃色Et₂O溶液移走。將剩餘的晶體在N₂氣流下乾燥。然後將水(~8mL)添加到該小瓶，並且將該混合物渦旋並過濾。將該固體用水洗滌多次以去除任何殘餘的KOH。將所得晶體用少量的Et₂O洗滌，並且允許該晶體乾燥。將該晶體轉移到小瓶中並且在真空下乾燥以獲得呈黃褐色固體的標題化合物(320 mg, 70.8%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.66 - 0.74 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.41 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 - 1.70 (m, 5 H), 1.77 (s, 4 H), 2.15 - 2.25 (m, 1 H), 2.25 - 2.36 (m, 1 H), 2.40 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 2.44 - 2.51 (m, 1 H), 2.69 (ddt, 1 H), 2.83 (d, J=4.29 Hz, 1 H), 2.93 (dtd, J=15.32, 8.38, 8.38, 6.82 Hz, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 3 H), 3.42 - 3.50 (m, 1 H), 3.83 - 4.03 (m, 3 H), 5.21 - 5.27 (m, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 6 H), 7.72 - 7.86 (m, 4 H)。[M+H]⁺ C₃₀H₄₀O₅P計算值，511.26；實測值511.4。

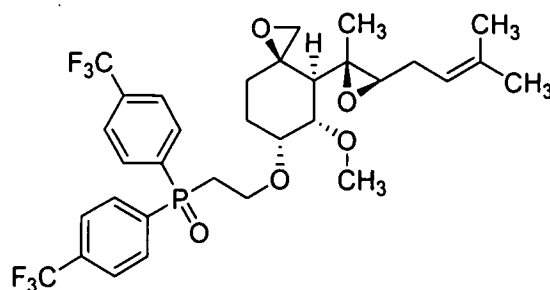
實例2：(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-(((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)二-對-甲苯基氧化膦



在配有磁力攪拌棒的50 mL圓底燒瓶中，將(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-(((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇(441 mg, 1.561 mmol)、二-對-甲苯基(乙烯基)氧化膦(400

mg, 1.561 mmol)以及KOH(26.3 mg, 0.468 mmol)在甲苯(3 mL)中混合以得到無色的懸浮液。將該混合物攪拌2小時。將該產物藉由用45%-85% CH₃CN的10 mM NH₄HCO₃水溶液洗提的製備型HPLC純化。將純級分合併並且濃縮以得到呈粘性白色泡沫的標題化合物(225 mg, 27%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.67 - 0.73 (m, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.18 (t, *J*=7.07 Hz, 1 H), 1.43 - 1.53 (m, 1 H), 1.58 - 1.67 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.79 - 1.85 (m, 1 H), 2.17 - 2.25 (m, 1 H), 2.29 - 2.36 (m, 1 H), 2.36 - 2.42 (m, 7 H), 2.42 - 2.47 (m, 1 H), 2.58 - 2.68 (m, 1 H), 2.82 - 2.85 (m, 1 H), 2.85 - 2.91 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 3.46 - 3.49 (m, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 2 H), 5.22 - 5.28 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 4 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H)。[M+H]⁺ C₃₂H₄₄O₅P計算值, 539.29; 實測值539.4。

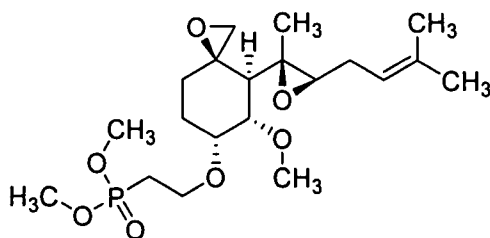
實例3：(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)雙(4-(三氟甲基)苯基)氧化膦



在配有磁力攪拌棒的20 mL 圓底燒瓶中，將(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇(248 mg, 0.879 mmol)、雙(4-(三氟甲基)苯基)(乙烯基)氧化膦(320 mg, 0.879 mmol)以及KOH(14.79 mg, 0.264 mmol)在甲苯(3 mL)中混合以得到一種無色的懸浮液。將該混合物攪拌2小時。將該產物藉由用45%-85% CH₃CN的10 mM NH₄HCO₃水溶液洗提的製備

型HPLC純化。將純級分合併並且凍乾以得到呈白色蓬鬆固體的標題化合物(127.6 mg, 22.46%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.64 (d, *J*=13.14 Hz, 1 H), 1.13 (s, 3 H), 1.36 (dd, *J*=13.52, 4.17 Hz, 1 H), 1.44 - 1.53 (m, 2 H), 1.68 (s, 3 H), 1.75 - 1.81 (m, 4 H), 2.18 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H), 2.29 - 2.36 (m, 2 H), 2.36 - 2.41 (m, 1 H), 2.75 (s, 1 H), 2.81 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 3.06 - 3.16 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.49 (dd, *J*=11.37, 2.53 Hz, 1 H), 3.91 - 4.12 (m, 3 H), 5.19 - 5.25 (m, 1 H), 7.85 (dt, *J*=5.56, 2.78 Hz, 4 H), 8.00 (dd, *J*=11.37, 8.08 Hz, 2 H), 8.09 (dd, *J*=11.49, 7.96 Hz, 2 H)。[M+H]⁺ C₃₂H₃₈F₆O₅P計算值, 647.24; 實測值 647.4。

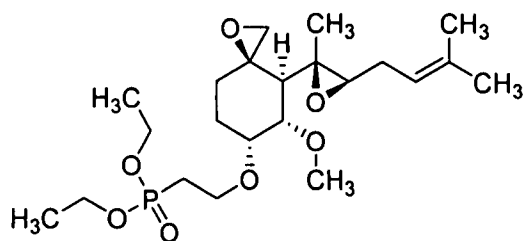
實例4：(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)磷酸二甲酯



在配有磁力攪拌棒的20 mL小瓶中，將(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇(835 mg, 2.96 mmol)、乙烯基磷酸二甲酯(523 mg, 3.84 mmol)以及KOH(1161 mg, 20.70 mmol)在DMF中混合以得到無色懸浮液。將該混合物在室溫下攪拌20分鐘。將該產物從未溶解的KOH濾析掉並且在水(70 mL)與乙酸乙酯(75 mL)之間進行分配。分離各層，並且將水層用乙酸乙酯(75 mL)反萃取。將有機層合併，使用鹽水(30 mL)洗滌，並且將該有機層濃縮以獲得一種黃色糖漿。將該產物藉由用35%-75% CH₃CN的10 mM NH₄HCO₃水溶液洗提的製備型HPLC純

化。將純級分合併並且用Et₂O(2 × 200 mL)萃取。將該合併的有機萃取物濃縮以獲得黃色液體，將該黃色液體溶解於CH₃CN/水(1 : 1)中，並且然後凍乾以得到呈灰白色吸濕性固體的標題化合物(380 mg, 30.7%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.92 - 0.98 (m, 1 H), 1.18 (s, 3 H), 1.61 - 1.68 (m, 4 H), 1.75 (s, 3 H), 1.99 - 2.05 (m, 2 H), 2.11 - 2.26 (m, 4 H), 2.26 - 2.35 (m, 1 H), 2.52 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 2.60 (t, *J*=6.32 Hz, 1 H), 2.94 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 3.36 - 3.45 (m, 3 H), 3.48 (s, 1 H), 3.59 (dd, *J*=11.24, 2.40 Hz, 1 H), 3.74 (dd, *J*=10.99, 1.64 Hz, 6 H), 3.77 - 3.84 (m, 2 H), 4.11 (br s, 1 H), 5.21 - 5.26 (m, 1 H)。[M+H]⁺ C₂₀H₃₆O₇P計算值，419.22；實測值419.3。

實例5：(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)磷酸二乙酯



在配有磁力攪拌棒的乾燥的100 mL圓底燒瓶中，將(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-醇(6.55 g, 23.20 mmol)在DMF(50 mL)中混合以得到一種無色溶液。添加乙烯基磷酸二乙酯(4.28 mL, 27.8 mmol)和KOH(3.90 g, 69.6 mmol)並且將該反應混合物在室溫下攪拌30分鐘。將該產物從未溶解的KOH濾析掉，用水(200 mL)稀釋並用EtOAc(2 × 300 mL)萃取。將該等合併的萃取物濃縮並且藉由用35%-75% CH₃CN的10 mM NH₄OH水溶液洗提的製備型HPLC純化。將純級分合併，濃縮至約初始體積的一半，並且然後用Et₂O(2 × 500 mL)萃

取。將有機物用水洗滌並且濃縮以獲得呈粘性澄清油狀物的標題化合物(5 g, 48%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.90 - 1.03 (m, 1 H), 1.19 (s, 3 H), 1.32 (td, *J*=7.07, 1.26 Hz, 6 H), 1.62 - 1.69 (m, 4 H), 1.76 (s, 3 H), 1.97 - 2.08 (m, 2 H), 2.12 - 2.25 (m, 4 H), 2.31 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H), 2.53 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 2.60 (t, *J*=6.32 Hz, 1 H), 2.95 (d, *J*=4.29 Hz, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.60 (dd, *J*=11.12, 2.53 Hz, 1 H), 3.74 - 3.89 (m, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 5 H), 5.20 - 5.27 (m, 1 H)。[M+H]⁺ C₂₂H₄₀O₇P計算值, 447.25; 實測值447.4。

表1列出了實例中顯示的一些化合物的MetAP2抑制, 其中更大的pIC₅₀和pEC₅₀值代表更高的效價。表1中顯示的化合物根據在第44頁開始的說明書中描述的酶測定(pIC₅₀)進行測試, 其中該MetAP2酶與鈷離子或錳離子複合, 並且根據在第44頁開始的說明書中描述的細胞測定(pEC₅₀)進行測試。

表1: MetAP2抑制

實例編號	MetAP2鈷 pIC ₅₀	MetAP2錳 pIC ₅₀	MetAP2細胞 pEC ₅₀
1	7.35	6.7	8.32
2	—	—	8.18
3	—	—	—
4	—	—	8.46
5	7.01	—	8.21

表2列出了在使用實例中顯示的一些化合物治療後小鼠的體重減輕(BWL)。表2中顯示的化合物根據在第45頁開始的說明書中描述的BWL方案, 使用表中指明的劑量、給藥方案(頻率)以及治療持續時間進行測試。

表2：小鼠的體重減輕(BWL)

實例編號	劑量	頻率	持續時間	體重減輕 %
1	3 mg/kg	每日一次	28天	18
5	1 mg/kg	每日一次	28天	18

表3列出了在使用實例1中顯示的化合物治療4週後，KKA^y小鼠中的糖化血紅蛋白(GHb)和血漿葡萄糖(PG)水平。該研究根據在第45頁開始的說明書中描述的方案，使用表中指明的劑量進行。藉由每個組中8隻動物的平均值±標準差來指明值。

表3：小鼠中的降血糖活性

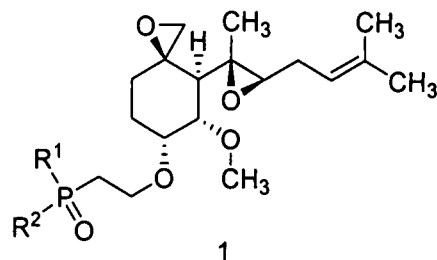
組	劑量	GHb %	PG mg/dL
對照	—	6.8 ± 0.4	436.6 ± 64.4
實例1	10 mg/kg	5.6 ± 0.4 [†]	296.5 ± 77.4 [†]

[†] p < 0.025比對照，藉由威廉姆斯單側檢驗。

如在本說明書和所附申請專利範圍中所使用的，單數冠詞(諸如“一個/一種(a/an)”和“該(the)”)可以是指單一物體或是指多個物體，除非上下文另外明確指示。因此，例如，提及一種包含“一種(個)化合物”之組成物可以包括單一化合物或兩種(個)或更多種(個)化合物。以上描述旨在係說明性的而非限制性的。在閱讀以上描述後，許多實施方式對於熟習該項技術者都將是顯而易見的。因此，本發明的範圍應該參考所附申請專利範圍來確定並且包括授權的此類申請專利範圍等同的全部範圍。本揭露中所引用的所有文章和參考文件(包括專利案、專利申請案和公佈)的揭露藉由引用以其整體並出於所有目的結合在此。

申請專利範圍

1. 一種具有式1之化合物，



其立體異構物或該化合物或立體異構物的藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 和 R^2 各自獨立地選自苯基、 C_{3-5} 雜芳基、 $-OR^4$ 以及 $-N(R^4)R^5$ ，其中每個苯基和 C_{3-5} 雜芳基獨立地被從0至3個 R^a 取代，並且每個 C_{3-5} 雜芳基具有5或6個環原子，其中1或2個是獨立地選自N、O以及S的雜原子；

每個 R^a 獨立地選自鹵素、 $-CN$ 、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自 $-OR^4$ 、 $-N(R^4)R^5$ 、 $-NR^4C(O)R^6$ 、 $-NR^4C(O)OR^5$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-C(O)N(R^4)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-N(R^4)S(O)_2R^6$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 以及 $-S(O)_2N(R^4)R^5$ ；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基以及 C_{2-6} 炔基，各自被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{3-8} 環烷基 $-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-6} 雜環基 $-(CH_2)_m-$ 、 C_{6-14} 芳基 $-(CH_2)_m-$ 以及 C_{1-9} 雜芳基 $-(CH_2)_m-$ ，各自被從0至3個 R^c 取代；

每個 R^6 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{3-8} 環烷基 $-(CH_2)_m-$ 、 C_{2-6} 雜環基 $-(CH_2)_m-$ 、 C_{6-14} 芳基-

$(\text{CH}_2)_m$ -以及 C_{1-9} 雜芳基- $(\text{CH}_2)_m$ -，各自被從0至3個 R^d 取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、-CN以及 R^7 ；

每個 R^c 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基以及 C_{2-6} 炔基，各自被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^d 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^7 獨立地選自 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 以及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ ；

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基- $(\text{CH}_2)_m$ -以及 C_{2-6} 雜環基- $(\text{CH}_2)_m$ -，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代；並且

每個 m 獨立地選自0、1、2、3以及4；

其中在 R^4 、 R^5 以及 R^6 中列出的每個雜芳基部分獨立地具有獨立地選自N、O以及S的1至4個雜原子，並且在 R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^8 中列出的每個雜環基部分獨立地具有獨立地選自N、O以及S的1至4個雜原子。

2. 如請求項1之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中 R^1 和 R^2 各自獨立地選自苯基和 C_{3-5} 雜芳基，並且每個苯基和 C_{3-5} 雜芳基獨立地被從0至3個 R^a 取代。
3. 如請求項1之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中每個 R^1 和 R^2 獨立地選自苯基和 C_{3-5} 雜芳基，每個 C_{3-5} 雜芳基具有5個

環原子，其中每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代。

4. 如請求項1之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中每個R¹和R²獨立地選自苯基和C₃₋₅雜芳基，每個C₃₋₅雜芳基具有6個環原子，其中每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代。
5. 如請求項1和2中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中每個R¹和R²獨立地選自苯基和C₃₋₅雜芳基，每個C₃₋₅雜芳基係吡啶基，並且每個苯基和C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代。
6. 如請求項1至5中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中R¹和R²二者均是C₃₋₅雜芳基，並且每個C₃₋₅雜芳基獨立地被從0至3個R^a取代。
7. 如請求項1之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中R¹和R²均是苯基，並且每個苯基獨立地被從0至3個R^a取代。
8. 如請求項1至7中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個R^a獨立地選自鹵素、-CN、R³以及R⁴；

每個R³獨立地選自-OR⁴、-N(R⁴)R⁵、-NR⁴C(O)R⁶以及-C(O)N(R⁴)R⁵；

每個R⁴和R⁵獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個R^b取代，以及

(b) C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-，該C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-被從0至3個R^c取代；

每個R⁶獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個R^b取代，以及

(b) C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-，該C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-被從0至3個R^d取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、-CN以及 R^7 ；

每個 R^c 和 R^d 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^7 獨立地選自 $-OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 以及 $-C(O)N(R^8)R^9$ ；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基 $-(CH_2)_m-$ ，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代。

9. 如請求項1至7中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個 R^a 獨立地選自鹵素、-CN、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自 $-OR^4$ 和 $-N(R^4)R^5$ ；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{6-14} 芳基 $-(CH_2)_m-$ ，其中該 C_{6-14} 芳基部分係被獨立地選自 R^b 和 C_{1-6} 烷基的從0至3個取代基取代的苯基，並且每個 C_{1-6} 烷基獨立地被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、-CN以及 R^7 ；

每個 R^c 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) C_{1-6} 烷基，該 C_{1-6} 烷基被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^7 獨立地選自 $-OR^8$ 和 $-N(R^8)R^9$ ；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基 $-(CH_2)_m-$ ，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代。

10. 如請求項1至7中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個 R^a 獨立地選自鹵素、-CN、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自-OR⁴和-N(R⁴)R⁵；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-，其中該C₆₋₁₄芳基部分係被獨立地選自 R^b 和C₁₋₆烷基的從0至3個取代基取代的苯基，並且每個C₁₋₆烷基獨立地被從0至3個 R^b 取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN；並且

每個 R^c 獨立地選自鹵素、-CN以及被從0至3個 R^b 取代的C₁₋₆烷基。

11. 如請求項1至7中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個 R^a 獨立地選自鹵素、-CN、 R^3 以及 R^4 ；

每個 R^3 獨立地選自-OR⁴和-N(R⁴)R⁵；

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自被從0至3個 R^b 取代的C₁₋₆烷基；並且

每個 R^b 獨立地選自鹵素和-CN。

12. 如請求項1至7中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中 R^a 不存在。

13. 如請求項1之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中 R^1 和 R^2 各自獨立地選自-OR⁴和-N(R⁴)R⁵。

14. 如請求項1之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中 R^1 和 R^2 二者均是-OR⁴。

15. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個 R^b 取代，以及

(b) C_{6-14} 芳基- $(CH_2)_m-$ ，該 C_{6-14} 芳基- $(CH_2)_m-$ 被從0至3個 R^c 取代；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、-CN以及 R^7 ；

每個 R^c 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) 被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基；

每個 R^7 獨立地選自 $-OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 以及 $-C(O)N(R^8)R^9$ ；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基- $(CH_2)_m-$ ，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代。

16. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) 被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基，以及

(b) C_{6-14} 芳基- $(CH_2)_m-$ ，其中該 C_{6-14} 芳基部分係被從0至3個 R^c 取代的苯基；

每個 R^b 獨立地選自鹵素、-CN以及 R^7 ；

每個 R^c 獨立地選自

(a) 鹵素、-CN以及 R^7 ，以及

(b) 被從0至3個 R^b 取代的 C_{1-6} 烷基；

每個 R^7 獨立地選自 $-OR^8$ 和 $-N(R^8)R^9$ ；並且

每個 R^8 和 R^9 獨立地選自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 環烷基- $(CH_2)_m-$ ，各自被獨立地選自鹵素和-CN的從0至3個取代基取代。

17. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個 R^4 和 R^5 獨立地選自

(a) C₁₋₆烷基，該C₁₋₆烷基被從0至3個R^b取代，以及

(b) C₆₋₁₄芳基-(CH₂)_m-，其中該C₆₋₁₄芳基部分係被從0至3個R^c取代的苯基；

每個R^b獨立地選自鹵素和-CN；並且

每個R^c獨立地選自鹵素、-CN以及被從0至3個R^b取代的C₁₋₆烷基。

18. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個R⁴和R⁵獨立地選自被從0至3個R^b取代的C₁₋₆烷基；並且

每個R^b獨立地選自鹵素和-CN。

19. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個R⁴和R⁵獨立地選自被從0至3個R^b取代的C₁₋₃烷基；並且

每個R^b獨立地選自鹵素和-CN。

20. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個R⁴和R⁵獨立地選自甲基和乙基，各自被從0至3個R^b取代；並且

每個R^b獨立地選自鹵素和-CN。

21. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個R⁴和R⁵獨立地是被從0至3個R^b取代的甲基；並且

每個R^b獨立地選自鹵素和-CN。

22. 如請求項13和14中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中：

每個R⁴和R⁵獨立地是被從0至3個R^b取代的乙基；並且

每個R^b獨立地選自鹵素和-CN。

23. 如請求項1至8中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中R^d不存在。
24. 如請求項1至10、13至17以及23中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中m係0。
25. 如請求項1至10、13至17、23以及24中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中R^c不存在。
26. 如請求項1至25中任一項之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中R^b不存在。
27. 如請求項1之化合物，該化合物選自以下化合物：

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)二苯基氧化膦；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)二-對-甲苯基氧化膦；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)雙(4-(三氟甲基)苯基)氧化膦；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)磷酸二甲酯；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)磷酸二乙酯；

該等上述化合物中任一者之立體異構物；以及

該等上述化合物或立體異構物中任一者之藥學上可接受之鹽。

28. 如請求項1之化合物，該化合物選自以下化合物：

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)二苯基氧化膦；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)二-對-甲苯基氧化膦；

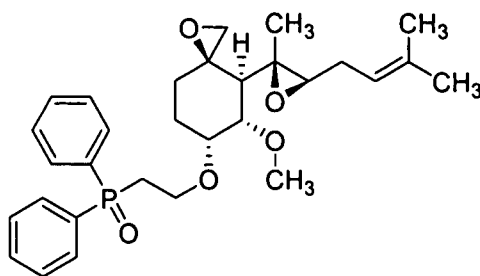
(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)雙(4-(三氟甲基)苯基)氧化膦；

(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)膦酸二甲酯；

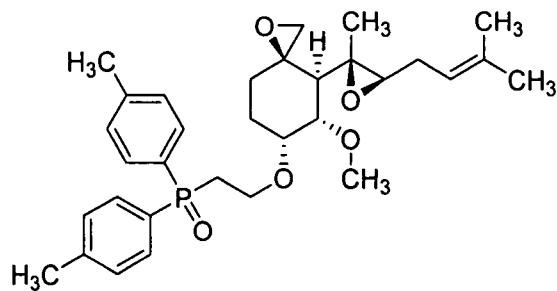
(2-(((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-甲氧基-4-((2*R*,3*R*)-2-甲基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)環氧乙烷-2-基)-1-氧雜螺[2.5]辛-6-基)氧基)乙基)膦酸二乙酯；以及

該等上述化合物中任一者之藥學上可接受之鹽。

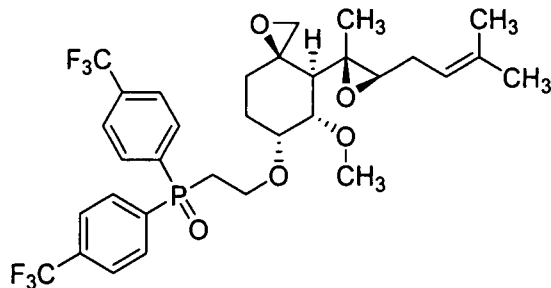
29. 如請求項1之化合物，該化合物由以下結構表示：



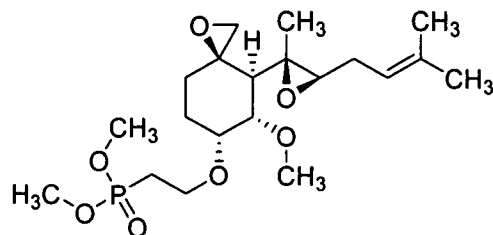
30. 如請求項1之化合物，該化合物由以下結構表示：



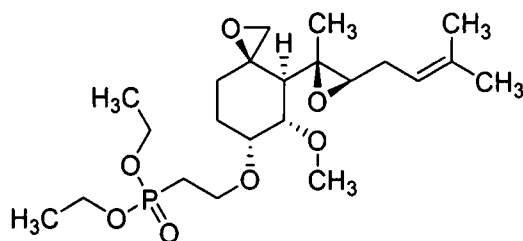
31. 如請求項1之化合物，該化合物由以下結構表示：



32. 如請求項1之化合物，該化合物由以下結構表示：



33. 如請求項1之化合物，該化合物由以下結構表示：



34. 一種藥物組成物，該組成物包含：

如請求項1至33中任一項定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽；以及

一藥學上可接受之賦形劑。

35. 一種如請求項1至33中任一項中所定義之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，用作一藥物。

36. 一種如請求項1至33中任一項中所定義之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，用於治療選自以下各項的疾病、病症和病

狀：高血糖症、糖尿病、血脂障礙、肥胖症、胰島素抵抗、代謝症候群X、葡萄糖耐量減低、多囊性卵巢症候群、心血管疾病、非酒精性肝脂肪變性、動脈粥樣硬化以及普-威二氏綜合症。

37. 一種治療受試者的疾病、病症和病狀方法，該方法包括向該受試者給予如請求項1至33中任一項所定義的化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽，其中該疾病、病症和病狀選自高血糖症、糖尿病、血脂障礙、肥胖症、胰島素抵抗、代謝症候群X、葡萄糖耐量減低、多囊性卵巢症候群、心血管疾病、非酒精性肝脂肪變性、動脈粥樣硬化以及普-威二氏綜合症。
38. 一種組合，該組合包含如請求項1至33中任一項所定義之化合物、立體異構物或藥學上可接受之鹽以及至少一種額外藥理活性劑。
39. 如請求項38之組合，其中該額外藥理活性劑選自胰島素、丁雙胍、二甲雙胍、苯乙雙胍、吡格列酮、羅格列酮、醋酸己脲、氯磺丙脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、格列齊特、格列美脲、格列吡吡、格列本脲、納格列奈、瑞格列奈、阿卡波糖、米格列醇、艾塞那肽、利拉魯肽、他司魯泰、阿格列汀、利拉利汀、沙格列汀、西格列汀、維格列汀、普蘭林肽、奧利司他、阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、羅蘇伐他汀、辛伐他汀、尼克酸、苯紮貝特、環丙貝特、氯貝特、非諾貝特、吉非貝琪、考來烯胺、考來維侖、考來替泊以及依澤麥布。