



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105008329 B

(45)授权公告日 2018.01.05

(21)申请号 201480016107.3

(22)申请日 2014.02.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105008329 A

(43)申请公布日 2015.10.28

(30)优先权数据

13001462.4 2013.03.21 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/000478 2014.02.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/146747 EN 2014.09.25

(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

M.弗里泽-哈米姆 B.罗伊特纳

D.维恩克

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张宇腾 吕彩霞

(51)Int.Cl.

C07D 217/02(2006.01)

A61K 31/4725(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

C07D 217/24(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2011/048018 A1,2011.04.28,

Hee-Kyung Rhee等.Synthesis and cytotoxicity of 2-phenylquinazolin-4(3H)-one derivatives.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2011,第46卷(第9期), 3900-3908.

CAS.DATABASE REGISTRY.《CAS》.2012,

审查员 张瑶

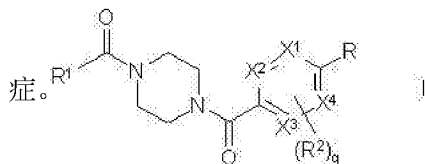
权利要求书3页 说明书27页

(54)发明名称

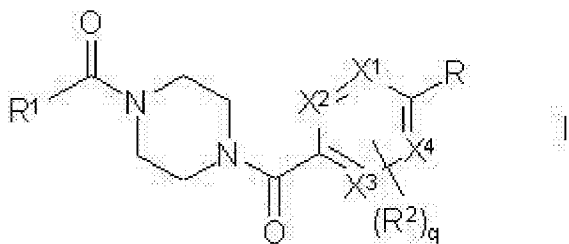
作为FASN抑制剂的哌嗪衍生物

(57)摘要

式(I)的化合物,其中R、X¹、X²、X³、X⁴、R¹、R²和q具有在权利要求1中指出的含义,是脂肪酸合酶的抑制剂,且尤其可以用于治疗疾病诸如癌症、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎



1. 式I的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物



其中

R表示萘基、[1,8]萘啶基、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-1,3-二氧杂环戊烯基、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、异喹啉基、噁唑并[5,4-b]吡啶基或噁唑并[5,4-c]吡啶基,它们中的每一个是未被取代的或被Hal、A和/或 $[C(R^3)_2]_nOA'$ 单取代或二取代,

和/或其中氮原子可以被氧化,

R^1 表示A或 $[C(R^3)_2]_nCyc$,

R^2 表示F、Cl、Br、OH、CN、NO₂、A'、OA'、SA'、SO₂Me、COA'、CONH₂、CONHA'或CONA'₂,

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 每个彼此独立地表示CH或N,

A表示具有1-10个C-原子的直链或支链烷基,其中两个邻近碳原子可以形成双键,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-原子替换,且其中1-7个H-原子可以被R⁵替换,

Cyc表示具有3-7个C-原子的环烷基,其是未被取代的或被OH、Hal或A单取代,

A'表示具有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替换,

R^3 表示H或具有1-6个C-原子的直链或支链烷基,

R^5 表示F、Cl或OH,

Hal表示F、Cl、Br或I,

n表示0、1或2,

q表示0、1、2或3,

前提条件是, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 中的仅一个或两个表示N,

并且排除下列化合物:

4-[4-(1H-1,3-苯并咪唑-1-基)苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸乙酯,

4-[4-(1H-1,3-苯并咪唑-1-基)苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸异丙酯,

4-[4-(1H-1,3-苯并咪唑-1-基)苯甲酰基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

2. 根据权利要求1所述的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物,其中

R表示萘基、[1,8]萘啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、喹啉基或异喹啉基,它们中的每一个是未被取代的或被Hal、A和/或 $[C(R^3)_2]_nOA'$ 单取代或二取代,

和/或其中氮原子可以被氧化。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物,其中

A表示具有1-10个C-原子的直链或支链烷基,其中一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基

团可以被N-和/或O-原子替换且1-7个H-原子可以被R⁵替换。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物,其中

R¹表示A'或Cyc。

5. 根据权利要求1或2所述的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物,其中

X¹、X²、X³、X⁴表示CH。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物,其中

q表示0。

7. 根据权利要求1所述的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物,其中

R表示萘基、[1,8]萘啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、喹啉基或异喹啉基,它们中的每一个是未被取代的或被Hal、A和/或[C(R³)₂]_nOA'单取代或二取代,

和/或其中氮原子可以被氧化,

R¹表示A'或Cyc,

X¹、X²、X³、X⁴表示CH,

A表示具有1-10个C-原子的直链或支链烷基,其中一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-和/或O-原子替换且1-7个H-原子可以被R⁵替换,

Cyc表示具有3-7个C-原子的环烷基,其是未被取代的或被OH、Hal或A单取代,

A'表示具有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替换,

R³表示H或具有1-6个C-原子的直链或支链烷基,

R⁵表示F、Cl或OH,

Hal表示F、Cl、Br或I,

n表示0、1或2,

q表示0。

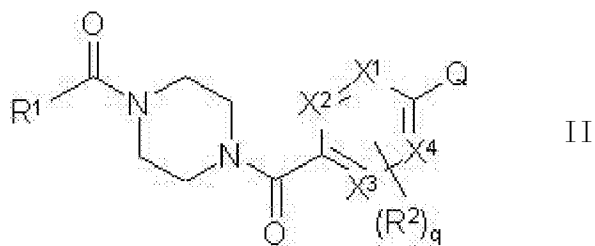
8. 根据权利要求1所述的化合物,其选自

编号	名称
"A1"	1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-丙烷-1-酮
"A2"	1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮
"A3"	(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基)-(4-异喹啉-6-基-苯基)-甲酮
"A4"	1-{4-[4-(3-甲氧基-异喹啉-6-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-丁烷-1-酮
"A5"	1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-戊烷-1-酮
"A6"	1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-丁烷-1-酮
"A7"	1-{4-[4-(2-氧基-异喹啉-6-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基}-丙烷-1-酮

及其药学上可接受的盐和互变异构体,包括它们的所有比例的混合物。

9. 用于制备根据权利要求1-8中任一项所述的式I的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体的方法,其特征在于,

使式II的化合物



其中 R^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^2 和 q 具有在权利要求1中指出的含义，

且 Q 表示 Cl 、 Br 或 I ，

与式III的化合物反应，

$R-L$ III

其中 R 具有在权利要求1中指出的含义，

且 L 表示硼酸或硼酸酯基团，

和/或

将式I的碱或酸转化成它的盐之一。

10. 药物，其包含至少一种权利要求1的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和互变异构体，包括它们的所有比例的混合物，和任选的药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

11. 权利要求1的式I的化合物及其药学上可接受的盐和互变异构体，包括它们的所有比例的混合物用于制备用于治疗 and/或预防癌症、多发性硬化、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。

12. 根据权利要求11所述的用途，其用于治疗 and/或预防疾病，所述疾病选自头、颈、眼、口、咽喉、食管、支气管、喉、咽、胸、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、子宫颈、乳房、卵巢、睾丸或其它生殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾、肝、胰腺、脑、中枢神经系统的癌症，实体瘤和血液传播的肿瘤。

13. 药物，其包含至少一种权利要求1的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和互变异构体，包括它们的所有比例的混合物，和至少一种另外的药物活性成分。

14. 由如下的单独包组成的套盒或试剂盒：

(a) 有效量的权利要求1的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和互变异构体，包括它们的所有比例的混合物，

和

(b) 有效量的另外的药物活性成分。

作为FASN抑制剂的哌嗪衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及抑制脂肪酸合酶 (FASN; 也缩写为FAS) 的活性的新哌嗪衍生物、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。

背景技术

[0002] 脂肪酸合酶 (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。另外, 下丘脑中的FAS的抑制可能导致食物摄入减少。在文献中已经报道非特异性的不可逆的FAS抑制剂变蓝菌素和C-75会降低促进食欲的神经肽的脑水平和减少食物摄入。

[0003] 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障碍。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的抑制剂会抑制皮脂腺细胞中的皮脂生成 (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皮脂生成的试剂的医疗需求。

[0004] 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型合酶) 已成为抗细菌治疗的潜在靶标。不像在大多数其它原核生物中那样, 分枝杆菌中的脂肪酸合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 (例如结核病的治疗) 的潜在靶标。由于全球人口的1/3被结核杆菌感染和结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 的多药耐药菌株产生, 在医疗上非常需要新结核病疗法 (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)。

[0005] 近年来, 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)。结果, 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 (他汀类药物) 已被证实影响基因型1 HCV (dto) 的复制。根据它们的药理作用, 这些试剂可能通过脂筏的破坏而减弱HCV复制。可能引起HCV复制的抑制的一个替代性分子机制是通过脂质锚定中的变化而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, 饱和脂肪酸或油酸向培养的Sfil细胞中的添加会促进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)。与此一致, 已经报道, 在HCV感染后人肝细胞瘤细胞系中脂肪酸合酶的表达增加 (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, TOFA(乙酰辅酶A羧化酶的抑制剂)或脂肪酸合酶的抑制剂(变蓝菌素, C75)对脂肪酸生物合成的抑制会导致降低的HCV生成(dto)。

[0006] 脂肪酸合酶(FAS)活性对病毒复制或感染的影响看起来不限于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)、爱泼斯坦-巴尔病毒(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)。

[0007] 总之,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重要作用,从而提示FAS是抗病毒疗法的靶标。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。因此已提示FAS的抑制是肿瘤学的新方向(*Expert Opin. Investig. Drugs* 16,1 (2007) 1817–1829)。

[0008] 脂肪酸在多种细胞过程中具有重要作用,所述细胞过程包括膜的结构单元、用于靶向膜蛋白的锚、脂质第二信使合成中的前体和作为能量储存介质, Menendez JS and Lupu R, Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763–777 (2007)。脂肪酸可以得自饮食,或可以从碳水化合物前体从头合成。后者的生物合成由多功能同型二聚体FAS催化。FAS使用乙酰辅酶A作为引物和丙二酰辅酶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)。

[0009] 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,脂肪酸在胎儿肺中用

于生成肺表面活性剂。在成年人中,大多数正常人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,许多肿瘤具有高脂肪酸从头合成速率,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)。现在已证实FAS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会提供具有实质性治疗窗的潜力的癌症治疗方案。

[0010] 药理学和小干扰RNA介导的FAS抑制已证实癌细胞增殖的优先抑制。另外,这些抑制剂在体外诱导癌细胞的细胞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主要潜在靶标。

[0011] 本发明的目的是发现新的具有有价值特性的化合物,特别是可以用于制备药物的那些化合物。

[0012] 已经发现本发明的化合物及其盐具有非常有价值的药理学性质,同时具有良好的耐受性。

[0013] 本发明特别涉及抑制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诱导的疾病和不适的方法。

[0014] 式I的化合物可进一步用于分离和研究FASN的活性或表达。此外,它们特别适合用于与FASN活性失调或干扰相关的疾病的诊断方法。

[0015] 宿主或患者可属于任何哺乳动物物种,例如灵长类物种,特别是人;啮齿类,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、牛、狗、猫等。动物模型具有实验研究的益处,提供用于治疗人类疾病的模型。

[0016] 可通过体外测试来测定具体细胞对用本发明化合物治疗的易感性。通常将细胞培养物与各种浓度的本发明化合物混合一段时间,所述时间足以允许活性剂例如抗IgM诱导细胞反应例如表面标记物的表达,通常在约1小时和1周之间。可使用来自血液或来自活组织检查样本的培养细胞进行体外测试。所表达的表面标记物的量通过流式细胞术使用识别所述标记物的特异性抗体来评价。

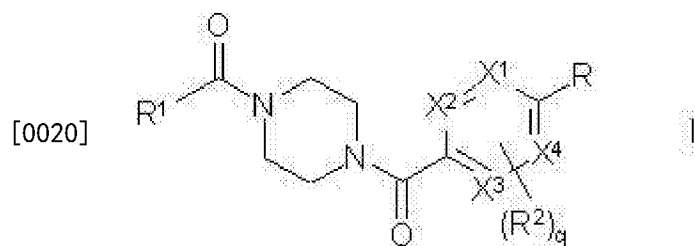
[0017] 剂量根据所用的具体化合物、具体疾病、患者状态等而改变。治疗剂量通常足以显著减少靶组织中不需要的细胞群,同时患者的生存力得以维持。治疗通常持续直至出现显著减少,例如细胞负荷减少至少约50%,并且治疗可持续直至体内基本不再检测出不需要的细胞。

背景技术

[0018] 在WO 2011/048018 A1中将环戊烷甲酰胺衍生物描述为用于治疗肥胖和糖尿病的FAS抑制剂。

发明内容

[0019] 本发明涉及式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物



[0021] 其中

[0022] R表示萘基、[1,8]萘啶基、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-1,3-二氧杂环戊烯基、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、异喹啉基、噁唑并[5,4-b]吡啶基或噁唑并[5,4-c]吡啶基,它们中的每一个是未被取代的或被Hal、A和/或[C(R³)₂]_nOA'单取代或二取代,

[0023] 和/或其中氮原子可以被氧化,

[0024] R¹表示A或[C(R³)₂]_nCyc,

[0025] R²表示F、Cl、Br、OH、CN、NO₂、A'、OA'、SA'、SO₂Me、COA'、CONH₂、CONHA'或CONA'₂,

[0026] X¹、X²、X³、X⁴每个彼此独立地表示CH或N,

[0027] A表示具有1-10个C-原子的直链或支链烷基,其中两个邻近碳原子可以形成双键,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-原子替换,且其中1-7个H-原子可以被R⁵替换,

[0028] Cyc表示具有3-7个C-原子的环烷基,其是未被取代的或被OH、Hal或A单取代,

[0029] A'表示具有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替换,

[0030] R³表示H或具有1-6个C-原子的直链或支链烷基,

[0031] R⁵表示F、Cl或OH,

[0032] Hal表示F、Cl、Br或I,

[0033] n表示0、1或2,

[0034] q表示0、1、2或3,

[0035] 前提条件是,X¹、X²、X³、X⁴中的仅一个或两个表示N。

[0036] 本发明还涉及这些化合物的光学活性形式(立体异构体)、对映异构体、外消旋体、非对映异构体以及水合物和溶剂合物。

[0037] 此外,本发明涉及式I的化合物的药学上可接受的衍生物。

[0038] 术语化合物的溶剂合物用于指惰性溶剂分子加合至化合物上,其因它们互相的吸引力而形成。溶剂合物例如一水合物或二水合物或醇盐。

[0039] 应当理解,本发明也涉及所述盐的溶剂合物。

[0040] 术语药学上可接受的衍生物用于指例如本发明化合物的盐以及所谓的前药化合物。

[0041] 如本文所用并除非另有说明,术语“前药”意指式I的化合物的衍生物,其可在生物条件(体外或体内)下水解、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。前药的例子包括、但不限于式I的化合物的衍生物和代谢产物,包括生物可水解的基团例如生物可水解的酰胺、生物可水解的酯、生物可水解的氨基甲酸酯、生物可水解的碳酸酯、生物可水解的酰脲和生物可水解的磷酸酯类似物。在某些实施方案中,带有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的低级烷基酯。羧酸酯通过使分子上存在的任何羧酸基团酯化而方便地形成。可通常使用熟知的方法制备前药,所述方法例如描述于Burger的Medicinal Chemistry and Drug Discovery第六版(Donald J.Abraham主编,2001,Wiley)和Design and Application of Prodrugs (H.Bundgaard主编,1985,Harwood Academic Publishers GmFh)的那些。

[0042] 表述“有效量”表示药物或药学上的活性成分的量,其在组织、系统、动物或人类中引起例如研究者或医师所寻找或需要的生物学或医学反应。

[0043] 此外,表述“治疗有效量”表示与没有接受该量的相应对象相比,具有下列结果的量:

[0044] 改善治疗、治愈、预防或消除疾病、综合症、状况、不适、病症或副作用,或以及减少疾病、不适或病症的发展。

[0045] 表述“治疗有效量”还包括有效增加正常生理功能的量。

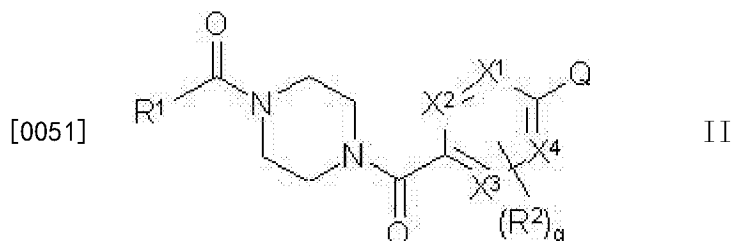
[0046] 本发明还涉及式I的化合物的混合物、例如两种非对映异构体的混合物、例如比例为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000的两种非对映异构体的混合物的用途。

[0047] 这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

[0048] “互变异构体”是指彼此处于平衡的化合物的异构形式。异构形式的浓度取决于化合物存在的环境,并且可以根据例如化合物是固体还是在有机或水溶液中而不同。

[0049] 本发明涉及式I的化合物及其盐,并且涉及式I的化合物及其药学上可接受的盐、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,

[0050] 使式II的化合物



[0052] 其中R¹、X¹、X²、X³、X⁴、R²和q具有在权利要求1中指出的含义,

[0053] 且Q表示Cl、Br或I,

[0054] 与式III的化合物反应,

[0055] R-L III

[0056] 其中R具有在权利要求1中指出的含义,

[0057] 且L表示硼酸或硼酸酯基团,

[0058] 和/或

[0059] 将式I的碱或酸转化成它的盐之一。

[0060] 在上文和下文中,基团R¹、R⁴、R、X¹、X²、X³、X⁴和q具有关于式I指出的含义,除非明确地另外说明。

[0061] A表示烷基,其是直链的(线性的)或支链的,且具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个C原

子。A优选地表示甲基,此外表示乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,此外也表示戊基、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,进一步更优选地表示例如三氟甲基。

[0062] A非常特别优选地表示具有1、2、3、4、5或6个C原子的烷基,优选地表示甲基、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。

[0063] 此外,A优选地表示 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0064] Cyc表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,优选地未被取代或被OH、Hal或A单取代。

[0065] A'表示烷基,它是直链的(线性的)或支链的,且具有1、2、3、4、5或6个C原子。A优选地表示甲基,此外表示乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,此外也表示戊基、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,进一步更优选地表示例如三氟甲基。

[0066] R^1 优选地表示A'或Cyc。

[0067] R^2 优选地表示H、F、Cl或A'。

[0068] R^3 优选地表示H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基或己基,特别优选地表示H或甲基。

[0069] R^5 优选地表示F或Cl。

[0070] R优选地表示萘基、[1,8]萘啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、喹啉基或异喹啉基,它们中的每一个是未被取代的或被Hal、A和/或 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OA}'$ 单取代或二取代,

[0071] 和/或其中氮原子可以被氧化。

[0072] Hal优选地表示F、Cl或Br,但是也表示I,特别优选地表示F或Cl。

[0073] 贯穿本发明,出现超过1次的所有基团可以是相同或不同的,即彼此独立。

[0074] 式I的化合物可具有1个或多个手性中心,并且因此可以多种立体异构形式存在。式I包括所有这些形式。

[0075] 因此具体而言,本发明涉及式I的化合物,其中所述基团中的至少1个具有上述优选含义之一。一些优选组的化合物可通过下述子式Ia至Ik及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体(包括它们的所有比例的混合物)表达,其与式I一致并且其中未更详细指定的基团具有关于式I指出的含义,但其中

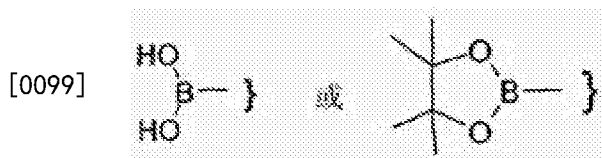
[0076] 在Ia中,R表示萘基、[1,8]萘啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、喹啉基或异喹啉基,它们中的每一个是未被取代的或被Hal、A和/或 $[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{OA}'$ 单取代或二取代,

[0077] 和/或其中氮原子可以被氧化;

[0078] 在Ib中,A表示具有1-10个C-原子的直链或支链烷基,其中一个或两个不相邻的CH-和/或 CH_2 -基团可以被N-和/或O-原子替换且1-7个H-原子可以被 R^5 替换,

[0079] 在Ic中, R^1 表示A'或Cyc;

- [0080] 在Id中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 表示CH;
- [0081] 在Ie中,R表示萘基、[1,8]萘啶基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、喹啉基或异喹啉基,它们中的每一个是未被取代的或被Hal、A和/或 $[C(R^3)_2]_nOA'$ 单取代或二取代,
- [0082] 和/或其中氮原子可以被氧化,
- [0083] R^1 表示A'或Cyc,
- [0084] X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 表示CH,
- [0085] A表示具有1-10个C-原子的直链或支链烷基,其中一个或两个不相邻的CH-和/或CH₂-基团可以被N-和/或O-原子替换且1-7个H-原子可以被 R^5 替换,
- [0086] Cyc表示具有3-7个C-原子的环烷基,其是未被取代的或被OH、Hal或A单取代,
- [0087] A' 表示具有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替换,
- [0088] R^3 表示H或具有1-6个C-原子的直链或支链烷基,
- [0089] R^5 表示F、Cl或OH,
- [0090] Hal表示F、Cl、Br或I,
- [0091] n表示0、1或2,
- [0092] q表示0。
- [0093] 此外,式I的化合物及其制备的起始原料通过本身已知的方法制备,如在文献(例如在标准著作中,例如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [有机化学的方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)中所述,精确而言,在已知且适合于所述反应的反应条件下。在此也可以使用在此未更详细提及的本身已知的变通形式。
- [0094] 式II和III的起始化合物通常是已知的。但是如果它们是新的,它们可通过本身已知的方法制备。
- [0095] 可优选通过将式II的化合物与式III的化合物反应获得式I的化合物。
- [0096] 所述反应在技术人员称作Suzuki反应的标准条件下进行。
- [0097] 在式II的化合物中,Q优选地表示Br。
- [0098] 在式III的化合物中,L优选地表示



- [0100] 根据所用的条件,反应时间是在几分钟和14天之间,反应温度是在约-30°和140°之间,通常在0°和110°之间,特别是在约60°和约110°之间。
- [0101] 合适的惰性溶剂的例子为烃,例如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃,例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷;醇,例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,例如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;二醇醚,例如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚(diglyme);酮,例如丙酮或丁酮;酰胺,例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF);腈,例如乙腈;亚砜,例如二甲亚砜(DMSO);二硫化碳;羧酸,例如甲酸或乙酸;硝基化合物,例如硝基甲烷或硝基苯;酯,例如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。
- [0102] 特别优选的是乙醇、甲苯、甲氧基乙烷(imethoxyethane)、乙腈、二氯甲烷、DMF、二

噁烷和/或水。

[0103] 药用盐和其它形式

[0104] 本发明所述的化合物可以以其最终的非盐形式使用。另一方面,本发明还包括这些化合物的药学上可接受的盐形式的使用,所述药学上可接受的盐可以通过本领域已知的操作由各种有机和无机酸和碱衍生得到。式I的化合物的药学上可接受的盐形式大部分通过常规方法制备。如果式I的化合物含有羧基,则其适宜的盐之一可通过使该化合物与适宜的碱反应从而产生相应的碱加成盐来形成。这类碱有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。也包括式I的化合物的铝盐。就某些式I的化合物而言,可以通过用药学上可接受的有机和无机酸处理这些化合物来形成酸加成盐,所述酸例如卤化氢,如氯化氢、溴化氢或碘化氢;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。因此,式I的化合物的药学上可接受的酸加成盐包括以下盐: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(苯基磺酸盐)、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、磷酸二氢盐、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、半乳糖二酸盐(得自粘酸)、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,但这不代表限于此。

[0105] 此外,本发明的化合物的碱盐包括铝盐、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,但这不代表限于此。在上述盐中,优选铵盐;碱金属盐钠盐和钾盐,以及碱土金属盐钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的式I的化合物的盐包括以下物质的盐:伯、仲和叔胺、被取代的胺,还包括天然存在的被取代的胺、环状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(benzathine)、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、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤类、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(氨基丁三醇),但这不代表限于此。

[0106] 可以用诸如以下试剂将含有碱性含氮基团的本发明的化合物季铵化:(C₁-C₄)烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基的氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二(C₁-C₄)烷基酯,例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二戊酯;(C₁₀-C₁₈)烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰的氯化物、溴化物和碘化物;以及芳基(C₁-C₄)烷基卤化物,例如苄基氯和苄基溴。可以用该类盐来制备水溶性和油溶性的本发明的化合物。

[0107] 优选的上述药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖

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、新戊酸盐、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、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇,但这不代表限于此。

[0108] 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。

[0109] 如下制备碱性式I的化合物的酸加成盐:通过将游离碱形式与足够量所需的酸接触,从而以常规方式形成盐。可以通过将盐形式与碱接触并以常规方式分离出游离碱而再生游离碱。就某些物理性质而言,游离碱形式在某些方面与其相应的盐形式不同,例如在极性溶剂中的溶解度方面;然而,对于本发明的目的而言,盐在其它方面与其各自的游离碱形式相当。

[0110] 如上所述,式I的化合物的药学上可接受的碱加成盐是用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成的。优选的金属有钠、钾、镁和钙。优选的有机胺有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-葡萄糖胺和普鲁卡因。

[0111] 如下制备本发明的酸性化合物的碱加成盐:通过将游离酸形式与足够量所需的碱接触,从而以常规方式形成盐。可以通过将盐形式与酸接触并以常规方式分离出游离酸而再生游离酸。就某些物理性质而言,游离酸形式在某些方面与其相应的盐形式不同,例如在极性溶剂中的溶解度方面;然而,对于本发明的目的而言,盐在其它方面与其各自的游离酸形式相当。

[0112] 如果本发明的化合物含有一个以上能形成这类药学上可接受的盐的基团,则本发明还包括多重盐。典型的多重盐形式包括例如酒石酸氢盐、二乙酸盐、二富马酸盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐,但这不代表限于此。

[0113] 关于上文所述,可见在本文前后关系中的表述“药学上可接受的盐”用于指包含呈其盐之一形式的式I的化合物的活性成分,特别是如果与游离形式的活性成分或较早使用的活性成分的任何其它盐形式相比,该盐形式赋予活性成分改进的药代动力学性质的话。活性成分的药学上可接受的盐形式还可首次为该活性成分提供合乎需要的药代动力学性质(其较早并没有所述药代动力学性质),并且关于其在机体内的治疗功效甚至可能对该活性成分的药效学具有积极影响。

[0114] 同位素

[0115] 此外,式I的化合物意图包括其同位素标记的形式。除了以下事实以外,式I的化合物的同位素标记的形式与所述化合物是等同的:所述化合物的一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中常见的所述原子的原子质量或质量数不同的一个或多个原子替换。易于商业购得且可以通过众所周知的方法引入式I的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有一个或多个上述同位素和/或其它原子的其它同位素的式I的化合物、其前药、或其任一种的药学上可接受的盐意图成为本发明的一部分。同位素标记的式I的化合物可以以多种有利的方式使用。例如,同位素标记的式I的化合物(其中例如已经掺入放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C)适合用于药物和/或底物组织分布测定。由于易于制备和优良的可检测性,特别优选这些放射性同位素,即氚(^3H)和碳-14(^{14}C)。在式I的化合物中引入较重的同位素如氙(^{129}Xe)具有治疗优点,这归因于该同位素标记的化合物的较高代谢稳定性。较高代谢稳定性直接

导致增加的体内半衰期或更低的剂量,其在大多数情况下将代表本发明的优选实施方案。通常,通过进行在合成方案及有关描述中、在实施例部分中和在本文的制备部分中公开的操作,用易得的同位素标记的反应物替换非同位素标记的反应物,可以制备同位素标记的式I的化合物。

[0116] 为了通过初级动力学同位素效应控制所述化合物的氧化代谢的目的,还可以将氘(²H)引入式I的化合物中。所述初级动力学同位素效应是由同位素核的交换而引起的化学反应速率的变化,所述变化又由在该同位素交换后共价键形成所需的基态能的变化引起。较重同位素的交换经常导致化学键的基态能的降低,因此使限速键断裂的速率降低。如果键断裂发生在沿多产物反应的坐标的鞍点区或其附近,则可以明显改变产物分布比率。例如:当氘与不可交换位点处的碳原子键合时, $k_M/k_D = 2-7$ 的速率差异是典型的。如果将该速率差异成功地应用于易于氧化的式I的化合物,则可显著地改变所述化合物的体内性质,并导致改善的药代动力学性质。

[0117] 在发现和开发治疗剂时,本领域技术人员试图优化药代动力学参数,并同时保持合乎需要的体外性质。有理由推测,许多具有差药代动力学性质的化合物易于氧化代谢。目前可利用的体外肝微粒体测定会提供关于这类氧化代谢的过程的有价值的信息,所述信息又允许合理地设计通过对抗这类氧化代谢而具有提高的稳定性的氘化的式I的化合物。由此得到式I的化合物的药代动力学性质的显著改善,并且可以以下述方式定量地表示:体内半衰期($t/2$)、最大治疗效果时的浓度(C_{max})、剂量响应曲线下面积(AUC)以及F的增加;以及降低的清除率、剂量及材料成本。

[0118] 以下内容意图解释上述内容:将具有氧化代谢的多个潜在攻击位点(例如苄基上的氢原子和与氮原子键合的氢原子)的式I的化合物制备为一系列类似物,其中氢原子的不同组合被氘原子替代,以致于这些氢原子中的一些、大部分或全部被氘原子替代。半衰期确定能够有利地并精确地确定已经改善的氧化代谢抗性的改善的程度。以此方式,确定了作为这类氘-氢交换的结果,母体化合物的半衰期可以延长最长达100%。

[0119] 式I的化合物中的氘-氢交换也可以用于实现有利地改变起始化合物的代谢物谱,以便减少或消除不希望的有毒代谢物。例如,如果有毒代谢物通过氧化性的碳-氢(C-H)键裂解而产生,那么可以合理地假定,氘化的类似物将极大地减少或消除不希望的代谢物的产生,即使在特定的氧化不是定速步骤的情况下。关于氘-氢交换的现有技术的其它信息,可以参见例如,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。

[0120] 此外,本发明涉及药物,其包含至少一种式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体(包括它们的所有比例的混合物)和任选的赋形剂和/或辅剂。

[0121] 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施用。这样的单位可包含例如0.5 mg-1 g、优选1 mg-700 mg、尤其优选5 mg-100 mg的根据本发明的化合物,这取决于所治疗的病症、施用方法以及患者的年龄、体重和状况,或者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施用。优选的剂量单位制剂是包含活性成分的如上指出的每日剂量或部分剂量或者其相当部分的那些制剂。此外,这类药物制

剂可以用药领域通常已知的方法来制备。

[0122] 药物制剂可适用于经由任何所需的适宜方法施用,例如口服(包括含服或舌下)、直肠、鼻、局部(包括含服、舌下或透皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)方法。这样的制剂可使用药领域已知的所有方法制备,例如通过将活性成分与赋形剂或辅剂混合。

[0123] 适于口服施用的药物制剂可以作为独立单位进行施用,所述的独立单位例如有胶囊或片剂;粉末或颗粒;在水性或非水性液体中的溶液或混悬液;可食用的泡沫或泡沫食物;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。

[0124] 因此,例如,就以片剂或胶囊形式口服施用而言,可以将活性成分组分与口服无毒的和药学上可接受的惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等合并。粉末通过将化合物粉碎至适当细的大小并将其与以相似方式粉碎的药用赋形剂如可食用的碳水化合物如淀粉或甘露醇混合来制备。也可以存在矫味剂、防腐剂、分散剂和染料。

[0125] 通过如上所述制备粉末混合物并填充到成型的明胶壳中,制备胶囊。在进行填充操作前,可以向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂,如高度分散的硅酸、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇。也可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以提高胶囊被服用后的药物利用度。

[0126] 此外,如果需要或必要,也可以向混合物中掺入适宜的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或 β -乳糖、由玉米制得的甜味剂、天然和合成橡胶如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠、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。崩解剂非限制性地包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。如下制备片剂:例如制备粉末混合物,将该混合物制粒或干压,加入润滑剂和崩解剂并将整个混合物压成片剂。通过将以适当方式粉碎的化合物与上述稀释剂或基质混合,并任选地与粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮、溶出阻滞剂如石蜡、吸收促进剂如季盐和/或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合,制备粉末混合物。可以通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、acacia胶浆或者纤维素或聚合物材料的溶液润湿并将其过筛而将粉末混合物制粒。作为制粒的一种替代选择,可以使粉末混合物通过压片机,得到形状不均匀的块状物,将其破碎从而形成颗粒。通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油可对颗粒进行润滑以防止粘附在片剂铸模上。然后,将被润滑的混合物压成片剂。也可以将本发明的化合物与自由流动的惰性赋形剂合并,然后在不进行制粒或干压步骤的情况下直接压成片剂。可以存在由虫胶隔离层、糖或聚合物物质层和蜡的光泽层组成的透明或不透明的保护层。可以向这些包衣中加入染料以便能区别不同的剂量单位。

[0127] 口服液体如溶液、糖浆和酏剂可以被制备成剂量单位形式以便给定量包含预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶解于具有适宜矫味剂的水性溶液中来制备,而酏剂是用无毒的醇性媒介物制备。混悬液可以通过将化合物分散于无毒媒介物中来制备。也可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚类、防腐剂、矫味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人工甜味剂等。

[0128] 如果需要,可以将用于口服施用的剂量单位制剂包封于微囊中。也可以以释放被延长或延迟的方式来制备制剂,例如通过将微粒材料用聚合物、蜡等进行包衣或者将其包

埋于聚合物、蜡等中来制备制剂。

[0129] 式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体也可以以脂质体递送系统如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡的形式进行施用。可以从各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成脂质体。

[0130] 式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和生理学功能衍生物也可以用单克隆抗体作为独立载体而被递送,其中所述化合物分子与所述单克隆抗体偶联。也可以将化合物偶联到作为靶向药物载体的可溶性聚合物上。该类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰氨基苯酚、聚羟乙基天冬酰氨基苯酚或聚氧化乙烯聚赖氨酸(被棕榈酰基取代)。还可以将化合物偶联到一类适于实现药物控释的生物可降解聚合物上,例如聚乳酸、聚- ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯类、聚缩醛类、聚二羟基吡喃类、聚氰基丙烯酸酯类和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0131] 适合经皮施用的药物制剂可以作为与接受者的表皮长期紧密接触的独立硬膏剂施用。因此,例如,可以用离子电渗疗法使活性成分从硬膏剂中递送,如Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986)中的通用术语所述。

[0132] 适合局部施用的药用化合物可以被配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉末、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油。

[0133] 对于眼或其它外部组织例如口和皮肤的治疗,制剂优选地以局部用软膏剂或乳膏剂的形式被应用。在配制软膏剂的情况中,可以将活性成分与石蜡的或水可混溶的乳膏基质一起应用。可替换地,可以用水包油型乳膏基质或油包水型基质将活性成分配制成乳膏剂。

[0134] 适合局部应用于眼的药物制剂包括滴眼剂,其中将活性成分溶解或混悬于适宜的载体、特别是水性溶剂中。

[0135] 适合在口中局部应用的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0136] 适合直肠施用的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式施用。

[0137] 其中载体物质是固体的适合鼻施用的药物制剂包含具有例如在20-500微米范围内的粒度的粗粉末,其以从鼻中吸入的方式施用,即经由鼻道从靠近鼻的含粉末容器迅速吸入。以液体作为载体物质、作为鼻喷雾剂或滴鼻剂施用的适宜制剂包括活性成分在水或油中的溶液。

[0138] 适合通过吸入施用的药物制剂包括细微粒粉或雾,所述细微粒粉或雾可通过各种类型的含气雾剂的加压分配器、喷雾器或吹入器来产生。

[0139] 适合阴道施用的药物制剂可以作为子宫托、卫生栓、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾制剂来施用。

[0140] 适合肠胃外施用的药物制剂包括:水性的和非水性的无菌注射溶液,其包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,借此使得制剂与要治疗的接受者的血液等张;以及水性的和非水性的无菌混悬液,其可以包含混悬介质和增稠剂。制剂可以在单剂量或多剂量容器、例如密封的安瓿和小瓶中施用,并以冷冻干燥(低压冻干)状态储存,使得仅需在临用前加入无菌载体液体例如注射用水。按照处方制备的注射溶液和混悬液可以从无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0141] 不言而喻,除了上面特别提及的组分外,制剂还可以包含就该特定类型制剂而言

在本领域中常用的其它试剂;因此,例如,适合口服施用的制剂可以包含矫味剂。

[0142] 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、需要治疗的准确病症及其严重程度、制剂的性质和施用方法,并最终由主治医生或兽医来决定。但是,根据本发明的化合物的有效量通常是在0.1-100 mg/kg接受者(哺乳动物)体重/天的范围内,特别是通常在1-10 mg/kg体重/天的范围内。因此,对于体重为70kg的成年哺乳动物而言,每天的实际量通常在70-700mg之间,其中该量可以作为每天的单次剂量施用,或者通常在每天的一系列分份剂量(例如,2、3、4、5或6份)中施用,使得总日剂量相同。其盐或溶剂合物或生理学功能衍生物的有效量可以被确定为根据本发明的化合物本身的有效量的分数。可以假定,相似剂量适用于治疗上述的其它病症。

[0143] 该类型的组合治疗可借助于同时、连续或分别分配该治疗的各组分来实现。该类型的组合产品使用根据本发明的化合物。

[0144] 此外,本发明涉及药物,其包含至少一种式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体(包括它们的所有比例的混合物)以及至少一种另外的药物活性成分。

[0145] 本发明还涉及由如下的单独包组成的套盒(试剂盒):

[0146] (a) 有效量的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物,

[0147] 和

[0148] (b) 有效量的另外的药物活性成分。

[0149] 该套盒包含适宜的容器,如盒、单个瓶、袋或安瓿。该套盒可以包含例如单独的安瓿,每个安瓿各自包含有效量的式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、溶剂合物和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物,和有效量的呈溶解或冻干形式的另外的药物活性成分。

[0150] 本文所用的“治疗”意指整体或部分上缓解与病症或疾病相关的症状,或者减慢或停止那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防具有发展疾病或病症风险的对象疾病或病症。

[0151] 与式(I)化合物有关的术语“有效量”可意指这样的量,其能够整体或部分上缓解与病症或疾病相关的症状,或者减慢或停止那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防患有本文所公开的疾病或具有发展所述疾病的风险的对象疾病或病症,所述疾病或病症例如炎症病症、免疫病症、癌症或代谢病症。

[0152] 在一个实施方案中,式(I)化合物的有效量是例如在体外或体内抑制细胞内的端锚聚合酶的量。在某些实施方案中,与未处理细胞中的端锚聚合酶活性相比,有效量的式(I)化合物抑制细胞内的端锚聚合酶达10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或99%。式(I)化合物的有效量(例如在药物组合物中)可以为产生所需效果的水平;例如,对于口服和胃肠外施用两者而言,在单位剂量中约0.005 mg/kg对象体重至约10 mg/kg对象体重。

[0153] 用途

[0154] 本发明的式I的化合物可用于治疗或预防心血管病症和/或状况。由于它们的抗血脂异常性质以及抗炎性质,预期使用本发明化合物的治疗会降低与动脉粥样硬化相关的心血管发病率和死亡率。心血管疾病状况包括造成心肌梗塞、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,也预期式I的化合物会预防或延迟由代谢综合征和妊娠糖尿病发展成2型糖尿病。因此预期会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、视网膜损伤和下肢外周血管病的微血管病)的发展。

[0155] 此外,本发明的式I的化合物可用于治疗或预防炎性和/或神经变性病症和/或状况。这样的病症或状况的例子是多囊卵巢综合征和炎症性疾病的状态,包括神经变性病症诸如轻度认知损害、阿尔茨海默氏病、帕金森病和多发性硬化。

[0156] 本发明的化合物还可用于在全身或局部施用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、皮脂腺瘤和皮脂腺癌。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在痤疮的治疗中可以是特别有用的。此外,式I的化合物可以在分枝杆菌感染(例如结核病)的治疗中用作抗分枝杆菌剂。本发明的化合物可用于治疗与病毒感染相关的状况,例如丙型肝炎、AIDS、脊髓灰质炎、流感、疣。

[0157] 炎症性疾病的例子包括类风湿性关节炎、银屑病、接触性皮炎、迟发型超敏反应等。

[0158] 还包括式I的化合物和/或其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物中FASN诱导的疾病或FASN诱导的状况,在所述方法中,给需要这种治疗的患病哺乳动物施用治疗有效量的根据本发明的化合物。治疗量根据具体疾病而变化,并可以由本领域技术人员确定而无需度努力。

[0159] 表述“FASN诱导的疾病或状况”表示依赖于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、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症。

[0160] 本发明特别涉及用于治疗疾病的式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物,在所述疾病中,FASN的抑制、调控和/或调节抑制起作用。

[0161] 本发明特别涉及用于抑制FASN的式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物。

[0162] 本发明特别涉及用于治疗癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的式I的化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体和立体异构体,包括它们的所有比例的混合物。

[0163] 本发明特别涉及用于治疗或预防癌症、多发性硬化、心血管疾病、中枢神经系统损伤和不同形式的炎症的方法,所述方法包括:给有此需要的对象施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体或溶剂合物。

[0164] 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、颈、眼、口、咽喉、食管、支气管、喉、咽、胸、骨、肺、结肠、直肠、胃、前列腺、膀胱、子宫、子宫颈、乳房、卵巢、睾丸或其它生殖器官、皮肤、甲状腺、血液、淋巴结、肾、肝、胰腺、脑、中枢神经系统的癌症、实体瘤和血液传播的肿瘤。

[0165] 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、维尔姆斯瘤、尤因肉瘤、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、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞瘤和甲状腺癌。

[0166] 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

粥样硬化和其后果,诸如中风、心肌梗塞、对心、肺、肠、肾、肝、胰腺、脾或脑的局部缺血损伤。

[0167] 本发明涉及一种治疗增殖性、自身免疫性、抗炎性或感染性疾病病症的方法,其包括给有此需要的对象施用治疗有效量的式I的化合物。

[0168] 优选地,本发明涉及一种方法,其中所述疾病是癌症。

[0169] 特别优选地,本发明涉及一种方法,其中所述疾病是癌症,其中施用是与至少一种其它活性药剂同时、相继或交替施用。

[0170] 所公开的式I的化合物可与其它已知的治疗剂组合施用,所述治疗剂包括抗癌药。此处所用的术语“抗癌药”涉及为治疗癌症目的而施用给患有癌症的患者的任何药剂。

[0171] 本文定义的抗癌治疗可作为单一疗法施用,或者除了本发明化合物之外还可包括常规手术或放射疗法或化学疗法。所述化学疗法可包括一种或多种以下类型的抗肿瘤药:

[0172] (i) 医学肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤/DNA损伤剂和其组合,例如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝脲)、抗代谢物(例如抗叶酸剂,例如氟嘧啶类,如5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、氨甲喋呤、胞嘧啶阿拉伯糖苷、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、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光神霉素)、抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱类,如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨;和紫杉烷类,如紫杉醇和泰索帝)、拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素类,如依托泊苷和替尼泊苷、安吖啶、托泊替康、依立替康和喜树碱)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);

[0173] (ii) 细胞生长抑制剂,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、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)、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙氯地孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕酮类(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿纳托唑、来曲唑、vorazole和依西美坦)和5 α -还原酶的抑制剂例如非那司提;

[0174] (iii) 抑制癌细胞侵袭的药剂(例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他,和尿激酶型纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂);

[0175] (iv) 生长因子功能的抑制剂,例如所述抑制剂包括生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥单抗[赫赛汀™]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抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,例如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(厄洛替尼, OSI-774)和6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)),例如血小板来源的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;

[0176] (v) 抗血管生成药,例如抑制血管内皮生长因子作用的那些(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[阿瓦斯汀™]、化合物例如在公布的国际专利申请W0 97/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354中公开的那些)和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合蛋白 α v β 3功能的抑制剂和血管他丁);

[0177] (vi) 血管损伤剂,例如考布他汀A4和在国际专利申请W0 99/02166、W0 00/40529、

WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物；

[0178] (vii) 反义疗法,例如针对上文所列靶标的那些,例如ISIS 2503,一种抗Ras反义；

[0179] (viii) 基因治疗方法,包括例如用于置换异常基因(例如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法、GDEPT(基因定向的酶前药疗法)方法(例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸腺嘧啶激酶或细菌硝基还原酶的那些)和用于提高患者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法(例如多重耐药性基因疗法)；和

[0180] (ix) 免疫治疗方法,包括例如用于增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法例如用细胞因子(例如白介素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、使用转染的免疫细胞(例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。

[0181] 优选(但不排他)来自下表1的药物与式I的化合物组合。

[0182]

表 1.		
烷化剂	环磷酰胺 白消安 异环磷酰胺 美法仑 六甲基三聚氰胺 塞替派 苯丁酸氮芥 达卡巴嗪 卡莫司汀	洛莫司汀 丙卡巴肼 六甲蜜胺 磷酸雌莫司汀 Mechloroethamine 链佐星 替莫唑胺 司莫司汀
铂试剂	顺铂 奥沙利铂 羧铂 Carboxyphthalatoplatinum 四铂 Ormiplatin 异丙铂	卡铂 ZD-0473 (AnorMED) 洛铂(Aetema) 沙铂(Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代谢物	氮胞苷 吉西他滨 卡培他滨	拓伐得 三甲曲沙 脱氧助间型霉素

[0183]

	5-氟尿嘧啶 氮尿苷 2-氟脱氧腺苷 6-巯嘌呤 6-硫鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 甲氧蝶呤 Idatrexate	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) 乙炔基胞苷(Taiho)
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 表柔比星 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 托泊替康 Dexrazoxane(TopoTarget) 匹克生琼(Novuspharma) 蝴蝶霉素类似物(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	卢比替康(SuperGen) 甲磺酸依沙替康(Daiichi) Quinamed (ChemGenex) 吉马替康(Sigma-Tau) 二氟替康(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 Hakko)
抗肿瘤抗生素	更生霉素(放线菌素 D) 多柔比星(阿霉素) Doxorubicin 戊柔比星 柔红霉素(道诺霉素) 表柔比星 吡柔比星 伊达比星 柔红霉素苯胺 普卡霉素 泊非霉素 氨基吗啉代多柔比星 米托蒽醌(盐酸米托蒽醌)	氮杂非特 Azonafide 蒽吡唑 Oxantrazole 洛索蒽醌 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)
抗有丝分裂剂	紫杉醇 多西他赛 秋水仙碱 长春碱 长春新碱	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott)

[0184]

	长春瑞滨 长春地辛 多拉司他汀 10 (NCI) 根霉素(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) 念珠藻环肽 52 (Eli Lilly) 长春氟宁(Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 考布他汀 A4 (BMS) 异高软海绵素-B(PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4 前药(OXiGENE) 多拉司他汀-10 (Nrh) CA-4 (OXiGENE)
芳香酶抑制剂	氨鲁米特 来曲唑 阿那曲唑 福美坦	依西美坦 阿他美坦(BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷酸合酶抑制剂	培美曲塞(Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	诺拉曲塞(Eximias) CoFactor™(BioKeys)
DNA 拮抗剂	曲贝替定(PharmaMar) 葡糖酐胺(Baxter International) 清蛋白+ 32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) 依度曲肽(Novartis)	马磷酐胺(Baxter International) 阿帕齐醌 (Spectrum Pharmaceuticals) O6-苄基鸟嘌呤(Paligent)
法呢基转移酶抑制剂	Arglabin (NuOncology Labs) 氯那法尼(Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替匹法尼(Johnson & Johnson) 紫苏子醇(DOR BioPharma)
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) 他立唑达(Xenova) MS-209 (Schering AG)	三盐酸佐舒唑达(Eli Lilly) 二柠檬酸比立考达(Vertex)
组蛋白乙酰基转移酶	他地那兰(Pfizer)	丁酸特戊酰基氧基甲酯(Titan)

[0185]

抑制剂	SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	缩酚酸肽(Fujisawa)
金属蛋白酶抑制剂 核糖核苷还原酶抑制剂	新伐司他(Aeterna Laboratories) 马立马司他(British Biotech) 麦芽酚镨(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	维鲁利秦(Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
内皮缩血管肽-A 受体拮抗剂	阿曲生坦(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
视黄酸受体激动剂	芬维 A 酸(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) p21-RAS 疫苗(GemVax)	Dexosome therapy (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β -Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素和抗激素药	雌激素 结合的雌激素 乙炔基雌二醇 氯烯雌醚 Idenestrol 己酸羟孕酮 甲羟孕酮 睾酮 丙酸睾酮 氟甲睾酮 甲睾酮 己烯雌酚 甲地孕酮	泼尼松 甲泼尼龙 泼尼松龙 氮鲁米特 亮丙瑞林 戈舍瑞林 Leuporelin 比卡鲁胺 氟他胺 奥曲肽 尼鲁米特 米托坦 (Mitotan) P-04 (Novogen)

[0186]

	他莫昔芬 Toremofin 地塞米松	2-甲氧基雌二醇(EntreMed) 阿佐昔芬(Eli Lilly)
光动力剂	他拉泊芬(Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬-乳(Pharmacyclics)	Pd-Bacteriopheophorbid (Yeda) 镨-替沙林(Pharmacyclics) 金丝桃素
酪氨酸激酶抑制剂	伊马替尼(Novartis) 来氟米特(Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 厄洛替尼(Oncogene Science) 卡细替尼(Pfizer) 司夸胺(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 伐拉尼布(Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O 曲妥单抗(Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
各种药剂	SR-27897 (CCK-A 抑制剂, Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(环状 AMP 激动剂, Ribapharm) 阿伏西地(CDK 抑制剂, Aventis) CV-247 (COX-2 抑制剂, Ivy Medical) P54 (COX-2 抑制剂, Phytopharm) CapCell™(CYP450 刺激剂, Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3 拮抗剂, GlycoGenesys) GI7DE 免疫原(胃泌素抑制剂, Apton) 乙法普罗(氧合器, Allos Therapeutics) PI-88 (类肝素酶抑制剂, Progen) 替米利芬(组胺拮抗剂, YM BioSciences)	BCX-1777 (PNP 抑制剂, BioCryst) 豹蛙酶(核糖核酸酶刺激剂, 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) R-氟比洛芬(NF-κB 抑制剂, Encore) 3CPA (NF-κB 抑制剂, Active Biotech) 西奥骨化醇(维生素 D 受体激动剂, Leo) 131-I-TM-601 (DNA 拮抗剂, TransMolecular) 依氟鸟氨酸(ODC 抑制剂, HLEX)

[0187]

组胺 (组胺 H2 受体激动剂, Maxim)	Oncology)
嘌呤羧胺核苷 (IMPDH 抑制剂, Ribapharm)	米诺膦酸 (破骨细胞抑制剂, Yamanouchi)
西舍吉肽 (整合蛋白拮抗剂, Merck KGaA)	吡地磺胺 (p53 刺激剂, Eisai)
SR-31747 (IL-1 拮抗剂, Sanofi-Synthelabo)	Aplidin (PPT 抑制剂, PharmaMar)
CCI-779 (mTOR 激酶抑制剂, Wyeth)	利妥昔单抗 (CD20 抗体, Genentech)
依昔舒林 (PDE-V 抑制剂, Cell Pathways)	吉姆单抗 (CD33 抗体, Wyeth Ayerst)
CP-461 (PDE-V 抑制剂, Cell Pathways)	PG2 (造血促进剂, Pharmagenesis)
AG-2037 (GART 抑制剂, Pfizer)	Immunof TM (三氯生漱口液, Endo)
WX-UK1 (纤溶酶原活化剂抑制剂, Wilex)	三乙酰基尿苷 (尿苷前药, Wellstat)
PBI-1402 (PMN 刺激剂, ProMetic LifeSciences)	SN-4071 (肉瘤药, Signature BioScience)
磺替佐米 (蛋白酶体抑制剂, Millennium)	TransMID-107 TM (免疫毒素, KS Biomedix)
SRL-172 (T-细胞刺激剂, SR Pharma)	PCK-3145 (细胞凋亡促进剂, Procyon)
TLK-286 (谷胱甘肽-S 转移酶抑制剂, Telik)	多拉达唑 (细胞凋亡促进剂, Pola)
PT-100 (生长因子激动剂, Point Therapeutics)	CHS-828 (细胞毒性剂, Leo)
米喹妥林 (PKC 抑制剂, Novartis)	反式-视黄酸 (分化剂, NID)
苔藓抑素-1 (PKC 刺激剂, GPC Biotech)	MX6 (细胞凋亡促进剂, MAXIA)
CDA-II (细胞凋亡促进剂, Everlife)	Apomine (细胞凋亡促进剂, ILEX Oncology)
SDX-101 (细胞凋亡促进剂, Salmedix)	Urocidin (细胞凋亡促进剂, Bioniche)
Ceflatonin (细胞凋亡促进剂, ChemGenex)	Ro-31-7453 (细胞凋亡促进剂, La Roche)
	溴他利星 (细胞凋亡促进剂, Pharmacia)

[0188] 下列缩写分别指下文的定义:

[0189] aq (水性的)、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)、CDCl₃ (氘化氯仿)、CD₃OD (氘化甲醇)、CH₃CN (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 (二异丙基乙胺)、DMF (二甲基甲酰胺)、DMSO (二甲亚砜)、DMSO-d₆ (氘化二甲亚砜)、EDC

(1-(3-二甲基-氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺)、ESI (电喷射离子化)、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-铵六氟磷酸盐)、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-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐)、RT (室温)、R_t (保留时间)、SPE (固相萃取)、TBTU (2-(1-H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐)、TEA (三乙胺)、TFA (三氟乙酸)、THF (四氢呋喃)、TLC (薄层色谱法)、UV (紫外线)。

[0190] 体外测定法的描述

[0191] 缩写:

[0192] GST = 谷胱甘肽-S-转移酶

[0193] FRET= 荧光共振能量转移

[0194] HTRF[®] = (均相时间分辨荧光)

[0195] HEPES = 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸缓冲液

[0196] DTT = 二硫苏糖醇

[0197] BSA = 牛血清白蛋白

[0198] CHAPS = 去污剂;

[0199] CHAPS = 3-[(3-胆酰氨基丙基)二甲基铵基]-1-丙烷磺酸盐。

[0200] 人脂肪酸合酶FASN的生化活性试验

[0201] 脂肪酸合酶FASN是具有七种催化活性的多功能酶,由此在有辅因子NADPH存在下从底物乙酰辅酶A和丙二酰基辅酶A开始合成长链脂肪酸,尤其是棕榈酰辅酶A。通过NADPH氧化成NADP,实现该还原性的合成。由于NADPH与NADP相比在340 nm激发和460 nm发射下具有高荧光强度量子产率,可以通过荧光强度的下降监测该反应。

[0202] 在Greiner低体积介质结合384-孔黑色微量滴定板中在8μl的总测定体积中以384孔双时间点动力学荧光强度测定形式进行生化FASN活性试验并用于高通量筛选。在每个孔中,将3μl 40 nM人重组全长脂肪酸合酶(在SF9细胞中内部生产)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%吐温-20。然后加入2μl在测定缓冲液中的200μM NADPH,随后以从30μM (终浓度)开始的10个稀释浓度加入试验化合物,以获得1%(v/v)的最终DMSO含量。将该混合物在室温温育至少15分钟。在预温育后,通过添加2μl底物溶液(80μM乙酰辅酶A、240μM丙二酰基辅酶A)开始酶反应。用Envision多模式读取器(Perkin Elmer LAS Germany GmbH)在340 nm激发波长(灯泡模式)和460 nm发射波长进行第一次荧光强度测量(时间点1)。将该反应在室温温育30分钟。此后,在Envision中使用与上述相同的参数再次测量荧光强度(第二时间点测量)。通过从第二时间点测量值(在酶反应后)减去第一时间点测量值,分析该数据。确定发射信号的差异。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 μM的终浓度使用药理学零值。使用得自GeneData的程序Symyx Assay Explorer[®]或Condosseo[®],确定抑制值(IC₅₀)。

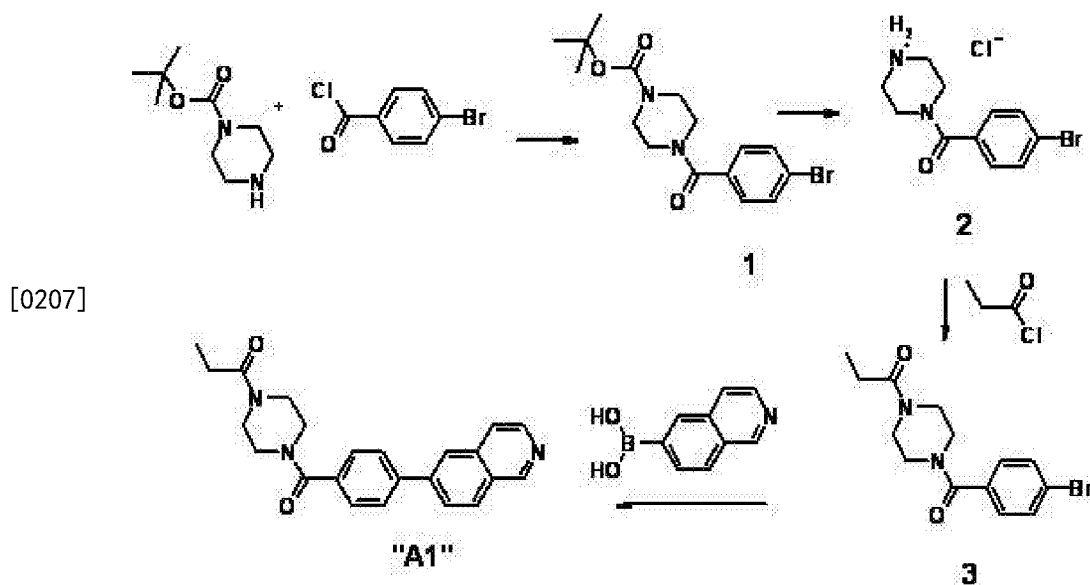
[0203] 上文和下文中,所有温度以℃表示。在下列实施例中,“常规后处理(work-up)”是指:如果必要的话添加水,如果必要的话将pH值调至2-10之间的值(这取决于终产物的构

成),将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,并将残余物通过硅胶上的色谱法纯化和/或通过结晶纯化。硅胶上的R_f值;洗脱液:乙酸乙酯/甲醇9:1。

[0204] 使用氘化溶剂的残留信号作为内部参照,在Bruker DPX-300、DRX-400或AVII-400谱仪上记录¹H NMR。以相对于残留溶剂信号(对于在DMSO-d₆中的¹H NMR,δ= 2.49 ppm)的ppm报告化学位移(δ)。如下报告¹H NMR数据:化学位移(多重态、偶合常数和氢的数目)。如下缩写多重态:s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)。

[0205] 实施例1

[0206] 1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-丙烷-1-酮("A1")



[0208] 1.1将1-哌嗪甲酸叔丁酯(0.5 g; 2.69 mmol)溶解在10 ml二氯甲烷(DCM)中。加入用于合成的N-乙基二异丙胺(1.37 ml; 8.06 mmol),并将混合物冷却至0℃。现在,将用于合成的4-溴苯甲酰氯(0.66 g; 2.95 mmol)溶解在10 ml DCM中并逐滴加入反应物中,随后在室温搅拌过夜。关于LC-MS,反应结束。用50 mL水萃取反应混合物。将有机层经MgSO₄干燥,滤出,并然后在真空下减少至干燥,得到1.0 g (100%)作为米色固体的4-(4-溴-苯甲酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯1。

[0209] 1.2将4-(4-溴-苯甲酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯1 (0.5 g; 1.35 mmol)溶解在15 ml HCl/异丙醇(5-6N)中,然后在55℃搅拌2小时。将反应混合物在真空下减少至干燥,定量得到作为米色固体的(4-溴-苯基)-哌嗪-1-基-甲酮盐酸盐2。

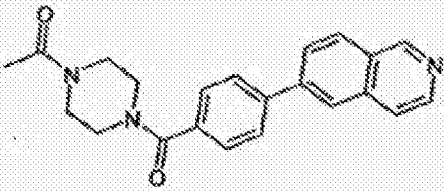
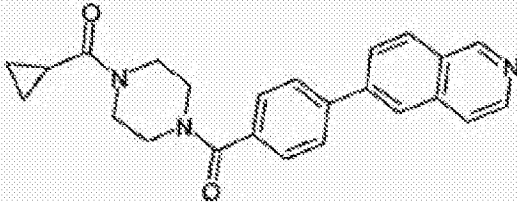
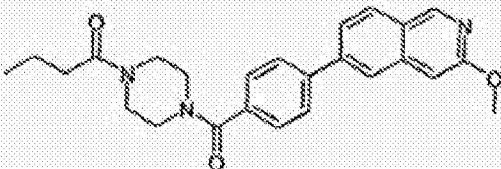
[0210] 1.3将(4-溴-苯基)-哌嗪-1-基-甲酮盐酸盐2 (200 mg; 0.66 mmol)溶解在5 ml DCM中,加入用于合成的N-乙基二异丙胺(0.34 ml; 2.0 mmol),并然后冷却至0℃。逐滴加入用于合成的丙酰氯(0.063 ml; 0.73 mmol),随后在室温搅拌14 h。将反应混合物在DCM和水之间分离。将有机层分离,经MgSO₄干燥,滤出,并然后在真空下减少至干燥,得到213 mg (99.3%)作为棕色油的1-[4-(4-溴-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-丙烷-1-酮3。

[0211] 1.4将1-[4-(4-溴-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-丙烷-1-酮3 (213 mg; 0.65 mmol)和异喹啉-6-基硼酸(123 mg; 0.72 mmol)溶解在1,4-二噁烷干燥的(最大0.005% H₂O) SeccoSolv® (5.0 ml; 0.058 mol)中,并将混合物用氮气净化5分钟。加入无水碳酸铯(422 mg, 1.30 mmol)和双(三环己基膦)-二氯化钯(II), 99%(6.4 mg, 8.7 μM),并将反应物在

微波下加热至150℃保持90 min。反应结束,并用乙酸乙酯/水萃取。将有机层经MgSO₄干燥,滤出并在真空中蒸发。在制备型HPLC上纯化产物,得到91 mg (37%)作为米色固体的1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-丙烷-1-酮("A1");

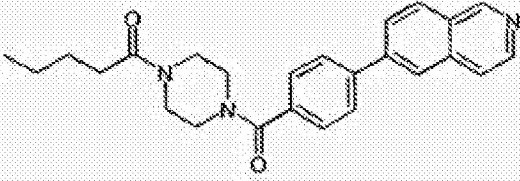
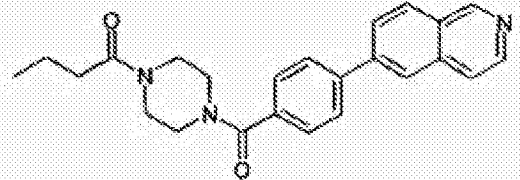
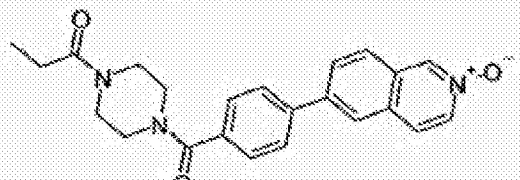
[0212] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 3.75 - 3.35 (m, 8H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

[0213] 类似地制备以下化合物

编号	名称和/或结构	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] * 500 Mhz ** + TFA-d ₁
"A2"	1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-乙酮 	9.94 (s, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 3H), 8.55 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.90 - 3.30 (m, 8H), 2.09 (s, 3H)
"A3"	(4-环丙烷羰基-哌嗪-1-基)-(4-异喹啉-6-基-苯基)-甲酮 	* 9.36 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.32 (m, 8H), 2.10 - 1.76 (m, 1H), 0.87 - 0.67 (m, 4H)
"A4"	1-[4-[4-(3-甲氧基-异喹啉-6-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基]-丁烷-1-酮 	** 9.48 - 9.40 (m, 1H), 8.40 - 8.32 (m, 2H), 8.06 - 8.01 (m, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.85 - 3.30 (m, 8H), 1.73 - 1.45 (m, 2H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

[0214]

[0215]

"A5"	1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-戊烷-1-酮 	* 9.37 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.01 – 7.90 (m, 3H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 3.77 – 3.45 (m, 8H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 1.50 (p, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.31 (h, $J = 7.1$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
"A6"	1-[4-(4-异喹啉-6-基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-丁烷-1-酮 	* 9.38 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.37 – 8.32 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.00 – 7.87 (m, 3H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 3.89 – 3.12 (m, 8H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)
"A7"	1-[4-[4-(2-氧基-异喹啉-6-基)-苯甲酰基]-哌嗪-1-基]-丙烷-1-酮 	* 8.98 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.36 – 8.29 (m, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 3.81 – 3.31 (m, 8H), 2.40 – 2.23 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0216] 药理学数据

[0217] 表2 一些代表性的式I化合物的FASN的抑制

[0218]

化合物编号	IC ₅₀ FASN (酶测定)	
"A1"	A	
"A2"	B	
"A3"	A	
"A4"	B	
"A5"	A	
"A6"	A	
"A7"	A	

[0219] IC₅₀: < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C。

[0220] 在表2中显示的化合物是特别优选的根据本发明的化合物。

[0221] 下述实施例涉及药物:

[0222] 实施例A: 注射瓶

[0223] 将100 g式I的活性成分和5 g磷酸氢二钠在3 l重蒸馏水中的溶液使用2 N盐酸调至pH 6.5, 无菌过滤, 转移进注射瓶中, 在无菌条件下低压冻干, 并在无菌条件下密封。每个注射瓶含有5 mg活性成分。

[0224] 实施例B: 栓剂

[0225] 将20 g式I的活性成分和100 g大豆卵磷脂及1400 g可可脂的混合物熔化, 倒入模型中并使之冷却。每个栓剂含有20 mg活性成分。

[0226] 实施例C: 溶液

[0227] 从1 g式I的活性成分、9.38 g NaH₂PO₄·2 H₂O、28.48 g Na₂HPO₄·12 H₂O和0.1 g苯扎氯铵在940 ml重蒸馏水中制备溶液。将pH调至6.8, 将溶液补足至1 l, 并通过辐射灭菌。该溶液可以以滴眼剂的形式使用。

[0228] 实施例D: 软膏剂

[0229] 在无菌条件下将500 mg式I的活性成分与99.5 g凡士林混合。

[0230] 实施例E: 片剂

[0231] 以常规方式压制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, 使得以每片含有10 mg活性成分的方式得到片剂。

[0232] 实施例F: 糖衣片

[0233] 类似于实施例E压制片剂, 并随后以常规方式用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的包衣包覆。

[0234] 实施例G: 胶囊剂

[0235] 以使得每个胶囊含有20 mg活性成分的方式, 将2 kg式I的活性成分以常规方式引入硬明胶胶囊中。

[0236] 实施例H: 安瓿

[0237] 将1 kg式I的活性成分在60 l重蒸馏水中的溶液无菌过滤, 转移进安瓿中, 在无菌

条件下低压冻干,并在无菌条件下密封。每个安瓿含有10 mg活性成分。