



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 107074771 B

(45)授权公告日 2020.03.20

(21)申请号 201580046202.2

(22)申请日 2015.08.26

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107074771 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(30)优先权数据

62/043275 2014.08.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.02.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/046878 2015.08.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/033150 EN 2016.03.03

(73)专利权人 X-化学有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 张颖 A.D.基夫 C.杜梅林

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 徐晶 黄念

(51)Int.Cl.

C07D 213/81(2006.01)

(56)对比文件

DE 3245950 A1,1983.07.07,

WO 2009151800 A1,2009.12.17,

WO 2010080183 A1,2010.07.15,

WO 2013112751 A1,2013.08.01,

审查员 史博颖

权利要求书2页 说明书12页

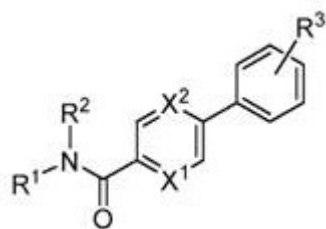
(54)发明名称

可溶性环氧化物水解酶抑制剂及其用途

(57)摘要

本发明的特征是具有可溶性环氧化物水解酶抑制活性的化合物。本发明的化合物,单独或与其它药用活性剂组合,可用来治疗或预防各种医学病症,如心血管疾病、呼吸道疾病、炎症,和糖尿病。

1. 一种具有以下结构的化合物：



式I

其中X¹是CH和X²是N；

R¹是C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基或吡啶基乙基；

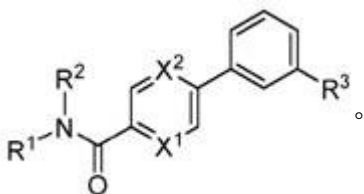
R²是氢或C₁-C₆烷基；

R³是-C(O)NHR⁴；和

R⁴是C₃-C₁₀碳环基；

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



3. 权利要求1的化合物，其中所述C₃-C₁₀碳环基是环己基。

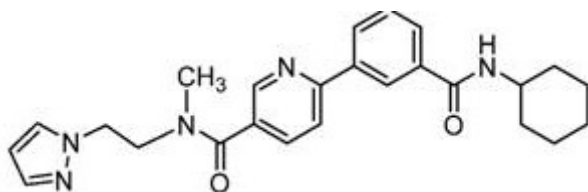
4. 权利要求1-3中任一项的化合物，其中R²是C₁-C₆烷基。

5. 权利要求4的化合物，其中所述C₁-C₆烷基是甲基。

6. 权利要求1的化合物，其中R¹是吡啶基乙基。

7. 权利要求6的化合物，其中所述吡啶基-乙基是吡啶-1-基乙基。

8. 一种具有以下结构的化合物：



或其药学上可接受的盐。

9. 一种药用组合物，其包含权利要求1-8中任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

10. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗心血管疾病的药物中的用途。

11. 权利要求10的用途，其中所述心血管疾病是高血压、心脏肥大、动脉硬化、冠状动脉钙化、冠心病、局部缺血，或再灌注损伤。

12. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗癌症的药物中的用途。

13. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于在有需要的

受试者中治疗疼痛的药物中的用途。

14. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗呼吸道疾病的药物中的用途。

15. 权利要求14的用途,其中所述呼吸道疾病是阻塞性肺病。

16. 权利要求15的用途,其中所述阻塞性肺病是慢性阻塞性肺病(COPD)。

17. 权利要求14-16中任一项的用途,其中所述受试者是吸烟者。

18. 权利要求14-16中任一项的用途,其中所述受试者是肥胖者。

19. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗炎症的药物中的用途。

20. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗糖尿病的药物中的用途。

21. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于增加受试者中的环氧二十碳三烯酸的水平的药物中的用途。

22. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于降低受试者中的二羟基二十碳三烯酸的水平的药物中的用途。

23. 权利要求1-8中任一项的化合物或权利要求9的药用组合物在制备用于抑制细胞中的可溶性环氧化物水解酶的药物中的用途。

可溶性环氧化物水解酶抑制剂及其用途

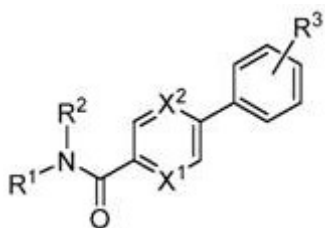
[0001] 发明背景

[0002] 可溶性环氧化物水解酶 (sEH) 是参与将环氧二十碳三烯酸 (EETs) 转化为二羟基二十碳三烯酸 (DHETs) 的酶。各种研究已表明 EETs 具有消炎特性, 且因此已提出 sEH 抑制剂可能在 COPD、心血管疾病, 和甚至在糖尿病中具有有益的作用。因此, 存在对抑制 sEH 的新化合物和使用这样的化合物的治疗方法的需求。

[0003] 发明概述

[0004] 本发明的特征是具有下式的化合物:

[0005]



[0006] 式 I

[0007] 其中 X¹ 或 X² 之一是 N, 而另一个是 CH;

[0008] R¹ 是氢、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₂-C₆ 杂炔基、C₃-C₁₀ 碳环基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₉ 杂环基、C₂-C₉ 杂环基 C₁-C₆ 烷基;

[0009] R² 是氢或 C₁-C₆ 烷基;

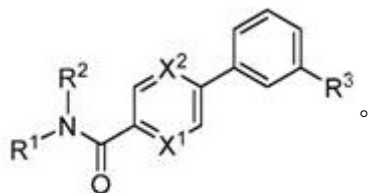
[0010] R³ 是氢、羟基、卤素、巯基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₂-C₆ 杂炔基、C₃-C₁₀ 碳环基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₉ 杂环基、C₂-C₉ 杂环基 C₁-C₆ 烷基、-C(O)NHR⁴; 和

[0011] R⁴ 是氢、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 杂烷基、C₂-C₆ 杂烯基、C₂-C₆ 杂炔基、C₃-C₁₀ 碳环基、C₆-C₁₀ 芳基、C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₉ 杂环基、C₂-C₉ 杂环基 C₁-C₆ 烷基;

[0012] 或其药学上可接受的盐。

[0013] 在一些实施方案中, 所述化合物具有以下结构:

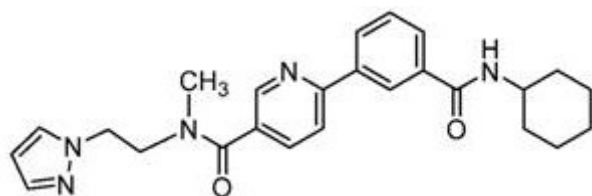
[0014]



[0015] 在其它实施方案中, R³ 是 -C(O)NHR⁴。在某些实施方案中, R⁴ 是 C₃-C₁₀ 碳环基 (如环己基) 或 C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₆ 烷基 (如苄基)。在一些实施方案中, R² 是 C₁-C₆ 烷基 (如甲基)。在其它实施方案中, X¹ 是 N 和 X² 是 CH。在某些实施方案中, X¹ 是 CH 和 X² 是 N。在一些实施方案中, R¹ 是 C₂-C₉ 杂环基 C₁-C₆ 烷基 (如吡唑基乙基例如, 吡唑-1-基乙基)。

[0016] 在另一方面, 本发明的特征是具有以下结构的化合物:

[0017]



[0018] 或其药学上可接受的盐。

[0019] 在另一方面,本发明的特征是包含任何前述化合物和药学上可接受的赋形剂的药用组合物。

[0020] 在另一方面,本发明的特征是在有需要的受试者中治疗心血管疾病(如高血压、心脏肥大、动脉硬化、冠状动脉钙化、冠心病、局部缺血,或再灌注损伤)的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0021] 在另一方面,本发明的特征是在有需要的受试者中治疗癌症的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0022] 非限制的示例性癌症包括白血病,包括急性髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、毛细胞白血病、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、青少年骨髓单核细胞白血病(JMML),和B-细胞幼淋巴细胞性白血病(B-PLL);淋巴瘤,包括霍奇金和非霍奇金淋巴瘤,如B-细胞淋巴瘤(如弥漫性大B-细胞淋巴瘤(如纵隔(胸腺)大B-细胞淋巴瘤和血管内大B-细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(如复发性或难治性)、边缘区B-细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤,和淋巴瘤样肉芽肿);骨髓瘤,包括多发性骨髓瘤、浆细胞瘤、局部化骨髓瘤,和髓外骨髓瘤;和其它癌症,如胰腺瘤,包括胰腺外分泌肿瘤(如导管腺癌、印戒细胞癌(signet ring cell Carcinomas)、肝样癌、胶质癌、未分化癌,和具有破骨细胞样巨细胞的未分化癌)、胰腺囊性肿瘤(如粘液性囊腺瘤、浆液性囊腺瘤,和粘液性导管扩张)、胰腺神经内分泌肿瘤(如胰岛瘤、胰高血糖素瘤、促胃液素瘤、血管活性肠肽瘤(VIPoma),和生长抑素瘤(somatostatinoma))、胰腺乳头状囊性肿瘤、胰腺淋巴瘤,和胰腺腺泡细胞瘤,或在此描述的任何肿瘤。

[0023] 在另一方面,本发明的特征是在有需要的受试者中治疗疼痛的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0024] 在另一方面,本发明的特征是在有需要的受试者中治疗呼吸道疾病(如阻塞性肺病例如,慢性阻塞性肺病)的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0025] 在另一方面,本发明的特征是在有需要的受试者中治疗炎症(如,与类风湿性关节炎、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、冠状动脉疾病、周围血管性疾病、高血压、阿尔茨海默氏病及其变体、红斑狼疮、慢性支气管炎、慢性鼻窦炎、良性前列腺肥大有关的炎症)的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0026] 在另一方面,本发明的特征是在有需要的受试者中治疗糖尿病的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0027] 在任何前述方法的一些实施方案中,受试者是吸烟者。

[0028] 在任何前述方法的其它实施方案中,受试者是肥胖者。

[0029] 在另一方面,本发明的特征是增加受试者中的环氧二十碳三烯酸水平的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0030] 在另一方面,本发明的特征是降低受试者中的二羟基二十碳三烯酸水平的方法。这种方法包括给予受试者有效量的任何前述化合物或药用组合物。

[0031] 在另一方面,本发明的特征是抑制细胞中的可溶性环氧化物水解酶的方法。这种方法包括使细胞与有效量的任何前述化合物或药用组合物接触。

[0032] 在另一方面,本发明的特征是增加细胞中的环氧二十碳三烯酸水平的方法。这种方法包括使细胞与有效量的任何前述化合物或药用组合物接触。

[0033] 在另一方面,本发明的特征是降低受试者中的二羟基二十碳三烯酸水平的方法。这种方法包括使细胞与有效量的任何前述化合物或药用组合物接触。

[0034] 化学术语

[0035] 需要理解在此使用的术语是为了描述具体实施方案的目的,而不意味着是限制。

[0036] 如本文所用的术语“酰基”代表氢或如在此定义的烷基,其通过如在此定义的羰基连接于母体分子基团,且由甲酰基(即,甲醛基团)、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基,和丁酰基举例说明。示例性的未取代的酰基包括从1至6、从1至11,或从1至21个碳。

[0037] 如本文所用的术语“烷基”指1-20个碳原子(如1-16个碳原子、1-10个碳原子,或1-6个碳原子)的支链或直链单价饱和脂族烃基。亚烷基是二价烷基。

[0038] 如本文所用的术语“烯基”,单独或与其它基团组合,指具有碳-碳双键和具有2-20个碳原子(如,2-16个碳原子、2-10个碳原子、2-6,或2个碳原子)的直链或支链烃残基。

[0039] 如本文所用的术语“炔基”,单独或与其它基团组合,指具有碳-碳三键和具有2-20个碳原子(如,2-16个碳原子、2-10个碳原子、2-6,或2个碳原子)的直链或支链烃残基。

[0040] 如本文所用的术语“氨基”代表 $-N(R^{N1})_2$,其中各个 R^{N1} 独立地为H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保护基团、烷基、烷氧基、芳基、芳基烷基、环烷基、酰基(如,乙酰基、三氟乙酰基,或在此描述的其它基团),其中这些被描述的 R^{N1} 基团的每一个可任选地被取代;或两个 R^{N1} 结合以形成亚烷基或杂亚烷基,和其中各个 R^{N2} 独立地为H、烷基,或芳基。本发明的氨基可以是未取代的氨基(即, $-NH_2$)或取代的氨基(即, $-N(R^{N1})_2$)。

[0041] 如本文所用的术语“芳基”指具有至少一个芳族环的6-12个碳原子的芳族单碳环基或多碳环基。这样的基团的实例包括,但不限于,苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、1,2-二氢萘基、茚满基,和1H-茚基。

[0042] 如本文所用的术语“芳基烷基”代表用芳基取代的烷基。示例性未取代的芳基烷基是从7至30个碳(如,从7至16或从7至20个碳,如 C_{1-6} 烷基 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 烷基 C_{6-10} 芳基,或 C_{1-20} 烷基 C_{6-10} 芳基),例如,苄基和苯乙基。在一些实施方案中,烷基和芳基各自可用1、2、3或4个如在此对各自的基团定义的取代基进一步取代。

[0043] 如本文所用的术语“叠氮基”代表 $-N_3$ 基团。

[0044] 如本文所用的术语“氰基”代表 $-CN$ 基团。

[0045] 如本文所用的术语“碳环基”指非芳族 C_{3-12} 单环、二环,或三环结构,其中所述环由碳原子形成。碳环基结构包括环烷基和不饱和碳环基。

[0046] 如本文所用的术语“环烷基”指3-10,优选3-6个碳原子的饱和、非芳族单价单碳环基或多碳环基。该术语由诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基

(norbornyl), 和金刚烷基的基团进一步举例说明。

[0047] 如本文所用的术语“卤素”意指氟(氟代)、氯(氯代)、溴(溴代), 或碘(碘代)基团。

[0048] 如本文所用的术语“杂烷基”指如在此定义的烷基, 其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧, 或硫替代。在一些实施方案中, 杂烷基可用1、2、3或4个如在此对烷基描述的取代基进一步取代。杂烷基的实例是“烷氧基”, 其如本文所用的, 指烷基-O- (如甲氧基和乙氧基)。杂亚烷基是二价杂烷基。

[0049] 如本文所用的术语“杂烯基”指如在此定义的烯基, 其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧, 或硫替代。在一些实施方案中, 杂烯基可用1、2、3或4个如在此对烯基描述的取代基进一步取代。杂烯基的实例是“烯氧基”, 其如本文所用的, 指烯基-O-。杂亚烯基是二价杂烯基。

[0050] 如本文所用的术语“杂炔基”指如在此定义的炔基, 其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧, 或硫替代。在一些实施方案中, 杂炔基可用1、2、3或4个如在此对炔基描述的取代基进一步取代。杂炔基的实例是“炔氧基”, 其如本文所用的, 指炔基-O-。杂亚炔基是二价杂炔基。

[0051] 如本文所用的术语“杂芳基”指具有至少一个芳族环的5-12个原子的芳族单环基或多环基, 所述芳族环含有1、2或3个选自N、O和S的环杂原子, 而剩余的环原子是C。杂芳基的一个或两个环碳原子可以用羰基替代。杂芳基的实例是吡啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑基、噁唑基, 和噻唑基。

[0052] 如本文所用的术语“杂芳基烷基”代表用杂芳基取代的烷基。示例性的未取代的杂芳基烷基是从7至30个碳(如从7至16或从7至20个碳, 如C₁₋₆烷基C₂₋₉杂芳基、C₁₋₁₀烷基C₂₋₉杂芳基, 或C₁₋₂₀烷基C₂₋₉杂芳基)。在一些实施方案中, 烷基和杂芳基各自可用1、2、3或4个如在此对各自的基团定义的取代基进一步取代。

[0053] 如本文所用的术语“杂环基”表示具有至少一个含有1、2、3或4个选自N、O或S的环杂原子的环的、具有3-12个原子的单环基或多环基, 其中没有环是芳族的。杂环基的实例包括, 但不限于, 吗啉基、硫吗啉基、呋喃基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基, 和1,3-二噁烷基。

[0054] 如本文所用的术语“杂环基烷基”代表用杂环基取代的烷基。示例性的未取代的杂环基烷基是从7至30个碳(如, 从7至16或从7至20个碳, 如C₁₋₆烷基C₂₋₉杂环基、C₁₋₁₀烷基C₂₋₉杂环基, 或C₁₋₂₀烷基C₂₋₉杂环基)。在一些实施方案中, 烷基和杂环基各自可用1、2、3或4个如在此对各自的基团定义的取代基进一步取代。

[0055] 如本文所用的术语“羟基”代表-OH基团。

[0056] 如本文所用的术语“N-保护基团”代表意欲在合成程序期间保护氨基以免不希望的反应的那些基团。通常所用的N-保护基团公开于Greene, “有机合成的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”第3版(John Wiley & Sons, New York, 1999)中。N-保护基团包括酰基、芳酰基(aryloyl), 或氨基甲酰基例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔-丁基乙酰基、2-氯代乙酰基、2-溴代乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻-硝基苯氧基乙酰基、 α -氯代丁酰基、苯甲酰基、4-氯代苯甲酰基、4-溴代苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基, 和手性辅助剂例如保护的或未保护的D, L或D, L-氨基酸例如丙氨酸、亮氨酸, 和苯丙氨酸; 含磺酰基的基团例如苯磺酰基, 和对-甲苯磺酰基; 氨基甲酸酯

形成基团例如苄氧基羰基、对-氯代苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对-硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴代苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(对-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲氧基羰基、叔-丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2,-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊基氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己基氧基羰基,和苯基硫代羰基、芳基烷基例如苄基、三苯甲基,和苄基氧基甲基,和甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基。优选的N-保护基团是alloc、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔-丁基乙酰基、丙氨酰基、苯基磺酰基、苄基、叔-丁氧基羰基(Boc),和苄氧基羰基(Cbz)。

[0057] 如本文所用的术语“硝基”代表-NO₂基团。

[0058] 如本文所用的术语“巯基”代表-SH基团。

[0059] 烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基(如环烷基)、芳基、杂芳基,和杂环基基团可以是取代的或未取代的。当被取代时,通常将存在1-4个取代基,除非另外指定。取代基包括,例如:芳基(如取代的和未取代的苯基)、碳环基(如取代的和未取代的环烷基)、卤素(如氟代)、羟基、杂烷基(如取代的和未取代的甲氧基、乙氧基,或硫代烷氧基)、杂芳基、杂环基、氨基(如NH₂或单或二烷基氨基)、叠氮基、氰基、硝基,或巯基。芳基、碳环基(如环烷基)、杂芳基,和杂环基也可用烷基取代(未取代的和取代的例如芳基烷基(如取代的和未取代的苄基))。

[0060] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称碳原子,并可以光学纯的对映体、对映体的混合物例如外消旋体、光学纯非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构的外消旋体或非对映异构的外消旋体的混合物的形式存在。光学活性形式可例如通过外消旋体的拆分,通过不对称合成或不对称色谱法(用手性吸附剂或洗提液的色谱法)获得。即是说,某些公开的化合物可以各种立体异构的形式存在。立体异构体是仅仅在它们的空间排列不同的化合物。对映体是其镜像不重合的立体异构体对,最通常是因为它们含有用作手性中心的不对称地取代的碳原子。“对映体”意指为彼此镜像且不可重合的一对分子之一。非对映异构体是与镜像不相关的立体异构体,最通常是因为它们含有两个或更多个不对称地取代的碳原子并代表围绕一个或多个手性碳原子的取代基的构型。化合物的对映体可,例如,通过使用一种或多种众所周知的技术和方法,例如,手性色谱法和基于其的分离方法,将对映体与外消旋体分离来制备。分离在此描述的化合物的对映体与外消旋混合物的适宜技术和/或方法可由本领域技术人员容易地确定。“外消旋体”或“外消旋混合物”意指含有两种对映体的化合物,其中这样的混合物不显示出光学活性,即它们的偏振光平面不旋转。“几何异构体”意指与碳-碳双键、与环烷基环,或与桥接双环体系相关的取代基原子的取向不同的异构体。碳-碳双键各侧上的原子(不是H)可能呈E(取代基在碳-碳双键的对侧)或Z(取代基在同侧上取向)构型。“R”、“S”、“S*”、“R*”、“E”、“Z”、“顺式”和“反式”表示相对于核心分子的构型。某些公开的化合物可以阻旋异构形式存在。阻旋异构体是由围绕单键的受阻旋转产生的立体异构体,其中对旋转的空间应变障碍高到足以允许构象异构体的分离。本发明的化合物可作为单独的异构体,通过异构体特异性合成或者从异构体混合物拆分来制备。常规的拆分技术包括使用光学活性酸形成异构体对的各个异构体的游离碱的盐(接

着分级结晶和再产生游离碱),使用光学活性胺形成异构体对的各个异构体的酸形式的盐(接着分级结晶和再产生游离酸),使用光学纯酸、胺或醇形成异构体对的各个异构体的酯或酰胺(接着色谱分离和除去手性辅助剂),或使用各种众所周知的色谱方法拆分起始原料或者最终产物的异构体混合物。当公开的化合物的立体化学被命名或由结构表述时,命名或表述的立体异构体是相对于其它立体异构体的至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量。当单一的对映体被命名或由结构表述时,表述或命名的对映体是至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量的光学纯。当单一的非对映异构体被命名或由结构表述时,表述或命名的非对映异构体是至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量纯。光学纯度百分比是对映体的重量或相对于对映体的重量加其光学异构体重量的比率。非对映异构体重量纯度是一个非对映异构体的重量或相对于所有非对映异构体的重量的比率。当公开的化合物的立体化学被命名或由结构表述时,命名或表述的立体异构体是相对于其它立体异构体的至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%摩尔分数纯。当单一的对映体被命名或由结构表述时,表述或命名的对映体是至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%摩尔分数纯。当单一的非对映异构体被命名或由结构表述时,表述或命名的非对映异构体是至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%摩尔分数纯。摩尔分数纯度百分比是对映体的摩尔或相对于对映体的摩尔加其光学异构体的摩尔的比率。类似地,摩尔分数纯度百分比是非对映异构体的摩尔或相对于非对映异构体的摩尔加其异构体的摩尔的比率。当公开的化合物被命名或由结构表述而未指明立体化学,且所述化合物具有至少一个手性中心时,要理解命名或结构涵盖所述化合物的任何一个对映体而无对应的光学异构体、所述化合物的外消旋混合物或富含一个对映体(相对于其对应的光学异构体)的混合物。当公开的化合物被命名或由结构表述而未指明立体化学且具有两个或更多个手性中心时,要理解命名或结构涵盖一个非对映异构体而无其它非对映异构体、一些非对映异构体而无其它非对映异构体对、非对映异构体的混合物、非对映异构体对的混合物、其中一个非对映异构体(相对于其它非对映异构体)富集的非对映异构体的混合物或其中一个或多个非对映异构体(相对于其它非对映异构体)富集的非对映异构体的混合物。本发明包含所有这些形式。

[0061] 定义

[0062] 在本发明的方法的实践中,本发明的化合物的任何一个或本发明的化合物或其药学上可接受的盐的任何组合的“有效量”,通过本领域已知的任何常用和可接受的方法(单独地或者组合)给予。

[0063] 如本文所用的术语“环氧二十碳三烯酸”指由细胞色素P450环氧化酶对20-碳必需脂肪酸,如花生四烯酸的作用形成的信号分子。“二羟基二十碳三烯酸”是例如通过可溶性环氧化物水解酶,由环氧二十碳三烯酸的水解产生的对应的邻二醇。如本文所用的术语“增加环氧二十碳三烯酸的水平”指在给予本发明的化合物后,受试者中的环氧二十碳三烯酸的总水平与给药前受试者中的环氧二十碳三烯酸的总水平比较增加。如本文所用的术语“降低二羟基二十碳三烯酸的水平”指在给予本发明的化合物后,受试者中的二羟基二十碳三烯酸的总水平与给药前受试者中的二羟基二十碳三烯酸的总水平比较增加。

[0064] 如本文所用的术语“抑制可溶性环氧化物水解酶”指抑制具有 IC_{50} 少于10 μM (如少于5 μM 、少于1 μM 、少于500 nM、少于100 nM、少于10 nM)的可溶性环氧化物水解酶的酶活性。可溶性环氧化物水解酶的酶促活性可使用本领域已知的任何方法测定,例如,活性可

用利用(3-苯基-环氧乙烷基)-乙酸苄基-(6-甲氧基-萘-2-基)-甲基酯(PHOME)作为底物的测定法测定。在这种具体的测定法中,由环氧化物水解酶水解PHOME产生高度发荧光的6-甲氧基-2-萘甲醛,其可使用330 nm的激发波长和465 nm的发射波长分析。

[0065] 如本文所用的术语“药用组合物”代表含有用药学上可接受的赋形剂配制的在此描述的化合物,并作为用于治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分由政府监管机构批准制造或销售的组合物。药用组合物可例如配制为单位剂型用于口服给予(如片剂、胶囊、囊片、软胶囊,或糖浆剂);用于局部给予(如作为霜剂、凝胶剂、洗剂或软膏剂);用于静脉内给予(如作为无微粒栓子和在适合于静脉内使用的溶剂体系中的无菌溶液);或配制为任何其它的药学上可接受的制剂。

[0066] 如本文所用的“药学上可接受的赋形剂”指并非在此描述的化合物(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的媒介)并具有在患者中基本无毒和不发炎的任何成分。赋形剂可包括,例如:抗粘剂、抗氧化剂、粘结剂、包衣料、压片助剂、崩解剂、染料(着色剂)、润肤剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣料、调味剂、增香剂、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、助悬剂或分散剂、增甜剂,和水合作用的水。示例性赋形剂包括,但不限于:丁基化羟基甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(二元)、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交联维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、视黄醇棕榈酸酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟基乙酸淀粉钠、山梨醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石粉、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C,和木糖醇。

[0067] 如本文所用的,术语“药学上可接受的盐”意指式(I)的化合物的任何药学上可接受的盐。例如任何在此描述的化合物的药学上可接受的盐包括在合理的医学判断范围内,适合用于与人和动物的组织接触,而无过度的毒性、刺激性、过敏反应并与合理的利益/风险比相称的那些。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,药学上可接受的盐描述于:Berge 等人, *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977和药用盐:特性、选择和应用(*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*) (Eds. P.H. Stahl和C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008。盐可在本文描述的化合物的最终分离和纯化期间原位制备或分开地通过使游离碱基团与合适的有机酸反应来制备。

[0068] 本发明的化合物可具有可电离的基团,以便能够制备为药学上可接受的盐。这些盐可以是涉及无机或有机酸的酸加成盐,或盐可以(在本发明的化合物的酸形式的情况下)从无机或有机碱制备。频繁地,所述化合物被制备为或用作作为药学上可接受的酸或碱的加成产物制备的药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的酸和碱和用于制备适当的盐的方法是本领域众所周知的。盐可从药学上可接受的非毒性酸和碱(包括无机和有机酸和碱)制备。

[0069] 代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚糖酸盐(heptonate)、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺

酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐,和戊酸盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙,和镁,以及无毒铵、季铵,和胺阳离子,包括,但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺,和乙胺。

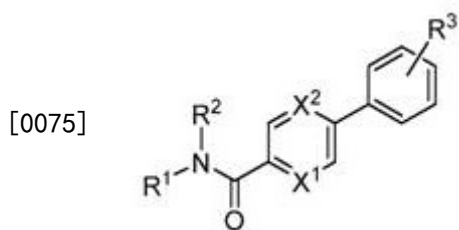
[0070] 如本文所用的,术语“受试者”指可给予根据本发明的组合物的任何生物体,例如为了实验、诊断、预防和/或治疗的目的。典型的受试者包括任何动物(如哺乳动物如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物,和人)。受试者可能会寻求治疗或必需治疗,需要治疗,正接受治疗,在将来要接受治疗,或是处于训练有素的专业人员为特定的疾病或病症而护理中的人或动物。

[0071] 如本文所用的,术语“治疗”、“治疗的”或“正治疗”意指治疗性治疗和预防性或防止性措施,其中目标是防止或延缓(减轻)不需要的生理病症、紊乱,或疾病,或获得有益或所需的临床结果。有益或所需的临床结果包括,但不限于,症状的缓解;病症、紊乱,或疾病的程度的减轻;病症、紊乱,或疾病的状态的稳定(即,不恶化);病症、紊乱,或疾病进展的发生的延迟或放慢;病症、紊乱,或疾病状态的改善或缓解(无论是部分或全部),无论是否为可检测的或不可检测的;至少一个可测量的人体生理参数的改善,所述参数不必是患者可辨别的;或病症、紊乱,或疾病的改善(enhancement)或改进。治疗包括引起临床上显著的反应,而没有过度水平的副作用。治疗也包括与如果未接受治疗所期望的存活期比较的延长的存活期。

[0072] 发明详述

[0073] 化合物

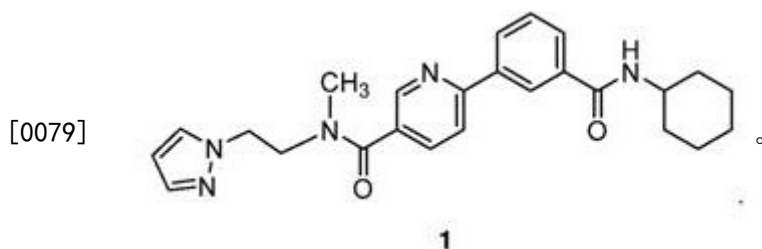
[0074] 本发明的特征是能够抑制可溶性环氧化物水解酶的活性的化合物。在此描述的示例性化合物包括具有根据式I的结构化合物:



[0076] 式I

[0077] 或其药学上可接受的盐。

[0078] 在一些实施方案中,所述化合物具有以下结构:



[0080] 合成或产生这些化合物的其它实施方案,以及示例性方法在此描述。

[0081] 药物使用

[0082] 在此描述的化合物可用于本发明的方法并且,不受理论的束缚时,相信通过它们抑制可溶性环氧化物水解酶的活性的能力,发挥它们希望的作用。

[0083] 可溶性环氧化物水解酶(sEH)是在人体中由EPHX2基因编码的双功能酶,其突变与家族性高胆固醇血症有关。sEH是环氧化物水解酶家族的成员,并被发现在胞液和过氧化物酶体二者中。sEH结合于特异性环氧化物并将它们转化为对应的二醇。sEH也具有脂质-磷酸盐磷酸酶活性。sEH在肝中高度表达,并且还在血管内皮细胞、白细胞、红细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞,和肾近端小管中表达。

[0084] 通过环氧二十碳三烯酸(EETs)和其它脂质介质的新陈代谢,sEH在几种疾病,包括呼吸道疾病、心血管疾病、癌症、疼痛,和甚至糖尿病中起作用。sEH抑制剂已表明有效地增加环氧二十碳三烯酸的水平并减少二羟基二十碳三烯酸的水平。环氧二十碳三烯酸已表明具有消炎特性,EET水平的增加可导致在许多疾病,包括上面描述的那些疾病中的治疗效果。

[0085] 组合制剂及其使用

[0086] 本发明的化合物可与一个或多个治疗剂组合。特别地,治疗剂可以是治疗或预防性治疗在此描述的任何紊乱,如心血管疾病、呼吸道疾病、癌症、炎症、疼痛,或糖尿病的治疗剂。

[0087] 联合疗法

[0088] 本发明的化合物可单独或与其它具有sEH-抑制活性的试剂组合,或与其它类型的治疗剂(其可或可不抑制sEH)组合使用,以治疗、预防,和/或减少从sEH抑制受益的任何紊乱的风险。在联合治疗中,一个或多个治疗化合物的剂量可从单独给予时的标准剂量减少。例如,剂量可以经验地从药物组合和排列来确定或可以通过等辐射(isobolographic)分析推导(如Black等人, *Neurology* 65:S3-S6, 2005)。在这种情况下,当联合时,化合物的剂量应提供治疗效果。

[0089] 药用组合物

[0090] 本发明的化合物优选地配制成以适合于体内给予的生物相容的形式给予人受试者的药用组合物。因此,在另一方面,本发明提供包含与合适的稀释剂、载体,或赋形剂混合的本发明的化合物的药用组合物。

[0091] 本发明的化合物可以游离碱的形式,以盐、溶剂合物的形式,和作为前药使用。所有的形式均在本发明的范围内。根据本发明的方法,描述的化合物或其盐、溶剂合物,或前药可以多种形式给予患者,这取决于所选择的给予途径,如将为本领域技术人员所理解的。本发明的化合物可例如通过口服、胃肠外、颊下、舌下、鼻、直肠、贴剂、泵或经皮给予来给予且为相应配制的药用组合物。胃肠外给予包括静脉内、腹腔内、皮下、肌肉内、经上皮、鼻、肺内、鞘内、直肠,和局部给予模式。胃肠外给予可以通过经选择的时间段的连续灌注。

[0092] 本发明的化合物可例如,用惰性稀释剂或用可同化的可食用载体给予,或它可被包封在硬或软壳明胶胶囊中,或它可被压制成片剂,或它可与食谱的食物直接结合。为了口服治疗给予,本发明的化合物可与赋形剂结合并以可摄取的片剂、口含片、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮剂、糖浆剂,和薄片(wafers)的形式使用。

[0093] 本发明的化合物也可经胃肠外给予。本发明的化合物的溶液可在适合与表面活性剂,如羟丙基纤维素混合的水中制备。分散体也可在甘油、液体聚乙二醇、DMSO及其具有或

不具有醇的混合物中,以及在油中制备。在普通的储存和使用条件下,这些制剂可含有防腐剂以防止微生物生长。常规的程序和选择的成分和合适的制剂的制备描述于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 第20版) 和1999年出版的美国药典:国家配方(The United States Pharmacopeia: The National Formulary) (USP 24 NF19) 中。

[0094] 适合于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散体和无菌粉末用于临时制备无菌注射溶液或分散体。在所有的情况下,形式必须是无菌的且必须是程度可轻易地通过注射器给予的流体。

[0095] 用于经鼻给予的组合物可方便地配制为气溶胶、滴剂、凝胶,和粉末。气溶胶制剂通常包括活性物质在生理学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或精细悬浮液并通常以在密封容器中的单剂量或多剂量的量的无菌形式存在,其可采用药筒的形式或再填充以与雾化设备一起使用。或者,密封的容器可以是单式分配设备,如单剂量鼻吸入器或配备有打算在使用后处置的计量阀的气溶胶分配器。当剂型包含气溶胶分配器时,它将含有推进剂,其可以是压缩气体,如压缩空气或有机推进剂,如氟氯烃。气溶胶剂型也可采用泵-喷雾器的形式。

[0096] 适合于颊下或舌下给予的组合物包括片剂、糖锭,和含片(pastilles),其中活性成分用载体,如糖、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶,和甘油配制。用于直肠给予的组合物可方便地呈含有常规的栓剂基质,如可可脂的栓剂形式。

[0097] 本发明的化合物可单独或与如在此注明的药学上可接受的载体组合给予动物,如人,其比例由化合物的溶解性和化学性质、选择的给药途径,和标准药物实践确定。

[0098] 剂量

[0099] 本发明的化合物,和/或包含本发明的化合物的组合物的剂量可取决于许多因素而变化,如化合物的药效学性质;给药模式;接受者的年龄、健康和体重;症状的性质和程度;治疗的频率,以及同时进行治疗(如果有的话)的类型;和化合物在待治疗的动物中的清除率。本领域技术人员可基于以上因素确定适当的剂量。本发明的化合物起初可以合适的剂量给予,其可按需要调整,这取决于临床反应。一般来说,当本发明的化合物以例如在 0.05 mg 和 3000 mg 之间的每日剂量(测量为固体形式)给予人时,可获得满意的结果。剂量范围包括,例如,在 10-1000 mg (如 50-800 mg) 之间。在一些实施方案中,给予 50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950, 或 1000 mg 的化合物。优选的剂量范围包括,例如,在 0.05-15 mg/kg 之间或在 0.5-15 mg/kg 之间。

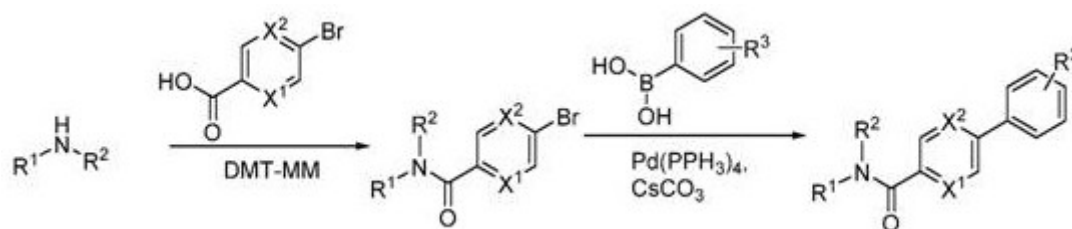
[0100] 或者,剂量的量可使用患者的体重计算。例如,给予患者的化合物或其药用组合物的剂量范围可为 0.1-50 mg/kg (如 0.25-25 mg/kg)。在示例性的非限制性实施方案中,剂量范围可为 0.5-5.0 mg/kg (如 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5, 或 5.0 mg/kg) 或 5.0-20 mg/kg (如 5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19, 或 20 mg/kg)。

实施例

[0101] 实施例1. 通用合成

[0102] 本发明的化合物可如方案1中所示合成。

[0103]



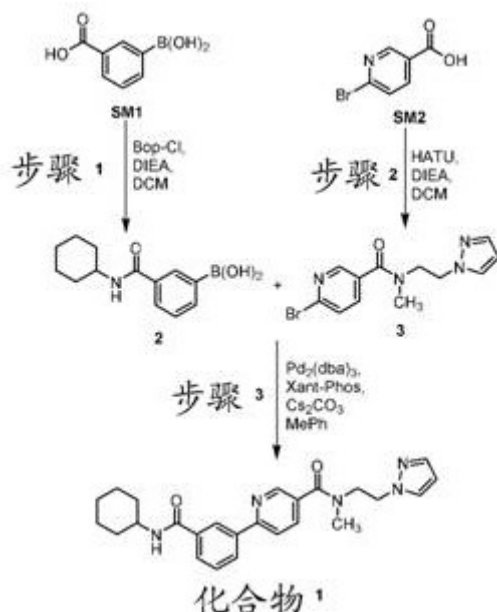
[0104] 方案1. 本发明的化合物的通用合成

[0105] 用溴代芳基羧酸化物使胺酰化提供溴代芳基甲酰胺。随后与芳基硼酸或酯的 Suzuki 交叉耦合产生式I的化合物。

[0106] 实施例2. 化合物1的合成

[0107] 化合物1如方案2中所示合成。

[0108]



[0109] 方案2. 化合物1的合成

[0110] 步骤1: 3-(环己基氨基甲酰基)苯基硼酸(化合物2)的合成

[0111] 在室温下,向SM1 (166 mg, 1 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入双(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯(305 mg, 1.2 mmol)和二异丙基乙胺(310 mg, 2.4 mmol)。搅拌0.5小时后,加入环己胺(99 mg, 1 mmol)。在室温下搅拌反应混合物4小时。所得溶液用二氯甲烷(20 mL)稀释,用10%柠檬酸溶液(2 x 15 mL)、饱和碳酸氢钠溶液(2 x 15 mL)、盐水(20 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并过滤。在减压下除去溶剂,得到粗产物(207 mg, 83.8%),为白色固体。LC-MS (M+H)⁺=248。

[0112] 步骤2: N-(2-(1H-吡啶-1-基)乙基)-6-溴-N-甲基烟酰胺(化合物3)的合成

[0113] 在室温下,向SM2 (201 mg, 1 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(456 mg, 1.2 mmol)和二异丙基乙胺(310 mg, 2.4 mmol)。搅拌0.5小时后,加入N-甲基-2-(1H-吡啶-1-基)乙胺(125 mg, 1 mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时。所得溶液用二氯甲烷(20 mL)稀释,用10%柠檬酸溶液(2 x 15 mL)、饱和碳酸氢钠溶液(2 x 15 mL)、盐水(20 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并过滤。在减压下除去溶剂,得到粗产物(215 mg, 70%),为黄色固体。LC-MS (M+H)⁺=

309。

[0114] 步骤3:N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-6-(3-(环己基氨基甲酰基)苯基)-N-甲基烟酰胺(化合物1)的合成

[0115] 将化合物2 (207 mg, 0.84 mmol)、化合物3 (215 mg, 0.7 mmol)、Pd₂(dba)₂ (176 mg, 0.168 mmol)、Xant-Phos (97 mg, 0.168 mmol)和碳酸铯(1.5 g, 14.1 mmol)在甲苯(20 ml)中的混合物在90℃下在氮气下搅拌过夜。所得溶液用乙酸乙酯(40 mL)稀释并过滤,在减压下浓缩滤液,并通过制备型HPLC纯化,得到化合物1 (150 mg, 50%),为白色固体。LC-MS (M+H)⁺=432。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.83 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.89-1.63 (m, 5H), 1.41-1.30 (m, 4H), 1.25-1.16 (m, 1H)。

[0116] 实施例3. sEH抑制测定

[0117] 方案

[0118] sEH抑制测定在costar 384孔黑色NBS板(Corning)中进行。所用的测定缓冲液是25 mM Tris (pH 7.0)和0.1 mg/ml BSA。酶购自Cayman Chemical (10011669),储存浓度15.625 μM。使也购自Cayman Chemical的Epoxy Fluor 7底物(10008610)以25.68 mM的浓度溶于DMSO。将其在DMSO中进一步稀释10倍至2.568 mM的浓度。竞争测定用从DMSO储备液稀释至最终浓度5 nM的5 μL Epoxy Fluor 7、5 μL竞争剂(最终浓度10 μM-0.5 nM)和10 μL酶(最终浓度3 nM)在总体积20 μL的测定缓冲液中进行。在加入底物前,在室温下将化合物用酶预培养15 min。在30℃下,以激发330 nm和发射465 nm波长在Tecan M1000上动态读板20分钟。对曲线的线性部分(2.5-12.5分钟)计算速率并将数据拟合成反曲曲线。

[0119] 结果

[0120] 遵循上述方案,发现化合物1具有对抗sEH的2 nM的IC₅₀。

[0121] 其它实施方案

[0122] 虽然本发明已参考目前认为是优选的实施例进行了描述,要理解本发明并不限于公开的实施例。相反,本发明意欲覆盖包括在所附权利要求书的精神或范围内的各种修改和等价排列。

[0123] 所有的出版物、专利和专利申请通过引用以其全文结合到本文中,如同各个独立的出版物、专利或专利申请特别地和单独地指明通过引用以其全文结合到本文中的程度一样。当本申请中的术语被发现与通过引用结合到本文中的文献中的定义不同时,以本文提供的定义用作该术语的定义。

[0124] 其它实施方案在权利要求书中。