



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103370307 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201180059472. 9

(22) 申请日 2011. 10. 12

(30) 优先权数据

61/392, 108 2010. 10. 12 US

61/420, 050 2010. 12. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 06. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/055987 2011. 10. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/051318 EN 2012. 04. 19

(73) 专利权人 扎夫根股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 R·扎赫勒 H·J·戴克

T·D·帕琳 S·M·克拉姆普

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 刘晓东

(51) Int. Cl.

C07D 209/42(2006. 01)

C07D 333/26(2006. 01)

(续)

(56) 对比文件

US 20080312231 A1, 2008. 12. 18,

WO 2010065879 A2, 2010. 06. 10,

ACS. RN :1096270-39-1. 《STN registry 数据库》. 2009, 1-3.

ACS. RN :1095612-95-5, 1095490-31-5. 《STN registry 数据库》. 2009, 1-7.

ACS. RN :926272-10-8, 926263-03-8, 926250-15-9, 926240-26-8, 926231-41-6,

926228-24-2, 926226-88-2, 926221-98-9,

926214-20-2, 926213-93-6, 926206-42-0,

926195-98-4, 926194-72-1. 《STN registry 数据库》. 2007, 1-47.

ACS. RN :777898-41-6, 777898-25-6,

777898-13-2, 777898-01-8, 777897-84-4,

777897-82-2, 777897-80-0, 777897-79-7. 《STN registry 数据库》. 2004, 1-26.

ACS. RN :331750-29-9. 《STN registry 数据库》. 2001, 1-6.

V. I. Shvedov 等. Functional derivatives of thiophene. 《Chemistry of heterocyclic compounds》. 1977, 第 13 卷 (第 2 期), 第 163 页化合物 VIII, IX.

Laval Chan 等. Discovery of thiophene-2-carboxylic acids as potent inhibitors of HCV NS5B polymerase and HCV subgenomic RNA replication. Part 1: Sulfonamides. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2004, 第 14 卷 (第 3 期), 第 795 页表 2 化合物 13.

ACS. RN :1216027-71-2. 《STN registry 数据库》. 2010, 1-4.

ACS. RN :1184405-12-6. 《STN registry 数据库》. 2009, 1-3.

ACS. RN :1182796-27-5. 《STN registry 数据库》. 2009, 1-3.

ACS. RN :1152881-48-5. 《STN registry 数据库》. 2009, 1-4.

ACS. RN :1097113-05-7, 1097090-94-2,

(续)

审查员 刘健颖

权利要求书3页 说明书51页

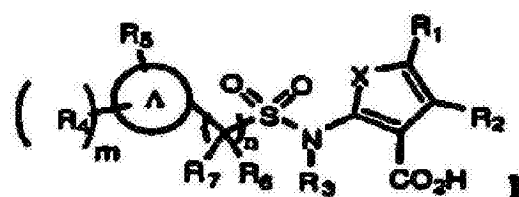
(54) 发明名称

磺酰胺化合物及其制备方法和使用方法

(57) 摘要

本发明提供磺酰胺化合物和其治疗如肥胖症的医学病症的用途。本发明提供药物组合物和制备各种磺化合物的方法。本发明涵盖

具有对抗甲硫氨酰氨肽酶 2 的活性的化合物。



[转续页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

C07D 333/68(2006. 01)

C07D 409/04(2006. 01)

C07D 495/04(2006. 01)

A61K 31/381(2006. 01)

A61K 31/404(2006. 01)

A61P 3/04(2006. 01)

(56) 对比文件

1096977-17-1、1096977-16-0、1096977-14-8、
1096954-77-6、1096918-10-3、1096918-09-0.
《STN registry 数据库》. 2009, 1-25.

ACS. RN :1094564-42-7、1094433-94-9、
1094363-75-3. 《STN registry 数据

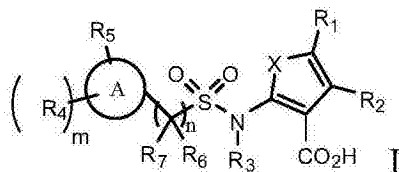
库》. 2009, 1-10.

ACS. RN :1094564-42-7、1094433-94-9、
1094363-75-3. 《STN registry 数据
库》. 2008, 1-12.

ACS. RN :930000-60-5、929984-82-7. 《STN
registry 数据库》. 2007, 1-7.

George S. Sheppard 等. Discovery
and Optimization of Anthranilic Acid
Sulfonamides as Inhibitors of Methionine
Aminopeptidase-2: A Structural Basis for
the Reduction of Albumin Binding. 《J. Med.
Chem. 》. 2006, 第 49 卷 (第 13 期), 第 3833、3837
页表 1-2.

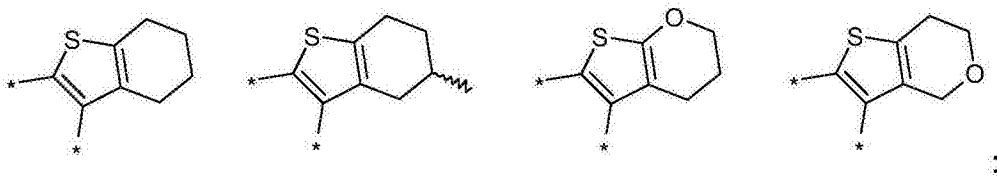
1. 一种由式I表示的化合物：



或其药学上可接受的盐,其中

X是S;

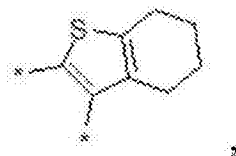
R1和R2与它们所附接的环连在一起以形成选自以下项的部分:



R3是氢;

其中:

(i)当R1和R2与它们所附接的环连在一起以形成:

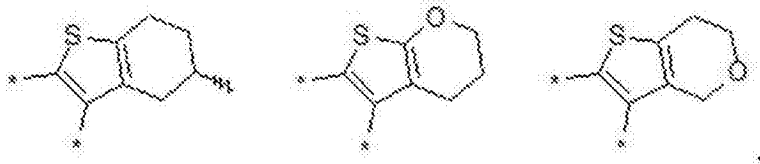


R4选自由以下项组成的组:氟、氰基、选自乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基的C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基,其中C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基可选被一个或多个卤素取代;

m是1;

R5是氢;

或(ii)当R1和R2与它们所附接的环连在一起以形成:



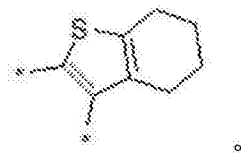
m是0;和

R5是氢;

A是苯基;和

n是0。

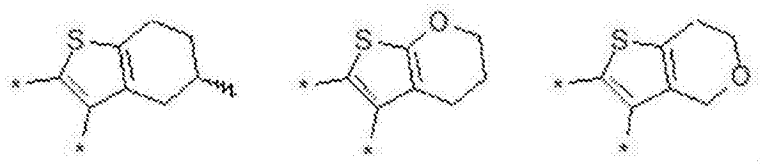
2. 如权利要求1所述的化合物,其中R1和R2与它们所附接的环连在一起以形成:



3. 如权利要求2所述的化合物,其中R₄选自氟、选自乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基的未取代的C₁₋₆烷基、被一个或多个卤素取代的C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中R₄是氟。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中R₁和R₂与它们所附接的环连在一起以形成:



6. 化合物,其选自2-(4-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-4-甲基-5-苯基噻吩-3-甲酸、2-苯基磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸、2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(2-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(环己烷磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(2-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(3-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(4-氟代-2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-(呋喃-3-基)-4-甲基噻吩-3-甲酸、2-(2-乙基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(4-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸和2-(3-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物在制备用于治疗有/或控制有此需要的患者的肥胖症的药物中的用途。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物在制备用于诱导有需要的患者的体重减轻的药物中的用途。

9. 如权利要求7或8所述的用途,其中所述患者是人。

10. 如权利要求7至8中任一项所述的用途,其中所述患者在施用前具有大于或等于约

30 kg/m²的身体质量指数。

11. 如权利要求9所述的用途,其中所述患者在施用前具有大于或等于约30 kg/m²的身体质量指数。

12. 如权利要求7至8中任一项所述的用途,其中所述药物是口服施用的。

13. 如权利要求9所述的用途,其中所述药物是口服施用的。

14. 如权利要求10所述的用途,其中所述药物是口服施用的。

15. 如权利要求11所述的用途,其中所述药物是口服施用的。

16. 如权利要求10的所述的用途,包括以足以建立细胞内MetAP2的抑制的量来施用所述药物,以便有效地在所述患者体内增大硫氧还蛋白的产生,并在受试者体内诱导抗肥胖过程的多器官刺激。

17. 如权利要求16的所述的用途,其包括以不足以减少所述患者体内的血管生成的量来施用所述药物。

18. 一种组合物,其包括如权利要求1至6中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

19. 如权利要求18所述的组合物,其中所述组合物被配制成单位剂量。

20. 如权利要求19所述的组合物,其中所述组合物被配制来用于口服施用。

21. 如权利要求18所述的组合物,其中所述组合物被配制来用于静脉内施用或皮下施用。

磺酰胺化合物及其制备方法和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2010年10月12日提交的美国临时专利申请序列号61/392,108和2010年12月6日提交的美国临时专利申请序列号61/420,050的优先权,所述申请全部在此以引用的方式整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 据报道,全世界超过11亿人超重。据估计,仅在美国就有9千万人受肥胖症的影响。在美国,二十岁以上的人口中有百分之二十五在临床上被视为肥胖。在超重或肥胖带来问题(例如,行动受到限制、在如电影院或飞机座位的狭小空间中感到不适、社交困难等)的同时,这些病状,尤其是临床肥胖症影响了健康的其它方面,即,与超重或肥胖有关的、因其而加重或由其引起的疾病和其它不利的健康病状。在美国,每年由肥胖相关症状导致的死亡率估计超过300,000(O'Brien等,Amer J Surgery(2002)184:4S-8S;以及Hill等(1998) Science,280:1371)。

[0005] 没有超重或肥胖的治愈性治疗。用于治疗超重或肥胖受试者的传统药物疗法已被证实为提供最小的短期益处或显著的复发率,并已被进一步证实对患者具有有害副作用,所述传统药物疗法如血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂、肠脂肪酶抑制剂,或外科手术,如胃间隔手术和胃束带手术。

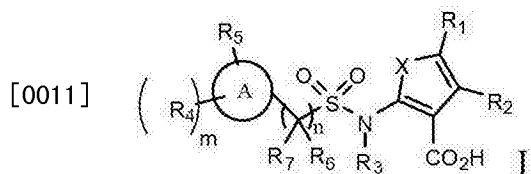
[0006] MetAP2编码一种蛋白质,所述蛋白质至少部分通过从如甘油醛-3-磷酸脱氢酶的某些新转译的蛋白质酶促地去除氨基末端甲硫氨酸残基而起作用(Warder等(2008)J Proteome Res7:4807)。增加的MetAP2基因表达从历史上看已与不同形式的癌症有关。抑制MetAP2酶活性的分子已被识别,并已针对它们在治疗各种肿瘤类型(Wang等(2003)Cancer Res63:7861)和如微孢子虫病、利士曼病以及疟疾(Zhang等(2002)J Biomed Sci.9:34)的传染性疾疾病方面的实用性加以研究。值得注意的是,肥胖和肥胖型糖尿病动物中MetAP2活性的抑制部分地通过增加脂肪的氧化以及部分地通过减少食物的消耗而导致体重的减少(Rupnick等(2002)Proc Natl Acad Sci USA99:10730)。

[0007] 这类MetAP2抑制剂也可用于患有过度肥胖和与肥胖相关的病状的患者,包括患有2型糖尿病、肝脂肪变性以及心血管疾病的患者(经由,例如通过改善胰岛素抵抗、降低肝脂含量以及减少心脏负荷)。因此,需要能够调节MetAP2的化合物来治疗肥胖症和相关疾病以及偏好对MetAP2调节剂治疗反应的其它疾患。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供例如可以是MetAP2的调节剂的化合物,以及它们作为医用药剂的用途、它们的制备方法、含有它们作为活性成分的药物组合物(只含有它们或含有它们与其它药物的组合),它们作为药物的用途,以及它们在制造用于在如人类的温血动物中抑制MetAP2活性的药物中的用途。具体来说,本发明涉及可用于治疗肥胖症、2型糖尿病和其它肥胖症相关病状的化合物。还提供的是包含至少一种所公开化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0010] 在一个实施方案中,本文提供由式I表示的化合物:



[0012] 和其药学上可接受的盐、立体异构体、酯以及前药,或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯类或前药,其中R₁、R₂、R₃、X、R₇、R₄、R₆、R₅、A、n、m是如本文所定义。

具体实施方式

[0013] 现在将更具体地描述本公开的特征和其它细节。在进一步描述本发明之前,用于本说明书、实施例和所附权利要求书中的某些术语在此进行汇总。这些定义应该考虑本公开的剩余内容进行解读,并且为本领域技术人员所理解。除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本领域普通技术人员通常所理解相同的含义。

[0014] 定义

[0015] “治疗”包括导致病状、疾病、病症等改善的任何作用,例如减轻、减少、调节或消除。

[0016] 本文所用术语“烯基”是指具有至少一个碳碳双键的不饱和直链或支链烃,如具有2-6个或3-4个碳原子的直链或支链基团,例如,在本文分别称为C₂₋₆烯基和C₃₋₄烯基。示例性烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基等。

[0017] 本文所用术语“烷氧基”是指连接至氧的直链或支链烷基(烷基-O-)。示例性烷氧基包括但不限于具有1-6个或2-6个碳原子烷基,在本文分别称为C₁₋₆烷氧基和C₂₋₆烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0018] 本文所用术语“烯氧基”是指连接至氧的直链或支链烯基(烯基-O)。示例性烯氧基包括但不限于具有3-6个碳原子烯基,在本文称为C₃₋₆烯氧基。示例性“烯氧基”包括但不限于烯丙氧基、丁烯氧基等。

[0019] 本文所用术语“炔氧基”是指连接至氧的直链或支链炔基(炔基-O)。示例性炔氧基包括但不限于丙炔氧基。

[0020] 本文所用术语“烷基”是指饱和直链或支链烃,如具有1-6个、1-4个或1-3个碳原子的直链或支链基团,在本文分别称为C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基和C₁-C₃烷基。示例性烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等。

[0021] 本文所用术语“炔基”是指具有至少一个碳碳三键的不饱和直链或支链烃,如具有2-6个或3-6个碳原子的直链或支链基,在本文分别称为C₂-C₆炔基和C₃-C₆炔基。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基等。

[0022] 本文所用术语“桥连环烷基”是定义为单环4至7元环烷基,其中两个不相邻的碳原子通过CH₂或CH₂CH₂基团连接。一个“桥连环烷基”可稠合到一个或多个苯基、部分不饱和或饱和的环上。桥连环烷基的实例包括但不限于双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.2.2]辛烯等。

[0023] 本文所用术语“羰基”是指基团-C(=O)-。本文所用术语“氰基”是指基团-CN。

[0024] 本文所用术语“环烷氧基”是指连接至氧的环烷基(环烷基-O-)。

[0025] 本文所用术语“环烷基”是指具有例如3-6个或4-6个碳的单环饱和或部分不饱和烃基,在本文称为例如C₃₋₆环烷基或C₄₋₆环烷基,并且是衍生自环烷烃。示例性环烷基包括但不限于环己烷、环己烯、环戊烷、环丁烷或环丙烷。

[0026] 本文所用术语“卤代”或“卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0027] 本文所用术语“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子,例如一至三个杂原子的单环芳族4-6元环系统,所述杂原子如氮、氧和硫。在可能的情况下,所述杂芳基环可由碳或氮连接至相邻基团。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、噁唑、异噻唑、异噁唑、咪唑、吡唑、三唑、吡啶基和嘧啶基。

[0028] 术语“杂环基”或“杂环基团”是技术领域已认定的,并且是指饱和或部分不饱和的4至7元环结构,其环结构包括一至三个杂原子,如氮、氧和硫。一个杂环可稠合到一个或多个苯基、部分不饱和或饱和的环上。杂环基的实例包括但不限于吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉和哌嗪。

[0029] 本文所用术语“桥连杂环基”是定义为饱和或部分不饱和单环4至7元杂环基,其中两个不相邻的原子通过CH₂或CH₂CH₂基团来连接。一个“桥连杂环”可稠合到一个或多个苯基、部分不饱和或饱和的环上。桥连杂环基的实例包括但不限于7-氮杂双环[2.2.1]庚烷、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷、2-氧杂双环[2.2.2]庚烷、2-氧杂双环[2.2.2]庚烯等。

[0030] 本文所用术语“杂环基烷氧基”是指杂环基-烷基-O-基团。

[0031] 术语“杂环基氧基烷基”是指杂环基-O-烷基-基团。

[0032] 术语“杂环基氧基”是指杂环基-O-基团。

[0033] 术语“杂芳基氧基”是指杂芳基-O-基团。

[0034] 本文所用术语“羟基(hydroxy)”和“羟基(hydroxyl)”是指基团-OH。

[0035] 本文所用术语“氧代”是指基团=O。

[0036] “药学上或药理学上可接受的”包括当在适当时施用到动物或人时不会产生不利的、过敏的或它的其它的不当反应的分子实体和组合物。用于人施用时,制剂应该符合由FDA生物制品标准办公室(FDA Office of Biologics standards)的所要求的无菌、热原、一般安全性和纯度标准。

[0037] 本文所用术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”是指与药物施用相容的任何以及所有溶剂、分散介质、包衣、等渗剂和吸收延缓剂等。用于药学活性物质的这类介质和试剂的使用在本领域中是众所周知的。组合物也可含有提供补充的、附加的或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0038] 本文所用术语“药物组合物”是指包含至少一种如本文所公开化合物的组合物,其由所述化合物与一种或多种药学上可接受的载体一起配制而成。

[0039] “个体”、“患者”或“受试者”可互换使用,并包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类,并最优选人。本发明的化合物可以施用到哺乳动物,如人,也可施用到其它哺乳动物,如需要兽医学治疗的动物,例如家畜(例如狗、猫等)、农场动物(例如牛、羊、猪、马等)以及实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。用本发明的方法治疗的哺乳动物理想地是需要治疗肥胖症或体重减轻的哺乳动物。

“调节”包括拮抗(例如抑制)、激动、部分拮抗和/或部分激动。

[0040] 在本说明书中,术语“治疗有效量”意思是可引出由研究者、兽医、医师或其它临床医生所研究的组织、系统或人的生物学或医学反应的主题化合物的量。本发明的化合物是以治疗有效量施用来治疗疾病。或者,化合物的治疗有效量是达到所需治疗和/或预防效果所需要的量,如导致体重减轻的量。

[0041] 本文所用术语“药学上可接受的盐”是指用于本发明组合物的化合物中可存在的酸性基团或碱性基团的盐。本发明组合物中包含的本质上是碱性的化合物能够与各种无机或有机酸形成多种多样的盐。可用于制备这类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是可形成无毒酸加成盐,即含有药学上可接受的阴离子的盐的那些酸,所述盐包括但不限于苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、延胡索酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐(glucaronate)、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本发明组合物中包含的本质上是酸性的化合物能够与各种药学上可接受的阳离子形成碱式盐。这类盐的实例包括碱金属盐或碱土金属盐,并且具体地说,钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐和铁盐。本发明组合物中包含的包括碱性或酸性部分的化合物也可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本公开的化合物可含有酸性基团和碱性基团两者;例如,一个氨基和一个羧酸基。在这一种情况下,化合物可作为酸加成盐、两性离子或碱式盐而存在。

[0042] 本公开的化合物可含有一个或多个手性中心和/或双键,并因此作为立体异构体,如几何异构体、对映体或非对映体而存在。在本文中使用时,术语“立体异构体”由所有的几何异构体、对映体和非对映体组成。这些化合物可根据在立体异构碳原子周围的取代基构型,由符号“R”或“S”来指定。本发明涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映体和非对映体。对映体或非对映体的混合物可在命名法中被指定为“(±)”,但是熟练技术人员将认识到,一个结构可隐含地表示一个手性中心。

[0043] 本公开的化合物可含有一个或多个手性中心和/或双键,并因此作为几何异构体、对映体或非对映体而存在。对映体和非对映体可根据在立体异构碳原子周围的取代基构型,由符号“(+)”“(-)”、“R”或“S”来指定,但是熟练技术人员将认识到,一个结构可隐含地表示一个手性中心。由碳碳双键周围的取代基布置或在环烷基或杂环周围的取代基布置所得到的几何异构体也可以存在于本发明的化合物中。符号=表示可以是如本文所述的单键、双键或三键的键。在碳碳双键周围的取代基被指定为呈“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”是根据IUPAC标准来使用。除另有规定外,描绘双键的结构涵盖“Z”和“E”异构体两者。在碳碳双键周围的取代基可替代地称为“顺”或“反”,其中“顺”表示双键同侧上的取代基,而“反”表示双键对侧上的取代基。在碳环周围的取代基布置也可以被指定为“顺”或“反”。术语“顺”表示环平面同侧上的取代基,而术语“反”表示环平面对侧上的取代基。其中取代基被排布在环平面的同侧和对侧上的化合物的混合物被指定为“顺/反”。

[0044] 本文所用术语“立体异构体”由所有的几何异构体、对映体和非对映体组成。本发明涵盖了这些化合物的各种立体异构体及其混合物。

[0045] 本发明的化合物的单独对映体和非对映体可从可商购的含有不对称中心或立体异构中心的起始物质来合成制备,或通过制备外消旋混合物,随后用本领域普通技术人员熟知的拆分方法来进行制备。这些拆分方法由以下来例示:(1)将对映体混合物连接到手性助剂上,通过再结晶或色谱法来分离出所得非对映体混合物,并从助剂上释放光学纯产物;(2)使用光学活性拆分剂来形成盐;(3)在手性液相色谱柱上直接分离光学对映体的混合物;或(4)使用立体选择性化学试剂或酶试剂进行动力学拆分。外消旋混合物还可以通过熟知的方法拆分成其组分对映体,所述方法如手性相气相色谱法或在手性溶剂中使化合物结晶。立体选择性合成法是一种化学反应或酶促反应,其中单一反应物在产生新的立体中心期间或在转化预先存在的立体中心期间形成不对等的立体异构体混合物,所述方法在本领域是众所周知的。立体选择性合成法涵盖对映体和非对映体选择性转化两者。例如,参见Carreira和Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

[0046] 本文公开的化合物可在使用如水、乙醇等的药学上可接受的溶剂情况下以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在,并且意图使本发明涵盖溶剂化形式和非溶剂化形式两者。在一个实施方案中,化合物是无定形的。在一个实施方案中,化合物是多晶型物。在另一个实施方案中,化合物是呈结晶形式。

[0047] 本发明还涵盖本发明的同位素标记化合物,所述化合物与本文所列举的那些化合物是完全相同的,例外的是:一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的一个原子所置换。可并入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,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 。例如,本发明的化合物可具有一个或多个被氘置换的H原子。

[0048] 某些同位素标记的所公开化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些化合物)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素由于其容易制备和可检测性而是尤其优选的。另外,用如氘(即 ^2H)的较重同位素的取代可提供某些治疗优点,这些优点得自较好的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求),并因此可在一些情况下是优选的。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过以下程序,通过用同位素标记的试剂来替换非同位素标记的试剂来进行制备,所述程序类同于例如本文实施例中所公开的那些程序。

[0049] 术语“前药”是指在体内转化来产生所公开化合物或化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的化合物。转化可通过各种位置中(如在肠腔中或在肠道传输后、血液或肝脏中)的各种机制(如通过酯酶、酰胺酶、磷酸酶、氧化和或还原代谢)而发生。前药在本领域中是众所周知的(例如,参见Rautio, Kumpulainen等, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255)。例如,如果本发明的化合物或化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物含有羧酸官能团,那么前药可包含通过用如下基团置换酸基的氢原子而形成的酯:($\text{C}_1\text{--C}_8$)烷基、($\text{C}_2\text{--C}_{12}$)烷酰氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有3至6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸内酯基、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N-($\text{C}_1\text{--C}_2$)烷基

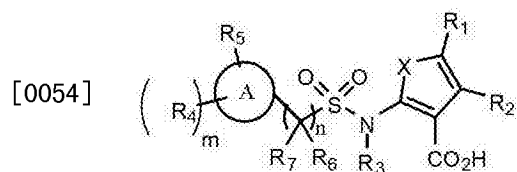
氨基(C₂-C₃)烷基(如β-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基氨基甲酰基-(C₁-C₂)烷基和哌啶基-、吡咯烷基-或吗啉基(C₂-C₃)烷基。

[0050] 同样地,如果本发明的化合物含有醇官能团,那么前药可通过用如下基团置换醇基的氢原子而形成:(C₁-C₆)烷酰氧基甲基、1-((C₁-6)烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-6)烷酰氧基)乙基(C₁-6)烷氧基羰氧基甲基、N-(C₁-C₆)烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C₁-6)烷酰基、α-氨基(C₁-4)烷酰基、芳基酰基以及α-氨酰基、或α-氨酰基-α-氨酰基,其中每个α-氨酰基是独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁-C₆)烷基)₂或糖基(由除去半缩醛形式的糖的羟基所得到的基团)。

[0051] 如果本发明的化合物并入有氮官能团,那么前药可以例如通过产生以下各项来形成:酰胺或氨基甲酸酯、N-酰氧基烷基衍生物、(氧代二氧杂环戊烯基)甲基衍生物、N-曼尼希碱(Mannich base)、亚胺和烯胺。另外,仲胺可被代谢地裂解而生成生物活性伯胺,或者叔胺可被代谢地裂解而生成生物活性伯胺或仲胺。例如,参见Simplício等, Molecules 2008, 13, 519以及其中的参考文献。

[0052] I. 磺酰胺化合物

[0053] 在某些实施方案中,本发明提供式I化合物:



[0055] 和其药学上可接受的盐、立体异构体、酯和前药,其中

[0056] X选自由S、O或NR₈组成的组;

[0057] R₁选自由以下项组成的组:氢、卤素、氰基、C₁-6烷基、C₂-6烯基、C₂-6炔基、C₃-6环烷基、C₁-6烷氧基、R^cR^d-N-C(O)-、苯基、苯基-C₁-6烷基-、杂芳基、杂芳基-C₁-6烷基-、杂环基和杂环基-C₁-6烷基-,其中所述杂芳基是具有一个、二个或三个选自O、S或N的杂原子的5-6元环,并且其中所述苯基或杂芳基可选被一个或多个选自R^a的取代基取代;其中所述杂环基是可选被一个或多个选自R^b的取代基取代的4-7元环,并且其中如果所述杂环基含有-NH部分,则所述杂环基可可选被一个或多个基团R^f取代;并且其中所述C₁-6烷基、C₁-6烷氧基、C₂-6烯基、C₃-6环烷基和C₂-6炔基可可选被一个或多个选自卤素、R^cR^dN-、C₁-4烷氧基和氰基的取代基取代;

[0058] R₂选自由以下项组成的组:氢、卤素、氰基、C₁-6烷基、C₂-6烯基、C₂-6炔基、C₃-6环烷基、C₁-6烷氧基、R^cR^d-N-C(O)-C₁-6烷基-、苯基、苯基-C₁-6烷基-、苯基-C₁-6烷氧基-、杂芳基、杂芳基-C₁-6烷基-、杂芳基-C₁-6烷氧基-、杂环基、杂环基-C₁-6烷氧基和杂环基-C₁-6烷基-,其中所述杂芳基是具有一个、二个或三个选自O、S或N的杂原子的5-6元环,并且其中所述苯基或杂芳基可选被一个或多个选自R^a的取代基取代;其中所述杂环基是可选被一个或多个选自R^b的取代基取代的4-7元环,并且其中如果所述杂环基含有-NH部分,则所述杂环基可可选被一个或多个基团R^f取代;并且其中C₁-6烷基、C₁-6烷氧基、C₂-6烯基、C₃-6环烷基和C₂-6炔基可可选被一个或多个选自卤素、羟基、R^cR^dN-、C₁-4烷氧基和氰基的取代基取代;或

[0059] R₁和R₂可与它们所附接的碳连在一起以形成5-7元饱和、部分不饱和或不饱和环,所述环可选具有1个、2个或3个选自O、NR^f或S(O)_r的基团,其中r是0、1或2,其中所形成的5-7

元环在碳上可选地被一个或多个 R^e 基团取代,并且其中所形成的环可可选通过选自 CH_2 、 $-(CH_2)_2-$ 、顺- $CH=CH-$ 、 NR^f ; $-O-$ 或 $-CH_2NR^f-$ 的部分来桥连;

[0060] R_3 选自由以下项组成的组:氢或 C_{1-6} 烷基,其中 C_{1-6} 烷基可可选地被一个或多个选自卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 R^cR^dN- 组成的组的取代基取代;

[0061] R_4 选自由以下项组成的组:卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 R^fR^gN- ,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-6} 炔基可可选被一个或多个卤素取代;

[0062] R_5 选自由以下项组成的组:氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_w-$,其中 w 是0、1或2, C_{1-6} 烷基- $N(R^c)-$ 羰基、 C_{1-6} 烷基-羰基- $N(R^c)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $N(R^c)-$ 羰基- $N(R^c)-$ 和 C_{1-6} 烷基- $N(R^c)-$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-6} 炔基可可选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、 R^cR^dN- 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、苯基、杂芳基和杂环基;其中苯基或杂芳基可选被一个或多个选自 R^a 的取代基取代;其中所述杂环基是可选被一个或多个选自 R^b 的取代基取代的4-7元环,并且其中如果所述杂环基含有 $-NH$ 部分,则所述杂环基可可选被一个或多个基团 R^f 取代;

[0063] R_6 和 R_7 是各自独立地选自由以下项组成的组:氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基;或 R_6 和 R_7 与它们所附接的碳一起形成环丙基环或可可选具有选自 $N(R^c)$ 、 O 或 $S(O)_p$ 的一个原子或基团的4-6元环;其中所述环可可选被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代基取代;并且所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基可可选被一个或多个选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素、羟基、 R^cR^dN- 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基;

[0064] A 是选自由以下项组成的组的环:苯基、具有1个、2个或3个选自 S 、 N 或 O 的杂原子的5-6元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、4-7元杂环、桥连6-10元杂环和桥连6-10元环烷基;

[0065] n 是0、1或2;

[0066] m 是0、1、2或3;

[0067] p 是0、1或2;

[0068] R_8 选自由以下项组成的组:氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 炔基和 C_{3-6} 环烷基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 炔基可可选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、 R^cR^dN- 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基;

[0069] R^a 每次出现时是独立地选自由以下项组成的组:卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 R^cR^dN 羰基、 R^cR^dN- 、 R^cR^dN -羰基- C_{1-6} 烷基、 R^cR^dN -羰基- $N(R^c)-$; $R^cR^dN-SO_2-$ 、 $R^cR^dN-SO_2-N(R^c)-$;和 C_{1-6} 烷基-羰基- $N(R^c)-$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基可可选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、 R^cR^dN- 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基;

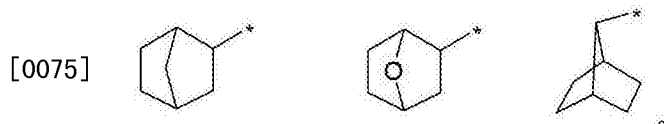
[0070] R^b 每次出现时是独立地选自由以下项组成的组:卤素、羟基、氰基、氧代、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其中 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基可可选被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基;

[0071] R^c 和 R^d 每次出现时是独立地选自由以下项组成的组:氢或可选被一个或多个卤素取代 C_{1-6} 烷基;或如果一起出现,则 R^c 和 R^d 可与它们所附接的氮一起形成4-7元杂环基,所述杂环基可可选被一个或多个选自 R^b 的取代基取代;

[0072] R^e 是可选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

[0073] R^f 是独立地选自由以下项组成的组： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基或 C_{1-6} 烷基磺酰基(sulphonyl)，其中 C_{1-6} 烷基可选被一个或多个卤素取代。

[0074] 例如，A可以是苯基或吡啶基。在另一个实施方案中，A可以是桥连环烷基，例如，双环[2.2.1]庚烷基或双环[2.2.2]辛烷基；桥连杂环基，例如，双环[2.2.1]庚烷或双环[2.2.2]辛烷，和/或如以下描绘的桥连烷基：



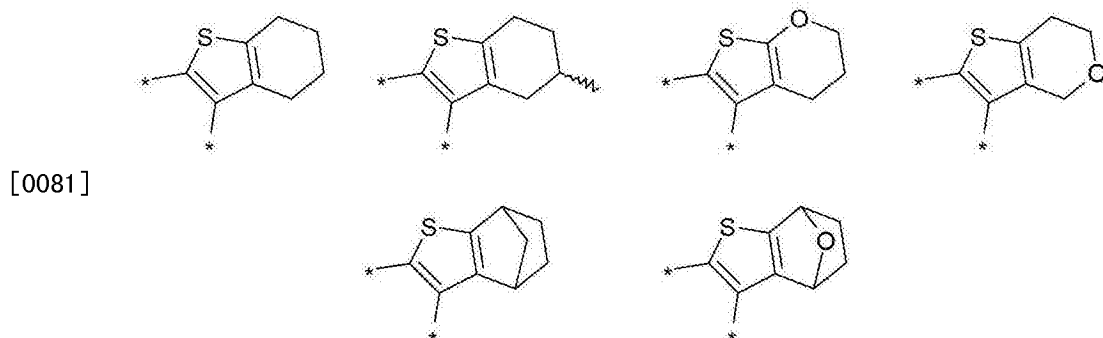
[0076] 在一些实施方案中，X可以是S或NR₈，例如，X可以是S。

[0077] 在某些实施方案中，R₃是H。

[0078] 在某些实施方案中，R₅可选自由以下项组成的组：氢、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基-S(O)_w，其中w是0、1或2， C_{1-6} 烷基-N(R^c)-羰基、 C_{1-6} 烷基-羰基-N(R^c)-、 C_{1-6} 烷基-N(R^c)-羰基-N(R^c)-和 C_{1-6} 烷基-N(R^c)-，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{2-6} 炔基可可选被R^cR^dN-取代。

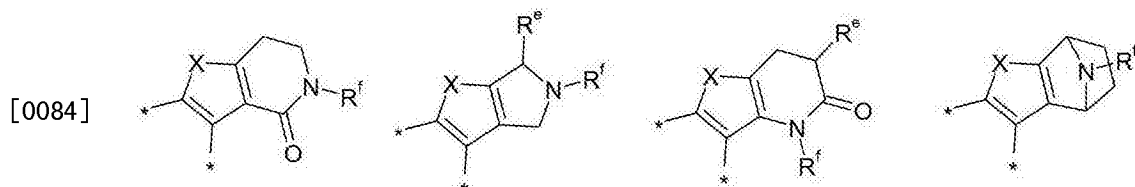
[0079] 在一些实施方案中，R₁可选自由以下项组成的组： C_{1-6} 烷基、苯基或杂芳基。在一些实施方案中，R₂可选自由以下项组成的组：H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，其中 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基可选被一个或多个选自卤素和R^cR^dN-的取代基取代。

[0080] 在一些实施方案中，X是S，并且R₁和R₂可与它们所附接的环一起形成选自由以下项组成的组的部分：



[0082] 其中连接点与式I有关。

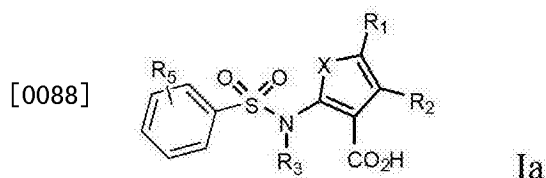
[0083] 在其它实施方案中，R₁和R₂与它们所附接的环连起来形成选自以下的部分：



[0085] 其中R^e和R^f在上文定义。

[0086] 在一些实施方案中，m是0，或n是0，或m和n都是0。

[0087] 例如，在一个实施方案中，式I可以由Ia表示，其中X、R₁、R₂、R₃和R₅在上文定义。



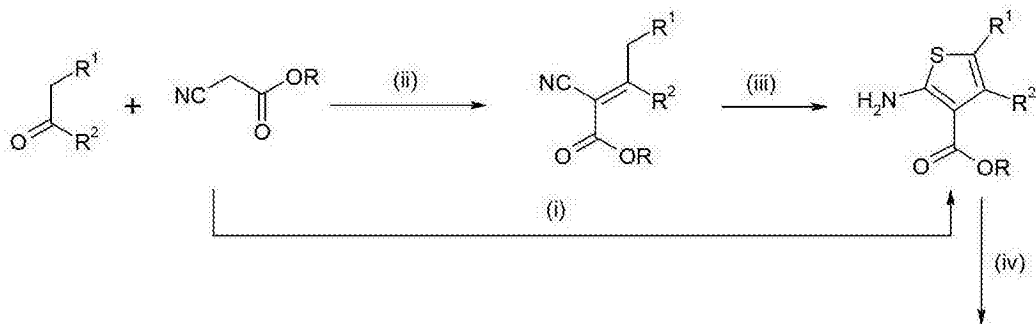
[0089] 在一些实施方案中,涵盖的杂芳基包括具有一个或两个选自O、N和S的杂原子的五元杂芳基,并且例如,可选自由以下项组成的组:呋喃基、噻吩基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基和吡咯基,例如可以是3-呋喃基或5-异噁唑基。

[0090] 本文所提供的是可选自由以下项组成的组的化合物:2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(4-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-4,7-二氢-5H-噻吩[2,3-c]吡喃-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-4-甲基-5-苯基噻吩-3-甲酸、2-苄基磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(2-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-6,7-二氢-4H-噻吩[3,2-c]吡喃-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-3,4-二氢-2H-噻吩[2,3-b]吡喃-5-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸、2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(2-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(环己烷磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(2-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(3-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(4-氟代-2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5-(呋喃-3-基)-4-甲基噻吩-3-甲酸、2-(2-乙基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)苯磺酰氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-苯磺酰氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲酸、2-(4-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸、2-(3-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸,以及其药学上可接受的盐和其立体异构体。

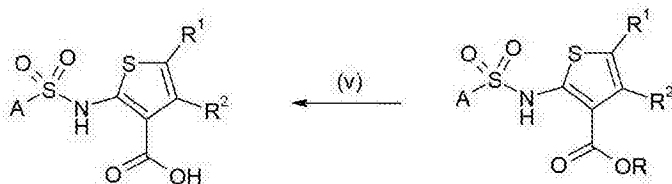
[0091] 以下参考方案1至2来提供用于制备本文所述的化合物的程序。在下述反应中,可能需要保护反应性官能团(如羟基、氨基、硫代或羧基)以便避免它们不必要地参与反应。这类基团的并入,以及引入和除去它们所需的方法对本领域技术人员来说是已知的。(例如,参见Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版(1999)。脱保护步骤可以是合成中的最后步骤,以使得保护基的除去得到如本文所公开的式I化合物。用于以下方案中的起始物质可以购买到,或通过化学文献中所描述的方法,或通过所述方法的变化形式,使用本领域技术人员已知的方法来进行制备。步骤进行的顺序可根据所引入的基团和所使用的试剂来改变,但将是本领域技术人员所显而易见的。

[0092] 如方案1中所描绘,用于合成X是S的式I化合物的策略通常涉及形成噻吩衍生物,这可以如下文所例示的各种方式来实现。因而,式I化合物可以通过除去任何保护基而由中间体制备。下文中更详细地描述了合成过程中的具体步骤。

[0093] 方案1



[0094]



[0095] 在方案1的步骤(i)中,使用硫、在如甲醇、乙醇或异丙醇的醇溶剂中的如二乙胺或吗啉的仲胺,以及室温与溶剂的回流温度之间的温度来制备所示的中间体。

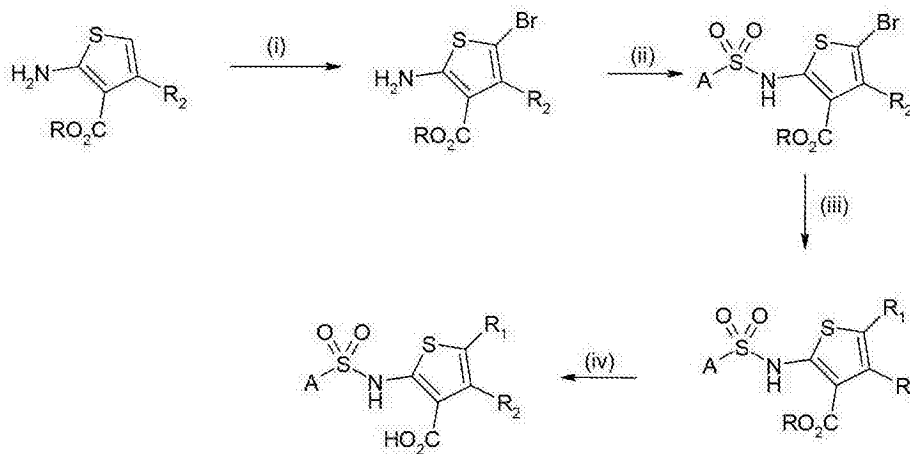
[0096] 替代地,方案1的步骤(ii)通常涉及在例如溶剂回流温度下,在如苯或甲苯的溶剂中,在如乙酸或甲苯磺酸的酸存在下,用迪安和斯塔克装置(Dean and Stark)除去水。替代地,反应可在催化剂存在下进行以便促进脱水。在方案1的步骤(iii)中,使用硫、在如甲醇、乙醇或异丙醇的醇溶剂中的如二乙基氨基或吗啉的仲胺等,以及室温与溶剂的回流温度之间的温度。

[0097] 方案1的步骤(iv)通常涉及在室温与溶剂回流温度之间的温度下,在如吡啶、三乙胺或N,N-二-异丙基-N-乙胺的有机碱存在下,可选在如二氯甲烷或甲苯中的溶剂使用ASO₂Cl。

[0098] 在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,或在100°C与180°C之间的温度下采用微波,在水和如二噁烷或THF的适当可混溶溶剂的混合物中,如氢氧化锂或氢氧化钠的无机氢氧化物可用于方案1的步骤(v)。这个步骤可通过除去任何残留的保护基(例如,通过酯到甲酸的水解作用)来得到本文所公开的化合物。

[0099] 替代地,X是S的式I化合物可如方案2中所描绘来制备。

[0100] 方案2



[0101]

[0102] 在方案2的步骤(i)中,将适当取代的噻吩中间体溴化。可通过在0℃与溶剂的回流温度之间的温度下,用如N-溴代琥珀酰亚胺或溴的试剂,在如氯仿或二氯甲烷的溶剂中进行处理来进行溴化作用

[0103] 方案2的步骤(ii)通常涉及在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,在如吡啶、三乙胺或N,N-二-异丙基-N-乙胺的有机碱存在下,可选在如二氯甲烷或甲苯中的溶剂使用 AsO_2Cl 。

[0104] 在方案2的步骤(iii)中,可通过在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,或通过100℃与160℃之间的温度下以微波照射10分钟至2小时,在如氯化钯dppf、四-三苯基膦钯(0)或三(二亚苄基丙酮)双钯的钯催化剂存在下,在如碳酸钾或碳酸铯的碱存在下,在如含水二噁烷或含水四氢呋喃的适当溶剂中,使溴代中间体与如硼酸或硼酸酯的有机金属试剂进行反应,从而产生碳碳键。本领域技术人员知道用来将有机硼烷、硼酸酯和硼酸偶联到溴噻吩的广泛范围的适当试剂和条件。[Miyaura, Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Suzuki, Modern Arene Chemistry (2002), 53-106.]

[0105] 替代地,可通过在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,或替代地通过在100℃与160℃之间的温度下以微波照射10分钟至2小时,在如氯化钯dppf加合物的钯催化剂存在下,在如二噁烷、二甲氧基乙烷或四氢呋喃的适当溶剂中,使溴代中间体与适当的锡烷进行反应,从而形成碳碳键。本领域技术人员知道用来将锡烷偶联到溴噻吩上的广泛范围的适当试剂和条件。[Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley: New York, 2001, 第931-932页; De Souza, Current Organic Synthesis (2006), 3(3), 313-326.]

[0106] 替代地,可通过在80℃与120℃之间的温度下,或通过100℃与160℃之间的温度下以微波照射10分钟至2小时,在如钯催化剂(例如四-三苯基膦钯(0))的催化剂和如三丁胺或乙酸钾的碱或盐存在下,使溴代中间体与烯烃(如丙烯酸酯)进行反应,从而形成碳碳键。本领域技术人员知道用来将烯烃偶联到溴噻吩上的广泛范围的适当试剂和条件。[Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley: New York, 2001, 第930-931页]。

[0107] 替代地,可通过在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,或通过100℃与160℃之间的温度下以微波照射10分钟至2小时,在如钯催化剂(例如四-三苯基膦钯(0))的催化剂和碱或盐(如三丁胺或乙酸钾)的存在下,在如二噁烷或四氢呋喃的适当溶剂中,使溴代中间体与有机锌试剂进行反应,从而形成碳碳键。本领域技术人员知道用来将有机锌试剂偶联到溴噻吩上的广泛范围的适当试剂和条件。[Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, Wiley: New York, 2001, 第540-541页]。

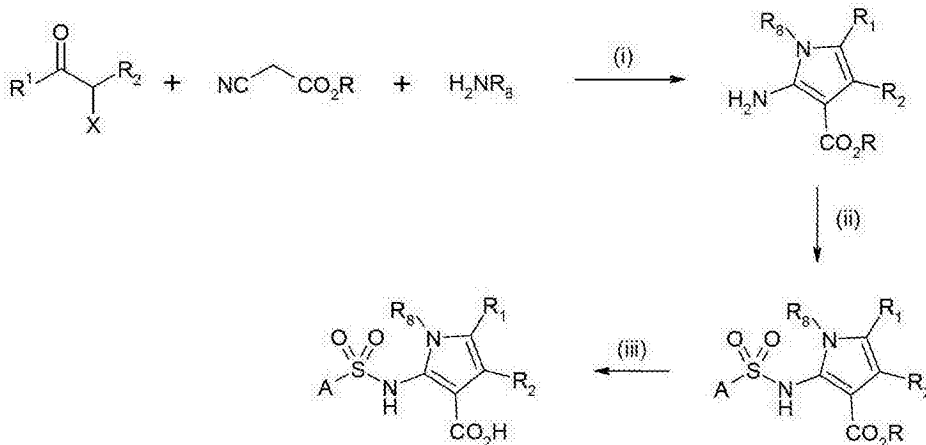
[0108] 可替代地通过在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,或通过100℃与160℃之间的温度下以微波照射10分钟至2小时,在如四(三苯基膦)钯(0)的钯催化剂存在下,可选在如碘化铜(I)的另一种铜催化剂的存在下,在如三乙胺或乙酸钾的碱或盐存在下,在如四氢呋喃或二甲基甲酰胺的溶剂中,使溴代中间体和末端炔烃进行反应,从而制备方案2的步骤(iii)中形成的碳碳键。本领域技术人员知道用来将炔烃偶联到溴噻吩上的广泛范围的适当试剂和条件[例如,参见Chinchilla, Najera, Chemical Reviews (2007), 107(3), 874-922]。

[0109] 在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,或在100℃与180℃之间的温度下采用微

波,在水和如二噁烷或THF的适当可混溶溶剂的混合物中,如氢氧化锂或氢氧化钠的无机氢氧化物可用于方案2的步骤(iv)。这个步骤可通过除去任何残留的保护基(例如,通过酯到甲酸的水解作用)来得到本文所公开的化合物。

[0110] 替代地,X是NR₈的式I化合物可根据方案3来制备。

[0111] 方案3



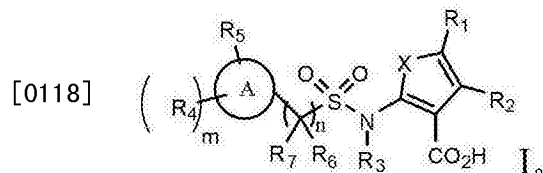
[0113] 在方案3的步骤(i)中,使 α -卤代酮与氰基乙酸酯反应,并且适当取代的胺可在如二氯甲烷或氯仿的溶剂中,在30°C与100°C之间的温度下加热,从而得到所示的吡咯中间体。

[0114] 方案3的步骤(ii)通常涉及在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,在如吡啶、三乙胺或N,N-二-异丙基-N-乙胺的有机碱存在下,可选在如二氯甲烷或甲苯中的溶剂使用ASO₂Cl。

[0115] 在室温与溶剂的回流温度之间的温度下,或在100°C与180°C之间的温度下采用微波,在水和如二噁烷或THF的适当可混溶溶剂的混合物中,如氢氧化锂或氢氧化钠的无机氢氧化物可用于方案3的步骤(iii)。这个步骤可通过除去任何残留的保护基(例如,通过酯到甲酸的水解作用)来得到本文所公开的化合物。

[0116] 替代地,步骤(iii)可通过在如二氯甲烷或二噁烷的溶剂中,用如三氟乙酸或盐酸的酸处理酯来进行,从而得到式I化合物。

[0117] 本领域技术人员应了解的是,例如,本文所公开的合成方案可用来获得如本文所示式I化合物。



[0119] 式I化合物或如以上方案中所述的任何中间体,可通过使用本领域技术人员已知的一种或多种标准合成方法来进一步衍生。这些方法可涉及取代、氧化或还原反应。这些方法也可通过修饰、引入或除去适当官能团而用来获得或修饰式I化合物或任何前述的中间体。具体取代方法包括烷基化、芳基化、杂芳基化、酰基化、硫代酰化、卤化、磺酰化、硝化、甲酰化、水解作用和偶联程序。这些程序可用来将官能团引入到母体分子上(如芳环的硝化或磺酰化),或用来将两个分子偶联在一起(例如,将胺偶联到羧酸来得到酰胺;或在两个杂环

之间形成碳碳键)。例如,通过在溶剂(如四氢呋喃)中,在膦(如三苯基膦)和脱水剂(如偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯或偶氮二甲酸二甲酯)存在下将酚与醇偶联,可使醇基或酚基转变为醚基。替代地,可通过使用合适的碱(如氢化钠),然后添加烷基化剂(如烷基卤化物或烷基磺酸盐)使醇脱质子化来制备醚基。

[0120] 在另一个实施例中,伯胺或仲胺可使用还原烷基化方法来烷基化。例如,可在溶剂(如卤化烃,例如二氯甲烷)或醇(例如乙醇)中,以及必要时在酸(如乙酸)的存在下,用醛和硼氢化物(如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠)来处理胺。

[0121] 在另一个实施例中,使用本领域技术人员已知的条件,羟基(包括酚的OH基)可转变成离去基团,如卤原子或磺酰氧基(如烷基磺酰氧基,例如三氟甲基磺酰氧基,或芳基磺酰基,例如对甲苯磺酰氧基)。例如,脂肪醇可与氯化亚砷在卤化烃(如二氯甲烷)中反应,从而得到相应的烷基氯化物。碱(如三乙胺)也可用于反应中。

[0122] 在另一个实施例中,取决于醚基的性质,醚基可通过酸或碱催化的水解作用来转变为相应的羧酸。酸催化的水解作用可通过用有机酸或无机酸(如在含水溶剂中的三氟乙酸,或矿物酸,如在二噁烷的溶剂中的盐酸)处理来实现的。碱催化的水解作用可通过在含水的醇(例如甲醇)中,用碱金属氢氧化物(如氢氧化锂)处理来实现。

[0123] 在另一个实施例中,通过可选在低温(如-78°C)下,在溶剂(如四氢呋喃)中用碱(如锂碱,例如正丁基或叔丁基锂)进行处理,然后用亲电子试剂淬灭来引入所需的取代基,可使化合物中的芳族卤素取代基经受卤素-金属交换。因此,例如,可通过使用二甲基甲酰胺作为亲电子试剂来引入甲酰基。芳族卤素取代基也可经受钯催化反应,从而引入如羧酸、醚、氰基或氨基取代基的基团。

[0124] 具体的氧化方法包括脱氢作用和芳构化、脱羧作用和对某些官能团加氧。例如,醛基可通过使用本领域技术人员熟知的条件使相应的醇氧化而制备。例如,醇可在溶剂(如卤化烃,例如二氯甲烷)中,用氧化剂(如戴斯-马丁(Dess-Martin)试剂)处理。可以使用替代氧化条件,如用草酰氯和活化量的二甲基亚砷处理,并随后通过添加胺(如三乙胺)来淬灭。这样的反应可在合适溶剂(如卤化烃,例如二氯甲烷)中,并在适当条件下进行(如在室温以下冷却,例如冷却至-78°C,然后升温至室温)。在另一个实施例中,可在大约周围温度下,在惰性溶剂(如卤化烃,例如二氯甲烷)中,使用氧化剂(如过氧酸,例如3-氯过氧苯甲酸)将硫原子氧化成相应得亚砷或砷。

[0125] 具体的还原方法包括从具体的官能团上除去氧、包括芳环的不饱和化合物的饱和作用(或部分饱和作用)。例如,可通过使用金属氢化物(如,在如甲醇的溶剂中的氢化铝锂或硼氢化钠)进行还原,从相应的酯或醛产生伯醇。替代地,可通过使用金属氢化物(如,在如四氢呋喃的溶剂中的氢化铝锂)进行还原,从相应羧酸产生-OH基。在另一个实施例中,可通过在金属催化剂(如,在如碳的固相支撑体上的钯)存在下,在溶剂(如醚,例如四氢呋喃,或醇,如甲醇)中进行催化氢化作用,或通过酸(如盐酸)存在下,使用金属(如锡或铁)进行化学还原,使硝基还原为胺。在另一个实施例中,胺可通过腈的还原而获得,例如,通过在金属催化剂(如,在如碳的固相支撑体上的钯)或雷尼镍(Raney nickel)存在下,在溶剂(如四氢呋喃)中,并且在如冷却至室温以下(例如冷却至-78°C)或加热(例如加热至回流)的合适条件下,进行催化氢化作用。

[0126] 可使用常规程序,通过式I化合物与适当的酸或碱在合适的溶剂或溶剂混合物(如

醚,例如二乙基醚,或醇,例如乙醇,或含水溶剂)中进行反应来制备式I化合物的盐。通过使用常规的离子交换色谱法程序进行处理,可使式I化合物的盐与其它盐交换。

[0127] 在希望获得式I化合物的具体对映体的情况下,这可通过使用用于拆分对映体的任何合适的常规程序来从对映体的相应混合物中产生。例如,可通过通式I化合物的对映体的混合物(如外消旋物)和适当的手性化合物(如手性碱)的反应来产生非对映体(diastereomeric)衍生物。然后,可通过任何常规手段如结晶作用)分离非对映体,并且可回收所需对映体(如在非对映体是盐的情况下,通过用酸处理来回收)。替代地,可通过使用各种生物催化剂的动力水解作用来拆分酯的外消旋混合物(例如,参见Patel Stereoselective Biocatalysts, Marcel Decker; New York 2000)。

[0128] 在另一个拆分方法中,可使用手性高效液相色谱法来分离式I化合物的外消旋体。替代地,可通过在上文所述方法之一中使用适当的手性中间体而获得具体的对映体。在需要获得本发明的具体几何异构体的情况下,色谱法、重结晶和其它常规分离程序也可供中间体或最终产物使用。

[0129] II. 方法

[0130] 本发明另一个方面提供调节MetAP2活性的方法。这些方法包括向本文所述化合物暴露所述受体。在一些实施方案中,一种或多种前述方法所利用的化合物是本文所述的同属、亚属或特定化合物之一,如式I化合物。可通过本领域已知和/或本文所述的程序来评价本文所述化合物调节或抑制MetAP2能力。本发明的另一方面提供治疗患者的与MetAP2的表达或活性有关的疾病的方法。例如,涵盖的方法包括以足以建立对细胞内MetAP2的抑制的量来施用所公开化合物,以便有效地在患者体内增大硫氧还蛋白的产生,并在受试者体内诱导抗肥胖过程的多器官刺激,例如,通过以不足以减少患者体内的血管生成的量来施用的所公开化合物以便进行诱导。

[0131] 在某些实施方案中,本发明提供一种通过施用有效量的所公开化合物来治疗和/或改善患者的肥胖症的方法。本文还提供一种用于诱导有需要的患者的体重减轻的方法。

[0132] 其它涵盖的治疗方法包括通过对受试者施用本文所公开的化合物来治疗或改善肥胖症相关病状或共病的方法。例如,本文涵盖的是用于治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法。

[0133] 示例性共病包括心脏病症、内分泌病症、呼吸系统病症、肝病、骨骼病症、精神病症、代谢病症、代谢病症和生殖病症。

[0134] 示例性心脏病症包括高血压、血脂异常、局部缺血性心脏病、心肌症、心肌梗塞、中风、静脉血栓栓塞性疾病和肺高血压。示例性内分泌病症包括2型糖尿病和成人隐匿性自身免疫糖尿病。示例性呼吸系统病症包括肥胖低通气综合征、哮喘和阻塞性睡眠呼吸暂停。示例性肝病是非酒精性脂肪肝疾病。示例性骨骼病症包括背部疼痛和负重关节的骨关节炎。示例性代谢病症包括普拉德-威利综合征(Prader-Willi Syndrome)和多囊卵巢综合征。示例性生殖病症包括性功能障碍、勃起功能障碍、不孕症、产科并发症和致死先天畸形。示例性精神病症包括体重相关的抑郁症和焦虑症。

[0135] 具体来说,在某些实施方案中,本发明提供一种治疗以上医学适应症的方法,所述方法包括对有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述化合物,如式I化合物。

[0136] 肥胖或对“超重”的提及是指与瘦体重成比例的脂肪过量。过量脂肪累积与脂肪组

织细胞的大小(肥大)以及数量(增生)的增加有关。肥胖是根据绝对重量、重量:高度比率、皮下脂肪分布以及社会 and 美学标准来多方面判断的。体脂的一般量度是身体质量指数(BMI)。BMI是指体重(用千克表示)与身高(用米表示)的平方的比率。身体质量指数可使用下式中的任一个来精确计算:体重(kg)/身高²(m²)(SI)或703×体重(lb)/身高²(in²)(US)。

[0137] 根据美国疾病控制和预防中心(CDC),超重的成人的BMI是25kg/m²至29.9kg/m²,并且肥胖的成人的BMI是30kg/m²或更大。40kg/m²或更大的BMI表明病态肥胖或极度肥胖。肥胖症也可指对男性来说腰围是约102cm以及对女性来说腰围是约88cm的患者。对小孩来说,超重和肥胖的定义考虑年龄和性别对体脂的影响。有不同遗传背景的患者可在不同于上文一般准则的程度上被认为认为是“肥胖的”。

[0138] 本发明的化合物还适用于降低肥胖症的次要结果的风险,如降低左心室肥大的风险。还涵盖用于治疗有肥胖症风险的患者,所述患者如超重的但不肥胖的患者,例如BMI在25kg/m²与30kg/m²之间的患者。在某些实施方案中,患者是人。

[0139] BMI不能解释这样的事实,即过量的脂肪可以选择性地出现在身体的不同部位,并且脂肪组织的发育在身体的一些部位要比在身体的其它部位对健康更危险。例如,通常与“苹果形的”身体有关的“中心性肥胖症”是由特别是在包括腹部脂肪和内脏脂肪的腹部区的过量肥胖而造成,并带有比“外周型肥胖症”更高的风险,所述“外周型肥胖症”通常与“梨形的”身体有关,它是由特别是在臀部的过量肥胖而造成。腰/臀围率(WHR)的测量值可用为中心性肥胖症的指标。表明中心性肥胖症的最小WHR已被做出各种设定,而中心性肥胖的成人如果是女性,那么通常具有约0.85或更高的WHR,并且如果是男性,那么具有约0.9或更高的WHR。

[0140] 确定受试者是否超重或肥胖以说明过量脂肪组织与瘦体重的比率的方法涉及获得受试者的身体组成。可通过测量身体多个位置,如腹部区、肩胛区、手臂、臀部以及大腿的皮下脂肪厚度而获得身体组成。然后,使用这些测量值来以大约四个百分点的误差范围估算总的体脂。另一种方法是生物电阻抗分析法(BIA),它用通过身体的电流量的电阻来估算体脂。另一种方法是使用一大槽的水来测量身体浮力。增加的体脂将导致更大的浮力,而较大的肌肉质量将导致下沉的趋势。

[0141] 另一方面,本发明提供用于治疗超重或肥胖受试者的方法,所述方法涉及测定受试者的至少一个与超重或肥胖有关的生物指标的水平,以及施用有效量的所公开化合物以便在受试者中实现目标水平。示例性生物指标包括体重、身体质量指数(BMI)、腰/臀比率WHR、血浆脂肪因子以及其两种或更多种的组合。

[0142] 在某些实施方案中,一种或多种前述方法所利用的化合物是本文所述的同属、亚属或特定的化合物,如式I化合物。

[0143] 本发明的化合物可以提供最佳药物功效的剂量施用给需要这种治疗的患者(动物和人)。应了解的是,用于任何具体应用中所需的剂量不仅随所选择的具体化合物或组合,而且随施用途径、所治疗病状的性质、患者年龄和病状、患者随后遵照的并行用药或特殊膳食、以及本领域技术人员将认识到的其它因素而在患者与患者之间变化,适当剂量将最终由巡诊医师的判断。对于治疗上文所述的临床病状和疾病,本发明的化合物可口服地、皮下地、局部地、胃肠外地、通过吸入喷雾或经直肠地,以含有常规无毒药理学上可接受的载

体、佐剂或媒介物的剂量单位制剂来施用。胃肠外施用可包括皮下注射、静脉内注射或肌肉内注射或输液技术。

[0144] 治疗可按需要持续长或短的一段时间。组合物可按例如每天一至四次或更多次的方案来施用。合适的治疗期可以是例如至少约一周、至少约两周、至少约一个月、至少约六个月、至少约1年或不限定。当实现需要的结果,例如实现体重减轻的目标时,可终止治疗期。治疗方案可包括矫正期,在此期间施用可足以提供体重减轻的剂量,并且接着可以是维持期,在此期间施用例如足以达到体重增加的较低剂量(lower dose)。合适的维持剂量可在本文所提供的剂量范围的接近下限部分(lower part)找到,但是本领域技术人员可容易地确定用于单个受试者的矫正剂量和维持剂量而不会有不当的实验。维持剂量可用来维持受试者的体重,所述受试者的体重已在之前通过其它手段来控制,所述手段包括节食和运动、如绕道手术或束带手术的减肥手术、或使用其它药学药剂的治疗。

[0145] III. 药物组合物和试剂盒

[0146] 本发明另一方面提供包含如本文所公开的化合物的组合物,其由所述化合物与药学上可接受的载体一起配制而成。具体来说,本公开提供包含如本文所公开的化合物的药物组合物,其由所述化合物与一种或多种药学上可接受的载体一起配制而成。这些制剂包括适于口服、直肠、局部、口腔、肠胃外(例如皮下、肌肉内、真皮内或静脉内)、直肠、阴道或气溶胶施用的制剂,然而在任何给定情况下最合适的施用形式将取决于所治疗病状的程度和严重性以及所使用的具体化合物的性质。例如,公开的组合物可配制为单位剂量,和/或可配制来用于口服或皮下施用。

[0147] 本发明的示例性药物组合物可以药物制剂形式,例如以固体、半固体或液体形式来使用,所述药物制剂含有作为活性成分的与适合于外用、肠内用或肠胃外用的有机或无机载体或赋形剂混合的一种或多种本发明的化合物。活性成分可例如与通常无毒的药学上可接受的载体混合成片剂、微丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳剂、混悬液或适于使用的任何其它形式。活性目标化合物是以足以对疾病的过程或病状产生所需效果的量包含在药物组合物中。

[0148] 对于制备如片剂的固体组合物来说,主要的活性成分可与药物载体以及例如水的其它药物稀释剂一起混合来形成含有本发明化合物或其无毒的药学上可接受的盐的均质混合物的固体预制剂组合物,所述药物载体例如常规压片成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙或树胶。当提及这些均质的预制剂组合物时,意思是活性成分是均一地分散在整个组合物中,以便组合物可以容易细分为同等有效的单位剂型,如片剂、丸剂或胶囊。

[0149] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸剂、粉剂、颗粒剂等)中,主题组合物是与一种或多种药学上可接受的载体(如柠檬酸钠或磷酸氢钙)和/或任何以下物质混合:(1)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如像,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)湿润剂,如甘油;(4)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、土豆淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,如石蜡;(6)吸收促进剂,如季胺化合物;(7)润湿剂,例如像,乙酰乙醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、十二烷基硫酸钠和其混合物;(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,组合

物还包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以在使用如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)的赋形剂以及高分子量的聚乙二醇等的软和硬填充式明胶胶囊中用作填充剂。

[0150] 可通过压制或模制并可选使用一种或多种辅助成分来制成片剂。压制的片剂可使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来进行制备。模制的片剂可通过在合适机器中对用惰性液体稀释剂润湿主题组合物而得的混合物进行模制来制成。片剂和其它固体剂型,如糖衣丸剂、胶囊、丸剂和颗粒剂,可可选地用包衣或外壳来制备,所述包衣或外壳如肠溶包衣或在药物配置领域中众所周知的其它包衣。

[0151] 用于吸入或吹入的组合物包括:在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液,以及粉剂。用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酏剂。除主题组合物之外,液体剂型可含有在本领域常用的惰性稀释剂,例如像水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(尤其是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、丙三醇、四氢呋喃醇、聚乙二醇和山梨醇的脂肪酸酯、环糊精以及其混合物。

[0152] 除主题组合物之外,混悬液可含有混悬剂,如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶、以及其混合物。

[0153] 用于直肠施用或阴道施用的制剂可以栓剂形式存在,所述栓剂可通过将主题组合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或栓剂包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐,并且所述栓剂在室温下是固体但是在体温下是液体,并因此可在体腔中融化并释放出活性剂。

[0154] 用于主题组合物的经皮施用的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、霜剂、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。活性组分可在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0155] 除主题组合物之外,所述软膏、糊剂、霜剂和凝胶剂可含有赋形剂,如动物或植物脂肪、油类、蜡类、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石粉和氧化锌或其混合物。

[0156] 除主题组合物之外,粉剂和喷雾剂可含有赋形剂,如乳糖、滑石粉、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有惯用的推进剂,如氯氟代烃和挥发性的未取代烃,如丁烷和丙烷。

[0157] 本发明的组合物和化合物可替代地以气溶胶来施用。这是通过制备含有化合物的水性气溶胶、脂质体制剂或固体微粒而完成的。可使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)混悬剂。可使用声波喷雾剂,因为它们使暴露给剪切的药剂减至最小,所述剪切可导致含在主题组合物中的化合物降解。通常,水性气溶胶是通过用常规药学上可接受的载体和稳定剂配制主题组合物的水溶液和混悬液而制成。所述载体和稳定剂随着具体主题组合物的要求而变化,但是通常包括非离子型表面活性剂(吐温(Tweens)、普朗尼克(Pluronic)或聚乙二醇)、如血清白蛋白的无害蛋白质、山梨醇酯、油酸、卵磷脂、如甘氨酸的氨基酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气溶胶通常由等渗溶液制备。

[0158] 适于肠胃外施用的本发明的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散液、混悬液或乳液、或无菌粉剂组合的主题组合物,所述无菌

粉剂可仅在使用前被重构成无菌可注射溶液或分散液,所述无菌可注射溶液或分散液可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、溶质、混悬剂或增稠剂,所述溶质使得制剂与目标受体的血液等渗。

[0159] 可用于本发明药物的组合物的合适的水性或非水载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如丙三醇、丙二醇、聚乙二醇等)以及其合适的混合物、如橄榄油的植物油,以及可注射的有机酯,如油酸乙酯和环糊精。例如,可通过使用如卵磷脂的包衣材料、通过保持在分散情况下所需的粒径以及通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0160] 在另一方面,本发明提供肠溶药物制剂,所述制剂包含所公开化合物,其为一种肠溶物质;以及其药学上可接受的载体或赋形剂。肠溶物质是指在胃的酸性环境中大致上不可溶,而在特定pH的肠液中显著可溶的聚合物。小肠是处于胃与大肠之间的胃肠道(内脏)的一部分,并包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH是约5.5,空肠的pH是约6.5,以及末端回肠的pH是约7.5。因此,肠溶物质是不可溶解,例如,直到pH为约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0为止。示例性肠溶物质包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素六氢化邻苯二甲酸酯、丙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素马来酸酯、乙酸纤维素丁酸酯、乙酸纤维素丙酸酯、甲基甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物、甲基乙烯基醚和马来酸酐(GantrezES系列)的共聚物、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵丙烯酸乙酯共聚物、如玉米蛋白、虫胶和柯巴脂松香的天然树脂,以及一些可商购的肠溶分散系统(例如,Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl30D、Coateric和Aquateric)。以上每种物质的溶解度都是已知的或是可容易在体外测定的。前述的是可能物质的列表,但是本领域技术人员在本公开的帮助下可认识到,它是不全面的并且存在将符合本发明的目的其它物质。

[0161] 有利地,本发明还提供了供例如需要体重减轻的消费者所使用的试剂盒。这种试剂盒包括合适的剂型,如上文所述的那些剂型,以及描述使用这些剂型来调节、减少或预防炎症的方法的说明书。所述说明书可指导消费者或医疗人员根据本领域已知的施用模式来施用剂型。这种试剂盒可有利地以单个或多个试剂盒单位进行包装或出售。这种试剂盒的一个实例是所谓的泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是众所周知的,并且被广泛用于药物单位剂型(片剂、胶囊等)的包装。泡罩包装通常由覆盖有优选地透明塑料材料的箔片的相对坚硬材料的薄板组成。在包装过程中,在塑料箔片上形成凹座。凹座具有将要包装的片剂和胶囊的大小和形状。然后,将片剂和胶囊放入凹座中,并且相对坚硬材料的薄板抵靠着塑料箔片的与形成凹座的方向相反的面加以密封。结果,片剂或胶囊被密封在塑料箔片和薄板之间的凹座中。优选地,薄板的强度使得可通过对凹座手动施加压力,借以在薄板的凹座位置处形成开口而从泡罩包装中取出片剂和胶囊。然后,片剂或胶囊可通过所述开口取出来。

[0162] 可能需要在试剂盒上提供记忆帮助,例如,采用在片剂或胶囊旁边的数字形式,借

此,这些数字与方案中指定片剂或胶囊应该被摄取的天数相对应。这种记忆帮助另一个实例是印在卡片上的日历,例如如下“第一周,星期一,星期二…等…第二周,星期一,星期二…等”。记忆帮助的其它变化形式将是显而易见的。“日剂量”可以是在给定的一天中服用单个片剂或胶囊或若干丸剂或胶囊。另外,第一化合物的日剂量可由一个片剂或胶囊组成,而第二化合物的日剂量可由若干片剂或胶囊组成,且反之亦然。记忆帮助应该反映这项内容。

[0163] 本文还涵盖的是包括第二种活性剂或施用第二种活性剂的方法和组合物。例如,除超重或肥胖之外,受试者或患者可另外患有超重或肥胖症相关的共病,即与超重或肥胖有关、因其而加重或由其引起的疾病或其它不利的健康病状。本文涵盖的是与至少一种其它药剂组合的所公开化合物,所述其它药剂先前已被证实是用来治疗这些超重或肥胖症相关的病状。

[0164] 例如,II型糖尿病已与肥胖症相关联。可通过持续的体重减轻来预防、改善或消除II型糖尿病的某些并发症,如能力丧失和过早死亡(Astrup,A.Pub Health Nutr(2001)4:499-515)。施用来治疗II型糖尿病的药剂包括磺酰脲类(如氯磺丙脲(Chlorpropamide)、格列吡嗪(Glipizide)、格列本脲(Glyburide)、格列美脲(Glimepiride));美格列奈类(meglitinide)(如瑞格列奈(Repaglinide)和那格列奈(Nateglinide));双胍类(如二甲双胍(Metformin));噻唑烷二酮类(例如罗格列酮(Rosiglitazone)、曲格列酮(Troglitazone)和吡格列酮(Pioglitazone));二肽基肽酶-4抑制剂(如西他列汀(Sitagliptin)、维达列汀(Vildagliptin)和沙格列汀(Saxagliptin));胰高血糖素样肽-1类似物(如艾塞那肽(Exenatide)和利拉鲁肽(Liraglutide));以及 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖(Acarbose)和米格列醇(Miglitol)。

[0165] 心脏病症和病状,例如高血压、血脂异常、局部缺血性心脏病、心肌症、心肌梗塞、中风、静脉血栓栓塞性疾病和肺高血压,已与超重或肥胖症相关。例如,高血压已与肥胖症相关,因为过量脂肪组织分泌由肾脏作用的物质,从而导致高血压。另外,患上肥胖症时,通常产生更高量的胰岛素(由于过量脂肪组织),并且这些过量胰岛素也升高血压。高血压主要治疗选择是体重减轻。施用来治疗高血压的药剂包括噻嗪类(Chlorthalidone);氢氯噻嗪(Hydrochlorothiazide);吲达帕胺(Indapamide);美托拉宗(Metolazone);袢利尿药(如布美他尼(Bumetanide)、依他尼酸(Ethacrynic acid)、呋塞米(Furosemide)、Lasix、托拉塞米(Torsemide));保钾剂(如盐酸阿米洛尔(Amloride hydrochloride)、benzamil、螺内酯(Spironolactone)和三氨蝶啶(Triamterene));外周性药剂(peripheral agent)(如利血平(Reserpine));中枢 α -激动剂(如盐酸可乐定(Clonidine hydrochloride)、乙酸胍那苳(Guanabenz acetate)、盐酸胍法辛(Guanfacine hydrochloride)和甲基多巴(Methyldopa)); α -阻滞剂(如甲磺酸多沙唑嗪(Doxazosin mesylate)、盐酸哌唑嗪(Prazosin hydrochloride)和盐酸特拉唑嗪(Terazosin hydrochloride)); β -阻滞剂(醋丁洛尔(Acebutolol)、阿替洛尔(Atenolol)、倍他洛尔(Betaxolol)、富马酸比索洛尔(Bisoprolol fumarate)、盐酸卡替洛尔(Carteolol hydrochloride)、酒石酸美托洛尔(Metoprolol tartrate)、琥珀酸美托洛尔(Metoprolol succinate)、纳多洛尔(Nadolol)、硫酸喷布洛尔(Penbutolol sulfate)、吲哚洛尔(Pindolol)、盐酸普萘洛尔(Propranolol hydrochloride)和马来酸噻吗洛尔(Timolol maleate)); α -和 β -联合阻滞剂(如卡维地洛

(Carvedilol)和盐酸拉贝洛尔(Labetalol hydrochloride));直接血管舒张药(如盐酸肼屈嗪(Hydralazine hydrochloride)和米诺地尔(Minoxidil));钙拮抗剂(如盐酸地尔硫卓(Diltiazem hydrochloride)和盐酸维拉帕米(Verapamil hydrochloride));二氢吡啶类(如苯磺酸氨氯地平(Amlodipine besylate)、非洛地平(Felodipine)、菲拉地平(Isradipine)、尼卡地平(Nicardipine)、硝苯地平(Nifedipine)和尼索地平(Nisoldipine));ACE抑制剂(盐酸贝那普利(benazepril hydrochloride)、卡托普利(Captopril)、马来酸依那普利(Enalapril maleate)、福辛普利钠(Fosinopril sodium)、赖诺普利(Lisinopril)、莫西普利(Moexipril)、盐酸喹那普利(Quinapril hydrochloride)、雷米普利(Ramipril)、群多普利(Trandolapril));血管紧张素II受体阻滞剂(如洛沙坦钾(Losartan potassium)、缬沙坦(Valsartan)和厄贝沙坦(Irbesartan));肾素抑制剂(如阿利吉仑(Aliskiren));以及其组合物。这些化合物以本领域已知的方案和剂量来施用。

[0166] Carr等(The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism(2004)第89卷,第6期2601-2607)讨论了超重或肥胖与血脂异常之间的联系。血脂异常通常用他汀类药物治疗。他汀类,即HMG-CoA还原酶抑制剂,减慢受试者体内胆固醇的产生,和/或从动脉中除去胆固醇堆积。他汀类包括美伐他汀(mevastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、韦洛他汀(velostatin)、二氢康帕丁(dihydrocompactin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、达伐他汀(dalvastatin)、卡伐他汀(carvastatin)、克伐他汀(crilvastatin)、倍伐他汀(bevastatin)、司氟伐他汀(cefvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)和格伦伐他汀(glenvastatin)。这些化合物是以本领域已知的方案和剂量来施用。Eckel(Circulation(1997)96:3248-3250)讨论了超重或肥胖与局部缺血性心脏病之间的联系。施用来治疗局部缺血性心脏病的药剂包括他汀类、硝酸酯类(例如,二硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨醇)、 β -阻滞剂和钙通道拮抗剂。这些化合物是以本领域已知的方案和剂量来施用。

[0167] Wong等(Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine(2007)4:436-443)讨论了超重或肥胖和心肌症之间的联系。施用来治疗心肌症的药剂包括正性肌力药(例如地高辛(Digoxin))、利尿药(如呋塞米)、ACE抑制剂、钙拮抗剂、抗心律失常药(例如索他洛尔(Sotalol)、胺碘酮(Amiodarone)和丙吡胺(Disopyramide))和 β -阻滞剂。这些化合物是以本领域已知的方案和剂量来施用。Yusef等(Lancet(2005)366(9497):1640-1649)讨论了超重或肥胖与心肌梗塞之间的联系。施用来治疗心肌梗塞的药剂包括ACE抑制剂、血管紧张素II受体阻滞剂、直接血管舒张药、 β 阻滞剂、抗心律失常药和溶血栓药(例如阿替普酶(Alteplase)、瑞替普酶(Retaplastase)、替奈普酶(Tenecteplase)、阿尼普酶(Anistreplase)和尿激酶(Urokinase))。这些化合物是以本领域已知的方案和剂量来施用。

[0168] Suk等(Stroke(2003)34:1586-1592)讨论了超重或肥胖与中风之间的联系。施用来治疗中风的药剂包括抗血小板药(例如阿司匹林(Aspirin)、氯吡格雷(Clopidogrel)、双嘧达莫(Dipyridamole)和噻氯匹定(Ticlopidine))、抗凝药(例如肝素(Heparin))和溶血栓药。Stein等(The American Journal of Medicine(2005)18(9):978-980)讨论了超重或肥胖与静脉血栓栓塞性疾病之间的联系。施用来治疗静脉血栓栓塞性疾病的药剂包括抗血

小板药、抗凝药和溶血栓药。Sztrymf等(Rev Pneumol Clin(2002)58(2):104-10)讨论了超重或肥胖与肺高血压之间的联系。施用来治疗肺性高血压的药剂包括抗凝药、利尿药、钾(如K-dur)、血管舒张药(如硝苯地平(Nifedipine)和地尔硫卓(Diltiazem))、波生坦(Bosentan)、依前列醇(Epoprostenol)和西地那非(Sildenafil)。呼吸系统病症和病状,如肥胖低通气综合征、哮喘和阻塞性睡眠呼吸暂停,已与超重或肥胖相关。Elamin(Chest(2004)125:1972-1974)讨论了超重或肥胖与哮喘之间的联系。施用来治疗哮喘的药剂包括支气管扩张药、抗炎药、白三烯阻滞剂和抗-Ige药。具体哮喘药剂包括扎鲁司特(Zafirlukast)、氟尼缩松(Flunisolide)、曲安奈德(Triamcinolone)、倍氯米松(Beclomethasone)、特布他林(Terbutaline)、氟替卡松(Fluticasone)、福莫特罗(Formoterol)、倍氯米松(Beclomethasone)、沙美特罗(Salmeterol)、茶碱(Theophylline)和Xopenex。

[0169] Kessler等(Eur Respir J(1996)9:787-794)讨论了超重或肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停之间的联系。施用来治疗睡眠呼吸暂停的药剂包括莫达非尼(Modafinil)和安非他命(amphetamines)。

[0170] 肝脏病症和病状,如非酒精性脂肪肝,已与超重或肥胖相关。Tolman等(Ther Clin Risk Manag(2007)6:1153-1163)讨论了超重或肥胖与非酒精性脂肪肝之间的联系。施用来治疗非酒精性脂肪肝的药剂包括抗氧化剂(例如维生素E和维生素C)、胰岛素增敏剂(二甲双胍、吡格列酮、罗格列酮和甜菜碱(Betaine))、肝脏保护剂和降脂药。

[0171] 骨骼病症和病状,如背部疼痛和负重关节的骨关节炎,已与超重或肥胖相关。van Saase(J Rheumatol(1988)15(7):1152-1158)讨论了超重或肥胖与负重关节的骨关节炎之间的联系。施用来治疗负重关节的骨关节炎的药剂包括对乙酰氨基酚(Acetaminophen)、非甾体抗炎药(如布洛芬(Ibuprofen)、依托度酸(Etodolac)、奥沙普嗪(Oxaprozin)、萘普生(Naproxen)、双氯芬酸(Diclofenac)和萘丁美酮(Nabumetone))、COX-2抑制剂(例如塞来昔布(Celecoxib))、甾体类、补充剂(例如葡萄糖胺和硫酸软骨素)、以及人造关节液。

[0172] 代谢病症和病状,如普拉德-威利综合征和多囊卵巢综合征,已与超重或肥胖相关。Cassidy(Journal of Medical Genetics(1997)34:917-923)讨论了超重或肥胖与普拉德-威利综合征之间的联系。施用来治疗普拉德-威利综合征的药剂包括人生长激素(HGH)、生长激素(somatropin)和减肥药(如奥利司他(Orlistat)、西布曲明(Sibutramine)、甲基苯丙胺(Methamphetamine)、苯丁胺(Ionamin)、芬特明(Phentermine)、安非他酮(Bupropion)、安非拉酮(Diethylpropion)、苯甲曲秦(Phendimetrazine)、苄非他明(Benzphetamine)和妥泰(Topamax))。

[0173] Hoeger(Obstetrics and Gynecology Clinics of North America(2001)28(1):85-97)讨论了超重或肥胖与多囊卵巢综合征之间的联系。施用来治疗多囊卵巢综合征的药剂包括胰岛素增敏剂、合成雌激素和黄体酮的组合、螺内酯(Spironolactone)、伊洛尼塞(Eflornithine)和克罗米芬(Clomiphene)。生殖病症和病状,如功能障碍、勃起功能障碍、不孕症、产科并发症和致死先天畸形,已与超重或肥胖相关。Larsen等(Int J Obes(Lond)(2007)8:1189-1198)讨论了超重或肥胖与功能障碍之间的联系。Chung等(Eur Urol(1999)36(1):68-70)讨论了超重或肥胖与勃起功能障碍之间的联系。施用来治疗勃起功能障碍的药剂包括磷酸二酯酶抑制剂(例如他达拉非(Tadalafil)、柠檬酸西地那非

(Sildenafil citrate)和伐地那非(Vardenafil))、前列腺素E类似物(例如前列地尔(Alprostadil))、生物碱类(例如育亨宾(Yohimbine))和睾酮。Pasquali等(Hum Reprod (1997)1:82-87)讨论了超重或肥胖与不孕症之间的联系。施用来治疗不孕症的药剂包括克罗米芬(Clomiphene)、柠檬酸克罗米芬(Clomiphene citrate)、溴隐亭(Bromocriptine)、促性腺激素释放激素(GnRH)、GnRH激动剂、GnRH拮抗剂、他莫昔芬(Tamoxifen)/诺瓦得士(nolvadex)、促性腺激素、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、人绝经期促性腺激素(HmG)、黄体酮、重组促卵泡激素(FSH)、尿促卵泡素、肝素、促卵泡素 α 和促卵泡素 β 。

[0174] Weiss等(American Journal of Obstetrics and Gynecology(2004)190(4):1091-1097)讨论了超重或肥胖与产科并发症的联系。施用来治疗产科并发症的药剂包括盐酸布比卡因(Bupivacaine hydrochloride)、地诺前列酮PGE₂(Dinoprostone PGE₂)、盐酸哌替啶(Meperidine HCl)、亚铁-叶酸-500(Ferro-folic-500)/益补力-叶酸-500(iberet-folic-500)、哌替啶(Meperidine)、马来酸甲基麦角新碱(methylegonovine maleate)、盐酸罗哌卡因(Ropivacaine HCl)、盐酸纳布啡(Nalbuphine HCl)、盐酸羟吗啡酮(Oxymorphone HCl)、缩宫素(Oxytocin)、地诺前列酮(Dinoprostone)、利托君(Ritodrine)、氢溴酸东莨菪碱(Scopolamine hydrobromide)、柠檬酸舒芬太尼(Sufentanil citrate)和催产素(Oxytocic)。

[0175] 精神病症和病状,例如体重相关的抑郁症和焦虑症,已与超重或肥胖相关。Dixon等(Arch Intern Med(2003)163:2058-2065)讨论了超重或肥胖与抑郁症之间的联系。施用来治疗抑郁症的药剂包括血清素再摄取抑制剂(例如氟西汀(Fluoxetine)、艾司西酞普兰(Escitalopram)、西酞普兰(Citalopram)、帕罗西汀(Paroxetine)、舍曲林(Sertraline)和文法拉辛(Venlafaxine));三环类抗抑郁药(例如阿米替林(Amitriptyline)、阿莫沙平(Amoxapine)、氯丙咪嗪(Clomipramine)、地昔帕明(Desipramine)、盐酸度硫平(Dosulepin hydrochloride)、多塞平(Doxepin)、丙咪嗪(Imipramine)、依普吲哚(Iprindole)、洛非帕明(Lofepamine)、去甲替林(Nortriptyline)、奥匹哌醇(Opipramol)、普罗替林(Protriptyline)和曲米帕明(Trimipramine));单胺氧化酶抑制剂(如异卡波肼(Isocarboxazid)、吗氯贝胺(Moclobemide)、苯乙肼(Phenelzine)、反苯环丙胺(Tranylcypromine)、司来吉兰(Selegiline)、雷沙吉兰(Rasagiline)、尼亚酰胺(Nialamide)、异丙烟肼(Iproniazid)、异丙氯肼(Iproclozide)、托洛沙酮(Toloxatone)、利奈唑酮(Linezolid)、二烯内酯卡瓦吡喃酮去甲氧基麻醉椒素(Dienolide kavapyrone desmethoxyyangonin)和右旋安非他命(Dextroamphetamine));精神兴奋药(例如安非他命(Amphetamine)、甲基苯丙胺(Methamphetamine)、甲基哌甲酯(methylphenidate)和槟榔碱(Arecoline));抗精神病药(如丁酰苯类(Butyrophenones)、吩噻嗪类(Phenothiazines)、硫杂蒽类(Thioxanthene)、氯氮平(Clozapine)、奥氮平(Olanzapine)、利培酮(Risperidone)、喹硫平(Quetiapine)、齐拉西酮(Ziprasidone)、氨磺必利(Amisulpride)、帕潘立酮(Paliperidone)、Symbyax、丁苯那嗪(Tetrabenazine)和大麻二酚(Cannabidiol));以及情绪稳定剂(例如碳酸锂、丙戊酸、双丙戊酸钠、丙戊酸钠、拉莫三嗪(Lamotrigine)、卡马西平(Carbamazepine)、加巴喷丁(Gabapentin)、奥卡西平(Oxcarbazepine)和托吡酯(Topiramate))。

[0176] Simon等(Archives of General Psychiatry(2006)63(7):824-830)讨论了超重

或肥胖与焦虑症之间的联系。施用来治疗焦虑症的药剂包括血清素再摄取抑制剂、情绪稳定剂、苯二氮杂卓类(例如阿普唑仑(Alprazolam)、氯硝西泮(Clonazepam)、地西泮(Diazepam)和劳拉西泮(Lorazepam))、三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂和 β -阻滞剂。

[0177] 本发明另一方面提供用于在受试者体内促进和维持体重减轻的方法,所述方法涉及对受试者施用一定量的所公开化合物以便有效引起受试者的体重减轻,以及施用治疗有效量的不同减肥药来维持受试者的减轻的体重。减肥药包括血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂以及肠脂肪酶抑制剂。具体的减肥药包括奥利司他、西布曲明、甲基苯丙胺、苯丁胺、酚特明、安非他酮、安非拉酮、苯甲曲秦、苄非他明、溴隐亭(bromocriptine)、氯卡色林(lorcaserin)、托吡酯、或通过以下来对调节食物摄取起效的药剂:阻滞胃饥饿素活动、抑制二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)活性、抑制硬脂酰CoA去饱和酶1(SCD1)活性、抑制神经肽Y受体1功能、激活神经肽Y受体2或4功能或抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白1或2的活性。这些化合物是以本领域已知的方案和剂量来施用。

[0178] 实施例

[0179] 本文所述的化合物可根据本文所含的教义和本领域已知的合成程序而按多种方式来制备。在下文所述的合成方法的描述中,应理解,所有建议的反应条件,包括溶剂的选择、反应氛围、反应温度、实验的持续时间以及后处理(workup)程序,可被选择为用于所述反应的条件标准,除非另有陈述。有机合成领域中的技术人员应理解,出现在分子不同部分上官能度应该与所建议的试剂和反应相配。与反应条件不相配的取代基对本领域技术人员来说是明显的,并因此暗示出替代方法。用于实施例的起始物质是可商购的,或是容易通过标准方法从已知物质制备的。

[0180] 将至少一些在本文中被认定为“中间体”的化合物涵盖为本发明的化合物。

[0181] 在周围温度下,使用带有三重共振5mm探针的Varian UnityInova(400MHz)光谱仪来记录实施例化合物的 ^1H NMR光谱,并且用Bruker Avance DRX(400MHz)光谱仪或Bruker Avance DPX(300MHz)光谱仪来记录中间体化合物的 ^1H NMR光谱。化学位移以相对于四甲基硅烷的ppm表示。已使用以下缩写:br=峰宽信号,s=单峰,d=二重峰,dd=双二重峰,dt=双三重峰,tt=三重三重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰。

[0182] 测定保留时间(r/t)和相关质量离子的质谱分析法(LCMS)实验是使用以下方法进行:

[0183] 方法A:实验在带有阳离子电喷雾和单波长UV254nm检测的Micromass Platform LCT质谱仪上进行,所述检测使用Higgins Clipseus C185 μm 100 $\times$ 3.0mm柱和2毫升/分钟的流速。用于开始1分钟的起始溶液系统是95%的含有0.1%甲酸的水(溶剂A)和5%的含有0.1%甲酸的乙腈(溶剂B),接着使用在随后14分钟内达到5%溶剂A和95%溶剂B的梯度。最终溶剂系统再保持2分钟恒定。

[0184] 方法B:实验在带有阳离子和阴离子模式电喷雾和单波长UV254nm检测的Waters Micromass ZQ2000四极质谱仪上进行,所述检测使用Higgins Clipseus C185 μm 100 $\times$ 3.0mm柱和1毫升/分钟的流速。用于开始1分钟的起始溶液系统是85%的含有0.1%甲酸的水(溶剂A)和15%的含有0.1%甲酸的甲醇(溶剂B),接着使用在随后12分钟内达到5%溶剂A和95%溶剂B的梯度。最终溶剂系统再保持7分钟恒定。

[0185] 方法C:实验在与带有PDA UV检测器的Waters Acquity UPLC系统连接的Waters Micromass ZQ2000四极质谱仪上进行。所述质谱仪具有以阳离子和阴离子模式工作的电喷雾源和使用了Acquity BEH C181.7 μ m或Acquity BEH Shield RP181.7 μ m以及0.4毫升/分钟的流速的单波长UV254nm检测器。用于开始0.4分钟的起始溶液系统是95%的含有0.1%甲酸的水(溶剂A)和5%的含有0.1%甲酸的乙腈(溶剂B),接着使用在随后6分钟内达到5%溶剂A和95%溶剂B的梯度。最终溶剂系统再保持0.8分钟恒定。

[0186] 方法D:实验在与带有DAD UV检测器的Hewlett Packard HP1100LC系统连接的Waters Micro三重四极质谱仪上进行。所述质谱仪具有以阳离子和阴离子模式工作的电喷雾源和使用Higgins Clipseus C18100 $\times$ 3.0mm柱和1毫升/分钟的流速的DAD/ELS检测器。用于开始1分钟的起始溶液系统是85%的含有0.1%甲酸的水(溶剂A)和15%的含有0.1%甲酸的甲醇(溶剂B),接着使用在随后12分钟内是达到5%溶剂A和95%溶剂B的梯度。最终溶剂系统再保持7分钟恒定。

[0187] 方法E:实验在带有阳离子和阴离子电喷雾和ELS/Diode阵列检测的Micromass Platform LC光谱仪上进行,所述检测使用Phenomenex Luna C18(2)30 $\times$ 4.6mm柱和2毫升/分钟的流速。用于开始0.50分钟的起始溶液系统是95%的含有0.1%甲酸的水(溶剂A)和5%的包含0.1%甲酸的甲醇(溶剂B),接着使用在随后4分钟内达到5%溶剂A和95%溶剂B的梯度。最终溶剂系统再保持0.50分钟恒定。

[0188] 方法F:实验在带有以阳离子和阴离子模式工作的电喷雾和使用Phenomenex Luna C18(2)30 $\times$ 4.6mm柱和2毫升/分钟的流速的ELS/Diode阵列检测的Waters ZMD四极质谱仪上进行。用于开始0.50分钟的起始溶液系统是95%的含有0.1%甲酸的水(溶剂A)和5%的含有0.1%甲酸的甲醇(溶剂B),接着使用在随后4分钟内达到5%溶剂A和95%溶剂B的梯度。最终溶剂系统再保持1分钟恒定。

[0189] 微波实验使用Biotage InitiatorTM来进行,所述Biotage InitiatorTM使用都给予再现性和控制的单模式共振器和动态场调谐。可实现40-250 $^{\circ}$ C的温度,可达到高达20巴的压力。三种类型的小瓶可用于这种处理器,即0.5-2.0ml、2.0-5.0ml和5.0-20ml。

[0190] 使用来自Genesis(C18)的C18反相柱或来自Phenomenex(C6苯基)的C6-苯基柱(每一个都是100 $\times$ 22.5mm(内径),粒径为7 μ m,UV检出限为230或254nm,流速5-15ml/min),以含有0.1%甲酸的100-0至0-100%的水/乙腈或水/甲醇的梯度,以18毫升/分钟的流速洗脱来进行制备HPLC纯化。汇集含有所需产物的洗脱份(通过LCMS分析来认定),通过蒸发除去有机洗脱份,并且冻干剩余的含水洗脱份,从而得到产物。

[0191] 使用带有Touch Logic ControlTM的Biotage SP1TM快速纯化系统或分别带有预先包装硅胶的Isolute[®] SPE小柱(cartridge)、Biotage SNAP小柱或Redisep[®] Rf小柱的Combiflash Companion[®],手动地或完全自动地纯化需要进行柱色谱法的化合物。

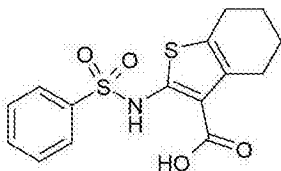
[0192] 缩写:THF:四氢呋喃;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;DCM:二氯甲烷;Dppf:二苯基膦二茂铁;AIBN:偶氮-双-(异丁腈);IMS:工业用甲基化酒精(95%)乙醇)。

[0193] 用在ISISdraw中的Autonom2000来命名化合物。

[0194] 实施例1

[0195] 2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0196]



[0197] 向2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体1,0.076g)的无水THF(5ml)冷却溶液添加三甲基硅醇钾(0.141g)的无水THF(5ml)溶液。将所得的混浊液在室温下搅拌2小时。再添加三甲基硅醇钾(0.076g),并将所得的混合物搅拌总共72小时。然后,将混合物在60℃下搅拌并加热总共48小时。将所得的混合物用水稀释,并通过添加浓盐酸将其酸化到pH1,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并将残留物用乙醚研磨。通过过滤收集固体并风干来得到呈灰白色固体的2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸(0.034g)。

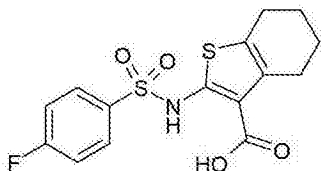
[0198] NMR(DMSO-d₆) δ 12.0-10.8(br s, 1H), 7.8(d, 2H), 7.6(m, 1H), 7.55(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.65(m, 4H)。

[0199] LCMS(方法B):r/t11.45(M+H)338, (M+Na)360, (M-H)336。

[0200] 实施例2

[0201] 2-(4-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0202]



[0203] 将2-(4-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体2, 0.12g)和一水合氢氧化锂(0.036g)在二噁烷和水(2:1, 6ml)混合物中的溶液分开在两个2-5ml微波小瓶中,并且将每个小瓶的内容物搅拌并在120℃下以微波加热30分钟。将两个批料合并、用水稀释并用乙酸乙酯萃取。通过添加盐酸(1M)将水相酸化至pH1,并且将所得的悬浮液用乙酸乙酯萃取、用水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并且通过硅胶色谱法,用甲醇和DCM(2.5%)混合物进行洗脱来纯化残留物以得到固体,将其用DCM研磨。通过过滤来收集所得的固体,从而得到呈淡橙色固体的2-(4-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸(0.024g)。

[0204] NMR(DMSO-d₆) δ 11.5-10.5(br s, 1H), 7.9(m, 2H), 7.45(m, 2H), 2.55(m, 4H), 1.7(m, 4H)。

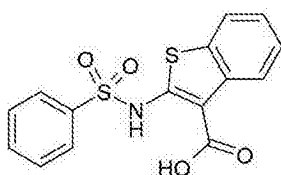
[0205] LCMS(方法D):r/t11.82(M+Na)378。

[0206] 实施例3

[0207] 2-苯磺酰氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸

[0208] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸乙酯(中间体3)开始来进行制备。

[0209]



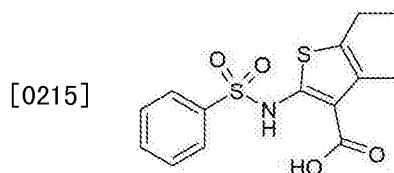
[0210] NMR(DMSO- d_6) δ 8.2(d, 1H), 7.9(d, 2H), 7.8(d, 1H), 7.6(m, 3H), 7.35(t, 1H), 7.25(t, 1H)

[0211] LCMS(方法D):r/t11.22(M+Na)356

[0212] 实施例4

[0213] 2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲酸

[0214] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯(中间体5)开始来进行制备。



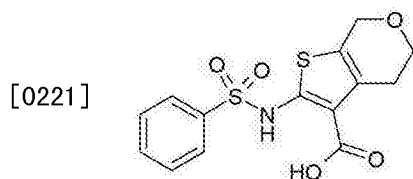
[0216] NMR(DMSO- d_6) δ 11.3-10.0(br s, 1H), 7.8(d, 2H), 7.7(m, 1H), 7.55(t, 2H), 2.6(q, 2H), 2.2(s, 3H), 0.9(t, 3H)。

[0217] LCMS(方法D):r/t10.98(M+Na)348。

[0218] 实施例5

[0219] 2-苯磺酰氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸

[0220] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸乙酯(中间体6)开始来进行制备。



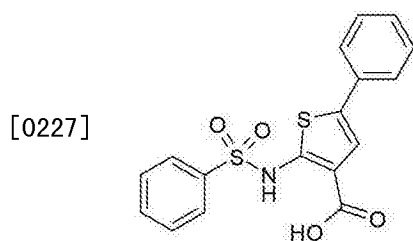
[0222] NMR(DMSO- d_6) δ 10.8(br s, 1H), 7.8(d, 2H), 7.7(t, 1H), 7.6(t, 2H), 4.55(s, 2H), 3.8(t, 2H), 2.7(t, 2H)

[0223] LCMS(方法D):r/t9.21(M+H)340

[0224] 实施例6

[0225] 2-苯磺酰氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸

[0226] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸乙酯(中间体8)开始来进行制备。



[0228] NMR(DMSO- d_6) δ 10.5(br s, 1H), 7.9(d, 2H), 7.7(t, 1H), 7.6(m, 4H), 7.45(s, 1H), 7.4(t, 2H), 7.3(t, 1H)

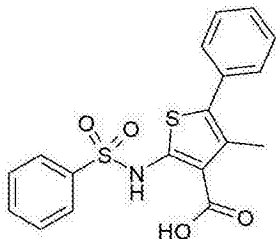
[0229] LCMS(方法D):r/t11.90(M+H)360

[0230] 实施例7

[0231] 2-苯磺酰氨基-4-甲基-5-苯基噻吩-3-甲酸

[0232] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-4-甲基-5-苯基噻吩-3-甲酸甲酯(中间体9)开始来进行制备。

[0233]



[0234] NMR(DMSO- d_6) δ 11.5-10.5(br s, 1H), 7.9(d, 2H), 7.7(t, 1H), 7.6(t, 2H), 7.45(t, 2H), 7.4(m, 3H), 2.2(s, 3H)

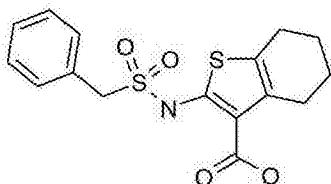
[0235] LCMS(方法D):r/t12.15(M+H)374, (M+Na)396

[0236] 实施例8

[0237] 2-苯基甲烷磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0238] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯基甲烷磺酰基氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体10)开始来进行制备。

[0239]



[0240] NMR(DMSO- d_6) δ 10.6(br s, 1H), 7.4-7.3(m, 5H), 4.55(s, 2H), 2.7(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.65(m, 4H)。

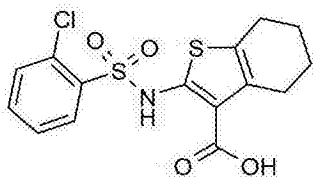
[0241] LCMS(方法D):r/t11.73(M+Na)374。

[0242] 实施例9

[0243] 2-(2-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0244] 通过与实施例2相似的方式,从2-(2-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体11)开始来进行制备。

[0245]



[0246] NMR(DMSO- d_6) δ 11.5(br s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.7(m, 2H), 7.6(m, 1H), 2.6(m, 2H), 2.5(m, 2H), 1.65(m, 4H)。

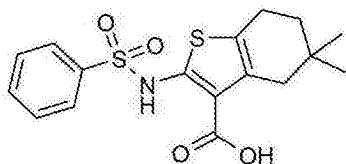
[0247] LCMS(方法D):r/t11.91(M+H)372。

[0248] 实施例10

[0249] 2-苯磺酰氨基-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0250] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰基氨基-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体12)开始来进行制备。

[0251]



[0252] NMR(DMSO- d_6) δ 11.15(br s, 1H), 7.8(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.6(m, 2H), 2.5(t, 2H), 2.4(m, 2H), 1.5(t, 2H), 1.9(s, 6H)。

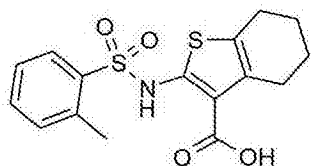
[0253] LCMS(方法D):r/t12.37(M+H)366。

[0254] 实施例11

[0255] 2-(2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0256] 通过与实施例2相似的方式,从2-(2-甲基苯磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体13)开始来进行制备。

[0257]



[0258] NMR(DMSO- d_6) δ 10.5(br s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.3(m, 2H), 2.75(m, 2H), 2.7(s, 3H), 2.5(m, 2H), 1.75(m, 4H)。

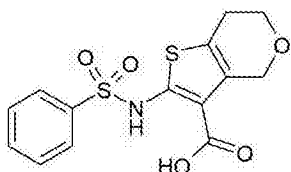
[0259] LCMS(方法D):r/t4.19(M+Na)374。

[0260] 实施例12

[0261] 2-苯磺酰氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸

[0262] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸甲酯和2-[双-(苯磺酰基)氨基]-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸甲酯的混合物(中间体14)开始来进行制备。

[0263]



[0264] NMR(DMSO- d_6) δ 11.4-10.4(br s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.65(t, 1H), 7.6(t, 2H), 4.55(s, 2H), 3.8(t, 2H), 2.65(t, 2H)

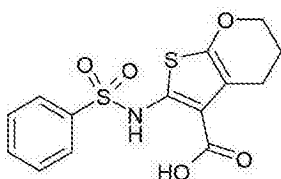
[0265] LCMS(方法D):r/t9.36(M+Na)362。

[0266] 实施例13

[0267] 2-苯磺酰氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸

[0268] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸甲酯(中间体15)开始来进行制备。

[0269]



[0270] NMR(DMSO- d_6) δ 7.8(d, 2H), 7.7(t, 1H), 7.6(t, 2H), 4.15(m, 2H), 2.55(t, 2H), 1.85

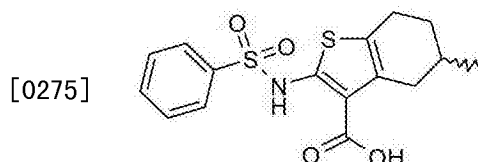
(m, 2H)

[0271] LCMS(方法D):r/t10.19(M+Na)362

[0272] 实施例14

[0273] 2-苯磺酰氨基-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0274] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体18)开始来进行制备。



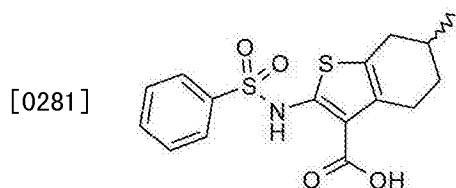
[0276] NMR(DMSO-d₆) δ 11.25(br s, 1H), 7.8(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.6(m, 2H), 2.8(m, 1H), 2.55(m, 2H), 2.05(m, 1H), 1.8(m, 1H), 1.7(m, 1H), 1.3(m, 1H), 1.0(d, 3H)。

[0277] LCMS(方法D):r/t12.07(M+Na)374。

[0278] 实施例15

[0279] 2-苯磺酰氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0280] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体19)开始来进行制备。



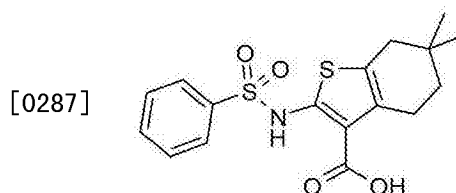
[0282] NMR(DMSO-d₆) δ 11.05(br s, 1H), 7.8(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.6(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.25(m, 1H), 1.0(d, 3H)。

[0283] LCMS(方法D):r/t12.20(M+H)352。

[0284] 实施例16

[0285] 2-苯磺酰氨基-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0286] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体20)开始来进行制备。



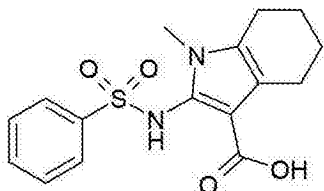
[0288] NMR(DMSO-d₆) δ 11.05(br s, 1H), 7.8(m, 2H), 7.7(m, 1H), 7.6(m, 2H), 2.6(t, 2H), 2.35(m, 2H), 1.4(t, 2H), 0.9(s, 6H)。

[0289] LCMS(方法D):r/t12.48(M+H)366。

[0290] 实施例17

[0291] 2-苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸

[0292]



[0293] 在0℃下,将2-苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸叔丁酯(中间体21,0.3g)添加到二噁烷(4M,3.8ml)中的HCl中。移去冷水浴,并允许混合物升温至室温,并然后搅拌2小时。将混合物冷却至0℃,并与饱和碳酸氢钠水溶液中中和。将混合物用乙酸乙酯萃取、用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并用DCM(15ml)将残留物研磨。通过过滤收集固体,并用热乙酸乙酯(3ml)将其研磨。通过过滤来收集固体并风干来提供呈白色固体的2-苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸(0.017g)。

[0294] NMR(DMSO-d₆) δ 11.2(br s, 2H), 7.65-7.6(m, 3H), 7.55(t, 2H), 3.15(s, 3H), 2.5(m, 2H), 2.45(m, 2H), 1.65(m, 4H)

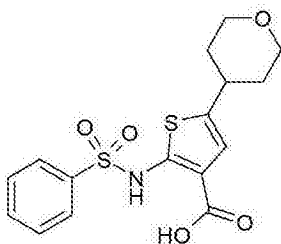
[0295] LCMS(方法D):r/t9.04(M+Na)357。

[0296] 实施例18

[0297] 2-苯磺酰氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸

[0298] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸乙酯(中间体23)开始来进行制备。

[0299]



[0300] NMR(DMSO-d₆) δ 10.6(br s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.7(t, 1H), 7.6(t, 2H), 6.75(s, 1H), 3.9(m, 2H), 3.4(m, 2H), 2.9(m, 1H), 1.8(m, 2H), 1.5(m, 2H)。

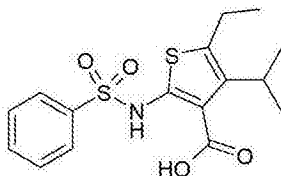
[0301] LCMS(方法D):r/t9.69(M-H)366。

[0302] 实施例19

[0303] 2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸

[0304] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸甲酯(中间体24)开始来进行制备。

[0305]



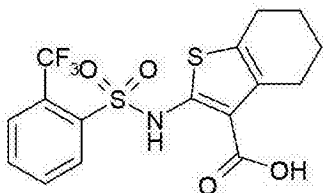
[0306] NMR(DMSO-d₆) δ 10.8-10.2(br s, 1H), 7.8(d, 2H), 7.7(t, 1H), 7.6(t, 2H), 3.3(m, 1H), 2.7(q, 2H), 1.2(d, 6H), 1.1(t, 3H)

[0307] LCMS(方法D):r/t11.64(M+Na)376

[0308] 实施例20

[0309] 2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0310]



[0311] 将一水合氢氧化锂(0.188g)添加到2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体27,0.194g)在二噁烷(1ml)和水(1ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物升温1小时至60℃,并最终在160℃下以微波中加热15分钟。冷却至室温之后,将挥发性组分减压除去。将残留溶液用盐酸水溶液(1M)酸化,并通过制备HPLC(C18),用甲醇和水的含有0.1%甲酸的混合物和40-95%的梯度进行洗脱来将其直接纯化,从而得到呈白色固体的2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸(0.015g)。

[0312] NMR(DMSO- d_6) δ 12.0(br s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.85(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.5(m, 2H), 1.65(m, 4H)。

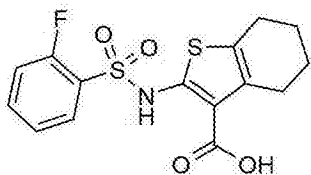
[0313] LCMS(方法D):r/t11.95(M+H)406。

[0314] 实施例21

[0315] 2-(2-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0316] 通过与实施例2相似的方式,从2-(2-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体28)开始来进行制备。

[0317]



[0318] NMR(DMSO- d_6) δ 11.55(br s, 1H), 7.85(m, 1H), 7.7(m, 1H), 7.5-7.4(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.5(m, 2H), 1.65(m, 4H)。

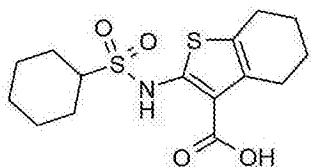
[0319] LCMS(方法D):r/t11.47(M+H)356。

[0320] 实施例22

[0321] 2-(环己烷磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0322] 通过与实施例2相似的方式,从2-(环己烷磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体29)开始来进行制备。

[0323]



[0324] NMR(DMSO- d_6) δ 2.9(m, 1H), 2.65(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.9-1.65(m, 6H), 1.6(m, 2H), 1.4-1.0(m, 6H)。

[0325] LCMS(方法D):r/t12.38(M+Na)366。

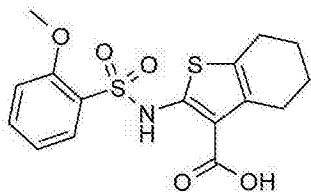
[0326] 实施例23

[0327] 2-(2-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0328] 通过与实施例2相似的方式,从2-(2-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]

噻吩-3-甲酸乙酯(中间体30)开始来进行制备。

[0329]



[0330] NMR(DMSO- d_6) δ 11.2(br s, 1H), 7.8(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.1(m, 1H), 3.9(s, 3H), 2.6(m, 2H), 2.5(m, 2H), 1.65(m, 4H)。

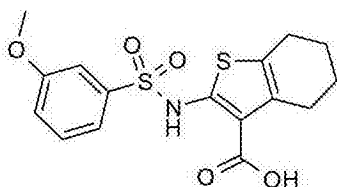
[0331] LCMS(方法D):r/t11.60(M+H)368。

[0332] 实施例24

[0333] 2-(3-甲氧基苯磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0334] 通过与实施例2相似的方式,从2-(3-甲氧基苯磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体31)开始来进行制备。

[0335]



[0336] NMR(DMSO- d_6) δ 11.05(br s, 1H), 7.5(m, 1H), 7.35(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.25(m, 1H), 3.8(s, 3H), 2.55(m, 4H), 1.7(m, 4H)。

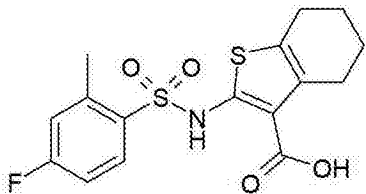
[0337] LCMS(方法D):r/t11.78(M+H)368。

[0338] 实施例25

[0339] 2-(4-氟代-2-甲基苯磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0340] 通过与实施例2相似的方式,从2-(4-氟代-2-甲基苯磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和2-[双-(4-氟代-2-甲基-苯磺酰基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯的2:1混合物(中间体32)开始来进行制备。

[0341]



[0342] NMR(DMSO- d_6) δ 11.35(br s, 1H), 7.9(dd, 1H), 7.3(dd, 1H), 7.25(dt, 1H), 2.6(m, 5H), 2.5(m, 2H), 1.65(m, 4H)。

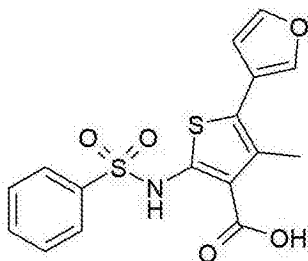
[0343] LCMS(方法D):r/t12.43(M+H)370。

[0344] 实施例26

[0345] 2-苯磺酰基氨基-5-(呋喃-3-基)-4-甲基噻吩-3-甲酸

[0346] 通过与实施例20相似的方式,从2-苯磺酰基氨基-5-(呋喃-3-基)-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(中间体33)开始来进行制备。

[0347]



[0348] NMR(DMSO- d_6) δ 11.6(br s, 1H), 7.9(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.8(m, 1H), 7.75(t, 1H), 7.65(tt, 1H), 7.55(m, 2H), 6.65(dd, 1H), 2.25(s, 3H)。

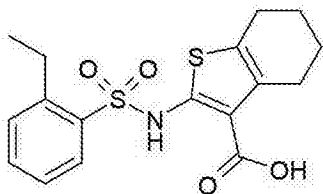
[0349] LCMS(方法D):r/t11.20(M+H)364。

[0350] 实施例27

[0351] 2-(2-乙基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0352] 通过与实施例2相似的方式,从2-(2-乙基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体36)开始来进行制备。

[0353]



[0354] NMR(DMSO- d_6) δ 11.35(br s, 1H), 7.85(dd, 1H), 7.6(dt, 1H), 7.45(d, 1H), 7.4(dt, 1H), 3.0(q, 2H), 2.6(m, 2H), 2.5(m, 2H), 1.65(m, 4H), 1.2(t, 3H)。

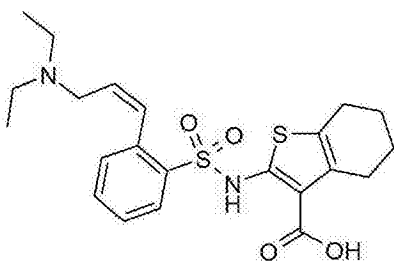
[0355] LCMS(方法D):r/t12.46(M+H)366。

[0356] 实施例28

[0357] 2-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)苯磺酰氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0358] 通过与实施例2相似的方式,从2-[2-((1Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯-1-基)苯磺酰氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体40M1, 0.083g)开始来进行制备。

[0359]



[0360] NMR(DMSO- d_6): δ 14.2(br s, 1H), 8.0(m, 1H), 7.5-7.4(m, 3H), 7.25(m, 1H), 5.8(m, 1H), 3.75(br s, 2H), 2.9(br s, 4H), 2.6(m, 2H), 2.4(m, 2H), 1.6(m, 4H), 0.95(t, 6H)。

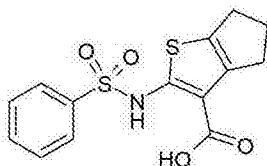
[0361] LCMS(方法C):r/t3.87(M+H)449。

[0362] 实施例29

[0363] 2-苯磺酰氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲酸

[0364] 通过与实施例2相似的方式,从2-苯磺酰氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体43)开始来进行制备。

[0365]



[0366] NMR(DMSO- d_6) δ 10.6(br s, 1H), 7.8(d, 2H), 7.65(t, 1H), 7.6(t, 2H), 2.75(m, 4H), 2.25(m, 2H)

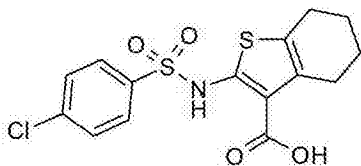
[0367] LCMS(方法C): r/t 4.68(M+H) 324

[0368] 实施例30

[0369] 2-(4-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0370] 通过与实施例2相似的方式,从2-(4-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(中间体44)开始来进行制备。

[0371]



[0372] NMR(DMSO- d_6) δ 11.05(br s, 1H), 7.8(m, 2H), 7.65(m, 2H), 2.5(m, 4H), 1.65(m, 4H)。

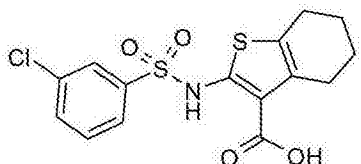
[0373] LCMS(方法C): r/t 5.38(M+H) 372/374。

[0374] 实施例31

[0375] 2-(3-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸

[0376] 通过与实施例2相似的方式,从2-(3-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯(中间体45)开始来进行制备。

[0377]



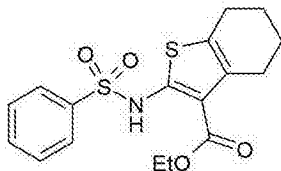
[0378] NMR(DMSO- d_6) δ 11.15(br s, 1H), 7.8(m, 1H), 7.75(m, 2H), 7.65(m, 1H), 2.6(m, 4H), 1.7(m, 4H)。

[0379] LCMS(方法C): r/t 5.36(M+H) 372/374。

[0380] 中间体1

[0381] 2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0382]



[0383] 将2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.113g)添加到苯磺酰氯(0.097g)的吡啶(5ml)溶液中,并将所得的溶液在室温下搅拌16小时。将混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐酸(1M)、水洗涤,干燥($MgSO_4$)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并且通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和戊烷(5%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到

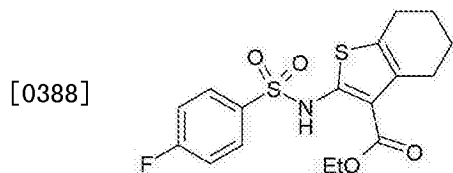
呈淡黄色固体的2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.076g)。

[0384] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 7.9(d, 2H), 7.55(m, 1H), 7.45(t, 2H), 4.25(q, 2H), 2.65(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.7(m, 4H), 1.3(t, 3H)。

[0385] 中间体2

[0386] 2-(4-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

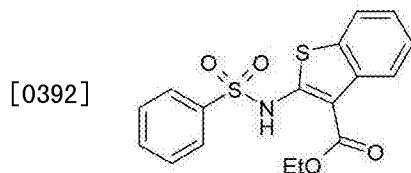
[0387] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和4-氟苯-磺酰氯开始来进行制备。



[0389] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 7.9(m, 2H), 7.15(t, 2H), 4.25(q, 2H), 2.7(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.5(m, 1H), 1.75(m, 4H), 1.35(t, 3H)。

[0390] 中间体3

[0391] 2-苯磺酰氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸乙酯

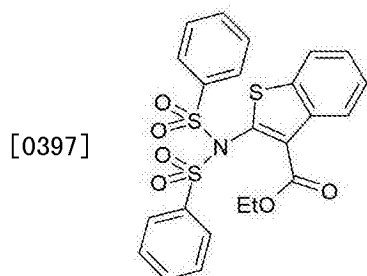


[0393] 将2-[双-(苯磺酰基)氨基]苯并(b)噻吩-3-甲酸乙酯(中间体4, 0.173g)和一水合氢氧化锂(0.043g)在二噁烷(6ml)和水(3ml)中的混合物在60℃下搅拌并加热2.5小时。冷却之后,将混合物用水稀释,并通过添加盐酸(1M)来酸化。将混合物用乙酸乙酯萃取、用水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和戊烷(5-10%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈白色固体的2-苯磺酰氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸乙酯(0.075g)。

[0394] NMR(CDCl₃) δ 11.0(br s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.0(d, 2H), 7.65(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.5(t, 2H), 7.4(t, 1H), 7.3(d, 1H), 4.45(q, 2H), 1.45(t, 3H)

[0395] 中间体4

[0396] 2-[双-(苯磺酰基)氨基]苯并(b)噻吩-3-甲酸乙酯



[0398] 将2-氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸乙酯(0.165g)和苯磺酰氯(0.53g)在吡啶(7ml)中的混合物在80℃下搅拌并加热5小时。再添加苯磺酰氯(0.53g),并将混合物在80℃下搅拌并加热24小时。将混合物浓缩,并将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将水层进一步用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机层用水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并且通过

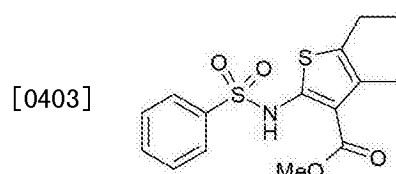
硅胶色谱法,用乙酸乙酯和戊烷(5-10%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈无色油状物的2-[双-(苯磺酰基)氨基]苯并(b)噻吩-3-甲酸乙酯(0.173g)。

[0399] NMR(CDC1₃) δ 8.5(m,1H),8.05(d,4H),7.8(m,1H),7.7(t,2H),7.6(t,4H),7.5(m,2H),3.8(q,2H),1.15(t,3H)

[0400] 中间体5

[0401] 2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯

[0402] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲酸甲酯和苯磺酰氯开始来进行制备。

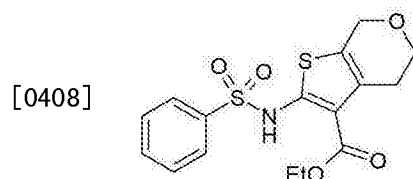


[0404] NMR(CDC1₃) δ 10.3(br s,1H),7.9(d,2H),7.55(m,1H),7.45(t,2H),3.8(s,3H),2.6(q,2H),2.25(s,3H),0.95(t,3H)。

[0405] 中间体6

[0406] 2-苯磺酰氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸乙酯

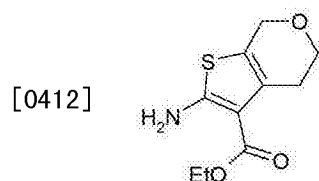
[0407] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸乙酯(中间体7)和苯磺酰氯开始来进行制备



[0409] NMR(DMSO-d₆) δ 10.45(br s,1H),7.8-7.5(m,5H),4.55(s,2H),4.05(q,2H),3.75(t,2H),2.6(t,2H),1.15(t,3H)。

[0410] 中间体7

[0411] 2-氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸乙酯



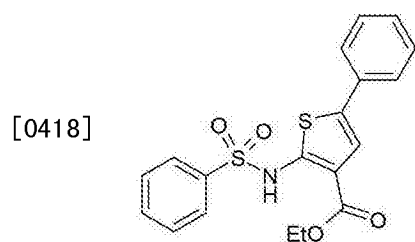
[0413] 将氰基乙酸乙酯(2.48g)添加到四氢吡喃-4-酮(2.14g)和硫(0.76g)在IMS(30ml)中的混悬液中。将所得的混合物搅拌并加热到50℃。添加吗啉(5.2ml),并将混合物在50℃下再搅拌2小时,并且然后允许在室温下静置过夜。通过过滤收集固体,并用冷的IMS将其洗涤,并且然后将其真空干燥,从而得到呈白色固体的2-氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸乙酯(1.76g)。

[0414] NMR(DMSO-d₆) δ 7.2(br s,2H),4.4(t,2H),4.1(q,2H),3.75(t,2H),2.6(m,2H),1.2(t,3H)。

[0415] 中间体8

[0416] 2-苯磺酰氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸乙酯

[0417] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸乙酯和苯磺酰氯开始来进行制备。

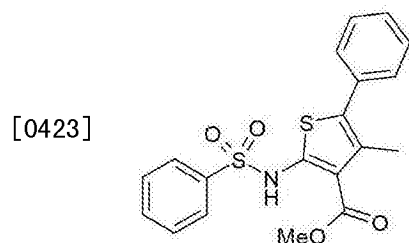


[0419] LCMS(方法E):r/t4.85(M+H)388

[0420] 中间体9

[0421] 2-苯磺酰氨基-4-甲基-5-苯基噻吩-3-甲酸甲酯

[0422] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4-甲基-5-苯基噻吩-3-甲酸甲酯和苯磺酰氯开始来进行制备。

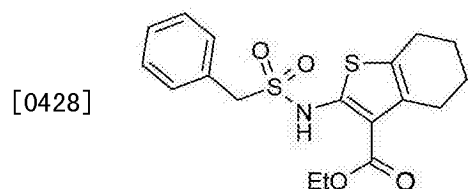


[0424] NMR(CDCl₃) δ 10.6(br s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.6(t, 1H), 7.5(t, 2H), 7.4(d, 2H), 7.35(m, 3H), 3.85(s, 3H), 2.45(s, 3H)

[0425] 中间体10

[0426] 2-苯基甲烷磺酰基氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0427] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和苯基甲烷磺酰氯开始来进行制备。



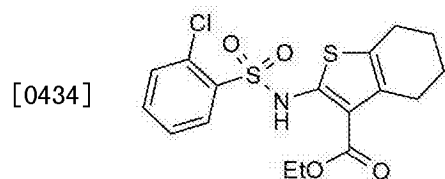
[0429] NMR(CDCl₃) δ 10.0(br s, 1H), 7.4-7.25(m, 5H), 4.4(s, 2H), 4.25(q, 2H), 2.75(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.8(m, 4H), 1.3(t, 3H)。

[0430] LCMS(方法F):r/t4.79(M+Na)402。

[0431] 中间体11

[0432] 2-(2-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0433] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和2-氯苯-磺酰氯开始来进行制备。



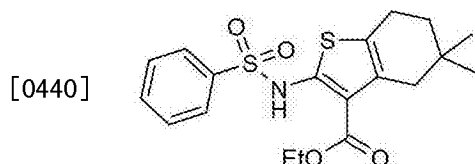
[0435] NMR(CDCl₃) δ 11.05(br s, 1H), 8.2(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.4(m, 1H), 4.3(q, 2H), 2.65(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.7(m, 4H), 1.35(t, 3H)。

[0436] LCMS(方法F):r/t4.90(M+Na)422。

[0437] 中间体12

[0438] 5,5-二甲基-2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0439] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(根据Pinkerton等,Bioorg.Med.Chem.Lett.,2007,17,3562-3569来进行制备)和苯磺酰氯开始来进行制备。



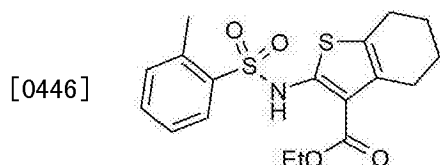
[0441] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 7.9(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.5(m, 2H), 4.25(q, 2H), 2.6(m, 2H), 2.4(m, 2H), 1.5(t, 2H), 1.3(t, 3H), 0.95(s, 6H)。

[0442] LCMS(方法F):r/t4.91(M-H)392。

[0443] 中间体13

[0444] 2-(2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0445] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和2-甲基苯-磺酰氯开始来进行制备。



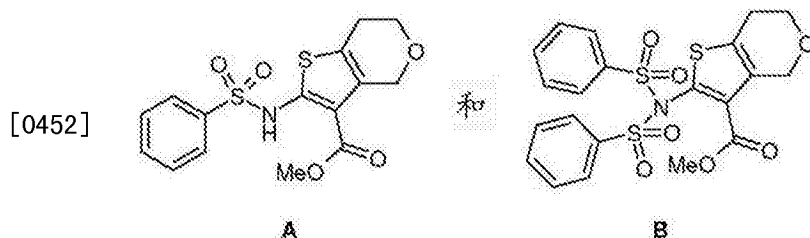
[0447] NMR(CDCl₃) δ 10.75(br s, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.45(dt, 1H), 7.3(m, 2H), 4.3(q, 2H), 2.7(s, 3H), 2.65(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.7(m, 4H), 1.35(t, 3H)。

[0448] LCMS(方法F):r/t4.99(M-H)378。

[0449] 中间体14

[0450] 2-苯磺酰氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸甲酯和2-[双-(苯磺酰基)氨基]-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸甲酯的2:1混合物

[0451] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸甲酯(中间体16)和苯磺酰氯开始来进行制备。



[0453] NMR(CDCl₃)A: δ 10.3(s, 1H), 7.7(t, 1H), 7.6(d, 2H), 7.5(t, 2H), 4.65(s, 2H), 3.9(t, 2H), 3.75(s, 3H), 2.7(t, 2H)

[0454] B: δ 8.0(d, 4H), 7.9(d, 4H), 7.6(t, 2H), 4.85(s, 2H), 4.0(t, 2H), 3.2(s, 3H), 2.9

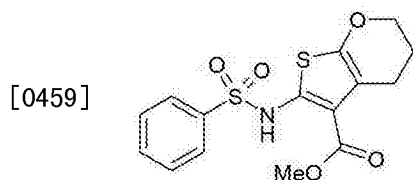
(t, 2H)

[0455] 根据NMR的A:B比率为约2:1

[0456] 中间体15

[0457] 2-苯磺酰氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸甲酯

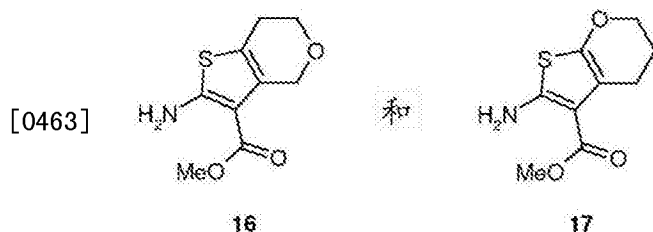
[0458] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸甲酯(中间体17)开始来进行制备



[0460] NMR(CDCl₃) δ 10.0(br s, 1H), 7.9(d, 2H), 7.55(t, 1H), 7.45(t, 2H), 4.15(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.6(t, 2H), 1.95(m, 2H)

[0461] 中间体16和17

[0462] 2-氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸甲酯(中间体16)和2-氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸甲酯(中间体17)



[0464] 将硫(0.352g)添加到二氢吡喃-3-酮(1.0g)和氨基乙酸甲酯(1.09g)在甲醇(15ml)中的搅拌混合液中。然后添加吗啉(1.4ml),并且将所得的混合物在55°C下搅拌并加热4小时。将混合物冷却至室温,并且通过过滤来收集固体。将固体溶解在乙酸乙酯中,并用水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥来得到呈灰白色固体的2-氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸甲酯(中间体17)(1.2g)。

[0465] NMR(CDCl₃) δ 6.0-5.0(br s, 2H), 4.15(m, 2H), 3.75(s, 3H), 2.65(t, 2H), 2.0(m, 2H)

[0466] 将甲醇滤液蒸发至干燥,并将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机层用水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并且通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和戊烷(2.5-25%)混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到两种组分。第一种是另一份0.145g的2-氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸甲酯。第二组分是呈白色固体的2-氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸甲酯(中间体16)(0.09g)。

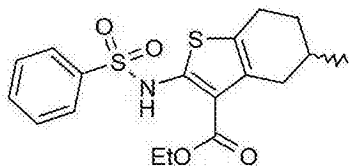
[0467] NMR(CDCl₃) δ 6.1.-5.9(br s, 2H), 4.7(s, 2H), 3.9(t, 2H), 3.75(s, 3H), 2.6(m, 2H)

[0468] 中间体18

[0469] 5-甲基-2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0470] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(根据Pinkerton等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3562-3569来制备)和苯磺酰氯开始来进行制备。

[0471]



[0472] NMR(CDCl₃) δ 10.4(br s, 1H), 7.9(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.5(m, 2H), 4.25(q, 2H), 2.85(dd, 1H), 2.6(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.35(m, 1H), 1.3(t, 3H), 1.05(d, 3H)。

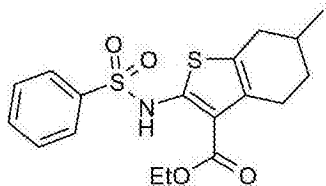
[0473] LCMS(方法F): r/t 4.89(M+Na) 402。

[0474] 中间体19

[0475] 6-甲基-2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0476] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(根据Pinkerton等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3562-3569来制备)和苯磺酰氯开始来进行制备。

[0477]



[0478] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 7.9(m, 2H), 7.6(m, 1H), 7.5(m, 2H), 4.25(q, 2H), 2.8(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.2(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.35(t, 3H), 1.3(m, 1H), 1.05(d, 3H)。

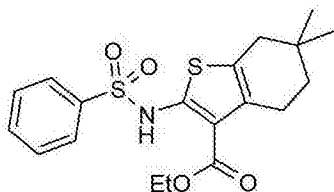
[0479] LCMS(方法F): r/t 4.92(M+Na) 402。

[0480] 中间体20

[0481] 6,6-二甲基-2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0482] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(根据Pinkerton等, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 3562-3569来进行制备)和苯磺酰氯开始来进行制备。

[0483]



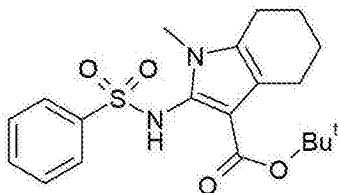
[0484] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 8.4(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.5(m, 2H), 4.25(q, 2H), 2.65(t, 2H), 2.35(m, 2H), 1.45(t, 2H), 1.3(t, 3H), 1.0(s, 6H)。

[0485] LCMS(方法F): r/t 4.93(M+Na) 416。

[0486] 中间体21

[0487] 苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸叔丁酯

[0488]



[0489] 将氰基乙酸叔丁酯(3.0ml)、2-氯代环己酮(4.18g)和甲胺(40%水溶液,16.3ml)在DCM(25ml)中的混合物用蒸馏法在90℃下搅拌并加热直到除去易挥发物。将残留物用甲苯(100ml)稀释,并且溶液用水(3×20ml)和盐水(20ml)洗涤、干燥(MgSO₄)和过滤。将滤液蒸发至干燥,并且将残留物溶于吡啶(70ml)中。将溶液冷却至0℃,并逐滴添加苯磺酰氯(4.0ml)。除去冷水浴,并且将混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂,并直接通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和环己烷(0-10%)进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈白色固体的2-苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸叔丁酯(2.63g)。

[0490] NMR(CDCl₃) δ8.2(br s, 1H), 7.7(m, 2H), 7.5(dt, 1H), 7.45(dt, 2H), 3.35(s, 3H), 2.6(t, 2H), 2.5(t, 2H), 1.75(m, 4H), 1.25(s, 9H)。

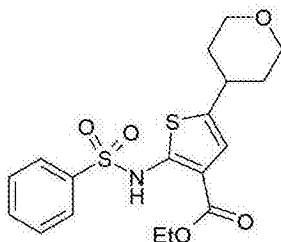
[0491] LCMS(方法E):r/t4.63(M+Na)413。

[0492] 中间体22

[0493] 2-苯磺酰氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸乙酯

[0494] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸乙酯(中间体23)和苯磺酰氯开始来进行制备。

[0495]



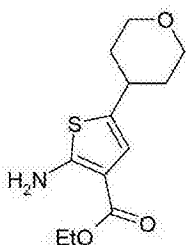
[0496] LCMS(方法E):r/t4.33(M+Na)418

[0497] 中间体23

[0498] 2-氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸乙酯

[0499] 通过与中间体7相似的方式,从(四氢吡喃-4-基)乙醛、硫和氰基乙酸乙酯开始来进行制备。

[0500]

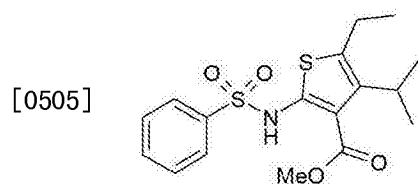


[0501] NMR(DMSO-d₆) δ7.05(s, 2H), 6.5(s, 1H), 4.15(q, 2H), 3.85(m, 2H), 3.4(m, 2H), 2.75(m, 1H), 1.75-1.65(m, 2H), 1.5-1.4(m, 2H), 1.2(t, 3H)。

[0502] 中间体24

[0503] 2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸甲酯

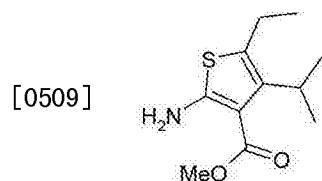
[0504] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸甲酯(中间体25)和苯磺酰氯开始来进行制备。



[0506] NMR(CDC1₃) δ9.9(br s, 1H), 7.85(d, 2H), 7.55(t, 1H), 7.45(t, 2H), 3.75(s, 3H), 3.4(m, 1H), 2.75(q, 2H), 1.25(t, 3H), 1.2(d, 6H)

[0507] 中间体25

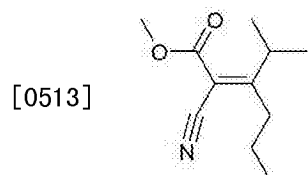
[0508] 2-氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸甲酯



[0510] 将2-氰基-3-丙基-4-甲基戊-2-烯酸甲酯(E和Z异构体的混合物, 中间体26, 0.975g)、硫(0.18g)和二乙胺(0.57ml)在甲醇(5ml)中的混合物在60°C下搅拌并加热7小时。将混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取、用水洗涤、干燥(MgSO₄)和过滤。将滤液蒸发至干燥,并且通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和戊烷(1-3%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈无色油状物的2-氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸甲酯(0.265g)。NMR(CDC1₃) δ 3.8(s, 3H), 3.55(m, 1H), 2.65(q, 2H), 1.25(d, 6H), 1.15(t, 3H)

[0511] 中间体26

[0512] 2-氰基-3-丙基-4-甲基戊-2-烯酸甲酯(E和Z异构体的混合物)



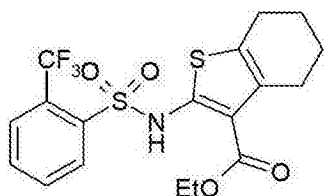
[0514] 将氰基乙酸甲酯(1.98g)、2-甲基己-3-酮(3.76g)、乙酸铵(0.196g)和冰乙酸(0.288ml)在甲苯(10ml)中的混合物在回流下搅拌并加热6小时,并使用迪安和塔克斯装置除去水。冷却至室温之后,将混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和戊烷(2%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈无色油状物的2-氰基-3-丙基-4-甲基戊-2-烯酸甲酯(呈E和Z异构体的混合物)(2.11g)。

[0515] NMR(CDC1₃) δ4.1(m, 0.4H), 3.85(s, 3H), 3.3(m, 0.6H), 2.55(m, 1.2H), 2.45(m, 0.8H), 1.65(m, 0.8H), 1.5(m, 1.2H), 1.15(d, 3.6H), 1.1(d, 2.4H), 1.05(2t, 3H)

[0516] 中间体27

[0517] 2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]-噻吩-3-甲酸乙酯

[0518]



[0519] 在室温下,将2-三氟甲基苯磺酰氯(0.195g)添加到2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.150g)在吡啶(1.7ml)中的溶液中,将所得的混合物搅拌64小时。除去溶剂,并直接通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和环己烷(0-20%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈白色固体的2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.194g)。

[0520] NMR(CDCl₃) δ 10.85(br s, 1H), 8.3(dd, 1H), 7.85(dd, 1H), 7.7(dt, 2H), 4.3(q, 2H), 2.65(t, 2H), 2.55(t, 2H), 1.75(m, 4H), 1.35(t, 3H)。

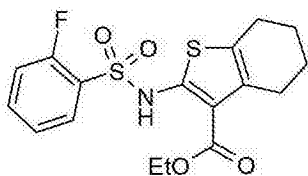
[0521] LCMS(方法E):r/t4.87(M+Na)456。

[0522] 中间体28

[0523] 2-(2-氟苯磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0524] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和2-氟苯-磺酰氯开始来进行制备。

[0525]



[0526] NMR(CDCl₃) δ 10.75(br s, 1H), 7.95(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.2(m, 1H), 4.3(q, 2H), 2.65(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.75(m, 4H), 1.35(t, 3H)。

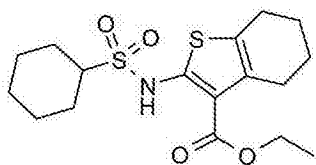
[0527] LCMS(方法F):r/t4.28(M-H)382。

[0528] 中间体29

[0529] 2-(环己烷磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0530] 通过与中间体27相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和环己烷磺酰氯开始来进行制备。

[0531]



[0532] NMR(CDCl₃) δ 10.2(br s, 1H), 4.35(q, 2H), 3.1(m, 1H), 2.75(m, 2H), 2.6(m, 2H), 2.3-2.1(m, 4H), 2.0-1.5(m, 8H), 1.4(t, 3H), 1.35-1.1(m, 2H)。

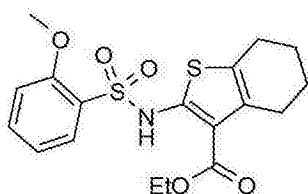
[0533] LCMS(方法F):r/t5.01(M+Na)394。

[0534] 中间体30

[0535] 2-(2-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0536] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和2-甲氧基苯-磺酰氯开始来进行制备。

[0537]



[0538] NMR(CDCl₃) δ 10.95(br s, 1H), 7.95(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.0(m, 1H), 6.95(m, 1H), 4.3(q, 2H), 3.95(s, 3H), 2.65(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.7(m, 4H), 1.35(t, 3H)。

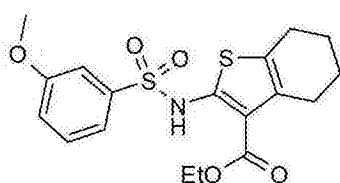
[0539] LCMS(方法F):r/t4.79(M+Na)418。

[0540] 中间体31

[0541] 2-(3-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0542] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和3-甲氧基苯磺酰氯开始来进行制备。

[0543]



[0544] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 7.5(m, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 7.1(m, 1H), 4.25(q, 2H), 3.85(s, 3H), 2.65(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.75(m, 4H), 1.3(t, 3H)。

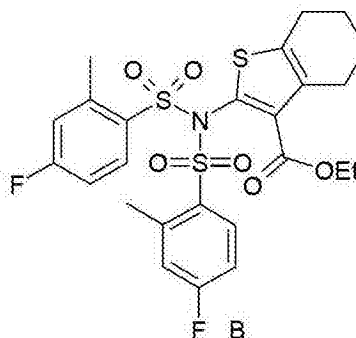
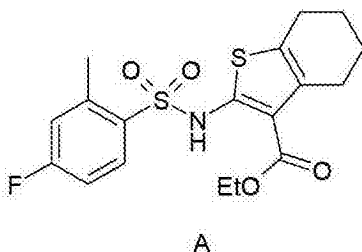
[0545] LCMS(方法F):r/t4.34(M+Na)418。

[0546] 中间体32

[0547] 2-(4-氟代-2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和2-[双-(4-氟代-2-甲基苯磺酰基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯的2:1混合物

[0548] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯和4-氟代-2-甲基苯磺酰氯开始来进行制备。

[0549]



[0550] NMR(CDCl₃)A: δ 10.75(br s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.0(m, 2H), 4.3(q, 2H), 2.75(m, 2H), 2.7(s, 3H), 2.55(m, 2H), 1.7(m, 4H), 1.35(t, 3H)。

[0551] LCMS(方法E):r/t4.95(M+Na)420。

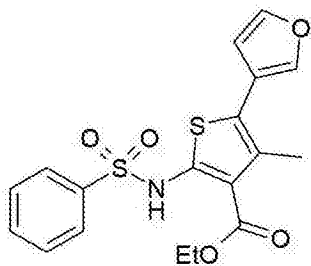
[0552] NMR(CDCl₃)B: δ 8.05(m, 2H), 7.0(m, 4H), 3.95(q, 2H), 2.65(m, 4H), 2.5(s, 6H), 1.8(m, 4H), 1.15(t, 3H)。

[0553] LCMS(方法E):r/t4.95(M+Na)592。

[0554] 中间体33

[0555] 2-苯磺酰氨基-5-(呋喃-3-基)-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯

[0556]



[0557] 将2-苯磺酰氨基-5-溴代-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(中间体34, 0.134g)、3-呋喃硼酸(0.056g)和碳酸钾(0.114g)在二噁烷(1.3ml)和水(0.33ml)中的混合物脱气并放置在氮气中。添加四(三苯基膦)钯(0)(0.019g), 并且将混合物在150℃下以微波加热15分钟。除去溶剂, 并直接通过硅胶色谱法, 用乙酸乙酯和环己烷(0-20%)的混合物进行洗脱来纯化残留物, 从而得到呈白色固体的2-苯磺酰氨基-5-(呋喃-3-基)-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(0.047g)。

[0558] NMR(CDCl₃) δ10.6(br s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.55(m, 1H), 7.5(m, 4H), 6.5(m, 1H), 4.3(q, 2H), 2.3(s, 3H), 1.35(t, 3H)。

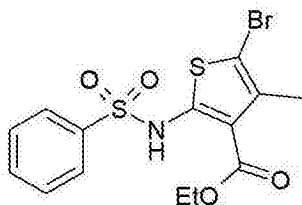
[0559] LCMS(方法E) r/t 4.64(M+Na) 414。

[0560] 中间体34

[0561] 2-苯磺酰氨基-5-溴代-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯

[0562] 通过与中间体1相似的方式, 从2-氨基-5-溴代-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(中间体35)和苯磺酰氯开始来进行制备。

[0563]

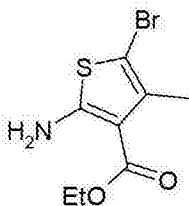


[0564] LCMS(方法E) r/t 4.79(M+H) 403/405。

[0565] 中间体35

[0566] 2-氨基-5-溴代-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯

[0567]



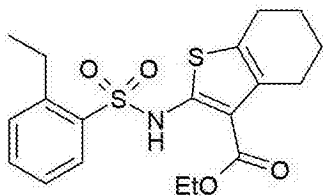
[0568] 在0℃下, 将N-溴代琥珀酰亚胺(1.78g)分批添加到2-氨基-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(1.71g)的氯仿(25ml)溶液中。1小时后, 将混合物用氯仿(20ml)稀释, 并用盐水和饱和碳酸氢钠水溶液的混合物(100ml, 1:1)洗涤。将有机相干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥, 并且通过硅胶色谱法, 用乙酸乙酯和环己烷(0-20%)的混合物进行洗脱来纯化残留物, 从而得到呈亮黄色固体的2-氨基-5-溴代-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(1.32g)。

[0569] NMR(CDCl₃) δ6.05(br s, 2H), 4.3(q, 2H), 2.25(s, 3H), 1.35(t, 3H)。

[0570] 中间体36

[0571] 2-(2-乙基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0572]



[0573] 将2-[N-(2-乙基苯磺酰基)-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体37,0.107g)在浓盐酸(1ml)和甲醇(3ml)中的溶液在80℃下加热1小时。在冷却至室温之后,将混合物逐滴添加到冰和饱和氢氧化钠水溶液(25ml)的混合物中,并且然后用乙酸乙酯(3×15ml)萃取。将合并的有机层用盐水(5ml)洗涤,干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和环己烷(0-20%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈白色固体的2-(2-乙基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.041g)。

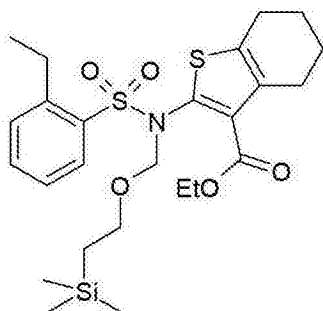
[0574] NMR(CDCl₃) δ10.7(s,1H),8.05(dd,1H),7.5(dt,1H),7.35(m,1H),7.3(dt,1H),4.3(q,2H),3.1(q,2H),2.65(t,2H),2.55(t,2H),1.7(m,4H),1.35(t,3H),1.3(t,3H)。

[0575] LCMS(方法E):r/t4.99(M+Na)416。

[0576] 中间体37

[0577] 2-[N-(2-乙基苯磺酰)-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0578]



[0579] 将四(三苯基膦)钯(0)(0.035g)添加到2-[N-(2-溴代苯磺酰)-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体38,0.344g)、三乙基硼烷(0.90ml,在THF中1M)和磷酸钾(0.276g)在甲苯(2.5ml)和水(0.5ml)中的脱气溶液中。将容器密封并在120℃下加热1小时。将混合物冷却,通过分离来除去水,并且将所得的溶液干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和环己烷(0-10%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈无色油状物的2-[N-(2-乙基苯磺酰基)-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.107g)。

[0580] NMR(CDCl₃) δ7.8(dd,1H),7.45(dt,1H),7.25(m,2H),5.25(s,2H),3.95(q,2H),3.65(m,2H),2.85(q,2H),2.7(t,2H),2.6(t,2H),1.75(m,4H),1.25(t,3H),1.2(t,3H),0.95(m,2H),0.0(s,9H)。

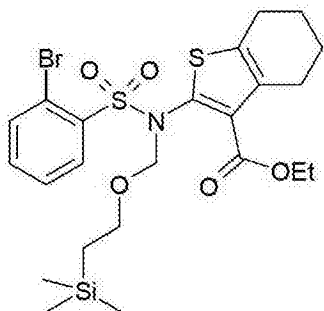
[0581] LCMS(方法E):r/t5.26(M+Na)546。

[0582] 中间体38

[0583] 2-[N-(2-溴苯磺酰基)-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基]-4,5,6,7-四氢

苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0584]



[0585] 在0℃下在氮下,将氢化钠(60%油混悬液,0.081g)添加到2-(2-溴苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体39,0.700g)的无水THF溶液中。使混合物升温至室温,并然后搅拌15分钟。然后,将混合物冷却至0℃,添加2-三甲基甲硅烷基乙氧甲基氯(0.360ml),并且将所得的混合物在室温下再搅拌64小时。通过添加饱和氯化铵水溶液(30ml)将反应混合物淬灭,并且将产物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤、干燥(MgSO₄)并过滤。将滤液蒸发至干燥,并通过硅胶色谱法,用乙酸乙酯和环己烷(0-20%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈无色油状物的2-[N-(2-溴苯磺酰基)-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.800g)。

[0586] NMR(CDCl₃) δ7.9(m,1H),7.7(m,1H),7.35(m,2H),5.4(s,2H),4.0(q,2H),3.75(m,2H),2.7(t,2H),2.6(t,2H),1.8(m,4H),1.2(t,3H),1.0(m,2H),0.05(s,9H)。

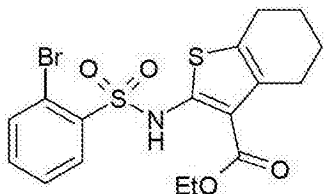
[0587] LCMS(方法E):r/t5.15(M+Na)596/598。

[0588] 中间体39

[0589] 2-(2-溴苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0590] 通过与中间体27相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(2.00g)和2-溴苯磺酰氯(4.5g)开始来进行制备。

[0591]



[0592] NMR(DMSO-d₆) δ10.95(br s,1H),8.1(m,1H),7.9(m,1H),7.6(m,2H),4.25(q,2H),2.6(t,2H),2.5(t,2H),1.65(m,4H),1.25(t,3H)。

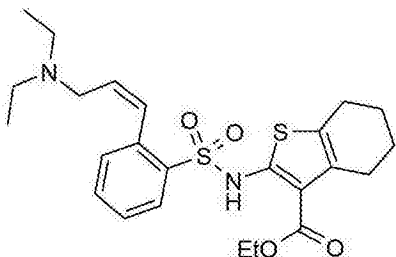
[0593] LCMS(方法E):r/t4.91(M+Na)466/468。

[0594] 中间体40

[0595] 2-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)苯磺酰氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0596] 通过与中间体36相似的方式,从2-{2-N-[2-((Z)-3-二甲基氨基丙-1-烯基)苯磺酰基]-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基}-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体41)开始来进行制备。

[0597]



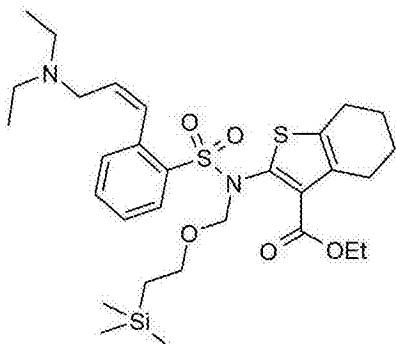
[0598] NMR(CDCl₃) δ 10.75(br s, 1H), 8.1(m, 1H), 7.6(m, 1H), 7.5(m, 1H), 7.3(m, 1H), 7.2(m, 1H), 6.3(m, 1H), 4.3(q, 2H), 3.7(m, 2H), 3.05(m, 4H), 2.65(m, 2H), 2.55(m, 2H), 1.75(m, 4H), 1.35(t, 3H), 1.25(t, 6H)。

[0599] LCMS(方法F):r/t3.60(M+H)477。

[0600] 中间体41

[0601] 2-{2-N-[2-((Z)-3-二甲基氨基丙-1-烯基)苯磺酰基]-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基}-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0602]



[0603] 将2-{2-N-[2-((Z)-3-羟基丙-1-烯基)苯磺酰基]-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基}-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体42, 0.397g)和N,N-二异丙基-N-乙胺(0.214g)在DCM(10ml)中的搅拌混合物在盐/冰浴中冷却至0℃。添加甲烷磺酰氯(0.14g),并且将混合物在0℃下搅拌2小时。然后添加二乙胺(0.263g),并允许将混合物升温至室温并搅拌48小时。将所得的混合物蒸发至干燥,并通过硅胶色谱法,用甲醇和二氯甲烷(0-8%)的混合物进行洗脱来纯化残留物,从而得到呈棕色油状物的2-{2-N-[2-((Z)-3-二甲基氨基丙-1-烯基)苯磺酰基]-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基}-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.323g)。

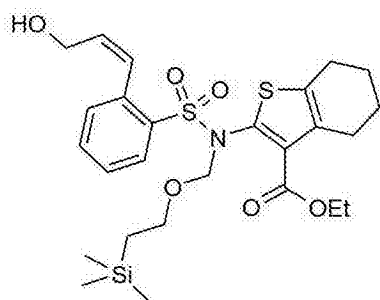
[0604] NMR(CDCl₃) δ 7.85(d, 1H), 7.55(t, 1H), 7.4(t, 1H), 7.15(d, 1H), 7.0(d, 1H), 6.05(m, 1H), 5.2(s, 2H), 3.95(q, 2H), 3.65(m, 2H), 3.6(m, 2H), 2.95(br s, 4H), 2.65(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.75(m, 4H), 1.2(t, 3H), 1.15(t, 6H), 0.95(m, 2H), 0.0(s, 9H)。

[0605] LCMS(方法F):r/t4.14(M+H)607。

[0606] 中间体42

[0607] 2-{2-N-[2-((Z)-3-羟基丙-1-烯基)苯磺酰基]-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基}-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0608]



[0609] 将双-(三-叔丁基膦)钯(0)(0.66g)放置在微波小瓶中,将小瓶密封、排空并用氩气净化。添加2-[N-(2-溴苯磺酰基)-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基]-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(中间体38,0.732g)的无水甲苯(6ml)溶液,并且将所得的红色溶液用氩气脱气,并且添加(2Z)-3-(三丁基甲锡烷基)丙-2-烯-1-醇(根据Corey等, Tetrahedron Letters, 1984, 25, 2411-2512来制备, 0.53g)的无水甲苯(4ml)溶液,并且将混合物加热1小时至50℃。冷却至室温后,将混合物直接装载到硅胶柱上,并通过色谱法,用乙酸乙酯和环己烷(0-40%)的混合物进行洗脱来将其纯化,从而得到呈棕色油状物的2-{2-N-[2-((Z)-3-羟基丙-1-烯基)苯磺酰基]-N-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)氨基}-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯(0.418g)。

[0610] NMR(CDCl₃) δ 7.8(d, 1H), 7.45(t, 1H), 7.4(t, 1H), 7.15(d, 1H), 7.1(d, 1H), 6.0(m, 1H), 5.2(s, 2H), 4.2(d, 2H), 3.85(q, 2H), 3.65(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.75(m, 4H), 1.15(t, 3H), 0.9(m, 2H), 0.0(s, 9H)。

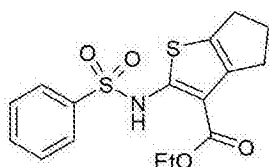
[0611] LCMS(方法F):r/t5.13(M+Na)574。

[0612] 中间体43

[0613] 2-苯磺酰氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲酸乙酯

[0614] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲酸乙酯和苯磺酰氯开始来进行制备。

[0615]



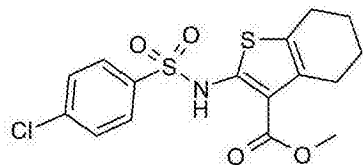
[0616] LCMS(方法E):r/t4.63(M+H)352

[0617] 中间体44

[0618] 2-(4-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯

[0619] 通过与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯和4-氯苯-磺酰氯开始来进行制备。

[0620]



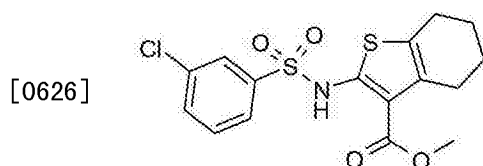
[0621] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.45(m, 2H), 3.8(s, 3H), 2.65(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.75(m, 4H)。

[0622] LCMS(方法F):r/t4.39(M+Na)408。

[0623] 中间体45

[0624] 2-(3-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯

[0625] 通过与与中间体1相似的方式,从2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯和3-氯苯-磺酰氯开始来进行制备。



[0627] NMR(CDCl₃) δ 10.45(br s, 1H), 7.9(m, 1H), 7.8(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.45(t, 1H), 3.8(s, 3H), 2.65(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.75(m, 4H)。

[0628] LCMS(方法F):r/t4.86(M+Na)408。

[0629] 生物活性

[0630] 使用以下分析来测试化合物抑制重组人MetAP2活性的能力。

[0631] 将在Sf9细胞中表达、接着亲和力纯化法并进行EDTA处理来除去内源性活性位点阴离子而得的人重组Flag-MetAP2,用MnCl₂透析来产生所述分析中使用的锰酶。在25℃下,在含有100mM NaCl(pH7.5)的50mM HEPES缓冲液中,在0.75mM蛋氨酸-丙氨酸-丝氨酸(MAS)底物和50 μ g/ml氨基酸氧化酶存在下,使用纯化的MetAP2稀释液来进行所述分析30分钟,所述稀释液得到大约50,000RFU的对照活性。使用通过Amplex red(10-乙酰基-3,7-二羟吩噻嗪)产生的荧光与检测氧化步骤期间释放的H₂O₂的辣根过氧化物酶组合来检测和量化MetAP2对底物的分解和氨基酸氧化酶对游离蛋氨酸的氧化。使用多孔荧光计来检测荧光信号。在将化合物添加到分析缓冲液之前,将其在DMSO中进行稀释,在分析中的最终DMSO浓度是1%。

[0632] 将IC₅₀定义为给定化合物达到对照的50%抑制所处的浓度。使用XLfit软件包(2.0.5版)来计算IC₅₀值。

[0633] 在本实施例的分析中,本发明的化合物已表现出如下表所示的活性,其中A表示IC₅₀<0.2 μ M,B表示介于0.2 μ M与2 μ M之间的IC₅₀,并且C表示IC₅₀>2 μ M。

[0634]

化合物名称	活性
2-苯磺酰氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	A
2-(4-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	A
2-苯磺酰氨基苯并(b)噻吩-3-甲酸	C
2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-5-苯基噻吩-3-甲酸	C
2-苯磺酰氨基-4-甲基-5-苯基噻吩-3-甲酸	C
2-苄基磺酰基氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(2-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-5,5-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	A

2-苯磺酰氨基-6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡喃-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-3,4-二氢-2H-噻吩并[2,3-b]吡喃-5-甲酸	A
2-苯磺酰基氨基-5-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	A
2-苯磺酰氨基-6,6-二甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-5-(四氢吡喃-4-基)噻吩-3-甲酸	C
2-苯磺酰氨基-5-乙基-4-异丙基噻吩-3-甲酸	B
2-(2-三氟甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(2-氟苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(环己烷磺酰基氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(2-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	A
2-(3-甲氧基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(4-氟代-2-甲基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-苯磺酰氨基-5-(呋喃-3-基)-4-甲基噻吩-3-甲酸	B
2-(2-乙基苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	A
2-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)苯磺酰氨基]-4,5,6,7-四氢苯并	B

[0635]

[b]噻吩-3-甲酸	
2-苯磺酰氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(4-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B
2-(3-氯苯磺酰氨基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲酸	B

[0636] 以引用方式并入

[0637] 本文提到的所有出版物和专利,包括下文列举的那些项,在此出于所有的目的以引用的方式整体并入本文,如同每个单独的出版物或专利被特别地和单独地以引用的方式并入一样。在有冲突的情况下,将以本申请为准,包括本文中的任何定义。

[0638] 等效物

[0639] 虽然已经讨论了本发明的特定实施方案,但以上说明书是示例性而非限制性的。在查阅本说明书之后,本领域技术人员将显而易见本发明的许多变化方案。本发明的全部范围应该通过参考权利要求连同权利要求的等效物的全部范围,以及本说明书连同这些变化方案来确定。

[0640] 除非另外指明,否则本说明书和权利要求书中所用的表示成分的量、反应条件等的所有数字应理解为在所有情况下都由术语“约”来修饰。因此,除非表明相反,否则在本说明书和附加的权利要求中所述的数字参数都是近似值,其可取决于本发明试图获得的所需性质而变化。