



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115160339 B

(45) 授权公告日 2024.05.14

(21) 申请号 202210711329.3

(22) 申请日 2017.06.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115160339 A

(43) 申请公布日 2022.10.11

(30) 优先权数据
62/352,784 2016.06.21 US

(62) 分案原申请数据
201780038647.5 2017.06.21

(73) 专利权人 纽约市哥伦比亚大学理事会
地址 美国纽约

(72) 发明人 A·沃斯穆特 D·W·兰德里

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 王贵杰

(51) Int.Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103052637 A, 2013.04.17

CN 105121414 A, 2015.12.02

CN 105732640 A, 2016.07.06

CN 1678315 A, 2005.10.05

审查员 蒋薇薇

权利要求书5页 说明书40页

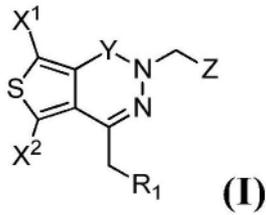
(54) 发明名称

醛糖还原酶抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

本公开内容涉及醛糖还原酶抑制剂、其药物组合物及其使用方法。更具体地,本公开内容涉及包含所述醛糖还原酶抑制剂的药物组合物以及用本发明的化合物和组合物促进皮肤的健康老化、治疗皮肤病症、治疗心血管病症、治疗肾病、治疗血管生成病症如癌症、治疗组织损伤如非心脏组织损伤、治疗正在逐渐形成的心肌梗塞、治疗缺血性损伤和治疗各种其它病症例如由于糖尿病而产生的并发症的方法。其它病症可以包括,但不限于,动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病性心肌病、皮肤感染、周围性血管疾病、中风、哮喘等。

1. 式 (I) 的化合物:



其中,

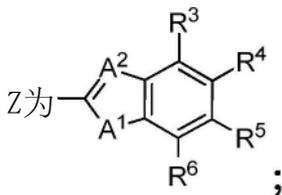
R^1 为 CO_2R^2 ;

R^2 为 H 或 (C_1-C_6) -烷基;

X^1 为 H 或卤素;

X^2 为 H 或卤素;

Y 为键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 或 $C=N(C_1-C_4)$ -烷基;



A^1 为 NR^7 、O、S 或 CH_2 ;

A^2 为 N 或 CH;

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、氰基、 (C_1-C_4) -酰基、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基; 和

R^7 为氢、 C_1-C_4 -烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R^2 为氢或 (C_1-C_6) -烷基;

Y 为 $C=O$;

A^1 为 NR^7 、O 或 S;

A^2 为 N; 和

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、氰基、 (C_1-C_4) -酰基、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R^2 为 H 或 (C_1-C_6) -烷基;

Y 为 $C=O$;

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、氰基、 (C_1-C_4) -酰基、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基; 和

R^7 为氢、 C_1 - C_4 烷基或 $C(O)O$ -(C_1 - C_4)-烷基；
或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中

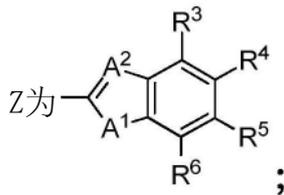
R^1 为 CO_2R^2 ；

R^2 为H或(C_1 - C_6)-烷基；

X^1 为H；

X^2 为H；

Y为C=O；



A^1 为S；

A^2 为N；和

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、氰基、(C_1 - C_4)-酰基、(C_1 - C_4)-卤代烷基、(C_1 - C_4)-卤代烷氧基、(C_1 - C_4)-卤代烷硫基、三氟乙酰基、(C_1 - C_4)-烷基、(C_1 - C_4)-烷氧基、(C_1 - C_4)-烷硫基、(C_1 - C_4)-烷基亚磺酰基或(C_1 - C_4)-烷基磺酰基；
或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求4所述的化合物，其中 R^2 为(C_1 - C_6)-烷基或氢；并且 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素或(C_1 - C_4)-卤代烷基。

6. 根据权利要求4所述的化合物，其中 R^3 、 R^5 和 R^6 各自为氢；并且 R^4 为氢、卤素或(C_1 - C_4)-卤代烷基。

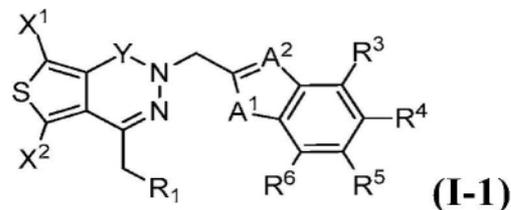
7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物在制备治疗受试者的疾病的药物中的用途，其中所述疾病为糖尿病的并发症、肾病、癌症、缺血性损伤、皮肤感染、中风、哮喘或冠状动脉疾病。

8. 根据权利要求7所述的用途，其中所述肾病是在非糖尿病患者中。

9. 根据权利要求7所述的用途，其中所述癌症是结肠癌。

10. 根据权利要求9所述的用途，其中所述药物用于防止结肠癌的转移或结肠癌细胞中的有丝分裂。

11. 制备式(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐的方法，



其中：

R^1 为 CO_2R^2 ；

R^2 为H、(C_1 - C_6)-烷基、(C_1 - C_6)-羟基烷基或(C_1 - C_6)-氨基烷基；

X^1 为H或卤素；

X^2 为H或卤素；

Y为键、C=O、C=S、C=NH或C=N(C₁-C₄)-烷基；

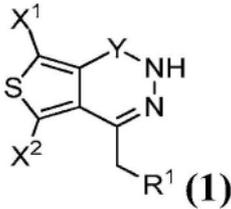
A¹为NR⁷、O、S或CH₂；

A²为N或CH；

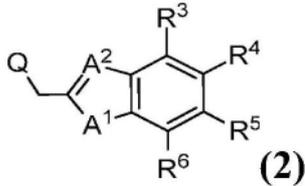
R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地为氢、卤素、氰基、(C₁-C₄)-酰基、(C₁-C₄)-卤代烷基、(C₁-C₄)-卤代烷氧基、(C₁-C₄)-卤代烷硫基、三氟乙酰基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基；和

R⁷为氢、C₁-C₄-烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基；

所述方法包括使式(1)的化合物：

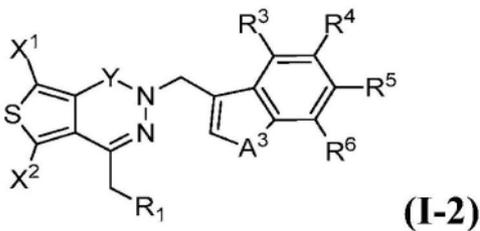


与式(2)的化合物反应：



其中Q为卤素或任意其它离去基团。

12. 制备式(I-2)的化合物或其药学上可接受的盐的方法，



其中：

R¹为CO₂R²；

R²为H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-羟基烷基或(C₁-C₆)-氨基烷基；

X¹为H或卤素；

X²为H或卤素；

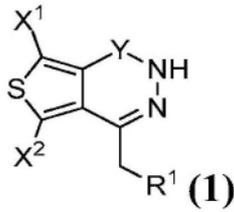
Y为键、C=O、C=S、C=NH或C=N(C₁-C₄)-烷基；

A³为NR⁷、O或S；

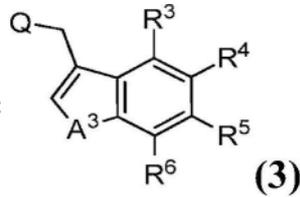
R³、R⁴、R⁵和R⁶各自独立地为氢、卤素、氰基、(C₁-C₄)-酰基、(C₁-C₄)-卤代烷基、(C₁-C₄)-卤代烷氧基、(C₁-C₄)-卤代烷硫基、三氟乙酰基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基；和

R⁷为氢、C₁-C₄-烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基；

所述方法包括使式(1)的化合物：

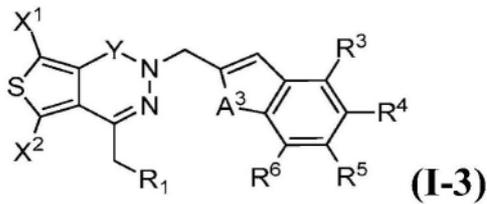


与式(3)的化合物反应:



其中Q为卤素或任意其它离去基团。

13. 制备式(I-3)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



其中:

R^1 为 CO_2R^2 ;

R^2 为H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -羟基烷基或 (C_1-C_6) -氨基烷基;

X^1 为H或卤素;

X^2 为H或卤素;

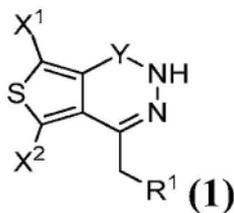
Y为键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 或 $C=N(C_1-C_4)$ -烷基;

A^3 为 NR^7 、O或S;

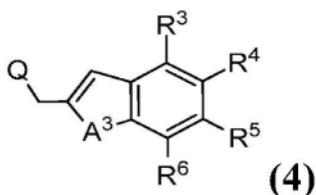
R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、氰基、 (C_1-C_4) -酰基、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基;和

R^7 为氢、 C_1-C_4 -烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基;

所述方法包括使式(1)的化合物:



与式(4)的化合物反应:



其中Q为卤素或任意其它离去基团。

14. 根据权利要求11-13中任一项所述的方法,其中在碱存在下进行反应。
 15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述碱为叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠或乙醇钠。
 16. 根据权利要求11-13中任一项所述的方法,其中在非质子溶剂中进行反应。
 17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述非质子溶剂为DMF、THF或NMP。
 18. 根据权利要求11-13中任一项所述的方法,其中Q为卤素。
 19. 根据权利要求11所述的方法,其中

R^1 为 CO_2R^2 ;

R^2 为H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -羟基烷基或 (C_1-C_6) -氨基烷基;

X^1 为H;

X^2 为H;

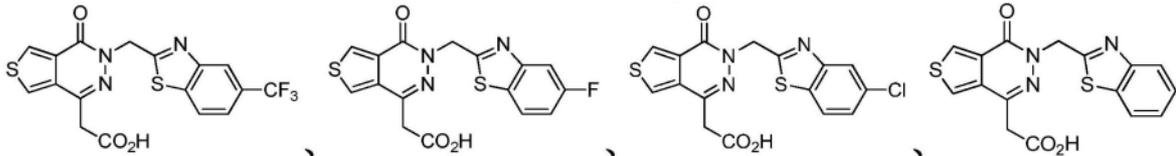
Y为C=O;

A^1 为S;

A^2 为N;和

R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、卤素、氰基、 (C_1-C_4) -酰基、 (C_1-C_4) -卤代烷基、 (C_1-C_4) -卤代烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基。

20. 根据权利要求11所述的方法,其中所述式(I-1)的化合物为



或其药学上可接受的盐。

醛糖还原酶抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2017年6月21日、申请号为“201780038647.5”、发明名称为“醛糖还原酶抑制剂及其使用方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2016年6月21日提交的美国临时申请号62/352,784的权益,该美国临时申请的全部内容通过引用以其整体并入本文。

[0003] 本文引用的所有专利、专利申请和出版物在此通过引用以其整体并入。这些出版物的公开内容以其整体在此通过引用并入本申请,以更充分地描述如其中的技术人员已知的截止到本文所描述的和要求保护的发明的日期时的现有技术。

[0004] 本专利公开内容含有受到版权保护的材料。当专利文件或专利公开内容出现在美国专利和商标局专利文档或档案中时,版权所有人反对任何人传真复制,然而在别的方面却保留任何和所有的版权权利。

技术领域

[0005] 本发明涉及新化合物及其药物组合物,以及用本发明的化合物和组合物促进皮肤的健康老化、治疗皮肤病症、治疗心血管病症、治疗肾病症、治疗血管生成病症如癌症、治疗组织损伤如非心脏组织损伤、治疗正在逐渐形成的心肌梗塞、治疗缺血性损伤和治疗各种其它病症例如由于糖尿病而产生的并发症的方法。其它病症可以包括但不限于,动脉粥样硬化、冠状动脉病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、糖尿病性心肌病、皮肤感染、周围性血管疾病、中风、哮喘等。

背景技术

[0006] 糖尿病是最普通的慢性病症之一,其中高的血糖水平起因于缺乏胰岛素产生和/或胰岛素敏感性。具有高血糖的个体经由葡萄糖至山梨糖醇至果糖途径在胰岛素不敏感细胞如晶状体、周围神经和肾小球中代谢更多的葡萄糖。这导致细胞中的不易于扩散通过细胞膜的山梨糖醇过剩。山梨糖醇浓度增加触发水流入细胞中,造成肿胀和潜在的损伤。

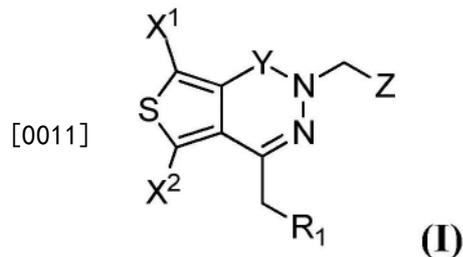
[0007] 醛糖还原酶(AR)是来自酶的醛-酮还原酶家族的单体NADPH依赖性氧化还原酶。它是存在于身体的许多部分中的酶。醛糖还原酶催化饱和的和不饱和的醛包括醛糖和单糖以及广泛的其它底物的还原。醛糖还原酶主要催化葡萄糖至山梨糖醇的还原,该还原是负责由葡萄糖形成果糖的山梨糖醇途径中的步骤之一。当葡萄糖浓度在其中组织不再对胰岛素敏感的糖尿病条件中上升时,醛糖还原酶活性增加。这些组织包括,例如,晶状体、周围神经和肾小球。山梨糖醇不能够容易地扩散通过细胞膜且因此累积,造成渗透损伤,这转而导致视网膜病变、神经病变、肾病变和心肌病变。损伤的机制还通过增加的氧化应激和损伤以及晚期糖基化终产物的增加的量而发生。因此,抑制醛糖还原酶可以防止山梨糖醇在糖尿病患者中的胰岛素不敏感细胞中累积,且提出了预防糖尿病患者中的巨血管和微血管并发症的新方法。此外,醛糖还原酶抑制剂如唑泊司他可以帮助治疗或缓解这样的效应,且已在糖尿病动物模型的角膜上皮的伤口愈合方面显示出功效。最后,AR最近涉及广泛的治疗领域,包括癌症、心肌梗塞和缺血性损伤、哮喘和移植。

[0008] 先前的临床试验已表明,尽管醛糖还原酶抑制剂被患者良好地耐受,但它们对抗疾病的效果极低。这些失败已归因于目前的醛糖还原酶抑制剂具有差的活性和短的半衰期,导致降低的效力。另外,一些醛糖还原酶抑制剂是有毒的。因此,存在对新的醛糖还原酶抑制剂化合物的需求。

发明内容

[0009] 应当理解的是,除非上下文另有指明,否则下文描述的任意实施方案可以以任意期望的方式进行组合并且可以将任意实施方案或实施方案的组合应用至下文描述的每个方面。

[0010] 在一个方面,本发明提供了式 (I) 的化合物



[0012] 其中

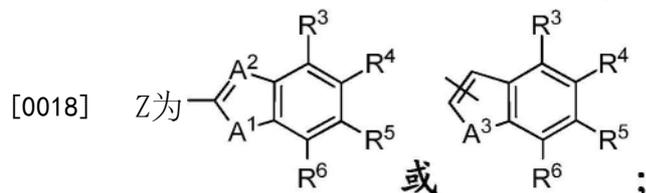
[0013] R^1 为 CO_2R^2 或 $CO_2^-X^+$;

[0014] R^2 为 H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -羟基烷基或 (C_1-C_6) -氨基烷基;

[0015] X^1 为氢或卤素;

[0016] X^2 为氢或卤素;

[0017] Y 为键、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 或 $C=N(C_1-C_4)$ -烷基;



[0019] A^1 为 NR^7 、O、S 或 CH_2 ;

[0020] A^2 为 N 或 CH;

[0021] A^3 为 NR^7 、O 或 S;

[0022] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基;

[0023] R^7 为氢、 C_1-C_4 -烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基; 和

[0024] X^+ 为反离子; 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0025] 在一些实施方案中, R^2 为氢或 (C_1-C_6) -烷基;

[0026] Y 为 $C=O$;

[0027] A^1 为 NR^7 、O 或 S;

[0028] A^2 为 N;

[0029] A^3 为 O 或 S; 和

[0030] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基；

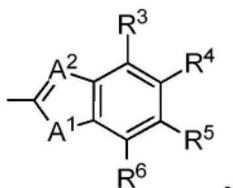
[0031] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0032] 在一些实施方案中, R^2 为氢或叔丁基；

[0033] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素或卤代烷基；和

[0034] R^7 为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(0)O-叔丁基；或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0035] 在一些实施方案中,Z为



The diagram shows a benzene ring with four substituents labeled R³, R⁴, R⁵, and R⁶. The ring is fused to another ring system containing atoms A¹ and A². A bond extends from atom A² to the left, representing the Z group.

[0036] 在一些实施方案中, R^2 为氢或(C₁-C₆)-烷基；

[0037] Y为C=O；

[0038] A¹为NR⁷、O或S；

[0039] A²为N；

[0040] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基；和

[0041] R^7 为氢、C₁-C₄-烷基或C(0)O-(C₁-C₄)-烷基；或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0042] 在一些实施方案中, R^2 为氢或叔丁基；

[0043] Y为C=O；

[0044] A¹为NR⁷、O或S；

[0045] A²为N；

[0046] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素或卤代烷基；和

[0047] R^7 为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(0)O-叔丁基；或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0048] 在一些实施方案中, R^2 为氢或叔丁基；

[0049] Y为C=O；

[0050] A¹为NR⁷、O或S；

[0051] A²为N；

[0052] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素或CF₃；和

[0053] R^7 为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(0)O-叔丁基；或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0054] 在一些实施方案中, R^2 为氢；

[0055] X¹为H；

[0056] X²为H；

[0057] Y为C=O；

[0058] A¹为S；

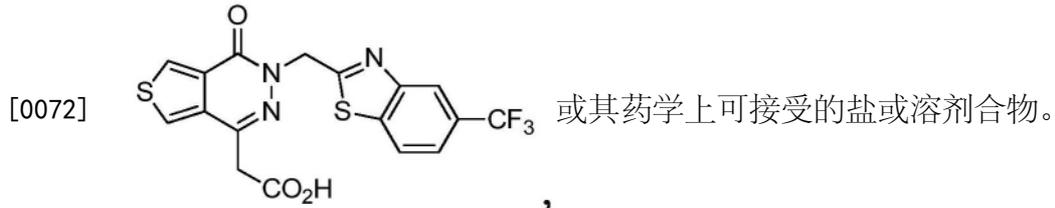
[0059] A²为N；

[0060] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素或卤代烷基；和

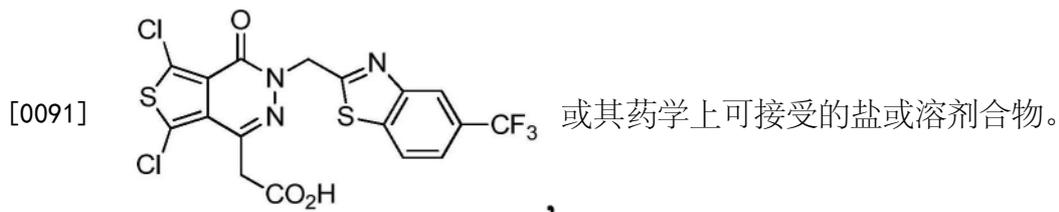
[0061] R^7 为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(0)O-叔丁基；或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

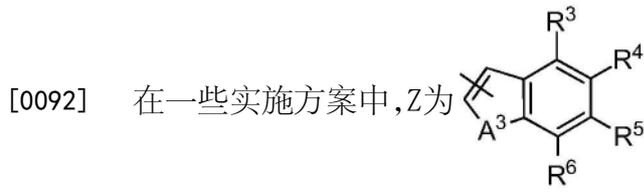
[0062] 在一些实施方案中, R^2 为氢；

- [0063] X¹为H;
 [0064] X²为H;
 [0065] Y为C=O;
 [0066] A¹为S;
 [0067] A²为N;
 [0068] R³、R⁵和R⁶为氢;
 [0069] R⁴为氢、卤素或卤代烷基;和
 [0070] R⁷为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(0)O-叔丁基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。
 [0071] 在一些实施方案中,式(I)的化合物由下式表示



- [0073] 在一些实施方案中,R²为氢;
 [0074] X¹为Cl;
 [0075] X²为Cl;
 [0076] Y为C=O;
 [0077] A¹为S;
 [0078] A²为N;
 [0079] R³至R⁶独立地为氢、卤素或卤代烷基;和
 [0080] R⁷为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(0)O-叔丁基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。
 [0081] 在一些实施方案中,R²为氢;
 [0082] X¹为Cl;
 [0083] X²为Cl;
 [0084] Y为C=O;
 [0085] A¹为S;
 [0086] A²为N;
 [0087] R³、R⁵和R⁶为氢;
 [0088] R⁴为氢、卤素或卤代烷基;和
 [0089] R⁷为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(0)O-叔丁基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。
 [0090] 在一些实施方案中,式(I)的化合物由下式表示





[0093] 在一些实施方案中, R²为氢或(C₁-C₆)-烷基;

[0094] Y为C=O;

[0095] R³至R⁶独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基;和

[0096] R⁷为氢、C₁-C₄烷基或C(=O)O-(C₁-C₄)-烷基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0097] 在一些实施方案中, R²为氢或叔丁基;

[0098] Y为C=O;

[0099] R³至R⁶独立地为氢、卤素或卤代烷基;和

[0100] R⁷为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(=O)O-叔丁基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0101] 在一些实施方案中, R²为氢或叔丁基;

[0102] Y为C=O;

[0103] R³至R⁶独立地为氢或卤素;和

[0104] R⁷为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(=O)O-叔丁基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0105] 在一些实施方案中, R²为氢;

[0106] X¹为H;

[0107] X²为H;

[0108] Y为C=O;

[0109] R³至R⁶独立地为氢、卤素或卤代烷基;和

[0110] R⁷为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(=O)O-叔丁基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0111] 在一些实施方案中, R²为氢;

[0112] X¹为H;

[0113] X²为H;

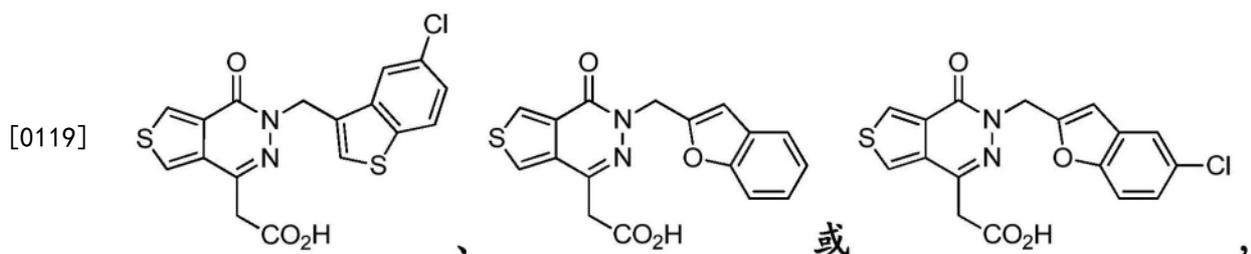
[0114] Y为C=O;

[0115] R³、R⁵和R⁶为氢;

[0116] R⁴为氢或卤素;和

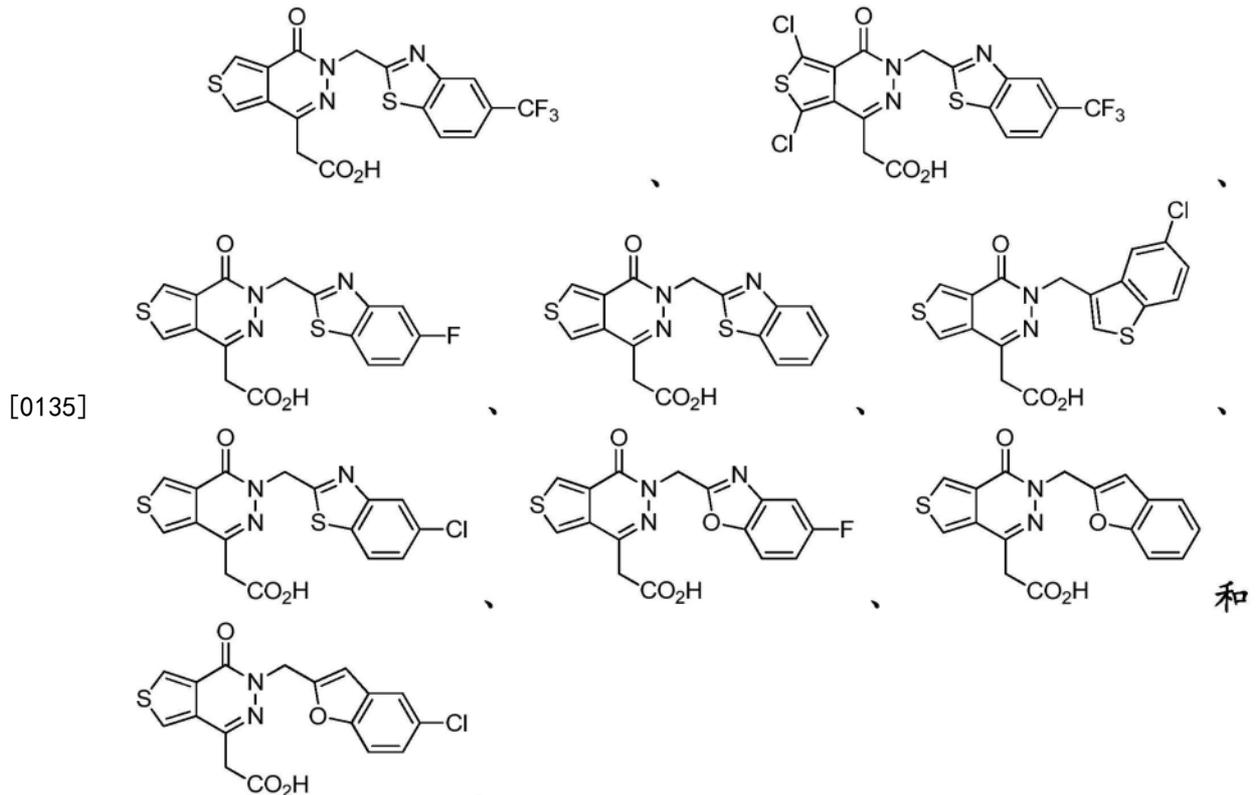
[0117] R⁷为氢、(C₁-C₄)-烷基或C(=O)O-叔丁基;或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0118] 在一些实施方案中, 式(I)的化合物由下式表示

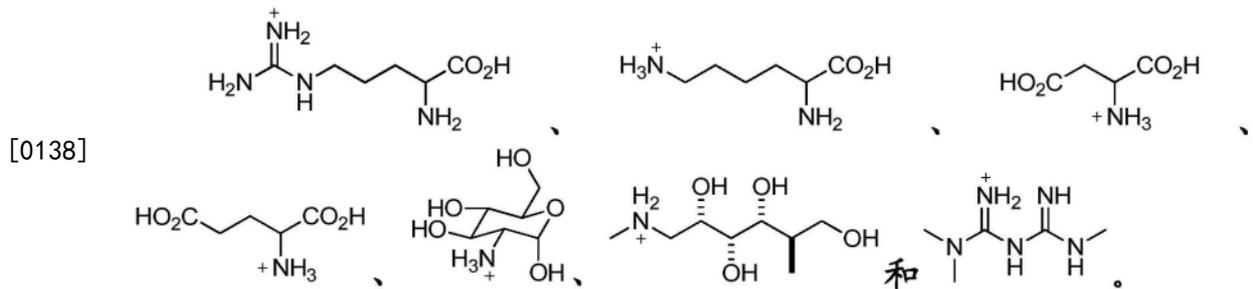


或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

- [0120] 在一些实施方案中, R^2 为氢;
 [0121] X^1 为 Cl;
 [0122] X^2 为 Cl;
 [0123] Y 为 C=O;
 [0124] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素或卤代烷基; 和
 [0125] R^7 为氢、 (C_1-C_4) -烷基或 C(0)O-叔丁基; 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。
 [0126] 在一些实施方案中, R^2 为氢;
 [0127] X^1 为 Cl;
 [0128] X^2 为 Cl;
 [0129] Y 为 C=O;
 [0130] A^3 为 NR^7 、O 或 S; 和
 [0131] R^3 、 R^5 和 R^6 为氢;
 [0132] R^4 为氢或卤素; 和
 [0133] R^7 为氢、 (C_1-C_4) -烷基或 C(0)O-叔丁基; 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。
 [0134] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物选自:



- [0136] 在一些实施方案中, 反离子选自: 钠、锂、钾、钙、镁、锌、铵和四氟硼酸根。
 [0137] 在一些实施方案中, 反离子选自:



[0139] 在另一个方面中,本发明提供了药物组合物,其包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体。

[0140] 在另一个方面中,本发明提供了在受试者中抑制醛糖还原酶活性的方法,包括将治疗有效量的式(I)的化合物给药至对其有需要的受试者。

[0141] 在一些实施方案中,受试者为糖尿病患者。

[0142] 在一些实施方案中,受试者为人类。

[0143] 在另一个方面中,本发明提供了在受试者中治疗病症的方法,包括将治疗有效量的式(I)的化合物给药至对其有需要的受试者。

[0144] 在一些实施方案中,所述病症为动脉粥样硬化。

[0145] 在一些实施方案中,所述病症为糖尿病肾病。

[0146] 在一些实施方案中,所述病症为糖尿病神经病变。

[0147] 在一些实施方案中,所述病症为糖尿病视网膜病变。

[0148] 在一些实施方案中,所述病症为心血管疾病。

[0149] 在一些实施方案中,所述病症为周围性血管疾病。

[0150] 在一些实施方案中,所述病症为血管生成病症。

[0151] 在一些实施方案中,所述病症为组织损伤。

[0152] 在一些实施方案中,所述病症为糖尿病性心肌病。

[0153] 在另一个方面中,本发明提供了治疗皮肤病症或促进皮肤的健康老化的方法,包括向对其有需要的受试者的真皮基质施用治疗有效量的式(I)的化合物或包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0154] 在一些实施方案中,真皮基质为人类皮肤。

[0155] 在另一个方面中,本发明提供了治疗患有正在逐渐形成的心肌梗塞的受试者的方法,包括:将治疗有效量的式(I)的化合物或包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物给药至对其有需要的受试者。

[0156] 本发明部分地基于在本申请的实施例部分中更充分描述的某些发现。例如,本发明部分地基于式(I)的化合物和由这样的化合物显示出的醛糖还原酶抑制的发现。

[0157] 本发明的这些和其它实施方案在本申请的包括具体实施方式、实施例和权利要求的以下部分中进一步描述。从仅是说明性的而不是限制性的本文中的公开内容,本发明的还有的其它目的和有利之处对本领域技术人员将变得明显。因此,其它实施方案将被普通技术人员认识到,而不偏离本发明的精神和范围。

具体实施方式

[0158] 醛糖还原酶抑制剂例如描述于美国专利号8,916,563;5,677,342;5,304,557;5,

155,259;4,954,629;4,939,140;美国专利公开号US 2006/0293265;Roy等人,Diabetes Research and Clinical Practice 1990,10(1),91-97;CN101143868A;和Chatzopoulou等人,Expert Opin.Ther.Pat.2012,22,1303;和其中引用的参考文献中;它们中的每一个在此通过引用以其整体并入。醛糖还原酶抑制剂包括例如,唑泊司他、依帕司他、雷尼司他、黄连素和索比尼尔。醛糖还原酶抑制剂的新家族已经被发现并且被描述在本文中。出人意料地,该新家族包括相对于其它醛糖还原酶抑制剂例如诸如唑泊司他显示出显著改进的性质例如诸如结合亲和力、溶解度和极性的化合物。化合物如唑泊司他被描述例如于美国专利号4,939,140;6,159,976;和6,570,013中;它们中的每一个在此通过引用以其整体并入。

[0159] 本发明的化合物和/或组合物可以有效治疗、减少和/或抑制糖尿病患者中与醛糖还原酶活性相关的并发症,例如动脉粥样硬化、神经病变、视网膜病变、肾病变、心肌病变和多发性并发症。本发明的化合物和/或组合物还可以有效治疗、减少和/或减少非糖尿病患者中的心血管病症和肾病症,以及促进皮肤的健康老化或伤口愈合。使用醛糖还原酶抑制剂的治疗描述于例如CN102512407A;WO2008002678A2;CN101143868A;Srivastava等人,Chem Biol Interact.2011,30,330;Hu等人,PLoS One 2014,9(2),e87096;Satoh等人,J Diabetes Res.2016,2016,5383797;Chatzopoulou等人,Expert Opin.Ther.Pat.2012,22,1303中;它们中的每一个在此通过引用以其整体并入。

[0160] 缩写和定义

[0161] 术语“醛糖还原酶抑制剂”是指通过抑制作为酶的醛糖还原酶的活性而起作用的化合物及其盐或溶剂合物,醛糖还原酶主要负责调节醛糖的代谢性还原。示例性的醛糖包括但不限于,葡萄糖或半乳糖以及它们的相应的多元醇,如山梨糖醇和半乳糖醇。示例性的醛糖还原酶抑制剂可以见于美国专利号8,916,563;5,677,342;5,304,557;5,155,259;4,954,629;4,939,140;美国公开号US 2006/0293265;和Roy等人,Diabetes Research and Clinical Practice 1990,10(1),91-97;并且它们的每一个在此通过引用以其整体并入。

[0162] 如本文中使用的术语“本发明的化合物”意指式(I)的化合物。该术语还意图包括其盐、水合物、前药和溶剂合物。

[0163] 如本文中使用的术语“本发明的组合物”意指包含本发明的化合物和其盐、水合物、前药或溶剂合物的组合物。本发明的组合物还可以另外包含其它试剂,例如赋形剂、稳定剂(stabilant)、润滑剂、溶剂等。

[0164] 如本文中使用的术语“烷基”,除非另外表明,否则是指具有直链、支链、单环结构部分或多环结构部分或其组合的一价脂族烃基团,其中所述基团在直链、支链、单环结构部分或多环结构部分或其组合的一个或更多个碳处被每一个碳处的一个或更多个取代基任选地取代,其中一个或更多个取代基独立地是C₁-C₁₀烷基。“烷基”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基等。

[0165] 如本文中使用的术语“溶剂合物”意指在晶格中引入的合适溶剂分子的化合物或其药学上可接受的盐。合适溶剂在给药的剂量时是生理学上可容许的。合适溶剂的实例是乙醇、水等。当水为溶剂时,分子被称为“水合物”。

[0166] 术语“药学上可接受的盐”意图包括源自无机酸或有机酸的盐,所述无机酸或有机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、琥珀

酸、酒石酸、羟基乙酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2磺酸和其它酸；和源自无机碱或有机碱的盐，所述无机碱或有机碱包括例如钠、钾、钙、镁、锌、氨、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、多羟基化的胺或四氟硼酸盐。示例性的药学上可接受的盐见于例如Berge等人(J.Pharm.Sci.1977,66(1),1；和美国专利号6,570,013和4,939,140；(每一个在此通过引用以其整体并入)。药学上可接受的盐还意图包括半盐，其中化合物:酸的比例分别是2:1。示例性的半盐是源自包含两个羧酸基团的酸的那些盐，所述酸例如为苹果酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、戊二酸、草酸、己二酸和柠檬酸。其它示例性的半盐是源自二元矿物酸如硫酸的那些盐。示例性的优选的半盐包括但不限于，半马来酸盐、半富马酸盐和半琥珀酸盐。

[0167] 术语“酸”涵盖所有的药学上可接受的无机酸或有机酸。无机酸包括矿物酸如氢卤酸，如氢溴酸和盐酸、硫酸、磷酸和硝酸。有机酸包括所有的药学上可接受的脂族、脂环族和芳族羧酸、二羧酸、三羧酸和脂肪酸。优选的酸是直链的或支链的、饱和的或不饱和的C1-C20脂族羧酸，其任选地被卤素或被羟基取代；或C6-C12芳族羧酸。这样的酸的实例为碳酸、甲酸、富马酸、乙酸、丙酸、异丙酸、戊酸、 α -羟基如羟基乙酸和乳酸、氯乙酸、苯甲酸、甲磺酸和水杨酸。二羧酸的实例包括草酸、苹果酸、琥珀酸、酒石酸和马来酸。三羧酸的实例为柠檬酸。脂肪酸包括所有的药学上可接受的饱和的或不饱和的具有4至24个碳原子的脂族或芳族羧酸。实例包括丁酸、异丁酸、仲丁酸、月桂酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸和苯基硬脂酸。其它酸包括葡萄糖酸、葡萄糖庚酸和乳糖酸。

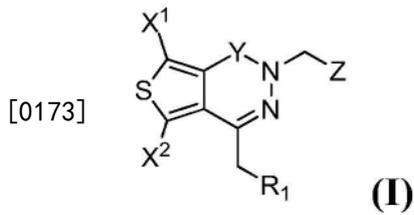
[0168] 如本文中使用的术语“约”在本文中用于意指近似地、粗略地、大约或左右。当术语“约”与数值范围结合使用时，其通过将边界扩大至所阐明的数值以上和以下来修饰该范围。一般而言，术语“约”在本文中用于依据向上或向下(更高或更低)的百分之20的方差将数值修饰为所阐述的值以上和以下。

[0169] 如本文中使用的“有效量”、“足够量”或“治疗有效量”是足以实现包括临床结果的有益或期望的结果的化合物的量。因而，有效量可以足以例如减少或缓解与醛糖还原酶相关的痛苦的严重性和/或持续时间或其一个或多个症状，防止涉及与醛糖还原酶相关的痛苦的病状或症状的发展，或增强或以其它方式改进另一治疗的一种或多种预防或治疗效果。有效量还包括避免或实质上减少不希望的副作用的化合物的量。

[0170] 如本文中使用的以及如本领域充分地理解地，“治疗”是用于获得包括临床结果的有益的或期望的结果的途径。有益的或期望的临床结果可以包括但不限于，减轻或缓解一个或多个症状或病状，减少疾病或痛苦的程度，疾病或痛苦的稳定(即，不恶化)状态，防止疾病或痛苦的扩展，延迟或减慢疾病或痛苦进展，缓解或减轻疾病或痛苦状态，以及缓和(无论是部分地还是全部)，无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可以意指相比于如果不接受治疗的预期成活率而延长成活率。

[0171] 短语“对其有需要(的)”是指对从与醛糖还原酶活性相关的病状的有症状或无症状减轻或可以以其它方式通过本发明的化合物和/或组合物来减轻的需要。

[0172] 在一个实施方案中，本文中描述的醛糖还原酶抑制剂包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药和溶剂合物，



[0174] 其中,

[0175] R^1 为 CO_2R^2 或 $CO_2^-X^+$;

[0176] R^2 为H、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_6) -羟基烷基或 (C_1-C_6) -氨基烷基;

[0177] X^1 为氢或卤素;

[0178] X^2 为氢或卤素;

[0179] Y为键、C=O、C=S、C=NH或C=N (C_1-C_4) -烷基;



[0181] A^1 为 NR^7 、O、S或 CH_2 ;

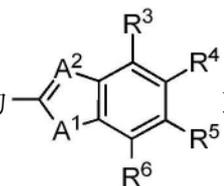
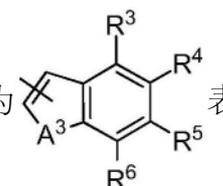
[0182] A^2 为N或CH;

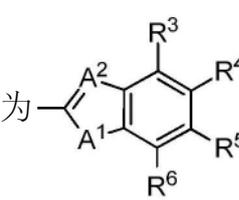
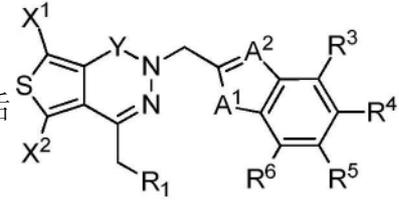
[0183] A^3 为 NR^7 、O或S;

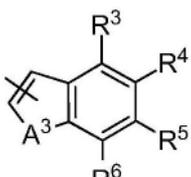
[0184] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基;

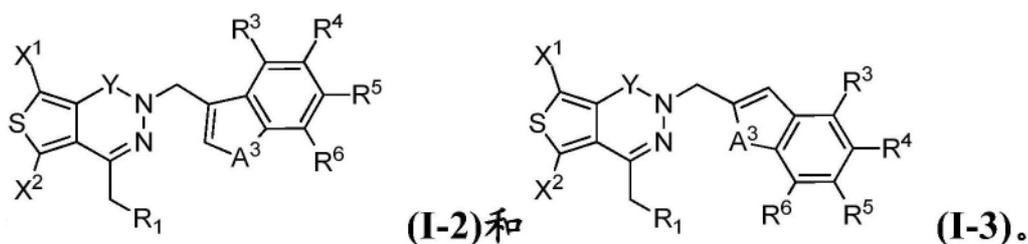
[0185] R^7 为氢、 C_1-C_4 -烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基;和

[0186] X^+ 为反离子。

[0187] 本领域技术人员将会认识到,指示Z为  或Z为  表明当Z

为  时,将式(I)的化合物理解为包括  和 **(I-1)**;

当Z为  时,将式(I)的化合物理解为包括



[0188] 在某些实施方案中, R^1 为 CO_2R^2 或 CO_2X^+ 。在某些实施方案中, R^1 为 CO_2R^2 。在某些实施方案中, R^1 为 CO_2X^+ 。

[0189] 在某些实施方案中, R^2 为氢或 (C_1-C_6) -烷基。在某些实施方案中, R^2 为氢或 (C_1-C_4) -烷基。在某些实施方案中, R^2 为氢或 (C_1-C_3) -烷基。在某些实施方案中, R^2 为氢、甲基或乙基。在某些实施方案中, R^2 为氢或甲基。在某些实施方案中, R^2 为甲基或乙基。在某些实施方案中, R^2 为甲基。在某些实施方案中, R^2 为氢。在某些实施方案中, R^2 为 (C_1-C_6) -烷基。在某些实施方案中, R^2 为 (C_1-C_6) -正烷基。在某些实施方案中, R^2 为 (C_1-C_2) -烷基。在某些实施方案中, R^2 为 (C_1-C_3) -烷基。在某些实施方案中, R^2 为 (C_1-C_4) -烷基。在某些实施方案中, R^2 为叔丁基。

[0190] 在某些实施方案中, R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基。

[0191] 在某些实施方案中, R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素或三卤代烷基。

[0192] 在某些实施方案中, R^3 和 R^6 为氢。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 和 R^6 为氢。

[0193] 在某些实施方案中, R^4 为氢、卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^4 为氢。在某些实施方案中, R^4 为卤素。在某些实施方案中, R^4 为卤代烷基。在某些实施方案中, R^4 为 CF_3 。

[0194] 在某些实施方案中, R^3 至 R^6 为氢。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 为氢和 R^4 为卤素或卤代烷基。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 为氢和 R^4 为卤代烷基。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 为氢和 R^4 为 CF_3 。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 为氢和 R^4 为卤素。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 为氢和 R^4 为 F。在某些实施方案中, R^3 、 R^5 、 R^6 为氢和 R^4 为 Cl。

[0195] 在某些实施方案中, Y 为 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{C}=\text{NH}$ 或 $\text{C}=\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基。在某些实施方案中, Y 为 $\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{C}=\text{S}$ 。在某些实施方案中, Y 为 $\text{C}=\text{O}$ 。在某些实施方案中, Y 为 $\text{C}=\text{S}$ 。在某些实施方案中, Y 为 $\text{C}=\text{NH}$ 或 $\text{C}=\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基。

[0196] 在某些实施方案中, A^1 为 NR^7 、O、S 或 CH_2 。在某些实施方案中, A^1 为 NR^7 、O 或 S。在某些实施方案中, A^1 为 NR^7 、S 或 CH_2 。在某些实施方案中, A^1 为 NR^7 或 O。在某些实施方案中, A^1 为 NR^7 或 S。在某些实施方案中, A^1 为 NR^7 。在某些实施方案中, A^1 为 O。在某些实施方案中, A^1 为 S。

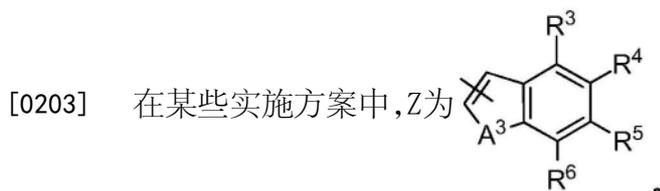
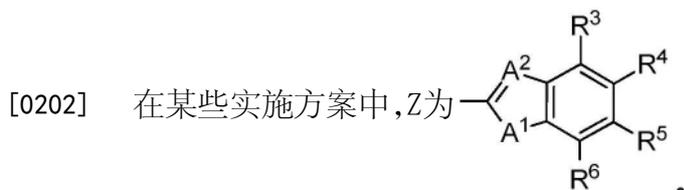
[0197] 在某些实施方案中, A^2 为 N 或 CH。在某些实施方案中, A^2 为 N。在某些实施方案中, A^2 为 CH。

[0198] 在某些实施方案中, A^3 为 NR^7 、O 或 S。在某些实施方案中, A^3 为 O。在某些实施方案中, A^3 为 S。在某些实施方案中, A^3 为 NR^7 。

[0199] 在某些实施方案中, X^1 和 X^2 为氢。

[0200] 在某些实施方案中, X^1 和 X^2 为卤素。在某些实施方案中, X^1 和 X^2 为 Cl。

[0201] 在某些实施方案中, X^1 和 X^2 独立地为氢或卤素。在某些实施方案中, X^1 为氢和 X^2 为 Cl。在某些实施方案中, X^1 为 Cl 和 X^2 为氢。



[0204] 在某些实施方案中, R^7 为氢、 C_1-C_4 -烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基。

[0205] 在某些实施方案中, R^7 为氢。在某些实施方案中, R^7 为 C_1-C_4 -烷基。在某些实施方案中, R^7 为 C_1-C_3 -烷基。在某些实施方案中, R^7 为 C_1-C_2 -烷基。在某些实施方案中, R^7 为 C_1-C_4 -正烷基。在某些实施方案中, R^7 为 C_1-C_3 -正烷基。在某些实施方案中, R^7 为 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基。在某些实施方案中, R^7 为 $C(O)O-(C_1-C_3)$ -烷基。在某些实施方案中, R^7 为 $C(O)O-(C_1-C_2)$ -烷基。在某些实施方案中, R^7 为 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -正烷基。在某些实施方案中, R^7 为 $C(O)O-(C_1-C_3)$ -正烷基。

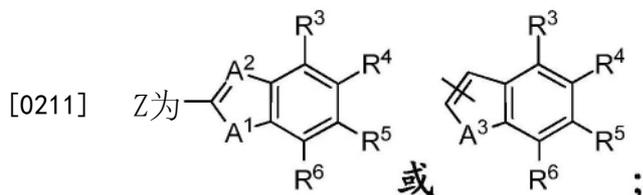
[0206] 在某些实施方案中, R^1 为 CO_2R^2 ;

[0207] R^2 为氢或 (C_1-C_6) -烷基;

[0208] X^1 为H;

[0209] X^2 为H;

[0210] Y为 $C=O$;



[0212] A^1 为 NR^7 、O或S;

[0213] A^2 为N;

[0214] A^3 为O或S;

[0215] R^3 至 R^6 独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙酰基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基或 (C_1-C_4) -烷基磺酰基; 和

[0216] R^7 为氢、 C_1-C_4 -烷基或 $C(O)O-(C_1-C_4)$ -烷基。

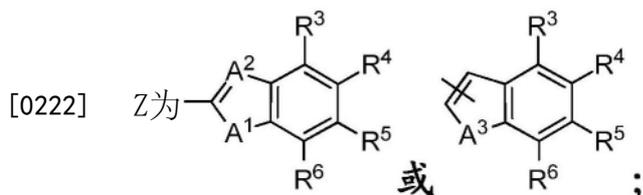
[0217] 在某些实施方案中, R^1 为 CO_2R^2 ;

[0218] R^2 为氢或叔丁基;

[0219] X^1 为H;

[0220] X^2 为H;

[0221] Y为 $C=O$;



[0223] A¹为NR⁷、O或S;

[0224] A²为N;

[0225] A³为O或S;

[0226] R⁶至R⁶独立地为氢、卤素、卤代烷基;和

[0227] R⁷为氢、C₁-C₄-烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

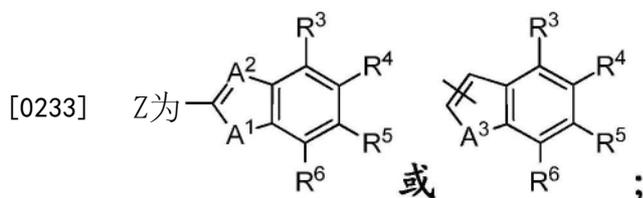
[0228] 在某些实施方案中,R¹为CO₂R²;

[0229] R²为氢或叔丁基;

[0230] X¹为H;

[0231] X²为H;

[0232] Y为C=O;



[0234] A¹为NR⁷、O或S;

[0235] A²为N;

[0236] A³为O或S;

[0237] R³、R⁵和R⁶为氢;

[0238] R⁴为氢、卤素或卤代烷基;和

[0239] R⁷为氢、C₁-C₄-烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

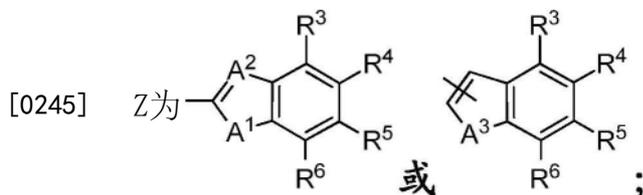
[0240] 在某些实施方案中,R¹为CO₂R²;

[0241] R²为氢或(C₁-C₆)-烷基;

[0242] X¹为卤素;

[0243] X²为卤素;

[0244] Y为C=O;



[0246] A¹为NR⁷、O或S;

[0247] A²为N;

[0248] A³为O或S;

[0249] R³至R⁶独立地为氢、卤素、氰基、酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烷硫基、三氟乙

酰基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基或(C₁-C₄)-烷基磺酰基;和

[0250] R⁷为氢、C₁-C₄烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

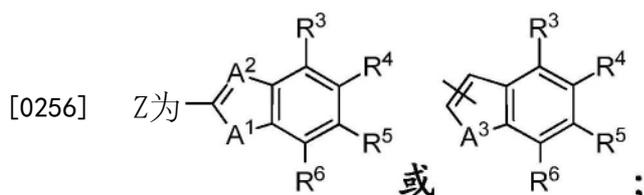
[0251] 在某些实施方案中,R¹为CO₂R²;

[0252] R²为氢或叔丁基;

[0253] X¹为卤素;

[0254] X²为卤素;

[0255] Y为C=O;



[0257] A¹为NR⁷、O或S;

[0258] A²为N;

[0259] A³为O或S;

[0260] R³至R⁶独立地为氢、卤素、卤代烷基;和

[0261] R⁷为氢、C₁-C₄-烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

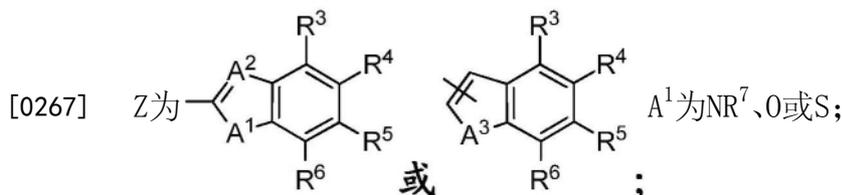
[0262] 在某些实施方案中,R¹为CO₂R²;

[0263] R²为氢或叔丁基;

[0264] X¹为Cl;

[0265] X²为Cl;

[0266] Y为C=O;



[0268] A²为N;

[0269] A³为O或S;

[0270] R³至R⁶独立地为氢、卤素、卤代烷基;和

[0271] R⁷为氢、C₁-C₄烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

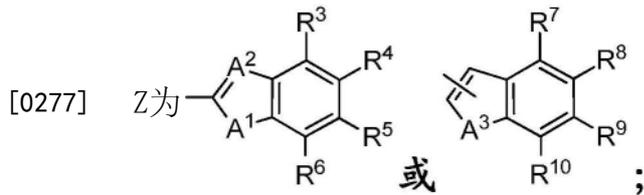
[0272] 在某些实施方案中,R¹为CO₂R²;

[0273] R²为氢或叔丁基;

[0274] X¹为Cl;

[0275] X²为Cl;

[0276] Y为C=O;



[0278] A¹为NR⁷、O或S;

[0279] A²为N;

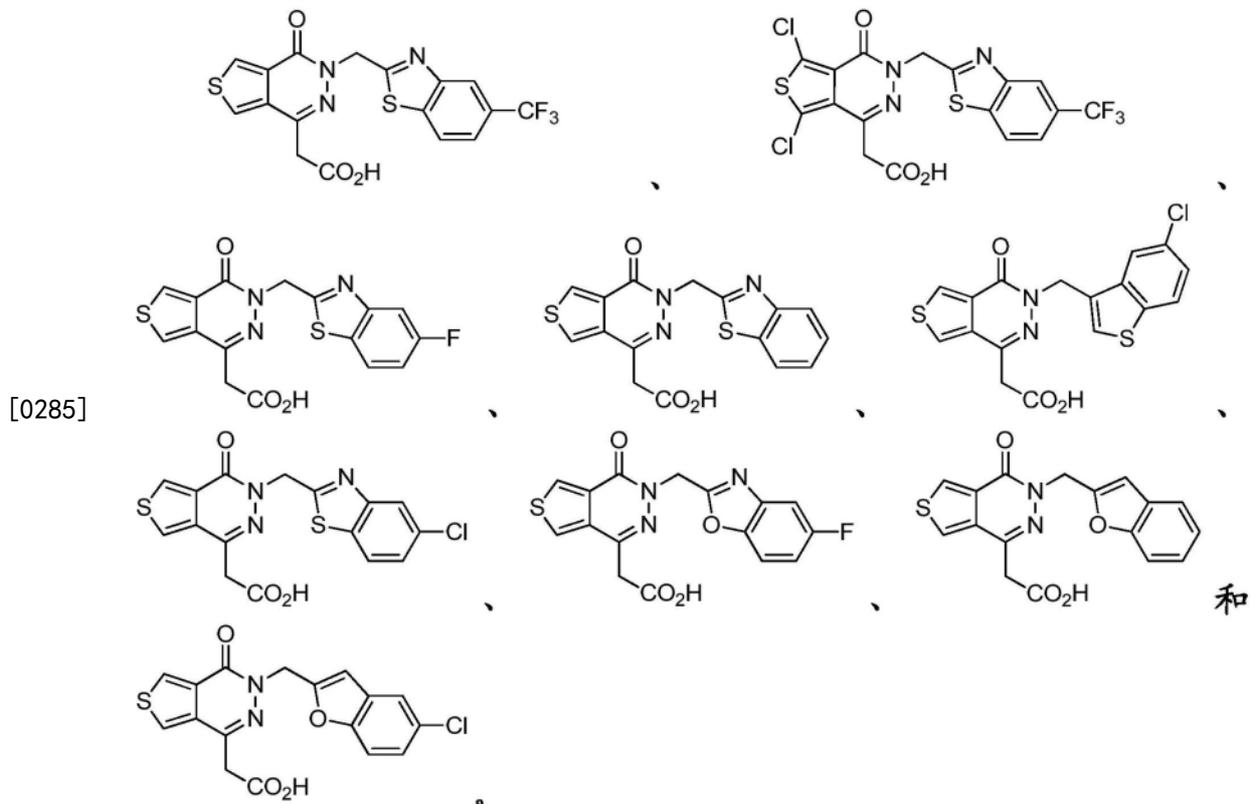
[0280] A³为O或S;

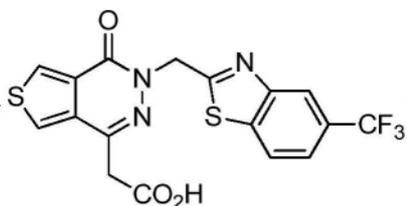
[0281] R³、R⁵和R⁶为氢;

[0282] R⁴为氢、卤素或卤代烷基;和

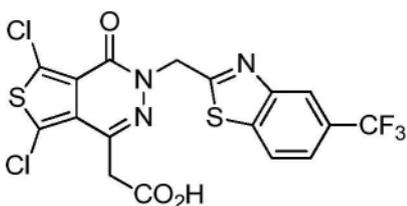
[0283] R⁷为氢、C₁-C₄-烷基或C(O)O-(C₁-C₄)-烷基。

[0284] 在某些实施方案中,式(I)的化合物选自:



[0286] 在某些实施方案中,式(I)的化合物为  或其药学上可

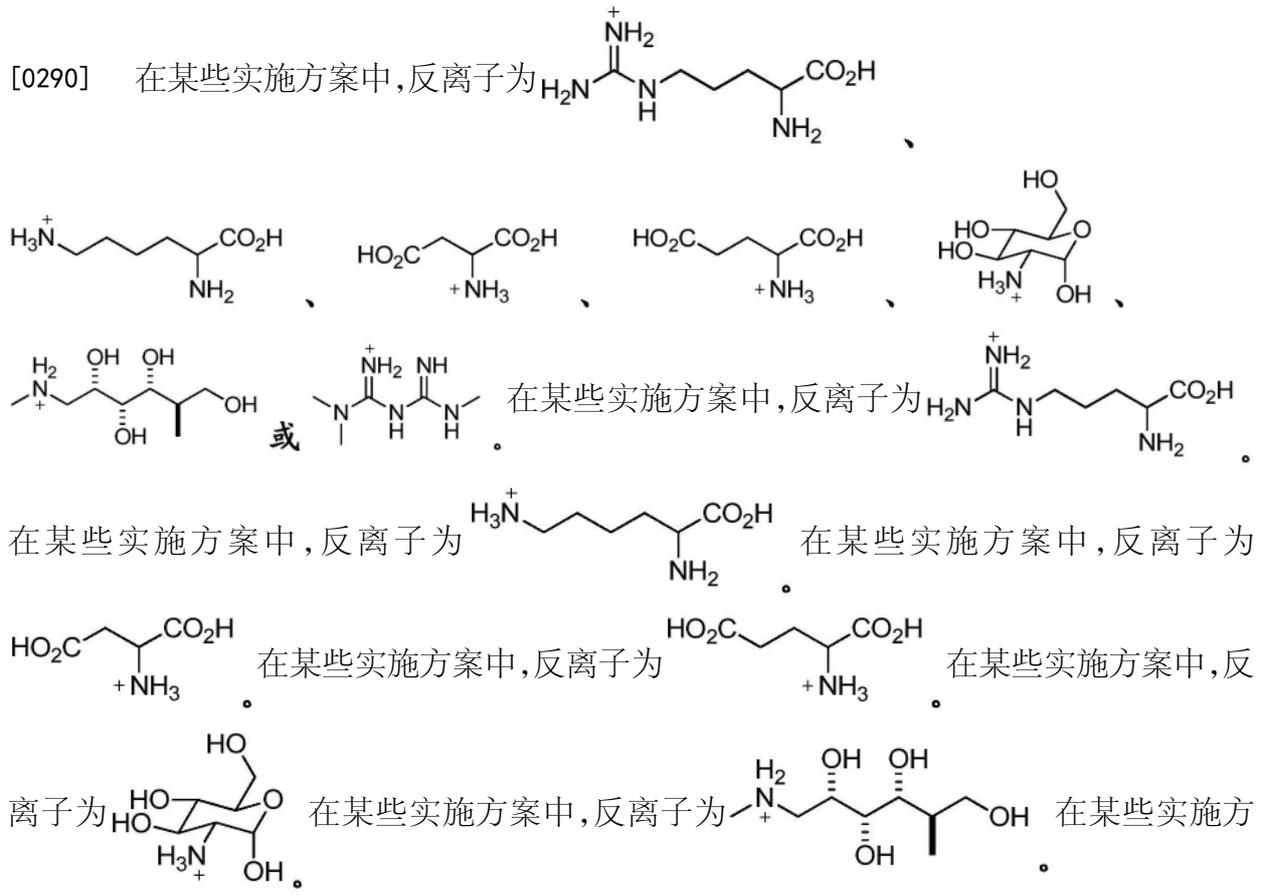
接受的盐。

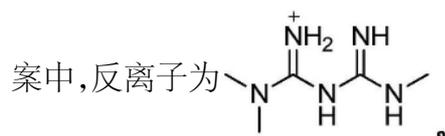
[0287] 在某些实施方案中,式(I)的化合物为  或其药学上可

接受的盐。

[0288] 在某些实施方案中, X⁺为反离子。在某些实施方案中, 反离子为钠、锂、钾、钙、铵或四氟硼酸根。在某些实施方案中, 反离子为钠、锂、钾、钙、铵或质子化的氨基酸。在某些实施方案中, 反离子为钠、锂、钾、铵或质子化的氨基酸。在某些实施方案中, 反离子为钠或铵。在某些实施方案中, 反离子为锂或钾。在某些实施方案中, 反离子为钠、铵或氨基酸。在某些实施方案中, 反离子为钾、铵或氨基酸。在某些实施方案中, 反离子为钠或钙。在某些实施方案中, 反离子为锂、钾或钙。在某些实施方案中, 反离子为钠。在某些实施方案中, 反离子为锂。在某些实施方案中, 反离子为钾。在某些实施方案中, 反离子为钙。在某些实施方案中, 反离子为铵。在某些实施方案中, 反离子为四氟硼酸根。在一些实施方案中, 当X⁺为反离子时, 式(I)的化合物为高度水溶性的。本领域公知的是, 高度水溶性的医药制剂在口服给药时导致这样的制剂从胃肠道有效吸收至体循环中。这样的制剂的另一标志是将它们吸收到体循环中的快的速率, 导致活性试剂在血液中的高浓度。而且, 水溶性制剂特别适合于肠胃外给药, 例如静脉内给药。

[0289] 在某些实施方案中, 反离子为质子化的氨基酸或质子化的氨基糖苷。在某些实施方案中, 氨基糖苷为葡糖胺、半乳糖胺、甘露糖胺或胞壁酸。在某些实施方案中, 氨基糖苷为葡糖胺、半乳糖胺或甘露糖胺。在某些实施方案中, 氨基糖苷为葡糖胺或半乳糖胺。在某些实施方案中, 氨基糖苷为葡糖胺。在某些实施方案中, 氨基糖苷为半乳糖胺。在某些实施方案中, 氨基酸为赖氨酸、精氨酸或组氨酸。在某些实施方案中, 氨基酸为赖氨酸或精氨酸。在某些实施方案中, 氨基酸为赖氨酸。在某些实施方案中, 氨基酸为精氨酸。

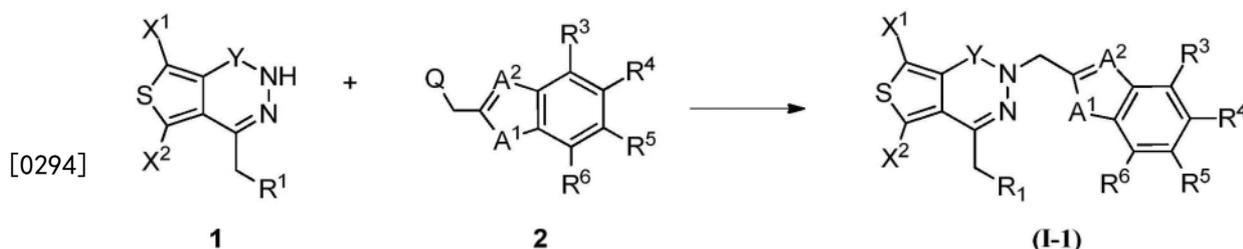




[0291] 合成

[0292] 可以根据已知的过程制备本文中描述的化合物。方案1-4表示了用于制备式(I)的化合物的一般合成方案。这些方案是说明性的并且不意味着限制本领域技术人员可以用于制备本文中公开的化合物的可能的技术。不同的方法对本领域技术人员将是显而易见的。本领域技术人员可以设想这些方法的各种变型,以实现发明人在下文提供的类似结果。例如,可以使用任意的保护基,例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis (第4版,2006)中所描述。

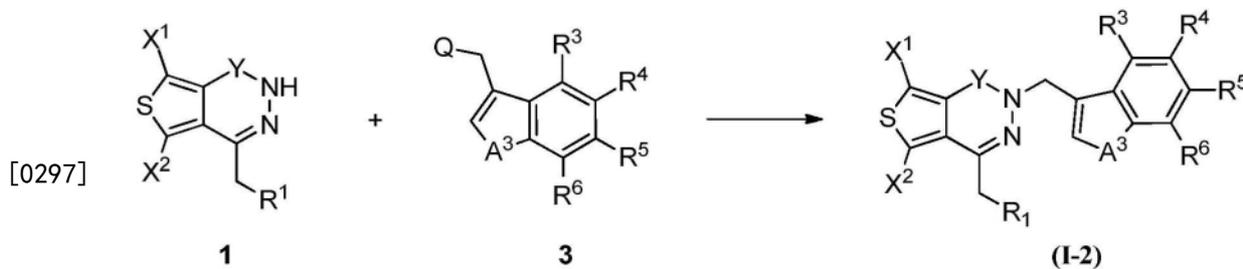
[0293] 通常可以例如根据方案1制备式(I-1)的化合物:



方案 1

[0295] 其中, X^1 、 X^2 、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 R^2 、 R^3 至 R^7 如上文所定义和Q为卤素如Cl、Br、I等,或任意其它离去基团如 OSO_2Me 、OMs、OTs、OTf等。

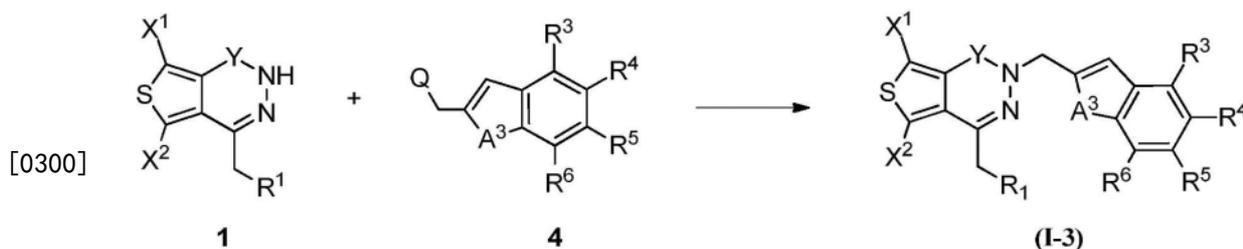
[0296] 通常可以例如根据方案2制备式(I-2)的化合物:



方案 2

[0298] 其中, X^1 、 X^2 、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 R^2 、 R^3 至 R^7 如上文所定义和Q为卤素,如Cl、Br、I等,或任意其它离去基团如 OSO_2Me 、OMs、OTs、OTf等。

[0299] 通常可以例如根据方案3制备式(I-3)的化合物:



方案 3

[0301] 其中, X^1 、 X^2 、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 R^2 、 R^3 至 R^7 如上文所定义和Q为卤素,如Cl、Br、I等,或任意其

它离去基团如OSO₂Me、OMs、OTs、OTf等。

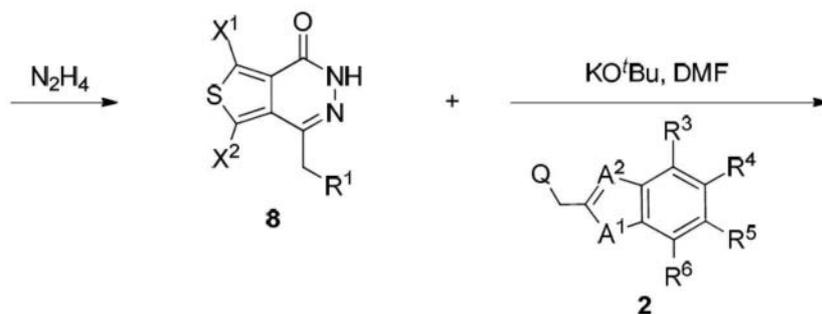
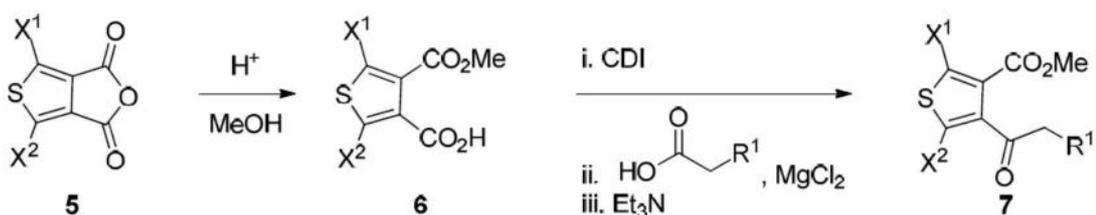
[0302] 在某些实施方案中,可以在碱,如叔丁醇钾、氢化钠、甲醇钠、乙醇钠等存在下进行反应。

[0303] 在某些实施方案中,使用非质子溶剂,如DMF、THF、NMP等进行反应。在某些实施方案中,可以使用醇溶剂,如甲醇、乙醇等进行反应。

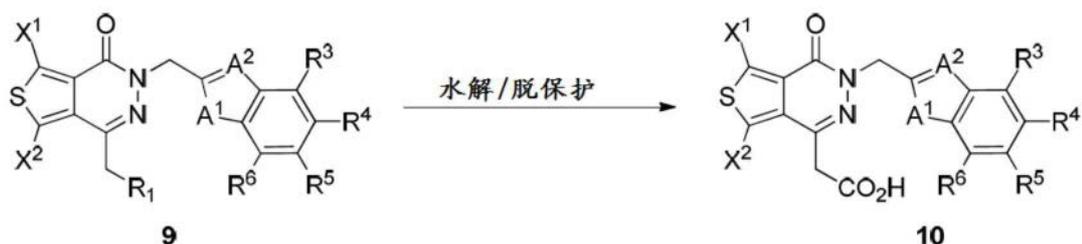
[0304] 在某些实施方案中,可以在约5°C至约80°C,如20°C至30°C之间的温度进行反应。

[0305] 在某些实施方案中,反应之后随后可以是另外的分离和纯化步骤,如色谱法(例如,快速、HPLC、MPLC等)、结晶等。

[0306] 通常还可以根据示例性方案4制备式(I-1)的化合物。环状酸酐5在酸性甲醇分解条件下转变成化合物6。活化化合物6,然后亲核加成和脱羧提供酮酯7。用肼处理化合物7提供环化的化合物8。然后将化合物8在碱性条件下偶联至化合物2,以提供式9的化合物。化合物9脱保护或水解提供式10的化合物。

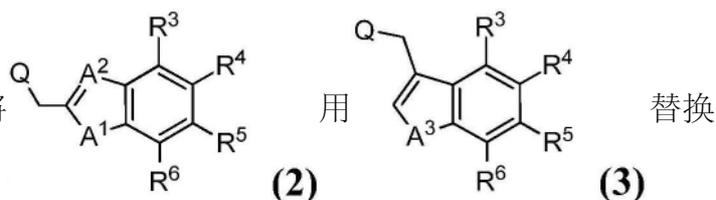


[0307]

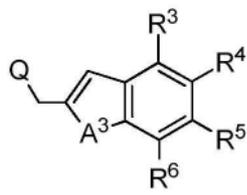
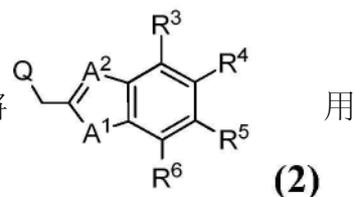


方案 4

[0308] 通常还可以根据方案4通过将



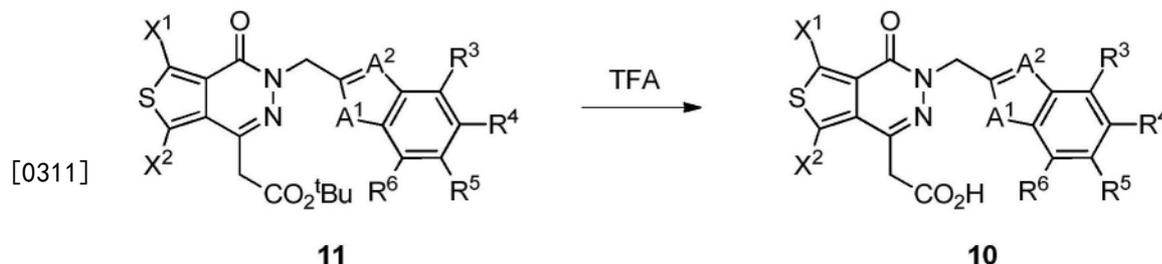
而制备式 (I-2) 的化合物。类似地,通常还可以根据方案4通过将



替换而制备式 (I-3) 的化合物。

[0309] 其它合适的反应是可能的,如式 (I) 的化合物水解以获得式 (I-1)、(I-2) 或 (I-3) 的化合物的不同形式。例如,具有叔丁氧基、甲氧基、乙氧基等基团作为 R^2 的化合物可以通过与合适的反应物(如三氟乙酸 (TFA)、HCl、KOH等)反应而水解,以获得具有氢作为 R^2 的式 (I) 的化合物。

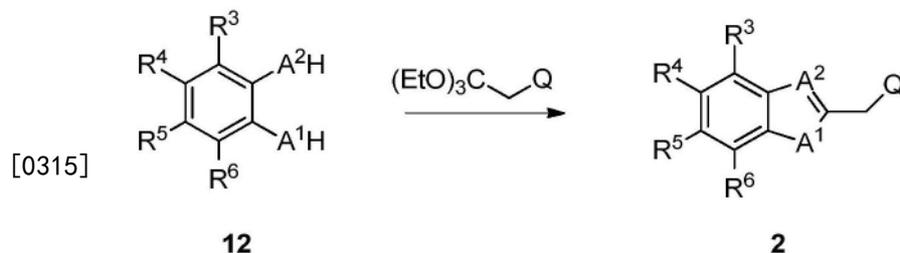
[0310] 例如可以根据方案5进行以下示例性合成。



[0312] 在其中Y为C=O的一些其它实施方案中,可以进行随后的反应以将C=O用C=S或C=N等替换。

[0313] 式 (2) 的化合物

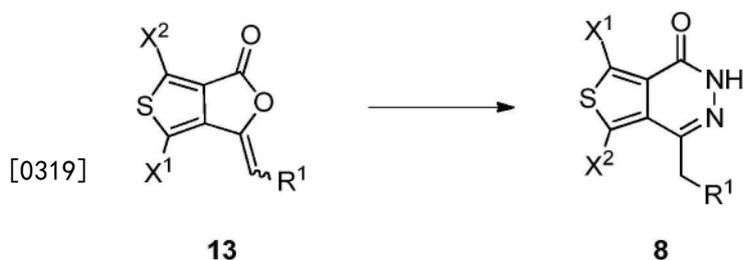
[0314] 为了获得式 (2) 的化合物,存在不同的可能性。可以通过各种各样的不同反应合成式 (2) 的化合物,如下文在方案6中示意性说明的缩合反应。可以使用各种各样的溶剂如乙醇、甲醇、DMF、AcOH等进行反应。可以在约5°C至约80°C,例如55°C至65°C之间的温度进行反应。



[0316] 关于某些式 (2) 的化合物的合成的另外的示例性描述被描述于J. Med. Chem. (1991), 第34卷, 第108-122页; J. Med. Chem. (1992), 第35卷, 第3期, 第457-465页; 和美国专利号8,916,563中; 它们中的每一个在此通过引用以其整体并入。

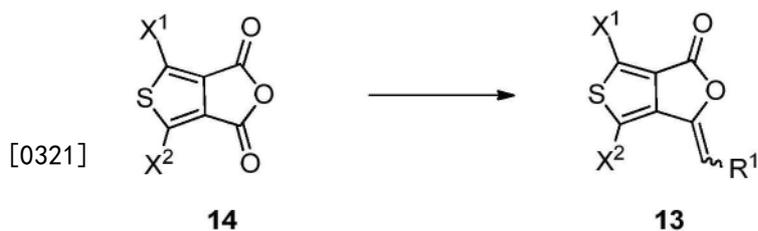
[0317] 式(1)的化合物

[0318] 为了获得式(1)的化合物,存在不同的可能性。例如可以如方案7中所示合成式(1)的化合物。例如,为了获得其中Y为C=O的式(1)的化合物,可以如方案7中所示进行由式(13)表示的化合物与引起加成环合反应的反应物(如肼)的反应。可以使用各种各样的溶剂如乙醇、甲醇、THF等进行反应。可以在约20°C至约100°C,例如60°C至80°C之间的温度进行反应。



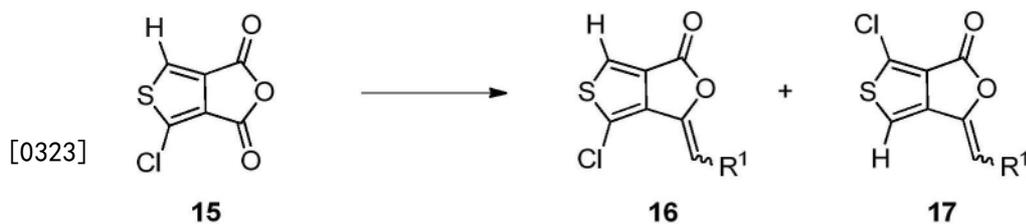
方案 7

[0320] 可以例如如下文在方案8中所示,通过酸酐与引起Wittig反应的反应物(如(叔丁氧羰基亚甲基)-三苯基正磷等)反应获得式(13)的化合物。可以使用非质子溶剂如CH₂Cl₂、THF、1,4-二噁烷、甲苯等进行反应。可以在约20°C至约110°C,例如55°C至70°C之间的温度进行反应。



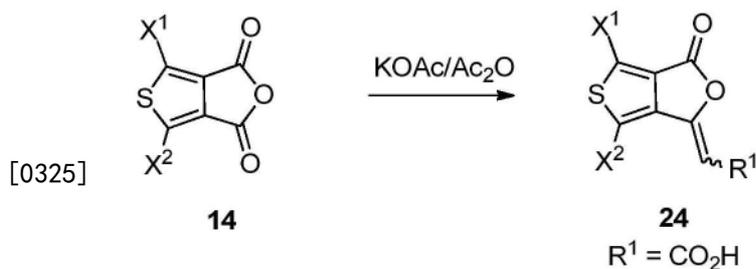
方案 8

[0322] 在某些实施方案中,酸酐如化合物15与引起Wittig反应的反应物的反应可以导致由16和17表示的特定化合物的混合物,如下文所示例(方案9)。在这样的情况下,如果需要,则可以将混合物分离和纯化以获得感兴趣的特定化合物(例如化合物16或17)。



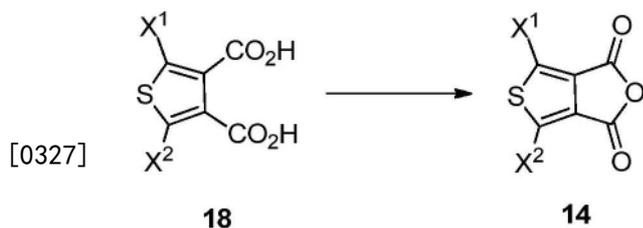
方案 9

[0324] 在某些实施方案中,可以通过Perkins反应获得式(13)的化合物,如方案10中所示。Perkins反应可以使用K₂CO₃/Ac₂O,如方案10中所示。然而可以使用其它温度和其它碱,如K₂CO₃等。Perkins反应的另外的细节可见于WO 03/061660,其内容通过引用以其整体并入本文。



方案 10

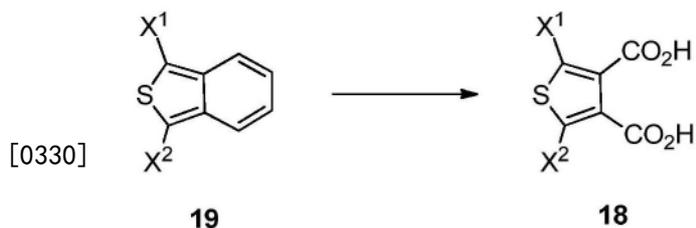
[0326] 可以通过由式 (18) 表示的二羧酸衍生物与合适的形成酸酐的反应物 (如二环己基碳二亚胺 (DCC) 或乙酸酐) 反应以获得式 (14) 的化合物, 来获得式 (14) 的化合物, 如下文示意性说明那样 (方案 11)。可以使用非亲核性溶剂, 如乙酸酐、THF 等进行反应。可以在约 20°C 至约 100°C, 如 60°C 至 80°C 之间的温度进行反应。



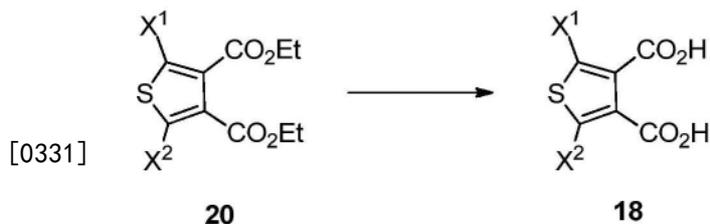
方案 11

[0328] 也可以如 Ayres 等人在 Tetrahedron, 1975, 31, 1755-1760 (在此通过引用以其整体并入) 中所描述获得式 (14) 的化合物。可以通过已知的方法将式 (14) 的化合物转变成式 (I) 的化合物, 例如如先前在美国专利号 8,916,563 (在此通过引用以其整体并入) 中所描述。

[0329] 通常可以通过商业来源, 如 Sigma-Aldrich 获得式 (18) 的化合物。替代地, 可以通过由式 (19) 或式 (20) 表示的合适的前体与合适的形成二羧酸衍生物的反应物 (如 $NaMnO_4$ 和/或 $NaOH$) 反应获得式 (18) 的化合物, 以获得式 (18) 的化合物, 如下文示意性说明那样 (方案 12 和 13)。可以使用含水溶剂, 如水进行反应。可以在约 50°C 至约 100°C, 如 85°C 至 95°C 之间的温度进行反应。

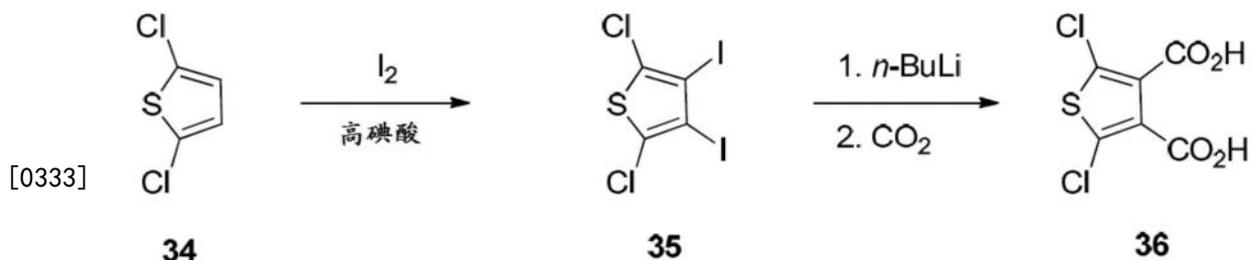


方案 12



方案 13

[0332] 其中 X^1 和 X^2 为Cl的式(18)的化合物可以如Ayres等人在Tetrahedron, 1975, 31, 1755-1760(在此通过引用以其整体并入)中所描述而获得, 如方案14中所示。化合物34的双碘化, 然后金属转移和羧酸化提供化合物36。还可以将其它卤化的衍生物用作起始原料以提供式(18)的化合物。式(18)的化合物的二羧酸官能团随后转化以形成环状酸酐, 如上文所描述, 提供式(14)的化合物。可以通过已知的方法将式(14)的化合物转变成式(I)的化合物。示例性方法描述于美国专利号8,916,563(在此通过引用以其整体并入)中。

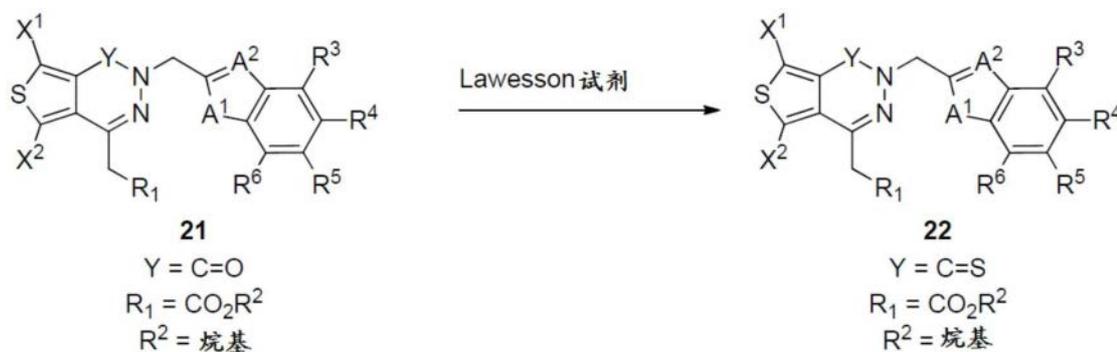


方案 14

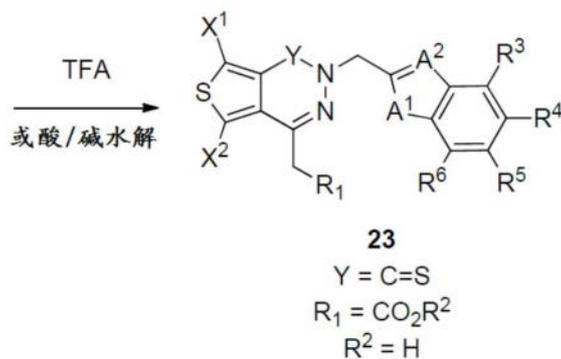
[0334] 式(I)的化合物的另外的合成方案

[0335] 用于制备式(I)的化合物的上述合成方案是说明性的并且不意在限制本领域技术人员可以用于制备本文中公开的化合物的可能的技术。不同的方法对本领域技术人员将变得明显。可以进行另外的反应, 以合成由式(I)表示的化合物的另外的实施方案。

[0336] 为了获得其中Y为C=S的式(I)的化合物, 可以进行以下合成(方案15)。将化合物21用Lawesson试剂处理, 提供对应的硫代羰基衍生物22。随后的脱保护或水解提供化合物23。

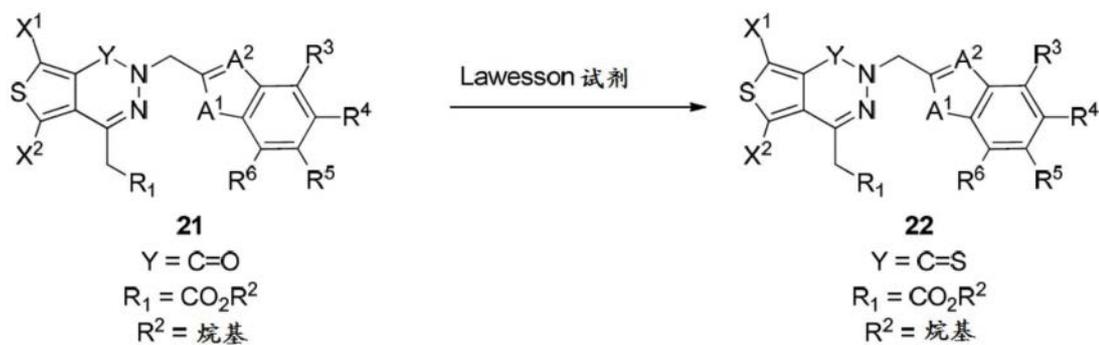


[0337]

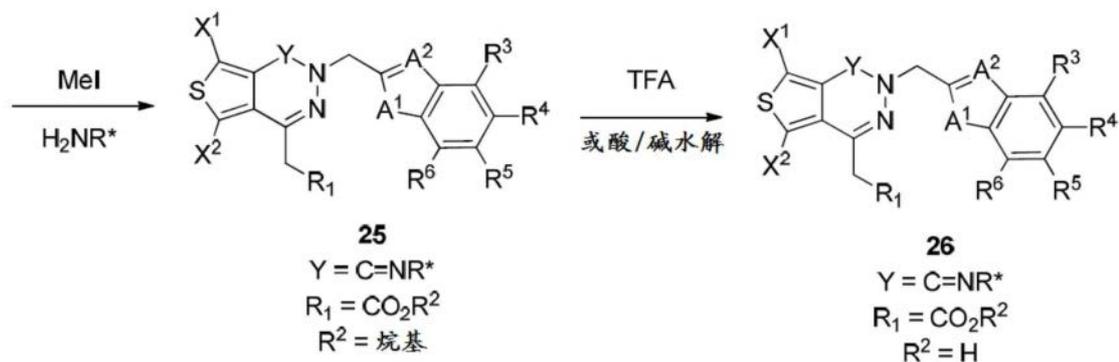


方案 15

[0338] 为了获得其中Y为C=NR*的式(I)的化合物, 其中R*表示氢或烷基取代基, 例如可以进行以下合成(方案16)。



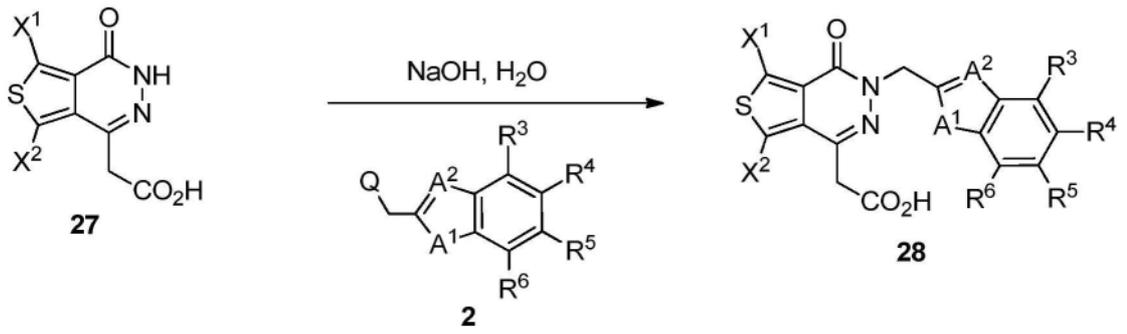
[0339]



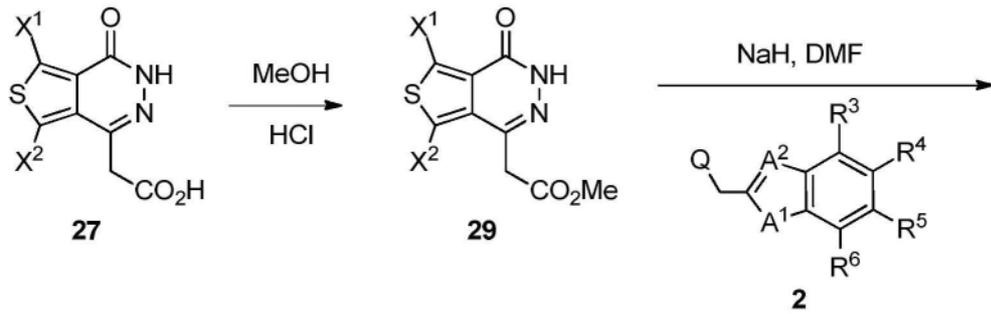
方案 16

[0340] 可以如先前在美国专利号8,916,563中所描述制备其中Y为共价键的式(I)的化合物。

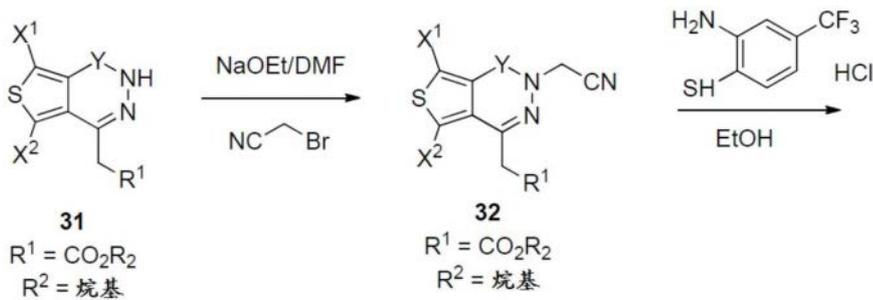
[0341] 其它替代和变型另外是可能的,如将会对本领域普通技术人员显而易见那样。例如,在方案17中,可以使用KOH替代NaOH。在以下方案18中,可以使用 KO^tBu 替代NaH。另外,替代DMF,可以使用NMP或THF。



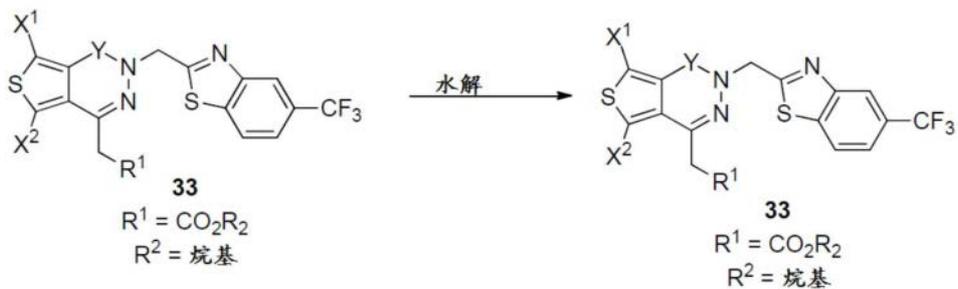
[0342]



[0343] 在某些实施方案中,可以进行以下替代性合成(方案19)。



[0344]



[0345] 本发明的化合物或组合物可以用于受益于醛糖还原酶的抑制的应用。醛糖还原酶抑制的示例性效用可以见于例如美国专利号8,916,563;5,677,342;5,155,259;4,939,140;美国公开号US 2006/0293265;和Roy等人,Diabetes Research and Clinical Practice,1990,10(1),91-97;和其中引用的参考文献;它们中的每一个在此通过引用以其整体并入。还已发现,醛糖还原酶的抑制防止结肠癌的转移和结肠癌细胞中的有丝分裂(参见,例如,Tammali,R.等人,Inhibition of Aldose Reductase Prevents Colon Cancer Metastasis,Carcinogenesis 2011,doi:10.1093/carcin/bgr102;在线公开:2011年6月3日;Angiogenesis 2011年5月;14(2):209-21;和Mol.Cancer Ther.2010年4月;9(4):813-824;它们中的每一个在此通过引用以其整体并入)。

[0346] 在某些实施方案中,本发明的化合物和/或组合物可以用于促进皮肤的健康老化、治疗皮肤病症、治疗血管生成病症如癌症(包括结肠癌)、治疗非心脏组织损伤、治疗心血管病症、治疗肾病症、治疗正在逐渐形成的心肌梗塞、治疗缺血性损伤和治疗各种其它病症,如由于糖尿病而产生的并发症。这样的病症可以包括但不限于,动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变、皮肤感染、周围性血管疾病、中风、哮喘等。

[0347] 在某些实施方案中,本发明的化合物和/或组合物可以用于心血管应用。例如,本发明的化合物和/或组合物可以用于治疗经历心脏搭桥手术的患者以改善在手术之后的恢复。在另一个实例中,本发明的化合物和/或组合物可以用于抑制或减少动脉粥样硬化斑块的累积或迅速发作。

[0348] 在一些其它实施方案中,本发明的化合物和/或组合物可以用于局部应用。例如,本发明的化合物和/或组合物可以用于延迟或减少皮肤老化。

[0349] 在某些实施方案中,式(I)的化合物可以以每天约0.5至约25mg/kg待治疗的受试者体重的范围内的剂量,如约1.0至10mg/kg给药至需要治疗的受试者。然而,另外的变化形式在本发明的范围内。

[0350] 式(I)的化合物可以单独施用或与药学上可接受的载体例如稀释剂、填料、水溶液和甚至有机溶剂组合施用。本发明的化合物和/或组合物可以作为片剂、粉末剂、锭剂、糖浆剂、可注射溶液等给药。另外的成分,例如调味剂、粘结剂、赋形剂等在本发明的范围内。

[0351] 在某些实施方案中,药学上可接受的组合物可以含有在约0.01至约2重量%,如0.01至约1重量%或约0.05至约0.5重量%的范围内的浓度的式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐。可以将组合物配制为溶液、悬浮液、软膏或胶囊等。可以将药物组合物制备为水溶液并且可以含有另外的组分,如防腐剂、缓冲剂、紧张剂、抗氧化剂、稳定剂、改变粘度的成分等。

[0352] 其它等效给药模式可以见于美国专利号4,939,140,其在此通过引用以其整体并入本文。

[0353] 在一个实施方案中,本发明提供包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药的药物组合物和/或药物在治疗由醛糖还原酶引起或与醛糖还原酶相关的疾病状态和/或病状的方法中的用途。

[0354] 在另一个实施方案中,治疗方法包括以下步骤:i)确定需要这样的治疗的受试者;(ii)提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药;和(iii)以治疗

有效量给予所述式 (I) 的化合物,以在需要这样的治疗的受试者中治疗、抑制和/或防止疾病状态或病状。

[0355] 在另一个实施方案中,治疗方法包括以下步骤:i) 确定需要这样的治疗的受试者;(ii) 提供包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或前药的组合物;和(iii) 以治疗有效量给予所述组合物,以在需要这样的治疗的受试者中治疗、抑制和/或防止疾病状态或病状。

[0356] 在一个实施方案中,有需要的受试者为动物。在另一个实施方案中,有需要的患者为动物。动物包括动物界的所有成员,但不限于人类、小鼠、大鼠、猫、猴、狗、马和猪。在一些实施方案中,有需要的受试者为人类。在一些实施方案中,有需要的受试者为小鼠、大鼠、猫、猴、狗、马或猪。在一些实施方案中,有需要的患者为人类。在一些实施方案中,有需要的患者为小鼠、大鼠、猫、猴、狗、马或猪。

[0357] 在一个实施方案中,将化合物或组合物口服给药。在另一个实施方案中,将化合物或组合物静脉内给药。

[0358] 在一个实施方案中,所述方法包括向受试者给予有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药;或包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药以及药学上可接受的载体的组合物。

[0359] 药学上可接受的载体是本领域技术人员公知的,且包括例如佐剂、稀释剂、赋形剂、填料、润滑剂和媒介物。在一些实施方案中,载体为稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。在一些实施方案中,载体为稀释剂、佐剂或赋形剂。在一些实施方案中,载体为稀释剂或佐剂。在一些实施方案中,载体为赋形剂。通常,药学上可接受的载体对活性化合物是化学惰性的且在使用条件下是无毒的。药学上可接受的载体的实例可以包括,例如水或盐水溶液,聚合物如聚乙二醇,碳水化合物及其衍生物,油,脂肪酸或醇。作为药学上的载体油的非限制性实例包括石油、动物、植物或合成来源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。药学上的载体还可以为盐水,阿拉伯树胶,明胶,淀粉糊,滑石,角蛋白,胶体二氧化硅,脲等。此外可以使用助剂,稳定剂、增稠剂、润滑性试剂和着色剂。合适的药学上的载体的其它实例描述于例如Remington's: The Science and Practice of Pharmacy,第22版(Allen, Loyd V., Jr 编辑, Pharmaceutical Press (2012)); Modern Pharmaceutics,第5版(Alexander T. Florence, Juergen Siepmann, CRC Press (2009)); Handbook of Pharmaceutical Excipients,第7版(Rowe, Raymond C.; Sheskey, Paul J.; Cook, Walter G.; Fenton, Marian E. 编辑, Pharmaceutical Press (2012)) (它们中的每一个通过引用以其整体并入本文)中。

[0360] 在一个实施方案中,药物组合物为一种或更多种本文中描述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、前药或水合物与其它化学组分,如生理上可接受的载体和赋形剂的混合物。药物组合物的目的在于促进将化合物给药至有机体或受试者。

[0361] 在另一个实施方案中,治疗、预防和/或抑制与醛糖还原酶相关的病状的方法包括以下步骤:i) 确定需要这样的治疗的受试者;(ii) 提供式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药;或包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药以及药学上可接受的载体的组合物;和(iii) 以治疗有效量给予所述化合物或组合物,以在需要这样的治疗的受试者中治疗、预防和/或抑制的与醛糖还原酶相关的疾病状态或病状。

[0362] “前药”或“前药”是指在体内转变成活性药物的试剂。前药经常是有用的,因为在一些情况下,它们比母体药物更易于给予。它们是可生物利用的,例如通过口服给药,而母体药物是较少可生物利用的或是不可生物利用的。在一些实施方案中,前药具有比母体药物改进的在药物组合物中的溶解度。例如,化合物携带在体内被除去,因此释放活性化合物的保护基。术语“前药”可以适用于例如式(I)的化合物的酸官能度的官能度。前药可以由其中酸基团被掩蔽为例如酯或酰胺的结构组成。在本文中和例如由Alexander等人, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 318 (在此通过引用以其整体并入) 讨论前药的另外的实例。

[0363] 在一个实施方案中,本发明还包括包含式(I)的化合物的前药和/或其药物组合物的方法。前药包括化合物的衍生物,其可以在生物条件下(体外或体内)水解、氧化或以其它方式反应以提供本发明的活性化合物。前药的实例包括但不限于本发明化合物的衍生物和代谢物,其包括可生物水解结构部分,如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯和可生物水解的磷酸酯类似物。前药可以包括其中酸基团被掩蔽为例如酯或酰胺的结构。例如由Alexander等人, *J. Med. Chem.* 1988, 31, 318 和 *The Practice of Medicinal Chemistry* (Camille Wermuth编辑, 1999, Academic Press; 在此通过引用以其整体并入) 讨论前药的另外的实例。前药经常是有用的,因为在一些情况下,它们比母体药物更易于给予。它们是可生物利用的,例如通过口服给药,而母体药物是较少可生物利用的或是不可生物利用的。在一些实施方案中,前药具有比母体药物改进的在药物组合物中的溶解度。例如,化合物携带在体内被除去,因此释放活性化合物的保护基。

[0364] 在某些实施方案中,具有羧基官能团的化合物的前药是羧酸的(C₁-C₄)烷基酯。羧酸酯通过酯化任意存在于分子上的羧酸结构部分的而便利地形成。前药可以典型地使用公知的方法来制备,如由以下描述的那些:*Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery* 第6版 (Donald J. Abraham编辑, 2001, Wiley) 和 *Design and Application of Pro-drugs* (H. Bundgaard编辑, 1985, Harwood Academic Publishers Gmfh; 它们中的每一个在此通过引用以其整体并入)。式(I)的化合物的可生物水解部分(i)不会干扰化合物的生物活性但可以给予该化合物有利的体内性质,如吸收、作用持续时间或作用的开始;或(ii)可以是没有生物活性的但在体内被转变成生物活性化合物。可生物水解的酯的实例包括但不限于,(C₁-C₄)烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰基氨基烷基酯和胆碱酯。可生物水解的酰胺的实例包括但不限于,(C₁-C₄)烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括但不限于,(C₁-C₄)烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟烷基胺、杂环胺和杂芳族胺以及聚醚胺。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰基氨基烷基酯或胆碱酯。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酯、烷氧基酰氧基酯或烷基酰基氨基烷基酯。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酯或烷氧基酰氧基酯。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酯。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₃)烷基酯。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为甲酯或乙酯。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为叔丁酯。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺或烷基氨基烷基羰基酰胺。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酰胺、 α -氨基酸酰胺或烷氧基酰基酰胺。在一些实

施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酰胺或 α -氨基酸酰胺。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基酰胺。

[0365] 在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟基烷基胺、杂环胺、杂芳族胺或聚醚胺。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基胺、氨基酸、羟基烷基胺、杂环胺、杂芳族胺或聚醚胺。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基胺、氨基酸、羟基烷基胺或聚醚胺。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基胺、氨基酸或羟基烷基胺。在一些实施方案中,可生物水解的结构部分为(C₁-C₄)烷基胺。

[0366] 在一个实施方案中,将本发明的化合物配制成药物组合物,用于以适合于体内给药的生物学上相容的形式给药至受试者。根据另一个方面,本发明提供包含与药学上可接受的稀释剂和/或载体混合的式(I)的化合物的药物组合物。药学上可接受的载体在与组合物的其它成分相容且对其受体无害的意义上是“可接受的”。本文中采用的药学上可接受的载体可以选自各种有机或无机材料,所述有机或无机材料用作药物制剂的材料且作为镇痛剂、缓冲剂、粘结剂、崩解剂、稀释剂、乳化剂、赋形剂、增量剂、助流剂、增溶剂、稳定剂、悬浮剂、紧张剂、媒介物和粘度增加剂引入。还可以加入药物添加剂,例如抗氧化剂、芳族化合物、着色剂、调味改进剂、防腐剂 and 甜味剂。可接受的药物载体的实例包括羧甲基纤维素、结晶纤维素、甘油、阿拉伯树胶、乳糖、硬脂酸镁、甲基纤维素、粉末、盐水、藻酸钠、蔗糖、淀粉、滑石和水以及其它。在一个实施方案中,术语“药学上可接受的”意指用于动物且尤其是用于人类的由联邦或州政府的管理机构批准或美国药典或其它公认药典中列出。

[0367] 表面活性剂例如洗涤剂还适合用于制剂中。表面活性剂的具体实例包括聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、乙酸乙烯酯和乙烯基吡咯烷酮的共聚物、聚乙二醇、苜醇、甘露醇、甘油、山梨糖醇或失水山梨醇的聚氧乙烯化酯;卵磷脂或羧甲基纤维素钠;或丙烯酸系衍生物,如甲基丙烯酸酯等;阴离子型表面活性剂,如碱性硬脂酸盐,尤其是硬脂酸钠、硬脂酸钾或硬脂酸铵;硬脂酸钙或硬脂酸三乙醇胺;烷基硫酸盐,尤其是月桂基硫酸钠和鲸蜡基硫酸钠;十二烷基苯磺酸钠或二辛基磺基丁二酸钠;或脂肪酸,尤其是源自椰子油的那些;阳离子型表面活性剂,例如水溶性的式N⁺R'R''R'''Y的季铵盐,其中R基团是相同的或不同的任选地羟基化的烃基,且Y是强酸的阴离子,如卤离子、硫酸根和磺酸根阴离子;鲸蜡基三甲基溴化铵是可以使用的阳离子型表面活性剂之一,式N⁺R'R''R'''的胺盐,其中R基团是相同的或不同的任选地羟基化的烃基;十八胺盐酸盐是可以使用的阳离子型表面活性剂之一;非离子型表面活性剂,例如失水山梨醇的任选地聚氧乙烯化的酯,尤其是聚山梨醇酯80或聚氧乙烯化的烷基醚;聚乙二醇硬脂酸酯、蓖麻油的聚氧乙烯化衍生物、聚甘油酯、聚氧乙烯化的脂肪醇、聚氧乙烯化的脂肪酸或氧化乙烯与氧化丙烯的共聚物;两性表面活性剂,如甜菜碱的取代的月桂基化合物。

[0368] 当给予受试者时,式(I)的化合物和药学上可接受的载体可以是无菌的。合适的药物载体还可以包括赋形剂,如淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、二醇、聚乙二醇300、水、乙醇、聚山梨醇酯20等。如果期望的话,本组合物还可以含有较少量的湿润剂或乳化剂或pH缓冲剂。

[0369] 本发明的药物制剂通过药物领域中公知的方法制备。任选地,还添加一种或更多

种辅助成分(例如,缓冲剂、调味剂、表面活性试剂等)。载体的选择依据化合物的溶解度和化学性质、所选择的给药途径和标准药物实践来确定。

[0370] 另外,将本发明的化合物和/或组合物通过已知程序给药至人或动物受试者,所述已知程序包括口服给药、舌下给药或颊内给药。在一个实施方案中,将化合物和/或组合物口服给药。

[0371] 对于口服给药,本发明的化合物的制剂可以以如胶囊、片剂、粉末剂、颗粒剂的剂型或以混悬剂或溶液剂形式呈现。胶囊制剂可以是明胶、软凝胶或固体。片剂和胶囊制剂可以另外含有一种或更多种佐剂、粘结剂、稀释剂、崩解剂、赋形剂、填料或润滑剂,它们中的每一种是本领域已知的。它们的实例包括碳水化合物例如乳糖或蔗糖、无水磷酸氢钙、玉米淀粉、甘露醇、木糖醇、纤维素或其衍生物、微晶纤维素、明胶、硬脂酸盐、二氧化硅、滑石、淀粉羟基乙酸钠、阿拉伯树胶、调味剂、防腐剂、缓冲剂、崩解剂和着色剂。口服给药的组合物可以含有一种或更多种任选的试剂,例如增甜剂如果糖、阿斯巴甜或糖精;调味剂例如薄荷、冬青油或樱桃;着色剂;和防腐剂,以提供药学上可口的制剂。

[0372] 在一些实施方案中,组合物为单位剂型如片剂、胶囊或单一剂量小瓶。合适的单位剂量,即,治疗有效量,可以在适当地被设计用于需要给予所选择的化合物的每一种病状的临床试验期间确定,且当然将根据所需的临床终点而改变。

[0373] 根据本发明的方法,将本发明的化合物以治疗有效量给药至受试者,例如以减少或缓解与受试者中的醛糖还原酶活性相关的症状。该量容易地由技术人员基于已知程序来确定,所述已知程序包括体内建立的滴定曲线的分析和本文所公开的方法和试验。

[0374] 在一个实施方案中,所述方法包括给予治疗有效剂量的本发明化合物。在一些实施方案中,治疗有效剂量为至少约0.05mg/kg体重、至少约0.1mg/kg体重、至少约0.25mg/kg体重、至少约0.3mg/kg体重、至少约0.5mg/kg体重、至少约0.75mg/kg体重、至少约1mg/kg体重、至少约2mg/kg体重、至少约3mg/kg体重、至少约4mg/kg体重、至少约5mg/kg体重、至少约6mg/kg体重、至少约7mg/kg体重、至少约8mg/kg体重、至少约9mg/kg体重、至少约10mg/kg体重、至少约15mg/kg体重、至少约20mg/kg体重、至少约25mg/kg体重、至少约30mg/kg体重、至少约40mg/kg体重、至少约50mg/kg体重、至少约75mg/kg体重、至少约100mg/kg体重、至少约200mg/kg体重、至少约250mg/kg体重、至少约300mg/kg体重、至少约350mg/kg体重、至少约400mg/kg体重、至少约450mg/kg体重、至少约500mg/kg体重、至少约550mg/kg体重、至少约600mg/kg体重、至少约650mg/kg体重、至少约700mg/kg体重、至少约750mg/kg体重、至少约800mg/kg体重、至少约900mg/kg体重或至少约1000mg/kg体重。将要认识到,任意本文中列出的剂量可以构成剂量范围上限或下限,且可以与任意其它剂量组合以构成包括上限和下限的剂量范围。

[0375] 在一些实施方案中,方法包括单一剂量或给药(例如,以单一注射或沉积)。替代地,方法包括对对其有需要的受试者每天给药一次,每天给药两次,每天给药三次或每天给药四次,持续约2至约28天,或约7至约10天,或约7至约15天或更长的时间段。在一些实施方案中,方法包括长期给药。在另有的其它实施方案中,方法包括在若干个星期、月、年或十年期间内给药。在还有的其它实施方案中,方法包括在若干个星期期间内给药。在还有的其它实施方案中,方法包括在若干个月期间内给药。在还有的其它实施方案中,方法包括在若干年期间内给药。在还有的其它实施方案中,方法包括在几十年期间内给药。

[0376] 给药的剂量可以根据已知因素而改变,所述已知因素如活性成分的药代动力学特征及其给药模式和途径;活性成分的给药时间;受体的年龄、性别、健康和体重;症状的性质和程度;同时治疗的类型、治疗频率和所需的效果;和排泄速率。这些全部容易地由技术人员确定且可以由技术人员用于调节或滴定剂量和/或用量方案。

[0377] 用于组合物中的精确剂量还将取决于给药途径,并且应当根据医师的判断和每一个患者的情况来确定。在本发明的具体实施方案中,本发明化合物的口服给药的合适剂量范围通常为约1mg/天至约1000mg/天。在一个实施方案中,口服剂量是约1mg/天至约800mg/天。在一个实施方案中,口服剂量为约1mg/天至约500mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约1mg/天至约250mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约1mg/天至约100mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约5mg/天至约50mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约5mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约10mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约20mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约30mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约40mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约50mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约60mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约70mg/天。在另一个实施方案中,口服剂量为约100mg/天。将要认识到,任意本文中列出的剂量可以构成剂量范围上限或下限,且可以与任意其它剂量组合以构成包括上限和下限的剂量范围。

[0378] 可以在包含化合物和/或组合物的试剂盒中提供任意本发明的化合物和/或组合物。因此,在一个实施方案中,在试剂盒中提供本发明的化合物和/或组合物。

[0379] 本领域技术人员将认识到,或能够仅仅使用常规实验确定,本文中描述的本发明的具体实施方案的许多等效物。这样的等效物意图在本发明的范围内。

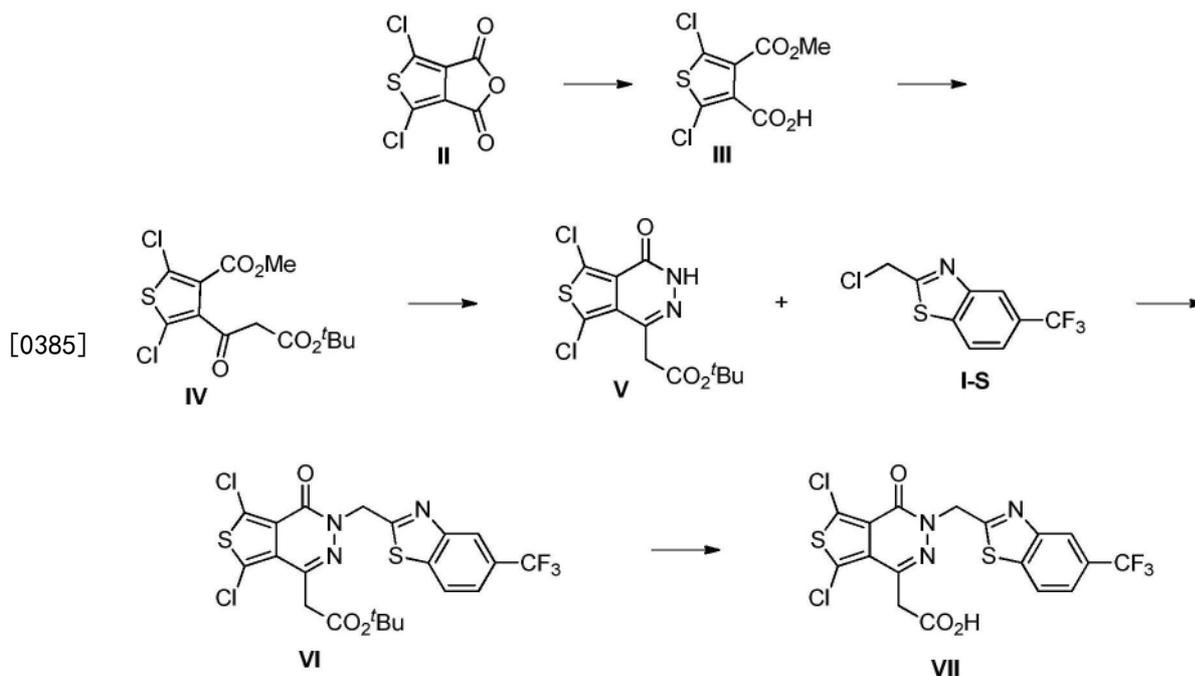
[0380] 通过以下非限制性实施例来进一步描述本发明。

[0381] 实施例

[0382] 在下文提供实施例以利于更完全理解本发明。以下实施例用来阐释制备和实践本发明的示范性模式。然而,本发明的范围不被解释为限于仅是说明性的这些实施例中所公开的具体实施方案。

[0383] 实施例1:制备化合物VII。

[0384] 如下文示意性说明那样制备化合物VII。



[0386] 2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑(化合物I-S):使用与先前在美国专利号8,916,563中所描述相同的方法制备化合物I-S。

[0387] 4,6-二氯-1H,3H-噻吩并[3,4-c]咪唑-1,3-二酮(化合物II):使用与先前在Ayres,B.E.,Longworth,S.W.,McOmie,J.F.W.Tetrahedron,1975,31,1755-1760中所描述相同的方法制备化合物II。

[0388] 2,5-二氯-4-(甲氧羰基)噻吩-3-甲酸(化合物III):将0.495g(2.22mmol)的4,6-二氯-1H,3H-噻吩并[3,4-c]咪唑-1,3-二酮(化合物II)在4.0mL的MeOH中的溶液用TFA(1滴)处理,并且加热至65℃过夜。将反应混合物冷却至环境温度,并且在真空中浓缩。向获得的残余物中添加醚,然后添加NaHCO₃饱和水溶液。分层,并且将水层用(乙)醚(1x)萃取。然后通过添加浓HCl将水层酸化至pH=2。将水层用EtOAc(3x)萃取,并且将来自第二次萃取的合并的有机物用盐水(1x)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩,以生成0.537g(95%粗产率)白色固体状2,5-二氯-4-(甲氧羰基)噻吩-3-甲酸(化合物III),不经进一步纯化使用:¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ_{ppm} 3.91(s,3H);¹³C NMR(CDCl₃,100MHz):δ_{ppm} 165.6,162.0,133.9,131.0,129.6,128.1,53.0。

[0389] 4-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙酰基)-2,5-二氯噻吩-3-甲酸甲酯(化合物IV):在第一烧瓶中,将0.537g(2.11mmol)化合物III在8.0mL的DMF中的溶液缓慢地用0.393g(2.42mmol)的CDI处理。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。在单独的第二烧瓶中,向0.439g(2.74mmol)丙二酸单叔丁酯在8.0mL的DMF中的冷却至0℃的溶液添加0.261g(2.74mmol)的MgCl₂。在0℃搅拌5分钟之后,添加1.2mL(8.42mmol)三乙胺,并且将所得的反应混合物在环境温度搅拌2小时。在2小时之后,将1号烧瓶的内容物添加至2号烧瓶,并且将组合的反应混合物在环境温度搅拌过夜。随后将反应混合物冷却至0℃,并且用1.0M HCl水溶液处理,并搅拌20分钟。将混合物用(乙)醚(3x)萃取和相继地用水(2x)和盐水(1x)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤和在真空中浓缩,以生成粗物质0.170g(23%粗产率)的4-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙酰基)-2,5-二氯噻吩-3-甲酸甲酯(化合物IV),其不经进一步纯化使

用。

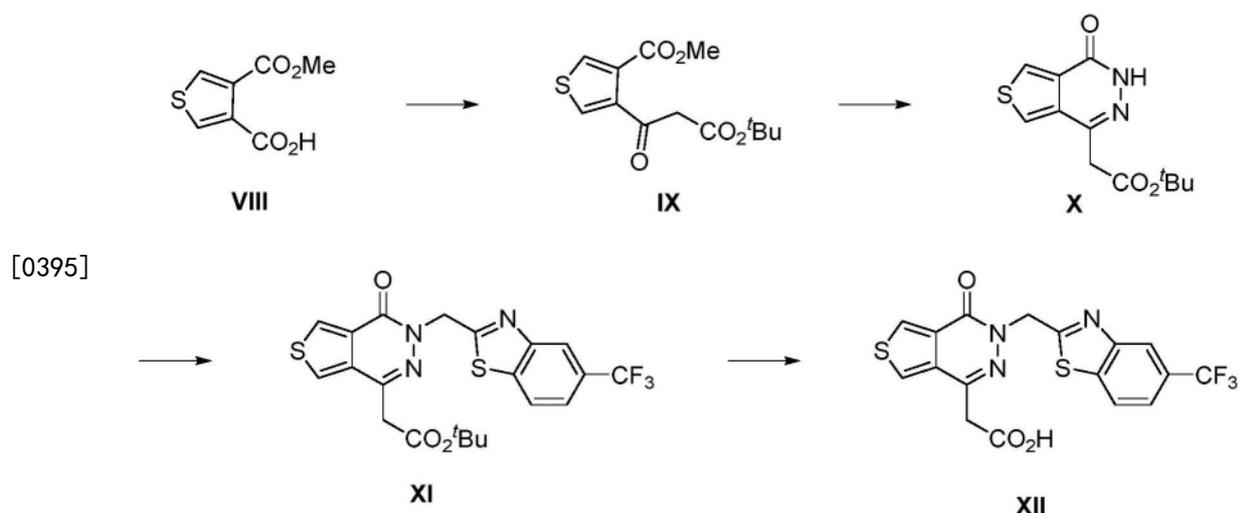
[0390] 2-(5,7-二氯-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物V):向在4.0mL的MeOH中的0.170g(0.482mmol)化合物IV添加17 μ L(0.530mmol)胍。将所得的反应混合物在环境温度搅拌2小时。随后在真空中浓缩反应混合物,并且将残余物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控)和用2:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成0.091g(57%产率)的白色固体状2-(5,7-二氯-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物V): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz): δ_{ppm} 9.15(br s,1H),3.89(s,2H),1.46(s,9H)。

[0391] 2-(5,7-二氯-4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物VI):向0.091g(0.271mmol)化合物V在3.0mL的DMF中的溶液添加0.037g(0.326mmol)的 K^tBu 。将所得的深色混合物在环境温度搅拌10分钟,然后添加0.082g(0.326mmol)的2-(氯甲基)-5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑(化合物I-S)。将反应混合物在环境温度搅拌2小时之后,在水和(乙)醚之间分配反应混合物,分层,并且用(乙)醚(2x)萃取水层。将合并的醚层相继地用饱和 NaHCO_3 水溶液(1x)、水(1x)、1.0M HCl水溶液(1x)和盐水(1x)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤和在真空中浓缩。将获得的残余物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控)和用4:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成0.072g(48%产率)的2-(5,7-二氯-4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物VI): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz): δ_{ppm} 8.28(s,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),5.63(s,2H),3.92(s,2H),1.45(s,9H);MS ESI(m/z)550(M+1) $^+$ 。

[0392] 2-(5,7-二氯-4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸(化合物VII):向0.072g(0.131mmol)化合物VI在1.0mL的THF中的溶液添加5.0mL甲酸(88%于水中)和0.5mL水。将反应混合物在环境温度搅拌12小时。在真空中浓缩反应混合物,并且在(乙)醚与饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配残余物。分层,并且通过添加浓HCl将水层酸化至pH 2。经由过滤收集沉淀的固体以生成8mg(12%产率)的白色固体状2-(5,7-二氯-4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸(化合物VII):m.p.=205-207 $^{\circ}\text{C}$ (未重结晶); $^1\text{H NMR}$ (丙酮,400MHz): δ_{ppm} 8.32-8.28(m,2H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),5.67(s,2H),4.04(s,2H);MS ESI(m/z)494(M+1) $^+$ 。

[0393] 实施例2:制备化合物XII。

[0394] 如下文示意性说明那样制备化合物XII。



[0396] 4-(甲氧羰基)噻吩-3-甲酸(化合物VIII):使用与先前在Hawker, D.D., Silverman, R.B. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, 20, 5763-5773中所描述相同的方法制备化合物VIII。

[0397] 4-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙酰基)噻吩-3-甲酸甲酯(化合物IX):在第一烧瓶中,将5.27g (28.31mmol) 化合物VIII在35mL的NMP中的溶液缓慢地用5.28g (32.55mmol) 的CDI处理。将反应混合物在环境温度搅拌2小时。在单独的第二烧瓶中,向5.67g (35.39mmol) 丙二酸单叔丁酯在50mL的NMP中的冷却至0°C的溶液添加3.37g (35.39mmol) 的MgCl₂。在0°C搅拌5分钟之后,添加14.8mL (84.93mmol) 的N,N-二异丙基乙胺,并且将所得的反应混合物在环境温度搅拌2小时。在2小时之后,将1号烧瓶的内容物添加至2号烧瓶,并且将合并的反应混合物在环境温度搅拌过夜。随后将反应混合物冷却至0°C,并且用1.0M HCl水溶液处理,并搅拌20分钟。将混合物用(乙)醚(3x)萃取,和相继地用水(2x)和盐水(1x)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤和在真空中浓缩。将残余物溶于10mL乙酸乙酯,并且添加110mL己烷。搅拌10分钟,并且过滤出固体沉淀物。在真空中浓缩滤液,并且粗4-(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙酰基)噻吩-3-甲酸甲酯(化合物IX)不进行进一步纯化而进行。

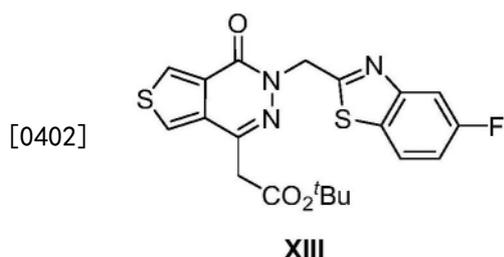
[0398] 2-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]噻嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物X):在0°C向8.04g (28.31mmol) 粗化合物IX在70mL的MeOH的溶液添加2.7mL (42.46mmol) 水合肼(50-60%于H₂O中)。将所得的反应混合物在0°C搅拌2小时。用水稀释反应混合物,并且经由过滤收集沉淀的固体,以生成2.99g (40%产率,经两步) 白色固体状2-(4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]噻嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物X):¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ_{ppm} 9.29 (br s, 1H), 8.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz): δ_{ppm} 168.5, 158.0, 139.2, 133.3, 130.7, 129.3, 123.9, 82.1, 40.9, 27.9; ESI (m/z) 308 (M+MeCN)⁺。

[0399] 2-(4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]噻嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XI):向0.100g (0.376mmol) 化合物X在2.5mL的DMF中的溶液添加0.044g (0.391mmol) 的KO^tBu。将所得的深色混合物在环境温度搅拌15分钟,然后添加0.104g (0.414mmol) 化合物I-S。在将反应混合物在环境温度搅拌2小时之后,在水和(乙)醚之间分配反应混合物,分层,并且用(乙)醚(2x)萃取水层。将合并的醚层相继地用1.0M NaOH(1x)、水(1x)、1.0M HCl水溶液(1x)和盐水(1x)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤和在真

空中浓缩。将获得的残余物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控)和用2:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成0.058g(32%产率)的2-(4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XI):¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ_{ppm} 8.45(d,J=3.2Hz,1H),8.29(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.83(d,J=3.2Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),5.75(s,2H),3.78(s,2H),1.41(s,9H);ESI(m/z)482(M+H)⁺。

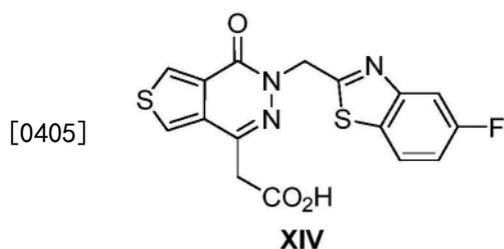
[0400] 2-(4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)乙酸(化合物XII):将0.058g(0.121mmol)化合物XI在1.0mL三氟乙酸和1.0mL的CH₂Cl₂中的溶液在环境温度搅拌2小时。在真空中浓缩反应混合物,并且在(乙)醚与饱和NaHCO₃水溶液之间分配残余物。分层,并且将醚层用饱和NaHCO₃水溶液(1x)洗涤。通过添加浓HCl将水层酸化至pH=2,并且经由过滤收集沉淀的固体,以生成20mg(39%产率)白色固体状2-(4-氧代-3-((5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)乙酸(化合物XII):m.p.=174-176°C(未重结晶);¹H NMR(丙酮,400MHz): δ_{ppm} 8.60(d,J=3.2Hz,1H),8.33(d,J=3.2Hz,1H),8.29(s,1H),8.26(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=8.8Hz,1H),5.74(s,2H),3.96(s,2H);MS ESI(m/z)426(M+1)⁺。

[0401] 实施例3:制备化合物XIII。



[0403] 如下制备上文所示的化合物XIII:重复对化合物XI描述的制备,不同之处在于2-(溴甲基)-5-氟苯并[d]噻唑为所使用的反应物以替代使用与以前相同的摩尔比例的化合物I-S。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XIII),其在二氧化硅塞上过滤,用2:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗涤之后以粗品继续进行。

[0404] 实施例4:制备化合物XIV。



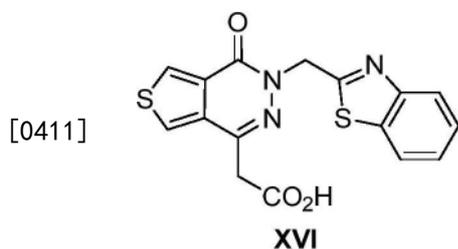
[0406] 如下制备上文所示的化合物XIV:重复对化合物XII描述的制备,不同之处在于化合物XIII为所使用的起始原料,以替代化合物XI。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氟苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)乙酸(化合物XIV),产率25%:m.p.=172-173°C(未重结晶);¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ_{ppm} 8.47(d,J=3.2Hz,1H),7.85(d,J=3.2Hz,1H),7.75-7.69(m,2H),7.13(dt,J=8.8,2.8Hz,1H),5.72(s,2H),3.93(s,2H);ESI(m/z)376(M+H)⁺。

[0407] 实施例5:制备化合物XV。



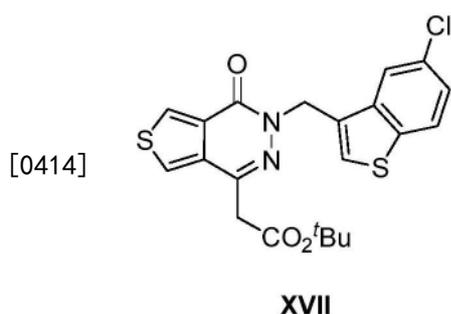
[0409] 如下制备上文所示的化合物XV:重复对化合物XI描述的制备,不同之处在于2-(溴甲基)苯并[d]噻唑为所使用的反应物,以替代使用与以前相同的摩尔比例的化合物I-S。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XV),其在二氧化硅塞上过滤,用3:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗涤之后以粗品继续进行。

[0410] 实施例6:制备化合物XVI。



[0412] 如下制备上文所示的化合物XVI:重复对化合物XII描述的制备,不同之处在于化合物XV为所使用的起始原料,以替代化合物XI。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸(化合物XVI),产率7%:m.p.=172-173°C(未重结晶);¹H NMR(丙酮,400MHz): δ_{ppm} 8.58(d,J=2.8Hz,1H), 8.30(d,J=2.8Hz,1H), 7.99-7.94(m,2H), 7.49(t,J=8.0Hz,1H), 7.41(t,J=8.0Hz,1H), 5.68(s,2H), 3.94(s,2H);ESI(m/z)358(M+H)⁺。

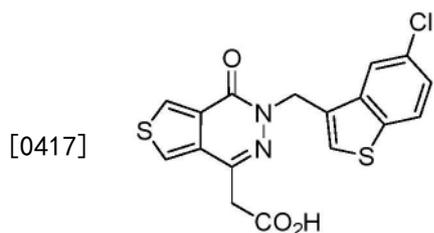
[0413] 实施例7:制备化合物XVII。



[0415] 如下制备上文所示的化合物XVII:重复对化合物XI描述的制备,不同之处在于3-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩为所使用的反应物,以替代使用与以前相同的摩尔比例的化合物I-S。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XVII)。将获得的产物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控),和用3:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成18%产率的化合物XVII:¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ_{ppm} 8.38(d,J=3.2Hz,1H), 8.19(d,J=1.2Hz,1H), 7.75(d,J=3.2Hz,1H), 7.72(d,J=8.8Hz,1H), 7.58(s,1H), 7.30-7.27

(m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); ESI (m/z) 447 (M+H)⁺。

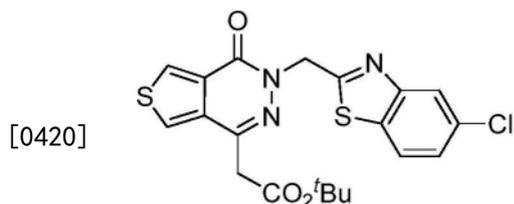
[0416] 实施例8:制备化合物XVIII。



XVIII

[0418] 如下制备上文所示的化合物XVIII:重复对化合物XII描述的制备,不同之处在于化合物XVII为所使用的起始原料,以替代化合物XI。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]噻嗪-1-基)乙酸(化合物XVIII),产率25%:¹H NMR (丙酮,400MHz): δ_{ppm} 8.53 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.27 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.92 (s, 2H); ESI (m/z) 391 (M+H)⁺, 389 (M-H)⁻。

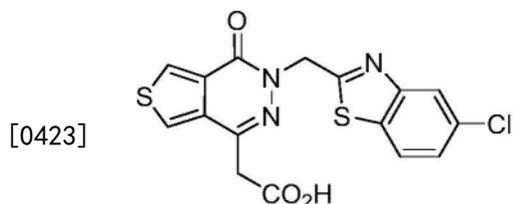
[0419] 实施例9:制备化合物XIX。



XIX

[0421] 如下制备上文所示的化合物XIX:重复对化合物XI描述的制备,不同之处在于5-氯-2-(氯甲基)苯并[d]噻唑为所使用的反应物,以替代使用与以前相同的摩尔比例的化合物I-S。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氯苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]噻嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XIX)。将获得的产物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控)和用4:1 (v/v) 己烷:乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成47%产率的化合物XIX:¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ_{ppm} 8.44 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); ESI (m/z) 448 (M+H)⁺。

[0422] 实施例10:制备化合物XX。

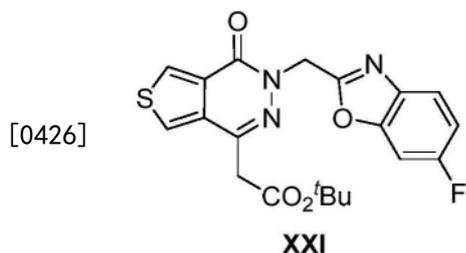


XX

[0424] 如下制备上文所示的化合物XX:重复对化合物XII描述的制备,不同之处在于化合物XIX为所使用的起始原料,以替代化合物XI。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氯苯并[d]噻唑-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]噻嗪-1-基)乙酸(化合物XX),

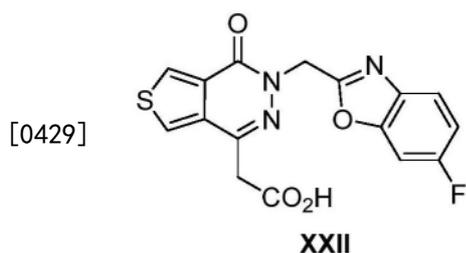
产率61% : m.p. = 184-185°C (未重结晶); $^1\text{H NMR}$ (丙酮, 400MHz) : δ_{ppm} 8.59 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.95 (s, 2H); ESI (m/z) 392 (M+H) $^+$ 。

[0425] 实施例11: 制备化合物XXI。



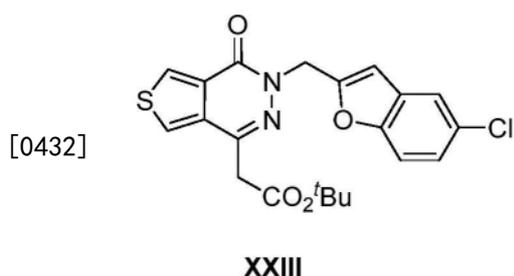
[0427] 如下制备上文所示的化合物XXI: 重复对化合物XI描述的制备, 不同之处在于2-(氯甲基)-6-氟苯并[d]噁唑为所使用的反应物, 以替代使用与以前相同的摩尔比例的化合物I-S。在该情况下, 获得的最终产物为2-(3-((6-氟苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]咪唑-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XXI)。将获得的产物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控)和用4:1 (v/v) 己烷: 乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成30%产率的化合物XXI: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ_{ppm} 8.44 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=7.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dt, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); ESI (m/z) 416 (M+H) $^+$ 。

[0428] 实施例12: 制备化合物XXII。



[0430] 如下制备上文所示的化合物XXII: 重复对化合物XII描述的制备, 不同之处在于化合物XXI为所使用的起始原料, 以替代化合物XI。在该情况下, 获得的最终产物为2-(3-((6-氟苯并[d]噁唑-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]咪唑-1-基)乙酸(化合物XXII), 产率40%: $^1\text{H NMR}$ (丙酮, 400MHz) : δ_{ppm} 8.57 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dt, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.91 (s, 2H); ESI (m/z) 360 (M+H) $^+$ 。

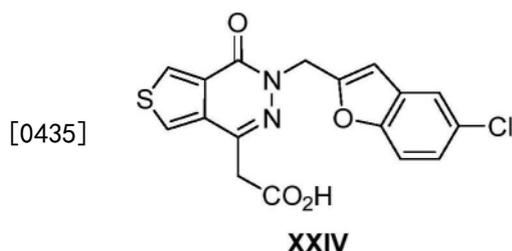
[0431] 实施例13: 制备化合物XXIII。



[0433] 如下制备上文所示的化合物XXIII: 重复对化合物XI描述的制备, 不同之处在于5-氯-2-(氯甲基)苯并咪唑为所使用的反应物, 以替代使用与以前相同的摩尔比例的化合物

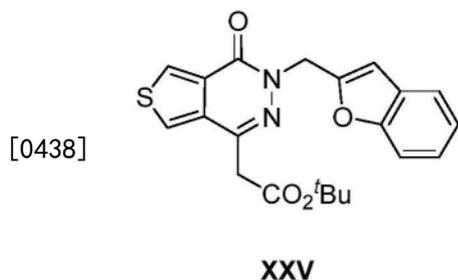
I-S。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氯苯并呋喃-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XXIII)。将获得的产物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控)和用2:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成33%产率的化合物XXIII:m.p.=117-118°C(未重结晶); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz): δ_{ppm} 8.40(d,J=3.2Hz,1H),7.78(d,J=3.2Hz,1H),7.45(d,J=2.4Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.17(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.65(s,1H),5.44(s,2H),3.76(s,2H),1.41(s,9H);ESI(m/z)431(M+H) $^+$ 。

[0434] 实施例14:制备化合物XXIV。



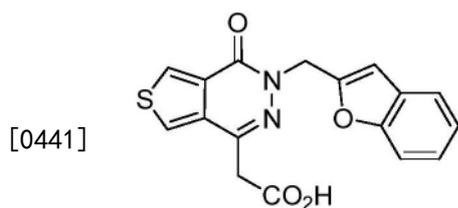
[0436] 如下制备上文所示的化合物XXIV:重复对化合物XII描述的制备,不同之处在于化合物XXIII为所使用的起始原料,以替代化合物XI。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-((5-氯苯并呋喃-2-基)甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸(化合物XXIV),产率54%;m.p.=154-155°C(未重结晶); $^1\text{H NMR}$ (丙酮,400MHz): δ_{ppm} 8.54(d,J=3.2Hz,1H),8.26(d,J=3.2Hz,1H),7.60(d,J=2.0Hz,1H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),7.26(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),6.77(s,1H),5.44(s,2H),3.91(s,2H);ESI(m/z)375(M+H) $^+$ 。

[0437] 实施例15:制备化合物XXV。



[0439] 如下制备上文所示的化合物XXV:重复对化合物XI描述的制备,不同之处在于2-(氯甲基)苯并呋喃为所使用的反应物,以替代使用与以前相同的摩尔比例的化合物I-S。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-(苯并呋喃-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]吡嗪-1-基)乙酸叔丁酯(化合物XXV)。将获得的产物经由快速柱色谱法在硅胶上纯化(通过薄层色谱法监控)和用2:1(v/v)己烷:乙酸乙酯洗脱。蒸发收集的级分生成44%产率的化合物XXV: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz): δ_{ppm} 8.40(d,J=3.2Hz,1H),7.76(d,J=3.2Hz,1H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.41(d,J=8.0,1H),7.22(t,J=8.0Hz,1H),7.17(t,J=7.6Hz,1H),6.70(s,1H),5.45(s,2H),3.76(s,2H),1.40(s,9H);ESI(m/z)397(M+H) $^+$ 。

[0440] 实施例16:制备化合物XXVI。



XXVI

[0442] 如下制备上文所示的化合物XXVI:重复对化合物XII描述的制备,不同之处在于化合物XXV为所使用的起始原料,以替代化合物XI。在该情况下,获得的最终产物为2-(3-(苯并呋喃-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)乙酸(化合物XXVI),产率28%:m.p.=158-159°C(未重结晶);¹H NMR(丙酮,400MHz): δ_{ppm} 8.54(d,J=3.2Hz,1H), 8.26(d,J=3.2Hz,1H), 7.56(d,J=7.6Hz,1H), 7.45(d,J=8.4Hz,1H), 7.26(t,J=8.4Hz,1H), 7.20(t,J=7.6Hz,1H), 6.76(s,1H), 5.44(s,2H), 3.91(s,2H);ESI(m/z)341(M+H)⁺。

[0443] 实施例17:物理、化学和生物测定方法和结果。

[0444] 醛糖还原酶抑制剂化合物的表征:如前文总计合成化合物并且表征其物理特性(溶解度和LogD)以及生物学上的体外抑制醛糖还原酶的酶活性的能力。在下文汇总这些测定的方法和结果。

[0445] 在磷酸盐缓冲液中的平衡溶解度,pH 7.4:在pH 7.4含水缓冲液中测量测试颗粒的平衡溶解度。通过组合50mL的0.2M KH_2PO_4 与150mL的 H_2O ,然后用10N NaOH调节至pH 7.4而制备pH 7.4缓冲液。将每种测试颗粒的至少1mg粉末与1mL缓冲液组合,以制备 $\geq 1\text{mg/mL}$ 混合物。将这些样品在**Thermomixer**[®]上在室温摇动过夜。然后将样品在10,000rpm离心10分钟。将上清液取样并且以10倍、100倍和10,000倍复制品稀释成1:1缓冲液:乙腈(ACN)混合物,然后分析。所有样品通过LC-MS/MS使用电喷雾电离相对于在1:1测定缓冲液:ACN混合物中制备的标样进行测定。标准浓度范围为1.0 μM 至1.0nM。

[0446] 在pH 7.4的辛醇/缓冲液分配系数(LogD):在pH 7.4测量三种测试颗粒的辛醇/缓冲液分配系数。通过组合50mL的0.2M KH_2PO_4 溶液与150mL的 dH_2O ,然后用10N NaOH调节至pH 7.4,制备pH 7.4缓冲液。在单个温育中,将15 μL 的每种测试颗粒(100 μM)的10mM DMSO溶液添加至含有0.75mL辛醇和0.75mL的pH 7.4磷酸盐缓冲液的试管。还将睾酮引入每个试管作为内标,同样为100 μM 的计量添加浓度。将这些样品在台式旋转器上在室温轻柔地混合1小时。然后将试管从旋转器移除,并且使水相和有机相分离1小时。提取有机层的等分试样,并且200倍稀释到1:1缓冲液:乙腈(ACN)混合物中。提取水层的等分试样,并且2倍、10倍和200倍稀释到1:1缓冲液:ACN中。所有样品通过LC-MS/MS使用电喷雾电离进行测定。使用睾酮作为阳性对照(已公布/已知LogD为3.0-3.4)。

[0447] 醛糖还原酶的酶抑制:单独地在用于AR抑制的微量板测定中使用D-甘油醛和NADPH作为底物测试所有化合物和唑泊司他,并且监测340nm处的吸光度变化。对于ARI在0.1nM至10 μM 范围内的浓度计算%抑制。如WO 2012/009553(在此通过引用以其整体并入)中所描述进行酶抑制测定。

[0448] 表1.物理、化学和生物测定结果:

化合物	结构	分子量 (AMU)	溶解度(mg/mL)	LogD	醛糖还原酶抑制 (IC50)
XIV		375	0.65	-0.87	60nM
VI		357	0.81	-1.01	190nM
XX		391	0.59	-0.35	35nM
XII		425	0.97	-0.09	0.1nM
XXVI		340	0.79	-0.86	57nM
XIV		374	0.76	-0.01	64nM

[0451] 尽管已经在前述说明性实施方案中描述和阐明了本发明,但应理解,仅作为实例获得本公开内容,且可以进行本发明的执行细节的许多变化,而不偏离本发明的精神和范围,本发明的精神和范围仅由以下权利要求限定。所公开的实施方案的特征可以在本发明的范围和精神内以各种方式组合和重排。