

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 209/08 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680029894.0

[43] 公开日 2008 年 9 月 10 日

[11] 公开号 CN 101263115A

[22] 申请日 2006.8.16

[21] 申请号 200680029894.0

[30] 优先权

[32] 2005.8.17 [33] US [31] 60/708,834

[86] 国际申请 PCT/US2006/032066 2006.8.16

[87] 国际公布 WO2007/022321 英 2007.2.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.2.15

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 胡白华 詹姆斯·W·耶特尔

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 刘国伟

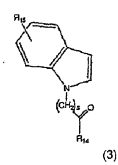
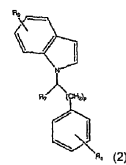
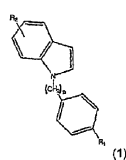
权利要求书 5 页 说明书 34 页

[54] 发明名称

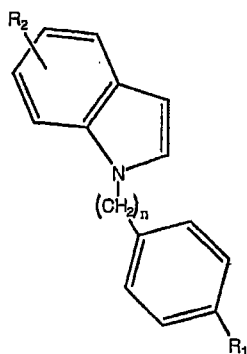
经取代吲哚和其用途

[57] 摘要

本发明大体上涉及式(1)、(2)、(3)的经取代吲哚和其用途。



1. 一种具有式 1 的化合物，



式 1

或其医药学上可接受的盐或酯形式，其中：

R_1 为 C_{1-6} 烷基；

R_2 为 $NR_3SO_2R_4$ 或 $NHC(=O)NHR_5$ ；

R_3 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

条件是 R_3 或 R_4 经 $COOR_6$ 取代；

R_5 为苯基(CO_2H)或- C_{1-6} 烷基(CO_2H)，其中所述烷基视情况经苯基或苄基取代；

R_6 为氢或 C_{1-6} 烷基；且

n 为 1 到 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中：

R_5 为- C_{1-6} 烷基(CO_2H)，其中所述烷基经苯基或苄基取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中：

R_3 为氢、未经取代或经 $COOR_6$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的化合物，其中：

R_4 为未经取代或经 $COOR_6$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物，其中：

n 为 1。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其为以下各物的一种:

3-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)羰基)氨基]苯甲酸;

3-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)磺酰基)苯甲酸;

{苯磺酰基-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-氨基}-乙酸;

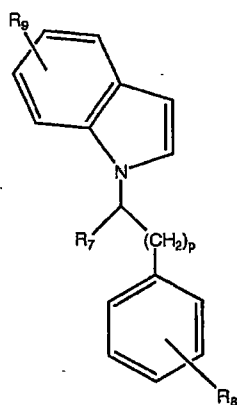
4-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基](苯基磺酰基)氨基)甲基]苯甲酸;

4-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)磺酰基)苯甲酸;

N-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)羰基)-L-苯丙氨酸; 或

其医药学上可接受的盐或酯形式。

7. 一种具有式2的化合物,



式 2

或其医药学上可接受的盐或酯形式, 其中:

R₇ 为氢、CO₂H 或 CONHNH₂;

p 为 0 到 4;

R₈ 为氢、-C₁₋₆ 烷氧基(CO₂H)、C(=O)NR₁₀R₁₁ 或 C(=O)氨基酸;

R₁₀ 和 R₁₁ 与其所连接的氮结合在一起形成包含 2 到 8 个碳环原子的 3 到 9 元饱和环;

条件是当 R₈ 为氢时, R₇ 为 CO₂H 或 CONHNH₂;

R₉ 为 NR₁₂SO₂R₁₃;

R₁₂ 为 H、未经取代或经 OCF₃、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基; 且

R₁₃ 为未经取代或经 OCF₃、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基。

8. 根据权利要求7所述的化合物, 其中:

所述烷基、全氟烷基、苄基、苯基和杂环基未经取代或经 OCF₃、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代。

9. 根据权利要求7或8所述的化合物, 其中:

所述氨基酸为 β-丙氨酸、苯丙氨酸或-NR₁₈R₁₉, 其中 R₁₈ 和 R₁₉ 与其所连接的氮结合在一起形成包含 2 到 8 个碳环原子且经 CO₂H 或 C(O)C₁₋₆ 烷氧基取代的 3 到 9 元饱和环。

10. 根据权利要求7所述的化合物, 其为以下各物的一种:

4-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}甲基)苯氧基]乙酸;

4-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基]苯氧基]乙酸;

3-苯基-2-[5-({4-(三氟甲氧基)苯基}磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基]丙酸;

1-{4-[(5-[(3,4-二氯苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基}苯甲酰基}哌啶-4-甲酸;

1-[4-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}甲基)苯甲酰基]哌啶-4-甲酸;

1-[4-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基]苯甲酰基}哌啶-4-甲酸;

N-(4-{{5-({4-(三氟甲氧基)苯基}磺酰基)氨基)-1H-吡啶-1-基}甲基}苯甲酰基)-β-丙氨酸;

N-[4-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}甲基)苯甲酰基]-β-丙氨酸;

N-[4-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基]苯甲酰基}-β-丙氨酸;

N-[4-({5-[(苯基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}甲基)苯甲酰基]-L-苯丙氨酸;

N-(4-{{5-({4-(三氟甲氧基)苯基}磺酰基)氨基)-1H-吡啶-1-基}甲基}苯甲酰基)-L-苯丙氨酸;

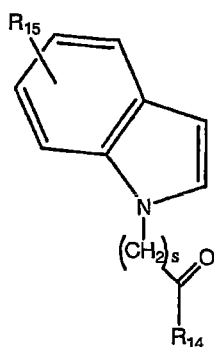
N-[4-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}甲基)苯甲酰基]-L-苯丙氨酸;

N-[4-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基]苯甲酰基}-L-苯丙氨酸;

N-[1-(1-苄基-2-胍基-2-氧代乙基)-1H-吡啶-5-基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺; 或

其医药学上可接受的盐或酯形式。

11. 一种具有式3的化合物,



式 3

或其医药学上可接受的盐或酯形式，其中：

R_{14} 为 -OH、 C_{1-6} 烷氧基或氨基酸；

R_{15} 为 $NR_{16}SO_2R_{17}$ ；

R_{16} 为 H 或未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

R_{17} 为未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；且

s 为 1 到 4。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物，条件是当 R_{14} 为 -OH 或 C_{1-6} 烷氧基时， R_{16} 或 R_{17} 经 OCF_3 、苄基、苯基或杂环基取代。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的化合物，其中：

R_{14} 为 α 氨基酸或 $NR_{18}R_{19}$ ，其中 R_{18} 和 R_{19} 与其所连接的氮结合在一起形成包括 2 到 8 个碳环原子且经 CO_2H 或 $C(O)C_{1-6}$ 烷氧基取代的 3 到 9 元饱和环。

14. 根据权利要求 11 所述的化合物，其为以下各物的一种：

{5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸；

N-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-苯丙氨酸；

N-({5-[[4-(叔丁基苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-苯丙氨酸；

N-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-亮氨酸；

N-({5-[[4-(叔丁基苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-亮氨酸；

N-({5-[[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-苯丙氨酸；

N-({5-[(喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-苯丙氨酸；

N-({5-[[4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-亮氨酸；

1-([5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;

1-([5-([喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;

1-([5-([1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;

1-([5-([4-叔丁基苯基]磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸;

N-([5-([喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)-L-亮氨酸;

或其医药学上可接受的盐或酯形式。

15. 一种抑制 PAI-1 活性的方法，其包括以下步骤：

向有需要的个体投与医药学上有效量的权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的化合物。

16. 一种治疗 PAI-1 相关病症的方法，其包括以下步骤：

向有需要的个体投与医药学上有效量的权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的化合物。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，

其中所述 PAI-1 相关病症为纤溶系统损伤。

18. 根据权利要求 16 所述的方法，

其中所述 PAI-1 相关病症为血栓形成、心房纤维颤动、肺纤维化、心肌缺血、中风、手术的血栓栓塞并发症、心血管疾病、动脉粥样硬化斑块形成、慢性阻塞性肺病、肾纤维化、多囊卵巢综合症、糖尿病、阿兹海默氏病 (Alzheimer's disease) 或癌症。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，

其中所述血栓形成选自自由静脉血栓形成、动脉血栓形成、脑血栓形成和深静脉血栓形成组成的群组。

20. 根据权利要求 16 所述的方法，

其中所述 PAI-1 相关病症为个体的由非胰岛素依赖性糖尿病造成的心血管疾病。

21. 根据权利要求 15 至 20 中任一权利要求所述的方法，

其中所述医药学上有效量为 25 毫克/千克/天到 200 毫克/千克/天。

22. 一种方法，其包括以下步骤：

使细胞与权利要求 1 至 14 中任一权利要求所述的化合物接触。

经取代吡啶和其用途

相关申请案的交叉参考

本申请案主张 2005 年 8 月 17 日申请的美国申请案第 60/708,834 号的优先权，所述申请案的整个揭示内容是以引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明大体上涉及经取代吡啶和其使用方法。

背景技术

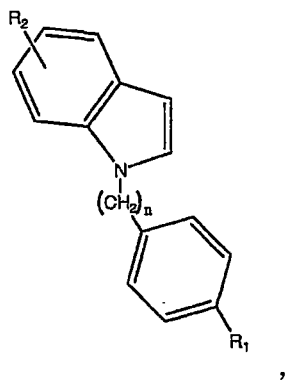
丝氨酸蛋白酶抑制剂 PAI-1 是纤溶系统的主要抑制剂之一。纤溶系统包含酶原纤溶酶原，其通过 *t*-PA 或 *u*-PA 两种组织型纤溶酶原活化因子之一转化为活性酶，即纤溶酶。PAI-1 为 *t*-PA 和 *u*-PA 的主要生理性抑制剂。纤溶酶在纤溶系统中的主要责任之一是消化血管损伤部位处的纤维蛋白。然而，纤溶系统并不是仅负责从循环中移除纤维蛋白，而且也牵涉于其它若干生物学过程，包括排卵、胚胎形成、内膜增殖、血管生成、肿瘤形成和动脉粥样硬化。

PAI-1 含量升高已与多种疾病和病状（包含与纤溶系统损伤相关的疾病和病状）相关联。举例来说，PAI-1 含量升高已牵涉于血栓形成疾病，例如特征为形成局部阻塞血管血液流动或分离且发生栓塞以阻塞下游血液流动的血栓的疾病。（Krishnamurti, *Blood*, 69, 798 (1987); Reilly, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11, 1276 (1991); Carmeliet, *Journal of Clinical Investigation*, 92, 2756 (1993); Rocha, *Fibrinolysis*, 8, 294, 1994; Aznar, *Haemostasis* 24, 243 (1994)）。PAI-1 活性的抗体中和促进内源性血栓溶解和再灌注（Biemond, *Circulation*, 91, 1175 (1995); Levi, *Circulation* 85, 305, (1992)）。PAI-1 含量升高也牵涉于以下疾病中：诸如多囊卵巢综合症（Nordt, *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 4, 1563 (2000)）、由雌激素缺乏诱发的骨损失（Daci, *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 8, 1510 (2000)）、囊性纤维化、糖尿病、慢性牙周炎、淋巴瘤、与细胞外基质积聚相关的疾病、恶性疾病和与血管新生相关的疾病、发炎性疾病、与感染相关的血管损伤，和与 *u*PA 含量增加相关的疾病（诸如乳房癌和卵巢癌）。

鉴于前述内容，存在对于 PAI-1 活性抑制剂鉴别的需求和对于使用经鉴别抑制剂调节个体中 PAI-1 表达或活性来治疗与 PAI-1 含量升高相关的病症的方法的需求。

发明内容

本发明提供经取代吲哚和其使用方法。在某些实施例中，提供经取代吲哚，包括具有式 1 的经取代吲哚：



式 1

或其医药学上可接受的盐或酯形式，其中：

R_1 为 C_{1-6} 烷基；

R_2 为 $NR_3SO_2R_4$ 或 $NHC(=O)NHR_5$ ；

R_3 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

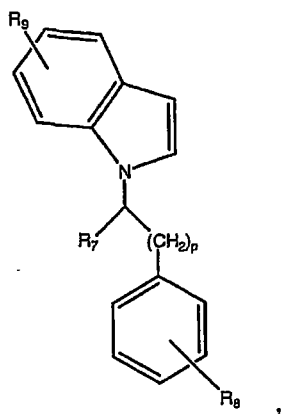
条件是 R_3 或 R_4 中至少一者经 $COOR_6$ 取代；

R_5 为苯基(CO_2H)或 C_{1-6} 烷基(CO_2H)，其中所述烷基视情况经苯基或苄基取代；

R_6 为氢或 C_{1-6} 烷基；且

n 为 1 到 4。

本发明的经取代吲哚也包括具有式 2 的经取代吲哚：



式 2

或其医药学上可接受的盐或酯形式，其中：

R_7 为氢、 CO_2H 或 CONHNH_2 ；

p 为 0 到 4；

R_8 为氢、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基(CO_2H)、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或 $\text{C}(=\text{O})$ 氨基酸；

R_{10} 和 R_{11} 与其所连接的氮结合在一起形成包含 2 到 8 个碳环原子的 3 到 9 元饱和环；

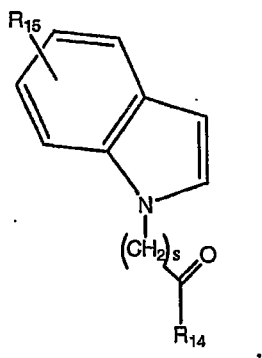
条件是当 R_8 为氢时， R_7 为 CO_2H 或 CONHNH_2 ；

R_9 为 $\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$ ；

R_{12} 为 H、未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；且

R_{13} 为未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基。

本发明也包括具有式 3 的经取代吲哚：



式 3

或其医药学上可接受的盐或酯形式，其中：

R_{14} 为 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷氧基或氨基酸；

R_{15} 为 $\text{NR}_{16}\text{SO}_2\text{R}_{17}$ ；

R_{16} 为 H 或未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

R_{17} 为未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；且

s 为 1 到 4。

本发明进一步尤其提供使用经取代吡啶的方法。在本发明的一方面中，将治疗有效量的一或多种经取代吡啶投与个体以例如通过抑制所述个体中 PAI-1 活性来治疗 PAI-1 相关病症。举例来说，在本发明的一个实施例中，将本发明的一或多种经取代吡啶投与个体以治疗纤溶系统损伤。在其它实施例中，将本发明的一或多种经取代吡啶投与个体以治疗血栓形成（例如静脉血栓形成、动脉血栓形成、脑血栓形成和深静脉血栓形成）、心房纤维颤动、肺纤维化、手术的血栓栓塞并发症、心血管疾病（例如心肌缺血、动脉粥样硬化斑块形成）、慢性阻塞性肺病、肾纤维化、多囊卵巢综合症、阿兹海默氏病（Alzheimer's disease）或癌症。

附图说明

无

具体实施方式

概述

本发明例如提供抑制 PAI-1 活性的化合物、制备这些化合物的方法、含有这些化合物的医药组合物和在医学疗法中使用这些化合物的方法。所述化合物具有适用于治疗（包含预防和抑制）与 PAI-1 的产生和/或作用相关的多种疾病和病症的性质。这些疾病和病症包含由纤溶系统损伤产生的病症，包括（但不限于）血栓形成、冠心病、肾纤维化、动脉粥样硬化斑块形成、肺病、心肌缺血、心房纤维颤动、凝血综合症、手术的血栓栓塞并发症、外周动脉闭塞和肺纤维化。其它病症包括（但不限于）多囊卵巢综合症、阿兹海默氏病和癌症。

如果本文中的官能部分在本文中视情况经取代，那么如在经取代苯基或苄基的情况下，依赖于可用位置，可经一或多个（例如 1 到 2 个、1 到 3 个、1 到 4 个或 1 到 5 个）取代基取代。

如本文中所用，单独或作为另一基团的部分使用的术语“烷基”和“亚烷基”指的是经取代或未经取代的脂肪族烃链，不同之处在于烷基在本质上为单价（即末端），而亚烷基为二价且通常充当连接子。除非另外明确说明，否则两者均包括（但不限于）含有 1 到约 12 个碳原子、优选 1 到约 6 个碳原子的直链和支链。举例来说，术语“烷基”涵盖甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。除非另外说明，否则“烷基”的定义中特定包括视情况经（例如）一或多个取代基（诸如 1 到 3 个取代基）取代的脂肪族烃链。可选取代基例如包括 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基、杂环基和 CO_2H 。

如本文定义中所用的碳数目指的是碳主链和碳支链，但不包括取代基（诸如烷氧基取代等）的碳原子。

本文中所述的“苯基”和“苄基”的环可视情况经取代。苄基的亚甲基键合也可视情况经取代。可选取代基例如包括 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基、杂环基和 CO_2H 。

如本文中所用，术语“烷氧基”指的是基团 $-\text{O}-\text{R}_a$ ，其中 R_a 为如上文所定义的烷基。“烷氧基”的定义中特定包括视情况经取代的烷氧基。可选取代基例如包括 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基、杂环基和 CO_2H 。

如本文中所用，术语“环烷基”指的是结构中具有一或多个环且具有约 3 到约 20 个碳原子（和其中碳原子的范围和特定数目的所有组合和子组合）的视情况经取代烷基，其中优选约 3 到约 10 个碳原子。多环结构可为桥接或稠合环结构。环烷基包括（但不限于）环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基、2-[4-异丙基-1-甲基-7-氧杂-双环[2.2.1]庚基]、2-[1,2,3,4-四氢-萘基]和金刚烷基。

如本文中所用，术语“芳基”指的是具有约 5 到约 50 个碳原子（和其中碳原子的范围和特定数目的所有组合和子组合）的视情况经取代单环、二环、三环或其它多环芳环系统，其中优选约 6 到约 10 个碳。非限制性实例例如包括苯基、萘基、蒽基和菲基。

如本文中所用，术语“烷基芳基”指的是由带有烷基取代基的芳基组成的视情况经取代环系统，其中烷基和芳基如先前所定义。示范性烷基芳基包括（但不限于）甲基苯基（甲苯基）、二甲基苯基（二甲苯基）、乙基苯基和甲基萘基。

如本文中所用，术语“杂芳基”指的是视情况经取代的芳基环系统，其中在至少一个环中，一或多个碳原子环成员独立地经选自由 S、O、N 和 NH 组成的群组的杂原子基团置换，其中芳基如先前所定义。优选具有总计约 5 至约 14 个碳原子环成员和杂原子环成员（和碳和杂原子环成员的范围和特定数目的所有组合和子组合）的杂芳基。示范性杂芳基包括（但不限于）吡咯基、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、嘧啶基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吲哚基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基和异噻唑基。杂芳基可经由碳或杂原子与分子的其余部分连接。

如本文中所用，术语“烷基杂芳基”指的是由带有烷基取代基的杂芳基组成的视情况经取代环系统，其中烷基和杂芳基如先前所定义。示范性烷基杂芳基包括（但不限于）经烷基取代的吡咯基、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、嘧啶基、噻吩基、异噻唑基、

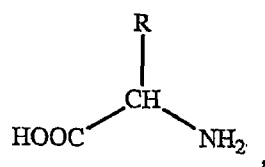
咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吡啶基、嘌呤基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基和异噻唑基。

如本文中所用，单独或作为另一基团的部分使用的术语“杂环基”或“Het”指的是含有碳原子和 1 到 4 个选自氮、氧和硫组成的群组的杂原子的稳定 3 到约 10 元环，优选 5 到 10 元环。本发明的杂环基可为单环或双环系统，且可为饱和、不饱和或部分饱和。杂环基可视情况与苯环稠合。杂环基包括（但不限于）吡丙啶基、吡丁啶基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂卓基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢吡丁啶基、二氢-1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。优选杂环基部分包括：(a) 视情况与苯环稠合的含有 1-2 个氮的 6 元饱和、部分不饱和或不饱和杂环；(b) 视情况与苯环稠合的含有 1-3 个氮、氧或硫原子的 5 元饱和、部分饱和或不饱和杂环；(c) 含有 1-4 个氮、氧或硫原子的饱和、部分不饱和或不饱和双环杂环；(d) 咪唑、二苯并呋喃和二苯并噻吩。除非另外说明，否则在“杂环基”的定义中特定包括视情况经取代的杂环。可选取代基例如包括 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基、杂环基和 CO_2H 。

如本文中所用，单独或作为另一基团的部分使用的术语“全氟烷基”指的是具有 1 到 6 个碳原子和两个或两个以上氟原子的饱和脂肪族烃，且包括（但不限于）直链或支链，诸如 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 。可选取代基例如包括 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基、杂环基和 CO_2H 。

术语“卤素”或“卤代”指的是氯、溴、氟和碘。

术语“氨基酸”指的是含有氨基与羧酸官能团的任何分子，包括天然存在氨基酸与非天然存在氨基酸且包括 α 氨基酸、 β 氨基酸和氨基酸衍生物。氨基酸优选具有介于 50 道尔顿 (Dalton) 与 400 道尔顿之间的分子量。在式 2 和式 3 的化合物中氨基酸优选经由氮原子与分子的其余部分连接。术语“ α 氨基酸”指的是氨基和羧基官能团连接到同一碳上的氨基酸，包括具有以下通式的天然存在 α 氨基酸和非天然存在 α 氨基酸：



其中 R 为 H、视情况经羟基、羧基、氨基、酰胺基、脒基、硫基、烷硫基、杂环、芳基或杂芳基取代的 C₁₋₆ 烷基；视情况经取代的杂环、视情况经取代的芳基；和视情况经取代的杂芳基或其中 R 和氨基的氮形成环。

适合天然存在 α 氨基酸包括丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、酪氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。适合非天然存在 α 氨基酸包括 D-丙氨酸和 D-谷氨酸、L-高丝氨酸和 L-鸟氨酸、L-甲状腺氨酸、Fmoc-(Boc-4-氨基甲基)-L-苯丙氨酸、Boc-(Fmoc-4-氨基甲基)-L-苯丙氨酸、Fmoc-(Boc-4-氨基甲基)-D-苯丙氨酸、Boc-(Fmoc-4-氨基甲基)-D-苯丙氨酸、Fmoc-4-氨基-L-苯丙氨酸、Boc-4-氨基-L-苯丙氨酸、Fmoc-4-氨基-D-苯丙氨酸、Boc-4-氨基-D-苯丙氨酸、Fmoc-(Boc-4-氨基)-L-苯丙氨酸、Fmoc-(Boc-4-氨基)-D-苯丙氨酸、Fmoc-4-溴-L-苯丙氨酸、Boc-4-溴-L-苯丙氨酸、Fmoc-4-溴-D-苯丙氨酸、Boc-4-溴-D-苯丙氨酸、Fmoc-4-双(2-氯乙基)氨基-L-苯丙氨酸、Boc-4-双(2-氯乙基)氨基-L-苯丙氨酸、Fmoc-2-氯-L-苯丙氨酸、Boc-2-氯-L-苯丙氨酸、Fmoc-4,5-脱氢-L-亮氨酸和 Boc-4,5-脱氢-L-亮氨酸；Fmoc-1-烯丙基甘氨酸、Boc-1-烯丙基甘氨酸二环己基铵盐、Fmoc-D-烯丙基甘氨酸、Boc-D-烯丙基甘氨酸二环己基铵盐、Fmoc-DL-甲硫氨酸甲基氯化铊、Boc-DL-甲硫氨酸甲基氯化铊、Fmoc-α-甲基-DL-甲硫氨酸、Boc-α-甲基-DL-甲硫氨酸、Fmoc-L-硒代甲硫氨酸、Boc-L-硒代甲硫氨酸、Fmoc-DL-硒代甲硫氨酸和 Boc-DL-硒代甲硫氨酸。所属技术领域已知其它适合非天然存在氨基酸。上文给出的示范性非天然存在氨基酸具有保护基，但也存在不具有保护基的情况且特定包含于本文中。示范性氨基酸衍生物包括 4-羟基脯氨酸和 5-羟基赖氨酸。优选氨基酸包括丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、β-丙氨酸和其酯。优选氨基酸还包括由式-NR₁₈R₁₉ 表示的氨基酸，其中 R₁₈ 和 R₁₉ 与其所连接的氮结合在一起形成包含 2 到 8 个碳环原子且经 CO₂H 或 C(O)C₁₋₆ 烷氧基取代的 3 到 9 元饱和环，例如包括环丙烷氨基酸（诸如 1-氨基环丙烷-1-甲酸、别冠氨酸（allo-coronamic acid）和 2,3-甲撑高丝氨酸（2,3-methanohomoserine））、1-氨基环

己烷-1-甲酸、4-哌啶甲酸 (isonipecotic acid)、2-吡啶丁甲酸和其酯。优选氨基酸还包括 α 氨基酸和由式 $C(=O)NH(CH_2)_mCO_2H$ 表示的氨基酸，其中 m 为 1 到 4。

术语“治疗”指的是成功减轻损伤、病理或病状的任何标志，包括任何客观性或主观性参数：诸如消除；缓和；减少症状或使损伤、病理或病状更为患者耐受；减缓恶化或衰退速率；使恶化终点衰弱程度降低；或改善个体的身体或精神健康状况。症状的治疗或减轻可基于客观性或主观性参数；包括身体检查、神经学检查和/或精神病学评估的结果。“治疗 PAI-1 相关病症”包括预防可能易患 PAI-1 相关病症、但尚未经历或显示所述病症症状的个体的症状发作（预防性治疗），抑制病症症状（减缓或阻止其发展），提供病症症状或副作用的减轻（包括姑息治疗），和/或缓解病症症状（引起衰退）。因此，术语“治疗”包括向个体投与本发明的化合物或药剂以预防或延迟、减轻或阻止或抑制与 PAI-1 相关病症相关的症状或病状发展（例如，与癌症相关的肿瘤生长）。熟练医学专业人员应了解如何使用标准方法来测定患者是否罹患与 PAI-1 含量和/或活性提高相关的疾病，例如，通过检查患者且测定患者是否罹患已知与 PAI-1 含量或活性升高相关的疾病，或通过分析疑似罹患 PAI-1 相关疾病的个体的血浆或组织中的 PAI-1 含量且将疑似罹患 PAI-1 相关疾病的个体的血浆或组织中的 PAI-1 含量与健康个体的血浆或组织中的 PAI-1 含量进行比较。PAI-1 含量增加指示疾病。因此，本发明尤其提供向个体投与本发明的化合物且测定个体的 PAI-1 含量的方法。可在投与化合物之前和/或之后测定个体中的 PAI-1 含量。

在健康个体中，发现在血浆中 PAI-1 含量较低（约 5-26 ng/mL），但在许多 PAI-1 相关病症中升高，所述 PAI-1 相关病症例如包括动脉粥样硬化（Schneiderman J.等人, Proc Natl Acad Sci 89: 6998-7002, 1992）、深静脉血栓形成（Juhan-Vague I 等人, Thromb Haemost 57: 67-72, 1987）和非胰岛素依赖性糖尿病（Juhan-Vague I 等人, Thromb Haemost 78: 565-660, 1997）。PAI-1 稳定化动脉血栓症与静脉血栓症，分别造成心肌梗塞后冠状动脉闭塞（Hamsten A 等人, Lancet 2:3-9, 1987）和自整形手术术后恢复后静脉血栓形成（Siemens HJ 等人, J Clin Anesthesia 11: 622-629, 1999）。例如在绝经后妇女中血浆 PAI-1 也升高，且已提出其促进此群体中心血管疾病发病率增加（Koh K 等人, N Engl J Med 336: 683-690, 1997）。

术语“PAI-1 相关病症或疾病”指的是与 PAI-1 表达或活性增加或提高或与编码 PAI-1 的基因的表达或活性增加或提高相关的任何疾病或病状。此活性或表达增加的实例可包括以下一或多种：蛋白质的活性或编码蛋白质的基因的表达增加到高于其在正常个体中

的水平；蛋白质的活性或编码蛋白质的基因的表达存在于在正常个体中通常检测不到其的器官、组织或细胞中（即蛋白质的空间分布或编码蛋白质的基因的表达发生改变）；当蛋白质的活性或编码蛋白质的基因的表达以比正常个体更长的时期存在于器官、组织或细胞中时，蛋白质的活性或编码蛋白质的基因的表达增加（即，蛋白质的活性或编码蛋白质的基因的表达的持续时间增加）。正常或健康个体为未患有 PAI-1 相关疾病或病状的个体。

术语“医药学上可接受的赋形剂”意思是适用于制造通常安全、无毒且为所需要的医药组合物的赋形剂，且包括可为兽医用途以及人类医药用途所接受的赋形剂。这些赋形剂可为固态、液态、半固态或（在气雾剂组合物的情况下）气态。

“医药学上可接受的盐和酯”指的是为医药学上可接受且具有所需药理学性质的盐和酯。这些盐例如包括在化合物中存在的酸性质子能够与无机或有机碱反应时可形成的盐。适合无机盐例如包括由碱金属或碱土金属形成的盐，例如钠盐和钾盐、镁盐、钙盐和铝盐。适合有机盐例如包括由有机碱形成的盐，诸如胺盐，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺、N-甲基葡萄糖胺等。医药学上可接受的盐也可包括由母体化合物中的碱性部分（诸如胺）与无机酸（例如盐酸和氢溴酸）和有机酸（例如乙酸、柠檬酸、顺丁烯二酸和烷烃磺酸和芳烃磺酸（诸如甲烷磺酸和苯磺酸））反应形成的酸加成盐。医药学上可接受的酯包括由化合物中存在的羧基、磺酰氧基和磷酰氧基形成的酯，例如 C₁₋₆ 烷基酯。当存在两个酸性基团时，医药学上可接受的盐或酯可为单酸单盐或酯或二盐或酯；同样，如果存在两个以上酸性基团，那么这些基团的一些或全部可成盐或酯化。本发明中提及的化合物可以未成盐或未酯化形式、或成盐和/或酯化形式存在，并且这些化合物的命名旨在包括原始（未成盐和未酯化）化合物与其医药学上可接受的盐和酯。此外，本发明中提及的某些化合物可以一种以上立体异构形式存在；并且这些化合物的命名旨在包括所有单一立体异构体和这些立体异构体的所有混合物（无论是外消旋体或其它形式）。

表达或活性的“抑制剂”、“活化因子”和“调节剂”分别是指使用关于表达或活性的活体外和活体内分析鉴别的抑制性、活化或调节分子。本发明的抑制剂为抑制 PAI-1 的表达或与 PAI-1 结合，部分或完全阻断刺激，降低、防止、延迟活化，灭活、脱敏或下调 PAI-1 活性的组合物。包含 PAI-1 的样品或分析液可经本发明组合物处理且与不具有本发明组合物的对照样品进行比较。可赋予对照样品（未经本发明组合物处理）100%的相对活性值。在某些实施例中，当活性值相对于对照物为约 80%或更小、视情况 50%或

25%、10%、5%或1%时，实现对 PAI-1 的抑制。

当用语“医药学上可接受”、“生理学上可耐受”和其语法变化形式指的是组合物、载剂、稀释剂和试剂时，可互换使用且表示所述物质能够投与人类而不会产生将达到禁止投与化合物的程度的不良生理学作用，诸如恶心、眩晕、胃部不适等。

“治疗有效量”或“医药学上有效量”意思是在投与个体后，对所投与的个体产生作用的量。举例来说，在投与个体以抑制 PAI-1 活性时，“治疗有效量”足以抑制 PAI-1 活性。当投与个体以治疗疾病时，“治疗有效量”足以实现对所述疾病的治疗。

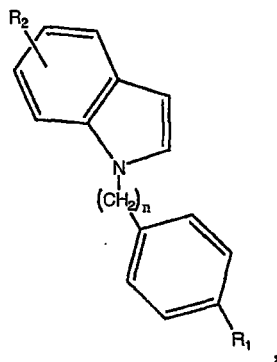
除非另外说明，否则术语“个体”或“患者”可互换使用且指的是诸如人类患者和非人类灵长类动物的哺乳动物，以及诸如兔、大鼠和小鼠的实验动物，和其它动物。因此，如本文中所用的术语“个体”或“患者”是指可投与本发明化合物的任何哺乳动物患者或个体。在本发明的一个示范性实施例中，为鉴别用于根据本发明的方法治疗的个体患者，使用公认的筛选方法来测定与目标或疑似疾病或病状相关的风险因子或测定个体中现有疾病或病状的状态。这些筛选方法例如包括测定可能与目标或疑似疾病或病状相关的风险因子的常规病情检查。这些和其它常规方法使临床医师能够使用本发明的方法和调配物来选择需要治疗的患者。

当任何变量在任何要素或任何式中出现一次以上时，其每次出现时的定义独立于其另外出现时的定义。只要取代基和/或变量的组合产生稳定化合物，那么这些组合就可以接受。

经取代吲哚

本发明提供经取代吲哚。优选投与经取代吲哚来抑制个体中的 PAI-1 表达或活性且最终治疗个体中与 PAI-1 活性增加相关的疾病或病状，例如 PAI-1 相关病症。

经取代吲哚包括具有式 1 的经取代吲哚：



式 1

或其医药学上可接受的盐或酯形式，其中：

R_1 为 C_{1-6} 烷基；

R_2 为 $NR_3SO_2R_4$ 或 $NHC(=O)NHR_5$ ；

R_3 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

R_4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；

条件是 R_3 或 R_4 经 $COOR_6$ 取代；

R_5 为苯基(CO_2H)或 $-C_{1-6}$ 烷基(CO_2H)，其中所述烷基视情况经苯基或苄基取代；

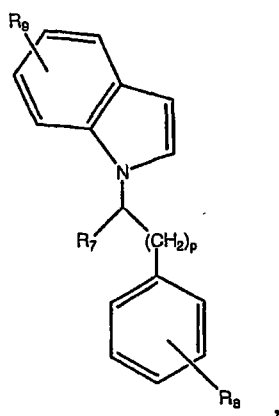
R_6 为氢或 C_{1-6} 烷基；且

n 为 1 到 4。

式 1 的示范性化合物包括 R_1 为支化丁基（例如，异丁基和叔丁基）的化合物。 R_3 的实例为 CH_2CO_2H 、氢或苄基，其中所述苄基经 CO_2H 取代。 R_4 的实例为经 $COOR_6$ 取代的苯基。 R_5 例如可为 $-C_{1-6}$ 烷基(CO_2H)，其中所述烷基经苯基或苄基取代。 n 的实例为 1。

示范性化合物包括 R_3 和 R_4 的烷基和全氟烷基未经取代或经 $COOR_6$ 取代且 R_3 和 R_4 的苯基、苄基或杂环基的环未经取代或经 $COOR_6$ 取代的化合物。

经取代吲哚包括具有式 2 的经取代吲哚：



式 2

或其医药学上可接受的盐或酯形式，其中：

R_7 为氢、 CO_2H 或 $CONHNH_2$ ；

p 为 0 到 4；

R_8 为氢、 $-C_{1-6}$ 烷氧基(CO_2H)、 $C(=O)NR_{10}R_{11}$ 或 $C(=O)$ 氨基酸;

R_{10} 和 R_{11} 与其所连接的氮结合在一起形成包含 2 到 8 个碳环原子的 3 到 9 元饱和环;

条件是当 R_8 为氢时, R_7 为 CO_2H 或 $CONHNH_2$;

R_9 为 $NR_{12}SO_2R_{13}$;

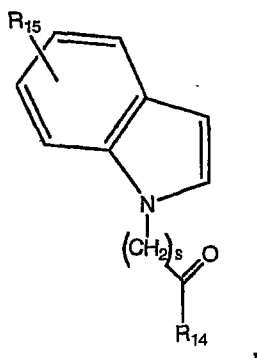
R_{12} 为 H、未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基; 且

R_{13} 为未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基。

式 2 的示范性化合物包括 p 为 1 到 4 的化合物。 R_8 的实例为氢、 OCH_2CO_2H 、 $-C(=O)$ -苯丙氨酸、 $-C(=O)$ - β -丙氨酸或经羧酸取代的 $-C(=O)$ -哌啶基。 R_{12} 的实例为 H。 R_{13} 的实例为未经取代的苯基和经 OCF_3 、苯基、 C_{1-6} 烷基或卤素取代的苯基。

示范性化合物包括 R_{12} 和 R_{13} 的烷基和全氟烷基未经取代或经 OCF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代且 R_{12} 和 R_{13} 的苯基、苄基或杂环基的环未经取代或经 OCF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基或苯基取代的化合物。

经取代吲哚包括具有式 3 的经取代吲哚:



式 3

或其医药学上可接受的盐或酯形式, 其中:

R_{14} 为 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基或氨基酸;

R_{15} 为 $NR_{16}SO_2R_{17}$;

R_{16} 为 H 或未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基;

R_{17} 为未经取代或经 OCF_3 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基取

代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 全氟烷基、苄基、苯基或杂环基；且

s 为 1 到 4。

在一些实施例中，当 R₁₄ 为 -OH 或 C₁₋₆ 烷氧基时，R₁₆ 或 R₁₇ 经 OCF₃、苄基、苯基或杂环基取代。

式 3 的优选化合物包括 R₁₄ 为 -OH、苯丙氨酸或亮氨酸的化合物。优选 R₁₆ 为氢。优选 R₁₇ 为未经取代的苯基；经 OCF₃、卤素、C₁₋₆ 烷基或苯基取代的苯基；或杂环基。优选 s 为 1。

本发明的示范性经取代吲哚包括（但不限于）：

3-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吲哚-5-基]氨基)磺酰基)苯甲酸；

{苯磺酰基-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吲哚-5-基]-氨基}-乙酸；

4-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吲哚-5-基](苯基磺酰基)氨基)甲基)苯甲酸；

4-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吲哚-5-基]氨基)磺酰基)苯甲酸；

N-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吲哚-5-基]氨基)羰基)-L-苯丙氨酸；

3-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吲哚-5-基]氨基)羰基)氨基)苯甲酸；

[4-([5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯氧基]乙酸；

3-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吲哚-5-基]氨基)羰基)氨基)苯甲酸；

[4-([5-[(4-叔丁基苄基)磺酰基]氨基]-1H-吲哚-1-基)甲基]苯氧基]乙酸；

3-苯基-2-[5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]丙酸；

1-[4-([5-[(3,4-二氯苄基)磺酰基]氨基]-1H-吲哚-1-基)甲基]苯甲酰基]哌啶-4-甲酸；

1-[4-([5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基]哌啶-4-甲酸；

1-[4-([5-[(4-叔丁基苄基)磺酰基]氨基]-1H-吲哚-1-基)甲基]苯甲酰基]哌啶-4-甲酸；

N-(4-[5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基)-β-丙氨酸；

N-[4-([5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基]-β-丙氨酸；

N-[4-([5-[(4-叔丁基苄基)磺酰基]氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基]-β-丙氨酸；

N-[4-([5-[(苯基磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基]-L-苯丙氨酸；

N-(4-[5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基)-L-苯丙氨酸；

N-[4-([5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基]-L-苯丙氨酸；

N-[4-([5-[(4-叔丁基苄基)磺酰基]氨基]-1H-吲哚-1-基]甲基)苯甲酰基]-L-苯丙氨酸；

N-[1-(1-苄基-2-胍基-2-氧代乙基)-1H-吡啶-5-基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺；
{5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸；
N-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-苯丙氨酸；
N-([5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)-L-苯丙氨酸；
N-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-亮氨酸；
N-([5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)-L-亮氨酸；
N-([5-[(4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)-L-苯丙氨酸；
N-({5-[(喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-苯丙氨酸；
N-([5-[(4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)-L-亮氨酸；
1-([5-[(4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸；
1-({5-[(喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)哌啶-4-甲酸；
1-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)哌啶-4-甲酸；
1-([5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)哌啶-4-甲酸；
N-({5-[(喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-亮氨酸；
或其医药学上可接受的盐或酯形式。

本发明还提供包含经取代吡啶（包括式 1 到 3 的化合物或其立体异构体或医药学上可接受的盐）和一或多种医药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂的组合物。这些组合物包括用于治疗或控制与 PAI-1 活性增加相关的疾病状态或病状的医药组合物。在某些实施例中，组合物包含一或多种经取代吡啶的混合物。

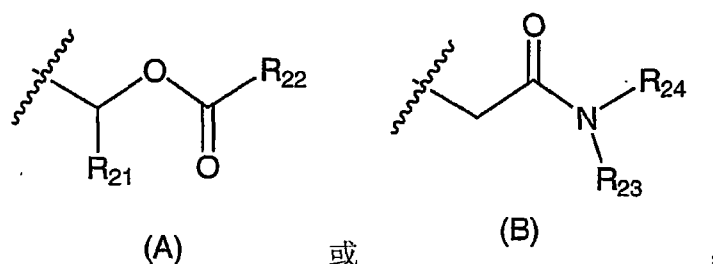
某些式 1 到 3 的化合物含有立体碳原子或其它手性元素且因此产生立体异构体（包含对映异构体和非对映异构体）。本发明包括式 1-3 的所有立体异构体以及立体异构体的混合物。在本申请案通篇，如果未指示不对称中心的绝对构型，那么产物的名称旨在包含个别立体异构体以及立体异构体的混合物。

如果优选对映异构体，那么在一些实施例中可将其提供为实质上不含相应对映异构体。因此，实质上不含相应对映异构体的对映异构体指的是经由分离技术分离或经制备而不含相应对映异构体的化合物。如本文中所用，“实质上不含”意思是化合物由显著较大比例的一种对映异构体组成。在优选实施例中，化合物由至少约 90 重量%的优选对映异构体组成。在本发明的其它实施例中，化合物由至少约 99 重量%的优选对映异构体组成。优选对映异构体可由所属领域的技术人员已知的任何方法（包括高效液相色谱（HPLC）和手性盐形成与结晶）从外消旋混合物中分离，或者可由本文中所述的方法来

制备优选对映异构体。用于制备优选对映异构体的方法例如描述于以下文献中：Jacques 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, 第 268 页(E.L. Eliel 编, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

本文中化合物的示范性盐形式包括（但不限于）钠盐和钾盐。这些化合物的其他示范性盐形式包括（但不限于）由所属技术领域中的医药学上可接受的无机和有机碱或酸所形成的盐。当本发明化合物含有碱性部分时，所述酸例如包括乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸和类似已知可接受的酸。使用无机碱制备的盐形式包括治疗上可接受的碱金属或碱土金属（诸如钠、钾、镁、钙等）的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。可接受的有机碱包括胺类，诸如苄基胺、单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺，优选具有 1 到 6 个碳原子、更优选 1 到 3 个碳原子的烷基的胺，诸如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、单乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。示范性盐还包括含有至多 6 个碳原子的亚烷基二胺，诸如六亚甲基二胺；含有至多 6 个碳原子的环状饱和或不饱和碱，包括吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪和其 N-烷基和 N-羟基烷基衍生物（诸如 N-甲基-吗啉和 N-(2-羟基乙基)-哌啶）或吡啶。也可形成季盐，诸如四烷基形式，诸如四甲基形式；烷基-烷醇形式，诸如甲基-三乙醇或三甲基-单乙醇形式；和环状铵盐形式，诸如 N-甲基吡啶鎓、N-甲基-N-(2-羟基乙基)-吗啉鎓、N,N-二-甲基吗啉鎓、N-甲基-N-(2-羟基乙基)-吗啉鎓或 N,N-二甲基-哌啶鎓盐形式。这些盐形式可使用式 1-3 的酸性化合物和所属技术领域中的已知程序来制备。

本发明化合物的示范性酯形式包括（但不限于）具有 1 到 6 个碳原子的直链烷基酯或含有 1 到 6 个碳原子的支链烷基酯（诸如甲酯、乙酯、丙酯、丁酯、2-甲基丙酯和 1,1-二甲基乙酯）、环烷基酯（诸如环丙酯、环丁酯、环戊酯、环己酯、环辛酯、2-[4-异丙基-1-甲基-7-氧杂-双环[2.2.1]庚基]酯、2-[1,2,3,4-四氢-萘基]酯和金刚烷酯）、烷基芳基酯（诸如甲基苯酯、二甲基苯酯、乙基苯基酯和甲基萘酯）、苄酯等。其它示范性酯包括（但不限于）式-COOR₂₀ 的酯，其中 R₂₀ 选自下式：



其中 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 和 R_{24} 独立地选自氢、具有 1 到 10 个碳原子的烷基（诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基）、具有 6 到 12 个碳原子的芳基（诸如苯基、萘基、蒽基和菲基）、具有 6 到 12 个碳原子的芳基烷基（诸如苯基、萘基、蒽基和菲基）；杂芳基（诸如吡咯基、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、嘧啶基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吲哚基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基和异噻唑基）或其中杂芳基环与具有 1 到 6 个碳原子的烷基链结合的烷基杂芳基（诸如经烷基取代的吡咯基、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、嘧啶基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吲哚基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基和异噻唑基）。

本发明的优选化合物抑制 PAI-1 活性。因此，所述化合物可用于治疗（包括预防、抑制和/或改善）个体的 PAI-1 相关病症，例如包括治疗非胰岛素依赖性糖尿病、治疗心血管疾病和治疗与冠状动脉和脑血管疾病相关的血栓形成事件。使用本发明的方法，熟练医学专业人员将了解如何向罹患任何与 PAI-1 活性或表达增加相关的疾病（例如，糖尿病或心血管疾病）的个体投与经取代吲哚（包括由式 1-3 表示的经取代吲哚）以实现对该疾病的治疗。

在一个示范性实施例中，将经取代吲哚投与个体以治疗涉及血栓形成和血栓形成前状态的疾病过程，包括（但不限于）动脉粥样硬化斑块形成、静脉和动脉血栓形成、心肌缺血、心房纤维颤动、深静脉血栓形成、凝血综合症、肺部血栓形成、脑血栓形成、手术的血栓栓塞并发症（诸如关节或髋关节置换）和外周动脉闭塞。

可使用经取代吲哚来治疗个体的与 PAI-1 活性或表达增加相关的任何疾病或病状。示范性疾病和病状包括中风，例如与心房纤维颤动相关或由心房纤维颤动产生的中风；与细胞外基质积聚相关的疾病，包括（但不限于）肾纤维化、慢性阻塞性肺病、多囊卵巢综合症、再狭窄、肾血管疾病和器官移植排斥；与血管新生相关的疾病，包括（但不限于）糖尿病性视网膜病；阿兹海默氏病，例如通过增加或正常化个体的纤溶酶浓度水

平；骨髓纤维化并发骨髓异常增生，例如通过调节基质细胞增生和细胞外基质蛋白的增加；糖尿病性肾病和与肾病相关的肾透析；恶性疾病或癌症，包括（但不限于）白血病、乳房癌和卵巢癌；肿瘤，包括（但不限于）脂肪肉瘤和上皮肿瘤；败血症；肥胖症；胰岛素抵抗；增生性疾病，包括（但不限于）牛皮癣；与异常凝血平衡相关的病状；低级血管炎症；脑血管疾病；高血压；痴呆症；骨质疏松症；关节炎；呼吸道疾病，诸如哮喘；心脏衰竭；心律失常；绞痛，包括（但不限于）心绞痛；动脉粥样硬化和后遗症；肾衰竭；多发性硬化症；骨质疏松症；骨质缺乏症；痴呆症；外周血管疾病；外周动脉疾病；急性血管综合症；微血管疾病，包括（但不限于）肾病、神经病、视网膜病和肾病综合症；高血压；I型和II型糖尿病和相关疾病；高血糖症；高胰岛素血症；恶性病变；恶性前病变；胃肠恶性疾病；冠心病，包括（但不限于）心肌梗塞的一级和二级预防、稳定和 unstable 绞痛、冠状动脉事件的一级预防和心血管事件的二级预防；和炎症性疾病，包括（但不限于）脓毒性休克和与感染相关的血管损伤。

本发明化合物也可与第二治疗剂（包括（但不限于）前溶解血栓剂、纤维蛋白溶解剂和抗凝血剂）或结合其它疗法（例如，用于治疗来源于 HTV-1 感染患者的纤维蛋白溶解损伤和高凝结性的疾病的含蛋白酶抑制剂的高活性抗逆转录酶病毒疗法（HAART））一起投与个体。在某些实施例中，本发明化合物可结合涉及维持血管通畅的方法或程序一起施用和/或在其后施用，所述方法或程序包括（但不限于）血管手术、血管移植和支架通畅、器官、组织和细胞植入和移植。本发明化合物也可用于处理透析中所用的血液和血液产品、液相中的血液储备物（尤其离体血小板聚集）。本发明化合物也可作为激素置换剂投与个体或减少发炎标记或 C 反应性蛋白。可投与所述化合物来改善凝血平衡、改善内皮功能，或以局部施用形式投与以使伤口愈合（例如，防止结疤）。可将本发明化合物投与个体以降低经历心肌血管再形成程序的风险。也可在医院装置中分析血液化学期间将本发明化合物添加到人类血浆中以测定其纤维蛋白溶解能力。在某些实施例中，本发明化合物可用作鉴别转移性癌症用的显像剂。

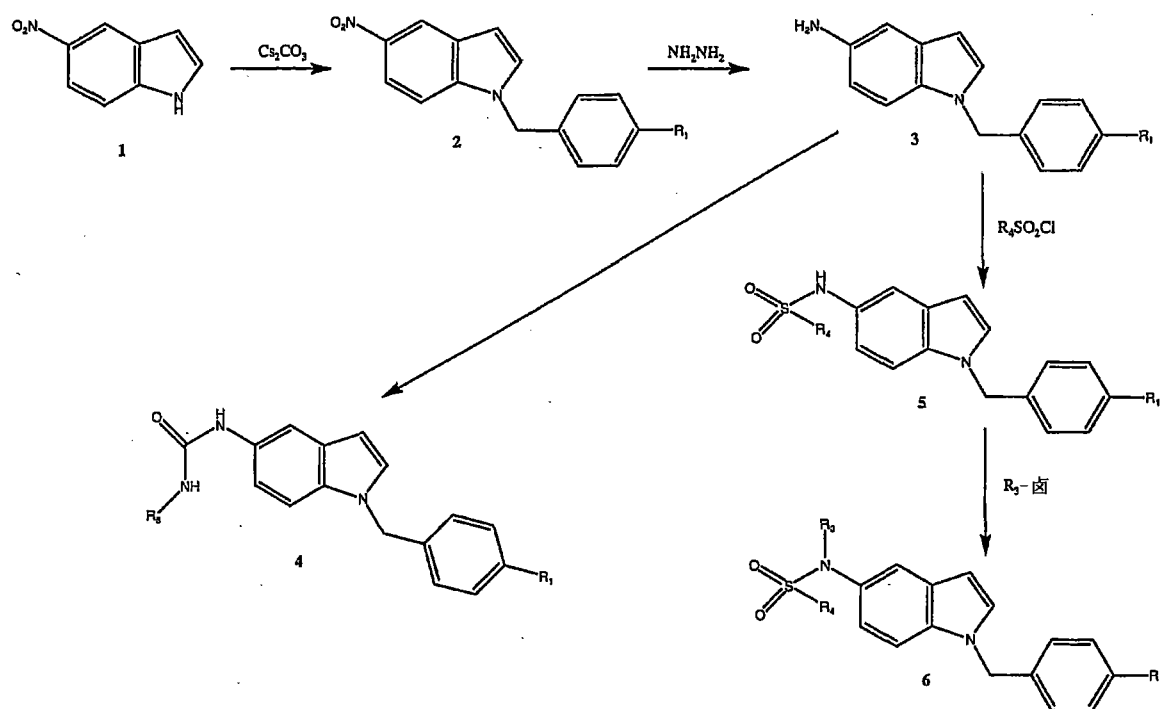
经取代吡啶的合成

有机合成领域的技术人员可使用利用易于获得的试剂和起始物质的常规方法来制备本发明化合物。可使用以下合成流程来制备本发明的代表性化合物。熟练专业人员将了解如何利用这些方法步骤的变化形式，其自身在所属技术领域众所周知。在以下反应流程中， R_1 至 R_{17} 选自上文所定义的基团。

1H-吡啶 **1** 可在 -40°C 到 100°C 下在惰性溶剂（诸如 THF、二噁烷、吡啶、DMF、NMP

或 DMSO) 中在碱 (诸如 K_2CO_3 、 CS_2CO_3 、KOH 或 NaH) 存在下经取代苄基卤烷基化。所得硝基中间体 **2** 可在 $0^\circ C$ 到 $40^\circ C$ 的温度下在肼和乙醇的混合物中经 Raney® 镍处理后还原为苯胺 **3**。化合物 **3** 的游离 NH_2 经式 R_5-NCO 的异氰酸酯处理得到尿素 **4**。化合物 **3** 也可在 $0^\circ C$ 到 $40^\circ C$ 的温度下在无溶剂 (诸如二氯甲烷) 中经磺酰氯 (优选烷基、芳基或杂芳基磺酰氯) 和碱 (诸如 N,N-二异丙基乙胺) 处理 0.5 小时到 24 小时转化为磺酰胺 **5**, 其中 R_4 为烷基、苯基或杂芳基。使用氢化钠作为碱, 磺酰胺 **5** 的 N-H 经烷基化剂 R_3 -卤 (R_3 -halo) 烷基化得到烷基化化合物 **6**。式 (I) 化合物的 R_3 、 R_4 和 R_5 基团的羧酸酯部分可在适合有机溶剂 (诸如甲醇、乙醇、二噁烷等) 中经水性氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾处理后转化为羧酸。可通过重结晶、研磨、制备型薄层色谱法、快速硅胶柱色谱法或高效液相色谱法来纯化最终产物。可以相同方式实现中间体的纯化。视情况通过添加酸或碱 (诸如氯化氢气体或盐酸) 产生盐。

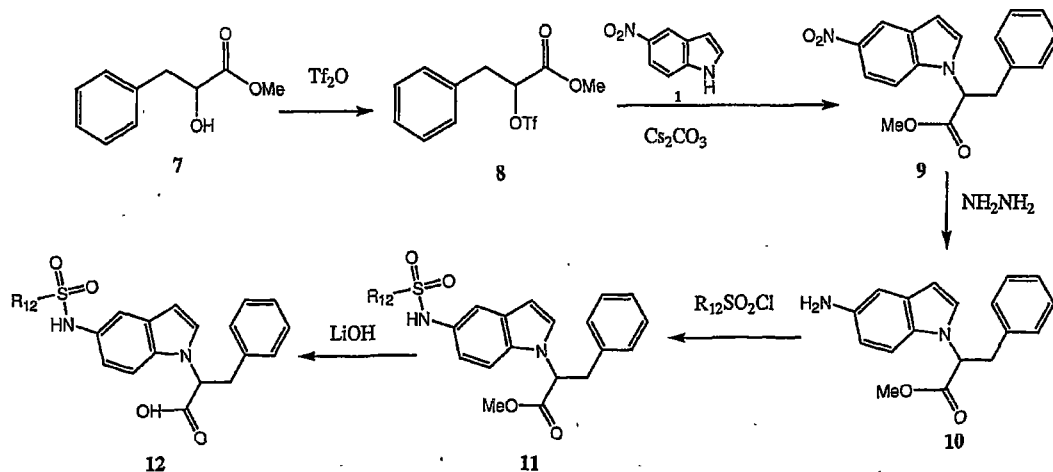
流程 1



也可易于由文献中所述或所属领域的技术人员已知的方法来制备 N-丙酸吲哚衍生物 **12**。使用标准文献程序将酯 **7** 转化为三氟甲磺酸酯 **8**。**8** 与吲哚 **1** 在 $0^\circ C$ 到 $40^\circ C$ 下在惰性溶剂 (诸如 DMF) 中在碱 (诸如 CS_2CO_3) 存在下反应得到烷基化吲哚 **9**。所得硝基中间体 **9** 可在 $0^\circ C$ 到 $40^\circ C$ 的温度下在肼和乙醇的混合物中经 Raney® 镍处理后还原为所需苯胺

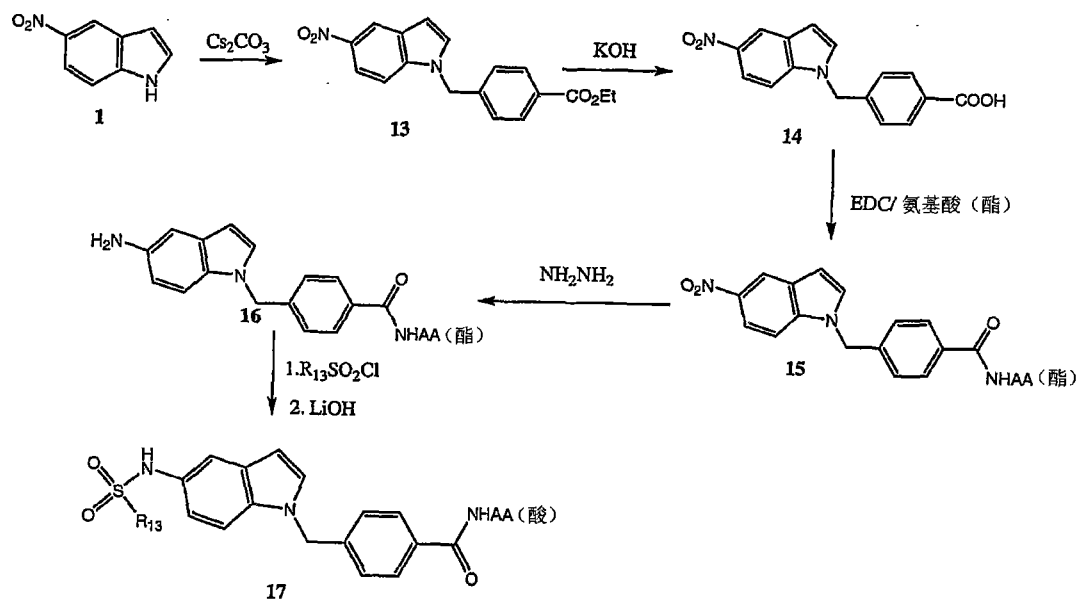
10. 苯胺 **10** 可如 **流程1** 中所述转化为吲哚磺酰胺衍生物 **12**。

流程2



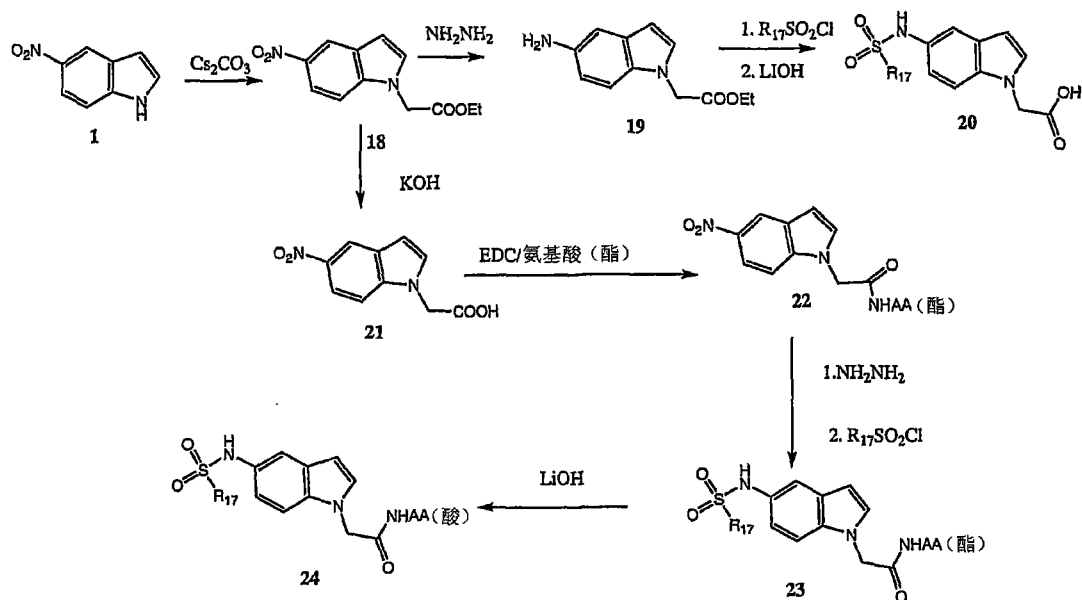
可通过例如以下合成流程 (**流程3**) 来制备衍生自酸 **14** 和氨基酸和其酯的单肽。由 **1** 进行烷基化和碱性水解来制备羧酸 **14**，将羧酸 **14** 与氨基酸 (酯) 的胺氮偶联，其中所述氨基酸 (酯) 意思是氨基酸的羧酸官能团经保护为酯。在此酰胺键形成过程中，1,3-二环己基碳化二亚胺、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺、二异丙基碳化二亚胺、1,1'-羰基二咪唑、6-氯-2,4-二甲氧基-1,3,5-三嗪等可用作偶联剂，并且三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等可用作碱。此时，使用二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、二噁烷等作为溶剂。如先前在 **流程1** 中所述，硝基还原、磺酰化且酯水解得到所需最终产物 **17**，其中 R_{13} 如上文所定义且 AA 为氨基酸。

流程3



根据流程 4，可易于制备某些式 (III) 的 N-乙酸吲哚化合物。使用碳酸铯作为碱，吲哚 1 经溴乙酸乙酯 N-烷基化得到烷基化化合物 18。如流程 1-3 中所述，烷基化吲哚 18 可转化为羧酸衍生物 20 或氨基酸衍生物 24。

流程 4



医药组合物

本发明提供作为药物的经取代吲哚。在一优选实施例中，经取代吲哚经调配为药物从而例如通过抑制个体的 PAI-1 活性来治疗与 PAI-1 活性增加相关的疾病。

一般来说，经取代吡啶可由用于投与治疗性药物的技术领域中的任何方法以医药组合物形式投与，所述方法包括经口、经颊、局部、全身（例如，透皮、鼻内或栓剂）或非经肠（例如，肌肉内、皮下或静脉内注射）。组合物可采用片剂、丸剂、胶囊、半固体、散剂、持续释放调配物、溶液、悬浮液、乳液、糖浆、酏剂、气雾剂或任何其它适当组合物的形式；并且包含至少一种本发明的化合物以及至少一种医药学上可接受的赋形剂。所属领域的一般技术人员众所周知适合的赋形剂，并且这些赋形剂和调配组合物的方法可见于以下标准参考文献中：诸如，Alfonso AR: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton PA, 1985。尤其用于可注射溶液的适合液体载剂包括水、盐水溶液、右旋糖水溶液和乙二醇类。在本发明的一些实施例中，适用于实施本发明的经取代吡啶可单独或与至少一种其它本发明化合物组合投与。适用于实施本发明的经取代吡啶也可与用于欲治疗疾病的至少一种其它常规治疗剂一起投与。

本发明的水性悬浮液可含有与适于制造水性悬浮液的赋形剂混合的经取代吡啶。这些赋形剂可包括悬浮剂，诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；和分散剂或润湿剂，诸如天然存在磷脂（例如，卵磷脂）、氧化烯（alkylene oxide）与脂肪酸的缩合产物（例如，聚氧乙烯硬脂酸酯（polyoxyethylene stearate））、氧化乙烯（ethylene oxide）与长链脂肪族醇的缩合产物（例如，十七碳乙烯氧基十六醇（heptadecaethylene oxycetanol））、氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物（例如，聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯）或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物（例如，聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯）。水性悬浮液也可含有一或多种防腐剂，诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯；一或多种着色剂；一或多种调味剂；和一或多种甜味剂，诸如蔗糖、阿斯巴甜糖（aspartame）或糖精。可调节调配物的渗透压。

可通过将经取代吡啶悬浮于植物油（诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油）或矿物油（诸如液体石蜡）或这些油的混合物中来调配油性悬浮液。油性悬浮液可含有增稠剂，诸如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。可添加诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖的甜味剂来提供可口的口服制剂。可通过添加诸如抗坏血酸的抗氧化剂来保存这些调配物。作为可注射油媒剂的实例，参见 Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997。本发明的医药调配物也可作为水包油乳液的形式。油相可为上述植物油或矿物油，或这些油的混合物。适合乳化剂包括天然存在树胶，诸如阿拉伯胶和黄芪胶；天然存在磷脂，诸如大豆卵磷脂；衍

生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，诸如脱水山梨糖醇单油酸酯；和这些偏酯与氧化乙烯的缩合产物，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液也可含有甜味剂和调味剂，如在调配糖浆和酞剂时。这些调配物也可含有镇痛剂、防腐剂或着色剂。

单独或与其它适合组分组合的所选化合物可制成欲通过吸入投与的气雾剂调配物（即，其可经“喷雾”）。气雾剂调配物可置于诸如二氯二氟甲烷、丙烷、氮气等加压可接受推进剂中。

适于非经肠投药（诸如，通过关节内（关节中）、静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内和皮下途径）的调配物包括水性和非水性、等渗无菌注射溶液，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使调配物与预期接受者的血液等渗的溶质；和水性和非水性无菌悬浮液，其可包含悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。可使用的可接受媒剂和溶剂为水和林格氏溶液（Ringer's solution）、等渗氯化钠。另外，无菌不挥发性油可通常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的，可使用包括合成单甘油酯或二甘油酯在内的任何温和的不挥发性油。另外，诸如油酸等脂肪酸可同样用于制备注射剂。这些溶液是无菌的且通常不含所不需要的物质。如果化合物可充分溶解，那么其可在使用或不使用适合有机溶剂（诸如丙二醇或聚乙二醇）的情况下直接溶解于生理盐水中。细粉状化合物的分散液可于水性淀粉或羧甲基纤维素钠溶液或适合油（诸如花生油）中制成。这些调配物可通过常规、众所周知的杀菌技术来杀菌。调配物可含有为接近生理条件所需的医药学上可接受的辅助物质，诸如 pH 值调节剂和缓冲剂、毒性调节剂，例如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。根据所选特定投药模式和患者的需要，这些调配物中经取代吡啶的浓度可广泛改变且将主要根据液体体积、粘度、体重等进行选择。对于静脉内投药来说，调配物可为无菌可注射制剂，诸如无菌可注射水性或油性悬浮液。可使用那些适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂根据已知技术来调配此悬浮液。无菌可注射制剂也可用于无毒非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，诸如 1,3-丁二醇溶液。推荐调配物可提供于单位剂量或多剂量密封容器（诸如安瓿和小瓶）中。

可由先前所述类型的无菌散剂、颗粒和片剂来制备注射溶液和悬浮液。

适用于实施本发明的经取代吡啶可经口投与。组合物中本发明化合物的量可视组合物类型、单位剂量大小、赋形剂种类和所属领域的一般技术人员众所周知的其它因素而广泛改变。一般来说，最终组合物可包括例如 0.000001 重量百分比（重量%）至 10 重量%的经取代吡啶，优选 0.00001 重量%至 1 重量%，其余物为赋形剂。

可使用所属技术领域众所周知的医药学上可接受的载剂以适于经口投药剂量来调

配用于经口投药的医药调配物。这些载剂能够使医药调配物以单位剂型调配为适于为患者摄取的片剂、丸剂、散剂、糖衣药丸、胶囊、液体、口含剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。适于经口投药的调配物可由以下各项组成：(a) 液体溶液，诸如悬浮于稀释剂（诸如水、盐水或 PEG 400）中的有效量的包装核酸；(b) 胶囊、药囊或片剂，各含有预定量的活性成分，如液体、固体、颗粒或明胶；(c) 于适当液体中的悬浮液；和 (d) 适合乳液。

可例如通过将本发明化合物与固体赋形剂组合，视情况研磨所得混合物，并在添加（必要时）适合其它化合物之后加工颗粒的混合物而得到片剂或糖衣药丸核，来获得用于口服用途的医药制剂。适合固体赋形剂为碳水化合物或蛋白质填充剂且包括（但不限于）糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；来自玉米、小麦、水稻、马铃薯或其它植物的淀粉；纤维素，诸如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠；及树胶，包括阿拉伯胶和黄芪胶；以及蛋白质，诸如明胶和胶原蛋白。必要时，可添加崩解剂或增溶剂，诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、褐藻酸或其盐（诸如海藻酸钠）。片剂形式可包含以下各物的一或多种：乳糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、磷酸钙、玉米淀粉、马铃薯淀粉、微晶纤维素、明胶、胶状二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸和其它赋形剂、着色剂、填充剂、粘合剂、稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂、调味剂、染料、崩解剂和医药学上相容的载剂。口含剂形式可包含于香料（例如蔗糖）中的活性成分；以及于惰性基质（诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶乳液、凝胶等）中包含活性成分的芳香熏剂，除活性成分之外，其还含有所属技术领域中的已知载剂。

本发明的经取代吡啶也可以用于直肠投药的栓剂形式投与。可通过将药物与适合无刺激性的赋形剂混合来制备这些调配物，所述赋形剂在平常温度下为固体、但在直肠温度下为液体且因此将在直肠中熔化而释放药物。这些物质为可可脂和聚乙二醇。

本发明化合物也可由鼻内、眼内、阴道内和直肠内途径投与，包括栓剂、吹入剂、散剂和气雾剂调配物（例如类固醇吸入剂，参见 Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35:1187-1193,1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75:107-111,1995）。

本发明的经取代吡啶可调配为敷药棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶冻、涂剂、散剂和气雾剂形式通过局部途径以透皮方式递送。

包裹物质也可与本发明化合物一起使用且术语“组合物”可包含呈具有或不具有其它载剂的调配物形式的活性成分与包裹物质。举例来说，本发明化合物也可以微球形式递送以在体内缓慢释放。在一个实施例中，微球可通过含药物微球（其经皮下缓慢释放）

的皮内注射投与（参见 Rao, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995）；以可生物降解和可注射凝胶调配物形式投与（例如参见 Gao, *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995）；或以用于经口投药的微球形式投与（例如参见 Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997）。透皮与皮内途径得到在数周或数月内的恒定递送。扁囊剂也可用于递送本发明的组合物（例如，抗动脉粥样硬化药物）。

在另一个实施例中，本发明化合物可通过使用与细胞膜融合或内吞的脂质体、即通过使用与脂质体连接或直接与寡核苷酸连接的配体（其与细胞的表面膜蛋白受体结合产生内吞作用）来递送。通过使用脂质体，尤其当脂质体表面携带对靶细胞具特异性的配体或以其它形式优先针对特定器官时，可将化合物活体内递送到靶细胞中。（例如参见 Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996；Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995；Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989）。

在其它情况下，优选制剂可为冻干粉末，其可含有（例如）以下任一者或全部：1 mM-50 mM 组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露糖醇，pH 值范围为 4.5 至 5.5，其在使用前与缓冲剂组合。

除经取代吡啶之外，本发明的医药组合物可视情况含有至少一种适用于治疗与 PAI-1 活性增加相关的疾病或病状的其它治疗剂。

医药组合物通常经调配为无菌、实质上等渗并且完全符合美国食品与药品管理局（U.S. Food and Drug Administration）的所有良好生产规范（Good Manufacturing Practice；GMP）规定。

给药方案

本发明提供使用经取代吡啶抑制个体的 PAI-1 活性来治疗与 PAI-1 活性增加相关的疾病和病状的方法。在本发明的一个示范性实施例中，熟练专业人员将由本发明化合物来治疗患有与 PAI-1 水平和/或活性升高相关的疾病的个体。

出于治疗目的，本文中所揭示的组合物或化合物可经长时间通过连续递送（例如，连续透皮、经粘膜或静脉内递送）以单次推注递送，或以重复投药方案（例如，每小时、每天或每周重复投药方案）投与个体。例如本发明的医药调配物可每天一或多次、每周 3 次或每周一次投与。在本发明的一个示范性实施例中，本发明的医药调配物是每天一次或两次经口投与。

在上下文中，治疗有效剂量的生物活性剂可包括在长治疗方案内的重复剂量，从而将产生临床上显著效果以减轻一或多种与 PAI-1 活性增加相关的症状或可检测病状。上

下文中有有效剂量的确定通常是基于动物模型研究、接着人类临床试验并且通过确定显著降低个体的靶向暴露症状或病状的发生率或严重性的有效剂量和投药方案来指导。在这方面上适合模型包括例如鼠科动物、大鼠、猪、猫科动物、非人类灵长类动物和所属技术领域已知的其它公认动物模型个体。或者，可使用活性外模型（例如，免疫学和组织病理学分析）来确定有效剂量。使用这些模型，通常仅需要一般计算和调整来确定适当浓度和剂量以投与治疗有效量的生物活性剂（例如，可有效经鼻内、可有效透皮、可有效经静脉内或可有效经肌肉内引起所需反应的量）。在替代性实施例，出于治疗性或诊断性目的，“有效量”或“治疗有效剂量”的生物活性剂将仅抑制或增强一或多种与如上所述的疾病或病状相关的所选生物活性。

生物活性剂的实际剂量当然将根据以下因素改变：诸如，暴露程度和个体的特殊状况（例如，个体的年龄、体型、健康、症状程度、易感性因素等）、投药时间和途径以及欲同时投与的其它药物或治疗。剂量方案可经调整以提供最佳预防性或治疗性反应。本文中的“治疗有效剂量”意思是产生投药所欲产生的效果的剂量。更具体来说，治疗有效剂量的本发明化合物优选减轻与 PAI-1 活性增加相关的疾病的症状、并发症或生物化学征象。确切剂量将视治疗目的而定且可使用已知技术由所属领域技术人员确定（例如参见 Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第 1-3 卷, 1992); Lloyd, 1999, *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*; and Pickar, 1999, *Dosage Calculations*)。治疗有效剂量也为活性剂的任何有毒或有害副作用在临床上小于治疗有益效果的剂量。应进一步注意到，对于每个特殊个体来说，应根据个体需要和投与或指导化合物投与的人员的专业判断随时间评估并调整具体给药方案。

在本发明的一个示范性实施例中，制备用于标准投药方案的化合物的单位剂型。以此方式，可易于在医师指导下将组合物再分为较小剂量。举例来说，单位剂量可制成包装散剂、小瓶或安瓿且优选为胶囊或片剂形式。根据患者的特殊需要，对于每天一次或多次投药来说，组合物的这些单位剂型中存在的活性化合物例如可以约 1 克至约 15 克或更多的量存在。通过用约 1 克的最小每日剂量开始治疗方案，可使用 PAI-1 的血液含量和患者的症状缓解分析来确定是否需要更大或更小剂量。本发明化合物的有效投药例如可以约 0.1 毫克/千克/天到约 1,000 毫克/千克/天的口服剂量提供。投药优选应为约 10 毫克/千克/天到约 600 毫克/千克/天、更优选约 25 毫克/千克/天到约 200 毫克/千克/天并且进一步更优选约 50 毫克/千克/天到约 100 毫克/千克/天。

在某些实施例中，本发明涉及式 1-3 化合物的前药。如本文中所用，术语“前药”意思是可在活体内由代谢方式（例如，通过水解）转化为式 1-3 化合物的化合物。所属

技术领域已知各种形式的前药，例如在以下文献中所论述：Bundgaard, (编), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder 等人. (编), *Methods in Enzymology*, 第 4 卷, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen 等人, (编). "Design and Application of Prodrugs, *Textbook of Drug Design and Development*, 第 5 章, 113-191 (1991); Bundgaard 等人, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 和以下等 (1988); 和 Higuchi 和 Stella (编) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975)。

试剂盒

包含经取代吡啶的药物在合适载剂中进行调配后，可置于适当容器中并加上标签以用于治疗 PAI-1 相关病症（例如白血病）。另外，也可将包含适用于治疗 PAI-1 相关病症的至少一种其它治疗剂的另一种药物置于容器中并加上标签以用于治疗所述疾病。或者，可将包含经取代吡啶和适用于治疗 PAI-1 相关病症的至少一种其它治疗剂的单一药物置于适当容器中并加上标签以用于治疗。对于包含经取代吡啶的药物和在单一药物中包含经取代吡啶和适用于治疗 PAI-1 相关病症的至少一种其它治疗剂的药物的投与来说，此标签应包括例如关于投药量、频率和方法的说明。类似地，对于容器中提供的多种药物的投与来说，此标记应包括例如关于各药物的投药量、频率和方法的说明。

实例

实例 1

3-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)磺酰基)苯甲酸

步骤 1: 在 0℃ 下在氮气氛下经 10 分钟以 4 等份向于 DMF (15 ml) 中的 5-硝基-1H-吡啶 (1.50 g, 9.26 mmol) 中添加氢化钠 (于矿物油中的 60% 分散液, 0.43 g, 10.3 mmol)。

将所得深红色混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟，随后整份添加 4-叔丁基苄基溴 (2.55 g, 13.88 mmol)。使所得黄色混合物升温到室温并搅拌 90 分钟总反应时间。将反应用 H₂O (5 ml) 中止且随后在盐水 (50 ml) 与 EtOAc (50 ml) 之间分溶。分离各层。将有机层用盐水 (4×15 ml) 萃取，经 MgSO₄ 干燥，过滤且在真空中浓缩得到呈黄色粉末状的 1-(4-叔丁基苄基)-5-硝基-1H-吡啶 (2.59 g, 91% 产率): MS (ESI) m/z 309。

步骤 2: 在周围温度下在氮气氛下向于 EtOH (35 ml) 中的 1-(4-叔丁基苄基)-5-硝基-1H-吡啶 (1.00 g, 3.24 mmol) 中添加肼 (2.0 g, 62.5 mmol) 和 Raney-Ni (0.20 g 于 H₂O 中的 50% 浆料)。将黄色混合物在 45℃ 下搅拌 1 小时。将混合物冷却到室温且经由硅藻土 (celite) 垫 (1×4.25 cm) 过滤。将所述垫用 EtOH (10 ml) 洗涤且在真空中浓缩，得

到深黄色粉末。梯度 SiO_2 色谱法 (己烷:EtOAc) 得到呈黄色粉末状的 1-(4-叔丁基苄基)-5-氨基-1H-吡啶 (0.87 g, 96%产率): MS (ESI) m/z 279。

步骤 3: 在 0°C 下在氮气氛围下将 3-氯磺酰基-苯甲酸 (0.80 g, 0.36 mmol) 整份添加到于丙酮 (25 ml) 中的 1-(4-叔丁基苄基)-5-氨基-1H-吡啶 (0.30 g, 1.08 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.25 g, 0.90 mmol) 中。将所得黄色溶液在 0°C 下搅拌 5 分钟且随后在室温下搅拌 3 小时。将反应用水 (2 ml) 中止且在真空中浓缩为棕色粉末。将粉末在 EtOAc (15 ml) 与饱和 NaHCO_3 (10 ml) 之间分溶。将所有有机层合并, 用水 (10 ml) 和盐水 (10 ml) 萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩, 得到棕色粉末。将此棕色粉末经历梯度 RP-HPLC ($\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$) 且分离出呈棕色粉末状的标题化合物 (0.36 g, 8.6%产率): MS (ESI) m/z 463, MS (ESI) m/z 461。

实例 2

{苯磺酰基-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-氨基}-乙酸甲酯

步骤 1: 在 0°C 下在氮气氛围下将苯磺酰氯 (0.56 g, 3.12 mmol) 整份添加到于 CH_2Cl_2 (20 ml) 中的 1-(4-叔丁基苄基)-5-氨基-1H-吡啶 (0.84 g, 3.02 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.43 g, 3.17 mmol) 中。将所得黄色溶液在 0°C 下搅拌 5 分钟且随后在室温下搅拌 2 小时。将反应用水 (2 ml) 中止且随后在真空中浓缩为棕色粉末。将粉末在 EtOAc (15 ml) 与饱和 NaHCO_3 (10 ml) 之间分溶。将所有有机层合并, 用水 (10 ml) 和盐水 (10 ml) 萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩为棕色粉末。梯度 SiO_2 色谱法 (己烷:EtOAc) 得到呈棕色粉末状的 N-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺 (1.18 g, 94%产率): MS (ESI) m/z 419, MS (ESI) m/z 417。

步骤 2: 在室温下在氮气氛围下向于 DMF (5 ml) 中的 N-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺 (0.20 g, 0.48 mmol) 中整份添加氢化钠 (于矿物油中的 60%分散液, 0.03 g, 0.72 mmol)。将所得棕色混合物搅拌 10 分钟, 随后添加溴乙酸甲酯 (0.19 g, 0.96 mmol)。在 90 分钟的总反应时间后, 用水 (2 ml) 中止反应。将棕色溶液在 EtOAc (15 ml) 与 H_2O (10 ml) 之间分溶并分离各层。用 EtOAc (5 ml) 萃取水层。将所有有机层合并, 用盐水 (3×10 ml) 萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩, 得到棕色粉末。梯度 SiO_2 色谱法 (己烷:EtOAc) 得到呈浅红色粉末状的 {苯磺酰基-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-氨基}-乙酸甲酯 (0.18 g, 72%产率): MS (ESI) m/z 533。

步骤 3: 在室温下在实验室气氛下向于 THF (5 ml)、 H_2O (2.5 ml)、MeOH (2.5 ml) 中的 {苯磺酰基-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-氨基}-乙酸甲酯 (0.68 g, 1.39 mmol)

中添加氢氧化锂（0.3 g, 7.14 mmol, 溶解于 H₂O（1 ml）中）。将所得红色溶液在 45℃ 下搅拌 3 小时且随后在真空中浓缩以移除有机溶剂，随后形成粉红色沉淀物。将此粉红色混合物用乙酸（1 ml, pH > 2）处理，静置 10 分钟并过滤，得到呈粉红色粉末状的标题化合物（0.62 g, 94%产率）。MS (ESI) m/z 477, MS (ESI) m/z 475。

实例 3

4-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基](苯基磺酰基)氨基)甲基)苯甲酸

遵循实例 2 步骤 3 的程序由 4-([1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基]-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 553, MS (ESI) m/z 551。

实例 4

4-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)磺酰基)苯甲酸

遵循实例 1 步骤 3 的程序由 1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡啶-5-基胺制备标题化合物：MS (ESI) m/z 463, MS (ESI) m/z 461。

实例 5

N-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)羰基)-L-苯丙氨酸

将 1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-胺（0.233 g, 0.84 mmol）和 2-异氰酸基-3-苯基-丙酸乙酯（0.10 g, 0.8 mmol）于 10 mL 二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌整夜。将反应混合物浓缩且溶解于 2:1:1 THF/MeOH/水（10 ml）中。添加单水合氢氧化锂（0.30 g, 7.1 mmol）且将混合物在室温下搅拌整夜。移除大部分有机溶剂且用冰醋酸使反应混合物成酸性（pH 6）。收集固体且由半制备型 HPLC 纯化（柱：Phenomenex C18 Luna 21.6 mm×60 mm, 5 μM；溶剂 A：水（0.1% TFA 缓冲液）；溶剂 B：乙腈（0.1% TFA 缓冲液）；溶剂梯度：时间 0：0% B；10 分钟：100% B；保持 100% B 5 分钟。流动速率：22.5 mL/min）。根据 UV 吸收收集产物且浓缩得到呈灰白色固体状的标题化合物（0.15 g, 40%）：MS (ESI) m/z 470；MS (ESI) m/z 468。

实例 6

3-([1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-基]氨基)羰基)氨基)苯甲酸

遵循实例 5 的程序由 1-(4-叔丁基苄基)-1H-吡啶-5-胺和 3-异氰酸基-苯甲酸乙酯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 442。

实例 7

[4-([5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基)苯氧基]乙酸

步骤 1：遵循实例 2 步骤 1 的程序由[4-(5-氨基-吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-乙酸甲酯制

备{4-[5-(联苯-4-磺酰基氨基)-吡啶-1-基甲基]-苯氧基}-乙酸甲酯。遵循实例2步骤3的程序由{4-[5-(联苯-4-磺酰基氨基)-吡啶-1-基甲基]-苯氧基}-乙酸甲酯制备标题化合物: MS (ESI) m/z 513, MS (ESI) m/z 511。

实例8

{4-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基]苯氧基}乙酸

遵循实例2步骤1的程序由[4-(5-氨基-吡啶-1-基甲基)-苯氧基]-乙酸甲酯制备{4-[5-(4-叔丁基-苯磺酰基氨基)-吡啶-1-基甲基]-苯氧基}-乙酸甲酯。遵循实例2步骤3的程序由{4-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基]苯氧基}乙酸甲酯制备标题化合物: MS (ESI) m/z 493, MS (ESI) m/z 491。

实例9

3-苯基-2-[5-[(4-(三氟甲氧基)苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基]丙酸

步骤1: 在室温下在 CaSO_4 管下将氯化氢气体鼓入2-羟基-3-苯基-丙酸(6.0 g, 36.10 mmol)于 MeOH (250 ml) 中的溶液中20分钟。将所得无色溶液搅拌7小时且在真空中浓缩, 得到呈棕色糖浆状的2-羟基-3-苯基-丙酸甲酯(6.36 g, 98%产率): MS (ESI) m/z 181。

步骤2: 在 -78°C 下在氮气氛下向于无水 CHCl_3 (75 ml) 中的2-羟基-3-苯基-丙酸甲酯(6.36 g, 35.32 mmol)中添加三乙胺(4.29 g, 42.38 mmol)和三氟甲烷磺酰酐(10.96 g, 38.85 mmol)。将所得黄色溶液在 -78°C 下搅拌5分钟, 随后移除冷却浴且使其升温到室温。在2.5小时的总反应时间后, 依次用 H_2O (50 ml) 和 1 N HCl (150 ml) 来中止反应。用饱和 NaHCO_3 (100 ml)、 H_2O (75 ml)、盐水 (50 ml) 进行有机层的萃取、分离和进一步萃取。将萃取物经 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩, 得到呈棕色糖浆状的3-苯基-2-三氟甲烷磺酰氧基-丙酸甲酯(10.96 g, 98%产率): MS (ESI) m/z 313。

步骤3: 在周围温度下在氮气氛下向于丙酮(200 ml)中的5-硝基-1H-吡啶(5.18 g, 31.93 mmol)中添加碳酸铯(21.80 g, 67.06 mmol), 接着添加3-苯基-2-三氟甲烷磺酰氧基-丙酸甲酯(10.96 g, 35.13 mmol)。将所得深红色混合物搅拌5小时, 在真空中浓缩为棕色粉末, 随后将其在 H_2O (100 ml) 与 EtOAc (300 ml) 之间分溶。将所有有机层合并, 用盐水(250 ml)萃取, 经 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空中浓缩。梯度 SiO_2 色谱法(己烷:EtOAc)得到呈不透明糖浆状的2-(5-硝基-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸甲酯(5.91 g, 57%产率): MS (ESI) m/z 325, MS (ESI) m/z 323。

步骤4: 遵循实例1步骤2的程序由2-(5-硝基-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸甲酯制备2-(5-氨基-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸酞肼: MS (ESI) m/z 295, MS (ESI) m/z 293。

步骤 5: 用 4-三氟甲氧基-苯磺酰氯代替苯磺酰氯遵循实例 2 步骤 1 的程序由 2-(5-氨基-吡啶-1-基)-3-苯基-丙酸酰肼制备 N-[1-(1-肼基羰基-2-苯基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺: MS (ESI) m/z 519, MS (ESI) m/z 517。

步骤 6: 在周围温度下在实验室气氛下向于乙酸中的 N-[1-(1-肼基羰基-2-苯基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺 (0.07 g, 0.13 mmol) 添加浓盐酸 (1 ml), 随后盖上反应容器。将深红色混合物在 80°C 下加热 15 分钟 (将所述容器周期性打开, 随后再盖上以释放在容器中形成的压力)。将反应物冷却到周围温度且在真空中浓缩为深红色粉末。将粗产物经历梯度 RP-HPLC (H₂O:CH₃CN) 且分离出呈红色粉末状的标题化合物 (0.06 g, 91% 产率): MS (ESI) m/z 505, MS (ESI) m/z 503。

实例 10

N-[4-((5-((苯基磺酰基)氨基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酰基)-L-苯丙氨酸

步骤 1: 除用碳酸铯代替氢化钠且用 4-溴甲基-苯甲酸甲酯代替 4-叔丁基苄基溴之外, 遵循实例 1 步骤 1 由 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯制备 4-(5-硝基-吡啶-1-基甲基)-苯甲酸甲酯。MS (ESI) m/z 311。

步骤 2: 通过 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸甲酯的 NaOH 水解来制备 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸: MS (ESI) m/z 295。

步骤 3: 将 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸 (1.78 g, 6.0 mmol)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (1.15 g, 6.0 mmol)、水合 1-羟基苯并三唑 (0.81 g, 6.0 mmol) 和 L-苯丙氨酸乙酯盐酸盐 (1.38 g, 6.0 mmol) 的混合物在 CH₂Cl₂ (150 ml) 中搅拌。添加 N-甲基吗啉 (3.03 g, 30 mmol) 且将混合物在室温下搅拌 15 小时。随后用 0.05 N HCl 和水洗涤混合物。将所得溶液经 MgSO₄ 干燥且浓缩, 得到呈灰白色固体状的 N-{4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基}-L-苯丙氨酸乙酯 (2.55 g, 90%): MS (ESI) m/z 472; MS (ESI) m/z 470。

步骤 4: 将远远过量的 Raney® 镍逐份添加到 N-{4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基}-L-苯丙氨酸乙酯 (2.36 g, 5 mmol) 和肼 (1.2 mL, 38 mmol) 于 100 mL 乙醇和 15 mL THF 中的搅拌溶液中。在室温下搅拌 2 小时后, 随后通过经由短 Celite® 521 垫过滤来移除催化剂。将滤液浓缩, 得到呈灰白色固体状的 N-{4-[(5-氨基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基}苯丙氨酸乙酯: MS (ESI) m/z 442。

步骤 5: 用苯磺酰氯处理 N-{4-[(5-氨基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基}苯丙氨酸乙酯, 接着如实例 1 的程序中所述进行 LiOH 水解得到标题化合物: MS (ESI) m/z 554; MS (ESI)

m/z 552。

实例 11

N-(4-([5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基)-L-苯丙氨酸

遵循实例 10 的程序由 N-{4-[(5-氨基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基}苯丙氨酸乙酯和 4-三氟甲氧基苯基磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 638；MS (ESI) m/z 636。

实例 12

N-[4-([5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基]-L-苯丙氨酸

遵循实例 10 的程序由 N-{4-[(5-氨基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基}苯丙氨酸乙酯和联苯基 4-磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 630；MS (ESI) m/z 628。

实例 13

N-[4-([5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基]-L-苯丙氨酸

遵循实例 10 的程序由 N-{4-[(5-氨基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基}苯丙氨酸乙酯和 4-叔丁基苯基磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 610；MS (ESI) m/z 608。

实例 14

N-(4-([5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基)-β-丙氨酸

遵循实例 10 的程序由 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸、β-丙氨酸乙酯盐酸盐和 4-三氟甲氧基苯基磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 562；MS (ESI) m/z 560。

实例 15

N-[4-([5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基]-β-丙氨酸

遵循实例 10 的程序由 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸、β-丙氨酸乙酯盐酸盐和联苯基 4-磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 554；MS (ESI) m/z 552。

实例 16

N-[4-([5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基]-β-丙氨酸

遵循实例 10 的程序由 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸、β-丙氨酸乙酯盐酸盐和 4-叔丁基苯基磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 534；MS (ESI) m/z 532。

实例 17

1-[4-([5-[(3,4-二氯苯基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酰基]哌啶-4-甲酸

遵循实例 10 的程序由 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸、3-哌啶甲酸乙酯 (ethyl

nipecotate) 和 3,4-二氯苯基磺酰氯制备标题化合物: MS (ESI) m/z 586; MS (ESI) m/z 584。

实例 18

1-[4-((5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酰基]哌啶-4-甲酸

遵循实例 10 的程序由 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸、3-哌啶甲酸乙酯和联苯基 4-磺酰氯制备标题化合物: MS (ESI) m/z 594; MS (ESI) m/z 592。

实例 19

1-{4-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]甲基}苯甲酰基}哌啶-4-甲酸

遵循实例 10 的程序由 4-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)甲基]苯甲酸、3-哌啶甲酸乙酯和 4-叔丁基苯基磺酰氯制备标题化合物: MS (ESI) m/z 574; MS (ESI) m/z 572。

实例 20

{5-[(1,1'-联苯基-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸

MS (ESI) m/z 407; MS (ESI) m/z 405

步骤 1: 将 5-硝基吡啶 (3.24 g, 20 mmol)、溴乙酸甲酯 (3.36 g, 22 mmol)、碳酸铯 (32.58 g, 100 mmol) 于 150 mL DMF 中的混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物倾入水中, 收集固体并干燥, 得到呈浅黄色固体状的(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯: MS (ESI) m/z 235。

步骤 2: 按照实例 1 和实例 3 中所述的程序由(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯制备标题化合物: MS (ESI) m/z 407; MS (ESI) m/z 405

实例 21

N-((5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基)乙酰基)-L-苯丙氨酸

步骤 1: 通过 KOH 水解由(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯制备(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸: MS (ESI) m/z 219。

步骤 2: 遵循实例 10 步骤 3 的程序由(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸和 L-苯丙氨酸乙酯制备 N-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酰基]-L-苯丙氨酸乙酯: MS (ESI) m/z 396; MS (ESI) m/z 394。

步骤 3: 遵循实例 10 步骤 4 和步骤 5 的程序由 N-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酰基]-L-苯丙氨酸乙酯和联苯基-4-磺酰氯制备标题化合物: MS (ESI) m/z 554; MS (ESI) m/z 552

实例 22

N-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]乙酰基]-L-苯丙氨酸

遵循实例 10 步骤 4 和步骤 5 的程序由 N-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酰基]-L-苯丙氨酸

乙酯和 4-叔丁基苯基磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 534；MS (ESI) m/z 532。

实例 23

N-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-亮氨酸

步骤 1：遵循实例 10 步骤 3 的程序由(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸和 L-亮氨酸乙酯制备 N-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酰基]-L-亮氨酸甲酯：MS (ESI) m/z 348；MS (ESI) m/z 346。

步骤 2：遵循实例 10 步骤 4 和步骤 5 的程序由 N-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酰基]-L-亮氨酸甲酯和联苯基-4-磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 520；MS (ESI) m/z 518。

实例 24

N-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]乙酰基]-L-亮氨酸

遵循实例 10 步骤 4 和步骤 5 的程序由 N-[(5-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酰基]-L-亮氨酸甲酯和 4-叔丁基苯基磺酰氯制备标题化合物：MS (ESI) m/z 500；MS (ESI) m/z 498。

实例 25

N-[(5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基)-1H-吡啶-1-基]乙酰基]-L-苯丙氨酸

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 562。

实例 26

N-({5-[(喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)-L-苯丙氨酸

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 529。

实例 27

N-[(5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基)-1H-吡啶-1-基]乙酰基]-L-亮氨酸

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 528。

实例 28

1-[(5-([4-(三氟甲氧基)苯基]磺酰基)氨基)-1H-吡啶-1-基]乙酰基}哌啶-4-甲酸

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 526。

实例 29

1-({5-[(喹啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)哌啶-4-甲酸

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 493。

实例 30

1-({5-[(1,1'-联苯-4-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酰基)哌啶-4-甲酸

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 518。

实例 31

1-[(5-[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基]乙酰基]哌啶-4-甲酸

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 498。

实例 32**N-[1-(1-苄基-2-胍基-2-氧代乙基)-1H-吡啶-5-基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺**

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 519。

实例 33**N-([5-[(噻啉-8-基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基]乙酰基)-L-亮氨酸**

遵循实例 10 的程序制备标题化合物。MS (ESI) m/z 495。

实例 34**关于 PAI-1 抑制作用的初级筛选**

由以下实验程序测定本发明化合物抑制纤溶酶原活化因子抑制剂-1 的能力：

将测试化合物以 10 mM 的最终浓度溶解于 DMSO 中，随后以生理学缓冲剂稀释 100 倍。通过将测试化合物（1-100 μ M 最终浓度，最大 DMSO 浓度为 0.2%）添加于含有 140 nM 重组人纤溶酶原活化因子抑制剂-1（PAI-1；*Molecular Innovations, Royal Oak, MI*）的 pH 6.6 缓冲液中来开始抑制分析。在室温下培育 1 小时后，添加 70 nM 重组人组织纤溶酶原活化因子（tPA），且将测试化合物、PAI-1 和 tPA 的组合再培育 30 分钟。在第二次培育之后，添加 Spectrozyme-tPA（*American Diagnostica, Greenwich, CT*）（tPA 的发色底物）且在 0 分钟和 60 分钟时在 405 nm 下读取吸光度。相对 PAI-1 抑制作用等于在测试化合物和 PAI-1 存在下的残余 tPA 活性。对照治疗包括所用摩尔比率（2:1）下 PAI-1 对 tPA 的完全抑制作用，且单独测试化合物对 tPA 不存在任何影响。

在 25 μ M 下实例 1-24 的化合物对纤溶酶原活化因子抑制剂-1 的抑制作用在 6%到 78%抑制作用的范围内。测试其余一些化合物且一些显示在 25 μ M 下无抑制活性。然而，当在较高含量（诸如 100 μ M）下使用时，预期实例 25 到 33 显示抑制活性。

尽管前述本发明已出于清晰理解的目的借助实例进行详细描述，但技术人员将显而易见本发明所包括的某些改变和修正且可在不具有不当实验的情况下在随附权利要求的范围内实施，其为说明目的而呈现，而非限制性的。

上文所引用的所有公开案和专利文件出于所有目的以引用的方式全部并入本文中，所引用的程度如各自个别表示的程度一样。